

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ИМ. А.Н. НЕСМЕЯНОВА**

На правах рукописи

СИМЕНЕЛ АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
ФЕРРОЦЕНИЛАЛКИЛАЗОЛОВ**

Специальности

02.00.03 — Органическая химия

02.00.08 — Химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва - 2004 г.

**Работа выполнена в Институте элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)**

Научные руководители:

доктор химических наук

Л.В. Снегур

доктор химических наук, профессор

Ю.С. Некрасов

Официальные оппоненты:

доктор химических наук

К.А. Кочетков

кандидат химических наук

М.Д. Решетова

Ведущая организация: Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева
Российской академии наук

Защита состоится 22 июня 2004 г в 12 часов на заседании диссертационного совета
К 002.250.01 в Институте элементоорганических соединений им. А.Н Несмеянова РАН по
адресу: 119991, Москва, ГСП-1, В-334, ул Вавилова, 28

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН

Автореферат разослан 22 мая 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета К 002.250.01
кандидат химических наук



Н П. Авакян

2006-4
10477

2162689

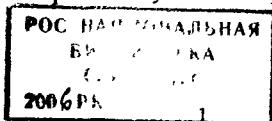
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Реакция ферроценилалкилирования в различных вариантах широко используется для синтеза разнообразных ферроценсодержащих соединений, в том числе ферроценилалкилазолов, обладающих выраженным противоопухолевым эффектом в сочетании с низкой токсичностью. Логика развития этих исследований, а также современные требования фармакологического комитета России, согласно которым для лекарственных препаратов, существующих в двух энантиомерных формах, должны быть предоставлены результаты по биологической активности каждой из них, ставят задачу по разработке методов разделения энантиомеров ферроценил(алкил)азолов и их энантиоселективного синтеза.

Цель работы. Разработка препаративных методов синтеза ферроценилалкильных производных азотсодержащих гетероциклов в энантиомерно обогащенной форме, исследование их строения, физико-химических свойств и биологической активности, а также поиск оптимальных методов определения энантиомерного избытка полученных соединений.

Научная новизна. Предложен новый вариант реакции ферроценилалкилирования сильноосновных гетероциклов в нейтральных средах, с помощью которого осуществлен синтез более 20 новых ферроценил(алкил)азолов. Получен ряд ферроценовых соединений в энантиомерно обогащенной форме. Разработаны методики определения энантиомерного избытка синтезированных соединений с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В экспериментах на животных обнаружены различия в противоопухолевой активности двух энантиомеров ферроценил(этил)бензотриазола.

Практическая ценность. Разработан простой препаративный метод синтеза ферроценовых производных имидазолов. Предложены способы синтеза ферроценил(алкил)азолов с высоким энантиомерным избытком как в условиях межфазного катализа, так и в гомогенных средах. Найдены оптимальные условия аналитического разделения рацемических смесей ферроценилкарбинолов и ферроценил(алкил)азолов. Показана принципиальная возможность создания на основе ферроценил(алкил)азолов эффективных низкотоксичных противоопухолевых препаратов.



Апробация работы. Отдельные части работы были представлены и обсуждены на конференциях-аттестациях «Веснянка» ИНЭОС РАН (2001, 2002, 2003 г.г.) молодежном конкурсе научных работ ИНЭОС РАН (2000 г.), Второй региональной научной конференции по органической химии, Липецк (2000 г.), Mark Vol'pin Memorial International Symposium "Modern Trends in Organometallic and Catalytic Chemistry", Moscow (2003 г.), Четвертом Всероссийском симпозиуме по органической химии «Органическая химия упадок или возрождение?», Москва-Углич (2003 г.), Всероссийском симпозиуме «Хроматография и хроматографические приборы», Москва (2004 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах и пять тезисов докладов на научных конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 120 страницах и состоит из введения, 3-х глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 175 наименований, и приложения.

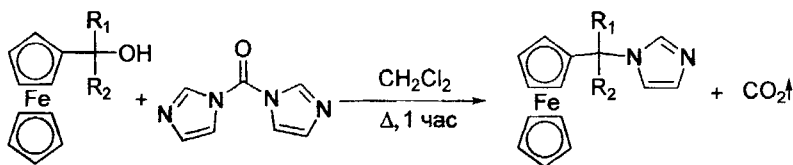
Во введении изложено современное состояние исследований по изучаемым проблемам. В первой главе ("Литературный обзор") рассмотрены методы синтеза оптически активных производных ферроцена, особенности механизма нуклеофильного замещения в ферроценовом ряду, реакции α -ферроцепилалкилирования. Во второй главе обсуждены экспериментальные результаты по синтезу, исследованию строения и энантиомерной чистоты ферроценовых соединений. Третья глава ("Экспериментальная часть") содержит описание экспериментального материала, а именно: методы синтеза исходных соединений и ферроценил(алкил)азолов, данные физико-химических методов, подтверждающие строение полученных соединений, способы разделения рацемических смесей на энантиомеры и определения энантиомерного избытка с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Синтез ферроценилалкильных производных имидазолов

Прямой синтез ферроценилалкильных производных имидазолов в условиях кислотного катализа осложнен из-за высокой основности имидазола и его алкильных производных. Поэтому ранее были получены только производные бензимидазола, содержащие электрооакцепторные группы (NO_2 , CF_3 , CHO и др.). Взаимодействие иодметилата N,N -диметиламинометилферроцена с имидазолом или бензимидазолом приводит к смеси моно- и бис-ферроценилметильных производных имидазолов с низкими выходами (30 и 15% соответственно).

Нами разработан новый эффективный метод введения ферроценилалкильной группы в молекулу имидазола, основанный на взаимодействии ферроценилкарбинолов **1** с N,N' -карбонилдимидазолом (CDI).



Этим способом были получены различные ферроценил(алкил)имидазолы с высокими выходами (78-89%).

