

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

На правах рукописи



ШЕВАЛДИНА

Екатерина Вадимовна

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

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата наук

Москва 2019

Работа выполнена в Лаборатории тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Научный руководитель:

Моисеев Сергей Константинович

доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН

Официальные оппоненты:

Вацадзе Сергей Зурабович

доктор химических наук, профессор кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Коваленко Леонид Владимирович

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Ведущая организация:

Государственный научный центр Российской Федерации Акционерное общество «Государственный Ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений»

Защита диссертации состоится « 05 » декабря 2019 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, г. Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан « » месяца 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.250.01

кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 α -ферроценилкарбокатиона. Взаимодействие карбокатиона с нуклеофильным реагентом приводит к образованию продукта ферроценилалкилирования. Чаще всего такие реакции проводят в присутствии кислот Бренстеда, Льюиса или катализаторов на основе солей металлов (Ce, Bi, 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 (имидазол, бензимидазол и их производные).

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

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 (α -ферроценилалкил)карбонатов и -карбаматов, и побочных реакций, сопровождающих реакции α -ферроценилалкилирования с использованием этих реагентов.

Научная новизна работы заключается в том, что (α -ферроценилалкил)карбонаты FcCH(R)OC(O)OR' ранее не были описаны и исследованы, по-видимому, по причине их недостаточной устойчивости вследствие гетеролитического распада на относительно устойчивые α -ферроценилкарбокатион и карбонат-анион. Основываясь на этом соображении, в работе предложен метод использования карбонатов FcCH(R)OC(O)OR' в качестве ферроценилалкилирующих агентов. Данный подход отличается от использовавшихся ранее тем, что позволяет генерировать α -ферроценилкарбокатионы, являющиеся активными интермедиатами в процессах α -ферроценилалкилирования, 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 – (α -ферроценилалкил)карбонаты, – позволяющих осуществлять важные для получения производных ферроцена процессы α -ферроценилалкилирования в *нейтральных* условиях, что расширяет круг субстратов, вовлекаемых в эти реакции, и повышает их синтетический потенциал. Был разработан метод генерации (α -ферроценилалкил)карбонатов *in situ* и исследованы процессы, протекающие при их самопроизвольном распаде в присутствии нуклеофилов. Это позволяет предсказывать характер побочных процессов, сопровождающих реакции α -ферроценилалкилирования, осуществляемых с помощью (α -ферроценилалкил)карбонатов, и на этой основе

минимизировать вклад побочных процессов, повышая выход целевых продуктов. В работе показана универсальность (α -ферроценилалкил)карбонатов в качестве реагентов для получения в мягких условиях α -ферроценилалкильных производных азолов и аминокислот – важных типов ферроценмодифицированных биологически активных молекул. Показано также, что ряд синтезированных в работе (α -ферроценилалкил)азолов проявляют свойства стимуляторов роста растений, гербицидов или антидотов по отношению к гербицидам класса сульфонилмочевин.

Положения, выносимые на защиту:

- способ генерации *in situ* новых ферроценилалкилирующих реагентов – (α -ферроценилалкил)карбонатов;
- данные об устойчивости и реакционной способности (α -ферроценилалкил)карбонатов;
- побочные процессы, сопровождающие реакции ферроценилалкилирования карбонатами и пути их минимизации;
- влияние группы X в (α -ферроценилалкил)карбонатах и -карбаматах общей формулы $FcCH(R)OC(O)X$ на их реакционную способность;
- ферроценилалкилирование карбонатами C-, O-, N- и S-нуклеофилов;
- рострегулирующая активность (α -ферроценилалкилазолов).

Личный вклад автора. 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.), «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.).

Публикации. Основное содержание работы опубликовано в 3-х статьях в научных журналах, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертаций, и в 6 тезисах в сборниках докладов конференций.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 142 источника. Работа изложена на 151 странице, содержит 32 таблицы, 15 рисунков и 67 схем.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** к диссертации обоснована актуальность работы, сформулирована ее основная цель, практическая значимость и научная новизна.

В **литературном обзоре** рассмотрены α -ферроценилалкилирующие реагенты, реакции ферроценилалкилирования α -гидроксиалкилферроценами в присутствии кислот, солей металлов, "на воде", а также реакции ферроценилалкилирования азолов и аминокислот. В **экспериментальной части** содержится описание методик проведения синтезов, физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ.

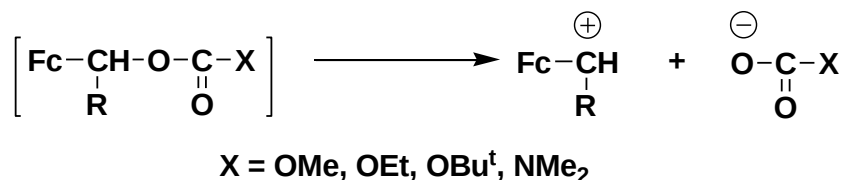
1. Обсуждение результатов

В реакциях ферроценилалкилирования в качестве ферроценилалкилирующих агентов чаще всего используют доступные α -гидроксиалкилферроцены. В кислой среде (AsOH , HBF_4 и др.) или в присутствии солей металлов ($(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, InBr_3 и др.) из них образуются устойчивые α -ферроценилкарбокатионы, которые взаимодействуют с

нуклеофилами, давая продукты ферроценилалкилирования. Для расширения синтетического потенциала α -ферроценилкарбокатионов 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 генерировать α -ферроценилкарбокатионы можно в нейтральной среде из соответствующих (α -ферроценилалкил)карбонатов общей формулы FcCH(R)OCOX ($\text{X} = \text{OMe}, \text{OEt}, \text{OBu}^t$) или соответствующих карбаматов ($\text{X} = \text{NMe}_2$), поскольку можно было предположить, что они должны легко подвергаться гетеролизу как указано на Схеме 1.

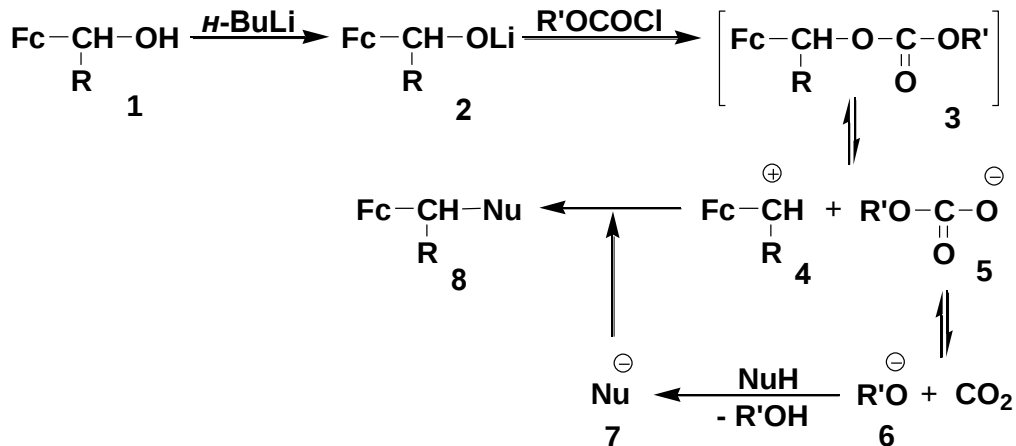
Схема 1.



