



აზოტმემცველი ალიციკლური ნუკლეოფილების α -ჰიდროქსი(ალკილ)ფეროცენებით ალკილირების შესწავლა

ბ. ბარბაკაძე^{1,2*}, ბ. არზიანი¹, დ. ზურაბიშვილი², ნ. ლაიკიშვილი²

¹ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

² ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
kh.barbakadze@tsmu.edu

რეზიუმე:

შესწავლილია აზოტმემცველი ალიციკლური ნუკლეოფილების α -ჰიდროქსი(ალკილ)ფეროცენებით N-ალკილირების რეაქცია ორფაზიან სისტემაში: ორგანული გამხსნელი – დიქლორეთანი, ქლოროფორმი/ქლორმჟავას 70%-იანი წყალხსნარი. α -ფეროცენილალიკილირება მიმდინარეობს სტაბილური შუალედური α -ფეროცენილკარბოკატიონის წარმოქმნის სტადიის გავლით. კვლევის შედეგად დასინთეზებული შესაბამისი N-(α -ფეროცენილალიკილ)ჰერქლორატებისა და ამინების შედგენილობა და აღნაგობა დადგენილია ირ, უი, ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსისა (¹H, ¹³C) და მას-სპექტროსკოპული ანალიზის მეთოდებით. მიზნობრივი სინთეზის შედეგად მიღებული, ერთდროულად ფეროცენის და ალიციკლური ფრაგმენტის შემცველი ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთები შემდგომი კვლევებისათვის საინტერესო ობიექტებს წარმოადგენს როგორც თეორიული, მაგალითად, ქიმიურ სტრუქტურასა და ბიოლოგიურ აქტიურობას შორის ურთიერთგავლენის შესწავლის მხრივ, ისე პრაქტიკული თვალსაზრისით, მათ შორის, ფარმაკოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრის მქონე ახალი სამკურნალო საშუალებების ძიების მიმართულებით.

საკვანძო სიტყვები: ფეროცენი, ალიკილირება, ნუკლეოფილი, ალიციკლური ფრაგმენტი, ბიოლოგიური აქტიურობა

შესავალი

ნუკლეოფილური ნაერთების α -ფეროცენილ-ალიკილირების რეაქციის შესწავლისადმი დიდი ინტერესი დაკავშირებულია როგორც α -ფეროცენილკარბოკატიონის აღნაგობისა და რეაქციისუნარიანობის თეორიული ასპექტების დამუშავებასთან, ისე მიღებული ნაერთების გამოყენების ფართო სპექტრით მეცნიერების სხვადასხვა დარგში, მედიცინაში, მრეწველობასა და ტექნიკაში [1-3]. აღნიშნული რეაქციის სინთეზური შესაძლებლობები, უპირველეს ყოვლისა, განისაზღვრება შესაბამისი მეტალორგანული კომპონენტის ხელმისაწვდომობით და α -ფეროცენილკარბოკატიონების მაღალი მდგრადობით, რაც განპირობებულია კატიონური ცენტრის α -მდგომარეობაში ელექტრონოდონორული ფეროცენილის ფრაგმენტის არსებობით. მნიშვნელოვანია ასევე გამხსნელის როლი. ალიკილირების რეაქცია გაცილებით ეფექტურად და რბილად მიმდინარეობს ორფაზიან სისტემაში: ორგანული გამხსნელი (CH_2Cl_2 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, CHCl_3 , CCl_4 , C_6H_6) / მჟავას HX (X = BF_4^- , ClO_4^- , I) წყალხსნარი (45-70%). მსგავსი ორგანული გამხსნელების წყალში მცირე ხსნადობის შედეგად, სარეაქციო არეში იქმნება ორფაზიანი სისტემა, რომლის წყლიან არეში იმყოფება მჟავა, წყალში ხსნადი რეაქციის პროდუქტები (NaX , KX , MgBrX_2 და ა.შ.) და მეტალორგანული სუბსტრატის პოლარული

ჰიდროქსილის ჯგუფი, სადაც ხელსაყრელი ხდება მისი პროტონირება. მეორე მხრივ, ფაზათა გამყოფ ზედაპირზე არსებული მაღალი მჟავა გარემო (pH 7 ÷ 9) ხელს უწყობს თერმოდინამიკურად მდგრადი ფეროცენილკარბოკატიონის წარმოქმნას in situ აქტიურ ფორმაში. წარმოქმნილი ინტერმედიატის არაპოლარული ნაწილი (ფეროცენის ბირთვი) ორგანულ ფაზაში რჩება, რაც კარბენიუმის ცენტრის შესაბამის ნუკლეოფილურ რეაგენტთან ეფექტურ ურთიერთქმედებას განაპირობებს. აღნიშნული სისტემების გამოყენებისას ალიკილირების რეაქციები ოთახის ტემპერატურაზე, რბილ პირობებში მიმდინარეობს, არმოითხოვს მშრალი გამხსნელებისა და ინერტული ატმოსფეროს გამოყენებას. ამასთან, არსებულ გარემოში პრაქტიკულად გამოირიცხულია ფეროცენილკარბოკატიონებისათვის დამახასიათებელი თანამდე გარდაქმნები (გადაჯგუფება, დიმერიზაცია, პოლიმერიზაცია და სხვ.) და ფეროცენილალიკილირებული პროდუქტების ჟანგვა.

