

Е. В. Вельчинская, И. Й. Кузьменко, А. Я. Ильченко

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ФАРМАКОФОРНОЙ ГАЛОГЕНОЗАМЕЩЕННОЙ ГРУППОЙ

1. 2-БРОМ-1,1-ДИФТОР-2-ХЛОРЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

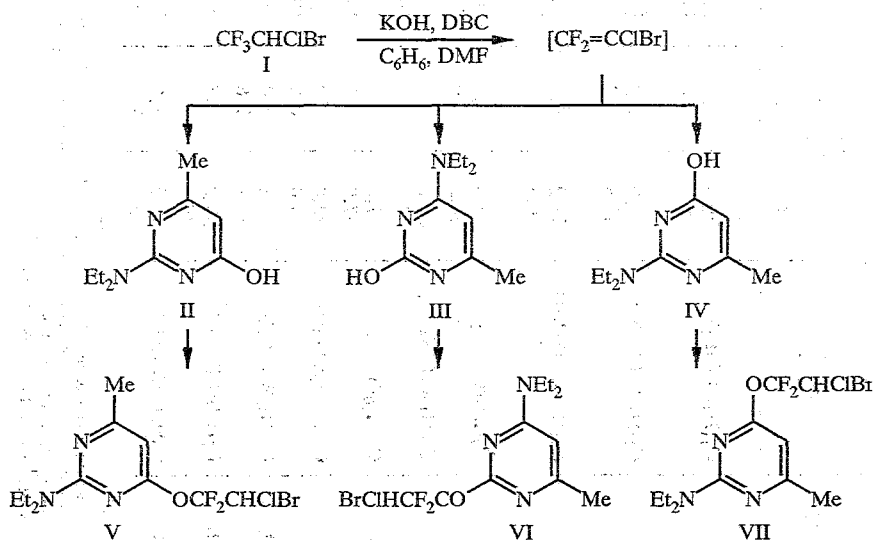
Проведены реакции доступного ингаляционного анестетика фторотана с пири-
мидинами, урацилами, бензимидазолом. Варьируются условия проведения реак-
ций. Структура синтезированных соединений подтверждена ИК и ПМР спектрами.

Использование фторсодержащих синтонов в синтезе биологически
активных молекул является перспективным направлением [1]. Введение
фторсодержащих фрагментов в молекулу приводит к увеличению
растворимости соединений в липидах и во многих случаях повышает
эффективность лекарственных препаратов вследствие облегчения их
транспорта в организме [2].

Ранее нами был найден удобный метод получения алифатических
алкинов и алкадиновых кислот с фармакофорной группой $—OCF_2CHClBr$,
где в качестве синтона использовался хорошо зарекомендовавший себя
реагент, ингаляционный анестетик, 2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтан
(I, фторан) [3]. Полученные фторсодержащие алкины проявляют бактери-
цидную, диуретическую или антидиуретическую активность.

Данная реакция может быть перенесена на гетероциклические
соединения и позволяет определить новую стратегию для синтеза селективно
полифункциональных молекул. Кроме того, используя в качестве реагентов
урацилы, пиримидины и бензимидазол, появляется возможность получения
новых потенциальных противоопухолевых соединений и антисептиков.

Реакции проводили в системе бензол—диметилформамид—пылеобраз-
ный гидроксид калия—дibenзо-18-краун-6-эфир.



