



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87649** (13) **U**  
(51) МПК

**C07D 239/553** (2006.01)

**C07C 21/18** (2006.01)

**C07C 21/185** (2006.01)

**A61K 33/16** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2013 11417</b>	(72) Винахідник(и): <b>Вельчинська Олена Василівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>27.09.2013</b>	(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.02.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.02.2014, Бюл.№ 3</b>	

## (54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ СПОЛУКИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 1-1-ДІЕТИЛКАРБОКСИ-2-МЕТОКСИ-2-ТРИФТОРМЕТИЛЕТИЛЕН

### (57) Реферат:

Спосіб отримання сполуки з потенційними фізіологічними властивостями 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен, яка отримана реакцією ацилювання діетилового естеру маленової кислоти ангідридом трифтороцтової кислоти (або трифтороцтовою кислотою) в присутності метилату натрію з подальшою обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані, а потім метанолом з нагріванням реакційної суміші.

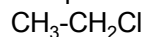
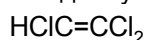
U  
UA 87649 U



Корисна модель належить до хімії галогензаміщених алкенів, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між подвійним зв'язком та групами C=O у складі ефірних груп, а висока реакційна здатність забезпечується електронним впливом на молекулу з боку електронегативних трьох атомів фтору та метоксигрупи.

Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен в літературі описано.

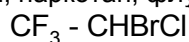
Найближчими структурними аналогами сполуки є лікарські засоби, які за хімічною будовою є галоген заміщеними аліфатичними насиченими та ненасиченими сполуками. З хлорованих вуглеводнів крім хлороформу в медичну практику увійшли трихлоретилен та хлоретил [1, 2]:



Трихлоретилен

Хлоретил

У 1950-тих роках відкрита нова група рідких засобів для інгаляційного наркозу - фторовані вуглеводні. Дані речовини мають більшу позитивних характеристик, ніж попередні лікарські засоби, вони призводять до більш глибокого наркозу, не належать до вибухонебезпечних речовин, при їх застосуванні спостерігається менше побічних ефектів, характеризуються кращим управлінням. Представником цієї групи лікарських засобів є фторотан, хімічна назва - 1,1,1-трифтор-2-хлор-2-брометан (галотан, наркотан, флуотан):



Фторотан

Саме наявність атомів фтору надає молекулі характерні фізико-хімічні та фармакологічні властивості. Фторотан є могутнім наркотизуючим засобом, що дозволяє використовувати його самостійно (з повітрям або киснем), для досягнення хірургічної стадії наркозу або як компонент комбінованого наркозу разом із іншими засобами для наркозу, наприклад із оксидом азоту [1].

Авторами роботи [3, 4] описано метод введення при використанні доступного фторотану фармакофорної групи -CF<sub>2</sub>CHBrCl до аліфатичного ланцюга та ароматичного кільця з метою синтезу біологічно активних сполук з поліфторалкоксигрупами.

В роботі [5] описано метод синтезу 1,1-диціано-2-хлор-2-трифторметил етил етилену, який за хімічною будовою подібний до сполуки корисної моделі, та синтезований реакцією ацилювання малондинітрилу метиловим ефіром трифтороцтової кислоти в присутності метилату натрію з подальшою обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором.

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, метоксигрупа, подвійний зв'язок, дві складноефірні групи, тому здатна виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних біологічно активних молекул.

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 [4].

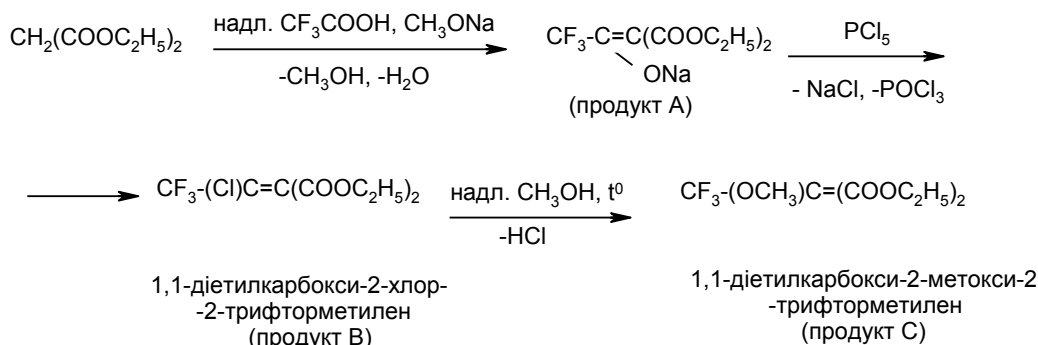
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки способу отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією ацилювання діетилового естеру маленової кислоти ангідридом трифтороцтової кислоти (або трифтороцтовою кислотою) в присутності метилату натрію з подальшою обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані, а потім метанолом з нагріванням реакційної суміші.

Молекула маленового естеру має активну метиленову групу і проявляє підвищену C-H активність, тому по місцю метиленової групи можна ввести фторвмісний замісник та метоксигрупу для надання оригінальній молекулі поліфункціональності.

Реакції проводилися у системі безводних розчинників (метанол - дихлоретан) з використанням надлишку ангідриду трифтороцтової кислоти (або трифтороцтової кислоти), а потім метанолу з метою забезпечення отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен з потенційними фізіологічними властивостями (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  $\text{cm}^{-1}$ , для групи  $-\text{OCH}_3$  в області 1050-1150  $\text{cm}^{-1}$ .

