

¹Ю.Х.Холбоев, ²А.Г.Махсумов, ³И.Р.Аскарлов¹Андижанский государственный медицинский институт,²Ташкентский химико-технологический институт,³Андижанский государственный университет

СИНТЕЗ БИС – ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БИС- П-ФЕРРОЦЕНИЛАМИНО И ИХ СВОЙСТВА

Аннотация: Взаимодействием ГМДИ с *p*-ферроценилфенилом, *N*-*H* группам проведены реакции металлирование, нитрозирование и алкилирование, а также алкилгалогенидами, хлорангидридами карбоновых кислот также реакции аминометилирования циклопентадиенильного кольца, изучены биологические свойства некоторых из них.

Ключевые слова: ГМДИ, замещенные мочевины, металлирование, нитрозирование, алкилирование, реакционная способность, механизм превращения.

¹*Yu.Kh.Kholboev*, ²*A.G.Makhsumov*, ³*I.R.Askarov*¹*Andijan State Medical Institute*,²*Tashkent Institute of Chemical Technology*,³*Andijan State University*

SYNTHESIS OF BIS - SUBSTITUTED DERIVATIVES OF BIS- P-FERROCENYLAMINO AND THEIR PROPERTIES

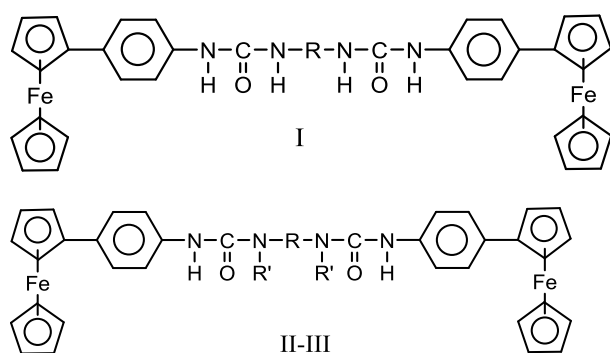
Abstract: The interaction of HMDI with *p*-ferrocenylphenyl, *N*-*H* groups was carried out with metallation, nitrosation and alkylation reactions, as well as with alkyl halides, carboxylic acid chlorides, also aminomethylation reactions of cyclopentadienyl rings, the biological properties of some of them were studied.

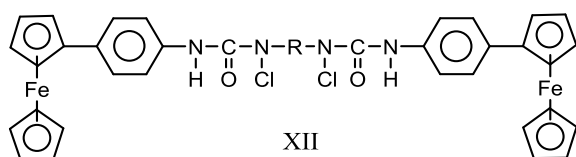
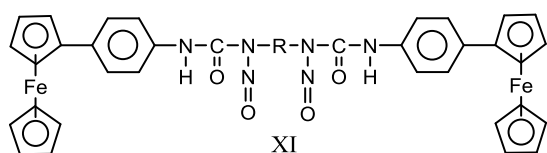
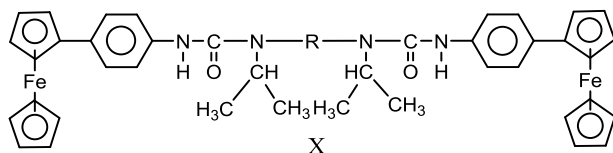
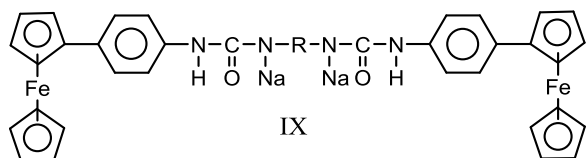
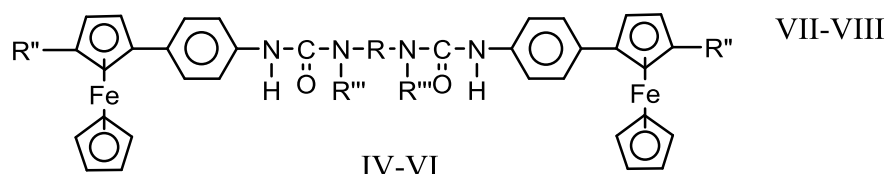
Keywords: HMDI, substituted ureas, metallation, nitrosation, alkylation, reactivity, transformation mechanism.

