ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ им. А. Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ШЕВАЛДИНА

Екатерина Вадимовна

(*а*-ФЕРРОЦЕНИЛАЛКИЛ)КАРБОНАТЫ – НОВЫЕ РЕАГЕНТЫ В СИНТЕЗЕ ФЕРРОЦЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

02.00.08 - химия элементоорганических соединений

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата наук

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент Моисеев Сергей Константинович

Москва 2019

Содержание

1. Введение
2. Литературный обзор7
2.1. Ферроценилалкилирующие реагенты7
2.2. Ферроценилалкилирование α-гидроксиалкилферроценами11
2.2.1. Алкилирование в присутствии кислот11
2.2.2. Алкилирование "на воде"17
2.2.3. Алкилирование в присутствии солей металлов
2.3. Ферроценилалкилирование азолов
2.4. Ферроценилалкилирование аминокислот46
3. Обсуждение результатов
3.1. Генерирование (α-ферроценилалкил)карбонатов56
3.2. Механизм ферроценилалкилирования
(α-ферроценилалкил)карбонатами58
3.3. Устойчивость (<i>а</i> -ферроценилалкил)карбонатов60
3.4. Побочные процессы при алкилировании
(α-ферроценилалкил)карбонатами63
3.5. Влияние уходящей группы Х69
3.6. Ферроценилалкилирование (α-ферроценилалкил)карбонатами
3.6.1. Ферроценилалкилирование С-и О-нуклеофилов
3.6.2. Ферроценилалкилирование ароматических и алифатических
аминов77
3.6.3. Ферроценилалкилирование гетероциклических соединений84
3.6.4. Ферроценилалкилирование производных аминокислот
3.6.5. Ферроценилалкилирование S-нуклеофилов95
3.7. Рострегулирующая и антидотная по отношению к гербицидам
активности некоторых ферроценилалкилазолов
4. Экспериментальная часть103
5. Выводы
6. Список литературы

1. Введение

Актуальность работы:

В последние несколько десятилетий большое внимание исследователей уделяется функционально замещенным производным ферроцена, которые находят применение в различных областях науки, техники и медицины. Среди них большой интерес представляют молекулы, содержащие ферроценилалкильный фрагмент, поскольку исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что такие соединения обладают различными видами биологической активности.

Для получения производных ферроцена предложено множество способов, ряд из которых основан на процессах ферроценилалкилирования, ключевой стадией которых является генерация *а*-ферроценилкарбокатиона. Взаимодействие карбокатиона с нуклеофильным реагентом приводит к образованию продукта ферроценилалкилирования. Чаще всего такие реакции проводят в присутствии кислот Бренстеда или катализаторов на основе солей металлов (Се, Вi, Fe). Однако эти методы имеют ограничения, связанные с доступностью и немногочисленностью достаточно универсальных катализаторов, а также с лабильностью некоторых важных типов субстратов в кислой среде или их протонированием и дезактивацией в кислотных условиях. Так, например, проведение реакций ферроценилалкилирования *N*-гетероциклов азольного типа в кислой среде оказывается эффективным только в отношении субстратов, рК_а сопряженных кислот которых меньше 5,50. Более сильные основания (имидазол, бензимидазол) в таких условиях образуют соли и не алкилируются.

В связи с этим, поиск методов, позволяющих генерировать αферроценилкарбокатионы в нейтральных условиях, и, соответственно, проводить реакции ферроценилалкилирования в отсутствие кислот или катализатора, является актуальной синтетической задачей.

Поэтому целью данной работы являлось изучение возможности использования (α-ферроценилалкил)карбонатов в качестве новых

ферроценилалкилирующих агентов для получения различных ферроценовых производных.

При выполнении работы были поставлены и решены следующие задачи:

- разработка удобного метода синтеза (α-ферроценилалкил)карбонатов;
- изучение устойчивости (*α*-ферроценилалкил)карбонатов;
- изучение реакционной способности (α-ферроценилалкил)карбонатов в реакциях ферроценилаклилирования *C*-, *O*-, N- и S-нуклеофилов;
- изучение влияния группы X в (α-ферроценилалкил)карбонатах и карбаматах общей формулы FcCH(R)OC(O)X на их реакционную способность;
- изучение процессов, протекающих при разложении (αферроценилалкил)карбонатов и -карбаматов и побочных реакций, сопровождающих реакции α-ферроценилалкилирования с использованием этих реагентов.

Научная новизна работы заключается В TOM, что (αферроценилалкил)карбонаты общей формулой FcCH(R)OC(O)OR' ранее не были описаны, по-видимому, по причине их недостаточной устойчивости, поскольку, как можно было ожидать, они должны относительно легко подвергаться гетеролитическому относительно устойчивые распаду на αферроценилкарбокатион и карбонат анион. Основываясь на этом факте, в работе предложен метод использования (α-ферроценилалкил)карбонатов в качестве ферроценилалкилирующих агентов. Данный подход отличается от используемых ранее тем, что позволяет генерировать α-ферроценилкарбокатионы, являющиеся интермедиатами В процессах α-ферроценилалкилирования, активными В нейтральных условиях, без использования кислот или катализаторов.

Практическая значимость работы заключается в том, что в результате выполненного исследования в синтетическую практику введен новый тип реагентов – (*а*-ферроценилалкил)карбонаты, – позволяющих осуществлять важные для получения производных ферроцена процессы *а*ферроценилалкилирования в *нейтральных* условиях, что расширяет круг

субстратов, вовлекаемых в эти реакции, и повышает их синтетический потенциал. В ходе работы разработан метод генерации (α-ферроценилалкил)карбонатов *in* situ и исследованы процессы, протекающие при их самопроизвольном распаде в присутствии нуклеофилов, что позволяет предсказывать характер побочных процессов, сопровождающих реакции α-ферроценилалкилирования (αферроценилалкил)карбонатами, и на этой основе минимизировать вклад этих побочных процессов и повышать выход целевых продуктов. В работе показана универсальность (а-ферроценилалкил)карбонатов в качестве реагентов ДЛЯ получения в мягких условиях α-ферроценилалкильных производных азолов и типов ферроценмодифицированных биологически аминокислот – важных активных молекул. Показано также, что ряд синтезированных в работе (аферроценилалкил) азолов проявляют свойства стимуляторов роста растений, гербицидов или антидотов гербицидов класса сульфонилмочевин.

<u>Личный вклад автора</u>. Постановка задач исследования, разработка подходов к их решению, непосредственное проведение экспериментов по синтезу, изучению устойчивости и реакционной способности (*α*-ферроценилалкил)карбонатов, а также анализ и обобщение полученных результатов и их оформление в виде научных публикаций и докладов проведены автором лично, либо при непосредственном участии автора.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях: «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2014» (Россия, Москва, 08-10 сентября.2014 г.), IV Всероссийская конференция по органической химии (Россия, Москва, 22-27 ноября 2015 г.), кластер конференций по органической химии «ОргХим 2016» (Россия, Санкт-Петербург (пос.Репино), 27 июня – 01 июля 2016 г.), молодежная школа-конференция по органической химии «Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Россия, Москва (д. Красновидово), 13-18 января 2017 г.), конференция-аттестация ИНЭОС РАН «Веснянка» (Россия, Москва. 2014, 2015, 2016, 2017 гг.), «Динамические процессы в химии элементоорганических

соединений» (Россия, Казань, 6-9 ноября 2018 г.), VIII Молодежная конференция ИОХ РАН (Россия, Москва, 22-23 мая 2019 г.).

<u>Публикации</u>. Основное содержание работы опубликовано в 3-х статьях в научных журналах, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертаций, и в 10 тезисах в сборниках докладов конференций.

<u>Структура и объем работы</u>. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 142 источников. Работа изложена на 152 страницах, содержит 32 таблицы, 15 рисунков и 67 схем.

2. Литературный обзор

Одним из наиболее простых и эффективных подходов к введению ферроценсодержащих фрагментов в органические молекулы являются реакции ферроценилалкилирования. Суть этих реакций заключается во взаимодействии различных нуклеофилов с ферроценилалкилирующими агентами. Ключевой стадией реакций ферроценилалкилирования является генерирование В реакционной смеси термодинамически весьма устойчивых αферроценикарбокатионов из ферроценилалкилирующих агентов в присутствии кислот Льюиса, Бренстеда и др. реагентов. Такие карбокатионы достаточно быстро взаимодействуют с нуклеофилами, образуя целевой продукт ферроценилалкилирования.

2.1. Ферроценилалкилирующие реагенты

Традиционными ферроценилалкилирующими реагентами являются ферроценилалкиламмонийные соли, α-галогеноалкилферроценовые производные α-гидроксиалкилферроцены. Реакции ферроценилалкилирования И с ИХ использованием в различных условиях подробно рассмотрены в обзоре [1]. Все ферроценилалкилирования участием перечисленных реакции с выше алкилирующих агентов идут через образование α -ферроценикарбокатионов [2, 3, 4, 5]. α-Ферроценикарбокатионы, как известно, обладают повышенной устойчивостью, что обусловлено σ-взаимодействием экзоциклического атома углерода с центральным атомом железа (показанным методом РСА) и координацией атома железа с *п*-связями фульвенового лиганда (выявленной с помощью ЯМР) (Рис.1) [4].



Рис. 1. Стабилизация α-ферроценилкарбениевого иона.

Механизм реакции алкилирования в литературе [2,6-8] описывается как нуклеофильное замещение *S_N1*, в котором стадия образования карбокатиона является скорость-определяющей. Быстрое взаимодействие карбокатиона с нуклеофилом приводит к образованию целевого продукта ферроценилалкилирования (Схема 1, здесь и далее Fc - C₅H₅FeC₅H₄).

> Схема 1. Fc-CH-X <u>медленно</u> $Fc-CH \xrightarrow{\oplus}_{R} \xrightarrow{full} Fc-CH-Nu$ R $\xrightarrow{H^+} Fc-CH-Nu$ R $\xrightarrow{H^+} Fc-CH-Nu$ R $\xrightarrow{H^+} Fc-CH-Nu$

Соли ферроценилалкиламмония доступны И достаточно реакционноспособны, за счет чего они нашли широкое применение. Наиболее распространенными среди них являются четвертичные аммониевые соли N,Nдиметиламинометилферроцена. В частности использование йодметилата диметиламинометилферроцена [9-18] в реакциях алкилирования позволяет вводить ферроценилметильную группу в различные N-, C-, S- и P-нуклеофилы и получать соответствующие продукты с высокими выходами. Реакции проводят в присутствии щелочи или карбоната натрия (Схема 2).

Схема 2.

FcCH₂NMe₃I + HNu¹ $\xrightarrow{\text{NaOH}}$ FcCH₂Nu¹ Na₂CO₃ 1 40-80%

Nu¹: NHNH₂, NHNHPh, NHC(O)NH₂, NHNHC(O)NH₂, NHC(S)NH₂,

NHNHC(S)NH₂, NHNHC(S)NHPh, SC(S)NMe₂, SR, (EtO)₂PO



Другие соли диметиламинометилферроцена, такие как [FcCH₂NMe₂SO₂C₆H₄Me-4]⁺Cl⁻ [19], бетаин диметил-3сульфопропил(ферроценилметил)аммония FcCH₂N⁺Me₂(CH₂)₃SO₃⁻ [20], тозилат (ферроценилметил)пиридиния [21] и сульфониевые соли FcCH₂S⁺(R)₂X⁻ (R=Me, Et, CH₂Ph; X= BF₄, ClO₄) [22] также являются достаточно эффективными ферроценилметилирующими агентами.

При изучении гидролиза различных солей триалкил(ферроценилметил)аммония в кислой, щелочной и нейтральной средах показано, что процесс протекает по механизму S_N1 через промежуточное образование ферроценилметильного карбокатиона, что является скоростьопределяющей стадией [8].

Применение этого типа алкилирующих агентов не является универсальным, поскольку позволяет получать с высокими выходами только ферроценилметильные производные. Ферроценилэтильные аналоги этих соединений термически нестабильны, труднодоступны [23,24] и поэтому их использование ограничено [25-27].

α-Галогеналкильные производные ферроцена не нашли широкого применения из-за их нестабильности при комнатной температуре. В присутствии

влаги они легко гидролизуются, а храниться могут в течение нескольких дней лишь при низких температурах в вакууме [28]. Описано применение хлорметил- и 1,1'-бис(хлорметил)ферроцена в реакциях с различными нуклеофилами без предварительного выделения (Схема 3) [29-32].

Схема 3.



Nu²: C(NHCHO)(COOEt)₂, OPh, SPh, N(Me)Ph, CH(COMe)₂

Наиболее удобными и доступными ферроценилалкилирующими агентами являются α-гидроксиалкилферроцены. Они стабильны при комнатной температуре, могут быть получены с высокими выходами путем восстановления ферроценилкетонов алюмогидридом лития, в том числе в энантиомерно чистой форме [33-34]. Гидроксильная группа в этих соединениях в определенных условиях может подвергаться нуклеофильному замещению, что позволяет образовывать новые С-С, С-О, С-N, С-S, С-Р связи в зависимости от используемых нуклеофилов. Для активации ОН-группы чаще всего реакции проводят в присутствии кислот или солей металлов (Схема 4), что подробно будет рассмотрено в разделах 2.2.1 и 2.2.3 соответственно. Известно всего несколько примеров алкилирования ферроценилкарбинолами в нейтральной среде, которые продемонстрированы на единичных примерах и рассмотрены нами в главе 2.3.

Схема 4.
Fc-CH-Nu
$$\leftarrow Kатализатор R C-CH-OH \rightarrow HX R Fc-CH-Nu R R$$

катализатор: $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ HX: AcOH, HBF₄, HClO₄
Bi(NO₃)₃
Yb(OTf)₃
InBr₃
[Fe(CO)₂Cp]OTf
Al(OTf)₃

Недавно была описана возможность использования винилоксиметилферроценов для ферроценилалкилирования различных нуклеофилов и было показано, что в данном случае происходит присоединение нуклеофила по винильной группе в присутствии 1.0-5.0 М трифторуксусной кислоты в качестве катализатора в соответствии с правилом Марковникова (Схема 5) [35].

Схема 5.

 $Fc-CH_{2}-O-CH=CH_{2} \xrightarrow{Nu^{3}H} \left[Fc-CH_{2}-O-CH-CH_{3} \\ Nu^{3} \end{bmatrix} \xrightarrow{-CH_{3}CHO} \left[Fc-CH_{2}-O-CH-CH_{3} \\ Nu^{3} \end{bmatrix} \xrightarrow{-CH_{3}CHO} \left[Fc-CH_{2}-O-CH-CH_{3} \\ Nu^{3} \end{bmatrix} \xrightarrow{-CH_{3}CHO} \left[Fc-CH_{2}-CH_{2} \\ Nu^{3} \end{bmatrix} \xrightarrow{-CH_{3}CHO} \left[Fc-CH_{2}-CH_{3} \\ Nu^{3} \end{bmatrix} \xrightarrow{-CH_{3}CHO} \left[Fc-CH_{2}-Nu^{3} \\ Fc-CH_{2}-Nu^{3} \\ Nu^{3} \end{bmatrix} \xrightarrow{-CH_{3}CHO} \left[Fc-CH_{2}-Nu^{3} \\ Nu^{3} \\ Nu^{3} \end{bmatrix} \xrightarrow{-CH_{3}CHO} \left[Fc-CH_{2}-Nu^{3} \\ Nu^{3} \\ Nu$

2.2. Ферроценилалкилирование α-гидроксиалкилферроценами

2.2.1. Алкилирование в присутствии кислот

Реакции алкилирования ферроценилкарбинолами в присутствии кислот нашли широкое применение в синтезе разнообразных ферроценовых

производных, поскольку при действии на α-гидроксиалкилферроцены минеральных или сильных карбоновых кислот легко генерируются устойчивые и высокореакционноспособные α-ферроценилкарбокатины. Их взаимодействие с нуклеофилами приводит к образованию соответствующих продуктов ферроценилалкилирования (Схема 6).

Схема 6.



Использование раствора уксусной кислоты для активации С-О связи в ферроценилкарбинолах позволяет проводить реакции ферроценилалкилирования с такими нуклеофильными реагентами, как индолы, 1,3-дикетоны, фенолы, алифатические спирты, тиолы, ароматические амины с донорными или акцепторными заместителями и получать соответствующие продукты *C*-, *O*-, *N* и *S*-алкилирования (Схема 7, Таблица 1) [36]. Реакции проводят при комнатной температуре в течение 2-12 ч (в зависимости от нуклеофила), используя уксусную кислоту в качестве растворителя. Алкилирование индола и его производных идет по C(2)-атому, что является общей закономерностью для всех реакций этого типа (см. примеры ниже).

Схема 7.

Таблица 1. Ферроценилалкилирование α-ферроценилкарбинолами в присутствии CH₃COOH.

№	R	Nu ⁴ H	Продукт	Выход 4 , %	№	R	Nu ⁴ H	Продукт	Выход 4 , %
1	Me	NH	Fc-CH-NH	82	15	Dh	ОН	Ph	75
2	Ph		R	90	15	F II		HO	15
3	Мо	NH	Fc-CH-NH	56	16	Me	NH ₂	Fc-CH-NH-Ph	94
5	We	H ₃ C-	Me H ₃ C	50	17	Ph		Ŕ	61
4	Me	H ₃ C	Fc-CH- Me	66	18	Me	NH ₂	Fc-CH-NH Me	67
5	Me	NH	Fc-CH-NH R	61	19	Me	NH ₂ NO ₂		95
6	Ph	Br	Br	72					
7	Me	NH	Fc-CH-NH R	67	20	Me	NH ₂	Fc-CH-NH R	97
8	Ph	CH ₃	CH ₃	94	21	Ph	NO ₂	NO ₂	80
9	Me	NH	Fc-CH-N R	76	22	Me	NH ₂	Fc-CH-NH R	96
10	Ph	CH3	CH3	80	23	Ph	CI	CI	78
11	Me	Ph NH	Fc-CH Me	68	24	Me	NH ₂	Fc-CH-NH R	66
					25	Ph	OCH ₃	OCH ₃	54
12	Ph	PhO	Ph Fc-CH	38	26	Ph	MeOH	FcCH(Ph)OMe	40
		∕⊨o	Ph >O		27	Ph	EtOH	FcCH(Ph)OEt	75

13	Ph	Ph O Ph	Ph Fc-CH-	78	28	Ph	Pr ⁱ OH	FcCH(Ph)OPr ⁱ	40
			Ph)─O Ph		29	Ph	Bu ^t OH	FcCH(Ph)OBu ^t	0
14	Ph	ОН	Fc-CH-Ph OH	75	30	Me	SH	Fc-CH-R S	85
		ОН	Ŭ ОН		31	Ph			83

В реакциях α-ферроценилкарбинолов с алифатическими спиртами использовался раствор уксусной кислоты в спирте, поскольку при проведении реакций чистой уксусной кислоте продукты О-алкилирования В не образовывались. Кроме того, в реакции с изопропанолом, наблюдалось снижение выхода полученного простого эфира до 40% (Таблица 1, строка 28) по сравнению с реакцией с этанолом (Таблица 1, строка 27), а в реакции с трет-бутанолом образования продукта не наблюдалось (Таблица 1, строка 29), что авторы объясняют влиянием стерического фактора [36].

В соответствии с другим способом получения ферроценовых производных, реакции ферроценилалкилирования проводят в присутствии HBF₄ в гомогенных или двухфазных системах. Преимущества и ограничения этих методов подробно рассмотрены в обзорах [1, 37] на примерах реакций *C*-, *N*-, *O*-, *P*- и *S*-ферроценилалкилирования.

Метод осуществления реакций ферроценилалкилирования в двухфазной системе [38] заключается во взаимодействии эквимолярных количеств α -ферроценилкарбинолов с нуклеофильными субстратами в системе хлористый метилен - водный раствор (45-70%) кислоты HX (X = BF₄, ClO₄). Реакции проводят при комнатной температуре в течение 5 минут при интенсивном перемешивании. Такой гетерогенный подход позволяет достаточно легко генерировать карбокатион и избегать окисления ферроценсодержащих субстратов за счет того, что реакция протекает на границе раздела двух фаз. Благодаря этому, а также простоте проведения эксперимента, выходы целевых продуктов

ферроценилалкилирования и их чистота являются высокими. Некоторые примеры [39-43] реакций ферроценилалкилирования в двухфазной системе «водный раствор HBF₄ – CH₂Cl₂» представлены на Схеме 8.



Наибольший интерес представляет синтез ферроценовых производных аминокислот, азот- и/или серосодержащих гетероциклов с точки зрения потенциальной биологической активности этих соединений. В азотсодержащих соединениях в присутсвии кислоты параллельно с ферроценилалкилированием атома азота может происходить его протонирование Анализ связи между основностью азотсодержащих соединений и их способностью подвергаться ферроценилалкилированию в присутствии кислот [44, 45] показал, что азотистые основания, р K_a сопряженной кислоты которых больше 7 (аммиак, алифатические амины), не алкилируются. Происходит их протонирование с количественным образованием солей. Соединения, р K_a сопряженной кислоты которых лежит в диапазоне от 6 до 4, дают продукты *N*-алкилирования с низкими выходами. Субстраты, р K_a сопряженной кислоты которых меньше 4 легко взаимодействуют с ферроценилкарбинолами, давая продукты *N*-ферроценилалкилирования с почти количественными выходами. Таким образом ферроценилалкилирование азолов в межфазных условиях при кислотном катализе применимо к субстратам, pK_a сопряженной кислоты которых не более 5.5. Такую основность имеет большинство азолов, исключая пиразолы, триазолы, тетразолы и их бензаннелированные аналоги. Возможности метода были продемонстрированы на примере реакций с широким кругом нуклеофильных реагентов (Схема 8) [1, 37].

Ниже, в разделах 2.3 и 2.4, будут рассмотрены примеры ферроценилалкилирования карбинолами в двухфазной системе «водный раствор HBF₄ – CH₂Cl₂» только азотсодержащих гетероциклических соединений и аминокислот.

Известно об использовании камфоросульфоновой кислоты (CSA) в реакциях ферроценилкарбинолов с 2,5-замещенными алкилфуранами [46] (Схема 9, Таблица 2). В случае реакции с 2,5-диметилфураном изучалось влияние различных заместителей в *α*-положении ферроценилкарбинола (Таблица 2, строки 1-10). Было показано, что наличие донорных групп в ароматическом кольце заместителя способствует повышению выхода целевого продукта, в то время как наличие акцепторных заместителей способствует снижению выходов, что связано со стабилизацией и дестабилизацией генерируемого in situ αферроценильного карбокатиона. На примере реакций фенилферроценилметанола с 2,5-диалкилфуранами, в котором заместитель в положении С(2) представляет собой метильную группу, а в положении C(5) заместитель варьировался, показано, что они протекают региоселективно. Образуются только продукты замещения по CH₂-группе боковой цепи в положении C(5) фуранового гетероцикла. Причем при переходе от Ме-группы к PhCH₂-группе в положении C(5) выходы продуктов удалось значительно повысить (Таблица 2, строки 11-20). Важно отметить, что при катализе уксусной кислотой эти реакции не идут [46].

Схема 9.



№	R	R'	Выход 6 , %	№	R	R'	Выход 6 , %
1		Н	85	11	Ph		89
2	Ме	Н	90	12	Ph	Me	69
3	Me	Н	88	13	Ph	Me	38
4	МеО	Н	95	14	Ph	Me	91
5	OMe	Н	97	15	Ph	MeO	84
6	F	Н	76	16	Ph	F	91
7	Cl	Н	71	17	Ph	CI	88
8		Н	80	18	Ph	Ph	95
9	S	Н	76	19	Ph		87
10		Н	73	20	Ph		94

Таблица 2. Ферроценилалкилирование 2,5-диалкилфуранов.

2.2.2. Алкилирование «на воде»

Метод ферроценилалкилирования спиртами различных нуклеофилов «на воде» [47, 48], заключается в использовании деионизированной воды (pH = 6.52) в качестве реакционной среды. При этом единственным побочным продуктом реакции является вода, что делает этот метод экологически чистым, безопасным и

дешевым. Реакции проводят при 80°С в течение 24-72 ч при интенсивном перемешивании. Метод основан на том, что при использовании нерастворимых в воде ферроценсодержащих спиртов на границе раздела фаз происходит протонирование ОН-группы ферроценилкарбинола, в результате чего образуется устойчивый карбокатион. Причем подбор реагентов для осуществления реакций «на воде» осуществляется в соответствии со шкалой реакционной способности Мейра [49-51].

Мейром и коллегами была разработана теория, согласно которой кинетика взаимодействия нуклеофила с электрофилом может быть описана линейным уравнением:

$$lg k (20^{\circ}C) = s(E + N)$$

где k – константа скорости реакции, N – параметр нуклеофильности, E – параметр электрофильности, s – нуклеофил-специфичный параметр, не зависящий от природы электрофильной компоненты, и имеющий величину от 0.6 до 1.2.

Значение параметра электрофильности Е зависит от константы скорости реакции исследуемого электрофила с водой. Измерение скорости взаимодействия исследуемого нуклеофила с рядом реперных электрофилов позволяет получить значение нуклеофильности N. Значения параметров Е и N позволяют полуколичественно рассчитать константу скорости реакции для выбранной пары электрофил образом нуклеофил — И оценить таким возможность ИХ взаимодействия. На основании полученных данных была составлена шкала электрофильности (Рис. 2) [49-51].¹

¹ Полную версию шкалы Мейра см. https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/CDmayrPoster.html



Рис. 2. Шкала электрофильности Мейра.

Для проведения реакций на воде [47, 48] выбирались те спирты, из которых образуются карбокатионы, находящиеся в верхней части шкалы Мейра (Рис. 2). К таким спиртам относятся ферроценилкарбинолы, поскольку они могут образовывать *а*-ферроценилкарбениевые ионы, которые находятся в верхней

части шкалы Мейра, т.е. имеют высокое значение параметра электрофильности (- 2.64 для FcCH⁺(Ph), -2.57 для FcCH⁺(CH₃)).

Была показана возможность проведения реакций ферроценилалкилирования с индолами, пирролом, тиофенолами, кетоэфирами, дикетонами и некоторыми азот- и серосодержащими гетероциклическими соединениями (Схема 10, Таблица 3) [47, 48].





N⁰	R	Nu ⁶ H	Продукт	Выход 7 , %	N⁰	R	Nu ⁶ H	Продукт	Выход 7 , %
1	Me	NH	Fc-CH-NH R	85	9	Me	Me ₃ SiN ₃	Fc-CH-N ₃ R	97
2	Me	NH	Fc-CH-NH	45	10	Me			68
3	Ph	Br	Br	0	11	Ph	H	R	60
4	Me	N-Me	Fc-CH-	68	12	Me	Me O Me	Fc-CH-O Me Me Me	90
5	Me	MeO	Fc-CH-NH Me MeO	81	13	Me	EtO O Me	EtO Fc-CH Me Me	48

"на воде".

6	Me	NH	Fc-CH-NH Me CN	43	14	Me	Me N N N SH	Fc-CH-S-N Me N Me	65
7	Me	Me N-Me	Fc-CH-N-Me Me	82	15	Me	SH	Fc-CH-R S	63
8	Me	NH NO ₂	Fc-CH-NH Me NO ₂	0	16	Me	SH CH ₃	Fc-CH-S Me Me	46

Авторы отмечают, что ферроценилалкилирование пиррола и его производных происходит по положению C(2), а индола и его производных по положению C(3), что является общей закономерностью для подобных реакций. 5-Нитроиндол не реагирует в данных условиях даже при проведении реакции в течение 36 ч. Алкилирование 1-меркапто-2-метилимидазола идет по атому серы [47, 48].

2.2.3. Алкилирование в присутствии солей металлов

В органическом синтезе широко используется одноэлектронный окислитель (церий(IV)аммонийнитрат, $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ CAN) благодаря таким своим преимуществам как растворимость в органических растворителях, активность и простота В обращении. Нуклеофильное замещение ОН-группы В αгидроксиалкилферроценах в присутствии каталитических количеств CAN идет через промежуточное образование ферроценильного карбокатиона и позволяет получать ферроценсодержащие ароматические амины, эфиры и тиоэфиры (Схема 11) с хорошими выходами (Таблица 4) [52].



Таблица 4. Ферроценилалкилирование α-ферроценилкарбинолами в

N⁰	R	Nu ⁷ H	Продукт	Выход 8 , %	<u>N</u> ⁰	R	Nu ⁷ H	Продукт	Выход 8 , %
1	Me	K SH SH	Fc-CH-S-N= Me N-	95	17	Me	NH ₂	Fc-CH-NH-Ph R	72
3	Me	S N SH	Fc-CH-S-	96	18	Me	NH ₂ Cl	Fc-CH-NH Me Cl	89
4	Me	SH S N	Fc-CH-R S N S	84	19	Me	NH ₂	Fc-CH-NH Me Cl	73
5	Me	SH	Fc-CH-R S	91	20	Me	NH ₂	Fc-CH-NH	80
6	Ph			95	21	Ph		R	86
7	Н			91	22	Н	CI	CI	76
8	Me			97			NH₂ ↓	Fc-CH-NH	
9	Ph	MeOH	FcCH(R)OMe	95	23	Me			87
10	Н			86			NO ₂	↓ NO ₂	
11	Me			94	24		NH₂ ↓	Fc−CH−NH	
12	Ph	EtOH	FcCH(R)OEt	94	25	Me			62
13	Η			88	26) ОМе) ОМе	
14	Me			89	27	Ph			91
15	Ph	PrOH	FcCH(R)OPr	87			Pr ⁱ OH	FcCH(R)OPr ⁱ	
16	Н			91	28	Η			69

присутствии CAN.

Интересно отметить, что при использовании алифатических спиртов с объемными группами (Bu^t, Pe^t (Pe = пентил)) вместо ожидаемых продуктов нуклеофильного замещения ОН-группы на нуклеофил образуются симметричные простые эфиры (Схема 12, Таблица 5) [52].



Таблица 5. Ферроценилалкилирование алифатических спиртов α-

N⁰	R ¹ OH	R	Выход 9 , %	№	R ¹ OH	R	Выход 9 , %
2		Me	49	5		Me	55
3	Bu ^t OH	Ph	43	6	Pe ^t OH	Ph	52
4		Н	44	7		Н	58

ферроценилкарбинолами в присутствии CAN.

Была показана возможность создания новых С-С связей в результате реакций различных ферроценилкарбинолов с индолом, пиролом, β-нафтолом, 1,2дигидроксибензолом [53] (Схема 13, Таблица 6) и β-дикарбонильными соединениями [53, 54] (Схема 14) в присутствии каталитических количеств САN.

> Схема 13. Fc-CH-OH + Nu⁸H Стазси, 20°С R СH₃CN, 20°С 0.5-24 ч 10

% % Выход 10, Выход 10, Nu⁸H Nu⁸H No R Продукт No R Продукт 98 1 Η 66 10 Η Ph NH :O Fc-CH 2 64 97 Me 11 Me Fc-Ŕ 3 12 Ph 80 Ph 87 4 13 23 Η Η _ OH 5 14 Me Me 52 72 HO 15 6 Ph 88 Ph 64 7 96 96 Η 16 Η Fc-CH-R OH Ph OH \cap 8 99 17 Me 95 Me Fc-CH ЮH 9 89 18 Ph Ph ÒН 91

Таблица 6. Ферроценилалкилирование α -ферроценилкарбинолами в

присутствии CAN.

Схема 14.



Ферроценилалкилирование фенилферроценилметанолом ароматических аминов как с донорными, так и с акцепторными заместителями (4-метоксианилин, 4-метиланилин, 2-метиланилин, 4-хлоранилин, 2-хлоранилин, 3-хлоранилин, 4-2-аминобензотиазол) в присутствии каталитических броманилин, анилин, количеств CAN приводит к образованию продуктов *N*-алкилирования с выходами от 64 до 92%. Реакции проводят в толуоле при 80°С от 25 минут до 10 часов в зависимости от нуклеофила [55] (Схема 15, Таблица 7).



N⁰	NH ₂ R'	Выход 12 , %	№	NH ₂ R'	Выход 12 , %
1	Me	72	5		92
2	MeO-	76	6		89
3	Me - NH ₂	78	7	Br - NH ₂	89
4	NH ₂	80	8	NH2	64

Таблица 7. Ферроценилалкилирование аминов в присутствии CAN.