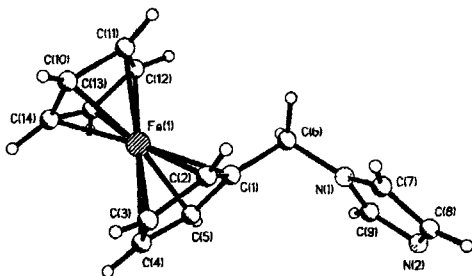
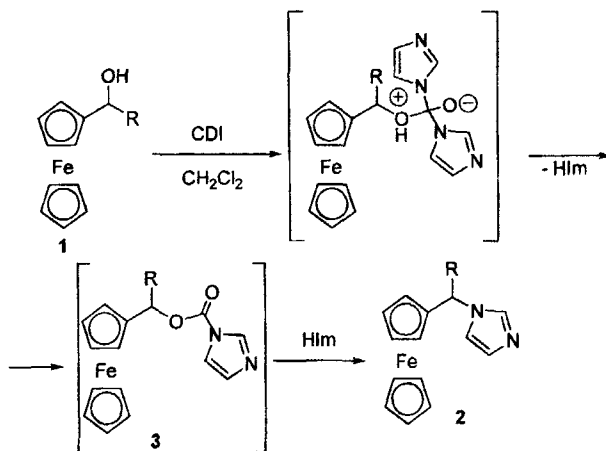
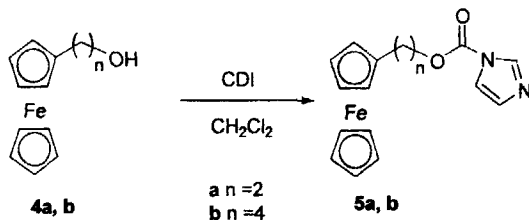


Рис. 1. Молекулярная структура ферроценил(метил)имидазола. Некоторые длины связей (Å) и валентные углы ($^\circ$). $\text{C}(1)\text{--C}(6) = 1.500(4)$, $\text{C}(6)\text{--N}(1) = 1.474(4)$, $\text{N}(1)\text{--C}(7) = 1.367(4)$, $\text{N}(1)\text{--C}(9) = 1.357(4)$; $\text{C}(1)\text{--C}(6)\text{--N}(1) = 111.0(2)$, $\text{C}(7)\text{--N}(1)\text{--C}(9) = 106.7(3)$, $\text{C}(6)\text{--N}(1)\text{--C}(7) = 126.3(3)$, $\text{C}(6)\text{--N}(1)\text{--C}(9) = 126.6(3)$.

Использование широкого круга ферроценовых спиртов позволило установить некоторые закономерности протекания этой реакции и предложить схему процесса, включающего промежуточную стадию образования карбамата **3**.

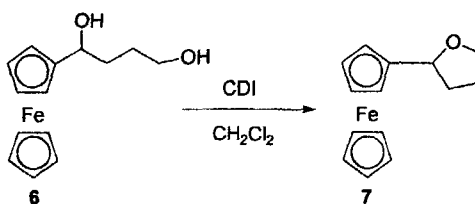


Карбаматная группа ImC(O)O в α -положении к ферроцинильного фрагмента является лабильной и легко элиминируется. Нуклеофильная атака выделившимся на первой стадии имидазолом приводит к продуктам реакции — ферроцен-нил(алкил)имидазолам **2**. Для подтверждения предположения о промежуточном образовании карбаматов, были получены производные **5a** и **5b** при взаимодействии CDI с ω -ферроценилкарбинолами (2-ферроценилэтанолом **4a** и 4-ферроценилбутанолом **4b**), строение которых было подтверждено данными ИК-спектроскопии (полосы поглощения при $1760\text{--}1770\text{ см}^{-1}$ (C=O)) и масс-спектрометрии (m/z (I , %): 324 (80) $[\text{M}]^+$ и 352 (100) $[\text{M}]^+$ соответственно).



Таким образом, промежуточные соединения **3** действительно могут являться интермедиатами в этой реакции. Если в исходном карбиноле **6** есть вторая нуклеофильная группа в ω -положении (OH, NH₂ и др.), то происходит внутримолекулярное нук-

леофильное замещение с образованием, в частности, 2-ферроценилтетрагидрофурана 7.



Реакции ферроценилкарбинолов с другими имидазолидами неорганических кислот — сернистой (тионилдиимидазол (TDI)), серной (сульфурилдиимидазол (SDI)) и фосфорной (триимидазолфосфороксид (PTI)) также приводят к ферроценил(алкил)имидазолам.

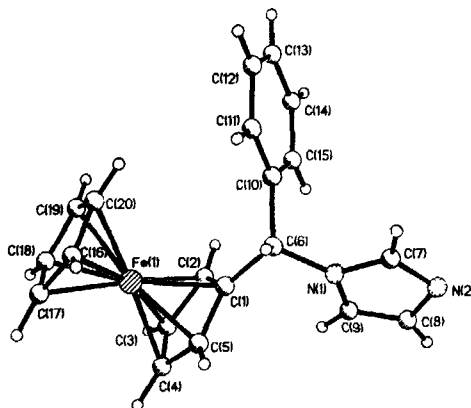


Рис. 2. Молекулярная структура ферроценил(бензил)имидазола. Некоторые длины связей (Å) и углы (°) C(1)–C(6) = 1.499(5), C(6)–N(1) = 1.487(4), C(6)–C(10) = 1.521(5), N(1)–C(7) = 1.356(5), N(1)–C(9) = 1.360(5); C(1)–C(6)–N(1) = 108.5(3), C(1)–C(6)–C(10) = 115.8(3), N(1)–C(6)–C(10) = 109.6(3), C(7)–N(1)–C(9) = 105.7(3), C(6)–N(1)–C(7) = 124.8(3), C(6)–N(1)–C(9) = 129.1(3).

При этом наиболее высокие выходы (Таблица 1) были в реакциях карбинолов с CDI и TDI, что, вероятно, обусловлено образованием в этом случае в качестве сопродуктов газообразных CO₂ и SO₂, тогда как при реакции с SDI и PTI выделяются серная и фосфорная кислоты, которые могут протонировать имидазол и/или окислять ферроценовый фрагмент до солей ферриция.

Таблица 1 Выходы ферроценил(алкил)имидазолов в реакциях с имидазолидами неорганических кислот

R ₁	R ₂	Выход, %			
		CDI	TDI	SDI	PTI
H	H	80	75	52	56
H	Me	85	86	48	43
H	Et	81	87	44	46
H	<i>n</i> -Pr	78	83	—*	—
H	Ph	82	80	50	53
Me	Me	80	84	—	—

Для дальнейших исследований были выбраны имидазолиды сернистой кислоты, так как синтез их прост и не требует применения фосгена, как в случае с имидазолидами угольной кислоты, а выходы ферроценил(алкил)имидазолов высокие. При взаимодействии тионилхлорида с различными имидазолами были получены соответствующие диимидазолиды, которые затем введены в реакцию ферроцспилалкилирования (Таблица 2). Эта реакция, как оказалось, является наиболее приемлемым методом синтеза ферроценил(алкил)имидазолов (относительная простота получения, высокие выходы, ненужность использования токсичных веществ для синтеза исходных соединений (COCl₂), простота выделения). Этим способом было получено более 20 новых соединений, относящихся к классу ферроценил(алкил)имидазолов.

