

На правах рукописи



УТЕПОВА Ирина Александровна

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ S_N^H РЕАКЦИИ В КОНСТРУИРОВАНИИ
КАТАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ «АЗИН-МЕТАЛЛОЦЕН»**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнена на кафедре органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ: академик РАН, доктор химических наук, профессор **ЧУПАХИН Олег Николаевич**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **ГРИШИН Дмитрий Федорович**, член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», заведующий кафедрой химии нефти и нефтехимического синтеза

ОРЛОВ Владимир Юрьевич, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», заведующий кафедрой органической и биологической химии

СНЕГУР Любовь Владимировна, доктор химических наук, профессор, ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов реакций, г. Москва

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Защита состоится «18» декабря 2017 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=271594>

Автореферат разослан «18» октября 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Ландшафт современной органической химии постоянно и динамично меняется. Приметой последних десятилетий является интенсивное вхождение в теорию и практику органического синтеза прямых нуклеофильных функционализаций С-Н связей. Их широта и разнообразие методов привели к тому, что С-Н связь рассматривается как самостоятельная функциональная группа, и это кардинально меняет логику планирования синтеза, в особенности сложных молекул. К числу С-Н функционализаций относятся и рассматриваемые в работе нуклеофильные замещения водорода (S_N^H реакции). Инициированные в 80-е годы XX века эти исследования находятся сегодня в фазе, когда развиваются поиски путей применения этих атом-экономных и малостадийных процессов в таких областях, как медицинская, супра- и высокомолекулярная химия, асимметрический синтез, химия природных соединений и т.д. Параллельно совершенствуются методы проведения S_N^H реакций и познание их механизма.

Особый интерес в этом разделе органического синтеза представляют π -комплексы металлов. В последние 10–15 лет наблюдается публикационный всплеск, связанный с ренессансом в химии π -комплексов металлов, в том числе металлоценов. Например, количество публикаций по ферроценовой тематике с 2001 по 2016 гг. выросло в 3 раза по сравнению с периодом с 1960 по 2000 гг. и составило около 49 000 и 14 500 работ соответственно. Это во многом обусловлено перспективами практического применения металлоценов. Специфическая геометрия, позволяющая жестко удерживать заместители в определенном положении, возможность получать соединения с особым видом хиральности (планарной), хорошо выраженное и обратимое окислительно-восстановительное поведение, магнитная активность в окисленном состоянии, устойчивость в биологических средах – далеко не полный перечень свойств, обеспечивающих высокий интерес к этому обширному классу.

В то же время следует отметить, что к началу данного исследования были лишь единичные сведения о S_N^H реакциях в рядах π -комплексов ароматических соединений, в том числе их взаимодействии с азинами.

Одним из наиболее распространенных в настоящее время подходов для решения этой задачи являются катализируемые переходными металлами (Pd, Ni, Cu и др.) кросс-сочетания Сузуки, Негиши, Стилле, Кумада, Хияма, Мурахаша и др. Как правило, данные реакции представляют собой взаимодействие бор-, цинк-, олово-, магний-, литий- и др. металлоорганических соединений с галогенпроизводными или трифлатами.

Что касается набора синтетических инструментов в химии металлоценов на сегодняшний день, то он заметно более узок, чем в ароматическом ряду. В некоторых случаях это ограничивает или даже запрещает применение целого ряда реагентов и реакций. В таких условиях каждый новый метод, безусловно, интересен.

Таким образом, создание новых селективных атом-экономных и усовершенствование известных способов синтеза малодоступных азинилметаллоценов

на основе S_N^H реакций как разновидности некатализируемых металлами C-H функционализаций является *актуальной* задачей.

В настоящей работе для получения азинилметаллоценов и катализаторов на их основе использованы S_N^H реакции, в которых в качестве нуклеофильных реагентов фигурируют литийпроизводные π -комплексов металлов. Эти превращения можно рассматривать как окислительный вариант некатализируемых кросс-сочетаний по Мурахаше. Реакции проходят региоселективно, в мягких условиях, позволяют отказаться от использования катализа переходными металлами, сопутствующих лигандов и предварительной функционализации азинов галогенами (так называемых «хлорных» технологий). При этом сокращается число стадий синтеза, увеличиваются выходы целевых соединений. Все это приближает процессы к основным принципам зеленой химии и атомной экономии, позволяет снизить негативное влияние на окружающую среду и экономические затраты.

Цель работы состояла в разработке новых, а также в усовершенствовании известных синтетических S_N^H подходов для построения доступных каталитических систем на основе азинилпроизводных металлоценов и родственных π -комплексов металлов.

Для достижения цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Разработать, а также усовершенствовать методы S_N^H функционализации (гетеро)аренов производными π -комплексов металлов (ферроцена, цимантрена, бензолхромтрикарбонила).

2. Исследовать особенности механизма протекающих S_N^H реакций в рядах металлоценов, определить строение интермедиатов, влияние окислителей и других факторов.

3. Предложить новые синтетические подходы для осуществления S_N^H превращений, в том числе с использованием фотокаталитических гетерофазных систем.

4. Разработать доступные методы синтеза хиральных азинилметаллоценов.

5. Исследовать физико-химические, комплексообразующие свойства синтезированных азинилметаллоценов.

6. Исследовать каталитическую активность полученных азинилметаллоценов в реакциях асимметрического синтеза и полимеризации.

7. Исследовать возможность применения ферроценильных производных для модификации нанокompозитных частиц Fe_3O_4 и использования как сигналообразующих меток для иммуноанализа.

Научная новизна. Получены новые данные о малоизученном классе азинилметаллоценов и родственных π -комплексах металлов: методах синтеза, механизмах образования, реакционной способности.

Определены основные факторы некатализируемого переходными металлами окислительного C-C сочетания азинов с литийметаллоценами (S_N^H реакции). Это сделало значительно более доступными азинилметаллоцены, а также азинилбензолхромтрикарбонилы. Показано, что превращения имеют общий характер и

могут быть применены к разнообразным азидам: моно-, ди- и триазидам с различным расположением гетероатомов в цикле, замещенным и незамещенным, а также к бензоаннелированным системам.

Получены экспериментальные данные о механизме S_N^H реакций с участием литийметаллоценов, зарегистрированы, выделены и охарактеризованы неизвестные ранее интермедиаты (σ^H -аддукты) этих превращений. Установлена важнейшая роль окислителя и подобраны оптимальные условия для этих реакций.

Впервые S_N^H реакции были проведены в условиях аэробного окисления в присутствии гетерогенных фотокаталитических, в том числе новых систем на основе TiO_2 .

Впервые была показана возможность получения планарно хиральных гетарилметаллоценов, включающих стереогенные атомы C и S, с применением разработанных S_N^H кросс-сочетаний. Было показано, что применение S_N^H реакций по сравнению с палладийкатализируемыми кросс-сочетаниями по Негиши позволяет сократить количество стадий, увеличить общий выход (с 23–30 до 50–75%) и энантиомерную чистоту (*ee* до 99%) целевых продуктов.

Обнаружено циклопалладирование азинилферроценов в асимметрическом варианте, получены планарно хиральные палладациклы.

Установлено, что не описанные ранее планарно хиральные 1,2-дизамещенные азинилферроцены проявляют высокую каталитическую активность в реакциях аллильного алкилирования (по Тсуджи–Тросту), [3+2]-циклоприсоединения, гидрирования, присоединения диалкилцинка к альдегидам. Установлена высокая энантиомерная чистота выделенных продуктов (до *ee* > 99%).

Найдено, что азинилметаллоцены являются эффективными составляющими радикальных иницирующих смесей с пероксидом бензоила или азобисизобутиронитрилом для свободно-радикальной полимеризации виниловых мономеров в массе. Показано положительное влияние азинилметаллоценов на стереорегулярность образующихся полимеров и, тем самым, на их механические характеристики.

Показано, что азинилметаллоцены способны образовывать различные по своей архитектуре новые комплексы никеля (II), кобальта (II), меди (II) и изучены их магнитные свойства.

Установлена возможность использования нанокompозитных частиц Fe_3O_4 , модифицированных ферроценильными производными, в качестве сигналообразующих меток для электрохимического метода определения бактерии *Escherichia coli*.

Практическая значимость работы. Разработаны простые методы окислительных S_N^H кросс-сочетаний, сделавшие доступными катализаторы асимметрического синтеза в рядах азинилметаллоценов и родственных соединений.

Показана эффективность использования новых планарно хиральных катализаторов – азинилферроценов и их металлокомплексов в реакциях асимметрического синтеза:

аллильного алкилирования, [3+2]-циклоприсоединения, гидрирования и присоединения диалкилцинка к альдегидам.

Разработан простой, удобный, легко масштабируемый метод S_N^H сочетания (гетеро)аренов с использованием наноразмерных TiO_2 или CdS/TiO_2 в качестве фотокатализаторов аэробного окисления. Этот подход позволяет не только получать целевые соединения одnoreакторным путем, но и многократно использовать катализаторы.

Установлено, что азинилметаллоцены как компоненты радикальных иницирующих смесей существенно влияют на процесс полимеризации виниловых мономеров в массе в целом, позволяя получать более стереорегулярные полимеры, увеличить скорости полимеризации и инициирования, уменьшить температуру процессов, увеличить выходы продуктов, регулировать микроструктуру образующихся полимеров.

Разработан электрохимический метод иммуноанализа для определения бактерии *Escherichia coli* с использованием электроактивных наноконкомпозитных частиц Fe_3O_4 , модифицированных производными ферроцена, в качестве сигналообразующих меток.

Методы исследования. Установление состава и структуры соединений, а также контроль за протеканием реакции осуществлены с использованием спектроскопии ЯМР 1H , ^{13}C , ^{31}P , двумерных корреляций, масс-спектрометрии, элементного анализа, ВЭЖХ (в том числе на неподвижных хиральных фазах), сверхкритической флюидной (СКФ) хроматографии, поляриметрии, рентгеноструктурного анализа.

Положения, выносимые на защиту. Методы синтеза азинилметаллоценов и родственных соединений, методы окислительного S_N^H сочетания π -дефицитных и π -избыточных аренов и (гетеро)аренов, способ получения планарно хиральных азинилферроценов, исследование каталитической активности азинилметаллоценов, исследование возможности применения ферроценовых соединений как сигналообразующих меток для иммуноанализа.

Личный вклад автора. Основные направления научного поиска, постановка исследования были определены и сформулированы автором диссертации совместно с научным консультантом. Автор руководила научно-исследовательской работой студентов, магистрантов и аспирантов УрФУ.

В ходе выполнения научных исследований был защищен ряд дипломных проектов, магистерских диссертаций, а также две диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук.*

Часть работ выполнена при совместном руководстве консультанта и автора в рамках подготавливаемых диссертационных работ аспирантов УрФУ П.О. Серебrenниковой, М.А. Тресцовой, А.И. Немытова.

* М.В. Вараксин «Некатализируемые С-С сочетания литийорганических реагентов с азинами в синтезе лигандов», Екатеринбург, 2010 г. (руководитель – И.А. Утепова); А.А. Мусихина «Прямое нуклеофильное замещение водорода в азинах с участием литийпроизводных ферроцена и цимантрена», Екатеринбург, 2013 г. (руководители – О.Н. Чупахин, И.А. Утепова)

Апробация работы. Результаты работы представлены и обсуждены с опубликованием тезисов в рамках European Symposiums on Organic Chemistry (Хельсинки, 2005; Дублин, 2007; Прага, 2009; Марсель, 2013); Молодежных школ по органической химии (Москва, 2006; Уфа, 2007, 2012; Иваново, 2009; Екатеринбург, 2008, 2011, 2014); International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (Судак, 2006; Ялта, 2010); Менделеевских съездов по общей и прикладной химии (Москва, 2007; Волгоград, 2011; Екатеринбург, 2016); Международных Чугаевских конференций по координационной химии (Санкт-Петербург, 2009; Суздаль, 2011; Казань, 2014); Symposium «Modern trends in functionalization of C-H bonds in arenes and heteroarenes» в рамках International congress on organic chemistry, dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's theory of chemical structure of organic compounds (Казань, 2011); Кластера конференций по органической химии «ОргХим» (Санкт-Петербург, 2013, 2016); 2nd International Symposium on C-H Activation (Ренн, 2014); Уральского научного форума «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014); International congress on heterocyclic chemistry «Kost-2015» (Москва, 2015).

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант МК-1901.2011.3, программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ-65261.2010.3, НШ 5505.2012.3, НШ-8922.2016.3), Государственного задания Минобрнауки РФ (проект № 2458), ФЦП Министерства образования и науки РФ «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг. (соглашение № 14.А18.21.0830, соглашение № 14.А18.21.0806), Российского научного фонда (проект 14-13-01177), проектов РФФИ (07-03-96104-р_урал_а, 10-03-00756, 12-03-33144, 13-03-01271, 16-03-00958).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 22 научных статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК; 1 патенте РФ на изобретение; а также представлено в виде 2 статей и 35 тезисов докладов на научных конференциях.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения и 10 приложений. Работа изложена на 324 страницах, содержит 90 схем, 56 рисунков и 16 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 228 наименований.

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю, академику РАН О.Н. Чупахину за бесценный опыт, внимание, постоянную заботу и поддержку; академику РАН В.Н. Чарушину за консультации, ценные советы и рекомендации; чл.-корр. РАН В.Л. Русинову за помощь и советы по этой работе, профессору Е.Н. Уломскому, профессору В.П. Краснову, д.х.н. Г.Л. Левит, всем сотрудникам кафедры органической и биомолекулярной химии, кафедры технологии органического синтеза ХТИ УрФУ, сотрудникам института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН за всестороннюю помощь и поддержку в исследовании.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение содержит обоснование актуальности работы и выбора объектов исследования, в нем сформулированы цели, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов. В аналитическом обзоре литературы (**глава 1**) рассмотрены методы синтеза и прикладные свойства азинилпроизводных ферроцена и цимантрена (см. также обзоры I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, *Heterocycles*, 2008, 76, 39; И.А. Утепова, А.А. Мусихина, О.Н. Чупахин, *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2016, 11, 2523). Результаты и обсуждения собственных исследований приведены в **главе 2**. В экспериментальной части (**глава 3**) описаны объекты исследования, оборудование, реактивы, материалы, методы и методики проведения синтеза и физико-химических исследований.

Глава 2 Обсуждение результатов

В главе представлены результаты исследований S_N^H реакций литийпроизводных металлоценов, а также (гетеро)ароматических нуклеофилов с азинами, данные по физико-химическим, каталитическим свойствам полученных соединений.

2.1 Некатализируемые переходными металлами прямые окислительные C-C-сочетания (S_N^H реакции) литийпроизводных металлоценов с азинами

2.1.1 Моноазинилферроцены

К началу работы в литературе были представлены единичные исследования по методам получения азинилметаллоценов. Так, А.Н. Несмеяновым в 1962 г. случайно были получены моно- и дизамещенные пиридилферроцены при проведении реакций в пиридине. Позднее К. Schlögl синтезировал моно- и 1,1'-дихинолинилферроцены. Необходимо отметить, что выходы соединений в обоих случаях не поднимались выше 40%, поскольку эти реакции никогда не рассматривались как S_N^H -процессы, в то время отсутствовало само понятие S_N^H реакций[†]. По этой причине абсолютно не было уделено внимания вопросу об окислителе – обязательном партнере S_N^H реакций. На самом деле, как мы установили, окислителем в этих превращениях всегда был кислород воздуха. Реакции проходят в две стадии по общепринятому сегодня окислительному механизму ароматизации, классифицируемому как $S_N^H(AO)$ Addition-Oxydation (схема 1). На первой стадии происходит присоединение литийферроцена **2** к азину с образованием σ^H -аддуктов **3**, которые под действием воды из растворителя (или из воздуха) переходят в дигидросоединения **4**. На второй стадии процесса происходит ароматизация дигидроазиннов **4** до продуктов **5** под действием кислорода воздуха или окислителя. Нами было экспериментально установлено, что σ^H -аддукты **4** моно- и диазинов с металлоценами претерпевают спонтанное окисление на воздухе, и это раньше не принималось во внимание.

[†] Первый в мировой литературе обзор появился в 1976 г.: О.Н. Чупахин, И.Я. Постовский, *Успехи химии*, 1976, XLV, 908.

Литийферроцен **2**, полученный при взаимодействии бромферроцена с *n*-BuLi, легко вступает в реакцию с азинами и их производными **1** в диэтиловом эфире при комнатной температуре с образованием σ^H -аддуктов **3**. Выделить или зарегистрировать иным способом подобные интермедиаты до наших работ не удавалось, поскольку на воздухе, как уже упоминалось, они подвергаются мгновенному спонтанному окислению до продуктов реакции [см. раздел 2.1.5].

Окислительная ароматизация аддуктов **3** проводилась *in situ* при комнатной температуре. Проведено исследование по подбору оптимального окислителя и условий ароматизации. В начале наших исследований в качестве окислителя нами был использован кислород воздуха (табл. 1, условия [а]), однако выходы продуктов реакции в этом случае оставались лишь в пределах 40–52%. Использование в этих превращениях $K_3[Fe(CN)_6]$ привело к незначительному увеличению выхода (табл. 1, условия [б]). Нужно отметить, что при экспозиции реакционной массы в аргоне окисление интермедиата не происходит.

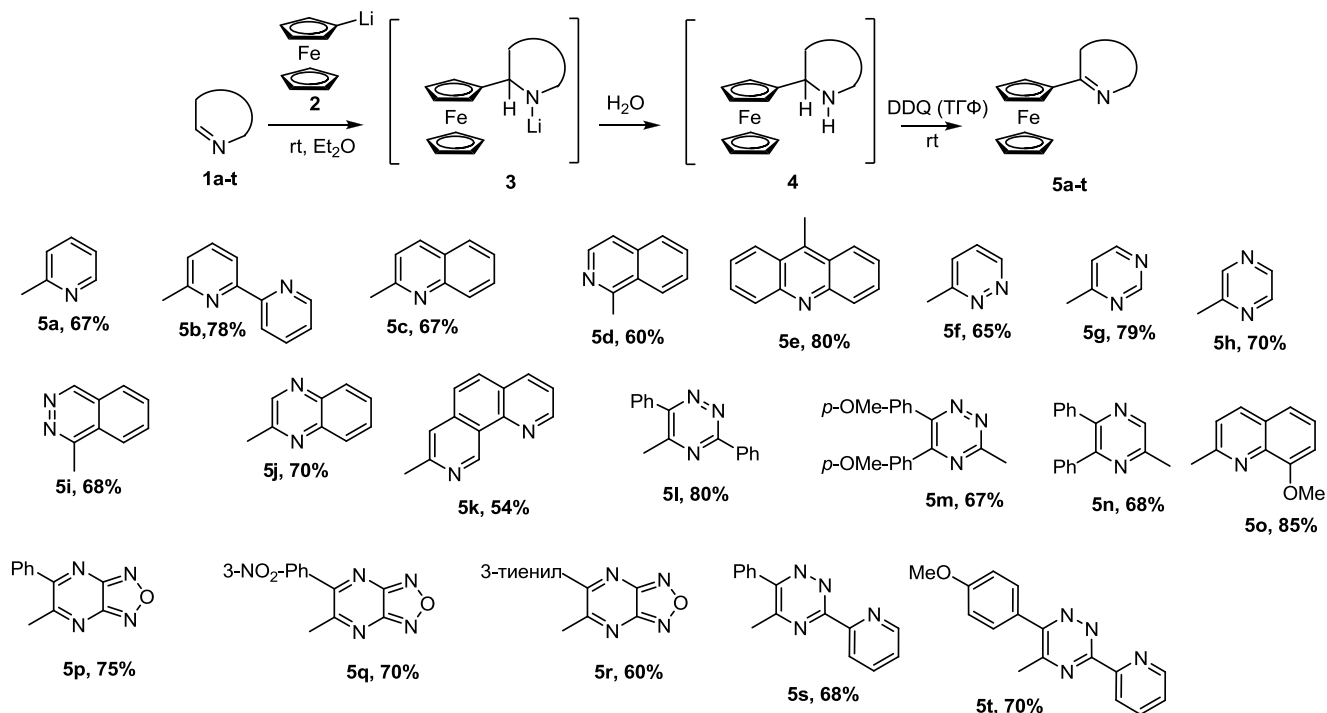


Схема 1*

*Строение всех металлоценов, синтезированных в работе, установлено на основании данных ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа. Для соединения **5g** был сделан рентгеноструктурный анализ. На схеме как окислитель указан 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ).