САN является эффективным катализатором для проведения одностадийного синтеза ферроценовых производных карборанов из ферроценилкарбинолов и карборановых *S*-, *N*-, *O*- нуклеофилов [56]. В результате реакций 1- ферроценилэтанола или ферроценилметанола с 1-меркапто-*o*-карбораном или 9- меркапто-*м*-карбораном в присутствии каталитических количеств САN (0.2 мол. %) в растворе MeNO₂ в течение 3-4 ч образуются соответствующие продукты замещения по атому серы с выходами 90-93% (Схема 16). В отличие от реакций с S-нуклеофилами, реакции с карборановыми N- и O-нуклеофилами идут медленнее (в течение 12 ч) и требуют более высоких температур (50-60°С) и большего количества катализатора (0.4 мол. % САN для реакции с 3-гидрокси-*o*-карбораном и 0.8 мол. % САN для реакции с 3-амино-*o*-карбораном). Выходы полученных соединений составили от 61 до 77% (Схема 16).



Поиск наиболее эффективного катализатора для ферроценилалкилирования алифатических спиртов был осуществлен на примере реакции 1ферроценилэтанола с этанолом (Схема 17) [57]. При этом авторами проверялись катализаторы, являющиеся кислотами Льюиса и наиболее часто использующиеся в реакциях этерификации (Таблица 8). Показано, что трифлаты металлов проявляют большую активность по сравнению с хлоридами и нитратами. Наибольший выход (98%) продукта *О*-алкилирования был достигнут при использовании 5 мол. % Yb(OTf)₃ (Tf = CF₃SO₃⁻) (Таблица 7).

Таблица 8. Подбор эффективного катализатора для ферроценилалкилирования

N⁰	Катализатор	Время, ч	Выход 14 , %
1	CAN	22	94
2	CeCl ₃ •7H ₂ O	10	92
3	Bi(NO ₃) ₃	17.5	52
4	FeCl ₃ •6H ₂ O	4	76
5	$Fe(NO_3)_3 \bullet 9H_2O$	4	60
6	I_2	23	84
7	InCl ₃	24	38
8	In(OTf) ₃	0.3	65
9	Yb(OTf) ₃	0.25	98
10	CuI	24	0
11	$CuCl_2•2H_2O$	24	0
12	Cu(OTf) ₂	24	77
13	Zn(OTf) ₂	24	81
14	NiCl ₂₋	24	30
15	NiSO ₄ •6H ₂ O	24	83

алифатических спиртов.

Эффективность этого катализатора была затем продемонстрирована на примере реакций некоторых других ферроценилкарбинолов с этанолом, метанолом и изопропанолом (Схема 18, Таблица 9) [57].

Таблица 9. Ферроценилалкилирование алифатических спиртов в присутствии

N⁰	R	R'	Время, ч	Выход 15 , %
1		Me	0,1	95
2	Ph	Et	0,15	98
3	111	Pr ⁱ	0,15	97
4		(CH ₂ OH) ₂	4	83
5		Me	0,1	96
6	Me	Et	0,1	98
7		Pr ⁱ	0,5	95
8		Me	3	93
9	Н	Et	3	91
10		Pr ⁱ	3	93

Yb(OTf)₃.

В случае использования *трет*-бутанола были получены симметричные простые эфиры [57], подобно тому, как это изображено на Схеме 12.

Применение в качестве катализатора Bi(NO₃)₃·5H₂O, позволяет проводить реакции ферроценилалкилирования различных нуклеофилов спиртами FcCH(R)OH [58, 59]. Реакции проводят в воде или ацетонитриле при комнатной температуре и интенсивном перемешивании, что приводит к образованию продуктов с новыми C-C, C-N и C-S связями (Схема 19, Таблица 10). При интенсивном перемешивании 1-ферроценилэтанола с 4-хлоранилином в воде в течение 2 дней при комнатной температуре реакция не идет. При добавлении 5 мол. % Bi(NO₃)₃ 5H₂O к реакционной смеси наблюдалось образование продукта алкилирования с выходом 94%, причем реакция завершается за 1 ч. После осаждения продукта реакции авторы отмечают окрашивание реакционной смеси в синий цвет, что свидетельствует об образовании соли ферроцения. На основании полученных данных авторы утверждают, что механизм данного процесса не зависит от активации посредством образования водородных связей (в отличие от того, ЭТО было показано работе [47] как В при проведении

ферроценилалкилирования «на воде» в отсутствие кислот или оснований), а основан на катализе кислотой Льюиса.



Таблица 10. Ферроценилалкилирование 1-ферроцениэтанолом в присутствии Bi(NO₃)₃·5H₂O.

N⁰	Nu ¹⁰ H	Продукт	Выход 16, %	N⁰	Nu ¹⁰ H	Продукт	Выход 16, %
1	NH ₂	Fc-CH-NH-Ph R	43	10	NH	Fc-CH-NH R	94
2	NH ₂ Cl	Fc-CH-NH Me Cl	73	11	NH -NH ₂	Fc-CH-N R-NH ₂	83
3	NH ₂	Fc-CH-NH Me CI	80	12	Ph	Fc-CH-NH Me	0
4	NH ₂ NO ₂	Fc-CH-NH R NO ₂	75	13	H ₃ C	Fc-CH Me H ₃ C	92
5	NH ₂	Fc-CH-NH R CI	94	14	H ₃ C	Fc-CH-NH Me CH ₃	89
6	NH ₂ Br	Fc-CH-NH R Br	85	15	Br	Fc-CH-NH R Br	88

7	NH ₂ Me	Fc-CH-NH R Me	0	16	CH ₃	Fc-CH-NH R CH ₃	93
8	N NH ₂	Fc-CH-NH	0	17	NH —CH ₃	Fc-CH-N R-CH ₃ -CH ₃	87
9	< [™] →SH	Fc-CH-S-N= Me N-	88	18	S N SH	Fc-CH-S-	90

из Таблицы 10, в реакциях ферроценилалкилирования, Как видно катализируемых $Bi(NO_3)_3$ 5H₂O, при переходе от 4-хлоранилина к 2-хлоранилину выход продукта снижается, что авторы связывают co стерическими затруднениями, возникающими при введении заместителя в орто-положение. Также отмечается, что в случае алкилирования ароматических аминов при увеличении донорности заместителя в пара-положении выход продукта снижается, а с 4-метиланилином реакция не идет совсем. Кроме того, 2фенилиндол и 2-аминопиридин в данных условиях не алкилируются даже при длительном перемешивании [58].

Было показано, что соли индия (InBr₃, InCl₃, In(OTf)₃) являются достаточно эффективными катализаторами для реакций ферроценилалкилирования таких нуклеофилов, как алифатические спирты, индолы, дикетоны, аллилсиланы, цианосиланы и силиловые эфиры енолов [60]. При этом метод достаточно прост и удобен в использовании: реакции проводятся в CH₂Cl₂ при комнатной температуре или при 0°C (Схема 20, Таблица 11).

Схема 20.

$$\begin{array}{rcrc}
Fc-CH-OH + Nu^{11}H & \underline{ln(III)} \\
Fc-CH-OH + Nu^{11}H & CH_2CI_2, 20^{\circ}C \\
R & R \\
\hline
R & R \\
17
\end{array}$$

Выход 17, % Выход 17, % $Nu^{11}H$ $Nu^{11}H$ Продукт Продукт № R № R 84 NH NH Fc-CH 83 (80, Me 9 1 Me k OSiMe₃ 70)* Fc-CH R _Me Ń N-Me Fc-CH-83 Me 2 10 Ph 67 Ŕ NH NH Fc-CH R Me 87 3 11 Me 76 Br Β́r MeOH FcCH(R)OMe Me Me O 0 82 12 4 Me Ph 92 Fc-CH 0 O Мe Mé Mé OMe MeO Me Me₃SiCN Me 5 Fc-CH-CN 86 13 84 OMe Fc-CH k ÒМе 6 Me 80 14 Me 88 Bu^tO SiMe₃ OBut O O= Fc-CH Fc-CH-NH NH₂ k 98 15 7 Ph Ph 95

Таблица 11. Ферроценилалкилирование *α*-ферроценилкарбинолами в присутствии солей In(III).



* Выходы указаны для InBr₃, в скобках – для InCl₃ и In(OTf)₃ соответственно.

Описан метод ферроценилалкилирования спиртов, аминов, тиолов, дифенилфосфина и некоторых *C*-нуклеофилов (пирол, фуран, индол) в присутствии 10 мол. % комплекса железа [Fp]⁺[OTf]⁻, где Fp⁺ = [Fe(CO)₂(Cp)]⁺, OTf⁻ = SO₃CF₃⁻ (Схема 21, Таблица 12) [61, 62]. Реакции проводят в CH₂Cl₂ при комнатной температуре в течение 1-4 ч. Авторы отмечают, что достоинство этого метода заключается в том, что данный катализатор является нетоксичным, экологически безопасным и дешевым. Возможности метода продемонстрированы на примере реакций различных нуклеофилов с ферроценилметанолом (Таблица 12).

Cxema 21. $Fc-CH_2-OH + Nu^{12}H \xrightarrow{[Fp]^+[OTf]^-} Fc-CH_2-Nu^{12}$ 18

N⁰	Nu ¹² H	Продукт	Выход 18 %	N₂	Nu ¹² H	Продукт	Выход 18 %
1	EtOH	FcCH(R)OEt	91	13	SH	Fc-CH-R S	87
2	М	Fc-CH ₂ -O	83	14	NH ₂ SH	Fc-CH ₂ -S	94

Таблица 12. Ферроценилалкилирование ферроценилметанолом в присутствии комплекса железа [Fp]⁺[OTf]⁻.

3	Pr ⁱ OH	FcCH(R)OPr ⁱ	89	15	NH ₂	Fc-CH ₂ -NH	92
4	OH	Fc-CH ₂ -O	34	16	NH ₂	Fc-CH ₂ -NH	86
5	OH	Fc-CH ₂ -O	79	17	MH ₂	Fc-CH ₂ -NH	0
6	SH	Fc-CH ₂ -S	93	18	NH ₂	Fc-CH ₂ -NH	0
7	SH	Fc-CH ₂ -S	88	19	ο	Fc-CH ₂	55
8	SH	Fc-CH ₂ -S	90	20	∠ N-H	Fc-CH ₂	51
9	H ₂ S ^{SH2}	Fc-CH ₂ -S	81	21	ОН	Fc-CH ₂ -O	80
10	HOSH2	Fc-CH ₂ -S	91	22	ZH	Fc-CH ₂ -NH	75
11	HO SH ₂ OH	Fc-CH ₂ -S HO	83	23	HPPh ₂	Ph Fc-CH ₂ -R Ph	41
12	SH	Fc-CH ₂ -S	84	24	N H	Fc-CH ₂ -N	0

Как видно из Таблицы 12, алкилирование тиолов, содержащих помимо SHгруппы еще и OH-группу, идет селективно по атому серы и приводит к образованию только одного продукта (Таблица 12, строки 10 и 11), что связано с более сильными нуклеофильными свойствами тиолов по сравнению со спиртами. Аналогичная ситуация наблюдается и при ферроценилалкилировании 2аминотиофенола: образуется только продукт алкилирования по атому серы (Таблица 12, строка 14) [62].

В результате реакций ферроценилметанола с *н*-пропиламином, бензиламином и пиридином (Таблица 12, строки 17, 18 и 24) вместо ожидаемых продуктов образуется симметричный простой эфир **19**. Кроме того, в случае реакции с дифенилфосфином (Таблица 12, строка 23) простой эфир образуется в качестве побочного продукта с выходом 36%. Авторы предполагают, что симметричный простой эфир **19** получается в результате самоконденсации исходного спирта, который также может выступать в роли нуклеофила, если вводимый в реакцию нуклеофил NuH реагирует слишком медленно (Схема 22) [62].

Cxema 22.

$$Fc-CH_2-OH \xrightarrow{[Fp]^+[OTf]^-} Fc-CH_2-O-CH_2-Fc$$

19

Алкилирование таких нуклеофильных субстратов, как ацетилацетон, диметилмалоновый эфир, тиофен в присутствии данного катализатора не [62], В происходит отличие от описанных выше результатов ПО ферроценилалкилированию этих соединений в присутсвии CAN, InBr₃, AcOH [52, 60, 36]. Авторы предполагают, что это может быть связано с меньшей 1реакционной способностью ферроценилметанола сравнению c ПО ферроценилаэтонолом, который использовался в других методах.

Ферроценмодифицированные этиленгликоли представляют интерес в качестве компонентов биосенсоров. Для их синеза было предложено прямое нуклеофильное замещение гидроксильной группы ферроценилкарбинолов при

действии 1 мол. % Al(OTf)₃ при комнатной температуре в течение 30 минут (Схема 23, Таблица 13) [63].

Схема 23.



Таблица 13. Ферроценилалкилирование этиленгликолей в присутствии Al(OTf)3.

N⁰	R	n	Выход 20 , %
1	Me	0	63
2	Me	1	61
3	Me	2	69
4	Me	3	59
5	Me	4	54
6	Me	7	30
7	Н	2	66
8	Н	4	47

Также было показано, что данный катализатор является активным в реакциях с некоторыми другими *О*-, *С*-, *N*- и *S*-нуклеофилами (Схема 24, Таблица 14).



Выход 21, Выход 21.% Nu¹³H Продукт Nu¹³H % No R No R Продукт Me 98* 7 OAc 1 Me EtOH Me 51 -O FcCH(R)OEt Fc-CH-NH Me 2 EtOH 92 8 Me Η 84 Ŕ Fc-CH-S SiMe₃ SH Мe 9 3 56 89 Me Me Fc C k Me Me Fc-CH-=0 \cap HO Мe 4 Me 52 10 Me Fc-CH 78 SH₂ O Мe ЮH Me Mé FcCH(R)OMe 11 Η MeOH 79 5 Me 95 Bu^tO OBut Fc-CH-NH NH_2 O= Ŕ Fc-CH-NH NH₂ 49 12 Me k 82 6 Η ÓМе ÓМе

Таблица 14. Ферроценилалкилирование α-ферроценилкарбинолами в

присутствии Al(OTf)₃.

* EtOH использовался в качестве растворителя.

Интересно отметить, что ферроценилалкильные *О*-метиловые эфиры, полученные описанными выше способами [36, 52, 57, 60], могут использоваться в реакциях ферроценилалкилирования в качестве ферроценилалкилирующих агентов [64] (Схема 25).


Использование некоторых катализаторов для введения ферроценилалкильного фрагмента в органические молекулы продемонстрировано только на единичных примерах. Например, применение 0.5 мол. % Hf(OTf)₄ [65] реакции 1-ферроценилэтанола с дибензоилметаном в нитрометане при В комнатной температуре в течение 30 минут приводит к образованию продукта Салкилирования FcCH(CH₃)CH(COPh)₂ с выходом 97%. Добавка 1 мол. % FeCl₃ [66] в реакции 1-ферроценилэтанола с CH₃COCH₂CHO при комнатной температуре в течение 8 ч без растворителя приводит также к образованию продукта С-95%. выходом 1алкилирования FcCH(CH₃)CH(COCH₃)CHO с Реакция ферроценилэтанола с ацетилацетоном в присутсвии 10 мол. % I₂ в нитрометане при 80°С в течение 2 ч приводит к образованию продукта FcCH(CH₃)CH(COCH₃)₂ с выходом 85% [67].

Использование металлсодержащих каталитических систем в реакциях ферроценилалкилирования сопровождается определенными трудностями, связанными с удалением остатков металла, загрязняющих продукт, И ограничениями, связанными с доступностью и универсальностью катализаторов. Поэтому актуальной остается разработка методов, позволяющих проводить реакции ферроценилалкилирования без использования солей металлов и с более широким кругом субстратов.

2.3. Ферроценилалкилирование азолов

Введение ферроценилалкильного заместителя в азотсодержащие гетероциклы является интересным и перспективным направлением по получению биологически активных соединений с различными видами физиологической активности [68-77]. Среди гетероциклов азолы представляют большой интерес, поскольку они являются структурными компонентами различных биомолекул и лекарственных препартов.

Одним из наиболее удобных и простых подходов к синтезу ферроценовых производных азолов являются реакции их ферроценилалкилирования *α*-гидроксиалкилферроценами.

Обработка имидазола (*R*)-1-ферроценилэтанолом в уксусной кислоте при 60⁰С в течение 6 ч приводит к образованию продукта алкилирования **23** с выходом 60%, а при перемешивании в течение 12 ч при комнатной температуре – с выходом 44% (Схема 26). Реакция *N*-замещенного имидазола с (*R*)-ферроценилэтанолом в тех же условиях приводит к образованию ферроценсодержащих имидазолиевых солей **24** (Схема 27, Таблица 15) [78, 79].



N⁰	R	MX	t°C	Выход 24 , %
1	Ma		60	72
2	IVIE		25	74
3	Ph	L:C1	25	95
4	2,6-	LICI	60	55
5	диизопропилфенил		25	95
6	(R)-1-ферроценилэтил		25	72
7	(R)-1-ферроценилэтил	NaI	25	62

Таблица 15. Синтез ферроценилалкилимидазолов **24** в присутствии CH₃COOH.

В двухфазной системе «водный раствор HBF₄ - CH₂Cl₂» алкилирование бензотриазола [40, 42], индазола [43], 2-меркаптобезоксазола [80] и пиразола [81, 82, 83] ферроценилкарбинолами приводит к образованию продуктов с высокими выходами (Схема 28, Таблица 16). В случае индазола наблюдается образование смеси продуктов *N*(1)- и *N*(2)- алкилирования.



Таблица 16. Синтез ферроценилалкилимидазолов 25 в присутствии HBF₄.

Nº	R	Nu ¹⁴ H	Продукт	Выход 25,%	N⁰	R	Nu ¹⁴ H	Продукт	Выход 25 , %
1	Н			72	10	Me	Me		96
2	Me	6	S Fc-CH-NO	65	11	Me		Fc-CH-N R N= COEt	95
3	Et			70	12	Et			92
4	Ph		$ $ $ $ $ $	59	13	Ph			90
5	Pr			60			Me	Fc-CH-N R N=	
6	Pr ⁱ			75	14	Me			92
7	Me	H-N ^N N	Fc-CH-N ^N N R	93	15	Me	Me CF ₃ HN Me	Fc-CH-N R N= CF ₃	88
8	Me	H-N ^N	Fc-CH-R	48	16	Me	CF ₃ N HN CF ₃	Fc-CH-N R N= CF ₃ CF ₃	87
9	Me		Fc-CH-N ^N R	15	17	Me	N HN HN	Fc-CH-N R N=	86

Как уже отмечалось выше в главе 2.2.1, высокоосновные азолы, такие как имидазол (величина pK_a сопряженной кислоты равна 7), бензимидазол (величина pK_a сопряженной кислоты равна 5.53) и их производные в системе «водный раствор HBF₄ - CH₂Cl₂» образуют четвертичные аммонийные соли и не алкилируются (Схема 29). Однако введение сильных электроноакцепторных заместителей (фторсодержащих групп) в молекулу гетероцикла позволяет значительно снизить основность азолов. Бензимидазольные производные, содержащие в положении C(2) полифторалкильные заместители подвергаются N-ферроценилалкилированию в двухфазной системе «водный раствор HBF₄ - CH₂Cl₂» при комнатной температуре (Схема 29, Таблица 17) [41].



Таблица 17. Ферроценилалкилирование 2-(полифторалкил)бензимидазолов.

N⁰	R	Х	Выход 26 , %
1	Н	CHFOCF ₃	93
2	Н	CHFCF ₃	100
3	Н	CF ₂ CHF ₂	85
4	Н	CF ₃	96
5	Me	CHFCF ₃	73

В соответствии с описанным выше подходом [41], введение нитрогруппы в имидазолы также позволяет эффективно проводить их ферроценилалкилирование в присутствии HBF₄ в системе H₂O/CH₂Cl₂ [84], что было продемонстрировано на примере реакций 4-нитроимидазола и 2-метил-4-нитроимидазола с 8 различными ферроценилкарбинолами (Схема 30). Данный метод достаточно прост: реакции проводят при комнатной температуре в течение 5 минут, а продукты выделяют с выходами от 43 до 87% без колоночной хроматографии (отделяют органический слой, сушат, упаривают). Авторы отмечают, что в данном случае процес алкилирования является региоселективным, поскольку были получены только N(1) –замещенные производные нитроимидазола **27**.

Схема 30.



Nº	R	R'	Выход 27 , %	№	R	R'	Выход 27 , %
1	Н	Н	64	9	Me	Н	43
2	Н	Me	65	10	Me	Me	52
3	Н	Et	50	11	Me	Et	54
4	Н	<i>н</i> -Pr	48	12	Me	<i>н</i> -Pr	87
5	Н	<i>i</i> -Pr	51	13	Me	<i>i</i> -Pr	47
6	Н	Ph	47	14	Me	Ph	55
7	Н	o-C ₆ H ₄ Cl	52	15	Me	o-C ₆ H ₄ Cl	55
8	Н	o-C ₆ H ₄ I	52	16	Me	o-C ₆ H ₄ I	43

Таблица 18. Синтез (ферроценилалкил)нитроимидазолов 27 в присутствии HBF₄.

Сообщалось, о возможности получения ферроценовых производных азолов в нейтральных условиях при взаимодействии ферроценилкарбинолов с *N*,*N*'- карбонилдиимидазолом [85-87] (Схема 31, Таблица 19), N,N'тионилдиимидазолом [88], N,N'-тионилдибензимидазолом (Схема 32, Таблица 20) [86] и *N*,*N*'-тионилдибензотриазолом [89] (Схема 33).

Схема 31.



28 75-88%

R = H, MeR' = H, Me, Et, Ph, *i*-Pr, Fc, $C_5H_4Mn(CO)_3$ X = C, S

Таблица 19. Синтез ферроценилалкилимидазолов 28.

Ma	R	D '	Выход 28 , %		
JNG		K	X = C	$\mathbf{X} = \mathbf{S}$	
1	Н	Н	80	75	
2	Н	Me	85	86	
3	Н	Et	81	87	
4	Н	<i>н</i> -Pr	78	83	
5	Н	Ph	82	80	
6	Me	Me	80	84	
7	Н	Fc	81	80	
8	Н	C ₅ H ₄ Mn(CO) ₃	83	81	

Схема 32.



R' = H, Me, Et, Ph, í-Pr

N⁰	R	R'	Выход 29 , %
1	Н	Н	85
2	Н	Me	82
3	Н	Et	85
4	Н	н-Pr	87
5	Н	Ph	75
6	Me	Me	76

Таблица 20. Синтез ферроценилалкилбензимидазолов 29.





Введение ферроценилалкильной группы в такие соединения, как меркаптобензимидазол (Схема 34) и меркаптобензотиазол (Схема 35) при помощи ферроценилкарбинолов возможно в ацетоне при комнатной температуре в присутствии трифторуксусной кислоты. Данными ЯМР-исследований и рентгеноструктурного анализа подтверждено алкилирование по атому азота бензимидазольного или бензотиазольного фрагментов [90].





R = H (74%), Me (70%), Et (63%), Prⁱ (55%), Ph (74%)

Схема 35.



R = H (47%), Me (58%), Et (40%), Prⁱ (45%), Ph (41%)

Алкилирование ферроценилкарбинолами меркаптотиазола и меркаптобензотиазола в присутствии САN [52], меркаптотиазола в присутствии Вi(NO₃)₃·5H₂O [58] было рассмотрено в главе 2.2.3, меркаптоимидазола "на воде" – в главе 2.2.2 [47].

Кроме того, на примере реакции 1-ферроценилэтанола с меркаптобензотиазолом показана возможность проведения синтеза в присутствии 10 мол. % ионной жидкости, в качестве катализатора. В ацетонитриле в течение 40 ч образуется продукт замещения по экзоциклическому атому серы с выходом 83% [91].

Ферроценилалкилирование тетразолов ферроценилкарбинолами проводят реагентов в ледяной уксусной кислоте. нагреванием смеси Так, при 5-фенилтетразола взаимодействии тетразола, 5-нитротетразола c И ферроценилкарбинолами соответствующие ферроценилалкилтетразолы образуются с хорошими выходами [92]. Причем, алкилирование тетразола и 5фенилтетразола идет с образованием двух региоизомеров (1- и 2- замещенных)

(Схема 36, Таблица 21). Аналогично 5-замещенным тетразолам в этих же условиях реагируют с ферроценилкарбинолами и 1,2,4-триазолы [92].



Таблица 21. Синтез ферроценилалкилтетразолов 34 и 35.

N⁰	R	R'	Продукт	Выход 34 , %	Выход 35 , %
1	Н	Н	а	15	50
2	Н	Me	б	22	29
3	Н	NO ₂	В	-	60
4	Me	Н	Г	29	35
5	Me	Me	Д	11	35
6	Me	NO ₂	e	-	84
7	C_6H_5	Н	ж	20	14
8	C ₆ H ₅	Me	3	9	20

Кроме того, ферроценилалкилтетразолы могут быть получены по аналогичной схеме в присутсвии СF₃COOH. Причем при переходе от уксусной к трифторуксусной кислоте, т.е. при увеличении кислотности среды, в продуктах реакции увеличивается доля 1-изомера [93].

Ферроценилалкилирование тетразола и его 1-замещенных производных в двухфазной системе «водный раствор HBF₄ – CH₂Cl₂» приводит к образованию только одного изомера – 4-α-ферроценилалкилированных солей тетразолия с выходами 48-94% [94]. При проведении реакций ферроценилалкилирования 1,5-

дизамещенных тетразолов в этих же условиях образуется смесь 1,3,5- и 1,4,5тризамещенных солей тетразолия, находящихся в равновесии [95].

2.4. Ферроценилалкилирование аминокислот

Аминокислоты производные обладают ИХ различными И видами физиологической активности [96-103] И могут применяться В качестве строительных блоков для создания лекарственных препаратов [101]. Синтез ферроценсодержащих аминокислот является перспективным направлением с точки зрения потенциальной биологической активности таких соединений.

Ферроценилалкилирование аминокислот и пептидов может протекать по трём направлениям (Рис. 3): ферроценовый фрагмент может взаимодействовать с аминогруппой, с карбоксильной группой или алкилировать α-заместитель, если он содержит подходящую функциональную группу, например в случае тиольной группы цистеина; гидроксильной группы серина, треонина, тирозина; аминогрупп лизина и аргинина; и даже ароматического кольца фенилаланина.



Рис. 3. Возможные направления ферроценилалкилирования аминокислот.

В данном литературном обзоре рассмотрены только реакции *N*ферроценилалкилирования.

Первые синтезированные и исследованные ферроценсодержащие аминокислоты (ферроценилаланин и ферроценифенилаланин) были получены в несколько стадий [104]. На данный момент существует несколько разработанных методов получения ферроценмодифицированных аминокислот, в которых ферроценовый фрагмент присоединен по аминогруппе. Наиболее распространенный метод заключается в восстановлении основания Шиффа, получаемого из формилферроцена и практически любой аминокислоты (эфира аминокислоты, гидрохлорида эфира аминокислоты).

В одной из первых работ посвященных ферроценмодифицированию аминокислот описывалось проведение реакции формилферроцена с аминокислотами (17 природных аминокислот) или их эфирами в спирте в присутствии Na₂CO₃ и получение оснований Шиффа с выходами 87-95% [105] (Схема 37).

Схема 37.



На основании данного метода была разработана стратегия синтеза пептидов, содержащих ферроценилметильный фрагмент FcCH₂ [106]. По ипомянутой выше метолике были получены основания Шиффа ИЗ формилферроцена и таких эфиров аминокислот, как метиловые эфиры глицина, аланина и трет-бутиловые эфиры фенилаланина, лейцина, валина. На второй в результате восстановление водородом полученных стадии ИМИНОВ В присутствии фталоцианинпаладиевого катализатора были получены ферроценсодержашие эфиры аминокислот с выходами от 60 до 89% (Таблица 22). Их дальнейшее взаимодействие с другими N-защищенными (на схеме: Z – Boc ди-*трет*-бутилдикарбонат, Tcboc – алкилы, _ трихлоро-трет-

бутилоксикарбонил) аминокислотами в присутствии дициклогексилкарбодиимида (DCC) приводило к образованию соответствующих пептидов (Схема 38).



Таблица 22. Синтез ферроценовых производных аминокислот 38.

N⁰	R	\mathbb{R}^1	Выход 38 , %
1	Н	Н	73
2	Н	Me	60
3	Na	Me	83
4	Me	Me	71
5	Na	CH ₂ Ph	82
6	Bu ^t	CH ₂ Ph	81
7	Bu ^t	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	85
8	Bu ^t	CH(CH ₃) ₂	89

Однако в литературе встречаются данные [107, 108] о том, что методика [105] в некоторых случаях либо приводит к образованию продуктов с низкими выходами, либо продукт не образуется. Поэтому было предложено депротонировать цвиттер-ионные аминокислоты действием LiOH, а затем добавлять раствор формилферроцена в метаноле для образования основания Шиффа [107]. Последующее восстановление проводилось под действием боргидрида натрия (Схема 39). Выходы продуктов реакции составили 75-88%.

 $\begin{array}{c} \text{Cxema 39.} \\ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \text{R-CH} \\ \text{NH}_2 \end{array} \xrightarrow{1. \text{ LiOH}} & \begin{array}{c} 1. \text{ LiOH} \\ 2. \text{ FcCHO, MeOH} \end{array} \xrightarrow{\left[\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \text{R-CH} \\ \text{N=CH-Fc} \end{array} \right]} \xrightarrow{\left[\begin{array}{c} 1. \text{ NaBH}_4 \\ 2. \text{ pH 5-7} \end{array} \xrightarrow{\text{COOH}} \\ \text{R-CH} \\ \text{HN-CH}_2 \text{-Fc} \end{array} \xrightarrow{\left[\begin{array}{c} \text{OOH} \\ \text{HN-CH}_2 \text{-Fc} \end{array} \right]} \\ \begin{array}{c} 39 \\ 75 \text{-}88\% \end{array} \end{array}$

R = CH₂CONH₂ (75%), CH₂OH (88%), CH₂CH₂SCH₃ (85%), CH₂(OH)CH₃ (84%)

В работе [108] было предложено получать основания Шиффа реакцией формилферроцена с гидрохлоридами эфиров аминокислот в присутствии Et_3N в хлороформе при кипячении в течение 3 ч, а затем проводить восстановление иминов действием NaBH₄ в спирте при 0°C в течение 30 минут (Схема 40). Выходы полученных эфиров *N*-(ферроценилметил)аминокислот составили 90-100%. При этом производные глицина и аланина не удается получить по данной методике в чистом виде, несмотря на то, что в случае аланина соответствующий имин образуется количественно. Как утверждают авторы, восстановление боргидридом натрия более эффективно для объемных аминокислот, таких как фенилаланин и лейцин.

Схема 40.

Получения иминов из формилферроцена и гидрохлорида эфира аминокислоты возможно без использования растворителей – твердофазным методом в присутствии K₂CO₃ при комнатной температуре и перемешивании реагентов в течение 72 ч. (Схема 41) [109] Авторы отмечают, что все полученные соединения представляют собой устойчивые кристаллические вещества, за исключением производного аланина (**41**, R = Me), который быстро разлагается после выделения из реакционной смеси.



Известно также, что реакцию *N*-ферроценилалкилирования аминокислот через образование основания Шиффа, возможно осуществить в одну стадию с использованием такого восстанавливающего агента, как NaBH₃CN (Схема 42) [110]. Данный метод позволяет ввести в молекулу только ферроценилметильный фрагмент, т.к. использование в подобных условиях кетонов ферроценового ряда затруднено из-за их низкой реакционной способности.





Применение описанной в главе 2.2.1 двухфазной системы «водный раствор HBF₄ - CH₂Cl₂» в синтезе ферроценсодержащих аминокислот продемонстрировано на примере реакций с гидрохлоридами этиловых эфиров глицина и β -аланина (Схема 43). В качестве ферроценилалкилирующих агентов использовались доступные ферроценилкарбинолы. Реакции проводили при комнатной температуре в течение 0.5 ч при интенсивном перемешивании. Полученные соединения **43** могут быть гидролизованы щелочным омылением до соответствующих аминокислот [39].

Cxema 43. $Fc-CH_2-OH \xrightarrow{1. HBF_4 / CH_2Cl_2}{2. HCI * H_2N-CH-COOEt} Fc-CH_2-NH-CH-COOEt$ $R = H (99\%), CH_2Ph (98\%)$ $R = H (99\%), CH_2Ph (98\%)$ $R = CH_2-NH-CH-CH-COOH$

Необычные по строению ферроценсодержащие пиразолиламинокислоты, в частности глицин, аланин, β-аланин, валин, тирозин, пролин было предложено синтезировать функционализацией ферроценилпиразолкарбальдегидов посредством реакций восстановительного аминирования метиловыми эфирами аминокислот при использовании триацетоксиборгидрида натрия NaBH(OAc)₃ в

качестве восстановителя (Схема 44) [101]. Такие соединения представляют интерес с точки зрения их физиологической активности, в частности, было проведено in vivo исследование влияния таких соединений на эффективность межнейрональных взаимодействий в гипокампе головного мозга.

