

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА».**

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научные руководители:

доктор химических наук, доцент Дядченко В. П.

доктор химических наук, профессор Милаева Е. Р.

Москва – 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1. Синтез производных ферроцена со стержнеобразным фрагментом.	7
1.1. Синтез арилферроценов.....	7
1.1.1 Синтез арилферроценов радикальным арилированием ферроцена	8
1.1.2. Реакции кросс-сочетания в синтезе арилферроценов.....	18
1.1.2.1. Реакция Ульмана и медьорганические соединения.....	19
1.1.2.2. Реакция Сузуки.....	21
1.1.2.3. Ртутьорганические соединения	25
1.1.2.4. Цинкорганические соединения.....	26
1.1.2.5. Оловоорганические соединения	27
1.1.2.6. Магнийорганические соединения.....	29
1.1.3. Другие методы получения арилферроценов	29
1.1.4. Методы синтеза арильных производных ферроцена, исходя из других циклопентадиенильных комплексов железа.	31
1.2. Синтез алкинилферроценов	35
2. Противораковая активность комплексов рутения и производных ферроцена	38
2.1. η^6 -Ареновые и η^5 -циклопентадиенильные комплексы рутения	40
2.2. Производные ферроцена	48
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	52
1. Создание связи ферроценил-арил арилированием ферроцена солями арилдиазония.....	54

2. Синтез ферроценильных производных ацетилена	58
3. Синтез арильных производных ферроцена кросс-сочетанием ферроценильных производных бора	69
4. Синтез ферроценильных лигандов путем модификации функциональных групп	83
5. Синтез комплексов рутения с ферроценильными лигандами	89
6. Исследование цитотоксичности ферроценильных лигандов и комплексов рутения ...	93
7. Изучение антиоксидантной активности синтезированных производных ферроцена...	97
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	100
1. Аналитические методы, оборудование и реактивы.....	100
2. Определение интенсивности перекисного окисления (ПОЛ).	101
3. Синтез исходных соединений.....	101
4. Синтез производных ферроцена радикальным арилированием	112
5. Синтез производных ферроценилбифенила и ферроценилтерфенила	116
реакциями кросс-сочетания	116
6. Синтез ферроценильных производных ацетилена	130
7. Синтез ферроценосодержащих производных бора	136
8. Синтез арилгалогенидов для кросс-сочетания.....	140
9. Синтез ферроценосодержащих производных β -аланина	146
10. Синтез ферроценосодержащих карбоновых кислот.....	150
11. Синтез 3-(имидазол-1-ил)пропиламидов ферроценосодержащих карбоновых кислот	153
ВЫВОДЫ	161
Список литературы.....	163

ВВЕДЕНИЕ

За свою более чем полувековую историю химия ферроцена и его производных получила широкое и многоплановое развитие. Однако и по сей день открываются новые возможности и перспективы использования производных ферроцена в различных областях. Они используются в синтетической практике в качестве лигандов для металлокомплексного катализа. Их использование в технике обусловлено возможностью создания новых материалов с уникальными свойствами. В частности, проводятся исследования с целью создания материалов, свойства которых можно регулировать, изменяя, например, валентное состояние металла. Молекулярная и кристаллическая структура таких материалов, недостижимая в случае органических соединений, позволяет модулировать их термические, оптические, электронные и магнитные характеристики. Соединения ферроцена нашли применение и в медицинской практике: на них основана работа электрохимических глюкометров. В последнее время создаются также новые лекарственные препараты на основе производных ферроцена.

В самостоятельную группу выделяются сегодня соединения, в которых ферроценильный фрагмент связан 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 ред-окс-активностью.

При наличии в молекулах производных ферроцена терминальной функциональной группы такие соединения можно встраивать в уже существующие материалы, например, в полимеры или природные объекты, в частности, в белки. Заранее сложно предсказать влияние пространственных особенностей и электронных эффектов ферроценильной группы на функционирование подобных модифицированных материалов. Поэтому логично иметь набор соединений с варьируемым расстоянием между ферроценильной группой и терминальной группой, которая обеспечивает связь с тем или иным объектом. В этом отношении наиболее подходят именно стержнеобразные молекулы, включающие бензольные кольца и ацетиленовый фрагмент, с помощью которых легче всего варьировать соответствующие расстояния.

Протяженная структура молекулы способствует тому, чтобы удаленная от места связывания ферроценильная группа функционировала достаточно независимо от белка или другого биологического объекта. Поэтому одним из приложений таких производных ферроцена является их применение в качестве маркеров для биологических объектов,

например, при разработке новых методов иммуноанализа с электрохимическим детектированием. Они являются также перспективными лигандами для получения комплексов с другими металлами, отличными от железа и создания таким путем полиметаллических структур с гибридными свойствами.

Настоящая работа посвящена конструированию и разработке эффективных методов синтеза производных ферроцена, содержащих стержнеобразный фрагмент и терминальную функциональную группу. Помимо собственно разработки синтетических подходов к обсуждаемым производным ферроцена и исследования их строения, в настоящей работе рассмотрен один из перечисленных выше аспектов их использования, а именно, их применение в качестве лигандов для получения комплексов рутения. Известно, что η^6 -ареновые комплексы рутения проявляют выраженную антипролиферативную (противораковую) активность. Создание комплексов таких производных рутения с ферроценсодержащими лигандами позволяет модулировать эту активность и дополняет свойства рутения легко осуществимыми обратимыми ред-окс-превращениями атома железа в ферроценильной группе.

Легко протекающие обратимые окислительно-восстановительные превращения ферроценильной группы могут сыграть роль в регуляции окислительно-восстановительных превращений в живой клетке. Поэтому ферроценильные комплексы рутения с большой вероятностью окажутся эффективными антиоксидантами. Поэтому одной из задач настоящей работы было исследование электрохимического поведения ферроценильных лигандов и их комплексов с рутением.

Таким образом, целью настоящей работы был синтез ферроценильных соединений с заданной стержнеобразной структурой и их исследование.

В силу сказанного, настоящая работа состоит из двух логических блоков: 1) разработка методов синтеза ферроценильных производных со стержнеобразным фрагментом и терминальной функциональной группой и исследование их строения; 2) разработка методов синтеза комплексов синтезированных производных ферроцена с рутением, исследование их антипролиферативной активности.

Основное внимание в работе сосредоточено на синтезе ферроценильных производных ароматических систем и производных ферроценилацетилена. Для реализации синтетических подходов к требуемым производным ферроцена предстояло, прежде всего, выбрать наилучшие методы создания связей ферроценил-арил и ферроценил-этинил.

С другой стороны, необходимо было выявить влияние природы структурных фрагментов, соединяющих ферроценильную и концевую функциональную группы на

биологическую активность. Для этого потребовался синтез лигандов со структурно различными стержнеобразными фрагментами.

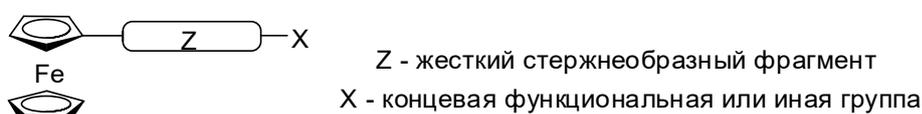
В соответствии с поставленными в работе задачами, литературный обзор также состоит из двух частей: 1) синтез и структура ферроценильных производных со стержнеобразным фрагментом; 2) синтез η^6 -ареновых комплексов рутения, их строение и биологическая активность.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

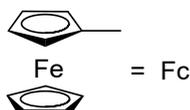
В соответствии с тем, что было сказано во введении, в первой части данного обзора рассмотрены известные в настоящее время подходы к синтезу производных ферроцена со стержнеобразной боковой цепью. Во второй части обзора приведены данные по противораковой активности соединений, содержащих ферроценильную группу, а также ареновых комплексов рутения.

1. Синтез производных ферроцена со стержнеобразным фрагментом.

Рассматриваемые в данном разделе соединения в общем виде можно представить следующим образом:



В состав стержнеобразного фрагмента Z могут входить фениленовые группы, ацетиленовая тройная связь или сочетание этих структурных фрагментов. Поэтому здесь рассмотрены методы создания связи ферроценил-арил и связи ферроценил-этинил. Для ферроценильной группы далее в тексте принято следующее изображение:



1.1. Синтез арилферроценов

Известные в настоящее время методы синтеза арилферроценов можно классифицировать следующим образом:

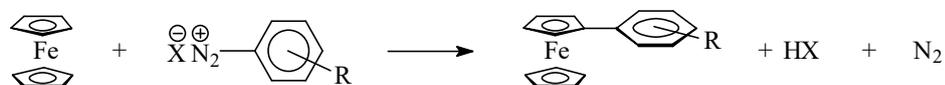
- 1) радикальное арилирование ферроцена;
- 2) кросс-сочетание ферроценилгалогенидов (или ферроцениларилгалогенидов) с арилборными кислотами или производных типа Fc-ЭX_n (Э = B, Zn, Hg и др.) с арилгалогенидами;
- 3) взаимодействие арилциклопентадиенидов щелочных металлов с солями и комплексами Fe(II) или Fe(III);
- 4) другие методы.

1.1.1 Синтез арилферроценов радикальным арилированием ферроцена

В этом разделе рассмотрены реакции, приводящие к образованию арилферроценов и протекающие по механизму, ключевой стадией которого является взаимодействие катиона ферроценения с ароматическими радикалами.

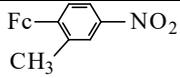
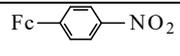
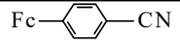
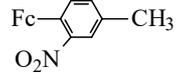
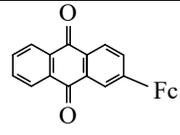
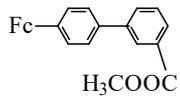
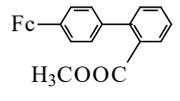
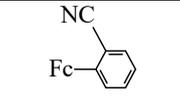
В 1954 г. впервые было обнаружено, что при взаимодействии ферроцена с хлоридом 4-нитрофенилдиазония образуется 4-нитрофенилферроцен [1]. С момента установления этого факта синтезировано большое число арилферроценов, содержащих различные заместители в ароматическом радикале. До недавнего времени эта реакция была основным и наиболее общим методом синтеза арилферроценов.

Арилирование протекает по схеме:



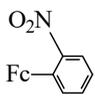
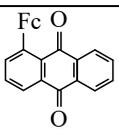
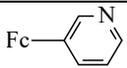
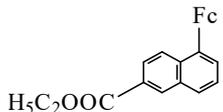
Чаще всего реакцию проводят в уксусной кислоте. Раствор соли диазония, полученной из соответствующего ароматического амина обычным методом, добавляют к интенсивно перемешиваемому раствору ферроцена. После перемешивания в течение нескольких часов реакционную смесь выливают в воду, обрабатывают восстановителем (гидросульфит натрия, аскорбиновая кислота, сульфат титана и др.) для восстановления соли ферроценения. Продукт арилирования вместе с ферроценом экстрагируют эфиром или хлороформом. Далее смесь разделяют хроматографией на колонке. Выходы моноарилферроценов, как правило, составляют 20 – 50% и значительно различаются в зависимости от характера заместителей в ароматическом кольце и условий проведения реакции. В табл. I представлены некоторые моноарилферроцены, полученные этим методом (в монографии [2] приведены сведения о синтезе ряда арилферроценов в период с 1954 по 1983 гг., поэтому в таблице цитированы только работы, вышедшие позднее).

Таблица I¹. Результаты арилирования ферроцена по данным литературы

Моноарилферроцен	Растворитель	Соотношение FcH / ArN ₂ X	Выход, %	Примечание	Литера- тура
	H ₂ O-H ₂ SO ₄	1,7 : 1	34		3
	H ₂ O-H ₂ SO ₄	1,7 : 1	36		3
	H ₂ O-H ₂ SO ₄	1,7 : 1	39		3
	H ₂ O-H ₂ SO ₄	1,7 : 1	43		4
	CH ₃ COOH	1 : 1	21		5
	CH ₃ COOH	1:2,5	10,3	1,1'-диарил- ферроцен выделен с выходом 35%	6
	CH ₃ COOH	1:2,5	22	1,1'-диарил- ферроцен выделен с выходом 18%	6
	Et ₂ O-H ₂ O	1:1	49		7

¹Здесь и далее в тексте обзора литературы номера таблиц, рисунков и формул соединений даны римскими цифрами; в разделах “обсуждение результатов” и “экспериментальная часть” нумерация произведена арабскими цифрами.

Таблица I (окончание). Результаты арилирования ферроцена по данным литературы

Моноарилферроцен	Растворитель	Соотношение FcH / ArN ₂ X	Выход, %	Примечание	Литера- тура
	Et ₂ O-H ₂ O	1:1,1	50	1,1'-диарил- ферроцен выделен с выходом 10%	7
	CH ₂ Cl ₂	2,7:1	40		8
	CH ₃ COOH	1:1,9	32		9
	CH ₃ COOH	1:2,5	14	1,1'-диарил- ферроцен выделен с выходом 8%	10

Как видно из табл. I, наибольшие выходы продуктов арилирования наблюдаются в тех случаях, когда соль арилдиазония содержит электроноакцепторную группу.

Моноарильные производные являются основными продуктами реакции не только при использовании эквивалентных количеств солей диазония, но и при введении некоторого избытка этих солей (вплоть до двух эквивалентов). В том случае, когда протекает диарилрование, ароматический радикал атакует незамещённое цикlopентадиенильное кольцо моноарилферроцена и образуется гетероаннулярно замещённый 1,1'-диарилферроцен. Если целью является синтез таких диарильных производных, то необходимо проводить реакцию при соотношении соли диазония и ферроцена 4:1, как было показано на примере 1,1'-ди(4-нитрофенил)- и 1,1'-ди(4-бромфенил)ферроцена [3].

В работе [4] для получения диарильных производных ферроцен арилировали пятикратным избытком соли диазония. Тщательное хроматографирование позволило выделить все три изомерных диарилферроцена:

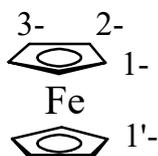
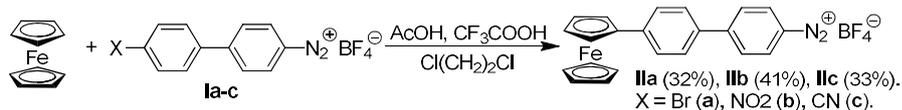


Таблица II. Выходы трех изомерных диарилферроценов.

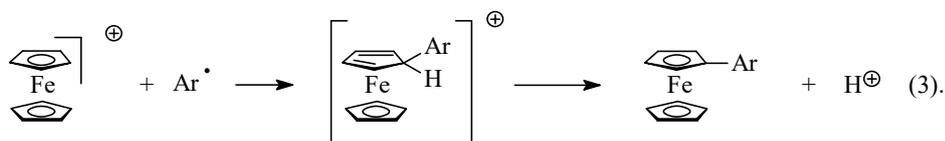
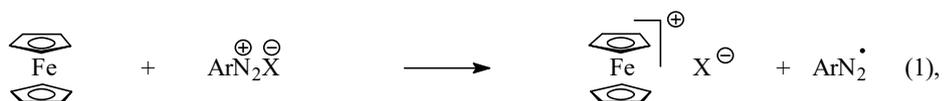
Соль диазония	Растворитель	Выход, %			
		моноарил- производное	1,1'-ди- арил	1,2-ди- арил	1,3-ди- арил
$\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}_2^{\oplus}$	Ацетон/вода	7,4	3,7	3,5	<0,5
$\text{H}_3\text{CC(O)}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}_2^{\oplus}$	АсОН/вода	15,2	4,4	0,7	не приведён

Электронодонорный заместитель, такой как OCH_3 , способствует вхождению второй арильной группы в положение 2 ферроценила в большей степени, чем ацетильная группа, обладающая акцепторными свойствами. Тем не менее, среди диарилферроценов преобладает все же продукт 1,1'-дизамещения. Поэтому синтез гомоаннулярно замещенных арилферроценов требует применения иных методов, более селективных, чем арилирование солями диазония.

Замещенные ферроценилбифенилы можно получать арилированием ферроцена солями арилдиазония. Однако при использовании в этой реакции водных растворов хлоридов арилдиазония продукты арилирования образуются с очень низкими выходами, их выделение затруднено вследствие сильного осмоления. Было найдено, что замещенные ферроценбифенилы легко образуются при арилировании ферроцена тетрафторборатами арилдиазония **Ia-c**, выделяемыми в индивидуальном состоянии [5]. Существенным является выбор растворителя. Наилучшие результаты получены при проведении реакции в смеси уксусная кислота – трифторуксусная кислота – 1,2-дихлорэтан.



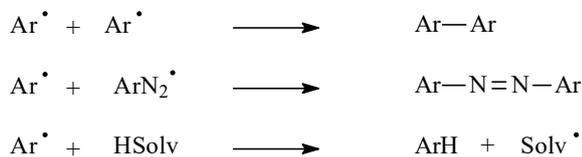
Обсуждению механизма реакции арирования ферроцена посвящено небольшое количество работ [6-10]. Однако все исследователи сходятся на следующей схеме механизма арирования:



На первой стадии катион диазония окисляет ферроцен в катион ферроцена. Образующийся при этом диазоарильный радикал является неустойчивым и распадается на арил-радикал и азот. На заключительной стадии атака катиона ферроцена арил-радикалом приводит к арилферроцену. Вопрос о строении промежуточной частицы, изображенной в скобках, остаётся открытым. Высказывалось предположение о том, что арил-радикал сначала непосредственно атакует атом железа, а затем происходит внутримолекулярная миграция арильной группы к циклопентадиенильному кольцу [7].

Приведённый механизм объясняет следующие экспериментальные факты.

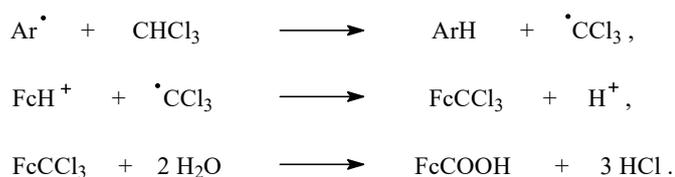
а) Образование биариллов, продуктов замещения диазогруппы на водород и азосоединений[4]. Радикальные частицы, образующиеся в ходе реакции, способны претерпевать следующие превращения:



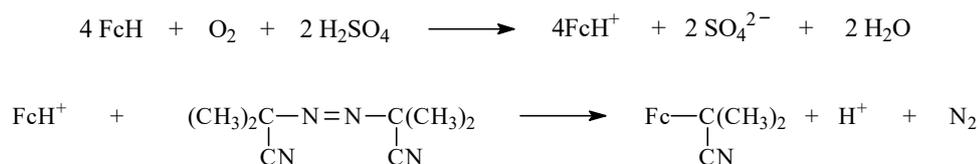
Чаще всего в продуктах арирования идентифицируют соединения, образование которых является результатом замещения диазогруппы на водород. Молекулы растворителя, способные выступать донорами атомов водорода, присутствуют в реакционной смеси в больших количествах, чем какие-либо другие частицы и конкурируют с ионами ферроцена в реакции с ароматическими радикалами.

Азосоединения представляют собой другую часто встречающуюся примесь к арилферроценам. Так, реакция ферроцена с 4-метоксифенилдиазонием сопровождается образованием значительных количеств 4,4'-азоанизола [3].

б) Другие побочные реакции с растворителем [8]. При проведении арилирования некоторыми *орто*-замещёнными солями диазония в галогенсодержащих растворителях, таких как хлороформ и хлористый метилен наблюдается образование ферроценкарбоновой кислоты и формилферроцена, соответственно. Так, реакция *о*-толилдиазоацетата с ферроценом в хлороформе сопровождается образованием ферроценкарбоновой кислоты с выходом 25%. Предполагают, что ароматический радикал атакует молекулу растворителя, генерируя галогеналкильный радикал, который реагирует далее с катионом ферроцена в соответствии со стадией (3) изложенного выше механизма. Гидролиз промежуточного продукта Fc-CCl₃ приводит к ферроценкарбоновой кислоте:



в) Ряд экспериментов указывает на то, что ферроцен не реагирует со свободными радикалами в условиях, исключающих его окисление. Так, нагревание раствора ферроцена и фенилазотрифенилметана в циклогексане не приводит к образованию каких-либо производных ферроцена [11]. Не подвергается ферроцен арилированию фенильными радикалами, генерированными из PhMgBr и CoCl₂ или перекиси бензоила. Ферроцен не даёт также продуктов замещения с 1-циано-1-метилэтильными радикалами, полученными из азо-*бис*-изобутиронитрила. Если же к раствору соли ферроцена, полученному путём растворения ферроцена в серной кислоте при доступе воздуха, прибавить азо-*бис*-изобутиронитрил и нагреть реакционную смесь, то наблюдается образование 2-циано-2-ферроценилпропана [7]:



Порошкообразный цинк ингибирует фенилирование ферроцена сульфатом фенилдиазония в уксусной кислоте и солью PhN₂⁺ZnCl₃⁻ в среде ацетон-бензол [7]. В

данном случае цинк восстанавливает катиона ферроцена, и протекание третьей стадии становится невозможным.

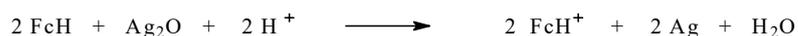
г) Пониженную реакционную способность производных ферроцена, имеющих электроноакцепторные заместители. Очевидно, что акцепторный заместитель будет затруднять окисление ферроценила катионом диазония, т.е. препятствовать протеканию первой стадии механизма. Действительно, показано [12], что при арилировании ацетилферроцена хлоридом 4-нитрофенилдиазония 1-ацетил-1'-(4-нитрофенил)ферроцен образуется с выходом всего лишь 5%. Арилирование карбометоксиферроцена в аналогичных условиях приводит к 1-карбометокси-1'-(4-нитрофенил)ферроцену с выходом 7%. Известно, однако, исключение из наблюдаемой зависимости выхода арилпроизводного от акцепторных свойств заместителя, присутствующего в молекуле замещённого ферроцена, подвергаемого арилированию. Как уже было сказано выше, диарилрование ферроцена солью 4-нитрофенилдиазония приводит к соответствующему 1,1'-диарилферроцену с выходом более 60%.

Из схемы механизма арилирования ферроцена солями диазония следует, что любая реакция, сопровождающаяся возникновением катиона ферроцена и ароматических радикалов, приведёт к арилированию ферроцена. Оказалось, что реакции арилирования ферроцена производными фенилгидразина в присутствии окислителей (оксид серебра(I), бензохинон) и солями диазония являются родственными, поскольку протекают по сходным механизмам.

Согласно результатам работы [9], совместное окисление ферроцена и фенилгидразина оксидом серебра(I) в кислой среде приводит к фенилферроцену:



Такой результат объясняют тем, что в кислой среде ферроцен легко окисляется оксидом серебра до катиона ферроцена:



В то же время, при взаимодействии фенилгидразина с Ag_2O образуются фенильные радикалы:



Далее происходит атака радикалами катионов ферроцена в соответствии с обсуждённым механизмом, завершающаяся образованием арилферроцена. Радикальный механизм

арилирования ферроцена фенилгидразином в присутствии оксида серебра(I) подтверждается образованием продуктов превращений радикалов: при проведении реакции в присутствии кумола или антрацена были выделены 2,3-диметил-2,3-дифенилбутан и фенилантрацен, соответственно.

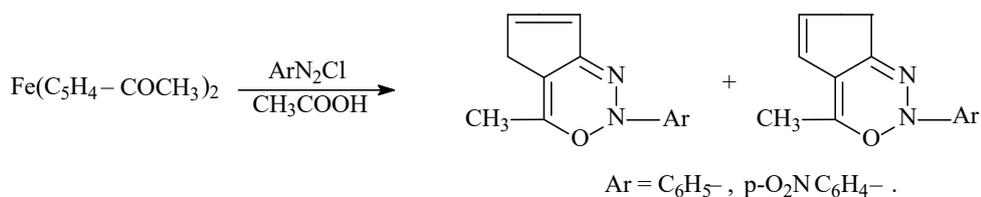
Этим методом с высокими выходами (более 70%) получены 4-хлофенилферроцен, 4-метоксифенилферроцен, 4-нитрофенилферроцен, а также соответствующие 1,1'-диарилферроцены. Примечательным исключением является невозможность получения 1,1'-бис(4-нитрофенил)ферроцена в этих условиях. Этот факт объясняется тем, что вследствие акцепторного влияния нитрогруппы 4-нитрофенилферроцен не может быть окислен Ag_2O до катиона и тем самым блокируется протекание третьей стадии реакции.

Несмотря на достаточно высокие выходы моноарилферроценов, метод совместного окисления арилгидразинов и ферроцена имеет существенные недостатки. Это необходимость синтеза замещённых арилгидразинов и применение больших количеств оксида серебра.

Рассматривая арилирование производных ферроцена, прежде всего, следует отметить небольшое число работ в этой области. Это, по-видимому, связано с тем, что уже в первых исследованиях, касающихся арилирования, была показана низкая эффективность данного метода введения ароматического радикала в молекулу замещённого ферроцена. Исключением, пожалуй, является арилирование моноарилферроценов.

Сообщалось об арилирование алкил-, ацил- и арилферроценов. Метил- и этилферроцен арилировали сульфатом фенилдиазония в уксусной кислоте [12]. В индивидуальном состоянии были выделены 1-метил- и 1-этил-1'-фенилферроцены с выходами 5,4% и 20% соответственно. Кроме этого, в обоих случаях в небольшом количестве удалось выделить смесь полиариллированных алкилферроценов. Разделить эти смеси не представлялось возможным. Неудовлетворительный результат арилирования метилферроцена объяснялся неустойчивостью в условиях реакции образующегося метилферроцениевого катиона.

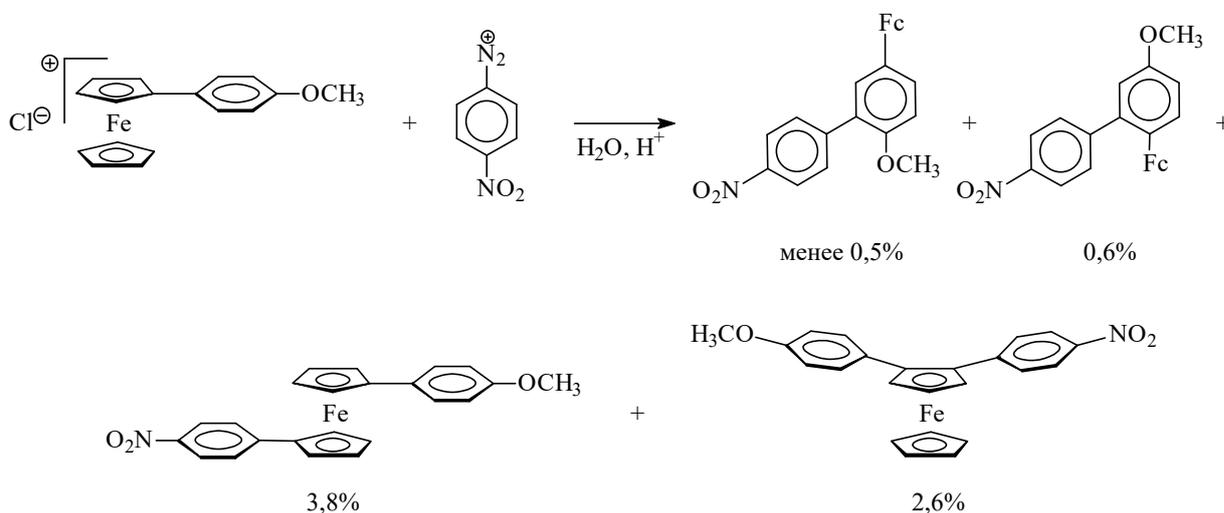
Об арилирования ацетилферроцена упоминалось выше при рассмотрении механизма арилирования ферроцена. Интересные результаты получены при попытке провести арилирование гетероаннулярных диацетил-, дипропионил-, дибутирил- и дибензоилферроценов [13]. В ходе реакции ферроценовая система полностью разрушается, и образуются производные циклопентадиена III (выходы достигали 50%), а в растворе обнаруживались ионы Fe^{3+} :



III

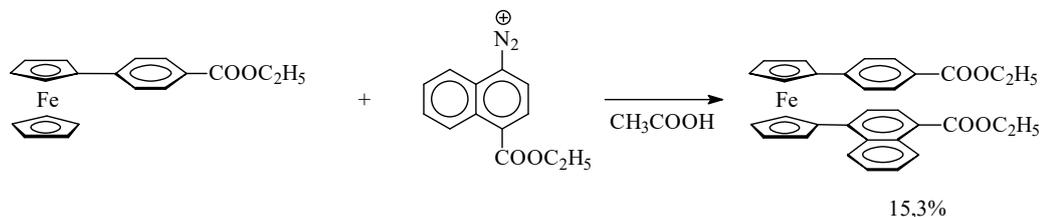
Выше уже упоминалось о диарилровании ферроцена, поэтому, затрагивая синтез диарилрованных производных, здесь будет описано получение только 1,1'-диарилферроценов, содержащих неодинаковые ароматические группы. Известно лишь несколько примеров арилирования арилферроценов. В данном случае реакция приводит к сложной смеси арилпроизводных, т.к. арил-радикал атакует не только ферроценильный заместитель, но и арильную группу моноарилферроцена. Тем не менее, и здесь в основном образуется 1,1'-диарилпроизводное.

Интересно отметить, что авторы работы [14], полагая, что катион ферроцена может арироваться солями диазония, пытались осуществить реакцию между хлоридом 4-метоксифенилферроцена и 4-нитрофенилдиазонием. Тщательное хроматографирование позволило выделить и идентифицировать четыре арилпроизводных, причём два из них содержат 4-нитрофенильную группу в фенильном остатке 4-метоксифенилферроцена:



Тот факт, что в этом случае диарилферроцены всё же образуются (хотя и с крайне низкими выходами), по-видимому, объясняется присутствием неокисленного 4-метоксифенилферроцена в растворе его ферроцениевой соли. Последующие исследователи, базируясь уже на общепринятой схеме механизма арилирования, получали лучшие результаты при синтезе несимметричных 1,1'-диарилпроизводных. Так,

арилированием этилового эфира 4-ферроценилбензойной кислоты получен 1-(4-этоксикарбонилфенил)-1'-(4-этоксикарбонилнафтил)ферроцен [15]:



Поскольку арилирование ацилферроценов не даёт удовлетворительных результатов, для синтеза ацильных производных арилферроценов был предложено получать вначале арилферроцен, а затем проводить его ацилирование. В работе [16] исследовано влияние растворителя, соотношения реагентов и времени проведения реакции на выход 1-ацил-1'-бифенилилферроценов (см. табл. III).

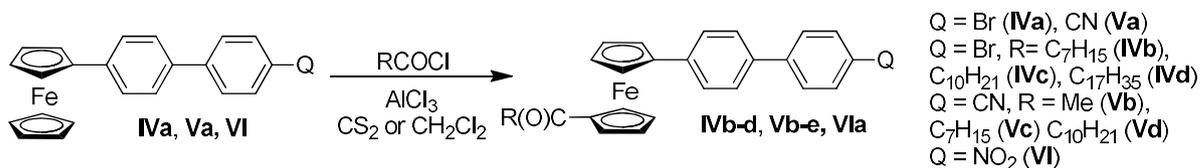
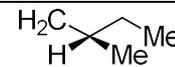


Таблица III. Условия реакции и результаты ацилирования

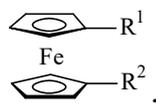
ферроценбифенилов **IVa**, **Va** и **VI**.

Условия проведения реакции			Продукт реакции			
Соотношение Fc(C ₆ H ₄) ₂ Q : RCOCl : AlCl ₃	Растворитель	Время, ч	Соединение	Q	R	Выход, %.
1.0 : 1.0 : 1.4	CH ₂ Cl ₂	20.5	IVb	Br	C ₇ H ₁₅	21
1.0 : 1.0 : 1.4	CS ₂	2.5	IVb	Br	C ₇ H ₁₅	26
1.0 : 1.0 : 1.6	CS ₂	5	IVc	Br	C ₁₀ H ₂₁	17
1.0 : 1.1 : 2.0	CH ₂ Cl ₂	22.5	IVc	Br	C ₁₀ H ₂₁	27
1.0 : 1.0 : 1.6	CS ₂	2.5	IVd	Br	C ₁₇ H ₃₅	17
1.0 : 1.1 : 2.0	CH ₂ Cl ₂	15	Vb	CN	Me	22
1.0 : 1.0 : 1.4	CH ₂ Cl ₂	5	Vc	CN	C ₇ H ₁₅	10
1.0 : 1.1 : 2.0	CH ₂ Cl ₂	14	Vd	CN	C ₁₀ H ₂₁	35
1.0 : 1.1 : 2.0	CS ₂	4.5	Vd	CN	C ₁₀ H ₂₁	16
1.0 : 1.1 : 2.0	CH ₂ Cl ₂	13	Ve	CN		27
1.0 : 1.0 : 1.7	CS ₂	3	VIa	NO ₂	C ₇ H ₁₅	0

В результате ацилирования образуется смесь ацилпроизводных, содержащая также исходный ферроценбилфенил. Все ацилпроизводные имеют близкие хроматографические подвижности на окиси алюминия, что затрудняет их выделение и приводит к потерям в процессе хроматографирования и кристаллизации. Во всех случаях из смесей в индивидуальном состоянии удалось выделить только гетероаннулярно замещенные продукты ацилирования. Их выходы в среднем составляют 20% [16].

Основным продуктом ацилирования исследованных бифенилилферроценов, содержащих заместители в бифенильном фрагменте, является гетероаннулярно замещенный изомер. Этот результат согласуется с тем, что бифенильный фрагмент, связанный с атомом Вг или группой CN, проявляет электроноакцепторные свойства по отношению к ферроценилу, дезактивируя замещенное циклопентадиенильное кольцо. В случае 4-нитро-4'-ферроценбилфенила нитрогруппа полностью препятствует протеканию реакции. Было показано, что сероуглерод не имеет преимуществ перед хлористым метилом как растворителем, и что наибольший выход 1-ацил-1'-бифенилилферроцена достигается при использовании двукратного избытка хлорида алюминия и проведения реакции 13-15 часов.

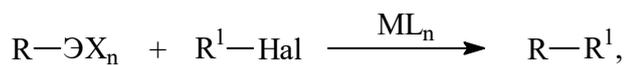
Таким образом, реакции арилирования позволяют получать 1,1'-дизамещенные производные ферроцена с низкими выходами. Вероятно, более перспективным подходом к синтезу соединений типа



содержащим различные группы R^1 и R^2 , являются реакции кросс-сочетания.

1.1.2. Реакции кросс-сочетания в синтезе арилферроценов

Реакции кросс-сочетания галогенферроценов и элементоорганических производных ароматических соединений являются мощным методом создания связи углерод-углерод. Различные варианты и условия проведения кросс-сочетания, вопросы механизма, преимущества и недостатки этого метода подробно рассмотрены в обзоре [17]. В последнее время эти реакции активно изучаются и находят применение и в синтезе производных ферроцена [18]. Ниже в основу рассмотрения реакций кросс-сочетания положена классификация по типу элементоорганической компоненты $R-ЭХ_n$, участвующей в реакции



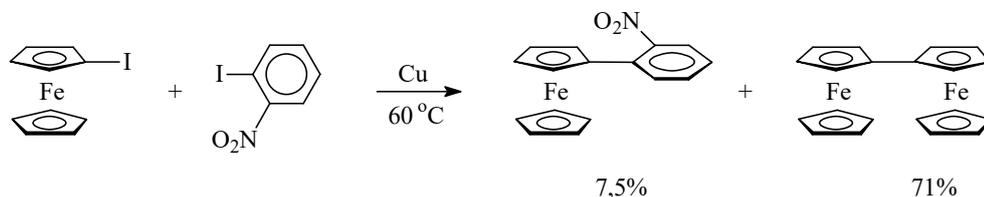
где R или R¹ = Fc или Ar.

Последовательно будут рассмотрены:

- медьорганические соединения RCu (включая реакцию Ульмана);
- арилборные кислоты RB(OH)₂;
- диффероценилртуть Fc₂Hg;
- цинкорганические производные ферроцена;
- оловоорганические соединения ферроцена;
- магнийорганические соединения RMgHal.

1.1.2.1. Реакция Ульмана и медьорганические соединения

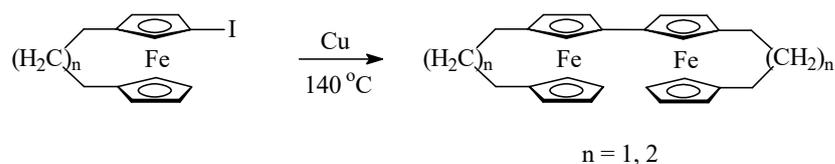
Первой попыткой использования кросс-сочетания для синтеза арилферроценов можно считать исследование [19] поведения иодферроцена в условиях *реакции Ульмана*. В смешанную реакцию Ульмана вводили иодферроцен и один из иодариллов (иодбензол, 2-иодбифенил и 1,4-дииодбензол). Во всех случаях арилферроцены не образовывались, основным продуктом был диффероценил. Были также выделены небольшие количества бифенила, кватерфенила и полифенилена, соответственно. Такой результат указывает на высокую активность иодферроцена в реакции Ульмана. Поскольку наилучшие результаты в сочетании по Ульману достигаются при взаимодействии арилиодидов, содержащих противоположные по своим электронным эффектам заместители, была проведена реакция между эквимольными количествами иодферроцена и 2-иоднитробензола в присутствии девяти эквивалентов меди в течение 60 часов:



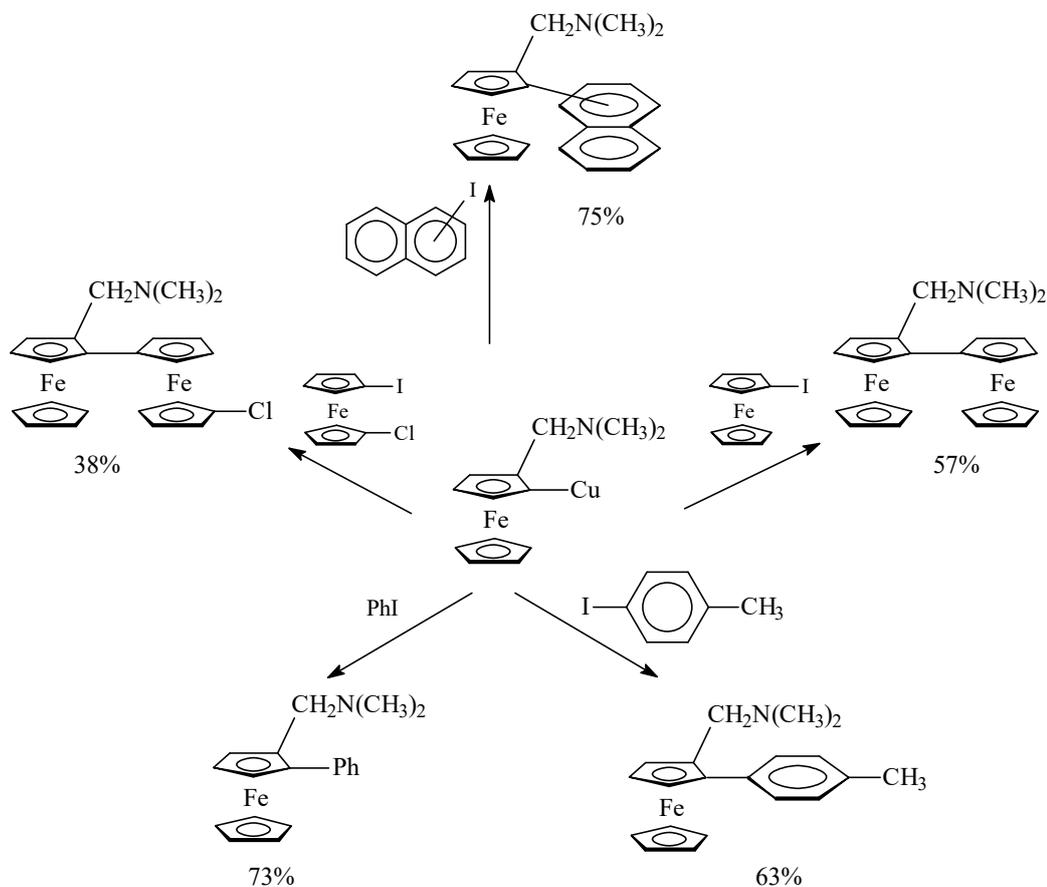
Полученный результат свидетельствует о высокой склонности иодферроцена к самоконденсации в условиях реакции Ульмана и её неприменимости для синтеза арилферроценов.

Реакция Ульмана известна как прекрасный метод синтеза симметричных *бис*-ферроценофанов [20]. Нагревание смеси порошка меди и 3-иод-[3 или 4]-ферроценофана в

атмосфере аргона приводит к образованию соответствующего *бис*-ферроценофана с количественным выходом:

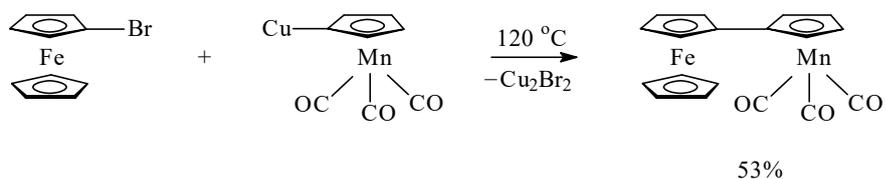


Для приготовления арилферроценов более эффективным оказалось проведение реакции между предварительно полученными медьорганическими соединениями и арилиодидами [21], как показано на схеме:

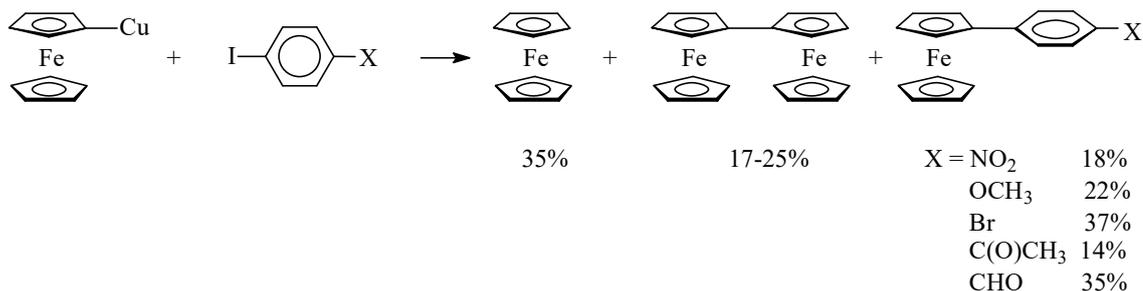


Типичные условия в данных превращениях: нагревание смеси реагентов при 110 – 120 °С в токе аргона в течение 2.5 – 4 ч.

В аналогичных условиях из цимантренилмеди и бромферроцена был впервые получен цимантренилферроцен [21]:



Ферроценилмедь при нагревании в ксилоле реагирует с различными арилиодидами, давая продукты замещения атома меди на арильную группу [22]:



При проведении реакции с арилбромидами выход арилферроценов резко падает (до 4% в случае бромбензола, в то время как при взаимодействии с иодбензолом выход составляет 70%).

В ходе реакции образуются также значительные количества ферроцена и диферроценила. Низкие выходы продуктов арилирования, а также необходимость предварительного синтеза ферроценильного производного меди, не позволяют считать этот вариант реакции Ульмана конкурентом арилированию солями диазония.

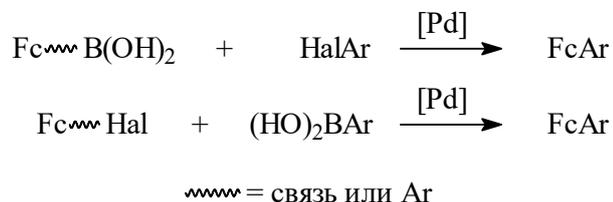
Исследовались также реакции некоторых элементоорганических производных типа ArЭX_n с бромферроценом в присутствии CuBr при 130 °С. Так, из тетрафенилбората калия и бромферроцена был получен с выходом 56% фенилферроцен [23]. Аналогичным образом синтезировали 4-метилфенилферроцен (53%) и α-тиенилферроцен (81%). Взаимодействие бромферроцена с фенилмагнийбромидом приводит к фенилферроцену с выходом 75%, с магнийорганическими производными тιοфена и нафталина – к α-тиенил- и α-нафтилферроценам [25].

В настоящее время реакции с участием медьорганических соединений вряд ли можно рассматривать как метод синтеза арилферроценов. Для приготовления ферроценилмеди необходим синтез ферроцениллития. Этот же реагент используется при получении арилборных кислот и других элементоорганических компонентов, кросс-сочетание которых с галогенпроизводными нередко даёт арилферроцены с выходами превышающими 80%.

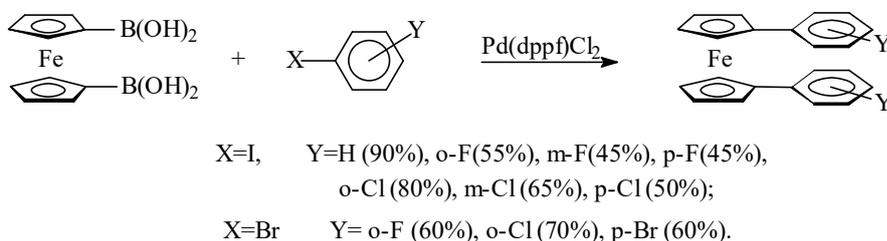
1.1.2.2. Реакция Сузуки

Реакция Сузуки – катализируемое комплексами палладия сочетание арилборных кислот с арилгалогенидами, приводящее к биарилам – это, пожалуй, наиболее часто используемый в синтезе вариант кросс-сочетания. Эта ситуация вызвана с высокой стабильностью арилборных кислот по сравнению с другими элементоорганическими

реагентами: борные кислоты устойчивы к действию кислорода воздуха и разбавленным кислотам. Кроме того, они не так ядовиты как ртуть- и оловоорганические соединения, также используемые для создания связи Ar–Ar. В случае синтеза арилферроценов возможны два варианта проведения реакции:

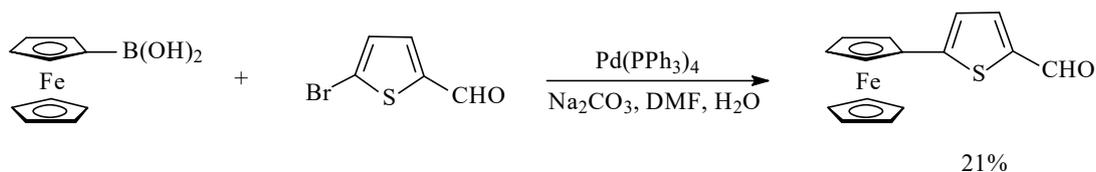


Выбор конкретного варианта определяется доступностью компонентов и результатами реакции. Так, например, для синтеза 1,1'-диарилферроценов оптимальным оказывается применение ферроцен-1,1'-дигидрированной кислоты [25]:

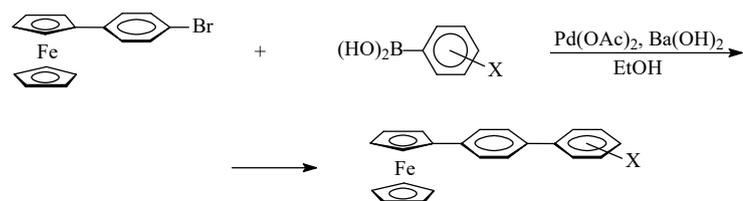


Реакция протекает в среде диметоксиэтана и водного раствора NaOH в присутствии Pd(dppf)Cl₂ (dppf=1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен). Для синтеза 1,1'-ди(4-бромфенил)ферроцена необходимо использовать шестикратный избыток 1,4-дибромбензола (в то время как в остальных экспериментах арилгалогениды берут в эквивалентных количествах), чтобы предотвратить процесс олигомеризации. Использование других растворителей и оснований вызывает снижение выходов. Альтернативный путь, когда в реакцию вводят диiodферроцен и фенилборную кислоту приводит к уменьшению выхода 1,1'-дифенилферроцена, а с дибромферроценом образуются лишь следовые количества продукта сочетания.

Сочетанием ферроценилборной кислоты и 5-бром-2-формилтиофена в присутствии 30 мол. % палладиевого катализатора получен 5-ферроценил-2-формилтиофен [26]:



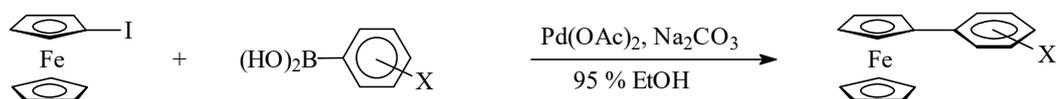
Примером использования второго варианта проведения реакции является синтез ферроценилбифенилов [27]:



X	Выход, %	X	Выход, %
4-OCH ₃	93	4-OC ₈ H ₁₇	65
4-F	89	4-CHO	50
4-CH ₃	88	3-NO ₂	38
H	79	4-COCH ₃	14
4-OCH ₂ Ph	70		

Как видно из приведенных данных, эта модификация реакции в целом даёт хорошие выходы арилферроценов. Однако условия проведения кросс-сочетания характеризуются рядом недостатков, снижающих синтетическую ценность данного метода. В частности, для завершения реакции требуется от 14 до 32 суток; необходима тщательное обезгаживание растворителя (продувка азотом в течение 2 суток) и использование не менее 23 мол. % катализатора. Широкому использованию данного подхода препятствует также недоступность ряда арилборных кислот.

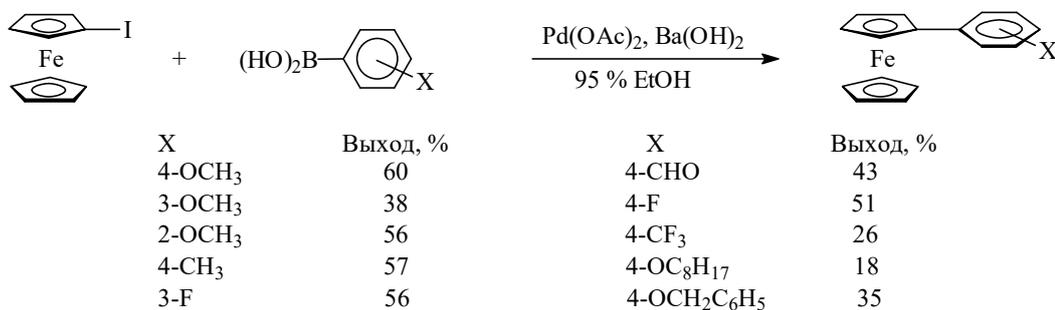
4-Бромфенилферроцен, используемый в качестве одного из реагентов в приведённой выше схеме, может быть получен (наряду с другими замещёнными фенилферроценами) кросс-сочетанием иодферроцена с соответствующими борными кислотами [28]:



X	Выход, %	X	Выход, %
4-OCH ₃	43	4-CHO	13
3-OCH ₃	45	4-Br	24
2-OCH ₃	29	4-C ₆ H ₅	19
4-CH ₃	17	4-OC ₈ H ₁₇	67
H	36	4-OC ₁₀ H ₂₁	28
4-F	19	4-COCH ₃	37
4-CF ₃	5	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	43

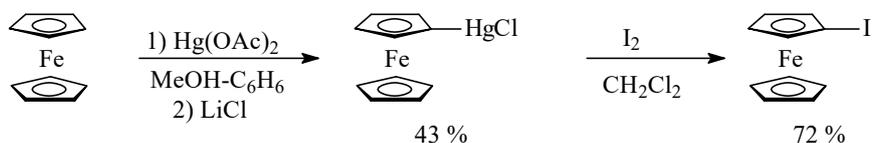
Типичные условия реакции: перемешивание в течение 24 часов при комнатной температуре раствора эквивалентных количеств иодферроцена и арилборной кислоты в присутствии 4 мол. % катализатора. В некоторых экспериментах увеличивали количества вводимого катализатора или арилборной кислоты.

Применение более сильного основания, чем карбонат натрия, введение двукратного избытка борной кислоты и 22 мол. % катализатора позволяет в ряде случаев несколько улучшить результаты:



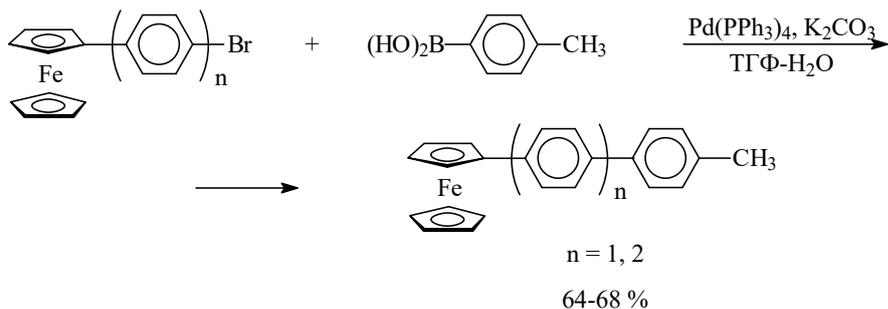
Как следует из представленных данных, моноарилферроцены получают этим методом с умеренными выходами. При этом большая часть непрореагировавшего иодферроцена может быть легко выделена колоночной хроматографией. В пересчёте на вступивший в реакцию иодферроцен выходы продуктов арилирования в среднем составляют 50 – 70%.

Иодферроцен, использованный для кросс-сочетания, получается в соответствии со схемой:



Таким образом, считая на две стадии, иодферроцен может быть получен с выходом 31%. Учитывая, что рассмотренный выше вариант сочетания даёт менее 60% теоретического количества арилферроценов, выход этих соединений в пересчёте на ферроцен не превышает 20%. Очевидно, что данный метод не имеет преимуществ перед арилированием солями диазония.

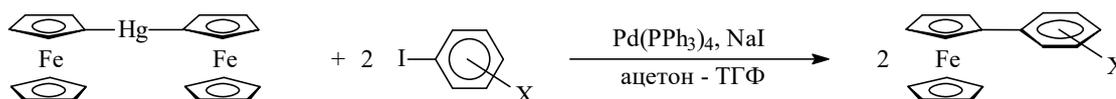
4-Бромфенилферроцен и 4'-бром-4-ферроценил-1,1'-бифенил вступают в сочетание с 4-толилборной кислотой в присутствии 4 мол. % комплекса Pd(0) [29]:



Полученный этим методом 4-метил-4''-ферроценил-1,1':4',1''-терфенил ($n = 2$) является первым описанным в литературе представителем ферроценосодержащих терфенилов.

1.1.2.3. Ртутьорганические соединения

Ртутьорганические соединения не находят широкого применения в синтезе биариллов и, в частности, арилферроценов. По-видимому, причина этого состоит в высокой токсичности органических производных ртути. По этой же причине исследованию поведения арилртутных соединений в реакциях кросс-сочетания посвящено небольшое число работ. Однако ферроценильные производные ртути можно успешно использовать для синтеза арилферроценов [29, 30]. Так, найдено, что в присутствии 2 мол. % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ диферроценилртуть реагирует с различными иодаренами, давая с высокими выходами соответствующие арилферроцены [29, 30]:



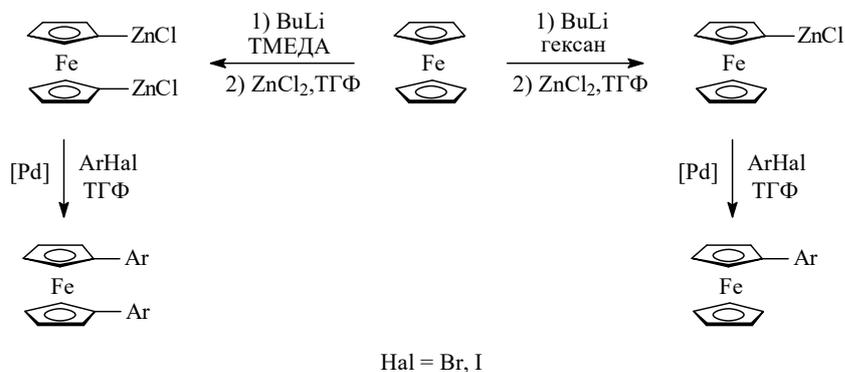
X	Выход, %	X	Выход, %
4-OCH ₃	80	4-OC ₁₄ H ₂₉	84
4-F	92	4-CH ₃	90
4-NO ₂	96	3-C ₆ H ₄ CF ₃	96
4-CN	97	2-C ₆ H ₄ CF ₃	60
4-Br	88	2,4-(NO ₂) ₂	87
4-C ₆ H ₄ Br	88	2-COOEt	85
4-C ₆ H ₄ NO ₂	95	4-OH	24
4-COOEt	97		

Одним из преимуществ этого метода можно считать возможность селективного замещения атома иода в 4-иодбромбензоле и 4-бром-4'-иодбифениле на ферроценильную группу. Высокая стабильность диффероценилртути к кислороду и воде также несколько упрощает манипуляции с этим соединением. Однако экологическая опасность, исходящая от ртутисодержащих веществ и компонентов реакционной смеси неизбежно препятствует использованию синтетических возможностей этого метода.