При подборе условий ароматизации σ^H -**4** была протестирована также система $TiO_2/O_2/h\nu$ в окислительном сочетании азинов с ферроценом. Первичные попытки оказались не слишком удачными. Надо признать, что реакционная система «азин-литийферроцен» далеко не идеальна для скрининга оптимальных условий окисления: первая стадия предусматривает проведение ее в аргоне, при низкой температуре, с использованием сухих растворителей. Поэтому в качестве модельной реакции для

оптимизации условий было выбрано взаимодействие азинов с другими нуклеофилами – пирролом и индолом. Более подробные данные об использовании TiO_2 фотокатализаторов в $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ сочетаниях приведены в разделе 2.

Таблица 1 – Экспериментальные данные по выбору окислителя (выход, %)

Соединение	Метод						
	[a]	[a]*	[б]	[в]	[г]	[д]	[е]
Пиридилферроцен (2a)	35	46	40	48	51	67	45
Пиримидин-4-ил-ферроцен (2g)	41	50	48	54	56	79	51
[1,10]-Фенантролин-3-ил (2k)	44	52	52	57	61	80	56

[a] Реакционная масса барботировалась воздухом (барботирование реакционной смеси в течение 2 ч при комнатной температуре).

[a]* Реакционная масса барботировалась воздухом (барботирование реакционной смеси в течение 2 ч при 35 °C).

[б] $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, H_2O (реакционная смесь была добавлена к водному раствору $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ и перемешивалась 1 ч при комнатной температуре).

[в] Реакционная масса барботировалась воздухом при комнатной температуре в течение 2 ч в присутствии наноразмерного TiO_2 .

[г] Реакционная масса барботировалась воздухом при комнатной температуре в течение 2 ч в присутствии наноразмерного композита CdS/TiO_2 .

[д] Реакционная масса была обработана раствором DDQ при комнатной температуре в течение 15 мин (раствор DDQ в ТГФ добавлен к реакционной смеси и отфильтрована через слой Al_2O_3).

[е] Реакционная масса была обработана *p*-хлоранилом (2,3,4,5-тетрахлор-1,4-бензохинон) при комнатной температуре в течение 15 мин (раствор *p*-хлоранила в ТГФ добавлен к реакционной смеси) и отфильтрована через слой Al_2O_3 .

В итоге было установлено, что наилучшими условиями ароматизации являются использование в качестве окислителей O_2 (воздух)/ $\text{CdS}/\text{TiO}_2/h\nu$ или DDQ, проведение реакции в диэтиловом эфире при комнатной температуре.

Были оптимизированы и другие условия этой реакции: порядок смешения, соотношение реагентов, определена температура превращений, растворитель, время проведения процесса и т.п., позволяющие достигнуть максимальной конверсии исходных реагентов. В результате соединения **5a-t** были синтезированы с вполне удовлетворительными выходами 60–85%.

Ярко окрашенные (от желтого до фиолетового оттенков) азинилферроцены представляют собой легко кристаллизующиеся вещества, что было использовано для подтверждения их структуры при помощи РСА (рис. 1).

Таким образом, в результате исследований, проведенных в данном разделе, были разработаны удобные методы синтеза азинилферроценов, сделавшие этот тип соединений вполне доступным.

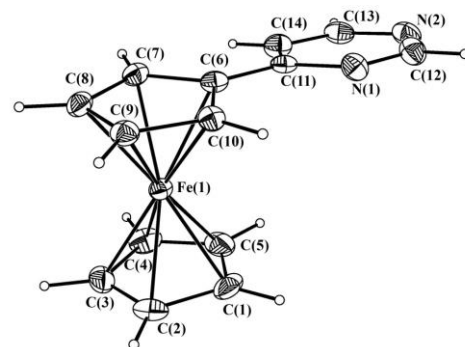


Рис. 1. Молекулярная структура пиримидинилферроцена **5g**

2.1.2 1,1'-Диазинилферроцены

Использование дилитийферроцена в реакциях с азинами показало, что не существует принципиальных различий при синтезе моно- или диазинилферроценов **7** (схема 2). Так, 1,1'-дилитийферроцен **6** при 60 °С гладко взаимодействует с двукратным избытком азинов в смеси гексан–ТГФ 5:1 с образованием 1,1'-диазинилферроценов **7**. 1,1'-Дилитийферроцен **6** был получен при взаимодействии ферроцена с двукратным избытком *n*-BuLi в присутствии *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамина (TMEDA). TMEDA в этих превращениях используется для исключения образования больших количеств монолтиийферроцена. Ароматизация промежуточных соединений происходит при действии DDQ. Превращение осуществляется *one-pot* методом.

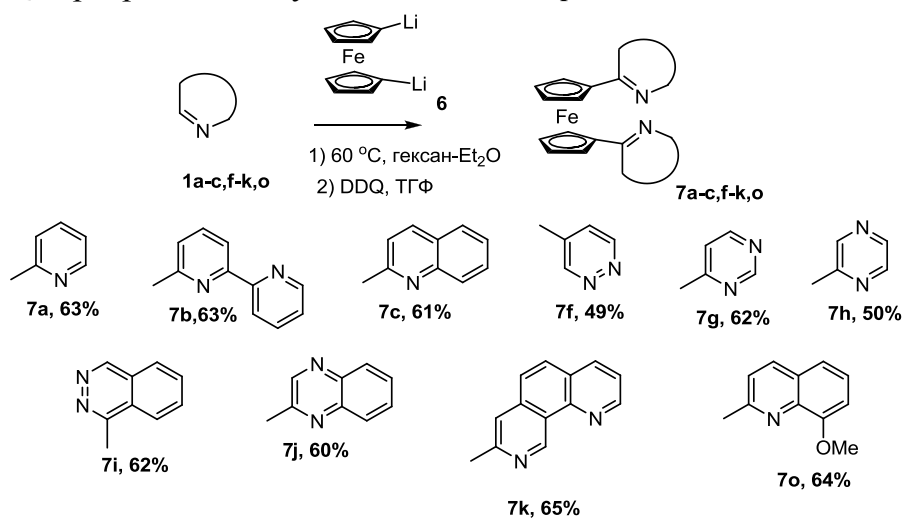


Схема 2

Полученные соединения могут выполнять роль полидентатных лигандов для синтеза металлокомплексов, в том числе полимерной структуры.

2.1.3. Азинилцимантрены

Цимантрен – структурный аналог ферроцена, что обуславливает подобие их свойств. Производные цимантрена с азометиновой связью обладают высокой каталитической активностью в реакциях асимметрического синтеза. В настоящее время активно изучается возможность применения производных цимантрена в биоорганической химии в качестве редокс-меток для белков (Ж. Жауэн, Биометаллоорганическая химия, 2010, 494 с). Среди гетарилцимантренов известны производные, способные при облучении УФ-светом к отщеплению одного из карбонильных лигандов и последующему образованию внутримолекулярного хелатного комплекса со связью Mn с азотом азина, что позволяет их использовать для создания фотохромных систем.

В литературе известно лишь несколько примеров синтеза гетарилцимантренов. Так, α -пиридилцимантрены и γ -пиридилцимантрены были получены рециклизацией из пирилиевых солей и под действием ацетата аммония с общим выходом 9%, а цимантренильное производное 8-хинолина было синтезировано в результате кросс-

сочетания по Негиши при взаимодействии цинкхлорида цимантрена с 8-бромхинолином при длительной экспозиции реакционной массы.

Нами предложен доступный и более атом-экономный путь для синтеза азинилцимантронов. Литийцимантрен **8**, полученный при литиировании цимантрена *n*-BuLi, способен подобно литийферроцену вступать в реакции нуклеофильного замещения водорода в азинах **1** в ТГФ при -78 °С с образованием устойчивых гетарилцимантронов **11** (выходы составили 40–80%) (схема 3). Синтез азинилцимантронов, в отличие азинилферроценов, проходит только при -78 °С. При повышении температуры происходит резкое уменьшение выхода целевых соединений, вероятно, это связано с недостаточной устойчивостью литийцимантрена при увеличении температуры. Необходимо отметить, что в присутствии DDQ выходы соединений **11** выше на 20–30%, чем при использовании кислорода воздуха.

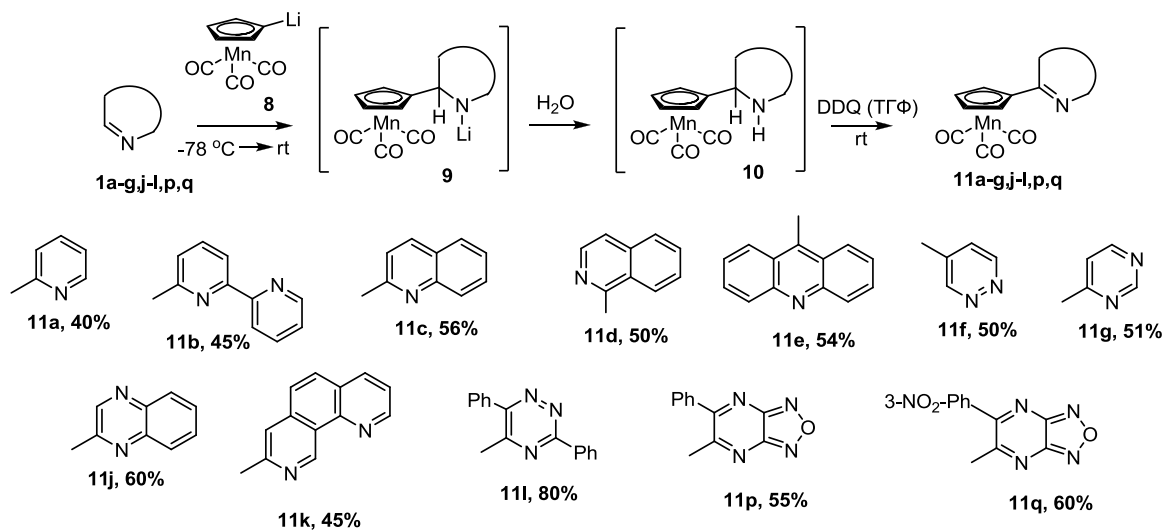


Схема 3

Азинилцимантроны представляют собой легкоплавкие соединения от светло-желтого до светло-коричневого цвета. Выходы соединений варьируются от 40 до 80%. Низкий выход производных **11a,b,k** обусловлен протеканием побочной реакции бутилирования азинов **1a,b,k**. Наблюдается образование небольшого количества побочных продуктов (в среднем 5%), для исключения их образования в качестве литиирующего агента для цимантрена в этих случаях был использован *t*-BuLi.

Структура хиноксалинилцимантрена (**11i**) представлена на рис. 2. Установлено, что при кристаллизации соединения **11i** способны образовывать стопки за счет взаимного отталкивания CO-фрагментов и π - π -стэкинга между циклопентадиеновым и азиновыми фрагментами.

Как показали наши исследования, полученные соединения **11** наряду с гетарилферроценами могут успешно применяться в качестве составляющих

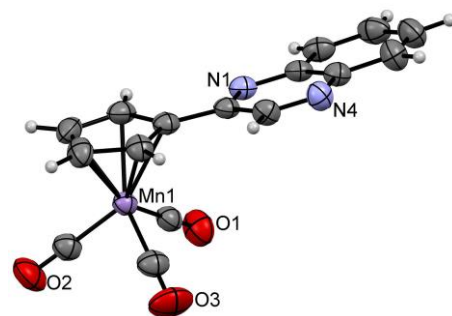


Рис. 2. Молекулярная структура хиноксалинилцимантрена **11j**

инициирующих смесей в процессах радикальной полимеризации виниловых мономеров в массе [см. раздел 2.4.2].

2.1.4 Азинилпроизводные бензолхромтрикарбонила[‡]

На сегодняшний день среди бензолхромтрикарбонилсодержащих производных известны катализаторы асимметрического синтеза, регуляторы полимеризации, вещества с физиологической активностью.

В литературе бензолхромтрикарбонил рассматривался как электрофильное соединение, хорошо реагирующее с нуклеофилами. Среди прочих были изучены реакции нуклеофильного присоединения металлоорганических (K, Li содержащих) нуклеофильных реагентов к бензолхромтрикарбонилу или замещения атомов галогена (Cl, Br) в его соответствующих галогенпроизводных.

В то же самое время в реакциях с литийорганическими соединениями бензолхромтрикарбонил может проявлять двойственную природу. Так, при действии *t*-BuLi, ацетиленида лития, фениллития и ряда других реагентов на бензолхромтрикарбонил были выделены продукты нуклеофильного замещения водорода в бензольном фрагменте. Но благодаря повышенной кислотности протонов ароматического кольца за счет его координации с фрагментом Cr(CO)₃ может также происходить прямое металлирование арильного фрагмента при взаимодействии с сильноосновными литийпроизводными (*n*-BuLi, *s*-BuLi и MeLi).

Необходимо отметить, что ранее литийбензолхромтрикарбонил никогда не использовался как нуклеофильный реагент для прямых S_N^H-сочетаний с азинами.

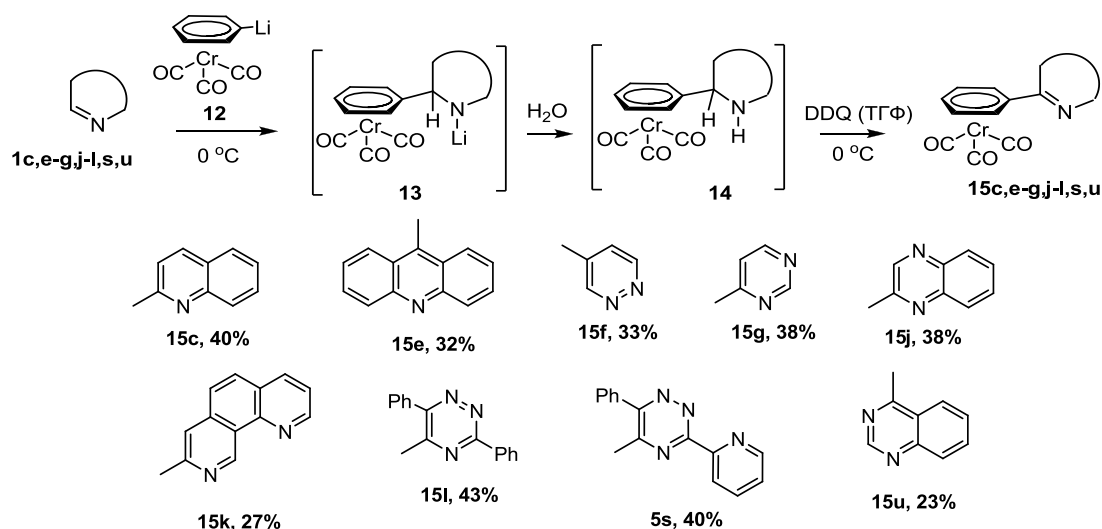


Схема 4

[‡] Исследование было выполнено совместно с аспирантом А.И. Немытовым

Для получения азинильных производных мы использовали соответствующее литийпроизводное **12** в качестве нуклеофильного реагента. Так, литийбензолхромтрикарбонил **12**, полученный при взаимодействии бензолхромтрикарбонила с *n*-BuLi, в реакциях S_N^H с азинами **1c,e-g,j-l,s,u** в ТГФ при 0 °С за 2 ч дает соответствующие азинилбензолхромтрикарбонилы **15** (схема 4).

Соединения **15** представляют собой кристаллические вещества ярких чистых оттенков, от желтого до темно-красного цвета. Они очень хорошо кристаллизуются. Кристалл хиноксалинилбензолхромтрикарбонила (**15j**) был получен медленным упариванием из смеси CH_2Cl_2 -гептан (1:1) (рис. 3).

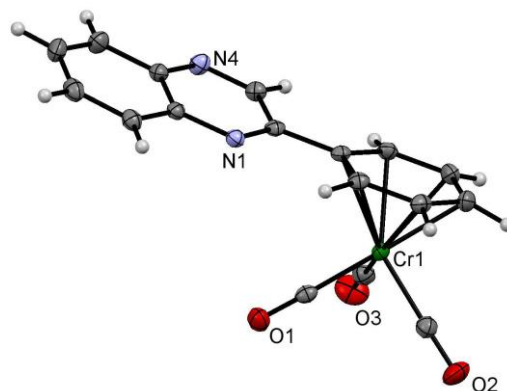


Рис. 3. Молекулярная структура хиноксалинилбензолхромтрикарбонила **15j**

Синтезированные азинилбензолхромтрикарбонилы представляют интерес для использования их в реакциях полимеризации виниловых мономеров в массе, а также для испытаний физиологической активности.

2.1.5 К механизму реакции азинов с литийпроизводными металлоценов

До наших исследований сведения о механизме взаимодействия системы «азин – металлоцениллитий» в литературе полностью отсутствовали. В то же время вопрос о механизме представляет не только теоретический интерес, так как в окислительных S_N^H реакциях именно механизм определяет условия проведения процесса (Metal Free C-H Functionalisation of Aromatics. Nucleophilic Displacement of Hydrogen, Eds. V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, in series Topics Heterocycl. Chem., 2014, 37, 283 p).

Исследование реакций ферроцениллития с пиразином методом ЯМР спектроскопии

Из-за склонности к спонтанному окислению σ^H -аддуктов моно- и диазинов с литийпроизводными ферроцена, цимантрена и бензолхромтрикарбонила под действием кислорода воздуха их образование удалось зарегистрировать только методом ЯМР. Эксперимент был проведен для реакции ферроцениллития с незамещенным пиразином **1h** (схема 5). Спектр был записан при комнатной температуре сразу же после приготовления непосредственно в ампуле литийферроцена и добавления к нему пиразина в сухом ТГФ- d_8 в аргоне. В спектре ЯМР 1H *in situ* смеси литийферроцена и пиразина был зарегистрирован сигнал протона при sp^3 -атоме углерода с характерным для соединений, подобных **16**, химическим сдвигом 5.59 м.д., при этом сигналы ферроценового и азинового фрагментов были смещены в более сильную область спектра.

