



UDK: 547.854.4

Shohzod OCHILOV,

O'zbekiston Milliy universiteti tayanch doktoranti

E-mail: shahzodochilovnuu@gmail.com

Gulnara SHAKIRZYANOVA,

O'zR FA O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti katta ilmiy xodimi, k.f.n.

E-mail: gulnara-sh@rambler.ru

Rahmat ESANOV,

O'zR FA O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti katta ilmiy xodimi, PhD

E-mail: esanovrahmat@gmail.com

Alimjon MATCHANOV,

O'z RFA O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti professori, kimyo fanlari doktori,

E-mail: olim_0172@mail.ru

O'zR FA O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti "Quyi molekulyar biologik faol birikmalar" laboratoriyasi katta ilmiy xodimi, PhD F.A.Sobirova taqrizi asosida

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF 5-FLUOROURACIL

Annotation

5-Fluorouracil and its derivatives have been used for many years in the treatment of tumor diseases (gastrointestinal, gynecological, head and neck, breast cancer). 5-Fluorouracil against cancer it is a powerful agent and at the same time has many harmful properties. In this work, in order to reduce the toxicity of 5-FU, it was first exposed to formalin and a compound of 5-FU with methylol group was obtained. Then, by treating this compound with different carboxylic acids (formic, acetic and benzoic), derivatives of 5-FU were synthesized. The analysis of the obtained products was studied by IR, UV, HPLC and gas chromatograms.

Key words: 5-Fluorouracil (5-FU), formic acid, acetic acid, benzoic acid, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), N,N'-dimethylaminopyridine-4 (DMAP), methanol.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ФТОРУРАЦИЛА

Аннотация

5-Фторурацил и его производные уже много лет применяют при лечении опухолевых заболеваний (желудочно-кишечных, гинекологических, рака головы и шеи, молочной железы). 5-Фторурацил против рака является мощным средством и при этом же обладает многими вредными свойствами. В этой работе для снижения токсичности 5-ФУ его впервые обрабатывали формалином и получили соединение 5-ФУ с метилольной группой. Затем путем обработки этого соединения различными карбоновыми кислотами (муравьиной, уксусной и бензойной) синтезировали производные 5-ФУ. Анализ полученных продуктов изучали методами ИК, УФ, ВЭЖХ и газовой хроматографии.

Ключевые слова: 5-фторурацил (5-ФУ), муравьиная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, N,N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК), N,N'-диметиламинопиридин-4 (ДМАП), метанол.

5 – FTORURATSILNING YANGI HOSILALARI SINTEZI

Annotatsiya

5-Ftoruratsil va uning hosilalari o'sma kasalliklar (oshqozon-ichak, ginekologik, bosh va bo'yin, ko'krak saratoni)ni davolashda uzoq yillardan buyon foydalanib kelinadi. 5-Ftoruratsil saraton kasalliklarga qarshi kuchli vosita bo'lib shu bilan bir vaqtda ko'plab zararli xususiyatlarga ega. Ushbu ishda 5-FU ning zaharlilik xususiyatini kamaytirish uchun, unga dastlab formalin ta'sir ettirildi va metilol guruh saqlagan 5-FU ning birikmasi olindi. So'ngra shu birikmaga turli karbon kislotalar (chumoli, sirka va benzoy) bilan ishlov berilganda 5-FU ning hosilalari sintez qilindi. Olingan mahsulotlarning tahlili IQ, UB, YuSSX va gaz xromatografiyasi usullari orqali o'rganildi.

Kalit so'zlar: 5-Ftoruratsil (5-FU), chumoli kislota, sirka kislota, benzoy kislota, N,N'-disiklogeksilkarbodiimidi (DCC), N,N'-dimetilaminopiridin-4 (DMAP), metanol.

