

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 - $CF_2CHBrCl$ 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 Плєса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

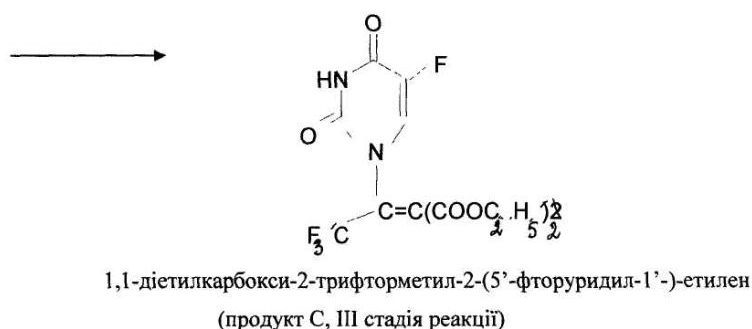
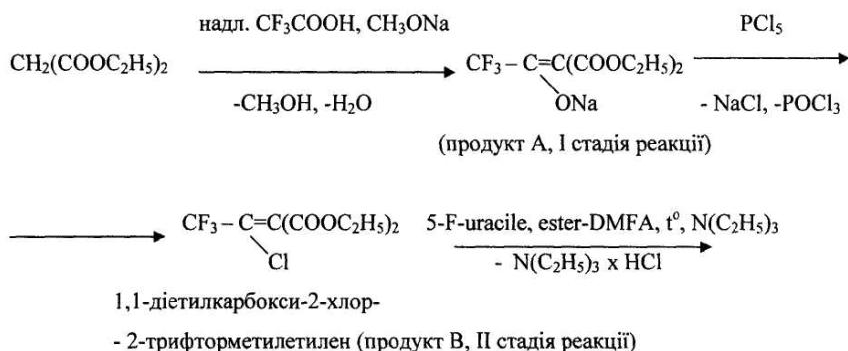
Даний модифікований метод синтезу перенесено нами на молекулу 5-фторурацилу з метою отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-фторуридил-1'-)-етилена з потенційними фізіологічними властивостями.

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, бром, 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-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 агента.

1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилен синтезовано реакцією ацилювання діетилового ефіру малонної кислоти трифтороцтовою кислотою в присутності метилату натрію (продукт А) з послідуною обробкою продукту I стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані з нагріванням реакційної суміші (продукт В, II стадія реакції) (схема):



В ІЧ - спектрі синтезованої сполуки спостерігаються смуги поглинання, які характерні для групи $-\text{CF}_3$ в області $400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295\text{см}^{-1}$, для груп $-\text{OCH}_3$ та $-\text{OC}_2\text{H}_5$ в області $1050 - 1150\text{см}^{-1}$. Частоти подвійних зв'язків $\text{C}=\text{C}$ знаходяться в області $1315, 1600\text{см}^{-1}$, $\text{C}=\text{O}$ в області $1710, 1715, 1735\text{см}^{-1}$.

Деформаційні коливання $\gamma_{\text{C-N}}$ дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області $1230 - 1280\text{см}^{-1}$. Положення смуг $\gamma_{\text{C-C}}$ гетероциклу спостерігається в області $1300-1600\text{см}^{-1}$, $\gamma_{\text{C-H}}$ в області $3010-3080\text{см}^{-1}$, а також сигнали в характерній області δ_{CH} при $600-800\text{см}^{-1}$.

В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 2.54м.д. , який відповідає шести протонам двох груп $-\text{CH}_3$ складноєфірних фрагментів молекули, мультиплету при $4.0 - 4.36\text{м.д.}$ чотирьох протонів в фрагментах $-\text{OCH}_2$ складноєфірних груп молекули, синглету при 7.76м.д. та 11.53м.д. протонів при $-\text{C}_6\text{H}$ та $-\text{N}_3\text{H}$, відповідно. (див. креслення).

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 1,1-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(5'-фторуридил-1'-)-етилен.

Приготування розчину №1 (I Стадія реакції).

6.13г натрію металевого (0,268моль) розчиняють в 250мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну ліжку 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. $56 - 59^\circ\text{C}$ (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 $60 - 70^\circ\text{C}$. 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'ятять, зливають гексан декантацією, заливають ацетон, осад блідо-рожевого забарвлення випадає із ацетону (продукт С). Практичний вихід 0.89г (31,5%). Т. пл. $250 - 253^\circ\text{C}$.

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_6 , (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 - 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 $-CF_3$ в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295 cm^{-1} , для груп $-OCH_3$ та $-OC_2H_5$ в області 1050 - 1150 cm^{-1} . Частоти подвійних зв'язків $C=C$ знаходяться в області 1315, 1600 cm^{-1} , $C=O$ в області 1710, 1715, 1735 cm^{-1} . Деформаційні коливання γ_{C-N} не характерні смуги слабкої інтенсивності в області 1230 - 1280 cm^{-1} .

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

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР - спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп $-CH_3$ складноєфірних фрагментів молекули у вигляді триплету при 2.54 м.д., чотирьох протонів в фрагментах $-OCH_3$ складноєфірних груп молекули у вигляді мультиплету при 4.0 - 4.36 м.д., протонів при $-C(6)H$ та $-N(3)H$ 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.

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки .

| Знайдено, у % C H N | Брутто- формула | Обчислено, у %, C H N | ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} γ C-Hal, Alk, Heterocycl., C=O, C=C. | Спектр ПМР (ДМСО- D_6 ТМС), δ , м.д.(J, Гц) |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | | | | |
| 42,45 ; 3,40; 7,62 | $C_{13}H_{12}O_6N_2F_4$ | 42,41; 3,28; 7,60; | 400, 415, 470, 560 (CF_3), 600-800 (Heterocycl.), 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF_3), 1050 - 1150(OCH_3), (OC_2H_5), 1300- 1600 (Heterocycl.), 1230 - 1280 (C-N), 1315, 1600 (C=C), 1710, 1715, 1735 (C=O), 3010-3080 (Heterocycl.). | 2.54 (6H, т., $J^3_{H,H}$ 7.2 Гц, 2CH ₃), 4.0- 4.36 (4H, м., $J^3_{H,H}$ 7.2 Гц, $J^2_{H,H}$ 3.6 Гц, 2OCH ₂), 7.76 (1H, с., C ₆ H (Heterocycl.)), 11.53 (1H, с., N ₃ H (Heterocycl.)). |

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-фторуридил-1'-)-етилена 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 фторо-держашими 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.