1.1.2.4. Цинкорганические соединения

Кросс-сочетание хлорцинкферроцена FcZnCl или 1,1'-бис(хлорцинк)ферроцена с арилгалогенидами в присутствии палладиевых катализаторов (*реакция Негисши*) достаточно часто используется для получения арильных производных ферроцена.

Цинкорганические производные ферроцена получают из соответствующих литийорганических реагентов:

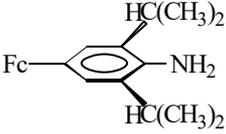
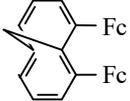
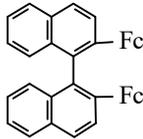
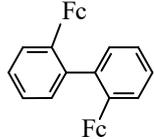
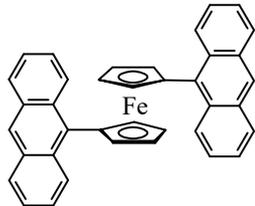
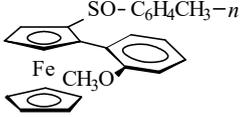


В отличие от борных кислот ферроцена, получаемых по аналогичной схеме, ферроценильные цинкорганические производные вводят в кросс-сочетание без предварительного выделения в индивидуальном состоянии, что упрощает процедуру проведения реакции. В табл. IV приведены примеры арилферроценов, синтезированных кросс-сочетанием этих производных с бром- или иодаренами.

Таблица IV. Арилферроцены, синтезированные сочетанием FcZnCl и 1,1'-бис(хлорцинк)ферроцена с арилгалогенидами*

Арилферроцен	Hal в ArHal	Катализатор	Выход, %	Литература
	Br	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$	41	36
	Br	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$	55	37

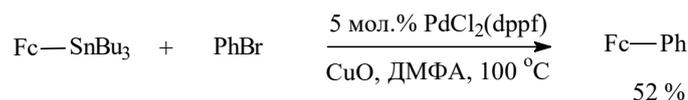
Таблица IV(окончание). Арилферроцены, синтезированные сочетанием FcZnCl и 1,1'-бис(хлорцинк)ферроцена с арилгалогенидами*

Арилферроцен	Hal ArHal	в	Катализатор	Выход, %	Литература
	I		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	74	38
	Br		$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	49	39
	I		$\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$	38	40
	I		$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	71	41
	Br		$\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$	85	42
	I		Pd_2dba_3	54	43

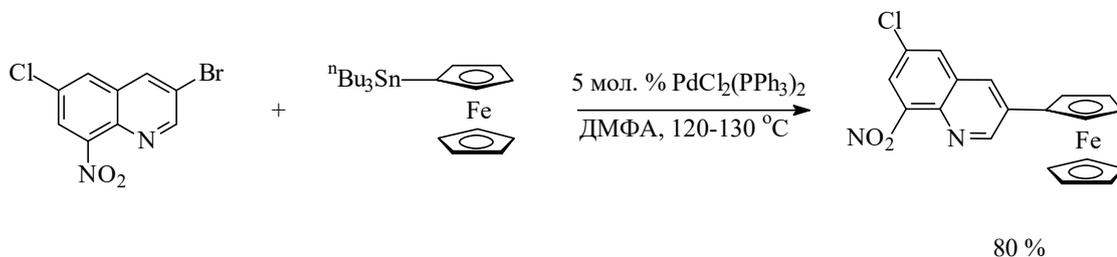
* dba – дибензилиденацетон

1.1.2.5. Оловоорганические соединения

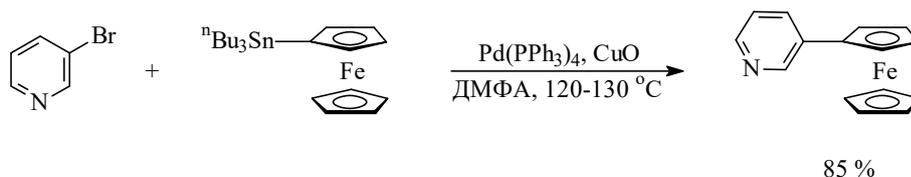
Три-*n*-бутилстаннилферроцен $\text{Fc-Sn}^n\text{Bu}_3$ также вступает в сочетание с галогенопроизводными ароматических соединений в присутствии палладиевых катализаторов [31] (реакция Стилле):



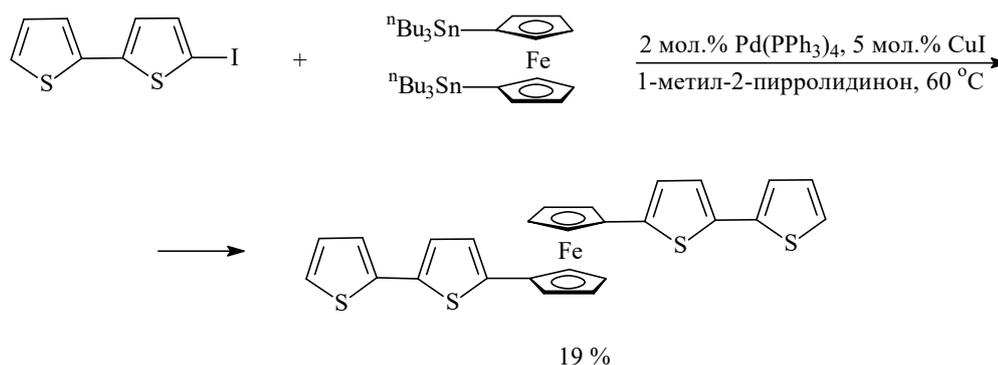
Реакция была использована для синтеза замещённых производных хинолина, пиридина, тиофена, изоксазола и оксазола, содержащих ферроценильную группу [32, 33]:



В случае гетероциклических бромидов (HetBr), содержащих электроноакцепторные группы ($-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$), продукты кросс-сочетания образуются с выходами не менее 80 %. Для сочетания HetBr, не имеющих акцепторных групп, оптимальным оказывается использование каталитической системы 5 мол. % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ – 100 мол. % CuO :



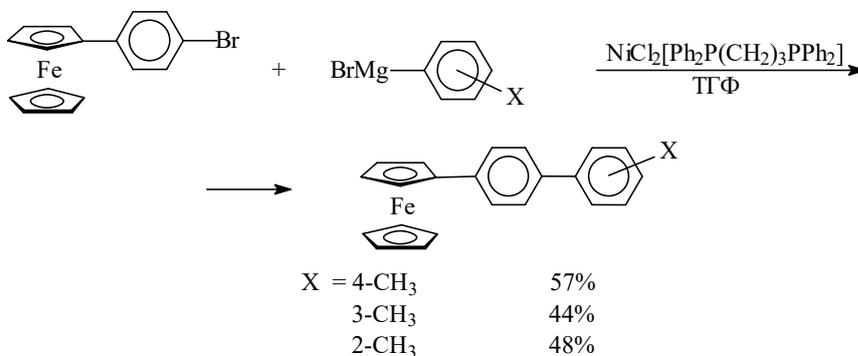
1,1'-Бис(три-*n*-бутилстаннил)ферроцен также применяли для синтеза производных ферроцена с гетероциклическим радикалом [34]:



Таким образом, на сегодняшний день оловоорганические производные ферроцена в основном находят применение в синтезе гетарилферроценов. Вместе с тем, для получения этих соединений используют также реакции гетероароматических соединений с ферроцениллитием [18].

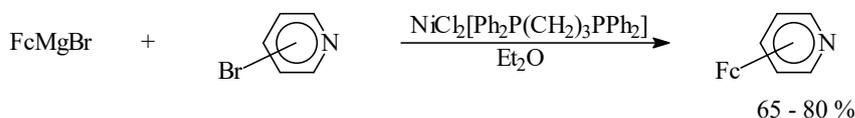
1.1.2.6. Магнийорганические соединения

4-Бромфенилферроцен реагирует с замещёнными фенилмагнийбромидами в присутствии каталитических количеств дихлор[1,3-бис(дифенилфосфинопропан)]никеля (II) [35]:

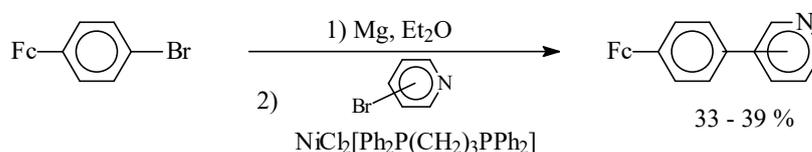


Группа X должна быть инертна по отношению к магнийорганическим соединениям, что ограничивает дальнейшую модификацию замещённых ферроценилбифенилов, осуществляемую с её участием. Поэтому этот метод имеет ограниченное применение.

Ферроценилмагнийбромид реагирует с 2-, 3- и 4-бромпиридинами в среде эфира в присутствии этого же катализатора [36]:



Из 4-бромфенилферроцена может быть также получен реактив Гриньяра, однако, с выходом около 45% вследствие протекания побочных процессов [37]. Поэтому в реакции сочетания 4-ферроценил-2'-(или 3'-, или 4'-)пиридин образуется с выходом около 35%:



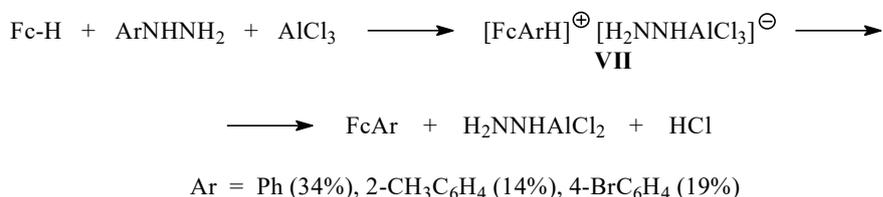
1.1.3. Другие методы получения арилферроценов

Кратко упомянем некоторые другие реакции, приводящие к арилферроценам. Эти реакции не нашли широкого применения (список их приведён в работе [18]).

Реакция термического разложения эквимольных количеств диферроценилртути и дифенилртути в присутствии серебра приводит к образованию фенилферроцена [38] с

выходом 45% с примесью небольших количеств Fc-Fc, Ph-Ph и FcH. Этот метод использовался для получения 2-, 3- и 4-бифенилферроценов. Выходы в реакциях около 20%.

Ферроцен арилируется арилгидразинами в присутствии хлорида алюминия в среде кипящего гептана [39]:



Считают [39], что, в отличие от арирования ферроцена арилгидразинами в присутствии оксида серебра(I), данная реакция протекает без образования ионов ферроцена и ароматических радикалов. Действительно, введение порошкообразного цинка в реакционную смесь, содержащую ферроцен, фенилгидразин и хлорид алюминия, не предотвращает арирование ферроцена. При этом фенилферроцен образуется с выходом 29%. Если бы в ходе рассматриваемой реакции возникали фенил-радикалы и ионы ферроцена, то последние немедленно восстанавливались бы до ферроцена, и дальнейшее фенилирование ферроцена было бы невозможно. Поэтому авторы [39] полагают, что в действительности реакция протекает по ионному механизму через стадию образования интермедиата VII. Низкие выходы арилферроценов делают данный метод непригодным для синтетических целей.

Октафенилферроцен можно получить с выходом 32%, нагревая в автоклаве пентакарбонил железа и 1,2,3,4-тетрафенилциклопентадиен [40].

* * *

Таким образом, наиболее общими методами синтеза арилферроценов являются кросс-сочетание и арирование ферроцена солями диазония. В табл. V приведены основные характеристики этих двух методов. Каждый из них имеет свои положительные и отрицательные стороны. В целом, можно заключить, что, располагая достаточным количеством доступного и дешёвого ароматического амина, для синтеза моноарилферроцена удобно использовать арирование солью диазония. В остальных случаях лучше применять кросс-сочетание.

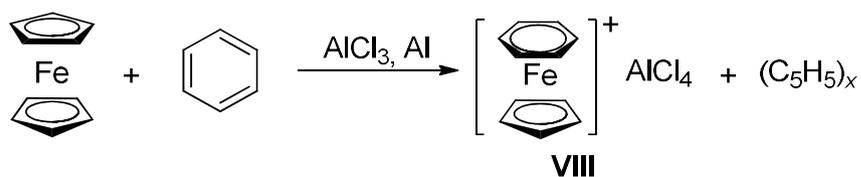
Таблица V. Характеристики наиболее используемых методов синтеза арилферроценов.

Арилирование солями диазония	Кросс-сочетание
<p>Предпочтительно использовать при синтезе большинства моноарилферроценов.</p>	<p>Предпочтительно использовать при синтезе 1,1'-диарилферроценов, моноарилферроценов (в случае труднодоступности соответствующих солей арилдиазония), гетарилферроценов.</p>
<p>Достоинства: простота проведения реакции, широкий набор заместителей в ароматическом радикале.</p>	<p>Недостатки: труднодоступность ряда элементоорганических компонентов, используемых в сочетании (некоторые арилборные кислоты), несовместимость функциональных групп, входящих в состав сочетаемых соединений (FcZnCl и арилгалогениды, содержащие OH, COOH и др. заместители).</p>
<p>Недостатки: выходы моноарилферроценов составляют 20 – 40%.</p>	<p>Достоинства: выходы продуктов сочетания нередко превышают 80%.</p>

1.1.4. Методы синтеза арильных производных ферроцена, исходя из других циклопентадиенильных комплексов железа.

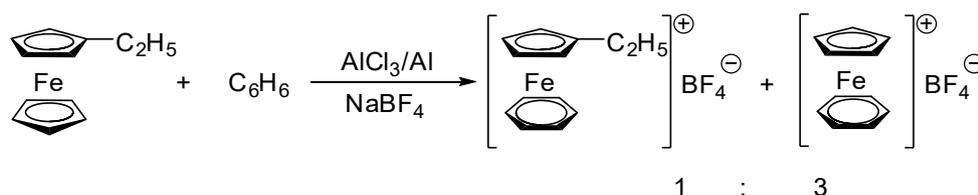
Существуют также специфические методы синтеза производных ферроцена, в том числе и арильных, основанные на создании ферроценовой системы из соответствующим образом замещенных лигандов и комплексов железа, отличных от ферроцена. Важную роль здесь играет реакция замещения аренового лиганда в катионах арен(циклопентадиенил)железа на циклопентадиенильный.

Арен(циклопентадиенильные комплексы железа были впервые получены А. Н. Несмеяновым и Волькенау при взаимодействии ферроцена с бензолом и его производными в присутствии хлористого алюминия [41]. Так, при взаимодействии с бензолом происходит замещение одного циклопентадиенильного кольца на бензольное, и образуется соль бензол(циклопентадиенил)железа **VIII**.

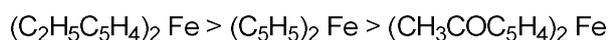


Аналогично реагируют и другие арены [42, 43]. Следует отметить, однако, что выходы образующихся катионных комплексов не превышают 40%.

Обмен циклопентадиенильного кольца на арен осуществлен также в случае замещенных ферроценов [44], например:



Природа заместителей в ферроценовом ядре оказывают существенное влияние на обмен лигандов. Способность к обмену лигандов убывает в ряду:

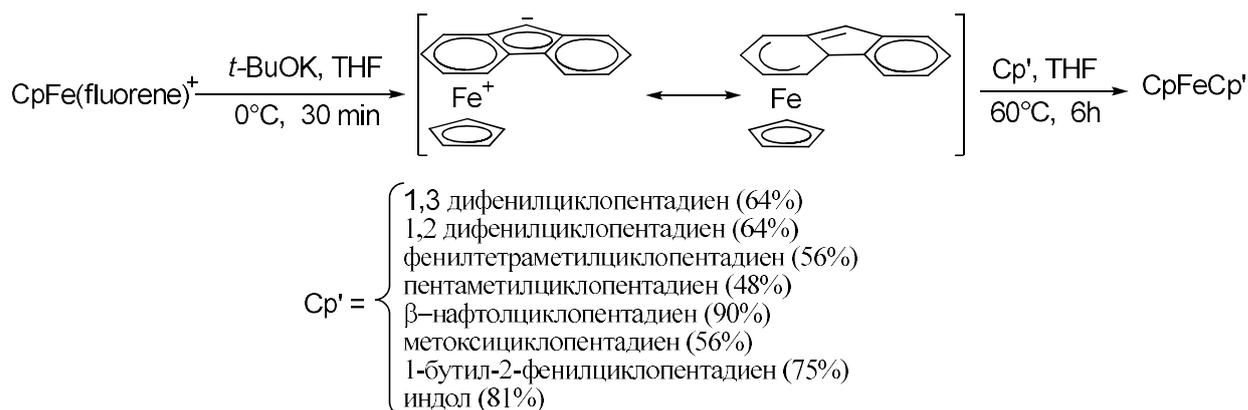


Выходы солей арен-циклопентадиенилжелеза в реакциях с производными бензола приведены в таблице VI.

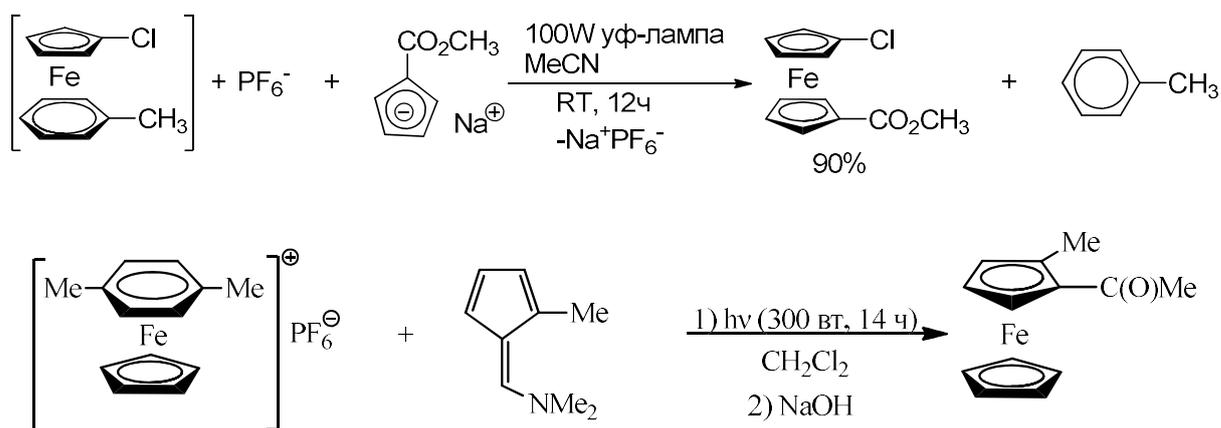
Таблица VI. Выходы солей арен(циклопентадиенил)железа, полученных обменом колец в ферроцене.

Арен	X ⁻	Выход, %
Толуол	B(C ₆ H ₅) ₄	37
<i>n</i> -ксилол	B(C ₆ H ₅) ₄	37
Дифенил	B(C ₆ H ₅) ₄	40
Дифенил	BF ₄	40
Нафталин	BF ₄	33
Флуорен	B(C ₆ H ₅) ₄	25
Ацетанилид	PF ₆	23
Хлорбензол	BF ₄	25

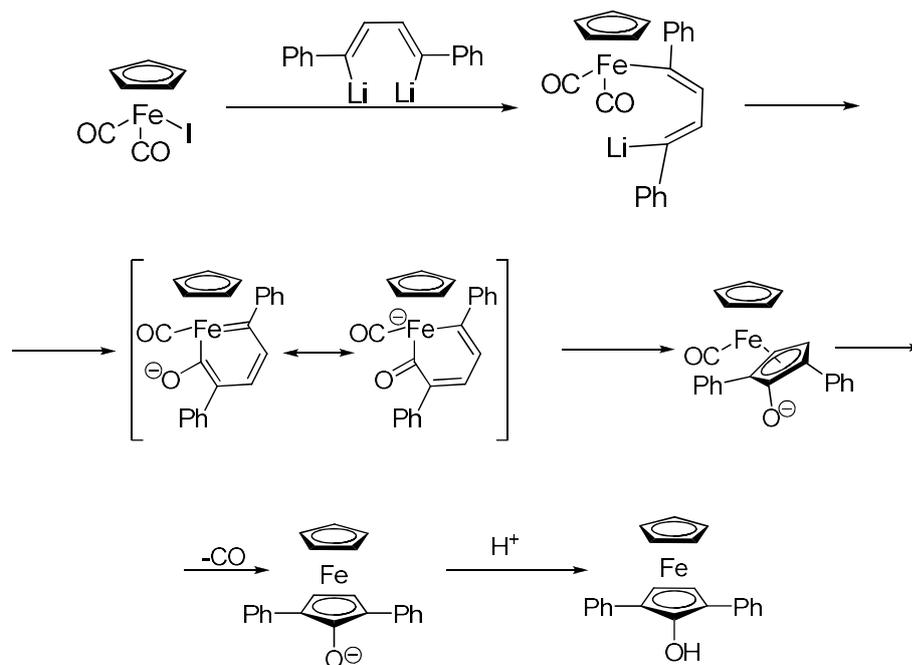
Из этих катионных аренициклопентадиенильных комплексов железа можно получать различные производные ферроцена путем замещения аренового лиганда. В литературе описаны два метода такого превращения. В одном из методов на соль аренициклопентадиенил) железа действуют замещенным циклопентадиеном в присутствии сильного основания [45]. При этом соответствующие производные ферроцена получают с хорошими выходами:



Другой метод основан на удалении аренового кольца в катионных комплексах при УФ-облучении. Для этого реакцию проводят в присутствии замещенного циклопентадиенида натрия [46] или аминифульвена [47]:

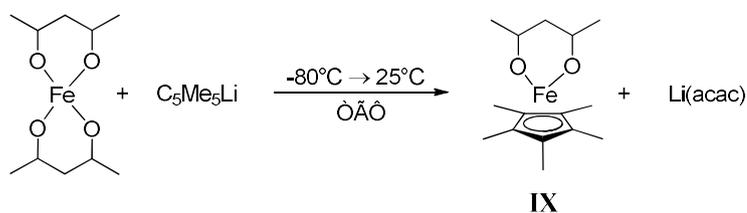


Известен также способ синтеза замещенных ферроценов, исходя из галогенидов циклопентадиенил(дикарбонил)железа путем “сборки” замещенного циклопентадиенильного кольца в координационной сфере атома железа [48]:



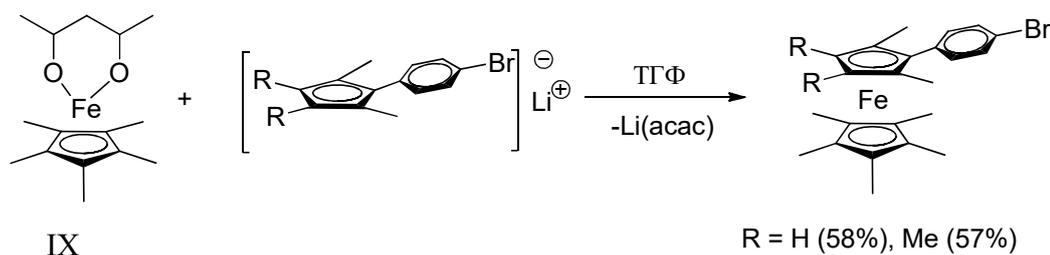
Однако данный метод имеет весьма ограниченное применение.

Описан удобный метод синтеза производных 1,2,3,4,5-пентаметилферроцена, исходя из ацетилацетоната железа(II) [49]. При действии на этот β -дикетонат литиевой соли 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиена в мольном отношении 1:1 образуется вполне устойчивый в отсутствие кислорода ацетилацетонатный комплекс железа **IX**:



Получить аналогичный комплекс с незамещенным циклопентадиенильным лигандом не удастся.

Взаимодействие комплекса **IX** с литиевыми солями замещённых циклопентадиенов приводит к замещению ацетилацетонатного лиганда на соответствующие циклопентадиенильные лиганды, и образуются 1'-замещенные 1,2,3,4,5-пентаметилферроцены [49]:

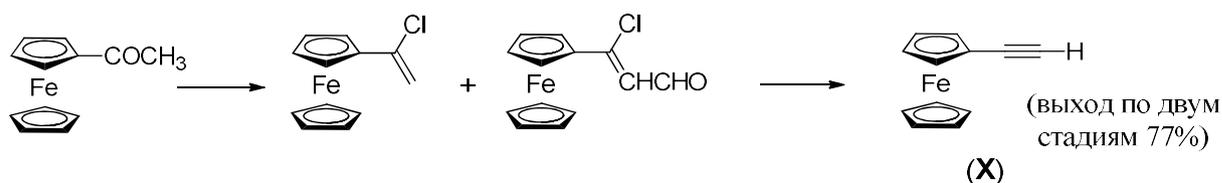


1.2. Синтез алкинилферроценов

В состав стержнеобразного участка молекулы может входить также фрагмент ацетилена, как удаленный от ферроценильной группы, так и непосредственно связанный с ней.

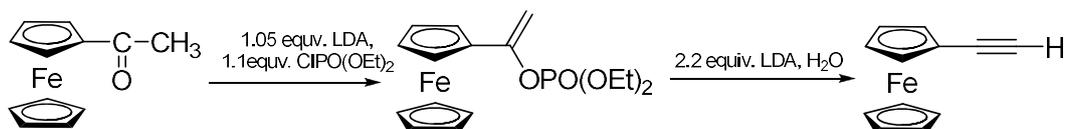
В настоящее время известно несколько методов синтеза алкинилферроценов. В большинстве случаев в синтезе 1-ферроценил-2-R-ацетиленов (R-заместитель) исходят из ферроценилацетилена (X). Это соединение получают элиминированием от замещённых винилферроценов. Описано так же получение ацетиленовых производных ферроцена реакцией Соногашира.

Первоначальный метод синтеза X заключается в обработке ацетилферроцена хлорокисью фосфора. При этом образуется смесь хлоридов [50-52], из которых кипячением в диоксане с последующей обработкой щелочью получают X.



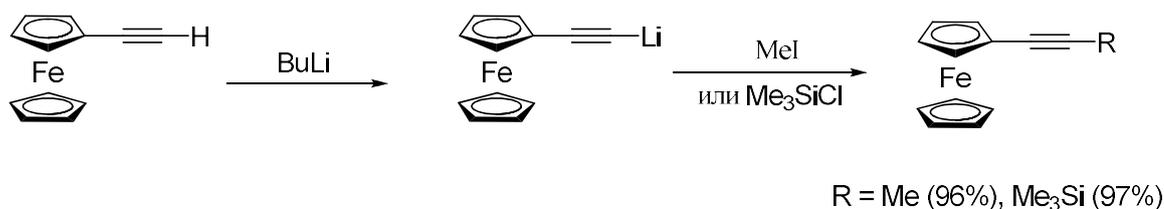
Немного изменив этот метод были получены некоторые другие ферроценовые ацетилены [53, 54].

Позже был предложен более удобный метод синтеза X, а именно: реакция литиевого енолята ацетилферроцена с диэтилхлорфосфатом с последующим действием сильного основания [55]:

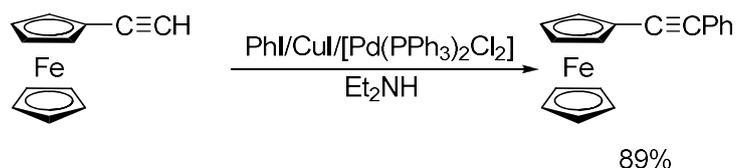


Тем не менее, попытки синтезировать диэтинилферроцен из диацетилферроцена, используя этот метод, оказались неудачными. Вместо этого используют другой непрямой метод синтеза диэтильных производных ферроцена, с участием 1,1'-дииодоферроцена [56] с фенилацетилинидом меди. Такого рода ацетилены ферроценового ряда используются как исходные вещества в синтезе других ацетиленовых производных ферроцена [57].

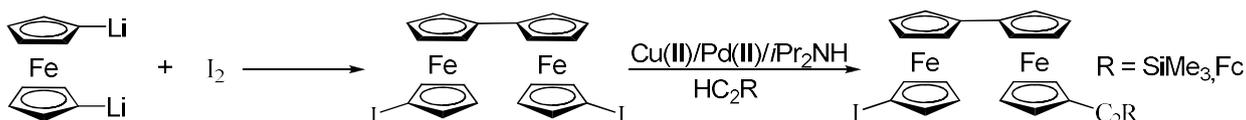
Исходя из X, были получены 1-ферроценилпропин [58] и 1-триметилсилил-2-ферроценилацетилен [58] в соответствии со следующей схемой:



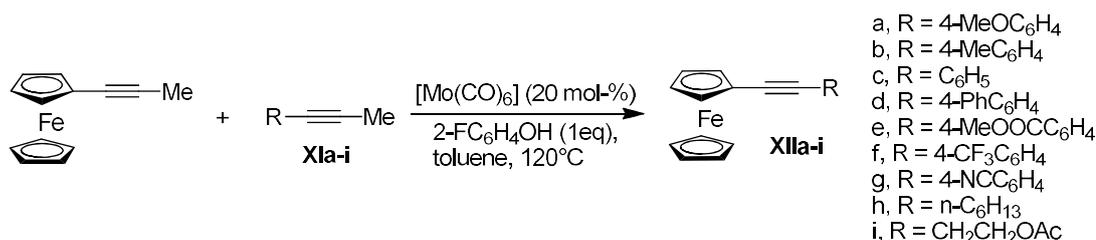
1-Ферроценилзамещенные 2-R-алкины синтезировали также Cu/Pd-катализируемыми реакциями кросс-сочетания иодпроизводных ферроцена с 1-алкинами. Так был получен, например, 1-фенил-2-ферроценилацетилен [58]:



Этой же реакцией (Соногашира) воспользовались для синтеза ацетиленового производного диферроценила [59, 60]:

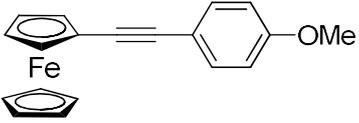
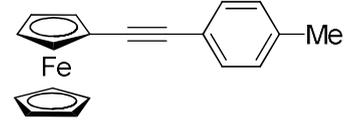
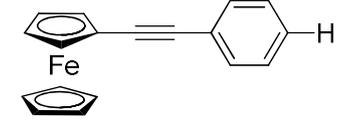
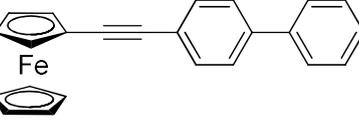
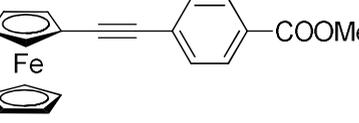
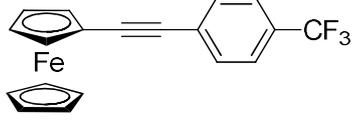
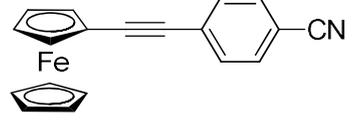
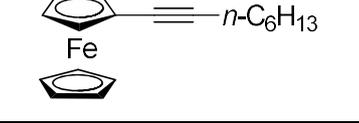
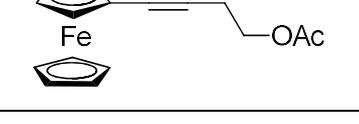


Хорошо исследована реакция метатезиса 1-ферроценилпропина с широким спектром метилалкинов, как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями.



Реакцию проводили с [Mo(CO)₆] (20% мольн) и 2-фторфенолом (100% мольн) в толуоле при 120-125°C в инертной атмосфере в закрытом сосуде до полного израсходования исходных реагентов (1-3 ч). Несмотря на довольно жесткие условия реакции, реакция метатезиса протекала хорошо во всех случаях, получены ожидаемые алкинилферроцены (таблица VII) с хорошими выходами. В качестве побочных продуктов наблюдали диферроценилацетилен и дизамещенные алкины как продукты самометатезиса (5-20 %).

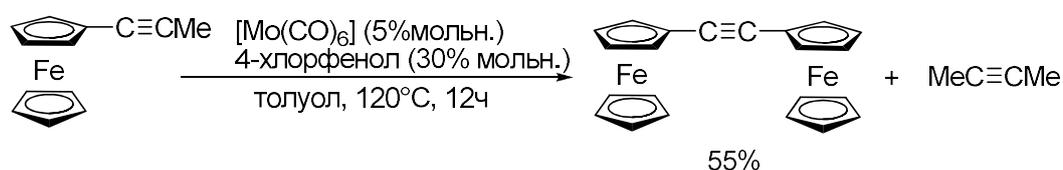
Таблица VII. Продукты и выходы в реакции метатезиса алкинов **XIa-i**.

Алкин	Алкинилферроцен XII	Продукт	Выход, %
XIa		XIIa	62
XIb		XIIb	42
XIc		XIIc	63
XId		XIId	59
XIe		XIIe	54
XIf		XIIIf	32
XIlg		XIIlg	33
XIh		XIIh	64
XIi		XIIi	27

Было показано, что взаимодействие с арилалкинами **XIa** и **XIb**, содержащие электронодонорные заместители, приводило к высоким выходам продуктов **XIIa** (62%) и **XIIb** (42%) соответственно. Аналогично, метатезис пропинилбензола (**XIc**) и 4-(проп-1-ин-1-ил)-1,1'-бифенила (**XId**) прошел с выходами 63% в случае **XIIc** и 59% в случае **XIId**. Алкин **XIe**, содержащий COOMe группу, привел к продукту **XIIe** с выходом 54%, в то время как в случае сильных электроноакцепторных групп, таких как CF₃ и CN выход падал почти в два раза (32% и 33% соответственно).

Реакция с 2-октином проходит гладко и приводит к высокому выходу продукта **XIII** (64%). В противоположность этому, метатезис с ацетоксиалкином **XII** даёт соответствующий продукт **XIII** с достаточно низким выходом (27%). Подобного рода реакции с 2-(проп-1-ин-1-ил)пиридином и 2-(проп-1-ин-1-ил)тиофеном не идут. Вполне вероятно, что высокая кислотность по Льюису гетероатомов не даёт формироваться каталитически активным частицам, либо же приводит к их деактивации, путём комплексобразования с частицами молибдена.[61]

Реакцией метатезиса 1-ферроценилпропина, катализируемой карбонилем молибдена, был получен диферроценилацетилен [62, 63]:



2. Противораковая активность комплексов рутения и производных ферроцена

В настоящее время большинство противораковых препаратов, разрешенных для медицинского применения и коммерчески доступных, являются органическими соединениями. На долю препаратов, содержащих ионы металла, приходится менее 1 %. Металлсодержащие соединения сейчас используются, главным образом, как диагностические препараты. В медицинскую практику прочно вошли только противораковые препараты на основе платины [64-73].

Именно комплексы металлов обладают рядом качеств, не свойственных чисто органическим соединениям. Координация металла с биологическими субстратами способствует многим положительным эффектам. Сюда можно отнести улучшенную растворимость в воде, высокую липофильность, облегчение внедрения в клетку, стабилизацию менее гибкой конформации лиганда за счет закрепления с ионами металла, увеличение биологической доступности, окислительно-восстановительной активности, а также контроль кислотно-щелочных свойств координированных лигандов. Вариация параметров комплекса металла может помочь в создании более эффективной химиотерапии, оптимизировать фармакокинетические и фармакодинамические свойства лекарственного препарата. Однако возможности комплексов металлов в терапии рака были мало исследованы до сих пор. Вместе с тем, международное признание цисплатина,

оксалиплатина и карбоплатина, одобренных агентством Министерства здравоохранения и социальных служб США (FDA) для лекарственного использования в 1978, 1989, и 2002, соответственно, и региональное использование надаплатина, лобоплатина, и гептаплатина значительно подняло репутацию химии координационных соединений в борьбе с раком [74-76]. В химиотерапии рака из всех металлосодержащих препаратов доминируют все же комплексы платины [77]. Их действие основано на связывании с определенным участком молекулы ДНК. Однако эти препараты далеки от того, чтобы их можно было назвать оптимальными лекарственными средствами.

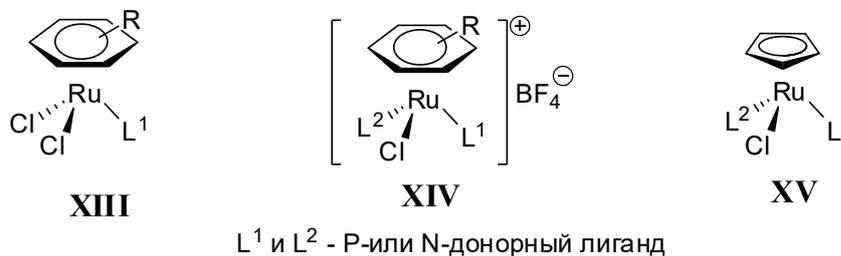
Общая токсичность соединений платины, а также природная и приобретенная устойчивость опухоли к клинически используемым препаратам, побуждают исследовать другие комплексы металлов в качестве химиотерапевтических агентов. Были исследованы комплексы рутения, осмия, золота, галлия, титана и некоторых других переходных металлов, с целью создания препаратов с отличным от комплексов платины механизмом действия. Здесь перспективен синтез комплексов металлов, способных связываться с определенными белками, присущими только раковым клеткам, что может обеспечить высокую селективность и значительно уменьшить или полностью устранить побочные эффекты. В то же самое время, все еще разрабатываются новые соединения, действие которых аналогично действию цисплатина, то есть к связыванию с ДНК [77]. Эффективность таких препаратов может быть подтверждена только экспериментами *in vivo* [77].

Несомненная важность темы побуждает исследователей к синтезу все новых металлорганических лекарственных препаратов [74, 78-80]. При этом внимание уделяется таким вопросам, как поведение металлокомплексов в биологических средах, взаимодействие с биологическими лигандами, антипролиферативная активность *in vitro* и *in vivo*, механизм внедрения в клетку и внутриклеточное распределение, клеточный ответ на стресс, вызванный металлосодержащим препаратом, и, наконец, основной механизм их действия. Все это, вместе взятое, и определяет прогресс в данной области.

В данном разделе приводится обзор известных в настоящее время цитотоксических комплексов рутения и производных ферроцена, перспективных для подавления пролиферации клеток различных злокачественных опухолей.

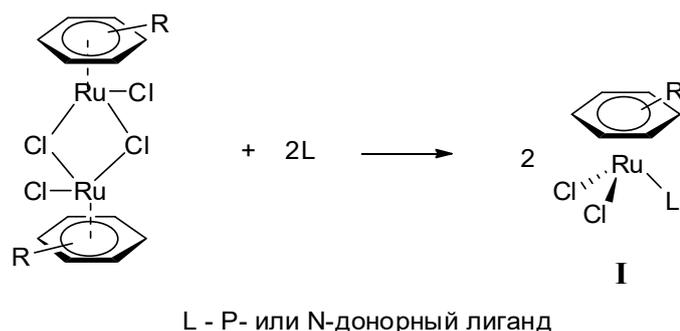
2.1. η^6 -Ареновые и η^5 -циклопентадиенильные комплексы рутения

Противораковая активность обнаружена для η^6 -ареновых комплексов рутения типов **XIII** и **XIV**, а также для η^5 -циклопентадиенильных комплексов типа **XV**.

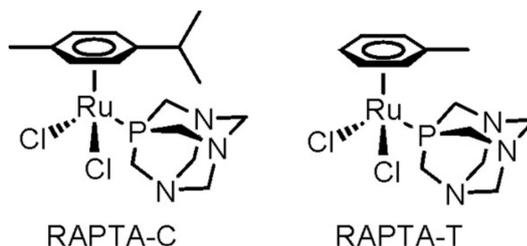


2.1.1. Комплексы рутения типа **XIII**.

Комплексы рутения этого типа получают в результате расщеплении мостиковой структуры димеров рутения при действии третичных фосфинов или аминов (L):



Наиболее изученными соединениями этого типа являются комплексы с третичными фосфинами, в первую очередь, с полициклическими аминофосфинами, имеющими структуру адамантана: RAPTA-C и RAPTA-T.



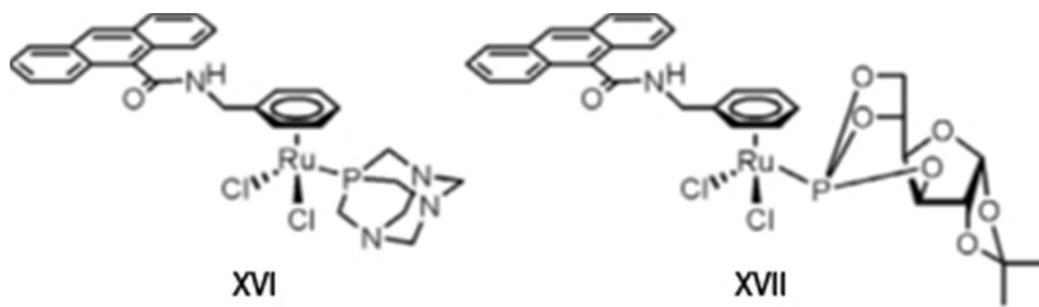
Полагают, в механизме действия RAPTA-C важную роль играет избирательность связывания со специфическими белками [81]. Так, было показано, что соединения RAPTA, образуют аддукты с ядерными белками - гистонами [82, 83]. Около 5% рутения, находящегося внутри клетки, связывается с хроматином, который является одной из возможных мишеней для комплексов рутения данного типа.

Установлено, что RAPTA-C и ряд других родственных соединений способен ингибировать катепсин В [84], в то время как RAPTA-C с модифицированным ароматическим фрагментом ингибируют фермент глутатионтрансферазу [85]. Реакционная способность RAPTA-C в присутствии белков отличается от таковой цисплатина [86]. Предполагают, что антиметастатический эффект RAPTA-C связан с ингибированием ангиогенеза и индукцией апоптоза в клетках эндотелия, вызванными фрагментацией ДНК [87].

Было показано, что комплексы RAPTA могут образовывать ковалентные аддукты с плазидами ДНК pCMV-Gluc, и при высоком содержании рутения в клетке эти аддукты способны ингибировать транскрипцию РНК в живой НСТ-116 клетке [88].

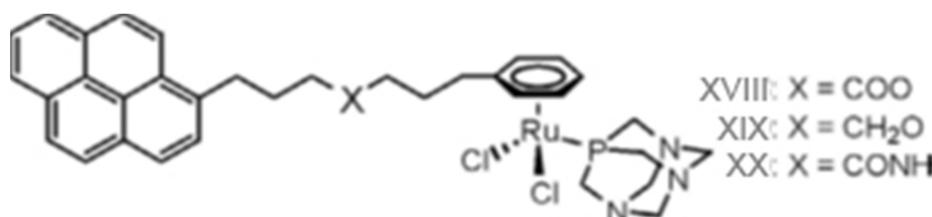
Методами протеомики было обнаружено, что наиболее значимым клеточным ответом на воздействие RAPTA-T является подавление активности белков цитоскелета, в частности, виментина [89]. При этом было также показано, что в антиметастатической активности RAPTA-T важную роль играет воздействие на гистоны [90].

Ареновые комплексы рутения, содержащие фрагменты антрацена и пирена, используются для визуализации накопления рутения внутри клетки методом флюоресцентной микроскопии [91]. Два из них, XVI и XVII, представляют собой модифицированные комплексы RAPTA-C.



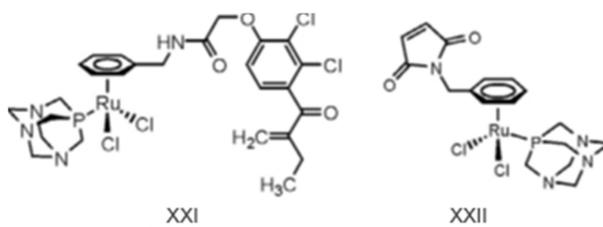
Оба комплекса практически нетоксичны для раковых клеток человека после 72 ч инкубации и не локализуются в ядре клеток карциномы легких A549 после обработки препаратом в течение 24 ч.

Ареновые комплексы, содержащие фрагмент пирена (XVIII-XX) цитотоксичны для человеческих раковых клеточных линий A549 (рак лёгких), A2780 (рак яичников), A2780cisR, Me300 (меланома) и HeLa (рак шейки матки).



Эти три соединения показали лучшую активность по сравнению с исходным RAPTA-C [92]. Исследование соединения XIX с помощью флуоресцентной микроскопии на клетках HeLa показало, что при концентрации всего 2.5 μM происходит быстрое насыщение клетки уже после 6 часов периода инкубации.

Комплекс ethaRAPTA (XXI) проявляет большую активность по сравнению с RAPTA-C в ингибировании амплификации *BRCAl* – важного гена-супрессора опухолей в организме человека [93].

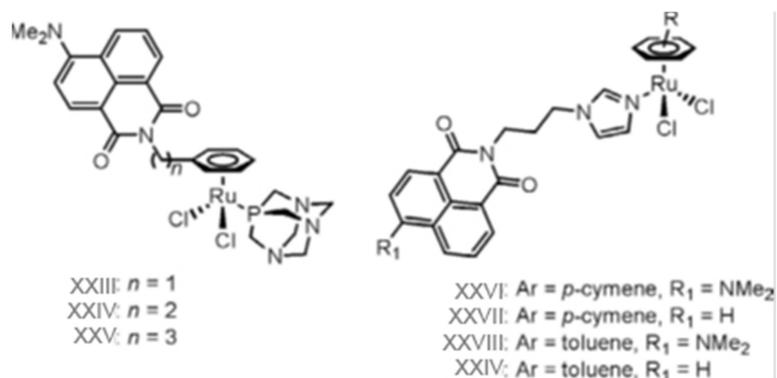


Соединение XXI индуцирует апоптоз на цисплатин-резистентной клеточной линии MCF-7 (рак молочной железы), действуя по нескольким направлениям [94]. Было показано, что функционализированный малеимидом комплекс RAPTAXXII и некоторые другие родственные соединения с фосфиновыми лигандами, содержащими фрагменты углеводов, селективно реагируют с белковым фрагментом Cys34-Asp, который, по-видимому, служит переносчиком соединений этого типа [95]. В целом эти соединения показали более высокую активность, чем антипролиферативная активность их предшественника, RAPTA-C, по отношению к клеткам CH1 (рак яичников), SW480 (рак толстой кишки) и A549 (рак легких).

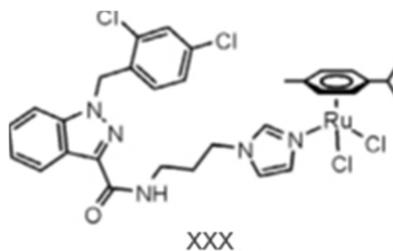
Потенциальными противоопухолевыми препаратами являются полимерные комплексы RAPTA гибридного типа, полученные путем связывания RAPTA с подходящим полимером, катализируемого ферментом фосфатацетилтрансферазой (РТА)¹⁰⁴. Комплексы с широко варьируемой цитотоксичной активностью получены путем алкилирования RAPTA люминесцентными фосфонатами – производными дипиррометена (BODIPY) под действием РТА [96], аналогичным введением в молекулу ферроценилфосфинов, модифицированных аминокислотами [97], ω -дифенилфосфино-функционализированными алкил-фенилсульфидами [98] или триарилфосфинами [99].

Комплексы типа RAPTA были модифицированы введением нафталимидной “подвеска”, способной к интеркаляции в ДНК. Эта “подвеска” может быть связана либо с ареновым лигандом с помощью алкильной цепи, либо через имидазольный линкер путем замещения лиганда РТА, ковалентно связываясь с рутением [100]. Два ряда соединений

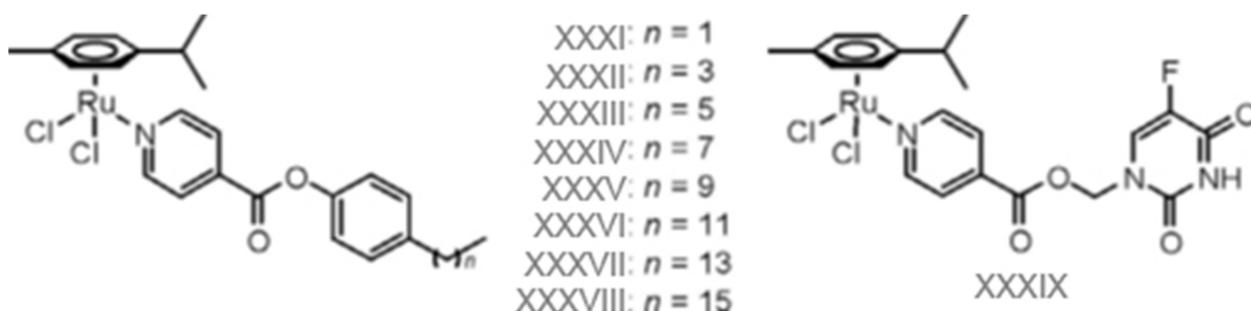
XXIII-XXV и XXVI-XXIX проявили значительную антипролиферативную активность при раке яичников клеточных линий A2780 и A2780cisR.



Для другого представителя RAPTA-C типа, соединения XXX, в котором PTA лиганд замещён на гибридный лонидамин-имидазольный лиганд была обнаружена значительная цитотоксичность по отношению к клеточным линиям глиобластомы LN18, LN229 и LNZ308 со значением IC_{50} , равным 6.4 ± 2.1 , 8.3 ± 2.4 и $5.7 \pm 0.9 \mu M$, соответственно, после 72 ч воздействия препарата. Эти показатели выше, чем в случае главных нейронных культур головного мозга ($IC_{50} = 20.2 \pm 5.1 \mu M$) [101].



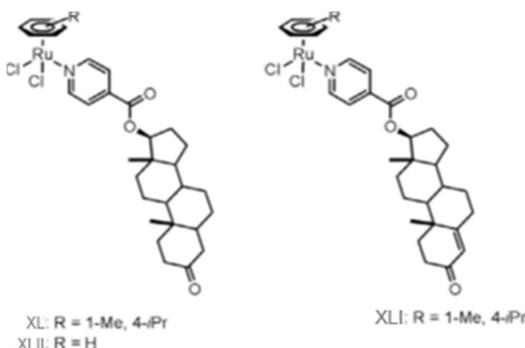
Путём расщепления хлоридных мостиков в димере $[(p\text{-cymene})RuCl_2]_2$ при действии аминов или лигандов, содержащих пиридиновый фрагмент [102-106] получена серия комплексов рутения (II) с производными аминокислот, а также с замещёнными пиридинами, в том числе 5-фторурацил-1-метил изоникотинамидом (XXXI-XXXIX).



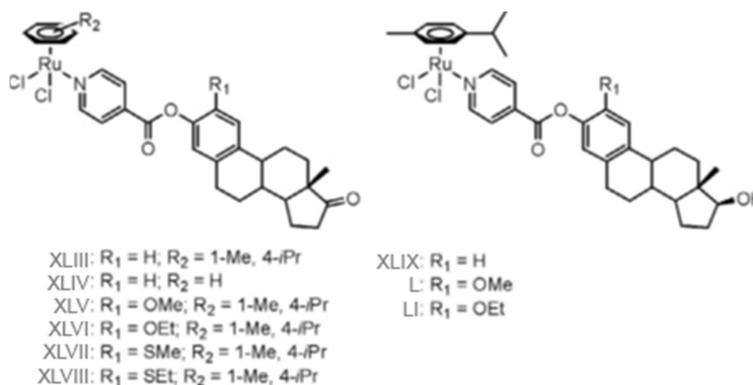
Комплекс XXXIV показал высокую антипролиферативную активность со значениями IC_{50} в микромолярном диапазоне концентраций в клеточных линиях рака яичника человека A2780 и A2780cisR. Аналогичные комплексы с азольными

гетероциклами получены также для η^6 -связанных биологически активных лигандов, таких как флавоон, хромон, бензофуран.

Еще один ряд хлоро-рутениевых ареновых комплексов **XL-XLII**, в которых в качестве N-донорных лигандов выступают эфиры 4-пиридинкарбоновой кислоты и стероидов протестировали на антипролиферативное действие в гормонозависимых клетках карциномы молочной железы и шейки матки (MCF-7 и KB-VI соответственно), а так же на гормонально независимых клетках меланомы 518A2, лейкозных клетках человека HL60 и не относящихся к карциногенезу фибробластов крайней плоти [107].



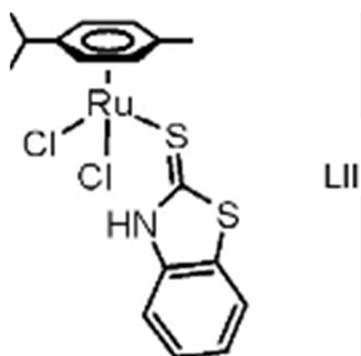
Эти комплексы не проявили сродства к рецептору эстрогена ER α , в то время как некоторое сродство к SHBG было найдено для андрогенов в случае соединений **XL** и **XLII**. В то же время, комплексы **XLIII** и **XLIV** проявили сродство к эстрону, комплексы **XLV-XLVIII** - к 2-замещенному эстрону, а комплексы **XLIX-LI** - к эстрадиолу.



Сродство к SHBG у этих комплексов, однако, было ниже, чем у стероидов, не связанных с металлом. Показано, что связывание стероидов с фрагментом арен-рутений не уменьшает, а в некоторых случаях даже несколько повышает цитотоксичность. Также сообщалось о селективности по отношению к линиям раковых клеток для соединений **XLVI**, **XLVIII** и **LI**.

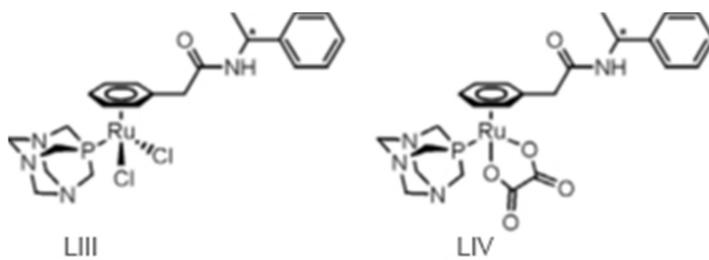
Синтезированы комплексы общей формулы [(*p*-сумене)RuCl₂(N,S-гетероцикле)], где N,S-гетероцикле – различные азот- и серосодержащие гетероциклические лиганды, связанные с атомом рутения через атом серы [108]. Наибольшую цитотоксичность в

испытаниях на линиях карциномы легких человека H460 ($IC_{50} = 2.97 \mu M$), а также на клетках HCT116 (рак толстой кишки) и HaCat (кератиноцит) проявил комплекс **LII**.



При этом была обнаружена выраженная селективность комплекса **LII** по отношению к раковым клеткам по сравнению с его активностью по отношению к нормальной клеточной линии HEL299. Несмотря на подавление роста клеток, вызванное комплексом в G1-фазе, апоптоз не наблюдался даже после обработки клеток более высокими концентрациями препарата 42.

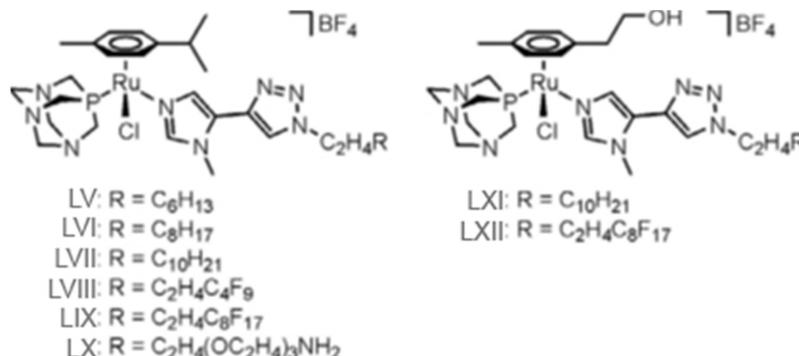
Синтезированы энантиомерно чистые производные RAPTA**LIII** и **LIV** – комплексы (R) или (S)-2-фенил-N-(1-фенилэтил)ацетамида, содержащие либо два хлоридных лиганда, либо один бидентатный оксалатный лиганд. Было исследовано антипролиферативное действие этих соединений на клеточной линии A2780 (рак яичника человека) и A2780cisR, а также на эмбриональных клетках почки человека в качестве модели клеток, не являющихся онкогенными [109]. Испытания показали, что комплексы **LIII** и **LIV** обладают большей цитотоксичностью, чем изначальный RAPTA-C и оксалат RAPTA-C. Кроме того, S-энантиомеры, в основном, являются более сильнодействующими ингибиторами пролиферации клеток, по сравнению с R-энантиомерами.