Вещества, содержащие в своей структуре фрагмент аминферроцена, обладают различной физиологической, биологической, технической активностью [1-5]. Однако, стоит отметить небольшое количество

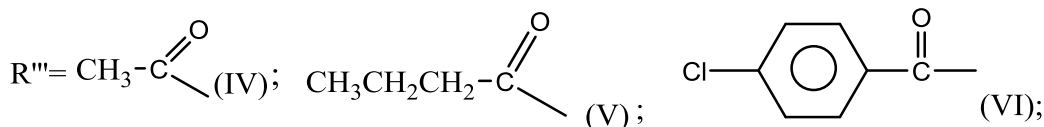
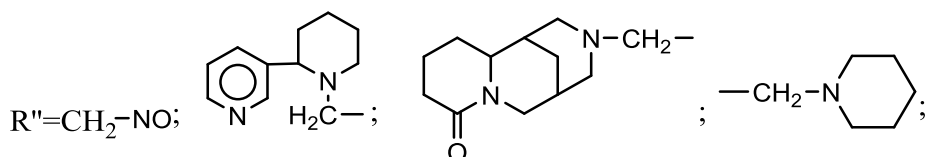
производных п-ферроценил-бис-мочевин, несмотря на доступность и простоту его синтеза. Производные бис-ферроценил мочевины за счет присутствия в его структуре помимо фенильного кольца, которое характеризуется наличием несколько донорных центров-двух атомов N-H групп цикlopентадиенильного кольца, обладает нуклеофильностью, иногда электрофильностью и высокой реакционной способностью и представляет собой интересный объект для химической модификации, позволяющей вводить другие функциональные а также фармакофорные группы и синтезировать различные N,N'- бис-производные бис-мочевины.

С целью получения новых биологически активных веществ бис-ферроценило-бис- мочевиным фрагментами, были изучены процессы N,N'- нитрозирования, металлирования, алкилирования, хлорирования и другие нуклеофильного и электрофильного присоединения и замещения, в общем для получения производных мочевины. Совмещение различной фрагментов N-H групп, цикlopентадиенильного кольца с различными алкалоидами и их структурными аналогами – пиперидина, морфолина, цитизина и анабазина, по нашим предположениям, должно привести к получению биологически активных веществ с широким спектром фармакологической, биологической активностью.





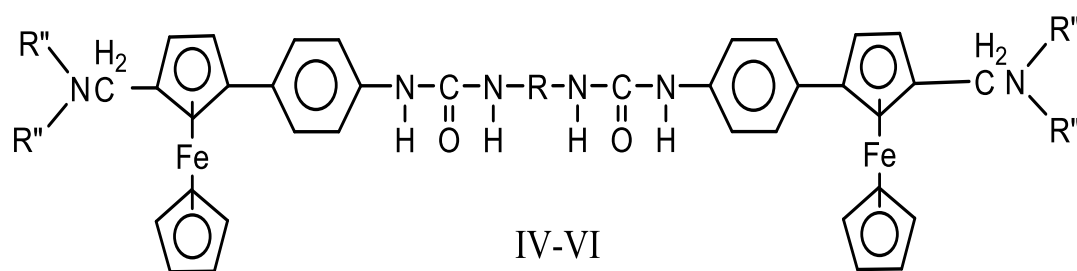
R = (CH₂)₆; R' = CH₃⁻; —CH₂CH=CH₂; —CH₂—CH₂—CH₃;



Реакция алкилирования по N-Na центрам органилгалогенидов в присутствии безводного бензола. Алкилирование протекает только по N-H группам [(-CH₂)₆] по механизму S_N2 с образованием бис-производных (I-III). Выводы конечных продуктов N-N алкилирования составляет 78-90%. Увеличение выходов (I-III) объясняется N-Na является более сильным электролитом по сравнению с исходными N-H группами.

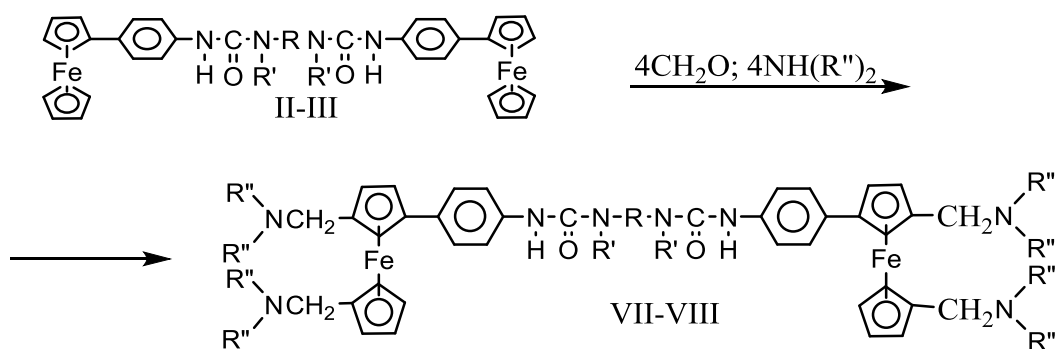
Ацилирование производного N,N'-динатрий- N,N'- гексаметилен бис- [(п-ферроцениламино) мочевины] хлорангидридами карбоновых

