

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)-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 і бром.

Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)-етилен в літературі не описано, але різноманітні синтези 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 вандер-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 $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$ 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 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 Пліса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

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

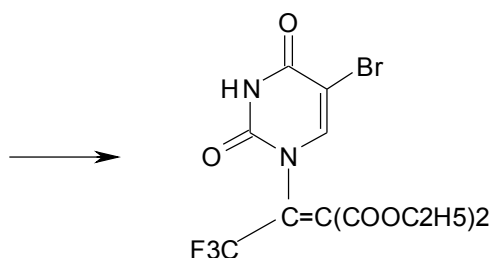
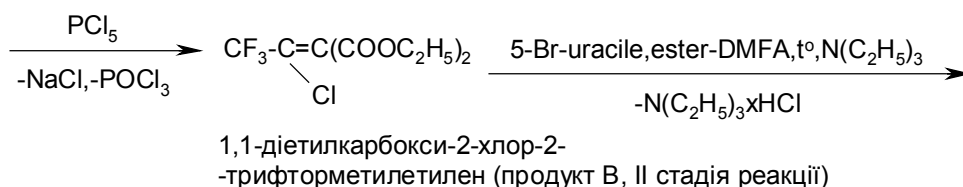
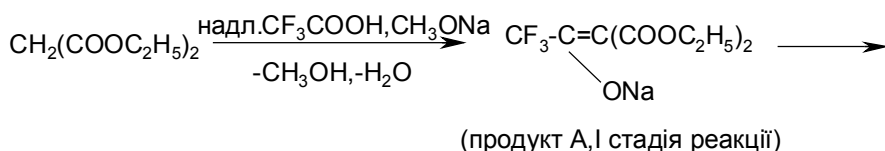
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)-етилен синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також дослідження можливості проходження хімічних реакцій між урацилами та фторвмісними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

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)-етилен 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'-бромуридил-1'-)-етилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 5-бромурацилом, 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 (ефір діетиловий - диметилформамід) в присутності триетиламіну безводного як галогенвіднімаючого агенту.

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.



1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромубирил-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 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} , $-\text{C}=\text{O}$ в області 1710, 1715, 1735 cm^{-1} . Деформаційні коливання $\gamma_{\text{C-N}}$ дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280 cm^{-1} .

Положення смуг $\gamma_{\text{C-C}}$ гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 cm^{-1} $\gamma_{\text{C-N}}$ 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 2.54м.д., який відповідає шести протонам двох груп $-\text{CH}_3$ складноєфірних фрагментів молекули, мультиплету при 4.0-4.36м.д. чотирьох протонів в фрагментах $-\text{OCH}_2$ складноєфірних груп молекули, синглету при 7.76м.д. та 11.04м.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 фізіологічно активна.

Методика синтезу сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромубирил-1'-)-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 малонової кислоти (40мл, 0.268 моль) 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 (0,0287 моль) 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).

До суміші 0.34г (0.001моль) 5-бромурацилу розчиненого в 30мл диметилформаміду безводного та 0.18г (0.24мл, 0.001моль) триетиламіну безводного додають по краплям 0.5г (0.001моль) продукту В при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70°C. Кип'ятять суміш протягом 16 годин (реакційна суміш яскраво-червоного забарвлення), фільтрують гарячий розчин та відділяють осад $\text{N(C}_2\text{H}_5)_3\text{HCl}$, відганяють розчинники у вакуумі.

Залишок - масло жовтого забарвлення заливають гексаном та кип'ятять, зливають гексан декантацією, заливають ацетон, осад рожевого забарвлення випадає із ацетону (продукт С). Практичний вихід 0.25г (33%). Т. пл. 255-260°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 рожевого забарвлення.

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

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано 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 1710, 1715, 1735см⁻¹. Деформаційні коливання ^γC-N дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280см⁻¹. Положення смуг ^γC-C гетероциклу спостерігається в області 1300-1600см⁻¹ ^γC-N в області 3010-3080см⁻¹, а також сигнали в характерній області ^δCH 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 2.54м.д., чотирьох протонів в фрагментах -OCH₂ складноефірних груп молекули у вигляді мультиплету при 4.0-4.36м.д., протонів при -C₍₆₎H та -N₍₃₎H у вигляді синглетів при 7.76м.д. та 11.04м.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 Br	Брутто-формула	Обчислено, у%, С Н N Br	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)
37.03;2,40;6,6;19,0	C ₁₃ H ₂ O ₆ N ₂ BrF ₃	36,4; 2,8; 6,5; 18,64	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.), 1230- 1280(C-N), 1315,1600 (C=C), 1710,1715, 1735(C=O), 3010-3080 (Heterocycl.).	2.54 (6H,т., J ³ m.h 7.2Гц, 2CH ₃), 4.0-4.36 (4H,м.,J ³ _{HH} 7.2Гц, J ² _{HH} 3.6Гц, 2OCH ₂), 7.76 (1H, с, C ₍₆₎ H (Heterocycl.)), 11.04 (1H,с.,N ₍₃₎ H (Heterocycl.)).

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-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

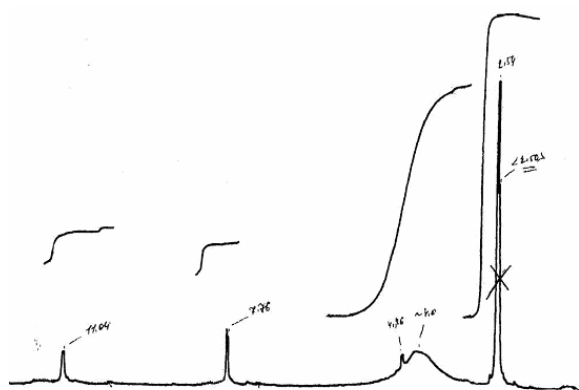
1. Ягупольский Л.М.// Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988. - С.90-105.

2. Соединения фтора. Синтез и применение.// Под ред. Н. Исиава. - М.: Мир, 1990. - Гл.5. - С.183-265.

3. Герус И.И., Колычева М.Т., Ягупольский Ю.Л., Кухарь В.П.// ЖОрХ.-1989. - 1.25, 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.



Фиг. ПМР-спектр
сполузи.