

На правах рукописи



ОКУЛОВ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ

**СИНТЕЗ ФЕРРОЦЕНСОДЕРЖАЩИХ ЛИГАНДОВ
СО СТЕРЖНЕОБРАЗНОЙ СТРУКТУРОЙ И ПОЛУЧЕНИЕ
ЦИТОТОКСИЧНЫХ КОМПЛЕКСОВ РУТЕНИЯ НА ИХ ОСНОВЕ**

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2015

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Научные руководители:

доктор химических наук
Дядченко Виктор Прохорович
доцент кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения науки «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

доктор химических наук, профессор
Милаева Елена Рудольфовна
зав. лабораторией биоэлементоорганической химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения науки «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Официальные оппоненты:

доктор химических наук
Санина Наталия Алексеевна
зав. отделом строения вещества ФГБУН
Институт проблем химической физики РАН
кандидат химических наук
Ройтерштейн Дмитрий Михайлович
старший научный сотрудник
ФГБУН Институт органической химии
им.Н.Д. Зелинского РАН

Ведущая организация:

ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН

Защита диссертации состоится «14» января 2016 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 501.001.69 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 3, МГУ, Химический факультет, в аудитории 446.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на сайте Химического факультета МГУ <http://www.chem.msu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета Д 501.001.69
доктор химических наук, профессор



Т. В. Магдесиева

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Химия ферроцена и его производных получила широкое и многоплановое развитие за свою более чем полувековую историю. Однако в настоящее время открываются новые возможности и перспективы использования производных ферроцена в различных областях. На их основе создаются новые материалы, свойства которых можно регулировать, изменяя степень окисления металла. Молекулярная и кристаллическая структура таких материалов, недостижимая в случае органических соединений, позволяет модулировать их термические, оптические, электронные и магнитные характеристики.

В самостоятельную группу выделяются соединения, в которых ферроценильная группа связана с протяженным стержнеобразным фрагментом. Такие соединения важны для получения новых функциональных материалов, многие из них являются жидкими кристаллами. Присутствие металла в них придает материалу дополнительные свойства, связанные с высокой поляризуемостью атома металла и его редокс-активностью. При наличии функциональной группы на одном из концов стержнеобразного фрагмента такие производные ферроцена можно встраивать в уже существующие материалы, например, в полимеры или природные объекты, в частности, в белки. Протяженная структура молекулы способствует тому, чтобы удаленная от места связывания ферроценильная группа функционировала достаточно независимо от белка или другого биологического объекта. Поэтому одним из важных приложений таких производных ферроцена является их применение в качестве маркеров для биологических объектов, например, при разработке новых методов иммуноанализа с электрохимическим детектированием.

Ферроценильные производные с протяженной структурой являются также перспективными лигандами для получения комплексов с другими металлами и создания таким путем гетерометаллических структур с гибридными свойствами.

Важным приложением подобных лигандов является получение на их основе комплексов рутения. Известно, что η^6 -ареновые комплексы рутения проявляют выраженную противораковую активность. Введение ферроценосодержащих лигандов в такие комплексы позволяет модулировать биологическую активность и дополняет свойства комплексов рутения легко осуществимыми обратимыми редокс-превращениями атома железа ферроценильной группы.

Окислительно-восстановительные превращения ферроценильной группы могут влиять на регуляцию редокс-процессов в живой клетке. Поэтому как сами ферроценильные лиганды, так и их рутениевые комплексы с большой вероятностью могут проявлять свойства антиоксидантов.

Таким образом, актуальной является разработка методов синтеза ферроценильных производных со стержнеобразной боковой цепью и терминальными функциональными группами. При этом очень важно разработать методы, позволяющие синтезировать набор соединений с варьируемым расстоянием между ферроценильной и терминальной функциональной группой. Для этих целей наиболее подходят соединения со стержнеобразными фрагментами в молекулах, включающими бензольные кольца и ацетиленовый фрагмент, с помощью которых легче всего варьировать соответствующие расстояния.

Целью работы является (1) разработка эффективных методов синтеза производных ферроцена, содержащих стержнеобразный фрагмент и терминальную функциональную группу, позволяющих варьировать как длину стержнеобразного участка молекул, так и природу

функциональных групп, (2) получение серии комплексов рутения на их основе, (3) изучение физиологической активности полученных соединений.

В задачи работы входило: (1) разработка метода получения ферроценильных производных ацетилена с препаративными выходами; (2) разработка методов синтеза новых ферроценильных производных бора, пригодных для реакций кросс-сочетания; (3) синтез набора ферроценильных производных со стержнеобразной боковой цепью (включающей переменные участки) и терминальными функциональными группами, и исследование их строения; (4) разработка методов синтеза ареновых комплексов рутения с ферроценсодержащими лигандами; (5) исследование антипролиферативной активности синтезированных комплексов рутения с ферроценсодержащими лигандами; (6) исследование антиоксидантной активности синтезированных производных ферроцена со стержнеобразным участком в молекулах.

Научная новизна.

Предложены синтетические подходы к созданию ферроценильных производных со стержнеобразной боковой цепью и терминальными функциональными группами, позволяющие в широких пределах варьировать структуру молекул целевых соединений. На основе этих подходов синтезирована матрица ферроценильных соединений, что позволяет проводить исследование зависимости «структура-свойства».

Установлен механизм сложной реакции алкинирования ферроцена терминальными алкинами, что обеспечило возможность использования этой реакции в качестве эффективного синтетического метода.

Синтезированы новые ферроценильные производные бора, что позволяет значительно расширить спектр использования подобных соединений в синтетической практике. Найден новый метод проведения реакций кросс-сочетания ферроценильных производных бора с иод- и бромаренами, что значительно расширило синтетические возможности данного метода.

Путем модификации терминальных функциональных групп синтезирована серия ферроценсодержащих лигандов, имеющих N- и O-донорные атомы. Найдено, что димерные аренрутенийдихлориды реагируют с ферроценсодержащими лигандами с разрушением димерной структуры и образованием нейтральных и катионных комплексов, содержащих, соответственно, один и два ферроценильных лиганда. При этом получена серия новых катионных комплексов рутения.

Обнаружено, что катионные комплексы рутения с ферроценильными лигандами проявляют антипролиферативную активность, сравнимую с активностью цисплатина, по отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы человека и аденокарциномы толстой кишки человека. Показано, что для проявления выраженной антипролиферативной активности в стержнеобразной части ферроценильных лигандов должно содержаться, по крайней мере, один фениленовый фрагмент.

Впервые показано, что ферроценильные производные обладают выраженной антиоксидантной активностью.

Практическая ценность работы.

Разработан метод получения ферроценильных производных ацетилена с препаративными выходами. Для ферроценилацетилена – ключевого соединения в синтезе различных ферроценильных производных ацетилена – отработан высокоэффективный удобный препаративный метод синтеза, что делает это соединение доступным реагентом. Синтезированы 4-ферроценил-2-фторфенилборная кислота и *трис*(4-ферроценилэтилфенил)бороксин и установлена их структура, что позволило осуществить

высокоэффективные реакции каталитического кросс-сочетания ферроценильных производных бора с широким набором арилгалогенидов. На основе открытой реакции алкинилирования, а также ферроценильных производных бороксина, получено 31 новое соединение со стержнеобразной боковой цепью (включающей переменные участки) и терминальными функциональными группами. Получена серия катионных комплексов состава $[(\text{arene})\text{Ru}(\text{L})_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ и показано, что эти комплексы проявляют антипролиферативную активность, сравнимую с активностью цисплатина, по отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы человека и аденокарциномы толстой кишки человека. Найдено, что ферроценильные производные со стержнеобразной боковой цепью проявляют свойства антиоксидантов и эффективно ингибируют пероксидное окисление липидов гомогената мозга крыс.

Положения, выносимые на защиту.

Синтетические подходы к созданию ферроценильных производных со стержнеобразной боковой цепью и терминальными функциональными группами.

Установление механизма реакции алкинилирования ферроцена терминальными алкинами.

Синтез новых ферроценильных производных бора. Новый метод проведения реакций кросс-сочетания ферроценильных производных бора с иод- и бромаренами.

Синтез серии ферроценсодержащих лигандов, имеющих N- и O-донорные атомы и серии нейтральных и катионных комплексов рутения.

Исследование антипролиферативной активности катионных комплексов рутения с ферроценильными лигандами по отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы человека и аденокарциномы толстой кишки человека.

Исследование антиоксидантной активности ферроценильных производных.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на следующих международных и российских конференциях: Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013) (Россия, Москва, 2013), Organometallic and coordination Chemistry: (VI Razuvaev Lectures) (Россия, Нижний Новгород, 2015), 249th ACS National Meeting, (США, Денвер, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи, тезисы 4 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста; содержит 13 рисунков, 1 схему и 13 таблиц. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

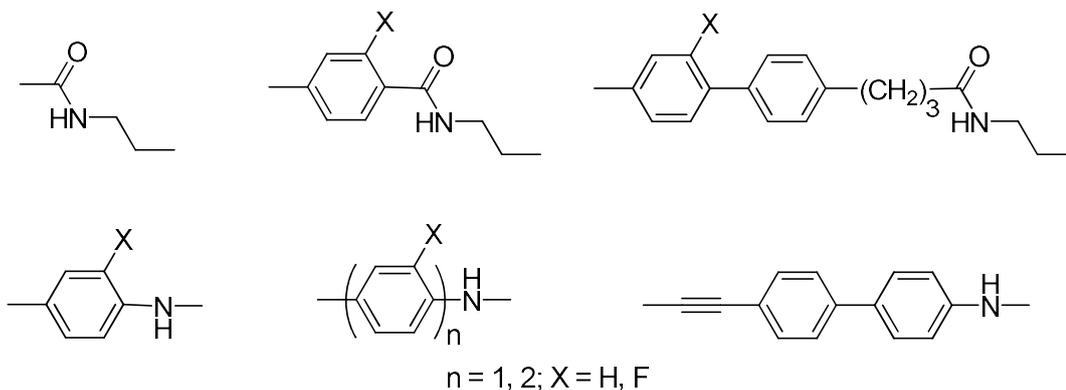
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 12-03-00836).

