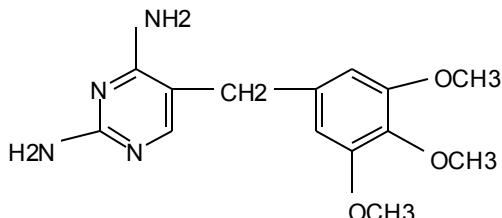


Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-амінопентеніл-піримідиніл-6')-етилен (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули 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.

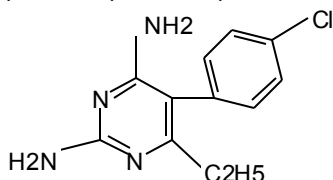
Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-амінопентеніл-піримідиніл-6')-етилен в літературі не описано, але різноманітні синтези нових похідних піримідину дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

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



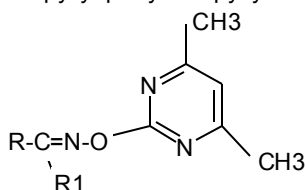
5-(3,4,5-триметоксибензил)піримідину-2,4-діамін
(триметоприм)

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



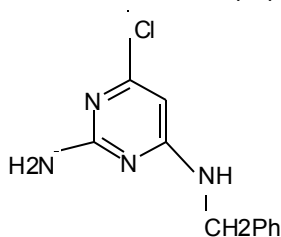
2,4-діаміно-5-пара-хлорфеніл-6-етилпіримідин
(хлоридин)

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:

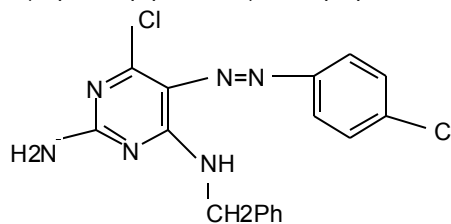


R=CH₃, -(CH₂)₄; R₁=C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, iso-C₄H₉, C₆H₁₃

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-хлорфенілазол)-
-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 -СР₂СНВrСl 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 послідовною 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 пістогенезу: Лімфосаркомі Плїса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

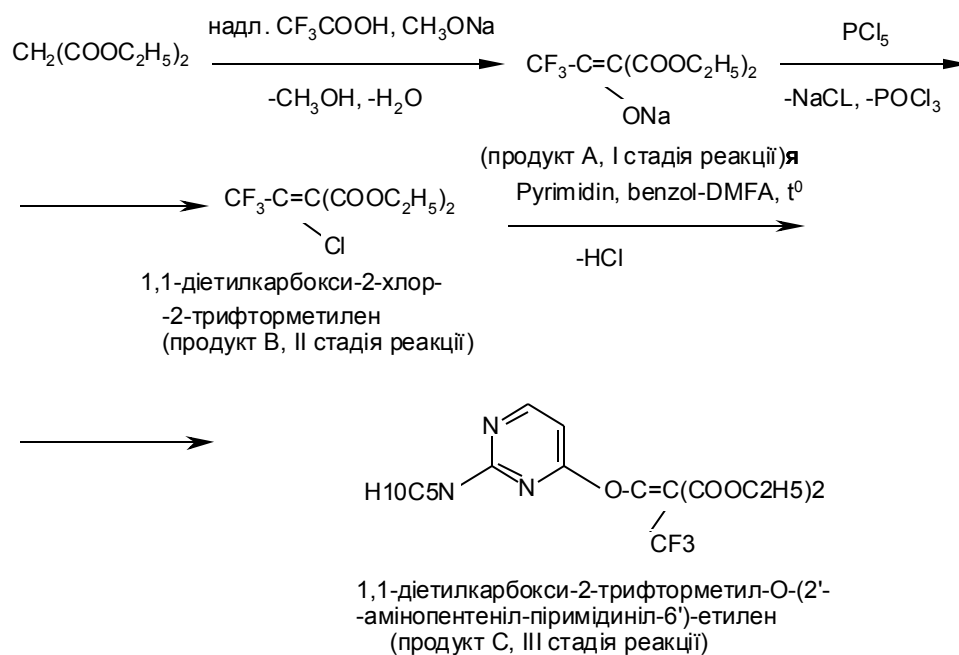
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-амінопентеніл-піримідиніл-6')-етилєн синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також вивчення можливості проходження хімічних реакцій між піримідинами (або урацилами) та іншими фторвмісними реагентами, наприклад, з новим хімічно активним реагентом 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилєтиленом.

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-амінопентеніл-піримідиніл-6')-етилєн поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, подвійний зв'язок, дві складноефірні групи, гетероциклічне ядро, заміщену аміногрупу і 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-(2'-амінопентеніл-піримідиніл-6')-етилєн з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 2-амінопентеніл-6-гідроксипіримідином, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилєтиленом, в молекулі якого атом хлору активовано двома діетилкарбокси-групами, в системі безводних розчинників (бензол-диметилформамід).

1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилєтєрєн синтезовано реакцією ацилювання діетилового ефіру малєоновї кислоти трифтороцєтєвої кислоти в присутності метилату натрію (продукт А) з послїдуючою обробкою продукту I стадїї реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретанї з нагрїванням реакційної сумїші (продукт В, II стадїї реакції) (схема 1):

Схема 1.