Целью данной работы являлась разработка метода ферроценилалкилирования различных субстратов в нейтральных условиях с использованием (α -ферроценилалкил)карбонатов.

(α -Ферроценилалкил)карбонаты были генерированы нами *in situ* в ТГФ из ферроценилкарбинолов **1** последовательным действием *n*-BuLi и карбонильного соединения R'OCOCl (Схема 2).

Схема 2.



Мы предположили, что полученные карбонаты **3** должны достаточно быстро разлагаться с образованием относительно устойчивого карбокатиона **4** и

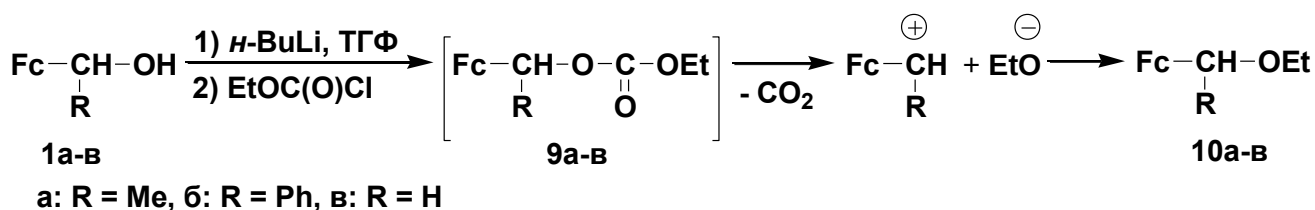
карбонат-аниона **5**. Карбонат-анион способен в растворе высвобождать CO_2 и образовывать алколюят-анион **6**, который, в свою очередь, может выступать в роли основания по отношению к добавляемому в реакционную смесь нуклеофильному реагенту NuH . Образующийся в результате депротонирования нуклеофил Nu^- может взаимодействовать с карбокатионом **4**, приводя к образованию продуктов замещения **8**.

Аналогично, при действии Me_2NCOCl на литиевые алколюлаты **2** могут быть генерированы карбаматы FcCH(R)OCONMe_2 .

1.1. Устойчивость (α -ферроценилалкил)карбонатов.

Для изучения скорости разложения карбонатов нами при комнатной температуре были получены *in situ* в ТГФ в соответствии со Схемой 3 карбонаты **9а-в**. Изучение скорости разложения карбонатов **9а-в** проводили при комнатной температуре методом ^1H ЯМР. При этом отслеживалась скорость образования простого эфира FcCH(R)OEt – продукта разложения карбонатов в отсутствие «внешнего» нуклеофила (Схема 3).

Схема 3.



Как видно из графиков зависимости количества простого эфира **10** от времени (Рис. 1), наиболее устойчивым оказался карбонат **9в**, в результате разложения которого образуется первичный карбокатион. Он разлагается более чем за 96 часов. Вторичные карбонаты **9а** и **9б** заметно менее устойчивы. Карбонат **9а** разлагается приблизительно за 24 часа. Особенно быстро (менее чем за 8 часов) разлагается карбонат **9б**, из которого образуется вторичный карбокатион, стабилизируемый не только ферроценильной, но ещё и фенильной группой ($\text{R} = \text{Ph}$). Это указывает на то, что разложение карбонатов идет действительно через образование α -ферроценилкарбокатионов, поскольку, чем

устойчивее карбокатион, тем, как видно из графиков, быстрее идет разложение карбоната.

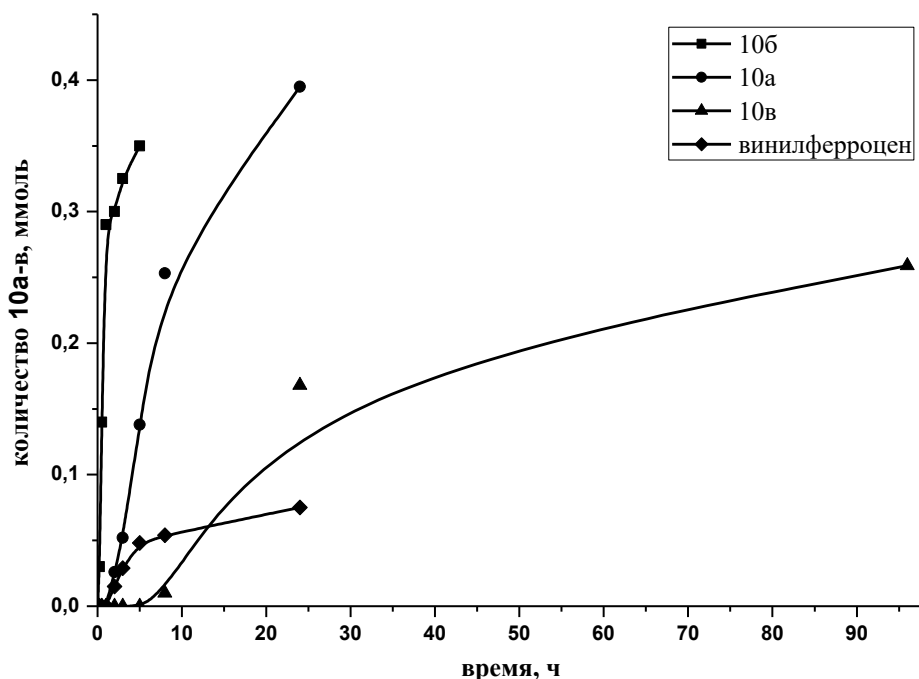


Рис. 1. Зависимость содержания простого эфира FcCH(R)OEt (10) и винилферроцена от времени. Начальное содержание 9а-в в растворе – 0.65 ммол.

Кроме того, образование в реакционной смеси винилферроцена при разложении карбоната 9а, содержащего метильную группу, также указывает на промежуточное образование карбокатиона, поскольку винилферроцен может образоваться только в результате выброса протона из соответствующего вторичного карбокатиона.