Основное содержание работы

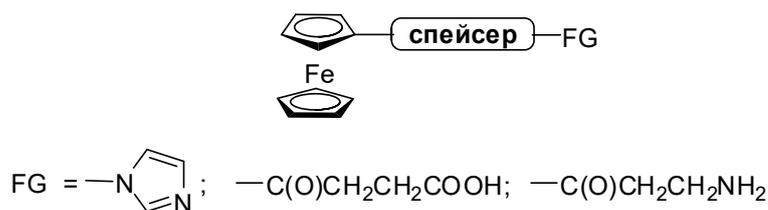
1. Обзор литературы посвящен анализу известных данных о методах получения производных ферроцена со стержнеобразными фрагментами, описаны различные подходы к синтезу замещенных ферроценов, а также физиологическая активность производных ферроцена и комплексов рутения.

2. Обсуждение результатов

При решении основной задачи настоящей работы - синтеза ферроценильных лигандов с заданной стержнеобразной структурой и терминальной функциональной группой, в качестве стержнеобразных спейсеров в работе использованы следующие структурные фрагменты:



В качестве концевых функциональных групп (FG) ферроценосодержащих лигандов использованы фрагменты имидазола, янтарной кислоты и β -аланина:



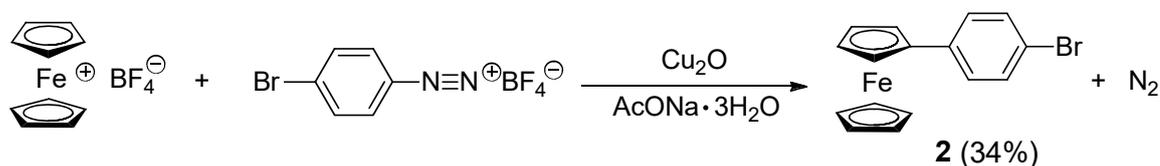
Выбор имидазольного фрагмента обусловлен аналогией с известными комплексами рутения с имидазолом в качестве лиганда, находящимися на стадии клинических испытаний. Выбор двух других концевых функциональных групп обусловлен введением в молекулу остатков природных кислот - янтарной кислоты и β -аланина.

Введение и модификация функциональных групп во всех случаях проводились сходными методами, дальнейшее изложение построено по типу подходов, использованных для конструирования стержнеобразного участка молекул ферроценильных лигандов.

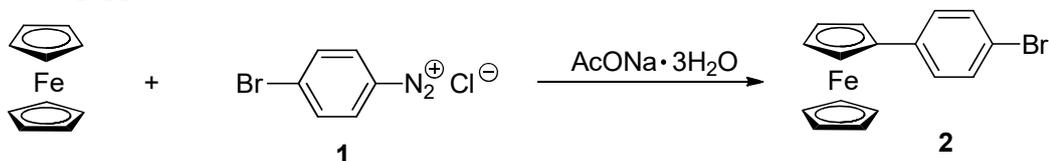
2.1. Создание связи ферроцил-арил арилированием ферроцена солями арилдиазония

Реакция арилирования ферроцена известна. Первой стадией реакции является восстановление соли диазония и, соответственно, окисление ферроцена до соли ферроцена. Дальнейшие превращения происходят за счет атаки арильных радикалов по катиону ферроцена. Однако на основании литературных данных нельзя сделать выбор оптимальных условий проведения этой реакции. Поэтому в настоящей работе изучена другая возможность проведения реакции, исходя из заранее приготовленной соли ферроцена. В этом случае необходимо присутствие в реакционной смеси дополнительного восстановителя.

Для проверки такой возможности в работе исследовано взаимодействие тетрафторбората ферроцена с тетрафторборатом арилдиазония. Найдено, что при смешении растворов солей ферроцена и арилдиазония реакция не идет. Однако при добавлении закиси меди в качестве восстановителя соли диазония наблюдается выделение азота, и образуется продукт арилирования ферроцена.



Выход продукта арилирования в этом случае выше выходов, которые приводятся в литературных методиках. Однако данный вариант проведения синтеза требует предварительного приготовления тетрафторборатов ферроцена и арилдиазония. Поэтому в настоящей работе в качестве синтетического метода использовано действие водного раствора соли диазония на ферроцен.



Для оптимизации выхода продукта арилирования варьировали условия проведения реакции (растворитель, температура, соотношение реагентов) на примере реакции ферроцена с хлоридом 4-бромфенилдиазония (Таблица 1).

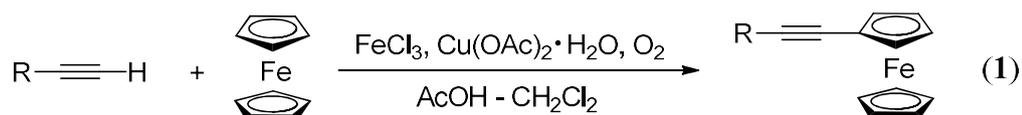
Таблица 1. Условия реакции арилирования ферроцена солью 4-бромфенилдиазония.

Соотношение ферроцен : 1	Среда	Температура, °С	Выход 2, %
1:1	Вода-эфир	20	10
		5	12
	Вода-хлороформ	20	12
		5	18
	Вода-АсОН	20	18
		5	22
1:1	Вода-АсОН- 1,2-дихлорэтан	20	28
1:1		5	34
1:2		5	26
1:3		5	25

Найдены оптимальные условия (вода-АсОН-1,2-дихлорэтан, +5°С) реакции, которые были использованы для синтеза следующих арильных производных ферроцена: 4-бромфенилферроцен **2** (34%), 4-нитрофенилферроцен **3** (44%), метиловый эфир 4-ферроценилбензойной кислоты **4** (31%), 4-бром-3-фторфенилферроцен **5** (34%), 4-нитро-4'-ферроценилбифенил **6** (32%).

2.2. Синтез ферроценильных производных ацетилена

Для синтеза соединений, содержащих ацетиленовый фрагмент, в работе использована обнаруженная нами ранее реакция прямого алкинирования ферроцена.



R = Ph (**10**) (28%), 4-Br-C₆H₄ (**11**) (32%), Me₃Si (**12**) (45%), HOCH₂ (**13**) (35%), Me₂(HO)C (**14**) (37%)

Однако выходы продуктов были низкими, что не позволяло использовать непосредственно эту реакцию в качестве препаративного метода синтеза. С целью оптимизации выходов изучено влияние различных факторов на протекание данного процесса на примере реакции ферроцена с фенилацетиленом PhC≡CH (**15**), приводящей к соединению **10**.

Установлено, что в реакции (1) важную роль играет присутствие хлорид-ионов. Так, если в этой реакции хлорид железа(III) заменить на соответствующий ацетат, то продукт алкинилирования не образуется даже в следовых количествах, причем ситуация меняется при добавлении в реакционную смесь хлорида лития.

В ходе реакции (1), помимо продукта алкинилирования **10**, образуется продукт димеризации терминального алкина – 1,4-дифенилбутадиин (**17**). Условия проведения реакции (1) (терминальный алкин в присутствии окислителей – FeCl_3 и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$), в принципе, допускают радикальный процесс, что и предполагалось нами ранее. Однако результаты мониторинга реакции (1) с помощью ВЭЖХ (рис. 1), проведенного в настоящей работе, не согласуются с такой интерпретацией.

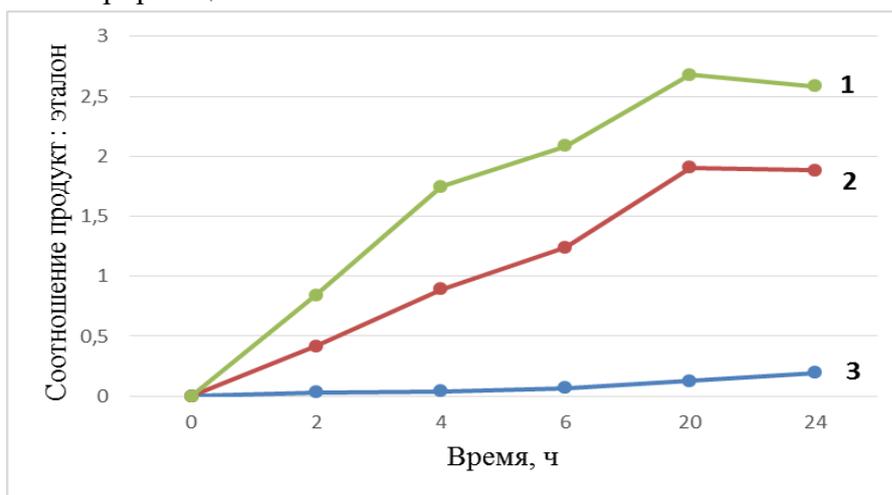
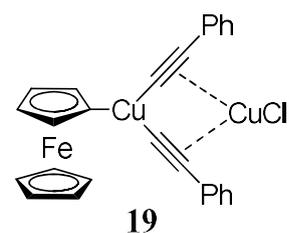


Рис. 1. Зависимость выхода продуктов реакции **1** от времени: (1) продукта алкинилирования ферроцена; (2) продукт димеризации фенилацетилена в реакции алкинилирования ферроцена; (3) продукт димеризации фенилацетилена в отсутствие ферроцена.

Если допустить, что продукт алкинилирования образуется в результате атаки алкинильного радикала по катиону ферроцена (аналогично реакции арилирования ферроцена), в условиях реакции (1), но в отсутствие ферроцена, должен получаться продукт димеризации алкинильных радикалов **17**. Как видно из рис. 1, это не соответствует действительности (кривая 3). Заметные количества димера **17** получают только в присутствии ферроцена (кривая 2).

Ферроцен не может инициировать радикальный процесс, приводящий к продукту **17**. В то же время, в ходе реакции возрастание концентрации продукта алкинилирования ферроцена и продукта димеризации ацетилена (кривые 1 и 2) происходит симбатно. Отсюда следует, что в ходе реакции и продукт алкинилирования ферроцена, и продукт димеризации ацетилена образуются *из одного и того же интермедиата*, в состав которого входит и ферроценильная, и ацетиленидная группы. В условиях реакции такая комбинация структурных фрагментов может быть реализована в производном $\text{Cu}(\text{III})$, например, **19**. Известно, что хлорид меди(I) образует подобные комплексы с ацетиленами.

