

Л. В. Макеєва, І. І. Гладир, Р. А. Рожнова, І. Б. Демченко

Розробка методу синтезу фолат-кон'югованого фероцену

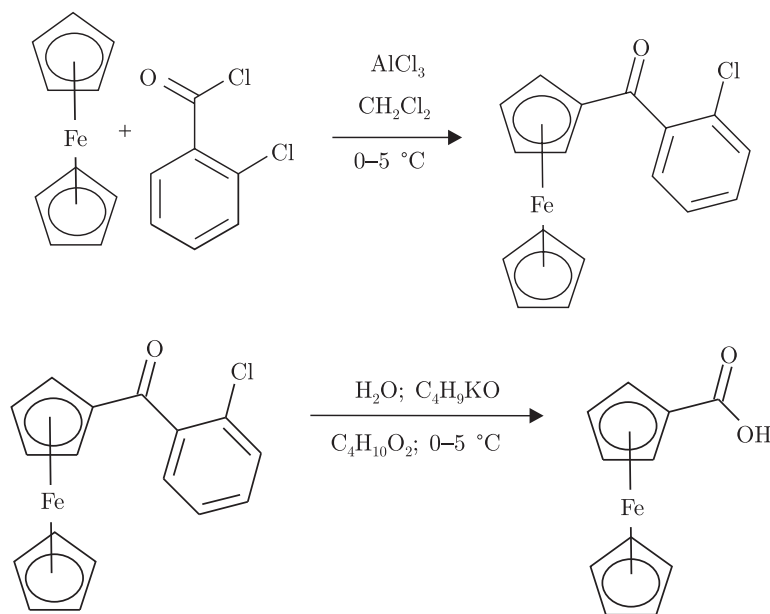
(Представлено академіком НАН України Є. В. Лебедєвим)

Розроблено метод кон'югації фолієвої кислоти до фероцену через стадію синтезу фероценкарбонової кислоти. Встановлено оптимальні умови синтезу фолат-кон'югованого фероцену шляхом проведення ряду модельних реакцій фолієвої кислоти з N,N'-дциклогексилкарбодімідом.

На сучасному етапі розвитку хімії високомолекулярних сполук головним завданням є розробка нових полімерних матеріалів для різних галузей науки, техніки і медицини. Науковий інтерес представляють полімерні матеріали на основі поліуретанів, до складу яких можуть входити лікарські препарати, біологічно активні матеріали, а також металоорганічні сполуки, представником яких є фероцен. Відоме використання фероцену в медичній практиці як магніточутливого матеріалу в гіпертермії злоякісних новоутворень. Функціоналізація фероцену дозволить синтезувати фолат-кон'югований фероцен, який може бути використаний в медичній практиці для ефективного селективного транспорту лікарських речовин у місце патології, а також при розробці нових полімерних імплантаційних матеріалів.

Мета нашої роботи — розробка методу кон'югації фолієвої кислоти до фероцену через стадію синтезу фероценкарбонової кислоти (ФКК). Для цього було проведено функціоналізацію фероцену та синтезовано ФКК методом, описаним у статті [1].

Функціоналізація фероцену проходила за схемою 1:



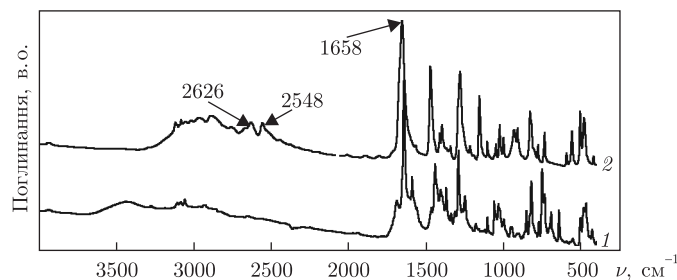


Рис. 1. ІЧ-спектри: 1 — 2-хлоробензолфероцен; 2 — фероценкарбонова кислота

ФКК синтезували в дві стадії. Перша — отримання 2-хлоробензолфероцену з подальшою перекристалізацією у *n*-гептані (“Merck”). 2-Хлоробензолфероценом є голчасті кристали червоного кольору, що розчинні в органічних розчинниках з т.пл. 91–95 °С. Вихід цільового продукту 68,3%. Друга — синтез ФКК, яку отримували у вигляді порошку жовтого кольору, стійкого до зовнішнього середовища та розчинного в органічних розчинниках (ДМСО, ДМФА, ДМАА) з т.пл. 182–198 °С. Вихід продукту 67,7%.