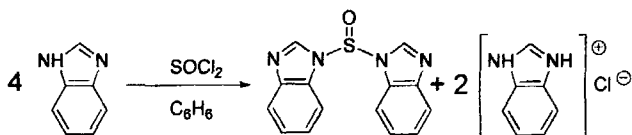


Таблица 2 Выходы ферроценил(алкил)имидазолов в реакциях с имидазолидами сернистой кислоты

R ₁	R ₂	Имидазольный заместитель в продуктах реакции			
H	H	75	84	85	69
H	Me	86	89	82	75

* - Здесь и далее прочерк означает, что эксперимент не проводился

H	Et	87	87	85	73
H	<i>n</i> -Pr	83	—	87	—
H	Ph	80	78	75	69
Me	Me	84	80	76	—

Взаимодействие ферроценилкарбинолов с нуклеиновыми основаниями и их производными

С целью синтеза биологически активных ферроценилалкильных производных нуклеиновых оснований разработан простой и удобный метод введения ферроценилалкильной группы в эти гетероциклы. Соответствующее нуклеиновое основание (1 ммоль) растворяли при нагревании в 20 мл диметилсульфоксида, добавляли 1 ммоль ферроценового спирта и нагревали при 100°C в течение двух часов. Продукты выделяли колоночной хроматографией. Таким способом были получены ферроценилалкильные производные аденина, тимина, цитозина и 5-иодцитозина с выходами 56—70%. Предложенная методика, благодаря высоким выходам, выгодно дополняет и расширяет известный арсенал методов ферроценилалкилирования нуклеиновых оснований, таких как взаимодействие ферроценилкарбинолов с натриевыми солями нуклеиновых оснований или взаимодействие ферроценил(этил)бензотриазола с аденином в метаноле в присутствии ледяной уксусной кислоты.

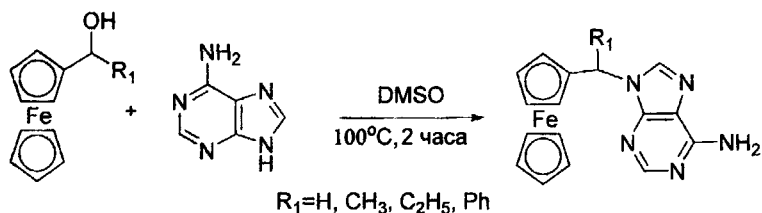


Таблица 3. Выходы ферроценилалкильных производных нуклеиновых оснований

Соединение	Т.пл., °C	Выход, %
9 <i>N</i> -FcCH ₂ Ade	242-243 (Т.пл. ^{лит} 242-244°C)	70
9 <i>N</i> -FcCH(CH ₃)Ade	194-195 (Т.пл. ^{лит} 194-196°C)	65
9 <i>N</i> -FcCH(C ₂ H ₅)Ade	Масло	72
9 <i>N</i> -FcCH(Ph)Ade	110-112	78

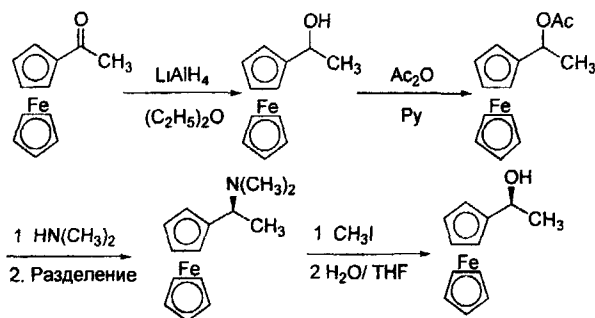
1 <i>N</i> -FcCH ₂ Thy	215 (Т пл ^{лит} 215°C)	60
1 <i>N</i> -FcCH(CH ₃)Thy	192	55
1 <i>N</i> -FcCH(C ₂ H ₅)Thy	Масло	59
1 <i>N</i> -FcCH(Ph)Thy	180	57
1 <i>N</i> -FcCH ₂ -5- <i>I</i> -Cyt	220	73
1 <i>N</i> -FcCH(CH ₂)Cyt	207	82
1 <i>N</i> -FcCH(C ₂ H ₅)-5- <i>I</i> -Cyt	186	76
1 <i>N</i> -FcCH(Ph)-5- <i>I</i> -Cyt	190	80

AdeH - аденин, ThyH - тимин, CytH - цитозин

В данных условиях легко осуществляется ферроценилалкилирование аденина, тимина и цигозина, тогда как при реакции с гуанином продукты образуются в следовых количествах, что, по-видимому, связано с его малой растворимостью в ДМСО. При взаимодействии ферроценилкарбинолов с аденозином происходит разрыв гликозидной связи N-C и образование в качестве продуктов только 9*N*-ферроценилалкиладенинов.

Синтез оптически активных ферроценил(этил)азолов

В качестве исходного реагента использовали 1-(*S*)-(+)-ферроценилэтанол, синтезированный по следующей схеме:



N,N-Диметилэтилферроцен был разделен на энантимеры кристаллизацией с *L*-винной кислотой. В полученном ферроценилэтаноле энантимерный избыток (*ee*) по данным ВЭЖХ и поляриметрии составил 97%.