Ранее установлено, что при действии FeCl_3 ферроцен практически мгновенно окисляется с образованием соли ферроцена. В реакции (1) используется небольшое (по сравнению с ферроценом) количество хлорида железа(III). Поэтому в реакционной смеси одновременно присутствует как соль ферроцена, так и ферроцен. Мы нашли, что при замене FeCl_3 на FeCl_2 , то есть в отсутствие соли ферроцена, продукт алкинилирования не

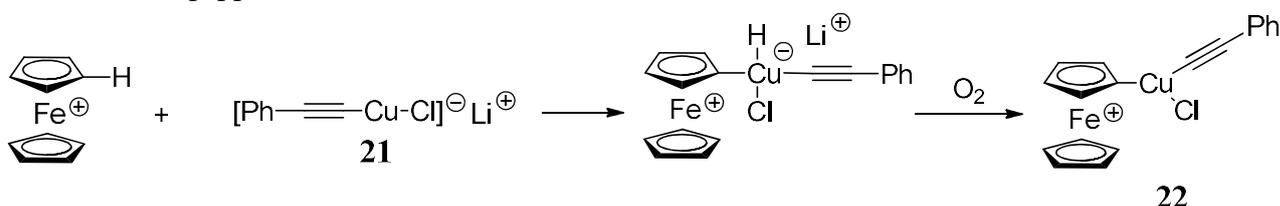


образуется. В то же время, если в реакционную смесь добавить соль ферроцена, то продукт алкинилирования получается.

На основании полученных результатов мы предположили, что в ходе реакции алкинилирования вначале образуется ацетиленид меди $(\text{Ph-C}\equiv\text{C-Cu})_x$ (**20**). Затем при действии хлорид-ионов происходит разрушение полимерной структуры фенилацетиленда меди за счет комплексообразования с Cl^- и образование анионного комплекса меди, который *условно* можно изобразить формулой **21**:



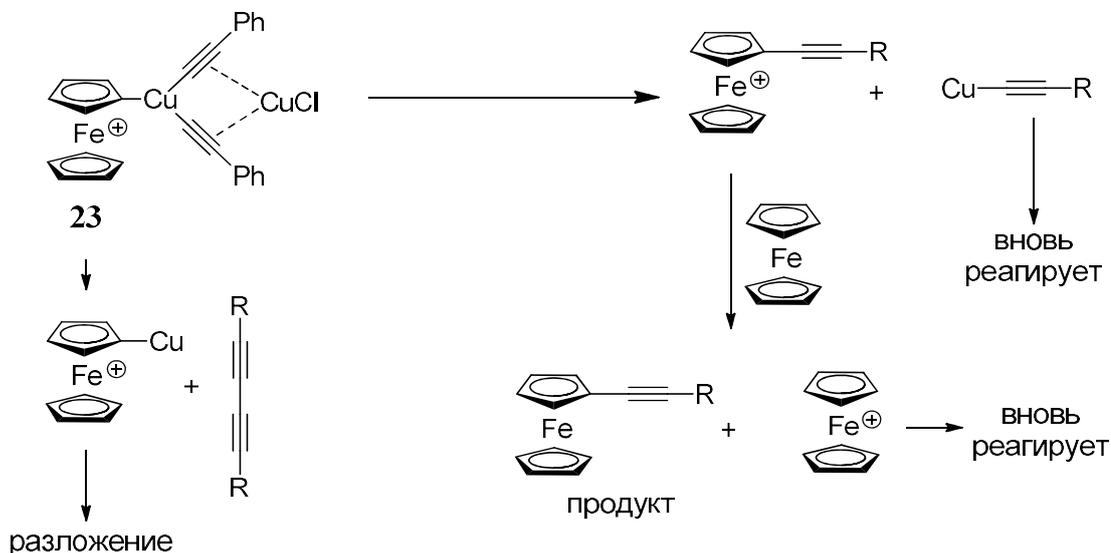
Далее следует ключевая стадия процесса – окислительное присоединение катиона ферроцена за счет связи C-H по атому Cu(I) в анионном комплексе **21** и последующее окисление кислородом воздуха с образованием соединения Cu(III) **22**, содержащего σ -связанный катион ферроцена:



Эта стадия предполагается на основании того, что в отсутствие кислорода воздуха (в атмосфере аргона) продукт алкинилирования ферроцена не образуется.

Дальнейшая реакция соединения **22** с фенилацетиленом приводит к бис-фенилацетилениду **23**, стабилизированному комплексообразованием с хлоридом меди.

Восстановительное элиминирование от комплекса **23** может идти двумя путями:



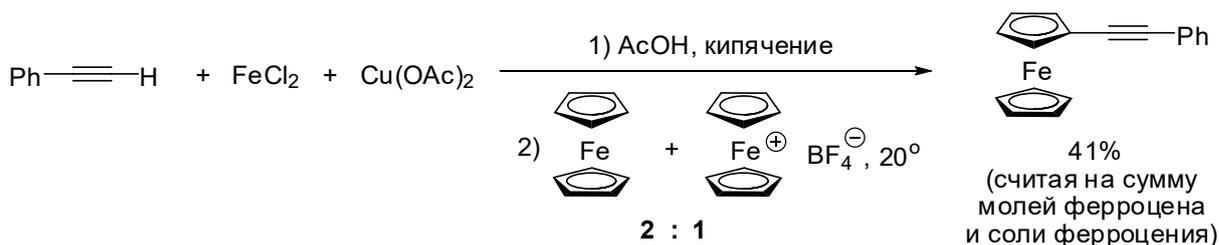
Приведенная схема объясняет образование как продукта алкинилирования ферроцена, так и продукта димеризации терминального ацетилена через один и тот же интермедиат. При этом продукта алкинилирования должно получаться больше, чем продукта димеризации фенилацетилена, что и наблюдается в действительности (рис. 1). Из приведенной схемы, иллюстрирующей механизм реакции, следует, что на протяжении всего процесса концентрация соли ферроцена сохраняется постоянной, а расходуется ферроцен. С этой схемой согласуется отсутствие продукта алкинилирования в случае производных ферроцена. Такие соединения, как этилферроцен, фенилферроцен и ацетилферроцен не образуют продуктов алкинилирования в

тех условиях, в которых реагирует ферроцен. Этот факт мы объясняем крайне низкой устойчивостью замещенных солей ферроцена.

Основываясь на этом механизме реакции алкинилирования, мы варьировали условия ее проведения. Как уже было сказано, важное значение имеет присутствие в реакционной смеси хлорид-ионов и хлорида меди(I). Ацетат меди(II) можно заменить заранее приготовленным хлоридом меди(I), однако выход целевого продукта при этом падает. Поэтому мы генерировали CuCl *in situ*, взаимодействием ацетата меди(II) с FeCl₂¹:



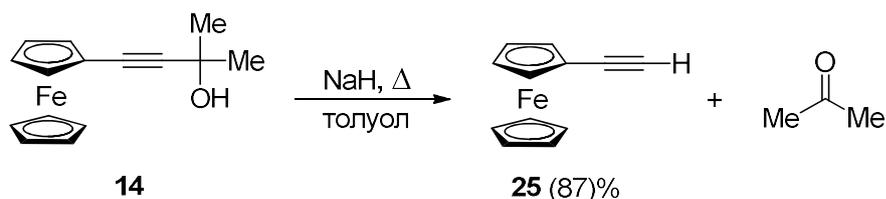
При этом мы полагали, что в результате реакции (2) хлорид меди(I) будет получаться в более реакционноспособной форме за счет его высокой дисперсности. Действительно, при этом выход продукта алкинилирования оказался больше, чем в реакции (1):



Если в этом случае расчет провести на введенную в реакцию соль ферроцена, то выход продукта значительно превысит 100%. Это свидетельствует в пользу предложенного механизма, поскольку говорит о том, что соль ферроцена регенерируется в процессе реакции.

Таким образом, нами найдены условия, позволяющие провести реакцию алкинилирования с более высоким выходом по сравнению с ранее полученным. Выход возрастает в случае пропаргиловых спиртов и триметилсилилацетилен (61-72%), что может быть связано с большей растворимостью соответствующих ацетиленидов меди.

Мы нашли, что один из получаемых при этом продуктов, а именно, 4-ферроценил-2-метилбутин-3-ол-1 (14), легко может быть превращен с высоким выходом в ферроценилацетилен действием каталитического количества гидроксида натрия (ретро-реакция Фаворского):

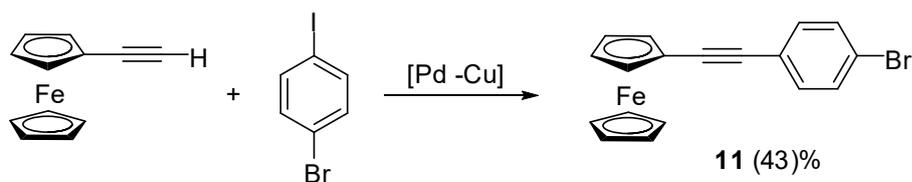


Ферроценилацетилен (25) является важным промежуточным соединением, который используется для синтеза различных производных ферроцена, содержащих ацетиленовый фрагмент. Поэтому найденная в работе последовательность реакций: алкинилирование ферроцена и последующая ретро-реакция Фаворского – безусловно, является ценным синтетическим подходом.

Так, например, 1-(4-бромфенил)-2-ферроценилацетилен (11), использованный в дальнейших синтезах, помимо реакции алкинилирования ферроцена, в которой используется

¹ Такая реакция идет, как это показано нами в отдельном опыте.

дорогостоящий 4-бромфенилацетилен, был получен нами также по реакции Соногашира, исходя из ферроценилацетилену.



Это делает данную реакцию препаративным методом синтеза производных ферроценилацетилену, труднодоступных другими путями.

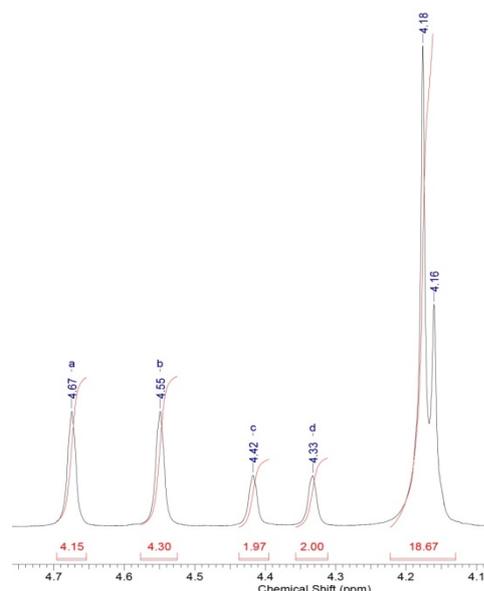
2.3. Синтез арильных производных ферроцена кросс-сочетанием ферроценильных производных бора

В настоящей работе для синтеза целевых соединений использованы реакции кросс-сочетания функционализированных арилгалогенидов с ферроценилборной кислотой (**26**), 2,4,6-*трис*(4-ферроценилфенил)бороксином (**27**), 2,4,6-*трис*-[4-(ферроценилэтинил)фенил]-бороксином (**28**) и ферроценилацетилену (**25**).