Kirish. Bugungi kunda tibbiyot sohasida turli kasalliklarning paydo bo'lishi va ularning ba'zilar o'lim bilan tugayotganligi hammamizga ma'lum. Ularga misol qilib saraton kasalliklarini keltirishimiz mumkin. Bu kasallik bilan odamlar ancha yillardan buyon kurashib kelmoqda va bu kasallik bilan davolanayotgan bemorlar soni ham kundan kunga ko'payib bormoqda. Bu ishda saraton kasalliklariga kuchli qarshilik qiluvchi 5-ftoruratsilning zaharlilik xossasi yuqori bo'lganligi sababli uning hosilalarini sintez qilishga qaratilgan. Buning natijasida biologik faolligi saqlangan holda, toksikologik xususiyatini susaytirish maqsad qilingan.

Mavzuga oid adabiyotlar tahlili. 5-FU - pirimidin asosidagi geterosiklik aromatik organik birikma bo'lib, u uratsildagi beshinchi uglerodga bog'langan vodorod o'rniga ftor atomi almashinishidan hosil bo'lgan uratsilning analogidir [1]. 5-Ftoruratsil (5-FU) saraton kasalliklariga qarshi keng qo'llaniladigan dori vosita hisoblanadi. 1957 yildan buyon u yo'g'on ichak saratonini davolashda muhim rol o'ynaydi. Shuningdek u ko'krak, bosh va bo'yin kabi boshqa saraton kasalliklari bilan og'rigan bemorlarda ham qo'llaniladi [2]. 5-Ftoruratsil o'sma kasalliklariga qarshi samarali vositadir, lekin u bir paytning o'zida kuchli

zaharli xususiyatiga ham egadir. Jumladan 5-FU qattiq o'smalarning keng doirasini davolashda qo'llanilgan, ammo 5-FU dan foydalangan bemorlarda, o'g'iz va ichakning yallig'lanishi, ko'ngil aynishi, qusish kabi salbiy ta'sirlar keltirib chiqarilgani o'rganilgan [3].

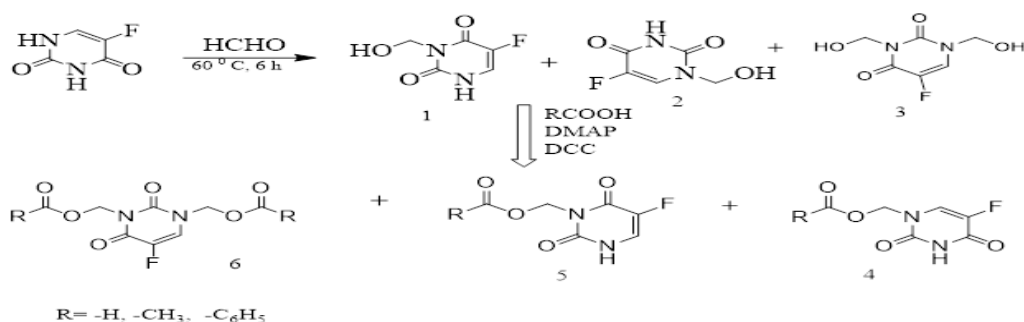
Farmasevtika sohasini rivojlantirishning istiqbolli yo'nalishi yuqori samarali va zaharlilik xususiyati kam bo'lgan dori vositalarini maqsadli sintez qilishdir. Turli xildagi biologik faollikka ega bo'lgan yangi dori vositalarini ishlab chiqish va ular ustida tadqiqotlar olib borish, yuqori samaradorlikka ega bo'lgan yangi birikmalarni aniqlashga zamin yaratadi. 5-FU ning ilk sintezidan buyon tadqiqotchilar saratonga qarshi dori sifatida 5-FU ning yangi hosilalarini ishlab chiqishga harakat qilishmoqda. 5-FU ning ta'sir qilish mexanizmi uning RNK va DNKga qo'shilishi bilan bog'liqdir [4]. Dastavval ular turli xil sitotoksik metabolitlarga aylanadi, keyin esa ular RNK va DNKga qo'shiladi, natijada hujayralarning DNKni sintez qilish qobiliyatiga to'sqinlik qilish orqali hujayra siklining to'xtatilishiga olib keladi.