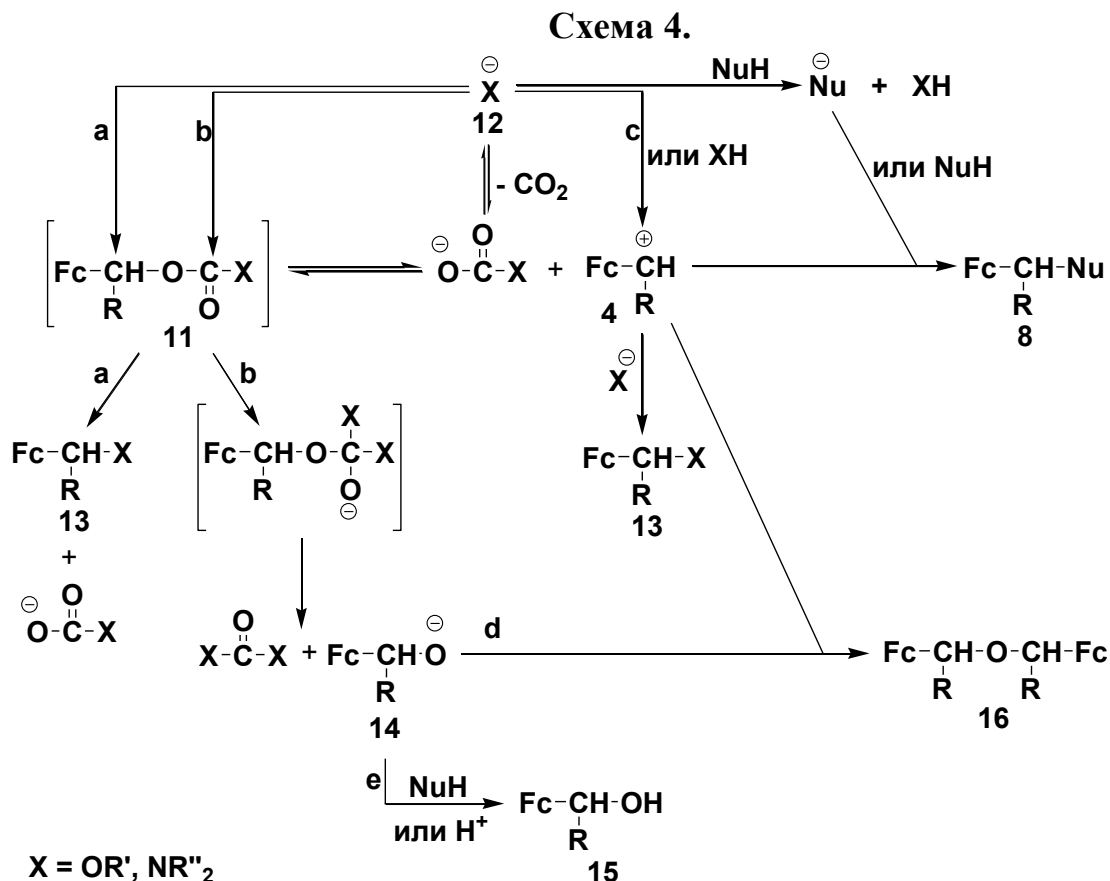
И, наконец, тот факт, что основным продуктом реакции во всех случаях является простой эфир 10, говорит о том, что в реакционной смеси, действительно присутствует анион EtO^- . То есть разложение карбонатов 9а-в идет через гетеролиз связи C-O и образующийся при этом карбонат-анион действительно выбрасывает молекулу CO_2 с образованием алколят-иона.

Все перечисленные выше факты подтверждают гетеролитический механизм разложения карбонатов 9а-в, изображенный на Схеме 2.

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

При разложении карбонатов и карбаматов общей формулы FcCH(R)OCOX в реакционной смеси одновременно могут находиться две частицы, обладающие

основными и нуклеофильными свойствами – анион X^- и нуклеофил Nu^- . Обе частицы способны конкурентно взаимодействовать с карбокатионом **4** и/или непрореагировавшим карбонатом, что может приводить к протеканию побочных реакций, изображенных на Схеме 4.



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 $FcCH(R)OC(O)X$ (**11**). Это направление более вероятно в начале реакции, когда концентрация $FcCH(R)OC(O)X$ в реакционной смеси еще велика, и приводит к образованию продукта **13**;

(b) нуклеофильная атака аниона X^- на карбонильный атом углерода в $FcCH(R)OC(O)X$, что приводит к выбросу алколят-иона $FcCH(R)O^-$ (**14**)¹, из которого в процессе последующего гидролиза реакционной смеси образуется спирт **15**, идентичный исходному $FcCH(R)OH$, использованному для получения

¹ Альтернативный выброс аниона X^- мы здесь не рассматриваем ввиду вырожденности этого процесса.

ферроценилалкилирующего реагента FcCH(R)OC(O)X . Этот процесс объясняет наличие спирта FcCH(R)OH среди продуктов реакции после гидролиза реакционных смесей;

(с) взаимодействие аниона X^- с карбокатионом **2**, приводящее к образованию продукта FcCH(R)X (**13**), т.е. простого эфира в случае ферроценилалкилирующего реагента карбонатного типа, либо амина в случае ферроценилалкилирующего реагента карбаматного типа;

(d) взаимодействие ферроценсодержащего аниона FcCH(R)O^- (**14**) с карбокатионом Fc(R)CH^+ , приводящее к образованию простого эфира FcCH(R)OCH(R)Fc (**16**);

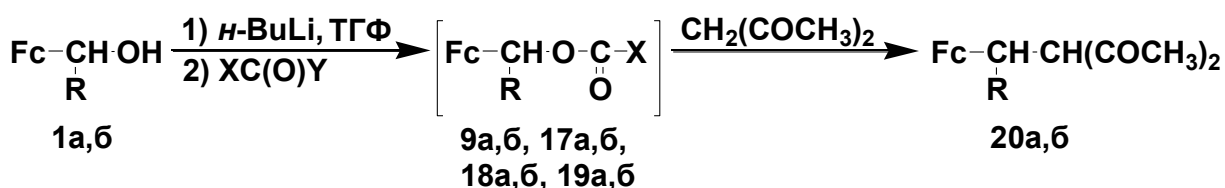
(e) анион FcCH(R)O^- (**14**) способен также депротонировать пренуклеофил NuH с образованием нуклеофила Nu^- и спирта **15**, идентичного исходному FcCH(R)OH , использованному для получения реагента **11**.

В различных экспериментах нами были зафиксированы все перечисленные выше продукты побочных реакций, что является свидетельством практической реализуемости процессов, изображенных на Схеме 2, и, соответственно, достоверности самой предложенной схемы превращений.

1.3. Влияние уходящей группы X

Чтобы показать, насколько сильно влияет природа основания X^- на протекание побочных процессов, а, следовательно, на состав продуктов реакции ферроценилалкилирования, нами были получены *in situ* этил- (**9**), метил- (**17**), *трет*-бутилкарбонаты (**18**) и карбаматы **19**, которые затем были введены в реакцию с ацетилацетоном (Схема 5).

Схема 5.