Для выбора условий проведения кросс-сочетания с ферроценилборной кислотой (**26**) изучено взаимодействие **26** с пара-нитроидбензолом как наиболее реакционноспособным субстратом. Найдено, что при использовании в качестве катализаторов таких комплексов палладия, как *тетра*кис-(трифенилфосфин)палладий (**29**) и *бис*(трифенилфосфин)палладий-дихлорид, продукты сочетания получаются в следовых количествах (1-5%), независимо от того, в каком растворителе (ДМФ или ТГФ) и при какой температуре проводится реакция.

Известно, что подобные процессы могут быть проведены при использовании достаточно сложного катализатора – дихлорида [1,1'-*бис*(дифенилфосфино)-ферроцен]палладия. Однако и в этих случаях выходы продуктов кросс-сочетания не превышают 35%.

Данные спектроскопии ЯМР ¹H ферроценилборной кислоты (*Aldrich*) и препарата, синтезированного нами по ранее описанной методике, свидетельствуют о том, что оба препарата представляют собой смесь 2,4,6-триферроценилбороксина (**30**), спектр которого известен, и монозамещенного производного ферроцена. Сигналы а и б в спектре однозначно относятся к протонам замещенного цикlopentadiенильного кольца бороксина **30**, а сигналы с и d предположительно можно отнести к протонам замещенного цикlopentadiенильного кольца борной кислоты **26**. Содержание кислоты **26** в смеси с бороксином **30** составляет около 33%, что следует из соотношения интегральных интенсивностей сигналов. Это значение соответствует выходу продукта кросс-сочетания (35%), полученному при использовании в качестве катализатора упомянутого выше комплекса палладия с дифосфином. Следовательно, в реакцию сочетания вступает ферроценилборная кислота, но не ее циклический ангидрид – бороксин.



Выделить ферроценилборную кислоту (**26**) в индивидуальном состоянии не представляется возможным, поэтому условия проведения реакции кросс-сочетания были модифицированы. При проведении реакции в безводном тетрагидрофуране в присутствии

каталитических количеств (мольных %) иодида меди и *тетраakis*-(трифенилфосфин)палладия (**29**) продукт кросс-сочетания образуется с выходом 35%, то есть столь же эффективно, как и при использовании дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]палладия. Невысокий выход продукта кросс-сочетания в данном случае можно объяснить тем, что в реакцию легко вступает ферроценилборная кислота (**26**), но не вступает бороксин **30**.

Для вовлечения в кросс-сочетание бороксина мы провели реакцию, используя в качестве основания гидроксид цезия. Так как CsOH нерастворим в ТГФ, к реакционной смеси добавляли межфазный переносчик – ТЭБАХ. Показано, что в этих условиях реакция кросс-сочетания происходит эффективно, и продукт образуется с высоким выходом (75-80%). Таким образом, нами найдены условия для эффективного проведения синтеза арильных производных ферроцена на основе ферроценилборной кислоты. Найденный метод расширяет возможности использования ферроценильных борорганических производных в синтезе.

Для синтеза ферроценильных производных со стержнеобразной боковой цепью преимущество перед ферроценилборной кислотой **26** имеют циклические ангидриды арилборных кислот - бороксины **27** и **28**, которые вступают в реакции кросс-сочетания.



Бороксин **27** был получен ранее, соединение **28** впервые синтезировано в настоящей работе и для него определена кристаллическая и молекулярная структура (рис. 2). Это соединение кристаллизуется в хиральной триклинной пространственной группе *P1* с двумя независимыми молекулами в элементарной ячейке. Фрагменты B_3O_3 представляют собой почти правильные шестиугольники. Центральные фрагменты $(-C_6H_4-B)_3O_3$ плоские в пределах 0,237(7) Å. В элементарной ячейке независимые молекулы сходны за счет наличия псевдоцентров симметрии. Ближайшие молекулы связаны парами взаимодействий типа π - π -стэкинга. Однако эти стэкинг-взаимодействия не сказываются существенно на ацетиленовой тройной связи, поскольку колебания связи $C\equiv C$ в **28** наблюдаются при 2206 cm^{-1} , что лишь немного ниже частот колебаний аналогичной связи для 4-бромфенилэтинилферроцена (2220 и 2235 cm^{-1}).

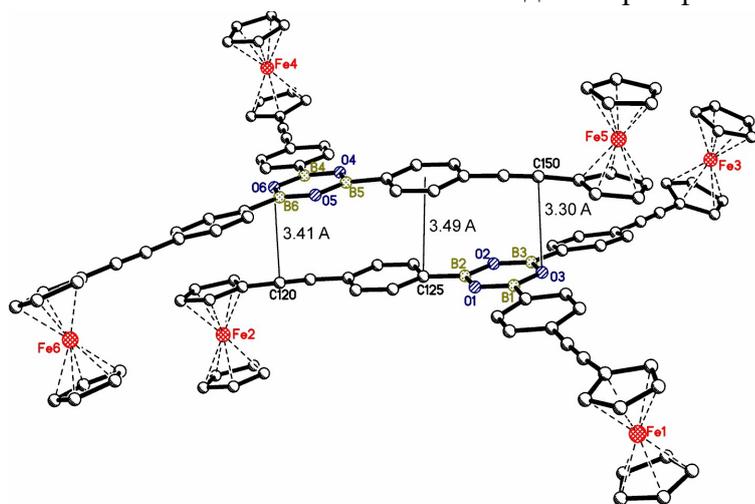
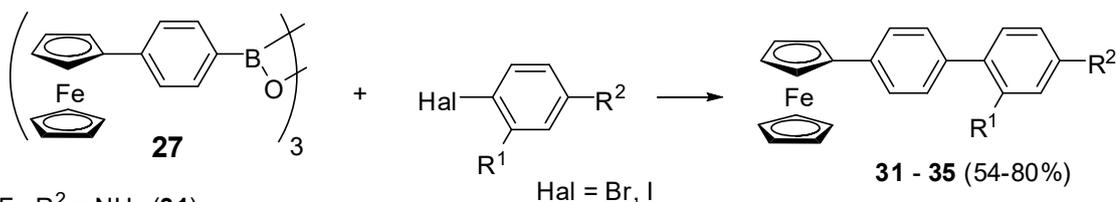


Рис. 2. π - π -Стэкинг в кристалле бороксина **28**.

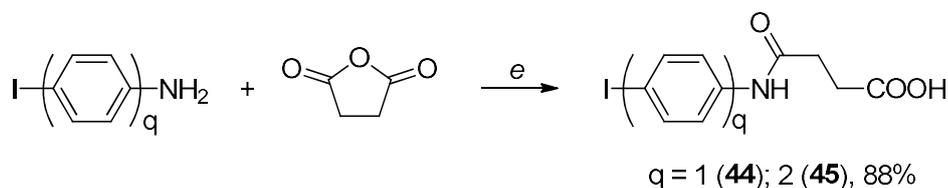
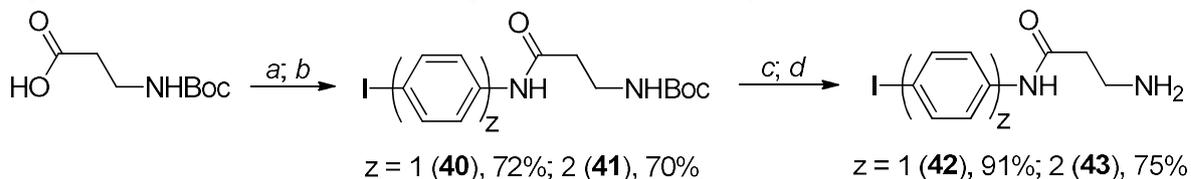
Бороксины **27** и **28** мы использовали для синтеза соединений, содержащих фрагмент бифенила, с помощью палладий-катализируемого кросс-сочетания (реакция Сузуки). Так, исходя из бороксина **27**, получены соединения **31-35**.



R¹ = F, R² = NH₂ (**31**)

R¹ = H; R² = COOH (**32**), OH (**32a**), (CH₂)₃COOH (**33**), NHC(O)(CH₂)₂COOH (**34**), NHC(O)(CH₂)₂NH₂ (**35**)

Арилиодиды, использованные в кросс-сочетании, получены обычными методами:

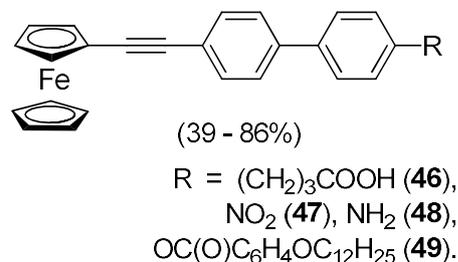


Условия: a) *i*-BuOC(O)Cl – Et₃N, -18°C; b) I-(C₆H₄)_z-NH₂ (z = 1, 2), -18°C;

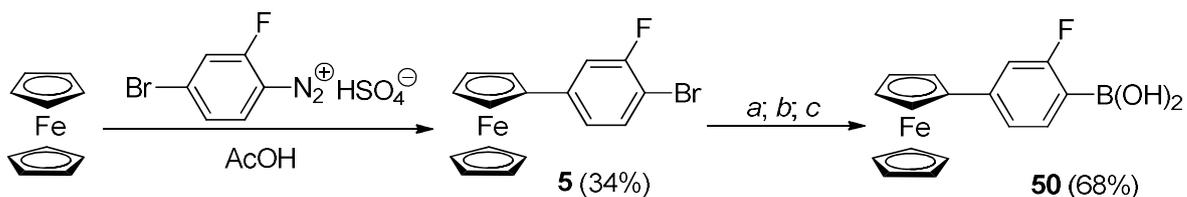
c) CF₃COOH – CH₂Cl₂; d) KOH; e) CH₂Cl₂, Δ.