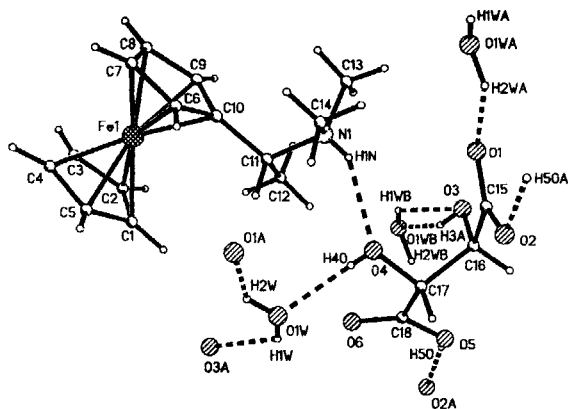


Рис.3 Структура гидрата (+) тартрата *S(-)-N,N*-диметилферроценилэтиламина. Некоторые длины связей (Å) и углы (°): C(10)–C(11) = 1.510(6), C(11)–N(1) = 1.532(5), C(11)–C(12) = 1.520(6), C(10)–C(11)–N(1) = 111.2(4), C(10)–C(11)–C(12) = 114.5(4), C(12)–C(11)–N(1) = 109.0(4)

Для синтеза оптически активных ферроценил(алкил)азолов использовали два подхода: 1) ферроценилалкилирование азотсодержащих гетероциклов, pK_a соответствующих кислот которых меньше 6 (бензотриазолы, пиразолы, индазолы), осуществлялось ферроценилэтанолом в водно-органической среде в присутствии борфтористоводородной кислоты при комнатной температуре; 2) ферроценилэтильные производные азолов с более высокой основностью получали по реакции ферроценилэтанола с CDI и его тионильными аналогами.

При кислотном катализе (как гомогенном, так и гетерогенном) из ферроценилкарбинолов образуются устойчивые α -ферроценилкарбокатионы, которые, как это следует из литературных данных, быстро взаимодействуют с нуклеофилами. В традиционных условиях проведения этой реакции в ледяной или разбавленной уксусной кислоте при высоких температурах наряду с образованием карбениевых ионов происходит также протонирование нуклеофилов и окисление как исходных, так и конечных ферроценовых продуктов до феррициниевых, что резко ограничивает набор субстратов, снижает выходы целевых продуктов и осложняет их очистку. Устранить эти трудности удастся путем проведения реакции в двухфазной водно-органической системе, когда ферроценовые компоненты находятся в органической, а борфтористоводородная кислота – в водной фазах. В этих условиях карбениевый реакционный центр эффективно взаимодействует с соответствующим

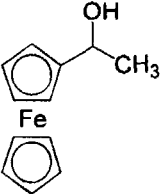
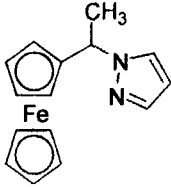
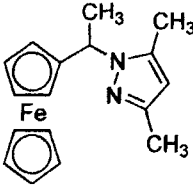
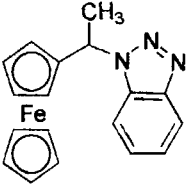
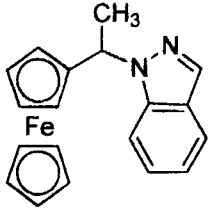
эффективно взаимодействует с соответствующим нуклеофильным реагентом и практически исключается возможность протекания других побочных превращений (перегруппировка, димеризация, полимеризация, образование простых эфиров и т.п.), поэтому реакция протекает быстро, за 5-10 минут, при комнатной температуре и с высокими, часто количественными выходами.

Взаимодействие 1-(*S*)-ферроценилэтанола с азолами в двухфазной среде $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ в присутствии HBF_4 приводит к оптически активным ферроценил(этил)азолам с энантиомерным избытком более 90%. Конформационная стабильность промежуточно образующихся α -ферроценилкарбокатионов позволяет отнести полученные ферроценил(этил)азолы к соединениям с (*S*)-конфигурацией. В частности, для продукта ферроценилалкилирования 3,5-диметилпиразола *S*-(+)-1-ферроценилэтанолам методом РСА была установлена структура и абсолютная конфигурация *S*-(+)- α -(3,5-диметилпиразолил)этилферроцена (см. раздел, посвященный РСА). Некоторое снижение энантиомерного избытка в продуктах реакции при гетерофазном катализе по сравнению с исходным карбинолом связано, вероятно, с тем, что образующийся карбокатион слабо стабилизирован в неполярной фазе молекулами растворителя и имеет меньший энергетический барьер вращения вокруг С-С связи.

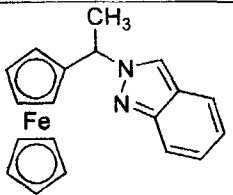
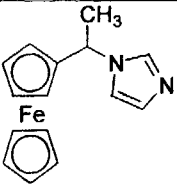
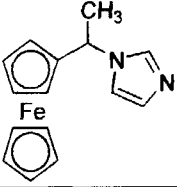
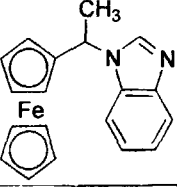
Стереохимические эффекты реакций 1-(*S*)-ферроценилэтанола с CDI или его тионильным аналогом существенно различны; если в первом случае энантиомерный избыток составляет всего 18%, то в реакции с TDI он достигает 94%. Такое различие в оптических выходах можно объяснить двумя причинами. Одна из них заключается в том, что при реакции с карбонилдидимидазолом в переходном состоянии имеется только один асимметрический центр (γ α -углеродного атома, см. Схему на стр 4), тогда как при реакции с TDI переходное состояние диастереомерно из-за неподеленной электронной пары серы, вследствие чего происходит преимущественное образование одного энантиомера. Другим объяснением может служить различие в механизмах реакции, если реакция с TDI осуществляется по механизму S_Ni , то при реакции с CDI могут реализовываться два механизма – S_Ni и S_N2 , что приводит к значительной рацемизации продукта. Так как оптические выходы выше в случае использования тионилдидимидазола, он и был выбран для синтеза других оптически активных ферро-

ценилэтильных производных имидазолов, исходя из 1-(S)-ферроценилэтанола (Таблица 4).

Таблица 4. Энантимерный избыток ферроценилэтилазолов

Соединение	Энантимерный избыток*, ee %	$[\alpha]_D^{20}$	Концентрация
	97	+30,75	0,6 (метанол)
	95	+16,5	0,7 (бензол)
	92	+78,75	0,4 (бензол)
	95	+28,0	0,6 (бензол)
	91	+10,0	0,3 (бензол)

* Определено методом ВЭЖХ

	90	+14,0	0,3 (бензол)
	94 (получен взаимодействием с TDI)	+18,0	0,35 (бензол)
	18 (получен взаимодействием с CDI)	+3,4	0,36 (бензол)
	93	+60,1	0,56 (бензол)

Таким образом было показано, что взаимодействие 1-(*S*)-ферроценилэтанола с азолами в водно-органической среде является удобным методом синтеза оптически активных ферроценил(этил)азолов. Для синтеза ферроценилэтильных производных имидазолов предпочтительным методом является реакция 1-(*S*)-ферроценилэтанола с тионилдиимидазолами.