Как видно из данных Таблицы 1, наибольшие выходы целевого продукта были достигнуты в случае этилкарбоната **9**. При увеличении нуклеофильности X^- ,

мы наблюдали снижение выхода продукта алкилирования **20** независимо от группы R, что связано с протеканием побочных реакций.

Таблица 1. Генерация *in situ* карбонатов (**9a,б**, **17a,б**, **18a,б**) и карбаматов (**19a,б**) и алкилирование ими ацетилацетона.

R	X	Y	Карбонат/ карбамат	Продукт 20	Выход, %
Me	OEt	Cl	9a	20a	70
Ph	OEt	Cl	9б	20б	76
Me	OMe	Cl	17a	20a	43
Ph	OMe	Cl	17б	20б	46
Me	OBu ^t	OC(O)OBu ^t	18a	20a	14
Ph	OBu ^t	OC(O)OBu ^t	18б	20б	18
Me	NMe ₂	Cl	19a	20a	следы
Ph	NMe ₂	Cl	19б	20б	следы

Таким образом, в реакциях ферроценилалкилирования наиболее предпочтительно использовать этилкарбонаты FcCH(R)OC(O)OEt (**9**).

1.4. Ферроценилалкилирование (α -ферроценилалкил)карбонатами.

1.4.1. Ферроценилалкилирование C- и O-нуклеофилов.

На начальном этапе работы, для того, чтобы показать общность и границы применимости предлагаемого нами метода ферроценилалкилирования, были исследованы C- и O- нуклеофилы с разными значениями констант кислотности (ацетилацетон ($pK_a=9$), диметилмалоновый эфир ($pK_a=13.5$), *n*-крезол ($pK_a=10.2$)) (Схема 6). Результаты представлены в Таблице 2. Оказалось, что оптимальными условиями проведения ферроценилалкилирования являются использование абсолютного ТГФ в качестве растворителя и введение трехкратного избытка нуклеофильного реагента. В эфире, выход продуктов оказывался значительно ниже, также как и при использовании эквимольного количества нуклеофила.

Схема 6.

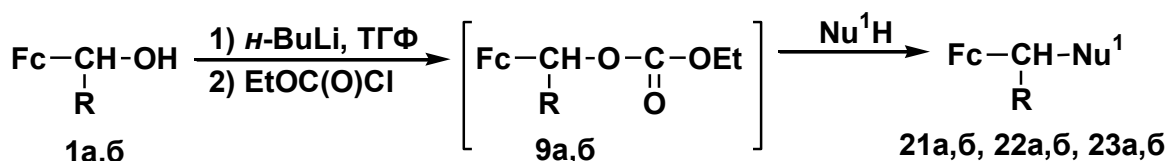
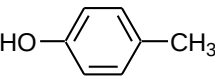


Таблица 2. α -Ферроценилалкилирование *C*- и *O*- нуклеофилов.

9	R	Nu ¹ H	Продукт	Раствори тель	Кол-во NuH, экв	Время реакции	Выход*, %
9a	Me	CH ₂ (COMe) ₂	FcCH(Me)CH(COMe) ₂ 21a	Et ₂ O	1	46	37
9a	Me	CH ₂ (COOMe) ₂	FcCH(Me)CH(COOMe) ₂ 22a	Et ₂ O	1	46	39
9a	Me	CH ₂ (COMe) ₂	FcCH(R)CH(COMe) ₂ 21a	ТГФ	1	24	69
				ТГФ	3	24	70
9б	Ph			ТГФ	1	3	39
				ТГФ	3	3	76 (95)
9a	Me	CH ₂ (COOMe) ₂	FcCH(R)CH(COOMe) ₂ 22a	ТГФ	1	20	39
				ТГФ	3	20	55
9б	Ph			ТГФ	1	22	40
				ТГФ	3	22	50
9a	Me		FcCH(R)OC ₆ H ₄ CH ₃ - <i>n</i> 23a	ТГФ	1	21	45
				ТГФ	3	21	56
9б	Ph			ТГФ	1	22	24
				ТГФ	3	22	47

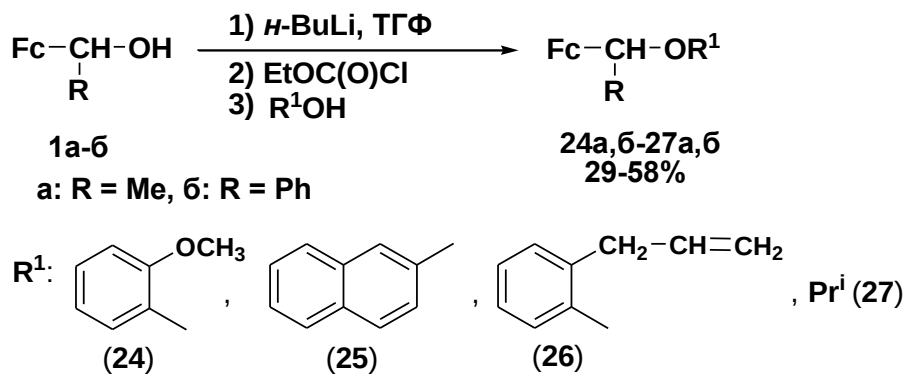
* выходы указаны на чистые выделенные вещества. В скобках указан выход, рассчитанный по спектру ¹H ЯМР.

В реакциях с фенолами (гваякол, β -нафтол, *o*-аллилфенол) и алифатическими спиртами разветвленного строения (изопропанол, *трет*-бутанол) были получены соответствующие продукты *O*-алкилирования во всех случаях кроме реакции с *трет*-бутанолом (Схема 7).

Продукты реакций с β -нафтолом (**25a,б**) и *o*-аллилфенолом (**26a,б**) выделить в чистом виде не удалось, поскольку в процессе хроматографии они разлагаются на носителе (Al₂O₃). Этим же обусловлен, по-видимому, низкий выход продукта **24б** (29%) в реакции с гваяколом, который был хроматографически выделен в чистом виде.

В случае реакции с изопропанолом были выделены соответствующие продукты **27a,б** с выходами 47% и 58%, при этом в ходе хроматографии разложения не наблюдалось.

Схема 7.



Возможность получения данным методом простых эфиров из третичных спиртов была исследована нами на модельной реакции карбоната **9б** с *трет*-бутанолом и путем разложения карбонатов **19а,б**, генерированных *in situ* в соответствии со Схемой 5, в отсутствие внешнего нуклеофила. Однако в обоих случаях целевой эфир FcCH(Ph)OBu^t не образовывался.

1.4.2. Ферроценилалкилирование аминов.

Азотсодержащие производные ферроцена представляют особый интерес как соединения, потенциально способные обладать биологической активностью. Поэтому в ходе работы нами было исследовано ферроценилалкилирование карбонатами таких субстратов, как амины, азотистые гетероциклы и аминокислоты.