Схема 44.



 $R = H (90\%), Me (90\%), Pr^{i} (93\%), 4-HOC_{6}H_{4}CH_{2} (80\%), CH_{2}OH (90\%)$

Более специфичный и частный подход к получению ферроценовых производных аминокислот заключается в избежании использования аминокислот в качестве исходных соединений. (Схема 45) [111]. Объясняется это тем, что в растворах аминокислоты существуют в цвиттер-ионной форме, вследствие чего уменьшается нуклеофильность атома азота аминогруппы, а проведение ферроценилалкилирования в кислых условиях приводит к дополнительному протонированию аминокислоты. Всё это отрицательно сказывается на ходе реакции и выходе продукта. Поэтому предложенный подход основан на *N*,*N*-диметиламинометилферроцена алкилировании натриевыми солями галогенкарбоновых кислот, которые получают in situ добавлением NaOH. Продуктами реакции являются натриевые соли галогенидов кватернизованных *N*,*N*-диметил-*N*-(ферроценилметил)аминокислот. Использование качестве В реагентов солей аминокислот увеличивает выход продукта, поскольку при свободных галогенкарбоновых использовании кислот происходит протонирование *N*,*N*-диметиламинометилферроцена. Однако описанный подход не нашел пока широкого применения.

Схема 45.

Ферроценилметильное производное *L*-цистеина было получено в 5 стадий из формилферроцена [112]. На первой стадии путем восстановления формилферроцена NaBH₄ был получен ферроценилметанол с выходом 99%, из него под действием окслалилхлорида получен ферроценилхлорметан с выходом 99%, взаимодействие которого с метиловым эфиром *N*-Boc-*L*-цистеина в присутствии Cs₂CO₃ [113] приводит к образованию продукта замещения по атому серы с выходом 40%. Последующие снятие защитной Вос-группы и гидролиз приводят к образованию ферроценилметил-*L*-цистеина с выходом 45%.



Как вилно представленных литературных данных, ИЗ реакции ферроценилалкилирования позволяют вводить ферроценилалкильную группу в органические молекулы. Безусловными различные лидерами ПО своей стабильности, доступности простоте применения И среди известных

ферроценилалкилирующих агентов являются α-гидроксиалкилферроцены, из которых в результате активации ОН-группы в определенных условиях образуются высокореакционноспособные α-ферроценилкарбокатионы устойчивые, ключевые интермедиаты реакций ферроценилалкилирования. Выбор метода генерации карбокатионов в реакционной смеси зависит от свойств субстратов, подвергаемых алкилированию (устойчивость в кислых средах, склонность к протонированию), от доступности И универсальности катализаторов, применяемых в реакциях ферроценилалкилирования. Анализируя литературные данные, можно убедиться в том, что этот выбор не очень велик. Некоторые из представленных методов продемонстрированы лишь на единичных примерах или на небольшом круге нуклеофильных реагентов. Поэтому разработка новых, удобных, простых, универсальных методов введения ферроценилалкильной группы остается актуальной задачей.

3. Обсуждение результатов

Реакции ферроценилалкилирования позволяют получать функционально замещенные производные ферроцена, многие из которых имеют перспективы применения в медицине [102, 103, 110-116], при создании новых материалов [114, 117-120], в органическом синтезе [102, 110, 121], в катализе [110, 120 122-125]. Чаще всего ферроценилалкилирование проводится в кислой среде [1], при этом реакции идут через промежуточное образование α-ферроценилкарбениевых ионов, стабилизированных наличием ферроценильной группы [3,4]. Такие карбокатионы способны быстро взаимодействовать с нуклеофильными реагентами, давая продукты α-ферроценилалкилирования.

Для расширения синтетического потенциала α-ферроценилкарбениевых ионов было бы желательно иметь возможность генерировать их в нейтральных условиях, что расширило бы круг субстратов, которые можно было бы вводить в реакции α-ферроценилалкилирования. Мы предположили, что этого можно было бы достигнуть через генерацию *in situ* неустойчивых ферроценсодержащих соединений, склонных к самопроизвольному гетеролитическому распаду вследствие образования при этом весьма устойчивого α-ферроценилкарбокатиона и стабилизированного аниона. Такими свойствами, на наш взгляд, могли бы обладать (а-ферроценилалкил)карбонаты формулы FcCH(R)OCOOR' (1) (Fc = $C_5H_5FeC_5H_4$), в которых гетеролитический разрыв связи (R)C-O должен протекать легко, поскольку он повлечет за собой образование двух относительно устойчивых частиц – α -ферроценилкарбокатиона Fc(R)CH⁺ (2) и карбонатного аниона ⁻OC(O)OR' (3) (Схема 1). Вследствие этого можно было ожидать, что такой распад должен происходить самопроизвольно, т. е. без воздействия дополнительного реагента (например, кислоты). Иными словами, предполагалось, что гетеролитический распад карбонатов 1, ведущий к генерации в реакционной *а*-ферроценилкарбокатионов $Fc(R)CH^+$, смеси способен происходить В нейтральных условиях, что может расширить область применения реакции α -

ферроценилалкилирования и, следовательно, повысить синтетическую ценность метода.



Таким образом, целью данной работы являлась разработка метода ферроценилалкилирования различных субстратов в нейтральных условиях с использованием (*α*-ферроценилалкил)карбонатов.

В ходе выполнения работы был предложен метод генерации карбонатов 1 *in situ* [126], исследованы их устойчивость, механизм распада и связанные с ним побочные процессы [127], способные протекать в ходе реакции, изучена реакционная способность карбонатов 1 по отношению к С-, О-, N- и S-нуклеофилам [126, 127, 128]. И, кроме того, было проведено изучение биологической активности некоторых полученных в процессе исследования ферроценовых производных [128].

3.1. Генерирование (α-ферроценилалкил)карбонатов

К моменту начала настоящей работы (α -ферроценилалкил)карбонаты 1 описаны не были. Очевидно, причиной этого является их недостаточная стабильность. Поэтому на первом этапе работы нами были исследованы способы генерации этих соединений *in situ* из легко доступных α -ферроценилкарбинолов 4 (Схема 2). Оказалось, что карбонаты 1 удобно получать при комнатной температуре в апротонных полярных растворителях (эфир, ТГФ), которые обладают хорошей растворяющей способностью и обеспечивают дальнейший легкий распад карбонатов 1 на катион и анион. Генерирование соединений 1

проводили в две стадии, осуществляемые как *one-pot* реакция. На первой стадии спирт **4** депротонировали действием 1 экв. сильного основания с образованием алкоголята **5**, обработка которого затем 1 экв. карбонильного соединения R'OCOY (R' = Me, Et, Bu^t) приводит к образованию целевого карбоната **1** (Схема 2). В качестве карбонильных соединений R'OCOY использовались хлорформиаты и Вос₂O. По аналогичной схеме, при использовании в качестве карбонильного соединения вместо хлорформиата карбамоилхлорида, могут быть получены и (*а*-ферроценилалкил)карбаматы **6**.

Схема 2.



Используемое основание должно быстро и количественно депротонировать исходный спирт **4**. Кроме того, необходимо принимать BO внимание образующихся растворимость алкоголятов 5 используемых эфирных В образование растворителях, поскольку случае нежелательно В данном гетерогенной реакционной смеси.

Так, использование в качестве основания NaH приводит к неудовлетворительным результатам из-за нерастворимости как самого гидрида натрия, так и промежуточно образующегося алкоголята натрия в эфирных растворителях. Проведение реакции спиртов **4** с хлорформиатами в присутствии K₂CO₃ или аминов (Ру, NEt₃) в качестве оснований недопустимо из-за образования

из них солей, обладающих подвижным атомом водорода. Его наличие препятствует нормальному протеканию дальнейшей реакции получаемого карбоната с нуклеофилами, т. к. кислый атом водорода взаимодействует с активными частицами, образующимися в реакционной смеси, что приводит к нежелательным побочным реакциям (см. раздел 3.4).

Наиболее удобным реагентом для генерации *in situ* карбонатов **1** оказался *н*-BuLi, который быстро и нацело депротонирует спирты **4**, а соответствующие алкоголяты лития **5** растворимы в $T\Gamma\Phi$ (но не в эфире!), что сохраняет реакционную смесь гомогенной и позволяет при дальнейшем взаимодействии алкоголята лития **5** с хлорформиатами получать карбонаты **1** с количественным выходом (см. ниже).

Таким образом, был предложен удобный способ генерации *in situ* ранее не описанных (α -ферроценилалкил)карбонатов **1** из доступных реагентов – ферроценсодержащих спиртов **4** и хлорформиатов – с использованием в качестве основания *н*-BuLi [126]. Этот метод представляет собой *one-pot* реакцию и позволяет генерировать в реакционной смеси карбонаты **1** быстро (основание и карбонильное соединений добавляются последовательно с интервалом в несколько минут), при комнатной температуре и с количественным выходом. При этом процесс не имеет препятствий к масштабированию.

3.2. Механизм ферроценилалкилирования (α-ферроценилалкил)карбонатами

Ферроценилалкилирование карбонатами **1** основано на их способности самопроизвольно распадаться при комнатной температуре. При разложении карбонатов в реакционной смеси должны образовываться относительно устойчивые *α*-ферроценилкарбокатион **2** и карбонат-анион **3** (Схема 3). Карбонат-

анион **3** способен в растворе элиминировать молекулу CO_2^1 , образуя алкоголятион **7**. Таким образом, в реакционной смеси генерируются одновременно ферроценилалкилирующий агент (катион **2**) и алкоголят-ион, который может выступать в роли основания по отношению к вводимому в реакционную смесь предшественнику нуклеофила NuH. При депротонировании предшественника нуклеофила алкоголят-ионом **7** генерируется нуклеофильная частица Nu⁻ (**8**). Заключительное взаимодействие нуклеофила **8** с карбокатионом **2** должно приводить к продукту ферроценилалкилирования **9**.



Как видно из схемы 3, в реакционной смеси одновременно могут находиться две частицы, обладающие осно́вными и нуклеофильными свойствами – алкоголят-ион 7 и нуклеофил 8. Обе частицы способны конкурентно

¹ Кратко описываемый здесь и подробно доказываемый далее механизм αферроценилалкилирования нуклеофилов, в принципе, аналогичен механизму реакций Pdкатализируемого аллилирования аллилкарбонатами [129, 130], в которых роль Pd-катализатора, по сути, сводится к разрыву алликарбоната на аллильный карбокатион и карбонат-анион. При элиминировании CO₂ из последнего образуется алкоголят ион, депротонирующий NuH с образованием нуклеофила, который при взаимодействии с аллильным карбокатионом дает продукт аллилирования.

взаимодействовать с карбокатионом 2 и/или непрореагировавшим карбонатом, что может приводить к протеканию побочных реакций. Эти побочные процессы более подробно будут рассмотрены ниже (раздел 3.4), как и полученные в работе данные по стабильности карбонатов 1 (раздел 3.3) и их реакциям с различными нуклеофилами (раздел 3.6). Взятые в совокупности все эти сведения представляют собой экспериментальные доказательства изображенного на схеме 3 механизма реакции ферроценилалкилирования карбонатами 1.

3.3. Устойчивость (α-ферроценилалкил)карбонатов

Для изучения скорости разложения карбонатов при комнатной температуре нами были получены карбонаты **11а-в** *in situ* в $T\Gamma\Phi$ из спиртов последовательным действием эквимолярных количеств *н*-BuLi и EtOC(O)Cl (Схема 4).

Изучение термической стабильности (скорости разложения) карбонатов **11а-в** проводили при комнатной температуре в отсутствие внешнего нуклеофила [126]. Если предполагаемый механизм *α*-ферроценилалкилирования, изображенный на схеме 3, верен, то в роли нуклеофила в данном случае должен выступать образующийся в реакционной смеси ион EtO⁻. Его взаимодействие с карбокатионом **2** должно приводить к образованию простых эфиров FcCH(R)OEt (**12**) (Схема 4).

Схема 4.

$$Fc-CH-OH \xrightarrow{1) i-BuLi, OAO}_{2) EtOC(O)CI} Fc-CH-O-C-OEt \xrightarrow{+}_{R} Fc-CH + EtO$$

$$10a-B \qquad 11a-B$$

$$a: R = Me$$

$$6: R = Ph$$

$$B: R = H$$

$$Fc-CH-OEt$$

$$R$$

$$12a-B$$

Полученные экспериментальные данные показали, что это действительно происходит. О скорости разложения карбонатов судили по скорости образования эфиров **12**. Состав реакционной смеси отслеживали методом ¹Н ЯМР, отбирая, гидролизуя водой и упаривая досуха через 0.5, 1, 3, 5, 24 и 96 часов пробы реакционной смеси, в которую изначально было добавлено в качестве внутреннего стандарта определенное количество 4,4'-ди(*трет*-бутил)дифенила.

Из представленных графиков зависимости выхода соответствующих простых эфиров 12 от времени (Рис. 1) видно, что количество простого эфира в реакционной смеси увеличивается постепенно и достигает максимума через определенный промежуток времени. Это говорит о том, что карбонаты 11а-в относительно устойчивы, т. е. процесс их разложения происходит не очень быстро, а с умеренной скоростью, достаточной для использования этих соединений в качестве реагентов для ферроценилалкилирования нуклеофилов. Как видно из графиков, устойчивость карбонатов 11а-в понижается с увеличением устойчивости соответствующих карбокатионов, образующихся в результате их разложения. Наиболее устойчивым является карбонат 11в, в результате разложения которого образуется первичный карбокатион. Он разлагается более чем за 96 часов. Вторичные карбонаты 11а и 116 заметно менее устойчивы. Карбонат 11а разлагается приблизительно за 24 часа. Особенно быстро (менее чем за 8 часов) разлагается карбонат 116, из которого образуется вторичный карбокатион, стабилизируемый не только ферроценильной, но ещё и фенильной группой (R = Ph).

Это указывает на то, что разложение карбонатов идет действительно через α -ферроценилкарбокатионов, образование поскольку, устойчивее чем карбокатион, тем, как видно из графиков, быстрее идет разложение карбоната. Кроме того, образование в реакционной смеси винилферроцена при разложении карбоната **11a**, содержащего метильную группу, также указывает на промежуточное образование карбокатиона, поскольку винилферроцен может образоваться только в результате выброса протона из соответствующего вторичного карбокатиона.



Рис. 1. Зависимость содержания простых эфиров FcCH(R)OEt (12) и винилферроцена в растворе при разложении карбонатов **11а-в** от времени. Начальное содержание карбонатов **11а-в** в растворе – 0.65 ммол. Винилферроцен образуется только из карбоната **11а**.

И, наконец, тот факт, что основным продуктом реакции во всех случаях является простой эфир 12, говорит о том, что в реакционной смеси действительно присутствует анион EtO⁻. То есть разложение карбонатов 11а-в идет через гетеролиз связи C_{α} -O и образующийся при этом карбонат-анион действительно выбрасывает молекулу CO₂ с образованием алкоголят-иона.

Все перечисленные выше факты являются веским аргументом в пользу разложения (*а*-ферроценилалкил)карбонатов в соответствии с гетеролитическим механизмом, изображенным на схеме 3.

3.4. Побочные процессы при алкилировании (α-ферроценилалкил)карбонатами

Теоретический анализ реакций ферроценилалкилирования с использованием алкилирующих реагентов общей формулы FcCH(R)OC(O)X (X = OMe, OEt, OBu^t, NMe₂), способных к гетеролитическому распаду, позволяет предположить возможность протекания в реакционной смеси целого ряда конкурентных процессов, показанных на схеме 5 [127]. Такая конкуренция обусловлена способностью группы X образовывать анион X⁻, обладающий сильными как осно́вными, так и нуклеофильными свойствами.



Целевой процесс ферроценилалкилирования реализуется путем гетеролитического распада карбонильного соединения 13 на карбокатион 2 и

анион 3; последующее взаимодействие катиона 2 с нуклеофилом Nu^{-} и приводит к образованию продукта 9. Необходимый для этого нуклеофил Nu⁻ образуется в результате депротонирования соответствующего предшественника NuH (алкилируемого субстрата) при действии основания X⁻, которое, в свою очередь, генерируется в результате обратимого распада аниона 3, образующегося при реагента гетеролизе исходного ферроценилалкилирующего **13**. Если обладает алкилируемый субстрат NuH сам по себе достаточной нуклеофильностью (например, амины), ОН может взаимодействовать с карбокатионом 2 и без предварительного депротонирования.

Конкурентные процессы, приводящие к возможным побочным реакциям, и соответствующие им продукты, появления которых следует при этом ожидать в реакционной смеси, приведены ниже:

(*a*) нуклеофильная атака аниона X⁻ на атом углерода C_{α} в исходном соединении FcCH(R)OC(O)X **13.** Это направление более вероятно в начале реакции, когда концентрация FcCH(R)OC(O)X в реакционной смеси еще велика, и приводит к образованию продукта **15**.

(*b*) нуклеофильная атака аниона X⁻ на карбонильный атом углерода в FcCH(R)OC(O)X, что приводит к выбросу алкоголят-иона FcCH(R)O⁻ (**5**)¹, из которого в процессе последующей гидролитической обработки реакционной смеси образуется спирт **16**, идентичный исходному FcCH(R)OH, использованному для получения ферроценилалкилирующего реагента FcCH(R)OC(O)X. Этот процесс объясняет наличие спирта FcCH(R)OH среди продуктов реакции после гидролиза реакционных смесей (см. ниже).

(с) взаимодействие аниона X⁻ с карбокатионом 2, приводящее к образованию продукта FcCH(R)X (15), т.е. простого эфира в случае ферроценилалкилирующего реагента карбонатного типа, либо амина в случае ферроценилалкилирующего реагента карбаматного типа.

¹ Альтернативный выброс аниона Х⁻ мы здесь не рассматриваем в виду вырожденности этого процесса.

(*d*) взаимодействие ферроценсодержащего аниона FcCH(R)O⁻ (**5**) с карбокатионом Fc(R)CH⁺, приводящее к образованию простого эфира FcCH(R)OCH(R)Fc (**17**).

(*e*) анион $FcCH(R)O^{-}(5)$ способен также депротонировать пренуклеофил NuH с образованием нуклеофила Nu⁻ и спирта **16**, идентичного исходному FcCH(R)OH, использованному для получения реагента **13**.

Как будет показано ниже, в различных экспериментах нами были зафиксированы все перечисленные выше продукты побочных реакций, что является свидетельством практической реализуемости процессов, изображенных на схеме 5, и, соответственно, достоверности самой предложенной схемы превращений.

Доказательством реализации направления «с» является уже описанное в разделе 3.3 образование простых эфиров **12а-в** при изучении процесса разложения карбонатов **11а-в** в отсутствие внешнего нуклеофила (Схема 4). В ходе проведения данных экспериментов нами, помимо динамики образования в реакционной смеси простого эфира **12**, также отслеживалась зависимость от времени количества ферроценилкарбинола FcCH(R)OH, присутствующего в пробах реакционной смеси после гидролиза. Этот спирт должен образовываться в смеси в результате гидролиза непрореагировавшего карбоната **11** (Схема 4). По мере протекания реакции и уменьшения количества карбоната в реакционной смеси количество спирта должно уменьшаться. Однако в реальности содержание FcCH(R)OH в гидролизованной реакционной смеси убывает не монотонно.

На рисунке 2 представлены полученные экспериментально графики зависимости содержания карбинолов FcCH(R)OH в гидролизованной реакционной смеси от времени. Хорошо видно, что во всех случаях на кривых наблюдается локальный минимум. Причем этот минимум наиболее выражен в случае карбоната **11в**, полученного из первичного спирта **10в**, а в случае карбоната **11б**, полученного из фенильного спирта **10б**, он выражен слабо.



Рис. 2. Зависимость содержания карбинолов FcCH(R)OH в гидролизованной реакционной смеси от времени.

протеканием побочной Наличие минимума связано С реакции по направлению «b» (Схема 5). Поскольку карбонат 11в (Схема 6), полученный из первичного спирта, разлагается довольно медленно (более чем за 96 ч), атака аниона Х⁻ на карбонильный атом углерода в непрореагировавшем карбонате значительно более вероятна, чем в случае менее устойчивых карбонатов 11а,6, полученных из вторичных спиртов. Общее содержание FcCH(R)OH после гидролиза реакционной смеси складывается (Схема 6) из спирта, получившегося в результате гидролиза карбоната (его количество должно монотонно уменьшаться) и спирта, получающегося в результате протонирования алкоголята FcCH(R)O⁻, образовавшегося в результате побочной реакции по направлению «b» (его количество должно монотонно возрастать).



а: R = Me; б: R = Ph; в: R = H

На рисунке 3 пунктирными линиями представлен общий вид кривых, которые должны отражать зависимость от времени содержания спирта FcCH(R)OH (после гидролиза реакционной смеси), образовавшегося в результате гидролиза карбоната и в результате побочной реакции «b». Сплошная линия соответствует суммарному количеству FcCH(R)OH в смеси (т. е. сумме двух пунктирных линий). В общем случае на сплошной кривой следует ожидать наличия локального минимума, положение и глубина которого зависит от соотношения скоростей двух указанных выше процессов – гетеролитического распада карбоната и побочной реакции «b». Именно такой вид и имеют полученные экспериментально зависимости, представленные кривыми на рисунке 2. Этот вид кривых доказывает, что в реакционной смеси, действительно, протекает побочная реакция «b» (схема 5), заключающаяся в нуклеофильной X карбонильную группу атаке на ферроценилалкилирующего реагента FcCH(R)OC(O)X (13).



Рис. 3. Ход кривых зависимости содержания FcCH(R)OH в реакционной смеси после гидролиза.

Увеличить скорость гетеролитического распада ферроценилкарбонатов можно путем замены растворителя эфирного типа на более полярный. Для доказательства этой возможности, мы генерировали карбонат **11a** в ДМСО методом, изображенным на схеме 4. Для этого реакцию FcCH(CH₃)OH с *н*-BuLi проводили в эфире, затем эфир отгоняли в вакууме при 20°C, а остаток растворяли в ДМСО и к полученному раствору добавляли этилхлорформиат. Скорость разложения полученного карбоната оценивали при комнатной температуре так же, как это описано в разделе 3.3, т.е. по скорости образования простого эфира **12a**.

Оказалось, что эфир **12a** действительно образуется быстрее и его количество достигает максимального значения уже через 3 ч. Однако выход простого эфира **12a** не превышает 18%. По-видимому, это связано с увеличением вклада побочных реакций, в частности, образования спирта **15** (R = Me) в результате атаки этилат-иона на карбонильный атом углерода в карбонате по пути «*b*» как это изображено на схеме 3.

3.5. Влияние уходящей группы Х

Очевидно, что состав продуктов реакции ферроценилалкилирования соединениями FcCH(R)OC(O)X **13** должен зависеть от соотношения скоростей образования целевого продукта FcCH(R)Nu (**9**) и побочных процессов, изображенных на схеме 5, а также от соотношения скоростей прямых и обратных реакций на обратимых стадиях, изображенных на схеме 3. В частности, на состав продуктов реакции должны влиять основность и нуклеофильность основания X⁻ (**14**), образующегося при распаде исходного карбонильного соединения **13**, поскольку они должны влиять: 1) на скорости распада как исходного карбонильного соединения FcCH(R)OC(O)X (**13**), так и аниона XC(O)O⁻; 2) на скорость депротонирования предшественника нуклеофила NuH; 3) на положение равновесия на этих стадиях; 4) на эффективность протекания побочных реакций с участием аниона **14**.

Чтобы показать, насколько сильно влияет природа основания Х- на протекание побочных процессов, а следовательно, на состав продуктов реакции ферроценилалкилирования, нами были получены in situ этил- (11), метил- (18), *трет*-бутилкарбонаты (19) и карбаматы 20 (Схема 7) [127]. Карбонаты 11, 18, 19 и карбаматы 20 были введены в реакцию с ацетилацетоном (Схема 7). Любое из образующихся при распаде этих соединений оснований (MeO⁻, EtO⁻, Bu^tO⁻, Me₂N⁻) способно легко депротонировать ацетилацетон с образованием нуклеофила. То есть в данном случае природа основания не может заметно влиять на протекание депротонирования, но может влиять на протекание отдельных стадий как основного (распад $XC(O)O^-$ на X^- и CO_2), так и побочных процессов. Как видно из таблицы 1, влияние природы данных группы Х на выход продукта ферроценилалкилирования проявляется очень сильно. Наибольшие выходы целевого продукта были достигнуты в случае этилкарбоната 11. При увеличении нуклеофильности X⁻ мы наблюдали снижение выхода продукта алкилирования 21 независимо от группы R, что связано с протеканием побочных реакций. Очевидно, что высокая нуклеофильность анионов Bu^tO⁻, Me₂N⁻ с одной стороны

затрудняет распад соответствующих карбонат- и карбамат-анионов $^{-}OC(O)X$, а с другой стороны повышает эффективность нуклеофильной атаки аниона X⁻ на карбонильную группу исходного карбонильного соединения FcCH(R)OC(O)X, превращая последний в FcCH(R)O⁻, не способный принимать участие в образовании целевого продукта **21** (путь «*b*» на схеме 5).



Таблица 1. Генерация in situ карбонатов (11а, б, 18а, б, 19а, б) и карбаматов (20а, б)

R	Х	Y	Карбонат/ карбамат	Продукт 21	Выход, %
Me	OEt	Cl	11a	21a	70
Ph	OEt	Cl	116	216	76
Me	OMe	Cl	18 a	21 a	43
Ph	OMe	Cl	186	216	46
Me	OBu ^t	OC(O)OBu ^t	19a	21 a	14
Ph	OBu ^t	OC(O)OBu ^t	196	216	18
Me	NMe ₂	Cl	20a	21 a	следы
Ph	NMe ₂	Cl	206	216	следы

и алкилирование ими ацетилацетона.

Что касается метилкарбонатов FcCH(R)OC(O)OMe, то MeO⁻ является более слабым нуклеофилом, чем EtO⁻. Поэтому после распада карбоната FcCH(R)OC(O)OR' на катион Fc(R)CH⁺ и анион R'OCOO⁻ дальнейшая диссоциация R'OCOO⁻ на R'O⁻ и CO₂ должна происходить быстрее в случае R' =

Ме, чем в случае R' = Et. Поэтому MeO⁻ начинает появляться в реакционной смеси быстрее, чем EtO⁻, и равновесие:

$R'OCOO^{-} \longrightarrow R'O^{-} + CO_{2}$

сдвинуто вправо сильнее в случае MeO⁻, чем в случае EtO⁻. То есть MeO⁻ начинает появляться в реакционной смеси уже в начале процесса распада карбоната FcCH(R)OC(O)OMe, когда концентрация последнего в реакционной смеси еще велика и концентрация MeO⁻ при этом выше, чем концентрация EtO⁻. Это делает побочный процесс атаки алкоголят-иона на карбонильную группу исходного карбоната более эффективным в случае MeO⁻, чем в случае EtO⁻, что приводит к более высокому выходу «исходного» спирта FcCH(R)OC(O)OR' именно в случае R' = Me.

Таким образом, в реакциях ферроценилалкилирования наиболее предпочтительно использовать этилкарбонаты FcCH(R)OC(O)OEt (11).

Ион Me_2N^- в ряду рассматриваемых карбонильных соединений является самым сильным нуклеофилом. Поэтому его атака на карбонильный атом углерода карбамата FcCH(R)OC(O)NMe₂ (побочный процесс «*b*» на схеме 5) является наиболее эффективной. В результате основным продуктом реакции является спирт **16**, минорным – амин FcCH(R)NMe₂, а целевой продукт **21** образуется лишь в следовых количествах. Самопроизвольный распад карбамата **206** в отсутствие внешнего нуклеофила (20°C, 24 ч) приводит к образованию амина **22** с выходом 18% (Схема 8).



3.6. Ферроценилалкилирование (α-ферроценилалкил)карбонатами

3.6.1. Ферроценилалкилирование С-и О-нуклеофилов

На начальном этапе работы для того, чтобы показать общность и границы применимости предлагаемого нами метода ферроценилалкилирования карбонатами, были исследованы реакции алкилирования *C*- и *O*-нуклеофилов с различной кислотностью (ацетилацетон ($pK_a=9$), диметилмалоновый эфир ($pK_a=13.5$), ацетофенон ($pK_a=19$), *n*-крезол ($pK_a=10.2$) (Схема 9). Результаты представлены в таблице 2. Оказалось, что оптимальными условиями проведения ферроценилалкилирования являются использование абсолютного ТГФ в качестве растворителя и введение трехкратного избытка алкилируемого субстрата NuH. Было показано, что если реакции проводить в эфире, то выход продуктов оказывался значительно ниже, так же как и при использовании эквимольного количества NuH [126].

Алкилирование ацетилацетона и диметилмалонового эфира происходит по метиленовой группе; при этом образования продуктов двойного алкилирования не наблюдалось. В случае фенолов происходит *O*-алкилирование. Из ацетофенона продукт алкилирования не образовывался вовсе, по-видимому, по причине недостаточной кислотности ацетофенона. При переходе от этильного карбоната FcCH(R)OCOOEt к *mpem*-бутильному FcCH(R)OCOOBu^t, т.е. при увеличении силы основания X⁻ (X = OEt, OBu^t), продукт алкилирования ацетофенона также не происходит: вместо него образуются продукты побочных реакций (см. разделы 3.4 и 3.5).


11	R	Nu ¹ H	Продукт	Раствори- тель	Кол-во NuH, экв.	Время реакции, ч	Выход*, %
11a	Me	CH ₂ (COMe) ₂	FcCH(Me)CH(COMe) ₂ 21a	Et ₂ O	1	46	37
11a	Me	CH ₂ (COOMe) ₂	FcCH(Me)CH(COOMe) ₂ 23a	Et ₂ O	1	46	39
11a	Me		FcCH(Me)CH(COMe) ₂	ΤΓΦ	1	24	69
		CH ₂ (COMe) ₂	21a	ΤΓΦ	3	24	70
116	Ph		FcCH(Ph)CH(COMe) ₂ TI	ΤΓΦ	1	3	39
110	1 11		216	ΤΓΦ	3	3	76 (95)
119	Me		FcCH(Me)CH(COOMe) ₂		1	20	39
114	ivic	CH ₂ (COOMe) ₂	23a	ΤΓΦ	3	20	55
116	Ph		FcCH(Ph)CH(COOMe) ₂	ΤΓΦ	1	22	40
110	1 11		236	ΤΓΦ	3	22	50
119	Me		FcCH(Me)OC ₆ H ₄ CH ₃ -n	ΤΓΦ	1	21	45
11a	IVIC	OH	24a	ΤΓΦ	3	21	56
116	Dh	CH ₃	FcCH(Ph)OC ₆ H ₄ CH ₃ -n	ΤΓΦ	1	22	24
116	1 11	013	24б	ΤΓΦ	3	22	47

Таблица 2. α-Ферроценилалкилирование С-и О-нуклеофилов.

* выходы указаны на чистые выделенные вещества. В скобках выход, рассчитанный по спектру ¹Н ЯМР.

Полученные соединения **24а,6** ранее не были описаны. Их строение, помимо аналитических данных, доказано методом ЯМР. В ¹Н ЯМР спектре

соединения **24а** присутствуют характерные сигналы ароматических протонов в области 6.8-7.1 м.д., обусловленные наличием *n*-замещенного бензольного кольца, сигнал метильной группы, находящийся в *n*-положении бензольного кольца (2.30 м.д.), а также квадруплет и дублет сигналов фрагмента CH₃CH (5.19 и 1.65 м.д. соответственно). В спектре ¹Н ЯМР соединения **246** также присутствуют характерные сигналы ароматических протонов *n*-замещенного бензольного кольца (6.87-7.05 м.д.), сигналы метильной группы в *n*-положении (3.08 м.д.) и сигналы фрагмента CHPh (5.99 и 7.29-7.51 м.д. соответственно).

Полученный результат продемонстрировал возможность проведения реакций O-алкилирования с использованием (α -ферроценилалкил)карбонатов. Расширяя круг O-нуклеофилов, мы вводили в реакции алкилирования ароматические (гваякол, β -нафтол, o-аллилфенол) и алифатические спирты разветвленного строения (изопропанол, *трет*-бутанол), в результате чего образовывались соответствующие продукты O-алкилирования во всех случаях, кроме реакции с *трет*-бутанолом. Полученные результаты представлены в таблице 3 [127].