Свойства ферроценил(алкил)азолов

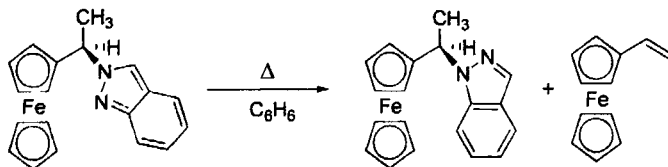
Моноферроценилалкилазолы FcCH(R)Az представляют собой в основном кристаллические, окрашенные в желто-оранжевый цвет соединения, растворимые в углеводородах, эфире, ацетоне, устойчивы при хранении на воздухе.

В масс-спектрах всех изученных соединений присутствуют интенсивные пики молекулярных ионов, которые распадаются по нескольким направлениям. Общими из

них, характерными для всех производных ферроцена, является процесс простого разрыва связей металл-лиганд с отщеплением замещенного и незамещенного цикlopентадиенильных лигандов вплоть до образования катиона свободного железа. Характерная особенность фрагментации всех ферроценил(алкил)азолов под действием электронного удара (70 эВ) заключается в протекании перегруппировки с миграцией гетероциклического фрагмента к атому железа, в результате чего образуются ионы, содержащие связь металл - азол.

ИК-спектры ферроценил(алкил)азолов содержат набор полос поглощения, характерных как для ферроценового фрагмента, так и для гетероциклов. В ^1H ЯМР спектрах присутствуют сигналы незамещенного цикlopентадиенильного кольца (синглет в области 3.95-4.05 м.д.), мультиплетов α - и β -протонов замещенного ферроценового кольца (4.10-4.30 м.д.), сигналы протонов алкильных групп и протонов гетероциклов.

При термическом воздействии (80°C, бензол) α -(2-индазолил)этилферроцен легко изомеризуется в α -(1-индазолил)производное, в качестве побочного продукта образуется винилферроцен, выходы 75 и 5% соответственно.

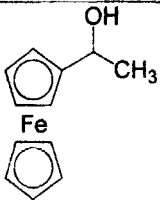
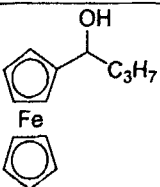
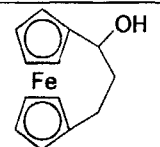
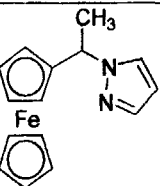


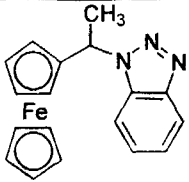
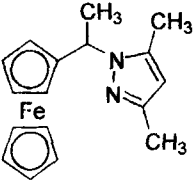
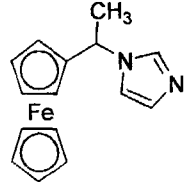
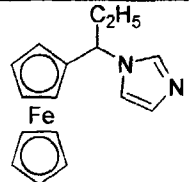
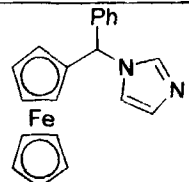
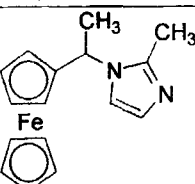
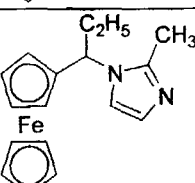
Исследование стереохимии этой реакции на примере S -(+)- α -(2-индазолил)этилферроцена (ee 90%) с использованием метода ВЭЖХ показало, что образовавшийся продукт - α -(1-индазолил)этилферроцен имеет конфигурацию исходного реагента, т.е. термическая перегруппировка протекает без рацемизации, с сохранением энантиомерного избытка (ee 90%) и без обращения конфигурации. Следовательно, это превращение можно отнести к 1.2-сигматропным перегруппировкам

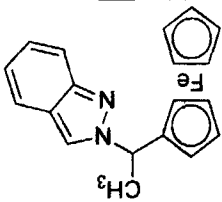
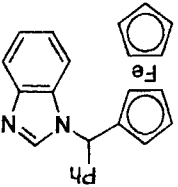
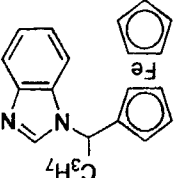
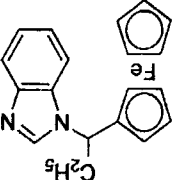
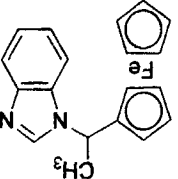
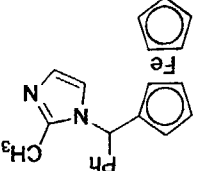
Разделение энантиомеров и определение энантиомерного избытка методом ВЭЖХ

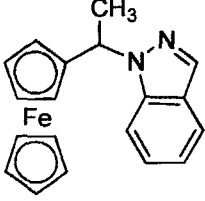
С целью анализа энантиомерной чистоты полученных соединений совместно с лабораторией стереохимии сорбционных процессов ИНЭОС РАН (проф. В.А. Даванков, с.н.с М.М. Ильин) были разработаны методики аналитического разделения энантиомеров и определения энантиомерного избытка методом ВЭЖХ. В качестве сорбентов был использован силикагель, модифицированный циклодекстринами (β - и γ -CD) и их производными (Cyclobond I 2000); 4-(3,5-динитробензамидо)тетрагидрофенантроном ((*R,R*)-Whelk-01); целлюлозой, модифицированной карбамидом (Chiralcel OD). В таблице 6 приведены результаты анализа рацемических смесей ряда полученных соединений.