ჩამოთვლილი უპირატესობები ფეროცენებისა და ნუკლეოფილური რეაგენტების ფართოდ გამოყენების, ასევე გამოსავლიანობის გაზრდისა და მაღალი სისუფთავის მქონე პროდუქტების მიღების საშუალებას იძლევა. ამასთან, α -ფეროცენილალიკილირება ისეთი ნაერთების სინთეზის შესაძლებლობას იძლევა, რომელთა მიღებაც სხვა

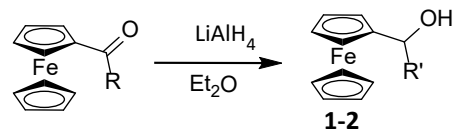
მეთოდებით შეუძლებელია.

შედეგების განხილვა

წარმოდგენილი კვლევის მიზანია ფეროცენისა და ადამანტანის ალიციკლური ბირთვების ერთდროულად შემცველი ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მიზნობრივი სინთეზი, რომელთა ერთ მოლეკულაში გაერთიანება საინტერესოა ქიმიურ სტრუქტურასა და ფარმაკოლოგიურ აქტიურობას შორის ურთიერთგავლენის შესწავლის მხრივ. ნაჩვენებია, რომ ორგანული ნაერთების მოლეკულაში ალიციკლური სტრუქტურების შეყვანა ახდენს მათი ბიოლოგიური აქტიურობის მოდიფიკაციას და გაძლიერებას, რაც განპირობებულია სივრცითი ალიციკლური ფრაგმენტის ლიპოფილობით და იმუნოტროპულობით. ასევე დადგენილია, რომ ადამანტანშემცველი ნაერთები მოქმედებს ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეირომედიატორულ პროცესებზე [4-6].

მრავალრიცხოვანი გამოკვლევების მიუხედავად, აღნიშნული სისტემები ნაკლებად არის შესწავლილი, ამიტომ ამ მიმართულებით კვლევა პერსპექტიული და საინტერესოა როგორც თეორიული, ისე პრაქტიკული თვალსაზრისით, ვინაიდან ძალზე ფართოა α -ფეროცენილალიკლირებული ნაერთების პრაქტიკული გამოყენების სპექტრი, მათ შორისაა მაპლასტიფიცირებელი საშუალებები, ძრავების საწვავის წვის პროცესების რეგულატორები, რეზინის სტაბილიზატორები, მაღალენერგეტიკული ნაერთები, რადიოაქტიური გამოსხივების ინდიკატორები, ხელოვნური სისხლის კომპონენტები, ფარმაკოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრის მქონე სამკურნალო საშუალებები, მათ შორის ანტიბაქტერიული, ანტიმიკრობული, ანთების, სიმსივნის საწინააღმდეგო და სხვა დანიშნულების სამკურნალო პრეპარატები [7-12].

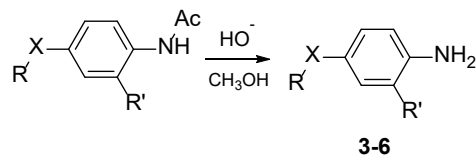
α -ჰიდროქსი(ალკილ)ფეროცენები ხელსაყრელ და პერსპექტიულ მაალკილირებელ რეაგენტებს წარმოადგენს, გამოირჩევა მაღალი სტაბილურობით ოთახის ტემპერატურაზე, ხოლო ჰიდროქსილის ჯგუფი გარკვეულ პირობებში ადვილად განიცდის ნუკლეოფილურ ჩანაცვლებას. ამგვარად, α -ფეროცენილალიკლირების რეაქციისათვის საწყის ფეროცენ-შემცველ კომპონენტებად შერჩეული იქნა ფეროცენის რიგის სპირტები – ფეროცენილმეთანოლი (1) და α -ფეროცენილეთანოლი (2), რომლებიც მიღებული იქნა ფეროცენკარბონმჟავასა და აცეტილფეროცენის ლითიუმის ალუმოჰიდრიდით აღდგენით მშრალი დიეთილეთერის არეში, 2-4 საათის განმავლობაში ინტენსიური მორევისა და გაცივების (15°C) პირობებში და გამოყოფილი იქნა შეტუტნიანებული სარეაქციო ნარევის დიეთილეთერით ექსტრაქციის გზით; რეაქცია მიმდინარეობს საკმაოდ მაღალი (90%) გამოსავლიანობით:



- 1: R = OH, R' = H;
- 2: R = CH₃; R' = CH₃

სქემა 1. ფეროცენილმეთანოლისა და α -ფეროცენილეთანოლის სინთეზი

ნუკლეოფილებად შერჩეული ნაერთები – 4-(1-ადამანტილ)ანილინი (3), 4-(1-ადამანტილ)-2-ნიტროანილინი (4), 4-მეთოქსი-2-ნიტროანილინი (5) და 4-(1-ადამანტილოქსი)-2-ნიტროანილინი (6) მიღებული იქნა შესაბამისი აცეტილანილიდების ტუტე ჰიდროლიზით მეთანოლის არეში 0.5-1 საათის განმავლობაში გაცხელების პირობებში:



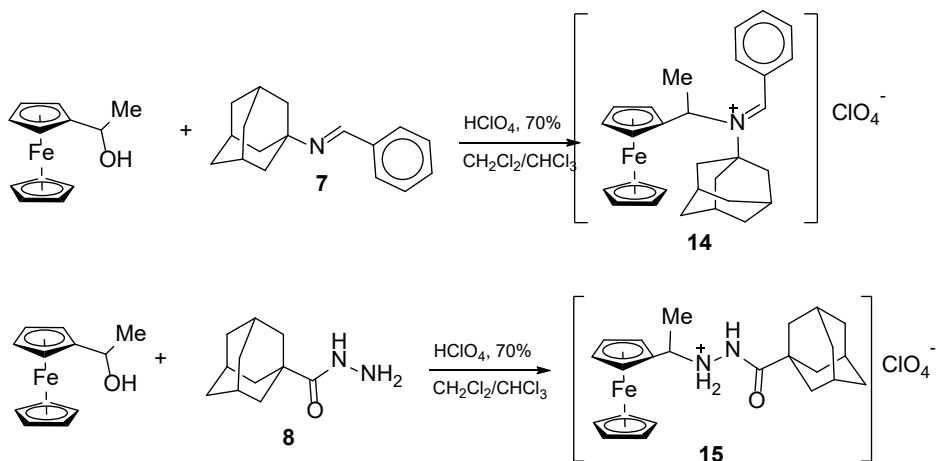
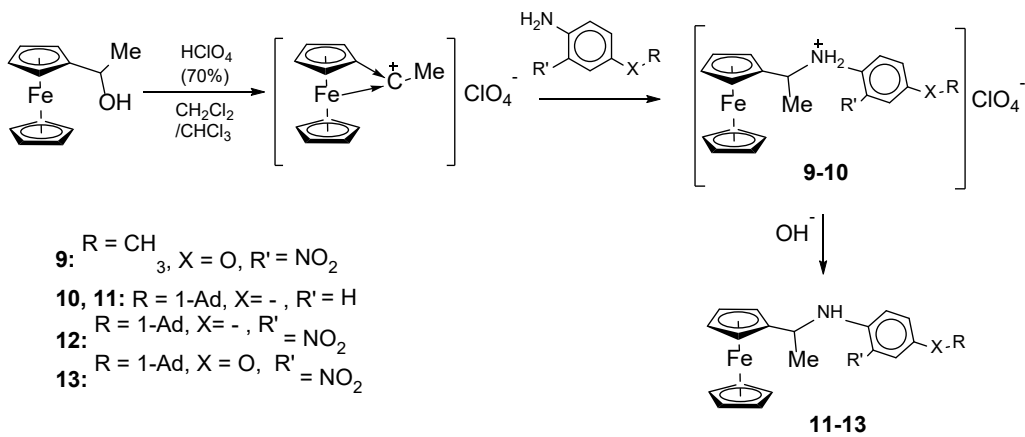
- 3: R = 1-Ad, X = -, R' = H
- 4: R = 1-Ad, X = -, R' = NO₂
- 5: R = CH₃, X = O, R' = NO₂
- 6: R = 1-Ad, X = O, R' = NO₂

სქემა 2. აზოტშემცველი ნუკლეოფილების სინთეზი (Ad = ადამანტილის რადიკალი)

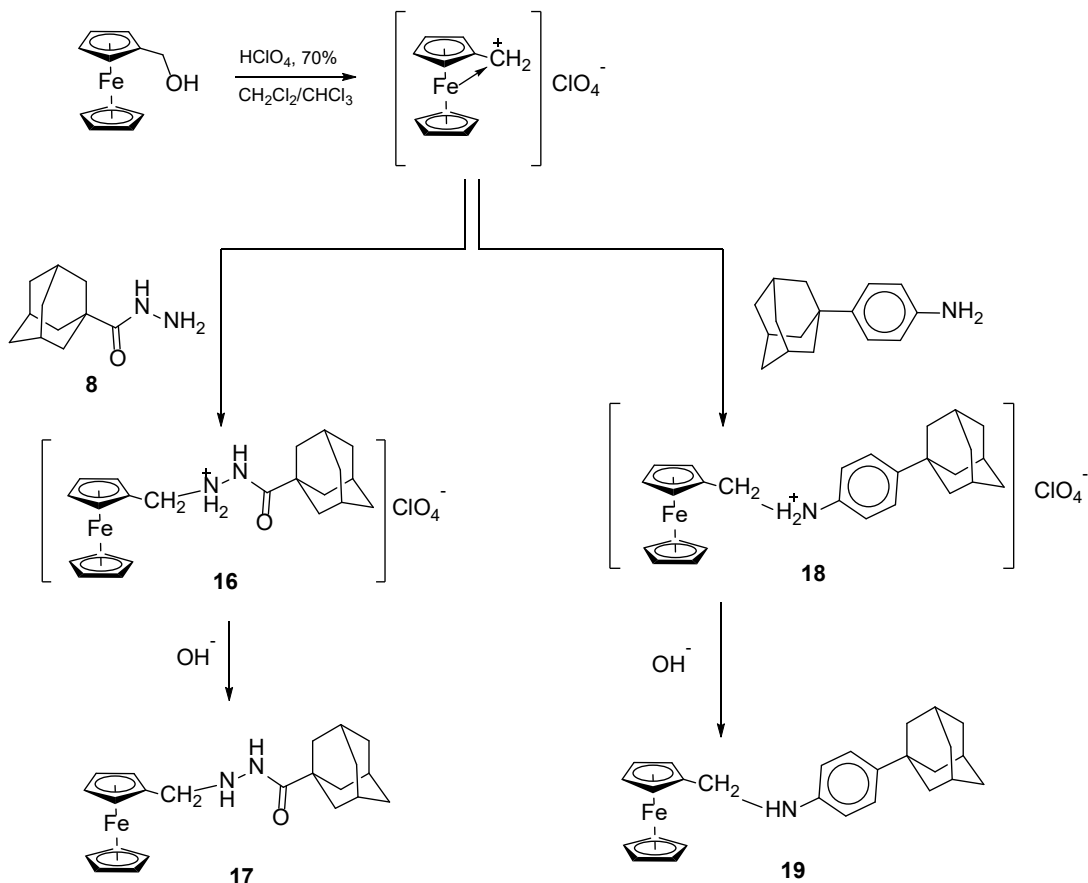
N-(1-ადამანტილ)ბენზილიდენიმინი (7) (სქემა 3) მიღებული იქნა ბენზალდეჰიდისა და ამინოადამანტანის ტოლუოლში დუდილით, ხოლო ადამანტან-1-კარბონმჟავას ჰიდრაზიდი (8) (სქემა 3) – ადამანტან-1-კარბონმჟავა ეთილეთერის და 80%-იანი ჰიდრაზინჰიდრატის დუდილით დიეთილენგლიკოლში 36 საათის განმავლობაში.