Попытки получить таким же путем ферроценильные производные терфенила, исходя из борксина **27** и 4-(4'-иодобифенил-4-ил)бутановой кислоты (**39**), а также иодидов **43**, и **45**, оказались неудачными. Ввиду крайне низкой растворимости, производные терфенила не были получены в индивидуальном состоянии. Их образование было установлено на основании данных MALDI-TOF.

Борксин **28** также вступает в палладий-катализируемое кросс-сочетание с различными ароматическими субстратами. Нами синтезированы ферроценильные производные с ацетиленовым фрагментом в боковой цепи (**46 – 49**). Соединения **46-48** могут служить также предшественниками жидких кристаллов со стержнеобразным фрагментом. Действительно, соединение **49** является жидким кристаллом, образующим нематическую фазу с узким температурным интервалом существования (монотропный переход при 125°C).



С целью введения в молекулу атома фтора была синтезирована фторзамещенная ферроценилфенилборная кислота, исходя из 4-бром-3-фторфенилферроцена (**5**), полученного арилированием ферроцена солью соответствующего арилдиазония. Взаимодействие ариллитиевого соединения, приготовленного из бромида **5**, с трибутилборатом с последующим гидролизом приводит к борной кислоте **50**.



Условия: a) BuLi, -85°; b) (BuO)₃B, -90°; c) HCl – H₂O.

Рентгеноструктурное исследование арилборной кислоты **50** показало, что в независимой части элементарной ячейки находятся две молекулы борной кислоты **50**, связанные в псевдо-центросимметричный димер за счет двух О-Н...О водородных связей: расстояния О...О составляют 2,73 и 2,80 Å, углы О-Н-О с нормализованными расстояниями О-Н составляют 173° и 179°, соответственно (рис. 3).

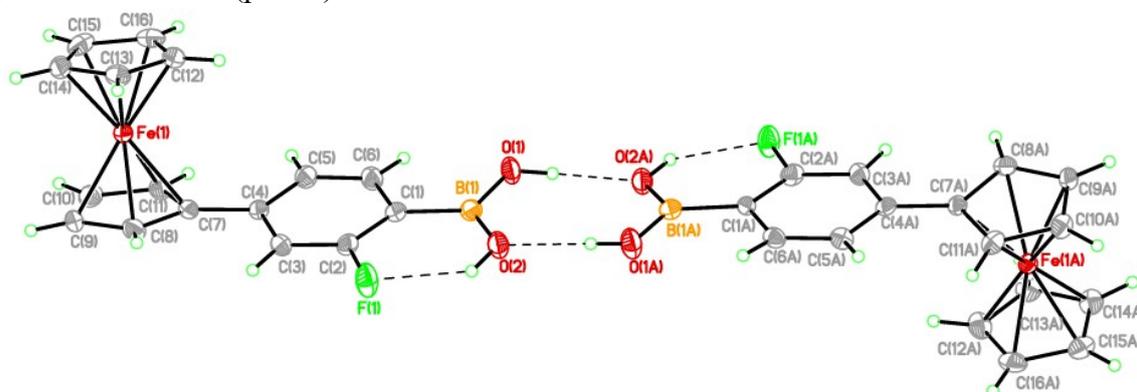


Рис. 3. Псевдо-центросимметричный димер в независимой части элементарной ячейки **50** с внутри- и межмолекулярными водородными связями (пунктиром). Отличные от водорода атомы показаны в виде вероятностных эллипсоидов атомных смещений ($p=50\%$).

В структуре **50** также наблюдаются внутримолекулярные О-Н...F водородные связи (расстояние О...F составляет 2,781(3) и 2,731(3) Å, углы О-Н-F с нормализованными расстояниями О-Н составляют 133° и 139°, соответственно). Помимо межмолекулярных водородных связей О-Н...О, анализ кристаллической упаковки **50** позволил выявить также стэкинг-взаимодействия между бензольными кольцами (~ 3.47 Å), объединяющие упомянутые димеры в цепи. По-видимому, таким взаимодействиям благоприятствует одновременное наличие в молекуле **50** как электроноакцепторного атома F, так и электронодонорной ферроценильной группы. В свою очередь, трехмерная кристаллическая структура борной кислоты **50** достигается за счет слабых взаимодействий С-Н...О (С...О 3,65 Å) и С-Н...F (С...F 3,43 Å), а также множественных слабых С-Н... π взаимодействий, геометрические характеристики которых не позволяют однозначно судить об их прочности (рис. 4).

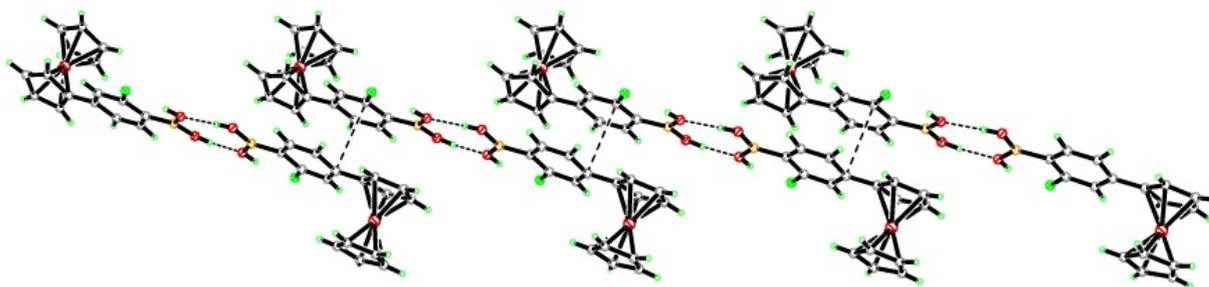
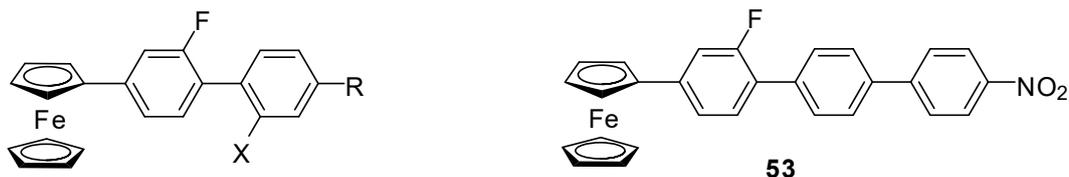


Рис. 4. Фрагмент цепи, образуемой димерами молекул **50** в кристалле. Пунктиром обозначены контакты С(4)...С(2А) (~ 3.47 Å), отвечающие стэкинг-взаимодействиям.

Кристаллическая структура **50** свидетельствует о том, что, несмотря на наличие объемных ферроценильных групп, молекулы даже с коротким спейсером (одно фениленовое кольцо) образуют слои с параллельным расположением стержнеобразных участков. Тем более, подобную укладку следует ожидать от молекул, полученных путем удлинения стержнеобразной части **50**, что важно для создания новых мезоморфных материалов. Борная кислота **50** является

так же удобным реагентом для создания фторсодержащих производных ферроцена - потенциальных маркеров для электрохимического детектирования биологических объектов.

Кросс-сочетанием борной кислоты **50** получены новые производные ферроценилбифенила **8**, **51-53**, содержащие в молекуле атомы фтора:



X = F: R = NH₂ (**8**); X = H: R = NH₂ (**51**),
NHC(O)CH₂CH₂NH₂ (**52**)

Используя ранее описанный бороксин **27**, в аналогичных условиях получен 4'-ферроценил-2-фтор[1,1']бифенил-4-амин (**54**).

Помимо целей, поставленных в настоящей работе, соединения **8**, **51-54** могут служить стартовыми веществами для получения фторсодержащих ферроценилмезогенов. Известно, что введение атомов фтора в молекулу положительно сказывается на межмолекулярной организации и, следовательно, на мезогенности соединений. Действительно, нами обнаружена специфическая межмолекулярная организация в кристалле дифторпроизводного **8**. В кристалле обнаружена суперпозиция двух аксиально-хиральных форм молекул **8** (рис. 5).

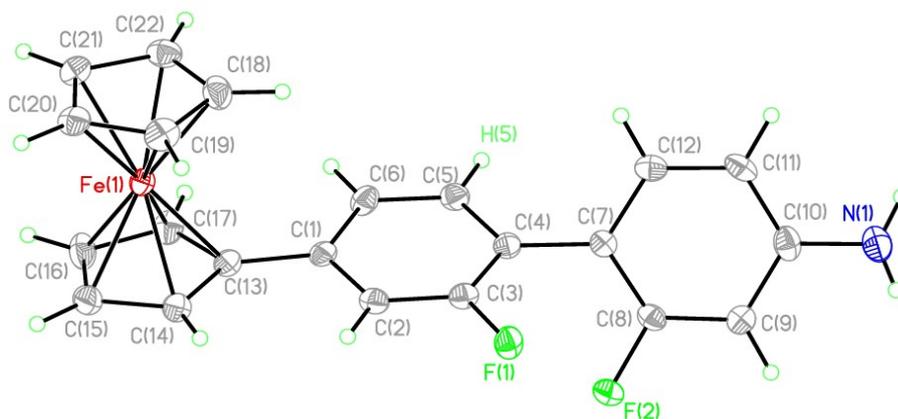


Рис. 5. Структура **8** в кристалле. Неводородные атомы представлены эллипсоидами вероятности атомных смещений ($p = 50\%$).

Специфические межмолекулярные контакты между молекулами **8**, вызванные взаимодействиями между атомами F и π -системой бензольных колец, связывают молекулы в паркетоподобные цепи (рис. 6). Обнаружены также взаимодействия C-H...F (расстояния C...F $\sim 3,31$ Å). Эти взаимодействия объединяют цепи в слои и организуют пространственную структуру.

