



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90920** (13) **C2**
(51) МПК (2009)
C07C 23/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) (ЦИС)-1,2-БІС(ТРИФТОРОМЕТИЛ)ЦИКЛОПРОПАН ЯК ІНГАЛЯЦІЙНИЙ АНЕСТЕТИК**

1

(21) а200805415

(22) 25.04.2008

(24) 10.06.2010

(46) 10.06.2010, Бюл. № 11, 2010 р.

(72) ПУСТОВІТ ЮРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, НАЗАРЕТЯН ВАЛЕРІЙ ПЛАТОНОВИЧ

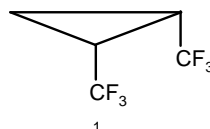
(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

(56) Pustovit Yu.M., Ogojko P.I., Nazaretian V.P., Faryat'eva L.B.; Journal of Fluorine Chemistry, 69 (1994), p. 225-230

2

US 2727900 (A) (20.12.1955)

(57) Цис-1,2-біс(трифторометил)циклопропан формули:



як інгаляційний анестетик.

Винахід відноситься до органічної хімії, а саме до нової хімічної сполуки - цис-1,2-біс(трифторометил)циклопропану (1).

Цис-1,2-біс(трифторометил)циклопропан є біологічно активною сполукою і має властивості інгаляційного анестетика (див. Табл. 1).

Вказана сполука та її властивості в літературі не описані.

Найближчим структурним аналогом сполуки, що заявляється, є транс-1,2-біс(трифторометил)циклопропан (2). Останній синтезовано провідною американською фірмою в галузі інгаляційних анестетиків Air Reduction Co., Inc. приєднанням діазометану до 1,1,1,4,4,4-гексафторобут-2-ену з наступним розкладом піразоліну, що утворився [1], а також нами [2] взаємодією транс-циклопропан-1,2-дикарбонової кислоти з тетрафторидом сірки. Характер та рівень анестетичної активності транс-1,2-біс(трифторометил)циклопропану в патенті не згадується. Виявилось, що транс-1,2-біс(трифторометил)циклопропан (2) має вади - при його використанні спостерігається період збудження, він викликає респіраторну депресію та бронхоспазм, який, в окремих випадках, призводить до смерті піддослідних тварин (див. табл. 1), тощо.

Аналогом по структурі та призначенню для сполуки, що заявляється, є циклопропан, який використовується в медичній практиці як засіб для інгаляційного наркозу [3]. Циклопропан - газ, який при температурі 20°C і надлишковому тиску 5атм. Переходить в рідкий стан; температура кипіння

циклопропану при атмосферному тиску становить мінус 34,5°C. Циклопропан надзвичайно вогнєбезпечний, а його суміші з киснем, закисом азоту і повітрям можуть вибухати при зіткненні з джерелами відкритого полум'я. При використанні циклопропану необхідно застосовувати всі заходи, які виключають можливість вибуху, зокрема, заходи, які пов'язані з використанням електро- та рентгєнівської апаратури і виключають утворення статичної електрики. Циклопропан в концентрації 4об.% викликає анальгезію, 6об.% - виключає свідомість, 8-10об.% - викликає наркоз, в концентрації 20-30об.% - глибокий наркоз. В організмі циклопропан не руйнується і виділяється в незміненому вигляді майже повністю через 10хв. після кінця інгаляції.

Його можна призначати при захворюваннях печінки та діабеті [3]. Таким чином, головними недоліками циклопропану є його агрегатний стан та легкозаймистість, які заважають його застосуванню для інгаляційного наркозу. В наш час, з точки зору безпеки, циклопропан не використовується для інгаляційного наркозу.

Аналогом за призначенням сполуки, що заявляється, є фторотан - 1,1,1-трифторо-2-хлоро-2-бромоетан, який застосовується для інгаляційного наркозу [4]. Фторотан - летка рідина з температурою кипіння 49-51°C, не горить і не займається. Під дією світла фторотан повільно розкладається. Для фторотану властиве легке всмоктування з дихальних шляхів і швидке виділення легеньми в незміненому вигляді; невелика частина фторотану метаболізується в організмі. Для наркозу застосовують концентрацію в 0,5-2об.%. Фторотан не

(13) **C2**(11) **90920**(19) **UA**

впливає на функцію нирок; в окремих випадках спостерігались порушення функції печінки з проявами жовтухи [5]. Таким чином, головним недоліком фторотану є його недостатня стійкість як в організмі, так і поза ним, що пов'язано з присутністю в молекулі достатньо реакційноздатного фрагменту CHClBr .



Сутністю винаходу є синтез нової сполуки цис-1,2-біс(трифторометил)циклопропану (1) з властивостями інгаляційного анестетика.

Ознака, за якою запропонований винахід відрізняється, є цисоїдне розміщення двох трифторометильних груп у циклопропановому кільці.

Приклад 1.

Цис-1,2-біс(трифторометил)циклопропан.

13г (0,10 моль) цис-1,2-циклопропандикарбонової кислоти, 50г (0,46 моль) тетрафториду сірки і 10см³ безводного фториду водню нагрівають на протязі 4 годин при темпера-

Мета винаходу - отримання цис-1,2-біс(трифторометил)циклопропану (1), який може бути використаний як інгаляційний анестетик.

Вказана мета досягається синтезом цис-1,2-біс(трифторометил)-циклопропану (1), який утворюється в результаті взаємодії відповідної цис-1,2-циклопропандикарбонової кислоти (3) з тетрафторидом сірки в надлишку фториду водню при нагріванні (Приклад 1).