Таблица 6. Разделение на энантиомеры ферроценилкарбинолов и ферроценилалкилазолов методом ВЭЖХ

Соединение	Хиральная стационарная фаза	k'_1, k'_2	α	Элюент
	(<i>R,R</i>)-Whelk-01	7.06/7.93	1.12	C_6H_{14}/i -PrOH 99/1
	γ -Cyclodextrin	8.96/9.43	1.05	C_6H_{14}/i -PrOH 9/1
	Chiralcel OD	5.90/6.45	1.09	C_6H_{14}/i -PrOH 9/1
	Chiralcel OD	7.46/11.52	1.54	C_6H_{14}/i -PrOH 99/1

	Chiralcel OD	7.08/9.59	1.35	C ₆ H ₁₄ / <i>i</i> -PrOH 100/4
	Chiralcel OD	3.16/3.64	1.15	C ₆ H ₁₄ / <i>i</i> -PrOH 99/1
	Chiralcel OD β-CD Cyclobond I 2000	9.09/10.37 4.01/4.75 3.58/3.83	1.14 1.18 1.07	C ₆ H ₁₄ / <i>i</i> -PrOH 100/4 MeOH/H ₂ O 70/30 MeOH/H ₂ O 70/30
	Chiralcel OD	5.44/7.47	1.37	C ₆ H ₁₄ / <i>i</i> -PrOH 100/4
	Chiralcel OD β-CD	9.09/10.37 4.58/5.03	1.18 1.09	C ₆ H ₁₄ / <i>i</i> -PrOH 100/4 Et ₃ N/MeOH/H ₂ O/AcOH 0.4/70/25/0.1
	Chiralcel OD	11.07/13.33	1.20	C ₆ H ₁₄ / <i>i</i> -PrOH 100/4
	Chiralcel OD	2.32/9.66	1.16	C ₆ H ₁₄ / <i>i</i> -PrOH 100/4

$C_6H_{14}d/-PrOH$ 99/1	1.54	7.46/11.52	Chiralcel OD	
$C_6H_{14}d/-PrOH$ 100/4	1.22	10.05/13.27	Chiralcel OD	
$C_6H_{14}d/-PrOH$ 100/4	1.39	5.71/7.948	Chiralcel OD	
$C_6H_{14}d/-PrOH$ 100/4	1.43	7.74/11.10	Chiralcel OD	
$C_6H_{14}d/-PrOH$ 100/4	1.12	8.18/9.17	Chiralcel OD	
$C_6H_{14}d/-PrOH$ 100/4	1.09	7.01/7.67	Chiralcel OD	

	Chiralcel OD	7 08/9 59	1.35	$C_6H_{14}/i\text{-PrOH}$ 100/4
--	--------------	-----------	------	------------------------------------

Хиральное распознавание на колонках с циклодекстринами состоит в образовании комплекса включения между полостью циклодекстринов и молекулами ферроценового соединения (Д. Армстронг, 1985) Большинство соединений было разделено на колонках с привитой модифицированной карбатами целлюлозой. Механизм хирального распознавания состоит, по-видимому, в образовании стереоспецифических водородных связей между гетероатомами и атомами водорода карбаматных групп. В пользу этого предположения говорит тот факт, что при введении в молекулу гетероцикла электроноакцепторных групп (CF_3 , $COOH$) и как следствие, уменьшении электронной плотности на гетероатомах не удается достичь полного разделения в условиях как нормально, так и обращеннофазового разделения. Однако это не помешало определить энантиомерный избыток методом ВЭЖХ большинства полученных соединений. На рисунке представлены хроматограммы разделения на энантиомеры 2*N*-ферроценилэтилиндазола (*a*-рацемическая смесь, *b*-энантиомерно обогащенный продукт).

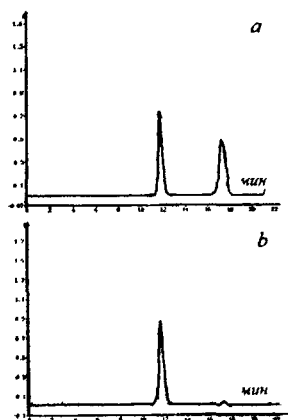


Рис.4. Хроматографическое разделение на энантиомеры α -(2-индазол)этилферроцена (*a*) рацемическая смесь, (*b*) энантиомерно обогащенный продукт

Рентгеноструктурное исследование производных ферроцена

Строение четырех полученных соединений (двух в оптически активной форме) было установлено методом РСА в лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН к.х.н. З.А. Стариковой. На рисунках 1, 2, 3 и 5 показаны молекулярные структуры ферроценил(алкил)азолов и (+)-тартрата *S*-(-)-диметиламиноэтилферроцена. В таблице 7 представлены основные кристаллографические данные для изученных соединений.

Во всех структурах ферроценил(алкил)азолов цикlopентадиенильные кольца ферроценового фрагмента почти параллельны друг другу (межпланарные углы между ними не превышают $0\ 94^\circ$). Атом железа расположен между Cr-кольцами, как правило, ближе к замещенному кольцу. Длина связи Fe-C находится в интервале $2,002\text{--}2,220\ \text{Å}$. Угол между замещенным цикlopентадиенильным кольцом и гетероциклами C(1)-C(6)-N(1) равен соответственно $111,0(2)^\circ$, $108,5(3)^\circ$ и $109,8(4)^\circ$ (для ферроценил(метил)имидазола, ферроценил(бензил)имидазола и *S*-(+)-ферроценил(этил)диметилпиразола). Такая конформация наиболее оптимальна, поскольку противоположная привела бы к стерическому отталкиванию ферроценильного и гетероциклического фрагментов.

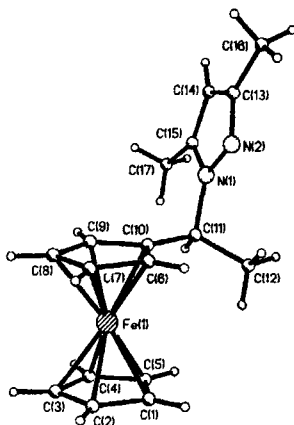
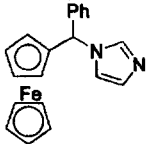
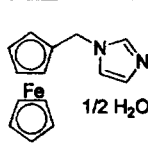
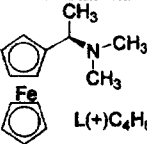
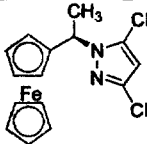


Рис. 5. Структура *S*-(+)-диметилпиразолилэтилферроцена. Некоторые длины связей (Å) и углы ($^\circ$): C(10)–C(11) = 1.510(7), C(11)–N(1) = 1.472(6), C(11)–C(12) = 1.526(8), C(10)–C(11)–N(1) = 109.8(4), C(10)–C(11)–C(12) = 113.5(4), C(12)–C(11)–N(1) = 109.9(4).