Продукты реакций с β -нафтолом 27а,б и о-аллилфенолом 28а,б зафиксированы методом ¹Н ЯМР, однако процесс их выделения и очистки является проблемным, поскольку эти вещества представляют собой масла, не кристаллизуются, а в процессе хроматографии разлагаются на носителе (Al₂O₃). Этим же обусловлен, по-видимому, низкий выход продукта 266 в реакции с гваяколом, который был выделен в небольших количествах в чистом виде методом препаративной хроматографии. Причиной невысокой устойчивости αферроценилзамещенных алкилариловых эфиров при хроматографии может являться склонность таких соединений к гетеролитическому распаду на хроматографическом относительно устойчивые носителе на αферроценилалкильный карбокатион и соответствующий фенолят-анион.

 $\begin{array}{c} Fc-CH-OH \xrightarrow{1) H-BuLi, T\Gamma\Phi} \\ \stackrel{I}{R} & 2) EtOC(O)CI \\ \hline 10a,6 \end{array} \qquad \begin{bmatrix} Fc-CH-O-C-OEt \\ \stackrel{I}{R} & \stackrel{I}{O} \\ 11a,6 \end{bmatrix} \xrightarrow{R^{1}OH} Fc-CH-OR^{1} \\ \stackrel{I}{R} & \stackrel{I}{O} \\ \hline 11a,6 \end{array}$

Схема 10.

Таблица 3. α-Ферроценилалкилирование фенолов и спиртов.

11	R	R ¹ OH	Продукт		Выход, %
116	Ph	OCH ₃ OH	Fc-CH-O-	265	29
11a	Me	OH	Fc-CH-O	27a	разлагается
116	Ph		Ŕ	276	разлагается
11a	Me	CH ₂ -CH=CH	Fc-CH-O	28 a	разлагается
116	Ph	СН	CH ₂ -CH=CH	286	разлагается
11 a	Me	Pr ⁱ OH	FcCH(R)OPr ⁱ	29a	47
116	Ph			296	58

Реакции со вторичными алифатическими спиртами были исследованы на примере изопропилового спирта. Соответствующие продукты **29a** и **296** были выделены с удовлетворительными выходами. Этот результат доказывает возможность использования α-ферроценилалкильных карбонатов для получения простых эфиров из алифатических спиртов разветвленного строения с синтетически приемлемыми выходами. Генерируемый *in situ* при разложении карбонатов анион EtO⁻ не составляет значительной конкуренции вводимому в реакционную смесь *O*-нуклеофилу (в данном случае, изопропанолу), повидимому, по причине его низкой концентрации в реакционной смеси по сравнению с концентрацией *i*-PrOH.

В отличие от описанной выше ситуации с выделением простых эфиров **266**, **27а,6**, **28а,6**, полученных из фенолов, эфиры **29а,6** были выделены в чистом виде при помощи колоночной хроматографии и разложения на носителе при этом не наблюдалось. То есть в данном случае гетеролитический распад продуктов при хроматографировании не происходит вследствие меньшей склонности связи С-О в простых эфирах, образуемых из алифатических спиртов, к гетеролизу, поскольку этот процесс должен вести к образованию алкоголят-иона, что менее выгодно, чем образование фенолят-иона.

Возможность получения данным методом простых эфиров из третичных спиртов была исследована нами на модельной реакции карбоната **116** с *трет*-бутанолом. Однако целевой *трет*-бутиловый эфир FcCH(Ph)OBu^t (**306**) при этом не образовывался. Вместо него в реакционной смеси были обнаружены только побочные продукты (Схема 11).



Другая попытка получения простых эфиров, содержащих *трет*-бутильную группу, заключалась в разложении карбонатов **19а,6**, генерированных *in situ* взаимодействием литиевых алкоголятов с ди-*трет*-бутилдикарбонатом, в отсутствие внешнего нуклеофила (Схема 12). Ожидалось, что при этом должно происходить взаимодействие $Bu^{t}O^{-}$ с соответствующими карбокатионами $Fc(R)CH^{+}$ и образование простых эфиров $FcCH(R)OBu^{t}$ (**30**). Однако в действительности в результате этих реакций получались только продукты **16** и **17** (пути *«е»* и *«d»* на схеме **5**), которые образовывались, очевидно, в результате

атаки Bu^tO⁻ на карбонильный атом углерода карбонатов **19а,6** и последующих процессов, изображенных на схеме 12



Схема 12.

3.6.2. Ферроценилалкилирование ароматических и алифатических аминов

Азотсодержащие производные ферроцена представляют особый интерес как соединения, потенциально способные обладать биологической активностью [42, 37, 102, 103, 131-133]. Поэтому в процессе дальнейшей работы мы обратили свои усилия на использование (*α*-ферроценилалкил)карбонатов для ферроценилалкилирования таких субстратов, как амины, азотистые гетероциклы и аминокислоты.

Оказалось, что при взаимодействии ферроценилкарбонатов **11а,6** и аминов действительно происходит образование (*α*-ферроценилалкил)аминов. Поскольку

реакция протекает в нейтральной среде, этот метод ферроценилалкилирования позволяет избежать протонирования амина в процессе реакции [127].

В таблице 4 приведены данные по алкилированию ряда ароматических аминов, содержащих различные функциональные группы, как донорного, так и акцепторного характера, в том числе гетероциклических аминов. Из полученных соединений 31а, б-37а, б ранее были описаны только производные 31а, б-33а, б, полученные из анилина, *n*-анизидина и *n*-нитроанилина. На основании данных 1 Н ЯМР спектров можно сделать однозначный вывод о том, что алкилирование гетероциклических аминов идет по аминогруппе. В спектрах полученных соединений характерными являются химические сдвиги сигнала СН-группы фрагмента СН₃-СН-NH, которые составляют 4.40 м. д. для 31а, 4.54 м. д. для 36а и 4.62 м. д. для 37а (этот сигнал всегда представляет собой мультиплет, а не квадруплет) и химические сдвиги сигнала СН-группы фрагмента Ph-CH-NH: 5.14 м. д. для **31b**, 5.35 м. д. для **366** и 5.34 м. д. для **376**. В спектре продукта ферроценилалкилирования 2-метилхинальдина 366 присутствует характерный дублет сигнала NH-группы фрагмента CH(Ph)NH с химическим сдвигом 5.56 м. д. В спектре 36a сигнал группы NH не проявляется. В ИК-спектрах соединений 32a, б-37a, б присутствуют полосы, соответствующие колебаниям группы NH.

Схема 13.

٦

$$\begin{array}{c|c} Fc-CH-OH & \frac{1) \ H-BuLi, \ T\Gamma\Phi}{2) \ EtOC(O)Cl} & Fc-CH-O-C-OEt & H_2NR^2 & Fc-CH-N_R^H \\ \hline 10a,6 & 11a,6 & 31a,6-37a,6 \\ a: \ R = Me \\ 6: \ R = Ph & \end{array}$$

Г

11	D	H-NP ²	Продукт		Выход*,
11	К	112111	продукт		%
11 a	Me	H ₂ N-	Fc-CH-NH-	31 a	96 (98)
116	Ph	2	Ŕ	316	87 (96)
11a	Me	H ₂ N-	Fc-CH-NH-	32 a	54 (55)
116	Ph		Ŕ	326	80 (70)
11a	Me	H ₂ NNO ₂	Fc-CH-NH-	33 a	60 (85)
116	Ph		Ŕ	336	62 (65)
11a	Me		Fc-CH-NH-	34 a	67 (40)
116	Ph		Ŕ	346	67 (71)
11a	Me		C−CH−NH−√−−C−Ph	35 a	55 (44)
116	Ph		R	356	47 (49)
11a	Me	CH ₃ H ₂ N N	Fc-CH-NH	36a	51 (59)
116	Ph		Ŕ	365	76 (34)

Таблица 4. α-Ферроценилалкилирование ароматических и гетероциклических

аминов.

11a	Me	H ₂ N-CH ₃	Fc-CH-NH-CH3	37a	39 (37)
116	Ph	- N/	Ŕ N–∕⁄	376	65 (50)

* в скобках указаны выходы для реакций, проводимых в присутствии КНSO4

Одна из проблем, связанных с ферроценилалкилированием аминов (α ферроценилалкил)карбонатами иллюстрируется схемой 14 на примере реакции карбонатов **11а,6** с анилином. Как можно видеть, в данном случае в реакционной смеси одновременно присутствуют сразу два нуклеофила, EtO⁻ и PhNH₂, которые способны конкурировать друг с другом в борьбе за карбокатион Fc(R)CH⁺. Анион EtO⁻ может конкурировать с нейтральной молекулой амина в нуклеофильной атаке весьма эффективно. Это должно приводить к образованию, наряду с целевым амином FcCH(R)NHPh **31а,6**, еще и простого эфира FcCH(R)OEt **12а,6**. Что и наблюдается в действительности.



Реакция карбоната FcCH(Ph)OC(O)OEt (**116**) с анилином, взятыми в соотношении 1:1 (Схема 15). приводит к образованию FcCH(Ph)NHPh **316** с выходом лишь 15% (Таблица 5). Чтобы избежать протекания побочной реакции с участием EtO⁻, в реакцию вместо свободного амина был введен гидрохлорид

анилина (Схема 15). Предполагалось, что образующийся при разложении карбоната алкоголят ион EtO⁻ должен депротонировать сначала гидрохлорид анилина, тем самым, исчезая из реакционной смеси, а уже затем образующийся анилин должен взаимодействовать с карбокатионом, давая целевой продукт. Однако при эквимолярном соотношении реагентов это привело лишь к незначительному повышению выхода целевого амина (19%), возможно, по причине низкой растворимости гидрохлорида анилина в ТГФ. Использование 2кратного избытка гидрохлорида анилина привело уже к заметному повышению выхода амина (до 40%). Однако применение 2-кратного избытка анилина вместо его гидрохлорида оказалось в данном случае гораздо более эффективным, т.к. привело к образованию целевого амина с выходом 87%. Введение в эту реакцию наряду с 2-кратным избытком анилина 2 эквивалентов КНSO₄, который, подобно гидрохлориду анилина, должен протонировать EtO⁻, позволило поднять выход ферроценилалкилирования анилина почти до количественного (96%). Реакция карбоната FcCH(Me)OC(O)OEt (11a) с 2 экв. анилина приводит к образованию продукта алкилирования с выходом 98% (Таблица 5).

Таким образом, повышению выхода продукта ферроценилалкилирования амина способствует, как и в случае алкилирования ацетилацетона (см. выше, раздел 3.6.1, Схема 8, Таблица 2), использование избытка амина. К положительному эффекту может привести и добавление в реакционную смесь КНSO₄.

Необходимо обратить особое внимание на почти количественные выходы целевых аминов в реакциях карбонатов FcCH(R)OC(O)OEt (11) с анилином. Поскольку FcCH(R)OH (10a,6) и PhNH₂ в условиях реакции алкилирования друг с другом не взаимодействуют, столь высокие выходы N-(α ферроценилалкил)анилинов **31a**,6 являются однозначным доказательством того, что генерация *in situ* карбонатов FcCH(R)OC(O)OEt (11) из исходных спиртов FcCH(R)OH (10a,6) происходит количественно. Этот факт важен для правильного понимания того, что спирты FcCH(R)OH, присутствующие среди продуктов различных реакций ферроценилалкилирования, представляют собой не исходные

соединения, использованные для получения карбонатов FcCH(R)OC(O)OEt (11), а возникают в результате побочных реакций, указанных на схеме 5, путь «*e*» (см. раздел 3.4).

Схема 15.



Таблица 5. Оптимизация условий синтеза ферроценилалкиламинов 31а,6

11	R	PhNH ₂ или PhNH ₂ · HCl	Кол-во PhNH ₂ или PhNH ₂ · HCl , экв.	t⁰C	Продукт 31	Выход*, %
116	Ph	PhNH ₂	1	25	316	15
116	Ph	PhNH ₂ · HCl	1	25	316	19
11a	Me	PhNH ₂	2	25	31 a	87 (96)
116	Ph	PhNH ₂	2	25	316	96 (98)
11a	Me	PhNH ₂ · HCl	2	25	31 a	40
116	Ph	PhNH ₂ · HCl	2	25	316	15
116	Ph	PhNH ₂	2	66	316	55
116	Ph	PhNH ₂ ·HCl	2	66	316	38

из карбонатов 11а,б

* в скобках указаны выходы для реакций, проводимых в присутствии КНSO4

Реакции (α-ферроценилалкил)карбонатов с алифатическими аминами (HNEt₂, HNMe₂) (Схема 16) приводят к образованию соответствующих

ферроценсодержащих аминов **38а,6** и **39а,6** (Схема 16, Таблица 6) [127]. Из этих данных видно, что использование 20-кратного избытка диэтиламина вместо двукратного приводит лишь к незначительному повышению выхода целевого амина. В случае алкилирования диметиламина выходы продуктов выше, чем выходы продуктов реакций с диэтиламином.

Схема 16.



Таблина	6.	α - Φ enno	менилалкили	пование	алиф	атических	аминов.
гаолица	υ.	a vepp	эцонизисный	pobuline	unin		ummob

11	R	R ³	Кол-во амина, экв	Продукт	Выход*, %
11a	Me	Et	2	38 a	35
11a	Me	Et	2	38 a	31**
11a	Me	Et	20	38 a	38(67)
11a	Me	Et	20	38 a	34(69)**
11a	Me	Me	20	39a	46(62)
11a	Me	Me	20	39a	47(73)**
116	Ph	Et	2	396	43
116	Ph	Et	2	396	51**
116	Ph	Et	20	396	49
116	Ph	Et	20	396	55**
115	Ph	Me	20	396	67(80)
116	Ph	Me	20	396	70(93)**

* в скобках указаны выходы, рассчитанные по спектру ¹Н ЯМР ** выходы для реакций, проводимых в присутствии KHSO₄ Таким образом, для повышения выхода продуктов реакций ферроценилалкилирования аминов необходимо использование избытка амина. Что касается влияния KHSO₄ на выходы продуктов алкилирования как ароматических (Таблицы 4, и Таблицы 5), так и алифатических аминов (Таблица 6), то он выражен относительно слабо и неоднозначно, что может быть связано с нерастворимостью этой соли в ТГФ.

3.6.3. Ферроценилалкилирование гетероциклических соединений

Производные ферроцена, содержащие часто встречающиеся в молекулах физиологически активных соединений азотистые гетероциклы, являются перспективными с точки зрения потенциальной биологической активности. Наиболее распространенные методы синтеза таких соединений заключаются в использовании *N*,*N*-диметиламинометилферроцена или ферроценилкарбинолов в качестве ферроценилалкилирующих агентов. Первый способ не нашел широкого применения, поскольку позволяет вводить только ферроценилметильную группу (но другие ферроценилалкильные группы), реакции не а с ферроценилкарбинолами требуют кислых условий (HBF₄ в двухфазной системе CH_2Cl_2/H_2O) для генерации ферроценилкарбокатиона, что накладывает ограничения на вводимые субстраты (рК_а сопряженных кислот должен быть меньше 5.50) вследствие возможности их протонирования в условиях реакции [45].

Использование (α-ферроценилалкил)карбонатов позволяет проводить ферроценилалкилирование в нейтральных условиях и вводить в реакции такие азотистые гетероциклы, как имидазол (значение pK_a для сопряженной кислоты равно 7.00), бензимидазол (значение pK_a для сопряженной кислоты равно 5.53), меркаптобензотиазол (значение pK_a для сопряженной кислоты равно 7.20) (Схема 17, Таблица 7) [128].



Таблица 7. α-Ферроценилалкилирование гетероциклических соединений.

10	R	Nu ² H	Продукт		Выход,%
10a	Me	/≅N H−N -	Fc-CH-N	40a	61
106	Ph		Ŕ	406	62
10a	Me	H-N-N	Fc-CH-N	41 a	49
105	Ph			416	55
10a	Me	Ph H-N	Ph Fc−CH−N N	42a	88
106	Ph		R	426	97
10a	Me	S H-N S	Fc-CH-N	43 a	65
106	Ph		ĸ	436	79
10a	Me	HS N ^{CH3}	S ∭_N_CH₃	44a	49
105	Ph		Fc-CH-N R	446	58

10a	Ме	Ph	Fc-CH-N Me N ^{<n< sup=""></n<>}	45a1	65
		N N H	Ph Fc-CH-N Me N [/] N	45a2	10
105	Ph		Fc-CH-N Ph N ^{<} N	456	75
10a	Me			46a	32
105	Ph	N H	Fc-CH- R H	466	35

Молекулярные структуры полученных соединений **40-46** доказаны спектрами ¹Н и ¹³С ЯМР. Спектральные данные совпадают с описанными ранее для соединений **40а,6, 41а,6, 43а,6** [86,90], **44а,6** [90], **45а,6** [135], **46а,6** [47, 53, 58]. Производные 2-бензилбензимидазола **42а,6** ранее получены не были.

В работах [47, 91] соединения 43a,6 и 44a описывались как продукты Sалкилирования. Однако впоследствии было доказано, что меркаптобензотиазола ферроценилалкилирование И 2-меркапто-1метилимидазола происходит не по экзоциклическому атому серы, а по атому азота гетероцикла, приводя к образованию продуктов алкилирования 43а, б и 43а.б соответственно. Строение продуктов 43а,б было установлено рентгеноструктурным анализом [90]. Из полученных в настоящей работе рентгеноструктурных данных¹ следует, что соединения 44а,6 также являются продуктами N-алкилирования (Рис. 4). На рисунке 4 хорошо видно, что в обоих случаях атомы серы не имеют заместителя.

¹ Здесь и далее рентгеноструктурный анализ был выполнен к. х. н. А. Ф. Смольяковым (ИНЭОС РАН).



Рис. 4. Молекулярные структуры соединений 44а и 446.

При ферроценилалкилировании 5-фенилтетразола нами были получены соответствующие производные 45а, б. Интересно отметить, что в случае реакции с FcCH(Ph)OCOOEt, содержащим объемный фенильный заместитель, наблюдается образование единственного продукта алкилирования – по положению N(2) тетразола. А В случае реакции с менее стерически затрудненным FcCH(CH₃)OCOOEt наблюдается образование двух продуктов алкилирования тетразола – по положениям N(1) (45a2) и N(2) (45a1) с преобладанием последнего. Строение соединений 45а1 и 456 доказано данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 5).



Рис. 5. Молекулярные структуры соединений 45а1 и 456.

Из литературных данных известно, что ферроценилалкилирование индола приводит к образованию продуктов замещения по атому углерода в положении C(3), поскольку он является более нуклеофильным, чем атом азота [47, 53, 58]. Полученные нами ферроценовые производные индола **46а,6** это подтверждают. Строение этих соединений было доказано методом *ЯМР* (¹H, ¹³C), а в случае соединения **466** подтверждено и данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 6)



Рис. 6. Молекулярная структура соединения 466.

3.6.4. Ферроценилалкилирование производных аминокислот

Как уже отмечалось, предложенный нами метод ферроценилалкилирования $(\alpha$ -ферроценилалкил)карбонатами позволяет генерировать α ферроценилкарбокатионы в нейтральных условиях, т.е. без введения внешней кислоты, что крайне важно при алкилировании соединений, лабильных или легко протонируемых в кислой среде, в том числе аминокислот. Это является значительным преимуществом данного метода в сравнении с уже известными подходами.

В данной работе было проведено *α*-ферроценилалкилирование сложных эфиров некоторых аминокислот (метилового эфира глицина, изопропиловых эфиров аланина и фенилаланина, этилового эфира лейцина, метиловых эфиров серина и тирозина, метилового эфиров лейцина), взятых в виде гидрохлоридов, и

с удовлетворительными выходами получены соответствующие ферроценсодержащие продукты **47а,6-50а,6, 51а-53а** (Схема 18, Таблица 8). Некоторые из этих соединений получены впервые. Строение синтезированных производных было подтверждено методами ¹Н и ¹³С ЯМР, а для подтверждения позиции алкилирования использовались методы двумерной ЯМР-спектроскопии (COSY, NOESY, HMQC, HMBC)¹.



11	R	\mathbb{R}^4	R ⁵	Продукт		Выход, %
11a	Me	Ц	Mo	Fc-CH-NH-CH ₂ -COOMe		-
116	Ph	п	wie	Ŕ	476	22
11a	Me	CH.	Dri	Fc-CH-NH-CH-COOPr ⁱ	48 a	32
116	Ph	СП3	F 1	R CH ₃	486	54
11a	Me		Dui	Fc-CH-NH-CH-COOPr ⁱ	49a	33
116	Ph	CH ₂ Pn	Pr	$\begin{array}{ccc} R & & CH_2 \\ & & Ph \end{array}$	496	49
11a	Me			Fc-CH-NH-CH-COOEt	50a	28
116	Ph	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Et	$H_3C^{-CH_2}CH_3$	506	30

Таблица 8. α-Ферроценилалкилирование гидрохлоридов эфиров аминокислот.

¹ Исследования были проведены в Лаборатории ядерного магнитного резонанса ИНЭОС РАН к.х.н. А. А. Павловым.

11a	Me	CH ₂ OH	Me	Fc-CH-NH-CH-COOMe R CH ₂ OH	51a	43
11a	Me	CH ₂ C ₆ H ₄ OH	Me	Fc-CH-NH-CH-COOMe R CH ₂ OH	52a	47
11a	Me	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	Fc-CH-NH-CH-COOMe R CH2 H ₃ C CH ₂ CH ₃ CH3	53a	11

При проведении реакции (α-ферроценилалкил)карбонатов с гидрохлоридом метилового эфира глицина были получены соответствующие продукты 47а, б. Однако выделить в чистом виде удалось только соединение 476, поскольку данные вещества представляют собой масла и не кристаллизуются, а R_f продукта 47а совпадает с R_f спирта FcCH(Me)OH, присутствующего в виде примеси, вследствие чего разделить эти соединения хроматографически не удалось. В $^{1}\mathrm{H}$ ЯМР **476** характерные спектре продукта присутствуют сигналы диастереотопных протонов CH₂-группы глицинового фрагмента в области 3.26-3.47м.д. (АВ-система).

Реакции ферроценилалкилирования со сложными эфирами аминокислот, отличных от глицина, проводились с использованием их рацематов. Поэтому отличительной особенностью этих реакций, в которых карбонаты генерировались из рацемических спиртов FcCH(R)OH, являлось образование смеси двух диастереомерных продуктов алкилирования вследствие наличия в них сразу двух хиральных центров. В случае продуктов **48а,6**, **50а,6** и **51а** нам удалось при помощи колоночной хроматографии на Al_2O_3 разделить образовавшуюся смесь диастереомеров и выделить каждый из диастереомеров в чистом виде. В случае соединений **52а** и **53а** разделить смеси диастереомеров не удалось из-за близких значений R_f .

Продукты ферроценилалкилирования изопропилового эфира аланина **48а,6** ранее не были описаны. В спектрах ¹Н ЯМР этих соединений присутствуют характерные сигналы диастереотопных СН₃-групп изопропильного фрагмента в виде двух дублетов в области 1.23-1.33 м.д. (диастереомер с большим R_f) и 1.22-1.45 м.д. (диастереомер с меньшим R_f) для продукта **48а**, а также 1.29-1.32 м.д. (диастереомер с большим R_f) и 1.25-1.27 м.д. (диастереомер с меньшим R_f) для продукта **486**.

При проведении реакции с изопропиловым эфиром фенилаланина были получены соответствующие продукты ферроценилалкилирования **49а,б**. При этом в обоих случаях нами был выделен в чистом виде только один диастереомер (с большим значением R_f), а второй диастереомер выделили с примесью первого, поскольку значения R_f для них близки. Также как и в случае продуктов **48а,б** сигналы диастереотопных CH₃-групп изопропильного фрагмента в соединениях **49а,б** проявляются в спектрах ¹Н ЯМР в виде дублетов в области 1.11-1.25 м.д. для **49а** и 1.20-1.30 м.д. для **49б**.

При установлении строения полученных соединений по данным спектров ЯМР (¹H и ¹³C) возникает проблема отнесения сигналов, связанная как с большим числом алкильных протонов в спектре чистых диастереомеров или их смесей (в частности протонов CH₃-групп в соединениях **49**, **50**, **53**), которые дают одинаковые по мультиплетности сигналы с близкими значениями химических сдвигов, так и с наложением сигналов двух диастереомеров в тех случаях, когда нам не удалось их разделить (продукты **52a** и **53a**).

Например, в спектре ¹Н ЯМР ферроценового производного этилового эфира лейцина **50a** (Рис. 7) СН₃-группа фрагмента FcCHCH₃ (обозначена цифрой 1 на Рис. 7) и СН₃-группы изопропильного фрагмента (обозначены цифрами 7 и 8 на Рис. 7) имеют похожие сигналы в виде дублетов в области 0.8-1.3 м.д. с интегральной интенсивностью, соответствующей 3Н (Рис. 7). Кроме того, налагаются друг на друга сигналы протонов, обозначенных цифрами 2 и 4, а также протонов 9 и протонов замещенного кольца ферроцена.

Для того, чтобы однозначно провести отнесение всех сигналов в спектрах полученных соединений, были проведены исследования такими методами двумерной ЯМР-спектроскопии, как 1 H- 1 H COSY (Homonuclear Correlation Spectroscopy) и 1 H- 13 C HMQC (Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence).



Рис. 7. Спектр ¹Н ЯМР продукта 50а (диастереомер с большим R_f).

Так, в спектре ¹Н-¹Н СОЅҰ соединения **50а** (Рис. 8) наличие кросс-пиков дублетов 0.94 м.д. и 0.98 м.д. с мультиплетом 1.76-1.91 м.д. свидетельствует о взаимодействии СН₃-групп (7,8 на Рис. 8) и СН-группы (6 на Рис. 8) изопропильного фрагмента. Легко установить взаимодействие протонов метильной группы 1 с протоном 2 по наличию кросс-пика дублета 1.28 м.д. и мультиплета 3.43-3.46 м.д. Проблема идентификации CH₂-группы (обозначена цифрой 9) фрагмента O–CH₂–CH₃ заключается в том, что сигналы этих диастереотопных протонов налагаются на сигналы ферроценовых протонов. Определить их в спектре удалось по кросс-пику мультиплета 4.10-4.25 м.д. (O-CH₂-CH₃) и триплета 1.33 м.д. метильной группы (CH₃-CH₂-O, обозначена

цифрой 10). Диастереотопные протоны фрагмента СН–СН₂–СН, обозначенные цифрой 5, имеют несколько взаимодействий: с соседними протонами 4 и 6, которые проявляются в наличии кросс-пиков между мультиплетом 1.45-1.52 м.д. и мультиплетов 3.43-3.46 м.д. (протон 4), 1.76-1.91 м.д. (протон 6). По указанным выше кросс-пикам также удалось идентифицировать сигналы протонов 2 и 4, которые наложились друг на друга в спектре ¹Н ЯМР (мультиплет 3.43-3.46 м.д.).



Рис. 8. Спектр 1 H- 1 H COSY соединения 50а (диастереомер с бо́льшим R_{f}).

Другим примером изложенной выше проблемы соотнесения сигналов может служить спектр ¹Н ЯМР производного метилового эфира лейцина **53a** (Рис. 9). Продукт представляет собой смесь диастереомеров, а в спектре в области 0.78-1.44 м.д. имеются сигналы СН₃-групп с одинаковой мультиплетностью (дублеты) и, кроме того, в области 3.38-3.53 м.д. налагаются сигналы протонов 2 и 3 (обозначенных на Рис. 9), а также сигналы протона 4 и CH фрагмента CH(CH₃)₂, обозначенного цифрой 6 (Рис. 5). При помощи методов двумерной спектроскопии нам удалось соотнести сигналы всех углеродов и протонов, однако отнести

сигналы к конкретным диастереомерам оказалось невозможно, поскольку соотношение диастереомеров составляло примерно 1:1.



Рис. 9. Спектр ¹Н ЯМР соединения 53a (смесь диастереомеров).

Поскольку такие аминокислоты, как серин и тирозин имеют два нуклеофильных центра (атом азота аминокислоты и кислород гидроксильной группы *α*-заместителя), то алкилирование производных этих аминокислот может идти по двум направлениям.

Для определения позиции алкилирования в полученных ферроценовых производных метилового эфира серина **51a**, метилового эфира тирозина **52a** и установления их строения были проведены исследования методом ¹H-¹H NOESY (Nuclear Overhauser effect spectroscopy).

В спектрах ¹H-¹H NOESY соединений **51а и 52а** о взаимодействии СНгруппы фрагмента СНСН₃ (обозначенной цифрой 2 на Рис. 10) с СН-группой фрагмента СНСООСН₃ (обозначенной цифрой 4 на Рис. 10) свидетельствует наличие следующих кросс-пиков: мультиплета 3.63-3.66 м.д. с мультиплетом 3.55-3.57 м.д. для диастереомера с $R_f = 0.15$ и мультиплета 3.54-3.58 м.д. с мультиплетом 3.76-3.79 м.д. для диастереомера с $R_f = 0.18$ продукта **51**а; мультиплета 3.47-3.54 м.д. с мультиплетом 3.66-3.71 м.д. для продукта **52**а



51a: $R = CH_2$ 52a: $R = n-C_6H_4$

Рис. 10. Взаимодействие протонов в спектрах ¹H-¹H NOESY соединений **51а** и **52а**.

Приведенные данные указывают на то, что ферроценилалкилирование прошло по NH₂-группе, в противном случае в спектрах ¹H-¹H NOESY наблюдалось бы взаимодействие СН-группы, обозначенной цифрой 2 и алкильных или арильных протонов бокового заместителя 5 (Рис. 10).

С помощью корреляционных ¹H-¹H и ¹H-¹³C ЯМР спектров нами было проведено полное отнесение сигналов протонов и углеродов во всех полученных производных аминокислот.

3.6.5. Ферроценилалкилирование S-нуклеофилов

реакций (α-ферроценилалкил)карбонатов Проведение разложения В *S*-нуклеофилов, меркаптохинолин, N.Nприсутствии таких как диэтилдитиокарбонат натрия, 2-меркапто-*мета*-карборан тиомочевина И приводит к продуктам ферроценилалкилирования с хорошими выходами [128].

В отличие от меркаптоазолов, *α*-ферроценилалкилирование 2меркаптохинолина приводит к образованию продуктов замещения по атому серы

54а,6 (Схема 19). Очевидно, причиной этого является невыгодность нарушения ароматичности азотсодержащего кольца хинолина в случае алкилирования по атому азота с образованием тиона. Молекулярная структура соединения **54а** была доказана данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 11).



Рис. 11. Молекулярная структура соединения 54а.

С другим амбидентным нуклеофилом, тиомочевиной, реакция происходит как процесс *N*-алкилирования с образованием продуктов **55а,б** (Схема 20).

Из литературных данных известно только о получении продукта ферроценилалкилирования тиомочевины, которому авторы приписывают строение тиурониевой соли FcCH₂SC⁺(NH₂)₂BF₄ [136]. Причем строение данного соединения было предположено лишь на основании температуры плавления и элементного анализа.

Схема 20.



Ферроценилалкилирование тиомочевины (α -ферроценилалкил)карбонатами позволило нам получить *N*-замещенные соединения **55а,6** (Схема 20). Поскольку данные спектров ЯМР этих продуктов не позволили однозначно установить позицию алкилирования, соединение **556** было проацилировано действием бензоилхлорида, что привело к образованию *N*,*N*'-дизамещенной тиомочевины **566**. Молекулярная структура продукта **566** была доказана данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 12). Это свидетельствует о том, что α ферроценилалкилирование тиомочевины произошло по атому азота и продукты **55а,6** имеют строение, изображенное на Схеме 20.



Рис. 12. Молекулярная структура соединения 56б.

Производное тиомочевины FcCH₂NHC(S)NHC(O)Ph, схожее по строению с соединением **566**, ранее было описано и его молекулярная структура установлена с помощью рентгеноструктурного анализа [137].

9-Ферроценилалкилирование *N*,*N*-диэтилдитиокарбамата натрия И меркапто-*м*-карборана протекает как *S*-алкилирование и приводит к образованию ферроценсодержащих дитиокарбаматов 57а.б ранее не известных И карборанового производного 58 (Схема 21). В литературе описан дитиокарбамат, полученный взаимодействием иодметилата диметиламинометилферроцена с диэтилдитиокарбаматом натрия [9].



3.7. Рострегулирующая и антидотная по отношению к гербицидам активности некоторых ферроценилалкилазолов

Как известно, ферроценсодержащие азотистые гетероциклы способны проявлять гербицидные, рострегулирующие и другие свойства, представляющие интерес для агрохимии [137]. Поэтому некоторые из синтезированных в данной работе ферроценсодержащих азолов были подвергнуты скринингу на наличие у них рострегулирующей, гербицидной или антидотной по отношению к гербицидам активности [128]. Исследования были выполнены в ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии» Чичвариной О. А. под руководством академика Спиридонова Ю. Я.