5-FU hosilalaridan biri kapesitabin bo'lib, u birinchi marta 1992 yilda sintez qilingan va keyin 1998 yilda saratonga qarshi dori sifatida foydalanish uchun ruxsat etilgan. Kapesitabin turli xil saraton turlarini, jumladan, ko'krak saratoni, yo'g'on ichak va oshqozon saratonini davolash uchun ishlatiladigan dori vositasidir. Ushbu preparat saraton hujayralarining o'sishi va ko'payishiga to'sqinlik qiladi hamda bu o'simta hajmini kamaytirishga va bemorlarning hayot sifatini yaxshilashga olib keladi. Kapesitabin tibbiyotda saratonga qarshi keng qo'llaniladigan xavfsiz va eng samarali dori vositalaridan biridir [5].

Biroq, 5-FU ning salbiy xususiyati yuqori bo'lganligi sababli u suyak iligi, oshqozon-ichak va markaziy asab tizimining faoliyatiga jiddiy ta'sir qiladi va uni terapevtik qo'llashda ma'lum cheklovlar mavjud. 5-FU ning terapevtik miqdori uning zaharlilik miqdoriga juda yaqin bo'lib, uning klinik qo'llanilishi sababli ko'ngil aynishi, qusish, diareya, soch to'kilishi, oq qon hujayralari va trombotsitlar kamayishi kabi nojo'ya ta'sirlarga olib kelishi mumkin. Bu ta'sirlarni bartaraf etish uchun 5-FU ning ko'plab modifikatsiyalari amalga oshirildi. 5-FU uglevodlar yoki lipid fraksiyalarining makromolekulari bilan modifikatsiyalangan bo'lib bu ularning eruvchan xususiyatlarini yaxshilashga imkon beradi. Benzoy kislota va siklik birikmalar bilan 5-FU ning hosilalarini ko-kristallanishiga erishildi. Tegafur, karmofur va floxuridin bioaktivligi, selektivligi, metabolik barqarorligi, so'rilishi va salbiy xususiyatlari kamaygan bo'lib ular klinik amaliyotda keng qo'llaniladigan dori vositalaridir [6].

Hozirgi vaqtgacha tarkibida aminokislotalar saqlagan 5-ftoruratsilning ko'plab antikanserogen hosilalari sintez qilingan.. Masalan, 5-Ftoruratsilning aminokislotalar bilan hosil qilgan beshta yangi antikanserogen hosilalari: 5-FU-Asp, 5-Fu-Trp, 5-FU-Ser, 5-FU-Tyr va 5-FU-Phe ning fizik va kimyoviy xossalari hozirgacha o'rganilib kelinmoqda [7]. Akrilamid (A) ning 2-gidroksietil-metakrilat (GEMA) bilan kopolimerizatsiyasi natijasida suvda yuqori sorbsion xossani saqlaydigan polimer matritsalarini olish maqsad qilingan, bu esa monomerning o'zgarishi orqali muhitga 5-ftoruratsil (5-FU) ning ta'siri gidrogellarning tarkibi va o'zaro bog'lanish zichligi yordamida modulyatsiyasini keltirib chiqaradi. 5-FU ni polimerlanish jarayoni olib borilayotgan aralashmasiga qo'shish yordamida 5-FU saqlagan polimer gellar olingan[8]. Ampelopsinning kimyoviy tuzilishini o'zgartirish orqali uning barqarorligini yaxshilash uchun bir nechta tadqiqotlar o'tkazildi. Ularga misol qilib ampelopsinning monoxlorsirka kislota yordamida 5-FU bilan hosil qilgan birikmasini keltirishimiz mumkin. 5-Fu va ampelopsin o'rtasidagi murakkab efir kondensatsiyasi reaksiyasida sharoitlarni optimallashtirish uchun turli katalizatorlar, erituvchilar, reaksiya vaqti va reaktivlarning nisbati o'rganildi. Katalizatorlar sifatida dimetilaminopiridin (DMAP) va N, N'-disiklogeksilkarbodiimid (DCC), erituvchilardan atseton va TGF dan foydalanildi [9]. Asosan, 5-ftoruratsilning yangi hosilalarini olish, tahlil qilishda 5-ftoruratsil va turli xil karbosiklik kislotalardan foydalanilgan.

