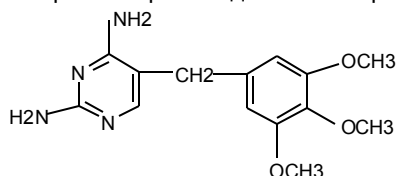


Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(4'-метоксипіримідиніл-2')-етилен (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи: подвійних зв'язків гетероциклічного ядра, груп С=О у складі ефірних фрагментів, етиленового зв'язку та при електронегативному впливі на молекулу з боку атомів фтору.

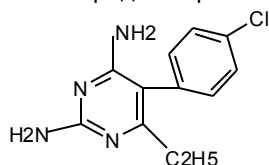
Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(4'-метоксипіримідиніл-2')-етилен в літературі не описано, але різноманітні синтези нових похідних піримідину дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

Триметоприм - відомий бактерицидний засіб, який синтезовано на основі молекули піримідину [1,2]:



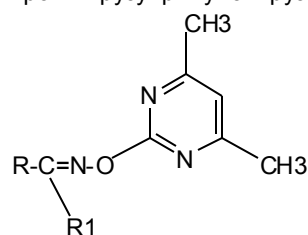
5-(3,4,5-триметоксibenзил)піримідину-2,4-діамін
(триметоприм)

Хлоридин - протималарійний засіб за хімічною будовою є, також, похідним піримідину [1]:



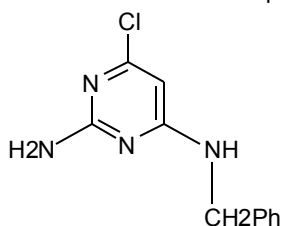
2,4-діаміно-5-пара-хлорфеніл-6-етилпіримідин
(хлоридин)

Авторами роботи [3] знайдено, що продукти взаємодії заміщених хлорпіримідинів з натрієвими солями оксимів аліфатичних або аліциклічних кетонів - О-піримідиніл-кетоксими мають антивірусну активність, а саме проти вірусу грипу та вірусу венесуельського енцефаломієліту у тварин:

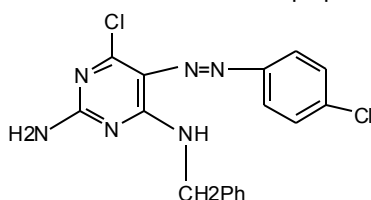


R=CH₃, -(CH₂)₄-; R₁=C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, iso-C₄H₉, C₆H₁₃

З моменту відкриття противірусного препарату Ацикловір (ACV), який особливо ефективний у відношенні вірусів герпесу [1, 4], велика кількість структурних аналогів молекули була синтезована на основі нових похідних піримідину, які використовувалися у якості реагентів для отримання кінцевого продукту реакції, наприклад, 2-аміно-4-бензиламіно-6-хлорпіримідин та 2-аміно-4-бензиламіно-5-(пара-хлорфенілазо)-6-хлорпіримідин [5]:



2-аміно-4-бензиламіно-6-хлорпіримідин



2-аміно-4-бензиламіно-5-(пара-хлорфенілазо)-
6-хлорпіримідин

Введення фтор(галоген) вмісних фармакофорів до складу аліфатичних або циклічних (насичених та ненасичених) молекул призводить до підвищення розчинності цих сполук в ліпідах та робить лікарські засоби, які створені на основі даних сполук, ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [6, 7].

Авторами роботи [8] 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 [9] 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 послідуною обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором.

Раніше, як описано в роботі [10], 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.

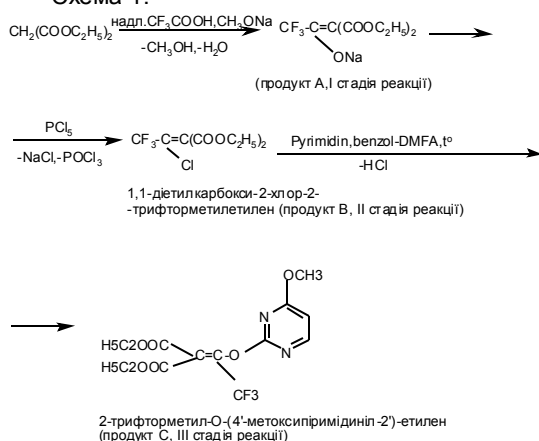
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(4'-метоксипіримідиніл-2'')-етилен синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також вивчення можливості проходження хімічних реакцій між піримідинами (або урацилами) та іншими фторвмісними реагентами, наприклад, з новим хімічно активним реагентом 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом.

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(4'-метоксипіримідиніл-2'')-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-О-(4'-метоксипіримідиніл-2'')-етилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 2-гідрокси-4-метоксипіримідином, 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 (бензол - диметилформамід).

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 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} , а $\text{C}=\text{O}$ в області 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 2.162м.д., який відповідає шести протонам двох груп $-\text{CH}_3$ складноефірних фрагментів молекули, мультиплету при 3.600-3.635м.д. чотирьох протонів в фрагментах $-\text{OCH}_3$ складноефірних груп молекули, синглету три 3.790м.д. трьох протонів групи $-\text{OCH}_3$, синглетів при 4.729м.д. та 5.890м.д. протонів при $-\text{C}_{(5)}\text{H}$ та $-\text{C}_{(6)}\text{H}$ 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 2-трифторметил-О-(4'-метоксипіримідиніл-2'')-етилен.