Характеристики соединений V—VII, IX, X, XIV—XVI, XVIII—XIX

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	ИК спектр* (KBr), см ⁻¹			Спектр ПМР (ДМСО-D ₆), δ, м. д. (J, Гц)	Выход, %
		C	H	N		ν _{C—F}	ν _{Alk}	ν _{C=O}		
V	C ₁₁ H ₁₅ BrClF ₂ N ₃ O	<u>36.6</u> 36,8	<u>4.3</u> 4,2	<u>10.3</u> 11,7	108...112	1170, 1220	2853, 3000	—	1,072 (6H, т, 2CH ₃ , J _{H,H} = 4,4); 2,048 (3H, с, CH ₃); 3,352...3,418 (4H, м, 2CH ₂); 5,715 (1H, с, C ₍₅₎ —H); 7,16 (1H, т, CHClBr, J _{H,Hal} = 5,9)	40
VI	C ₁₁ H ₁₅ BrClF ₂ N ₃ O	<u>36.0</u> 36,8	<u>3.9</u> 4,2	<u>10.9</u> 11,7	102...105	1170, 1220	2853, 3000	—	1,074 (6H, с, 2CH ₃ , J _{H,H} = 4,3); 2,056 (3H, с, CH ₃); 3,29...3,38 (4H, м, 2CH ₂); 5,619 (1H, с, C ₍₅₎ —H); 7,18 (1H, т, CHClBr, J _{H,Hal} = 5,9)	48
VII	C ₁₁ H ₁₅ BrClF ₂ N ₃ O	<u>37.0</u> 36,8	<u>4.6</u> 4,2	<u>12.0</u> 11,7	100...105	1170, 1230	2850, 3001	—	1,07 (6H, с, 2CH ₃ , J _{H,H} = 4,49); 2,05 (3H, с, CH ₃); 3,358...3,4 (4H, м, 2CH ₂); 5,16 (1H, с, C ₍₅₎ —H); 7,16 (1H, т, CHClBr, J _{H,Hal} = 5,9)	35
IX	C ₉ H ₆ BrClF ₂ N ₂ * ²	<u>36.0</u> 36,5	<u>2.1</u> 2,0	<u>9.6</u> 9,5	200...203	1170, 1250	—	—	7,27 (1H, т, BrClBrCH, J _{H,F} = 5,8); 7,282...8,914 (5H, д, C ₆ H ₄ , J _{H,H} = 7,4, N=CH)	30
X	C ₁₆ H ₁₀ BrClN ₄	<u>51.5</u> 54,4	<u>3.0</u> 2,7	<u>15.0</u> 14,9	222...225	—	—	—	7,29...8,91 (5H, д, C ₆ H ₄ , J _{H,H} = 7,4, N=CH)	45
XIV	C ₁₂ H ₁₀ BrClN ₄ O ₄	<u>37.3</u> 37,0	<u>3.1</u> 2,6	<u>15.0</u> 14,4	285...287	—	2800, 3000	1710, 1750	1,734 (6H, с, 2CH ₃); 7,257 (2H, с, 2C ₍₆₎ —H); 11,0 (2H, с, 2N ₍₃₎ —H)	22
XV	C ₁₀ H ₄ Br ₃ ClN ₄ O ₄	<u>22.8</u> 23,0	<u>1.0</u> 0,8	<u>11.0</u> 10,8	235...237	—	—	1710, 1750	7,9 (2H, с, 2C ₍₆₎ —H); 11,52 (2H, уш. с, 2N ₍₃₎ —H)	30
XVI	C ₁₂ H ₁₀ BrClN ₄ O ₄	<u>37.8</u> 37,1	<u>3.0</u> 2,6	<u>14.8</u> 14,4	295...300	—	2800, 3000	1710, 1750	2,01 (6H, с, 2CH ₃); 5,313 (2H, с, 2C ₍₅₎ —H); 10,83 (2H, с, 2N ₍₃₎ —H)	26
XVIII	C ₇ H ₈ BrClN ₂ O ₃ * ³	<u>30.0</u> 29,9	<u>2.2</u> 2,2	<u>9.9</u> 10,0	272...276	—	2800, 3010	1650, 1750	1,74 (3H, с, CH ₃); 7,26 (1H, с, C ₍₆₎ —H); 10,62 (1H, с, N ₍₃₎ —H); 11,03 (1H, с, OH)	28
XIX	C ₆ H ₄ BrClN ₂ O ₃ * ³	<u>27.0</u> 26,9	<u>1.6</u> 1,5	<u>10.5</u> 10,5	280...283	—	—	1650, 1750	5,460 (1H, д, C ₍₅₎ —H, J _{H,H} = 7,3); 7,365 (1H, д, C ₍₆₎ —H, J _{H,H} = 7,3); 10,81 (1H, с, N ₍₃₎ —H); 10,99 (1H, с, OH)	25

* Валентные колебания ν_{C—Br}, ν_{C—Cl}, ν_{Ag} дают в ИК спектрах всех синтезированных соединений полосы в предлагаемой области (соответственно со структурой).