2.1.2. Комплексы рутения типа **XIV**.

Цитотоксичность обнаружена также для катионных комплексов рутения **LV-LXII** с гибридными имидазол-триазольными лигандами, содержащих гидрофобные “хвосты”, полученных методом клик-химии. Протестирована антипролиферативная активность этих комплексов на клеточных линиях A2780 (рак яичников) и A2780cisR. Соединения **LXI** и

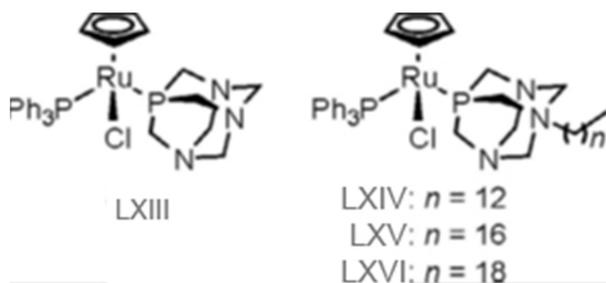
LXII тестировались также на неокоченных эндотелиальных клетках человека HSEC [110]. В целом умеренная цитотоксичность коррелирует с длиной алкильной цепи, которая определяет липофильность соединений. Авторы отмечают также селективность соединений по отношению к клеточным линиям раковых клеток.



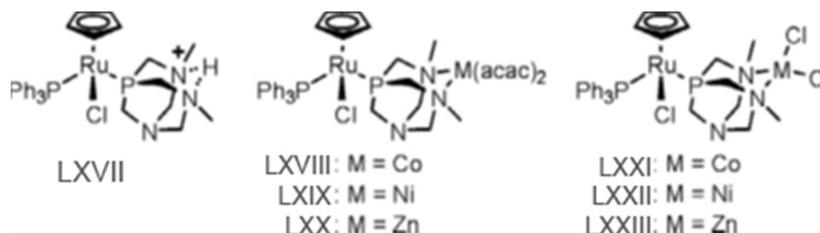
Родственный катионный комплекс $[(\eta^6\text{-benzene})\text{RuCl}(\text{letrozole})(\text{PPh}_3)]\text{BF}_4$ показал более высокую антипролиферативную активность по отношению к MCF-7 клеткам, по сравнению с летрозолом, не связанным с металлом, со значениями $\text{IC}_{50} = 36 \pm 6 \mu\text{M}$ [111]. Летрозол является препаратом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для медицинского применения. Этот препарат связывается с железным центром фермента ароматазы и дезактивирует его, блокируя доступ молекулы тестостерона к железу. Фермент катализирует превращение тестостерона в эстрадиол - эстроген, отвечающий за рост опухолей молочной железы [112].

2.1.3. Комплексы рутения типа XV.

Алкилированием РТА в циклопентадиенильном комплексе **LXIII** получены комплексы **LXIV-LXVI** и исследованы на цитотоксичность на двух клеточных линиях рака человека: SKOV3 (рак яичников) и SW480 (рак толстой кишки) [113]. Алкилированные комплексы с длинным алкильным “хвостом” показали значения $\text{IC}_{50} = 9\text{-}10 \mu\text{M}$, что гораздо эффективнее по сравнению с $>100 \mu\text{M}$ для исходного комплекса.

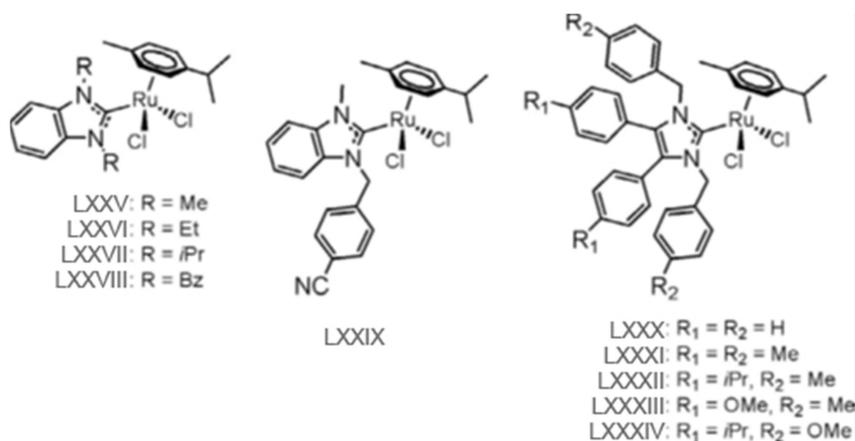


Реакцией $[\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2]$ с трифторметансульфонатом N,N' -диметил-РТА (dmPTA) в кипящем ацетоне получен комплекс **LXVII**с выходом 87 %, родственный комплексу **LXIII**[114]. Комплекс **LXVII** необходим для дальнейшего синтеза гетеробиядерных комплексов **LXVIII-LXXIII**, содержащих два атома металла в молекуле [115].



Антипролиферативная активность соединений **LXVII-LXX** изучалась на линиях раковых клеток человека HeLa (рак шейки матки), Ishikawa (рак эндометрия), SW1573 (рак легких), T-47D (рак молочной железы) и WiDr (рак толстой кишки). Все комплексы показали значения GI_{50} в диапазоне 0.8-6.5 μM . Эти данные говорят о том, что присутствие металлов первого переходного ряда в комплексе оказывает незначительное влияние на цитотоксичность.

В настоящее время в качестве потенциальных металлсодержащих противоопухолевых препаратов рассматриваются также ареновые комплексы рутения с N -гетероциклическими карбеновыми лигандами. Недавно были синтезированы ряд n -цимольных комплексов рутения с бензимидазолидином, а также имидазолидином [116, 117]. Исследовалась их антипролиферативная активность и ингибирование катепсина. Важно отметить, что антипролиферативная активность **LXXV-LXXVIII** находится в сильной зависимости от липофильности. Значения IC_{50} для двух клеточных линий рака человека MCF-7 (рак молочной железы) и HT29 (рак прямой кишки) снижаются в обеих клеточных линиях при переходе от соединения **LXXV** к соединению **LXXVIII** от $>100 \mu\text{M}$ (**LXXV**) до $2.07 \pm 0.93 \mu\text{M}$ $2.40 \pm 0.97 \mu\text{M}$ (**LXXVIII**). Кроме того, антипролиферативная активность комплексов **LXXIX-LXXXIV** на клеточных линиях Sak11 (рак почек) и MCF-7 варьирует в широком интервале IC_{50} от $>500 \mu\text{M}$ для **LXXIX** до $13 \pm 2 \mu\text{M}$ и $2.4 \pm 0.7 \mu\text{M}$ для **LXXXIV** (Sak11) и **LXXXIII** (MCF-7), соответственно.

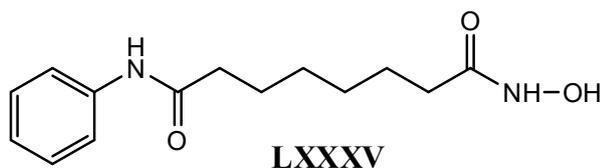


Таким образом, η^6 -ареновые и η^5 -циклопентадиенильные комплексы рутения проявляют выраженное цитотоксическое действие на клетки злокачественных опухолей, причем во многих случаях наблюдается селективность по отношению к патологическим клеткам по сравнению с нормальными. Учитывая наличие нескольких вариативных участков в комплексах рутения, можно утверждать, что дальнейшее исследование комплексов рутения и синтез новых комплексов весьма перспективно в плане разработки новых эффективных противораковых препаратов.

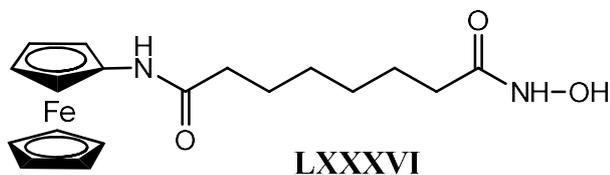
2.2. Производные ферроцена

Сведений о производных ферроцена, проявляющих противораковую активность, в литературе относительно немного, тем не менее, и здесь выявляются определенные перспективы. Так, к одному из классов противораковых препаратов относятся ингибиторы гистондеацетилазы (HDACis). Это химически разнообразные соединения, которые восстанавливают гиперацилированную структуру хроматина, что потенциально приводит к ре-экспрессии неактивных генов и/или дезактивации генов, участвующих в транскрипции. Эти процессы, в конце концов, приводят к гибели клетки, апоптозу и прерыванию клеточного цикла в раковых клетках [118, 119].

Хорошо известным ингибитором гистондеацетилазы является вориностат (*SAHA*, LXXXV), который является прототипом соединений данного класса:

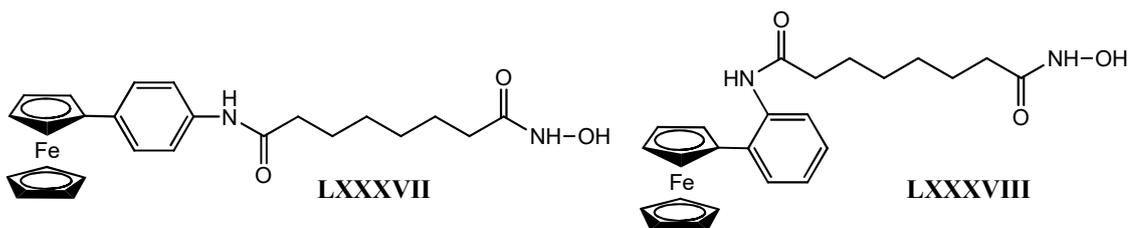


Биоизостером фенильной группы может служить ферроценил. Поэтому эффективным ингибитором гистондеацетилазы класса I оказался также ферроценильный аналог вориностата, *JANA* (Jay Amin Hydroxamic Acid, **LXXXVI**) [120]:

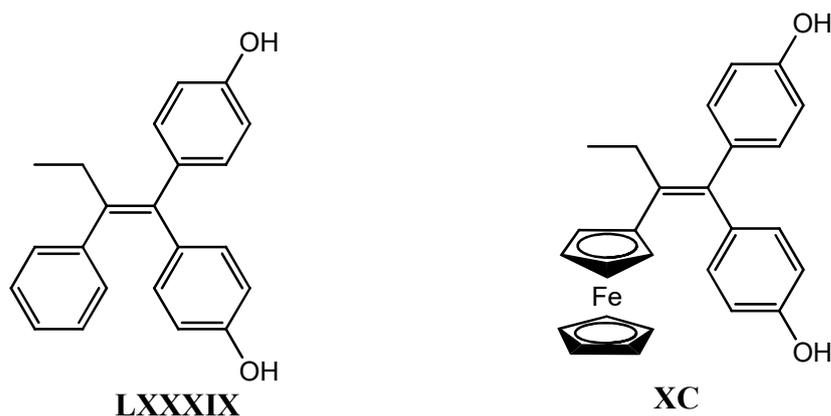


Молекулярное моделирование показало, что ферроценильная группа в **LXXXVI** выполняет ту же роль, что и фенильный фрагмент в **LXXXV** [120]. Промомирование апоптоза ингибиторами гистондеацетилазы исключают, поскольку после инкубации клеток с *JANA* как в течение короткого (5 ч), так и длительного периода (24 ч и 48 ч) не наблюдается связывание аннексина [121]. В то же время, **LXXXVI** перспективен для дальнейшего исследования активности в отношении предотвращения и/или терапии “агрессивной” формы рака груди. Биологические исследования показали, что при воздействии ингибиторов гистондеацетилазы на клетки рака груди MDA-MB231 наблюдается нарушение клеточного цикла с изменением S-фазы и задержкой G2/M-перехода, а также замедлением образования ранних продуктов воздействия активного кислорода. Это сопровождается диссипацией митохондриального мембранного потенциала (MMP) и ингибированием аутофагии [121].

Высокую цитотоксичность проявили также производные *JANA* - соединения **LXXXVII** и **LXXXVIII**:



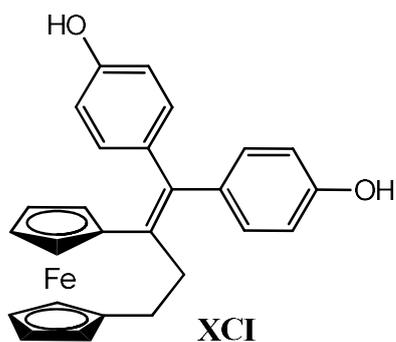
Другое направление в использовании ферроценильных производных – модификация тамоксифенов [122]. Так, хорошо известна противораковая активность родоначального соединения, собственно тамоксифена (**LXXXIX**). Это соединение является эстрогеном и промотирует пролиферацию гормон-зависимых клеток рака груди MCF-7.



В тоже время, соединение **XC** с ферроценильной группой вызывает мощный антипролиферативный эффект как на MCF-7, так и MDA-MB-231 гормон-зависимых клетках рака груди [123]. Таким образом, хотя органические полифенолы не оказывают действия на терапевтическом уровне, их модификация ферроценильной группой очень сильно улучшает их антипролиферативные свойства *in vitro*. Аналогичная активность обнаружена и для других производных ферроцена – ферроценильных аналогов тамоксифена **LXXXIX** [124] и вориностата **LXXXV** [120].

Следует подчеркнуть, что одного только присутствия ферроценильной группы недостаточно для того, чтобы генерировать цитотоксические соединения [125]. Например, для молекул, созданных путем введения ферроценильной группы в 17 β -положение природного гормона эстрадиола, был обнаружен пролиферативный эффект на клетках, положительных к эстрогенному рецептору (estrogenreceptor, ER) [126]. Важны как положение, так и структурные особенности введенной ферроценильной группы, и, по-видимому, решающим в сильном цитотоксическом эффекте является следующий мотив связывания: [ферроценил]-[сопряженный спейсер]-[*n*-фенол]. Изменение положения как OH, так и ферроценильной группы приводит к ослаблению цитотоксического эффекта [127-131].

Пожалуй, основной прогресс в изучении антипролиферативных металлоорганических соединений со значением IC₅₀ на ER-клетках в несколько раз меньшим, чем соединение-лидер **XC** (ферроцифенол), представляет собой соединение **XCI**:



Это соединение проявляет комбинированное эстрогенное и цитотоксическое действие на клетки ER⁺. Это позволяет предполагать, что соединение **XI** должно быть более эффективным по отношению к гормон-резистентным видам опухолей. Однако для того, чтобы создать соединение, активное против клеток обоих типов, следует удалить эстрогенный эффект путем замещения одной из гидроксильных групп на боковую цепь – O(CH₂)_xN(CH₂)₂ (x = 3-5), что было показано на серии гидроксифероцифенов [132].

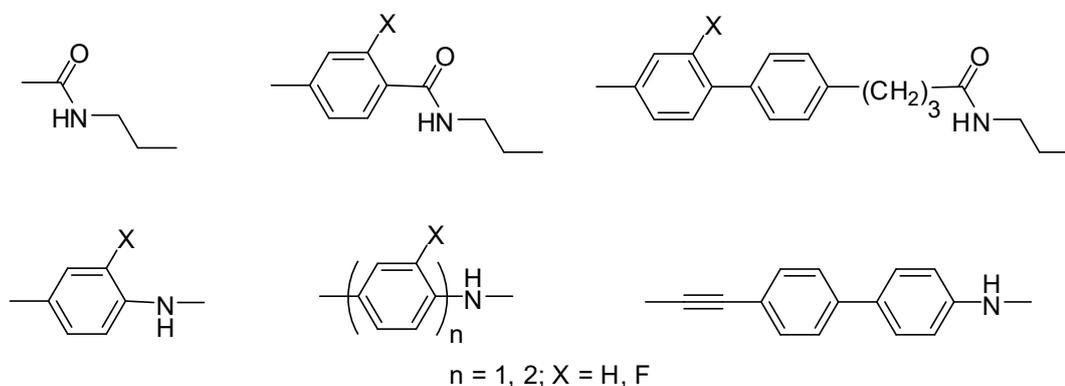
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящая работа посвящена конструированию и разработке эффективных методов синтеза производных ферроцена, содержащих стержнеобразный фрагмент и терминальную функциональную группу. Помимо собственно разработки синтетических подходов к таким производным ферроцена и исследования их строения, в настоящей работе рассмотрен один из аспектов их использования, а именно, их применение в качестве лигандов для получения комплексов рутения. Известно, что η^6 -ареновые комплексы рутения проявляют выраженную антипролиферативную (противораковую) активность (см. литературный обзор). Создание η^6 -ареновых комплексов рутения с ферроценосодержащими лигандами позволяет модулировать эту активность и дополняет свойства рутения легко осуществимыми обратимыми окислительно-восстановительными превращениями атома железа в ферроценильной группе.

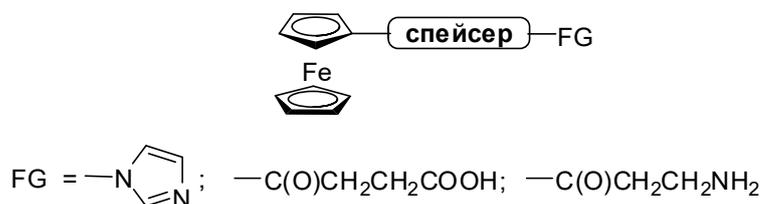
Окислительно-восстановительные превращения ферроценильной группы могут сыграть роль в регуляции окислительно-восстановительных превращений в живой клетке, и ферроценильные комплексы рутения с большой вероятностью окажутся эффективными антиоксидантами. Поэтому в настоящей работе исследовано также электрохимическое поведение ферроценильных лигандов и их комплексов с рутением.

Основной задачей настоящей работы был синтез ферроценильных лигандов с заданной стержнеобразной структурой и терминальной функциональной группой. При этом необходимо было выявить влияние природы стержнеобразных фрагментов на биологическую активность, для чего потребовался синтез структурно различных лигандов. По сути, целью работы было создание матрицы соединений с переменным стержнеобразным участком и концевой группой.

В качестве стержнеобразных спейсеров в работе использованы следующие структурные фрагменты:



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

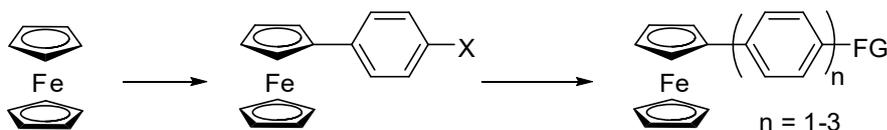


Выбор имидазольного фрагмента продиктован аналогией с известными имидазольными комплексами рутения (см. литературный обзор), которые хорошо охарактеризованы на данный момент. Выбор двух других концевых функциональных групп обусловлен легкостью введения в молекулу остатков янтарной кислоты и β -аланина.

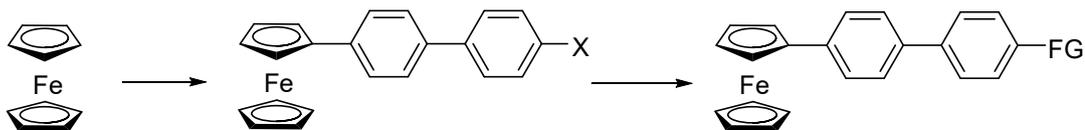
Поскольку пути синтеза целевых соединений многостадийны, на каждой из стадий важно было добиться максимально возможного выхода и воспроизводимости. При этом пришлось не только разработать новые синтетические подходы, но и существенно модифицировать известные. Все это потребовало больших затрат времени и труда.

В синтезах, спланированных в настоящей работе, концевая функциональная группа вводилась на завершающих стадиях синтеза. Для создания стержнеобразной структуры использованы три тактических подхода.

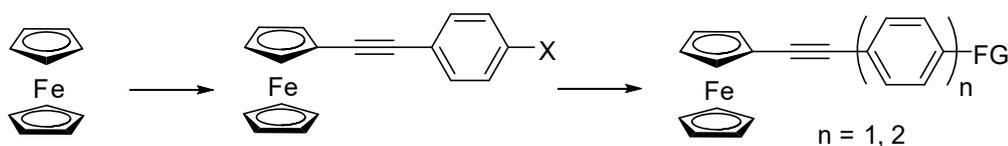
Подход 1. Создание связи ферроценил-арил с последующим удлинением стержнеобразного участка молекулы за счет дополнительных фениленовых звеньев:



Подход 2. Создание связи ферроценил-бифенил с последующей модификацией концевой группы:



Подход 3. Создание связи ферроценил-этинил с последующим построением бифенильной системы:



Были исследованы также соединения, в которых функциональная группа FG непосредственно связана с ферроценилом.

Связь ферроценил-арил создавалась двумя методами: 1) палладий-катализируемым кросс-сочетанием; 2) путем радикального арилирования ферроцена. Для образования связи ферроценил-этинил была использована недавно обнаруженная нами реакция прямого алкинирования ферроцена терминальными алкинами [133]. В подходах 1 и 3 удлинение стержнеобразного участка проводилось с помощью палладий-катализируемого кросс-сочетания.

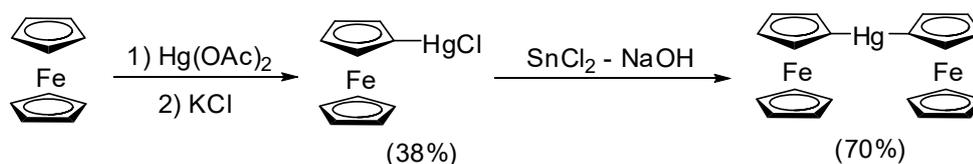
Заключительная стадия синтеза комплексов рутения(II) проводилась путем расщепления димерной структуры комплексов $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}_2]_2$ под действием ферроценосодержащих N- и O-донорных лигандов.

Таким образом, для реализации упомянутых выше синтетических подходов предстояло, прежде всего, выбрать наилучшие методы создания связей ферроценил-арил и ферроценил-этинил. Поскольку введение и модификация функциональных групп во всех случаях проводились сходными методами, дальнейшее изложение построено по типу подходов, использованных для построения стержнеобразного участка молекул ферроценильных лигандов.

1. Создание связи ферроценил-арил арилированием ферроцена солями арилдазония

Известные на сегодняшний день методы создания связи ферроценил-арил - это арилирование ферроцена солями диазония и кросс-сочетание ферроценильных производных бора и ртути с арилгалогенидами (см. литературный обзор). При выборе оптимального подхода к синтезу мы руководствовались следующими соображениями.

У кросс-сочетания диферроценилртути есть существенные недостатки, связанные с синтезом самой диферроценилртути. Это соединение получается из ферроцена с суммарным выходом не более 30% [134, 135]:



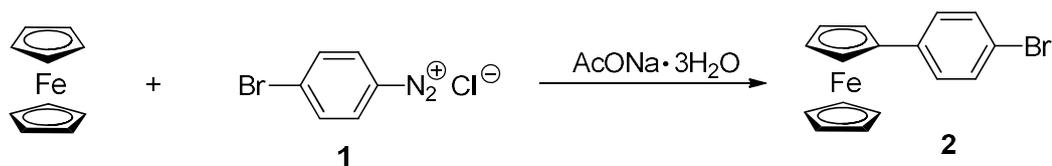
Меркурирование ферроцена сопровождается образованием большого количества ртутьсодержащих отходов (продуктов полимеркурирования), а выделение целевого вещества достаточно трудоемко. На второй стадии 65% массы ферроценилмеркурхлорида, опять-таки, превращается в ртутьсодержащие отходы. Кроме того, на стадии кросс-сочетания отходы содержащие ртуть, также составляют значительную долю - около 45% массы взятой диферроценилртути. Перечисленные факторы делали данный подход неприемлемым для наших целей.

Альтернативу для проведения синтезов представляли собой арилирование ферроцена солями арилдиазония и кросс-сочетание ферроценильных производных бора.

Выход в реакции арилирования обычно невысок, однако продукт при этом получается в одну стадию. Для проведения кросс-сочетания требуется предварительный синтез борорганического соединения. Поэтому в тех случаях, когда соответствующий ароматический амин (необходимый для получения соли диазония) доступен, наиболее рационально использовать реакцию арилирования ферроцена.

Несмотря на то, что реакция арилирования ферроцена известна давно, на основании литературных данных нельзя было сделать выбор оптимальных условий ее проведения. Так, отсутствуют исследования, в которых одна и та же реакция проводилась в сходных условиях, но в разных растворителях. Кроме того, в описанных в литературе методиках используется разное соотношение ферроцена и соли диазония (от 1:1 до 1:3). Выходы продуктов моноарилрования ферроцена, приведенные в литературе, значительно колеблются.

В настоящей работе варьировались условия проведения реакции (растворитель, температура, соотношение реагентов) на примере реакции ферроцена с хлоридом 4-бромфенилдиазония. Во всех случаях в реакционную смесь добавляли ацетат натрия для связывания выделяющейся сильной кислоты (HCl). Результаты экспериментов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Арилирование ферроцена солью 4-бромфенилдиазония.

Соотношение ферроцен : 1	Растворитель	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

Как следует из таблицы 1, оптимальными (в плане выхода продукта) являются следующие условия:

растворитель: смесь уксусной кислоты и 1,2-дихлорэтана;

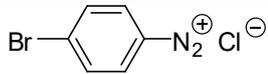
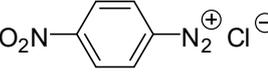
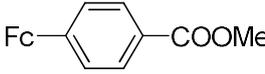
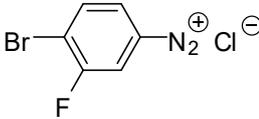
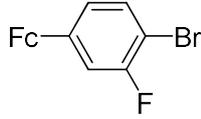
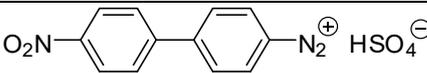
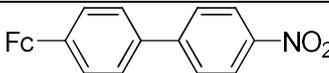
температура: 5°C;

соотношение реагентов: 1:1.

Выбор уксусной кислоты в качестве растворителя для проведения данной реакции согласуется с тем фактом, что именно в уксусной кислоте соль ферроцена наиболее устойчива. Так, использование эфира в качестве растворителя, как это описано в литературе, вряд ли оправдано. Хорошо известно, что радикальные частицы очень легко отщепляют атом водорода из α -положения простого эфира ввиду устойчивости соответствующего α -эфирного радикала.

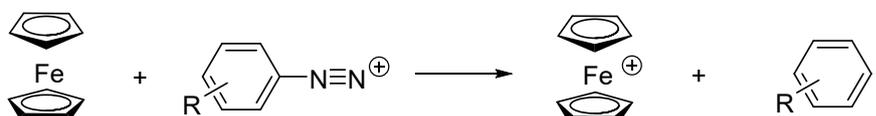
В таблице 2 перечислены арильные производные ферроцена, синтезированные в настоящей работе в найденных оптимальных условиях.

Таблица 2. Синтез арильных производных арилированием ферроцена солями арилдиазония.

Соль диазония	Продукт		Выход, считая на ферроцен, %
	Номер	Формула*	
	2		34
	3		44
	4		31
	5		34
	6		32

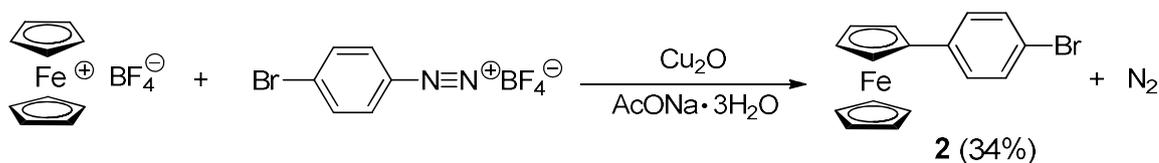
* Fc -ферроценил

Во всех исследованных случаях первой стадией реакции является восстановление соли диазония и, соответственно, окисление ферроцена:



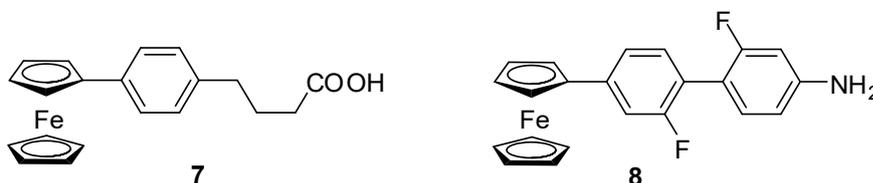
Дальнейшие превращения происходят за счет атаки арильных радикалов по катиону ферроцена. Поэтому логично было исследовать другую возможность проведения реакции, а именно, исходить из заранее приготовленной соли ферроцена. В этом случае необходимо было присутствие в реакционной смеси дополнительного восстановителя.

Для проверки такой возможности мы исследовали взаимодействие тетрафторбората ферроцена с тетрафторборатом арилдиазония. В качестве восстановителя использована закись меди. Нами найдено, что при смешении растворов солей ферроцена и арилдиазония никакой реакции не происходит. Однако при добавлении закиси меди наблюдалось выделение азота, а из раствора был выделен продукт арилирования ферроцена.



Выход продукта арилирования в этом случае такой же, как и в реакции ферроцена с соответствующей солью диазония. Однако данный вариант проведения синтеза требует предварительного приготовления тетрафтороборатов ферроцена и арилдиазония. Поэтому в настоящей работе в качестве синтетического метода использовано все же действие водного раствора соли диазония на ферроцен.

В случае таких соединений, как, например, **7**, использование данного метода нерационально, поскольку 4-аминофенилмасляная кислота труднодоступна, а реакция арилирования сопровождается значительными потерями реагентов.

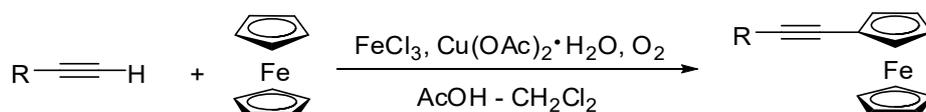


Здесь гораздо лучше использовать кросс-сочетание ферроценилборной кислоты. Аналогично, синтез такого соединения, как **8**, рационально проводить в две стадии: вначале арилированием получить моноарилферроцен, а затем с помощью кросс-сочетания создать бифенильный фрагмент. Эти подходы изложены ниже (см. раздел 3).

Важно отметить, что с увеличением числа фениленовых групп в молекуле, то есть при переходе от моно-фенильных производных к производным бифенила и тем более – терфенила - резко падает растворимость соединений. Это обстоятельство значительно осложняет выделение целевых соединений.

2. Синтез ферроценильных производных ацетилена

Для синтеза целевых соединений, содержащих ацетиленовый фрагмент, в настоящей работе использована обнаруженная нами ранее [133] реакция прямого алкинилирования ферроцена.

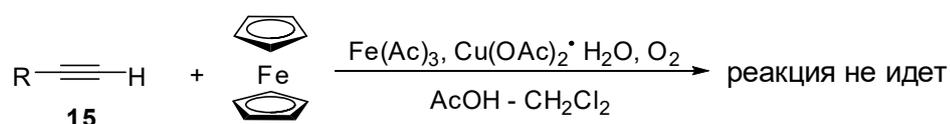


R = Ph (**10**) (28%), 4-Br-C₆H₄ (**11**) (32%), Me₃Si (**12**) (45%), HOCH₂ (**13**) (35%), Me₂(HO)C (**14**) (37%)

Эта реакция происходит только в присутствии кислорода воздуха. В среде аргона получают следовые количества продукта алкинилирования ферроцена [133].

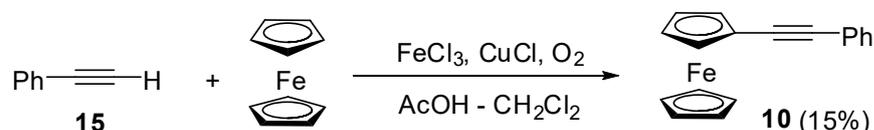
Однако невысокие выходы продуктов не позволяли использовать эту реакцию для решения задач, поставленных в настоящей работе. Для оптимизации выхода мы изучили влияние различных факторов на протекание данного процесса. Эти эксперименты проведены на примере реакции ферроцена с фенилацетиленом (15).

Прежде всего, нами установлено, что в реакции алкинилирования ферроцена важную роль играет присутствие хлорид-ионов. Так, если хлорид железа(III) заменить соответствующим ацетатом, то продукт алкинилирования не образуется даже в следовых количествах:

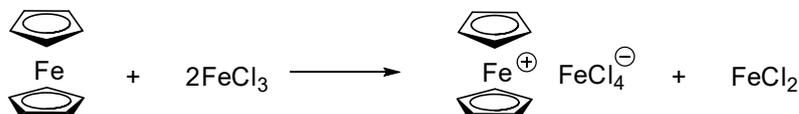


Важность присутствия хлорид-ионов для протекания реакции алкинилирования подтверждают и другие эксперименты (см. ниже).

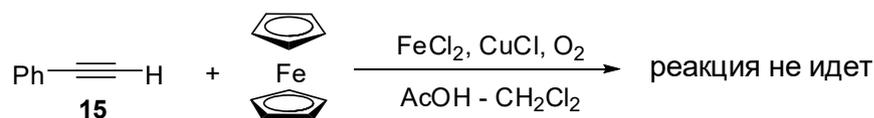
Ацетат меди(II) в этой реакции можно заменить хлоридом меди(I). Правда, при этом выход продукта снижается вдвое:



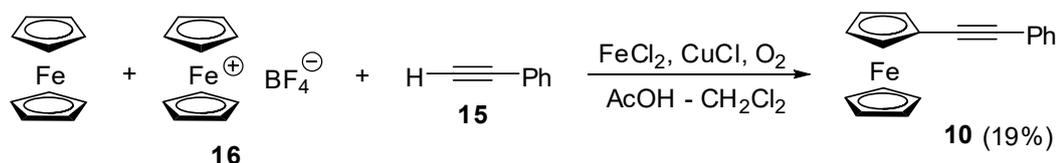
Хорошо известно, что при действии хлорида железа(III) ферроцен практически мгновенно окисляется с образованием соли ферроценя [136]. При этом образуется хлорид железа(II).



В реакции алкинилирования используется небольшое (по сравнению с ферроценом) количество хлорида железа(III). Поэтому в реакционной смеси одновременно присутствует как соль ферроценя, так и ферроцен. Мы нашли, что при замене FeCl_3 на FeCl_2 в реакции алкинилирования, то есть в отсутствие соли ферроценя, продукт алкинилирования не образуется:



В то же время, если в реакционную смесь добавить соль ферроцена, то продукт алкинирования получается:



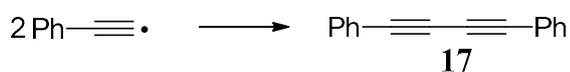
В этой связи логичен вопрос: что же именно приводит к продукту замещения: ферроцен или соль ферроцена?

Условия проведения реакции алкинирования (терминальный алкин в присутствии окислителей – FeCl_3 и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$), в принципе, допускают радикальный процесс. Поэтому первоначально предполагалось, что реакция алкинирования идет за счет атаки ацетиленидных радикалов по катиону ферроцена [133]. Однако результаты, полученные нами к настоящему моменту, не согласуются с такой интерпретацией.

Если исходить из радикального механизма реакции алкинирования, то ее следует сравнивать с реакцией арилирования ферроцена. Последняя реакция идет путем атаки арильных радикалов по катиону ферроцена, причем продукт замещения за счет выброса протона сразу получается в восстановленной форме, а не в виде соли ферроцена. Как мы показали (см. выше), в реакцию арилирования эффективно вступает тетрафтороборат ферроцена в отсутствие ферроцена, если радикалы генерировать из соли арилдиазония независимым путем (действием закиси меди).

Напротив, в условиях реакции алкинирования, как мы нашли, тетрафтороборат ферроцена в отсутствие ферроцена не образует продукта замещения даже в следовых количествах. Отсюда следует, что алкинирование ферроцена происходит по механизму, отличному от механизма радикального арилирования.

Радикальный механизм реакции алкинирования предполагает образование алкинильных радикалов, которые, помимо атаки ферроцена, должны рекомбинировать, давая продукт димеризации алкина – алкадиин, в частности, **17**:



Действительно, в реакции (1), наряду с продуктом алкинилирования ферроцена всегда получается также продукт димеризации ацетилена **17**. Однако если смешать все компоненты, участвующие в реакции: **15**, FeCl_3 , FeCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ - но не добавить ферроцен, то продукт димеризации ацетилена **17** получается лишь в следовых количествах (рис. 1, кривая 3).

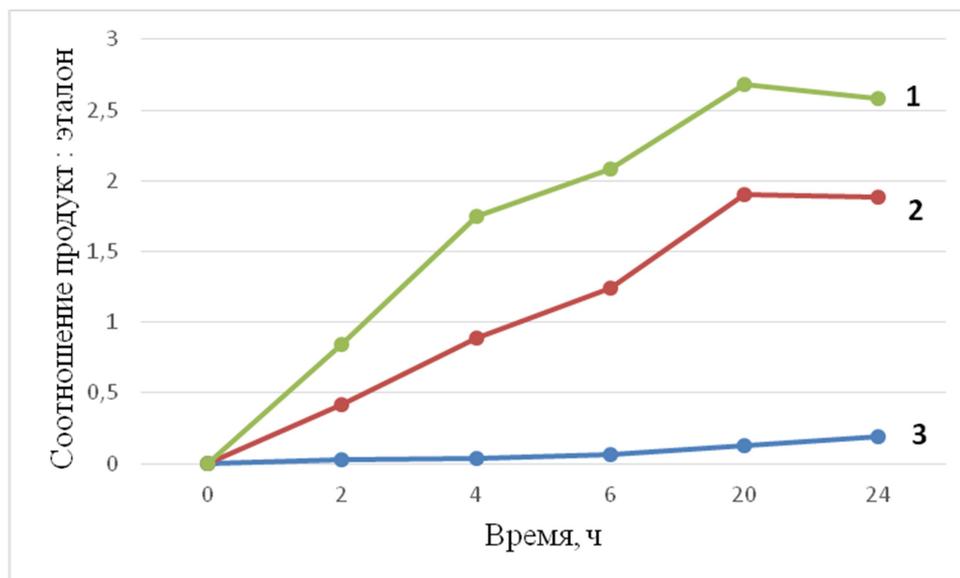


Рисунок 1. Зависимость выхода продуктов реакции от времени²: 1) выход продукта алкинилирования ферроцена; 2) выход продукта димеризации фенилацетилена в реакции алкинилирования ферроцена; 3) выход продукта димеризации фенилацетилена в отсутствие ферроцена.

Добавление в реакционную смесь ферроцена не может вызвать радикальный процесс (известно [137], что ферроцен является ловушкой радикалов). Поэтому появление продукта димеризации фенилацетилена в тех же условиях после добавления ферроцена (кривая 2 на рис. 1) не согласуется с радикальным механизмом реакции. В то же время, как было сказано выше, в отсутствие соли ферроцена реакция не идет, то есть для прохождения алкинирования необходимо присутствие в реакционной среде как ферроцена, так и соли ферроцена.

Как видно из рисунка 1, в ходе реакции нарастание концентрации продукта алкинилирования ферроцена и продукта димеризации ацетилена (кривые 1 и 2) происходит симбатно. Этот факт позволяет утверждать, 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

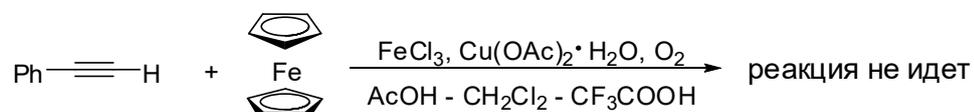
² Результаты получены мониторингом реакции с помощью ВЭЖХ, эталон - нафталин.

группы. В условиях обсуждаемой реакции такая комбинация структурных фрагментов может быть реализована в производном трехвалентной меди, например, **18** или **19**:

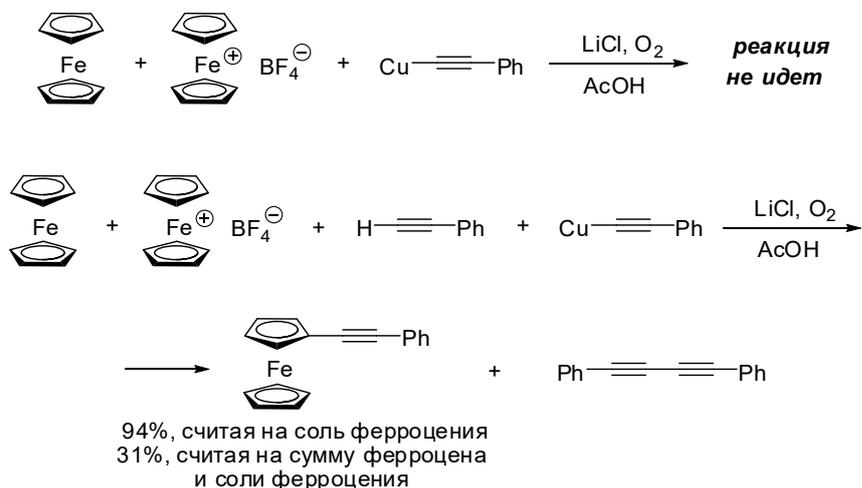


Мы отдаем предпочтение структуре **19**, поскольку подобные комплексы хлорида меди(I) известны. Так, например, получен и структурно охарактеризован комплекс хлорида меди(I) с бис-*трет.*-бутилэтиленидом титаноцена[138], имеющий аналогичное строение.

Логично было предполагать, что ацетиленидный комплекс типа **19** образуется в реакции из фенилацетиленид меди(I). Это предположение согласуется с тем, что в присутствии сильной кислоты алкинирование ферроцена не происходит, поскольку сильная кислота препятствует образованию фенилацетиленид меди:



Поэтому мы добавили заранее приготовленный фенилацетиленид меди к смеси ферроцена и тетрафторбората ферроцена в присутствии хлорида лития (поскольку, как мы установили, в отсутствие хлорид-ионов реакция не идет). Однако продукт алкинирования при этом также получен не был. Для того, чтобы алкинирование происходило, необходимо присутствие в смеси свободного фенилацетилена:



Отсюда следует, что, помимо фенилацетиленда меди, важную роль в реакции алкинилирования играет и сам фенилацетилен.

Таким образом, для прохождения реакции алкинилирования необходимо одновременное присутствие как ферроцена, так и его окисленной формы – соли ферроцена.

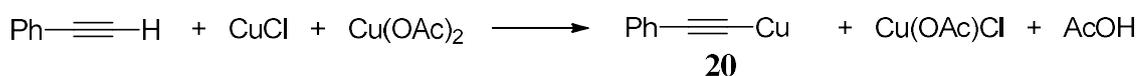
Таким образом:

- 1) Продукт алкинилирования образуется только в присутствии воздуха.
- 2) Для образования продукта обязательно присутствие соли меди.
- 3) Обязательным является присутствие хлорида металла.
- 4) Продукт алкинилирования образуется только тогда, когда в реакционной смеси одновременно присутствуют как ферроцен, так и соль ферроцена.
- 5) При добавлении сильной трифторуксусной кислоты реакция не идет.

Роль хлорид-иона в реакции алкинилирования ферроцена не может быть связана только с образованием хлорида меди(I), поскольку CuCl сам по себе эту реакцию не вызывает.

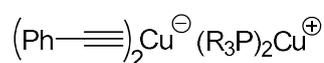
Хорошо известно, что галогениды меди(I) образует комплексы с ацетиленами и ацетилендами меди(I) различного состава [139]. Для некоторых подобных комплексов выполнено рентгеноструктурное исследование, например для комплекса хлорида меди(I) с *трет.*-бутилцетиленидом титана [138] и комплекса бромида меди(I) с ферроценилацетиленидом титана [140]. Известны также структурно охарактеризованные π -комплексы ацетиленов меди с алкинами [141-145].

Мы предполагаем, что в ходе реакции алкинилирования вначале образуется ацетиленид меди **20**:



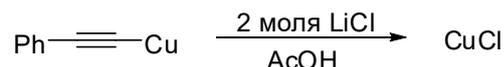
Это положение согласуется с тем, что в присутствии сильной кислоты (трифторуксусной) реакция алкинилирования ферроцена не идет.

Известно, что фенилацетиленид меди (**20**) имеет полимерное строение [146]. Этот ацетиленид образует комплексы с третичными фосфинами состава 1:1, которые являются тетрамерами $(\text{PhC}\equiv\text{CCuPR}_3)_4$ и представляют собой, по сути, *бис*(фенилацетиленидо)купраты с противоионами $(\text{R}_3\text{P})_2\text{Cu}^+$:



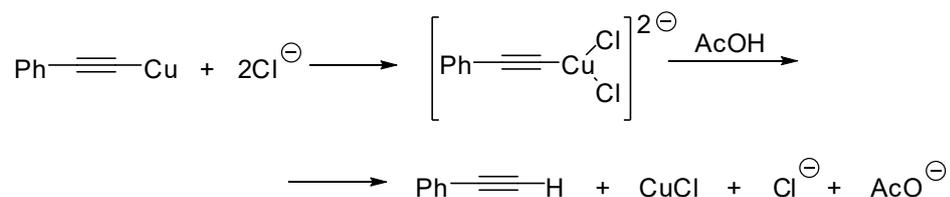
При этом ацетиленидные лиганды дополнительно связаны с катионами *бис*(фосфино)меди либо по π -типу, либо образуют трехцентровую двухэлектронную связь [147, 148].

Нами найдено, что фенилацетиленид меди не изменяется при действии уксусной кислоты и может быть выделен в неизменном количестве. Однако при добавлении хлорида лития к суспензии фенилацетиленида меди в уксусной кислоте ацетиленид меди превращается в хлорид меди(I), причем для такого превращения требуется 2 моля LiCl на 1 моль фенилацетиленида:

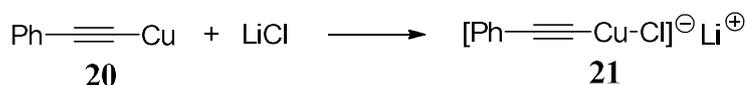


Известно, что соединения одновалентной меди образуют различные анионные комплексы с галогенид-ионами: $[\text{R}-\text{CuX}]^-$, $[\text{RCuX}_2]^{2-}$, $[\text{RCuX}_3]^{3-}$ [149].

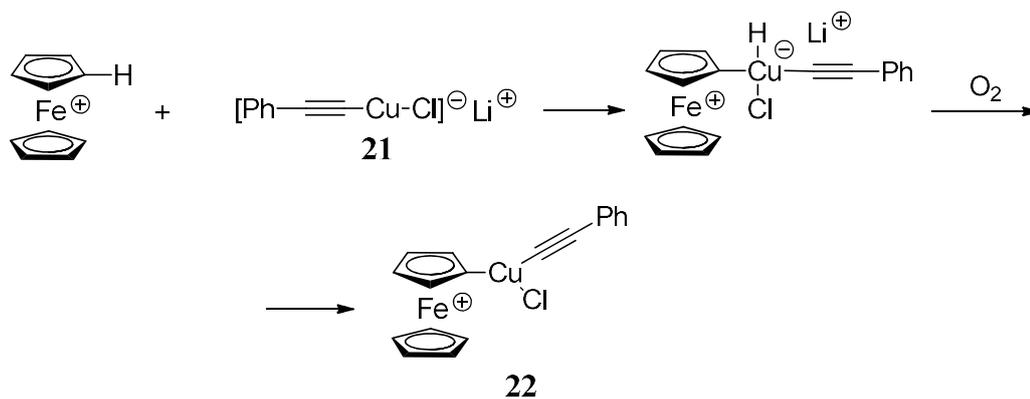
Поэтому мы предполагаем, что при действии хлорид-ионов на фенилацетиленид меди происходит разрушение полимерной структуры фенилацетиленида меди за счет комплексообразования с хлорид-ионом и последующее расщепление связи C-Cu при действии уксусной кислоты на образующийся анионный комплекс меди:



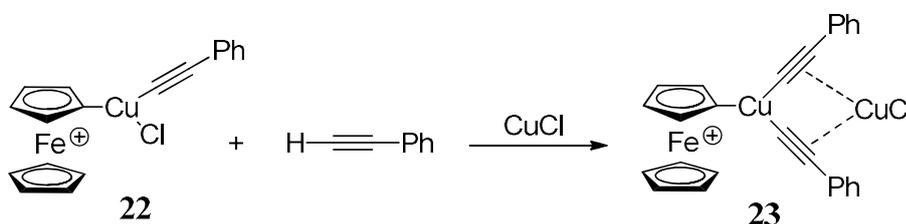
По-видимому, в ходе реакции алкинилирования ферроцена также промежуточно образуется какой-то анионный комплекс, концентрация которого в реакционной смеси очень мала, что и обуславливает длительное протекание реакции. Конечно, о строении этого анионного комплекса можно говорить только очень предположительно, поэтому его изображение в виде формулы **21** следует рассматривать как условность:



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

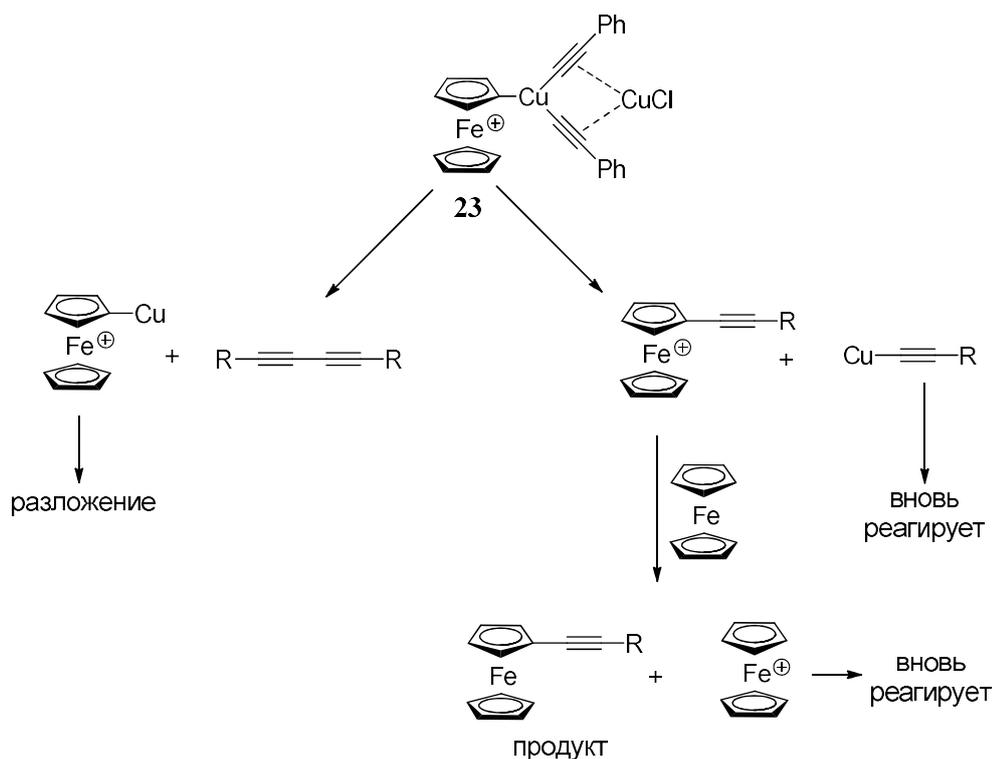


Дальнейшая реакция соединения **22** с фенилацетиленом приводит к бис-фенилацетилениду **23**, стабилизированному комплексообразованием с хлоридом меди.



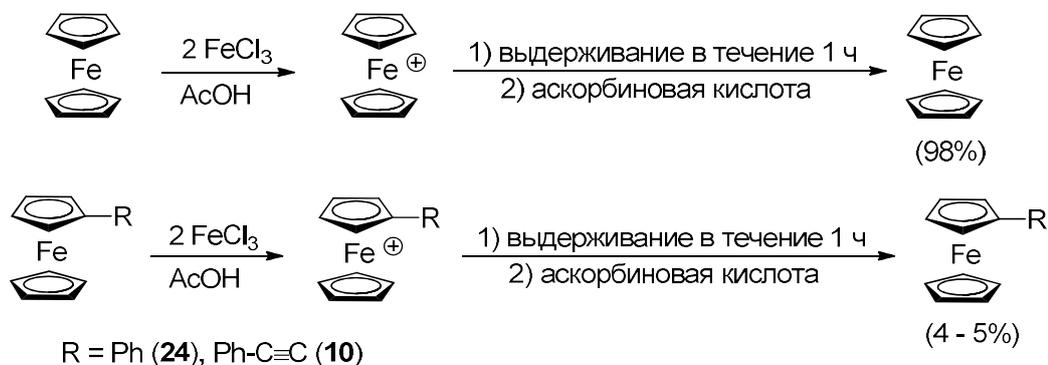
Включение этой стадии в механизм реакции основано на том факте, что в отсутствие фенилацетилена реакция с фенилацетиленидом меди не идет, а также ингибирующее влияние на реакцию добавок трифторуксусной кислоты (см. выше).

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



Приведенная схема объясняет образование как продукта алкинирования ферроцена, так и продукта димеризации терминального ацетилена через один и тот же интермедиат. При этом продукта алкинирования должно получаться больше, чем продукта димеризации фенилацетилена, что и наблюдается в действительности (см. рис. 1, стр. 12). В предложенном механизме постулируется промежуточное образование σ -металлоорганического комплекса трехвалентной меди на том основании, что в настоящее время известны σ -металлоорганические производные трехвалентной меди, например [150]. 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 алкинирования в случае производных ферроцена. Такие соединения, как этилферроцен, фенилферроцен и ацетилферроцен не образуют продуктов алкинирования в тех условиях, в которых реагирует ферроцен. Этот факт можно объяснить крайне низкой устойчивостью замещенных солей ферроцена. Так, мы показали, что, в отличие от ферроцена, фенилферроцен и 2-фенилэтинилферроцен практически полностью разрушаются при действии хлорида железа(III).



Стадию затухания реакции (рис. 1, стр. 12) можно объяснить окислением продукта алкинирования под действием кислорода воздуха с последующим разложением соответствующей соли ферроцена.

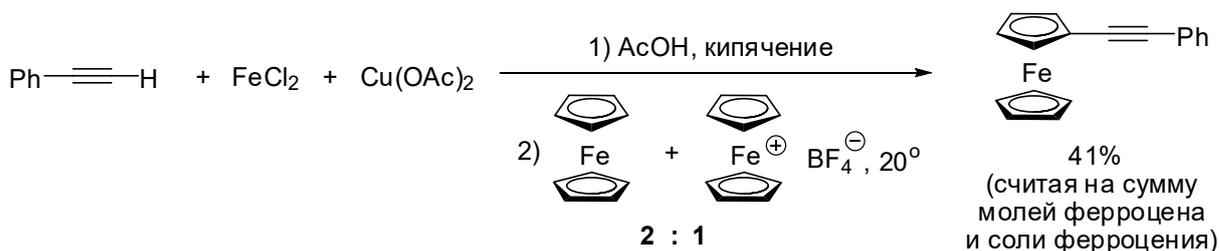
В предложенном нами механизме реакции алкинирования ферроцена ключевую роль играет именно катион ферроцена. Ферроцен же играет роль восстановителя по отношению к катиону замещенного ферроцена. Предложить другой восстановитель в данном случае вряд ли удастся.