кислот проводили в присутствии пиридина при незначительном нагревании реакционной смеси в течение 6 часов с образованием бис (ацильных) производных (IV-VI). Выход конечных продуктов (IV-VI) зависит от природы ацилирующего реагента и составляют 73-96 %. Наименший выход ацилированного агента продукта (V) получен при использовании хлорангидрида масленой кислоты, что объясняется электронодонорным влиянием алкильного радикала на величину положительного заряда карбонильного атома углерода в исходном хлорангидриде. Выход ацилированного продукта (VI) достаточно высоки, но оно зависит от природы заместителя и его положения в бензольном кольце хлорангидрида.



Реакция Манниха остаётся удобным инструментом аминотилирования различных C-N кислотных соединений, ферроценильного ядра, позволяя одностадийным процессом осуществлять сборку молекулы состоящей из трех компонентов: C-N кислоты циклопентадиенильного кольца ферроцена, формальдегида и гетероциклических вторичных аминов, тем самым являясь примером «блочной сборки» в органической химии. Так аминотилирования ядра ферроцена в диоксане с гетероциклическими вторичными аминами (морфолин, пиперидин, анабазин, цитизин) протекает в течение 5,5-6 часов

по следующей схеме реакции:



Нами удалось получить аминометилированных производных бис-ферроценов с выходами 84 %.

Нами установлено, что аминометилирование производных бис-(ферроценило) мочевины может быть успешна проведена в течение 5-6 часов в присутствии диоксана в отсутствие катализатора.

Синтезированные соединения (IV-VI) представляют собой слабо окрашенные кристаллы, труднорастворимые в органических растворителях. Производные бис-ферроценил мочевины и ряд синтезированных на его основе различных замещенных производных прошли первичные испытания. Обнаружена бактерицидная и ростостимулирующая активность у N,N'-гексаметилен бис-[(п-ферроценилфенокси) карбамата].

По номенклатуре товаров ВЭД рекомендуется новая комбинация мочевины с ароматическими диаминами «N,N'- бис аминокроилмочевина» с шифром - 2929 90 0001. В заключение предложенный коммерческий кодированный номер - 2929 90 0001 для предложенной «N,N'- бис аминокроилмочевины» был одобрен для использования в ВЭД НТ.

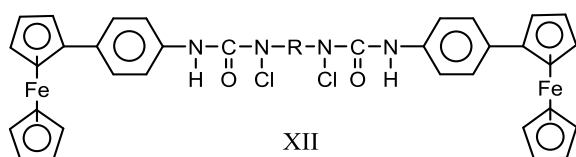
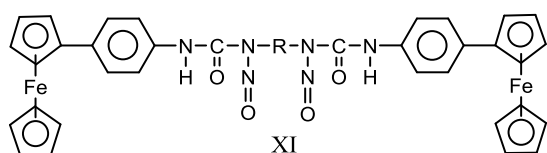
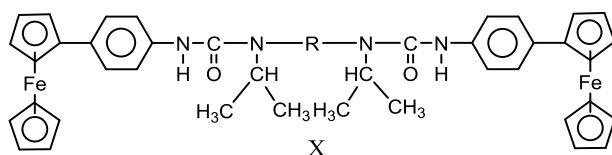
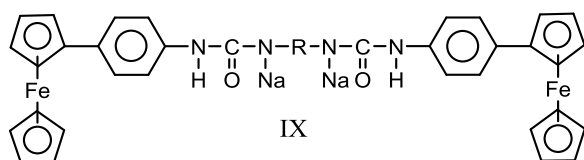
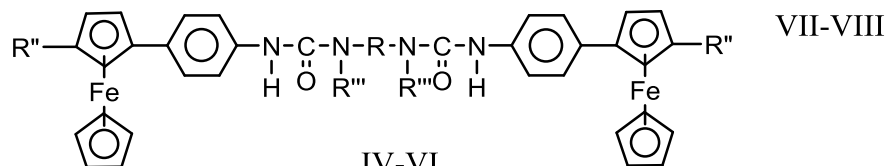
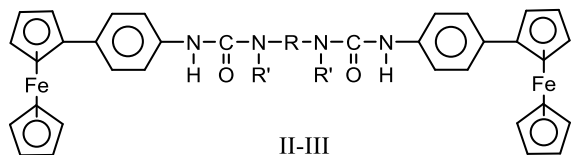
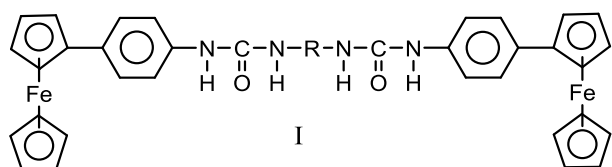
Литература:

1. Несмеянов А.Н., Первалова А.Г., Головня Р.В., Шиловцева Л.С. Свойства фенилферроцена. //ДАН СССР, М., 1961. Т-139, №4, С.888-891.
2. Махсумов А.Г., Насриддинов Т.Ю., Авт.свид. 276045. Способ получения пропаргиловых эфиров п-ферроценилфенола.

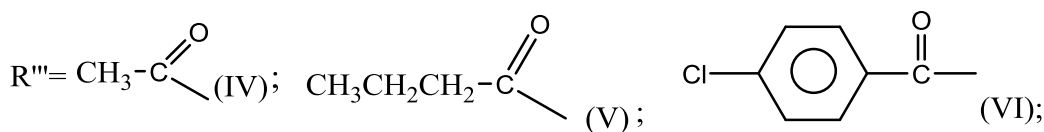
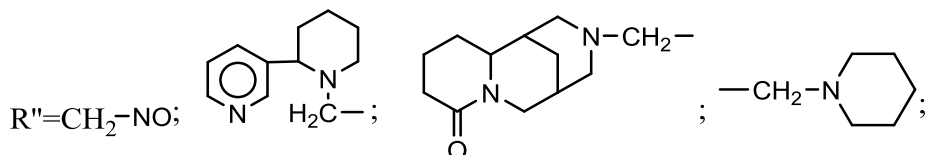
3. Махсумов А.Г., Аскарлов И.Р., Насриддинов Т.Ю., Авт.свид. 449915.. Способ получения железоорганических соединений./// опубл. В Б.И., 1974, №42.
4. Махсумов А.Г., Абдуллаев Ш.У., Насриддинов Т.Ю., Фолиянц А.В. Авт.свид. 335953. Способ получения моно- и бис-п-ферроценилфениловых эфиров ненасыщенных карбоновых кислот железоорганических соединений./// опубл. В Б.И., 1974, №42.
5. Махсумов А.Г., Аскарлов И.Р., Насриддинов Т.Ю., Авт.свид. 436825. Способ получения несимметричных диеновых производных ферроцена.// - опубл. в Б.И., 1974, № 27.
6. Холбоев Ю.Х., Махсумов А.Г., Абдурахманов У.К. Синтез биостимулятора на основе производных бискарбамата.//2019. Universum: химия и биология, С.31-34.
7. Технология получения стимулятора роста для технических культур.// 2019. Холбоев Ю.Х., Махсумов А.Г., Абдурахманов У.К. Юсупов М.М. Universum: химия и биология, С.59-61.
8. Производные аллилового спирта в качестве ростстимулятора для овощных культур и хлопчатника. Холбоев Ю.Х., Абдурахманов У.К., Махсумов А.Г., Абдурахманова М.У., Теория и практика современной науки, С.595-600.
9. Гексаметилен бис-[(гексилоил) карбамат] в качестве стимулятора роста. АУК Холбоев Ю.Х., Махсумов А.Г., Абдурахманов У.К., Universum: технические науки, С.5-8.
10. Изучение электронной структуры и квантово-химические расчеты N,N1-гексаметилен бис-[(дифениламино)мочевины]. Ю.Х.Холбоев, Махсумов А.Г., Инаков Т.К., Мамажонов Ж.Ш. Рахимбердиева Ш.Р.«Химия и химическая технология», С.29-32.