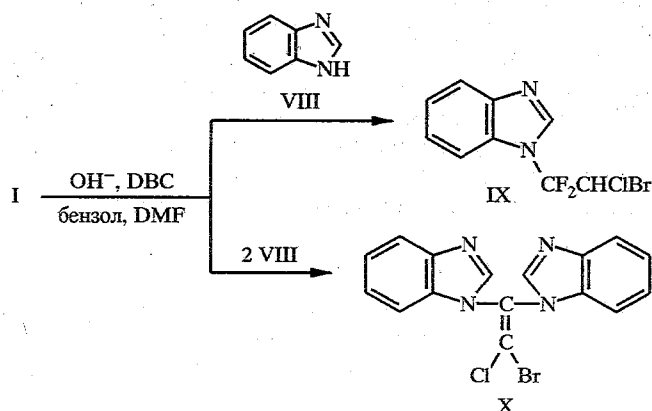
² Спектр ПМР снят в CFBz.

³ В ИК спектре ν_{OH} 3200, 3400 см⁻¹.

Взаимодействие фторотана I с основанием сопровождается элиминированием фтористого водорода и генерированием промежуточного 2-бром-1,1-дифтор-2-хлорэтилена [4].

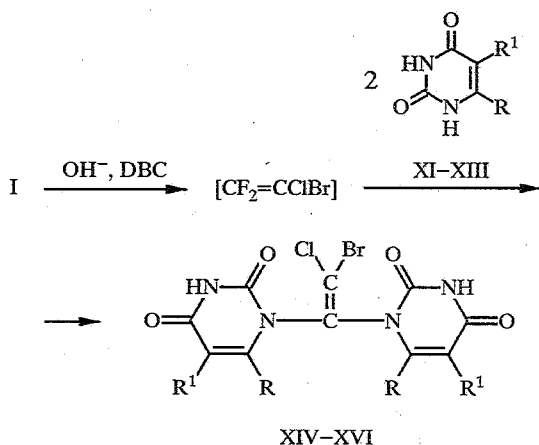
Пиримидины, содержащие в гетероциклическом кольце гидроксильную группу (II—IV), ведут себя в данной реакции как фенолы и присоединяют 2-бром-1,1-дифтор-2-хлорэтилен с образованием соответствующих эфиров V—VII. Достоинствами реакции являются легкость ее протекания и простота обработки конечных продуктов.

В отличие от алифатических спиртов и пиримидинов, содержащих гидроксильную группу, бензимидазол VIII как более сильный нуклеофил реагирует также с образованием продуктов замещения атомов фтора в молекуле фторотана — соединение X.



Бензимидазол IX (как и пиримидины V—VII) имеет хиральный центр и его спектр ПМР характеризуется триплетом при 7,2 м. д., соответствующим протону алкильного заместителя при N(1).

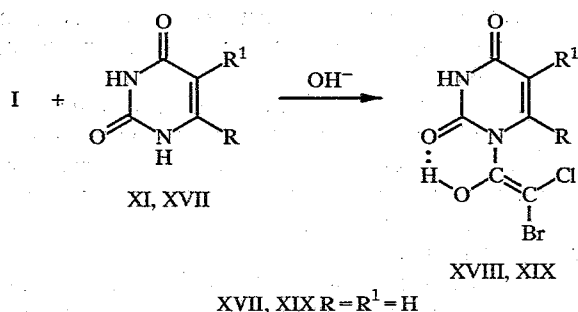
Аналогично бензимидазолу VIII реагируют урацилы XI—XIII. Реакцию проводят в системе растворителей бензол—ДМФА, 5 : 2, в присутствии дибензо-18-краун-6-эфира в щелочной среде.



XI, XII, XIV, XV, XVIII R = H; XIII, XVI R = Me; XI, XIV, XVIII R¹ = Me;
XII, XV R¹ = Br; XIII, XVI R¹ = H

Соединения XIV—XVI при попытке их перекристаллизовать оказались неустойчивыми — были выделены исходные урацилы XI—XIII.

Взаимодействие эквимольных соотношений фторотана I и урацилов XI, XVII в щелочной среде и в присутствии межфазного катализатора или при использовании только прокаленного поташа приводит к урацилам XVIII, XIX. Соединения XVIII, XIX дают положительный тест при гидролизе



на присутствие хлор- и бром-ионов — реакцию с нитратом серебра, отрицательный тест — на присутствие фтор-иона [5].

В ИК спектрах соединений XVIII, XIX наблюдается интенсивная полоса в области 3200...3400 см⁻¹, соответствующая валентному колебанию ν_{ОН}. В спектрах ПМР этих соединений имеется синглет при 10,994...11,07 м.д., относящийся к протону гидроксильной группы и исчезающий при растворении вещества в D₂O [6].