კვლევის შემდგომ ეტაპზე განხორციელდა α -ჰიდროქსი(ალკილ)ფეროცენებისა და ნუკლეოფილური სუბსტრატების α -ფეროცენილალიკლირების რეაქციის შესწავლა (სქემა 3, 4) ოთახის ტემპერატურაზე ორფაზიან სისტემაში: ორგანული გამხსნელი – დიქლორეთანი, ქლოროფორმი / ქლორმჟავას 70%-იანი წყალხსნარი, ინტენსიური მორევის პირობებში:

α -ფეროცენილალიკლირების რეაქცია 4-მეთოქსი-2-ნიტროანილინთან, N-(1-ადამანტილ)ბენზილიდენიმინთან და ადამანტან-1-კარბონმჟავას ჰიდრაზიდთან მიმდინარეობს შესაბამისი მარილების 9, 14-15 წარმოქმნით, ხოლო 4-(1-ადამანტილ)ანილინის, 4-(1-ადამანტილ)-2-ნიტროანილინის და 4-(1-ადამანტილოქსი)-2-ნიტროანილინის შემთხვევაში, სარეაქციო ნარევის ნატრიუმის



სქემა 3. N-ნუკლოფილების α-ფეროცენილეთანოლით α-ფეროცენილალკილირება



სქემა 4. N-ნუკლოფილების α-ფეროცენილმეთანოლით α-ფეროცენილალკილირება

ჰიდროკარბონატის ნაჯერი წყალხსნარით დამუშავებით მიიღება ასევე შესაბამისი ამინები **11-13**. ადამანტან-1-კარბონმჟავას ჰიდრაზიდისა და α -ფეროცენილეთანოლის ექვიმოლური თანაფარდობისას რეაქცია მიმდინარეობს მონო- და ბის-ფეროცენილალკილირების პროდუქტების წარმოქმნით. N- α -ფეროცენილეთილ-N/-1-ადამანტილილჰიდრაზინის პერქლორატი **15** მიიღება ადამანტან-1-კარბონმჟავას ჰიდრაზიდისა და α -ფეროცენილეთანოლის ურთიერთქმედებისას 2:1 მოლური თანაფარდობით.

ინ, უი, ^1H და ^{13}C ბმრ სპექტრების მონაცემები ადასტურებს დასინთეზებული ნაერთების აგებულებას. მიღებული ნაერთების **9-19** ინფრაწითელ სპექტრებში შეინიშნება შთანთქმის შემდეგი სავალენტო და დეფორმაციული ზოლები: 2923-2908 cm^{-1} , 2854-2846 cm^{-1} (C-H ადამანტანის), ნაერთების **9-13** სპექტრში ფიქსირდება მცირე ინტენსივობის შთანთქმის ზოლები 2970 cm^{-1} (CH_3), 3098-3030 cm^{-1} (C-H არომატული); 1270-1230 cm^{-1} (C-O-C); ნაერთების **9, 12, 13** სპექტრში ჩანს ნიტრო-ჯგუფისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი 1558-1566 cm^{-1} , 1350 cm^{-1} ; ასევე 3600-3200 cm^{-1} , 2723-2661 (NH_2^+), ნაერთების **9, 10, 14-16, 18** სპექტრში ჩანს ClO_4^- ჯგუფისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი 1100-1110 cm^{-1} -ზე. ნაერთების 9-19 ულტრაიისფერი სპექტრები ხასიათდება შთანთქმის მაქსიმუმით უბანში, λ_{max} : 246-256 ნმ, 262-283 ნმ, 320 ნმ, ასევე შთანთქმის ფართო ზოლით სპექტრის ხილულ უბანში – 438-450 ნმ.