Таблица 7. Кристаллографические данные для исследованных соединений

Соединение				
Формула	$C_{20}H_{18}FeN_2$	$C_{14}H_{15}FeN_2O_{0.5}$	$C_{18}H_{27}FeNO_7$	$C_{17}H_{20}FeN_2$
Молекулярный вес	342.21	275.13	425.26	308.20
Цвет и вид кристаллов	Светло-желтые пластины	Оранжевые призмы	Желтые пластины	Оранжевые призмы
Размер кристаллов, мм	0.5×0.4×0.2	0.5×0.4×0.25	0.3×0.45×0.5	0.6×0.4×0.3
Кристаллическая упаковка	Моноклинная	Тетрагональная	Моноклинная	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_1/c$	$P4_32_12$	$P2(1)$	$P2(1)2(1)2(1)$
Параметры ячейки:				
$a, \text{Å}$	10.188(3)	8.9107(8)	7.3665(13)	7.9670(16)
$b, \text{Å}$	10.917(3)	8.9107(8)	10.3622(17)	8.9670(18)
$c, \text{Å}$	14.489(4)	30.742(4)	12.492(2)	21.291(4)
β, deg	94.93(2)	90	91.162(4)	90
$V, \text{Å}^3$	1605.5(8)	2440.9(4)	953.4(3)	1521.0(5)
Z	4	8	2	4
$D_{\text{расч.}}, \text{г см}^{-3}$	1.416	1.497	1.481	1.346
Дифрактометр	Siemens P3/PC	Bruker SMART	Bruker SMART	Bruker SMART
T, K	293	140	120	293

Связь между гетероциклом и ферроценом реализуется посредством триады атомов N(гетероцикл)-C(мостик)-C(ферроцен). Длина связи N-C (Å) равна 1.474(4), 1.487(4) и 1.472(6); C-C_{прво} — 1.500(4), 1.499(5) и 1.510(7).

Биологическая активность ферроценил(этил)бензотриазола

Биологические испытания ферроценил(алкил)азолов на противоопухолевую активность были проведены в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена (д.б.н., проф. Н.С. Сергеева).

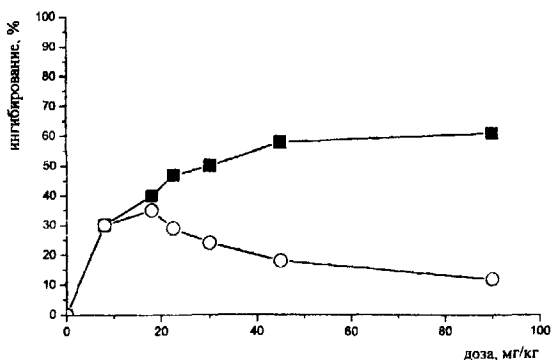
Противоопухолевые свойства энантиомеров ферроценил(этил)бензотриазола изучались в экспериментах *in vivo* (на мышках-самках линии BDF₁, вес 20 г). Экспериментальными моделями служили солидные опухоли — перевиваемая подкожно карцинома 755 (Ca755) и карцинома легких Льюис (LLC), перевиваемая внутримышечно. Критерием эффективности терапии являлись торможение роста опухоли (ТРО) (Таблица 8) и средняя продолжительность жизни животных (СПЖ). Все исследования проведены на 28 группах животных (5-9 животных в группе), включая контрольные группы (животным вводился физраствор) и группы положительного контроля, в которых животным вводился в терапевтической дозе (8,00 мг/кг) используемый в клинической практике препарат цисплатин. Препараты вводились внутривентриально через 48 час после перевивки опухоли ежедневно 4-хкратно в дозах 0,25 мг/кг, 1,00 мг/кг, 2,00 мг/кг и 4,00 мг/кг в виде водных растворов с 2%-ным содержанием этанола. В таблице 8 приведены результаты испытаний двух энантиомеров 1-(ферроценилэтил)бензотриазола (*R* и *S*) и рацемической смеси в сравнении с положительным контролем (цисплатин) на моделях Ca 755 и LLC.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной, сравнимой с используемым в клинической практике препаратом цисплатином, противоопухолевой активности ферроценилалкилазолов при более чем на порядок низкой токсичности.

Таблица 8. Торможение опухолей карциномы 755 (доза 0 25 мг/кг) и карциномы легких Льюис (доза 4 00 мг/кг) на 12 день после введения препаратов (введение препаратов 4-кратное ежедневное внутримышечное) Доза цисплатина – 8мг/кг

Соединение	LD ₅₀ мг/кг	Ca755	LLC	
		ТРО	ТРО	СПЖ
(S)-FcCH(CH ₃)BTr	—	61.8	68.1	10.8
(R)-FcCH(CH ₃)BTr	—	10.5	69.9	18.7
(R,S)-FcCH(CH ₃)BTr	630	46.0	74.7	≤ 1%
Цисплатин	18	69.7	65.3	17.1

Кроме того, противоопухолевый эффект существенно различается для энантиомеров, что отчетливо проявляется в зависимости ингибирования роста опухоли Ca755 от дозы препарата .



В малых дозах (от 5 до 20 мг/кг) энантиомеры имеют одинаковую активность, тогда как при увеличении дозы до 90 мг/кг активность одного из энантиомеров в ~ 6 раз выше.

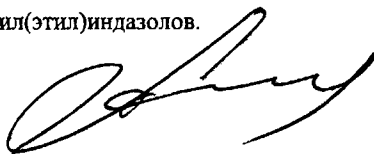
Таким образом, результаты биологических испытаний свидетельствуют о принципиальной возможности создания на основе ферроценилалкилазолов низкотоксичных противоопухолевых препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены основные закономерности взаимодействия ряда ферроценилкарбинолов с азолами и нуклеиновыми основаниями. Предложен новый стереоселективный вариант реакции α -ферроценилалкилирования азолов как в гомогенных средах, так и в условиях межфазного катализа.
2. Разработаны методики аналитического и препаративного разделения рацемических смесей некоторых ферроценилалкилазолов на энантиомеры с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.
3. Осуществлен синтез более 40 новых производных ферроцена, включая оптические изомеры, состав и строение которых установлены методами ВЭЖХ, рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии, ИК- и ПМР-спектроскопии.
4. В экспериментах на животных обнаружена различная противоопухолевая активность двух энантиомеров ферроценил(этил)бензотриазола