Вещества, содержащие в своей структуре фрагмент аминферроцена, обладают различной физиологической, биологической, технической активностью [1-5]. Однако, стоит отметить небольшое количество производных п-ферроценил-бис-мочевин, несмотря на доступность и простоту его синтеза. Производные бис-ферроценил мочевины за счет присутствия в его структуре помимо фенильного кольца, которое характеризуется наличием несколько донорных центров-двух атомов N-H групп циклопентаденильного кольца, обладает нуклеофильностью, иногда электрофильностью и высокой реакционной способностью и представляет собой интересный объект для химической модификации, позволяющей вводить другие функциональные а также фармакофорные группы и синтезировать различные N,N'- бис-производные бис-мочевины.

С целью получения новых биологически активных веществ бис-ферроценило-бис- мочевиным фрагментами, были изучены процессы N,N'- нитрозирования, металлирования, алкилирования, хлорирования и другие нуклеофильного и электрофильного присоединения и замещения, в общем для получения производных мочевины. Совмещение различной фрагментов N-H групп, циклопентаденильного кольца с различными алкалоидами и их структурными аналогами – пиперидина, морфолина, цитизина и анабазина, по нашим предположениям, должно привести к получению биологически активных веществ с широким спектром фармакологической, биологической активностью.



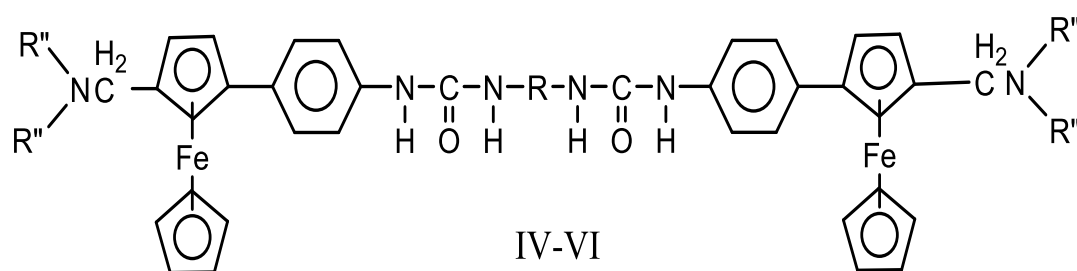
$R = (CH_2)_6$; $R' = CH_3^-$; $-CH_2CH=CH_2$; $-CH_2-CH_2-CH_3$;



Реакция алкилирования по N-Na центрам органилгалогенидов в присутствии безводного бензола. Алкилирование протекает только по N-H

группам $[(-CH_2)_6]$ по механизму S_N2 с образованием бис-производных (I-III). Выводы конечных продуктов N-N алкилирования составляет 78-90%. Увеличение выходов (I-III) объясняется N-Na является более сильным электролитом по сравнению с исходными N-H группами.

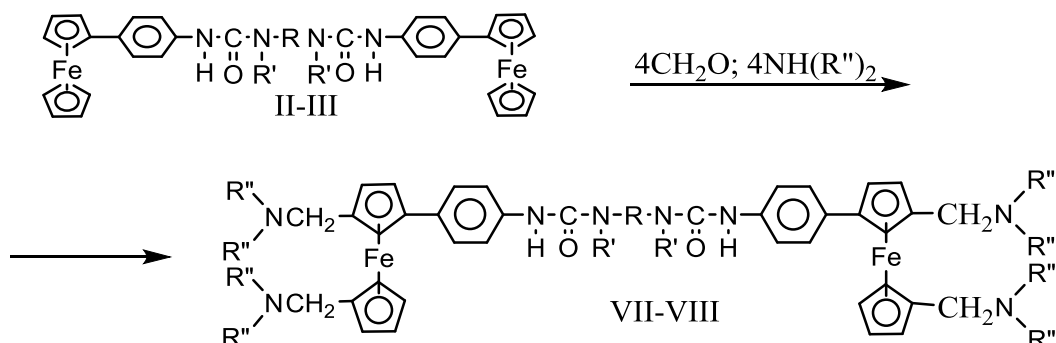
Ацилирование производного N,N'-динатрий- N,N'- гексаметилен бис- [(п-ферроцениламино) мочевины] хлорангидридами карбоновых кислот проводили в присутствии пиридина при незначительном нагревании реакционной смеси в течение 6 часов с образованием бис (ацильных) производных (IV-VI). Выход конечных продуктов (IV-VI) зависит от природы ацилирующего реагента и составляют 73-96 %. Наименший выход ацилированного агента продукта (V) получен при использовании хлорангидрида масляной кислоты, что объясняется электронодонорным влиянием алкильного радикала на величину положительного заряда карбонильного атома углерода в исходном хлорангидриде. Выход ацилированного продукта (VI) достаточно высоки, но оно зависит от природы заместителя и его положения в бензольном кольце хлорангидрида.



