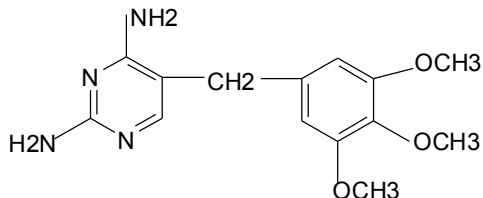


Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(4'-метоксипіримідиніл-2')-етилен (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої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

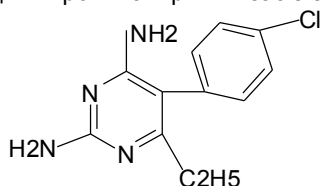
Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(4'-метоксипіримідиніл-2')-етилен в літературі не описано, але різноманітні синтези нових похідних піримідину дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

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



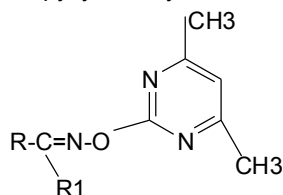
5-(3,4,5-триметоксибензил)піримідину-2,4-діамін
(триметоприм)

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



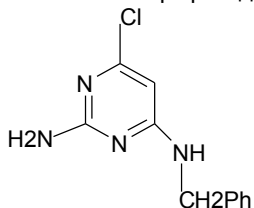
2,4-діаміно-5-пара-хлорфеніл-6-етилпіримідин
(хлоридин)

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:

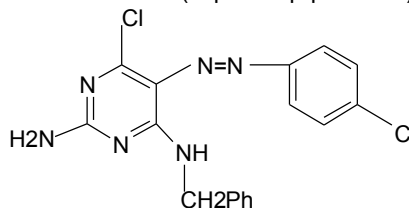


R=CH₃, -(CH₂)₄-; R₁=C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, iso-C₄H₉, C₆H₁₃

З моменту відкриття протівірусного 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 малондинітрилу 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 Плєса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

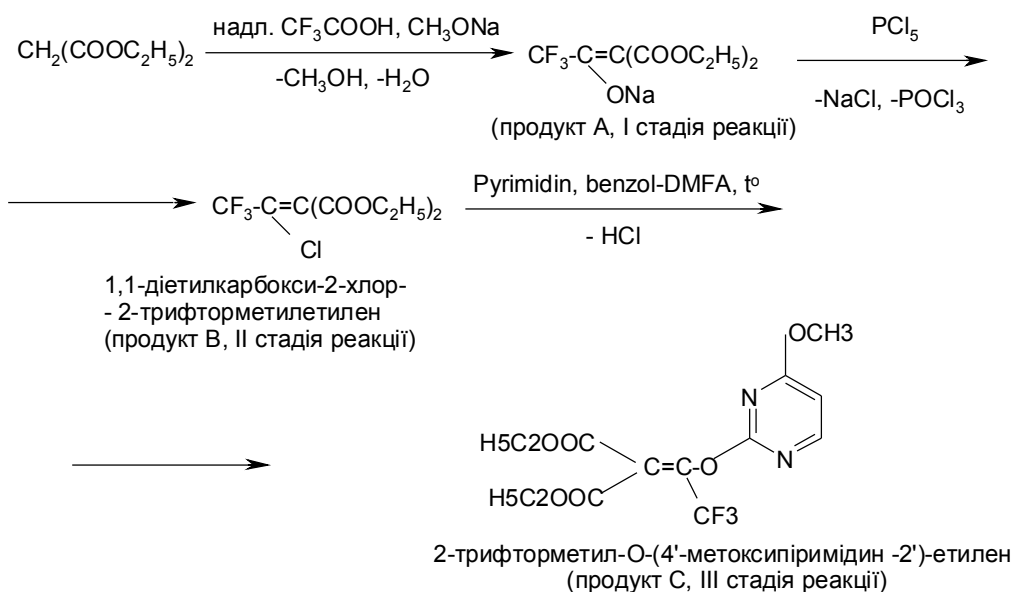
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(4'-метоксипіримідиніл-2'')-етилен синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також вивчення можливості проходження хімічних реакцій між піримідинами (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 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 задачу розробки способу отримання 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 послідовною обробкою продукту І стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані з нагріванням реакційної суміші (продукт В, II 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 $\gamma_{\text{C-C}}$ гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 cm^{-1} $\gamma_{\text{C-H}}$ 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 $-\text{CH}_3$ складноєфірних фрагментів молекули, мультиплету при 3.600-3.635м.д. чотирьох протонів в фрагментах $-\text{OCH}_2$ складноєфірних груп молекули, синглету при 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 фізіологічне активна.