В Таблице 3 приведены данные по алкилированию ряда ароматических аминов, содержащих как донорные, так и акцепторные заместители, и гетероциклических аминов. Из полученных соединений **28а,б-34а,б** ранее были описаны только производные, полученные из анилина, *n*-анизидина и *n*-нитроанилина **28а,б-30а,б**. Спектры ^1H ЯМР продуктов показали, что алкилирование гетероциклических аминов **33** и **34** идет по аминогруппе.

Схема 8.

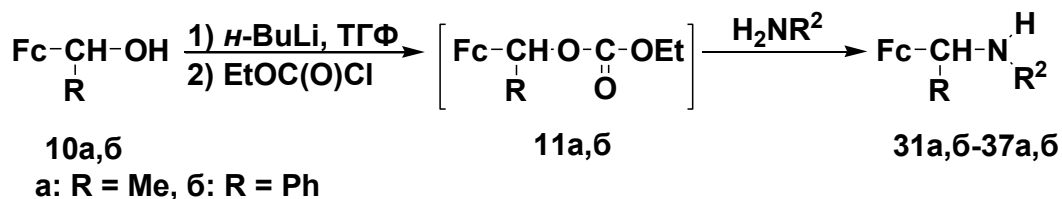


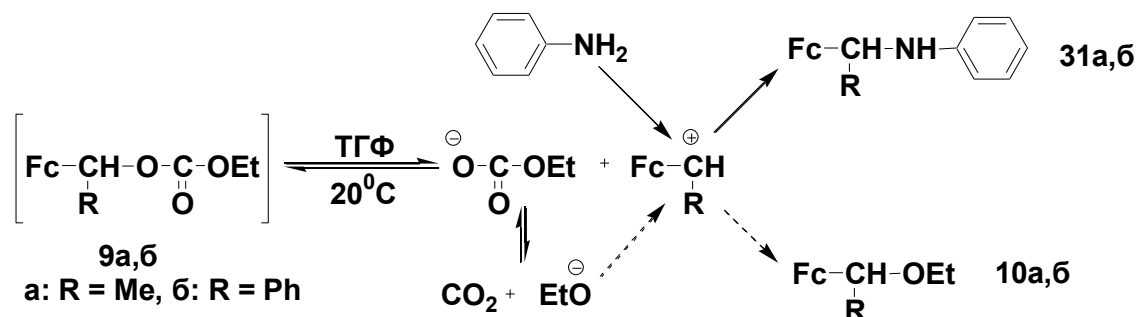
Таблица 3. Синтез ароматических **28а,б-32а,б** и гетероциклических аминов **33а,б-34а,б** из карбонатов **9а,б**.

9	R	H ₂ NR ²	Продукт	Выход*, %
9a	Me			28a 96 (98)
9б	Ph			28б 87 (96)
9a	Me			29a 54 (55)
9б	Ph			29б 80 (70)
9a	Me			30a 60 (85)
9б	Ph			30б 62 (65)
9a	Me			31a 67 (40)
9б	Ph			31б 67 (71)
9a	Me			32a 55 (44)
9б	Ph			32б 47 (49)
9a	Me			33a 39 (37)
9б	Ph			33б 65 (50)
9a	Me			34a 51 (59)
9б	Ph			34б 76 (34)

* В скобках указаны выходы для реакций, проводимых в присутствии KHSO₄.

При ферроценилалкилировании аминов (например анилина) в реакционной смеси одновременно присутствуют два нуклеофила, EtO⁻ и PhNH₂, способные конкурировать друг с другом в борьбе за карбокатион Fc(R)CH⁺. Это должно приводить к образованию наряду с аминами FcCH(R)NHPh (**28**) еще и эфиров FcCH(R)OEt (**10**) (Схема 9). Что и наблюдается в действительности.

Схема 9.



Для повышения селективности данного процесса в реакцию был введен гидрохлорид анилина (Схема 10, Таблица 4), однако это привело лишь к незначительному повышению выхода целевого амина. Применение 2-кратного

избытка анилина оказалось более эффективным. Введение в эту реакцию наряду с 2-кратным избытком анилина 2 эквивалентов KHSO₄ позволило поднять выход продукта почти до количественного (96%). Реакция карбоната **9a** с 2 экв. анилина приводит к образованию продукта алкилирования с выходом 98% (Таблица 4).

Таким образом, повышению выхода продукта алкилирования амина способствует использование избытка амина. К положительному эффекту может привести и добавление в реакционную смесь KHSO₄.

Схема 10

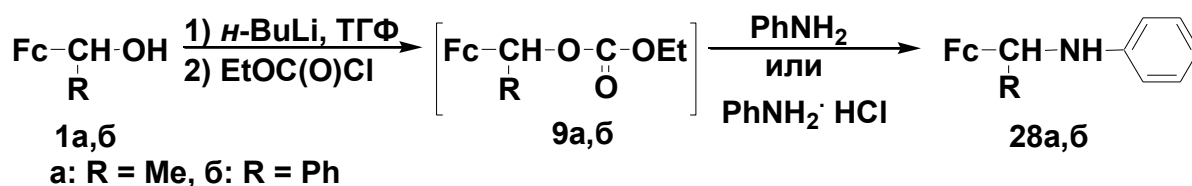


Таблица 4. Оптимизация условий синтеза ферроценилалкиламинов **28a,б** из карбонатов **9a,б**.

9	R	PhNH ₂ или PhNH ₂ · HCl	Кол-во PhNH ₂ или PhNH ₂ · HCl, экв.	t°С	Продукт 28	Выход*, %
9б	Ph	PhNH ₂	1	25	28б	15
9б	Ph	PhNH ₂ · HCl	1	25	28б	19
9a	Me	PhNH ₂	2	25	28a	87 (96)
9б	Ph	PhNH ₂	2	25	28б	96 (98)
9a	Me	PhNH ₂ · HCl	2	25	28a	40
9б	Ph	PhNH ₂ · HCl	2	25	28б	15
9б	Ph	PhNH ₂	2	66	28б	55
9б	Ph	PhNH ₂ · HCl	2	66	28б	38

* В скобках указаны выходы для реакций, проводимых в присутствии KHSO₄.

Реакции карбонатов **9a,б** с HNEt₂ и HNMe₂ привели к образованию аминов **35a,б** и **36a,б** (Схема 11, Таблица 5). Использование 20-кратного избытка HNEt₂ вместо двукратного приводит лишь к незначительному повышению выхода целевого амина. При алкилирования HNMe₂ выходы продукта алкилирования выше, чем в реакции с HNEt₂.

Схема 11.