Отнесение всех остальных сигналов приведено в таблице.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР соединений V—VII, IX, X, XIV—XVI, XVIII, XIX сняты на приборе Bruker WP-200 с рабочей частотой 200...132 МГц в виде растворов ДМСО-D₆ и CFBz₃ (внутренний стандарт ТМС). ИК спектры записаны на спектрофотометре UR-20. ТСХ выполнена на пластинах Silufol-254.

Физико-химические, спектральные характеристики и выход синтезированных соединений V—VII, IX, X, XIV—XVI, XVIII, XIX приведены в таблице.

2-Дизетиламино-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлорэтокси)пиримидин (V, C₁₁H₁₅BrClF₂N₃O). К смеси 7 ммоль пылеобразного гидроксида калия и 7 ммоль дибензо-18-краун-6-эфира в 20 мл абсолютного бензола при перемешивании добавляют по каплям смесь 7 ммоль фторотана I и 7 ммоль пиримидина II, растворенного в минимальном объеме диметилформамида. Постепенно поднимают температуру до 80 °С и выдерживают смесь при данной температуре 5...6 ч. Охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок. Растворитель отгоняют. Остаток заливают холодной смесью (эфир—гексан, 1 : 1). Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из бензола (при этом полноты осаждения осадка добиваются путем добавления гексана) и получают соединение V (табл.).

Аналогично получают соединения VI (C₁₁H₁₅BrClF₂N₃O) и VII (C₁₁H₁₅BrClF₂N₃O) из фторотана I и пиримидинов III и IV соответственно (табл.).

1-(2'-Бром-1',1'-дифтор-2'-хлорэтил)бензимидазол (IX, C₉H₆BrClF₂N₂). К смеси 3 ммоль пылеобразного гидроксида калия и 3 ммоль дибензо-18-краун-6-эфира, 3 ммоль бензимидазола VIII в 10 мл абсолютного бензола при перемешивании добавляют по каплям 3 ммоль фторотана I. Перемешивают 10 ч при 80 °С. Фильтруют охлажденную смесь. Растворитель отгоняют. Остаток — желтый кристаллический осадок — промывают гексаном, сушат на воздухе и получают соединение IX (табл.).

Аналогично получают соединение X (C₁₆H₁₀BrClN₄) из 3 ммоль фторотана I, 6 ммоль бензимидазола VIII, 6 ммоль гидроксида калия и краун-эфира (табл.).

Аналогично получают бициклические производные фторотана I: XIV (C₁₂H₁₀BrClN₄O₄), XV (C₁₀H₄Br₃ClN₄O₄) и XVI (C₁₂H₁₀BrClN₄O₄) (табл.).

N(1)-(2'-Бром-1'-гидрокси-2'-хлорэтил)-5-метилурацил (XVIII, C₇H₆BrClN₂O₃). К смеси 7 ммоль пылеобразного гидроксида калия, 7 ммоль дибензо-18-краун-6-эфира в 20 мл бензола при перемешивании добавляют по каплям смесь 7 ммоль фторотана I и 7 ммоль урацила XI, растворенного в минимальном объеме диметилформамида. Перемешивают 7 ч при 80 °С. Охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок. Растворитель отгоняют. В остатке — масло, которое кристаллизуется из смеси эфир—гексан, 1 : 1. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат на воздухе, получают соединение XVIII (табл.).

Реакция может быть проведена в ДМСО в присутствии прокаленного поташа.

Аналогично получают соединение XIX (C₆H₄BrClN₂O₃) из фторотана I и урацила XVII.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соединения фтора. Синтез и применение / Под ред. Н. Исиава. — М.: Мир, 1990. — Гл. 5. — С. 265.
2. Ягупольский Л. М. // Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. — Киев: Наукова думка, 1988. — С. 90.
3. Прошакова Е. В., Радченко О. А., Ильченко А. Я. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28. — С. 1120.
4. Герус И. И., Кольчева М. Т., Ягупольский Ю. Л., Кухарь В. П. // ЖОрХ. — 1989. — Т. 25. — С. 2020.
5. Вайбель С. // Идентификация органических соединений. — М.: Изд-во иностр. лит., 1957. — С. 269.
6. Миронов В. А., Янковский С. А. // Спектроскопия в органической химии. — Л.: Химия, 1985. — С. 80.

*Институт фармакологии
и токсикологии АМН Украины,
Киев 252057*

*Поступило в редакцию 15.07.96
После переработки 21.01.97*

*Институт органической химии
НАН Украины,
Киев 252094*