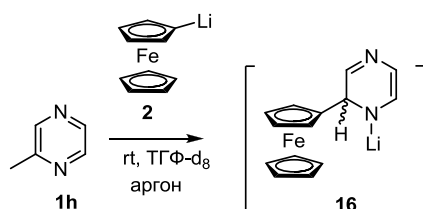
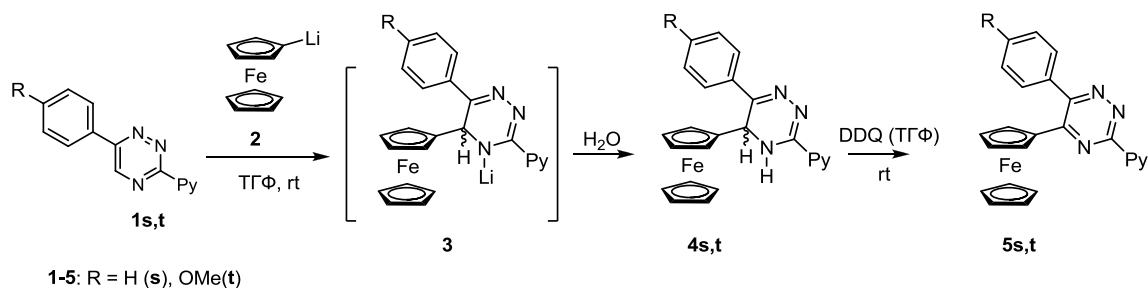


Схема 5

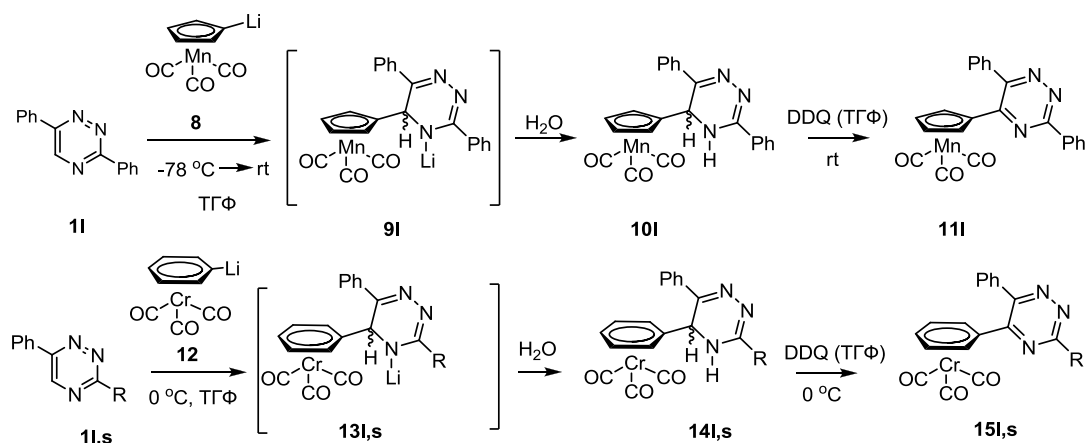
Синтез устойчивых σ^H -аддуктов

Использование высокоэлектрофильных пиридилтриазинов в смесях «азин – ферроцен» позволило нам впервые выделить и охарактеризовать устойчивые σ^H -аддукты **4s,t** и тем самым получить убедительное экспериментальное подтверждение предложенного механизма для этих реакций (схема 6). Так, пиридилтриазины **1s,t** при комнатной температуре вступают в реакцию с литийферроценом **2** с образованием литиевых производных **3**, гидролиз которых под действием влаги из воздуха или растворителя ведет к σ^H -аддуктам **4**. Полученные производные 1,2,4-триазина **4** устойчивы к воздействию кислорода воздуха и влаги. Ароматизацию **4s,t** можно осуществить под действием DDQ при комнатной температуре с образованием соответствующих триазирилферроценов **5s,t**.



1-5: R = H (s), OMe(t)

Схема 6



1,13-15: R = Ph (I), 2-Py (s)

Схема 7

Мы также установили, что в реакциях литийцимантрена и литийбензолхромтрикарбонила с дифенил-1,2,4-триазином образуются подобные **3**

дигидросоединения **10**, **14**. Так, литийпроизводные **8** и **12** реагируют с триазинами **11,s** с образованием стабильных соединений **101**, **141,s** (схема 7). Ароматизация аддуктов **101**, **141,s** до триазилилцимантрена **111** и триазилилбензолхромтрикарбониллов **151,s** была осуществлена с количественным выходом в ТГФ в присутствии эквимолярных количеств DDQ при комнатной температуре.

Напрямую установить строение при помощи РСА оказалось возможным только для триазилилбензолхромтрикарбониллов **141,s**. Кристалл (*R,S*)-[(3-(пиридил-2)-6-фенил-2,5-дигидро-2(Н)-1,2,4-триазин-5-ил)бензолхромтрикарбонила (**14s**) был получен медленным упариванием из раствора CH₂Cl₂ – гептан 1:1 (рис. 4).

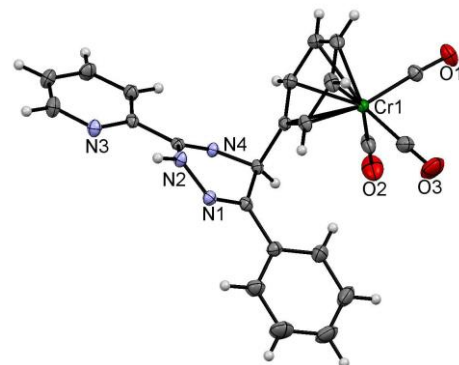


Рис. 4. Молекулярная структура **14s**

Для определения пространственной структуры производных **4s** и **101** было проведено их алкилирование (схема 8), так как вырастить кристаллы самих интермедиатов типа **4**, **10** оказалось невозможным. Нам удалось получить стабильные при комнатной температуре продукты **18**, **20** при этилировании натриевых солей **17**, **19** по N(4) атому триазинового цикла.

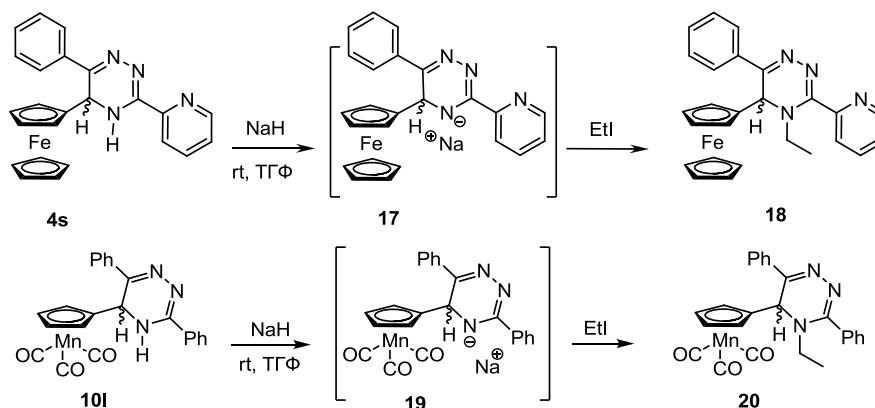


Схема 8

Соединения **18**, **20** представляют собой кристаллические вещества коричневого цвета, их строение установлено методом РСА (рис. 5, 6).

При помощи метода ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе (Chiralcel OD-H) было показано, что соединения **4**, **10**, **14** образуются в рацемических формах.

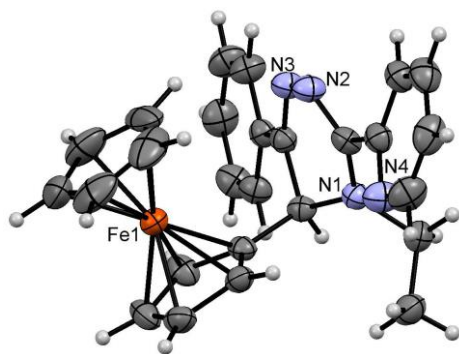


Рис. 5. Молекулярная структура **18**

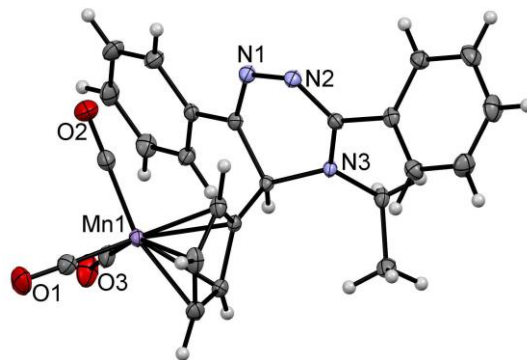


Рис. 6. Молекулярная структура **20**

Таким образом, впервые было показано, что взаимодействие литийметаллоценов и родственных металлоорганических структур с азинами проходит через образование дигидросоединений азинов, окисление которых приводит к продуктам нуклеофильного замещения водорода. В свою очередь, данные о строении продуктов присоединения могут дать представление о структуре переходного состояния.

2.1.6. Взаимодействие литийферроцена с *N*-оксидами азинов

Распространенным приемом активации азинов к нуклеофильной атаке является их перевод в форму *N*-оксидов или четвертичных солей. Нами S_N^H реакции литийферроцена с азинами впервые были распространены и на их активированную форму – *N*-оксиды **21** (схема 9). Реакция идет подобно взаимодействию литийферроценов с незаряженными азинами **1**, однако имеются и различия: стадия ароматизации может проходить либо по смешанному механизму $S_N^H(AO) + S_N^H(AE)$ (Путь 1, метод 1, 2), либо по элиминационному $S_N^H(AE)$, с участием *N*-оксидного кислорода (Путь 2). Таким образом, на воздухе (Путь 1, метод 2) или в присутствии DDQ (Путь 1, метод 1) реакция идет с образованием небольшого количества азинилферроценов (5–10%), не содержащих фрагмента $N^+ \rightarrow O^-$ в своем строении.

Что касается кватернизированных форм азинов, то они не могут быть использованы в этих превращениях, поскольку кватернизация пиридилферроцена приводит к разрушению циклопентадиенильного комплекса.

Было показано, что взаимодействие ферроцениллития **2** с различными *N*-оксидами моно-, ди- и триазинов **21** представляет собой двухстадийный процесс. На первой стадии нуклеофильный реагент **2**, присоединяясь к *N*-оксиду **21**, образует σ^H -аддукт **22-O_{Li}**, который под действием влаги воздуха или уксусного ангидрида переходит в соединения **22-OH** или **22-OAc** соответственно. Реакции, как правило, могут быть проведены без выделения промежуточных продуктов, в одnoreакторном варианте.

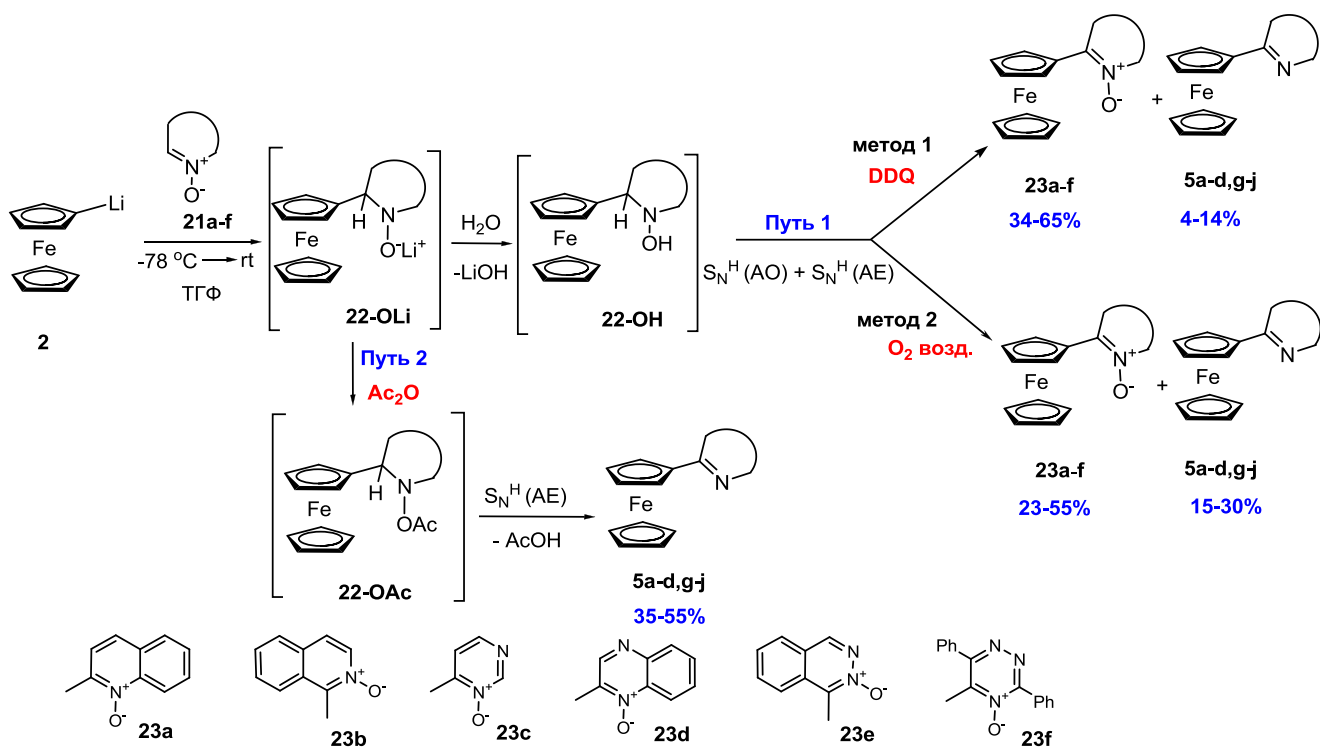


Схема 9

Таблица 2 – Выходы азинилферроценов **23**

	Выход, %	
	Путь 1	
	метод 1	метод 2
23a	65	55
23b	34	44
23c	35	24
23d	60	51
23e	35	23
23f	36	24

Окисление интермедиата **22-OH** приводит к смеси продуктов **23**, сохраняющих в своей структуре *N*-оксидный фрагмент, и соединений **5** (табл. 2). Сопутствующие продукты в этих реакциях – гетарилферроцены **5** (табл. 3) легко отделяются от соединений **23** при помощи колоночной хроматографии. Для однозначного определения молекулярного и кристаллического строения новых производных был использован метод рентгеноструктурного анализа (соединение **23a**) (рис. 7).

При обработке интермедиатов **22-OLi** уксусным ангидридом (Путь 2) через 2 ч после добавления к литийферроцену раствора оксидазина реакция проходит по схеме «присоединение-отщепление» S_N^H(AE). В этом случае водород отщепляется вместе с *N*-кислородсодержащим фрагментом в виде молекулы кислоты и образуются соединения **5** с выходом 35–55% (табл. 3). Суммарный выход продуктов **23** и **5** при проведении реакции в условиях окисления составил 40–85%.

Таким образом, установлена возможность прямого сочетания литийферроценов с *N*-оксидами азидов. В результате были получены ферроценовые лиганды, содержащие в своем строении *N*-оксидный фрагмент.

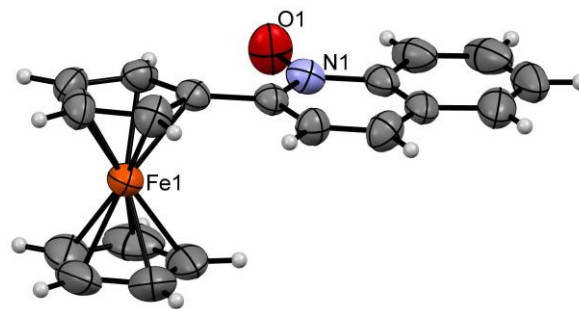


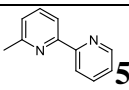

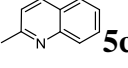
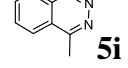
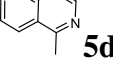
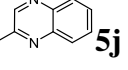


Рис. 7. Молекулярная структура (1-оксидохинолин-2-ил)ферроцена **23a**

Таблица 3 – Выходы азинилферроценов **5a-d,g-j**

Азин	Выход, %			Азин	Выход, %				
	Путь 1		Путь 2		Путь 1		Путь 2		
	метод 1	метод 2			метод 1	метод 2			
1		6	18	38	5		7	15	38
2		12	24	50	6		8	20	42
3		14	30	55	7		4	15	35
4		10	23	48	8		12	25	52

Особым образом протекает реакция ферроцениллития с пиридин-*N*-оксидом **21g**, подобно взаимодействию **21g** с магнийорганическими производными, аддукт **22g-OH** претерпевает дисротаторное раскрытие цикла с образованием ациклического ненасыщенного оксима **24** (Схема 10).

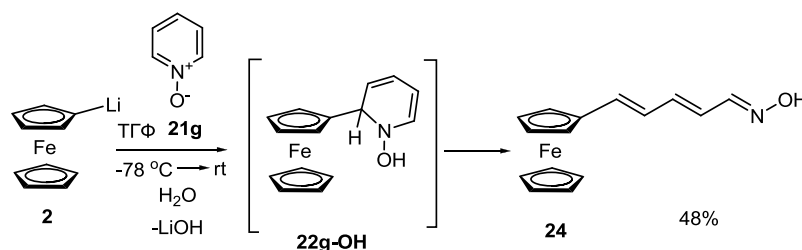


Схема 10

2.2 Гетерофазные фотокаталитические окислительные ароматизации в S_N^H превращениях

В исследованиях, связанных с разработкой зеленых процессов, кислород воздуха как окислитель заслуживает особого внимания, как наиболее доступный окислитель, кроме того, побочным продуктом в этом случае является вода. Это в полной мере касается темы данной диссертационной работы. Система TiO_2/O_2 , которая при УФ-

облучении продуцирует пару электрон/дырка (e^-/h^+), а кислород, поглощая пару электронов, превращается в радикал $O_2^{\cdot-}$, являющийся активным окислителем, нашла свое применение в различных процессах. Сравнительно недавно был описан ряд примеров использования TiO_2 и его допированных форм в органическом синтезе: окисление спиртов до альдегидов, трансформация аминов в имины, окислительная циклизация диаминосоединений, окисление тетрагидропиримидин-2-онов, присоединение алкинов к альдегидам и т. д.

Как уже упоминалось, в порядке подбора условий окислительного кросс-сочетания в системах азин – ферроцениллитий с участием гетерогенных TiO_2 фотокатализаторов мы столкнулись с рядом экспериментальных трудностей (см. с. 10).

В качестве *модели* окислительного S_N^H C-C сочетания нами была выбрана **более удобная реакция**, а именно, взаимодействие азинов с другими, экспериментально более приемлемыми нуклеофилами – пирролом и индолом. Уже первичные эксперименты показали, что эти реакционные пары в окислительных системах TiO_2/O_2 воздуха/облучение являются исключительно простыми и удобными, целевые соединения получаются с высокими выходами с широким набором азиновых субстратов.

В ходе оптимизации условий окислительных S_N^H сочетаний с участием TiO_2 как катализатора был выполнен значительный массив экспериментов, получено более 40 веществ, большинство из которых новые. Эта группа соединений является весьма привлекательной для биотестирования в отношении противоопухолевой, противогрибковой, противовирусной активности (см. например, M. Simone, E. Erba et al., Eur. J. Cancer, 2005, 41, 2366; P.A.G. Raju, R. Mallikarjunarao et al., J. Chem. Pharm. Res., 2013, 5, 21; M. Giampieri, A. Balbi et al., Antiviral Res., 2009, 83, 179).

Таким образом, эта часть работы приобрела определенное самостоятельное значение. Что касается данных по указанным фотоиндуцируемым кросс-сочетаниям с участием титан-оксидных гетерогенных катализаторов, они отсутствовали в литературе и являются новым вкладом в S_N^H методологию.

2.2.1. Наноразмерный TiO_2 как фотокатализатор в окислительных S_N^H реакциях[§]

Взаимодействие азинов с ароматическими нуклеофилами в аэробных условиях с использованием гетерофазного TiO_2 фотокатализа проходит региоселективно, с высокими выходами, образования побочных продуктов (димеризации субстрата, окисления нуклеофилов, замещения функциональных групп при их наличии) не наблюдалось. В отсутствие TiO_2 продукты могут быть получены, но с заметно меньшими выходами.