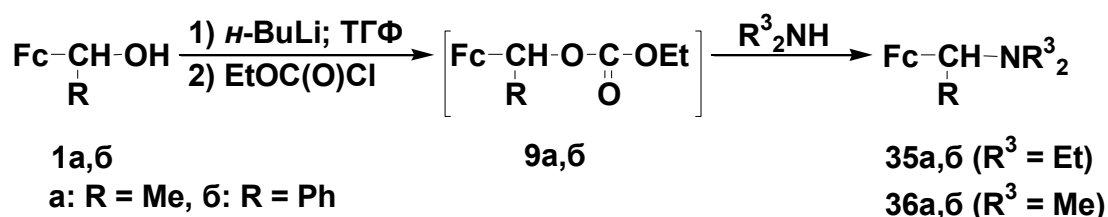


Таблица 5. α -Ферроценилалкилирование алифатических аминов.

9	R	R³	Кол-во амина, экв	Продукт	Выход*, %
9a	Me	Et	2	35a	35
9a	Me	Et	2	35a	31**
9a	Me	Et	20	35a	38(67)
9a	Me	Et	20	35a	34(69)**
9a	Me	Me	20	36a	46(62)
9a	Me	Me	20	36a	47(73)**
9b	Ph	Et	2	36b	43
9b	Ph	Et	2	36b	51**
9b	Ph	Et	20	36b	49
9b	Ph	Et	20	36b	55**
9b	Ph	Me	20	36b	67(80)
9b	Ph	Me	20	36b	70(93)**

* В скобках указаны выходы для реакций в присутствии KHSO_4 .

** Выходы рассчитаны по спектру ^1H ЯМР.

Таким образом, для повышения выхода продуктов ферроценилалкилирования аминов необходимо использование избытка амина. Влияние KHSO_4 на выходы продуктов алкилирования ароматических (Таблицы 3, и Таблицы 4) и алифатических аминов (Таблица 5) выражено относительно слабо и неоднозначно, что может быть связано с нерастворимостью этой соли в ТГФ.

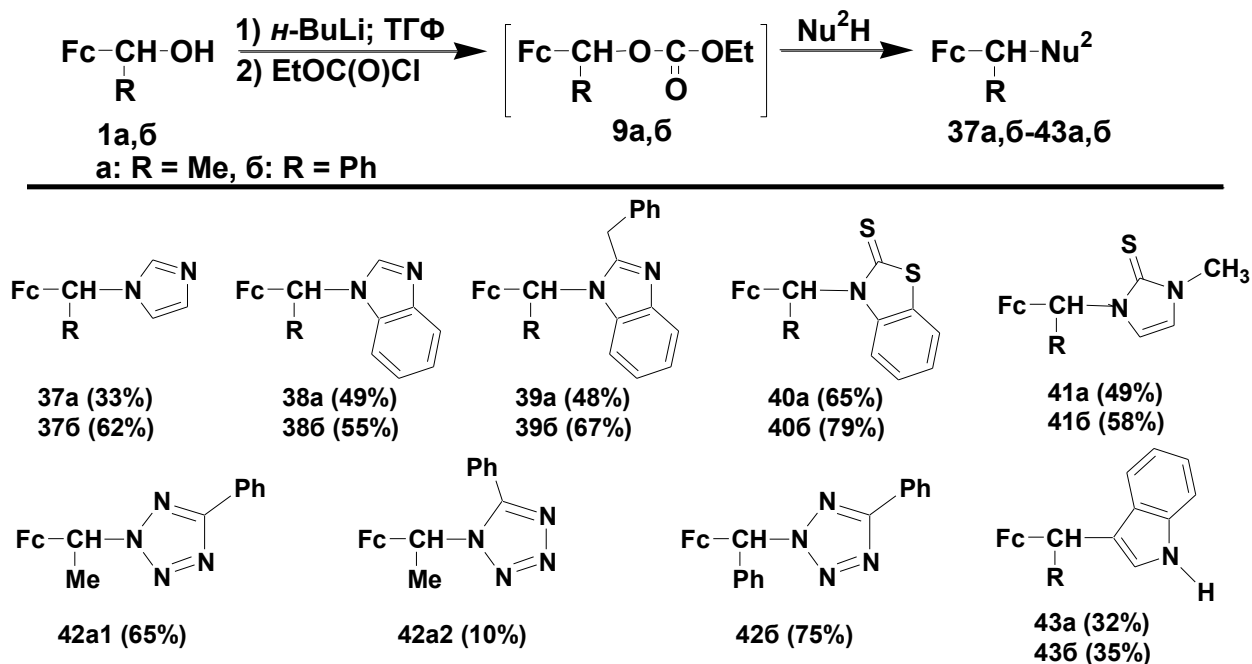
1.4.3. Ферроценилалкилирование гетероциклических соединений.

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 заключается в использовании ферроценилкарбинолов в качестве ферроценилалкилирующих агентов и проведении реакций в кислых условий (HBF_4 в двухфазной системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$), что накладывает ограничения на вводимые субстраты ($\text{pK}_a < 5.50$) вследствие возможности их протонирования в условиях реакции.

Использование (α -ферроценилалкил)карбонатов позволяет проводить ферроценилалкилирование в нейтральных условиях и вводить в реакции такие

азотистые гетероциклы, как имидазол ($pK_a = 7.00$), бензимидазол ($pK_a = 5.53$), меркаптобензотиазол ($pK_a = 7.20$) (Схема 12).

Схема 12.



Спектральные данные полученных соединений **37**, **38**, **40-43** совпадают с описанными в литературе. Производные 2-бензилбензимидазола **39a,б** ранее получены не были. Их строение, помимо аналитических данных, доказано методом ЯМР (^1H , ^{13}C). Из полученных в настоящей работе рентгеноструктурных данных² следует, что соединения **41a,б** являются продуктами *N*-алкилирования.

В случае реакции 5-фенилтетразола с FcCH(Ph)OH , содержащим объемный фенильный заместитель, наблюдается образование единственного продукта алкилирования – по положению *N*(2) тетразола. А в случае реакции с менее стерически затрудненным $\text{FcCH(CH}_3\text{)OH}$ наблюдается образование двух продуктов алкилирования тетразола – по положениям *N*(1) (**42a2**) и *N*(2) (**42a1**) с преобладанием последнего. Алкилирование индола приводит к образованию продуктов *C*(3)-замещения **43a,б**. Строение соединений **42a1,42б** и **43a,б** доказано методами ЯМР (^1H , ^{13}C) и данными рентгеноструктурного анализа.