α -ფეროცენილალკილირების პროდუქტების **9-19** ^1H ბმრ სპექტრებში NH-ჯგუფის პროტონი იძლევა რეზონანსულ სიგნალს ქიმიური წანაცვლებით 8.15-8.55 ვ.მ.ნ.-ზე დუბლეტის სახით; კვარტეტი ველის 6.63-7.50 მ.ნ.-ზე შესაბამეა არომატულ პროტონებს, დუბლეტი ველის 1.50-1.58 მ.ნ.-ზე შესაბამეა მეთილის ჯგუფის პროტონებს, ხოლო მულტიპლეტური სიგნალი ქიმიური წანაცვლებით 1.75-2.11 ვ.მ.ნ. უბანში – ადამანტილის რადიკალის 15 პროტონს; სპექტრში შეინიშნება მულტიპლეტი ველის 4.31-4.53 მ.ნ.-ზე, რომელიც შესაბამეა CH პროტონებს; ფეროცენის ჩაუნაცვლებელი ბირთვის პროტონები იძლევა სიგნალს ველის 4.14-4.22 მ.ნ.-ზე სინგლეტის სახით, ხოლო ჩანაცვლებული ბირთვის პროტონები 4.20-4.30 ვ.მ.ნ.-ზე მულტიპლეტის სახით.

^{13}C ბმრ სპექტრში შეინიშნება ადამანტილის რადიკალისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის სიგნალები ველის 28.8-42.9 მ.ნ. უბანში, CH_3 -ჯგუფის შესაბამისი სიგნალი ველის 20.74 მ.ნ.-ზე და CH-ჯგუფის შესაბამისი სიგნალი ველის 91.80 მ.ნ.-ზე, აგრეთვე ფენილის ჯგუფის ნახშირბადის ატომებისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის სიგნალები 112.86-145.08 ვ.მ.ნ. უბანში; ფეროცენის ჩაუნაცვლებელი და ჩანაცვლებული ბირთვის დამახასიათებელი შთანთქმის სიგნალები, შესაბამისად, 68.46 ვ.მ.ნ. და 66.29-67.76 ვ.მ.ნ.-ზე.

დასინთეზებული ნაერთების მას-სპექტრების მონაცემები, კერძოდ, მოლეკულური (M^+) და ფრაგმენტული იონების მასები, ასევე შესაბამეა წარმოდგენილ სტრუქტურებს.

კვლევის შედეგად დასინთეზებულია ერთდროულად ფეროცენის და ალიციკლური ფრაგმენტების შემცველი ახალი ნაწარმები: α -ფეროცენილეთილ-4-მეთოქსი-2-ნიტროფენილამინის პერქლორატი, α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილ)ფენილამინის პერქლორატი, α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილ)ფენილამინი, α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილ)-2-ნიტროფენილამინი, α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილოქსი)-2-ნიტროფენილამინი, N- α -ფეროცენილეთილ-N/(1-ადამანტილ)ბენზილიდენიმინის პერქლორატი, N- α -ფეროცენილეთილ-N/(1-ადამანტილილ)ჰიდრაზინის პერქლორატი, N-(1-ადამანტილილ)-N/-ფეროცენილმეთილჰიდრაზინის პერქლორატი, N-(1-ადამანტილილ)-N/-ფეროცენილმეთილჰიდრაზინი, 4-(1-ადამანტილ)-N-ფეროცენილმეთილანილინის პერქლორატი, 4-(1-ადამანტილ)-N-ფეროცენილმეთილანილინი. მიღებული ნაერთები წარმოადგენენ საინტერესო ობიექტებს: მეტალორგანულ სინთეზში – მათი მაღალი რეაქციისუნარიანობის გამო, და ბიოლოგიურ აქტიურობაზე შესწავლისათვის – ფარმაკოლოგიური მოქმედების ფართო სპექტრის მქონე საშუალებების გამოვლენის მიზნით. ამ გზით მიღებული პრეპარატების გამოყენებისას ფეროცენის შემცველობა გარკვეულად შეავსებს რკინის დეფიციტს, ხელს შეუწყობს ორგანიზმის რეზისტენტობის გაძლიერებას და ფარმაკოლოგიური მოქმედების ეფექტურობის ამაღლებას.

^{13}C ბმრ სპექტრში შეინიშნება ადამანტილის რადიკალისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის სიგნალები ველის 28.8-42.9 მ.ნ. უბანში, CH_3 -ჯგუფის შესაბამისი სიგნალი ველის 20.74 მ.ნ.-ზე და CH-ჯგუფის შესაბამისი სიგნალი ველის 91.80 მ.ნ.-ზე, აგრეთვე ფენილის ჯგუფის ნახშირბადის ატომებისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის სიგნალები 112.86-145.08 ვ.მ.ნ. უბანში; ფეროცენის ჩაუნაცვლებელი და ჩანაცვლებული ბირთვის დამახასიათებელი შთანთქმის სიგნალები, შესაბამისად, 68.46 ვ.მ.ნ. და 66.29-67.76 ვ.მ.ნ.-ზე.

დასინთეზებული ნაერთების მას-სპექტრების მონაცემები, კერძოდ, მოლეკულური (M^+) და ფრაგმენტული იონების მასები, ასევე შესაბამეა წარმოდგენილ სტრუქტურებს.