Основываясь на этом механизме реакции алкинирования, 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 (см. выше). Поэтому мы генерировали CuCl *insitu*, а именно, взаимодействием ацетата меди(II) с FeCl_2^3 :

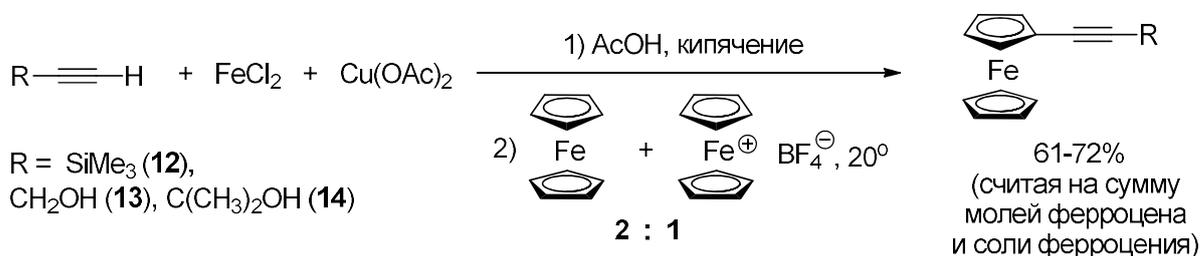


При этом мы полагали, что в результате данной реакции хлорид меди(I) будет получаться в более реакционноспособной форме за счет его высокой дисперсности. Действительно, при этом выход продукта алкинилирования оказался больше, чем в реакции с хлоридом железа(III):



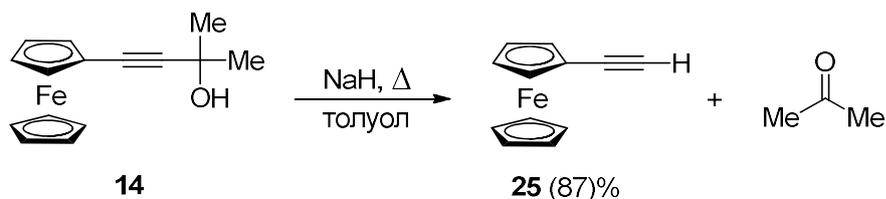
Если в этом случае расчет провести на введенную в реакцию соль ферроцена, то выход продукта значительно превысит 100%. Это свидетельствует в пользу предложенного механизма, поскольку говорит о том, что соль ферроцена регенерируется в процессе реакции. Таким образом, нами найдены условия, позволяющие провести реакцию алкинилирования с более высоким выходом по сравнению с ранее полученным и сделать данную реакцию препаративным методом.

Особенно возрастает выход в случае пропаргиловых спиртов и триметилсилилацетиленов, что может быть связано с большей растворимостью соответствующих ацетиленидов меди:



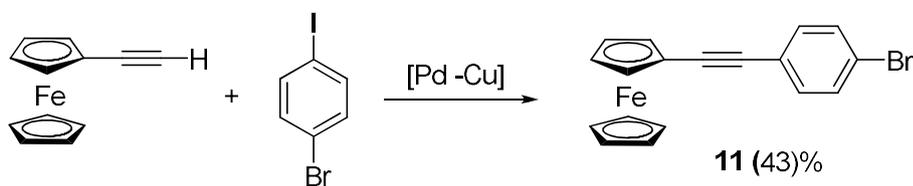
Нами найдено, что 4-ферроценил-2-метилбутин-3-ол-1 (**14**), получаемый в реакции алкинилирования ферроцена, легко может быть превращен с высоким выходом в ферроценилацетилен действием каталитического количества гидроксида натрия (ретро-реакция Фаворского):

³ Такая реакция идет, как это показано нами в отдельном опыте.



Ферроценилацетилен является важным промежуточным соединением, который используется для синтеза различных производных ферроцена, содержащих ацетиленовый фрагмент [151-154]. Поэтому найденная нами последовательность реакций: алкинирование ферроцена последующей ретро-реакцией Фаворского – безусловно, является ценным синтетическим методом.

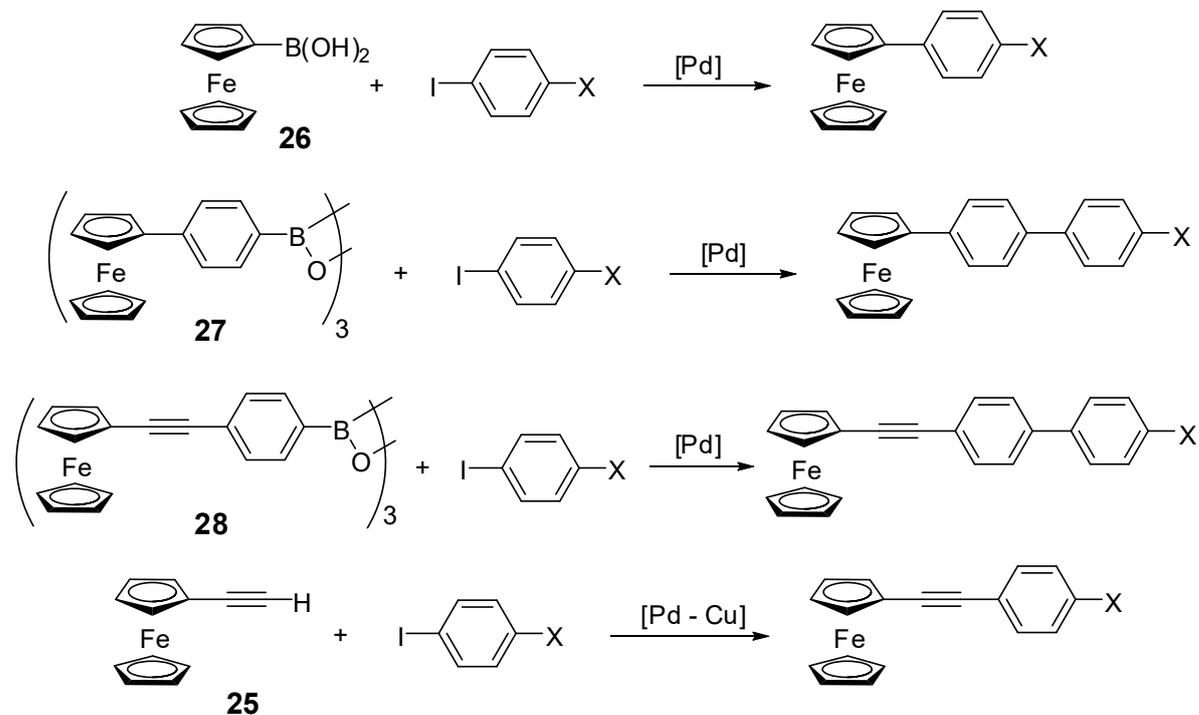
Так, например, 1-(4-бромфенил)-2-ферроценилацетилен, необходимый для синтеза более сложных производных ферроценилацетилена, помимо реакции алкинирования ферроцена, получен нами также реакцией Соногашира, исходя из ферроценилацетилена.



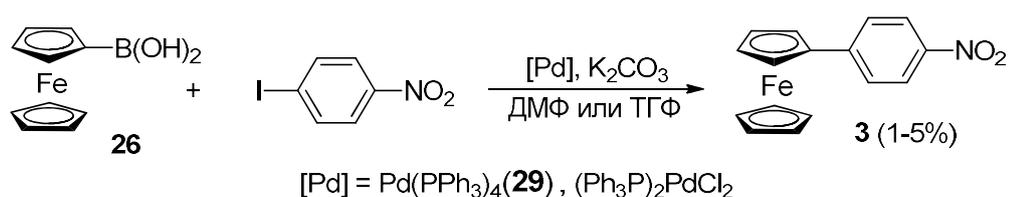
Это делает данную реакцию препаративным методом синтеза производных ферроценилацетилена, труднодоступных другими путями.

3. Синтез арильных производных ферrocена кросс-сочетанием ферроцилильных производных бора

В настоящей работе опробованы четыре подхода к синтезу целевых соединений на основе реакций кросс-сочетания, представленные на следующей схеме.



Для выбора условий проведения кросс-сочетания с ферроцилильной борной кислотой (26) нами было изучено взаимодействие 26 с пара-нитроидбензолом как наиболее реакционноспособным субстратом. Мы нашли, что при использовании в качестве катализаторов таких комплексов палладия, как *тетраakis*-(трифенилфосфин)палладий (29) и *бис*(трифенилфосфин)палладий-дихлорид, продукты сочетания получаются в следовых количествах, независимо от того, в каком растворителе при какой температуре проводится реакция.



Из литературы известно, что подобные процессы могут быть проведены при использовании достаточно сложного катализатора – [1,1'-*бис*(дифенилфосфино)-

ферроцен]палладий-дихлорида [155-157]. Однако и в этих случаях выходы продуктов кросс-сочетания не превышают 35%, что не могло нас удовлетворить.

В этой связи мы измерили спектры ЯМР ^1H ферроценилборной кислоты фирмы *Aldrich* и препарата, синтезированного нами по описанной методике [158]. Оказалось, что оба препарата представляют собой смесь двух соединений: 2,4,6-триферроценилбороксина (**30**), спектр которого известен [159] и какого-то другого монозамещенного производного ферроцена (рис.2).

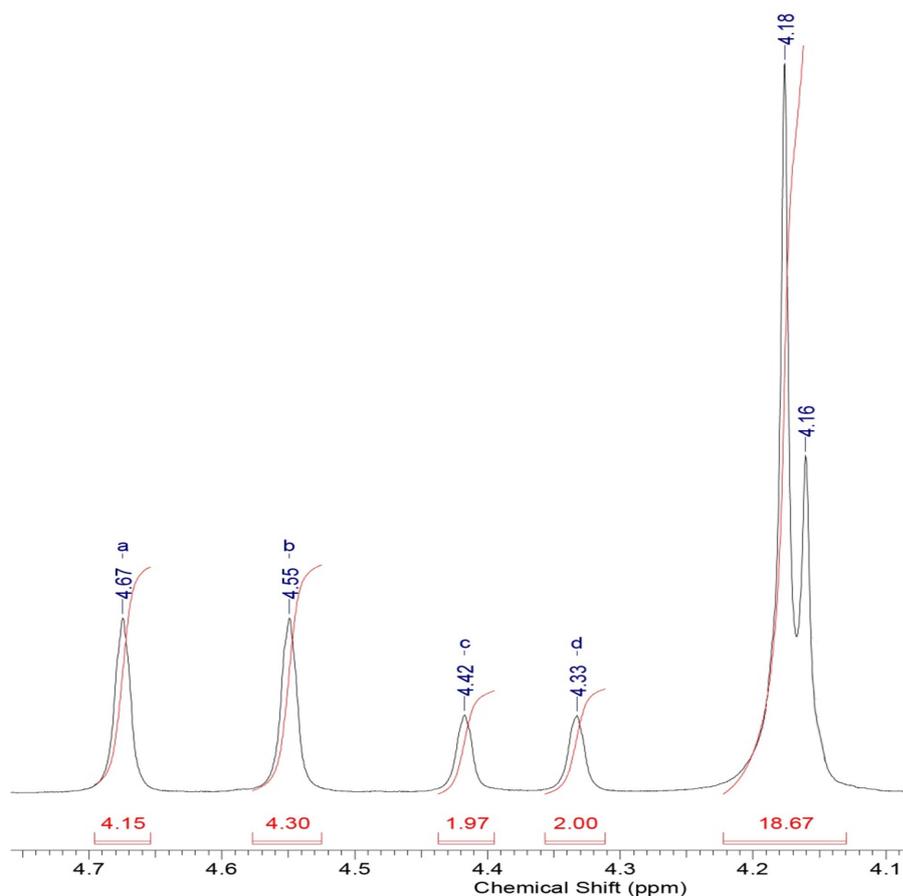
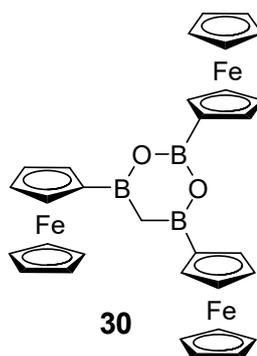


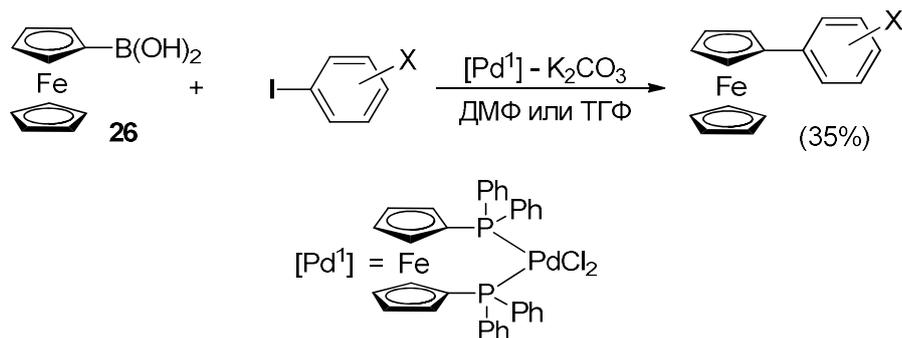
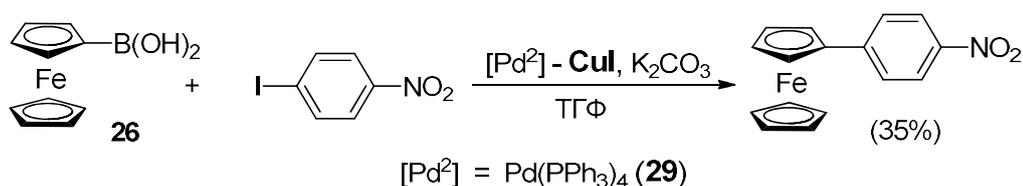
Рисунок 2. Спектр ЯМР ^1H “ферроценилборной кислоты”: а и б – сигналы протонов замещенного циклопентадитенильного кольца бороксина **30** (ср. [159]; с и d – предположительно аналогичные сигналы кислоты **26** (ср. [160])).

Сигналы с и d в данном спектре можно отнести к протонам замещенного циклопентаденильного кольца ферроценилборной кислоты (**26**). В таком случае содержание **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. Отсюда следует, что в реакцию сочетания вступает ферроценилборная кислота, но не ее циклический ангидрид – бороксин.

Ферроценилборная кислота (**26**) впервые была получена А. Н. Несмеяновым и соотр., причем авторы [158] отмечают, что **26** не имеет определенной температуры плавления. Опубликованный позже спектр ЯМР ^1H этого соединения [160] был получен на приборе с рабочей частотой 60 МГц, что не позволяет выявить отдельные сигналы протонов бороксина **30** и борной кислоты **26**. В то же время, в 2002 г. бороксин **30** был выделен в индивидуальном состоянии, измерен его спектр ЯМР ^1H и проведено его рентгеноструктурное исследование [159]. Эти данные позволили нам однозначно выделить в спектре “ферроценилборной кислоты” сигналы, относящиеся к протонам бороксина **30**.

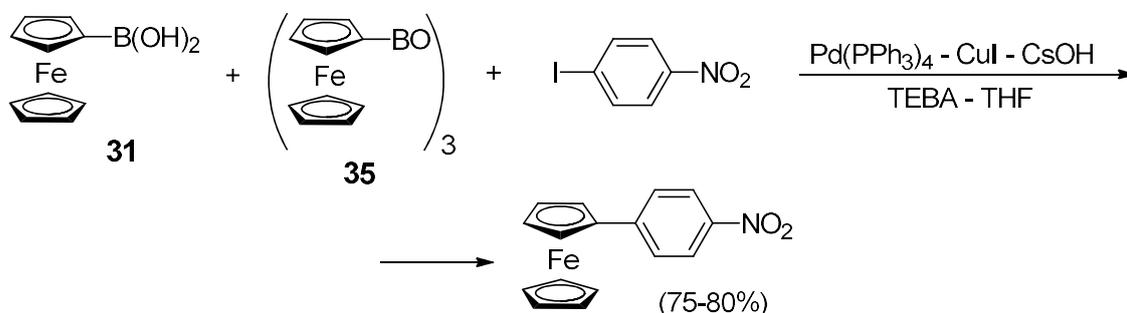
Выделить ферроценилборную кислоту (**26**) в индивидуальном состоянии не представляется возможным. В изученных образцах препарата нам не удалось отделить кислоту **26** от бороксина **30**. Нами обнаружено также, что смесь **26** и **30** образуется даже при перекристаллизации препарата из воды.

Поэтому мы модифицировали условия проведения реакции кросс-сочетания. В первую очередь, мы исследовали влияние добавок солей меди на этот процесс, поскольку известно, что некоторые реакции кросс-сочетания (в частности, реакция Соногашира) катализируются совместным присутствием соединений палладия и меди. Мы нашли, что при проведении реакции в безводном тетрагидрофуране в присутствии каталитических количеств (5 мольных %) йодида меди и *тетракис*-(трифенилфосфин)палладия (**29**) продукт кросс-сочетания образуется с выходом 35%, то есть столь же эффективно, как и при использовании [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]палладий-дихлорида.

Литературные данные [161]:**Результаты, полученные в настоящей работе:**

Поскольку синтез наших целевых соединений многостадийный, этот результат также не мог нас удовлетворить. Мы предположили, что невысокий выход продукта кросс-сочетания в данном случае объясняется тем, что в реакцию легко вступает ферроценилборная кислота (**26**), но не вступает бороксин **30**.

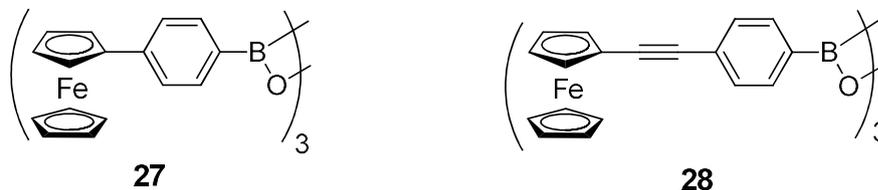
Для вовлечения в кросс-сочетание бороксина мы провели реакцию, используя в качестве основания твердый гидроксид цезия. Так как последний нерастворим в ТГФ, к реакционной смеси добавлялся межфазный переносчик – ТЭБАХ. Оказалось, что в этих условиях реакция кросс-сочетания происходит эффективно, и продукт образуется с высоким выходом.



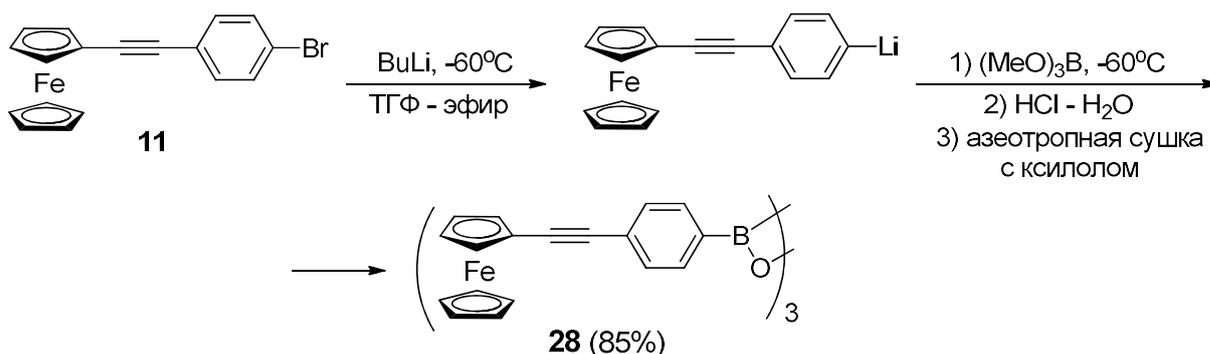
Таким образом, мы нашли условия для эффективного проведения синтеза арильных производных ферроцена на основе ферроценилборной кислоты. Найденный

нами метод значительно расширяет возможности использования ферроценильных борорганических производных в синтезе.

Для получения целевых ферроценильных производных со стержнеобразной боковой цепью удобно использовать также циклические ангидриды арилборных кислот - бороксины **27** и **28**, молекулы которых уже содержат бензольное кольцо.



Бороксин **27** был синтезирован ранее, исходя из 4-бромфенилферроцена [162]. Мы синтезировали также бороксин **28**, содержащий в молекуле ацетиленовый фрагмент, исходя из 4-бромфенилэтинилферроцена (**11**). Бромид **11**, в свою очередь, легкодоступен с помощью реакции прямого алкинирования ферроцена (см. выше).



Бороксин **28** получается таким путем наряду с соответствующей борной кислотой. Для синтеза индивидуального вещества эту смесь мы превратили в бороксин азеотропной дегидратацией кислоты. Трис(4-ферроценилэтинилфенил)бороксин (**28**) представляет собой оранжевое микрокристаллическое вещество, растворимое в обычных органических растворителях.

Мы определили кристаллическую и молекулярную структуру бороксина **28**⁴. Кристаллы, подходящие для рентгеноструктурного анализа, удалось получить следующим путем. Суспензию **28** в смеси бензола и толуола нагрели до растворения осадка. После этого раствор охладили до 40°C, добавили петролейный эфир без перемешивания так,

⁴Рентгеноструктурное исследование бороксина **28** выполнено заведующим лабораторией кристаллохимии и рентгеноструктурного анализа Института общей и неорганической химии РАН к.х.н. А. В. Чураковым.

чтобы он образовал верхний слой и оставили смесь при комнатной температуре для кристаллизации.

Соединение **28** кристаллизуется в хиральной триклинной пространственной группе $P1$ с двумя независимыми молекулами в элементарной ячейке (рис. 3).

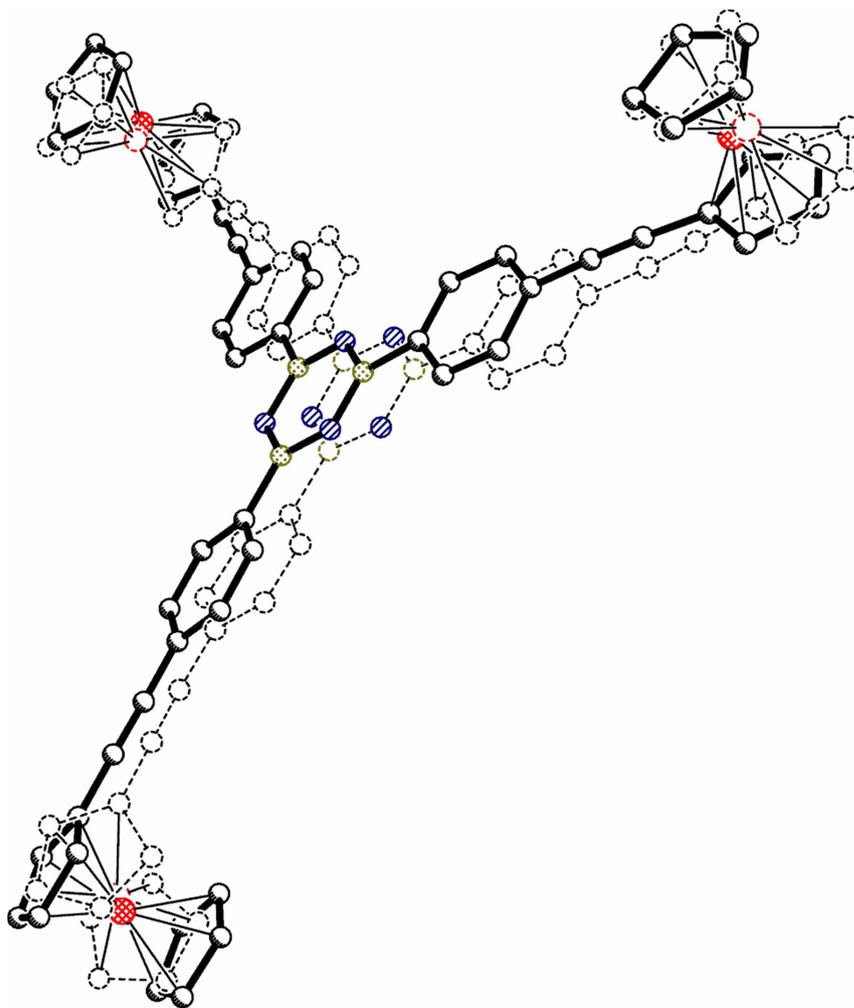


Рисунок 3. Наилучшее ортогональное наложение двух независимых молекул **28**, основанное на атомах железа, бора и кислорода.

Фрагменты V_3O_3 представляют собой почти правильные шестиугольники (рис. 4). Углы В-О-В и О-В-О варьируют в пределах от $118.6(8)$ до $122.5(7)^\circ$. Центральные фрагменты $(-C_6H_4-V)_3O_3$ плоские в пределах $0.237(7)$ Å. У всех шести ферроценильных групп цикlopентадиенильные кольца параллельны, двугранные углы между кольцами составляют менее 4.5° . В обеих молекулах бороксина один из трех C_5H_5 -лигандов ротационно разупорядочен по двум положениям с приблизительно равными заселенностями. Четыре ферроценильные группы двух молекул находятся в заслоненной

конформации. В целом же, обе молекулы имеют близкие значения углов и длин связей. Однако эти две молекулы значительно отличаются углом поворота вокруг связи ферроценил-C(sp). В одной из молекул (А) замещенные C₅H₄ кольца образуют значительно большие двугранные углы с плоскостью центрального фрагмента (-C≡C-C₆H₄-B)₃O₃ (12.3(4), 7.2(3) и 27.2(4)°), чем во второй молекуле (В): 9.4(4), 13.6(4) и 17.1(4)°.

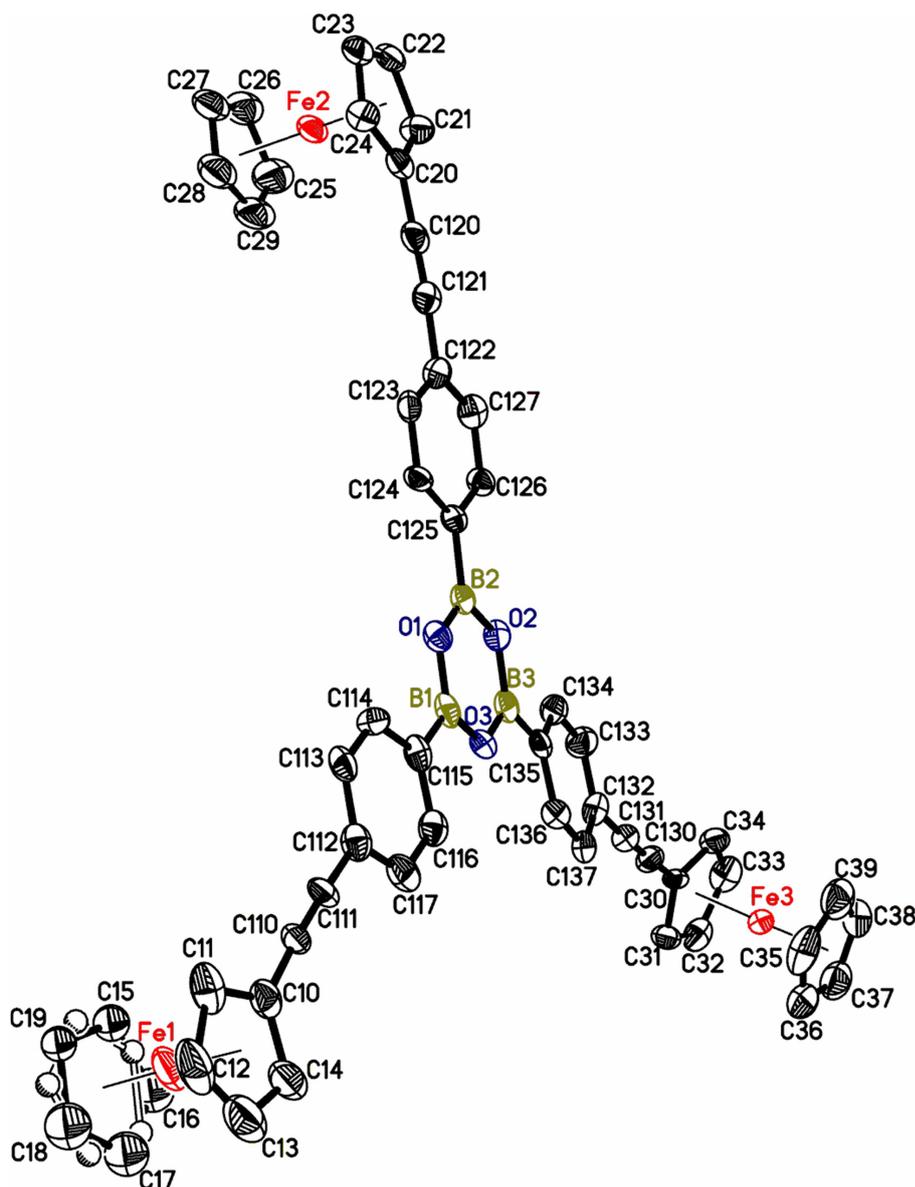


Рисунок 4. Одна из двух независимых молекул в кристалле бороксина **28**. Эллипсоиды смещения показаны с 50%-ной вероятностью. Минорные компоненты разупорядоченной C₅H₅ группы изображены незачерненной линией. Атомы водорода не показаны.

Это различие отчетливо видно из наилучшего ортогонального наложения, основанного на атомах железа, бора и кислорода (рис. 3). В элементарной ячейке независимые молекулы сходны за счет наличия псевдо-центров симметрии. Ближайшие молекулы связаны парами взаимодействий типа π - π -стэкинга (рис. 5).

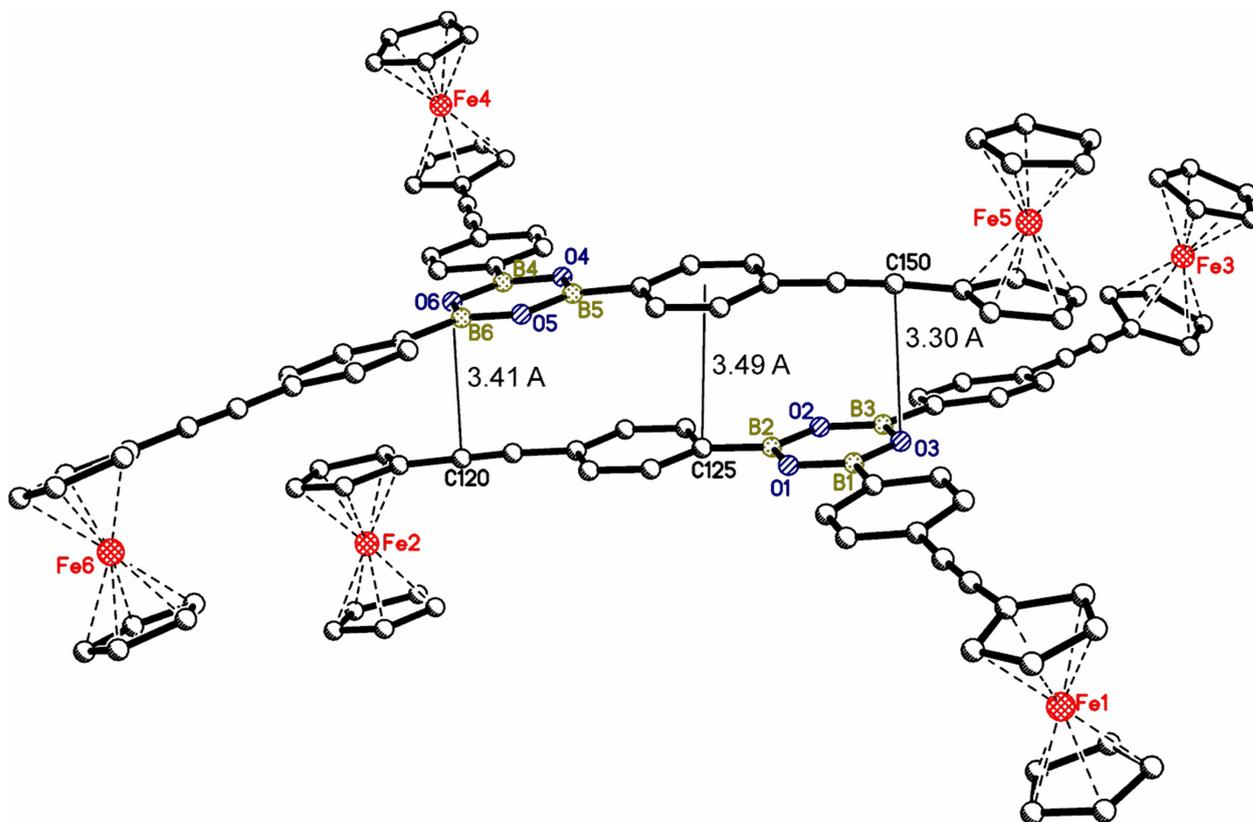
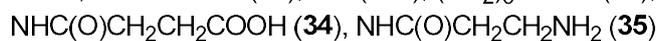
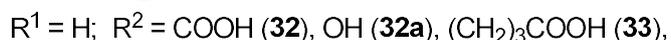
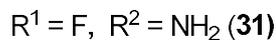
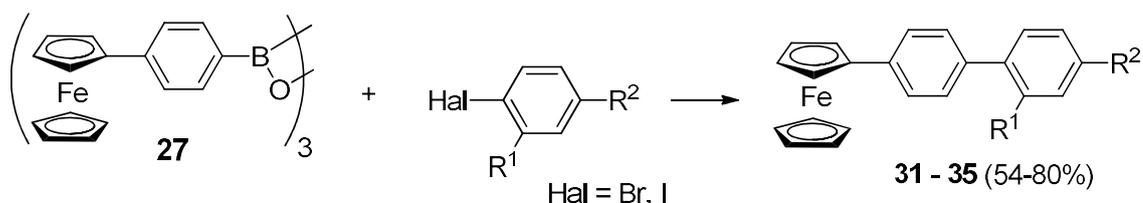


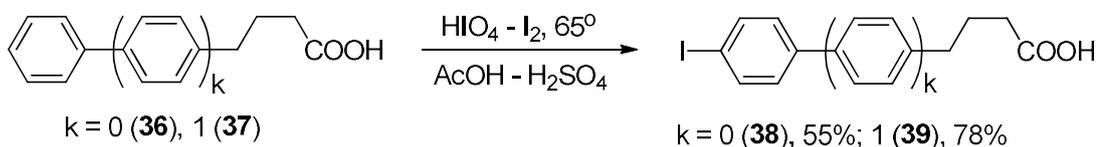
Рисунок 5. π - π -Стэкинг в кристалле бороксина **28**.

Однако эти стэкинг-взаимодействия не сказываются существенно на ацетиленовой тройной связи, поскольку колебания связи $C\equiv C$ в **28** наблюдаются при 2206 см^{-1} , что лишь немного ниже частот колебаний аналогичной связи в 4-бромфенилэтинилферроцене (2220 и 2235 см^{-1}). Специфические $C\text{H} - \pi(C\equiv C)$ взаимодействия были обнаружены ранее для серии алкинилферроценов [163].

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

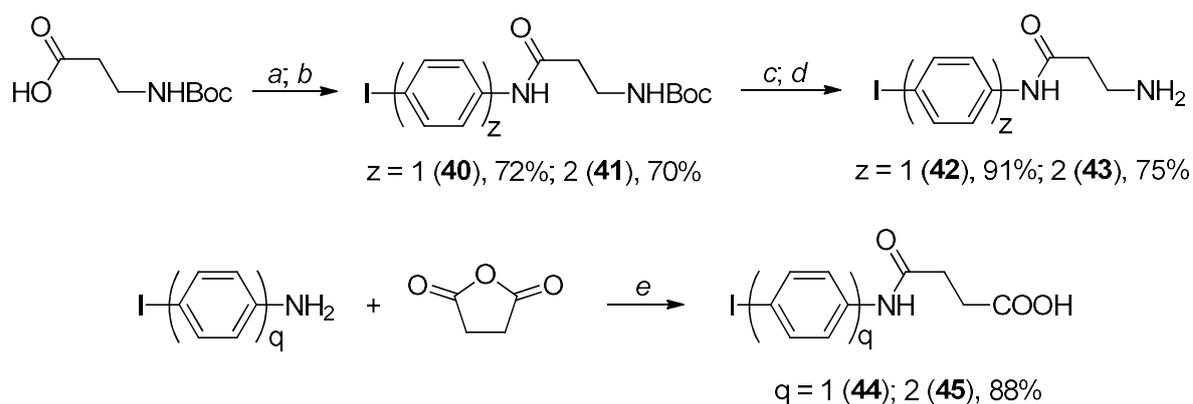


Арилиодиды **38** и **39**, необходимые для кросс-сочетания, синтезированы нами иодированием соответствующих арилмасляных кислот **36** и **37** в соответствии с модифицированной литературной методикой [164]:



Важно отметить, что синтез 4-фенилмасляной кислоты (**36**) в соответствии с опубликованной ранее процедурой [165] требует достаточно деликатных манипуляций на стадии выделения продукта. Мы разработали гораздо более простой метод выделения кислоты **36**, что делает это соединение доступным (см. экспериментальную часть).

Для синтеза иодидов **42** – **45** были использованы обычные методы органического синтеза:



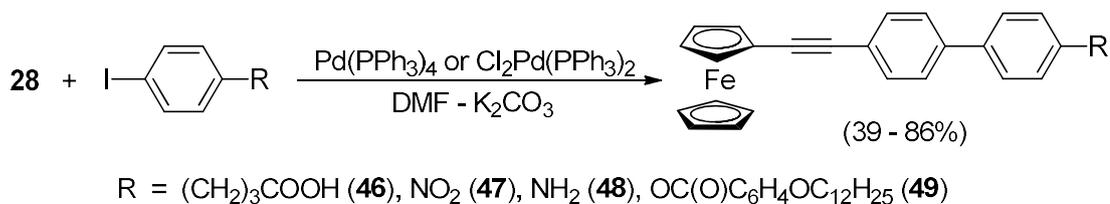
Условия: a) *i*-BuOC(O)Cl – Et₃N, -18°C; b) I-(C₆H₄)_z-NH₂ (z = 1, 2), -18°C ;

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

Наши попытки получить ферроценильные производные терфенила, исходя из бороксина **27** и иодобифенилов **39**, **43**, **45** оказались неудачными. Реакция кросс-сочетания

происходила, что было заметно по исчезновению исходных веществ, однако выделение продуктов – производных терфенила было невозможным ввиду их крайне низкой растворимости. Поэтому производные терфенила мы не получили в индивидуальном состоянии. Их образование было установлено лишь на основании данных MALDI-TOF.

Мы нашли, что бороксин **28** также успешно вступает в палладий-катализируемое кросс-сочетание с различными ароматическими субстратами. При синтезированы ферроценильные производные с ацетиленовым фрагментом в боковой цепи (**46 – 49**).



Помимо поставленных в настоящей работе целей, 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).

В состав многих современных фармакологически значимых препаратов входит фтор. Этот элемент является биоизостером водорода, то есть фторированные препараты включаются в метаболизм аналогично их водородным аналогам. В то же время, присутствие фтора в молекуле влияет на ее полярность, а также на липофильность вещества, состоящего из таких молекул. Поэтому фторированные соединения проявляют, как правило, значительное биологическое действие. В этой связи в настоящей работе синтезированы также фторсодержащие ферроценильные лиганды.

Кроме того, фторсодержащие соединения перспективны для создания маркеров для биологических объектов, способных к электрохимическому отклику. Введение атома фтора в молекулу маркера изменяет окислительно-восстановительный потенциал соединения, что расширяет возможности данного метода детектирования. Подобные маркеры важны в плане разработки новых методов иммуноанализа с электрохимическим детектированием, чему в настоящее время посвящается все большее число публикаций [166-168].

Для синтеза фторзамещенных аналогов весьма полезными исходными веществами могут служить фторзамещенные ферроцениларильные соединения бора. Поэтому нами синтезирована фторзамещенная ферроценилфенилборная кислота. Исходным соединением для этого синтеза служит 4-бром-3-фторфенилферроцен (**5**), полученный нами арилированием ферроцена солью соответствующего арилдиазония. Взаимодействие

ариллитиевого соединения, приготовленного из бромида **5**, с трибутилборатом с последующим гидролизом приводит к борной кислоте **50** (схема 1).

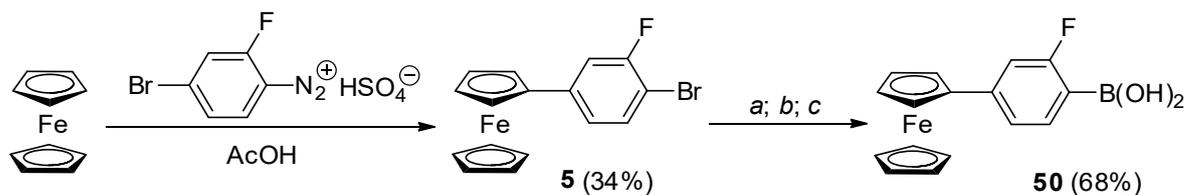


Схема 1. Условия: а) BuLi, -85° ; б) $(\text{BuO})_3\text{B}$, -90° ; в) $\text{HCl} - \text{H}_2\text{O}$.

Рентгеноструктурное исследование арилборной кислоты **50** показало⁵, что в независимой части элементарной ячейки находятся две независимые молекулы борной кислоты **50**, связанные в псевдо-центросимметричный димер за счет двух O-H...O водородных связей: расстояния O...O составляют 2,73 и 2,80 Å, углы O-H-O с нормализованными расстояниями O-H составляют 173° и 179° , соответственно (рис. 6).

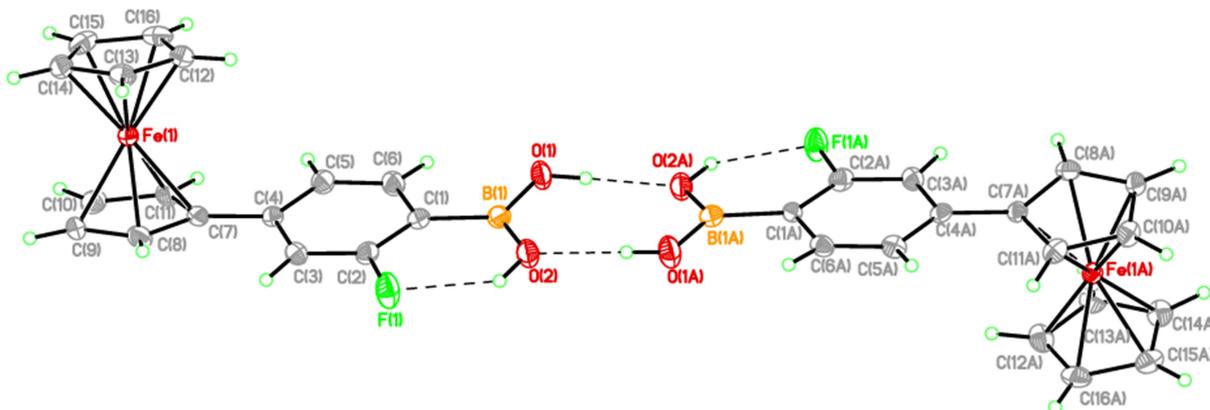


Рисунок 6. Псевдо-центросимметричный димер в независимой части элементарной ячейки **55** с внутри- и межмолекулярными водородными связями (пунктиром). Отличные от водорода атомы показаны в виде вероятностных эллипсоидов атомных смещений ($p=50\%$).

Наибольшее отличие между двумя молекулами наблюдается для разворота фенильных колец относительно координированного C_5H_4 фрагмента: двугранные углы между среднеквадратичными плоскостями, рассчитанными для неводородных атомов замещенного циклопентадиенильного и бензольного колец составляют $-14,1(3)$ и $9,5(3)^{\circ}$ (рис. 6). Остальные структурные параметры двух молекул весьма близки: в обоих случаях циклопентадиенильные кольца ферроценильных групп находятся в заслоненной конформации, а также наблюдаются внутримолекулярные O-H...F водородные связи

⁵Рентгеноструктурное исследование кислоты **50** выполнено сотрудником Института элементоорганических соединений РАН имени А. Н. Несмеянова к.х.н. И. В. Ананьевым.

(O...F составляет 2,781(3) и 2,731(3) Å, угол O-H-F с нормализованными расстояниями O-H составляет 133° и 139°, соответственно).

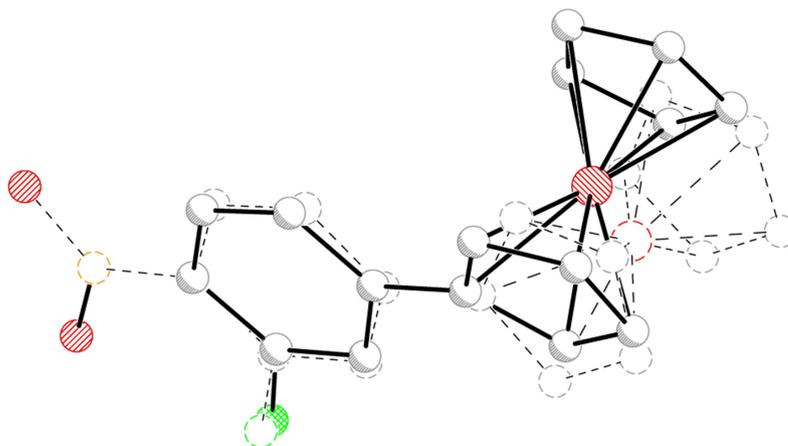


Рисунок 7. Наложение двух независимых молекул **50** в соответствии со среднеквадратичной подгонкой относительно атомов бора и кислорода.

Помимо межмолекулярных водородных связей O-H...O анализ кристаллической упаковки **50** позволил выявить также стэкинг-взаимодействия между бензольными кольцами (~ 3.47 Å), объединяющие упомянутые димеры в цепи (рис. 8). По-видимому образованию таких взаимодействий благоприятствует одновременное наличие в молекуле **50** как электроноакцепторного атома фтора, так и электронодонорной ферроценильной группы. В свою очередь трехмерная кристаллическая структура борной кислоты **50** достигается за счет слабых взаимодействий C-H...O типа (C(13)...O(1) 3.65 Å) и C-H...F типа (C(15)...F(1A) 3,43 Å), а также множественных слабых C-H...π взаимодействий, геометрические характеристики которых не позволяют однозначно судить об их прочности.

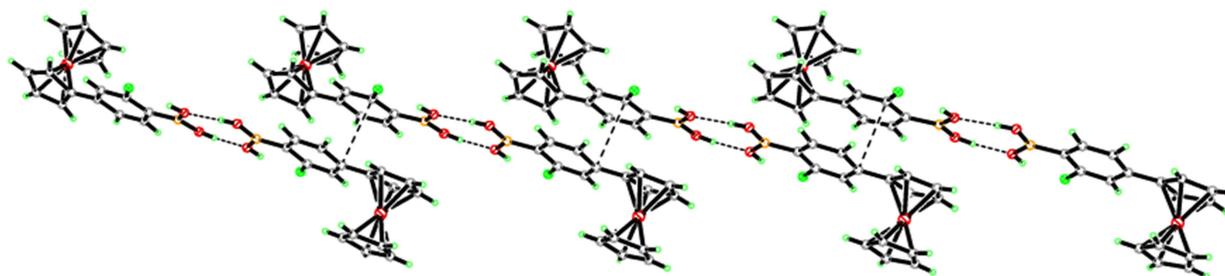
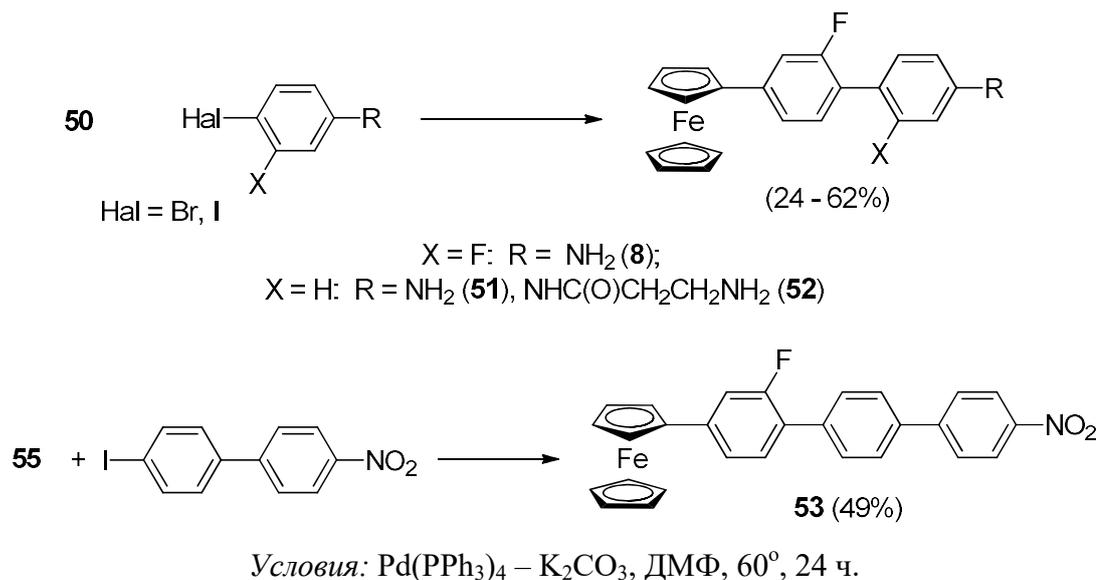


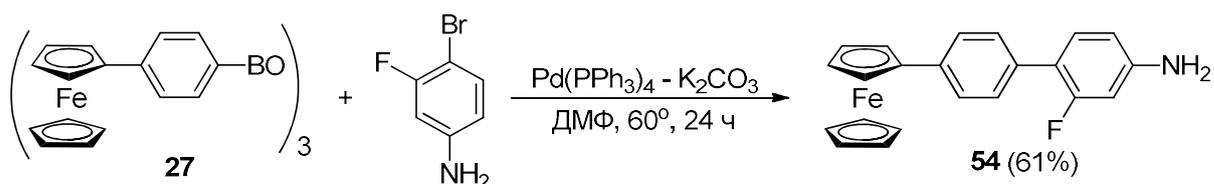
Рисунок 8. Фрагмент цепи, образуемой димерами молекул **50** в кристалле. Пунктиром обозначены контакты C(4)...C(2A) (~ 3.47 Å), отвечающие стэкинг-взаимодействиям.

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.

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



Используя ранее описанный [162] бороксин **27**, мы получили в аналогичных условиях фторпроизводное **54**:



Помимо целей, поставленных в настоящей работе, соединения **5, 56-59** могут служить стартовыми веществами для получения фторсодержащих ферроцилмезогенов. Хорошо известно, что введение атомов фтора в молекулу положительно сказывается на межмолекулярной организации и, следовательно, на мезогенности соединений [169-173]. Действительно, мы обнаружили специфическую межмолекулярную организацию в кристалле дифторпроизводного ферроцилбифенила **8**.

Несмотря на кристаллизацию **8** в хиральной пространственной группе (p212121), для этого соединения обнаружено рацемическое двойникование - суперпозиция двух

планарно-хиральных изомеров (рис. 9). Так, для атомов F(1) и H(5) наблюдается статическое разупорядочение с соотношением заселенностей позиций 0.719(3) : 0.281(3), что хорошо коррелирует со значением параметра Флэка, равного 0.389(13).

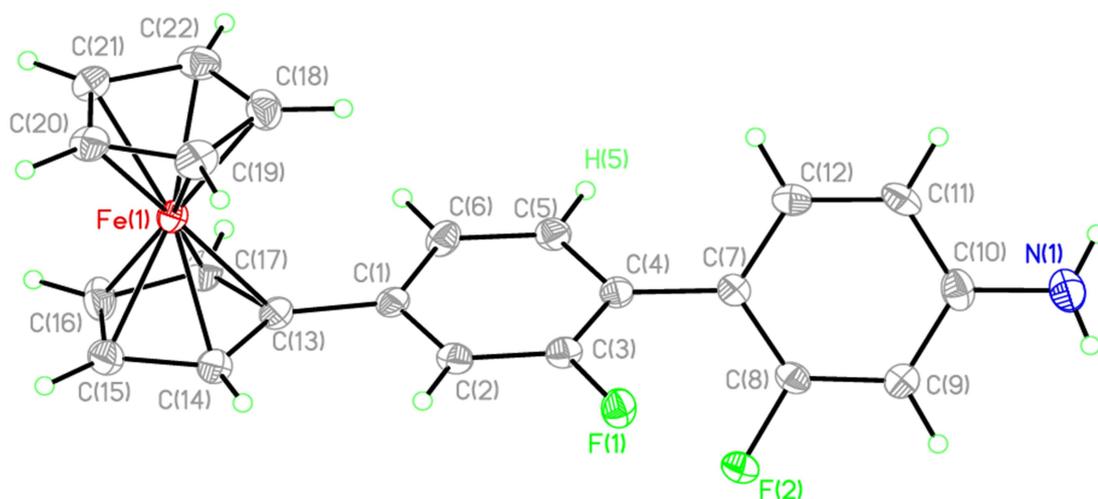


Рисунок 9. Структура молекулы **8** в кристалле. Неводородные атомы представлены эллипсоидами вероятности атомных смещений ($p = 50\%$).

Следует отметить, что форма с более близким расположением атомов F(1) и F(2) более заселена, что может быть связано с наличием внутримолекулярных взаимодействий F...F (F(1)...F(2) 2,758(2) Å). Сопряжение между двумя бензольными кольцами все же в значительной степени нарушено. Эти кольца заметно повернуты относительно друг друга: угол C(3)-C(4)-C(7)-C(8) составляет 53.0(3)°, а связь C(4)-C(7) несколько удлинена (1,486(2)Å) по сравнению со связью C(1)-C(13) (1,477(2)Å). Циклопентадиенильное и связанное с ним фенильное кольца лежат практически в одной плоскости (торсионный угол C(2)-C(1)-C(13)-C(14) составляет 10,2(3)°).

Специфические межмолекулярные контакты между молекулами соединения **8**, вызванные взаимодействиями между атомами фтора и π -системой бензольных колец, связывают молекулы в паркетоподобные цепи (рис. 10). Обнаружены также взаимодействия C-H...F (расстояния C...F ~3,31 Å). Эти взаимодействия объединяют цепи в слои и организуют пространственную структуру.

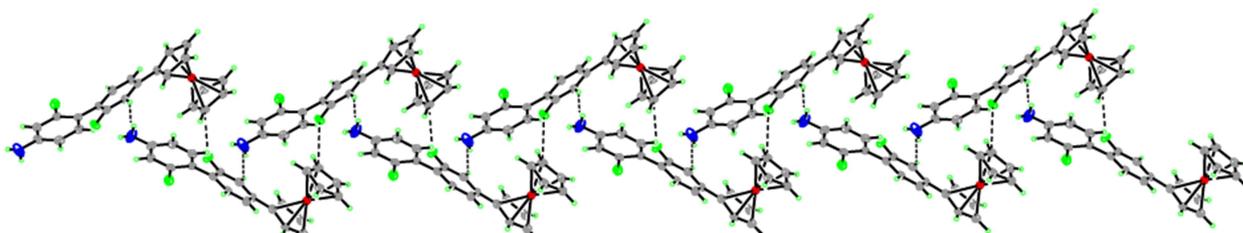


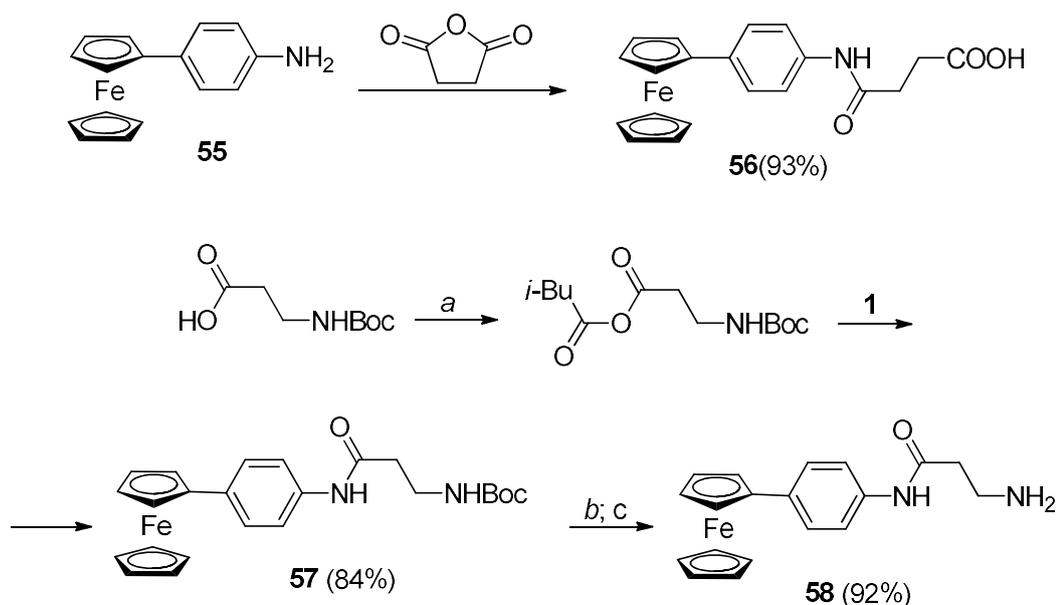
Рисунок 10. Фрагмент паркетоподобной цепи, образованной молекулами **8** за счет C-H...F и F...π-взаимодействий. Межатомные расстояния: F(1)...C(18') ~3,14 Å, F(1')...N(1) 2,84 Å.