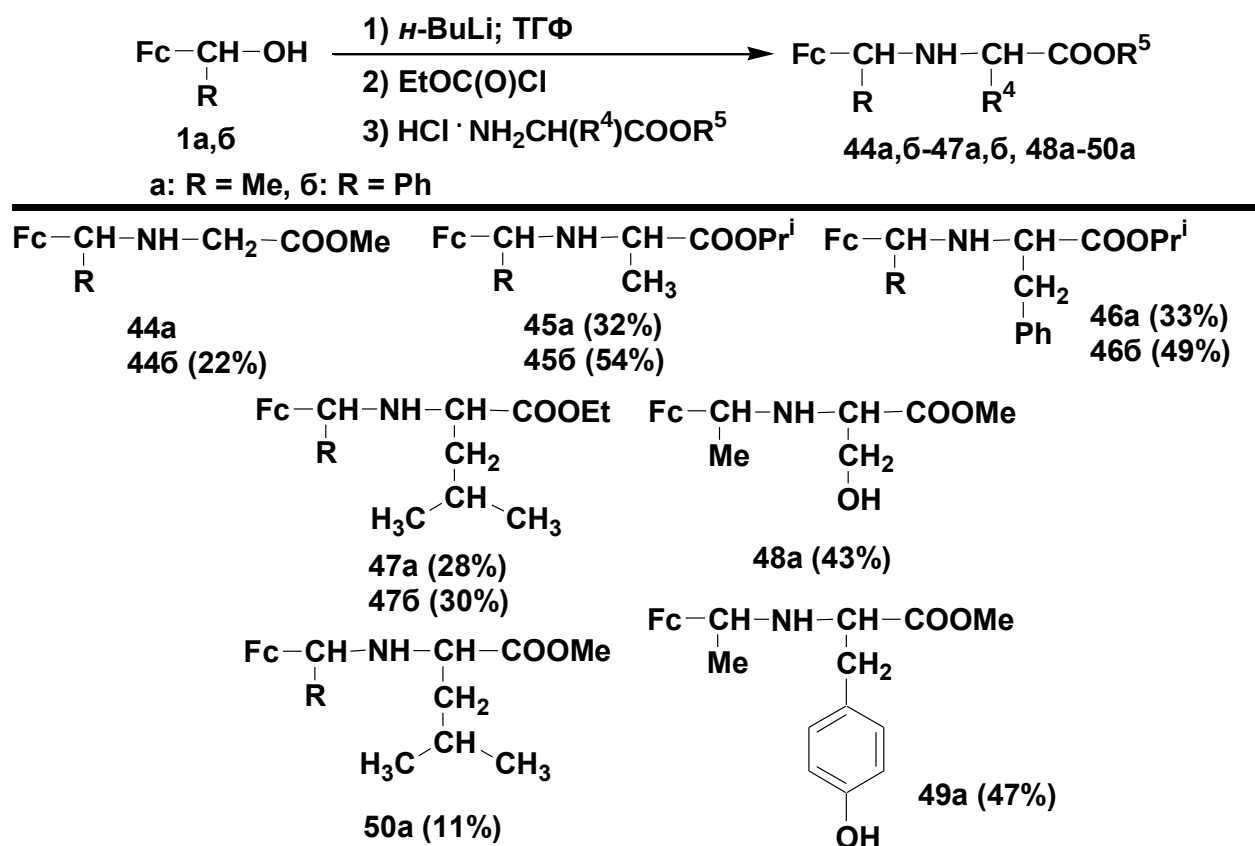
² Здесь и далее рентгеноструктурный анализ был выполнен к. х. н. А. Ф. Смольяковым (ИНЭОС РАН).

1.4.4. Ферроценилалкилирование производных аминокислот.

Использование (α -ферроценилалкил)карбонатов позволяет проводить ферроценилалкилирование производных аминокислот в нейтральных условиях. 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 **44a,б**, изопропиловых эфиров аланина **45a,б** и фенилаланина **46a,б**, этилового эфира лейцина **47a,б**, метиловых эфиров серина **48a** и тирозина **49a**, метилового эфиров лейцина **50a**), взятых в виде гидрохлоридов, и с удовлетворительными выходами получены соответствующие ферроценосодержащие продукты (Схема 13). Строение синтезированных производных было подтверждено методами ^1H и ^{13}C ЯМР, а для подтверждения позиции алкилирования использовались методы двумерной ЯМР-спектроскопии (COSY, NOESY, HMQC, HMBC)³.

Схема 13.



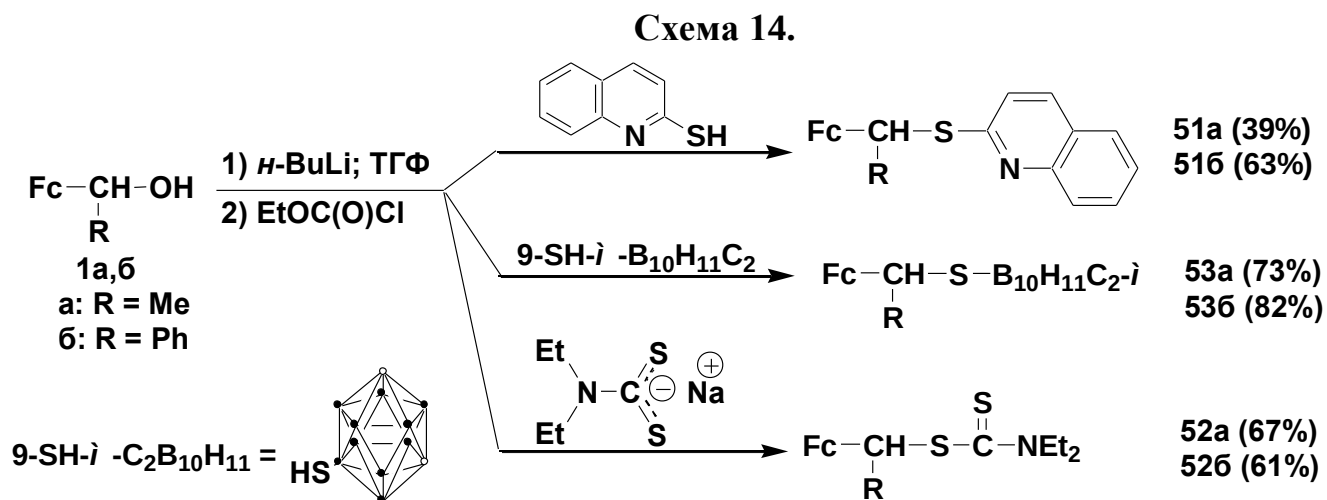
³ Исследования проведены к.х.н. А. А. Павловым в Лаборатории ядерного магнитного резонанса ИНЭОС РАН.

Реакции ферроценилалкилирования карбонатами **9a,б** сложных эфиров аминокислот, отличных от глицина, проводились с использованием их рацемических эфиров. Поэтому продукты реакций образовывались в виде смесей двух диастереомерных пар энантиомеров.

Продукт **44a** выделить в чистом виде не удалось. В случае продуктов **45a,б**, **47a,б** и **48a** удалось разделить образовавшуюся смесь диастереомеров и выделить каждый из диастереомеров в чистом виде при помощи колоночной хроматографии на Al_2O_3 . В случае соединений **49a** и **50a** разделить смеси диастереомеров не удалось из-за близких значений R_f . В случае продуктов **46a,б** были выделены в чистом виде только по одному диастереомеру (с большим значением R_f), а второй диастереомер выделили с примесью первого. С помощью методов двумерной ЯМР-спектроскопии (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMQC) было проведено полное отнесение сигналов протонов и углеродов в спектрах всех полученных производных аминокислот. На основании данных спектров ^1H - ^1H NOESY было установлено, что алкилирование гидрохлоридов метиловых эфиров серина и тирозина прошло селективно по NH_2 -группе.