5 Частоти подвійних зв'язків  $\text{C}=\text{C}$  знаходяться в області 1315, 1600  $\text{cm}^{-1}$ , а  $\text{C}=\text{O}$  в області 1735  $\text{cm}^{-1}$ .

В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 1,19 м.д., який відповідає шести протонам двох груп  $-\text{CH}_3$  складноефірних груп молекули, квартету при 4,10 м.д. чотирьох протонів в фрагментах  $-\text{OCH}_2$  складноефірних груп молекули, синглету при 3,475 м.д. трьох протонів групи  $-\text{OCH}_3$ .

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 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилена.

15 Приготування розчину № 1 (I Стадія реакції). 6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють в 250 мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну лійку 43,0 г діетилового естеру маленової кислоти (40 мл, 0,268 моль) та 62,0 г трифтороцтової кислоти (40 мл, 0,543 моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ять суміш протягом 6 год., 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).

25 8,0 г (0,0287 моль) продукту А розчиняють в 55 мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі додають 6 г (0,0287 моль) 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 6,31 г (80 %). Т. кип. 56-59 °C (25 мм рт.ст.),  $n_D^{25}$  1,3010.

Приготування розчину № 3 (III Стадія реакції).

30 5,94 г (7,5 мл, 0,185 моль) метилового спирту безводного додають краплями до 1 г (0,0036 моль) продукту В при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70 °C. Кип'ять суміш протягом 2 год., фільтрують гарячий розчин, випарюють. Залишок - жовтого забарвлення масло заливають діетиловим етером, осад, що утворюється, відфільтровують. Залишок - кристалічний осад з ароматним запахом, який тане при кімнатній температурі і перетворюється на масло з легким жовтим відтінком (продукт С). Практичний вихід 0,49 г (50 %). Т. кип. 63-65 °C (25 мм рт. ст.),  $n_D^{25}$  1,6732.

Індивідуальність синтезованої сполуки контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу.

40 Спектр ПМР синтезованої сполуки записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у виді розчину  $\text{DMCO-D}_6$  (внутрішній стандарт TMC).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинах Silufol-254.

45 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 - масло з легким жовтуватим відтінком, яке кристалізується на повітрі. Дані елементного аналізу на С, Н, F синтезованої сполуки відповідають обчисленим значенням.

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків  $-\text{CF}_3$  в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295  $\text{cm}^{-1}$ , для групи  $-\text{OCH}_3$  в області 1050-1150  $\text{cm}^{-1}$ . Частоти подвійних зв'язків  $\text{C}=\text{C}$  знаходяться в області 1315, 1600  $\text{cm}^{-1}$ , а  $\text{C}=\text{O}$  в області 1735  $\text{cm}^{-1}$ . ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами груп  $-\text{C}_2\text{H}_5$  при 2800-3000  $\text{cm}^{-1}$ .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп  $-\text{OC}_2\text{H}_5$  та групи  $-\text{OCH}_3$ . Спостерігається сигнал у вигляді триплету при 1,19 м.д., який відповідає шести протонам двох груп  $-\text{CH}_3$  складноестерних груп молекули, квартету при 4,10 м.д. чотирьох протонів в фрагментах  $-\text{OCH}_2$  складноестерних груп молекули, а також синглету при 3,475 м.д. трьох протонів групи  $-\text{OCH}_3$ .

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в таблиці.

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у% С Н F	Брутто-формула	Обчислено, у%, С Н F	ІЧ-спектр (KBr) $\text{cm}^{-1}$ , $\gamma$ C-Hal, Alk, C=O, C=C	Спектр ПМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ТМС), $\delta$ , м.д. (7, Гц)
44,38;4,78;21,75	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{F}_3$	44,47;4,81; 21,10	400, 415, 470, 560 ( $\text{CF}_3$ ), 905, 995, 1180, 1230, 1295 ( $\text{CF}_3$ ), 1050-1150 ( $\text{OCH}_3$ ), 1315,1600 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1735 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 2800- 3000 ( $\text{C}_2\text{H}_5$ )	1,19 (6H, т., $J^3_{\text{H}}$ , $_{\text{H}}7,2\text{Гц}$ , $2\text{CH}_3$ ), 3,475 3H, с, $\text{OCH}_3$ ), 4,10 (4H, кв., $J^3_{\text{H}}$ , $_{\text{H}}7,2\text{Гц}$ , 2 $\text{OCH}_2$ )

Задачею корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Джерела інформації:

1. Машковський М.Д. Лекарственные средства/ М.Д. Машковський. -М.: Новая волна, 2002. - Т. 1. - С. 36-51.

2. Бабаев Б.Д., Кретова Е.А. и др. Наркоз этраном при малых хирургических вмешательствах у детей/ Б.Д. Бабаев, Е.А. Кретова и др.// Анестезиол. и реаниматол. - 1998. - № 1. - С. 34-35.

3. Герус И.И. 1-Алкокси (арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтаны/ И.И. Герус, М.Т. Колычева, Ю.Л. Ягупольский, В.П. Кухарь// Журн. орг. хим. - 1989. - Т. 25. - Вып. 9. - С. 2020-2021.

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

5. Соединения фтора. Синтез и применение/ [Под ред. Н. Исиава]. - М.: Мир, 1990. - С. 183-300.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб отримання сполуки з потенційними фізіологічними властивостями 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен, яка отримана реакцією ацилювання діетилового естеру маленової кислоти ангідридом трифтороцтової кислоти (або трифтороцтовою кислотою) в присутності метилату натрію з подальшою обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані, а потім метанолом з нагріванням реакційної суміші.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601