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 **8**, что важно для возникновения жидкокристаллических свойств.

4. Синтез ферроценильных лигандов путем модификации функциональных групп

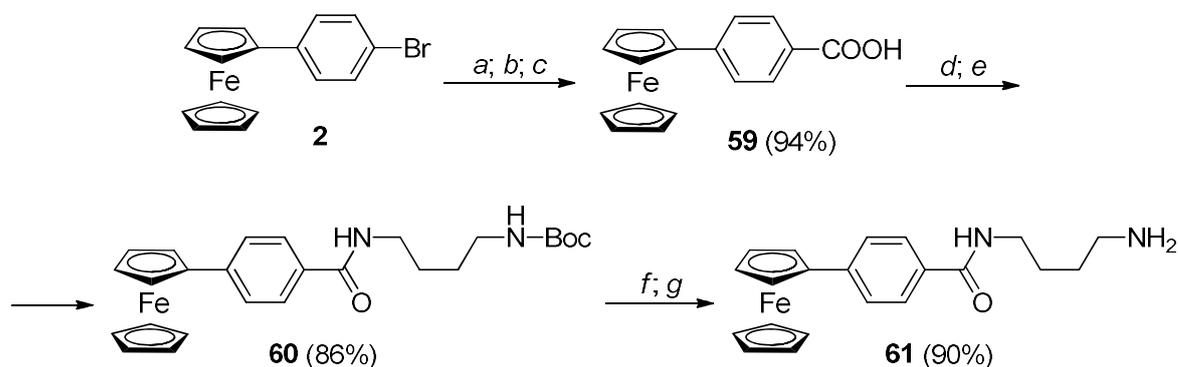
Ряд целевых соединений в настоящей работе синтезирован путем модификации концевой группой арилпроизводных ферроцена.

Целевые соединения с одним бензольным кольцом, непосредственно связанным с ферроценильной группой, и алкильной цепью разной длины были синтезированы так, как это показано ниже. Исходными веществами при этом служили легко доступные 4-ферроцениланилин (**55**) и 4-бромфенилферроцен (**2**).



Условия: a) $i\text{-BuOC(O)Cl} - \text{Et}_3\text{N}$; b) $\text{CF}_3\text{COOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$; c) $\text{KOH} - \text{H}_2\text{O}$.

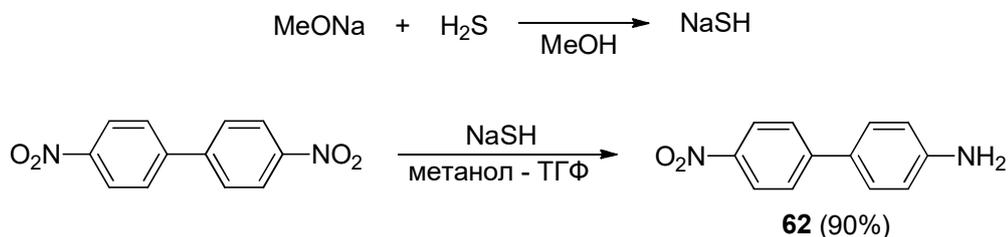
Для синтеза аминов **58** и **66** использованы обычные методы пептидного синтеза, которые привели к целевым соединениям с высокими выходами:



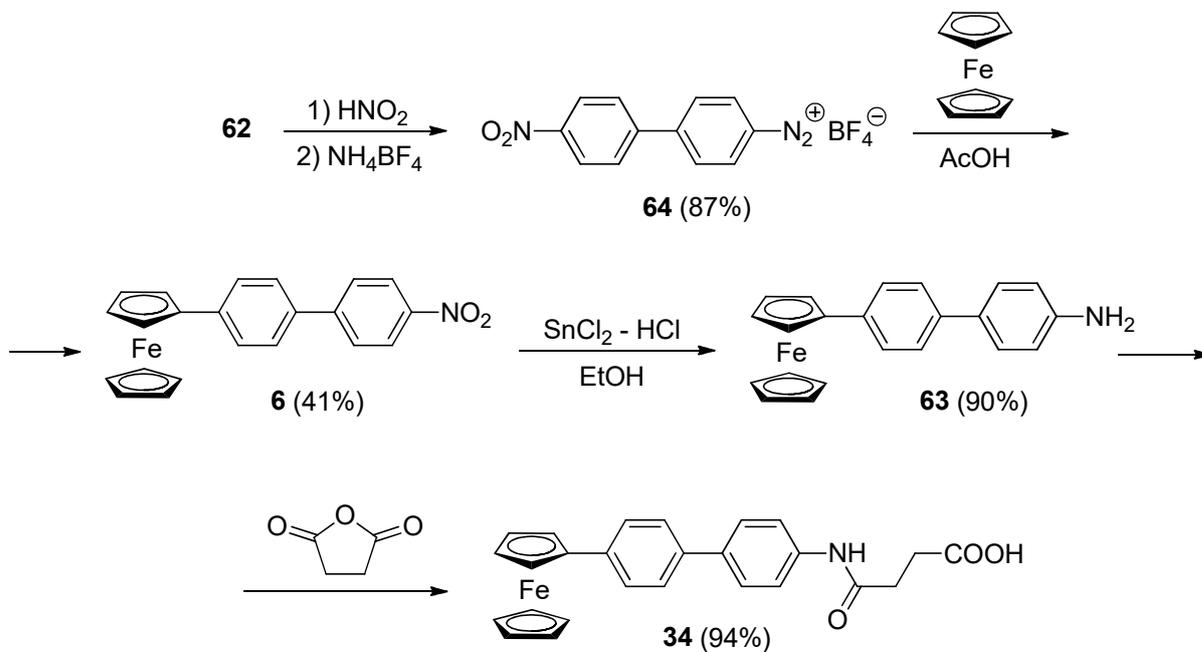
Условия: a) BuLi , THF, -60°C ; b) CO_2 ; c) $\text{HCl} - \text{H}_2\text{O}$; d) ClC(O)-C(O)Cl ; e) $\text{BocNH(CH}_2\text{)}_4\text{NH}_2 - \text{Et}_3\text{N}$, -18°C ; f) $\text{CF}_3\text{COOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$; g) $\text{KOH} - \text{H}_2\text{O}$.

Лиганды со стержнеобразным фрагментом большей длины были синтезированы путем введения в структуру дополнительной фениленовой группы и фрагмента ацетилена. Исходным соединением для синтеза производных ферроценилбифенила служил 4'-нитро[1,1']бифениламин (**62**). В литературе описан метод его получения путем парциального восстановления 4,4'-динитробифенила гидросульфидом натрия [174, 175]. Однако этот метод дает плохо воспроизводимые результаты ввиду того, что данный восстановитель плохо хранится, и его качество трудно стандартизировать. Мы

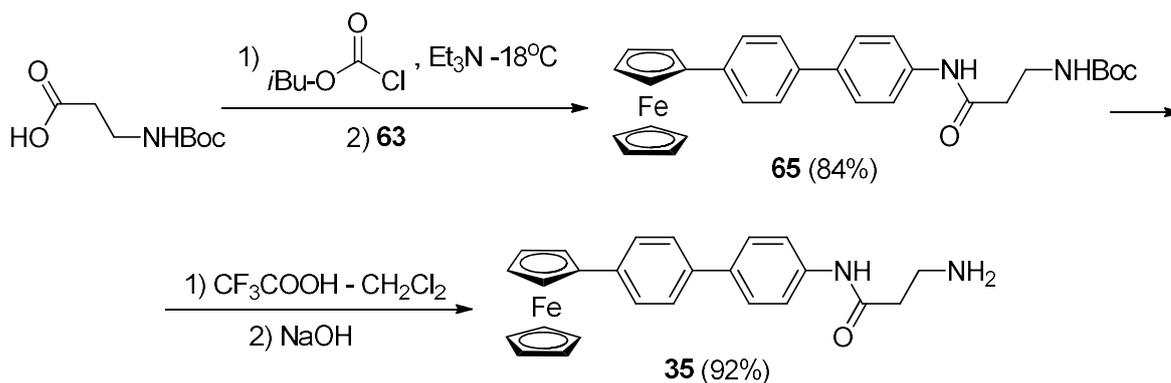
разработали другой метод синтеза, основанный на приготовлении раствора восстановителя в метаноле и проведении восстановления в смеси метанола и ТГФ. Найденный нами способ восстановления хорошо воспроизводится и приводит к целевому веществу с высоким выходом:



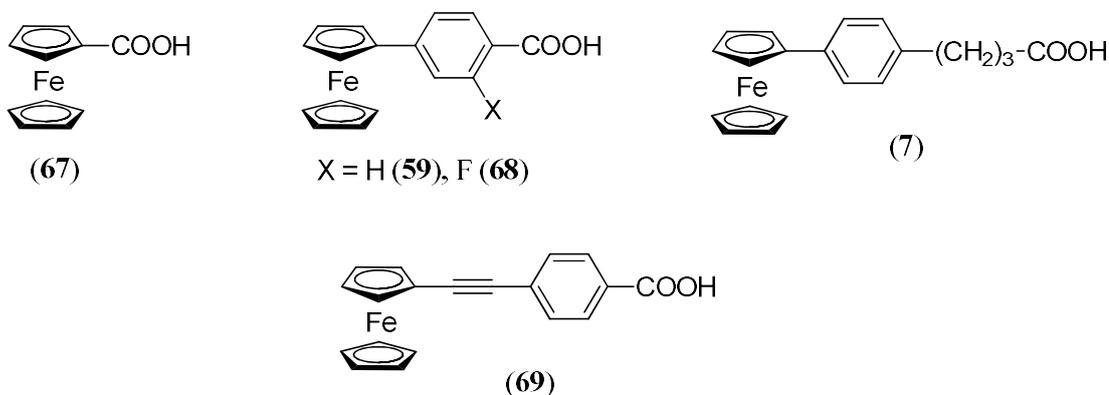
Арилированием ферроцена солью диазония, полученной из **62**, и последующим восстановлением нитрогруппы получен амин **63**, ацилирование которого янтарным ангидридом привело к карбоновой кислоте **34**, полученной нами также другим методом (см. выше):



Ацилирование амина **68** Вос-защищенным β-аланином – альтернативный метод получения амина **35**:

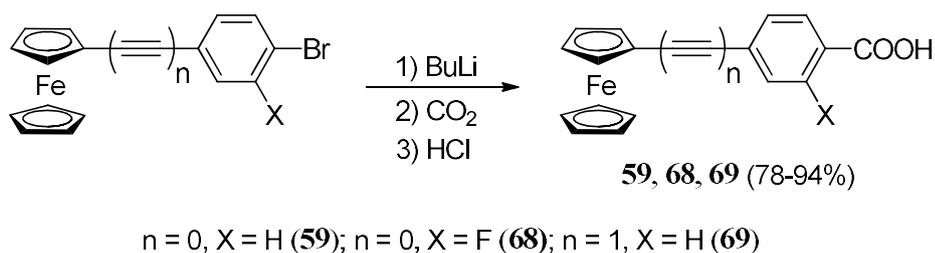


Соединения с концевой N-донорной группой синтезированы нами также на основе 1-(3-аминопропил)имидазола (**66**), исходя из и ферроценсодержащих карбоновых кислот **7**, **59**, **67-69**:

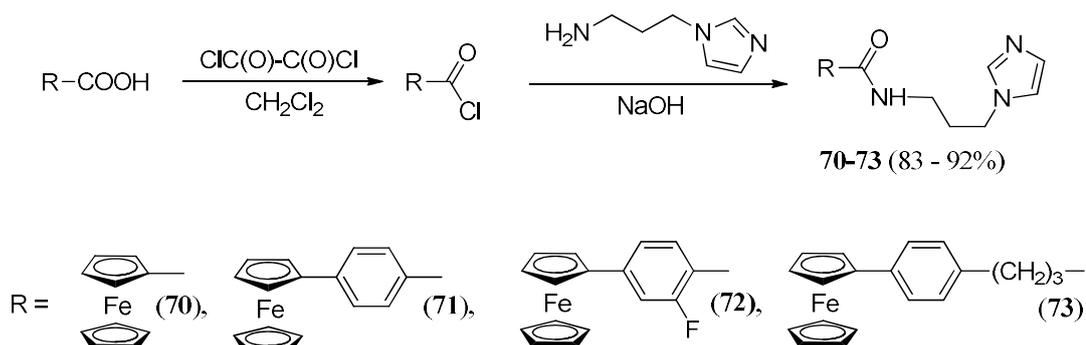


Ферроценкарбоновая кислота (**67**) получена по описанной методике [176], а кислота **7**, получена реакцией кросс-сочетания (см. выше).

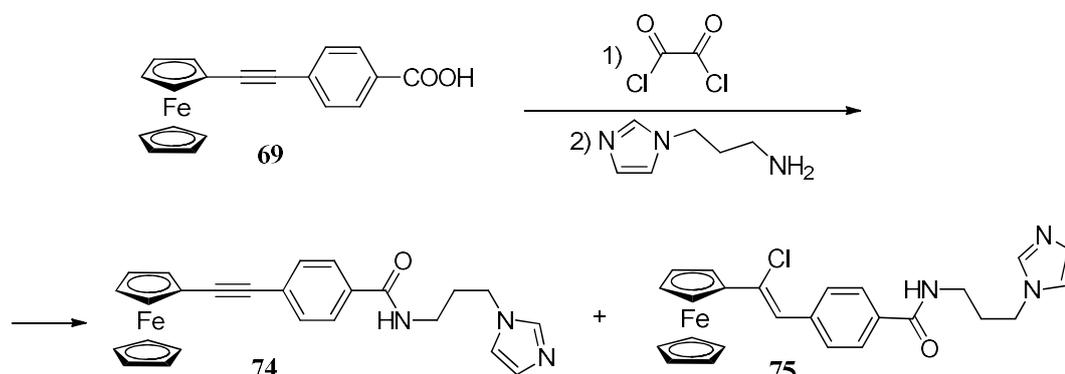
Карбоновые кислоты **59**, **68** и **69** синтезированы из соответствующих бромидов:



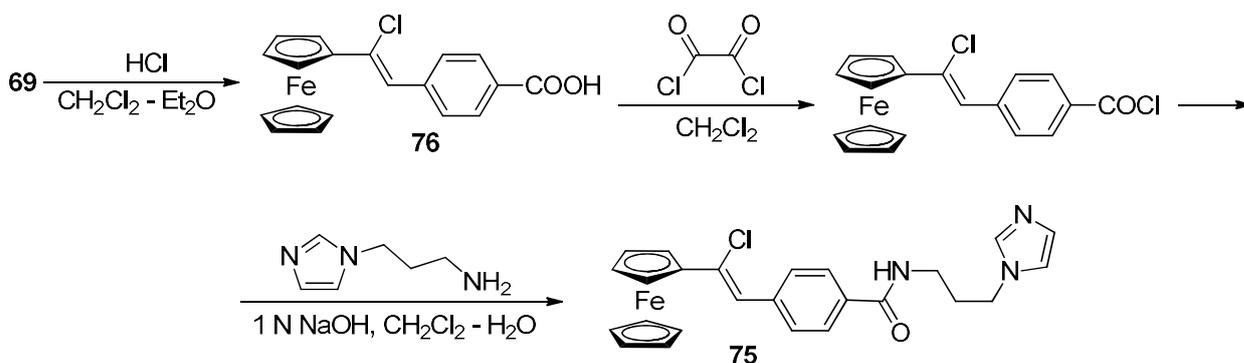
Для получения амидов кислот **7**, **59**, **67-69** с амином **66** потребовались хлорангидриды соответствующих карбоновых кислот. Мы нашли, что использование хлористого тионила для перевода ферроценсодержащих карбоновых кислот в хлорангидриды приводит к сильному осмолению реакционной смеси и не позволяет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



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



Поскольку разделить эту смесь весьма сложно⁶, мы превратили кислоту **69** в 2-ферроценил-2-хлоракриловую кислоту (**76**) действием избытка хлороводорода и затем в амид **75**, содержащий хлорвинильный фрагмент:



Z-Конфигурация двойной связи в **75** установлена нами с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 11)⁷. Ферроценильная группа в кристалле этого соединения находится в заслоненной конформации. Все длины связей и валентные углы имеют обычные значения. Следует отметить, что центральный фрагмент $\text{C}_5\text{H}_4\text{-C}(\text{Cl})=\text{C}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4$ расположен в одной плоскости с отклонением $0.161(2)$ Å, но образует угол $34,5^\circ$ с сопряженной амидной группой. Соседние молекулы в кристалле расположены так, что они образуют цепи, направленные вдоль с-оси N-H...N водородных связей средней силы (рис. 12).

⁶Для этого требуется разделение с помощью препаративной ТСХ.

⁷Рентгеноструктурное исследование проведено сотрудником ИНЭОС РАН имени А. Н. Несмеянова, канд. хим. наук. И. В. Ананьевым.

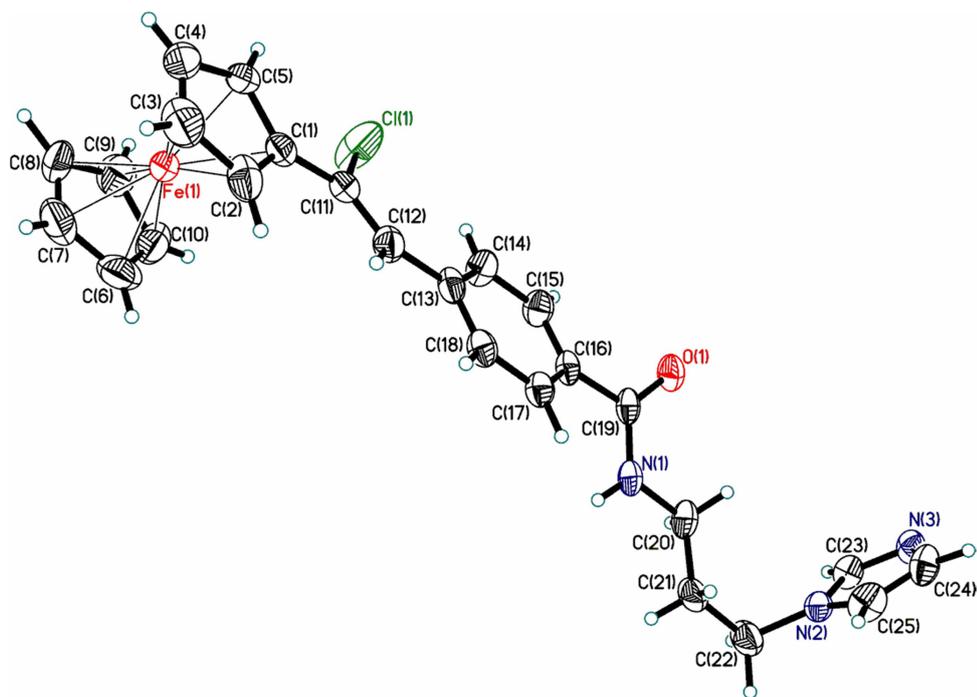


Рисунок 11. Структура молекулы **75**. Эллипсоиды смещения показаны с вероятностью 50%.

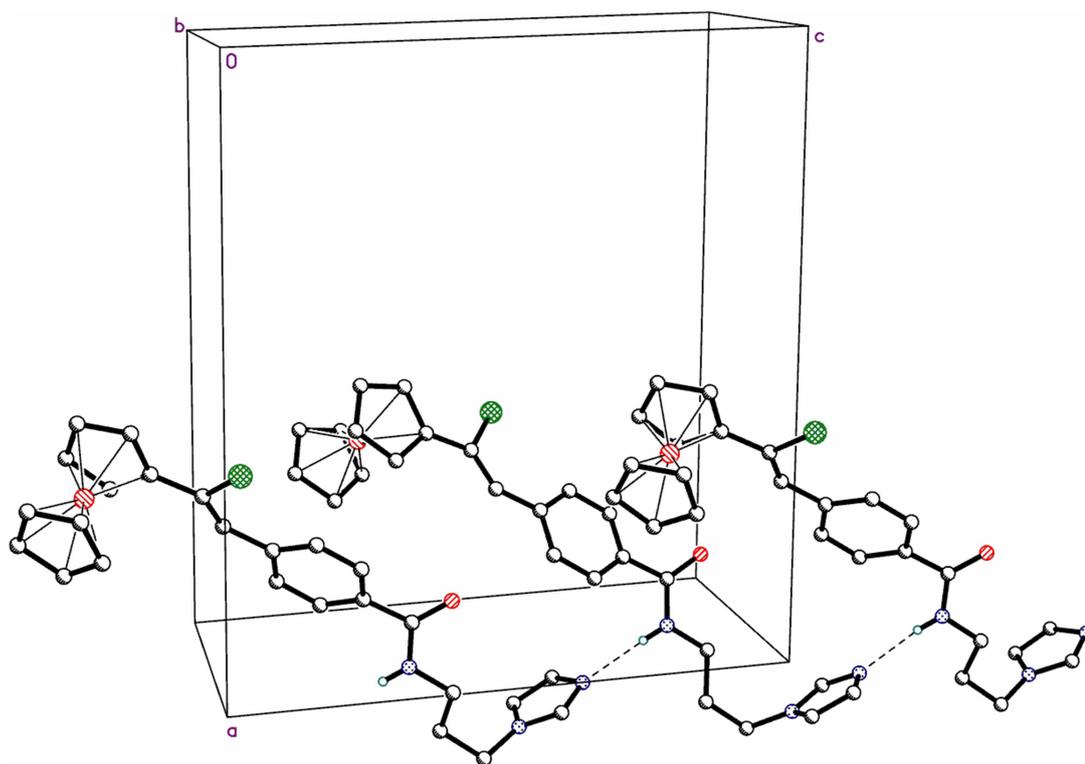
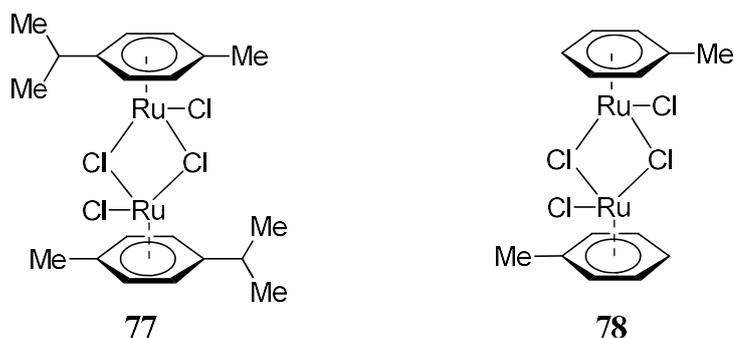


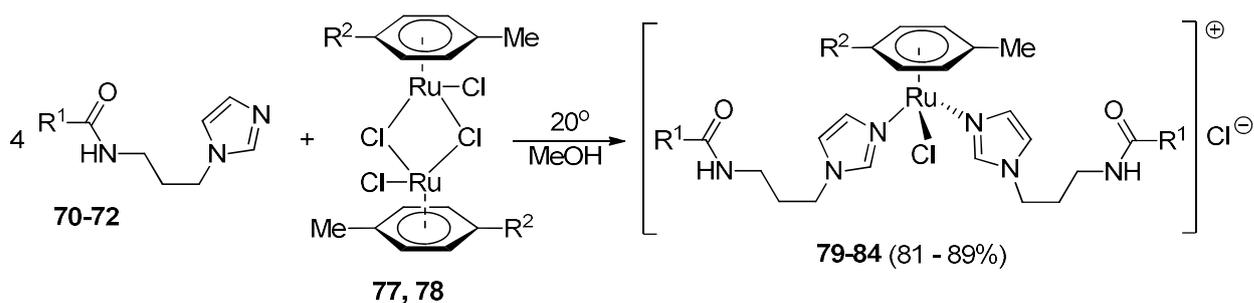
Рисунок 12. Цепи, образованные водородными связями в кристалле **75**.

5. Синтез комплексов рутения с ферроценильными лигандами

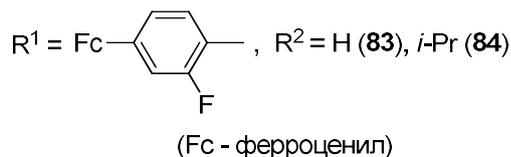
Синтезированные ферроценосодержащие лиганды использованы нами для получения комплексов рутения(II). При этом исходными были димерные μ -ареновые комплексы **77** и **78** с мостиковыми атомами хлора.



Мы нашли, что при взаимодействии соединений **77** и **78** с ферроценильными лигандами, имеющими концевой имидазольный фрагмент, димерная структура комплексов **77** и **78** разрушается, и получают комплексы, содержащие один атом рутения 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:



$R^1 = \text{Fc}$, $R^2 = \text{H}$ (**79**), $i\text{-Pr}$ (**80**); $R^1 = \text{Fc-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (**81**), $i\text{-Pr}$ (**82**);



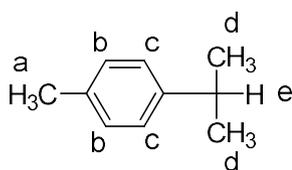
Комплексы **79-84** представляют собой устойчивые на воздухе порошкообразные вещества оранжевого цвета, хорошо растворимые в этаноле и ДМСО, умеренно

растворимые в хлороформе и практически нерастворимые в эфире и петролейном эфире. Важно отметить, что растворы этих комплексов в ДМСО стабильны. Спектры ЯМР ^1H растворов этих комплексов в ДМСО- d_6 остаются неизменными даже после стояния раствора при комнатной температуре в течение 72 часов. Это наблюдение важно в плане биологических исследований, поскольку в культуру клеток комплексы вводились в виде растворов в ДМСО.

Соединения **79-84** представляют собой мелкокристаллические вещества, что установлено на основании рентгенофазового анализа. Однако определить их молекулярную структуру с помощью рентгеноструктурного анализа нам не удалось, поскольку попытки приготовить монокристаллы этих соединений не привели к успеху. Строение этих комплексов установлено 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 катионных комплексов **79-84** наблюдаются изменения по сравнению со спектром димерных комплексов рутения **77** и **78** в области сигналов протонов аренового лиганда. В качестве примера в таблице № 3 приведено сравнение спектров двух комплексов рутения: с ферроценильным лигандом и без него.

Таблица № 3 Сравнение химических сдвигов протонов аренового лиганда в комплексах **77** и **82** (δ , м. д.).



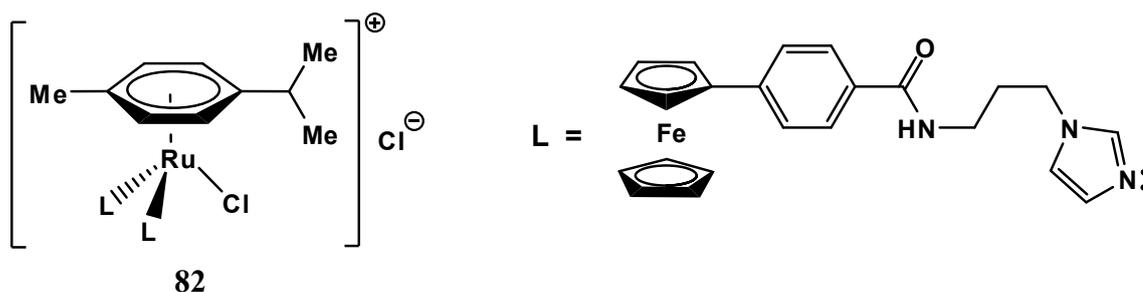
Комплекс	a	b + c	d	e
77	2.16	5.35-5.48 м. (AA'BB')	1.28	2.93
82	1.80 с.	5.69-5.74 м. (AA'BB')	1.14 д.	2.49 м.

Как видно из этой таблицы, наибольшие изменения претерпевают химические сдвиги протонов b и c: сигналы этих протонов смещаются в слабое поле на 0.3 м. д. Это отражает катионный характер комплекса. В то же время, сигналы протонов метильной группы и изопропильного фрагмента претерпевают смещение, наоборот, в сильное поле. Это явление описано и в литературе для аналогичных катионных комплексов рутения с другими N-донорными лигандами [177]. Причины данного явления в литературе не

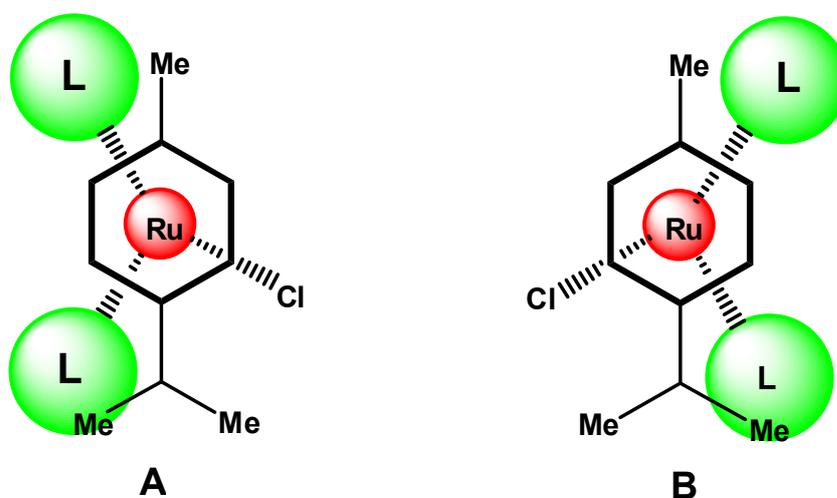
обсуждаются, и вряд ли объяснение этому факту можно дать на основании простейших представлений об электронных эффектах в молекуле.

В спектре ЯМР ^1H комплекса **82** 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. Такое явление характерно для амидов карбоновых кислот [178]. Однако в спектре исходного ферроценильного лиганда **71**, не связанного с рутением, это не наблюдается, несмотря на то, что в **71** присутствует та же амидная группа.

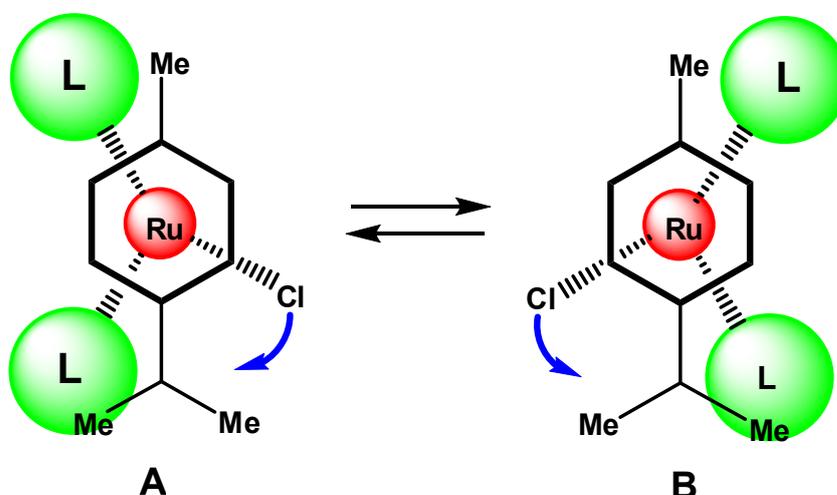
Поэтому мы склонны объяснять удвоение числа сигналов CH_2 -групп в спектре ЯМР диастереотопией протонов этих групп. В данном случае диастереотопия обусловлена наличием специфической оси хиральности, проходящей через центр ароматического лиганда и атом рутения.



Изображенные ниже соединения **A** и **B** – это энантиомеры (вид “сверху”, со стороны аренового лиганда):



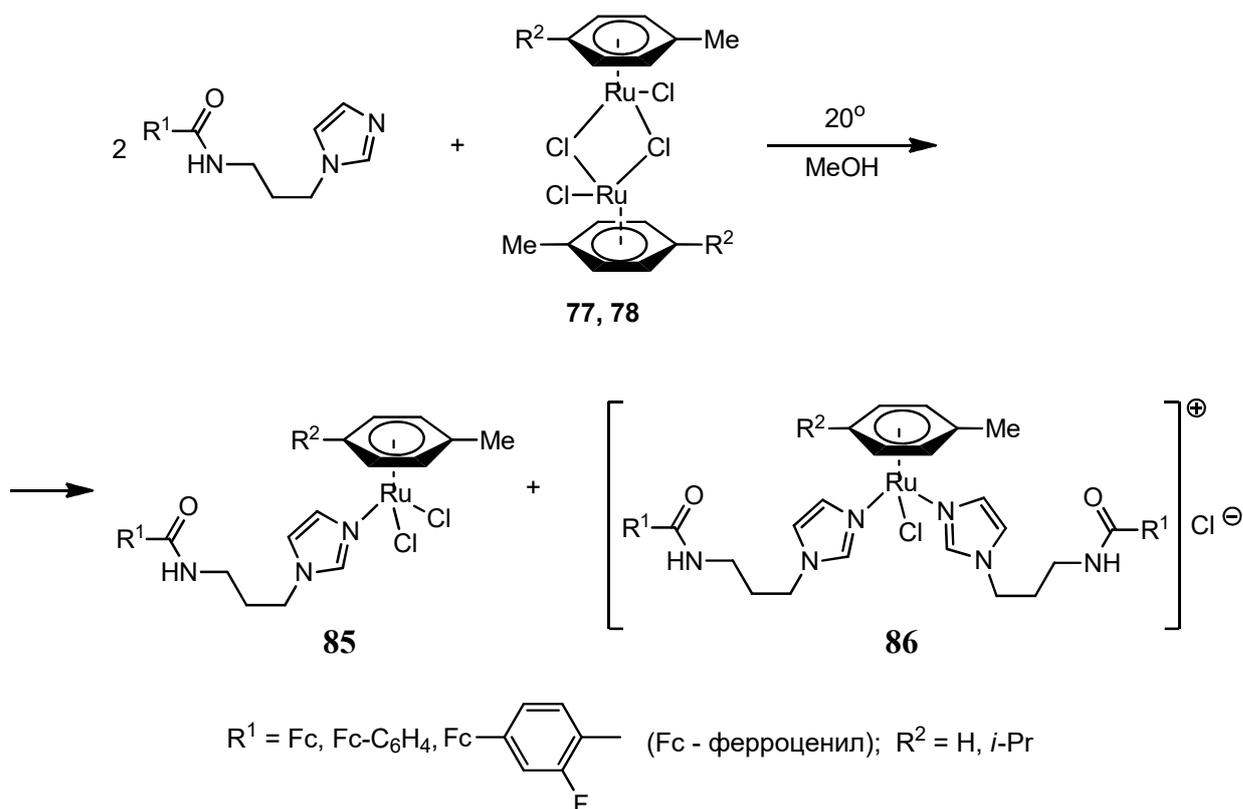
Энантиомеры **A** и **B** превращаются друг в друга путем поворота бензольного кольца вокруг оси, перпендикулярной плоскости чертежа. Этот поворот эквивалентен повороту нижнего фрагмента L_2RuCl относительно неподвижного бензольного кольца:



Эффективный объем лиганда **L** большой, причем он дополнительно увеличивается за счет движения ферроценильной группы, обусловленного свободным вращением вокруг связей C-C во фрагменте $-CH_2-CH_2-CH_2-$. В результате возникают стерические препятствия расположению изопропильной группы между двумя ферроценильными лигандами **L**. Поэтому не происходит полного поворота аренового лиганда на 180° , а только его “покачивание” наподобие маятника. При этом под изопропильным фрагментом проходит только небольшой по размеру атом хлора, а атомы водорода в группах CH_2 1,3-пропандиильного фрагмента оказываются диастереотопными.

Таким образом, мы получили серию катионных комплексов рутения, содержащих два ферроценильных лиганда в составе катиона.

Мы попытались синтезировать также нейтральные комплексы с одним ферроценильным лигандом, проводя реакцию при мольном соотношении рутений : ферроценильный лиганд = 1:1. Однако, как следует из спектров ЯМР продуктов реакций, при этом получается смесь нейтрального **85** и катионного **86** комплексов, в которой преобладает нейтральный комплекс **85**:



Исходный димерный π -ареновый комплекс рутения (**77** или **78**) частично остается неизрасходованным. Такой результат, по-видимому, связан с тем, что один из атомов хлора в комплексах **85** очень легко замещается на азотистый лиганд. Разделить комплексы **85** и **86** и выделить соединения **85** из смеси в индивидуальном состоянии не представляется возможным. Поэтому дальнейшие исследования мы провели с катионными комплексами **79-84**.

6. Исследование цитотоксичности ферроценильных лигандов и комплексов рутения

Для соединений **70-72**, **79-84** была определена концентрация полумаксимального ингибирования⁸ (IC 50) на клетках аденокарциномы толстой кишки человека SW480 (ATCC CCL-228) и аденокарциномы молочной железы человека MCF7 (ATCC HTB-22). Клетки культивировали в стандартной среде DMEM, содержащей 5%-ную эмбриональную сыворотку телят («РАА», Австрия) и гентамицин (50 ед/мл) («Ранесо», Россия) при 37°C и в 5%-ном CO₂. В качестве препарата сравнения был использован

⁸ Исследования цитотоксичности комплексов проведены в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ в отделе химического канцерогенеза под руководством д-ра. мед. наук Якубовской Марианны Геннадиевны

цисплатин - препарат из группы антиметаболитов, который, как известно, обладает цитотоксическим действием на клетки (IC 50 14.7±3.3 мкМ для клеток линии SW480 и IC 50 21.0±1,0 мкМ для клеток линии MCF-7).

Для исследования цитотоксичности использован МТТ-тест (MTT-assay), который широко 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**:



Формазан **88** кристаллизуется внутри клетки в виде фиолетово-голубых кристаллов. Перевод кристаллов формазана в раствор осуществляли с помощью диметилсульфоксида. Последующее спектрофотометрическое исследование полученного раствора позволяет точно сопоставить изменение оптической плотности по отношению к контролю с изменением количества жизнеспособных клеток, а в цитотоксических исследованиях оценить специфическую гибель клеток, индуцированную тем или иным цитотоксическим агентом [179-181].

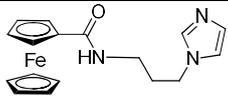
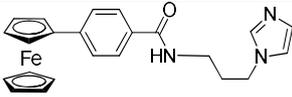
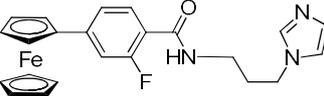
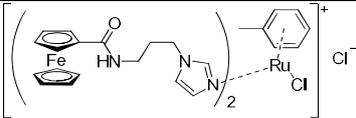
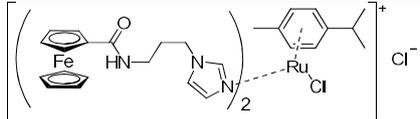
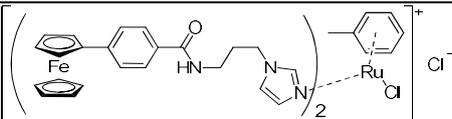
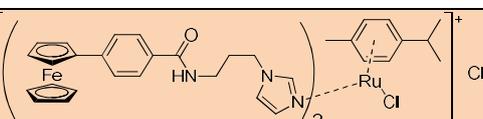
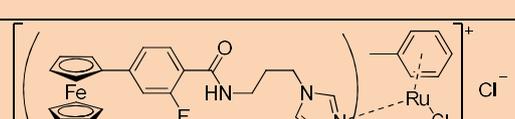
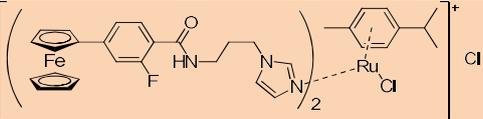
Для определения цитотоксичности клетки рассеивали в 96-луночные планшеты («BDMicro-FinePlus», США) (7×10^3 клеток в 200 мкл культуральной среды) и инкубировали 24 ч. В день экспериментов готовили серийные разведения комплексов **70-72**, **79-84** в ДМСО и вносили полученные растворы в культуру клеток в концентрациях 100 мкМ, 50 мкМ, 25 мкМ, 12,5 мкМ, 0,625 мкМ, 0,312 мкМ, 0,16 мкМ, 0,08 мкМ. Далее клетки инкубировали в течение 72 ч, затем добавляли 10 мкл раствора реагента МТТ (5 мг/мл) в солевом растворе Хэнкса⁹ и инкубировали 2,5 ч при 37°C до развития фиолетовой окраски. После образования формазана добавляли 100 мкл диметилсульфоксида и выдерживали при 37°C. После полного растворения кристаллов формазана измеряли оптическую плотность содержимого лунок на мультилуночном спектрофотометре MultiScan MCC 340 (Labsystems, США) при длине волны 570 нм.

⁹Раствор хлоридов, сульфатов и гидрофосфатов натрия, калия, магния и кальция, а также глюкозы.

Данные представляли в виде оптической плотности экспериментальных образцов относительно контроля. За 100% принимали оптическую плотность в контроле, где клетки инкубировали в отсутствие комплексов рутения, но в присутствии растворителя (ДМСО).

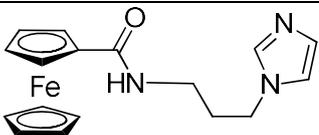
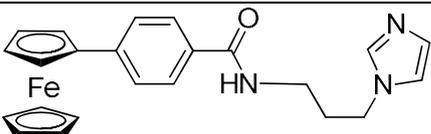
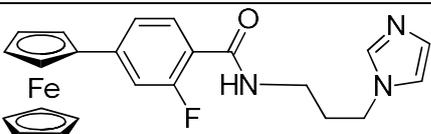
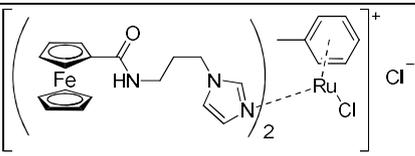
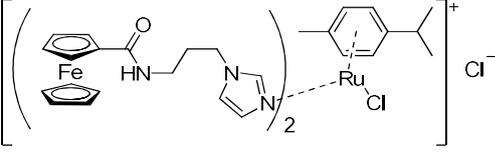
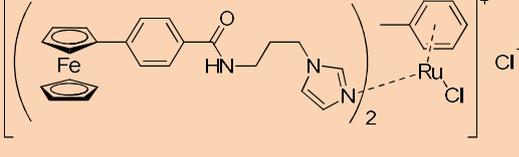
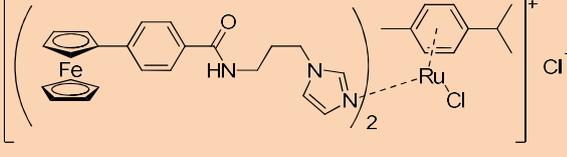
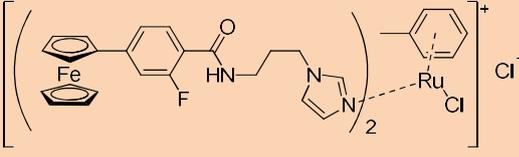
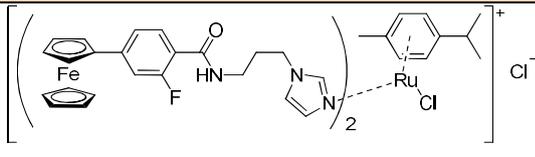
Результаты исследования цитотоксического действия всех исследуемых соединений на линии клеток аденокарциномы толстой кишки человека SW480 и клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF7 представлены в таблицах 1 и 2, соответственно.

Таблица 4. Оценка цитотоксического эффекта ферроценильных лигандов и комплексов рутения на клетки аденокарциномы толстой кишки человека SW480 по результатам МТТ-теста.

Номер	Формула	IC ₅₀ *
70		Не цитотоксичен
71		44.6±14.2мкМ
72		12.7±2.8мкМ
79		Не цитотоксичен
80		73.3±3.8мкМ
81		16.3±5.3мкМ
82		10.6±1.6мкМ
83		9.8±1.9мкМ
84		9.1±2.5мкМ
Цисплатин		14.7±3.3мкМ

* Концентрация полумаксимального ингибирования.

Таблица 5. Оценка цитотоксического эффекта ферроценовых лигандов и комплексов рутения на клетки аденокарциномы молочной железы человека MCF7 по результатам МТТ-теста.

Номер	Формула	IC ₅₀ *
70		110±25.8 мкМ
71		27.5±9.1 мкМ
72		31.1±9.8 мкМ
79		Не цитотоксичен
80		Не цитотоксичен
81		13.1±5.1 мкМ
82		9.5±3.5 мкМ
83		18.3±4.5 мкМ
84		39.5±12.0 мкМ
Цисплатин		21.0±1.0 мкМ

* Концентрация полумаксимального ингибирования.

Как видно из приведенных таблиц, 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 10^{-4} до 8×10^{-7} .

Наибольшую цитотоксичность по отношению к клеткам аденокарциномы толстой кишки человека SW480 проявил комплекс рутения **84** ($IC_{50} 9.1 \pm 2.5$ мкМ). Также цитотоксичными оказались комплексы **82** и **83**.

По отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы человека MCF7 наибольшую цитотоксичность проявил комплекс рутения **82** ($IC_{50} 9.5 \pm 3.5$ мкМ). Цитотоксичностью высокого уровня по отношению к этим клеткам обладают также комплексы рутения **81** и **83**.

Конечно, данные, приведенные в таблицах № 4 и № 5, не позволяют сделать полноценные заключения относительно зависимости свойств от структуры. Тем не менее, 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 проявляют антипролиферативную активность, сравнимую с активностью цисплатина, по отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы человека и аденокарциномы толстой кишки человека. Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что выраженную цитотоксичность проявляют не только комплексы рутения, но и некоторые производные ферроцена, не содержащие рутения (**70-72**).

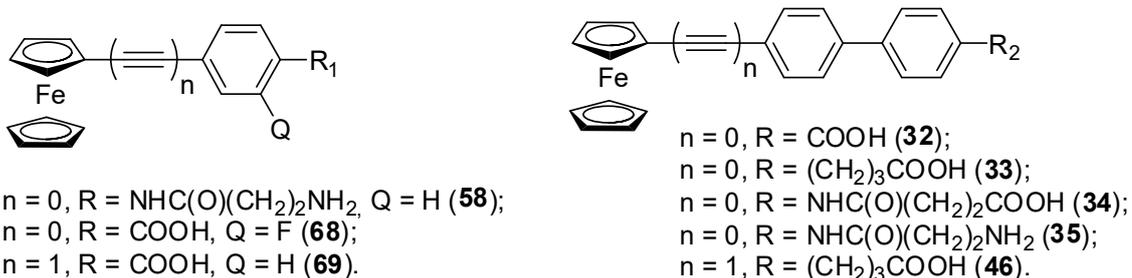
7. Изучение антиоксидантной активности синтезированных производных ферроцена

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 крыс¹⁰. В основе метода ТБК-теста лежит реакция 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с промежуточными продуктами

¹⁰ Исследования антиоксидантной активности комплексов проведены в ФГБУН Институте проблем химической физики РАН научной группой под руководством к.х.н. Е.Ф. Шевцовой

ПОЛ. В условиях эксперимента в качестве инициатора ПОЛ гомогената мозга крыс использовали соль железа $(\text{Fe}(\text{NH}_4)(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O})$.

Исследованы следующие соединения:



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. №13). 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 $\sim 100\%$. Для количественной оценки антиоксидантной активности были рассчитаны значения IC_{50} в случае соединений **32**, **33**, **58** (Таблица № 6), которые подтверждают высокий ингибирующий эффект производных ферроцена.

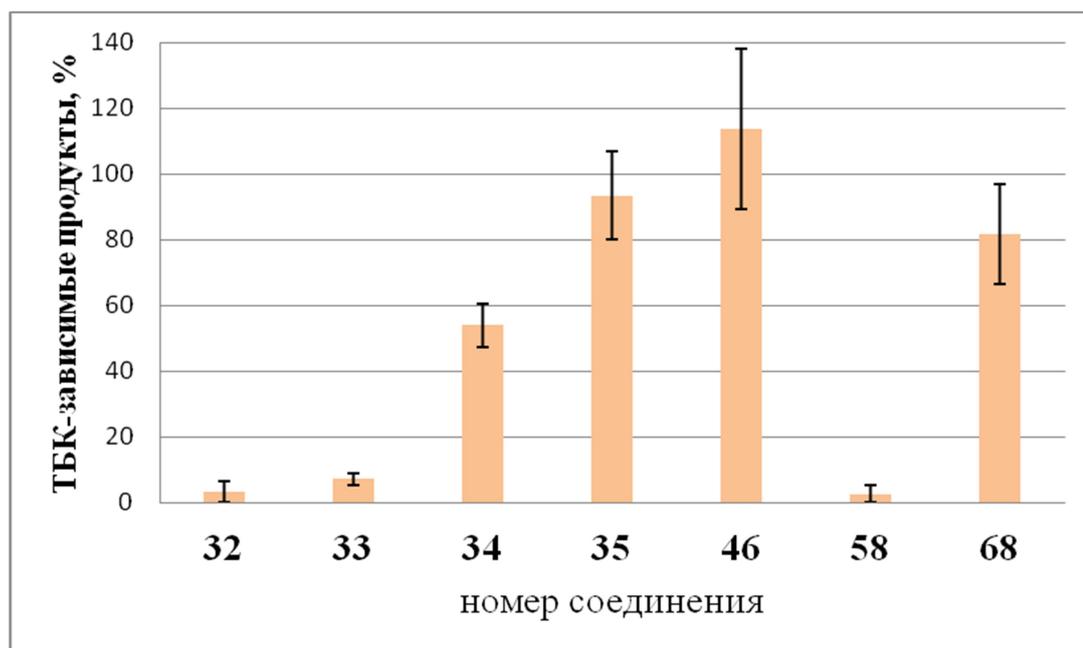
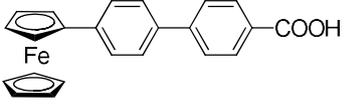
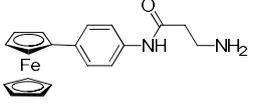
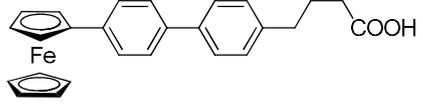


Рисунок № 13. Содержание ТБК-зависимых продуктов в процессе пероксидного окисления липидов гомогената мозга крыс, инициированное Fe^{3+} в присутствии 30 μM соединений 32-35, 46, 58, 68, 69 (контроль принят за 100%).

Для наиболее активных соединений была рассчитана величина IC_{50} (табл. № 6)

Таблица № 6. Значения IC_{50} для соединений 32, 33 и 58
в процессе пероксидного окисления липидов гомогената мозга крыс

Формула и номер	 32	 58	 33
IC_{50} , мкМ	3.35 ± 0.35	9.67 ± 0.22	10.35 ± 0.11

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1. Аналитические методы, оборудование и реактивы

Хроматография. Хроматографическую очистку соединений проводили на колонке, заполненной силикагелем или окисью алюминия. Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинках “Alugram” фирмы Macherey-Nagel”.

Температуры плавления определены в блоке Mel-Temp “Laboratorydevicesinc”, USA.

Исследование термического поведения синтезированных соединений проведено на кафедре Высокомолекулярных соединений МГУ:

Оптические исследования проведены с помощью поляризационного микроскопа Полам Р-211, ЛОМО, Россия с нагревательным столиком MettlerFP 80;

дифференциальная сканирующая калориметрия проведена с помощью калориметра Mettler DSC 20. Скорость нагревания и охлаждения 10°С/мин.

Элементные анализы. Чистота всех новых соединений подтверждена данными элементного анализа. Элементные анализы проведены в Лаборатории органического анализа кафедры Органической химии Химического факультета МГУ и в Лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН.

Спектроскопия. Спектры ЯМР измерены на спектрометре VARIANVXR-400 при рабочей частоте 400 МГц (¹H) и 100 МГц (¹³C). В качестве растворителя использовался хлороформ-d, если не оговорено отдельно. В качестве внутреннего стандарта использовались значения химических сдвигов протонов тетраметилсилана (¹H) и ядер углерода CDCl₃ (¹³C). ИК-спектры образцов в вазелиновом масле записаны на спектрометре UR-20.

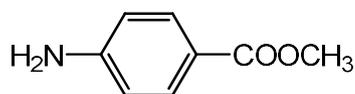
Растворители перед использованием перегоняли и при необходимости абсолютировали согласно методикам, описанным в литературе [182]. Диэтиловый эфир и тетрагидрофуран выдерживали и перегоняли над щёлочью, а затем над натрием в присутствии бензофенона. Петролейный эфир выдерживали и перегоняли над натрием. Диметилформаид сушили над СаН₂ и перегоняли при пониженном давлении (т. кип. 70°/40 мм рт. ст.). Хлористый метилен перегоняли над Р₂О₅.

2. Определение интенсивности перекисного окисления (ПОЛ).

Интенсивность пероксидного окисления липидов гомогената мозга крыс определяли по модифицированному ТБК-тесту [183]. В основе метода ТБК-теста лежит реакция 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с промежуточными продуктами ПОЛ, в результате которой образуется окрашенный триметиновый комплекс с максимумом поглощения при 540 нм. Считают, что главная роль при образовании этого окрашенного продукта принадлежит малоновому диальдегиду.

3. Синтез исходных соединений

Метилловый эфир 4-аминобензойной кислоты



В колбу емкостью 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 32.91 г (0.24 моль) *n*-аминобензойной кислоты и 170 мл (134.5 г; 4.2 моль) метанола. При интенсивном перемешивании к смеси по каплям в течение 20 мин. прибавляют 53 мл (86.92 г; 0.73 моль) хлористого тионила. При этом смесь сильно разогревается и образуется некоторое количество белого осадка.

Реакционную смесь нагревают на масляной бане (80°C) при перемешивании в течение 8 часов.

Полученный раствор без нагревания вакууммируют при интенсивном перемешивании в вакууме водоструйного насоса до прекращения интенсивного выделения хлористого водорода. После этого летучие компоненты отгоняют на роторном испарителе. Твердый остаток хлоргидрата эфира аминокислоты переносят в стакан емкостью 2000 мл и постепенно при помешивании добавляют раствор 40 г NaHCO₃ в 500 мл воды. Осадок свободного эфира аминокислоты отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают небольшим количеством воды и высушивают на воздухе в течение 1 суток. Получают 32,51 г продукта, загрязненного натриевой солью *n*-аминобензойной кислоты.

Для очистки продукт растворяют в 250 мл хлороформа. Раствор фильтруют через складчатый фильтр, который промывают затем 50 мл хлороформа. Хлороформ из фильтрата отгоняют на роторном испарителе и остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса в течение 1 часа. Получают 29.90 г (82%) метилового эфира *n*-

аминобензойной кислоты – желтое кристаллическое вещество, т. пл. 110-112°C. Лит. данные [184]: т. пл. 110-111°; [185]: т. пл. 112°.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 3.83 с. (3H, OCH_3), 4.01 широк. сигнал (2H, NH_2), 6.60-6.62 м. (2H, C_6H_4), 7.81-7.84 м. (2H, C_6H_4), *сравн.* [186].

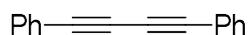
Тетрафторборат ферроцена (16)



К раствору 5.10 г (27 ммоль) ферроцена в 150 мл эфира прибавили раствор 5.82 г (54 ммоль) бензохинона в 150 мл эфира. К полученной смеси быстро прибавили 13.5 мл (15.37 г; 108 ммоль) эфирата трёхфтористого бора. Образовавшийся осадок соли ферроцена отфильтровали, промыли небольшим количеством эфира. Очистили полученную соль ферроцена, растворив ее в 30 мл нитрометана и профильтровали раствор через складчатый фильтр в 150 мл эфира. При этом образовался фиолетовый мелкокристаллический осадок, который отфильтровали, промыли небольшим количеством эфира и высушили на воздухе. Получили 5.76 г (77%) тетрафторбората ферроцена (16). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BF}_4\text{Fe}$, %: С, 44.02; Н, 3.69. Найдено, %: С, 43.74; Н, 3.70.

ИК-спектр (cm^{-1}): 1050 с. (BF_4^-).

Дифенилдиацетилен (17) [187]



К насыщенному раствору 5.5 г (0.028 моль) мелко растертого моногидрата ацетата меди в 20 мл смеси пиридина с метанолом (1 : 1 по объему) в круглодонной колбе емкостью на 50 мл с обратным холодильником добавили 2.0 г (0.0196 моль) фенилацетилена. Темно-синяя суспензия стала зелёной, после чего её кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор охладили и добавили к нему по каплям 60 мл 18 N серной кислоты при перемешивании и охлаждении баней лед-соль. Образовавшуюся белую суспензию экстрагировали эфиром (3 x 25 мл).