Хімічну будову продуктів реакції досліджували методами ІЧ та ¹Н ЯМР спектроскопії. ІЧ-спектри знімали на спектрометрі фірми “Bruker” з фур’є-перетворенням “Tensor-37”. Зразки виготовляли шляхом таблетування порошків з KBr. Віднесення смуг поглинання зроблено відповідно до [2]. Спектри ¹Н ЯМР реєстрували на спектрометрі “Varian VXR-300” у розчині повністю дейтерованого ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Ідентифікацію смуг поглинання зроблено, згідно з даними роботи [3].

ІЧ-спектр 2-хлоробензолфероцену має характерні смуги поглинання, які відповідають за валентні коливання зв’язків ν C=O при 1644 cm^{-1} , ν C–Cl при 699 й 649 cm^{-1} , ν C–H бензольного кільця при 3054 cm^{-1} та δ C=C площинні коливання бензольного кільця при 1591 cm^{-1} (рис. 1).

Фероценкарбонова кислота характеризується смугами ν коливань ОН-груп з максимумом 3430 cm^{-1} , валентними коливаннями іонного карбоксилу при 2626, 2548 cm^{-1} , ν C=O при 1655 cm^{-1} та ν C–O при 1164 cm^{-1} (див. рис. 1). Із зіставлення та аналізу ІЧ-спектрів цих двох речовин видно, що в процесі реакції відбулися зміни, які підтверджують перебіг реакції:

а) практично зникли смуга ν СН бензолу при 3053 cm^{-1} та повністю смуга δ C=C (площинних коливань) бензолу при 1591 cm^{-1} ;

б) з’явилися смуги валентних коливань іонного карбоксилу при 2626 й 2548 cm^{-1} . Смуга ν C=O змістилася в область більших частот при 1644 до 1655 cm^{-1} , з’явилася нова смуга ν C–O — при 1160 cm^{-1} ;

в) зникли смуги ν коливань зв’язку C–Cl при 699 й 649 cm^{-1} , помітне невелике збільшення інтенсивності ν і δ коливань СН-груп.

Спектри ¹Н ЯМР фероцену, 2-хлоробензолфероцену та ФКК демонструє рис. 2.

На ¹Н ЯМР-спектрі фероцену (рис. 2, а) присутні сигнали — 4,1–4,2 м. ч. — сигнали двох циклопентадієнільних кілець (10H); сигнали розчинників: 2,5 м. ч. — сигнал диметилсульфоксиду; 3,3 м. ч. — сигнал води.

На ¹Н ЯМР-спектрі 2-хлоробензолфероцену (див. б на рис. 2) присутні сигнали 7,4–7,6 м. ч. — Ar– (4H); 4,6 м. ч., 4,7 м. ч. — сигнали циклопентадієнільного кільця (сигнали 3 й 2 відповідно) (2H + 2H); 4,3 м. ч. — сигнали циклопентадієнільного кільця (5H).