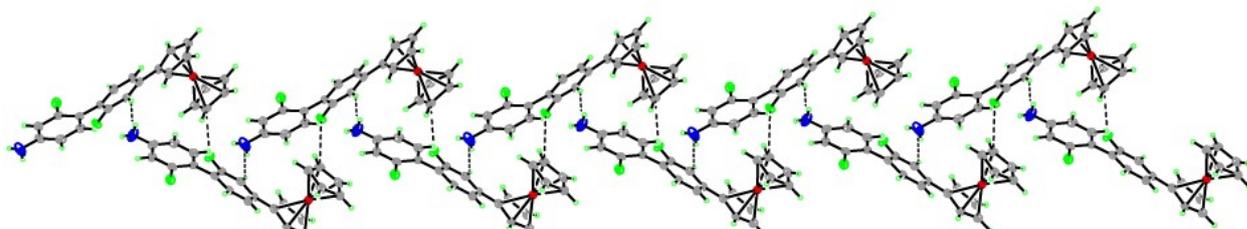


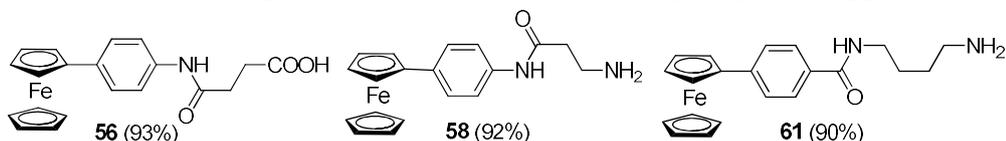
Рис. 6. Фрагмент паркетоподобной цепи, образованной молекулами **8** за счет C-H...F и F... π -взаимодействий. Межатомные расстояния: F(1)...C(18') $\sim 3,14$ Å, F(1')...N(1) 2,84 Å.

Аналогичную межмолекулярную организацию паркетного типа можно ожидать и для производных ферроценилбифенила **8**, в которых стержнеобразный фрагмент удлинен дополнительной цепью за счет концевой аминогруппы. Кристаллическая структура **8** показывает, что, несмотря на присутствие объемной ферроценильной группы, молекулы могут образовывать слои с приблизительно параллельным расположением стержнеобразных фрагментов. Эта особенность облегчит образование молекулярных слоев в производных соединения **5**, что важно для возникновения жидкокристаллических свойств.

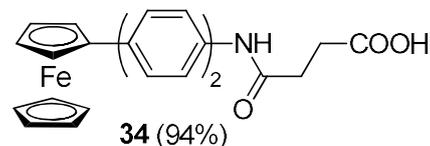
4. Синтез ферроценильных лигандов путем модификации арильных производных ферроцена

В этой части работы приведены методы модификации арилпроизводных ферроцена за счет концевой функциональной группы.

Соединения с одним бензольным кольцом (**56**, **58**, **61**), непосредственно связанным с ферроценильной группой, и алкильной цепью разной длины, были синтезированы методами пептидного синтеза, исходя из 4-ферроцениланилина (**55**) и 4-бромфенилферроцена (**2**).

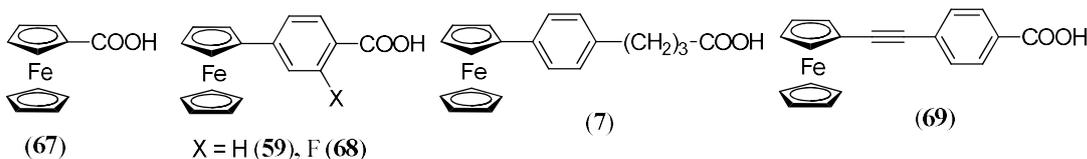
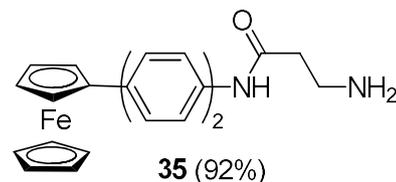


Лиганды со стержнеобразным фрагментом большей длины были синтезированы путем введения в структуру дополнительной фениленовой группы и фрагмента ацетилена. Арилированием ферроцена солью диазония, полученной из 4'-нитро[1,1']бифениламина, и последующим восстановлением нитрогруппы получен соответствующий амин **63**, ацилирование которого янтарным ангидридом приводит к кислоте **34**.



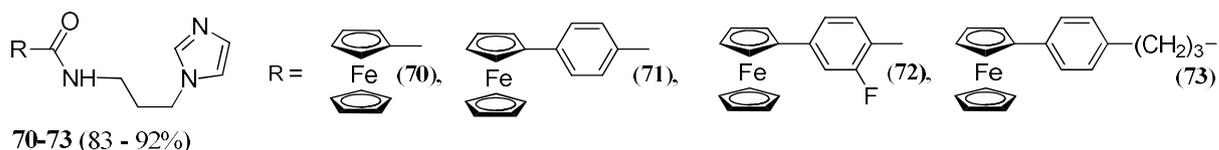
Ацилированием амина **63** Вос-защищенным β -аланином получен также амин **35**.

Соединения с концевой N-донорной группой синтезированы также на основе 1-(3-аминопропил)имидазола (**66**), исходя из ферроценосодержащих карбоновых кислот **7**, **59**, **67-69**:

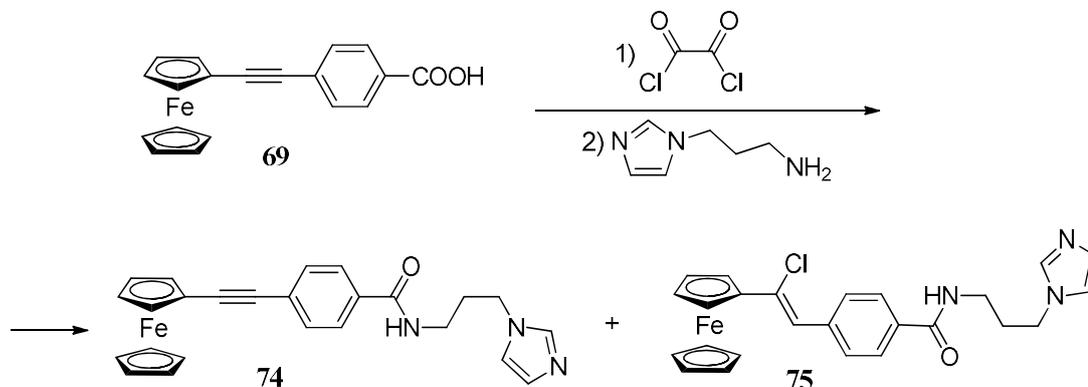


Карбоновые кислоты **59**, **68** и **69** получены нами из арилбромидов карбоксилированием соответствующих литийорганических соединений.

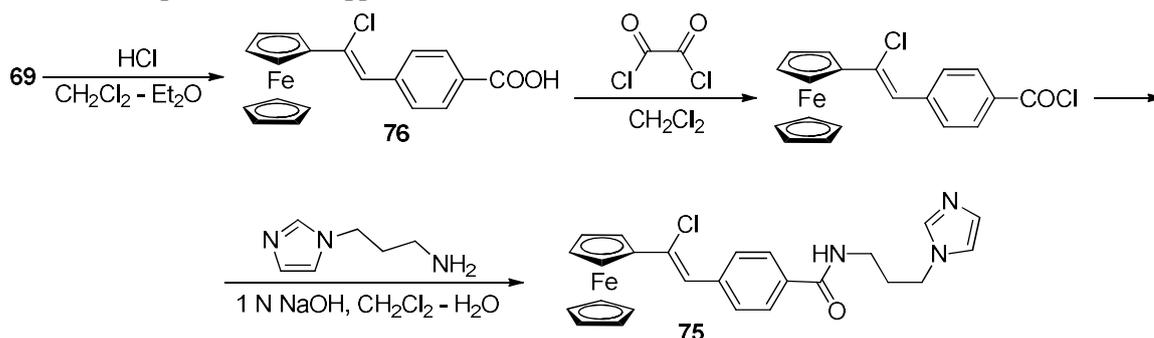
Для получения амидов кислот **7**, **59**, **67-69** с амином **66** потребовались хлорангидриды соответствующих карбоновых кислот. Мы нашли, что использование хлористого тионила для перевода ферроценосодержащих карбоновых кислот в хлорангидриды приводит к сильному осмолению реакционной смеси и не позволяет синтезировать амиды. В то же время, реакция с хлористым оксалилом дает удовлетворительные результаты. Так были получены ферроценильные производные имидазола **70-73**:



Взаимодействие кислоты **69** с оксалилхлоридом сопровождается присоединением хлороводорода по ацетиленовой тройной связи, и в результате образуется смесь амидов **74** и **75**, что следует из спектров ЯМР ^1H и ^{13}C :



Поскольку разделить эту смесь весьма сложно, кислота **69** была переведена в 2-ферроценил-2-хлоракриловую кислоту (**76**) действием избытком хлороводорода, а затем в амид **75**, содержащий хлорвинильный фрагмент:



Z-Конфигурация двойной связи в **75** установлена с помощью РСА². Ферроценильная группа в кристалле этого соединения находится в заслоненной конформации. Все длины связей и валентные углы имеют обычные значения. Соседние молекулы в кристалле расположены так, что они образуют цепи, направленные вдоль с-оси N-H...N водородных связей средней силы (рис. 7).

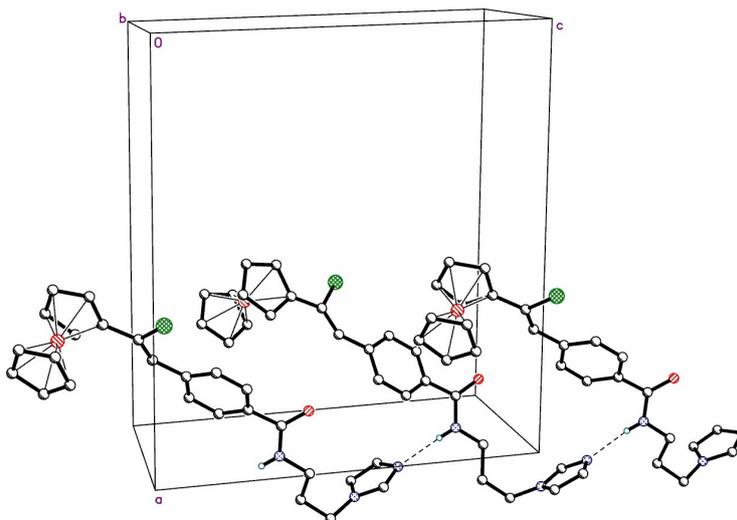
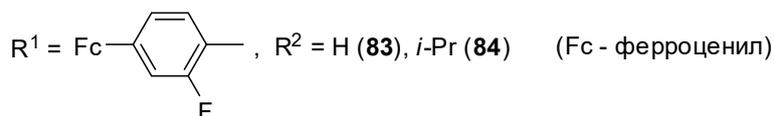
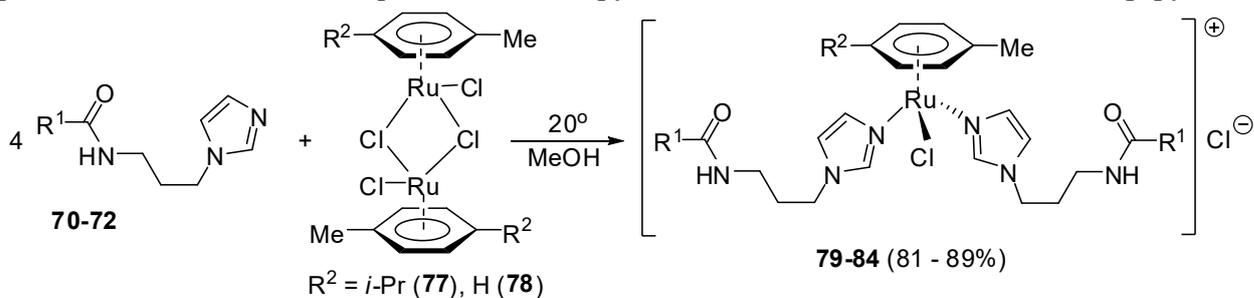


Рис. 7. Цепи, образованные в кристалле **75** за счет водородных связей

² Рентгеноструктурное исследование соединений **8**, **28**, **50** и **75** выполнено в ИНЭОС РАН к.х.н. И. В. Ананьевым и в ИОНХ РАН к.х.н. А. В. Чураковым.