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

- 1 Л.В. Снегур, А.А. Сименел, Ю.С. Некрасов, В.Н. Бабин, М.М. Ильин, В.А. Даванков, И.А. Родина, Н.С. Сергеева, Сб материалов второй региональной научной конференции по органической химии, Липецк, ноябрь, **2000** г., с. 26 Синтез оптически активных ферроценил(алкил)азолов.
2. A.A. Simenel, E.A. Morozova, Yu.V. Kuzmenko, I. V. Snegur, *J Organomet Chem*, **665 (2003)** 13. A simple route to ferrocenyl(alkyl)imidazoles.
- 3 A.A. Simenel, Yu V. Kuzmenko, E.A. Morozova, M.M. Ilyin, I.F. Gun'ko, L.V. Snegur, *J Organomet Chem*, **688 (2003)** 138 Synthesis and enantiomeric resolution of ferrocenyl(alkyl)azoles.
- 4 A.A. Simenel, Yu.V. Kuzmenko, E.A. Morozova, I.F. Gun'ko, L.V. Snegur, Сб материалов международного симпозиума "Modern trends in organometallic and catalytic chemistry", Moscow, May, **2003**, p 167. Synthesis of biologically active ferrocenyl(alkyl)azoles.
- 5 А.А. Сименел, Е.А. Морозова, Ю.В. Кузьменко, И.Ф. Гунько, Л.В. Снегур, Сб материалов 4-ой всероссийской конференции по органической химии, Москва-Углич, май, **2003**, с. 143, Синтез ферроценилалкильных производных имидазолов.
- 6 И.Ф. Гунько, А.А. Сименел, М.М. Ильин, Л.В. Снегур, Сб. материалов Всероссийского симпозиума «Хроматография и хроматографические приборы», Москва, март, **2004**, с. 211 Синтез и разделение энантиомеров ферроценил(алкил)имидазолов.
- 7 А.А. Сименел, Ю.В. Кузьменко, М.М. Ильин, Л.В. Снегур, Ю.С. Некрасов, Сб. материалов Всероссийского симпозиума «Хроматография и хроматографические приборы», Москва, март, **2004**, с. 212 Синтез и определение энантиомерного избытка методом ВЭЖХ оптически активных ферроценил(этил)азолов.
8. А.А. Сименел, Ю.В. Кузьменко, М.М. Ильин, В.В. Гуменюк, Л.В. Снегур, Ю.С. Некрасов, *Изв АН Сер. хим*, 2004, № 4, с 988 Синтез и свойства оптически активных ферроценил(этил)имидазолов.



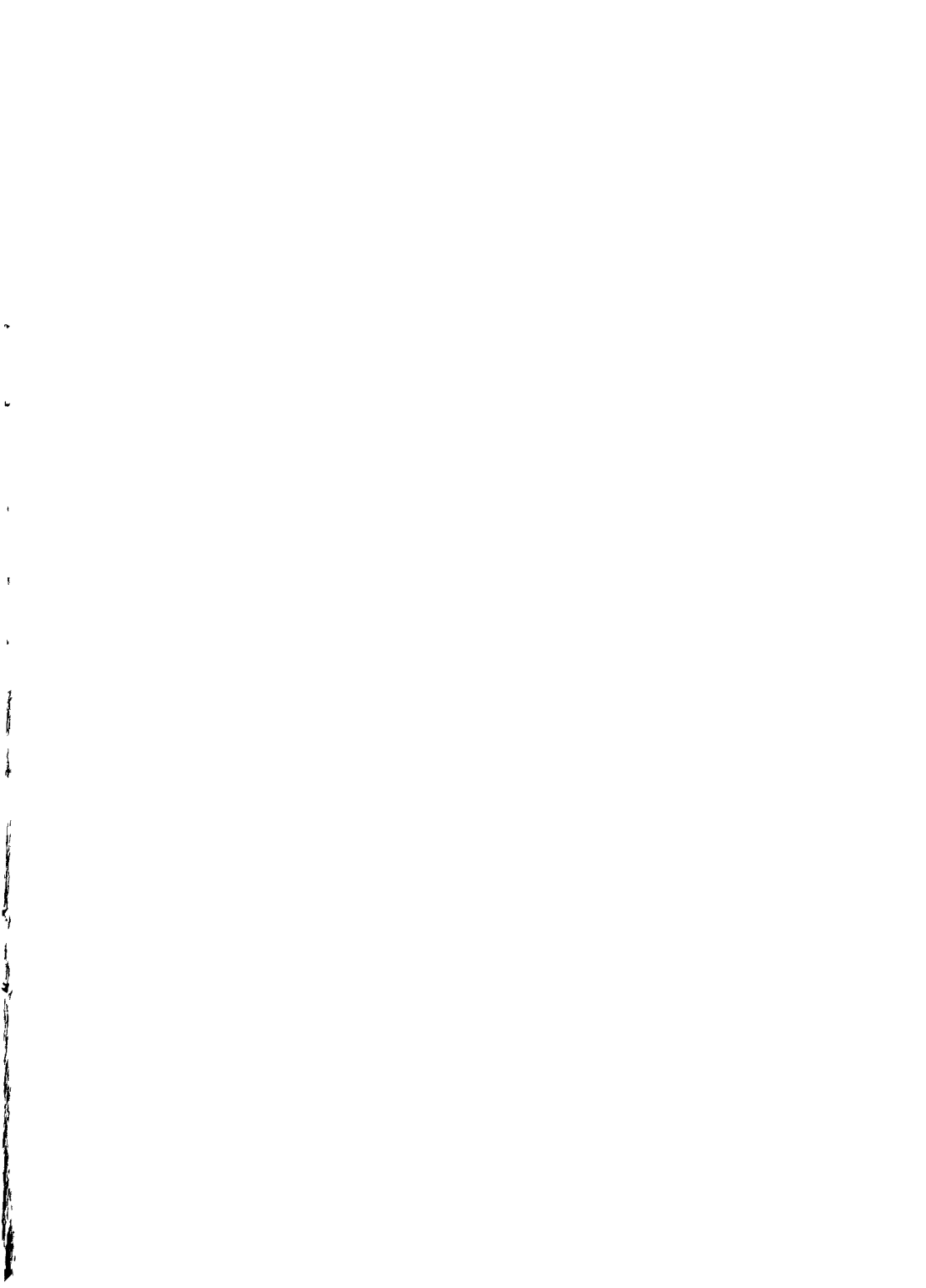
Подписано в печать 20.05.2004 г. Формат 60х90, 1/16.
Объем 1,5 п.л. Тираж 100 экз. Заказ № 198

Отпечатано в ООО “Фирма Блок”

107140, г. Москва, ул. Русаковская, д.1. т. 264-30-73

www.blok01centre.narod.ru

Изготовление брошюр, авторефератов, перешлет диссертаций.



РНБ Русский фонд

2006-4

10477

23 1009 2906