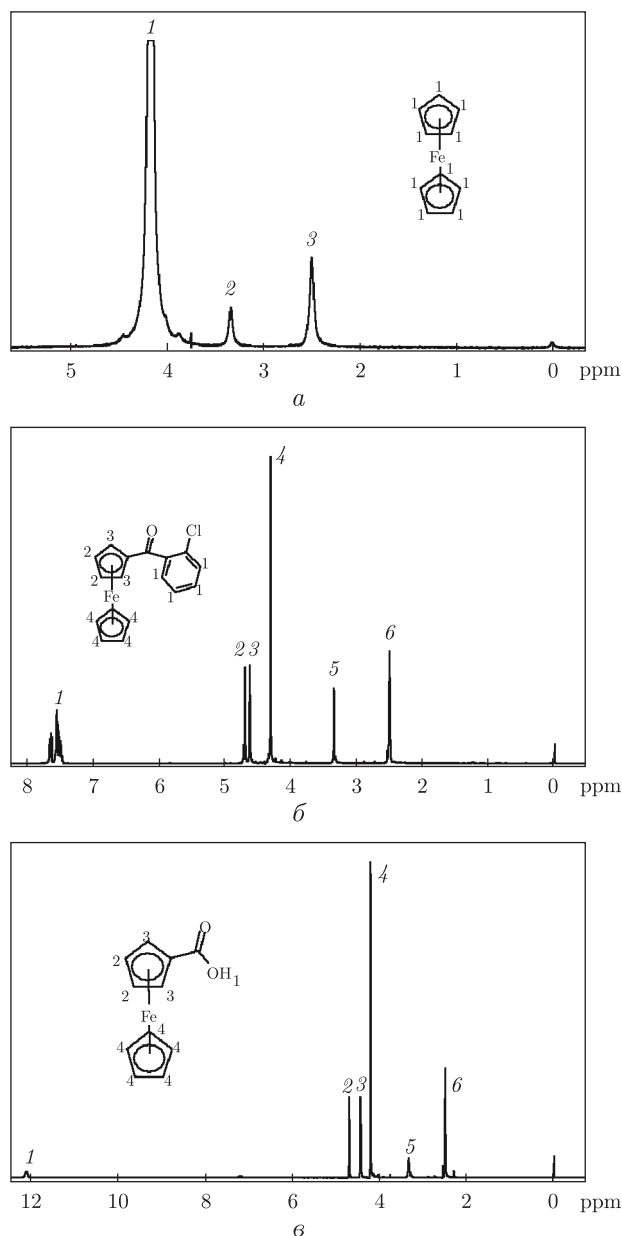


Рис. 2. ^1H ЯМР-спектри: *a* — фероцен; *б* — 2-хлоробензолфероцен; *в* — фероценкарбонова кислота

При порівнянні ^1H ЯМР-спектра ФКК (див. *в* на рис. 2) з ^1H ЯМР-спектром 2-хлоробензолфероцену (див. *б* на рис. 2) відзначається відсутність сигналів коливання протонів бензольного кільця $-\text{Ar}-$ (4H). Сигнал 12,1 м. ч. — сигнал карбоксильної групи (1H). На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що синтез ФКК проходить за схемою 1.

Відомо, що N, N' -дициклогексилкарбодіімід (ДСС) має високу реакційну здатність [4], яка зумовлює можливість його взаємодії з карбоксильними та аміногрупами фолієвої кислоти (ФК). Для розробки методу синтезу фолат-кон'югованого фероцену було проведено модельні реакції між ФК та ДСС за різних умов.

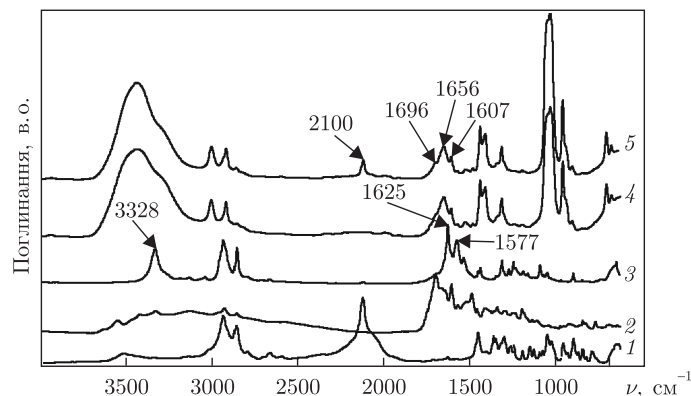


Рис. 3. ІЧ-спектри: 1 – ДСС; 2 – фолієва кислота; 3 – продукт взаємодії ФК з ДСС (модельна реакція 2); 4 – продукт взаємодії ФК з ДСС (модельна реакція 1); 5 – продукт взаємодії ФК з ДСС з триетиламіном (модельна реакція 3)

Нами було проведено три модельні реакції:

- 1) при мольному співвідношенні ФК : ДСС = 1 : 1 у середовищі ДМСО, $t = 24$ год;
- 2) при мольному співвідношенні ФК : ДСС = 1 : 1 у середовищі ДМСО у присутності піридину як каталізатора;
- 3) при мольному співвідношенні ФК : ТЕА : ДСС = 1 : 2 : 1 у середовищі ДМСО з використанням триетиламіну (ТЕА) для блокування кислотних груп ФК.

Перебіг реакцій контролювали методом ІЧ спектроскопії (рис. 3).

Для проведення модельних реакцій ФК при перемішуванні розчиняли у ДМСО при температурі 65–70 °С в атмосфері сухого аргону. ДСС додавали при кімнатній температурі при мольному співвідношенні 1 : 1. Реакція проходила впродовж 24 год.

Першу модельну реакцію контролювали методом ІЧ спектроскопії на вміст карбоксильних груп ФК. Встановлено, що профіль смуги при 1726 cm^{-1} , який характеризує ν коливання іонізованої групи кислотного залишку, змінюється. Помітно зсув смуг у зону нижчих частот 1607, 1656 і 1696 cm^{-1} , що свідчить про часткову взаємодію карбодіімідних груп ДСС з кислотними групами ФК. Перерозподіл смуги коливань ν C=O при 2100 cm^{-1} свідчить про розклад карбодіімідної групи непрореагованого залишку ДСС. Реакційна суміш стає непрозорою і дуже густою, що унеможлиблює подальший синтез.