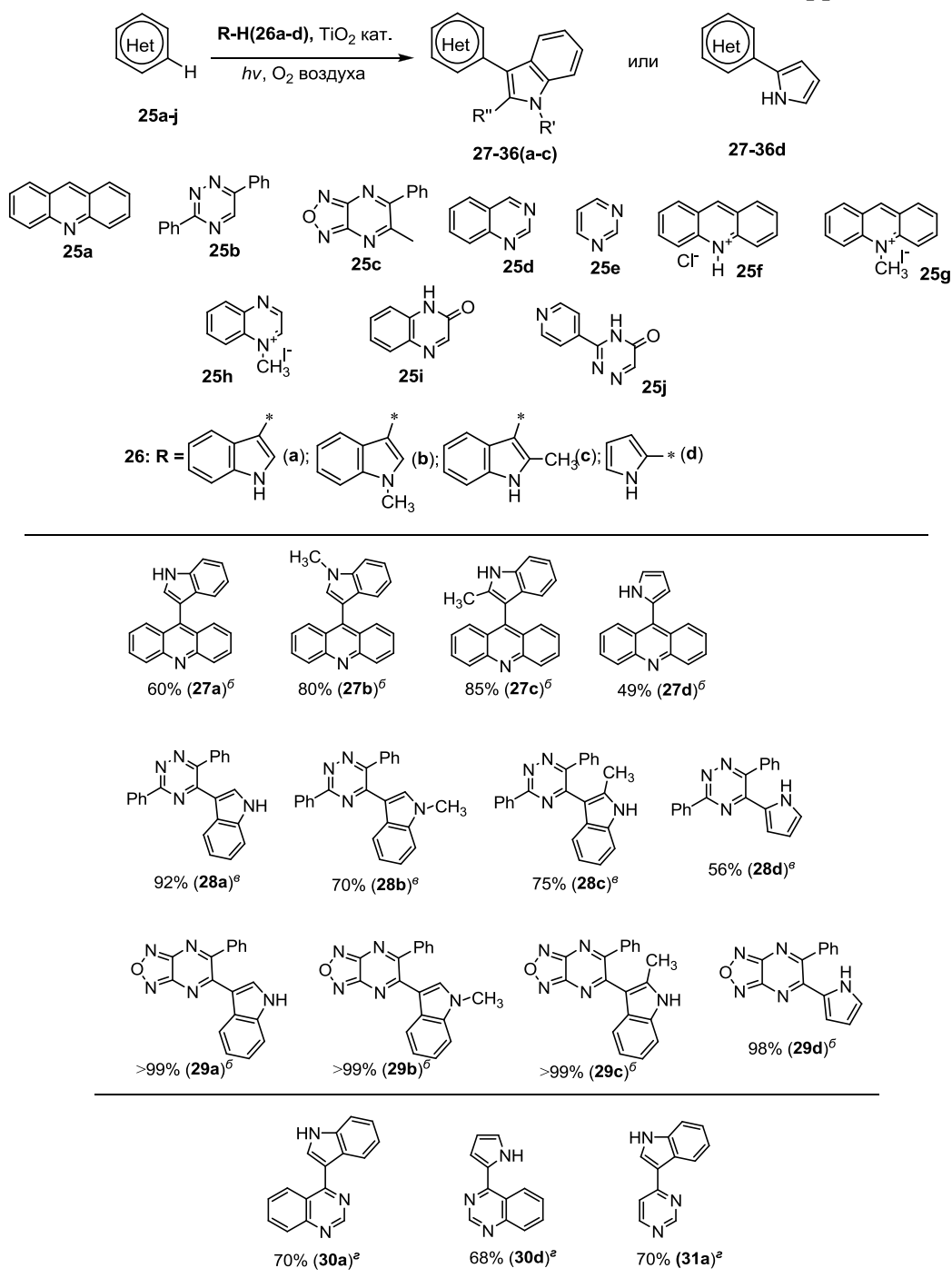
Нам удалось установить, что азагетероциклы и их активированные формы (протонные, четвертичные соли, а также азиноны) вступают в реакцию C-C сочетания с

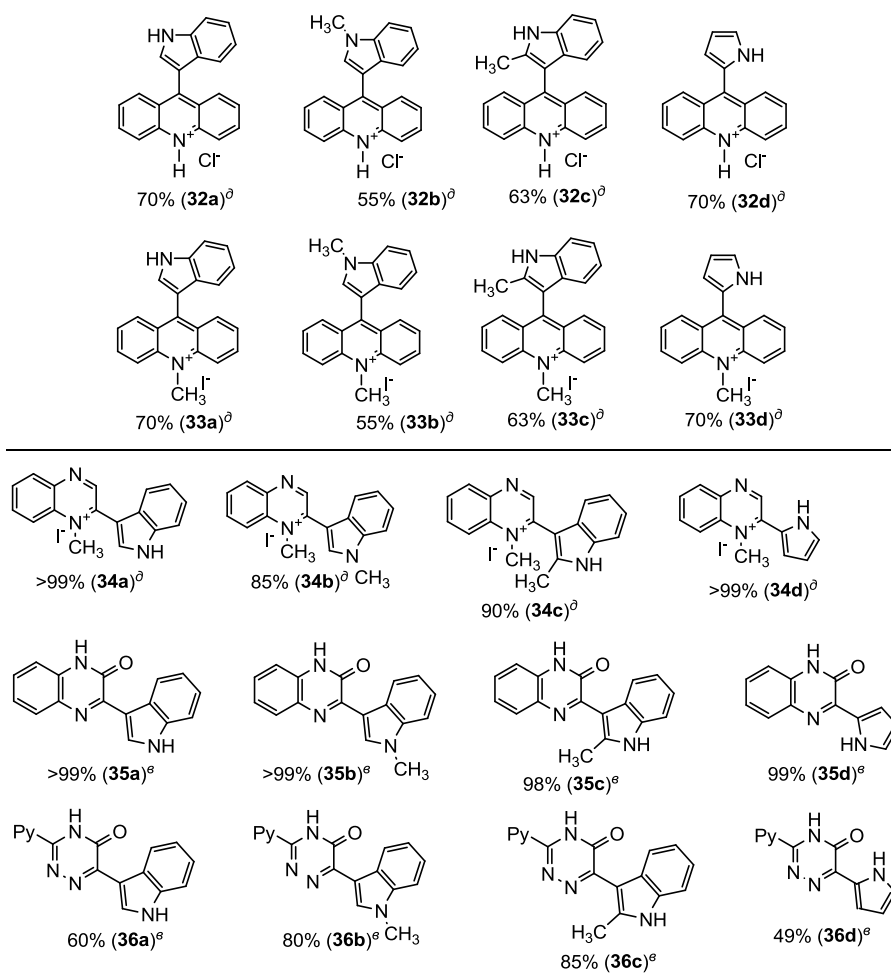
[§] Исследование было выполнено совместно с аспиранткой М.А. Тресцовой

индолами (**26a-c**) и пирролом **26d** в аэробных условиях в присутствии наноразмерного TiO₂ (Hombifine N, 100% anatase) при облучении Хе лампой (5000 К, 35 W) (табл. 4).

Так, наиболее электрофильные акридин, 5-фенил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*b*]пиазин в условиях кислотного катализа вступают в реакции с индолами (**26a-c**) и с пирролом **26d** с образованием соединений **27a-d** и **29a-d**, выходы которых составляют 70–90% в большинстве случаев. В случае 3,6-дифенил-1,2,4-триазина **25** реакция была проведена также в условиях кислотного катализа, но при температуре 120 °С. Пирролил- и индолилтриазины **28a-d** образуются с выходами 56–92%. Менее электрофильные пиридин, хинолин, изохинолин инертны в этих условиях.

Таблица 4 – С–Н/С–Н сочетание азидов с индолами и пирролами^a





^dУсловия реакции: гетероарены **25a-j**, индолы **26a-c** (или пиррол **26d**), TiO₂ (10 масс.%, anatase), соответствующий растворитель были облучены Хе лампой (5000 К, 35W) при барботаже воздухом через реакционную массу в течение 5 ч.

Соответствующие растворители и температура: ^dAcOH, rt; ^eAcOH, 120 °C; ^eCF₃COOH - C₆H₆ (1:2), NaOH (2 экв.), rt; ^eBuOH, rt.

Особое место в приведенных превращениях занимают S_N^H реакции индолов и пирролов с 1,3-дiazинами (пиримидином, хиназолином), которые можно осуществить как ступенчато с выделением интермедиата **37**, так и напрямую в одnoreакторном варианте. Известно, что 1,3-дiazины в кислой среде, подвергаясь протонированию, образуют с нуклеофильными реагентами достаточно стабильные продукты присоединения **37a-c**, которые были выделены в индивидуальном состоянии. Ароматизация **37a-c** была осуществлена гетерофазно в присутствии окислительной системы O₂/TiO₂ в спирте (водн.) с добавлением эквимолярных количеств NaOH при облучении.

Взаимодействие хиназолина и пиримидина с индолом было осуществлено и без выделения интермедиатов **37** в сквозном одnoreакторном режиме. В этом случае индолилазины **30**, **31** были получены с суммарным выходом 70% (табл. 4) (схема 11).

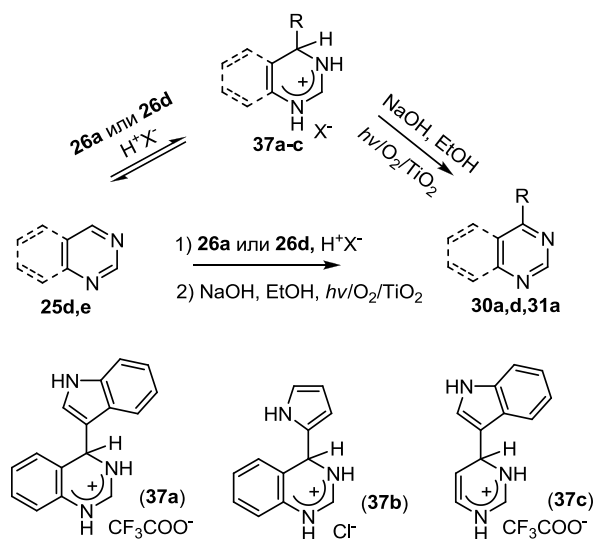


Схема 11

Проведение реакции акридина (**25g**) с (гетеро)аренами (**26**) при комнатной температуре в *n*-BuOH при облучении в присутствии TiO₂ позволяет получать целевые продукты с количественным выходом (табл. 4). В отсутствие облучения выходы заметно понижаются. Так, например, производное **33a** было получено с выходом 38%. Выходы соединений **32a-d**, синтезированных из гидрохлорида акридиния **25f**, составили 55–70%. Вероятно, это связано с тем, что NH-азиниевые соли могут подвергаться переносу протона с образованием неактивированного азина. Что касается N-алкилазиниевых солей, то они более стабильны и не теряют алкильных заместителей при взаимодействии с нуклеофильными реагентами. Это подтверждается более высокими выходами соединений **33a-d** (85–>99%). Иодид N-метилхиноксалиния **25h** по сравнению с акридиновым производным (**25g**) в реакциях с индолами и пирролом оказался менее активным, соединения **34a-d** были получены с выходами 46–78% (табл. 4). Четвертичные соли пиридина, хинолина и изохинолина оказались неактивными, как и сами соответствующие основания.

Известны лишь единичные примеры использования **азинонов** в качестве электрофильных реагентов в S_N^H реакциях. Мы установили, что хиноксалин-2-он (**25i**) и 3-(пиридил-2-ил)-1,2,4-триазин-5(2H)-он (**25j**) (табл. 4) обладают высокой реакционной способностью по отношению к индолам и пирролу и дают в уксусной кислоте S_N^H продукты **35a-d** и **36a-d** с выходами 98–99 и 60–65% соответственно.

Необходимо отметить, что используемый в реакции катализатор может быть легко отделен фильтрованием или центрифугированием, промыт и использован повторно. Было показано, что после по меньшей мере 5 каталитических циклов он не теряет своей активности.

2.2.2 Наноразмерный композит CdS/TiO₂ как фотокатализатор окисления в S_N^H реакциях

Наноразмерный TiO₂ проявил себя как высокоактивный фотокатализатор аэробного окисления при облучении в УФ-диапазоне. Заманчиво было уменьшить ширину

запрещенной зоны для катализатора, чтобы иметь возможность проведения реакций при облучении светом видимого диапазона и тем самым приблизить процесс к требованиям зеленой химии. Таким условиям отвечает допированная форма TiO_2 , в частности композитный материал CdS/TiO_2 или нанотрубки на его основе.

Мы провели реакции, аналогичные описанным в предыдущем разделе, с использованием композитного материала CdS/TiO_2 как фотокатализатора при облучении светом видимого диапазона. Синтез фотокатализатора** был осуществлен методом включения частиц CdS в поры и на поверхность наноразмерного TiO_2 при комнатной температуре. Образовавшийся композит CdS/TiO_2 был охарактеризован с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRD) и просвечивающей электронной микроскопии (TEM). Было показано, что частицы CdS являются моодисперсными и имеют средний диаметр 5 нм, при этом поверхность диоксида титана равномерно покрыта наночастицами сульфида кадмия. Композит CdS/TiO_2 обладает большой удельной площадью поверхности, низкой шириной запрещенной зоны и прочными контактами между CdS и TiO_2 , что, в свою очередь, приводит к высокой фотокаталитической активности при облучении светом видимого диапазона.

Мы провели сравнительные испытания действия TiO_2 (Hombifine N, 100% anatase), а также композита CdS/TiO_2 в реакциях окислительного $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ кросс-сочетания азинов с ароматическими и (гетеро)ароматическими нуклеофилами (см. табл. 5, соед. **32a-d**). Подбор оптимальных условий для TiO_2 , допированного CdS , показал, что они практически совпадают с таковыми для чистого TiO_2 (схема 12, табл. 5). При этом реакции с применением CdS/TiO_2 проводились при облучении в диапазоне *видимого* света (Xe лампа, 5000 К, 35 Вт с использованием желтого светофильтра, $\lambda \geq 480$ нм).

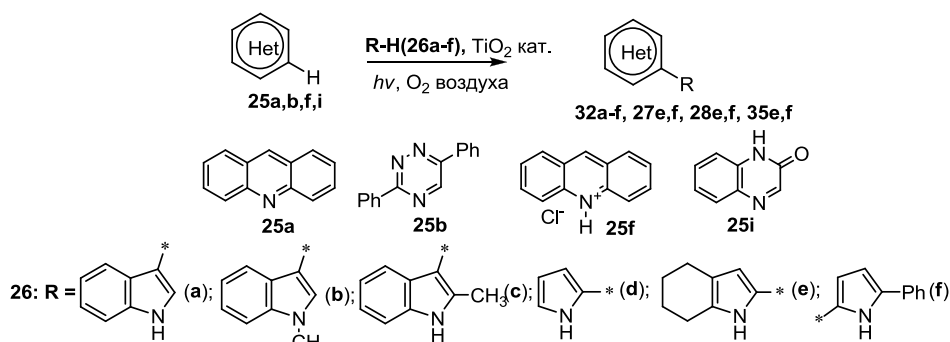


Схема 12

Установлено, что фотоиндуцируемые сочетания азинов с ароматическими нуклеофилами так же, как и в случае чистого TiO_2 , проходят в мягких условиях и с хорошими выходами (схема 12, табл. 5).

Окислительная система $\text{O}_2/(\text{TiO}_2/\text{CdS})$ была применена и для получения новых веществ. Было осуществлено сочетание гетероциклов **25a,b,f,i** с 4,5,6,7-

** Композит TiO_2/CdS был синтезирован Н.С. Кожевниковой, А.А. Валеевой под руководством чл.-корр. РАН А.А. Ремпея (Институт химии твердого тела, УрО РАН)

тетрагидроиндолом (**26e**) и 2-фенилпирролом (**26f**)^{††}. Выбор нуклеофильных реагентов обусловлен тем, что фрагменты этих производных все чаще используются в синтезе аналогов природных веществ, в качестве фармакофоров и строительных блоков лекарственных средств. Что касается 4,5,6,7-тетрагидроиндола, то он дает возможность проведения С-С сочетания азинов с индолом по 2 положению последнего, в отличие от самого индола, реагирующего по положению 3.

Таблица 5 – Выходы соединений **32**, **27**, **28**, **35**^a

	Би(гетеро)арилы	T, °C	Растворитель	Выходы, (%) CdS/TiO ₂ ^б	Выходы, (%) TiO ₂ ^б
32a	9-(1 <i>H</i> -Индол-3-ил)-акридиний хлорид	20	<i>n</i> -BuOH	79	70
32b	9-(1-Метил-индол-3-ил)-акридиний хлорид	20	<i>n</i> -BuOH	67	55
32c	9-(2-Метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)-акридиний хлорид	20	<i>n</i> -BuOH	71	59
32d	9-(1 <i>H</i> -Пиррол-2-ил)-акридиний хлорид	20	<i>n</i> -BuOH	84	70
32e	9-(4,5,6,7-Тетрагидро-1 <i>H</i> -индол-2-ил)акридиний хлорид	20	<i>n</i> -BuOH	75	–
32f	9-(5-Фенил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)акридиний хлорид	20	<i>n</i> -BuOH	92	–
27e	9-(4,5,6,7-Тетрагидро-1 <i>H</i> -индол-2-ил)акридин	20	CH ₃ COOH	63	–
27f	9-(5-Фенил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)акридин	20	CH ₃ COOH	78	–
28e	3,6-Дифенил-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1,2,4-триазин	120	CH ₃ COOH	58	–
28f	3,6-Дифенил-5-(5-фенил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)-1,2,4-триазин	120	CH ₃ COOH	71	–
35e	3-(4,5,6,7-Тетрагидро-1 <i>H</i> -индол-2-ил)хиноксалин-2(1 <i>H</i>)-он	120	CH ₃ COOH	62	–
35f	3-(5-Фенил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)хиноксалин-2(1 <i>H</i>)-он	120	CH ₃ COOH	69	–

^aУсловия реакции: азин (**25a,b,f,i**), нуклеофил (**26a-f**), CdS/TiO₂ или TiO₂ (10 масс. %), соответствующий растворитель облучают в течение 5 ч при барботаже воздухом и подходящей температуре.

^бОблучение проводят Хе лампой (5000 К, 35 Вт) с использованием желтого светофильтра ($\lambda \geq 480$ нм).

^сОблучение проводят ртутной лампой высокого давления ($\lambda_{\max} = 365$ нм).

Необходимо отметить, что TiO₂/CdS, как и чистый TiO₂, может быть легко отделен фильтрованием или центрифугированием, промыт и использован повторно. Было

^{††} Образцы предоставлены академиком РАН Б.А. Трофимовым

показано, что после по меньшей мере 3 каталитических циклов он не теряет своей активности.

С целью приближения к требованиям экологической приемлемости необходимо было исследовать возможность личинга и попадания частиц токсичного CdS в реакционную массу. Для этого была использована масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой. Общая концентрация кадмия в жидкой фазе составила менее 0.2 мкг/л (предельно допустимое значение для водной среды 1 мкг/л). На основании этих данных можно сделать вывод, что выщелачивания ионов кадмия Cd^{2+} в реакционной массе практически не происходит.

Представленный метод обладает признаками «зеленого» процесса: отсутствие гомосочетаний реагентов, окислитель – кислород воздуха, высокие выходы, побочный продукт – вода, легко отделяемый гетерогенный катализатор. Все это позволяет рассматривать реакции как перспективные для технологии веществ, в том числе представляющих интерес для биомедицины.

Таким образом, предложен простой метод окислительного сочетания разнообразных азинов с (гетеро)ароматическими нуклеофилами (S_N^H реакции), позволяющий получать перспективные для биотестирования би(гетеро)арилы в условиях гетерогенного катализа при облучении в присутствии TiO_2 -фотокатализаторов.

Как упоминалось в разделе 2 (с. 21), S_N^H сочетания азинов с пирролами (и бензопирролами) были выбраны в качестве удобных моделей для подбора условий окислительной ароматизации основных объектов исследования, а именно σ^H -аддуктов, которые образуются в реакциях литийметаллоценов. *Разработанные в настоящем разделе оптимальные условия кросс-сочетания азин – (гетеро)арен с применением фотокаталитических систем TiO_2/O_2 , а также $TiO_2/CdS/O_2$, были затем успешно перенесены на реакции окислительного S_N^H сочетания с участием ферроцениллития и азинов* (см. табл. 1, с. 10).

2.3 Планарно хиральные ферроценовые лиганды

Разработанные приемы функционализации азинов фрагментами металлоценов легли в основу методов получения хиральных ферроценовых лигандов. Одной из современных тенденций в этой области является разработка методов синтеза новых типов лигандов, которые представляют серьезный интерес как структурные элементы высокоэффективных катализаторов асимметрического синтеза. Уже упоминалось, что планарно хиральные производные ферроцена в последние десятилетия являются объектом повышенного внимания как соединения, жестко сохраняющие геометрию ферроценового остова. Среди них известны *P,S*- *P,O*- *P,P*- *P,N*- бидентатные лиганды с комбинированным сочетанием центральноатомной и планарной хиральности для Pd-катализируемого алкилирования циклических и ациклических аллильных ацетатов нуклеофильными реагентами, гидрирования, гидроборирования, циклоприсоединения и других процессов.