Tahlil va natijalar. 5-FU ning zaharlilik xususiyatini kamaytirish uchun, uning turli karbon kislotalar bilan hosilalarini sintez qilishga harakat qilindi. Quyida umumiy reaksiya sxemasi keltirilgan [10].



5-ftoruratsilning bir qancha hosilalarini olish uchun biz reaksiyaning ba'zi sharoitlarini o'zgartirdik. Tajribada, 5-Fu formalin (37% eritma) bilan reaksiyaga kirishdi va 3 xil aralashma N1-gidroksimetilen-5-ftoruratsil, N3-gidroksimetilen-5-ftoruratsil va N1, N3-gidroksimetilen-5-ftoruratsil (1,2,3) olindi. So'ngra, aralashmaga karbon kislotalar ta'sir ettirib murakkab efirlar hosil qilindi(4,5,6). Tajribada, ikkita katalizatorlar: N,N'-disiklogeksilkarbodiimidi (DCC) va N,N'-dimetilaminopiridin-4 (DMAP) foydalanildi. Reaksiya mahsuloti ma'lum erituvchilarda qayta kristallandi.

Tadqiqot metodologiyasi. Kimyoviy moddalar va erituvchilar standart usullar bilan tozalandi. Yupqa qatlamli xromatografiya (TLC) uchun silika gel qog'ozlari Silufol, eluentlar (dietil efir-aseton 7:3), birikma yod bug'i bilan nurlanish orqali ko'rsatildi. Flash xromatografiyasi silikagel Merck 60 F254, eluentlar - dietil efir va aseton sistemasi yordamida amalga oshirildi. Olingan birikmalarning kimyoviy tuzilishi o'rganildi:

YuSSX : Agilent Technologies 1260,(USA), Poroshell 120 EC-C18, 2.7 μ m, 4,6 x 100 mm detektor-diod matrits detektor; UB - SHIMADZU-1280, kyveta: 1x1 sm, erituvchi:metanol, Cm=1*10⁻⁵ n/V;

GX Chromatec-Crystal 9000 GC-PID (Rossiya), Kolonka: BP21(SGE) Avstraliya, kalonka uzunligi - 50m. Kolonka diametri I.D 0.32 mm, Film Thickness (plyonka eni) - 0.5 μ m, Detektor-PID (metanol-2.15);

IQ spektrlari Bruker Furrye spektrometrida qayd etilgan, Invenio S-2021, ATR (4000 – 400 cm⁻¹) oraliq'ida.

5-Ftoruratsil hosilalarini sintez qilishning umumiy tartibi:

Tagi dumaloq kolbaga 5-Fu (1,3 g, 10 mmol), formaldegid (37 % suvli eritmasidan 1,26 g, 15,5 mmol) va erituvchi (10 ml) qo'shildi, keyin 60 ° C da 6 soat davomida aralashtiriladi. Reaksiya aralashmadan mahsulotni (1-3) olish uchun past bosim ostida konsentratsiya qilindi. So'ngra reaksiya aralashmasiga quruq asetonitril (50 ml) va tegishli karbon kislotalar (10 mmol) hamda katalizatorlar DMAP (N, N-dimetil amino piridin-4, 80 mg, 14 mmol) va DCC (2,2 ml,

14 mmol)dan qo'shildi va aralashma 40 ° C haroratda 48-72 soat davomida aralashtiriladi. Oq cho'kma filtrlanadi va erituvchi bug'lantirish orqali chiqariladi. Qoldiq etil asetatda (30 ml) eritildi va suyultirilgan xlorid kislotasi (pH = 3-4), to'yingan suvli NaHCO₃ (pH = 7-8) va suv bilan yuvildi. Organik qatlam to'plandi va natriy sulfat qo'shib suvdan tozalandi. So'ngra eritma filtrlandi va past bosim ostida konsentratsiyalandi. Biz olmoqchi bo'lgan birikmalar mos erituvchilar orqali qayta kristallandi.