тест-растений использовались В качестве семена сорта кукурузы Краснодарская 12. Испытуемые соединения применялись для предпосевной обработки семян в дозах 0.5 г/т, 1 г/т и 10 г/т семян. Для изучения антидотной активности в качестве стандартного гербицида использовали препарат «Зингер, СП» (60% метсульфурон-метил, Metsulfuron-Methyl, Zinger WP, CAS 74223-64-6) хозяйстве представитель широко используемых в сельском сульфонилмочевинных гербицидов, в дозах 2.5 г/т и 5 г/т.

Обработанные тестируемым веществом семена проращивались в термостатированных условиях в течение 7 суток при температуре 25°С, после чего производили измерение длины ростков и корешков. Полученные результаты сравнивали с данными контрольных экспериментов, в которых семена кукурузы, предварительно не обработанные испытуемым веществом, проращивались с использованием дистиллированной воды либо раствора стандартного гербицида. Полученные результаты приведены в Таблицах 9, 10.

Среди исследованных ферроценсодержащих производных азолов соединения **416**, **42а,б**, **43а,б** проявили статистически достоверное влияние на развитие ростков и корневой системы кукурузы.

Соединения **426**, **43а**,**б** в дозе 1 г/т стимулировали рост проростков на 37-67%, не влияя при этом на рост корневой системы (Таблица 9). Однако рострегулирующий эффект этих соединений имеет дозозависимый характер и в дозе 10 г/т они проявили себя как гербициды, замедляя рост как ростков (на 33-46%), так и корешков (на 40-66%) по сравнению с контрольным экспериментом. Стандартный гербицид «Зингер, СП» в дозе 5 г/т замедлял рост проростков и корешков соответственно на 58% и 83%. Соединение **43а** не влияло на эффект гербицида «Зингер, СП». Между тем, соединение **436** в дозе 1 г/т показало тенденцию к снижению эффекта гербицида «Зингер, СП» с 58% до 37%. Напротив, соединение **426** в дозе 10 г/т показало синергизм с действием

стандартного гербицида, замедлив рост проростков с 58% до 75%. При этом соединения **426**, **43а,б** не оказывали влияния на снижение длины корневой системы гербицидом Зингер СП.

Соединения **416**, **42а,6** в дозах 0.5 г/т и 1 г/т не оказывали влияния на рост проростков и корневой системы кукурузы (Таблица 10). Не влияли они и на уменьшение длины корней кукурузы, вызываемое действием гербицида «Зингер, СП» в дозе 2.5 г/т. Между тем, соединения **416** (0.5 г/т) и **42а,6** (1 г/т) снижали негативный эффект гербицида Зингер СП (2.5 г/т) на рост проростков кукурузы, причем соединение **416** снижало эффект гербицида с 43% до 22%.

Таким образом, ферроценсодержащие азолы способны действовать как регуляторы роста растений, проявляя как гербицидный, так и ростстимулирующий эффект. Кроме того, они могут действовать как антидоты гербицидов. Последнее обстоятельство представляет интерес с экологической точки зрения, поскольку негативный эффект остатков гербицидов на культурные растения представляет собой одну из острых проблем современного сельского хозяйства [138].

Таблица 9. Уровень антидотной активности различных производных химических соединений против гербицида «Зингер, СП»

	Пора	Длина ростков		Длина корешков		
Вариант опыта	доза препарата, г/т семян	ср. знач., см	снижение, % к контролю	ср. знач., см	снижение, % к контролю	
$ \begin{array}{c} S \\ CH_3 \\ Fc - CH - N \\ I \end{array} $	1	3,3	-37,5	9,3	-8,1	
43a	10	1,3	45,8	2,9	66,3	
$A_{2a} \pm 2uuran C\Pi$	1 + 5	1,1	54,2	1,9	77,9	
43 а – Зингер, СП	10 + 5	0,8	66,7	1,0	88,4	

(действующее вещество – метсульфурон-метил)

Ph Fc-CH-N 436	1	3,5	-45,8	9,0	-4,7
	10	1,6	33,3	4,9	43,0
436 + Зингер, СП	1 + 5	1,5	37,5	1,4	83,7
	10 + 5	0,8	66,7	0,9	89,5
Ph Ph	1	4,0	-66,7	8,7	-1,2
Fc-CH-N 426	10	1,6	33,3	5,1	40,7
426 + Зингер, СП	1 + 5	1,2	50,0	1,4	83,7
	10 + 5	0,6	75,0	0,9	89,5
Зингер, СП	5	1,0	58,3	1,5	82,6
Контроль (дистиллированная вода)	10 л/т семян	2,4	0	8,6	0

Примечание: отрицательные значения – стимуляция роста

Таблица 10. Уровень антидотной активности различных производных химических соединений против гербицида Зингер, СП

(действующее вещество – метсульфурон-метил)

Вариант опыта	Доза препарата, г/т семян	Длина ростков		Длина корешков	
		ср. знач., см	снижение, % к контролю	ср. знач., см	снижение, % к контролю
CH ₃ Fc-CH-N	0,5	6,7	0	14,1	-1,4
42a	1	6,5	3,0	14,0	-0,7
42а + Зингер, СП	0,5+2,5	4,1	38,8	2,7	80,6
	1 + 2,5	4,3	35,8	2,8	79,9
$ \begin{array}{c} Ph \\ \downarrow \\ Fc - CH - N \end{array} $	0,5	6,6	1,5	13,6	2,2
416	1	6,5	3,0	13,3	4,3

416 + Зингер, СП	0,5 + 2,5	5,2	22,4	3,4	75,5
	1 + 2,5	3,8	43,3	2,4	82,7
Ph Fc-CH-N 426	0,5	6,6	1,5	12,7	8,6
	1	6,3	6	13,2	5
426 + Зингер, СП	0,5+2,5	3,7	44,8	2,4	82,7
	1 + 2,5	4,6	31,3	2,8	79,9
Зингер, СП	2,5	3,8	43,3	2,7	80,6
Контроль (дистиллированная вода)	10 л/т семян	6,7	0	13,9	0

Примечание: отрицательные значения – стимуляция роста

4. Экспериментальная часть.

Спектры ЯМР на ядрах 1 H, 13 C регистрировали на приборах «Bruker Avance» с рабочей частотой для этих ядер 400 МГц, 600 МГц для ¹Н и 151 МГц для ¹³С; химические сдвиги указаны в миллионных долях (м. д.) в шкале δ относительно (CH₃)₄Si; если не указано особо, растворителем являлся CDCl₃. обозначения мультиплетности используются Для следующие сокращения: с = синглет, д = дублет, дд = дублет дублетов, т = триплет, кв = квадруплет, м = мультиплет, ушир. = уширенный сигнал. Элементный анализ выполнен в Лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН на приборе Carlo-Erba СЕ-1106 элементном анализаторе. Масс-спектры были сняты на приборе 70 эВ, ионный захват). Рентгеноструктурный анализ Finnigan Polaris Q (EI, выполнен с помошью VRA-30 XRF-спектрометра. ИК спектры регистрировали на спектрофотометре Brucker FTIR Tensor 37 в таблетке с КВr. Частоты поглощения приведены в см-1. Температуры плавления определялись на приборе Mel-Temp 1002. Хроматографию проводили с использованием Al₂O₃ III степени по Брокману. Для аналитической тонкослойной хроматографии использовали пластины Silufol UV-254, визуализацию пятен на ТСХ-хроматограммах осуществляли с помощью УФ лампы и/или камеры с йодом. Все реакции проводили в атмосфере сухого аргона в абсолютных растворителях. *н*-BiLi, LiAlH₄, этилхлорформиат, метилхлорформиат, *N*,*N*-диметилкарбомоил хлорид, ди-трет-бутилдикарбонат, ацетилацетон, диметилмалоновый эфир, *n*-крезол, гваякол, *о*аллилфенол, β-нафтол, изо-пропанол, трет-бутанол, анилин, диэтиламин, *п*-аминобензонитрил, диметиламин, анизидин, *п*-нитроанилин, n-2-амино-5-метилпиридин, аминобензофенон, 4-амино-2-метилхиналин, 2-меркапто-1-метилимидазол, бензимидазол, 2имидазол, бензилбензимидазол, 2-меркаптобензотиазол, фенилтетразол, индол, 2-9-меркапто-*м*-карборан, *N*,*N*'-диэтилдитиокарбамат меркаптохинолин, натрия, гидрохлориды метилового эфира глицина, изо-пропилового эфира

аланина, изо-пропилового эфира фенилаланина, этилового и метилового эфиров лейцина, метиловых эфиров серина и тирозина доступны по каталогу Aldrich. 1-Ферроценилтанол и фенилферроценилметанол были получены по известной методике реакцией соответствующего карбонильного соединения с LiAlH₄ В Et₂O [41]. ферроценилметанол был получен ИЗ триметиламинометилферроцен йодида [34]. В качестве тест-растений использовались семена кукурузы сорта Краснодарская 12. В качестве стандартного гербицида использовался препарат Зингер, СП (60%) метсульфурон-метил).

4.1 Получение (α-ферроценилалкил)карбонатов 11а-в. Разложение карбонатов.

К раствору FcCH(R)OH (150 мг) в ТГФ (10 мл) были добавлены этилхлорформиат (1 экв.) и через 5 минут раствор *н*-BuLi (1 экв.) в гексане. Смесь перемешивали при 20°C и периодически отбирали аликвотную часть (1 мл), которую гидролизовали водой и экстрагировали эфиров (2 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и растворитель отгоняли в вакууме. Образование простого эфира номер отслеживали методом ¹H ЯМР, измеряя соотношение интегральных интенсивностей пиков простого эфира FcCH(R)OEt и исходного спирта FcCH(R)OH. Разложение карбоната считалось полным, когда отношение указанных выше интегральных интенсивностей оставалось неизменным в следующей аликвоте.

4.2. α-Ферроценилалкилирование С- и О-нуклеофилов.

К раствору спирта FcCH(R)OH (150 мг) в ТГФ (10 мл) были добавлены *н*-BuLi (1 экв.), EtOC(O)Cl (1 экв.) и нуклеофильный реагент NuH (1 или 3 экв.) с интервалом в 5 минут. Смесь перемешивали при 20°C. Степень протекания реакции отслеживали по TCX. Затем реакционную смесь выливали в воду (или в 3% водный раствор КОН для реакций с фенолами и алифатическими спиртами) И экстрагировали эфиром (2×15) мл). Объединенные органические сушили Na₂SO₄. вытяжки над затем растворитель отгоняли в вакууме. Остаток обрабатывали следующим образом.

3-(1-Ферроценилэтил)пентан-2,4-дион (21а).

После отгонки растворителя остаток хроматографировали (петролейный эфир : этилацетат = 8 : 1). Получали чистый продукт **21a** (139 мг, 69 %) в виде желтого твердого вещества, т. пл. 66-69°С (лит. [47]: т. пл. 53-71°С (разл.)). ¹Н ЯМР: 1.34 (д, 3H, ³J=6.7, **CH**₃-CH); 1.88 (с, 3H, **CH**₃-CO); 2.17 (с, 3H, **CH**₃-CO); 3.30-3.38 (м, H, **CH**-CH₃); 3.59 (д, H, ³J=9.85, CH); 4.00-4.16 (м, 4H, Fc); 4.22 (с, 5H, Fc). ¹³С ЯМР: 18.30, 29.36, 31.97, 34.64, 65.19, 67.49, 67.63, 68.57, 68.64, 77.18, 91.48, 203.45, 204.51.

3-(α-Фенилферроценилметил)пентан-2,4-дион (21б).

После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира. Получали чистый продукт **216** (146 мг, 76 %) в виде желтых кристаллов, т. пл. 119-121°С (лит. [22]: т. пл. 115-116°С). ¹Н ЯМР: 1.92 (с, 3H, **CH**₃-CO); 2.03 (с, 3H, **CH**₃-CO); 3.82 (с, 5H, Fc); 3.93-4.08 (м, 4H, Fc); 4.35+4.42 (д+д, H+H, ³J=11.6, **CH**-Ph, CH); 7.39-7.41 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 28.63, 31.90, 46.50, 66.32, 67.31, 68.37, 68.73, 69.11, 127.25, 128.49, 128.63, 140.90, 202.20.

Диметиловый эфир 3-(1-ферроценилэтил)малоновой кислоты (23а).

После отгонки растворителя остаток хроматографировали (петролейный эфир : этилацетат = 8 : 1). Получали чистый продукт **23а** в виде желтого масла (124 мг, 55 %). ¹Н ЯМР: 1.44 (д, 3H, ³J=6.5, **CH**₃CH); 3.31-3.37 (м, 2H, **CH**-CH₃, **CH**); 3.62 (с, 3H, **CH**₃-OCO); 3.73 (с, 3H, **CH**₃-OCO); 4.07-4.12 (м, 4H, Fc); 4.15 (с, 5H, Fc). ¹³С ЯМР: 17.97, 34.10, 52.24, 52.31, 60.07,

65.76, 67.40, 67.48, 68.10, 68.59, 168.65, 168.89. С₁₇H₂₀O₄Fe. Рассчитано (%): С, 59.30; Н, 5.82; Fe, 16.24. Найдено (%): С, 60.35; Н, 5.89; Fe 15.7. Массспектр: 344 (М⁺), 252, 213 (FcCHCH₃⁺).

Диметиловый эфир 3-(*а*-фенилферроцениметил)малоновой кислоты (23б).

После отгонки растворителя остаток хроматографировали (петролейный эфир : этилацетат = 8 : 1). Получали чистый продукт **236** (104 мг, 50 %) в виде желтого твердого вещества, т. пл. 81-83°С (лит. [140]. ¹H ЯМР: 3.44 (с, 3H, **CH**₃-OCO); 3.64 (с, 3H, **CH**₃-OCO); 3.86 (с, 5H, Fc); 3.94-4.10 (м, 4H, Fc); 4.13+4.43 (д+д, H+H, ³J=11.6, CH, **CH**-Ph); 7.29-7.42 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 46.23, 52.31, 52.54, 60.00, 67.02, 67.25, 68.29, 68.69, 68.90, 89.20, 127.11, 128.16, 128.79, 140.95, 167.77, 168.62.

1-(4-Метилфенилокси)-1-ферроценилэтан (24а).

После отгонки растворителя остаток хроматографировали (петролейный эфир : этилацетат = 8 : 1). Получали чистый продукт **24a** в виде желтого твердого вещества (116 мг, 56 %), т. пл. 105-107°С. ¹Н ЯМР: 1.67 (д, 3H, ³J=6.36, **CH**₃CH); 2.33 (с, 3H, **CH**₃C₆H₄); 4.18-4.29 (м, 4H, Fc); 4.19 (с, 5H, Fc); 5.21 (кв, 1H, ³J=6.5, CH); 6.87+7.10 (д+д, 2H+2H, ³J=8.5, C₆H₄). ¹³C ЯМР: 20.54, 66.14, 67.79, 67.85, 67.90, 68.32, 68.69, 72.78, 89.97, 116.50, 129.89, 130.15, 156.10. C₁₉H₂₀OFe. Рассчитано (%): C, 71.25; H, 6.26; Fe, 17.5. Найдено (%): C, 71.09; H, 6.27; Fe, 17.4. Масс-спектр: 320 (M⁺), 213 (M-CH₃C₆H₄O⁺ = FcCHCH₃⁺).

(4-Метилфенилокси)-α-фенилферроценилметан (24б).

После отгонки растворителя остаток хроматографировали (петролейный эфир : этилацетат = 8 : 1). Получали чистый продукт **246** в виде желтого твердого вещества (92 мг, 47 %), т. пл. 96-98°С. ¹Н ЯМР: 2.28 (с, 3H, CH₃); 4.09-4.34 (м, 4H, Fc); 4.16 (с, 5H, Fc); 5.98 (с, 1H, CH); 6.86+7.04 (д+д,

2H+2H, ³J =8.31, C₆H₄); 7.31-7.51 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 20.49, 67.34, 67.55, 67.89, 68.16, 68.51, 68.86, 90.43, 115.94, 126.58, 127.57, 128.37, 129.82, 130.02, 141.34, 156.18. C₂₄H₂₂OFe. Рассчитано (%): C, 75.29; H, 5.61; Fe, 14.56. Найдено (%): C, 75.41; H, 5.80; Fe, 14.61. Масс-спектр: 382 (M⁺), 275 (M-CH₃C₆H₄O⁺ = FcCHPh⁺).

(2-Метоксифенил)-α-фенилферроценилметиловый эфир (26б).

После отгонки растворителя остаток хроматографировали препаративно (петролейный эфир : этилацетат = 16 : 1). Получали чистый продукт **266** в виде желтого масла (49 мг, 29 %). ¹Н ЯМР: 3.89 (с, 3H, CH₃); 4.0-4.17 (м, 9H, Fc); 5.82 (с, 1H, CH); 6.66-6.79 (м, 4H, C₆H₄); 7.20-7.29 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 43.93, 56.00, 67.25, 67.70, 68.56, 68.75, 69.28, 91.43, 108.29, 119.03, 122.01, 127.84, 125.93, 128.81, 131.36, 144.43.

Изопропил-1-ферроценилэтиловый эфир (29а) [52].

Реакцию проводили с 25экв. Рг^{*i*}ОН. После отгонки растворителя остаток хроматографировали (петролейный эфир). Получали чистый продукт **29а** в виде оранжевого масла (80 мг, 47 %). ¹Н ЯМР: 1.10-1.12 (д, 3H, ³J=6.20, **CH**₃CHO); 1.15-1.17 (д, 3H, ³J=6.27, **CH**₃-CH); 3.70-3.76 (м, 1H, **CH**(CH₃)₂; 4.13-4.23 (м, 9H, Fc); 4.38-4.40 (м, 1H, **CH**-CH₃). ¹³C ЯМР: 21.48, 22.52, 23.08, 65.83, 67.52, 67.81, 68.26, 68.54, 68.62, 70.49. C₁₅H₂₀OFe. Рассчитано (%): C, 66.23; H, 7.36; Fe, 20.53. Найдено (%): C, 66.27; H, 7.41; Fe, 20.50.

Изопропил-α-фенилферроценилметиловый эфир (296) [36].

Реакцию проводили с 25 экв Pr^{*i*}OH. После отгонки растворителя остаток хроматографировали (петролейный эфир : этилацетат = 16 : 1). Получали чистый продукт **296** в виде оранжевого масла (100 мг, 58 %). ¹H ЯМР: 1.10-1.12 (д, 3H, ³J=6.20, **CH**₃CHO); 1.15-1.17 (д, 3H, ³J=6.27, **CH**₃-CH); 3.70-3.76 (м, 1H, **CH**(CH₃)₂; 4.13-4.23 (м, 9H, Fc); 4.38-4.40 (м, 1H, **CH**-CH₃). ¹³C ЯМР: 21.48, 22.52, 23.08, 65.83, 67.52, 67.81, 68.26, 68.54, 68.62, 70.49.

С₁₅Н₂₀ОFe. Рассчитано (%): С, 66.23; Н, 7.36; Fe, 20.53. Найдено (%): С, 66.27; Н, 7.41; Fe, 20.50.

4.3. α-Ферроценилалкилирование ароматических и гетероциклических аминов.

4.3.1. α-Ферроценилалкилирование PhNH₂.

К раствору спирта FcCH(R)OH (150 мг) в ТГФ (10 мл) были добавлены *н*-BuLi (1 экв.), EtOC(O)Cl (1 экв.), если необходимо KHSO₄ (2 экв.) и анилин или гидрохлорид анилина) (их количества смотри в таблице 5). Смесь перемешивали в течение 24 часов (при комнатной температуре или при нагревании до 66°С. Степень протекания реакции отслеживали по TCX. Реакционную смесь флэш-хроматографировали (слой SiO₂ 40 мм на стеклянном фильтре, элюент - этилацетат). После отгонки растворителя остаток в виде темно коричневого масла нагревали до 120°С в вакууме (1 мм.рт.ст) в течение 30 минут. Выходы полученного амина (в зависимости от условий) указаны в таблице 5.

N-(1-Ферроценилэтил)анилин (31а) [36, 52].

Коричневое масло. ¹Н ЯМР: 1.56 (д, 3H, ³J=6.18, **CH**₃-CH); 3.97 (с_{ушир}, 1H, NH); 4.15-4.26 (м, 4H, Fc); 4.25 (с, 5H, Fc); 4.36 (кв, 1H, ³J=6.21, **CH**-CH₃); 4.59 (s, 1H, **CH**-Ph); 6.69-7.28 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR: 21.10, 47.18, 66.38, 67.24, 67.74, 67.98, 68.51, 68.62, 93.69, 113.35, 117.30, 129.56.

N-(*α*-Фенилферроценилметил)анилин (316) [36].

Коричневое масло. ¹Н ЯМР: 4.11-4.24 (м, 4Н, Fc); 4.28 (с, 5Н, Fc); 4.85 (с_{ушир}, 1Н, NН); 5.14 (с, 1Н, **СН**-Рh); 6.94-7.55 (м, 10Н, Ph+Ph). ¹³С ЯМР: 57.59, 66.84, 67.54, 67.95, 68.16, 68.84, 113.55, 117.68, 126.88, 127.25, 128.64, 129.41, 143.18, 147.62.
4.3.2. α-Ферроценилалкилирование ароматических и гетероциклических аминов.

К раствору спирта FcCH(R)OH (150 мг) в ТГФ (10 мл) были добавлены *н*-BuLi (1 экв.), EtOC(O)Cl (1 экв.), если необходимо KHSO₄ (2 экв.) и амин (2 экв.) с интервалом в 5 минут. Смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Степень протекания реакции отслеживали по TCX. Затем к реакционной смеси добавляли 150-200 мг Al₂O₃ (для хроматографии, III степени активности по Брокману) и растворитель отгоняли в вакууме. Твердый остаток наносили на слой Al₂O₃ в хроматографической колонке (15×150 мм) и петролейным эфиром элюировали сначала продукты побочных реакций, а затем смесью петролейного эфира с этилацетатом - продукт.

4-Метокси-*N***-(1-ферроценилэтил)анилин (32а)** [36, 52].

Элюент петролейный эфир : этилацетат (50:1). Получали чистый продукт **32a** в отсутствие KHSO₄ 118 мг (54 %) или в присутствии KHSO₄ 119 мг (55 %) в виде оранжевого масла. ¹Н ЯМР: 1.55 (д, 3H, ³J=6.24, **CH**₃-CH); 3.82 (с, 3H, OCH₃); 4.19-4.29 (м, 4H, Fc); 4.25 (с, 5H, Fc); 4.29-4.32 (м, 1H, **CH**-CH₃); 6.70+6.87 (д+д, 2H+2H, ³J=8.85, C₆H₄). ¹³C ЯМР: 21.28, 48.42, 55.88, 66.27, 67.20, 67.61, 67.85, 68.56, 93.83, 115.06, 141.94, 152.12. ИК (таблетка KBr, см⁻¹): 3394 (NH). C₁₉H₂₁NOFe. Рассчитано (%): C, 67.86; H, 6.25; N, 4.17; Fe, 16.96. Найдено (%): C, 67.89; H, 6.32; N, 4.14; Fe, 16.50.

4-Метокси-*N***-**(*α***-**φенилферроценилметил)анилин (326) [36].

Элюент петролейный эфир : этилацетат (50:1). Получали чистый продукт **326** в отсутствие KHSO₄ 163 мг (80 %) или в присутствии KHSO₄ 143 мг (70 %) в виде оранжевого масла. ¹Н ЯМР: 3.77 (с, 3H, OCH₃); 4.15-4.23 (м, 4H, Fc); 4.27 (с, 5H, Fc); 4.62 (с_{ушир}, 1H, NH); 5.06 (с, 1H, CH); 6.61+6.80 (д+д, 2H+2H, ³J=8.85, C₆H₄); 7.29-7.54 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 55.85, 66.57, 58.50, 67.55, 67.85, 68.09, 68.79, 69.87, 94.50, 114.68, 114.98, 126.87, 127.18, 128.61,

142.02, 143.59. ИК (таблетка КВг, см⁻¹): 3394 (NH). С₂₄H₂₃NOFe. Рассчитано (%): С, 72.52; Н, 5.79; N, 3.53; O, 4.03; Fe, 14.10. Найдено (%): С, 72.58; Н, 5.83; N, 3.53; Fe, 14.10.

4-Нитро-*N***-(1-ферроценилэтил)анилин (33а)** [36, 52].

Элюент петролейный эфир : этилацетат (8:1). После отгонки растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали чистый продукт **33a** в отсутствие KHSO₄ 142 мг (60 %) или в присутствии KHSO₄ 194 мг (85 %) в виде оранжевых кристаллов, т. пл. 115-116°C. ¹H ЯМР: 1.58 (д, 3H, ³J=6.52, CH₃-CH); 4.20-4.24 (м, 4H, Fc); 4.24 (с, 5H, Fc); 4.44-4.48 (м, 1H, CH-CH₃); 4.96 (с_{ушир}, 1H, NH); 6.58+8.11 (д+д, 2H+2H, ³J=9.19, Ph). ¹³C ЯМР: 20.40, 47.02, 66.02, 67.24, 68.07, 68.33, 68.64, 91.61, 111.27, 126.59, 152.32. ИК (таблетка KBr, см⁻¹): 3395 (NH), 1307 (NO).

4-Нитро-*N*-(α-фенилферроценилметил)анилин (336) [36].

Элюент петролейный эфир : этилацетат (8:1). После отгонки растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали чистый продукт **336** в отсутствие KHSO₄ 132 мг (62 %) или в присутствии KHSO₄ 137 мг (65 %) в виде оранжевых кристаллов, т. пл. 99-100°С. ¹Н ЯМР: 4.05-4.26 (м, 4H, Fc); 4.23 (с, 5H, Fc); 5.25 (д, 1H, ³J=4.88, **CH**-NH); 5.64 (с_{ушир}, 1H, NH); 6.54+8.05 (д+д, 2H+2H, ³J=9.19, C₆H₄); 7.31-7.46 (м, 5H, Ph). ¹³С ЯМР: 56.96, 67.38, 68.41, 68.54, 68.71, 68.96, 92.20, 112.11, 126.46, 126.83, 127.81, 128.84, 138.13, 141.09, 152.16. ИК (таблетка KBr, см⁻¹): 3394 (NH), 1310 (NO).

N-(1-ферроценилэтил)-4-цианоанилин (34a).

Элюент петролейный эфир : этилацетат (8:1). После отгонки растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира. Получали чистый продукт **34a** в отсутствие KHSO₄ 145 мг (67 %) или в присутствии KHSO₄ 85 мг (40 %) в виде оранжевых кристаллов, т. пл. 76-

77°С. ¹Н ЯМР: 1.53 (д, 3Н, ³J=6.46, **СН**₃-СН); 4.18-4.23 (м, 4Н, Fc); 4.22 (с, 5Н, Fc); 4.36-4.42 (м, 1Н, **СН**-СН₃); 4.58 (с_{ушир}, 1Н, NН); 6.61+7.45 (д+д, 2H+2H, ³J=8.42, C₆H₄). ¹³С ЯМР: 20.53, 46.66, 66.09, 67.15, 67.90, 68.18, 68.60, 92.08, 98.05, 112.44, 120.72, 133.86, 150.43. ИК (таблетка KBr, см⁻¹): 3394 (NH), 2201 (CN). С₁₉H₁₈N₂Fe. Рассчитано (%): С, 69.09; Н, 5.46; N, 8.49; Fe, 16.97. Найдено (%): С, 69.01; Н, 5.49; N, 8.50; Fe, 17.20.

N-(*α*-фенилферроценилметил)-4-цианоанилин (34б).

Элюент петролейный эфир : этилацетат (8:1). Продукт после колоночной хроматографии и отгонки растворителя представлял собой оранжевое масло, которое промывали горячим гексаном. Получали чистый продукт **346** в отсутствие KHSO₄ 136 мг (67 %) или в присутствии KHSO₄ 144 мг (71 %) в виде оранжевых кристаллов, т. пл. 163 °C. ¹Н ЯМР: 4.04-4.26 (м, 4H, Fc); 4.27 (c, 5H, Fc); 5.18 (c, 1H, CH); 5.35 (с_{упир}, 1H, NH); 6.57-7.48 (м, 10H; C₆H₄ + Ph). ¹³C ЯМР: 56.74, 67.17, 67.20, 68.18, 68.28, 68.74, 92.74, 113.03, 126.65, 127.62, 128.68, 133.69, 141.21, 150.06. ИК (таблетка KBr, см⁻¹): 3369 (NH), 2206 (CN). C₂₄H₂₀N₂Fe. Рассчитано (%): C, 73.47; H, 5.10; N, 7.14; Fe, 14.29. Найдено (%): C, 73.45; H, 5.43; N, 6.97; Fe, 14.30.

4-Бензоил-*N*-(1-ферроценилэтил)анилин гидрохлорид (35а ·HCl).

Элюент петролейный эфир : этилацетат (50:1). Продукт после колоночной хроматографии и отгонки растворителя представляет собой оранжевое масло, которое растворяли в диэтиловом эфире и добавляли водный раствор HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Получали чистый продукт **35а** в отсутствие KHSO₄ 151 мг (55 %) или в присутствии KHSO₄ 112 мг (44 %) в виде оранжевого твердого вещества, т. пл. 120°С. ¹Н ЯМР: 1.57 (д, 3H, ³J=6.46, **CH**₃-CH); 4.19-4.24 (м, 4H, Fc); 4.24 (с, 5H, Fc); 4.43-4.49 (м, 1H, **CH**-CH₃); 4.58 (с_{ушир}, 1H, NH); 6.65+7.81 (д+д, 2H+2H, ³J=8.42, C₆H₄); 7.47-7.78 (м, 5H,

Ph-C=O). ¹³С ЯМР: 17.70, 41.77, 67.22, 68.91, 69.98, 76.77, 77.09, 77.40, 128.22, 128.41, 129.71, 129.96, 131.16, 132.52, 132.68, 137.16, 195.30. ИК (таблетка KBr, см⁻¹): 2449-2919 (NH₂), 1659 (CO). С₂₅H₂₄NOFeCl. Рассчитано (%): C, 67.29; H, 5.38; N, 3.14; O, 3.59; Fe, 12.56; Cl, 7.96. Найдено (%): C, 67.21; H, 5.32; N, 3.13; Fe, 12.55; Cl, 7.89.

4-Бензоил-*N*-(α-фенилферроценилметил)анилин (35б).

Элюент петролейный эфир : этилацетат (8:1). После отгонки растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали чистый продукт **356** в отсутствие KHSO₄ 113 мг (47 %) или в присутствии KHSO₄ 119 мг (49 %) в виде желтых кристаллов, т. пл. 150 °C (разл.). ¹H ЯМР: 4.07-4.25 (м, 4H, Fc); 4.25 (c, 5H, Fc); 5.24 (c, 1H, CH); 5.40 (с_{упир}, 1H, NH); 6.61-7.76 (м, 10H, C₆H₄ + Ph). ¹³C ЯМР: 56.77, 67.11, 67.25, 68.10, 68.20, 68.73, 93.02, 112.19, 126.70, 127.47, 128.03, 128.62, 129.47, 131.25, 132.95, 139.04, 141.67, 150.82, 195.17. ИК (таблетка KBr, см⁻¹): 3386 (NH), 1636 (CO). C₃₀H₂₅NOFe. Рассчитано (%): C, 76.27; H, 5.30; N, 2.97; O, 3.39; Fe, 11.86. Найдено (%): C, 76.25; H, 5.31; N, 3.19; Fe, 11.85%.

2-Метил-4-[(1-ферроценилэтил)амино]хинолин (36а).

Элюент петролейный эфир : этилацетат (8:1). Получали чистый продукт **36a** в отсутствие КНSO₄ 121 мг (50 %) или в присутствии КНSO₄ 142 мг (59 %) в виде желтого твердого вещества, т. пл. 171°С. ¹Н ЯМР: 1.60 (д, 3H, ³J=6.36, **CH**₃-CH); 2.66 (с, 3H, CH₃); 4.19-4.26 (м, 4H, Fc); 4.26 (с, 5H, Fc); 4.50-4.57 (м, 1H, **CH**-CH₃); 5.42 (с_{ушир}, 1H, NH); 6.44 (с, 1H, C₅HN); 7.40 (т, 1H, ³J=7.56, C₆H₄); 7.62 (т, 1H, ³J=7.56, C₆H₄); 7.71 (д, 1H, ³J=8.36, C₆H₄); 7.97 (д, 1H, ³J=8.36, C₆H₄). ¹³С ЯМР: 19.98, 25.84, 46.25, 66.11, 67.16, 68.06, 68.26, 68.34, 68.53, 92.18, 99.05, 117.36, 118.95, 124.00, 129.13, 129.23, 148.43, 159.57. ИК (таблетка КВг, см⁻¹): 3426 (NH). C₂₂H₂₂N₂Fe. Рассчитано (%): C, 71.16; H, 5.93; N, 7.55; Fe, 15.36. Найдено (%): C, 69.89; H, 5.95; N 7.05; Fe, 14.3.