В большинстве случаев для получения планарно хиральных производных на основе металлоценов применяют вещества, уже содержащие в своем строении оптически активный центр. И очень редко можно увидеть работы по синтезу энантимерно чистых ферроценовых структур, в которых в качестве исходных соединений используют ахиральные молекулы. Мы использовали оба синтетических подхода для получения планарно хиральных ферроценов.

В настоящем разделе описывается синтез энантимерно обогащенных гетарилферроценовых палладациклов, хиральных лигандов на основе ферроценов, содержащих асимметрические атомы углерода (оксазолинилферроценов, (*R*)- α -гидроксиэтил)ферроцена) и серы ((*S*)-ферроценил-*p*-толилсульфоксида) в боковой цепи.

До настоящей работы S_N^H реакции в синтезе металлоценовых катализаторов не использовались.

2.3.1 Асимметрическое циклопалладирование монозамещенных гетарилферроценов

Одним из немногих примеров осуществления стереоселективного синтеза ферроценовых лигандов с использованием ахиральных исходных металлоценов является асимметрическое циклопалладирование прохиральных аминов и иминов с внешним оптически активным катализатором. Эти превращения позволяют с высоким энантимерным выходом получать планарно хиральные палладациклы на основе ферроцена. Циклопалладированные производные обычно используются в качестве катализаторов или для синтеза новых хиральных бидентатных лигандов посредством разрушения связи C-Pd. Среди циклопалладированных соединений дипиридила интерес представляют производные, обладающие флюоресценцией в растворе и применяющиеся для синтеза жидких кристаллов.

Ферроценильные производные 2,2'-бипиридила и фенантролина были введены нами в реакцию асимметрического циклопалладирования, в ходе которой образуется планарно хиральный фрагмент 1,2-дизамещенного ферроцена^{††} (схема 13). Палладиевые бициклы **38**, **39** были синтезированы с высоким выходом в метаноле при рН контроле в условиях катализа солью *N*-ацетил-*D*-лейцина. В случае бицикла **39** применяли двойной эквивалент соли палладия, чтобы избежать образования комплекса типа L_2PdCl_2 .

^{††} Выражаю искреннюю признательность сотрудникам лаборатории стереохимии металлоорганических соединений проф., д.х.н. В.И. Соколову, Л.А. Бульгиной (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН) за помощь в выполнении исследований по разделу 2.3.1

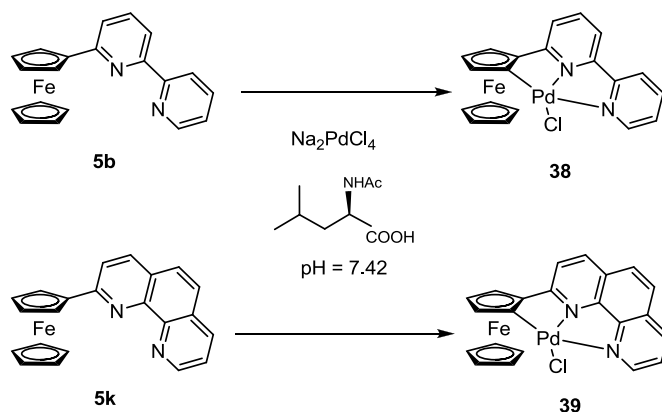


Схема 13

Каталитические свойства ферроценильного палладацикла **38** были исследованы в реакции Хека при взаимодействии бромбензола с этилакрилатом, а также в гидроарилровании норборнена (В.И. Соколов и соавт., Известия РАН. Серия химическая, 2010, 7, 1370; Известия РАН. Серия химическая, 2012, 8, 1537).

Подробное исследование поведения производного **38** в нескольких реакциях, типичных для палладациклов с бидентатными (N,C) лигандами, показало его чрезвычайную устойчивость. [2-(2,2'-Дипиридил-6)ферроцен-1-ил]палладий хлорид **38** оставался неизменным после карбонилирования в метаноле, кипячения с дифенилацетиленом в толуоле, нагревания с алкилакрилатами в присутствии триэтиламина. Единственная реакция с разрывом связи Pd-C, которую удалось осуществить, – это реакция с металлическим оловом, но, в отличие от оригинальных работ с циклопалладированными третичными аминами, продуктом был не хелат олова, а исходное соединение **5b**. Такую устойчивость связи Pd-C, несомненно, следует объяснить наличием тридентатного N,N,C-лиганда.

Напротив, реакции по связи Pd-Cl протекали стандартно: происходило образование четвертичной фосфониевой соли **40**, умеренно нестабильного ионного борфторида **41**, роданида **42** и изонитрильного комплекса **43** (схема 14).

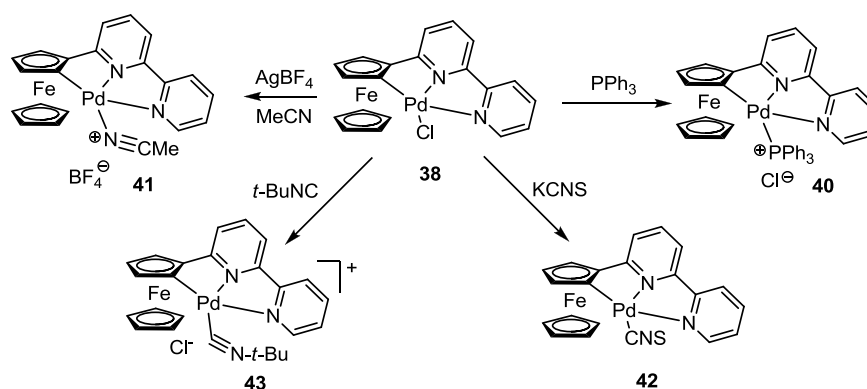


Схема 14

Для однозначного определения молекулярного и кристаллического строения новых соединений был использован метод рентгеноструктурного анализа S_p - (изоциано)[2-(2,2'-дипиридил-6)ферроцен-1-ил]палладийгидроксида (**43**) (рис. 8).

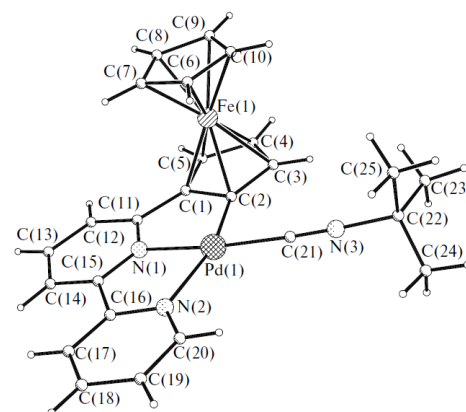


Рис. 8. Молекулярная структура соединения **43**

Таким образом, впервые были синтезированы химически устойчивые планарно хиральные палладациклы с использованием в качестве исходных соединений ахиральных азинилферроценов.

2.3.2 Синтез планарно хиральных оксазолинилферроценов

Как уже упоминалось, для дизайна планарно хиральных ферроценовых соединений чаще используются исходные вещества, уже содержащие асимметрический атом в своем строении. Для получения энантиомерно чистых гетарилферроценов в качестве таких соединений нами были выбраны оксазолинилферроцены, как одни из наиболее эффективных катализаторов асимметрического синтеза.

Самой распространенной стратегией получения планарно хиральных гомоаннулярно замещенных ферроценов является диастереоселективное литиирование цикlopentadiенильного кольца в положение 2 к уже имеющемуся хиральному фрагменту в боковой цепи. Регио- и диастереоселективность металлирования при этом достигается за счет формирования пяти-, шести-, семичленных циклов в промежуточном комплексе за счет координации атома Li и свободной электронной пары в ориентирующей группе (связь X---Li, где X = N, O) (Complex-Induced Proximity Effect, CIPE-эффект), а также пространственной ориентацией заместителей при асимметрическом центре боковой цепи ферроцена (схема 15). Использование TMEDA в качестве хелатообразующего реагента повышает стабильность переходного состояния и, как следствие, облегчает образование из двух соединений **A** и **B** производного **45**(S_{Oz}, R_p), соответствующего стерически менее напряженному переходному состоянию.

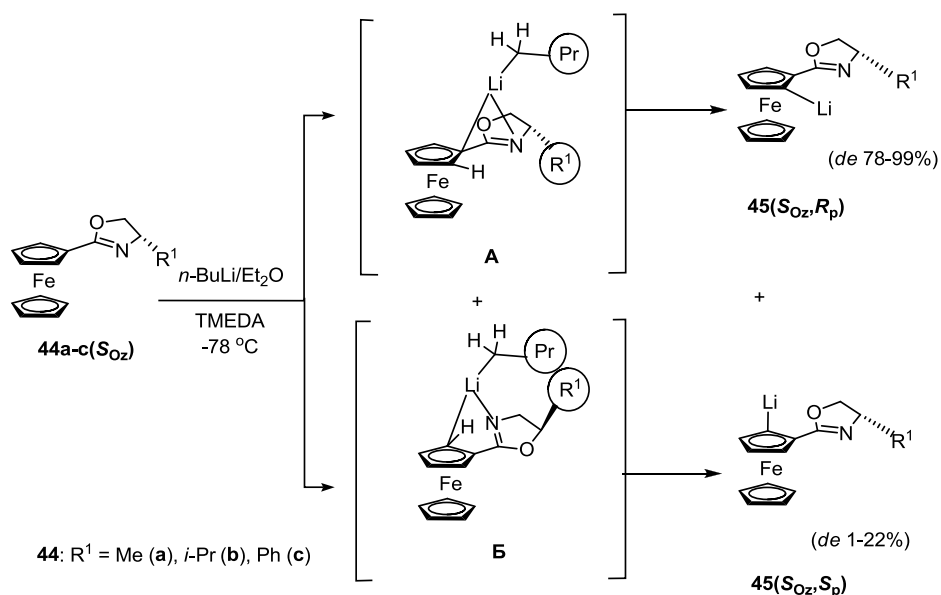
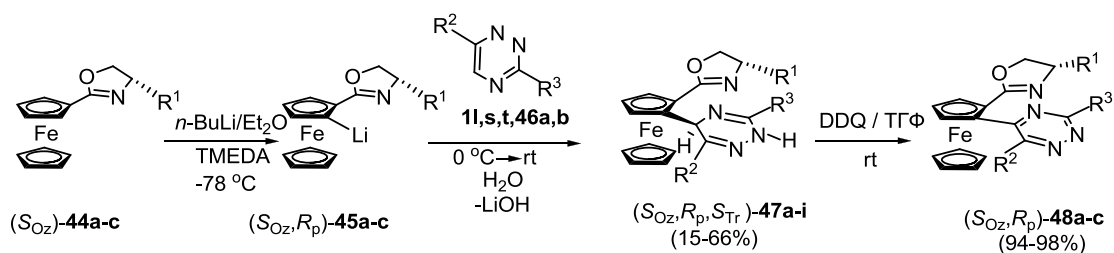


Схема 15

Было установлено, что хиральные $(1R)$ - $[(4S)\text{-}R^1\text{-}2\text{-оксазолин-}2\text{-ил}]\text{-}2\text{-литийферроцены}$ **45a-c** стереоселективно вступают в реакцию с 1,2,4-триазинами **1**, **46** с образованием энантимерно обогащенных 1,2-дизамещенных производных **47a-i**, представляющих собой устойчивые продукты присоединения литийоксазолинилферроцена к триазинам – σ^H -аддукты S_N^H реакции (схема 16). Ароматизация дигидросоединений **47a-c** до соответствующих S_N^H -продуктов **48a-c** происходит при комнатной температуре при использовании DDQ. Хиральные соединения **47**, **48** (de 78–99%) были выделены с выходами 15–99% (табл. 6).



44: $R^1 = \text{Me}$ (a), $i\text{-Pr}$ (b), Ph (c);

46: $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = 4\text{-Et-C}_6\text{H}_4$ (a); $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = 4\text{-Py}$ (b);

47,48: $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Ph}$ (a); $R^1 = R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = 4\text{-EtC}_6\text{H}_4$ (b); $R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = 4\text{-Py}$ (c);
 $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = 2\text{-Py}$ (d); $R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = 2\text{-Py}$ (e); $R^1 = R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = 2\text{-Py}$ (f);
 $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $R^3 = 2\text{-Py}$ (g); $R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^3 = 2\text{-Py}$ (h);
 $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^3 = 2\text{-Py}$ (i)

Схема 16

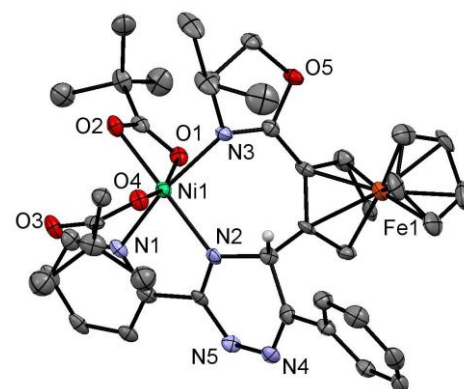
Оптическая чистота полученных ферроценов была определена методом ВЭЖХ на неподвижных хиральных фазах (Chiralcel OD, Chiralcel OD-H или Chiralpak AD) (табл. 6).^{§§}

^{§§} Выражаю признательность проф., д.х.н. В.А. Даванкову, к.х.н. М.М. Ильину (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН), проф., д.х.н. В.П. Краснову, Л.Ш. Садретдиновой (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН) за помощь в определении оптической чистоты полученных производных

Таблица 6 – Выходы, *de* триазиноксазолинилферроценов **47,48**

R ¹	R ²	R ³	σ^H -Аддукты 47a-i			S_N^H -Продукты 48a-c		
			Соединения	Выход, %	<i>de</i> , %	Соединения	Выход, %	<i>de</i> , %
Ph	Ph	Ph	47a	56	98	48a	98	99
Ph	Ph	4-Et-C ₆ H ₄	47b	66	91	48b	94	99
<i>i</i> -Pr	Ph	4-Py	47c	40	98	48c	95	99
Me	Ph	2-Py	47d	20	97	–	–	–
<i>i</i> -Pr	Ph	2-Py	47e	45	86	–	–	–
Ph	Ph	2-Py	47f	32	92	–	–	–
Me	4-MeO-C ₆ H ₄	2-Py	47g	18	78	–	–	–
<i>i</i> -Pr	4-MeO-C ₆ H ₄	2-Py	47h	42	99	–	–	–
Ph	4-MeOC ₆ H ₄	2-Py	47i	15	92	–	–	–

По данным PCA комплекса [Ni(O₂C-*t*-Bu)₂**47e**] диастереомерные 1,2-дизамещенные ферроцены **47** имеют абсолютную конфигурацию (S_{Oz}, R_p, S_{Tr}): S_{Oz} – по асимметрическому центру оксазолина, R_p – по планарной хиральности, S_{Tr} – по sp^3 -гибридному атому углерода в триазиновой структуре соединений (рис. 9).

Рис. 9. Строение металлокомплекса [Ni(O₂C-*t*-Bu)₂**47e**]

2.3.3. Планарно хиральные [2-(2-гетарил)-ферроцен-1-ил]-дифенилфосфины

Для получения гетероциклических производных металлоценов, в том числе и энантиомерно обогащенных, очень часто используются катализируемые металлами реакции кросс-сочетания. Нами было проведено сравнение двух методов синтеза хиральных азинилферроценов **56**, **66** – ключевых прекурсоров на пути к новым хиральным *P,N*-лигандам **57**, **67** и их палладиевым комплексам (схема 17). Первый подход основан на катализируемом Pd кросс-сочетании галогенпроизводных азинов с цинкорганическими соединениями ферроцена (реакция Негиши) (Путь А). Вторым (Путь В), новым, более атом-экономным и малостадийным, – S_N^H реакции, т.е. прямое C-C сочетание азинов с Li-производными ферроценов. В обоих случаях в качестве нуклеофилов использованы соединения ферроцена как *S* ((*S*)-ферроценил-*p*-толилсульфоксид **49** – сульфоксид Кагана), так и *R* ((*R*)- α -гидроксиэтилферроцен **58**) конфигурации, содержащие в боковой цепи асимметрические атомы S и C.

Замещенный ферроцениллитий **50**, полученный из сульфоксида **49**, подвергался трансметаллированию с ZnBr₂ в сухом ТГФ. Интермедиат **51** далее вводился при катализе Pd(*dba*)₂ в реакцию с 2-бромхинолином **52a** и 2-бромхиноксалином **52b** с образованием продуктов **53a,b** с высокой энантиомерной чистотой.

Альтернативный подход к C-C сочетанию (гетеро)аренов и ферроценов связан с прямым нуклеофильным замещением водорода в азинах **1c,j** литийферроценом **50**. Так, мы установили, что литийпроизводное **50** легко вступает в реакцию с азинами **1c,j** при -78 °С, давая соответствующие хиральные (S_{Fc},S)-[2-(хинолин-2-ил)-ферроцен-1-ил]-*p*-толилсульфоксид **53a** и (S_{Fc},S)-[2-(хиноксалин-2-ил)-ферроцен-1-ил]-*p*-толилсульфоксид **53b** с выходами 70 и 75% соответственно.

Сульфоксиды **53** были использованы далее как предшественники для синтеза *P,N*-лигандов – (S_{Fc})-[2-(2-(гетеро)арил)-ферроцен-1-ил]-дифенилфосфинов **57**. Обмен функциональных групп сульфоксид/литий действием PhLi приводит к образованию 1-литий-2-гетарилферроценов **54a,b**, которые затем взаимодействуют с $PPh_2Cl \cdot BH_3$ (**55**) с образованием комплексов **56**. Борановые комплексы *P,N*-лигандов **56** устойчивы на воздухе и могут быть легко очищены колоночной хроматографией. Что касается борановой защиты, то она удаляется непосредственно перед использованием лиганда в реакциях асимметрического синтеза при обработке диэтиламиноом до соединений **57a** и **57b** с количественным выходом. Строение соединения **56a** было подтверждено методом РСА (рис. 10).

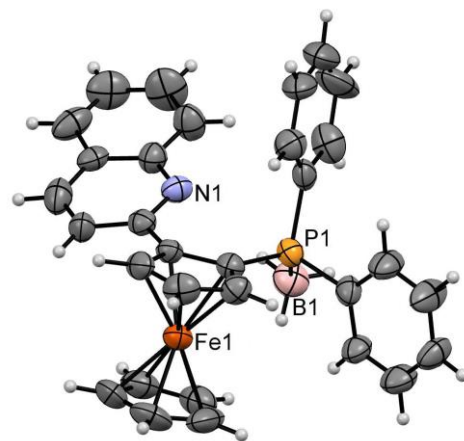


Рис. 10. Молекулярная структура **56a**

Схема 17 наглядно демонстрирует преимущества S_N^H стратегии перед кросс-сочетанием по Негиши: сокращение числа стадий и времени, уход от применения галогеназинов и палладия с сопутствующими лигандами, повышение выхода конечных продуктов.

2.3.4 Планарно хиральные 1-(гетарил)-2-(α -(*R*)-дифенилфосфиноэтил)ферроцены***

Подобным образом в сочетании по Негиши были введены азины и цинкпроизводное **61** ферроценилпроизводного эфира **59** (R_{Fc},R -изомер). Синтетическая цепочка (схема 18) (Путь А) получения соединений **66** из (*R*)- α -гидроксиэтилферроцена **58** включает: получение эфира **59**, его литиевого производного **60** обработкой соединения **59** *t*-BuLi в ТГФ; трансметаллирование **60** с помощью ZnBr₂ в ТГФ до цинкпроизводного **61**; собственно кросс-сочетание по Негиши с азинами с применением Pd и трифурилфосфина (tfr) до интермедиатов **62**. Соединения **62** являются исходными для получения *P,N*-лигандов **66** с защитной BH_3 -группой. Далее снятие защиты ведет к получению целевых продуктов **67a,b**.