კვლევის შედეგად დასინთეზებულია ერთდროულად ფეროცენის და ალიციკლური ფრაგმენტების შემცველი ახალი ნაწარმები: α -ფეროცენილეთილ-4-მეთოქსი-2-ნიტროფენილამინის პერქლორატი, α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილ)ფენილამინის პერქლორატი, α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილ)ფენილამინი, α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილ)-2-ნიტროფენილამინი,

α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილოქსი)-2-ნიტროფენილამინი, N- α -ფეროცენილეთილ-N/(1-ადამანტილ)ბენზილიდენიმიზის პერქლორატი, N- α -ფეროცენილეთილ-N/(1-ადამანტილი)ჰიდრაზინის პერქლორატი, N-(1-ადამანტილი)-N/-ფეროცენილმეთილჰიდრაზინის პერქლორატი, N-(1-ადამანტილი)-N/-ფეროცენილმეთილანილინის პერქლორატი, 4-(1-ადამანტილი)-N-ფეროცენილმეთილანილინი. მიღებული ნაერთები წარმოადგენენ საინტერესო ობიექტებს: მეტალორგანულ სინთეზში – მათი მაღალი რეაქციისუნარიანობის გამო, და ბიოლოგიურ აქტიურობაზე შესწავლისათვის – ფარმაკოლოგიური მოქმედების ფართო სპექტრის მქონე საშუალებების გამოვლენის მიზნით. ამ გზით მიღებული პრეპარატების გამოყენებისას ფეროცენის შემცველობა გარკვეულად შეავსებს რკინის დეფიციტს, ხელს შეუწყობს ორგანიზმის რუხისტენტობის გაძლიერებას და ფარმაკოლოგიური მოქმედების ეფექტურობის ამაღლებას.

ექსპერიმენტული ნაწილი

რეაქციის მსვლელობის, ნაერთთა სისუფთავის კონტროლი და Rf-ის მნიშვნელობების განსაზღვრა განხორციელდა ქრომატოგრაფიული ფირფიტების (Silufol UV-254, Silufol, Alufol) გამოყენებით. ღებობის ტემპერატურა განსაზღვრულია ხელსაწყოზე Meeting Point Meter MPM-HV2, Germany. ინფრაწითელი სპექტრები გადაღებულია სპექტროფოტომეტრზე FT-IR “THERMO NICOLET”, KBr-ის მონოკრისტალში. ულტრაიისფერი სპექტრები გადაღებულია სპექტროფოტომეტრზე UV/VIS, “Varian” CAR-RY-100 CHCl₃-ში. ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრები გადაღებულია სპექტრომეტრებზე BRUKER AM-360 (300 მჰც), UNITY-400 uppkemws 2 (400 მჰც), დეიტერირებულ დიმეთილსულფოქსიდში [(CD₃)₂SO] და დეიტერირებული ქლოროფორმის ხსნარში [CDCl₃], ქიმიური წანაცვლებები გაზომილია შინაგანი სტანდარტის ტეტრამეთილსილანის მიმართ 0.01 ვ.მ.ნ სიზუსტით, ხოლო სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტა 0.1 ჰც სიზუსტით. მას-სპექტრები გადაღებულია ხელსაწყოზე Riber-mag 10-10B და MMX-1321A, ნიმუშის პირდაპირი შეტანით მაიონიზირებულ არეში, მაიონიზირებული ელექტრონების ენერგია 70 ევ.

α -ფეროცენალკილირების სტანდარტული პროცედურა: 1 მმოლ α -ჰიდროქსი(ალკილ)ფეროცენს უმატებენ 1 მმოლ შესაბამის ნუკლეოფილურ სუბსტრატს ორფაზიან სისტემაში: 1-2 მლ დიქლორომეთანი, 0.3-0.5 მლ ქლოროფორმი, ქლორმჟავას (70 %) წყალხსნარი. რეაქცია მიმდინარეობს ოთახის ტემპერატურაზე ინტენსიური მორევის პირობებში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, პერქლორატების შემთხვევაში, სარეაქციო ნარევის უმატებენ 35 მლ მშრალ დიეთილეთერს და აყოვნებენ 10-15 საათი 5-10 °C ტემპერატურაზე. წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ მშრალი დიეთილეთერით; ხოლო ამინების მიღების მიზნით, სარეაქციო

ნარევის უმატებენ 15 მლ მშრალ დიეთილეთერს, ამუშავებენ ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის ნაჯერი წყალხსნარით, ორგანულ ფაზას რეცხავენ ნეიტრალურ რეაქციაზე, ამრობენ და აცილებენ გამხსნელს.