Приготування розчину №1 (І Стадія реакції).

6.13г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють в 250мл метанолу безводного, додають краплями через діляльну лійку 43.0г діетилового ефіру маленової кислоти (40мл, 0.268 моль) 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 (ІІ 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 $^{\circ}\text{C}$ (25мм рт.ст.), n_D^{25} 1,3010.

Приготування розчину №3 (ІІІ Стадія реакції).

0.45г (0.00356 моль) 2-гідрокси-4-метоксипіримідину розчиненого в суміші 30мл диметилформаміду безводного та 10мл бензолу безводного додають краплями до 1г (0.00356 моль) продукту В при перемішуванні

реакційної суміші та нагріванні до 60-70°C. Кип'ятять суміш протягом 15 годин, фільтрують гарячий розчин, випарюють.

Залишок - білий кристалічний осад (продукт С).

Практичний вихід 0.56г (42.4%). Т. пл. 204-206°C.

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

Спектр ПМР синтезованої сполуки записували на приладах "Bruker WP-20CP (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132МГц у виді розчину ДМСО-D₆, (внутрішній стандарт ТМС).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинах Silufol-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 - білий кристалічний осад.

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

В ІЧ - спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків -CF₃ в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295см⁻¹, -OCH₃ та -OC₂H₅ в області 1050-1150см⁻¹. Частоти подвійних зв'язків C=C знаходяться в області 1315, 1600см⁻¹, а -C=O в області 1735см⁻¹. Положення смуг γ_{C-C} гетероциклу ідентифіковано в області 1300-1600см⁻¹ γ_{C-H} області 3010-3080см⁻¹, а також сигнали в характерній області δ_{CH} при 600-800см⁻¹.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп -CH₃ складноефірних фрагментів молекули у вигляді триплету при 2.162м.д., чотирьох протонів в фрагментах -OCH₂ складноефірних груп молекули у вигляді мультиплету при 3.600-3.635м.д., трьох протонів групи -OCH₃ у вигляді синглету при 3.790м.д., протонів при -C₍₅₎H та -C₍₆₎H у вигляді синглетів при 4.729м.д. та 5.890м.д. відповідно.

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

Таблиця 1.

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки.

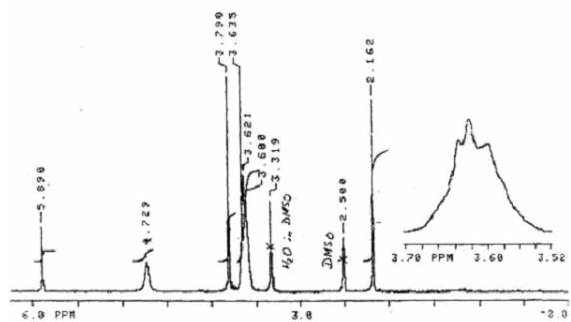
Знайдено, у% С Н F	Брутто-формула	Обчислено, у% С Н F	ІЧ-спектр (КВг), см ⁻¹ γ C-Hal, Alk, Heterocycl., C=O, C=C.	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ ТМС), δ , м.д.(J, Гц)
46,08; 4,56; 16,01	C ₁₄ H ₁₅ O ₆ N ₂ F ₃	46,16; 4,15; 15,64	400, 415, 470, 560 (CF ₃), 600-800 (Heterocycl.), 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF ₃), 1050-1150 (OCH ₃), (OC ₂ H ₅), 1300-1600 (Heterocycl.), 1315, 1600 (C=C), 1735 (C=O), 3010-3080 (Heterocycl.).	2.162 (6H, т., J ³ _{H,H} 7.2Гц, 2CH ₃), 3.600-3.635 (4H, м., J ³ _{H,H} 7.2Гц, J ² _{H,H} 3.6Гц, 2OCH ₂), 3.790 (3H, с, OCH ₃), 4.729 (1H, с, C ₍₅₎ H (Heterocycl.)), 5.890 (1H, с, C ₍₆₎ H (Heterocycl.)).

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(4'-метоксипіримідиніл-2')-етилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

На фігурі зображено ПМР-спектр сполуки.

Література:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. -15-е изд.-М.: ООО «Издательство Новая Волна» -2006. -С.833, 875, 900.
2. Фармацевтична хімія.// За загальною ред. П.О.Безуглого. -Вінниця: Нова книга, 2006. -С.354-355.
3. Данагулян Г.Г., Баласанян Н.Г., Залинян М.Г., Топчян А.В., Терентьев П.Б.// ХГС -1997. -№7. -С.950-956.
4. Elion G.D., Furman P.A., Fyfe J.A., P.De Miranda, Beauchamp L., Schaeffer H.//J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1977. -74. -P.5716.
5. Marcos L. Sznaidman, L.M. Beauchamp //J' Heterocyclic. Chem. -1996. -33. -P.1605-1610.
6. Ягупольский Л.М.// Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988. -С.90-105.
7. Соединения фтора. Синтез и применение.// Под ред. Н. Исикава. - М.: Мир, 1990. -Гл.5. -С.183-265.
8. Герус И.И., Колычева М.Т., Ягупольский Ю.Л., Кухарь В.П.// ЖОрХ. - 1989. -Т.25, Вып.9. -С.2020-2021.
9. Крохтяк В.П., Ильченко А.Я.// ЖОрХ.-1980. -Т.16, Вып.8. -С.1694-1698.
10. 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.



Phi.