*** Исследование было выполнено совместно с аспиранткой П.О. Серебrenниковой

В ходе исследования мы обнаружили, что можно упростить схему C-C сочетания азинов с исходным спиртом **58**, проводя его напрямую, минуя алкилирование ОН-группы. Так, соединение **63**, образующееся при взаимодействии α -гидроксиэтилферроцена **58** с *n*-BuLi, реагирует с азинами **1c,j**, давая гетероциклические производные (R_{Fc})-1-(хинолин-2-ил)-2-(α -(*R*)-гидроксиэтил)ферроцен **64a** и (R_{Fc})-1-(хиноксалин-2-ил)-2-(α -(*R*)-гидроксиэтил)ферроцен **64b** (Путь В). Надо отметить, что соединения **64a,b** могут представлять самостоятельный интерес как лиганды для синтеза металлокомплексов.

Традиционным приемом замещения гидроксильной группы при асимметрическом атоме углерода дифенилфосфиновым фрагментом является взаимодействие сложных эфиров **65** с дифенилфосфином. Полупродукты **65** были получены при ацилировании спиртов **64** уксусным ангидридом в пиридине. Последующее нагревание 1-гетарил-2-(α -(*R*)-ацетоксиэтил)ферроценов **65a,b** с дифенилфосфином в уксусной кислоте приводит к *P,N*-лигандам, которые при обработке $\text{NH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ *in situ*, с целью повышения их устойчивости к действию влаги и воздуха были переведены в борановые комплексы **66**.

Борановая защита была удалена непосредственно перед использованием лигандов в реакциях асимметрического синтеза при обработке диэтиламиноом до соединений **67a,b** с количественным выходом.

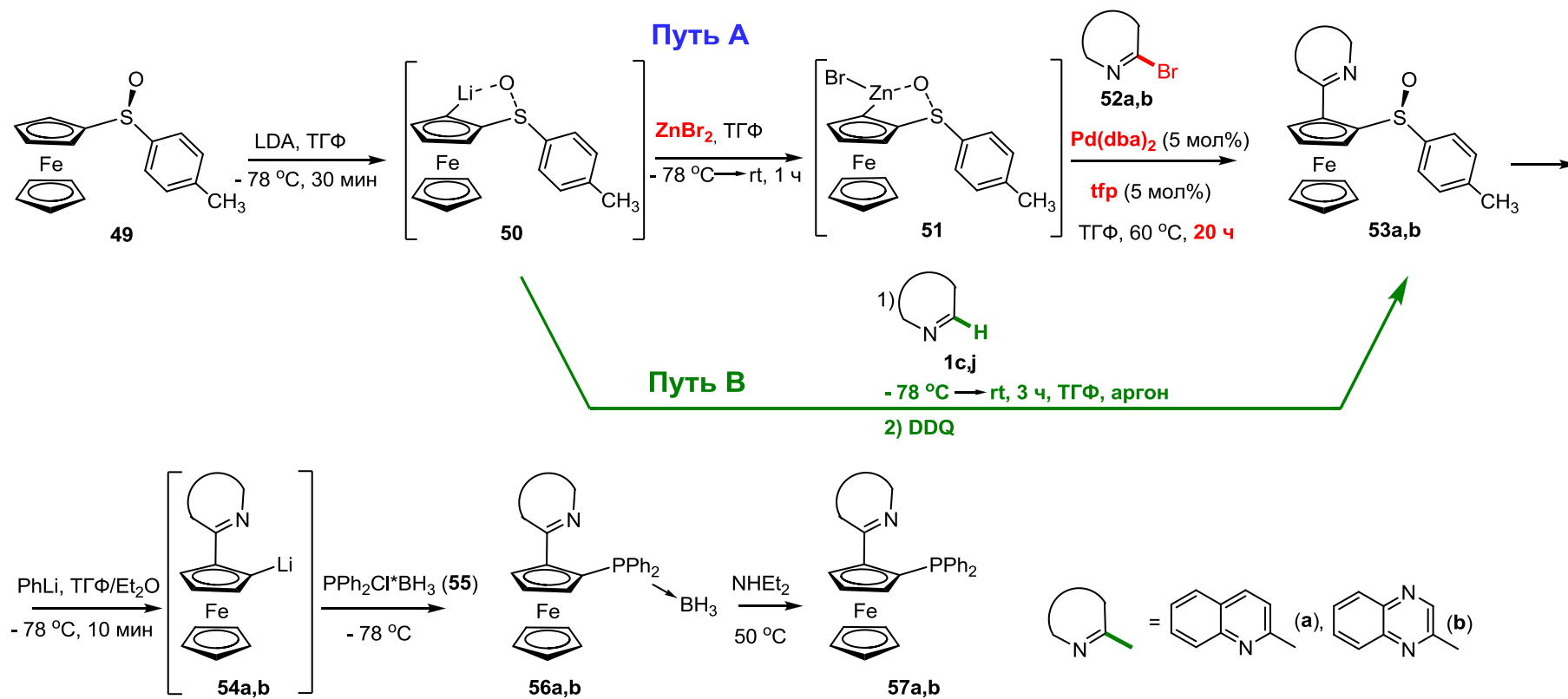
Оптическая чистота всех хиральных 1,2-дизамещенных гетарилферроценов определена методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе (Chiralcel OD-H), выходы целевых продуктов приведены в табл. 7.

Таким образом, и в случае производного **58** (аналогично сульфоксиду Кагана (**49**), схема 17) можно сделать идентичные выводы по эффективности применения новой синтетической стратегии.

Таблица 7 – Общие выходы хиральных производных **56** и **66**

	Реакции кросс-сочетания по Негиши, общий выход, % (соотношение стереоизомеров, %)	S_N^H Реакции, общий выход, % (соотношение стереоизомеров, %)
56a	30 (98:2 <i>er</i>)	58 (>99:1 <i>er</i>)
56b	40 (74:26 <i>er</i>)	51 (74:26 <i>er</i>)
66a	26 (50:50 <i>er</i>)	78 (>99:1 <i>er</i>)
66b	23 (60:40 <i>er</i>)	75 (60:40 <i>er</i>)

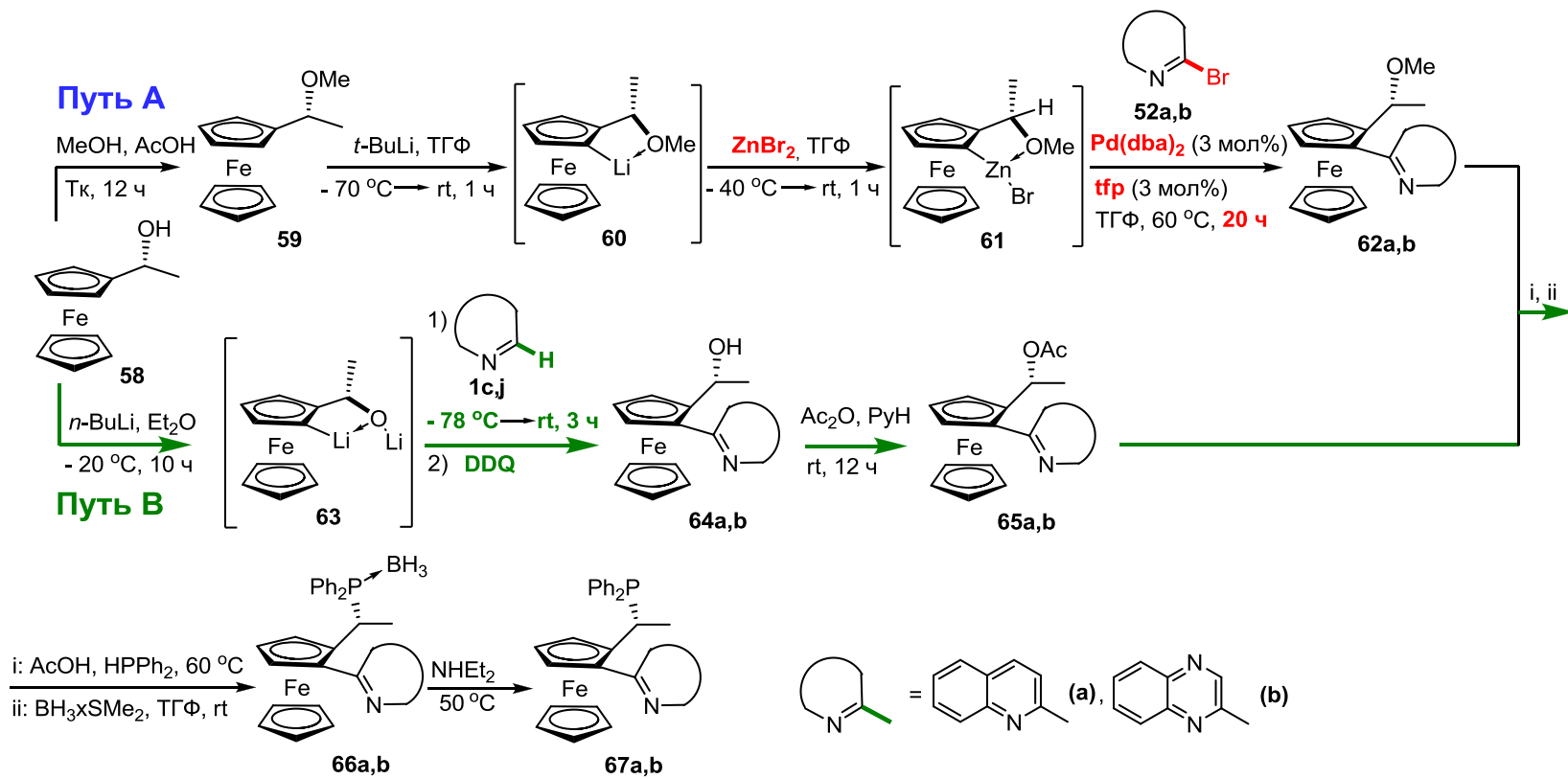
Таким образом, окислительные S_N^H реакции могут быть успешно применены для синтеза планарно хиральных каталитических ферроценовых систем. S_N^H Методология позволяет упростить схему синтеза лигандов **57**, **67**, сделать ее более атом-экономной и получить целевые продукты с более высокими выходами и стереоизомерной чистотой, чем в случае катализируемых Pd кросс-сочетаний. Синтезированные гомоаннулярно 1,2-дизамещенные планарно хиральные гетероциклические производные ферроцена были использованы нами как катализаторы реакций асимметрического синтеза.



Pd-катализируемое кросс-сочетание, выход 30 - 40 % (ее 50 - 96 %)

$\text{S}_\text{N}^\text{H}$ реакции, выход 50 - 60% (ее 50 - 100 %)

Схема 17



Pd-катализируемое кросс-сочетание, выход 20 - 30% (ее 0-20 %)

S_N^H реакции, выход 75 - 80% (ее 20- >99 %)

Схема 18

2.4 Практическое применение гетероарилметаллоценов

Соединения ряда металлоценов интенсивно применяются как разнообразные каталитические системы на основе ферроценовых лигандов, многие из которых в настоящее время являются коммерчески доступными. Среди них были найдены производные с редокс-чувствительностью, фотофизическими и магнитными свойствами, сенсоры на ионы металлов, физиологически активные вещества.

2.4.1 Синтез металлокомплексов на основе ферроценовых лигандов^{†††}

Фрагмент ферроцена, обладая редокс- и магнитной активностью, влияет на физико-химические свойства металлокомплексов, что определяет перспективу создания на его основе полифункциональных материалов.

В начале работы были проведены исследования реакций комплексообразования моноазинилферроценов. Было показано, что хиноксалинилферроцен **5j** и бипиридилферроцен **5b** в реакции с пивалатом никеля образуют довольно устойчивые глубоко окрашенные биядерный **68** и моноядерный **69** комплексы соответственно (схемы 19, 20).

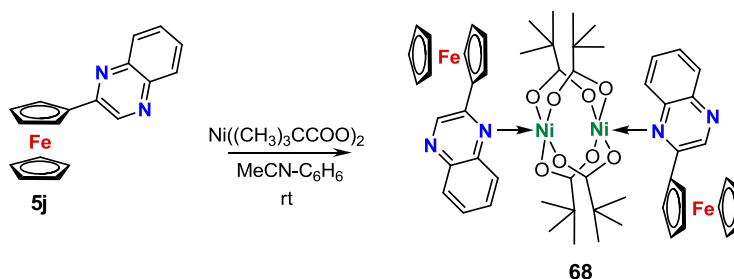


Схема 19

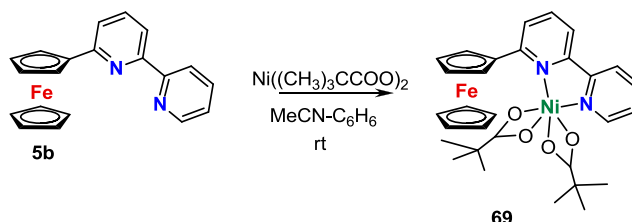


Схема 20

Ярким примером возможности формирования металл-органических полимерных структур в твердой фазе за счет стэкинг-взаимодействий, возникающих в пределах самой мостиковой молекулы и влияющих на конформацию цепочечных структур, являются полученные комплексы $\{(\mu_2-L^1)_2Cu_2(\mu_2-OOSSMe_3)_4\}_n$ (**70**) и $\{[(\mu_2-L^2)_2Cu_2(\mu_2-OOSSMe_3)_4] \cdot MeCN\}_n$ (**71**) (схема 21), в которых биядерные тетракарбоксилатные (пивалатные в данном случае) фрагменты связываются в полимерные цепочки посредством мостиковых лигандов – 1,1'-(пиридазин-4-ил)ферроцена **7f** и 1,1'-

^{†††} Выражаю признательность академику И.Л. Еременко, к.х.н. А.Е. Гольдберг, д.х.н. М.А. Кискину, проф., д.х.н. А.А. Сидорову, (Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН) за помощь в исследовании металлокомплексов азинилферроценов.

(фталазин-1-ил)ферроцена **7i** ($M-N$ 2.042(3)–2.192(8) Å, $M \cdots M$ 3.003–3.812 Å) и атомов меди.

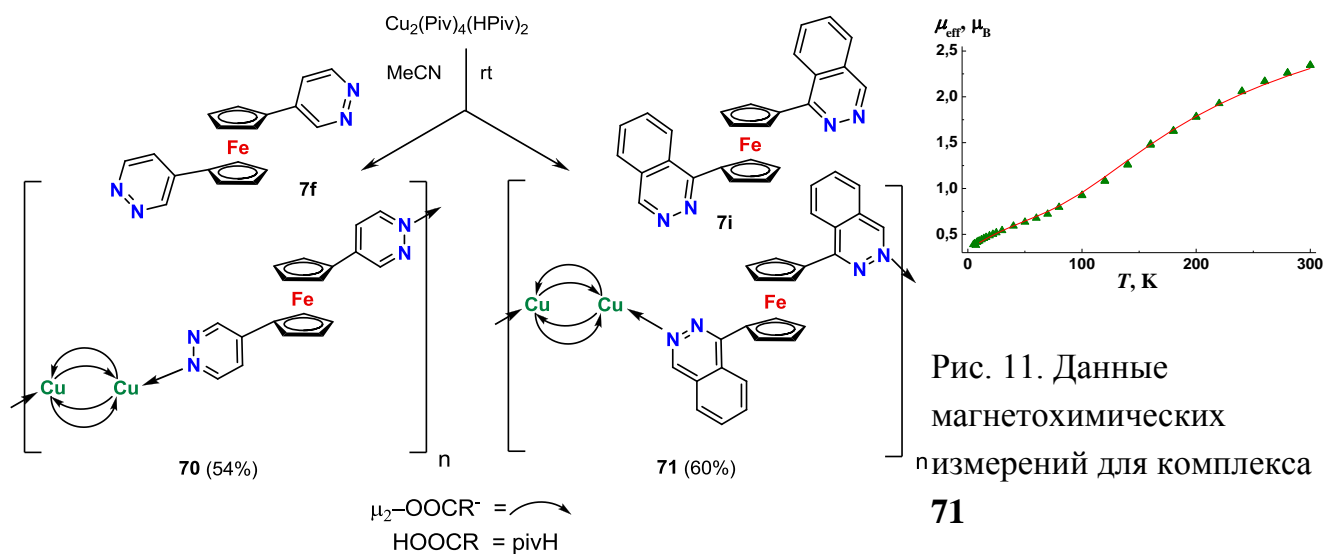


Схема 21

Согласно данным магнетохимических измерений, в комплексах гетероарилферроценов реализуются обменные взаимодействия различных типов, пример для соединения **71** на рис. 11.

Аналогично получены изоструктурные катионные комплексы $Co(II)$ и $Ni(II)$ с хелатирующим лигандом ферроценил-2,2'-бипиридиллом (L^3) $[ML^3_2(MeCN)_2] \cdot 2OTf$ ($M = Co$ (**72**), Ni (**73**), где $OTf =$ анион трифторметансульфоновой кислоты (схема 22).

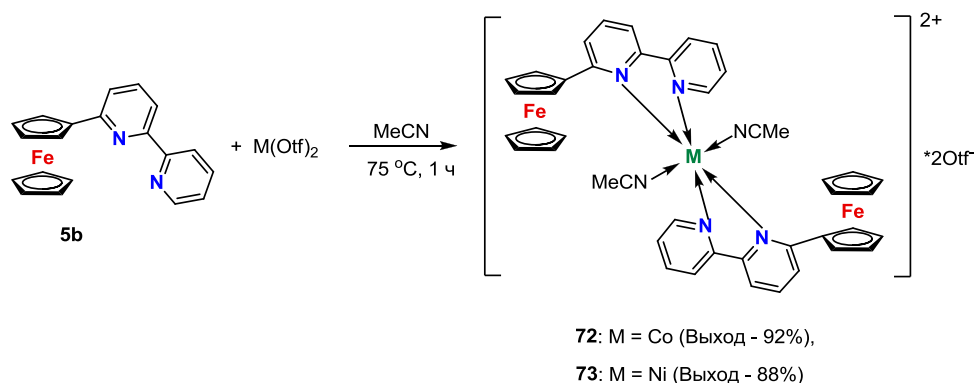


Схема 22

Таким образом, выявлена возможность образования металлокомплексов на основе азинилметаллоценов, исследована структура и магнитные свойства полученных соединений.

2.4.2 Каталитическая активность лигандов в реакциях свободно-радикальной полимеризации виниловых мономеров^{†††}

В последние годы для инициирования радикальной полимеризации, управления скоростью роста полимерной цепи, образования стереорегулярных полимеров с лучшими молекулярно-массовыми характеристиками успешно используются иницирующие системы на основе различных классов органических соединений, а также их комбинаций друг с другом. Важными составляющими в этих исследованиях стали ферроцен и родственные ему соединения. Это связано, как уже упоминалось, с редокс-активностью производных металлоценов. Нами было установлено, что азинилферроцены **5a,c,e,g,h** в сочетании с пероксидом бензоила (ПБ) или азобисизобутиронитрилом (АИБН) образуют эффективные иницирующие смеси для полимеризации виниловых мономеров в массе (схема 23).