N-(α -ფეროცენილალკილ)პერქლორატები და ამინები:

α -ფეროცენილეთილ-4-მეთოქსი-2-ნიტროფენილამინის პერქლორატი (9): 76%, T_{ლღ.} 123-125°C (დიეთილეთერი), R_f 0.84 (ჰექსანი/დიეთილეთერი 1:2), იწ, v, სმ⁻¹, KBr: 3355.7 (NH); 3093.4, 3050 (CH, არომ.); 2970 (C-CH₃); 2908.3, 2846.6 (CH, Ad); 1635.4, 1519.7 (N-H, C-N); 1566,1350 (C-NO₂); 1211, 1134 (C-O-C); 1107 (ClO₄⁻), 1003, 817.7 [CH, Fc; Fc – Fe(η^5 -C₅H₄)₂];

α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილ)ფენილამინის პერქლორატი (10): 78.1%, T_{ლღ.} 112-113°C (ეთანოლი), R_f 0.92 (ჰექსანი/დიეთილეთერი 1:2), UV/VIS λ_{max} ნმ, (ε): 256 (4.71), 262 (4.76), 440 (0.14); იწ, v, სმ⁻¹, KBr: 3386.6 (NH); 3093.4, 3054.8 (CH, არომ.); 2970 (C-CH₃); 2908.3, 2846.6 (CH, Ad); 1612, 1512, 1188 (N-H, C-N); 1103 (ClO₄⁻), 1002.85, 810 (CH, Fc);

α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილ)ფენილამინი (11): 68.2%, T_{ლღ.} 135°C (იშლება), R_f 0.81 (ჰექსანი/დიეთილეთერი 1:2), UV/VIS λ_{max} ნმ, (ε): 254 (4.91), 263 (4.95), 438 (0.21); იწ, v, სმ⁻¹, KBr: 3355.7 (NH); 3093.4, 3054.8 (CH, არომ.); 2970 (C-CH₃); 2908.3, 2846.6 (CH, Ad); 1612.3, 1512, 1188 (N-H, C-N); 1103, 1002.85, 810 (CH, Fc);

α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილ)-2-ნიტროფენილამინი (12): 95.2%, T_{ლღ.} 172-173 °C (დიეთილეთერი), R_f 0.88 (ჰექსანი/დიეთილეთერი 1:2), იწ, v, სმ⁻¹, KBr: 3355 (NH); 3085.7, 3050 (CH, არომ.); 2970 (C-CH₃); 2908, 2846 (CH, Ad); 1626, 1519, 1188 (N-H, C-N); 1558, 1350 (C-NO₂); 1003, 810 (CH, Fc);

α -ფეროცენილეთილ-4-(1-ადამანტილოქსი)-2-ნიტროფენილამინი (13): 80%, T_{ლღ.} 71-72°C (ეთანოლი), R_f 0.94 (ჰექსანი/დიეთილეთერი 1:2), იწ, v, სმ⁻¹, KBr: 3355.7 (NH); 3093.41, 3050 (CH, არომ.); 2970 (C-CH₃); 2923.7, 2854.3 (CH, Ad); 1735.7, 1542.8 (N-H, C-N); 1573.7,1373 (C-NO₂); 1280, 1164 (C-O-C); 1003, 817.7 (CH, Fc);

N- α -ფეროცენილეთილ-N/(1-ადამანტილ)ბენზილიდენიმიზის პერქლორატი (14): 24%, T_{ლღ.} 71-72°C (ეთანოლი), R_f 0.64 (ჰექსანი/დიეთილეთერი 1:2), UV/VIS λ_{max} ნმ, (ε): 246 (1.032), 320 (0.15), 450 (0.2); იწ, v, სმ⁻¹, KBr: 3309 (NH); 3093, 3054 (CH, არომ.); 2970 (C-CH₃); 2908, 2854 (CH, Ad); 1640 (C=N); 1110 (ClO₄⁻), 1003, 870, 840 (CH, Fc);

N- α -ფეროცენილეთილ-N/(1-ადამანტილი)ჰიდრაზინის პერქლორატი (15): 50.2%, T_{ლღ.} 160-162 °C, R_f 0.34 (ჰექსანი/დიეთილეთერი 1:2), UV/VIS λ_{max} ნმ, (ε): 252

(3.84), 439 (0.14); იწ, ν, სმ⁻¹, KBr: 3309 (NH); 3093 (CH, არომ.); 2970 (C-CH₃); 2908, 2854 (CH, Ad); 1627, 1504 (N-H, C-N); 1110 (ClO₄), 1018.2, 817 (CH, Fc);

N-(1-ადამანტილი)-*N*'-ფეროცენილმეთილ-ჰიდრაზინის პერქლორატი (**16**): 33.3%, T_{ლტ.} 177°C, R_f 0.72 (მეთანოლი/ქლოროფორმი 1:1), იწ, ν, სმ⁻¹, KBr: 3600-2700, 3263 (NH₂⁺); 3101, 3017 (CH, არომ.); 1689 (C=O); 1110 (ClO₄); 1002.8 (CH, Fc);

N-(1-ადამანტილი)-*N*'-ფეროცენილმეთილ-ჰიდრაზინი (**17**): 3.7%, T_{ლტ.} 170-172 °C, R_f 0.45 (მეთანოლი/ქლოროფორმი 1:1), UV/VIS λ_{max} 58, (ε): 267 (3.129), 440 (0.166); იწ, ν, სმ⁻¹, KBr: 3300-3200, 3294 (NH); 3093 (CH, არომ.); 1650.8 (C=O); 1003, 810 (CH, Fc);

4-(1-ადამანტილი)-*N*'-ფეროცენილმეთილანლინის პერქლორატი (**18**): 4.5%, T_{ლტ.} 185-187 °C, R_f 0.65 (მეთანოლი/ქლოროფორმი 1:1), იწ, ν, სმ⁻¹, KBr: 3200-2600, 2723, 2661 (NH₂⁺); 3085.7, 3028 (C-H, არომ.); 2908.7, 2846.5 (C-H, Ad); 1612.3, 1519 (C-N); 1103 (ClO₄); 1002.8, 910, 802 (CH, Fc);

4-(1-ადამანტილი)-*N*'-ფეროცენილმეთილანლინის (**19**): მოწითალო ზეთისებრი მასა, R_f 0.39 (მეთანოლი/ქლოროფორმი 1:1), UV/VIS λ_{max} 58, (ε): 283 (4.253), 443 (0.27); იწ, ν, სმ⁻¹, KBr: 3409.7 (NH); 3085.7, 3030 (CH, არომ.); 1612.3, 1512, 1180 (C-N); 1003, 910, 804 (CH, Fc).