1. (5-ftor-2,4-diokso-3,4-digidropirimidin-1 (2H)-il) metil formiat.

Unum: 65%, Ts: 215-220°C; YSSX Agilent Technologies 1260- (5-FU-3.04); 3,23; UB- SHIMADZU-1280; (5-FU-265 nm); 269 nm;

Chromatec-Crystal 9000 GC-PID; (metanol-2,15). 5,6 min;

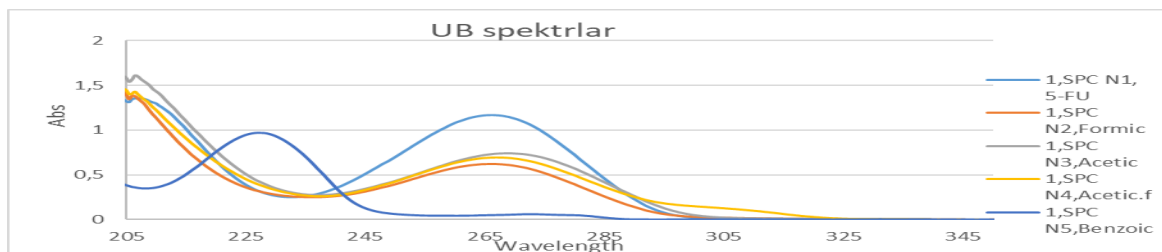
IQ Bruker Furye: 3321; 1571; 3072 ;1713; 1079;1342;2925;1243;1158;

2. (5-ftor-2,4-diokso-3,4-digidropirimidin-1 (2H)-il) metil atsetat. Unum: 65%, Ts: 185-195°C; YuSSX Agilent Technologies 1260- (5-FU-3.04); 2,99; UB- SHIMADZU-1280; (5-FU-265 nm); 267 nm; Chromatec-Crystal 9000 GC-PID; (metanol-2,15). 4,8 min;

3.(5-ftor-2,4-diokso-3,4-digidropirimidin-1 (2H)-il) metil benzoat.

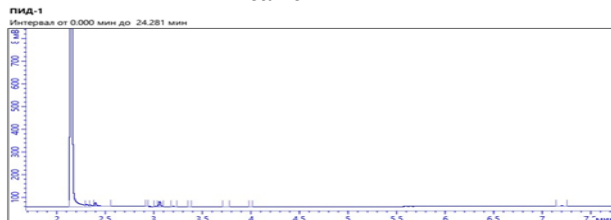
Unum: 73%, Ts: 120°C; YuSSX Agilent Technologies 1260- (5-FU-3.04); 2,989; UB- SHIMADZU-1280; (5-FU-265 nm); 225 nm; Chromatec-Crystal 9000 GC-PID; (metanol-2,15). 4,85 min;

Olingan moddalarning UB - SHIMADZU-1280, Kvuta: 1*1,erituvchi:metanol, Cm=1*10⁻⁵ n/V; spektr natijalari (5-FU-268 nm); 269; 270; 272;228.5 nm;

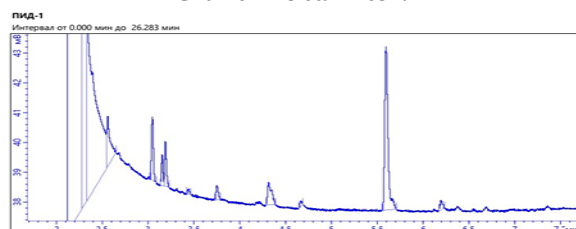


Chromatec-Crystal 9000 GC-PID, Kolonka: BP21(SGE) Avstraliya, kalonka uzunligi - 50m. Kalonka diametri I.D 0.32 mm, Film Thickness (plyonka eni) - 0.5 µm, Detektor-PID. (metanol-2.15). 5.6; 5.7; 4.9; 4.8 min;