Методика синтезу сполуки 2-трифторметил-О-(4'-метоксипіримідиніл-2'')-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 маленової 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 (0,0287моль) 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 дихлоретаном, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок - масло, яке очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Практичний вихід 6.31г (80%). Т.кип.56-59оС (25ммрт.ст.), n_D^{25} 1,3010.

Приготування розчину № 3 (III Стадія реакції).

0.45г (0.00356моль) 2-гідрокси-4-метоксипіримідину розчиненого в суміші 30мл диметилформаміду безводного та 10мл бензолу безводного додають краплями до 1г (0.00356моль) 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-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132МГц у виді розчину ДМСО-D₆, (внутрішній стандарт TMC).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Heпа", Germany). ТШХ 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 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, 1600 см⁻¹, а -C=O в області 1735 см⁻¹. Положення смуг γ_{C-C} гетероциклу ідентифіковано в області 1300-1600см⁻¹ γ_{C-H} в 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 -OCH₃ 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

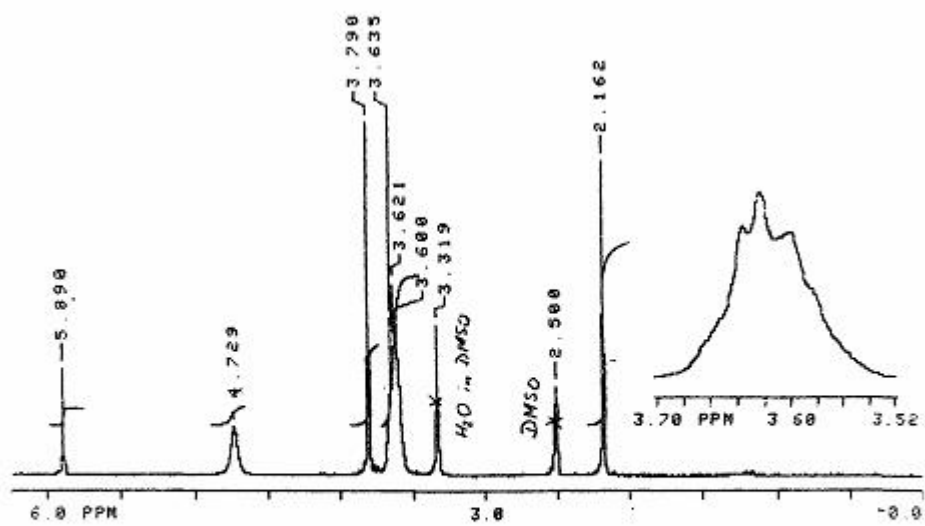
Знайдено, у % C H F	Брутто-формула	Обчислено, у % C H F	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ γ C-Hal, Alk, Heterocycl., C=O, C=C.	Спектр ПМР (,ДМСО-D ₆ TMC), δ, м.д. (J,Гц)
46,08;4,56;16,01	C ₁₄ H ₁₅ O ₆ N ₂ F ₃	46,16; 4,15; 15,64	400,415,470, 560 (CF ₃), 600-800 (Heterocycl.), 905, 995,1180,1230, 1295 (CF ₃), 1050-1150 (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 _{н,н} 7-2Гц, 2CH ₃), 3.600-3.635 (4H, м., J ³ _{н,н} 7.2 Гц, J ² _{н,н} 3.6 Гц, 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 розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(4'-метоксипіримідиніл-2')-етилена з потенційними фізіологічними властивостями, яка синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

На фігурі зображений ПМР – спектр сполуки.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-15-е изд.-М.: 000 «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., Толчян 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.I I J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.- 1977.- 74.- P. 5716.
5. Marcos L. Sznajdman, L.M. Beauchamp // J/ Heterocyclic. Chem.- 1996.-33.- P.1605-1610.
6. Ягупольский Л.М.// Ароматические и гетероциклические соединения с фторсо-держажими заместителями.- Киев: Наукова думка, 1988.-С.90-105.
7. Соединения фтора. Синтез и применение.// Под ред. И. 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-фторурцил). Деклараційний патент на корисну модель. 6893. C07D239/553, C07C21/18, 21/185, A61K33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С. 6893.



D113, DMSO-D6, VXR-300

ПМР - спектр сполуки