ლიტერატურა

1. V. Boev, L. Snegur, V. Babin, Yu. Nekrasov, „α-Metalloce-nylalkylation,” Russ. Chem. Rev., vol. 66 (7), pp. 613-636, 1997.
2. L. Snegur, M. Lyapunova e.a., “Nitro-imidazoles in ferrocenyl alkylation reaction. Synthesis, enantiomeric resolution

- and in vitro and in vivo bioeffects,” J. Organomet. Chem., vol. 871, pp. 10-20, 2018.
3. D. Michael P. Mingos and Robert H. Crabtree, Ed., Comprehensive Organometallic Chemistry III from Fundamentals to Applications. Elsevier Science, 2007.
4. N. Artsimovich, T. Galushina, T. Fadeeva, “Adamantanes – Medicines of XXI Century,” Intern. J. Immunorehabilitation, 2 (54), 2000.ines alushina T., 1997.zantiis imperiis dedaqa-laqimwifo”omavlebi arian: “elis Sewyoba monastrebisad-mi, romle
5. I. Morozov, V. Petrov, S. Sergeeva, Ed., Pharmacology of Adamantanes, Volg. Med. Academy Press, 2001.
6. A.A. El-Emam, K.A. Alrashood, M.A. Al-Omar, A.S. Al-Tamimi, “Synthesis and antimicrobial activity of N'-heteroarylidene-1-adamantylcarbohydrazides and (±)-2-(1-adamantyl)-4-acetyl-5-5-(4-substituted phenyl-3-isoxazolyl)-1,3,4-oxadiazolines,” Molecules, vol. 17, pp. 3475–3483, 2012.
7. M.A. Shvekhgeimer, “Heteroferrocenes. Synthesis and use,” Russ. Chem. Rev., vol. 65, pp. 43-83, 1996.
8. L. Peiyi, I.J. Scowen, J.E. Davies. A.M. Halcrow, “Coordination chemistry of bis(ferrocenylcarbaldimine) Schiff Bases,” J. Chem. Soc., vol. 22, Dalton Trans., pp. 3791-3800, 1998.
9. N. Motohashi, R. Meyer, S.R. Golapudi, K.R. Bhattiprolu, “Synthesis and Activity of Potential antitumor ferrocenes,” J. Organomet. Chem., vol. 398, pp. 205-217, 1990.
10. D. Scutaru, I. Mazilu, M. Vâta, L. Tâtaru, A.Vlase, T.I. Ixandru, Cr. Simionescu, “Heterodisubstituted derivatives of ferrocene. Ferrocene-containing penicillins and cephalosporins,” J. Organomet. Chem., vol. 401, pp. 87-90, 1991.
11. E. Rogatkina, A. Ivanova, A. Rodionov, A. Simenel, “Ferrocenylalkylation of 2-mercaptobenzoxazoles,” Russ. Chem. Bull., vol. 65 (12), pp. 2868-2872, 2016.
12. [12] E.V. Shevaldina, A.D. Shagina, A.B. Ponomaryov, S.K. Moiseev, „One-pot α-ferrocenylalkylation of amines and alcohols with α-ferrocenyl substituted alcohols under acid-free conditions,” J. Organomet. Chem., vol. 880, pp. 29-38, 2019.

STUDY OF ALKYLATION OF NITROGEN-CONTAINING ALICYCLIC NUCLEOPHILES WITH α-HYDROXY(ALKYL)FERROCENES

Kh. Barbakadze^{1*}, B. Arziani¹, D. Zurabishvili², N. Lekishvili²

¹Tbilisi State Medical University

²Ivane Javakhishvili Tbilisi State University

kh.barakadze@tsmu.edu

Abstract

N-alkylation reaction of nitrogen-containing alicyclic nucleophiles with α-hydroxy(alkyl)ferrocenes in two-phase system: organic solvent - dichloroethane, chloroform / 70% aqueous solution of perchloric acid was studied. α-Ferrocenylalkylation proceeds via an intermediate formation of the stable α-ferrocenylalkyl carbocation. The composition and structure of the corresponding N-(α-ferrocenylalkyl)perchlorates and amines synthesized as a result of the research were determined by the IR, UV, nuclear magnetic resonance (¹H, ¹³C), and mass spectroscopic analysis methods. New biologically active compounds simultaneously containing ferrocene and alicyclic fragment obtained as a result of targeted synthesis present interesting objects for further investigations in terms of both as theoretical, e. g., for study the mutual influence between chemical structure and biological activity, and in a practical point of view, including the direction of search of the new medicaments with the broad spectrum of pharmacological activity.

Keywords: ferrocene, alkylation, nucleophile, alicyclic fragment, biological activity.