2-Метил-4-[(α-фенилферроценилметил)амино]хинолин (36б).

Элюент петролейный эфир – этилацетат (8:1). Получали чистый продукт **366** в отсутствие KHSO₄ 240 мг (76 %) или в присутствии KHSO₄ 76 мг (34 %) в виде желтого твердого вещества, т. пл. 175°С (разл.). ¹Н ЯМР: 2.50 (с, 3H, CH₃); 4.04-4.26 (м, 4H, Fc); 4.29 (с, 5H, Fc); 4.50-4.57 (м, 1H, **CH**-CH₃); 5.33 (д, 1H, ³J=4.68, **CH**-NH); 6.09 (д_{ушир}, 1H, NH); 6.16 (с, 1H, C₅HN); 7.30-7.41 (м, 3H, C₆H₄); 7.48-7.53 (м, 3H, C₆H₄); 7.66-7.69 (т, 1H, ³J=7.08, C₆H₄); 7.92-8.00 (м, 2H, C₆H₄). ¹³С ЯМР: 25.72, 56.24, 67.01, 67.30, 68.33, 68.73, 93.02, 100.89, 117.47, 118.82, 124.30, 126.60, 127.62, 128.65, 129.15, 129.36, 140.87, 148.18, 159.53. ИК (таблетка KBr, см⁻¹): 3445 (NH). C₂₇H₂₄N₂Fe. Рассчитано (%): C, 75.00; H, 5.56; N, 6.48; Fe, 12.96. Найдено (%): C, 74.98; H, 5.55; N, 6.51; Fe, 12.94.

5-Метил-2-[(1-ферроценилэтил)амино]пиридин (37а).

Элюент петролейный эфир – этилацетат (50:1). Получали чистый продукт **37а** в отсутствие КНЅО₄ 82 мг (39 %) или в присутствии КНЅО₄ 78 мг (37 %) в виде желтого масла. ¹Н ЯМР: 1.54 (д, 3H, ³J=6.22, **CH**₃-CH); 2.21 (с, 3H, CH₃); 4.13-4.23 (м, 4H, Fc); 4.23 (с, 5H, Fc); 4.61-4.70 (м, 1H+1H, **CH**-CH₃+NH); 6.37+7.28 (д+д, 1H+1H, ³J=8.43, C₅H₃N); 7.97 (с, 1H, C₅H₃N). ¹³C ЯМР: 17.44, 21.23, 45.62, 66.04, 66.98, 67.52, 67.78, 68.48, 106.97, 121.42, 138.48, 147.76, 156.28. ИК (таблетка KBr, см⁻¹): 3255 (NH). C₂₇H₂₄N₂Fe. Рассчитано (%): C, 67.50; H, 6.25; N, 8.75; Fe, 17.50. Найдено (%): C, 67.52; H, 6.26; N, 8.77; Fe, 17.54.

5-Метил-2-[(*α*-фенилферроценилметил)амино]пиридин (376).

Элюент петролейный эфир – этилацетат (8:1). Получали чистый продукт **376** в отсутствие КНSO₄ 134 мг (65 %) или в присутствии КНSO₄ 105 мг (50 %) в виде желтого масла. ¹Н ЯМР: 2.23 (с, 3H, CH₃); 4.21-4.32 (м, 4H, Fc); 4.32 (с, 5H, Fc); 5.36 (д. 1H, ³J=5.35, CH); 5.55 (д_{ушир}. 1H, ³J=5.10, NH);

6.20 (д, 1Н, C₅H₃N); 7.19-7.50 (м, 6Н, C₅H₃N+Ph); 8.00 (с, 1Н, C₅H₃N). ¹³С ЯМР: 17.46, 55.73, 66.80, 67.07, 67.88, 67.94, 68.77, 69.89, 93.16, 106.33, 122.08, 126.79, 127.13, 128.39, 138.57, 142.81, 147.99, 156.19. ИК (таблетка КВг, см⁻¹): 3412 (NH). C₂₃H₂₂N₂Fe. Рассчитано (%): C, 72.23; H, 5.76; N, 7.33; Fe, 14.65. Найдено (%): C, 72.25; H, 5.79; N, 7.35; Fe, 14.70.

4.4. α-Ферроценилалкилирование алифатических аминов.

4.4.1. α-Ферроценилалкилирование Et₂NH.

К раствору спирта FcCH(R)OH (150 мг) в ТГФ (10 мл) были добавлены *н*-BuLi (1 экв.), EtOC(O)Cl (1 экв.), если необходимо KHSO₄ (2 экв.) и диэтиламин (2 экв.) с интервалом в 5 минут. Смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Степень протекания реакции отслеживали по TCX. Реакционную смесь выливали в 5% водный раствор HCl (15 мл) и экстрагировали эфиром (10 мл). Органический слой отделяли, промывали раствором HCl (3×15 мл). Объединенные неорганические вытяжки подщелачивали водным раствором аммиака до pH = 10 и экстрагировали эфиром (3×15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, а затем растворитель отгоняли в вакууме и получали чистый продукт.

Диэтил(1-ферроценилэтил)амин (38а) [140].

Получали чистый продукт в отсутствие КНSO₄ (65 мг, 35 %) или в присутствии КНSO₄ (55 мг, 31 %) в виде коричневого масла. В случае реакции с 20 экв Et₂NH получали 71 мг (38 %) продукта в отсутствие КНSO₄ и 63 мг (34 %) продукта в присутствии КНSO₄. ¹H ЯМР: 0.98 (т, 6H, ³J=7.10, **CH**₃-CH₂-N); 1.40 (д, 3H, ³J=6.84, **CH**₃-CH); 2.14-2.22 (м, 2H, CH₃-**CH**₂-N); 2.37-2.46 (м, 2H, CH₃-**CH**₂-N); 3.86 (кв, 1H, ³J=6.80, CH₃-**CH**); 4.09 (с, 5H, Fc); 4.09-4.18 (м, 4H, Fc). ¹³C ЯМР: 14.21, 16.47, 43.68, 53.65, 66.98, 67.02, 67.34, 68.31, 68.59, 68.96. Масс-спектр: 285(M⁺), 213 (Fc(CH₃)CH⁺).

Диэтил(α-фенилферроценилметил)амин (38б).

Получали чистый продукт в отсутствие КНSO₄ (76 мг, 43 %) или в присутствии КНSO₄ (90 мг, 51 %) в виде коричневого масла. В случае реакции с 20 экв Et₂NH получали 88 мг (49 %) продукта в отсутствие КНSO₄ и 98 мг (55 %) продукта в присутствии КНSO₄. ¹H ЯМР: 0.93 (т, 6H, ³J=6.89, **CH**₃-CH₂-N); 2.35-2.40 (м, 2H, CH₃-**CH**₂-N); 2.50-2.57 (м, 2H, CH₃-**CH**₂-N); 4.12-4.32 (м, 4H, Fc); 4.25 (с, 5H, Fc); 4.55 (с, 1H, **CH**-Ph); 7.31-7.50 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 11.70, 43.29, 66.57, 68.11, 68.21, 68.55, 68.80, 70.03, 126.86, 127.85, 128.26, 128.94. Масс-спектр: 347(M⁺), 275 (Fc(Ph)CH⁺).

4.4.2. α-Ферроценилалкилирование Me₂NH.

К раствору спирта FcCH(R)OH (150 мг) в ТГФ (10 мл) были добавлены н-BuLi (1 экв.), EtOC(O)Cl (1 экв.), если необходимо КНSO₄ (2 экв.) и диэтиламин (2 экв.) с интервалом в 5 минут. Полученная смесь была добавлена при помощи тока аргона и пластиковой трубки к диметиламину (5 мл, 20 экв.) при -5°С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Степень протекания реакции отслеживали по ТСХ. Реакционную смесь гидролизовали водой и экстрагировали эфиром (2×20 мл). Объединенные органические вытяжки промыли водой (20 мл) и сушили Na₂SO₄. После отгонки растворителя маслообразный остаток над исследовали методом ¹Н ЯМР для определения соотношения количеств образовавшихся целевого продукта и продуктов побочных реакций.

Для выделения продукта в чистом виде маслообразный остаток растворяли в эфире, выливали в 5% водный раствор HCl (15 мл) и экстрагировали эфиром (10 мл). Органический слой отделяли, промывали раствором HCl (3×15 мл). Объединенные неорганические вытяжки подщелачивали водным раствором аммиака до pH = 10 и экстрагировали

эфиром (3×15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, а затем растворитель отгоняли в вакууме.

Диметил(1-ферроценилэтил)амин (39а) [141].

Получали чистый продукт в отсутствие КНSO₄ (78 мг, 46 %) или в присутствии КНSO₄ (79 мг, 47 %) в виде коричневого масла. ¹Н ЯМР: 1.46 (д, 3H, ³J=6.81, **CH**₃-CH); 2.09 (с, 6H, **CH**₃); 3.61 (кв, 1H, ³J=6.81, **CH**-CH₃); 4.13-4.15 (м, 9H, Fc). ¹³C ЯМР: 69.38, 68.59, 67.37, 67.23, 66.89, 58.62, 40.69, 16.13. Масс-спектр: 257 (М⁺), 213 (FcCHPh⁺).

Диметил(*а*-фенилферроценилметил)амин (396) [142].

Получали чистый продукт в отсутствие КНSO₄ (109 мг, 67 %) или в присутствии КНSO₄ (115 мг, 70 %) в виде оранжевого твердого вещества, т. пл. 60-61°С. ¹Н ЯМР: 2.11 (с, 6Н, СН₃); 3.75 (с, 5Н, Fc); 3.80+4.13+4.18 (с+с+с, H+H+H, Fc); 4.25 (с, 2H, Fc+CH); 7.33-7.54 (м, 5H, Ph). ¹³С ЯМР: 44.57, 66.48, 67.27, 68.61, 68.74, 70.55, 72.41, 90.37, 127.11, 128.04, 128.51, 143.47. Масс-спектр: 319 (М⁺), 275 (FcCHPh⁺).

4.5. α-Ферроценилалкилирование гетероциклических соединений.

К раствору спирта FcCH(R)OH (150 мг) в ТГФ (10 мл) были добавлены h-BuLi (1 экв), EtOC(O)Cl (1 экв) и нуклеофильный реагент NuH (3 экв.) с интервалом в 5 минут. Смесь перемешивали 24 часа при 20°C. Степень протекания реакции отслеживали по TCX. Затем реакционную смесь выливали в воду (или добавляли 0.1 М раствор NaOH для соединений с меркаптометилимидазолом и фенилтетразолом) экстрагировали эфиром (2×15 мл) (или хлороформом для фенилтетразола). Объединенные органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, затем растворитель отгоняли в вакууме.

Если не указано иное, остаток растворяли в этилацетате и добавляли 150-200 мг Al₂O₃ (для хроматографии, III степени активности по Брокману), после чего растворитель отгоняли в вакууме. Твердый остаток наносили на слой Al₂O₃ в хроматографической колонке (15×150 мм) и петролейным эфиров элюировали сначала продукты побочных реакций, а затем смесью петролейный эфир : этилацетат - продукт.

1-(1-Ферроценилэтил)имидазол (40а) [86].

Получали из 200 мг 1-ферроценилэтанола (**10a**). Элюент петролейный эфир : этилацетат (30:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. После отгонки растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали 148 мг (61 %) продукта **40a** в виде красно-оранжевых кристаллов, т. пл. 76^oC. ¹H ЯМР: 1.80 (д, 3H, **CH**₃CH, ³J=6.80); 4.10-4.22 (м, 9H, Fc); 5.17 (кв, 1H, CH); 6.92 (с, 1H, CH); 7.02 (с, 1H, CH). ¹³C ЯМР: 52.78, 65.93, 67.63, 68.06, 68.57, 68.71, 68.90, 89.00, 117.31, 128.88, 135.72.

1-(α-Фенилферроценилметил)имидазол (40б) [86].

Элюент петролейный эфир : этилацетат (30:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. После отгонки растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали 109 мг (62 %) продукта **406** в виде желтых кристаллов, т. пл. 90⁰C. ¹H ЯМР: 4.03-4.28 (м, 1H+1H+1H+1H, C₅H₄Fe); 4.06 (с, 5H, C₅H₅Fe); 6.22 (с, 1H, CH); 6.85 (с, 1H, CH); 7.05 (с, 1H, CH); 7.19-7.48 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 61.69, 68.27, 68.47, 68.60, 68.81, 68.86, 69.12, 118.99, 127.39, 128.21, 128.57, 128.87, 136.91, 140.11.

1-(1-Ферроценилэтил)бензимидазол (41а) [86].

Элюент петролейный эфир : этилацетат (8:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. После отгонки растворителя твердый

остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали 104 мг (49 %) продукта **41а** в виде желтых кристаллов, т. пл. 109-110⁰C. ¹H ЯМР: 1.90 (д, 3H, **CH**₃CH, ³J=6.91); 4.14-4.36 (м, 9H, Fc); 5.48-5.53 (кв, 1H, CH); 7.30-7.82 (м, 4H, C₆H₄); 7.45 (с, 1H, CH-N). ¹³C ЯМР: 20.77, 51.35, 66.40, 68.15, 68.19, 68.99, 110.13, 120.43, 122.01, 122.59, 141.29.

1-(α-Фенилферроценилметил)бензимидазол (41б) [86].

Элюент петролейный эфир : этилацетат (8:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. После отгонки растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали 110 мг (55 %) продукта **416** в виде желтых кристаллов, т. пл. 154-155⁰С (разл.). ¹Н ЯМР: 4.05-4.34 (м, 1H+1H+1H+1H, C₅H₄Fe); 4.19 (с, 5H, C₅H₅Fe); 6.49 (с, 1H, CH); 7.17-7.38 (м, 9H, Ph+C₆H₄); 7.81 (с, 1H, CH-N). ¹³С ЯМР: 60.57, 68.69, 68.75, 68.98, 69.20, 69.44, 86.17, 110.79, 120.31, 122.28, 122.73, 127.24, 128.25, 128.64, 133.71, 139.03, 142.35, 144.06.

2-Бензил-1-(1-ферроценилэтил)бензимидазол (42а).

Получали из 200 мг 1-ферроценилэтанола (**10**а). Элюент петролейный эфир : этилацетат (25:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 320 мг (88 %) продукта **42а** в виде желтого твердого вещества, т. пл. 157-159⁰C. ¹Н ЯМР: 1.68 (д, 3H, **CH**₃CH, ³J=7.03); 3.40+4.01+4.16+4.47 (м, 1H+1H+1H, C₅H₄Fe); 4.04 (с, 5H, C₅H₅Fe); 4.30-4.56 (m, 2H, CH₂, АБ-система, ³J=15.88); 5.62-5.67 (м, 1H, CH); 7.00-7.74 (м, 9H, C₇H₄N₂ + Ph). ¹³C ЯМР: 18.08, 35.37, 51.41, 66.97, 67.32, 68.86, 68.97, 69.31, 111.81, 119.41, 121.51, 121.84, 127.25, 128.61, 129.04, 133.41, 137.04, 142.96, 152.04. C₂₆H₂₄N₂Fe. Рассчитано (%): C 74.26, H 5.71, N 6.67, Fe 13.33. Найдено (%): C 74.58, H 5.83, N 6.88, Fe 13,61.

2-Бензил-1-(α-фенилферроценилметил)бензимидазол (42б).

Элюент петролейный эфир : этилацетат (25:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 241 мг (97 %) продукта 426 в 164-165[°]C. $^{1}\mathrm{H}$ виде желтого твердого вещества, т. пл. ЯMР: 3.74+3.82+4.13+4.32 (м, 1H+1H+1H+1H, C₅H₄Fe); 3.93 (с, 5H, C₅H₅Fe); 4.06-4.55 (м, 2Н, CH₂, АБ-система, ³J=16.01); 6.64 (с, 1Н, CH); 6.69-7.76 (м, 14Н, $C_7H_4N_2 + Ph + Ph$). ¹³C *MP*: 35.32, 35.91, 59.69, 67.40, 69.01, 69.10, 69.52, 86.25, 113.04, 119.34, 121.66, 122.19, 127.06, 127.37, 128.09, 128.42, 128.75, 128.88, 129.00, 129.22, 134.91, 136.62, 136.94, 138.64, 142.64, 152.92, 153.59. С₃₁Н₂₆N₂Fe. Рассчитано (%): С 74.16, Н 5.39, N 5.81, Fe 11.62. Найдено (%): С 74.82, H 5.64, N 6.92, Fe 11.80.

N-(1-Ферроценилэтил)бензотиазол-2-тион (43а) [90].

Элюент петролейный эфир : этилацетат (25:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 160 мг (65 %) продукта **43a** в виде оранжевого твердого вещества, т. пл. 132-133⁰C. ¹H ЯМР: 1.91 (д, 3H, **CH**₃CH, ³J=6.84); 4.19-4.32 (м, 4H, Fc); 4.26 (с, 5H, Fc); 5.04-5.09 (м, 1H, CH); 7.34 (т, 1H, ³J=8.22, C₇H₄S₂N); 7.47 (т, 1H, ³J=8.22, C₇H₄S₂N); 7.79 (д, 1H, ³J=8.22, C₇H₄S₂N); 7.96 (д, 1H, ³J=8.22, C₇H₄S₂N). ¹³C ЯМР: 21.81, 43.95, 66.61, 68.01, 68.11, 68.19, 68.92, 89.21, 121.03, 121.61, 124.32, 126.03, 135.43, 166.50.

N-(α-Фенилферроценилметил)бензотиазол-2-тион (436) [90].

Элюент петролейный эфир : этилацетат (25:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 180 мг (79 %) продукта **436** в виде желтого твердого вещества, т. пл. 139-140⁰C. ¹H ЯМР: 4.17-4.41 (м, 4H, Fc); 4.26 (c, 5H, Fc); 6.99 (д, 1H, ³J=8.16, C₇H₄S₂N); 7.07 (т, 1H, ³J=8.16, C₇H₄S₂N); 7.20 (т, 1H, ³J=8.16, C₇H₄S₂N); 7.29-7.40 (м, 3H, Ph); 7.47 (д, 1H, ³J=8.16, C₇H₄S₂N). ¹³C ЯМР: 60.14, 67.77, 68.03, 68.53, 69.17, 69.53, 70.19, 115.93, 120.97, 124.28, 125.80, 126.94, 127.59, 127.79, 128.58, 137.51, 140.64, 190.11.

1,3-Дигидро-3-метил-1-(1-ферроценилэтил)-2Н-имидазол-2-тион (44а).

Продукт очищали аналогично продукту **446**. Получали чистый продукт **44а** в виде желтого твердого вещества (161 мг, 58 %), т. пл. 133-136°С (лит. [47]: т. пл. 139-142°С.) ¹Н ЯМР: 1.71 (д, 3H, CH₃-CH); 3.62 (с, 3H, CH₃-N) 4.19-4.31 (м, 4H, Fc); 4.23 (с, 5H, Fc); 5.96 (кв, H, ³J=6.85, CH); 6.45+6.57 (д+д, 2H, ³J=2.3, CH=CH); 7.06 (с, H, CH); 7.29-7.36 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 19.33, 34.85, 52.62, 65.91, 67.81, 68.29, 68.68, 68.92, 69.03, 87.64, 113.84, 117.55. C₁₆H₁₈N₂SFe. Рассчитано (%): C, 58.90; H, 5.52; N, 8.59; S, 9.82; Fe, 17.18. Hайдено (%): C, 58.84; H, 5.52; N, 7.50; S, 8.68; Fe, 17.5. Масс-спектр: 326 (M⁺), 261 (M-C₅H₅⁺), 234, 213 (M-CH₃C₃N₂H₂S⁺ = FcCHCH₃⁺), 187, 169.

1,3-Дигидро-3-метил-1-(α-фенилферроценилметил)-2*H*-имидазол-2тион (44б).

После отгонки растворителя остаток растворяли в минимальном количестве CH₂Cl₂ и флеш-хроматографировали (слой Al₂O₃, 40 мм, петролейный эфир : этилацетат = 8 : 1, затем хлористый метилен). Продукт элюировали хлористым метиленом, после чего растворитель отгоняли в вакууме. Получали чистый продукт **446** в виде желтого твердого вещества (141 мг, 49 %), т. пл. 195-200°C (разл.). ¹Н ЯМР: 3.63 (с, 3H, CH₃); 4.05-4.26 (м, 4H, Fc); 4.16 (с, 5H, Fc); 6.62-6.64 (м, 2H, C**H**=C**H**); 7.06 (с, H, CH); 7.29-7.36 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 46.23, 52.54, 60.00, 67.02, 67.25, 68.29, 68.69, 68.90, 89.20, 127.11, 128.16, 128.64, 140.95, 167.68, 168.55. C₂₁H₂₀N₂SFe. Рассчитано (%): C, 64.95; H, 5.15; N, 7.22; S, 8.25; Fe, 14.43. Найдено (%): C, 64.71; H, 5.13; N, 6.77; S, 7.84; Fe, 14.60. Масс-спектр: 388 (M⁺), 275 (M-CH₃C₃N₂H₂S⁺ = FcCHPh⁺), 234, 169, 153.

5-Фенил-2-(1-ферроценилэтил)тетразол (45а1) [134].

Получали из 200 мг 1-ферроценилэтанола (**10a**). Элюент петролейный эфир : этилацетат (50:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 303 мг (65 %) продукта **45a1** в виде желтого твердого

вещества, т. пл. 83.3°С. ¹Н ЯМР: 2.01 (д, 3H, ³J = 7.01, **CH**₃-CH); 4.12 (с, 5H, C₅H₅Fe); 4.17-4.32 (м, 1H+1H+1H, C₅H₄Fe); 5.94-5.99 (к, 1H, ³J = 6.99, CH₃-**CH**); 7.47-7.53 (м, 3H, Ph); 8.25 (м, 2H, Ph). ¹³C ЯМР: 21.13, 59.97, 66.71, 67.30, 68.21, 68.63, 69.01, 87.60, 126.87, 127.75, 128.95, 130.27, 164.56. C₁₉H₁₈N₄Fe. Рассчитано (%): C 63.69, H 5.03, N 15.64, Fe 15.64. Найдено (%): C 63.39, H 5.09, N 15.72, Fe 15.30.

5-Фенил-1-(1-ферроценилэтил)тетразол (45а2) [134].

Получали из 200 мг спирта фенилферроценилметанола (**106**). Элюент петролейный эфир : этилацетат (8:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 48мг (10 %) продукта **45a2** в виде желтого масла. ¹Н ЯМР: 1.99 (д, 3H, ³J=7.04, **CH**₃-CH); 4.09 (с, 5H, C₅H₅Fe); 4.09-4.19 (м, 1H+1H+1H, C₅H₄Fe); 5.57 (кв, 1H, ³J=7.02, CH₃-CH); 7.58-7.68 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 21.99, 54.43, 66.71, 67.04, 68.01, 68.72, 68.97, 76.75, 77.06, 77.38, 87.57, 129.10, 129.30, 131.21, 163.40.

5-Фенил-2-(α-фенилферроцениметил)тетразол (456) [134].

Элюент петролейный эфир : этилацетат (8:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали 270 мг (75 %) продукта **456** в виде желтых кристаллов, т. пл. 143.5^oC. ¹H ЯМР: 4.02 (с, 5H, C₅H₅Fe); 4.28-4.61 (м, 4H, C₅H₄Fe); 7.06 (с, 1H, **CH**-Ph); 7.29-8.26 (м, 10H, Ph). ¹³C ЯМР: 67.62, 68.08, 68.37, 68.98, 69.02, 85.54, 126.95, 127.56, 127.81, 128.62, 128.91, 130.33, 138.02, 164.82. C₂₄H₂₀N₄Fe. Рассчитано (%): C, 68.57; H, 4.76; N, 13.33; Fe, 13.33. Найдено (%): C, 68.68; H, 4.92; N, 13.40; Fe 13.30.

3-(1-Ферроценилэтил)индол (46а) [58, 47].

Элюент петролейный эфир : этилацетат (8:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 74 мг (32 %) продукта **46a** в виде оранжевого твердого вещества, т. пл. 129^oC. ¹H ЯМР: 1.74 (д, 3H, ³J =

7.15, **CH**₃-CH); 4.10-4.28 (м, 5H, C₅H₄Fe + CH₃-**CH**); 4.18 (с, 5H, C₅H₅Fe); 6.79 (с, 1H, C₈H₆N); 7.13 (т, 1H, ³J = 7.43, C₈H₆N); 7.20 (т, 1H, ³J = 7.43, C₈H₆N); 7.35 (д, 1H, ³J = 7.98, C₈H₆N); 7.69 (д, 1H, ³J = 7.76, C=**CH**-NH); 7.87 (с_{ушир}, 1H, NH). ¹³C ЯМР: 21.76, 30.70, 66.38, 66.72, 67.27, 68.06, 68.52, 94.69, 111.14, 119.12, 119.36, 120.65, 121.80, 123.28, 126.51, 136.32. C₂₀H₁₉NFe. Рассчитано (%): C, 72.95; H, 5.78; N, 4.26; Fe, 17.02. Найдено (%): C, 72.98; H, 5.80; N, 4.25; Fe 17.05.

3-(*α***-**Фенилферроценилметил)индол (466) [36, 53].

Элюент петролейный эфир – этилацетат (8:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали 94 мг (35 %) продукта **466** в виде оранжевых кристаллов, т. пл. 154.3^oC. ¹H ЯМР: 4.02-4.26 (м, 4H, C₅H₄Fe); 4.06 (с, 5H, C₅H₅Fe); 5.38 (с, 1H, **CH**-Ph); 6.85 (с, 1H, **CH**-NH); 6.99-7.43 (м, 9H, Ph); 7.90 (с_{ушир}, 1H, NH). ¹³ЯМР: 43.54, 67.24, 67.47, 68.38, 68.75, 92.49, 111.03, 114.45, 119.28, 119.72, 121.40, 121.88, 122.63, 126.18, 126.70, 128.02, 128.79, 136.43. C₂₅H₂₁NFe. Рассчитано (%): C, 76.73; H, 5.37; N, 3.58; Fe, 14.32. Найдено (%): C, 76.91; H, 5.42; N, 13.40; Fe 14.60.

4.6. α-Ферроценилалкилирование гидрохлоридов эфиров аминокислот

К раствору спирта FcCH(R)OH (150 мг) в ТГФ (10 мл) были добавлены *н*-BuLi (1 экв.), EtOC(O)Cl (1 экв.) и гидрохлорид эфира аминокислоты (3 экв.) с интервалом в 5 минут. Смесь перемешивали 24 часа при 20°С. Степень протекания реакции отслеживали по TCX. Затем в реакционную смесь добавляют 150 мг Al₂O₃ и после отгонки растворителя твердый остаток наносят на хроматографическую колонку (15×150 мм, Al₂O₃). Побочные и целевой продукт элюируют подходящей смесью растворителей.

Метиловый эфир *N*-(α-фенилферроценилметил)глицина (476).

Элюент этилацетат : петролейный эфир (1:20). После отгонки растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали 56 мг (22 %) продукта в виде желтых кристаллов. ¹Н ЯМР: 2.71 (с_{ушир}, 1Н, NH); 3.26-3.47 (АБ-система, 2Н, CH₂, ³J=17.68); 3.78 (с, 3Н, CH₃); 4.13-4.55 (м, 1H+1H+1H+1H, C₅H₄Fe); 4.26 (с, 5H, C₅H₅Fe); 7.25-7.37 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 48.49, 51.81, 61.63, 65.49, 67.12, 67.46, 67.69, 68.52, 68.63, 93.52, 127.33, 127.57, 128.43, 143.13, 173.39.

Изопропиловый эфир *N*-(1-ферроценилэтил)аланина (48а).

Элюент петролейный эфир. Фракции, соответствующие каждому диастереомеру, объединяли и упаривали. Получали 39 мг диастереомера с бо́льшим значением R_f в виде желтого масла и 34 мг диастереомера с меньшим значением R_f в виде желтого масла. Суммарно 73 мг, 32 %.

Диастереомер с бо́льшим значением R_f: ¹H ЯМР: 1.29-1.32 (м, 6H+3H+3H, **CH**₃-CH-**CH**₃ + 2 **CH**₃-CH); 1.98 (с_{ушир}, 1H, NH); 3.43-3.52 (кв+кв, 2H, 2 **CH**-CH₃); 4.12-4.23 (м, 1H+1H+1H+1H, C₅H₄Fe); 4.20 (с, 5H, C₅H₅Fe); 5.08-5.10 (м, 1H, CH₃-**CH**-CH₃). ¹³C ЯМР: 19.81, 21.31, 21.87, 22.01, 50.34, 54.29, 66.08, 66.43, 67.37, 68.01, 68.48, 93.74, 175.65.

Диастереомер с меньшим значением R_f: ¹H ЯМР: 1.22-1.45 (м, 6H+3H+3H, **CH**₃-CH-**CH**₃ + 2 **CH**₃-CH); 1.84 (с_{ушир}, 1H, NH); 3.43-3.59 (кв+кв, 2H, 2 CH-**CH**₃); 4.13-4.23 (м, 1H+1H+1H+1H, C₅H₄Fe); 4.15 (с, 5H, C₅H₅Fe); 5.07-5.14 (м, 1H, CH₃-**CH**-CH₃). ¹³C ЯМР: 19.52, 21.81, 21.98, 22.39, 50.28, 53.95, 65.64, 67.15, 67.69, 67.95, 68.16, 68.50, 92.27, 175.86.

Изопропиловый эфир *N*-(1-фенилферроценил)аланина (48б).

Элюент петролейный эфир. Фракции, соответствующие каждому диастереомеру, объединяли и упаривали. Получали 62 мг диастереомера с бо́льшим значением R_f в виде твердого желтого вещества (т. пл. 51-52°С) и

49 мг диастереомера с меньшим значением R_f в виде твердого желтого вещества (т. пл. 78-79°С). Суммарно 111 мг, 54 %.

Диастереомер с бо́льшим значением R_f: ¹Н ЯМР: 1.29-1.32 (м, 6H, **CH**₃-CH-**CH**₃); 1.35 (д, 3H, ³J=6.88, **CH**₃-CH); 2.58 (с_{ушир}, 1H, NH); 3.10-3.15 (кв, 1H, **CH**-CH₃); 4.07-4.42 (м, 1H+1H+1H+1H, C₅H₄Fe); 4.28 (с, 5H, C₅H₅Fe); 4.47 (с, 1H, **CH**-Ph); 5.15-5.27 (м, 1H, CH₃-**CH**-CH₃); 7.21-7.37 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 19.97, 21.89, 22.11, 52.54, 54.22, 60.61, 67.02, 67.39, 67.52, 67.93, 68.62, 93.94, 127.16, 127.57, 128.30, 143.62, 176.02.

Диастереомер с меньшим значением R_f: ¹H ЯМР: 1.25-1.27 (м, 6H, **CH**₃-CH-**CH**₃); 1.34 (д, 3H, ³J=6.88, **CH**₃-CH); 2.40 (с_{ушир}, 1H, NH); 3.44-3.49 (кв, 1H, **CH**-CH₃); 4.12-4.27 (м, 1H+1H+1H+1H, C₅H₄Fe); 4.12 (с, 5H, C₅H₅Fe); 4.59 (с, 1H, **CH**-Ph); 5.01-5.08 (м, 1H, CH₃-**CH**-CH₃); 7.24-7.41 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 18.50, 21.84, 29.72, 54.03, 59.55, 66.99, 67.17, 67.21, 67.83, 68.03, 68.63, 93.08, 127.22, 127.65, 128.16, 143.61, 175.04.

Изопропиловый эфир *N*-(1-ферроценилэтил)фенилаланина (49а).