Реакция Манниха остаётся удобным инструментом аминотилирования различных C-N кислотных соединений, ферроценильного ядра, позволяя одностадийным процессом осуществлять сборку молекулы состоящей из трех компонентов: C-N кислоты циклопентадиенильного кольца ферроцена, формальдегида и гетероциклических вторичных аминов, тем самым являясь примером «блочной сборки» в органической химии. Так аминотилирования ядра

ферроцена в диоксане с гетероциклическими вторичными аминами (морфолин, пиперидин, анабазин, цитизин) протекает в течение 5,5-6 часов

по следующей схеме реакции:



Нами удалось получить аминотетилированных производных бис-ферроценов с выходами 84 %.

Нами установлено, что аминотетилирование производных бис-(ферроценило) мочевины может быть успешна проведена в течение 5-6 часов в присутствии диоксана в отсутствие катализатора.

Синтезированные соединения (IV-VI) представляют собой слабо окрашенные кристаллы, труднорастворимые в органических растворителях. Производные бис-ферроценил мочевины и ряд синтезированных на его основе различных замещенных производных прошли первичные испытания. Обнаружена бактерицидная и ростостимулирующая активность у N,N'- гексаметилен бис-[(п-ферроценилфенокси) карбамата].

По номенклатуре товаров ВЭД рекомендуется новая комбинация мочевины с ароматическими диаминами «N,N'- бис аминокроилмочевина» с шифром - 2929 90 0001. В заключение предложенный коммерческий кодированный номер - 2929 90 0001 для предложенной «N,N'- бис аминокроилмочевины» был одобрен для использования в ВЭД НТ.

Литература:

1. Несмеянов А.Н., Первалова А.Г., Головня Р.В., Шиловцева Л.С. Свойства фенилферроцена. //ДАН СССР, М., 1961. Т-139, №4, С.888-891.

2. Махсумов А.Г., Насриддинов Т.Ю., Авт.свид. 276045. Способ получения пропаргиловых эфиров п-ферроценилфенола.
3. Махсумов А.Г., Аскарлов И.Р., Насриддинов Т.Ю., Авт.свид. 449915.. Способ получения железоорганических соединений./// опубл. В Б.И., 1974, №42.
4. Махсумов А.Г., Абдуллаев Ш.У., Насриддинов Т.Ю., Фолиянц А.В. Авт.свид. 335953. Способ получения моно- и бис-п-ферроценилфениловых эфиров ненасыщенных карбоновых кислот железоорганических соединений./// опубл. В Б.И., 1974, №42.
5. Махсумов А.Г., Аскарлов И.Р., Насриддинов Т.Ю., Авт.свид. 436825. Способ получения несимметричных диеновых производных ферроцена.// - опубл. в Б.И., 1974, № 27.
6. Холбоев Ю.Х., Махсумов А.Г., Абдурахманов У.К. Синтез биостимулятора на основе производных бискарбамата.//2019. Universum: химия и биология, С.31-34.
7. Технология получения стимулятора роста для технических культур.// 2019.
Холбоев Ю.Х., Махсумов А.Г., Абдурахманов У.К. Юсупов М.М. Universum: химия и биология, С.59-61.
8. Производные аллилового спирта в качестве ростстимулятора для овощных культур и хлопчатника. Холбоев Ю.Х., Абдурахманов У.К., Махсумов А.Г., Абдурахманова М.У., Теория и практика современной науки, С.595-600.
9. Гексаметилен бис-[(гексилоил) карбамат] в качестве стимулятора роста. АУК Холбоев Ю.Х., Махсумов А.Г., Абдурахманов У.К., Universum: технические науки, С.5-8.
10. Изучение электронной структуры и квантово-химические расчеты N,N1-гексаметилен бис-[(дифениламино)мочевины]. Ю.Х.Холбоев,

Махсумов А.Г., Инаков Т.К., Мамажонов Ж.Ш. Рахимбердиева
Ш.Р.«Химия и химическая технология», С.29-32.