В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються смуги поглинання, які характерні для групи -CF₃, в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295см⁻¹, для груп -OCH₃ та -OC₂H₅ в області 1050-1150см⁻¹. Частоти подвійних зв'язків C=C знаходяться в області 1315, 1600см⁻¹, -C=O в області 1735см⁻¹. Деформаційні коливання γ_{C-N} дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280см⁻¹.

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

В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 2.263м.д., який відповідає шести протонам двох груп -CH₃ складноефірних фрагментів молекули, мультиплету при 3.051м.д. чотирьох протонів в фрагментах -OCH₃ складноефірних груп молекули, мультиплету при 3.569м.д. десяти протонів групи -NC₅H₁₀, синглетів при 4.394м.д. та 6.593м.д. протонів при -C₍₄₎H та -C₍₅₎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-О-(2'-аміно-пентеніл-піримідиніл-6')-етилєн.

Приготування розчину №1 (I Стадія реакції).

6.13г натрію металєвого (0,268моль) розчиняють в 250мл метанолу безводного, додають краплями через дїлїльну лїйку 43.0г діетилового ефіру малєоновї кислоти (40мл, 0.268моль) та 62.0г грифтороцєтєвої кислоти (40мл, 0.543моль) при перемїшуванні реакційної сумїші та нагрїванні. Кип'ятять сумїш протягом 6 годин, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок - скловидну масу білого кольору заливають діетилєвим 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. 56-59°C (25мм рт.ст.), n_D^{25} 1,3010.

Приготування розчину №3 (III Стадія реакції).

1.0г (0.0055моль) 2-амінопентеніл-6-гідроксипіримідину розчиненого в суміші 30мл диметилформаміду безводного та 70мл бензолу безводного додають краплями до 1.53г (0.0055моль) продукту В при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70°C. Кип'ятять суміш протягом 24 годин, фільтрують гарячий розчин, випарюють. Залишок - масло блідо-жовтого забарвлення заливають сумішшю розчинників: хлороформ - ефір діетиловий - гексан (2:2:0.5), після 2 діб масло кристалізується з утворенням мілкокристалічного осаду світло-жовтого забарвлення (продукт С). Практичний вихід 0.86г (37%). Т. пл. 180-183°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 ТМС).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", 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 - мілкокристалічний осад світло-жовтого забарвлення.

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. Деформаційні коливання γ_{C-N} спостерігаються у вигляді не характеристичних смуг слабкої інтенсивності в області 1230-1280см⁻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-N} 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 2.263м.д., чотирьох протонів в фрагментах -OCH₂ складноефірних груп молекули у вигляді мультиплету при 3.051м.д., десяти протонів групи -NC₅H₁₀ у вигляді мультиплету при 3.569м.д., протонів при -C₍₄₎H та -C₍₅₎H у вигляді синглетів при 4.394м.д. та 6.593м.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.

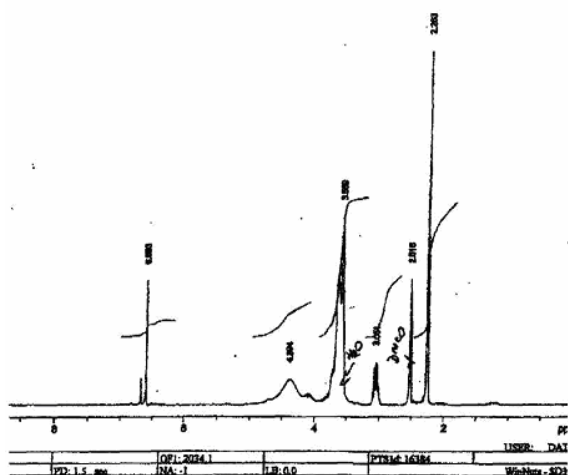
Знайдено, У % С Н F	Брутто- формула	Обчислено, У %, С Н F	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ γ_{C-Hal} , Alk, Heterocycl., Heterocycl.-NR, C=O, C=C.	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ ТМС), δ , м.д. J, Гц)
51,38 ;5,40; 14,0	C ₁₈ H ₂₂ O ₅ N ₃ F ₃	51,7; 5,31; 13,65	400, 415, 470, 560 (CF ₃), 600-800 (Hete- rocycl.), 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF ₃), 1050 -1150(OCH ₃). (OC ₂ H ₅), 1300- 1600 (Hete- rocycl.), 1230- 1280 (C-N), 1315,1600 (C=C), 1735 (C=O), 3010-3080 (Heterocycl.).	2.263 6H,т., J ³ _{H,H} 7.2Гц, 2CH ₃), 3.051 (4H, м., J ³ _{H,H} 7.2Гц, J ² _{H,H} 3.6 Гц, 2OCH ₂), 3.569 (10H,м., -NC ₅ H ₁₀), 4.394 (1H,с, C ₍₄₎ H (Hete- rocycl.)), 6.593 (1H,с.,C ₍₅₎ H (Heterocycl.)).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-аміно-пентеніл-піримідиніл-6')-етилена з потенційними фізіологічними властивостями, яка синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

На Фіг. зображений ПРМ- 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 фторсо-держащими 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.



Фіг.