У другій модельній реакції в присутності піридину як каталізатора N=C=N-групи ДСС реагують з кислотними групами ФК з утворенням нових аміних і сечовинних груп. У результаті реакції зникає смуга коливань 2100 cm^{-1} , характерна для карбодіімідної групи ДСС і з'являються нові смуги поглинання:

- при 1625 cm^{-1} (ν C=O), яка відповідає структурам типу –NHCONH–;
- смуга поглинання 3328 cm^{-1} , яка відповідає при валентних коливаннях NH-груп, зв'язаних водневими зв'язками;
- нові смуги δ NH при 1577 й 1538 cm^{-1} , які відсутні на ІЧ-спектрі ФК.

Такі зміни ІЧ-спектра підтверджують перебіг реакції.

Отже, при застосуванні піридину утворюється побічний продукт, який буде заважати подальшій модифікації ФК.

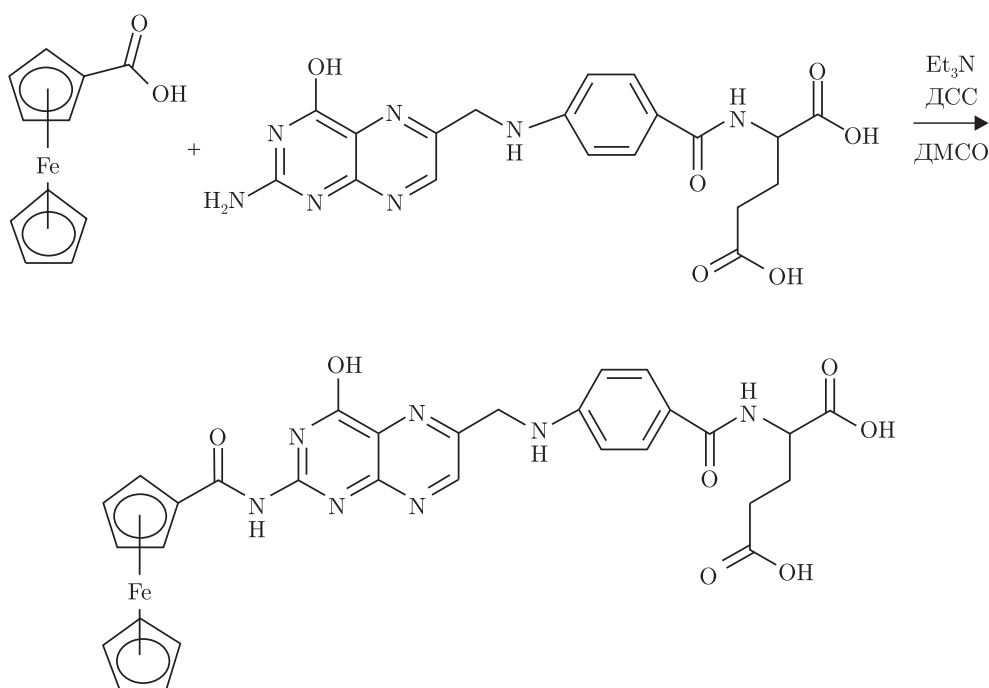
У третій модельній реакції з метою блокування карбоксильних груп до розчину ФК у ДМСО додавали ТЕА [5]. Взаємодія між ФК й ТЕА підтверджується характерними змі-

нами на ІЧ-спектрі, як описано для модельної реакції 1, крім смуги коливань при 2100 см^{-1} , яка свідчить про наявність $\nu\text{ C=O}$ карбодіімідної групи ДСС.

Після того, як було заблоковано кислотні групи (зникнення смуги валентних коливань $\nu\text{ COOH}$ при 1726 см^{-1}), до розчину додавали ДСС. Реакція проходила впродовж 24 год, перебіг реакції контролювали за допомогою ІЧ-спектрів. Було встановлено, що за даних умов ДСС не вступає у реакцію з ФК, утворюється механічна суміш вихідних речовин.

Для підтвердження даних, отриманих в результаті модельних реакцій, було проведено синтез між ФКК й ФК як без ініціатора реакції ДСС, так і з додаванням ДСС при кімнатній температурі впродовж 24 год.

Кон'югацію ФК до ФКК проводили за схемою 2:



Отже, проведено дослідження взаємодії між ФК (крива 2, на рис. 4) та ФКК (крива 1) при мольному співвідношенні $\text{ФК} : \text{ФКК} = 1 : 1$ у середовищі ДМСО при перемішуванні в атмосфері сухого аргону без додавання ДСС. З метою блокування кислотних груп ФК додавали ТЕА при мольному співвідношенні $\text{ФК} : \text{ТЕА} = 1 : 2$. Реакція проходила впродовж 48 год при кімнатній температурі. За даними ІЧ спектроскопічних досліджень (крива 3), реакція не відбулася, утворилася суміш вихідних речовин.