Элюент петролейный эфир. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 26 мг (10%) диастереомера с бо́льшим значением R_f в виде желтого масла и 89 мг (33) смеси диастереомеров в виде желтого масла. Диастереомер с бо́льшим значением R_f: ¹Н ЯМР: 1.11 (д, 3Н, ³J=6.2, CH₃-CH-CH₃); 1.24 (д+д, 3H+3H, ³J=6.3, CH₃-CH + CH₃-CH-CH₃); 1.74 (с_{ушир}, 1H, NH); 2.92-3.08 (м, 2H, CH₂-Ph); 3.44-3.48 (кв, 1H, CH-CH₃); 3.67-3.69 (дд. 1H, ³J=6.8, CH-CH₂); 4.10-4.23 (м, 4H, C₅H₄Fe); 4.14 (с, 5H, C₅H₅Fe); 4.98-5.04 (м, 1H, CH₃-CH-CH₃); 7.23-7.32 (м, 5H, Ph). ¹³С ЯМР: 21.38, 21.74, 22.05, 40.33, 50.03, 60.12, 65.98, 66.21, 67.27, 68.04, 68.42, 68.62, 69.64, 126.68, 126.81, 128.29, 129.49, 137.32, 174.34. Смесь диастереомеров ¹Н ЯМР: 1.09-1.41 (м, 18 Н); 1.84 (сушир, 2Н); 2.89-3.09 (м, 8 Н); 3.46-3.70 (м, 8 Н); 4.10-4.14 (м, 18 Н), 4.99-5.05 (м, 2Н); 7.18-7.33 (м, 10 Н).

Изопропиловый эфир *N*-(α-фенилферроценилметил)фенилаланина (49б).

Элюент петролейный эфир. Фракции, соответствующие каждому диастереомеру, объединяли и упаривали. Получали 23 мг диастереомера с бо́льшим значением R_f в виде желтого масла и 97 мг смеси диастереомеров в виде желтого масла. Суммарно 120 мг, 49 %.

Диастереомер с бо́льшим значением R_f: ¹Н ЯМР: 1.20 (д, 3H, ³J=6.24, **CH**₃-CH-CH₃); 1.30 (д, 3H, ³J=6.14, CH₃-CH-**CH**₃); 2.56 (с_{ушир}, 1H, NH); 2.97-3.00 (м, 2H, **CH**₂-Ph); 3.31-3.34 (дд, 1H, **CH**-CH₂); 4.06-4.34 (м, 4 H, C₅H₄Fe); 4.18 (с, 5H, C₅H5Fe); 4.42 (с, 1H, **CH**-Ph); 5.10-5.16 (м, 1H, CH₃-**CH**-CH₃); 7.29-7.23 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 21.86, 22.12, 40.24, 59.43, 60.00, 65.09, 66.84, 67.26, 67.40, 68.03, 68.53, 76.73, 77.05, 77.36, 126.64, 127.07, 127.44, 128.18, 128.26, 129.70, 137.40, 143.47, 174.50.

Смесь диастереомеров: ¹Н ЯМР: 1.08 (д, 3H, ³J=6.24, **CH**₃-CH-CH₃, второй диастереомер); 1.14 (д, 3H, ³J=6.24, **CH**₃-CH-CH₃, диастереомера с меньшим значением R_f); 1.21 (д, 3H, ³J=6.24, **CH**₃-CH-CH₃, диастереомера с бо́льшим значением R_f); 1.29 (д, 3H, ³J=6.14, CH₃-CH-CH₃, диастереомера с бо́льшим значением R_f); 2.56 (с_{ушир}, 1H, NH); 2.96-3.07 (м, 4H, 2 **CH**₂-Ph); 3.33-3.36 (дд, 1H, **CH**-CH₂, диастереомера с бо́льшим значением R_f); 3.66-3.70 (дд, 1H, **CH**-CH₂, диастереомера с меньшим значением R_f); 4.02-4.51 (м, 18H, 2 Fc); 4.45 (с, 1H, **CH**-Ph, диастереомера с бо́льшим значением R_f); 4.51 (с, 1H, **CH**-Ph, диастереомера с меньшим значением R_f); 4.83-4.92 (м, 1H, CH₃-**CH**-CH₃, диастереомера с меньшим значением R_f); 7.19-7.38 (м, 10H, 2Ph). ¹³C ЯМР: 21.63, 21.79, 21.88, 22.14, 39.58, 40.26, 59.44, 60.02, 60.84, 60.95, 65.10, 66.86, 67.11, 67.16, 67.28, 67.42, 67.78, 68.05, 68.10, 68.55, 68.59, 76.77, 77.09, 77.41, 92.96, 94.31, 126.66, 127.09, 127.25, 127.46, 127.86, 128.20, 128.28, 128.41, 129.52, 129.72, 137.42, 137.70, 143.49, 143.66, 173.93, 174.51.

Этиловый эфир *N*-(1-ферроценилэтил)лейцина (50а).

Элюент петролейный эфир. Фракции, соответствующие каждому диастереомеру, объединяют и упаривают. Получали 39 мг диастереомера с бо́льшим значением R_f (петролейный эфир : этилацетат = 8:1) в виде желтого масла, 22 мг смеси диастереомером в виде желтого масла и 6 мг диастереомера с меньшим значением R_f (петролейный эфир : этилацетат = 8:1) в виде желтого масла. Суммарно 67 мг, 28 %.

Диастереомер с R_f = 0.65: ¹Н ЯМР: 0.94 (д, 3H, ³J=6.51, CH₃-CH-CH₃); 0.98 (д, 3H, ³J=6.51, CH₃-CH-CH₃); 1.28 (д, 3H, ³J=6.97, CH₃-CH); 1.33 (т, 3H, ³J=7.09, CH₃-CH₂-O); 1.45-1.52 (м, 2H, CH-CH₂-CH); 1.76-1.91 (м, 1H, CH₃-CH-CH₃); 3.43-3.46 (м, 1H+1H, NH-CH-CH₂ + CH-CH₃); 4.10-4.25 (м, 4H + 2H, C₅H₄Fe + O-CH₂-CH₃); 4.20 (c, 5H, C₅H₅Fe). ¹³C ЯМР: 14.44, 21.41, 22.45. 22.73, 24.95, 43.42, 50.30, 57.35, 60.43, 66.14, 66.26, 67.25, 67.31, 68.46, 68.60, 68.62, 94.17, 176.35.

Диастереомер с R_f= 0.55: ¹Н ЯМР: 0.79 (д, 3H, ³J=6.51, **CH**₃-CH-CH₃); 0.89 (д, 3H, ³J=6.51, CH₃-CH-**CH**₃); 1.32 (т, 3H, ³J=7.09, **CH**₃-CH₂); 1.39-1.41 (дд, 2H, CH-**CH**₂-CH); 1.43 (д, 3H, ³J=6.97, **CH**₃-CH); 1.64-1.70 (м, 1H, CH₃-**CH**-CH₃); 3.38-3.40 (дд, 1H, ³J=7.16, NH-**CH**-CH₂); 3.51 (кв, 1H, ³J=6.50, **CH**-CH₃); 4.11-4.24 (м, 4H + 2H, C₅H₄Fe + O-**CH**₂-CH₃); 4.15 (с, 5H, C₅H₅Fe). ¹³C ЯМР: 14.37, 22.19, 22.45, 22.75, 24.83, 43.19, 50.78, 57.19, 60.48, 65.57, 67.05, 67.61, 68.23, 68.45, 176.62

Этиловый эфир *N*-(*α*-фенилферроценилметил)лейцина (50б).

Элюент петролейный эфир. Фракции, соответствующие каждому диастереомеру объединяют и упаривают. Получали 39 мг диастереомера с бо́льшим значением R_f в виде желтого масла и 27 мг диастереомера с меньшим значением R_f в виде желтого масла. Суммарно 66 мг, 30 %.

Диастереомер с бо́льшим значением R_f: ¹Н ЯМР: 0.75 (д, 3H, ³J=6.63, **CH**₃-CH-CH₃); 0.92 (д, 3H, ³J=6.80, **CH**₃-CH-CH₃); 1.35 (т, 3H, ³J=7.06, **CH**₃-CH₂); 1.40-1.55 (м, 2H, CH-**CH**₂-CH); 1.90-1.97 (м, 1H, CH₃-**CH**-CH₃); 2.45

(с_{ушир}, 1H, NH), 3.06-3.09 (дд, 1H, ³J=9.04, NH-CH-CH₂); 4.06-4.11 (м, 3H, C₅H₄Fe); 4.25-4.30 (м, 5H+2H, C₅H₅Fe + O-CH₂-CH₃); 4.41 (с_{ушир}, 1H+1H, CH-Ph + C₅H₄Fe); 7.20-7.23 (т, 1H, ³J=7.15, Ph); 7.27-7.29 (т, 2H, ³J=7.50, Ph); 7.35 (д, 2H, ³J=7.15, Ph). ¹³C ЯМР: 14.51, 21.90, 23.22, 24.74, 43.48, 57.04, 60.43, 65.32, 66.96, 67.31, 67.53, 68.61, 94.10, 127.17, 127.68, 128.22, 143.59, 176.59.

Диастереомер с меньшим значением R_f: ¹Н ЯМР: 0.92 (д, 3H, ³J=1.86, **CH**₃-CH-CH₃); 0.93 (д, 3H, ³J=1.89, **CH**₃-CH-CH₃); 1.23 (т, 3H, ³J=7.12, **CH**₃-CH₂); 1.52-1.56 (м, 2H, CH-**CH**₂-CH); 1.76-1.83 (м, 1H, CH₃-**CH**-CH₃); 2.19 (с_{ушир}, 1H, NH), 3.42-3.45 (дд, 1H, ³J=7.17, NH-**CH**-CH₂); 4.02-4.07 (м, 2H+5H, O-**CH**₂-CH₃ + C₅H₅Fe + C₅H₄Fe); 4.09-4.22 (м, 4H, C₅H₄Fe); 4.53 (с, 1H, **CH**-Ph); 7.24-7.40 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 14.23, 22.63, 22.74, 24.93, 42.78, 57.95, 60.40, 61.07, 66.89, 67.00, 67.60, 67.93, 68.62, 92.67, 127.19, 127.81, 128.09, 144.17, 175.81.

Метиловый эфир *N*-(1-ферроценилэтил)серина (51а).

Смесью растворителей петролейный эфир : этилацетат (8:1) элюировали продукты побочных реакций, а целевой продукт – смесью петролейный эфир : этилацетат (2:1). Фракции, соответствующие каждому диастереомеру объединяли и упаривали. Получали первый диастереомер (R_f = 0.18) в виде желтого масла, смесь диастереомеров 0.093г (43%) в виде желтого масла, второй диастереомер ($R_f = 0.15$) в виде желтого масла. Для измерения R_f хроматографическую пластину проявляют трижды в системе петролейный эфир : этилацетат (8:1) с добавлением нескольких капель смеси растворителей метанол : 25% водный раствор аммиака (15:1)).

Диастереомер с R_f = 0.18: ¹Н ЯМР: 1.35 (д, 3H, ³J = 6.49, **CH**₃-CH); 3.54-3.58 (м, 1H+2H, **CH**-CH₃+CH-**CH**₂-OH); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 3.76-3.79 (м, 1H, NH-**CH**-CH₂); 4.14-4.17 (м, 4H, C₅H₄Fe); 4.21 (с, 5H, C₅H₅Fe).¹³C ЯМР: 22.08, 50.92, 52.23, 60.20, 62.81, 65.84, 66.50, 67.43, 67.61, 68.52, 68.55, 93.07, 173.83.

Диастереомер с R_f = 0.15: ¹Н ЯМР: 1.45 (д, 3H, ³J = 6.53, **CH**₃-CH); 3.49-3.69 (м, 2H, CH-**CH**₂-OH); 3.55-3.57 (м, 1H, NH-**CH**-CH₂); 3.63-3.66 (м, 1H, CH-CH₃); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 4.11-4.21 (м, 4H, C₅H₄Fe); 4.17 (с, 5H, C₅H₅Fe). ¹³С ЯМР: 21.60, 50.74, 52.29, 59.54, 62.74, 65.68, 67.42, 67.80, 68.02, 68.53, 92.11, 174.19.

Метиловый эфир *N*-(1-ферроценилэтил)тирозина (52а).

Смесью растворителей петролейный эфир : этилацетат (30:1) элюировали продукты побочных реакций, а целевой продукт – смесью петролейный эфир : этилацетат (8:1). Получали 125 мг (47 %) смеси диастереомеров виде желтого масла. ¹Н ЯМР: 1.28 (д, 3H, ³J=6.45, **CH**₃-CH); 1.42 (д, 3H, ³J=6.45, **CH**₃-CH); 2.82-3.01 (м, 4H, **CH**₂-CH); 3.47-3.54 (м, 3H + 3H, ³J=6.54, 2 CH₃-**CH**); 3.64 (с, 3H, OCH₃); 3.67 (с, 3H, OCH₃); 3.66-3.71 (м, H + H, 2 NH-**CH**-CH₂); 4.05-4.22 (м, 4H + 4H, C₅H₄Fe + C₅H₄Fe); 4.08 (с, 5H, C₅H₅Fe); 4.12 (с, 5H, C₅H₅Fe); 6.68-7.02 (м, 8H, C₆H₄). ¹³C ЯМР: 21.10, 22.01, 28.71, 38.73, 39.15, 50.53, 50.94, 51.72, 51.91, 60.28, 65.72, 66.27, 66.41, 67.35, 67.42, 67.52, 67.87, 68.24, 68.55, 91.34, 93.18, 115.65, 115.71, 127.89, 128.04, 130.22, 130.36, 155.19, 175.36, 175.51.

Метиловый эфир *N*-(1-ферроценилэтил)лейцина (53а).

растворителей петролейный эфир : этилацетат (30:1) Смесью элюировали продукты побочных реакций, а целевой продукт – смесью петролейный эфир : этилацетат (8:1). Получали 26 мг (11 %) смеси диастереомеров в виде желтого масла. ¹Н ЯМР: 0.78 (д, 3H, ${}^{3}J = 6.75$, CH₃-CH-CH₃); 0.88 (μ , 3H, ³J = 6.75, CH₃-CH-CH₃); 0.93 (μ , 3H, ³J = 6.75, CH₃-CH-**CH**₃); 0.96 (π , 3H, ³J = 6.75, **CH**₃-CH-**CH**₃); 1.27 (π , 3H, ³J = 6.75, **CH**₃-CH); 1.39-1.51 (м, 2H+2H, CH-CH₂-CH); 1.44 (д, 3H, ³J = 6.75, CH₃-CH); 1.63-1.81 1H+1H, $CH_3-CH-CH_3$; 1.74 (c_{vulue} , 1H+1H, NH); 3.38-3.53 (M, (M, 1H+1H+1H+1H, NH-CH-CH₂ + CH₃-CH-NH); 3.74 (c, 3H+3H, OCH₃); 4.10-4.23 (м, 8H, C₅H₄Fe); 4.15 (с, 5H, C₅H₅Fe); 4.20 (с, 5H, C₅H₅Fe). ¹³С ЯМР: 21.47, 22.13, 22.36, 22.38, 22.74, 24.82, 24.94, 30.93, 43.18, 43.42, 50.39, 50.83, 51.52,

51.65, 57.10, 57.29, 65.54, 66.10, 66.26, 67.07, 67.21, 67.33, 67.63, 68.26, 68.46, 92.38, 94.10, 176.83, 177.05.

4.7. α-Ферроценилалкилирование S-нуклеофилов.

К раствору спирта FcCH(R)OH (150 мг) в ТГФ (10 мл) были добавлены *н*-BuLi (1 экв.), EtOC(O)Cl (1 экв.) и нуклеофильный реагент NuH (3 экв.) с интервалом в 5 минут. Смесь перемешивали 24 часа при 20°С. Степень протекания реакции отслеживали по ТСХ. Затем реакционную смесь выливали в воду (или добавляли 0.1 М раствор NaOH для соединений 54a, б и для 58а,б), экстрагировали эфиром (2×15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, затем растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и добавляли 150-200 мг Al₂O₃ (для хроматографии, III степени активности по Брокману), после чего растворитель отгоняли в вакууме. Твердый остаток наносили на слой Al₂O₃ в хроматографической (15×150 колонке MM) И элюировали смесью растворителей петролейный эфир – этилацетат в подходящем соотношении.

2-[(1-Ферроценилэтил)тио]хинолин (54а).

Элюент этилацетат : петролейный эфир (1:35). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. После отгонки растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали 95 мг (39 %) продукта в виде оранжевых кристаллов, т. пл. 142-143°С. ¹Н ЯМР: 1.94 (д, 3H, **CH**₃CH, ³J=6.85); 4.18-4.42 (м, 4H, Fc); 4.32 (с, 5H, Fc); 5.31-5.38 (м, 1H, CH); 7.21-8.12 (м, 6H, C₉H₆N). ¹³С ЯМР: 21.41, 38.57, 66.56, 67.70, 67.88, 67.96, 68.81, 121.16, 125.21, 126.00, 127.68, 128.05, 129.61, 135.31, 148.36, 159.61. C₂₁H₁₉SNFe. Рассчитано (%): С, 67.56; H, 5.09; N, 3.75; S, 8.58; Fe 15.01. Найдено (%): С, 67.59; H, 5.13; N, 3.81; S, 8.63; Fe, 15.05.

2-[(α-Фенилферроценилметил)тио]хинолин (54б).

Элюент этилацетат : петролейный эфир (1:35). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. После отгонки растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали 145 мг (63 %) продукта в виде оранжевых кристаллов, т. пл. 110°С. ¹Н ЯМР: 4.25-4.35 (м, 4H, Fc); 4.26 (c, 5H, Fc); 6.55 (c, 1H, CH); 7.20-8.13 (м, 5H+6H, Ph+C₉H₆N). ¹³С ЯМР: 47.84, 67.87, 68.05, 68.80, 69.03, 89.89, 120.79, 125.25, 126.06, 127.00, 127.62, 127.99, 128.03, 128.57, 129.61, 135.43, 142.93, 148.18, 158.69. C₂₆H₂₁SNFe. Рассчитано (%): C, 71.72; H, 4.83; N, 3.22; S, 7.36; Fe, 12.87. Найдено (%): C, 71.78; H, 4.88; N, 3.27; S, 7.39; Fe, 12.89.

S-(1-Ферроценилэтил)тиомочевина (55а).

После отгонки растворителя твердый остаток флэшхроматографировали на колонке Al₂O₃. Смесью этилацетат : петролейный эфир (1:8) элюировали продукты побочных реакций, а этилацетатом продукт. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 77 мг (42 %) продукта в виде оранжевого масла. ¹Н ЯМР: 1.54 (д, 3H, CH₃, ³J=6.67); 4.17-4.22 (м, 10H, Fc + CH); 6.11 (с_{ушир}, 2H, NH₂); 6.77 (с_{ушир}, 1H, NH). ¹³C ЯМР: 181.64, 68.76, 68.59, 68.33, 68.01, 67.26, 65.91, 20.61.

S-(α-Фенилферроценилметил)тиомочевина (55б).

После отгонки растворителя твердый остаток флэшхроматографировали на колонке Al_2O_3 . Смесью этилацетат : петролейный эфир (1:8) элюировали продукты побочных реакций, а затем этилацетатом продукт. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 209 мг (58 %) продукта в виде оранжевого масла. ¹Н ЯМР: 3.99 (с, 1Н, СН); 3.99-4.25 (м, 5H, Fc + CH); 4.24 (с, 5H, Fc); 5.24 (с, 1H, NH); 5.88 (с, 2H, NH₂); 7.33-7.39 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 58.01, 67.04, 67.20, 68.43, 68.88, 69.01, 126.70, 128.24, 129.07, 154.77.

N-бензоил-*N*'-(*α*-фенилферроценилметил)тиомочевина (56б).

К раствору *N*-(*а*-фенилферроценилметил)тиомочевины 556 (209 мг, 0.6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавили мелко растертый K₂CO₃ (206 мг, 1.5 ммоль) и хлористый бензоил (0.069 мл, 0.6 ммоль). Смесь перемешивали 24 часа при 20°С. Степень протекания реакции отслеживали по TCX. Затем реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, затем растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и добавляли 150-200 мг Al₂O₃ (для хроматографии, III степени активности по Брокману), после чего растворитель отгоняли в вакууме. Твердый остаток наносили на слой Al₂O₃ в хроматографической колонке (15×150 мм). Смесью растворителей петролейный эфир : этилацетат (30:1) продукт. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 74 мг (27%) продукта в виде твердого оранжевого вещества, т. пл. 125-126⁰С.

¹Н ЯМР: 4.07-4.23 (м, 4H, Fc); 4.29 (с, 5H, Fc); 6.41 (д, 1H, CH, ³J=8.1); 7.37-7.94 (м, 10H, 2Ph); 9.11 (с, 1H, NH); 11.64 (душир, 1H, NH). ¹³С ЯМР: 1.05, 58.75, 66.85, 67.05, 68.22, 68.29, 69.02, 76.75, 77.07, 77.39, 89.52, 127.27, 127.55, 127.60, 128.43, 129.22, 131.76, 133.68, 140.51, 166.85, 178.53.

N,*N*-Диэтил-*S*-(1-ферроценилэтил)дитиокарбамат (57а).

Элюент петролейный эфир. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. После отгонки растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали 158 мг (67 %) продукта в виде оранжевых кристаллов, т. пл. 70-72°С. ¹Н ЯМР: 1.25-1.32 (м, 6Н, 2**CH**₃CH₂); 1.82 (д, 3H, **CH**₃CH, ³J=6.83); 3.67-3.73 (м, 2H, **CH**₂CH₃); 4.03-4.06 (м, 2H, **CH**₂CH₃); 4.18-4.34 (м, 4H, Fc); 4.21 (с, 5H, Fc). ¹³C ЯМР: 11.71, 12.49, 21.48, 46.62, 47.23, 49.25, 66.73, 67.73, 68.14, 68.24, 68.86, 89.53, 195.10.

С₁₇Н₂₃S₂NFe. Рассчитано (%): С, 56.51; Н, 6.37; N, 3.88; S, 17.73; Fe, 15.51. Найдено (%): С, 56.51; Н, 6.36; N, 3.94; S, 17.77; Fe 15.51.

N,*N*-Диэтил-*S*-(*α*-фенилферроценилметил)дитиокарбамат (576).

Элюент петролейный эфир. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 132 мг (61 %) продукта в виде краснооранжевого масла. ¹Н ЯМР: 1.29-1.30 (м, 6Н, 2**CH**₃CH₂); 3.71-3.81 (м, 2H, **CH**₂CH₃); 4.02-4.10 (м, 2H, **CH**₂CH₃); 4.14-4.29 (м, 4H, Fc); 4.16 (с, 5H, Fc); 6.46 (с, 1H, CH); 7.28-7.59 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР: 11.72, 12.73, 46.67, 49.67, 56.17, 68.02, 68.16, 68.35, 68.79, 69.10, 127.12, 128.08, 128.84, 142.33, 194.20. С₂₂H₂₅S₂NFe. Рассчитано (%): C, 62.41; H, 5.91; N, 3.31; S, 15.13; Fe, 13.24. Найдено (%): C, 62.46; H, 5.94; N, 3.35; S, 15.16; Fe, 13.28.

9-[(1-Ферроценилэтил)тио]-мета-карборан (58а).

Получали из 200 мг 1-ферроценилэтанола (**10a**). Элюент петролейный эфир : этилацетат (50:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 245 мг (73 %) продукта в виде твердого вещества желтого цвета, т. пл. 149-150⁰C. ¹H ЯМР: 1.73 (д, 3H, ³J=6.8, CH₃); 1.70-3.48 (м, 10H, Кб); 3.00 (с, 2H, Кб-CH); 3.80 (кв, 1H, **CH**-CH₃); 4.13-4.27 (м, 4H, Fc); 4.20 (с, 5H, Fc). ¹³C ЯМР: 24.33, 41.59, 53.93, 66.67, 67.39, 67.48, 67.60, 68.63, 68.67. C₁₄H₂₄B₁₀SFe. Рассчитано (%): C, 43.30; H, 6.19; B, 27.86; S, 8.27; Fe, 14.39. Найдено (%): C, 42.90; H, 6.29; B, 28.07; S, 8.45; Fe, 14.42.

9-[(α-Фенилферроценилметил)тио]-*мета*-карборан (58б).

Получали из 200 мг фенилферроценилметанола (**106**). Элюент петролейный эфир : этилацетат (50:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Получали 253 мг (82 %) продукта в виде твердого вещества оранжевого цвета, т. пл. 115-116⁰C. ¹H ЯМР: 1.40-3.40 (м, 10H, Кб); 2.8c (c, 2H, Кб-CH); 4.10-4.13 (м, 4H, Fc); 4.13 (c, 5H, Fc). ¹³C ЯМР: 50.80, 53.87, 67.48, 67.56, 67.75, 68.20, 68.94, 126.71, 127.79, 128.83, 143.82.

С₁₉Н₂₆В₁₀SFe. Рассчитано (%): С, 50.66; Н, 5.78; В, 24.02; S, 7.13; Fe, 12.41. Найдено (%): С, 49.90; Н, 5.82; В, 24.18; S, 7.24; Fe, 12.44.

4.8. Ростстимулирующая и антидотная по отношению к гербицидам активности некоторых ферроценилалкилазолов.

Исследование рострегулирующей и сейферной (антидотной) активности синтезированных химических соединений проводили на семенах кукурузы сорта Краснодарская 12 с использованием препарата Зингер, СП (60% метсульфурон-метил) в качестве гербицида.

10 мг испытуемого соединения помещали в пробирку и добавляли 10 мл дистиллированной воды или 75% этанола. Из полученного раствора отбирали нужное количество раствора в дозах 0.5 г/т, 1 г/т и 10 г/т семян. Полученные растворы химических веществ вносили в круглодонные колбы, содержащие по 15 г предварительно взвешенных семян кукурузы. Для смачивания 15 г семян кукурузы использовали по 1 мл соответствующего раствора. Содержимое колбы встряхивали вручную до полного поглощения жидкости семенами в течение 15-20 мин. После этого обработанные таким образом семена высыпали в чашки Петри и оставляли на 3 суток при комнатной температуре в открытом виде.

Семена проращивали в чашках Петри с вложенными в них круглыми фильтрами соответствующего размера из фильтровальной бумаги. В чашку помещали по 15 шт. семян кукурузы, обработанных растворами испытуемых веществ в дозах, указанных выше. В отдельные чашки Петри помещали по 15 шт. семян кукурузы для проведения экспериментов по водному контролю (К_{водн}) и контролю с гербицидом (К_{герб}). В чашки Петри с опытными вариантами без гербицида и водным контролем (К_{водн}) добавляли по 4 мл дистиллированной воды, а в чашки Петри с остальными вариантами и гербицидным контролем (К_{герб}) – по 4 мл раствора гербицида. В качестве

гербицида использовали препарат Зингер, СП (60% метсульфурон-метил) в дозах 2.5 г/т и 5 г/т. Каждый эксперимент проводили в трех повторностях.

Чашки Петри с обработанными таким образом семенами помещали на 7 суток в термостат при температуре 25°С. Ежедневно семена проветривали, открывая чашки на 25-30 мин., и по мере необходимости добавляли по 1-2 мл дистиллированной воды, чтобы не допустить высыхания семян. Через 7 суток производили подсчет длины ростков и корешков семян кукурузы в каждой чашке. Снижение длины ростков и корешков семян кукурузы (в процентах) рассчитывали по формуле: В (%) = 100 – (A×100/K), где: *В* – снижение длины ростков и корешков семян относительно контроля ($K_{водн}$), *А* – длина ростков и корешков семян в опытном варианте, *К* – длина ростков и корешков семян в контрольном варианте.

5. Выводы

- (α-Ферроценилалкил)карбонаты могут быть с количественным выходом генерированы *in situ* из легко доступных α-ферроценилкарбинолов при последовательном действии *н*-бутиллития и хлорформиатов. Эти карбонаты представляют собой довольно лабильные соединения, что позволяет использовать их в качестве α-ферроценилалкилирующих реагентов.
- Самопроизвольный распад (α-ферроценилалкил)карбонатов происходит по гетеролитическому механизму в нейтральных условиях и приводит к генерации α-ферроценилалкильного карбокатиона, который при наличии в смеси подходящего С-, О-, N- или S-нуклеофила способен его алкилировать.
- В синтетических целях для проведения реакций αферроценилалкилирования оптимальным является использование ферроценсодержащих этилкарбонатов FcCH(R)OCOOEt.
- 4. Разложение (α-ферроценилалкил)карбонатов в присутствии нуклеофилов или предшественников нуклеофилов с относительно высокой кислотностью позволяет осуществлять α-ферроценилалкилирование СН-кислот, спиртов, фенолов, алифатических и ароматических аминов, 5- и 6-членных азотсодержащих гетероциклических соединений, эфиров аминокислот и других типов соединений в нейтральных условиях и получать продукты формального нуклеофильного замещения гидроксильной группы α-ферроценилкарбинолов на нуклеофил с выходами от удовлетворительных до почти количественных.
- Использование (α-ферроценилалкил)карбонатов позволяет в нейтральных условиях осуществлять α-ферроценилалкилирование высокоосновных азолов, которые не могут быть проалкилированы в кислой среде, поскольку подвергаются протонированию. α-Ферроценилалкилирование меркаптоазолов приводит к образованию продуктов N-алкилирования.

- 6. Реакции *α*-ферроценилалкилирования карбонатами сопровождаются побочными процессами, протекание которых может быть минимизировано.
- 7. Некоторые из синтезированных в работе (α-ферроценилалкил)азолов проявляют свойства стимуляторов роста кукурузы, гербицидов или антидотов гербицида метсульфурон-метила, относящегося к классу сульфонилмочевин.

6. Список литературы.

- Боев В. И., Снегур Л. В., Бабин В. Н., Некрасов Ю. С. Металлоценилалкилирование // Успехи химии. – 1997. – Т.66. – С. 677 – 699.
- Перевалова Э. Г., Решетова М. Д., Грандберг К. И. Методы элементоорганической химии. Ферроцен // М. : Наука. – 1983. – 544 с.
- Watts W. E. Ferrocenylcarbocations and related species // J. Organomet. Chem. Libr. – 1979. – № 7. – P. 399 – 459.
- Koridze A. A., Astakhova N. M., Petrovskii P. V. ⁵⁷Fe NMR Chemical shifts and ⁵⁷Fe, ¹³C coupling constants in α-ferrocenyl carbocations. Direct metal participation in the stabilization of metallocenyl carbocations // J. Organomet. Chem. – 1983. – V. 254. № 3. – P. 345 – 360.
- Gleiter R., Bleiholder C., Rominger F. α-Metallocenylmethylium Ions and Isoelectronic Fulvene Complexes of d⁶ to d⁹ Metals. Structural Considerations // Organometallics. – 2007. – V.26. № 20. – P. 4850 – 4859.
- Beckwiht A. L. J., Vickerry G. G. Displacement of the hydroxy-group from ferrocenylmethanol by amines // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1975. - № 18. – P. 1818 – 1821.
- Rocket B. W., Marr G. Ferrocene: Annual survey covering the year 1989 // J. Organomet. Chem. – 1991. – V.416. № 2. – P. 327 – 398.
- Перевалова Э. Г., Устынюк Ю. А., Несмеянов А. Н. О реакционной способности соединений, содержащих ферроценилметильную группу: 1. Гидролитическое расщепление четвертичных аммониевых солей // Изв. АН СССР ОХН 1963. № 6. С. 1036 1045.
- Боев В. И. Ферроценилалкилирование и некоторые превращения продуктов реакции // ЖОХ. – 1978. – Т. 48. №7. – С. 1594.
- Adam M. J., Hill L. D. Synthesis of sugar-organometallic conjugales: ferrocenyl monosaccharide derivatives // Can. J. Chem. – 1980. – V.58. № 12. – P. 1188 – 1197.

- Chen S.-C. The syntheses and mass spectra of some N-substituted ferrocenylmethyl adenines // J. Organomet. Chem. 1980. V. 202. № 2. P. 183 189.
- Oda N., Ueda T., Ito I. Synthesis of Organometallic Complexes. II. Reaction of (Ferrocenylmethyl) trimethylammonium Iodide with Thiol-Type Nucleophiles // Chem. Pharm. Bull. – 1979. – V. 27. № 11. – P. 2853 – 2857.
- 13. Bian Z., Li B., Wen G., Wu S. Huaxue Shiju. 1993. V. 73. P. 15.
- Ndlovu S. N. P., Ibrahim H., Bala M. D. Sterically Hindered N-Heterocyclic Salts Utilized as Antimicrobial Agents // J. Heterocycl. Chem. – 2017. – V. 54. – P. 3646 – 3655.
- Tonelli M., Gabriele E., Piazza F., Basilico N., Parapini S., Tasso B., Loddo R., Sparatore F., Sparatore A. Benzimidazole derivatives endowed with potent antileishmanial activity // J. Enzym. Inhib. Med. Chem. 2018. V. 33. № 1. P. 210 226.
- Wambang N., Schifano-Faux N., Aillerie A., Baldeyrou B., Jacquet C., Bal-Mahieu Ch., Bousquet T., Pellegrini S., Ndifon P. T., Meignan S., Goossens J.-F., Lansiaux A., Pelinski L. Synthesis and biological activity of ferrocenyl indeno[1,2-c]isoquinolines as topoisomerase II inhibitors // Bioorg. Med. Chem. – 2016. – V. 24. №4. – P. 651 – 660.
- Zhuo J.-B., Zhu X.-X., Lin C.-X., Bai Sh., Xie L.-L., Yuan Y.-F. Design, synthesis and anion recognition of ferrocene-based benzimidazolium receptors // J. Organomet. Chem. 2014. V. 770. P. 85 93.
- Gharib B., Hirsch A. Synthesis and Characterization of New Ferrocene-Containing Ionic Liquids // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – V. 19. – P. 4123 – 4136.
- 19. Миронов В. А., Решетова М. Д., Воронова Н. И. // ЖОХ. 1979. Т. 49. С. 2521.
- 20. Боев В. И. Бетаин диметил-3-сульфопропил(ферроценилметил)аммония
 новый ферроценилметилирующий реагент // ЖОХ. 1991. Т.61. № 1.
 С. 1174 1178.