1.4.5. Ферроценилалкилирование S-нуклеофилов

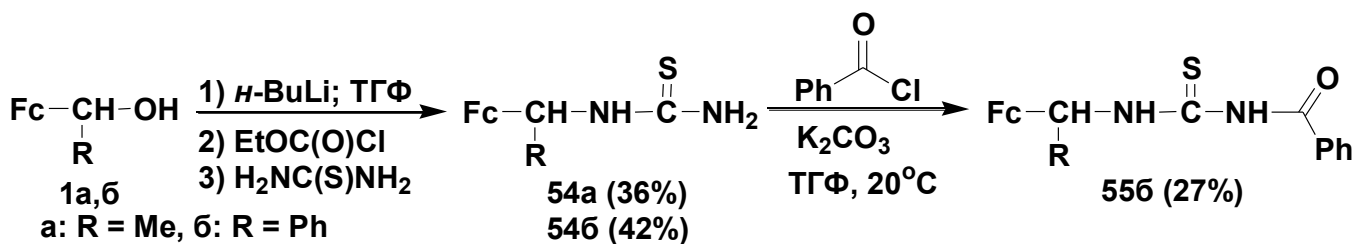
Взаимодействие (α -ферроценилалкил)карбонатов с такими S-нуклеофилами, как меркаптохинолин, *N,N*-диэтилдитиокарбонат натрия и 2-меркапто-*мета*-карборан приводит к продуктам S-ферроценилалкилирования **51a,б-53a,б** с хорошими выходами (Схема 14).



Молекулярная структура соединения **51a** была доказана данными рентгеноструктурного анализа. Ферроценилалкилирование *N,N*-диэтилдитиокарбамата натрия и 9-меркапто-*m*-карборана привело к образованию ранее не описанных ферроценсодержащих дитиокарбаматов **52a,б** и карборановых производных **53a,б**.

В отличие от этого, ферроценилалкилирование тиомочевины привело к получению *N*-замещенных производных **54a,б** (Схема 15). Поскольку данные спектров ЯМР этих продуктов не позволили однозначно установить позицию алкилирования, соединение **54б** было проацилировано действием бензоилхлорида, что привело к образованию *N,N'*-дизамещенной тиомочевины **54б**. Молекулярная структура продукта **55б** была доказана данными рентгеноструктурного анализа.

Схема 15.



1.5. Рострегулирующая и антидотная по отношению к гербицидам активности ферроценилалкилазолов.

Как известно, ферроценсодержащие азотистые гетероциклы способны проявлять гербицидные, рострегулирующие и другие свойства, представляющие интерес для агрохимии. Поэтому некоторые из синтезированных в данной работе ферроценсодержащих азолов исследовались на наличие рострегулирующей, гербицидной или антидотной активности. Эти исследования были выполнены в ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии» Чичварин О. А. под руководством академика Спиридонова Ю. Я.

В качестве тест-рестений использовались семена кукурузы сорта Краснодарская 12. Испытуемые соединения использовались для предпосевной обработки семян. Для изучения антидотной активности в качестве стандарта

гербицида использовали препарат «Зингер, СП» (60% метсульфурон-метил) – представитель широко используемых в сельском хозяйстве сульфонилмочевинных гербицидов – в дозах 2.5 г/т и 5 г/т. Обработанные тестируемым веществом семена проращивались, после чего производили измерение длины ростков и корешков. Полученные результаты сравнивали с данными контрольных экспериментов.

Было обнаружено, что соединения **39б**, **40а,б** в дозах 1 г/т способны стимулировать увеличение роста проростков до 67%, а в дозах 10 г/т проявляют себя как гербициды, замедляя рост как ростков (до 46%), так и корешков (до 60%). Соединения **38б**, **39а,б** и **40б** проявили себя в качестве антидотов гербицида, снижая негативный эффект стандартного гербицида до 50%.

Выводы.

1. (α -Ферроценилалкил)карбонаты могут быть с количественным выходом генерированы *in situ* из легко доступных α -ферроценилкарбинолов при последовательном действии *n*-бутиллития и хлорформиатов. Эти карбонаты представляют собой довольно лабильные соединения, что позволяет использовать их в качестве α -ферроценилалкилирующих реагентов.
2. 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 C-, O-, N- или S-нуклеофила способен его алкилировать.
3. В синтетических целях для проведения реакций α -ферроценилалкилирования оптимальным является использование ферроценсодержащих этилкарбонатов FcCH(R)OCOEt .
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.

5. 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.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **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.
2. **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.
3. **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>

4. **Прохорова Е. В.**, Моисеев С. К., Калинин В. Н. Генерируемые *in situ* (α -ферроценилалкил)карбонаты: новые реагенты для ферроценилалкилирования // Конференция «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2014», Москва, Россия, 08-10 сентября 2014 г. Сборник тезисов. – 2014. – С. 219.
5. **Прохорова Е. В.**, Моисеев С. К., Калинин В. Н. (α -Ферроценилалкил)карбонаты: стабильность, генерируемые интермедиаты, реакционная способность // IV Всероссийская конференция по органической химии, Москва, Россия, 22-27 ноября 2015 г. Сборник тезисов. – 2015. – С. 227.
6. **Шевалдина Е. В.**, Моисеев С. К., Калинин В. Н. (α -Ферроценилалкил)карбонаты и (α -ферроценилалкил)карбаматы в реакциях алкилирования // Кластер конференций по органической химии «ОргХим 2016», Санкт-Петербург (пос.Репино), Россия, 27 июня – 01 июля 2016 г. Сборник тезисов. – 2016. – С. 254.
7. **Шевалдина Е. В.**, Моисеев С. К., Калинин В. Н. Реакционная способность (α -ферроценилалкил)карбонатов // Молодежная школа-конференция по органической химии «Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Москва (д. Красновидово), Россия, 13-18 января 2017 г. Сборник тезисов. – 2017. – С. 268.
8. **Шевалдина Е. В.**, Моисеев С. К. (α -Ферроценилалкил)карбонаты: реагенты для ферроценилалкилирования в нейтральных условиях // Конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», Казань, Россия, 06-9 ноября 2018 г. Сборник тезисов. – 2018. – С. 55.
9. **Шевалдина Е. В.**, Моисеев С. К. Использование (α -ферроценилалкил)карбонатов в реакциях ферроценилалкилирования // VIII Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва, Россия, 22-23 мая 2019 г. Сборник тезисов. – 2019. – С. 48.