турі 115°C в неіржавсталюму автоклаві ємністю 100см³. Газоподібні продукти реакції випускають з охолодженого до мінус 20°C автоклаву. Продукт реакції обережно виливають на кригу, відбирають важке масло і промивають його 5% водним амміаком, водою. Переганяють при атмосферному тиску. Азеотроп цільової сполуки з водою має температуру кипіння 72°C. Після перегонки азеотропу над пентаоксидом фосфору отримано 15г (84%) цис-1,2-біс(трифторометил)-циклопропану з температурою кипіння 85°C.

Таблиця 1

Порівняння властивостей сполуки, що заявляється, та її аналогів

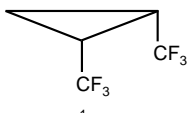
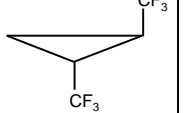
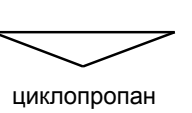
Властивість	Сполуки, що порівнюються			
	 1	 2	 циклопропан	CF_3CHClBr фторотан
Мінімальна анестетична концентрація об. %, б/м	0,63	0,85	5,5	0,75
Діюча доза, яка викликає анестезію, мг/хв. л, б/м	156 (52-260)			168 (91-275)
Діюча доза, яка викликає аудіогенні корчі, мг/хв. л, б/м	До 3000 не встановлена	983	До 3000 не встановлена	До 3000 не встановлена
Діюча доза, яка викликає загинь 50% б/м, мг/хв.л	більше 800	21	більше 800	більше 800
Фаза збудження	немає	є	немає	є
Респіраторна депресія	немає	є	немає	немає
Міорелаксація	є	немає	є	є
Утворення F^- йонів при нагріванні з 40% NaOH	немає	немає	-	є
Утворення F^- йонів при УФ-опромінюванні	немає	немає	-	є
Займистість 5%-ної газоповітряної суміші	немає	немає	є	немає

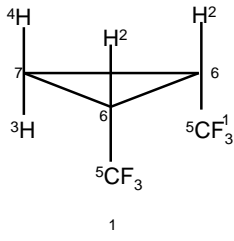
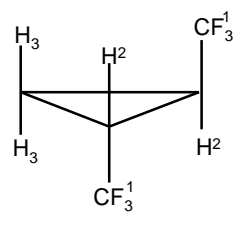
Таблица 2

Фізико-хімічні властивості цис- біс(трифторометил)циклопропану (1)
та транс-1,2-біс(трифторометил)циклопропану (2)

Сполука	Т.кип. °C	d_4^{22}	n_D^{22}	MR _D		Елементний аналіз			
				Знайдено	Розраховано	Елемент	Знайдено %	Бруто формула	Розраховано %
(1)	85	1.424	1.307	23.84	24.64	C	33.80; 34.00	C ₅ H ₄ F ₆	33.72
						H	2.24; 2.25		
						F	63.81; 63.93		
(2)	43	1.331	1.291	24.28	24.64	C	33.58; 33.62	C ₅ H ₄ F ₆	33.72
						H	2.17; 2.20		
						F	63.61; 63.80		

Таблица 3

Спектри ЯМР цис- біс(трифторометил)циклопропану (1)
та транс-1,2-біс(трифторометил)циклопропану (2) (CDCl₃, TMS, FCCl₃)

Формула	Номер ядра	Структура сигналу	Хімічний зсув млн ⁻¹	КССВ, Гц
	1	м	-62.05	³ J ₁₋₂ =4.3 ⁴ J ₁₋₂ =4.3
	2	м	1.80	⁴ J ₁₋₃ =0.5 ⁴ J ₁₋₄ =1.4
	3	м	1.40	³ J ₂₋₁ =4.3 ⁴ J ₂₋₁ =4.3
	4	м	1.24	³ J ₂₋₃ =6.5 ³ J ₂₋₄ =8.0
	5	м	123.9	³ J ₃₋₄ =6.5 ³ J ₃₋₂ =6.5
	6	м	19.85	² J ₄₋₃ =6.5 ³ J ₄₋₂ =8.0
	7	т	6.6	⁴ J ₄₋₁ =1.4 ¹ J ₅₋₁ =274
	1	д	-68.32	³ J ₁₋₂ =5.57
	2	м	1.92	
	3	т	1,18	³ J ₂₋₃ =8.0

Література

1. J.G. Shukys, F.M. Fiordalisi, L.S. Croix (Trifluoromethyl)cyclopropanes. Pat.USA 2727900, Publ.20.12.1955

2. Yu.M. Pustovit, P.I. Ogojko, V.P. Nazaretian, L.B. Faryat'eva. Reaction of cycloalkancarboxylic acid with SF₄.I. Fluorination of cyclopropanecarboxylic acids with SF₄. JFluor.Chemistry, 69 (1994), p.225-229

3. Лекарственные средства; М.Д. Машковский; 15-е изд., перераб., испр. и доп.- М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005, с.21

4. L.L. Ferstandig. Fluorinated Anesthetics. In: Chemistry of organic fluorine compounds. II. A critical review., ed. M.Hudlicky, A.E. Pavlath, ACS monograph, Washington DC 1995, pp.1133-1137

5. Лекарственные средства; М.Д. Машковский; 15-е изд., перераб., испр. и доп.- М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005, с.16-17.