3. Синтез комплексов рутения

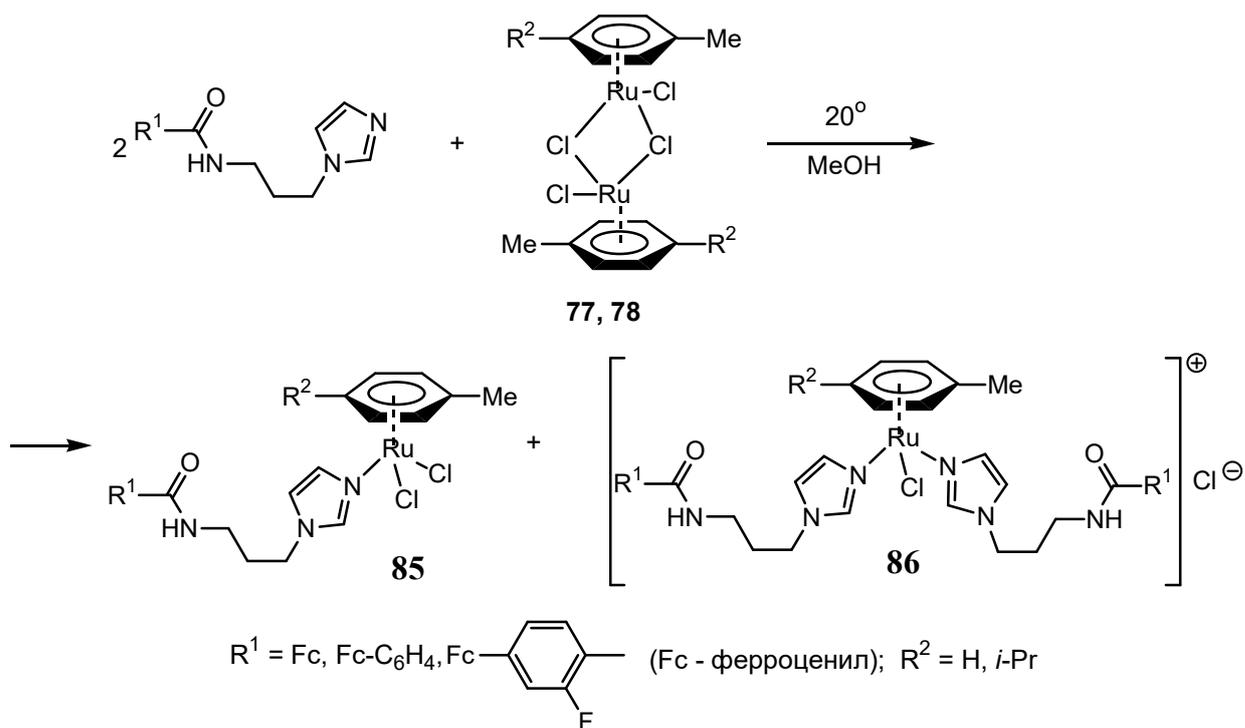
Исходя из димерных π -ареновых комплексов рутения **77** и **78** с мостиковыми атомами хлора, мы синтезировали комплексы Ru(II) с полученными ферроценсодержащими лигандами. Обнаружено, что при взаимодействии соединений **77** и **78** с лигандами, имеющими концевой имидазольный фрагмент, димерная структура комплексов **77** и **78** разрушается, и образуются комплексы, содержащие один атом Ru в молекуле. Если реакцию проводить при мольном соотношении рутений : ферроценильный лиганд = 1:2, то образуются катионные комплексы **79-84**. При этом один из атомов хлора, связанных с рутением, вытесняется на внешнюю сферу:



Комплексы **79-84** представляют собой устойчивые на воздухе вещества оранжевого цвета, хорошо растворимые в этаноле и ДМСО, умеренно растворимые в хлороформе и практически нерастворимые в эфире и петролейном эфире. Важно отметить, что соединения в ДМСО стабильны. Спектры ЯМР ^1H растворов комплексов в ДМСО- d_6 остаются неизменными даже через 72 ч при 20°C , что важно для проведения биологических исследований.

Соединения **79-84** представляют собой мелкокристаллические вещества, что установлено на основании рентгенофазового анализа. Однако определить их молекулярную структуру с помощью РСА не удастся. Строение комплексов доказано на основании данных масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . В масс-спектрах комплексов **79-84** наблюдаются пики молекулярных ионов. В спектрах ЯМР ^1H этих комплексов Ru наблюдается удвоенное число сигналов протонов CH_2 -групп 1,3-пропандиильного фрагмента. Кроме того, сигналы протонов всех трех CH_2 -групп являются сложными неразрешенными мультиплетами. Одним из объяснений удвоения числа сигналов могло быть заторможенное вращение вокруг амидной связи C-N, приводящее к существованию двух изомеров, что характерно для амидов карбоновых кислот. Однако в спектрах исходных ферроценильных лигандов это не наблюдается, несмотря на то, что в них присутствует та же амидная группа. Поэтому мы объясняем удвоение числа сигналов CH_2 -групп в спектре ЯМР диастереотопией протонов этих групп, которая обусловлена наличием специфической оси хиральности, проходящей через центр ароматического лиганда и атом рутения.

Попытки синтезировать нейтральные комплексы с одним ферроценильным лигандом, проводя реакцию при мольном соотношении лиганд-рутений 1:1, приводят к смеси нейтрального и катионного комплексов (**85** и **86**), в которой преобладает **85**, что следует из спектров ЯМР:



Исходные димерные *п*-ареновые комплексы рутения (**77** или **78**) остаются частично неизрасходованными. Такой результат, по-видимому, связан с тем, что один из атомов хлора в комплексах **85** легко замещается на лиганд. Разделить комплексы **85** и **86** и выделить соединения **85** из смеси в индивидуальном состоянии не представляется возможным. Поэтому дальнейшие исследования проводили с катионными комплексами **79-84**.

6. Исследование цитотоксичности ферроценильных лигандов и комплексов рутения

Для соединений **70-72**, **79-84** были определены значения IC_{50} на клетках аденокарциномы толстой кишки человека SW480 (ATCC CCL-228) и аденокарциномы молочной железы человека MCF7 (ATCC HTB-22)³. В качестве препарата сравнения был использован цисплатин - препарат из группы антиметаболитов, который, как известно, обладает цитотоксическим действием на клетки (IC_{50} составляют $14,7 \pm 3,3 \mu\text{M}$ для клеток линии SW480 и $21,0 \pm 1,0 \mu\text{M}$ для клеток линии MCF-7 соответственно).

Для исследования цитотоксичности использован МТТ-тест, который применяется в клинико-лабораторных и экспериментальных исследованиях для оценки клеточной и лекарственной цитотоксичности. Данный тест основан на способности группы ферментов – митохондриальных и цитоплазматических дегидрогеназ живых, метаболически активных клеток восстанавливать производное тетразолия **87** (МТТ, желтый тетразол) в формазан **88**:



³ Исследования цитотоксичности комплексов проведены в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» под руководством д-ра мед. наук Якубовской М. Г.

Результаты исследования цитотоксического действия всех исследованных соединений на линиях клеток аденокарциномы толстой кишки человека SW480 и клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF7 представлены в Таблице 2.

Табл. 2. Оценка цитотоксического эффекта соединений 70-72, 79-84 и цисплатина на клетки аденокарциномы толстой кишки человека SW480 и аденокарциномы молочной железы человека MCF7 по результатам МТТ-теста.

Соединение	IC ₅₀ , μM	
	SW480	MCF7
70	Не цитотоксичен	110±25,8мкМ
71	44,6±14,2мкМ	27,5±9,1мкМ
72	12,7±2,8мкМ	31,1±9,8мкМ
79	Не цитотоксичен	Не цитотоксичен
80	73,3±3,8мкМ	Не цитотоксичен
81	16,3±5,3мкМ	13,1±5,1мкМ
82	10,6±1,6мкМ	9,5±3,5мкМ
83	9,8±1,9мкМ	18,3±4,5мкМ
84	9,1±2,5мкМ	39,5±12,0мкМ
Цисплатин	14,7±3,3мкМ	21,0±1,0мкМ

Как видно из приведенных данных, амид ферроценкарбоновой кислоты **70** и его рутениевый комплекс **79** не проявляют цитотоксического действия на клетки аденокарциномы толстой кишки человека SW480 и клетки аденокарциномы молочной железы человека MCF7 в диапазоне концентраций от $1 \cdot 10^{-4}$ до $8 \cdot 10^{-7}$ М. Цитотоксичными оказались комплексы **82-84**. Наибольшую цитотоксичность по отношению к клеткам SW480 проявил комплекс рутения **84** (IC₅₀ = 9,1±2,5 μM).

По отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы человека MCF7 наибольшую цитотоксичность проявил комплекс рутения **82** (IC₅₀ = 9,5±3,5 μM). Высокой цитотоксичностью по отношению к этим клеткам обладают также комплексы рутения **81** и **83**. Из этих данных следует вывод о том, что для проявления цитотоксичности соединения рассматриваемых типов должны содержать в молекуле, по крайней мере, одно бензольное кольцо, связанное с ферроценильной группой.

Таким образом, катионные комплексы рутения с ферроценильными лигандами обладают цитотоксичностью, сравнимой с таковой для цисплатина, по отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы и аденокарциномы толстой кишки человека. Важно также, что выраженную цитотоксичность проявляют не только комплексы рутения, но и некоторые производные ферроцена, не содержащие рутения (**70-72**).

7. Изучение антиоксидантной активности синтезированных производных ферроцена

Известно, что окислительный стресс, неотъемлемой частью которого является пероксидное окисление липидов (ПОЛ), - одна из наиболее важных причин возникновения многих патологий. В связи с поиском новых типов антиоксидантных систем, в том числе и в ряду соединений металлов, при изучении биологических свойств исследуемых соединений был проведен также скрининг влияния синтезированных производных ферроцена на процесс ПОЛ

гомогената мозга крыс⁴. В основе метода лежит реакция 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с промежуточными продуктами ПОЛ. В условиях эксперимента в качестве инициатора ПОЛ гомогената мозга крыс использовали соль железа ($\text{Fe}(\text{NH}_4)(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$).

Соединения исследовали при концентрации 30 μM . Производные ферроцена **35**, **46**, **69** не проявляют антиоксидантной активности в условиях эксперимента. Значения концентраций ТБК-зависимых продуктов практически совпадают с контрольным экспериментом без добавок (рис. 8). Однако для соединений **32**, **33**, **58** был обнаружен выраженный эффект ингибирования ПОЛ. При этом наблюдается резкое снижение содержания ТБК-зависимых продуктов (до 2.5%). Таким образом, соединения **32**, **33**, **58** полностью подавляют образование ТБК-зависимых продуктов, т.е. ингибируют ПОЛ на ~100%. Для количественной оценки антиоксидантной активности были рассчитаны значения IC_{50} в случае соединений **32**, **33**, **58** (Табл. 3), которые подтверждают высокий ингибирующий эффект производных ферроцена.

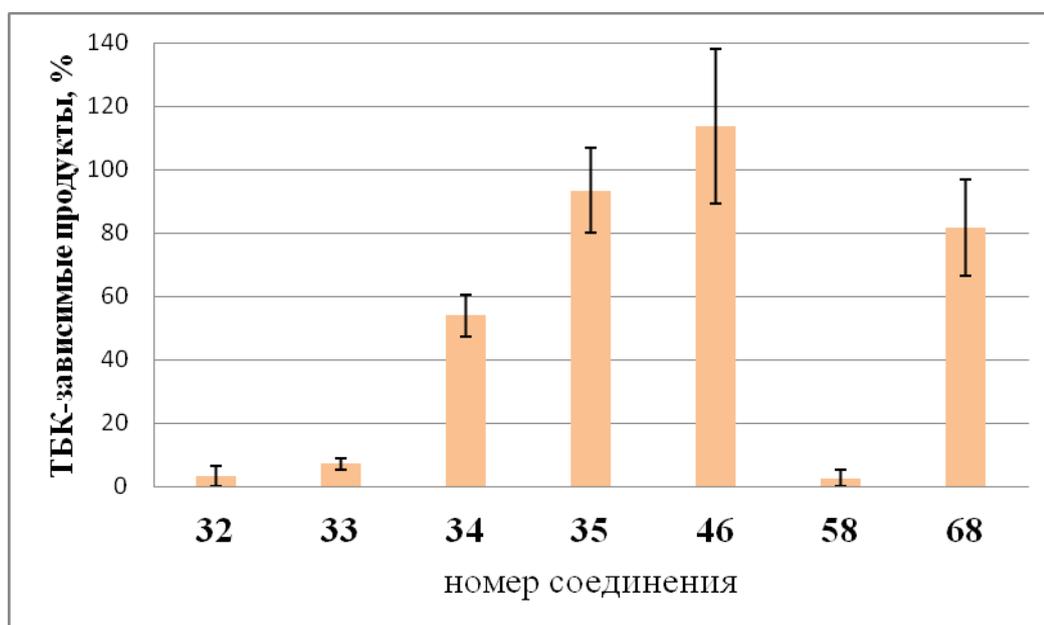
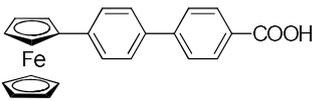
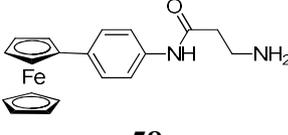
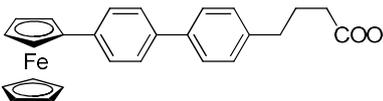


Рис. 8. Содержание ТБК-зависимых продуктов в процессе ПОЛ гомогената мозга крыс, инициированное Fe^{3+} в присутствии 30 μM соединений **32-35**, **46**, **58**, **68**, **69** (контроль принят за 100%).

Для наиболее активных соединений была рассчитана величина IC_{50} (Табл. 3).

Таблица 3. Значения IC_{50} для соединений **32**, **33**, **58** в процессе ПОЛ гомогената мозга крыс.

Соединения			
	32	58	33
IC_{50} , μM	3.35 ± 0.35	9.67 ± 0.22	10.35 ± 0.11

⁴ Исследования выполнены в ИФАВ РАН под руководством к.х.н. Е.Ф.Шевцовой

ВЫВОДЫ

1. Открыта новая реакция прямого алкинилирования ферроцена. Разработан препаративный метод синтеза широкого круга алкинильных производных ферроцена.

а) Предложен механизм реакции алкинилирования ферроцена терминальными алкинами, включающий СН-активацию в катионе ферроценения.

б) Полученный разработанным методом ферроценилацетилен предложен в качестве перспективного реагента для широкого использования.

2. Синтезированы 4-ферроценил-2-фторфенилборная кислота и *трис*(4-ферроценилэтилфенил)бороксин и установлена их структура. Обнаружено, что а) в кристалле молекулы 4-ферроценил-2-фторфенилборной кислоты образуют цепочки, состоящие из димеров этой кислоты, образованных за счет водородных связей; б) в кристалле *трис*(4-ферроценилэтилфенил)бороксин имеются специфические межмолекулярные стэкинг-взаимодействия.

3. Осуществлены высокоэффективные реакции каталитического кросс-сочетания ферроценильных производных бора с широким набором арилгалогенидов.

4. На основе открытой реакции алкинилирования, а также ферроценильных производных бороксина получено 31 новое соединение со стержнеобразной боковой цепью, включающей вариабельные участки, и терминальными функциональными группами.

5. Полученные стержнеобразные новые ферроценосодержащие соединения использованы в качестве лигандов в координационной химии рутения. Найдено, что димерные аренрутений-дихлориды реагируют с ферроценосодержащими лигандами с разрушением димерной структуры и образованием нейтральных и катионных комплексов, содержащих, соответственно один и два ферроценильных лиганда. При этом получена серия катионных комплексов состава $[(\text{arene})\text{Ru}(\text{L})_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$.

6. Найдено, что катионные комплексы рутения с ферроценильными лигандами проявляют антипролиферативную активность, сравнимую с активностью цисплатина, по отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы человека и аденокарциномы толстой кишки человека. Установлено, что для проявления выраженной антипролиферативной активности в стержнеобразной части ферроценильных лигандов должно содержаться, по крайней мере, одно фениленовое кольцо.

7. Показано, что ферроценильные производные со стержнеобразной боковой цепью эффективно ингибируют пероксидное окисление липидов. Некоторые из исследованных соединений ингибируют этот процесс на 100%.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи в журналах:

1. V. P. Dyachenko, M. A. Dyadchenko V. N. Okulov and D. A. Lemenovskii, / Alkynylation of ferrocene by terminal alkynes. part I: A simple one-step synthesis of ferrocenylacetylenes, // *J. Organomet. Chem.*, 696 (2012), P. 468–472.

2. V. N. Okulov, D. A. Popov, A. V. Panfilova, M. A. Dyadchenko, D. A. Lemenovskii, V.P. Dyadchenko, Synthesis of new ferrocene derivatives with rod-like structure, // *Mendeleev Commun*, 2015, V. 25 (2), P. 111–113.
3. V. N. Okulov, M. A. Dyadchenko, A. V. Churakov, E. V. Polunin, D. A. Lemenovskii, H. Yu, Li. Wang, V. P. Dyadchenko. Rod-like derivatives of ferrocenylacetylene: syntheses and structure, // *Mendeleev Commun*, 2015, V. 25 (3), P. 171–173.
4. В. Н. Окулов, И. В. Ананьев, Е. Р. Милаева, Д. А. Леменовский, В. П. Дядченко / 4-Ферроценил-3-фторфенилбороновая кислота: синтез и структура // *Изв. РАН. Сер. хим.*, 2015, № 9, с. 2244-2247.

Тезисы докладов на конференциях:

1. В.Н. Окулов, В.П. Дядченко, / Синтез ферроценосодержащих маркеров для биосенсоров нового поколения. // Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013) (Россия, Москва, 8-12 сентября 2013), С. 240.
2. В.П. Дядченко, Д.А. Попов, В.Н. Окулов, М.А. Дядченко, Н.В. Киреев, Д.А. Леменовский, / Синтез ред-окс маркеров для иммуноанализа с концевой карбоксильной группой. // Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013) (Россия, Москва, 8-12 сентября 2013), С. 57.
3. V. Okulov, D. Lemenovskii, V. Dyadchenko, E. Milaeva, / Synthesis of ferrocene containing N- and O-donor ligands // *Organometallic and coordination Chemistry: Achievements and Challenges (VI Razuvaev Lectures)* (Россия, Нижний Новгород, 18-23 сентября 2015, P. 84.
4. V.P. Dyadchenko, V.N. Okulov, M.A. Dyadchenko, A.N. Churakov, D.A. Kissounko, Li Wang, D.A. Lemenovskii / Synthesis, structure, and cross-coupling of 2,3,5-tris(4-ferrocenylethynylphenyl)boroxine. // *Abstracts of Papers*, 249th ACS National Meeting, Denver, CO, United States, 22-26 march 2015, INOR-682.