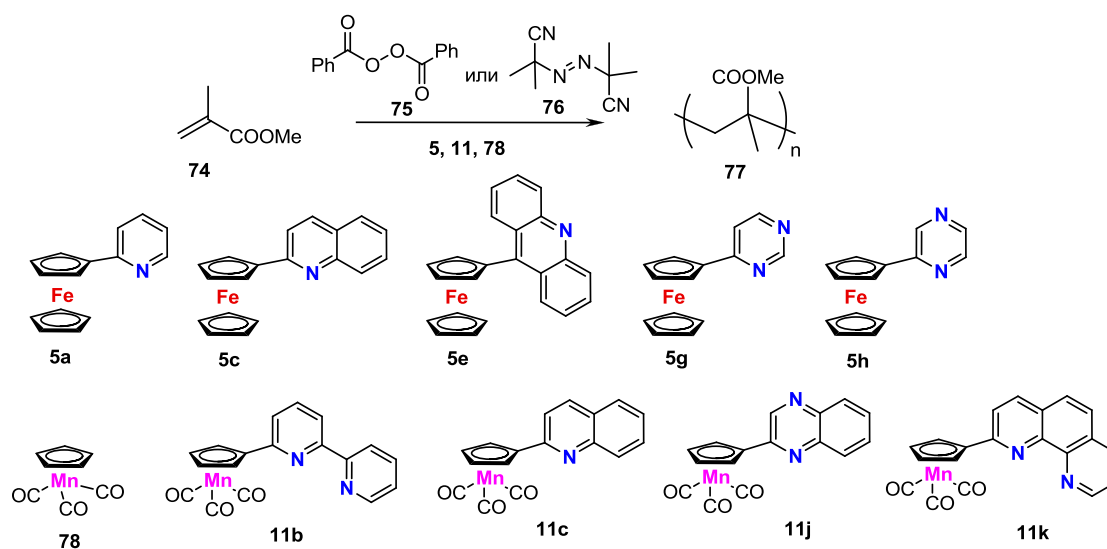


Схема 23

Введение в полимеризацию метилметакрилата (ММА) при 60 °С азинилферроценов **5** (1.0 ммоль/л) приводит к резкому увеличению скорости процесса. При использовании соединений **5a** и **5c** 95%-ная конверсия мономера достигается примерно через 5 и 12 ч соответственно, а в случае производных **5e,g,h** – в среднем через 3–4 ч. Без использования гетарилметаллоценов аналогичная степень конверсии достигается за 12 ч. Это обусловлено, вероятно, формированием *in situ* комплексов за счет координации гетарилферроценов с пероксидом бензоила, о чем свидетельствуют данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C.

Влияние гетарилферроценов на начальную и общую скорости полимеризации при 60 °С уменьшается в ряду: **5e** > **5h** ≥ **5g** > **5a** > **5c**. При понижении температуры полимеризации до 30 °С предельная конверсия ММА (90–95%) в присутствии комплексов **5a,c,e,g,h** достигается в среднем за 8–12 ч, а по степени влияния на

^{†††} Выражаю искреннюю признательность академику Ю.Б. Монакову, д.х.н. Р.М. Исламовой за помощь при выполнении исследований по разделу 4.2

кинетические зависимости азинилферроцены располагаются в ряд $5a > 5c > 5e > > 5g \approx 5h$. При иницировании полимеризации пероксидом бензоила при 30 °С без гетарилферроценов для 80%-ной конверсии мономера необходимо более 100 ч. При иницировании полимеризации метилметакрилата с использованием АИБН и гетарилферроценов **5a,c,e,g,h**, независимо от структуры последнего, происходит увеличение общей скорости процесса. Следует отметить, что гетероциклические производные ферроцена **5** значительно активнее систем на основе незамещенных ферроцена или пиридина.

Было проведено исследование радикальной полимеризации метилметакрилата, иницированной **75** и **76** в смеси с цимантеном **78** или его азинильными производными **11b,c,j,k** (схема 23). Использование гетарилцимантенов **11** в полимеризации ММА при 60 °С также приводит к увеличению общей скорости процесса.

Среди всех изученных в работе металлокомплексных соединений гетероциклические производные цимантена оказывают наибольшее влияние на микроструктуру получаемого полимера. Это происходит, вероятно, за счет координации замещенного цимантена с мономером и/или растущим макрорадикалом. Так, микроструктура полиметилметакрилата, полученного при использовании иницирующих систем на основе гетарилцимантенов с пероксидным или азо-инициатором, отличается более высокой стереорегулярностью.

Было установлено, что использование азинилметаллоценов **5**, **11** позволяет увеличить скорости полимеризации и иницирования, уменьшить температуру проведения процесса, увеличить выходы, а также получать более стереорегулярные полимеры.

2.4.3 Каталитические свойства планарно хиральных ферроценовых лигандов и их комплексов в реакциях асимметрического синтеза

Получение энантиомерно чистых или, в общем случае, энантиомерно обогащенных органических соединений является на протяжении последних десятилетий, безусловно, актуальным направлением органической химии. Это связано, прежде всего, с практической полезностью хиральных соединений. Известно, например, что доля энантиомерно обогащенных веществ, среди 500 наиболее продаваемых в мире лекарственных препаратов, уже превышает 60%, причем она непрерывно растет за счет уменьшения использования рацематов и нехиральных соединений, особенно среди новых лекарств.

Сегодня существует много способов получения энантиомерно обогащенных соединений от расщепления рацематов до проведения химических превращений под действием физического асимметрического воздействия (например, плоскополяризованным светом). Наиболее выигрышным подходом к получению энантиомерно избыточных соединений остается проведение реакций при участии внешнего индуктора оптической активности, взятого в каталитическом количестве. Поэтому именно этот способ был нами выбран в качестве основного.

Разработанные в разделах 3.3, 3.4 методы синтеза сделали существенно более доступными хиральные лиганды **57** и **67**. В настоящем разделе приведены данные по применению этих лигандов в модельных реакциях асимметрического синтеза: аллильном алкилировании по Тсуджи–Тросту, циклоприсоединении, восстановлении, присоединении диэтилцинка к альдегидам.

Аллильное алкилирование

Реакции аллильного алкилирования играют значительную роль в синтезе биологически важных структур, включая аминокислоты, нуклеозиды, алкалоиды, полиацетаты, терпены, а также широких рядов неприродных соединений (В.М. Trost, M.L. Crawley, Chem Rev., 2003, 103, 2921; В.М. Trost, J. Org. Chem., 2004, 69, 5813). Предполагалось, что соединения **57** и **67** могут быть использованы как лиганды в Pd-катализируемом аллильном замещении. Так, реакция 1,3-дифенил-2-пропиенилацетата **79** с диэтилмалонатом как нуклеофильным реагентом (реакция Тсуджи–Троста) была проведена в присутствии димера аллилпалладийхлорида (II), лиганда, N,O-бис(триметилсилил)ацетамида (N,O-BSA) и каталитических количеств KOAc (схема 24). Реакцию проводили при комнатной температуре в различных растворителях (ТГФ, толуол, CH₂Cl₂). Комплекс был приготовлен *in situ* из аллилпалладийхлорида (II) и соответствующего лиганда (**57a**, **67a**) в соотношении 1:2. В отсутствие хиральных лигандов в таких реакциях аллильного алкилирования стереоселективность не наблюдается.

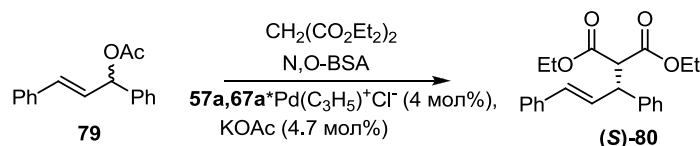


Схема 24

Таблица 8 – Влияние растворителей на выход и энантиомерную чистоту продукта **80**

	Лиганд	Растворитель	Выход (%)	ee, %
1	57a	Толуол	99	94
3		CH ₂ Cl ₂	99	>99
2		ТГФ	85	98
4	67a	Толуол	99	94
5		CH ₂ Cl ₂	99	95
6		ТГФ	45	>99

Оба лиганда (**57a**, **67a**) проявили высокую каталитическую эффективность (*ee* >99%, строки 3 и 6 в табл. 8). В таблице 8 показано влияние растворителей на селективность реакции. Наиболее высокие выходы (*S*)-диэтил-2-(1,3-дифенилаллил)малоната (**80**) были получены при проведении реакции в CH₂Cl₂ и

толуоле. В случае лиганда **57a** самая высокая стереоселективность наблюдалась в ТГФ, а для лиганда **67a** – в CH₂Cl₂.

Оптическая чистота продуктов **80** реакций асимметрического синтеза была определена методом ВЭЖХ на неподвижной хиральной фазе (Chiralcel OD-H).

[3+2]-Циклоприсоединение

Повышенный интерес к данным трансформациям связан с тем, что они представляют эффективный и атом-экономный метод синтеза оптически чистых производных пирролидина, которые как структурные субъединицы могут входить в состав биологически активных (С.V. Galliford, К.А. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 8748) и природных соединений (D. O’Hagan, *Nat. Prod. Rep.*, 2000, 17, 435), каталитических реагентов (А. Berkessel, Н. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: from Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, 2005, 424 p).

Для проверки каталитической активности лиганда **57a** также была использована реакция циклоприсоединения метилового эфира метил-2-(4-бромбензилиденамино)ацетата **81** к N-метилмалеимиду **82**, проходящая в присутствии каталитических количеств триэтиламина и солей металлов (5 мол%) (схема 25). Применение часто используемого в этих превращениях (тетраakisацетонитрил)меди(I) тетрафторбората привело к образованию метилового эфира (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-3-(4-бромфенил)-5-метил-4,6-диоксооктагидропиррол[3,4-с]пиррол-1-карбоновой кислоты **83a** с выходом только 45% и энантиомерным соотношением (*er* 76:24%) (табл. 9). В свою очередь замена соли меди на ацетат серебра в данном превращении позволила нам получить продукт циклоприсоединения с выходом 50% и селективностью 70% (табл. 9). Реакции проводили в дихлорметане при комнатной температуре.

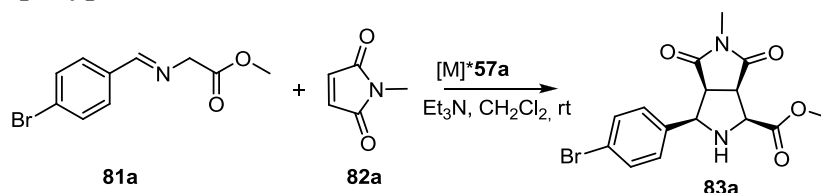


Схема 25

Таблица 9 – Асимметрическое [3+2]-циклоприсоединение метилового эфира (*E*)-2-((4-бромфенил)имино)уксусной кислоты **81a** с N-метилмалеимидом **82a**

	L	[M]/Основание	Выход 83a , %	<i>er</i> , %
1	-	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄ /Et ₃ N	65	50:50
2	57a	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄ /Et ₃ N	45	76:24
3	57a	AgF/Et ₃ N	50	50:50
4	57a	AgOAc/Et ₃ N	50	85:15

В то же время в реакциях иминов **81a-c** с фенилмалеимидом **82b** метиловые эфиры (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-3-(4-арил)-5-метил-4,6-диоксооктагидропиррол[3,4-с]пиррол-1-

карбоновых кислот **83a-f** образуются с более высокой энантиомерной чистотой, достигающей в некоторых случаях более 90% (схема 26).

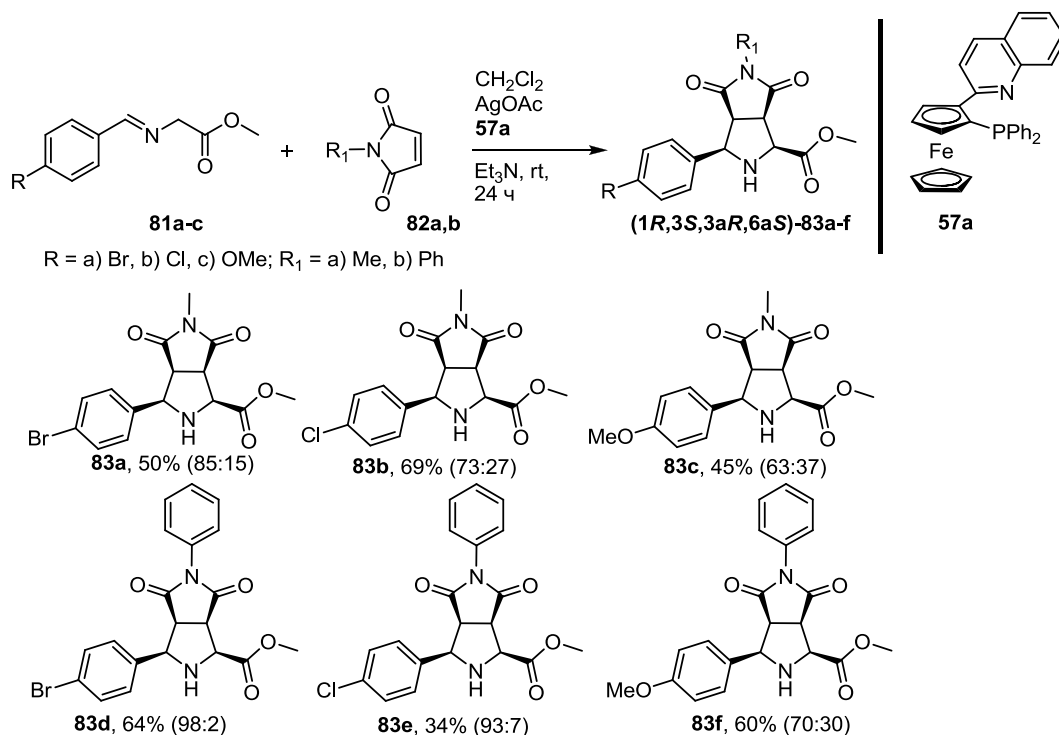


Схема 26

Селективность в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения обусловлена стерическими затруднениями в образующемся комплексе (структуры **A** и **B**) (схема 27). Комплекс **A** формируется за счет координации соли серебра с хиральным лигандом **57a** и имином **81a**. Добавление триэтиламина приводит к образованию азометинида, который взаимодействует с малеимидом **82**. Переходное состояние **B**, благодаря минимальным стерическим затруднениям, определяет конфигурацию всех стереогенных центров в продукте **83a**.

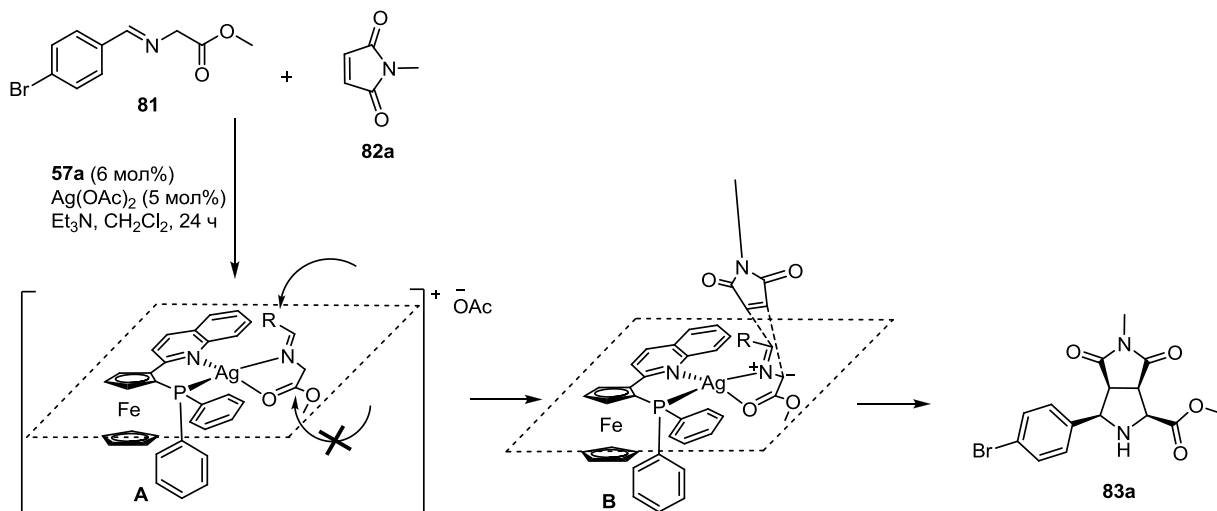


Схема 27

Строение *эндо*-продуктов циклоприсоединения было подтверждено данными ЯМР (в частности двухмерного эксперимента NOESY), рентгеноструктурного анализа, оптическая чистота определена на основании ВЭЖХ и СФХ анализов на неподвижных хиральных фазах.

Асимметрическое гидрирование

Важную роль в синтезе биологически активных соединений и их предшественников играют реакции восстановления (N.B. Johnson, I.C. Lennon et al., *Acc. Chem. Res.*, 2007, 40, 1291). Стандартным приемом для проведения процессов асимметрического восстановления является использование фосфиновых лигандов, в том числе ферроценовых (E. Mejía, R. Aardoom, A. Togni, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2012, 5021; W. Baratta, G. Chelucci, et al., *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 726).

Для проведения реакций гидрирования был выбран лиганд с лучшей активностью в приведенных выше реакциях. В асимметрическом восстановлении ацетофенона **84** до фенилэтанола **85** в качестве катализатора был применен рутениевый комплекс **57a** с $[\text{RuCl}_2\text{PPh}_3]$ (0.5 мол%), который легко образуется при непосредственном взаимодействии лиганда с дихлортрис(трифенилфосфино)рутением(II) в соотношении 1:1 (схема 28) при комнатной температуре в дегазированном *i*-PrOH. Пропанол-2 в этом случае выполняет роль и восстановителя, окисляясь до ацетона, и растворителя для реакции.

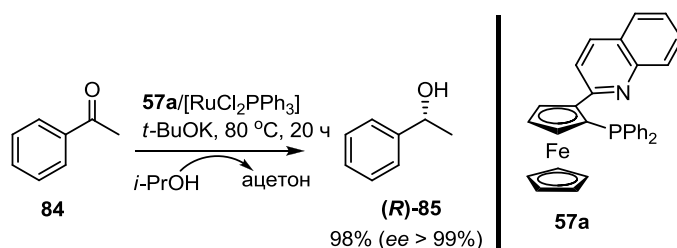


Схема 28

После добавления ацетофенона реакционную массу перемешивали в инертной атмосфере в течение 48 ч. Продукт (*R*)-1-фенилэтанол **85** был выделен при помощи колоночной хроматографии на SiO_2 с выходом 20% и селективностью более 99% (табл. 10, строка 2). Для увеличения выхода продукта была проведена оптимизация условий проведения реакции, а именно выбор основания и его количества, температуры и время выдержки реакции (табл. 10).

Было установлено, что использование 4-диметиламинопиридина (DMAP), NaN и триэтиламина, используемых обычно в качестве оснований, приводило к образованию продукта **85** с низкими выходами (табл. 10, строки 3–6). Оптимальными условиями для проведения реакций являются проведение процесса с дегазированным *i*-PrOH в присутствии *t*-BuOK при температуре 80 °C в течение 20 ч. Фенилэтанол **85** был получен при этом с выходом 98% и селективностью 99%.

Таблица 10 - Подбор оптимальный условий проведения Ru-катализируемой реакции восстановления ацетофенона **84**

	L	Температура	Основание	Кол-во основания, мол%	Время реакции, ч	Выход продукта 85 , %	<i>R:S</i> , % ¹
1	-	RT	<i>t</i> -BuOK	2	48	30	1:1
2	57a	RT	<i>t</i> -BuOK	2	48	20 ²	> 99:1
3	57a	RT	DMAP	2	48	-	-
4	57a	RT	NaN	2	48	11 ³	> 99:1
5	57a	RT	Et ₃ N	20	72	2 ³	> 99:1
6	57a	80°C	Et ₃ N	20	20	40 ³	> 99:1
7	57a	80°C	<i>t</i>-BuOK	20	20	98³	> 99:1
8	57a	80°C	<i>t</i>-BuOK	10	20	97³	> 99:1
9	57a	80°C	<i>t</i> -BuOK	2	20	96 ³	> 99:1
10	67a	80°C	<i>t</i> -BuOK	20	20	53 ³	> 99:1

¹ Оптическая чистота продуктов подтверждена методом СФХ на неподвижных хиральных фазах.

² Продукт был выделен при помощи колоночной хроматографии на SiO₂.

³ Выход приведен по данным ЯМР спектроскопии.

Присоединение диэтилцинка к альдегидам

Реакция присоединения диэтилцинка к альдегидам и кетонам является одним из немногих примеров превращений, в которых хиральные лиганды можно использовать как таковые, а не в виде комплексов с металлами. Часто применяющимися лигандами для реакций асимметрического присоединения диэтилцинка к альдегидам и кетонам являются 1,2-дизамещенные ферроцениламиноспирты. Это позволило нам предположить, что ставший доступным (*R*_{FC})-1-(хинолин-2-ил)-2-(α -(*R*)-гидроксиэтил)ферроцен **64a** может быть использован в качестве лиганда в этих превращениях (схема 29). Присоединение диэтилцинка к бензальдегидам **86** проходило в толуоле при 0 °С в течение 24 ч.