- Твердохдебов В. П., Целинский И. В., Гидаспов Б. В., Васильева Н. Ю. Синтез азидоалкилферроценов // ЖОрХ. – 1978. – Т.14. № 6. – С. 1320 – 1323.
- Боев В. И., Домбровский А. В. α-Ферроценилалкилирование метод получения ониевых соединений, некоторые превращения продуктов реакции // ЖОХ. – 1984. – Т. 54. № 3. – С. 1192 – 1197.
- 23. Несмеянов А. Н., Перевалова Э. Г., Устынюк Ю. А., Устынюк Л. А. О реакционной способности соединений, содержащих ферроценилметильную группу: 6. Пространственные эффекты в реакциях алкилирования четвертичными аммониевыми солями // Изв. АН СССР ОХН 1963. № 11. С. 1977 1985.
- 24. Dixneuf P., Dabard R., Metallocenes. III. Synthesis and properties of ferrocene amine derivatives. Reaction of N,N,N',N'-tetramethyldiaminomethane with ammoniomethylferrocenes, ferrocenylcarbinols, and 1-ferrocenyl ethylenes // Bull. Soc. Chim. Fr. 1972. V.7. P. 2838 2847.
- 25. Soradova Z., Mazikova J., Meciarova M., Sebesta R. Stereoselective domino conjugate addition of Grignard reagents to lactones followed by reaction with activated alkenes catalyzed by ferrocenyl carbene ligands // Tetrahedron: Asymmetry. 2015. V. 26. № 5-6. P. 271 275.
- 26. Zirakzadeh A., Schuecker R., Weissensteiner W. Synthesis of chiral, non-racemic ferrocene derivatives by ortho-metallation and partial reductive removal of ortho-directing amino groups // Tetrahedron: Asymmetry. 2010. –V. 21. № 11-12. P. 1494 1502.
- Хрущева Н. С., Шахова О. В., Соколов В. И. Твердофазное взаимодействие триметиламмониоалкилферроценов с первичными аминами // Изв. АН Сер. Хим. – 2003. – V. 10. Р. 2033 – 2035.
- Benkeser R. A., Fitzgerald W. P. Jr. α-Haloferrocenes the synthesis of ferrocenenylacetylene // J. Org. Chem. – 1961. – V. 26. – P. 4179 – 4180.

- Kaluz S., Toma S. Synthesis and reactivity of methyl ester of 1'-(chloromethyl)ferrocenecarboxylic acid // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1987. – V. 52. – P. 2717 – 2721.
- Kaluz S., Toma S. Preparation of 1'- and 2-substituted ferrocenylalanine derivatives // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1988. – V. 53. – P. 638 – 642.
- Твердохлебов В. П., Целинский И. В., Васильева Н. Ю. Производные ферроцена с полиазотистыми гетероциклами в боковой цепи // ЖОрХ. – 1978. – Т. 14. № 4. – С. 1056 – 1059.
- Твердохлебов В. П., Целинский И. В., Васильева Н. Ю., Поляков Б. В., Фролова Г. М. Алкилирование анионов замещенных тетразолов и 1,2,4триазолов производными ферроцена // ЖОрХ. – 1980. – Т. 16. № 1. – С. 218 – 222.
- Misterkiewicz B. A simple synthesis and purification of 1-ferrocenylalkyl alcohols // J. Organomet. Chem. 1982. V.224. P. 43 47.
- Lindsay J. K., Hauser C. R. Aminomethylation of ferrocene to form N,Ndimethylaminomethylferrocene and its conversion to the corresponding alcohol and aldehyde // J. Org. Chem. 1957. – V. 22. – P. 355 – 358.
- Oparina L. A., Artem'ev A. V., Vysotskaya O. V., Tarasova O. A., Shagun V. A., Bagryanskaya I. Yu., Trofimov B. A. Unexpected acid-catalyzed ferrocenylmethylation of diverse nucleophiles with viniloxymethylferrocene // Tetrahedron. 2016. V. 72. P. 4414 4422.
- 36. Jiang R., Chu X-Q., Pu X-P., Wu B., Ji Sh-J. Direct C-O bond activation mediated by AcOH: a new metal-free way for functionalization of ferrocene alcohols // Aust. J. Chem. – 2011. – V. 64. – P. 1530 – 1537.
- Снегур Л. В., Сименел А. А., Родионов А. Н., Боев В. И. Ферроценмодификация органических соединений для медицинского применения // Изв. АН. Сер. Хим. – 2014. – №1. – С. 26 – 36.
- Боев В. И., Домбровский А. В. С, N, S ферроценилалкилирование в двухфазных системах // ЖОХ. – 1984. – Т. 54. – С. 1863 – 1873.

- Снегур Л. В., Боев В. И., Бабин В. Н., Москаленко А. И., Некрасов Ю. С. *α*-Ферроценилалкилирование некоторых биологически активных соединений // ЖОрХ. – 2002. – Т. 38. № 7. – С. 1118 – 1120.
- Snegur L. V., Simenel A. A., Nekrasov Yu. S., Morozova E. A., Starikova Z. A., Peregudova S. M., Kuzmenko Yu. V., Babin V. N., Ostrovskaya L. A, Bluchterova N. V., Fomina M. M. Synthesis, structure and redox potentials of biologically active ferrocenylalkyl azoles // J. Organomet. Chem. 2004. V.689. P. 2473 2479.
- Snegur L. V., Boev V. I., Nekrasov Yu. S., Ilyin M. M., Davankov V. A., Starikova Z. A., Yanovsky A. I., Kolomiets A. F., Babin V. N. Synthesis and structure of biologically active ferrocenylalkyl polyfluorobenzimidazoles // J. Organomet. Chem. – 1999. – V. 580. – P. 26 – 35.
- 42. Snegur L. V., Nekrasov Yu. S., Sergeeva N. S., Zhilina Zh. V., Gumenyuk V. V., Starikova Z. A., Simenel A. A., Morozova N. B., Sviridova I. K., Babin V. N. Ferrocenylalkyl azoles: bioactivity, synthesis, structure // Appl. Organomet. Chem. 2008. V. 22. P. 139 147.
- Сименел А. А., Кузьменко Ю. В.. Ильин М. М., Гуменюк В. В., Снегур Л. В., Некрасов Ю. С. Синтез и свойства оптически активных ферроценил(этил)индазолов // Изв. АН. Сер. Хим. 2004. Т. 53. № 4. С. 901 903.
- 44. Боев В. И. : дис. д-ра. хим. наук. С.-Пб. Технолог. ин-т. 1993.
- 45. Снегур Л. В. : дис. канд. хим. наук. М. ИНЭОС РАН. 1993.
- 46. Ren D., Xu L., Wang L., Li Sh.-Sh. Catalytic Formal Benzylic C–H Bond Functionalization of 2,5-Dialkylfuran Derivatives with Ferrocenyl Alcohols as Alkylation Reagents // Org. Lett. – 2019. – V.21. – P. 627 – 631.
- 47. Cozzi P. G., Zoli L. A Rational Approach towards the Nucleophilic Substitutions of Alcohols "on Water" // Angew. Chem. 2008. V. 120. P. 4230 4234.
- Cozzi P. G., Zoli L., Nucleophilic substitution of ferrocenyl alcohols 'on water' // Green Chem. 2007. V. 9. P. 1292 1295.

- 49. Mayr H., Ofial A. R. Kinetics of electrophile–nucleophile combinations: A general approach to polar organic reactivity // Pure Appl. Chem. 2005. V. 77. № 11. P. 1807 1821.
- Mayr H., Patz M. Scales of Nucleophilicity and Electrophilicity: A System for Ordering Polar Organic and Organometallic Reactions // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1994. – V. 33. – P. 938 – 957.
- Mayr H., Kempf B., Ofial A. R. π-Nucleophilicity in Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions // Acc. Chem. Res. – 2003. – V. 36. – P. 66 – 77.
- Jiang R., Zhang Yi., Shen Ye.-Ch., Zhu X., Xu X.-P., Ji Sh.-J. Nucleophilic Substitution of ferrocenyl alcohols by cerium ammonium nitrate: C-N, C-S, and C-O bons formation // Tetrahedron. – 2010. – V. 66. – P. 4073 – 4078.
- 53. Xu X., Jiang R., Zhou X., Liu Y., Ji Sh., Zhang Y. Cerium ammonium nitrate: an efficient catalyst for carbon–carbon bond formation from ferrocenyl alcohol substrate // Tetrahedron. – 2009. – V. 65. – P. 877 – 882.
- Ahumada G., Roisnel T., Sinbandhit S., Manzur C., Carrillo D., Hamonb J. R. Synthesis, characterization and X-ray crystal structures of chiral ferrocenecontaining -diketones // J. Organomet. Chem. – 2013. – V. 737. – P. 1 – 6.
- 55. Su X.-M., Ji Sh.-J. An Efficient Ceric Ammonium Nitrate-Catalyzed Aromatic Amination of (Ferrocenyl)(phenyl)methanol // Chin. J. Chem. – 2008. – V. 26. – P. 19 – 21.
- 56. Ol'shevskaya V. A., Makarenkov A. V., Borisov Yu. A., Ananyev I. V., Kononova E. G., Kalinin V. N., Ponomaryov A. B. CAN catalysis and click chemistry routes in the synthesis of carborane-containing ferrocenes // Polyhedron. – 2018. – V. 141. – P. 181-190.
- 57. Jiang R., Shen Y., Zhang Y., Xu X., Shao J., Ji S. Etherification of Ferrocenyl Alcohol by Highly-efficient Ytterbium Triflate // Chin. J. Chem. – 2011. – V. 29. – P. 1887 – 1893.
- Jiang R., Yuan Ch.-X., Xu X.-P., Ji Sh.-J. Nucleophilic substitution of ferrocenyl alcohols catalyzed by bismuth (III) in aqueous medium at room temperature // Appl. Organomet. Chem. – 2012. – V. 26. – P. 62 – 66.

- 59. Jiang R., Xu X.-P., Chen T., Li H.-Y., Chen G., Ji Sh.-J. Bismuth(III)-Promoted C3-Ferrocenyl Alkylation of Indoles // Synlett. – 2009. – № 17. – P. 2815 – 2820.
- Vicennati P., Cozzi P. G. Facile access to optically active ferrocenyl derivatives with direct substituuion of the hydroxy group catalyzed by indium tribromide // Eur. J. Org. Chem. 2007. V. 14. P. 2248 2253.
- Busetto L., Mazzoni R., Salmi M., Zacchini S., Zanotti V. Iron(II) catalyzed dehydrative etherification of alcohols: convinient route to ferrocenylmethanol-ethers // RSC Adv. – 2012. – V. 2. – P. 6810 – 6816.
- Mazzoni R., Salmi M., Zacchini S., Zanotti V. Iron-catalyzed ferrocenylmethanol OH substitution by S, N, P, and C nucleophiles // Eur. J. Inorg. Chem. 2013. V. 21. P. 3710 3718.
- Allali N., Mamane V. Al(OTf)₃ as a new efficient catalyst for the direct nucleophilic substitution of ferrocenyl alcohol substrates. Convenient preparation of ferrocenyl-PEG compounds // Tetrahedron Lett. 2012. V. 53. P. 2604 2607.
- 64. Pedotti S., Patti A. Mild hydrolytic cleavage of α-ferrocenylalkyl-O-methyl ethers // Tetrahedron. 2012. V. 68. P. 3300–3305.
- 65. Noji M., Konno Y., Ishii K. Metal Triflate-Catalyzed Cationic Benzylation and Allylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds // J. Org. Chem. 2007. V. 72. № 14. P. 5161 5167.
- 66. Yuan Y., Shi Zh., Feng X., Liu X. Solvent-free reactions of alcohols with βdicarbonyl compounds catalyzed by iron(III) chloride // Appl. Organomet. Chem. – 2007. – V. 21. – P. 958 – 964.
- Zh. Li, Zh. Duan, H. Wang, R. Tian, Q. Zhu, Y. Wu An Efficient Iodine-Catalyzed Benzylation Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds Iodine-Catalyzed Benzylation Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds // Synlett. – 2008. – V. 16. – P. 2535 – 2539.

- 68. Снегур Л. В., Бабин В. Н., Сименел А. А., Некрасов Ю. С., Островская Л. А., Сергеева Н. С. Противоопухолевая активность соединений ферроцена // Изв. АН Сер. Хим. 2010. Т.59. № 12. Р. 2113 2124.
- Бабин В. Н., Белоусов Ю. А., Борисов В. И., Гуменюк В. В., Некрасов Ю. С., Островская Л. А., Свиридова И. К., Сергеева Н. С., Сименел А. А., Снегур Л. В. Ферроцены как потенциальные противоопухолевые препараты: факты и гипотезы // Изв. АН Сер. Хим. – 2014. – № 11. – С. 2405 – 2422.
- 70. Larik F.A., Saeed A., Fattah T.A., Muqadar U., Channar P.A. Recent advances in the synthesis, biological activities and various applications of ferrocene derivatives // Appl. Organomet. Chem. – 2017. – V. 31. № 7. e3664. DOI: 10.1002/aoc.3664.
- Gasser G., Ott I., Metzler-Nolte N. Organometallic anticancer compounds // J. Med. Chem. – 2011. – V. 54. – P. 3 – 25.
- 72. Maguene G. M., Jakhlal J., Ladyman M., Vallin A., Ralambomanana D. A., Bousquet T., Maugein J., Lebibi J., Pélinski L. Synthesis and antimycobacterial activity of a series of ferrocenyl derivatives // Eur. J. Med. Chem. - 2011. - V. 46. - P. 31 - 38.
- Куликов В. Н., Никулин Р. С., Родионов А. Н., Бабусенко Е. С., Бабин В. Н., Коваленко Л. В., Белоусов Ю. А. Синтез и антимикобактериальная активность N-изоникотиноил-N'-алкилиденферроценкарбогидразидов // Изв. АН Сер. Хим. 2017. № 6. С. 1122 1125.
- 74. Neuse E.W. Macromolecular ferrocene compounds as cancer drug models. J. Inorg. Organomet. Polym. Mater. 2005. V. 15. P. 3 31.
- Joksovic M. D., Markovic V., Juranic Z. D., Stanojkovic T., Jovanovic L. S., Damljanovic I. S., Szécsényi K. M., Todorovic N., Trifunovic K. M., Vukicevi´c R. D. Synthesis, characterization and antitumor activity of novel N-substituted α-amino acids containing ferrocenyl pyrazolemoiety // J. Organomet. Chem. – 2009. – V. 694. – P. 3935 – 3942.
- 76. Kowalski K. Ferrocenyl-nucleobase complexes: Synthesis, chemistry and applications // Coord. Chem. Rev. 2016. V. 317. P. 132 156.
- The Multifaced Chemistry of Ferrocene (Ed. P. Štepnička) // Eur. J. Inorg. Chem. – 2017. – P. 212-526.
- Seo H., Kim B. Y., Lee J. H., Park H.-J., Son S. U., Chung Y. K. Synthesis of Chiral Ferrocenyl Imidazolium Salts and Their Rhodium(I) and Iridium(I) Complexes // Organometallics. – 2003. – V. 22. – P. 4783 – 4791.
- 79. Kong D., Weng T., He W., Liu B., Jin Sh., Hao X., Liu Sh. Synthesis, characterization, and electrochemical properties of ferrocenylimidazolium // J. Organomet. Chem. – 2013. – V. 727. – P. 19 – 27.
- Осипова Е. Ю., Иванова А. С., Родионов А. Н., Корлюков А. А., Архипов Д. Е., Сименел А. А. Ферроценилалкилирование 2-меркаптобензоксазолов // Изв. АН Сер. Хим. 2016. Т. 65. № 12. С. 2868 2872.
- Осипова Е. Ю., Родионов А. Н., Архипов Д. Е., Ильин М. М., Сименел А. А. Синтез N-ферроценилалкилированных производных пиразола // Изв. АН Сер. Хим. 2014. Т. 63. № 10. С. 2285 2289.
- Rodionov A. N., Gerasimova M. D., Osipova E. Yu., Korlyukov A. A., Peregudov A. S., Simenel A. A. Synthesis of bis-ferrocenylpyrazoles via ferrocenylalkylation reaction // Monatsh. Chem. – 2017. – V. 148. – P. 925 – 932.
- Snegur L. V., Borisov Y. A., Kuzmenko Y. V., Davankov V. A., Ilyin M. M., Ilyin, Jr. M. M., Arhipov D. E., Korlyukov A. A., Kiselev S. S., Simenel A. A. Enantiomeric-Enriched Ferrocenes: Synthesis, Chiral Resolution, and Mathematic Evaluation of CD-chiral Selector Energies with Ferrocene-Conjugates // Molecules. – 2017. – V. 22. – P. 1410 – 1423.
- Snegur L. V., Lyapunova M. V., Verina D. D., Kachala V. V., Korlyukov A. A., Ilyin Jr. M. M., Davankov V. A., Ostrovskaya L. A., Bluchterova N. V., Fomina V. S. Malkov M.M., Nevskaya K.V., Pershina A.G., Simenel A.A. Nitro-imidazoles in Ferrocenyl Alkylation Reaction. Synthesis, Enantiomeric

Resolution and *in Vitro* and *in Vivo* Bioeffects // J. Organomet. Chem. – 2018. – V. 871. № 15. – P. 10 – 20.

- Simenel A. A., Morozova E. A., Kuzmenko Y. V., Snegur L. V. Simple route to ferrocenyl(alkyl)imidazoles // J. Organomet. Chem. – 2003. – V. 665. – P. 13 – 14.
- Simenel A. A., Kuzmenko Y. V., Morozova E. A., Ilyin M. M., Gun'ko I. F., Snegur L. V. Synthesis and enantiomeric resolution of ferrocenyl(alkyl)azoles // J. Organomet. Chem. – 2003. – V. 688. – P. 138 – 143.
- Bechki L., Lanez T. Synthesis and Characterization of Ferrocenyl-Nheterocyclic Carbenes // Asian J. Chem. – 2010. – V. 22. № 7. – P. 5523 – 5527.
- Onyancha D., Nyamori V., McCleland C. W., Imrie Ch., Gerber T. I. A. Solvent-free reactions of N,N'-thiocarbonyldiimidazole with ferrocenylcarbinols // J. Organomet. Chem. – 2009. – V. 694. – P. 207 – 212.
- Kumar D., Singh A. S., Tiwari V. K. An unprecedented deoxygenation protocol of benzylic alcohols using bis(1-benzotriazolyl)-methanethione // RSC Adv. - 2015. - V. 5. - P. 31584 - 31593.
- Rodionov A. N., Zherebker K. Y., Snegur L. V., Korlyukov A. A., Arhipov D. E., Peregudov A. S., Ilyin M. M., Ilyin M. M. Jr., Nikitin O. M., Morozova N. B., Simenel A. A. Synthesis, structure and enantiomeric resolution of ferrocenylalkyl mercaptoazoles. Antitumor activity *in vivo* // J. Organomet. Chem. 2015. V. 783. P. 83–91.
- 91. Chu X.-Q., Jiang R., Fang Y., Gu Zh.-Y., Meng H., Wang Sh.-Yi, Ji Sh.-J. Acidic-functionalized ionic liquid as an efficient, green, and metal-free catalyst for benzylation of sulfur, nitrogen, and carbon nucleophiles to benzylic alcohols // Tetrahedron. – 2013. – V. 69. – P. 1166 – 1174.
- 92. Сачивко А. В., Твердохлебов В. И., Целинский И. В. Алкилирование замещенных тетразолов и 1,2,4-триазолов производными ферроцена // ЖОрХ. 1986. Т. 22. № 1. С. 206 211.

- 93. Сачивко А. В., Твердохлебов В. И., Целинский И. В. Алкилирование тетразолов (α-гидроксиэтил)ферроценом в кислой среде // ЖОрХ. 1986.
 Т. 22. № 5. С. 1112 1113.
- 94. Боев В. И., Красникова Е. М., Москаленко А. И., Пилько Е. И., Снегур Л. В., Бабин В. Н., Некрасов Ю. С. α-Ферроценилалкилирование тетразола и его 1-замещенных производных в двухфазных системах // ЖОХ. 1997. Т. 67. № 8. С. 1386 1392.
- 95. Красникова Е. М., Москаленко А. И., Копаева Н. А., Боев В. И. α-Ферроценилалкилирование 1,5-дизамещенных тетразолов и некоторые превращения продуктов реакции // ЖОХ. – 2003. – Т.73 № 9. – С. 1554 – 1561.
- 96. Lykkesfeldt J., Morgan E., Christen S., Skovgaard L. T., Moos T. Oxidative Stress and Damage in Liver, but Not in Brain, of Fischer 344 Rats Subjected to Dietary Iron Supplementation with Lipid-Soluble [(3,5,5-Trimethylhexanoyl)ferrocene] // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2007. V. 21. No 3. P. 145 155.
- 97. Malecki E. A., Cable E. E., Isom H. C. The Lipophilic Iron Compound TMH– Ferrocene [(3,5,5-Trimethylhexanoyl)ferrocene] Increases Iron Concentrations, Neuronal L-Ferritin, and Heme Oxygenase in Brains of BALB/c Mice // Biol. Trace Elem. Res. – 2002. – V. 86. № 1. – P. 73 – 84.
- 98. Zhang F. F., Wan Q., Wang X. L. Amperometric sensor based on ferrocenedoped silica nanoparticles as an electron transfer mediator for the determination of glucose in rat brain coupled to in vivo microdialysis // J. Electroanal. Chem. – 2004. – V. 571. № 2. – P. 133 – 138.
- 99. Ward R. J., Dexter D., Florence A. Brain Iron in the Ferrocene-Loaded Rat: its Chelation and Influence on Dopamine Metabolism // Biochem. Pharmacol. 1995. V. 49. № 12. P. 1821 1826.
- 100. Asare G. A., Mossanda K. S., Kewa M. C., Paterson A. C., Kahler-Venter Ch. P, Siziba K. Hepatocellular carcinoma caused by iron overload: A

possible mechanism of direct hepatocarcinogenicity // Toxicology. – 2006. – V. 219. – P. 41 – 52.

- 101. Родионов А. Н., Снегур Л. В., Сименел А. А., Добрякова Ю. В., Маркевич В. А. Ферроцен-модификация аминокислот: синтез и биологическое действие на гиппокамп головного мозга // Изв. АН Сер. Хим. – 2017. – №1. – С. 136 – 142.
- 102. van Staveren D. R., Metzler-Nolte N. Bioorganomettal chemistry of ferrocene // Chem. Rev. – 2004. – V. 104. – P. 5931 – 5986.
- 103. Jaouen G. Bioorganometallics: biomolecules, labeling, medicine // Weinheim: Wiley. - 2006. - P. 125 - 179.
- 104. Schlogl K. Über Ferrocen-Aminosäuren und verwandte Verbindungen // Monatsh. Chem. – 1957. – V. 88. – P. 601 – 620.
- 105. Osman A., El-Maghraby M., Hassan Kh. M. Studies on Ferrocene and its derivatives. I. Reactions of Formylferrocene with α-Amino Acids // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1975. – Vol. 48. № 7. – P. 2226.
- 106. Eckert H., Seidel C. The Ferrocenylmethyl Group as a Highly Lipophilic and Chromophoric Group for the Masking of Peptide Bonds // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1986. – V. 25. № 2. – P. 159 – 160.
- 107. Sahoo S. C., Ray M. Ferrocene substitution in amino acids strengthens the axial binding in Cu(II) complexes and separates the hydrophobic and hydrophilic region in the crystals // Dalton Trans. – 2007. – V. 48. – P. 5148– 5155.
- 108. Hess A., Sehnert J., Weyhermu1ller T., Metzler-Nolte N. Chiral Ferrocene Amines Derived from Amino Acids and Peptides: Synthesis, Solution and Xray Crystal Structures and Electrochemical Investigations // Inorg. Chem. – 2000. – V. 39. – P. 5437 – 5443.
- 109. Хрущева Н. С., Лойм Н. М., Соколов В. И. Твердофазный синтез хиральных ферроценилальдиминов из гидрохлоридов метиловых эфиров α-аминокислот в присутствии карбоната калия // Изв. АН Сер. Хим. – 1999. – № 3. – С. 583 – 585.

- Stepnicka P. Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules // Wiley. –
 2008. P. 508.
- 111. Родионов А.Н. Синтез и свойства гетероциклических производных ферроцена: дис. канд. хим. наук. М., – 2010.
- 112. Tippmann E. M., Schultz P. G. A genetically encoded metallocene containing amino acid // Tetrahedron. – 2007. – V. 63. – P. 6182 – 6184.
- 113. Bellouard F., Chuburu F., Yaouanc J.-J., Handel H., Le Mest Y. Synthesis of a ferrocene-linked biscyclam: a new type of redox active bismacrocyclic ligand // New J. Chem. – 1999. – V. 23. – P. 1133 – 1135.
- 114. Wu X., Go M. L. Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine // Wiley. 2005. P. 179-200.
- 115. Wang Y., Pigeon P., Top S., McGlinchey M. J., Jaouen, G. Organometallic Antitumor Compounds: Ferrocifens as Precursors to Quinone Methides // Angew. Chem. Int. Ed. – 2015. – V. 54. – P. 10230 – 10233.
- 116. Jaouen G., Vessieres A., Top S. Ferrocifen type anti cancer drugs // Chem. Soc. Rev. - 2015. - V. 44. - P. 8802 - 8817.
- 117. Kumari H., Dennis C. L., Mossine A. V., Deakyne C. A., Atwood J. L. Magnetic differentiation of pyrogallol[4]arene tubular and capsular frameworks // J. Am. Chem. Soc. 2013. V. 135. № 19. P. 7110 7113.
- 118. Kaur S., Kaur M., Kaur P., Clays K., Singh K. Ferrocene chromophores continue to inspire. Fine-tuning and switching of the second-order nonlinear optical response // Coord. Chem. Rev. – 2017. – V. 343. – P. 185 – 219.
- 119. Astruc D. Why is Ferrocene so Exceptional? // Eur. J. Inorg. Chem. 2017.
 № 1. P. 6-29.
- 120. Phillips E. S. Ferrocenes: Compounds, Properties, and Applications. NY: Nova Science Publishers. – 2011. – P. 411.
- 121. Xu J., Liu Y., Zhang J., Xu X., Jin Z. Palladium-catalyzed enantioselective C(sp(2))-H arylation of ferrocenyl ketones enabled by a chiral transient directing group // Chem. Commun. – 2018. – V. 54. – P. 689 – 692.

- 122. Togni A., Hayashi T. Ferrocenes: homogeneous catalysis, organic synthesis, materials science // Wiley. – 2008. – P. 560.
- 123. Dai L.-X., Hou X.-L. Chiral Ferrocenes in asymmetric catalysis: synthesis and applications // Wiley. – 2009. – P. 1 – 13.
- 124. Schnyder A., Hintermann L., Togni A. Strong Electronic Effects on Enantioselectivity in Rhodium-Catalyzed Hydroborations with Novel Pyrazole-Containing Ferrocenyl Ligands // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1995. – V. 34. № 8. – P. 931 – 933.
- 125. Togni A., Breutel C., Schnyder A., Spindler F., Landert H., Tijani A. A. Novel Easily Accessible Chiral Ferrocenyldiphosphine for Highly Enantioselective Hydrogenation, Allylic Alkylation, and Hydroboration Reactions // J. Am. Chem. Soc. – 1994. – V. 116. № 9. – P. 4062 – 4066.
- 126. Shevaldina E. V., Shagina A. D., Kalinin V. N., Ponomaryov A. B., Smol'yakov A. F., Moiseev S. K. α-Ferrocenylalkyl carbonates: Reagents for ferrocenylalkylation reactions under mild neutral conditions // J. Organomet. Chem. – 2017. – V. 836-837. – P. 1 – 7.
- 127. Shevaldina E. V., Shagina A. D., Ponomaryov A. B., Moiseev S. K. One-pot α -ferrocenylalkylation of amines and alcohols with α -ferrocenyl substituted alcohols under acid-free conditions // J. Organomet. Chem. 2019. V. 880. P. 29–38.
- 128. Shevaldina E. V., Opredelennova K. A., Chichvarina O. A., Spiridonov Yu. Ya, Smol'yakov A. F., Dorovatovskii P. V., Moiseev S. K. One-pot acid-free ferrocenylalkylation of azoles with α-ferrocenyl alcohols: ferrocene-based plant growth regulators and herbicide safeners // Appl. Organometal. Chem. 2019;e5228. https://doi.org/10.1002/aoc.5228
- 129. Trost B. M., Crawley M. L. Asymmetric transition-metal-catalyzed allylic alkylations: applications in total synthesis // Chem. Rev. 2003. Vol. 103. P. 2921 2943.
- 130. Tsuji J., Shimizu I., Minami I., Ohashi Y., Sugiura T., Takahashi K. Allylic Carbonates. Efficient allylating agents of carbonucleophiles in palladium-

catalyzed reactions under neutral conditions // J. Org. Chem. – 1985. – Vol. 50. – P. 1523 – 1529.

- 131. Navarro M., Castro W., Biot C. Bioorganometallic Compounds with Antimalarial Targets: Inhibiting Hemozoin Formation // Organometallics. – 2012. – V.31. – P. 5715 – 5727.
- 132. Salas P. F., Herrmann C., Orvig C. Metalloantimalarials // Chem. Rev. 2013. – V. 113. – P. 3450 – 3492.
- 133. Ornelas C. Application of ferrocene and its derivatives in cancer research // New J. Chem. – 2011. – V. 35. – P. 1973 – 1985.
- 134. Широбоков И. Ю., Сачивко А. В., Твердохлебов В. П., Островский В. А., Целинский И. В., Колдобский Г. И. Алкилирование 5-арилтетразолов (α-ферроценилалкил)карбинолами // ЖОрХ. – 1986. – Т. 22. № 8. – С. 1763 – 1768.
- 135. Твердохлебов В. П., Сачивко А. В., Целинский И. В. Синтез азотсодержащих производных ферроцена // ЖОрХ. 1982. Т. 18. № 9. С. 1958 1961.
- 136. Beer P. D., Drew M. G. B., Smith D. K. Selective electrochemical recognition of bidentate anionic guests in competitive solvents using novel ferrocenyl thiourea and guanidinium receptors // J. Organomet. Chem. 1997. V. 543. № 1–2. P. 259 261
- 137. Floris B. Ferrocene in agriculture: from agrochemicals and soil remediation to selective chemosensors // Chemical and Biological Technologies in Agriculture. – 2015. – V. 2. – P. 15.
- 138. Davies J. Herbicide safeners commercial products and tools for agrochemical research // Pestic. Outlook . 2001. P. 10 15.
- 139. Lisac S., Rapic V. Ferrocene compounds. XXI. Synthesis of some β-aryl- βferrocenylpropionic acids and β,β-(1,1'-ferrocenylene)bis(β-arylpropionic acids) // Croat. Chem. Act. – 1994. – V. 67. № 4. – P. 531 – 541.

- 140. Bhattacharyya S. Highly efficient single-step synthesis of N, N-dialkyl-1ferrocenylethylamines via Ti(OiPr) 4 assisted novel reductive aminations of acetylferrocene // Synlett. – 1994. – V. 12. – P. 1029 – 1030.
- 141. Herrmann R., Ugi I. One-Pot Syntheses of α-Ferrocenylalkylamines //
 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1979. V. 18. P. 956 957.
- 142. Chen Z., Han L., Tian Sh.-K. Activation and Substitution of 1-Ferrocenylalkylamines with Allenones: Application to Three-Component Synthesis of 4-(1-Ferrocenylalkyl)pyrazoles // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – P. 5852 – 5855.