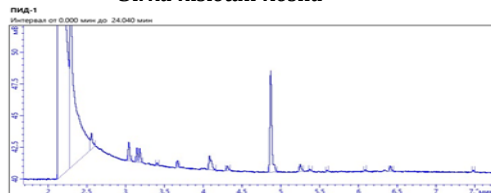
Metanol



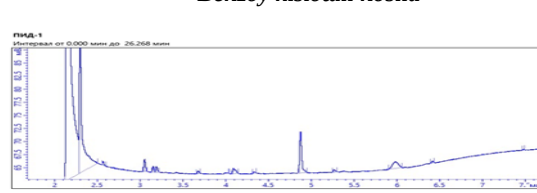
Chumoli kislotali hosila



Sirka kislotali hosila



Benzoy kislotali hosila



Xulosa va takliflar. Shunday qilib, 5-ftoruratsilning chumoli, sirka va benzoy kislotalar bilan hosilalari sintez qilindi. Olingan birikmalarning kimyoviy tuzulishi fizik-kimyoviy tadqiqot usullari yordamida o'rganildi.

ADABIYOTLAR

1. Ning Zhang, Ying Yin, Sheng-Jie Xu, and Wei-Shan Chen, 5-Fluorouracil: Mechanisms of Resistance and Reversal Strategies 2008 Aug; 13(8): 1551–1569.
2. Published online 2008 Aug5. doi: 10.3390/molecules13081551, PMID: PMC6244944
3. Grem J.L. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. Invest New Drugs. 2000; (18) 299–313. doi: 10.1023/A:1006416410198.
4. Cunningham, D.; James, R. D. Integrating the oral fluoropyrimidines into the management of advanced colorectal cancer. Eur. J. Cancer 2001, 37, P.826-834.
5. Noordhuis P.; Holwerda, U.; Van der Wilt, C.L.; Van Groenigen, C.J.; Smid, K.; Meijer, S.; Pinedo H.M.; Peters G.J.- 5-Fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidylate synthase inhibition of human colorectal cancers. Ann. Oncol., 2004, 15, P. 1025-1032.

6. Chiara Focaccetti, Antonino Bruno, Elena Magnani, Desirée Bartolini, and all Effects of 5-Fluorouracil on Morphology, Cell Cycle, Proliferation, Apoptosis, Autophagy and ROS Production in Endothelial Cells and Cardiomyocytes. Plos One. 2015; 10(2): e0115686. Published online 2015
7. Petaccia M. et al - Correction: Inclusion of new 5-fluorouracil amphiphilic derivatives in liposome formulation for cancer treatment. MedChemComm, 2016, 7. P. 378-385
8. Ke-jun Zhang, Wu-yi Liu - Investigation of the Electrochemical Interaction Behavior of DNA with 5-Fluorouracil Derivatives. Int. J. Electrochem. Sci., 2011, P 1669 – 1678.
9. Garcia, O; Blanco, M.D.; Martin, J.A.; Teijon J.M. 5-Fluorouracil trapping in poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-acrylamide) hydrogels: in vitro drug delivery studies. Eur. Polym. J. **2000**, 36, 111–122.
10. Wei-Ming Zhou, Rong-Rong He, Jian-Tao Ye, Na Zhang, De-Yu Liu. Synthesis and Biological Evaluation of New 5-Fluorouracil Substituted Ampelopsin Derivatives. Molecules 2010, 15, P 2114-2123; doi:10.3390/molecules15042114.
11. Zhi-Yong Tian, Gang-Jun Du, Song-Qiang Xie, Jin Zhao, Wen-Yuan Gao,
12. and Chao-Jie Wang - Synthesis and Bioevaluation of 5-Fluorouracil
13. Derivatives. Molecules 2007, 12, P 2450-2457.