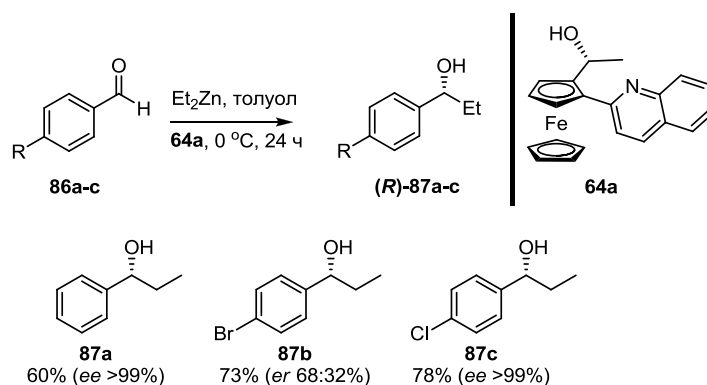


Схема 29

В результате было показано, что при использовании в качестве исходного соединения 4-хлорбензальдегида **86b** (*R*)-1-(4-хлорофенил)пропан-1-ол **87b** образуется с хорошим выходом и высокой стереоселективностью.

Сопоставление с литературными данными по реакциям асимметрического аллильного алкилирования, циклоприсоединения, гидрирования арилкетонов,

присоединения диэтилцинка к альдегидам показывает, что предложенные лиганды обладают вполне сравнимыми характеристиками, а в некоторых случаях превосходят таковые у коммерчески доступных.

2.4.4 Метод синтеза триэтоксисилилпропиламида и 2-(пиридил-2)-триэтоксисилилпропиламида ферроценкарбоновых кислот для использования в качестве сигналообразующих меток для иммуноанализа^{§§§}

В медицинской практике для идентификации и определения концентрации бактерий в различных объектах используют ставшие уже классическими методы бактериального посева, полимеразной цепной реакции (ПЦР), твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Эти методы в той или иной степени имеют ряд недостатков. Поэтому разработка новых высокочувствительных, быстрых и экономичных методов остается актуальной практической задачей.

Легкость и обратимость протекания процессов одноэлектронного окисления/восстановления производных ферроцена позволяют применять эти соединения в качестве меток для иммуноанализа.

Направленная функционализация (азинил)ферроценов была использована для синтеза триэтоксисилилпропиламидов ферроценкарбоновых кислот **93** и нанокompозитных частиц на основе Fe_3O_4 . Было показано, что литийферроцены легко взаимодействуют с хлорэтилформиатом с образованием этиловых эфиров **89**, щелочной гидролиз которых приводит к ферроценкарбоновым кислотам **90**, а последующее амидирование хлорангидридов **91** 3-(триэтоксисилил)пропан-1-амином **92** к целевым продуктам **93**.

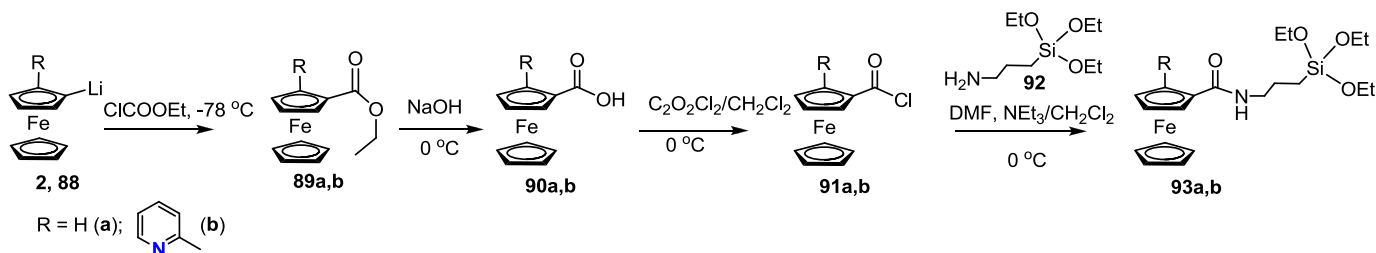


Схема 30

Ферроценсодержащие нанокompозитные частицы **95** были получены при взаимодействии амидов **93** с частицами Fe_3O_4 с полимерным покрытием (схема 31). Применение азинилферроцена **93b** позволяет повысить устойчивость композитных частиц **95**.

^{§§§} Раздел 4.3 был выполнен совместно с доцентом, к.х.н. А.Н. Козициной и к.х.н. Н.Н. Малышевой

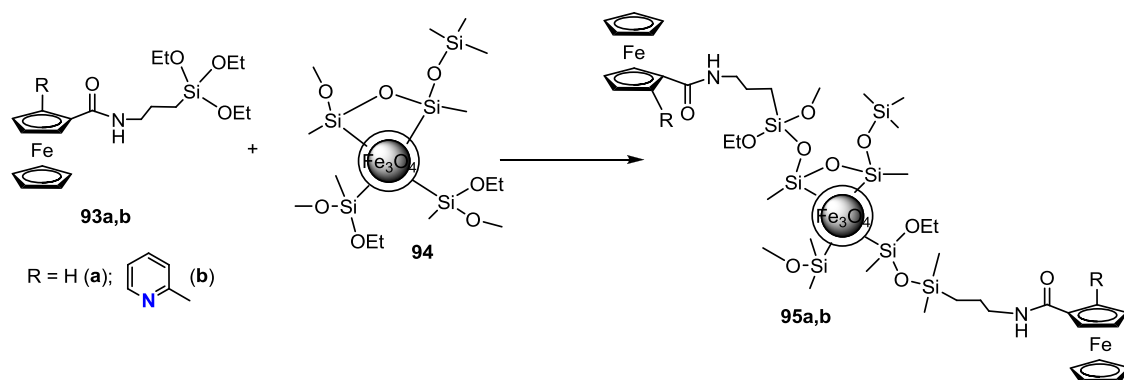


Схема 31

Электрохимические исследования показали, что ферроценмодифицированные нанокompозиты, имеющие размер 20–30 нм и равномерное покрытие, обеспечивают возможность получения выраженного воспроизводимого аналитического сигнала при высокой чувствительности определений.

В результате проведенных исследований разработан электрохимический метод иммуноанализа для определения бактерий *E.coli* штамм ATCC 25922 с использованием новых иммуносенсоров в качестве сигналообразующих меток. Разработанный метод позволяет определить минимальную концентрацию бактериальных клеток 2.3×10^2 КОЕ/мл, предел обнаружения составляет 1.2×10^1 КОЕ/мл, что совпадает с возможностями ИФА анализа.

Таким образом, показана возможность использования азинилферроценов в качестве сигналообразующих меток для иммуноанализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны простые, атом-экономные, имеющие общий характер способы синтеза моно- и дизамещенных гетероциклических производных η^5 и η^6 π -комплексов (ферроцена, цимантрена, бензолхромтрикарбонила). Эта методология позволяет прямым некаталитическим способом получать широкий ряд ансамблей «азин – π -комплекс металла», расширить возможности функционализации С-Н связей в разнообразных аренах и гетероаренах, для которых в настоящее время наиболее широко используются катализируемые металлами процессы кросс-сочетания.

2. Экспериментально установлено, что реакции нуклеофильного замещения водорода в азинах, в которых в качестве нуклеофильных реагентов выступают литийпроизводные металлоценов, проходят через стадию образования σ^H -аддуктов. Впервые спектрально зарегистрирован σ^H -аддукт в реакции литийферроцена с пиразином. В случае 1,2,4-триазинов дигидросоединения выделены и исчерпывающе охарактеризованы.

3. Впервые в химии гетероциклов показана возможность использования новых каталитических систем TiO_2 и CdS/TiO_2 в одnoreакторных фотоиндуцируемых

окислительных аэробных S_N^H реакциях, которые позволяют получать би(гетеро)арилы с высокими выходами и селективностью.

4. Впервые разработан новый малостадийный и атом-экономный способ для получения *P,N*-ферроценилазиновых лигандов. Применение S_N^H реакций позволяет увеличить выходы и энантиомерную чистоту планарно хиральных ферроценов, а также избежать использования палладиевых катализаторов и галогенированных азинов.

5. Новые Pd-катализаторы на основе 1-(гетарил)-2-(α -(*R*)-дифенилфосфиноэтил)ферроценовых и [2-(2-гетарил)-ферроцен-1-ил]-дифенилфосфиновых лигандов обеспечивают высокую стереоселективность в реакциях асимметрического синтеза, таких как аллильное алкилирование, восстановление карбонильных соединений, [3+2]-циклоприсоединение, присоединение диэтилцинка к альдегидам.

6. Установлена каталитическая активность гетероциклических производных ферроцена и цимантрена как составляющих иницирующих смесей с пероксидом бензоила или азобисизобутиронитрилом для полимеризации виниловых мономеров в массе. Обнаружено, что применение азинилметаллоценов влияет на процесс образования полимеров в целом, позволяя увеличить скорости полимеризации и иницирования, уменьшить температуру проведения процесса, увеличить выходы полимеров, уменьшить гель-эффект, и оказывает существенное влияние на микроструктуру образующегося полимера.

7. Разработаны новые электрохимические иммуносенсоры для определения бактерий (*E.coli* штамм ATCC 25922) на основе нанокompозитных частиц Fe_3O_4 , модифицированных производными ферроцена, предел обнаружения составляет 1.2×10^1 КОЕ/мл.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных изданиях, определённых ВАК

1. **Утепова И. А.** Direct C-C coupling of ferrocenyllithium and azaheterocycles by nucleophilic substitution of hydrogen - synthesis of mono- and 1,1'-diazinylferrocenes / O. N. Chupakhin, **I. A. Uteпова**, I. S. Kovalev, V. L. Rusinov, Z. A. Starikova // Eur. J. Org. Chem. – 2007. – 5. – P. 857–862 (0,70 п.л. / 0,30 п.л.).
2. **Утепова И. А.** Асимметрическое циклопалладирование 1-(2,2'-дипиридил-б)ферроцена и 1-(1,10-фенантролин-2-ил)ферроцена / Л. А. Булыгина, В. И. Соколов, **И. А. Утепова**, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин // Известия РАН. Серия химическая. – 2007. – 5. – С 1039–1041 (0,35 п.л./ 0,10 п.л.).
3. **Утепова И. А.** Хироптические свойства и новые производные циклопалладированного б-ферроценил- α, α' -бипиридила. Молекулярная структура трет-бутилизоцианидного производного / Л. А. Булыгина, З. А. Старикова, К. К. Бабиевский, **И. А. Утепова**, О. Н. Чупахин, В. И. Соколов // Известия РАН. Серия химическая. – 2008. – 10. – С. 2172–2174 (0,35 п.л./ 0,08 п.л.).

4. **Утепова, И. А.** Стабильные σ^H -аддукты в реакциях ферроцениллития с азинами / **И. А. Утепова**, А. Е. Лахина, М. В. Вараксин, И. С. Ковалев, В. Л. Русинов, П. А. Слепухин, М. И. Кодесс, О. Н. Чупахин // Известия РАН. Серия химическая. – 2008. – 10. – С. 2116–2120 (0,58 п.л./ 0,20 п.л.).
5. **Uteпова, I. A.** Azinylferrocenes: synthesis and properties / **I. A. Uteпова**, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // Heterocycles. – 2008. – 76(1). – P. 39–72 (3,95 п.л./ 1,50 п.л.).
6. **Uteпова, I. A.** S_N^H Reactions of ferrocenyl-lithium and azine *N*-oxides / O. N. Chupakhin, M. V. Varaksin, **I. A. Uteпова**, V. L. Rusinov // Arkivoc. – 2009. – VI. – P. 208–220 (1,51 п.л./ 0,40 п.л.).
7. **Утепова, И. А.** Новые планарно хиральные гетероциклические ферроцены / М. В. Вараксин, **И. А. Утепова**, О. Н. Чупахин, В. А. Даванков, М. М. Ильин, М. М. Ильин (мл.), В. Л. Русинов, П. А. Слепухин // Известия РАН. Серия химическая. – 2009. – 6. – С. 1126–1132 (0,81 п.л./ 0,30 п.л.).
8. **Утепова, И. А.** О комплексно-радикальной полимеризации метилметакрилата в присутствии гетероциклических производных ферроцена / Ю. Б. Монаков, Р. М. Исламова, О. И. Головачева, **И. А. Утепова**, А. А. Мусихина, О. Н. Чупахин // Доклады Российской академии наук. – 2010. – 2. – С. 195–198 (0,47 п.л./ 0,09 п.л.).
9. **Утепова, И. А.** Влияние гетероциклических производных ферроцена на процесс радикальной полимеризации метилметакрилата и стирола / Р. М. Исламова, О. И. Головачева, Ю. Б. Монаков, **И. А. Утепова**, А. А. Мусихина, О. Н. Чупахин // Высокомолекулярные соединения. – 2010. – 12. – С. 2184–2194 (1,28 п.л./ 0,26 п.л.).
10. **Uteпова, I. A.** New approach to the synthesis of azinylcymantrenes / **I. A. Uteпова**, A. A. Musikhina, O. N. Chupakhin, P. A. Slepukhin // Organometallics. – 2011. – 30. – P. 3047–3053 (0,93 п.л./ 0,50 п.л.).
11. **Uteпова, I.** Synthesis, structure and redox properties of new cobalt(II) and nickel(II) complexes with 6-ferrocenyl-2,2'-bipyridyl / A. Goldberg, M. Kiskin, V. Grinberg, S. Kozyukhin, A. Bogomyakov, **I. Uteпова**, A. Sidorov, O. Chupakhin, I. Eremenko // J. Organomet. Chem. 2011. – 696. – P. 2607–2610 (0,47 п.л./ 0,09 п.л.).
12. **Утепова, И. А.** Прямое C-C сочетание ферроценил- и цимантрениллития с 5-(гет)арил-1,2,5-оксадиазол[3,4-*b*]пиразинами / **И. А. Утепова**, А. А. Мусихина, Ю. А. Квашнин, М. А. Щербакова, П. О. Серебренникова, Г. Л. Русинов, О. Н. Чупахин // Известия РАН. Серия химическая. – 2011. – 12. – С. 2482–2486 (0,58 п.л./ 0,25 п.л.).
13. **Утепова, И. А.** Гетероциклические производные цимантрена в радикальной полимеризации метилметакрилата / Р. М. Исламова, С. В. Назарова, **И. А. Утепова**, А. А. Мусихина, О. Н. Чупахин // Доклады Российской академии наук. – 2012. – 446(6). – С. 637–641 (0,58 п.л./ 0,11 п.л.).
14. **Утепова, И. А.** Синтез хиральных ферроценилазинов. Кросс-сочетание по Негиши или S_N^H реакции? / А. А. Мусихина, **И. А. Утепова**, П. О. Серебренникова, О. Н.

- Чупахин, В. Н. Чарушин // Журнал органической химии. – 2013. – 49(8). – С. 1207–1210 (0,47 п.л./ 0,25 п.л.).
15. **Утепова, И. А.** Синтез и исследование электрохимических превращений магнитных нанокompозитов на основе Fe_3O_4 / А. Н. Козицина, Н. Н. Малышева, Е. В. Вербицкий, **И. А. Утепова**, Ю. А. Глазырина, Т. С. Митрофанова, Г. Л. Русинов, А. И. Матерн, О. Н. Чупахин, Х. З. Брайнина // Известия РАН. Серия химическая. – 2013. – 11. – С. 2327–2336 (1,16 п.л./ 0,20 п.л.).
 16. **Утепова, И. А.** Циклические пероксиды и связанные с ними иницирующие системы радикальной полимеризации метилметакрилата / Р. М. Исламова, О. И. Ишкинина, С. В. Назарова, О. Н. Чупахин, **И. А. Утепова**, Н. М. Андрияшина, А. О. Терентьев // Известия РАН. Серия химическая. – 2013. – 5. – С. 1282–1286 (0,58 п.л./ 0,11 п.л.).
 17. **Uteпова, I. A.** Two approaches in the synthesis of planar chiral azinylferrocenes / **I. A. Uteпова**, O. N. Chupakhin, P. O. Serebrennikova, A. A. Musikhina, V. N. Charushin // J. Org. Chem. – 2014. – 79(18). – P. 8659–8667 (0,56 п.л./ 0,20 п.л.).
 18. **Утепова, И. А.** Обменные взаимодействия в комплексах кобальта (II) и никеля (II), содержащих металлоостовы $\text{M}_4(\mu_3\text{-OH})_2$ с топологией искаженного ромба / А. Е. Гольдберг, Г. Г. Александров, А. С. Богомяков, М. А. Кискин, С. В. Колотилов, **И. А. Утепова**, А. А. Сидоров, О. Н. Чупахин, И. Л. Еременко // Теоретическая и экспериментальная химия. – 2014. – 50(6). – С. 360–366 (0,81 п.л./ 0,05 п.л.).
 19. **Утепова, И. А.** Бесферментный электрохимический метод определения E. COLI с использованием нанокompозитов Fe_3O_4 с оболочкой SiO_2 , модифицированной ферроценом / А. Н. Козицина, Н. Н. Малышева, **И. А. Утепова**, Ю. А. Глазырина, А. И. Матерн, Х. З. Брайнина, О. Н. Чупахин // Журнал аналитической химии. – 2015. – 70(5). – С. 476–482 (0,81 п.л./ 0,08 п.л.).
 20. **Uteпова, I. A.** Aerobic oxidative C-H/C-H coupling of azaaromatics with indoles and pyrroles in the presence of TiO_2 as a photocatalyst / **I. A. Uteпова**, M. A. Trestsova, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, A. A. Rempel // Green Chem. – 2015. – 17. – P. 4401–4410 (1,16 п.л./ 0,40 п.л.).
 21. **Утепова, И. А.** Прямая функционализация C-H связи в (гетеро)аренах. Аэробное фотоиндуцируемое окислительное сочетание азинов с ароматическими нуклеофилами ($\text{S}_\text{N}^\text{H}$ реакции) в присутствии фотокатализатора CdS/TiO_2 / **И. А. Утепова**, О. Н. Чупахин, М. А. Тресцова, А. А. Мусихина, Д. А. Кучерявая, В. Н. Чарушин, А. А. Ремпель, Н. С. Кожевникова, А. А. Валеева, А. М. Михалева, Б. А. Трофимов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – 2. – С.445–451 (0,81 п.л./ 0,20 п.л.).
 22. **Утепова, И. А.** Азинилпроизводные ферроцена и цимантрена. Синтез и свойства / **И. А. Утепова**, А. А. Мусихина, О. Н. Чупахин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – 11. – С. 2523–2558 (4,19 п.л./ 1,40 п.л.).

Патент РФ на изобретение

23. Патент РФ 2412950. Способ получения полиметилметакрилата радикальной полимеризацией в массе метилметакрилата / Р. М. Исламова, О. И. Головачева, Ю. Б. Монаков, О. Н. Чупахин, **И. А. Утепова**, А. А. Мусихина, В. Л. Русинов; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН – заявл. 08.05.2009; опубл. 27.02.2011.

Другие публикации

24. **Утепова, И. А.** Исследование реакций ферроцениллития с оксазолинилсодержащими азаетероциклами / М. В. Варакин, И. С. Ковалев, **И. А. Утепова**, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин // Химия и химическая технология: сборник научных трудов. Екатеринбург: ГОУ ВПО УГТУ-УПИ. – 2006. – С. 263–266 (0,47 п.л./ 0,12 п.л.).
25. **Утепова, И. А.** Синтез гетероциклических производных цимантрена / **И.А. Утепова**, А. А. Мусихина, О. Н. Чупахин, П. А. Слепухин // Актуальные проблемы органического синтеза и анализа: сборник научных статей. Екатеринбург: Изд-во УрО РАН. – 2010. – С. 136–142 (0,81 п.л./ 0,30 п.л.).