Другий синтез проводили при додаванні ДСС як ініціатора реакції при мольному співвідношенні $\text{ФК} : \text{ДСС} = 1 : 2$ за інших незмінних умов. Реакція проходила 24 год. На ІЧ-спектрі продукту реакції (див. криву 4 на рис. 4) спостерігається зникнення смуг коливання при 2632 й 2550 см^{-1} , які характеризують коливання іонізованої групи кислотного залишку ФКК. З'явилися нові смуги при 1529 й 1651 см^{-1} , які відповідають за $\nu\text{ C=O}$ і $\delta\text{ NH}$ різних груп, а також з'являється нова смуга $\nu\text{ NH}$ при 3300 см^{-1} , що свідчить про додаткове утворення амідного зв'язку. Ці смуги не становлять суму вихідних речовин, тобто можна зробити висновок, що реакція відбулася.

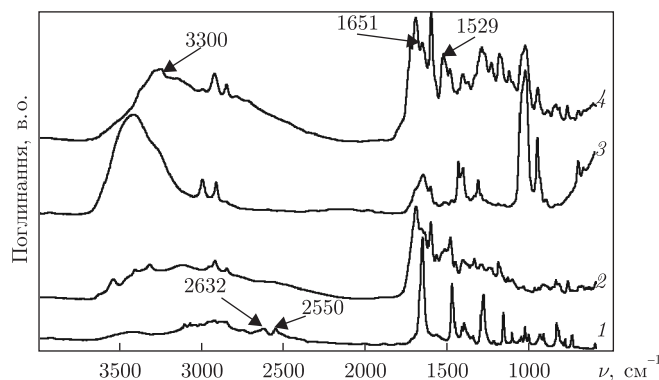


Рис. 4. ІЧ-спектри: 1 — фероценкарбонова кислота; 2 — фолієва кислота; 3 — суміш ФК і ФКК; 4 — фолат-кон'югований фероцен

Продукт реакції, виділений із суміші діетилетеру і етанолу (1 : 1), був отриманий у вигляді темно-коричневих кристалів з т. розкл. 155–160 °С, яка відрізняється від т. розкл. ФК 250 °С. Вихід продукту 48,5%.

Таким чином, у результаті проведеної роботи розроблено метод синтезу фолат-кон'югованого фероцену через стадію синтезу ФКК та встановлено оптимальні умови синтезу фолат-кон'югованого фероцену шляхом проведення ряду модельних реакцій ФК з ДСС.

1. Reeves P. C. Carboxylation of aromatic compounds: ferrocenecarboxylic acid // *Organic Synth.* – 1988. – **6**. – Р. 625.
2. Беллами Л. Инфракрасные спектры молекул. – Москва, 1957. – 444 с.
3. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффолер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных: Пер. с англ. – Москва: Мир; БИНОМ. Лаб. знаний, 2006. – 438 с.
4. Бочаров Б. В. Достижения в химии карбодимидов // *Успехи химии.* – 1965. – **34**, № 3. – С. 488–502.
5. Андрушина О. С., Галатенко Н. А., Рожнова Р. А., Кисельова Т. О. Розробка шляхів хімічної модифікації поліуретанів фолієвою кислотою // *Доп. НАН України.* – 2010. – № 1. – С. 138–142.

Інститут хімії високомолекулярних
сполук НАН України, Київ

Надійшло до редакції 05.06.2012

Л. В. Макеева, И. И. Гладырь, Р. А. Рожнова, И. Б. Демченко

Разработка метода синтеза фолат-конъюгированного ферроцена

Разработан метод конъюгации фолиевой кислоты с ферроценом через стадию синтеза ферроценкарбоновой кислоты. Установлены оптимальные условия синтеза фолат-конъюгированного ферроцена путем проведения ряда модельных реакций фолиевой кислоты с N,N'-дихлоргексилкарбодимидом.

L. V. Makeieva, I. I. Gladyr, R. A. Roznova, I. B. Demchenko

The development of the method of synthesis of folic acid-ferrocene conjugate

The method of folic acid conjugation to ferrocene due to the synthesis of ferrocenecarboxylic acid is developed. The optimal conditions of synthesis of folic acid-ferrocene conjugate are determined via a number of model reactions of folic acid with N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.