Объединенные эфирные экстракты промыли 15 мл водно-этанольного раствора нитрата серебра (3.5 г нитрата серебра растворили в 5 мл воды и добавили 10 мл этанола) для

удаления остатков фенилацетилена. Эфирный раствор промыли водой дважды и высушили $MgSO_4$. Эфир отогнали в вакууме. Получили 1.81 г коричнево масла, застывающего при охлаждении.

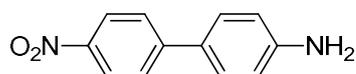
Сырой продукт очистили растворением в 50 мл петролейного эфира (40-70°C) и пропустили раствор через короткую колонку с оксидом алюминия (15 г). Колонку элюировали 300 мл смеси эфир – петролейный эфир (40/70°C) в соотношении 1 : 9. Концентрирование элюата дает твердое вещество, которое перекристаллизовывали из водного этанола. Получили 1.4-1.6г (70-80%) дифенилдиацетилена (**17**) в виде длинных бесцветных игл, т. пл. 87-88 °С.

Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (**29**) [188]



В колбу Шленка, заполненную аргоном, поместили 0.5 г (2.82 ммоль) дихлорида палладия, 3.7 г (14.1 ммоль) трифенилфосфина и 34 мл свежеперегнанного (47-50°/3 мм рт. ст.) диметилсульфоксида. При этом быстро образовалась желтая суспензия. Реакционную смесь нагрели на масляной бане при перемешивании до 140° до полного растворения осадка с образованием красно-коричневого раствора. После этого нагревательную баню убрали и продолжили перемешивание в течение 2 мин. К реакционной смеси быстро добавили 0.6 мл (11.3 ммоль) 95% водного раствора гидразин-гидрата. Темная окраска раствора быстро перешла в светло-желтую. Реакционную смесь быстро охладили до комнатной температуры с помощью холодной воды. Образовавшийся осадок канареечного цвета отфильтровали на воронке Шотта в атмосфере аргона. Продукт промыли в атмосфере аргона *абс.* этанолом (2 x 10 мл), *абс.* эфиром (3 x 10 мл) и высушили в вакууме в течение 1 ч. Получили 2.88 г (88%) тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (**29**), т.пл.: 105-110° (с разл.). Лит. Данные [188]: т.пл.: 116° (с разл.). Найдено (%): С 74.60;Н 5.22. Вычислено для $C_{72}H_{60}P_4Pd$ (%): С 74.84; Н 5.23.

4'-Нитро[1,1']бифенил-4-амин (**62**)



a) Приготовление раствора NaSH в метаноле. В колбе емкостью 1000 мл, снабженной трубкой для подвода газа, обратным холодильником и магнитной мешалкой,

растворили 4.37 г (0.19 моля) металлического натрия в 400 мл метанола. В полученный раствор при перемешивании пропустили ток H_2S до тех пор, пока раствор не приобрел светло-фиолетовую окраску (около 1 ч). Проба полученного раствора при помещении на полоску смоченного водой универсального индикатора дает значение pH 8-9.

б) Восстановление 4,4'-динитробифенила. В колбу емкостью 2 л, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой и магнитной мешалкой с подогревом, поместили 30.0 г (0.123 моля) 4,4'-динитро[1,1']бифенила и 200 мл абс. ТГФ. Смесь довели до кипения и по каплям при интенсивном перемешивании прибавили к суспензии раствор NaSH в метаноле (см. выше). После прибавления всего раствора NaSH (примерно 1.5 ч) нагревание прекратили, а перемешивание полученной красно-оранжевой суспензии продолжили в течение 12 ч.

Красно-оранжевый осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Получили 26.67 г продукта восстановления с примесью неорганических солей. Растворитель из темно-красного (почти черного) фильтрата отогнали на роторном испарителе. Твердый остаток после отгонки промыли метанолом (3 x 50 мл) и высушили на воздухе. Получили дополнительно 10.80 г сырого продукта, который присоединили к основной массе.

Для удаления растворимых в воде неорганических солей и элементарной серы к объединенной массе (37.47 г) полученного вещества прибавили раствор 20 г (0.5 моля) NaOH в 500 мл воды и перемешивали полученную суспензию при 70°C в течение 4 ч, а затем – при комнатной температуре в течение 12 ч.

Осадок продукта отфильтровали, промыли на фильтре водой до нейтральной реакции (7 x 100 мл) и высушили на воздухе. Получили 22.18 г (84%) 4'-нитро[1,1']бифенил-4-амин (**62**), т. пл. 197-201°C.

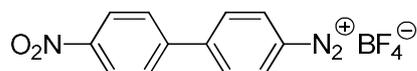
К полученному продукту прибавили 160 мл ацетона и 1100 мл 95%-ного этанола и нагрели смесь до кипения при перемешивании. Полученный почти прозрачный раствор в горячем виде профильтровали через складчатый фильтр. В конце фильтрования фильтр промыли 190 мл кипящего этанола. Фильтрат охладили вначале до комнатной температуры, а затем – в холодильнике – до +11°C. Образовавшийся кристаллический осадок отфильтровали и высушили на воздухе. При этом получили 18.75 г (71%) 4'-нитро[1,1']бифенил-4-амин (**62**).

Фильтрат упарили до объема 450 мл, образовавшийся осадок загрязненного 4'-нитро[1,1']бифенил-4-амин отфильтровали и высушили на воздухе. Получили дополнительно 1.67 г продукта, к которому прибавили раствор 2 г (0.05 моля) NaOH в 25 мл воды. Полученную суспензию перемешивали при 70°C в течение 6 ч. После

охлаждения осадок 4'-нитро[1,1']бифенил-4-амина отфильтровали, промыли водой до нейтральной реакции и высушили на воздухе. Полученную порцию (1.39 г) продукта перекристаллизовали из смеси 10 мл ацетона и 70 мл 95%-ного этанола, как это описано выше. Получили дополнительно 1.19 г продукта. Суммарный выход 4'-нитро[1,1']бифенил-4-амина (**62**) составляет 19.94 г (76%), т. пл. 203-204°C. Ср. [180]: т. пл. 201-203°C; [175]: т. пл. 203,5-204°C. Вычислено для C₁₂H₁₀N₂O₂: С 67.28; Н 4.70; N 13.08%. Найдено: С 67.14; Н 4.88; N 13.23%.

Спектр ЯМР ¹Н (δ, м. д.): 6.49 (с, 2Н, NH₂); 6.78-6.81(м) и 7.48-7.50 (м, 4Н, AA'BB', C₆H₄NH₂); 7.67-7.69 (м) и 8.25-8.27 (м, 4Н, AA'BB', C₆H₄NO₂).

Тетрафтороборат 4'-нитро[1,1']бифенил-4-дiazония (**64**)



К суспензии 3.83 г (0.018 моль) 4'-нитро[1,1']бифенил-4-амина (**62**) в 120 мл воды прибавили 15 мл 36%-ной HCl. Смесь охладили льдом до 2°C и затем прибавили к ней в течение 15 мин по каплям при перемешивании раствор 1.44 г (0.021 моль) нитрита натрия в 16 мл воды. Продолжили перемешивания реакционной смеси при 2 – 4°C ещё в течение 30 мин, затем прибавили раствор 2.20 г (0.021 моль) тетрафторбората аммония в 15 мл воды. Реакционная смесь при этом приобрела бледно-розовый цвет и сильно загустела. Эту смесь выдержали при 3 – 4°C ещё в течение 40 мин, периодически перемешивая, затем отфильтровали соль diaзония, промыли её на фильтре двумя порциями по 35 мл холодной воды, эфиром (2 x 30 мл) и высушили на воздухе. Получили 4.90 г (87%) тетрафторбората 4'-нитро-1,1'-бифенил-4-diazония (**64**) в виде бледно-розового порошка, разл. выше 125°C. При осаждении диэтиловым эфиром из раствора в ацетонитриле получили чистый **64**. Вычислено для C₁₂H₈BF₄N₃O₂, %: С, 46.05, Н, 2.58, N, 13.42. Найдено, %: С, 46.03, Н, 2.42, N, 13.54.

4-Иоданилин [189]

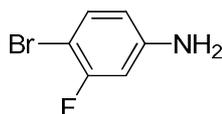
В колбу, охлаждаемую льдом, последовательно прибавляли 7.2 мл (7.33 г, 80 ммоль) анилина, 10 г (120 ммоль) NaHCO₃ и 70 мл воды. К этой смеси при интенсивном перемешивании добавили небольшими порциями 17 г (67 ммоль) тонкорастёртого иода в течение 30 минут. Температуру реакционной смеси при этом поддерживали около 10°C с

помощью ледяной бани. После добавления всего иода перемешивание реакционной смеси продолжили в течение 1 ч при комнатной температуре.

Осадок отфильтровали на фильтре Шотта, тщательно промыли водой и высушили на воздухе в течение 1 суток. Продукт экстрагировали кипящем петролейным эфиром 70/100°C (2 x 50 мл). Горячий экстракт выливали в стакан, охлаждаемый смесью льда и соли. Кристаллический продукт в виде бесцветных игольчатых кристаллов отфильтровали и высушили на воздухе. Получили 6.48 г (37%) 4-иоданилина (**95**), т. пл. 59°C. *Ср* [189]: т. пл. 62-63°C.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 6.45 (м) и 7.39 (м, 4H, AA'BB', C₆H₄); 3.48 (широк. сигнал, 2H, NH₂).

4-Бром-3-фторанилин (**31**) [190]



1) К раствору 25.5 г (0.25 моль) уксусного ангидрида в 25 мл ледяной уксусной кислоты добавили при перемешивании 25 г (0.225 моль) 3-фторанилина. Получившуюся смесь перемешивали при кипячении в течение 40 мин. И вылили в холодную воду. Продукт экстрагировали эфиром (2 x 150 мл) и объединённые эфирные вытяжки промыли водой и высушили над Na₂SO₄. Растворитель удалили на роторном испарителе, остаток перекристаллизовали из уксусной кислоты осаждением водой. Получили 22.7г (66%) N-(3фторфенил)этанамид в виде окрашенных кристаллов, т. пл. 88-89°C. Лит. данные [190]: т. пл. 89-90°C.

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 2.16 (с, 3H, CH₃), 6.78 (м, 1H, CH), 7.16-7.27 (м, 2H, CH), 7.47 (м) 7.50 (м, 1H, CH), 8.60 (с, 1H, NH).

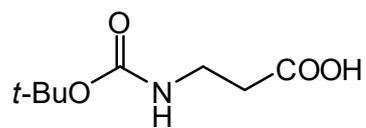
2) В колбе емкостью 250 мл перемешивали раствор 13.64 г (0.089 моль) N-(3-фторфенил)-этанамид и 15.89 г (0.089 моль) N-бромсукцинамида в 120 мл сухого дихлорметана при кипячении в течение 5 ч и затем при комнатной температуре ещё 16 ч (контроль прохождения реакции по ТСХ). Смесь промыли водой (3 x 200 мл) и высушили над Na₂SO₄. Растворитель удалили на роторном испарителе и получили 19.2 г (93%) продукта в виде белого порошка, т. пл. 151-153°C. Лит. данные [190]: т. пл. 151-152°C

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 2.20 (с, 3H, CH_3), 7.04 (м, 1H, CH), 7.30 (с, 1H, NH), 7.44 (м, 1H, CH), 7.59 (м, 1H, CH).

3) В колбе емкостью 250 мл к перемешиваемому кипящему раствору 17 г (0.074 моль) N- (4-бром-3-фторфенил)этанамид в 45 мл этанола по каплям добавили 22 мл 36% соляной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч (контроль прохождения реакции по ТСХ), затем вылили в 150 мл воды. Отогнали этилацетат при пониженном давлении, к остатку добавили воду, этанол и 5% раствор NaOH до щелочной реакции. Продукт экстрагировали дихлорметаном и органические экстракты промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили на роторном испарителе и получили 11.39 г (81%) **31** в виде белого порошка, т. пл. 63-64°C, Cp[190]: 63-65°C.

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 3.78 (с, 2H, NH_2), 6.30-6.32 (м, 1H, CH), 6.39-6.42 (м, 1H, CH), 7.21 (м, 1H, CH).

N-*трет*-Бутоксикарбонил- β -аланин



К перемешиваемому раствору 3.73 г β -аланина (41.9 ммоль) и 1.83 г NaOH (45.8 ммоль) в смеси 40 мл *трет*-бутилового спирта и 18 мл воды добавили 10.3 г (47.19 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната (Aldrich, 97%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем смесь вылили в 120 мл воды и экстрагировали петролейным эфиром (4 x 40 мл) для удаления не прореагировавших веществ. Водный слой отделили, охладили до 5°C в бане со льдом и аккуратно подкислили водным раствором лимонной кислоты до pH 3. Полученную эмульсию экстрагировали этилацетатом (4 x 50 мл). Объединенный экстракт высушили сульфатом натрия, профильтровали через складчатый фильтр и растворитель отогнали на роторном испарителе. Маслообразный остаток перекристаллизовали из смеси этилацетата с петролейным эфиром. Получили 6.17 г (78%) N-*трет*-бутоксикарбонил- β -аланина в виде белых кристаллов, т. пл. 67-69°C. Cp [191] 71-73°C

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 1.44 (с, 9H, 3CH_3), 2.56 (ушир. т, 2H, CH_2COOH), 3.38 (ушир. т, 2H, CH_2NH), 5.12 и 6.3 (широк. сигнал, 1H, NH), 10.4 (широк. сигн., 1H, COOH).

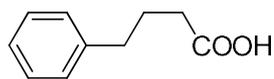
Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 28.32 (CH_3), 34.42 (CH_2COOH), 35.82 (CH_2NH).

N-трет-Бутоксикарбонил-1,4-бутандиамин

В круглодонную колбу емкостью на 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и капельной воронкой поместили 8.8 г (0.1 моль) 1,4-бутандиамина и 50 мл CHCl_3 . Затем в течение 30 мин по каплям добавляли раствор 2.18 г (0.01 моль) ди-трет-бутил бикарбоната в 10 мл CHCl_3 при охлаждении ледяной баней. Перемешивали смесь в течение ночи. Реакционную смесь промыли водой (10x25 мл), высушили над Na_2SO_4 . После упаривания растворителя на роторном испарителе получили 1.39 г (74%).

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д): 1.35 (с, 2H), 1.39 (с, 9H), 1.43-1.5 (м, 4H), 2,66 (т, 2H), 3.07 (кв, 2H), 4.75 (уш. с, 1H). Ср. [192]

4-Фенилмасляная кислота (**36**)



Синтез проведен по модифицированной методике [193].

К 340 мл абс. Бензола добавили 150 г (1.13 моль) безводного хлорида алюминия. Смесь нагрели на водяной бане до 50°C и перемешивали на магнитной мешалке при этой температуре в течение 10 мин. Затем в течение 35 мин. по каплям при перемешивании прибавили 58 мл (65.5 г; 0.76 моль) γ -бутиролактона, после чего продолжили перемешивание в течение 90 минут, поддерживая температуру реакционной смеси в интервале $50-60^\circ\text{C}$.

После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вылили в смесь 500 г льда и 500 мл конц. соляной кислоты. Органический слой отделили, промыли водой до нейтральной реакции промывных вод, высушили над Na_2SO_4 и отогнали бензол на роторном испарителе.

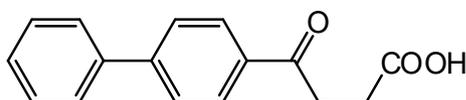
К полученному маслообразному остатку прибавили 500 мл воды для удаления остатков γ -бутиролактона и экстрагировали продукт хлороформом. 4-Фенилмасляную кислоту экстрагировали из хлороформного раствора 5% раствором NaOH . Полученный водный раствор натриевой соли 4-фенилмасляной кислоты промыли 250 мл хлороформа и затем осторожным добавлением конц. HCl довели pH раствора до 9-10. Для удаления следов хлороформа из водного раствора соли 4-фенилмасляной кислоты выдержали этот раствор в вакууме роторного испарителя до начала отгонки воды. Свободный от хлороформа водный раствор профильтровали через складчатый фильтр и подкислили

фильтрат конц. HCl до pH 1-2. Продукт - 4-фенилмасляная кислота – при этом выделялся в виде нижнего маслообразного слоя, который постепенно - при стоянии в течение ночи - превратился в кристаллическую массу.

Полученный осадок отфильтровали на фильтре Шотта, промыли водой и высушили на воздухе в течение 2 дней. Получили 119 г (96%) 4-фенилмасляной кислоты (**36**), т. пл. 43-45°C. Лит. данные [194]: т. пл. 47-48°C.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 1.94 (ушир. сигнал, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 2.34 (ушир. сигнал, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{COOH}$); 2.63 (ушир. сигнал, 2H, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 7.16 (м, 5H, C_6H_5), 11.84 (широк. сигнал, 1H, $\text{COOH}\underline{\text{H}}$).

4-([1,1']Бифенил-4-ил)-4-оксобутановая кислота (**89**)

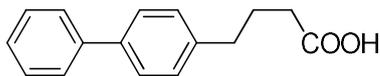


Синтез проведен по модифицированной методике [195].

Смесь 10 г (4 ммоль) бифенила, 6 г (60 ммоль) янтарного ангидрида и 50 мл хлористого метилена кипятили при перемешивании на масляной бане до образования прозрачного раствора 30 мин. Полученный опалесцирующий раствор охладили до комнатной температуры и к нему порциями - в течение 10 минут - добавили 16 г (60 ммоль) безводного хлористого алюминия. Затем реакционную смесь нагрели на масляной бане до кипения и кипятили при перемешивании в течение 12 часов.

После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вылили на 30 г льда, к которому предварительно добавили 10 мл конц. HCl. Образовавшийся осадок отфильтровали на воронке Бюхнера, тщательно промыли водой, высушили на воздухе в течение 1 суток, затем несколько раз промыли эфиром и вновь высушили на воздухе. Получили 12.78 г (79%) 4-([1,1']бифенил-4-ил)-4-оксобутановой кислоты в виде бесцветного порошкообразного вещества, т. пл. 149-152°C, лит. [196] 148-150°C

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 2.1 (м, 2H, CH_2), 2.7 (м, 2H, CH_2), 7.28 (д, 2H, C_6H_5), 7.36 (м, 1H, C_6H_5); 7.45 (м, 2H, C_6H_5); 7.55 (м) и 7.60 (м, 4H, AA'BB', C_6H_4).

4-([1,1']Бифенил-4-ил)бутановая кислота (**37**)

Приготовление амальгамированного цинка. Смесь 13 г (200 ммоль) цинковой пыли, 1 г (4 ммоль) сулемы, 0.6 мл конц. HCl и 15 мл воды перемешивали в течение 10 мин., затем жидкость отделили от металла декантацией.

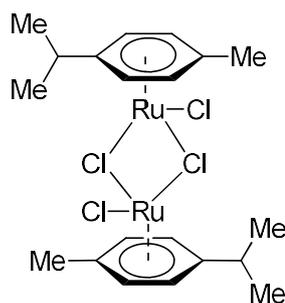
Восстановление по Клемменсену. К приготовленному амальгамированному цинку добавили 2.55 г (10 ммоль) 4-([1,1']бифенил-4-ил)-4-оксобутановой кислоты (**89**), 20 мл HCl конц., 8 мл воды и 20 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали при интенсивном кипении (нагревание на масляной бане) в течение 36 часов.

После охлаждения до комнатной температуры декантировали с металла жидкость вместе с суспендированным в ней продуктом и добавили к жидкости 10 мл эфира. При добавлении эфира весь продукт растворился в органическом слое. Этот слой отделили, водный слой экстрагировали эфиром (3 x 5 мл). Объединенные органические вытяжки промыли 3 раза водой, высушили Na₂SO₄ и отогнали растворитель на роторном испарителе досуха.

Остаток после упаривания растворителя хроматографировали на колонке с силикагелем (колонка l 10 см, d 2.5 см). Вначале смесью петролейного эфира (40/70°C) и этилацетата 1:1 элюировали побочные продукты. Затем этилацетатом элюировали целевое соединение. Так как целевой продукт и примеси бесцветны, то ход элюирования контролировали с помощью ТСХ, последовательно отбирая небольшие порции элюата. После упаривания этилацетата на роторном испарителе получили 1.78 г (74 %) 4-([1,1']бифенил-4-ил)бутановой кислоты (**37**) в виде пластинчатых кристаллов, т. пл. 165-167°C. Лит. данные [197]: т. пл. 162°C.

Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д.): 2.0(м, 2H, CH₂), 2.42 (м, 2H, CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂); 7.24 (д, 2H, C₆H₅); 7.30 (м, 1H, C₆H₅); 7.40 (м, 2H, C₆H₅); 7.53(д) и 7.61 (д, 4H, AA'BB', C₆H₄).

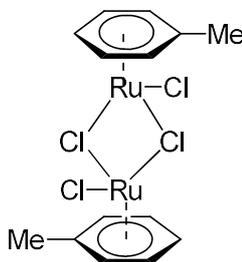
Ди- μ -хлородихлоробис[η^6 - (1-изопропил-4-метилбензол)]дирутений(II) (**77**)



Синтез провели аналогично методике [198]

В атмосфере аргона в круглодонной колбе емкостью 150 мл растворили 2 г (7.7 ммоль) $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в 100 мл этанола и добавили 10 мл α -фелландренапри перемешивании. Затем реакционную смесь кипятили в течение 4 часов. Охладили смесь до комнатной температуры и отфильтровали. После сушки под вакуумом 10^{-2} мм рт. ст. в течение 6 ч получили 1.84 г (78%) **77** в виде красно-оранжевого мелкокристаллического порошка. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_4\text{Ru}_2$, %: С 39.23; Н 4.61; Cl 23.16. Найдено, %: С 39.41; Н 4.55; Cl 23.32.

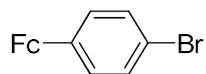
Ди- μ -хлородихлоробис[η^6 -метилбензол]дирутений(II) (**78**)



Синтез провели так же, как в случае соединения **77**, исходя из 2 г (7.7 ммоль) $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в 100 мл этанола и 10 мл толуола. Получили 1.65 г (81%) **78** в виде тёмно-красного мелкокристаллического порошка. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{Ru}_2$, %: С 31.83; Н 3.05; Cl 26.85, найдено С 31.63; Н 3.09; Cl 26.95

4. Синтез производных ферроцена радикальным арилированием

4-Бромфенилферроцен (2)



Смесь 10.32 г (60 ммоль) 4-броманилина, 80 мл воды и 16 мл конц. серной кислоты нагрели при перемешивании до получения прозрачного раствора. Полученный горячий раствор охладили при интенсивном перемешивании до 70°C на воздухе и затем – при интенсивном перемешивании – ледяной водой. При этом образовалась суспензия мелкокристаллической соли амина.

К этой суспензии при температуре 5°C (охлаждение баней со льдом) и интенсивном перемешивании по каплям – в течение 30 мин. - прибавили раствор 6.15 г (89 ммоль) нитрита натрия в 20 мл воды. Раствор соли диазония профильтровали, используя воронку Бюхнера. Для удаления избытка азотистой кислоты к фильтрату прибавили небольшое количество мочевины (контроль с помощью иодкрахмальной бумаги) до прекращения выделения азота.

Полученный раствор соли диазония добавили в течение 40 минут по каплям при перемешивании к охлаждённой до 5°C смеси 11.16 г (60 ммоль) ферроцена, 5.1 г (37 ммоль) тригидрата ацетата натрия, 250 мл ледяной уксусной кислоты и 62 мл дихлорэтана. Перемешивание продолжили в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавили 100 мл хлороформа и 500 мл воды. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали хлороформа (6 x 60 мл). Объединённые органические вытяжки промыли водой (3 x 150 мл) и отогнали растворитель на роторном испарителе.

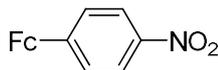
Из остатка перегонкой с паром отогнали основную массу ферроцена и других летучих примесей. Воду из кубового остатка декантировали, а темно окрашенное маслообразное вещество, оставшееся после перегонки с паром, высушили на воздухе в течение 2 суток и затем из него продукт экстрагировали кипящим петролейным эфиром 70/100°C (6 x 60 мл).

Петролейный эфир отогнали на роторном испарителе и остаток хроматографировали на силикагеле (колонка 1 20 см, d 2,5 см), элюент - петролейный эфир (40/70°C). Первую фракцию оранжевого цвета и вторую фракцию жёлтого цвета, отбросили. Далее элюировали 4-бромфенилферроцен (2). Ход хроматографирования контролировали с помощью ТСХ. Фракции, содержащие, согласно ТСХ, только 4-бромфенилферроцен, объединили и упарили растворитель на роторном испарителе.

Остаток после отгонки растворителя перекристаллизовали из 250 мл метанола. Получили 6.94 г (34%) 4-бромфенилферроцена (**2**) в виде красно-оранжевых кристаллов, т. пл. 123-125°C. Лит. данные [37]: т. пл. 123°C.

Спектр ЯМР ^1H (хлороформ-d, δ , м.д.): 4,03 (с, 5H, C_5H_5); 4,32 (м, 2H, C_5H_4); 4,60 (м, 2H, C_5H_4); 7,33 м и 7,39 м (4H, AA'BB', C_6H_4).

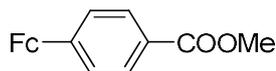
4-Нитрофенилферроцен (**3**)



Синтез провели так же, как в случае соединения **2**, исходя из 15 г (0.109 моль) 4-нитроанилина в 40 мл воды и 65 мл конц. соляной, 8.63 г (0.125 ммоль) нитрита натрия в 25 мл воды, 20.44 г (0.11 ммоль) ферроцена, 10.0 г (74 ммоль) тригидрата ацетата натрия в 480 мл ледяной уксусной кислоты и 120 мл дихлорэтана. Хроматографировали смесью бензол – петролейный эфир (1 : 1). Получили 15.08 г (44%) 4-нитрофенилферроцена (**3**) в виде тёмно-фиолетовых кристаллов, т. пл. 170-172 °С. Лит. данные [29]: т. пл. 171°C.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 8.12 (м, 2H), 7.54 (м, 2H), 4.73 (м, 2H), 4.46 (м, 2H), 4.04 (с, 5H).

Метилвый эфир 4-ферроценилбензойной кислоты (**4**)



Синтез провели так же, как в случае соединения **2**, исходя из 8.76 г (58 ммоль) метилового эфира 4-аминобензойной кислоты в 80 мл воды и 12 мл (5.1 г, 140 ммоль) 36% соляной кислоты, 4.8 г (70 ммоль) нитрита натрия в 10 мл воды, 10.8 г (58 ммоль) перекристаллизованного ферроцена, 5.0 г (37 ммоль) тригидрата ацетата натрия в 240 мл ледяной уксусной кислоты и 60 мл 1,2-дихлорэтана.

Затем к реакционной смеси добавили 100 мл хлороформа и вылили всю смесь в 600 мл воды. Нижний органический слой отделили, водный слой экстрагировали хлороформом (10x50 мл). Объединенные растворы в органических растворителях промыли водой (5x300 мл) до исчезновения красной окраски водного слоя, после чего отогнали хлороформ и дихлорэтан. Из маслообразного остатка с водяным паром отогнали ферроцен и метилбензоат. После этого перегонную колбу охладили, декантировали воду,

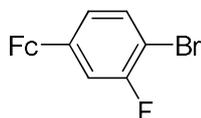
а нелетучий остаток растворили в хлороформе. Полученный раствор высушили Na_2SO_4 , профильтровали и разделили фильтрат на две равные части. Растворитель из этих частей отогнали на роторном испарителе.

Обе порции загрязненного продукта хроматографировали по отдельности на колонке с 250 мл силикагеля (высота колонки 27 см, диаметр 4 см). В качестве элюента использовали дихлорметан. Вначале с колонки элюировали ферроцен, затем – продукт. Растворитель из элюата отогнали на роторном испарителе, остаток высушили в вакууме. Из двух порций суммарно получают 5.68 г (31%) метилового эфира 4-ферроценилбензойной кислоты (**4**), т. пл. 131-132°C. Лит. Данные [199]: т. пл. 128.5-130°C. После перекристаллизации из метанола т. пл. 134.5-135.5°C. Найдено, %: С 67.39; Н 5.11. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FeO}_2$, %: С 67.53; Н 5.04.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 3.91 (с, 3H, OCH_3); 4.03 (с, 5H, C_5H_5); 4.38 (м, 2H, C_5H_4); 4.70 (м, 2H, C_5H_4); 7.50-7.52 м и 7.94-7.96 м (4H, AA'BB' C_6H_4).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 51.92 (OCH_3); 68.81 (C_5H_4); 69.72 (C_5H_4); 69.75 (C_5H_5); 83.24 (C_5H_4 -*unco*); 125.54 (C_6H_4); 127.23 (C_6H_4 -*unco*); 129.64 (C_6H_4); 145.06 (C_6H_4 -*unco*); 167.05 (C=O).

4-Бром-3-фторфенилферроцен (**5**).



Синтез провели так же, как в случае соединения **2**, исходя из 5.51 г (29 ммоль) 4-бром-3-фторанилина в 40 мл воды и 8 мл серной кислоты, 2.4 г (35 ммоль) нитрита натрия в 10 мл воды, 5.4 г (29 ммоль) ферроцена, 2.4 г (17 ммоль) тригидрата ацетата натрия в 120 мл ледяной уксусной кислоты и 30 мл 1,2-дихлорэтана.

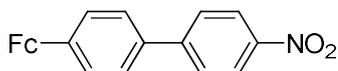
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего добавили 40 мл хлороформа и полученный раствор вылили в 300 мл воды. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали хлороформом (5x30 мл). Органические экстракты объединили, промыли водой и упарили растворитель на роторном испарителе. Из маслообразного остатка удалили ферроцен перегонкой с паром, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир). После отгонки растворителя из элюата и перекристаллизации остатка из метанола получили 3.54 г (34%) 4-бром-3-фторфенилферроцена (**5**), т. пл. 88-89°C. Найдено, %: С

53.47; H 3.27; Br 22.18; F 5.30. Вычислено для $C_{16}H_{12}BrFFe$, %: C 53.53; H 3.37; Br 22.26; F 5.29.

Спектр ЯМР 1H (δ , м. д.): 4.05 (с, 5H, C_5H_5), 4.35-4.36 (м, 2H, C_5H_4), 4.61 (м, 2H, C_5H_4), 7.11-7.14 (м, 1H, C_6H_3F), 7.20-7.23 (м, 1H, C_6H_3F), 7.41-7.45 (м, 1H, C_6H_3F).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 66.5 (C_5H_4); 69.5 (C_5H_4); 69.7 (C_5H_5); 82.8 (C_5H_4); 105.3; 105.6; 113.5; 113.7; 122.6; 122.7; 133.1; 133.2; 141.6; 141.65 (C_{Ar}); 157.9; 160.3 (C_{Ar} , CF).

4-Нитро-4'-ферроценилбифенил (6).



Синтез провели так же, как в случае соединения **2**, исходя из 4.4 г (0,014 моль) тетрафтороборат 4'-нитро-1,1'-бифенил-4-диазония, 3.9 г (0.021 моль) ферроцена, 2.4 г (17 ммоль) тригидрата ацетата натрия в 130 мл ледяной уксусной кислоты и 17 мл 1,2-дихлорэтана.

Органический слой отделили, водный слой экстрагировали хлороформом. Объединённые органические вытяжки промыли водой до нейтральной реакции, высушили Na_2SO_4 и профильтровали. Растворитель удалили на ротаторном испарителе. Получили 4.6 г сырого продукта в виде тёмно-красного порошка. Этот продукт разделили на две равные порции и хроматографировали по отдельности на окиси алюминия (колонка: l 20 см и d 2,5 см). Вначале петролейным эфиром элюировали ферроцен. Затем смесью петролейного эфира и хлороформа 1:2 элюировали три фракции: первая – 4-нитробифенил, вторая – 4-нитро-4'-ферроценил[1,1']бифенил с небольшой примесью 4-нитробифенила и третья – чистый 4-нитро-4'-ферроценил[1,1']бифенил. Вторую и третью фракции объединили, упарили в вакууме досуха, остаток перекристаллизовали из смеси хлороформа с этанолом. Из двух порций получили 1.7 г (32%) 4-нитро-4'-ферроценил[1,1']бифенила (**6**) в виде вишнёво-красных кристаллов, т.пл. 230 – 233°C (разл.). Найдено (%): C, 68.86; H, 4.47; N, 3.72. $C_{22}H_{17}FeNO_2$. Вычислено (%): C, 68.95; H, 4.47; N, 3.65.

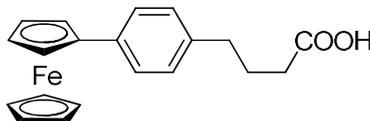
Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 4.05 (с, 5 H, C_5H_5), 4.36 (м, 2 H), 4.69 (м, 2 H), 7.56 (м, 4 H, Ar), 7.74 (м, 2 H, Ar), 8.28 (м, 2 H, Ar).

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1340 (NO_2), 1520 (NO_2).

5. Синтез производных ферроценилбифенила и ферроценилтерфенила

реакциями кросс-сочетания

4-(4-Ферроценилфенил)бутановая кислота (**7**)



Смесь 0.5 г (2.17 ммоль) борной кислоты **26**, 0.63 г (2.17 ммоль) 4-(4-иодфенил)бутановой кислоты (**38**), 0.73 г (4.35 ммоль) CsOH·H₂O, 0.173 г (0.15 ммоль) Pd(PPh₃)₄, 0.083 г (0.43 ммоль) иодида меди (I), 0.25 г (0.217 ммоль) ТЭБАХ и 25 мл ТГФ перемешивали при 60°C в течение суток в атмосфере аргона. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, вылили в воду, добавили дихлорметан и подкислили разбавленной соляной кислотой до pH = 3. Органический слой отделили, водный экстрагировали дихлорметаном. Объединённые органические вытяжки высушили Na₂SO₄ и растворитель упарили на роторном испарителе.

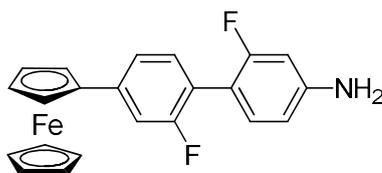
Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент - смесь бензола и этилацетата 7: 3. Первую полосу желтого цвета отбросили. Собрали вторую полосу кирпично-красного цвета. После упаривания растворителя и высушивания в вакууме получили 0.4г (53%) **7** в виде красного порошка.

Найдено, %: С 69.11; Н 5.98. Вычислено для C₂₀H₂₀FeO₂, %: С 68.98; Н 5.79.

Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д.): 2.02 (м, 2H, CH₂), 2.43 (т, 2H, CH₂), 2.73 (т, 2H, CH₂), 4.08 (с, 5H, C₅H₅), 4.34 (м, 2H, C₅H₄), 4.69 (м, 2H, C₅H₄), 7.26-7.28 и 7.55-7.57 (2H + 2H, AA'BB' –система), 11.37 (широкий сигнал, 1H, COOH).

Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д.): 26.07 (CH₂), 33.33 (CH₂), 34.55 (CH₂), 66.42 (CH, C₅H₄), 68.96 (CH, C₅H₄), 69.60 (CH, C₅H₅), 85.00 (C₅H₄-*unco*), 126.39 (CH, C₆H₄), 128.87 (CH, C₆H₄), 179.92 (COOH).

4'-ферроценил-2,2'-дифтор[1,1']бифенил-4-амин (8)



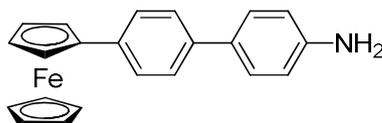
Смесь 0.3 г (0.92 ммоль) борной кислоты **50**, 0.22 г (1.15 ммоль) 3-фтор-4-броманилина **31**, 0.414 г (3 ммоль) карбоната калия, 0.08 г (0.07 ммоль) Pd(PPh₃)₄, 10 мл ДМФА и 1 мл воды перемешивали при 60°C в течение суток в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вылили в воду и добавили дихлорметан. Органический слой отделили, водный экстрагировали дихлорметаном. Объединённые органические вытяжки тщательно промыли водой для удаления следов ДМФА, высушили Na₂SO₄ и растворитель упарили на роторном испарителе.

Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Примеси элюировали смесью петролейного эфира и хлористого метилена 9 : 1. Продукт элюировали смесью петролейного эфира и хлористого метилена 1 : 1. После упаривания растворителя и высушивания в вакууме получили 0.095 г (24%) **8** в виде красного порошка, т. пл. 158-160°C. Найдено, %: С 67.81; Н 4.22; F 9.55; N 3.44. Вычислено для C₂₂H₁₇F₂FeN, %: С 67.89; Н 4.40; F 9.76; N 3.60.

Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д.): 3.83 широкий сигнал (2H, NH₂), 4.08 (с, 5H, C₅H₅), 4.33 (м, 2H, C₅H₄), 4.64 (м, 2H, C₅H₄), 6.46-6.53 (м, 2H, Ar), 7.19-7.26 (м, 4H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д.): 66.6 (C₅H₄), 69.2 (C₅H₄), 69.7 (C₅H₅), 83.9 (C₅H₄), 102.0, 102.3, 110.71, 110.74, 112.9, 113.1, 113.1, 113.2, 120.9, 121.1, 121.51, 121.54, 131.26, 131.28, 131.30, 131.32, 131.96, 131.99, 132.02, 132.04, 140.9, 141.0, 147.9, 148.0 (C_{Ar}); 159.9, ¹J_{CF} 240 Hz (C_{Ar}, CF), 160.6, ¹J_{CF} 250 Hz (C_{Ar}, CF).

4'-Ферроценил[1,1']бифенил-4-амин (9)

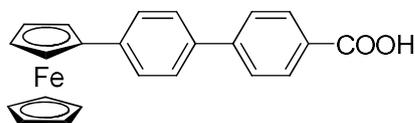


Смесь 0.77 г (0.002 моль) 4-нитро-4'-ферроценилбифенила (**6**), 22 мл этанола, 3.16 г (0.014 моль) дигидрата хлорида олова(II) и 9 мл 36 %-ной соляной кислоты кипятили при перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь вылили в раствор 6 г гидроксида натрия в 80 мл воды. Амин **9** экстрагировали двумя порциями эфира (40 и 20

мл). Органический слой отделили, промыли водой (3x40 мл), высушили $MgSO_4$ и профильтровали. Эфир удалили в вакууме, остаток растворили в CH_2Cl_2 и пропустили полученный раствор через слой силикагеля толщиной 4 см. После упаривания растворителя получили 0.60 г (85%) 4'-ферроценил[1,1']бифенил-4-амин (**9**), т.пл. 162 – 165 °С. Найдено (%): С, 74.74; Н, 5.61; N, 3.96. $C_{22}H_{19}FeN$. Вычислено (%): С, 74.80; Н, 5.42; N, 3.97.

Спектр ЯМР 1H (δ , м. д.): 3.69 (с, 2H, NH_2), 4.06 (с, 5H, C_5H_5), 4.31 (м, 2H), 4.65 (м, 2H), 6.75 (м, 2H, Ar), 7.40 – 7.50 (м, 6H, Ar).

4'-Ферроценил[1,1']бифенил-4-карбоновая кислота (**32**)

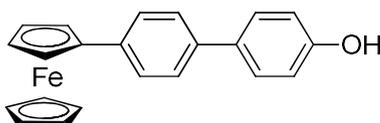


Синтез провели так же, как в случае соединения **7**, исходя из 0.165 г (0.166 ммоль) бороксина **27** и 0.173 г (0.7 ммоль) 4-иодбензойной кислоты. Продукт очистили хроматографией на колонке с силикагелем. Вначале смесью петролейного эфира и дихлорметана 8: 2 элюировали две полосы: первую (оранжевого цвета) и вторую (желтого цвета). Полученные элюаты отбросили. Затем дихлорметаном элюировали продукт. После упаривания растворителя на роторном испарителе получили 0.11 г (55%) кислоты **32** в виде желтого порошка, т. пл. 173°C. *Ср.* [200]. 173-174 °С.

Спектр 1H ЯМР (δ , м. д.): 4.05 (с, 5H, C_5H_4); 4.31 (м, 2H, C_5H_4); 4.65 (м, 2H, C_5H_4); 6.93-6.95 (м, 2H, ArH); 7.45-7.51 (м, 6H, ArH); *Ср.* [200].

Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 66.4, 68.9, 69.5, 85.2, 115.8, 126.4, 127.8, 132.9, 137.5, 138.3, 155.8; *Ср.*[200].

4'-Ферроценил[1,1']бифенил-4-ол (**32a**)



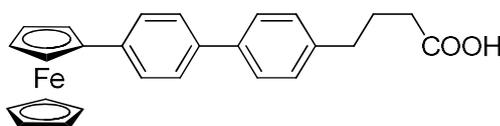
Синтез провели так же, как в случае соединения **7**, исходя из 0.165 г (0.166 ммоль) бороксина **27** и 0.154 г (0.7 ммоль) 4-иодфенола. Продукт очистили хроматографией на колонке с силикагелем. Вначале смесью петролейного эфира и дихлорметана 8: 2 элюировали две полосы: первую (оранжевого цвета) и вторую (желтого цвета).

Полученные элюаты отбросили. Затем дихлорметаном элюировали продукт. После упаривания растворителя на роторном испарителе получили 0.18 г (72%) фенола **32a** в виде желтого порошка, т. пл. 173°C. *Ср.* [200]. 173-174 °С.

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 4.05 (с, 5H, C_5H_4); 4.31 (м, 2H, C_5H_4); 4.65 (м, 2H, C_5H_4); 6.93-6.95 (м, 2H, ArH); 7.45-7.51 (м, 6H, ArH); *Ср.* [200].

Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 66.4, 68.9, 69.5, 85.2, 115.8, 126.4, 127.8, 132.9, 137.5, 138.3, 155.8; *Ср.*[200].

4-(4'-Ферроценил[1,1']бифенил-4-ил)масляная кислота (**33**)



Смесь 0.37 г (0.4 ммоль) *трис*(4-ферроценилфенил)бороксина (**27**), 0.373 г (1.2 ммоль) 4-иодфенилмасляной кислоты (**38**), 0.485 г (3.5 ммоль) прокалённого K_2CO_3 , 0.025 г (0.02 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (**29**), 10 мл ДМФА и 1 мл дистиллированной воды перемешивали в колбе Шленка в атмосфере аргона при 60°C в течение 12 ч.

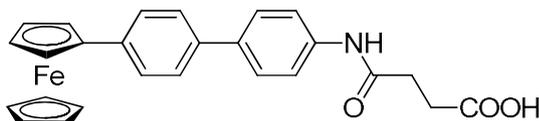
После охлаждения до комнатной температуры вылили реакционную смесь в смесь 25 мл воды, 3 мл конц. HCl и 25 мл дихлорметана. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 x 10 мл). Объединённые органические вытяжки тщательно промыли водой для полного удаления ДМФА, высушили Na_2SO_4 , растворитель упарили на роторном испарителе. Остаток после упаривания хроматографировали на силикагеле (колонка: 10 см, d 2.5 см). Первую фракцию оранжевого цвета элюировали бензолом и отбросили. Продукт элюировали смесью этилацетата и бензола (1:1), контролируя содержание примесей с помощью ТСХ. Фракции, которые содержали согласно ТСХ, только целевое вещество, объединили и упарили растворитель на роторном испарителе. Остаток после упаривания высушили в вакууме. Получили 0.358 г (69%) 4-(4'-Ферроценил[1,1']бифенил-4-ил)масляной кислоты (**33**) в виде порошкообразного вещества оранжевого цвета. Найдено, %: С, 73.45, Н, 5.84. Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Fe}$, %: С, 73.60, Н, 5.70.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 2.01(м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.41(т, 2H, CH_2COOH); 2.72 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 4.07 (м, 5H, C_5H_5); 4.34(м, 2H, C_5H_4); 4.68 (м, 2H, C_5H_4); 7.25 (4H, AA'BB', C_6H_4); 7.51 (4H, AA'BB', C_6H_4).

Спектр ЯМР¹³С (δ, м. д.): 26.15 (CH₂CH₂CH₂), 33.24 (CH₂COOH), 34.61 (CH₂C₆H₄), 66.47 (C₅H₄), 68.97 (C₅H₄), 69.62 (C₅H₅), 85.06 (C-C₆H₄, C₅H₄), 126.44, 126.80, 128.31, 128.92, 138.18, 135.85, 138.72, 140.05 (Ar), 179.32 (COOH).

МАЛДИ: M⁺ 424.

3-(4'-Ферроценил[1,1']бифенил-4-илкарбамоил)пропионовая кислота (**34**)

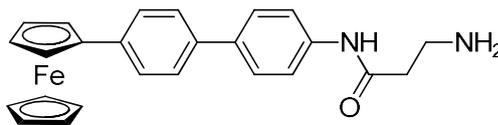


В колбу Шлёнка в атмосфере аргона последовательно добавили 209 мг (0.3 ммоль) трис-(4-ферроценилфенил)бороксина (**27**), 0.287 г (0.9 ммоль) 4-иодсукционаниловой кислоты (**44**), 0.193 г (1.35 ммоль) прокалённого K₂CO₃, 0.017 г (0.015 ммоль) Pd(PPh₃)₄, 10 мл ДМФА и 1 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре нагревательной бани 60°C.

Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, вылили в смесь 25 мл хлористого метилена, 25 мл воды и 3 мл конц. соляной кислоты. Органический слой отделили, водный слой трижды экстрагировали порциями по 10 мл дихлорметана. Объединённые органические вытяжки тщательно промыли водой для удаления ДМФА и затем высушили над Na₂SO₄. Растворитель отогнали на роторном испарителе, сухой остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (колонка l 100мм, d 25 мм). Смесь этилацетата и бензола 2:8 элюировали первую полосу оранжевого и вторую полосу жёлтого цвета, которые затем отбросили. Продукт элюировали смесью этанола и бензола 8 : 2. Из объединённых фракций, содержащих только продукт, упарили растворитель на роторном испарителе. После высушивания сухого остатка в вакуум-эксикаторе над P₂O₅ получили 0.325 г (80%) кислоты **34** в виде порошка ярко-оранжевого цвета, разл. выше 190°C. Найдено, %: С 68.98, Н 5.31, N 3.10. Вычислено для C₂₆H₂₃O₃NFe, %: С 68.89, Н 5.11, N 3.09.

Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м. д.): 2.53-2.58 (м, 4H, CH₂CH₂); 4.03 (м, 5H, C₅H₅); 4.36 (м, 2H, C₅H₄); 4.82 (м, 2H, C₅H₄); 7.62-7.64 (4H, AA'BB', C₆H₄); 7.66-7.68 (4H, AA'BB', C₆H₄).

МАЛДИ: M⁺ 453.

(4'-Ферроценил[1,1']бифенил-4-ил)амид β-аланина (**35**)**Метод 1:**

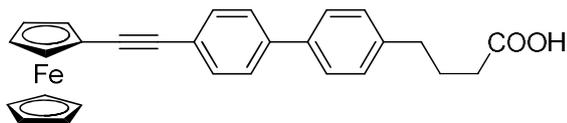
Синтез провели так же, как в случае соединения **8**, исходя из 0.144 г (0.167 ммоль) бороксина **27** и 0.144 г (0.5 ммоль) 4-иоданилида-β-аланина (**42**). Амид **35** очистили хроматографией на колонке с силикагелем, элюент - смесь хлористого метилена и метанола 1: 1. Первую и вторую полосы желтого цвета отбросили, а третью – продукт – собрали. После отгонки растворителя из элюата получили 0.13 г (61%) амина **35** в виде оранжевого порошка.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 2.41, 3J 6.7 Гц (т, 2Н, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.85, 3J 6.7 Гц (т, 2Н, CH_2NH), 3.25 (широкий сигнал, 2Н, NH_2), 4.02 (с, 5Н, C_5H_5), 4.35 (м, 2Н, C_5H_4), 4.80 (м, 2Н, C_5H_4), 7.55-7.59 (м, 4Н, C_6H_4), 7.62-7.64 (м) и 7.68-7.70 (м, 4Н, AA'BB', C_6H_4), 10.14 (широкий сигнал, 1Н, NH-Ar).

Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 38.2 (CH_2), 40.3 (CH_2), 66.2 (C_5H_4), 68.9 (C_5H_4), 69.3 (C_5H_5), 84.3 ($\text{C}_{\text{Cp-Ar}}$), 119.4 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 134.3 ($\text{C}_{\text{Ar-Cp}}$), 137.0 ($\text{C}_{\text{Ar-NH}}$), 137.7 ($\text{C}_{\text{Ar-Ar}}$), 138.5 ($\text{C}_{\text{Ar-Ar}}$), 170.6 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

Метод 2:

0.393 г (0.75 ммоль) амина **65** перемешивали с раствором 2 мл трифторуксусной кислоты в 15 мл абс. дихлорметана в течение 1.5 часов. Летучие компоненты удалили в вакууме водоструйного насоса. К полученному остатку добавили толуол и упарили его на роторном испарителе для удаления избытка трифторуксусной кислоты. Для удаления следов толуола к полученному остатку добавили 100 мл хлористого метилена и упарили его досуха. Остаток тщательно промыли раствором 0.25 М NaOH, после чего продукт экстрагировали хлористым метиленом. Растворитель упарили на роторном испарителе. Получили 0.3 г (94%) амина **35** в виде оранжевого порошка, спектры ЯМР которого совпадают со спектрами вещества, полученного методом 1.

4-(4'-Ферроценилэтинил[1,1']бифенил-4-ил)масляная кислота (**46**)

Синтез проводили в атмосфере аргона.

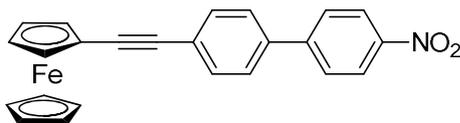
Смесь 0.168 г (0.18 ммоль) *трис*[(4-ферроценилэтинил)фенил]бороксина (**28**), 0.157 г (0.54 ммоль) 4-(4-иодфенил)масляной кислоты (**38**), 0.013 г (0.018 ммоль) Pd(PPh₃)₄, 0.19 г карбоната калия, 1.5 мл воды и 7.5 мл ДМФА перемешивали при температуре 60-65°C (температура бани) бане в течение 12 ч. Реакционную смесь, охладили до комнатной температуры и вылили её в 90 мл воды, затем подкислили конц. HCl до pH 3.

К полученной смеси добавили 50 мл хлористого метилена. Органический слой отделили, водный экстрагировали хлористым метиленом. Объединённые органические вытяжки промыли водой, высушили Na₂SO₄ и профильтровали. Растворитель из фильтрата отогнали на роторном испарителе, сухой остаток хроматографировали на силикагеле (колонка: l 20 см, d 2.5 см). Бензолом элюировали первые две полосы – жёлтую и оранжевую, которые затем отбросили. Смесью бензол-этилацетат 1:1 элюировали третью, тёмно-оранжевую полосу. После отгонки растворителя из этой фракции на роторном испарителе получили порошкообразное вещество кирпично-оранжевого цвета, которое высушили на воздухе в течение суток. Получили 0.115 г (47%) 4-(4'-ферроценилэтинил-[1,1']бифенил-4-ил)масляной кислоты (**46**), т. пл. 211-212°C. Найдено, %: C 75.16; H 5.78. Вычислено для C₂₈H₂₄O₂Fe, %: C 75.01, H 5.39.

Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д.): 2.01 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2.40 (т, 2H, CH₂COOH); 2.72 (т, 2H, CH₂C₆H₄); 4.25 (м, 2H, C₅H₄ + 5H, Cp), 4.51 (м, 2H, C₅H₄), 7.25 (м, 4H, C₆H₄) и 7.53 (м, 4H, C₆H₄).

Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д.): 29.70 (CH₂CH₂CH₂), 34.63 (CH₂COOH), 34.63 (CH₂C₆H₄), 85.66 и 88.98 (C≡C), 66.84 (CH, C₅H₄), 69.99 (CH, C₅H₅), 71.42 (CH, C₅H₄), 125.29, 125.71, 126.76, 126.97, 129.00, 131.77, 138.28, 140.62 (Ar).

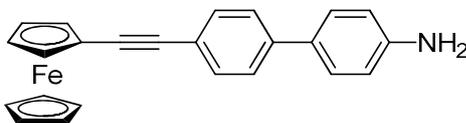
МАЛДИ: M⁺ 448.

4-Нитро-4'-ферроценилэтинил[1,1']бифенил (**47**)

Синтез провели аналогично получению соединению **8**, исходя из 0.15 г (0.16 ммоль) борксина **28** и 0.12 г (0.5 ммоль) 4-нитроидбензола. Сырой продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле, элюент - смесью петролейного эфира и хлороформа 7: 3. Первую (оранжевого цвета) и вторую (желтого цвета) полосы отбросили. Собрали полосу продукта **47** красного цвета. После упаривания растворителя на ротормном испарителе получили 0.17 г (86%) 4-нитро-4'-ферроценилэтинил[1,1']бифенила (**47**) в виде красного порошка, т. пл. 215-216°C, Ср [201] 216-217°C

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 3.91 (с, 5H, C_5H_5), 3.94 (м, 2H, C_5H_4), 4.19 (м, 2H, C_5H_4), 7.39 - 7.97 (м, 8H, C_6H_4); Ср.[201].

Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 64.8, 69.0, 70.0, 71.5 (Cp), 85.2, 90.6 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 124.2, 124.8, 127.2, 127.6, 132.0, 137.6, 146.8, 147.1 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4$); Ср.[201].

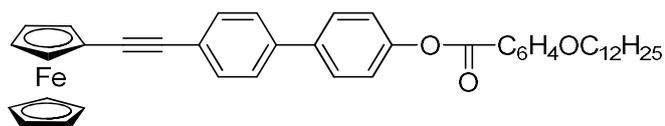
4'-Ферроценилэтинил[1,1']бифенил-4-амин (**48**).

Синтез провели аналогично получению соединению **8**, исходя из 0.165 г (0.166 ммоль) борксина **28** и 0.109 г (0.5 ммоль) 4-иоданилина. Продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле, элюент - хлористый метилен. Первую (оранжевого цвета) и вторую (желтого цвета) полосы отбросили. Собрали полосу продукта **48** красного цвета. После упаривания растворителя на ротормном испарителе получили 0.17 г (86%) 4'-ферроценилэтинил[1,1']бифенил-4-амина (**48**) в виде красного порошка.

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 3.63 (широкий сигнал, 2H, NH_2), 4.21 (м, 5H, C_5H_5 + 2H, C_5H_4), 7.41-7.65 (м, 8H, две AA'BB'-системы, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4$).

Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 65.2 ($\text{C}_{\text{cp}}\text{-Ar}$, C_5H_4), 68.8 (C_5H_4), 69.9 (C_5H_5), 71.4 (C_5H_4); 86.15, 89.18 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 128.48, 128.60, 131.05, 131.96 (CH_{Ar}); 128.26 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{-C}\equiv\text{C}$), 130.39 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Ar}$), 132.14 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Ar}$); 134.02 ($\underline{\text{C}}\text{-NH}_2$).

4'-Ферроценилэтинил[1,1']бифенил-4-иловыйэфир 4-додecilоксibenзойной кислоты (**49**).



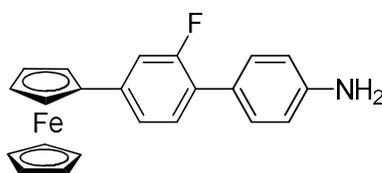
Синтез провели аналогично получению соединению **8**, исходя из 0.165 г (0.166 ммоль) бороксина **28** и 0.109 г (0.5 ммоль) 4-иодфенилового эфира 4-додecilоксibenзойной кислоты. Продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – смесь петролейного эфира и бензола 3: 1. Первую (оранжевого цвета) и вторую (желтого цвета) полосы отбросили. Собрали третью оранжевую полосу продукта **49**. Твердый остаток, полученный после отгонки растворителя из элюата, растворили в дихлорметане. Постепенно добавляя к раствору петролейный эфир, добились осаждения продукта. Получили 0.233 г (58%) сложного эфира **49**, т. пл. 130-131°C. Вычислено для $C_{43}H_{46}FeO_3$, %: C 77.47, H 6.96. Найдено, %: C 77.41; H 7.07.

Спектр 1H ЯМР (δ , м. д.): 0.84 (т, 3H, CH_3), 1.23-1.43 (м, 16H, $(CH_2)_9$), 1.78 (м, 2H, OCH_2CH_2), 4.00 (т, 2H, OCH_2), 4.21 (м, 5H, $C_5H_5 + 2H, C_5H_4$), 4.48 (м, 2H, C_5H_4), 6.92-6.94 (м) и 7.21-7.23 (м, 4H, C_6H_4), 7.51 (м, 4H, C_6H_4), 7.58-7.61 (м) и 8.10-8.13 (м, 4H, AA'BB' $O-C_6H_4-CO$).

Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 14.1, 22.7, 26.0, 29.0, 29.4, 29.5-29.6 – неотнесенные сигналы, 31.9 ($C_{12}H_{25}$), 68.3, 68.9 (C_5H_4), 70.0 (C_5H_5), 71.5 (C_5H_4), 85.6 и 89.1 ($C\equiv C$), 114.3, 121.4, 122.2, 122.9, 126.9, 128.0, 131.8, 132.3, 138.1 139.6, 150.7, 163.6 (C_{Ar}).

MALDI-TOF: вычислено для $C_{43}H_{46}FeO_3M^+$ 666.684. Найдено: M^+ 666.484.

4'-Ферроценил-2'-фтор[1,1']бифенил-4-амин (**51**).



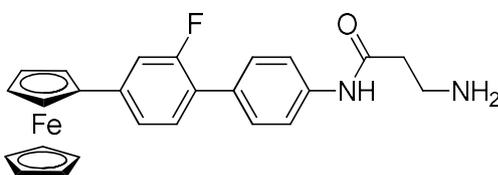
Синтез провели аналогично получению соединению **8**, исходя из 0.1 г (0.31 ммоль) бороксина **50** и 0.071 г (0.32 ммоль) 4-иоданилина. Продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле, элюент - бензол. Первую (оранжевого цвета) и вторую (желтого цвета) полосы отбросили. Собрали полосу продукта красного цвета. После упаривания растворителя на ротационном испарителе получили 0.06 г (49%) 4'-ферроценил-2'-фтор[1,1']бифенил-4-амин (**51**) в виде красного порошка, т. пл. 128-130°C. Вычислено

для $C_{22}H_{18}FFeN$, %: С 71.18; Н 4.89; F 5.12; N 3.77. Найдено, %: С 71.21; Н 5.18; F 4.89; N 3.48.

Спектр 1H ЯМР (δ , м. д.): 4.08 (с, 5H, C_5H_5), 4.33-4.34 (м, 2H, C_5H_4), 4.65 (м, 2H, C_5H_4), 6.75-6.77 (м, 2H, C_6H_4), 7.20-7.24 (м, 1H, C_6H_3F), 7.25-7.34 (м, 2H, C_6H_3F), 7.40-7.42 (м, 2H, C_6H_4).

Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 66.5(C_5H_4), 69.1 (C_5H_4), 69.7 (C_5H_5), 83.9 (C_5H_4), 113.2, 113.4, 115.0, 121.8, 125.9, 129.7, 129.7, 129.9, 129.94, 131.2, 141.8, 142.0, 145.8 (C_{Ar}), 159.7, $^1J_{CF}$ 260 Hz (C_{Ar} , CF).

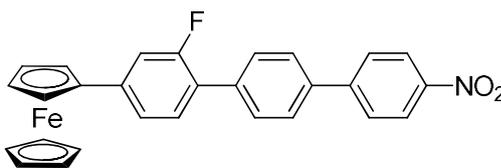
(4'-Ферроценил-2'-фтор[1,1']бифенил-4-ил)амид β -аланина (**52**)



Синтез провели аналогично получению соединению **8**, исходя из 0.278 г (0.86 ммоль) бороксина **50** и 0.3 г (1.04 ммоль) 4-иоданилида β -аланина. Продукт нанесли на короткую колонку с силикагелем в хлористом метиле. Затем элюировали продукт метанолом. После упаривания растворителя на роторном испарителе получили 0.24 г (62%) (4'-ферроценил-2'-фтор[1,1']бифенил-4-ил)амида β -аланина(**52**), т. пл. 155-158°C. Вычислено для $C_{25}H_{23}FFeN_2$, %: С 67.89; Н 5.24; F 4.30; N 6.33. Найдено, %: С 67.97; Н 5.31; F 4.24; N 6.29.

Спектр 1H ЯМР (δ , м. д.): 1.59 (широкий сигнал, 2H, NH_2), 2.49 (т, 2H, CH_2), 3.13 (т, 2H, CH_2), 4.08 (с, 5H, C_5H_5), 4.35 (м, 2H, C_5H_4), 4.65 (м, 2H, C_5H_4), 7.21-7.36 (м, 3H, C_6H_3F), 7.53-7.55 (м) и 7.63-7.65 (м, 4H, C_6H_4), 10.19 (1H, NH).

Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 37.9, 38.7 (CH_2), 66.5(C_5H_4), 69.3 (C_5H_4), 69.7 (C_5H_5), 83.7 (C_5H_4); 113.2, 113.4, 119.7, 121.86, 121.89, 129.23, 129.26, 130.17, 130.20, 137.8, 140.85 (C_{Ar}), 159.5, $^1J_{CF}$ 240 Hz (C_{Ar} , CF), 171.1(CO).

4-Ферроценил-2-фтор-4''-нитро[1,1':4',1'']терфенил (**53**).

Синтез провели аналогично получению соединению **8**, исходя из 0.1 г (0.31 ммоль) бороксина **50** и 0.106 г (0.32 ммоль) 4-иод-4'нитро[1,1']бифенила. Продукт очистили колоночной хроматографией. Побочные продукты были элюированы дихлорметаном. Продукт элюировали смесью дихлорметана и метанола 1 : 1. После упаривания растворителя из элюата на роторном испарителе получили 0.07 г (49%) **53** в виде порошка кирпично-красного цвета, разл. выше 180°C. Вычислено для $C_{28}H_{20}FFeNO_2$, %: С 70.46; Н 4.22; F 3.98; N 2.93. Найдено, %: С 70.06; Н 4.45; F 3.61; N 2. 64.

Спектр 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 4.07 (с, 5H, C_5H_5), 4.41 (м, 2H, C_5H_4), 4.91 (м, 2H, C_5H_4), 7.48-7.55 (м, 3H, C_6H_3F), 7.74-7.77 и 7.90-7.92 (4H, AA'BB' C_6H_4), 8.03-8.03 и 8.32-8.34 (4H, AA'BB' C_6H_4).

MALDI-TOF: Вычислено для $C_{28}H_{21}FeNO_2M^+$ 477.0827. Найдено M^+ 477.091.

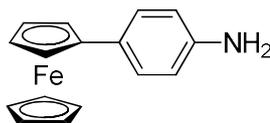
4'-Ферроценил-2-фтор[1,1']бифенил-4-амин (**54**).

Синтез провели аналогично получению соединения **8**, исходя из 0.29 г (0.34 ммоль) бороксина **27** и 0.21 г (1.1 ммоль) 4-бром-3фторанилина. После перекристаллизации из петролейного эфира (70/100°C) получили 0.226 г (61%) амина **54** в виде красных кристаллов. Вычислено для $C_{22}H_{18}FFeN$, %: С 71.18; Н 4.89; F 5.12. Найдено, %: С 71.29; Н 5.03; F 4.98.

Спектр 1H ЯМР(δ , м. д.): 3.76 (уширенный сигнал, 2H, NH_2), 4.06 (с, 5H, C_5H_5), 4.31 (м, 2H, C_5H_4), 4.66 (м, 2H, C_5H_4), 6.28-6.31 (м) и 6.39-6.51 (м, 2H, C_6H_3F), 7.20-7.27 (м, CH, C_6H_3F), 7.43-7.45 (м) и 7.50-7.52 (м, 4CH, C_6H_4).

Спектр ^{13}C ЯМР(δ , м. д.): 66.4, 68.8 (C_5H_4), 69.5 (C_5H_5), 85.2 (C_5H_4), 102.3, 102.6 (CH_{Ar}), 111.1 (CH_{Ar}), 112.0 (CH_{Ar}), 118.6, 118.7 (C_{Ar}), 126.0 (2 CH_{Ar}), 128.3, 128.4 (2 CH_{Ar}), 130.8, 130.9 (CH_{Ar}), 133.4, 133.6 (CH_{Ar}), 147.3 (C_{Ar}), 159.3, 161.7 (CF_{Ar}).

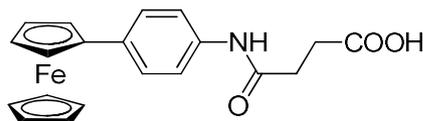
MALDI-TOF: Вычислено для $C_{22}H_{18}FFeN$: M^+ 371.0772; Найдено: M^+ 371.120.

4-Ферроцениланилин (**55**)

Синтез провели аналогично получению соединению **9**, исходя из 1.5 г (4.88 ммоль) 4-нитрофенилферроцена и 7.72 г (34.2 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 18 мл HCl и 45 мл EtOH . Получили 1.19 г (88%), т.пл. (из метанола).

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 3.61 (широк.с, 2H, NH_2), 4.04 (с, 5H, C_5H_5), 4.25 (м, 2H, C_5H_4) 4.55 (м, 2H, C_5H_4), 6.62-6.65 (м, 2H, C_6H_4), 7.29-7.31 (м, 2H, C_6H_4).

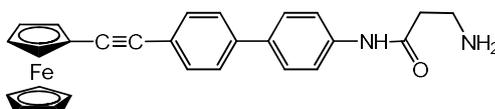
Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 65.76 (CH, C_5H_4), 68.16 (CH, C_5H_4), 69.35 (CH, C_5H_5), 86.51 (*C-unco*, C_5H_4), 115.13 (CH, C_6H_4), 127.09 (CH, C_6H_4), 128.90 (C, C-Fc), 144.51 (C, C- NH_2).

4-Ферроцениланилид янтарной кислоты (**56**).

Раствор 0.24 г (0.87 ммоль) 4-ферроцениланилина и 0.1 г (1.0 ммоль) янтарного ангидрида в 10 мл сухого дихлорметана кипятили в течение 1 ч. Образовавшийся осадок амида отделили, промыли хлористым метиленом (2 x 25 мл) и высушили на воздухе. Получили 0.35 г (93%) анилида **56** в виде оранжевых кристаллов.

Спектр ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м. д.): 2.51-2.56 (м, 4H, CH_2), 3.99 (с, 5H, C_5H_5), 4.29 (м, 2H, C_5H_4), 4.71 (м, 2H, C_5H_4), 7.43-7.45 (м) и 7.50-7.52 (м, 4H, AA'BB', C_6H_4), 9.93 (с, 1H, NH), 12.17 (широкий сигнал, 1H, COOH).

Спектр ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м. д.): 28.8 (CH_2), 31.0 (CH_2), 65.9 (CH, C_5H_4), 68.6 (CH, C_5H_4), 69.3 (CH, C_5H_5), 84.9 (*C-unco*, C_5H_4), 118.9 (CH, C_6H_4), 126.0 (CH, C_6H_4), 133.3 (C, $\text{C}_{Ar}\text{-Fc}$), 137.3 (C, $\text{C}_{Ar}\text{-NH}$), 169.9 (C, C(O)NH), 173.9 (C, COOH).

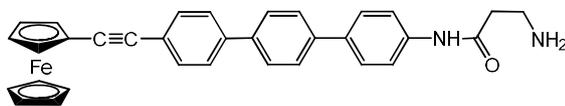
N-(4'-Ферроценилэтинил[1,1']бифенил-4-ил)амид β -аланина (**90**)

В атмосфере аргона в колбе Шленка смешали при перемешивании 0.038 г (0.033 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0.155 г (0.17 ммоль) бороксина **28**, 0.144 г (0.5 ммоль) 4-иоданилида β -

аланина и 0.207 г (1.5 ммоль) поташа в 5 мл ДМФА и 0.5 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при температуре 65 °С. Вылили образовавшуюся суспензию в 75 мл хлороформа и промыли органический слой водой (5 x 60 мл) для полного удаления ДМФА. Хлороформный раствор высушили над сульфатом натрия, профильтровали и отогнали растворитель на роторном испарителе. Получили 0.203 г маслообразного вещества. Нанесли раствор полученного масла в хлористом метиле на хроматографическую колонку с силикагелем (d 1.5 см, l 4 см). Полосу, идущую с фронтом, отбросили. Элюировали продукт смесью метилена : метанол (1:1). Получили 0.102 г (45%) продукта. Найдено, %: С 72.71, Н 5.44, N 6.22. Вычислено для: C₂₇H₂₄N₂OFe, %: С 72.33, Н 5.40, N 6.25.

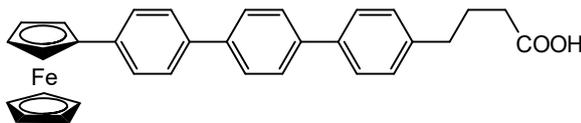
Спектр ЯМР ¹Н (δ, м. д.): 1.95 (2H, NH₂), 2.40 (м, 2H, CH₂C(O)NH), 3.02 (м, 2H, CH₂NH₂), 4.17 (м, C₅H₄, C₅H₅, 2H+5H), 4.44 (м, 2H, C₅H₄), 7.38-7.40 (м) и 7.54-7.56 (м, AA'BB', C₆H₄), 7.56-7.58 (м) и 7.59-7.61 (м, AA'BB', C₆H₄) (в совокупности 2x AA'BB' систем – 8H), 10.13 (широк. сигнал, 1H, NHС(O)).

N-{4''-(2-Ферроценилэтинил)[1,1':4',1'']терфенил-4-ил}амид β-аланина (**91**)



В атмосфере аргона в колбе Шленка смешали при перемешивании 0.038 г (0.033 ммоль) Pd(PPh₃)₄ 0.155 г (0.17 ммоль) бороксина **28**, 0.19 г (0.5 ммоль) N-(4'-иод[1,1']бифенил-4-ил)амид β-аланина и 0.207 г (1.5 ммоль) поташа в 5 мл ДМФА и 0.5 мл воды. Перемешивали смесь в течение суток при температуре 65 °С. Отфильтровали образовавшуюся суспензию через фильтр Шотта, промыли водой (5 x 70 мл). К сухой смеси добавили 100 мл ксилола, нагрели до 100 °С, дали отстояться и быстро слили желтый раствор с красного осадка. Промыли осадок ксилолом (комн. темп) 3 x 20 мл до прозрачного раствора ксилола. Перенесли осадок на фильтр Шотта, промыли хлороформом (2 x 15 мл). Получили 0.123 г (47%) N-{4''-(2-ферроценилэтинил)[1,1':4',1'']терфенил-4-ил}амида β-аланина (**91**).

МАЛДИ: M⁺ 524.

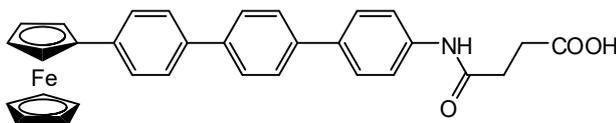
4-(4''-Ферроценил[1,1':4',1'']терфенил-4-ил)масляная кислота (**93**)

Синтез проводили в атмосфере аргона.

Смесь 139 мг (0.2 ммоль) трис-(4-ферроценилфенил)-бороксина (**27**), 220 мг (0.6 ммоль) 4-(4'-иод[1,1']бифенил-4-ил)-бутановой кислоты, 125 мг (0.9 ммоль) прокалённого K_2CO_3 , 12 мг (0.01 ммоль) $Pd(PPh_3)_4$ (**29**), 10 мл ДМФА и 1 мл дистиллированной воды перемешивали в колбе Шленка в течение 12 ч при 60°C.

После охлаждения до комнатной температуры осадок продукта отфильтровали на фильтре Шотта, промыли хлористым метиленом, 3 мл конц. HCl, и несколько раз водой. Осадок высушили на воздухе, затем растворили в 25 мл кипящей ледяной уксусной кислоты, нерастворимые примеси отфильтровали. Упарили уксусную кислоту на роторном испарителе, остаток высушили в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Получили 240 мг (48%) 4-(4''-ферроценил[1,1':4',1'']терфенил-4-ил)масляной кислоты (**93**) в виде тёмно-оранжевого порошкообразного вещества, разл. выше 190°C.

МАЛДИ: M^+ 500.

3-(4''-Ферроценил[1,1':4',1'']терфенил-4-илкарбамоил)пропионовая кислота (**94**)

Синтез проводили в атмосфере аргона.

Смесь 209 мг (0.3 ммоль) трис-(4-ферроценилфенил)-бороксина (**27**), 357 мг (0.9 ммоль) 3-(4'-иод[1,1']бифенил-4-илкарбамоил)пропионовой кислоты, 207 мг (1.5 ммоль) прокалённого K_2CO_3 , 17 мг (0.015 ммоль) $Pd(PPh_3)_4$ (**29**), 10 мл ДМФА и 1 мл дистиллированной воды перемешивали в течение 12 часов при 60°C.

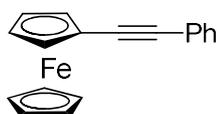
После охлаждения до комнатной температуры осадок продукта отфильтровали на фильтре Шотта, промыли хлористым метиленом, 3 мл конц. HCl, затем несколько раз водой. Осадок высушили на воздухе, затем растворили в 25 мл кипящей ледяной уксусной

кислоты, нерастворимые примеси отфильтровали. Упарили уксусную кислоту на роторном испарителе, остаток высушили в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Получили 286 мг (54%) 3-(4"-ферроценил[1,1':4',1"']терфенил-4-илкарбамоил)пропионовой кислоты (**94**) в виде порошкообразного вещества оранжево-коричневого цвета, разл. выше $190^\circ C$.

МАЛДИ: M^+ 529.

6. Синтез ферроценильных производных ацетилен

1-Фенил-2-ферроценилацетилен (**10**).



В грушевидной колбе емкостью 30 мл смешали 0,126 г (1,0 ммоль) безводного хлорида железа (II), 0,1г (0,5 ммоль) моногидрата ацетата меди(II), 0,33мл (0,307 г; 3 ммоль) фенилацетилен, 3 мл сухого дихлорметана и 13 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем кипятили в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавили дополнительно 0,2г (1,0 ммоль) моногидрата ацетата меди (II) и 0,33 мл (0,307 г; 3 ммоль) фенилацетилен, а также 0,372 г (2 ммоль) ферроцена и 0,273 г (1 ммоль) тетрафторобората ферроцена и перемешивали смесь в течение 19.5 часов при комнатной температуре.

Затем реакционную смесь вылили в 100 мл воды. Продукт экстрагировали тремя порциями по 40 мл дихлорметана. Объединённые органически вытяжки промыли водой, высушили безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель на роторном испарителе. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – смесь петролейного эфира и бензола 9:1. Первую полосу, содержащую ферроцен и 1,4-дифенилбутадиин, отбросили. Собрали вторую окрашенную полосу и после упаривания растворителя получили 0.351 г (41 %, считая на сумму ферроцена и соли ферроцена) продукта **10** в виде оранжевого кристаллического вещества, т. пл. $125-126^\circ C$ (из этанола). *Ср.* [58]: т.пл. $127-128^\circ$.

Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 4.28 (м), 4.29(с, 2H, C_5H_4 + 5H, C_5H_5), 4.56 (м, 2H, C_5H_4), 7.36-7.58 (м, 5H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 65.35 (C-*unco*, C_5H_4), 68.80 (CH, C_5H_4), 69.97 (CH, C_5H_5), 71.41 (CH, C_5H_4), 85.74, 88.30 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 123.98 (C-*unco*, Ph), 127.59, 128.39, 132.46 (CH, Ph). *Ср.* [63]

LDI: M^+ 286.

Спектр ИК: 2240 cm^{-1} , сл. ($\text{C}\equiv\text{C}$).

Мониторинг реакции алкинилирования методом ВЭЖХ

1. *Определение выхода продуктов алкинилирования ферроцена и димеризации фенилацетилена (рис 1, стр 60, кривые 1 и 2).*

Реагенты и растворители смешаны в следующем порядке: 0.558 г (3 ммоль) ферроцена, 2.6 мл сухого дихлорметана, 13 мл ледяной уксусной кислоты, 0.122 г (0.75 ммоль) FeCl_3 , 0.10 г (0.5 ммоль) мелкоаэрированного $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, 0.33 мл (0.31 г; 3 ммоль) фенилацетилена и 0.05 г нафталина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при кипячении (температура реакционной смеси 75°C) в течение 1.5 ч и охладили до комнатной температуры. После этого добавили еще 0.2 г (1.0 ммоль) мелкоаэрированного $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ и 0.33 мл (0.31 г; 3 ммоль) фенилацетилена и продолжили перемешивание при комнатной температуре до конца мониторинга.

Отобранную пробу обрабатывали насыщенным раствором карбоната калия и экстрагировали ацетонитрилом.

2. *Определение выхода продукта димеризации фенилацетилена в отсутствие ферроцена (рис 1, стр 60, кривая 3).*

Реагенты и растворители смешаны в следующем порядке: 2.6 мл сухого дихлорметана, 13 мл ледяной уксусной кислоты, 0.122 г (0.75 ммоль) FeCl_3 , 0.10 г (0.5 ммоль) мелкоаэрированного $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, 0.33 мл (0.31 г; 3 ммоль) фенилацетилена и 0.05 г нафталина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при кипячении (температура реакционной смеси 75°C) в течение 1.5 ч и охладили до комнатной температуры. После этого добавили еще 0.20 г (1.0 ммоль) мелкоаэрированного $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ и 0.33 мл (0.31 г; 3 ммоль) фенилацетилена и продолжили перемешивание при комнатной температуре до конца мониторинга.

Отобранную пробу обрабатывали насыщенным раствором карбоната калия и экстрагировали ацетонитрилом.

Алкилирование фенилацетилена в присутствии хлорида меди(I)

Реагенты и растворители смешаны в следующем порядке: 0.558 г (3 ммоль) ферроцена, 2.6 мл сухого дихлорметана, 13 мл ледяной уксусной кислоты, 0.122 г (0.75 ммоль) FeCl_3 , 0.05 г (0.5 ммоль) CuCl и 0.33 мл (0.31 г; 3 ммоль) фенилацетилена. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при кипячении (температура реакционной смеси 75°C) в течение 1.5 ч и охладили до комнатной температуры. После этого добавили еще 0.1 г (1.0 ммоль) CuCl и 0.33 мл (0.31 г; 3 ммоль) фенилацетилена и продолжили перемешивание при комнатной температуре в течение 19.5 ч.

Далее обработали реакционную смесь так же, как это описано в предыдущем опыте с ацетатом меди(II). Получили 0.118 г (15%) 1-фенил-2-ферроценилацетилена (**10**).

Попытка алкилирования ферроцена в присутствии хлорида меди(I) и хлорида железа(II)

Реагенты и растворители смешаны в следующем порядке: 0.558 г (3 ммоль) ферроцена, 2.6 мл сухого дихлорметана, 13 мл ледяной уксусной кислоты, 0.143 г (1.125 ммоль) FeCl_2 , 0.05 г (0.5 ммоль) CuCl и 0.33 мл (0.31 г; 3 ммоль) фенилацетилена. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при кипячении (температура реакционной смеси 75°C) в течение 1.5 ч и охладили до комнатной температуры. После этого добавили еще 0.1 г (1.0 ммоль) CuCl и 0.33 мл (0.31 г; 3 ммоль) фенилацетилена и продолжили перемешивание при комнатной температуре в течение 19.5 ч.

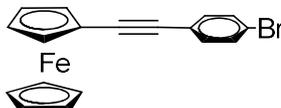
1-Фенил-2-ферроценилацетилен не обнаружен в смеси методом ВЭЖХ.

Попытка алкилирования ферроцена в присутствии ацетата железа (III)

Реагенты и растворители смешаны в следующем порядке: 0.558 г (3 ммоль) ферроцена, 2.6 мл сухого дихлорметана, 13 мл ледяной уксусной кислоты, 0.175 г (0.75 ммоль) $\text{Fe}(\text{OAc})_3$, 0.10 г (0.5 ммоль) мелко растертого $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и 0.33 мл (0.31 г; 3 ммоль) фенилацетилена. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при кипячении (температура реакционной смеси 75°C) в течение 1.5 ч и охладили до комнатной температуры. После этого добавили еще 0.2 г (1.0 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и 0.33 мл (0.31 г; 3 ммоль) фенилацетилена и продолжили перемешивание при комнатной температуре в течение 19.5 ч.

1-Фенил-2-ферроценилацетилен не обнаружен в смеси методом ВЭЖХ.

1-(4-Бромфенил)-2-ферроценилацетилен (**11**)



Метод 1.

Синтез провели так же, как в случае соединения **10**, исходя из 0.126 г (1.0 ммоль) безводного хлорида железа (II), 0.3 г (1.5 ммоль в двух порциях) моногидрата ацетата меди(II), 1.087 г (6 ммоль в двух порциях) 4-бромфенилацетилена, 0.372 г (2 ммоль) ферроцена и 0.273 г (1 ммоль) тетрафторобората ферроцена в растворе 3 мл сухого дихлорметана и 13 мл ледяной уксусной кислоты. Получили 0.62 г (57%) 1-(4-бромфенил)-2-ферроценилацетилена (**11**), т. пл. 159°C (из этанола). Вычислено для $C_{18}H_{13}BrFe$: C, 59.22; H, 3.56%. Найдено: C, 59.24; H, 3.67%.

Спектр 1H ЯМР(δ , м.д.): 4.25 (м, 2H, $C_5H_4 + 5H$, Cp), 4.50 (м, 2H, C_5H_4), 7.33-7.46 (AA'BB'-система, 4H, C_6H_4).

Спектр ^{13}C ЯМР(δ , м.д.): 64.75 (C-*unco*, C_5H_4), 68.95 (CH, C_5H_4), 69.96 (CH, C_5H_4), 71.40 (CH, C_5H_4), 84.67, 89.69 ($C\equiv C$), 121.67 (C-*unco*, C_6H_4), 122.88 (C-*unco*, C_6H_4), 131.48 (CH, C_6H_4), 132.76 (CH, C_6H_4). Спектр соответствует лит. данным [202].

LDI: M^+ 364, 366.

Спектр ИК: 2220, сл., 2235 (плечо) cm^{-1} ($C\equiv C$).

Метод 2 – масштабирование эксперимента.

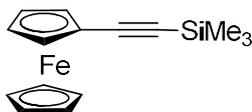
В грушевидной колбе емкостью 250 мл смешали 5.13г (27.6 ммоль) ферроцена, 1.12 (6.9 ммоль) безводного хлорида железа(III), 0.92г (4.6 ммоль) моногидрата ацетата меди(II), 5 г (27.6 ммоль) 4-бромфенилацетилена, 18 мл сухого дихлорметана и 100 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуры, затем нагрели ее до 70°C и добавили 1.84г (9.2 ммоль) моногидрата ацетата меди(II), 5г (27.6 ммоль) 4-бромфенилацетилена. Через 10 минут уменьшили нагрев так, чтобы поддерживать температуру реакционной смеси в интервале 30-35°C, и продолжили перемешивание при этой температуре в течение 19 часов. Выделение аналогично методу 1. Получили 3.9г (38%) 1-(4-бромфенил)-2-ферроценилацетилена (**16**). Т. пл. и

спектральные характеристики соответствуют характеристикам вещества, полученного методом 1.

Метод 3.

В атмосфере аргона растворили 0.675 г (2.38 ммоль) 1-бром-4-иодбензола и 0.5 г (2.38 ммоль) этинилферроцена в 100 мл абсолютного диизопропиламина. Затем добавили 0.005 г (0.05 ммоль) CuI и 0.03 г (0.05 ммоль) Pd[(PPh₃)₂Cl₂]. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 18 ч. Оранжевый раствор постепенно превратился в тёмно-коричневую суспензию. Диизопропиламин отогнали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Петролейным эфиром элюировали 0.37 г (43%) **11**, т. пл. и спектральные характеристики соответствуют характеристикам вещества, полученного методом 1.

1-Ферроценил-2-триметилсилилацетилен (**12**)

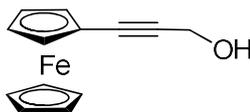


Синтез провели так же, как в случае соединения **10**, исходя из 0.126 г (1.0 ммоль) безводного хлорида железа (II), 0.3 г (1.5 ммоль в двух порциях) моногидрата ацетата меди(II), 0.41мл (6 ммоль в двух порциях) триметилсилилацетилена, 0.372 г (2 ммоль) ферроцена и 0.273 г (1 ммоль) тетрафторобората ферроцена в растворе 3 мл сухого дихлорметана и 13 мл ледяной уксусной кислоты. Получили 0.78 г (72%) 1-ферроценил-2-триметилсилилацетилена (**12**), т. пл. 53.5-55°C (из метанола). *Ср.* [60]: т. пл. 53.5-54.5°C.

Спектр ¹H ЯМР (δ, м. д.): 0.21 (с, 9H, SiMe₃), 4.18 м, 4.19 (с, 2H, C₅H₄ + 5H, Cp), 4.43 (м, 2H, C₅H₄);

Спектр ¹³C ЯМР (δ, м. д.): 0.23 (SiMe₃), 64.97 (C-*unco*, C₅H₄), 68.78 (CH, C₅H₄), 70.21 (CH, C₅H₅), 71.80 (CH, C₅H₄), 90.52, 104.18 (C≡C), *ср.* [58].

Спектр ИК: 2165 с., 2185 (плечо) см⁻¹ (C≡C).

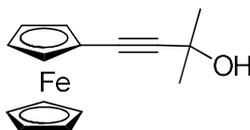
3-Ферроценилпропин-2-ол-1(**13**)

Синтез провели так же, как в случае соединения **10**, исходя из 0.126 г (1.0 ммоль) безводного хлорида железа (II), 0.3 г (1.5 ммоль в двух порциях) моногидрата ацетата меди(II), 0.326 мл (6 ммоль в двух порциях) пропаргилового спирта, 0.372 г (2 ммоль) ферроцена и 0.273 г (1 ммоль) тетрафторобората ферроцена в растворе 3 мл сухого дихлорметана и 13 мл ледяной уксусной кислоты. Получили 0.49 г (68%) 3-ферроценилпропин-2-ола-1 (**13**), т. пл. 84-85° (из гептана). Вычислено для $C_{13}H_{12}FeO$: С, 65.04; Н, 5.04%. Найдено: С, 65.12; Н 5.18%.

Спектр 1H ЯМР (δ , м.д.): 1.84 (ушир. сигнал, 1H, OH), 4.08 м, 4.10 (с, 2H, $C_5H_4 + 5H$, Cp), 4.28 с, 4.30 (м, 2H, CH_2 и 2H, C_5H_4);

Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м.д.): 51.64 (CH_2), 64.35 (C-*unco*, C_5H_4), 68.63 (CH, C_5H_4), 69.85 (CH, C_5H_5), 71.36 (CH, C_5H_4), 83.74, 84.36 ($C\equiv C$). Cp. [152].

Спектр ИК: 3200-3400, широк. полоса (OH); 2220 сл., 2247 сл., cm^{-1} ($C\equiv C$).

4-Ферроценил-2-метилбутин-3-ол-1(**14**)

Синтез провели так же, как в случае соединения **10**, исходя из 0.126 г (1.0 ммоль) безводного хлорида железа (II), 0.3 г (1.5 ммоль в двух порциях) моногидрата ацетата меди(II), 0.432 мл (6 ммоль в двух порциях) 2-метилбутин-3-ола-1, 0.372 г (2 ммоль) ферроцена и 0.273 г (1 ммоль) тетрафторобората ферроцена в растворе 3 мл сухого дихлорметана и 13 мл ледяной уксусной кислоты. Получили 0.49 г (61%) 4-ферроценил-2-метилбутин-3-ола-1 (**14**), т. пл. 93-94° (из гептана). Вычислено для $C_{15}H_{16}FeO$: С, 67.19; Н, 6.01%. Найдено: С, 67.47; Н 6.21%.

Спектр 1H ЯМР (δ , м.д.): 1.58 (с, 6H, Me_2), 2.43 (ушир. сигнал, 1H, OH), 4.16 м, 4.18 (с, 2H, $C_5H_4 + 5H$, Cp), 4.38 (м, 2H, C_5H_4);

Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м.д.): 31.60 (Me_2), 64.73 (C-*unco*, C_5H_4), 65.56 (CMe_2OH), 68.44 (CH, C_5H_4), 69.81 (CH, C_5H_5), 71.22 (CH, C_5H_4), 80.36, 90.20 ($C\equiv C$).

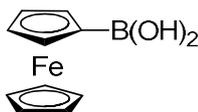
Спектр ИК: 3200-3400, широк. полоса (OH); 2230 сл., 2250 сл., cm^{-1} ($C\equiv C$). Cp. [153].

Этинилферроцен (**25**)

В колбу Кляйзена поместили 0.01г предварительно отмытого от масла гидроксида натрия, 0.49 г (1.83 ммоль), 4-ферроценил-2-метилбутин-3-ола-1(**14**) и 15 мл абс. толуола. Постепенно повышая температуру нагревательной бани, в течение 30 минут довели смесь до кипения и начала отгонки толуола (температура бани 140°). Затем отгоняли толуол, до тех пор, пока конверсия не достигла 100% (контроль по ТСХ). Реакционную смесь охладили, профильтровали через складчатый фильтр и упарили летучие компоненты на роторном испарителе. Растворили полученное масло в дихлорметане, раствор дважды промыли насыщенным раствором NaHCO₃, затем дважды водой. Отделили органический слой, высушили Na₂SO₄, отогнали растворитель на роторном испарителе. Получили 0.336 г (87%) этинилферроцена (**25**) в виде масла, которое постепенно закристаллизовалось при +4°С.

Спектр ¹H ЯМР(δ, м.д.): 2.71 (1H), 4.17 м (2H, C₃H₄), 4.20 с (5H, C₅H₅), 4.44 м (2H, C₃H₄), *ср.* [55].

7. Синтез ферроценосодержащих производных бора

Ферроценилборная кислота (**26**)

Все процедуры проводили в атмосфере аргона.

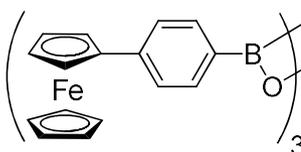
а) *Металлирование ферроцена.* В колбу помещают 22.8 г (3.28 моль) мелко нарезанного лития и 400 мл абсолютного эфира. При интенсивном перемешивании постепенно прибавляют 117 г (1.26 моль) хлористого *n*-бутила в 310 мл абс. эфира. Затем реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 30 мин.

Эфирный раствор *n*-бутиллития вместе с осадком приливают к 52.8 г (0.28 моль) ферроцена. Реакционную смесь кипятят в течение 5 ч и оставили на ночь, затем перенесли в капельную воронку.

б) *Получение ферроценилборной кислоты.* В трехгорлую колбу, охлаждаемую баней сухой лёд – ацетон, поместили 276 г (1.2 моль) борно-н-бутилового эфира и 300 мл абс. эфира. Через капельную воронку в течение 1 ч добавили весь раствор из пункта а). Затем охлаждение убрали и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 ч. После к реакционной смеси при охлаждении ледяной водой и перемешивании добавили 10%-ный раствор H_2SO_4 до кислой реакции. Эфирный слой отделили и обработали сначала 120 мл 10%-ного водного раствора KOH, затем дважды по 30 мл и многократно по 100 мл раствора KOH. Щелочные вытяжки промыли небольшим количеством эфира и сразу подкислили 10%-ной H_2SO_4 при охлаждении ледяной водой. В первой щелочной вытяжке содержится в основном 1,1'-ферроценилендиборная кислота, последнюю после подкисления отфильтровывают, промывают водой до исчезновения кислой реакции, затем эфиром и сушат над 65%-ной серной кислотой. Щелочные вытяжки, начиная с четвертой, содержат почти чистую ферроценилборную кислоту, которую после подкисления отфильтровывают, промывают водой и сушат. Вторая и третья щелочные вытяжки содержат смесь моно- и диборной кислот ферроцена. Смесь кислот отфильтровывают, промывают водой, затем эфиром извлекают ферроценилборную кислоту, а в остатке – 1,1'-ферроценилендиборная кислота. Общий выход ферроценилборной кислоты 37 г (57%) и 1,1'-ферроценилендиборной кислоты 11.5 г (15%). Ферроценилборная кислота кристаллизуется из воды. Ферроценилборная кислота не имеет четкой температуры плавления, т. пл. 142-148°C (при внесении запаянного капилляра в заранее нагретый прибор).

Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 4.20 (с, C_5H_5); 4.25 (с, C_5H_5), 4.47 (м, C_5H_4); 4.50 (м, C_5H_4), 4.77 (м, C_5H_4); 4.85 (м, C_5H_4).

2,4,6-Трис(4-ферроценилфенил)бороксин (27)



Синтез провели аналогично методике [162]

В колбе Шлёнка растворили 2.57 г (7.5 ммоль) 4-бромфенилферроцена в смеси 15 мл абс. эфира и 45 мл абс. ТГФ. Раствор охладили до $-60^\circ C$ и добавили по каплям 4.0 мл

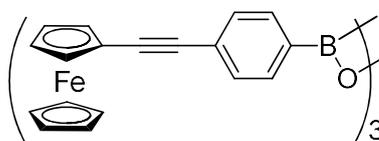
2.1 М(8.4 ммоль) раствора *n*-бутиллития в гексане. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -60°C .

К образовавшейся суспензии 4-ферроценилфениллития при -60°C медленно добавили 2.7 мл (2.3 г, 10 ммоль) свежеперегнанного три-*n*-бутилбората. Затем охлаждающей бане позволили нагреться до -20°C , после чего баню убрали и продолжили перемешивание реакционной смеси в течение 1 ч при комнатной температуре.

К реакционной смеси добавили 4 мл воды и затем раствор 2 мл конц. HCl в 20 мл воды. Отделили органический слой, прибавили к нему равный объём бензола. Полученный раствор промыли несколько раз водой до нейтральной реакции промывных вод. Органическую фазу высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали на роторном испарителе. К остатку прибавили 30 мл ксилола и отогнали ксилол на роторном испарителе при температуре нагревательной бани 93°C с целью дегидратации арилборной кислоты. Эту процедуру повторили дважды. Примесь фенилферроцена экстрагировали из полученного твердого остатка кипящим петролейным эфиром $70/100^{\circ}\text{C}$ (3 x 40 мл). Остаток - *трис*(4-ферроценилфенил)бороксин - высушили в вакуум-эксикаторе над парафином. Получили 1.47 г (85%) 2,4,6-*трис*(4-ферроценилфенил)бороксина (**27**) в виде порошка кирпично-красного цвета, разл. выше 270°C . Лит. данные [162]: разл. выше 270°C .

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 4.07 (с, 5H, C_5H_5); 4.39 (м, 2H, C_5H_4); 4.77 (м, 2H, C_5H_4); 7.62 (м) и 8.18 (м, 4H, AA'BB', C_6H_4).

2,4,6-*трис*-[4-(Ферроценилэтинил)фенил]бороксин (**28**)



К охлажденному до -60°C раствору 1.27 г (3.48 ммоль) 1-(4-бромфенил)-2-ферроценилацетилена (**11**) в смеси 20 мл абс. ТГФ и 6 мл абс. эфира в атмосфере аргона при перемешивании прибавили 2 мл 2.01 М(4.02 ммоль) раствора *n*-бутиллития в гексане. При этом реакционная смесь приобрела темную кирпично-красную окраску.

Реакционную смесь перемешивали при температуре -55 - $(-60)^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. За это время образовался светло-оранжевый осадок 4-ферроценилэтинилфениллития. К полученной суспензии при -60°C в течение 2 мин. прибавили 1.31 мл (4.77 ммоль)

свежеперегнанного три-*n*-метилбората. Осадок литиевого производного растворился, и реакционная смесь приобрела коричневый цвет.

Температуру реакционной смеси подняли до -10°C в течение 1 ч, после чего убрали охлаждающую баню, дали нагреться реакционной смеси до комнатной температуры и продолжили перемешивание в течение 1 ч.

К реакционной смеси прибавили 2 мл воды. При этом образовался оранжевый осадок, после чего добавили раствор 0.7 мл конц. соляной кислоты в 8.5 мл воды до $\text{pH} = 3$, отделили органический слой и разбавили его вдвое бензолом. Полученный раствор промыли водой до нейтральной реакции промывных вод, высушили Na_2SO_4 и отогнали растворитель на роторном испарителе. К остатку прибавили 25 мл ксилола и отогнали его на роторном испарителе при температуре бани 93°C .

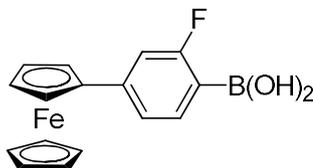
Полученный сухой остаток дважды экстрагировали кипящим петролейным эфиром ($40/70^{\circ}$). Экстракт декантировали и отбросили. Не растворившийся в петролейном эфире остаток высушили на воздухе. Получили 0.74 г (68%) 2,4,6-трис-[4-(ферроценилэтинил)фенил]бороксина (**28**) в виде оранжевого порошкообразного вещества, разл. выше 205°C . Вычислено для $\text{C}_{54}\text{H}_{39}\text{Fe}_3\text{B}_3\text{O}_3$, %: С 69.30%, Н 4.20%. Найдено, % :С 69.19%, Н 4.29%.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 4.24 (м), 4.27 (с), (C_5H_4 , C_5H_5 , 2H + 5H), 4.55 (м, 2H, C_5H_4), 7.60-7.62 и 8.17-8.19 (м, 4H, AA'BB', C_6H_4).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 64.88 (C-*unco*, C_5H_4), 69.07 (CH, C_5H_4), 70.05 (CH, C_5H_5), 71.57 (CH, C_5H_4), 85.95; 94.50 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 128.30 (C-*unco*, C_6H_4), 130.80 C-*unco*, C_6H_4), 133.36 (CH, C_6H_4), 135.45 (CH, C_6H_4).

MALDI: M^+ 935.87.

4-Ферроценил-2-фторфенилборная кислота (**50**)



К раствору 1.8 г (5 ммоль) **5** в смеси 12.5 мл эфира и 25 мл ТГФ, охлажденному до -90°C , прибавили 2.7 мл 2.1 М (5.6 ммоль) раствора *n*-бутиллития в гексане и перемешивали реакционную смесь при -85°C в течение 1 ч. К полученному прозрачному кирпичного цвета раствору 4-ферроценил-2-фторфениллития при -90°C по каплям прибавили 2 мл (1.25 г; 7 ммоль) свежеперегнанного трибутилбората. Реакционную смесь

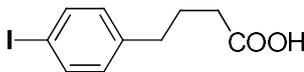
перемешивали при -90°C в течение 30 мин., а затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь вылили в 50 мл воды, подкислили конц. HCl до pH 3 и экстрагировали 40 мл эфира. Органический слой промыли водой и высушили Na_2SO_4 . После упаривания растворителя получили оранжевый порошок, который промыли петролейным эфиром и высушили в вакууме. Получили 1.10 г (68%) 4-ферроценил-2-фторфенилборной кислоты (**50**), разл. выше 190°C . Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BFFeO}_2$, %: C 59.32; H 4.36; B 3.34; F 5.86. Найдено, %: C 59.36; H 4.40; B 3.35; F 5.80.

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д): 4.05 (с, 5H, C_5H_5), 4.38 (м, 2H, C_5H_4), 4.67 (м, 2H, C_5H_4), 7.11-7.14 (м, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}$), 7.28-7.31 (м, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}$), 7.71-7.74 (м, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}$).

Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д): 66.8 (C_5H_4); 69.7 (C_5H_4); 69.8 (C_5H_5); 82.9 (C_5H_4); 111.7; 112.0; 125.3; 128.2; 129.0; 136.5; 136.6; 146.3; 146.4 (C_{Ar}); 167.2; 169.6 (C_{Ar} , CF).

8. Синтез арилгалогенидов для кросс-сочетания

4-(4-Иодфенил)масляная кислота (**38**)



Синтез проведен по модифицированной методике [203]

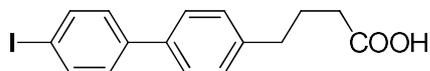
К 85 г (0.52 моль) 4-фенилмасляной кислоты добавили 36 г (0.16 моль) иодной кислоты (H_5IO_6), 79 г (0.31 моль) иода, 22 мл 10 М серной кислоты, 700 мл ледяной уксусной кислоты, 150 мл воды и 30 мл хлористого метилена (для смывания иода, возгоняющегося в холодильник). Смесь перемешивали при нагревании на масляной бане в течение 18 часов, поддерживая температуру реакционной смеси около 75°C .

После окончания кипячения смесь охладили до комнатной температуры и вылили в 1 л холодной воды. Продукт экстрагировали тремя порциями по 120 мл хлористого метилена. Органический слой промыли водой до нейтральной реакции промывных вод, 10%-ным раствором тиосульфата натрия, высушили Na_2SO_4 и отогнали растворитель на роторном испарителе. Полученный маслообразный красно-коричневый остаток растворили в 750 мл 5%-ного раствора NaOH и профильтровали раствор через складчатый фильтр. К фильтрату добавили 7 г активированного угля и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Уголь отфильтровали через складчатый фильтр, фильтрат подкислили конц. HCl до pH 1. При этом образовался осадок 4-(4-иодфенил)масляной кислоты, который отделили декантацией. Полученную кислоту,

содержащую окклюдированный уголь, растворили в хлористом метиле и дважды промыли раствор водой (мицеллы, содержащие уголь, при этом перешли в водный слой). Органический слой отделили, высушили Na_2SO_4 и отогнали растворитель на роторном испарителе. Остаток растворили в минимальном количестве дихлорметана и профильтровали раствор через слой силикагеля толщиной 4 см. Растворитель из фильтрата упарили на роторном испарителе. Образовавшийся при этом маслообразный остаток быстро превратился в кристаллическую массу, которую перекристаллизовали из смеси низкокипящего петролейного эфира и дихлорметана 1:1. При охлаждении до -3°C образовался кристаллический осадок, который отфильтровали на фильтре Шотта и высушили в течение 1 суток, защищая от света. Получили 44 г (29%), 4-(4-иодфенил)масляной кислоты (**38**), т. пл. $87-88^\circ\text{C}$. Лит. данные [203] т. пл. $80-82^\circ\text{C}$; [204]: т. пл. $89-90.5^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 1.92 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 2.35 $^3\text{J} = 7.34$ Гц (т, 2H, CH_2COOH); 2.60 $^3\text{J} = 7.82$ Гц (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 6.91-6.93 (м) и 7.57-7.60 (м, 4H, AA'BB', C_6H_4).

4-(4'-Иод[1,1']бифенил-4-ил)бутановая кислота (**39**)



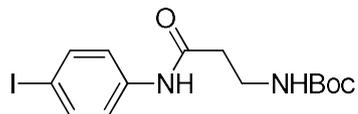
В заполненную аргоном колбу Шлэнка последовательно добавили 0.48 г (2 ммоль) 4-([1,1']бифенил-4-ил)-бутановой кислоты (**37**), 0.091 г (0.4 ммоль) иодной кислоты (H_5IO_6), 0.204 г (0.8 ммоль) тонкорастёртого иода, 0.1 мл 10М серной кислоты, 1 мл дистиллированной воды, 3 мл ледяной уксусной кислоты и 1 мл хлороформа (для смывания возгоняющегося иода). Реакционную смесь перемешивали при 65°C (температура масляной бани) в течение 18 ч.

Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровали осадок продукта на фильтре Шотта, тщательно промыли его водным раствором Na_2SO_3 и высушили на воздухе. После перекристаллизации из 10 мл ледяной уксусной кислоты получили 0.5 г (68%) 4-(4'-иод[1,1']бифенил-4-ил)-бутановой кислоты (**39**) в виде мелкокристаллического вещества, т. пл. $142-146^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 52.70, Н 4.24; Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{I}$, %: С 52.48, Н 4.13.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м. д.): 1.80 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.10 (т, 2H, CH_2COOH), 2.22 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 7.26-7.28 (м) и 7.55-7.57 (м, 4H, AA'BB', C_6H_4), 7.44-7.46 (м) и 7.77-7.79 (м, 4H, AA'BB', C_6H_4).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 26.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.02 (CH_2COOH), 33.95 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 93.31 (С-иод), 126.39, 128.64, 128.97, 136.55, 137.57, 139.51, 141.32 (Ar, кроме С-иод), 174.18 (COOH).

4-Иоданилид *N*-*трет*-бутоксикарбонил- β -аланина (**40**)



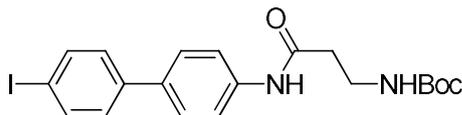
Все операции проводили при защите от влаги воздуха (хлоркальциевая трубка).

К суспензии 1.77 г (9.35 ммоль) *N*-*трет*-бутоксикарбонил- β -аланина в 20 мл абс. толуола добавили 1.31 мл (0.95 г; 9.39 ммоль) абс. триэтиламина. После добавления амина осадок растворился, и смесь стала прозрачной. Охладили раствор до -18°C (смесь льда с солью) и при интенсивном перемешивании по каплям добавили 1.21 мл (1.27 г; 9.30 ммоль) изобутилхлорформиата. После этого перемешивание реакционной смеси продолжили в течение 30 минут, не снимая охлаждения. Затем к смеси постепенно в течение 15 мин. добавили раствор 2.04 г, (9.31 ммоль) 4-иоданилина в 10 мл сухого дихлорметана. При этом образовался обильный осадок. Для того чтобы перемешивание было возможным, разбавили реакционную смесь 5 мл дихлорметана.

Перемешивание при охлаждении продолжили в течение 1 ч, после чего сняли охлаждение и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем медленно нагрели смесь до кипения, кипятили 2-3 минуты и горячий прозрачный раствор прибавили к 200 мл хлороформа. Полученный раствор промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3 x 150мл), затем – тщательно – водой.

Органический слой отделили, высушили сульфатом натрия, профильтровали через складчатый фильтр и растворитель отогнали на роторном испарителе. Получили 3.34г (92%) сырого продукта, который очистили следующим образом. К продукту добавили 150 мл петролейного эфира ($70/100^\circ\text{C}$) и кипятили смесь при перемешивании в течение 5 мин. Осадок продукта отфильтровали от горячего раствора на фильтре Шотта. Эту процедуру повторили с осадком еще раз. Полученное белое порошкообразное вещество высушили в вакуум-эксикаторе над парафином. Получили 0.5 г (72 %) 4-иоданилида *N*-*трет*-бутоксикарбонил- β -аланина (**40**).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 1.41 (с, 9H, CH_3), 2.56 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 3.46 (м, 2H, CH_2NH), 5.19 (ушир. сигнал, 1H, NH), 7.31-7.33 (м) и 7.57-7.60 (м, AA'BB', 4H, C_6H_4), 8.21 (ушир. сигнал, 1H, NH).

N-(4'-Иод[1,1']бифенил-4-ил-)амид N'-*трет*-бутоксикарбонил-β-аланина (41)

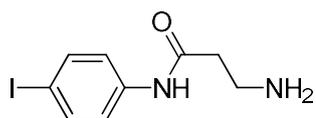
Все операции проводили с защитой от влаги воздуха (хлоркальциевая трубка).

К суспензии 0.615 г (3.25 ммоль) N-*трет*-бутоксикарбонил-β-аланина в 15 мл абс. толуола добавили 0.6 мл (4.3 ммоль) абс. триэтиламина. После добавления амина осадок растворился, и смесь стала прозрачной. Охладили раствор до -18°C (смесь льда с солью) и при интенсивном перемешивании по каплям за 5 минут добавили 0.367 мл (2.83 ммоль) изобутилхлорформиата. После полного добавления реагента перемешивание реакционной смеси продолжили в течение 30 мин., не снимая охлаждения. Затем к смеси постепенно в течение 15 мин. добавили раствор 0.836 г, (2.83 ммоль) 4-иодбифениланилина в 15 мл сухого дихлорметана. При этом образовался обильный осадок. Для того чтобы перемешивание было возможным, разбавили реакционную смесь 45 мл абс. толуола.

Перемешивание при охлаждении продолжили в течение 1 ч, после чего сняли охлаждение и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре ещё 1 ч. Затем медленно нагрели смесь до кипения, и горячий прозрачный раствор прибавили к 200 мл хлороформа. Полученный раствор промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3 x 150 мл), а затем – тщательно – водой. Органический слой отделили, высушили сульфатом натрия, профильтровали через складчатый фильтр и растворитель отогнали на роторном испарителе. Получили 1.1 г сырого продукта, который очистили следующим образом: к продукту добавили 150 мл петролейного эфира (70/100°C) и кипятили смесь при перемешивании в течение 5 мин. Осадок продукта отфильтровали от горячего раствора на фильтре Шотта. Эту процедуру повторили с осадком еще раз. Полученное белое порошкообразное вещество высушили в токе воздуха на фильтре. Получили 0.92 г (70%) N-(4'-иод[1,1']бифенил-4-ил-)амид N'-*трет*-бутоксикарбонил-β-аланина (41).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 1.43 (с, 9H, CH_3), 2.62 (т, 2H, CH_2COOH), 3.50 (м, 2H, CH_2NH), 5.14 (ушир. сигнал, 1H, NH), 7.28-7.30 (м) и 7.59-7.61 (м, AA'BB', 4H, C_6H_4), 7.49-7.51 (м) и 7.72-7.74 (м, AA'BB', 4H, C_6H_4), 8.21 (ушир. сигнал, 1H, NH).

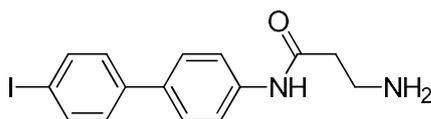
4-Иоданилид β-аланина (42)



0.5 г (1.28 ммоль) 4-иоданилида *N*-трет-бутоксикарбонил-β-аланина (40) растворили в смеси 25 мл хлористого метилена и 5 мл безводной трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем отогнали летучие компоненты реакционной смеси на роторном испарителе. К полученному остатку добавили толуол и упарили его на роторном испарителе для удаления избытка трифторуксусной кислоты. Для удаления следов толуола к полученному остатку добавили хлористый метилен и упарили его досуха. К остатку добавили 15 мл 2 М раствора гидроксида натрия и перемешали смесь, после чего продукт экстрагировали хлористым метиленом. Растворитель упарили на роторном испарителе. Получили 0.335 г (91 %) 4-иоданилида β-аланина (42) в виде порошка бежевого цвета, т. пл. 115-119°C.

Спектр ЯМР ^1H (δ, м. д.): 1.45 (широк. сигнал, 2H, NH_2); 2.37 (м, 2H, CH_2); 3.03 (м, 2H, CH_2); 7.20-7.53 (м, 4H, AA'BB', C_6H_4); 10.25 (широк. сигнал, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м. д.): 37.8 (CH_2), 38.5 (CH_2), 86.6 (C, $\text{C}_{\text{Ar-I}}$), 121.6 (CH, C_6H_4), 137.7 (CH, C_6H_4), 138.3 (C, $\text{C}_{\text{Ar-NH}}$), 171.2 (C, C(O)NH).

N-(4'-Иод[1,1']бифенил-4-ил)амид β-аланина (43)

Синтез проводили с защитой от влаги воздуха (хлоркальциевая трубка).

К суспензии 0.92 г (1.28 ммоль) 4-иодбифениланилида *N*-трет-бутоксикарбонил-β-аланина (41) в 50 мл сухого дихлорметана добавили 10 мл (14.86 г: 130 ммоль) свежеперегнанной трифторуксусной кислоты. При этом осадок амида растворился, и получился прозрачный слегка окрашенный раствор, который перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч.

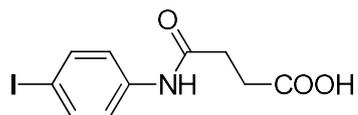
Летучие компоненты отогнали на роторном испарителе. Для удаления трифторуксусной кислоты остаток суспендировали в небольшом количестве дихлорметана и вновь отогнали растворитель досуха. Полученное вещество промыли 15 мл 0.25 н. раствором гидроксида натрия (смесь должна давать явную щелочную реакцию по универсальному индикатору).

Отфильтровали белое вещество на фильтре Шотта, многократно промыли его водой от щелочи до нейтральной реакции промывных вод, затем дважды по 10 мл холодным спиртом. Растворили полученное вещество в 150 мл кипящего спирта, профильтровали раствор через складчатый фильтр и оставили фильтрат при 4 °С для кристаллизации. Получили 0.35 г (75%) 4-иодбифениланилида β-аланина (**43**) в виде бежевого порошка, т. пл. 263 °С (разл.). Найдено, %: С 48.98, Н 4.12, N 7.4. Вычислено для C₁₅H₁₅IN₂O, %: С 49.2, Н 4.13, N 7.65.

Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д.): 1.94 (м, 2H, CH₂), 3.55 (м, 2H, CH₂), 7.22-7.38 (4H, AA'BB', C₆H₄) и 7.53-7.81 (4H, AA'BB', C₆H₄).

Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д.): 31.94 (CH₂), 37.24 (CH₂), 93.53 (C, C_{Ar}-I), 122.39, 127.82, 128.75, 138.04 (C_{Ar}, кроме C_{Ar}-I), 170.76 (C, C(O)NH).

4-Иодсукцинаниловая кислота (**44**)

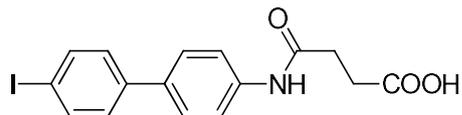


Синтез проведен по видоизмененной методике [205].

Смесь 3 г (14 ммоль) 4-иоданилина, 1.37 г (14 ммоль) янтарного ангидрида и 50 мл хлороформа кипятили на водяной бане при перемешивании в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок продукта отфильтровали на фильтре Шотта, промыли его несколько раз хлороформом, затем высушили на воздухе.

Получили 2.77 г (63%) 4-иодсукцинаниловой кислоты (**44**), т. пл. 205-206 °С. Продукт перекристаллизовали из 40 мл этанола. При этом получили 1.98 г (45%) 4-иодсукцинаниловой (**44**) кислоты в виде бесцветных пластинчатых кристаллов, т. пл. 213-215 °С. Лит. данные [205]: т. пл. 215 °С.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м. д.): 1.7 (м, 4H, CH₂CH₂), 7.48-7.58 (4H, AA'BB', C₆H₄), 10.07 (широк. сигнал, 1H, NH).

3-(4'-Иод[1,1']бифенил-4-илкарбамоил)пропионовая кислота (**45**)

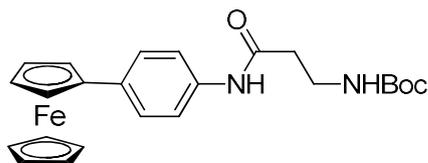
Смесь 1.7 г (5.8 ммоль) 4'-иод[1,1']бифенил-4-амина, 0.58 г (5.8 ммоль) янтарного ангидрида и 50 мл хлористого метилена кипятили на водяной бане при перемешивании в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок продукта отфильтровали на фильтре Шотта, промыли несколько раз хлористым метиленом и высушили на воздухе. Полученное вещество перекристаллизовали из 25 мл ледяной уксусной кислоты. Получили 2 г (88%) 3-(4'-иод[1,1']бифенил-4-илкарбамоил)-пропионовой кислоты (**45**) в виде бесцветных пластинчатых кристаллов, т. пл. 249-251 °С. Найдено, %: С 48.63, Н 3.57, N 3.54. Вычислено для $C_{16}H_{14}O_3NI$, %: С 48.22, Н 3.62, N 3.43.

Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 2.52 (м, 4Н, CH_2CH_2), 7.43-7.45 (м) и 7.58-7.61 (м, 4Н, AA'BB', C_6H_4), 7.66-7.68 (м) и 7.76-7.78 (м, 4Н, AA'BB', C_6H_4).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 28.74 (CH_2), 31.06 (CH_2), 109.54 (С, C_{Ar-I}), 119.22, 126.72, 128.36, 137.57, 139.17 (C_{Ar} , кроме С-I).

9. Синтез ферроценосодержащих производных β -аланина

N-4-Ферроцениланилид N'-трет.бутоксикарбонил- β -аланина (**57**).



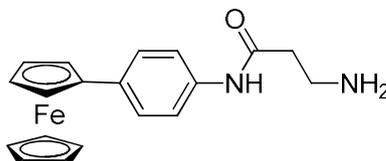
К суспензии 0.19 г (1 ммоль) Boc- β -аланина в 10 мл абсолютного толуола добавили 0.2 мл (0.27 г, 1.25 ммоль) абс. триэтиламина. Полученный раствор охладили до $-18^\circ C$ и добавили по каплям 0.112 мл (0.117 г, 0.87 ммоль) изобутилхлорформиата в течение 5 мин. При интенсивном перемешивании. После этого продолжили перемешивание при $-18^\circ C$ в течение 30 минут. Затем порциями в течение 10 мин. Добавили к реакционной смеси раствор 0.24 г (0.87 ммоль) 4-ферроцениланилина в 15 мл абс.дихлорметана и добавляли. Продолжили перемешивание при $-18^\circ C$ ещё в течение 1 ч, затем убрали охлаждение и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь вылили в 70 мл хлороформа и полученный раствор промыли вначале насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3 x 50 мл), затем водой. Отделили органический слой, высушили над Na_2SO_4 и упарили растворитель на роторном испарителе. К сухому остатку добавили 50 мл петролейного эфира (70/100°C), довели до кипения и перемешивали в течение 5 минут. Дали отстояться осадку и быстросекали с него горячий раствор. Экстракцию примесей петролейным эфиром повторили еще раз. Остаток промыли петролейным эфиром (40/70°C) и высушили на воздухе. Получили 0.33 г (84%) N-4-ферроцениланилида N'-трет.бутоксикарбонил-β-аланина (**57**).

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 1.37 (с, 9H, CH_3), 2.46 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.19-3.24 (м, 2H, CH_2NH), 3.98 (с, 5H, C_5H_5), 4.29 (м, 2H, C_5H_4), 4.71 (м, 2H, C_5H_4), 6.86 (т, 1H, NH -вос) 7.43-7.45 (м) и 7.51-7.54 (м, 4H, AA'BB', C_6H_4), 9.91 (с, 1H, NH -Ar).

Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 28.2 (CH_3), 36.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 65.9 (CH , C_5H_4), 68.6 (CH , C_5H_4), 69.3 (CH , C_5H_5), 77.6 (C, CMe_3), 84.9 (C-*unco*, C_5H_4), 119.1 (CH , C_6H_4), 126.0 (CH , C_6H_4), 133.4 (C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_5\text{H}_4$), 137.2 (C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-NH}$), 155.5 (C, $\text{C}(\text{O})\text{OCMe}_3$), 169.2 (C, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

4-Ферроцениланилид β-аланина (**58**)

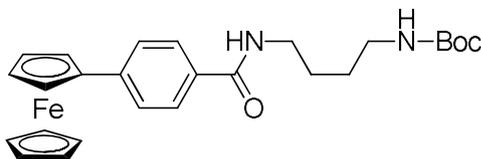


К суспензии 0.227 г (0.51 ммоль) амида **57** в 10 мл дихлорметана добавили по каплям 2 мл безводной трифторуксусной кислоты. Перемешивали смесь в течение 1.5 ч. Летучие компоненты удалили в вакууме водоструйного насоса. Следы трифторуксусной кислоты удалили добавлением толуола и последующим его упариванием на роторном испарителе. Твёрдый остаток растворили в 100 мл хлороформа и промыли 0.25 М раствором NaOH. Органический слой отделили, промыли водой до нейтральной реакции, высушили над Na_2SO_4 . Растворитель упарили на роторном испарителе. Получили 0.163 г (92%) 4-ферроцениланилида β-аланина (**58**) в виде оранжевого порошка.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 2.37 3J 6.44 Гц (т, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.83 3J 6.44 Гц (т, 2H, CH_2NH_2), 3.27 (широкий сигнал, 2H, NH_2), 3.99 (с, 5H, C_5H_5), 4.29 (м, 2H, C_5H_4), 4.71 (м, 2H, C_5H_4), 7.43-7.45 (м) и 7.50-7.52 (м, 4H, AA'BB', C_6H_4), 10.01 (с, 1H, NH -Ar).

Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 38.2 (CH_2), 40.2 (CH_2), 65.8 (CH , C_5H_4), 68.6 (CH , C_5H_4), 69.3 (CH , C_5H_5), 84.9 (C-uncou , $\text{C-C}_6\text{H}_4$), 119.1 (CH , C_6H_4), 126.0 (CH , C_6H_4), 133.3 (C-uncou , $\text{C-C}_5\text{H}_4$), 137.2 (C-uncou , $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-NH}$), 170.4 (C , C(O)NH).

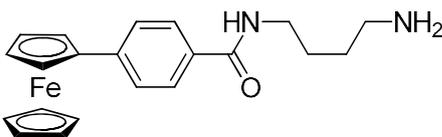
4-(*трет.*-Бутоксикарбониламино)бутиламид 4-ферроценилбензойной кислоты (**60**)



К смеси 0.2 г (0.65 ммоль) кислоты **59** и 5 мл сухого дихлор метана добавили последовательно при 0°C в токе аргона: 3 капли ДМФА и 0.1 мл (0.148 г, 1.16 ммоль) оксалилхлорида. Продолжили перемешивание смеси при 0°C еще в течение 5 минут, затем при комнатной температуре в течение 3.5 ч. Раствор приобрёл кроваво-красную окраску. Летучие компоненты удалили в вакууме. К полученному остатку добавили 0.18 г (1.3 ммоль) безводного карбоната калия, 0.147 г (0.78 ммоль) *N*-*Boc*-1,4-бутандиамина, 10 мл этилацетата и 5 мл воды и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 ч. Полученную тёмную реакцию смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Экстракт тщательно промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2 x 10 мл), затем насыщенным раствором NaCl (2 x 10 мл) и высушили над сульфатом натрия. Растворитель упарили на роторном испарителе и получили 0.265 г (86%) амида **60** в виде тёмно-коричневого масла.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 1.36 (с, 9H, CH_3), 1.39-1.44 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}\text{Boc}$), 1.46-1.51 (м, 2H, $\text{C(O)NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.93 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}\text{Boc}$), 3.24 (м, 2H, C(O)NH-CH_2), 4.00 (с, 5H, C_5H_5), 4.38 (м, 2H, C_5H_4), 4.85 (м, 2H, C_5H_4), 6.78 3J 5.5 Гц (т, 1H, NHBoc), 7.58-7.76 (м, 4H, $\text{AA}'\text{BB}'$, C_6H_4), 8.38 $J=5.5$ Гц (т, 1H, CONH).

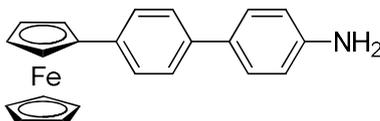
Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 26.7 (CH_2), 27.9 (CH_2), 28.7 (CH_3), 39.8 (CH_2), 40.3 (CH_2), 66.9, 69.8, 83.8 (C_5H_4), 70.0 (C_5H_5), 69.6 (OCMe_3), 126.0 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 143.5 (C=O), 167.8 (C=O).

4-Аминобутиламид 4-ферроценилбензойной кислоты (**61**).

Смесь 0.265 г (0.56 ммоль) амида **60**, 10 мл сухого дихлорметана и 3 мл безводной трифторуксусной кислоты перемешивали в атмосфере аргона в течение 2 ч. Затем все летучие компоненты удалили в вакууме и остаток растворили в 10 мл хлористого метилена. Раствор помыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2 x 10 мл), водой (2 x 10 мл) и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя на ротормном испарителе получили 0.19 г (90%) амина **61** в виде тёмно-коричневого масла.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 1.39 (м, 2H, CH_2), 1.53 (м, 2H, CH_2), 2.60 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$), 2.95 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-NHC(O)}$), 4.00 (с, 5H, C_5H_5), 4.38 (м, 2H, C_5H_4), 4.85 (м, 2H, C_5H_4), 7.57 -7.77 (4H, AA'BB', C_6H_4), 8.43 (м, 1H, NHCO).

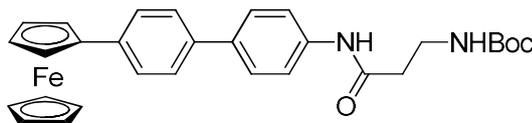
Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 27.1 (CH_2), 29.7 (CH_2), 39.9 (CH_2NH_2), 41.7 (CH_2NHCO), 66.7, 69.5 (CH, C_5H_4), 69.7 (CH, C_5H_5), 83.60 (C-unco , C_5H_4), 125.8 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 143.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CO}$), 167.32 (CO).

4'-Ферроценил[1,1']бифенил-4-амин(**63**)

Смесь 0.77 г (0.002 моль) 4-нитро-4'-ферроценилбифенила, 22 мл этанола, 3.16 г (0.014 моль) дигидрата хлорида олова(II) и 9 мл 36 %-ной HCl кипятили при перемешивании в течение 3 ч. Остывшую реакционную смесь вылили в раствор 6 г NaOH в 80 мл воды. Образовавшийся амин экстрагировали двумя порциями эфира (40 и 20 мл). Органический слой отделили, промыли водой (3 x 40 мл), высушили сульфатом магния и профильтровали. Эфир удалили в вакууме, остаток растворили в дихлорметане и пропустили полученный раствор через слой SiO_2 . Получили 0.60 г (85%) 4-амино-4'-ферроценилбифенила (**63**), т.пл. 162 – 165 °C. Найдено (%): C, 74.74; H, 5.61; N, 3.96. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FeN}$. Вычислено (%): C, 74.80; H, 5.42; N, 3.97.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 3.69 (с, 2 H, NH_2), 4.06 (с, 5 H, C_5H_5), 4.31 (м, 2 H), 4.65 (м, 2 H), 6.75 (м, 2 H, Ar), 7.40 – 7.50 (м, 6 H, Ar).

N-(4'-Ферроценил[1,1']бифенил-4-ил)амид N'-трет.-бутоксикарбонил-β-аланина (**65**)



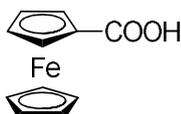
Синтез провели аналогично получению соединению **57**, исходя из 0.19 г (1 ммоль) N-третбутоксикарбонила-β-аланина и 0.35 г (0.1 ммоль) 4'-ферроценил[1,1']бифенил-4-амина. Получили 0.48 г (92%) амида **65**.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 1.37 (с, 9H, CH_3), 2.47-2.51 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.20-3.25 (м, 2H, CH_2NH), 4.02 (с, 5H, C_5H_5), 4.35 (м, 2H, C_5H_4), 4.80 (м, 2H, C_5H_4), 6.86 (т, 1H, NH-BOC), 7.55-7.60 (м, 4H, C_6H_4), 7.62-7.64 и 7.67-7.69 (4H, AA'BB', C_6H_4), 10.01 (с, 1H, NH-Ar).

Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 28.2 (CH_3), 36.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 66.2 (C_5H_4), 68.9 (C_5H_4), 69.3 (C_5H_5), 77.6 (OCMe_3), 84.3 ($\text{C}_{\text{Cp-Ar}}$), 119.4 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 134.4 ($\text{C}_{\text{Ar-Cp}}$), 137.0 ($\text{C}_{\text{Ar-NH}}$), 137.8 ($\text{C}_{\text{Ar-Ar}}$), 138.4 ($\text{C}_{\text{Ar-Ar}}$), 155.5 ($\text{C}(\text{O})\text{OCMe}_3$), 169.4 ($\text{C}(\text{O})\text{NH-Ar}$).

10. Синтез ферроценсодержащих карбоновых кислот

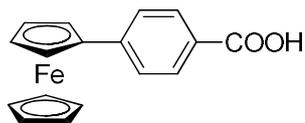
Ферроценкарбоновая кислота (**67**)



Модифицированная методика [206]

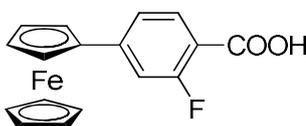
Раствор 2.1 г (0.01 моль) нитрила ферроценкарбоновой кислоты в смеси 100 мл 10%-ного NaOH и 10 мл этилового спирта кипятили в течение 3 ч. Щелочной раствор отделили, осадок кипятили с новой порцией спиртовой щелочи еще в течение 4 ч. Объединенный щелочной раствор подкислили конц. H_2SO_4 , образовавшийся осадок ферроценкарбоновой кислоты отфильтровали, промыли на фильтре водой и высушили на воздухе. Получили 1.85 г (80%) ферроценкарбоновой кислоты. Кислоту очистили переосаждением из щелочного раствора добавлением конц. H_2SO_4 и перекристаллизовали из бензола, т. пл. 196-201°C (с разл.).

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 4.27 (с, 5H, C_5H_5), 4.48 (м, 2H, C_5H_4), 4.87 (м, 2H, C_5H_4), 11.03 (широкий сигнал, 1H, COOH). Cp [207]

4-Ферроценилбензойная кислота (**59**).

К охлажденному до -78°C раствору 1.94 г (5.67 ммоль) 4-бромфенилферроцена в 20 мл абс. ТГФ добавили по каплям при перемешивании 3.3 мл (6.6 ммоль) 2 М раствора *n*-бутиллития в гексане. Насыщенно красный цвет реакционной смеси быстро изменился на желто-оранжевый. Продолжили перемешивание в течение получаса при -78°C и затем вылили реакционную смесь в 7 г мелко истолченного сухого льда. После того, как смесь нагрелась до комнатной температуры, ее и подкислили 15% раствором HCl до pH = 1. Смесь экстрагировали ТГФ (3 x 15 мл) и высушили экстракт над Na_2SO_4 . После отгонки растворителя на роторном испарителе получили 1.64 г (94%) кислоты **59** в виде кирпично-красного порошка, раз. выше 140°C .

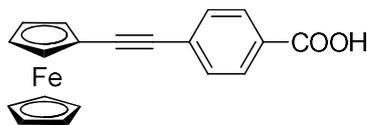
Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 4.02 (с, 5H, C_5H_5), 4.42 (м, 2H, C_5H_4), 4.88 (м, 2H, C_5H_4), 7.63 - 7.84 (м, 4H, AA'BB', C_6H_4); *Ср.*[208].

4-ферроценил-2-фторбензойная кислота (**68**)

Синтез провели так же, как в случае соединения **59** при охлаждении до -90°C , исходя из 1.25 г (3.5 ммоль) 4-бромфенилферроцена получили кислоту **68** в количестве 1.04 г (92%) в виде кирпично-красного порошка.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 4.0 (с, 5H, C_5H_5), 4.41 (м, 2H, C_5H_4), 4.90 (м, 2H, C_5H_4), 7.41 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.75 (м, 1H, CH_{Ar}), 13.0 (1H, COOH).

Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 67,0 (C_5H_4), 69,65 (C_5H_5), 70,10 (C_5H_4), 121,26 (CH_{Ar}), 131,97 (CH_{Ar}), 136,72 (CH_{Ar}), 177,41 (COOH).

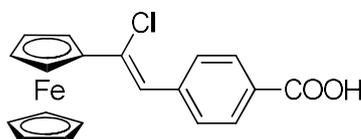
4-Ферроценилэтинилбензойная кислота (**69**)

Синтез провели так же, как в случае соединения **59**, исходя из 1.5 г (4.11 ммоль) 4-бромфенилферроцена получили кислоту **73** в количестве 1.06 г (78%) в виде кирпично-красного порошка, разлож. выше 233°C. Вычислено для $C_{19}H_{14}FeO_2$, %: С 69.12; Н 4.27. Найдено, %: С 68.95; Н 4.37.

Спектр 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 4.26 (с, 5H, C_5H_5), 4.34 (м, 2H, C_5H_4), 4.59 (м, 2H, C_5H_4), 7.56-7.58 (м, 2H, C_6H_4), 7.92-7.94 (м, 2H, C_6H_4).

Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 63.67, 69.26 (C_5H_4), 69.83 (C_5H_5), 71.27 (C_5H_4), 84.96 и 91.88 ($C\equiv C$), 127.29, 129.49, 130.14, 131.04 (C_{Ar}), 166.9 (COOH).

MALDI-TOF вычислено для $C_{19}H_{14}FeO_2$: M^+ 330.0343. Найдено: M^+ 330.034.

(Z)-4-(2-ферроценил-2-хлорвинил)бензойная кислота (**76**).

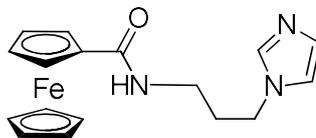
К суспензии 0.5 г (1.51 ммоль) 4-ферроценилэтинилбензойной кислоты (**69**) в 20 мл хлористого метилена в атмосфере аргона добавили 10 мл 1.6 М раствора хлористого водорода в эфире. Смесь перемешивали в инертной атмосфере в течение 5 часов. За это время взвесь полностью растворилась. Летучие компоненты удалили при пониженном давлении на ротормном испарителе. Остаток высушили в вакууме и получили 0.52 г (94%) кислоты **76** в виде красного порошка, разл. выше 190°C. Вычислено для $C_{19}H_{15}ClFeO_2$, %: С 62.25; Н 4.12; Cl 9.67. Найдено, %: С 62.11; Н 4.30; Cl 9.81.

Спектр 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 4.22 (м, 5H, C_5H_4), 4.42 (м, 2H, C_5H_4), 4.77 (м, 2H, C_5H_4), 7.17 (н, $C=CH$), 7.82-7.84 (м, 2H, C_6H_4), 7.94-7.96 (м, 2H, C_6H_4), 13.00 (н, COOH).

Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 67.25, 69.9 (C_5H_4), 69.7 (C_5H_5), 84.58 (C_5H_4), 120.32 ($CH=$), 129.2 (CCl), 128.90, 129.36, 132.94, 139.4 (CH_{Ar}) 167.1 (COOH).

11. Синтез 3-(имидазол-1-ил)пропиламидов ферроценсодержащих карбоновых кислот

3-(Имидазол-1-ил)пропиламид ферроценкарбоновой кислоты (70)

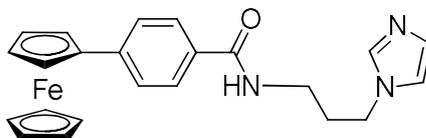


К охлажденному до 0°C раствору 1.0 г (4.35 ммоль) ферроценкарбоновой кислоты в 65 мл абс. ДМФА добавили 1.76 г (13 ммоль) 1-гидроксибензотриазола и 2.5 г (13 ммоль) гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида. Продолжили перемешивания до полного растворения осадка, затем за один прием добавили 2.06 мл (17.4 ммоль) 3-(имидазол-1-ил)пропиламина. Сняли охлаждение и продолжили перемешивание в течение ночи. Упарили летучие компоненты на ротаторном испарителе.

Сырой продукт очистили хроматографией на силикагеле, элюент – смесь хлороформа и метанола в соотношении 9: 1. Первую полосу желтого цвета отбросили, собрали вторую полосу темно-оранжевого цвета. Получили 1.27 г (87%) 3-(имидазол-1-ил)пропиламида ферроценкарбоновой кислоты (70), т. пл. 132-133°C, Cr.[209] 132-134°C.

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 2.04 (т, 2H, CH_2), 2.33 (к, 2H, CH_2), 4.01 (т, 2H, CH_2), 4.16 (с, 5H, C_5H_5), 4.31 (м, 2H, C_5H_4), 4.70 (м, 2H, C_5H_4), 6.62 (ушир. сингнал, 1H, NH), 6.97 (с), 7.05 (с) и 7.51 (с, 3H, $\text{CH}_{\text{имидазол}}$).

3-(Имидазол-1-ил)пропиламид 4-ферроценилбензойной кислоты (71)



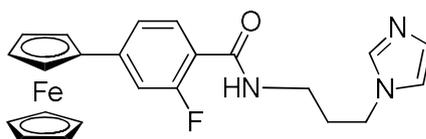
В колбу Шленка в атмосфере аргона поместили 0.92 г (3 ммоль) 4-ферроценилбензойной кислоты и 25 мл сухого дихлорметана. К смеси добавили 0.78 мл (9 ммоль) оксалилхлорида и две капли ДМФА. При этом происходило выделение газа и образовался прозрачный раствор. Перемешивание реакционной смеси продолжили в течение 1 часа. Затем отогнали летучие компоненты в вакууме водоструйного насоса. Полученный хлорангидрид растворили в 25 мл сухого хлористого метилена и добавили раствор 0.54 мл (4.5 ммоль) 3-(имидазол-1-ил)пропиламина в 10 мл 1N NaOH и продолжили перемешивание в течение ночи.

Затем реакционную смесь вылили в смесь воды и хлороформа. Отделили органический слой, промыли его водой до нейтральной реакции и высушили органическую вытяжку над безводным Na_2SO_4 . Профильтровали раствор через складчатый фильтр, и отогнали растворитель на роторном испарителе. Нанесли полученную смесь на короткую колонку с силикагелем. Элюировали вещество с колонки вначале дихлорметаном, а затем системой дихлорметана и метанола 9:1. Собрали полосу красного цвета, растворитель отогнали на роторе. Полученный продукт перекристаллизовали из смеси бензола с петролейным эфиром (70/100°C). Получили 0.1г (83%) амида **71** в виде красных игловидных кристаллов. Т. пл. 172-173 °С.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 2.07 (м, 2H, CH_2), 3.41(м, 2H, CH_2), 3.98(м, 2H, CH_2 + 5H, C_5H_5), 4.33(м, 2H, C_5H_4), 4.64(м, 2H, C_5H_4), 6.94 (уш. с, 1H, CH_{Im}), 7.02 (уш. с, 1H, CH_{Im}), 7.33 (с, 1H, CH_{Im}), 7.41 (широкий сигнал, 1H, NH), 7.44-7.46(м, 2H, C_6H_4), 7.71-7.73(м, 2H, C_6H_4).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 31.09 (CH_2), 37.01 (CH_2), 44.70 (CH_2), 66.62 (CH, C_5H_4), 69.52 (CH, C_5H_4), 69.66 (CH, C_5H_5), 83.34 (C-*unco*, C_5H_4), 119.0 (CH_{Im}), 125.64(CH, C_6H_4), 127.17 (CH, C_6H_4), 129.2 (CH_{Im}), 131.27($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{-Fc}$), 137.0 (CH_{Im}), 143.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{-C(O)NH}$), 167.77 (C(O)NH).

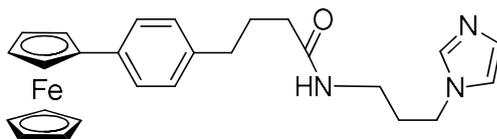
3-(Имидазол-1-ил)пропиламид 4-ферроценил-2-фторбензойной кислоты (**72**)



Синтез провели так же, как в случае соединения **71**. Из 0.81 г (2.5 ммоль) 4-ферроценил-2-фторбензойной кислоты, 0.86 мл (10 ммоль) оксалилхлорида и 0.373 мл (0.39 г, 3.125 ммоль) 3-(имидазол-1-ил)пропиламина получили 0.92 г (85%).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 2.09 (м, 2H, CH_2), 3.44(м, 2H, CH_2), 4.01(м, 2H, CH_2 + 5H, C_5H_5), 4.36(м, 2H, C_5H_4), 4.64(м, 2H, C_5H_4), 6.94 (м, 2H, CH_{Im} + NH), 7.02 (уш. с, 1H, CH_{Im}), 7.11, 7.14 (м, 1H, CH_{Im}), 7.30 (м, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}$), 7.50 (уш. с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}$), 7.92 (м, 1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}$).

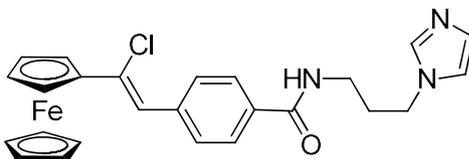
Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 31.06 (CH_2), 36.92 (CH_2), 44.41 (CH_2), 66.76 (CH, C_5H_4), 69.76 (CH, C_5H_5), 69.95 (CH, C_5H_4), 81.73(C-*unco*, C_5H_4), 112.32 и 112.58 ($\underline{\text{C}}\text{HCF}$), 117.46 и 117.58 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Fc}$), 118.72 (CH_{Im}), 121.91 (CH_{Ar}), 129.40 (CH_{Im}), 131.65 (CH_{Ar}), 136.96 (CH_{Im}), 146.55 и 146.65 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{-CF}$), 159.44 и 161.88 (CF), 163.67 и 163.71 (C(O)NH).

3-(Имидазол-1-ил)пропиламид 4-(4-ферроценилфенил)бутановой кислоты (**73**)

Синтез провели так же, как в случае соединения **71**. Из 0.325 г (0.933 ммоль) 4-(4-ферроценилфенил)бутановой кислоты, 0.32 мл (3.73 ммоль) оксалилхлорида и 0.18 мл (1.5 ммоль) 1,3-аминопропилимидазола получили 0.39 г (92%).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 1.94 (м, 4Н, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$) 2.16 (т, 2Н, CH_2), 2.60 (т, 2Н, CH_2), 3.19(м, 2Н, CH_2), 3.93(м, 2Н, CH_2), 4.01(с, 5Н, C_5H_5), 4.27(м, 2Н, C_5H_4), 4.58(м, 2Н, C_5H_4), 6.30 (м, 1Н, NH), 6.88-6.90 (м, 1Н, CH_{Im}), 7.06-7.07(м, 2Н, C_6H_4), 7.34 (уш. с, 1Н, CH_{Im}), 7.35-7.37(м, 2Н, C_6H_4), 7.43 и 7.55-7.57 (м, 1Н, CH_{Im}).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 26.89 (CH_2), 31.12 (CH_2), 34.82 (CH_2), 35.7 (CH_2), 36.51 (CH_2), 44.65 (CH_2), 66.24 (CH, C_5H_4), 68.67 (CH, C_5H_4), 69.44 (CH, C_5H_5), 85.37 (C-*unco*, C_5H_4), 126.05 (CH, C_6H_4), 128.22 ($\text{C}_{\text{Ar-Fc}}$), 128.37 (CH, C_6H_4), 130.53 ($\text{C}_{\text{Ar-C(O)NH}}$), 136.68 (CH_{Im}), 137.29(CH_{Im}), 138.98 (CH_{Im}), 173.20 (C(O)NH).

3-(Имидазол-1-ил)пропиламид(Z)-4-(2-ферроценил-2-хлорвинил)бензойной кислоты (**75**)

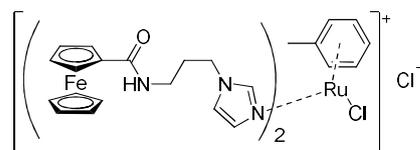
Синтез провели аналогично получению соединению **71**, исходя из 0.8 г (2.18 ммоль) (Z)-4-(2-ферроценил-2-хлорвинил)бензойной кислоты(**76**), 0.56 мл (6.6 ммоль) оксалилхлорида и 0.3 мл (2.5 ммоль) 3-(имидазол-1-ил)пропиламина. Сырой продукт очистили хроматографией на силикагеле, элюент – смесь хлористого метилена и метанола. Выделили красную полосу продукта, упарили растворитель на ротормном испарителе. Получили 0.7 г (68%) амида **75**, т. пл. 161-162°C. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClFeN}_3\text{O}$, %: С 63.38; Н 5.11; Cl 7.48; N 8.87. Найдено, %: С 63.15; Н 5.19; Cl 7.39; N 8.99.

Спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 2.10 (т, 2Н, CH_2), 2.43 (к, 2Н, CH_2), 4.03 (м, 2Н, CH_2), 4.21 (м, 5Н, C_5H_4), 4.33 (м, 2Н, C_5H_4), 4.62 (м, 2Н, C_5H_4), 6.79 (с, Н, C=CH), 6.96 (с, 1Н, CH_{Im}), 7.06 (с, 1Н, CH_{Im}), 7.19 (широкий сигнал, 1Н, NH), 7.65 (с, 1Н, CH_{Im}), 7.71-7.73 (м, 2Н, C_6H_4), 7.78-7.81 (м, 2Н, C_6H_4).

Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 30.99 (CH_2), 37.11 (CH_2), 44.90 (CH_2), 67.23, 69.7 (C_5H_4), 69.86 (C_5H_5), 85.23 (C_5H_4), 119.1 (CH_{Im}), 120.32 ($\text{CH}=\text{}$), 127.01 (CH_{Ar}), 128.77 (CCl), 129.02 (CH_{Ar}), 129.64 (CH_{Im}), 132.38 (C_{Ar}), 136.96 (CH_{Im}), 138.65 (C_{Ar}), 167.51 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

12. Синтез η^6 -ареновых комплексов рутения с ферроценсодержащими лигандами

Хлоро[1-(3-ферроценилкарбониламинопропил)имидазол-к N^3](η^6 -метилбензол)рутений(II)-хлорид (**79**)

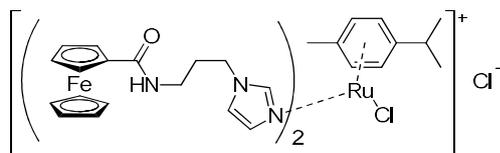


К раствору 0.235 г (0.568 ммоль) 3-(Имидазол-1-ил)пропиламида ферроценкарбоновой кислоты (**70**) в 15 мл абс. метанола в атмосфере аргона за один приём добавили 0.075 г (0.142 ммоль) $(\text{ToI}(\text{RuCl}_2)_2)$ и перемешивали прозрачный раствор в течение 2 ч. Затем профильтровали раствор через складчатый фильтр и отогнали растворитель на роторном испарителе. Растворили маслообразный остаток в 2 мл абс. этанола и медленно по каплям добавили полученный раствор в 300 мл эфира при интенсивном перемешивании. Декантировали растворитель с отстоявшегося осадка и быстро промыли 50 мл эфира декантацией. После высушивания на воздухе получили 0.23 г (86%) хлоро[1-(3-ферроценилкарбониламинопропил)имидазол-к N^3](η^6 -метилбензол)рутений(II)-хлорида **79** в виде электризующегося рыхлого желтого порошка. Найдено, %: С 59.18; Н 5.45; N 7.35. Вычислено для $\text{C}_{56}\text{H}_{60}\text{Cl}_2\text{Fe}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{Ru}$, %: С 59.38; Н 5.34; N 7.42.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 1.12-1.13 (м, 6H, CH_3+CH_3), 1.80 (с, 3H, CH_3), 2.03-2.08 (м, 4H, 2CH_2), 2.46 (д т, 1H, CH), 3.16-3.25 (м, 4H, 2CH_2), 4.09-4.16 (м, 4H, 2CH_2), 4.16 (с, 10H, $2\text{C}_5\text{H}_5$), 4.23 и 4.26 (м, $2\text{H}+2\text{H}$, $2\text{C}_5\text{H}_4$), 5.02 и 5.22 (м, $2\text{H}+2\text{H}$, $2\text{C}_5\text{H}_4$), 5.69-5.71 (м, 4H, C_6H_4) 6.81 (м, 2H , 2CH_{Im}), 7.37 (м, 2H , 2CH_{Im}), 8.17 (м, 2H , 2CH_{Im}), 9.60 (уш с, 2H , 2NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 17.91 (CH_3), 22.25 (CH_3), 30.57 (CH_2), 30.81 (CH), 35.28 (CH_2), 45.23 (CH_2), 68.75 и 69.06 (CH, C_5H_4), 69.63 (CH, C_5H_5), 70.45 и 70.55 (CH, C_5H_4), 75.85 (*C-unsco*, C_5H_4), 81.63 (CH_{Ar}), 86.26 (CH_{Ar}), 100.52 (C_{Ar}), 102.93 (C_{Ar}), 119.18 (CH_{Im}), 129.89 (CH_{Im}), 142.12 (CH_{Im}), 171.29 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

Хлоро[1-(3-ферроценилкарбониламинопропил)имидазол-κN³][η⁶-(1-изопропил-4-метилбензол)]рутений(II)-хлорид (**80**)

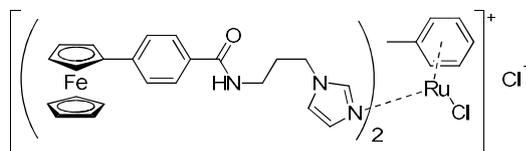


Синтез провели так же, как в случае соединения **79**, исходя из 0.202 г (0.6 ммоль) 3-(Имидазол-1-ил)пропиламида ферроценкарбоновой кислоты (**70**), 0.092 г (0.15 ммоль)(CpRuCl₂)₂ в 15 мл абс метанола. Получили 0.24 г (81%) хлоро[1-(3-ферроценилкарбониламинопропил) имидазол-κN³] [η⁶-(1-изопропил-4-метилбензол)] рутений(II)-хлорида **80** в виде электризующегося рыхлого желтого порошка. Найдено, %: С 53.63; Н 5.57; N 8.44. Вычислено для C₄₄H₅₂Cl₂Fe₂N₆O₂Ru, %: С 53.89; Н 5.35; N8.57.

Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д.): 1.12-1.13 (м, 6H, CH₃+CH₃), 1.80 (с, 3H, CH₃), 2.03-2.08 (м, 4H, 2CH₂), 2.46 (д т, 1H, CH), 3.16-3.25 (м, 4H, 2CH₂), 4.09-4.16 (м, 4H, 2CH₂), 4.16(с, 10H, 2C₅H₅), 4.23 и 4.26 (м, 2H+2H, 2C₅H₄), 5.02и 5.22(м, 2H+2H, 2C₅H₄), 5.69-5.71(м, 4H, C₆H₄) 6.81 (м, 2H, 2CH_{Im}), 7.37 (м, 2H, 2CH_{Im}), 8.17 (м,2H, 2CH_{Im}), 9.60 (уш с, 2H, 2NH).

Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д.): 17.91 (CH₃), 22.25 (CH₃), 30.57 (CH₂), 30.81 (CH), 35.28 (CH₂), 45.23 (CH₂), 68.75 и 69.06 (CH, C₅H₄), 69.63 (CH, C₅H₅), 70.45 и 70.55 (CH, C₅H₄), 75.85 (C-*unco*, C₅H₄), 81.63 (CH_{Ar}), 86.26 (CH_{Ar}), 100.52 (C_{Ar}), 102.93 (C_{Ar}), 119.18 (CH_{Im}), 129.89 (CH_{Im}), 142.12 (CH_{Im}), 171.29 (C(O)NH).

Хлоро[1-(3-ферроценилбензоиламинопропил)имидазол-κN³](η⁶-метилбензол)рутений(II)-хлорид (**81**)

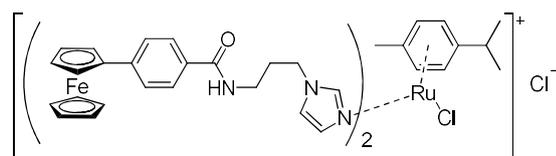


Синтез провели так же, как в случае соединения **79**, исходя из 0.235 г (0.568 ммоль) 3-(Имидазол-1-ил)пропиламида 4-ферроценилбензойной кислоты (**71**), 0.075 г (0.142 ммоль)(TolRuCl₂)₂ в 15 мл абс метанола. Получили 0.26г (86%) хлоро[1-(3-ферроценилбензоиламинопропил)имидазол-κN³](η⁶-метилбензол)рутений(II)-хлорида в виде электризующегося рыхлого желтого порошка. Найдено, %: С 58.49; Н 5.22; N7.65. Вычислено для C₅₃H₅₄Cl₂Fe₂N₆O₂Ru, %: С 58.36; Н 4.99; N 7.71.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 2.02 (с, 3H, CH_3), 2.10-2.18 (м, 4H, 2CH_2), 3.25 и 3.45 (м, $2\text{H} + 2\text{H}$, 2CH_2), 3.94(с, 10H, $2\text{C}_5\text{H}_5$), 4.07 и 4.17 (м, $2\text{H} + 2\text{H}$, 2CH_2), 4.29 (м, 4H, $2\text{C}_5\text{H}_4$), 4.58 (м, 4H, $2\text{C}_5\text{H}_4$), 5.58(м, 2H, C_6H_5), 5.76-5.83(м, 3H, C_6H_5), 6.83 (м, 2H, 2CH_{Im}), 7.35 (м, 2H, 2CH_{Im}), 7.43 (м, 2H, C_6H_4), 8.12 (м, 2H, C_6H_4), 8.64 (м, 2H, 2CH_{Im}), 9.47 (уш с, 2H, 2NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 18.75 (CH_3), 30.14 (CH_2), 36.01 (CH_2), 45.54 (CH_2), 66.75 (CH , C_5H_4), 69.43 (CH , C_5H_4), 69.66 и 69.74 (CH , C_5H_5), 79.38 (CH , C_6H_5), 81.51 (CH , C_6H_5), 83.69 (*C-unco*, C_5H_4), 89.31 (CH , C_6H_5), 102.85(C , C_6H_5), 119.29 (CH_{Im}), 125.69 (CH , C_6H_4), 127.89 (CH , C_6H_4), 130.43 (CH_{Im}), 130.97 (C , C_6H_4), 142.39 (CH_{Im}), 143.20 (C , C_6H_4), 167.70 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

Хлоро[1-(3-ферроценилбензониламинопропил)имидазол-к N^3][η^6 - (1-изопропил-4-метилбензол)]рутений(II)-хлорид (**82**)

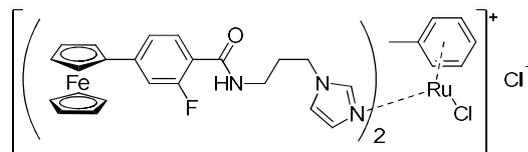


Синтез провели так же, как в случае соединения **79**, исходя из 0.27 г (0.65 ммоль) 3-(Имидазол-1-ил)пропиламид 4-ферроценилбензойной кислоты (**71**), 0.1 г (0.163 ммоль) $(\text{RuCl}_2\text{Cy})_2$ в 15 мл абс метанола. Получили 0.31 г (84%) хлоро[1-(3-ферроценилбензониламинопропил) имидазол-к N^3] [η^6 - (1-изопропил-4-метилбензол)] рутений(II)-хлорида в виде электризующегося рыхлого желтого порошка. Вычислено для $\text{C}_{56}\text{H}_{60}\text{Cl}_2\text{Fe}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{Ru}$, %: C 59.38; H 5.34; N 7.42.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 1.12-.1.14 (м, 6H, $\text{CH}_3 + \text{CH}_3$), 1.80 (с, 3H, CH_3), 2.08-2.15 (м, 4H, 2CH_2), 2.49 (д т, 1H, CH), 3.25 и 3.41 (м, $2\text{H} + 2\text{H}$, 2CH_2), 3.94(с, 10H, $2\text{C}_5\text{H}_5$), 4.07 и 4.18 (м, $2\text{H} + 2\text{H}$, 2CH_2), 4.29 (м, 4H, $2\text{C}_5\text{H}_4$), 4.58(м, 4H, $2\text{C}_5\text{H}_4$), 5.69-5.70(м, 2H, цимол), 5.73-5.74(м, 2H, цимол), 6.81 (м, 2H, 2CH_{Im}), 7.40 (м, 2H, 2CH_{Im}), 7.42-7.44 (м, 4H, C_6H_4), 8.12-8.14 (м, 4H, C_6H_4), 8.67 (м, 2H, 2CH_{Im}), 9.55 (уш с, 2H, 2NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 17.96 (CH_3), 22.35 (CH_3), 30.34 (CH_2), 30.93 (CH), 35.96 (CH_2), 45.49 (CH_2), 66.76 и 66.84 (CH , C_5H_4), 69.47 (CH , C_5H_4), 69.74 (CH , C_5H_5), 81.76 ($\text{CH}_{\text{цимол}}$), 83.76 (*C-unco*, C_5H_4), 86.42 ($\text{CH}_{\text{цимол}}$), 100.67 ($\text{C}_{\text{цимол}}$), 103.05 ($\text{C}_{\text{цимол}}$), 119.30 (CH_{Im}), 125.74 (CH , C_6H_4), 127.95 (CH , C_6H_4), 130.04 (CH_{Im}), 131.05 (C , C_6H_4), 142.24 (CH_{Im}), 143.27 (C , C_6H_4), 167.77 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

Хлоро[1-(3,4-Ферроценил-2-фторбензоиламинопропил)имидазол-κN³](η⁶-метилбензол)рутений(II)-хлорид (**83**)

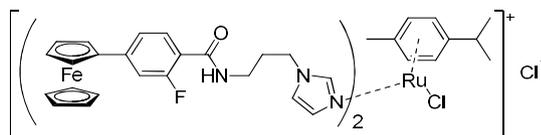


Синтез провели так же, как в случае соединения **79**, исходя из 0.2 г (0.46 ммоль) 3-(Имидазол-1-ил)пропиламид 4-ферроценил-2-фторбензойной кислоты (**72**), 0.061 г (0.116 ммоль)(ToIRuCl₂)₂ в 15 мл абс метанола. Получили 0.23 г (89%) хлоро[1-(3,4-Ферроценил-2-фторбензоиламинопропил)имидазол-κN³](η⁶-метилбензол)рутений(II)-хлорида в виде электризующегося рыхлого желтого порошка. Найдено, %: С 56.49; Н 4.99; F 3.26; N 7.25. Вычислено для C₅₃H₅₂Cl₂F₂Fe₂N₆O₂Ru, %: С 56.50; Н 4.65; F 3.37; N 7.46.

Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д.): 2.02 (с, 3H, CH₃), 2.15 (м, 4H, 2CH₂), 3.38 и 3.46 (м, 2H + 2H, 2CH₂), 4.02(с, 10H, 2C₅H₅), 4.14 (м, 4H, 2CH₂), 4.36 (м, 4H, 2C₅H₄), 4.63 (м, 4H, 2C₅H₄), 5.64(м, 2H, C₆H₅), 5.85-5.92(м, 3H, C₆H₅), 6.88 (м, 2H, 2CH_{Im}), 7.11 и 7.14 (м, 2H, 2C₆H₃F), 7.29 (м, 2H, 2C₆H₃F), 7.40(м, 2H, 2CH_{Im}), 7.75 (м, 2H, 2CH_{Im}), 7.90 (м, 2H, C₆H₃F), 9,25 (уш с, 2H, 2NH).

Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д.): 18.70 (CH₃), 30.46 (CH₂), 36.43 (CH₂), 45.66 (CH₂), 66.82 (CH, C₅H₄), 69.80 (CH, C₅H₄+ CH, C₅H₅), 79.54 (CH, C₆H₅), 81.60 (CH, C₆H₅), 82.15 (C-*unco*, C₅H₄), 89.14 (CH, C₆H₅), 102.66(C, C₆H₅), 112.69 и 112.93 (CH-CF), 118.46 и 118.58 (C_{Ar}-Fc), 119.45 (CH_{Im}), 121.75 (CH, C₆H₃F), 130.57 (CH_{Im}), 131.32 (CH, C₆H₃F), 142.07 (CH_{Im}), 146.02 и 146.12 (C-CF, C₆H₃F), 159.49 и 161.97 (CF), 164.41 (C(O)NH).

Хлоро[1-(3,4-Ферроценил-2-фторбензоиламинопропил)имидазол-κN³](η⁶- (1-изопропил-4-метилбензол)]рутений(II)-хлорид (**84**)



Синтез провели так же, как в случае соединения **79**, исходя из 0.2 г (0.46 ммоль) 3-(Имидазол-1-ил)пропиламид 4-ферроценил-2-фторбензойной кислоты (**72**), 0.061 г (0.116 ммоль)(CyRuCl₂)₂ в 15 мл абс метанола. Получили 0.23 г (89%) хлоро[1-(3,4-Ферроценил-2-фторбензоиламинопропил)имидазол-κN³](η⁶- (1-изопропил-4-метилбензол)]рутений(II)-хлорида в виде электризующегося рыхлого желтого порошка.

Найдено, %: С 56.49; Н 4.99; F 3.26; N 7.25. Вычислено для $C_{53}H_{52}Cl_2F_2Fe_2N_6O_2Ru$, %: С 56.50; Н 4.65; F 3.37; N 7.46.

Спектр ЯМР 1H (δ , м. д.): 1.13-1.14 (м, 6H, $CH_3 + CH_3$), 1.81 (с, 3H, CH_3), 2.15 (м, 4H, $2CH_2$), 2.47 (д т, 1H, CH), 3.36 и 3.46 (м, 2H + 2H, $2CH_2$), 4.02 (с, 10H, $2C_5H_5$), 4.15 (м, 4H, $2CH_2$), 4.36 (м, 4H, $2C_5H_4$), 4.64 (м, 4H, $2C_5H_4$), 5.80 (м, 4H, цимол), 6.87 (м, 2H, $2CH_{Im}$), 7.12 м 7.15 (м, 2H, $2C_6H_3F$), 7.29 (м, 2H, $2C_6H_3F$), 7.47 (м, 2H, $2CH_{Im}$), 7.79 (м, 2H, $2CH_{Im}$), 7.91 (м, 2H, $2C_6H_3F$), 9.40 (уш с, 2H, 2NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 17.94 (CH_3), 22.26 (CH_3), 30.61 (CH_2), 30.82 (CH), 36.39 (CH_2), 45.69 (CH_2), 65.77 (CH, C_5H_4), 66.82 и 66.84 (CH, C_5H_4), 69.81 (CH, C_5H_5), 81.99 ($CH_{цимол}$), 82.20 (C-*unco*, C_5H_4), 86.26 ($CH_{цимол}$), 100.55 ($C_{цимол}$), 102.99 ($C_{цимол}$), 112.72 и 112.97 ($\underline{CH-CF}$), 118.53 и 118.61 (\underline{C}_{Ar-Fc}), 119.41 (CH_{Im}), 121.74 (CH, C_6H_3F), 130.17 (CH_{Im}), 131.32 (CH, C_6H_3F), 142.20 и 146.01 (C, $\underline{C-CF}$), 159.53 и 162.00 (CF), 164.45 (C(O)NH).

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 ферроцена.
 - 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 реакций ферроценильных производных бороксина получено 31 новое соединение со стержнеобразной боковой цепью, включающей переменные участки и терминальные функциональные группы.
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%.

Список литературы

1. Несмеянов А. Н., Перевалова Э. Г., Головня Р. В., Несмеянова О. А.. / Реакции замещения водородов ферроцена // *ДАН СССР*, 1954, Т. 97, С. 459.
2. Перевалова Э. Г., Решетова М. Д., Грандберг К. И.. / *Методы элементоорганической химии. Железоорганические соединения. Ферроцен.* // М.: Наука, 1983, 544 с.
3. Несмеянов А. Н., Перевалова Э. Г., Головня Р. В.. / Взаимодействие ферроцена с диазосоединениями // *ДАН СССР*, 1954, Т. 99, С. 539.
4. Rosenblum M., Howells W. G., Banerjee A. K., Bennett C.. / The structure and chemistry of ferrocene. VI. Mechanism of the arylation reaction" // *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, V. 84, P. 2726.
5. Леменовский Д. А., Макаров М. В., Брюс А. Е., Брюс М. Р. , Ларкин С. А., Аверкиев Б. Б., Старикова З. А., Антипин М. Ю., / Синтез и кристаллическая структура ферроценильных производных бифенила // *Изв. АН. Сер. хим.*, 2003, 3, С. 583-590.
6. Beckwith A. L. J., Leydon R. J. / The reaction of ferricinium ion with phenylazotriphenylmethane // *Austral. J. Chem.*, 1966, V. 19, P. 1853.
7. Beckwith A. L. J., Leydon R. J.. /Free-radical substitution of ferricinium ion. The mechanism of the arylation of ferrocene // *Tetrahedron*, 1964, V. 20, P. 791.
8. Little W. F., Lynn K. N., Williams R.. / A novel side reaction accompanying the arylation of ferrocene. An example of free radical substitution // *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, V. 85, P. 3055.
9. Beckwith A. L. J., Leydon R. J.. / Co-oxidation of ferrocene and hydrazine derivatives. Formation of substituted ferrocenes" // *Austral. J. Chem.*, 1966, V. 19, P. 1381.
10. Beckwith A. L. J., Leydon R. J.. / Free-radical phenylation of ferricenium ion // *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, V. 86, P. 952.
11. Broadhead G. B., Pauson P. L. / Ferrocene derivatives. Part II. Arylation // *J. Chem. Soc.*, 1955, P. 367.
12. Несмеянов А. Н., Перевалова Э. Г., Симукова Н. А., Никитина Т. В., Решетов П. Д. / Взаимодействие производных ферроцена с арилдиазониями // *Изв. АН СССР. ОХН*, 1961, С. 77.

13. Несмеянов А. Н., Перевалова Э. Г., Симукова Н. А., Шейнкер Ю. Н., Решетова М. Д. / Образование 1,2,3-оксадиазинового цикла при взаимодействии 1,1'-диацетилферроцена с арилдиазониями // *Докл. АН СССР*, 1960, Т. 133, С. 851.
14. Rosenblum M., Santer J. O., Howells W. G. / The chemistry and structure of ferrocene. VIII. Interannular resonance and the mechanism of electrophilic substitution // *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, V. 85, P. 1450.
15. Kasahara A., Izumi T., Shimizu I., Oikawa T., Umezawa H., Murakami M., Watanabe O. / Synthesis of naphthalenoferrocenophanes // *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1985, V. 58 (5), P. 1560.
16. Макаров М. В., Дядченко В. П., Супоницкий К. Ю., Леменовский Д. А., Антипин М. Ю., / Синтез замещенных 1-ацил-1'-бифенилилферроценов. Кристаллическая структура 4-бром-4'ферроценилбифенила и 1-((S)-3-метилпентаноил)-1'-(4'-цианобифенил-4-ил)ферроцена // *Изв. АН. Сер.хим.*, 2004, С. 1864-1870.
17. Hassan J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M. / Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction // *Chem. Rev.*, 2002, V. 102, P. 1359.
18. Kasák P., Mikláš R., Putala M. / Study on the synthesis of nonracemic C_2 -symmetric 1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl bridged ferrocene. Stereochemical result of the cross-coupling reactions controlled by Pd(II) or Pd(IV) complex intermediacy // *J. Organomet. Chem.*, 2001, V. 637, P. 318.
19. Rausch M. D. / Ferrocene and related organometallic π -complexes. IV. Some Ullmann reactions of haloferrocenes // *J. Org. Chem.*, 1961, V. 26, P. 1802.
20. Talham D. R., Cowan D. O. / Synthesis of new biferrocene derivatives containing interannular bridges and their mixed-valence analogues // *Organometallics*, 1987, V. 6, P. 932.
21. Несмеянов А. Н. *Ферроцен и родственные соединения*. // М.: Наука, 1982, С.179 – 228.
22. Моисеев С. К., Мелешонкова Н. Н., Сазонова В. А. / Взаимодействие ферроценилмеди с арилиодидами и ароматическими альдегидами. Необычное замещение альдегидного водорода на ферроценильную группу // *Коорд. химия.*, 1988, Т. 14, № 3, С. 328.
23. Несмеянов А. Н., Сазонова В. А., Дрозд В. Н. / Замещение галогена в бромферроцене на ароматические и гетероциклические радикалы // *ДАН СССР*, 1964, Т. 154, С. 158.

24. Несмеянов А. Н., Сазонова В. А., Дрозд В. Н.. / Ведение ароматических и гетероциклических радикалов в ферроцен. Реакция бромферроцена с магнийорганическими соединениями // *ДАН СССР*, 1965, Т. 165, С. 575.
25. Knapp R., Rehahn M. / Palladium-catalyzed arylation of ferrocene derivatives: a convenient high yield route to 1,1'-bis(halophenyl)ferrocenes // *J. Organomet. Chem.*, 1993, V. 452, P. 235.
26. Plyta Z. F., Prim D., Tranchier J.-P., Rose-Munch F., Rose E.. / Tricarbonyl(η^6 -arene)chromium and ferrocene complexes linked with aromatic spacers // *Tetrahedron Lett.*, 1999, V. 40, P. 6769.
27. Imrie C., Engelbrecht P., Loubser C., McClelland C. W., Nyamori V. O., Bogardi R., Levendis D. C., Tolom N., J. van Rooyen, Williams N.. / Synthesis of ferrocenylphenyl derivatives including biphenylferrocenes, arylferrocenylphenyl ethers and arylferrocenylphenyl amines // *J. Organomet. Chem.*, 2002, V. 645, P. 65.
28. Imrie C., Loubser C., Engelbrecht P., McClelland C. W. / The use of a modified Suzuki reaction for the synthesis of monoarylferrocenes // *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1*, 1999, P. 2513.
29. Beletskaya I. P., Tsvetkov A. V., Latyshev G. V., Tafeenko V. A., Lukashev N. V. / Bis(ferrocenyl)mercury as a source of ferrocenyl moiety in Pd-catalyzed reactions of carbon-carbon bond formation // *J. Organomet. Chem.*, 2001, V. 637 – 639, P. 653.
30. Tsvetkov A. V., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P.. / Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of bis(ferrocenyl)mercury with aryl iodides // *Tetrahedron Lett.*, 2000, V. 41, P. 3987.
31. Guillaneux D., Kagan H. B. / High yield synthesis of monosubstituted ferrocenes // *J. Org. Chem.*, 1995, V. 60, P. 2502.
32. Liu C., Xu Q., Liang Y., Ma Y. / A simple route to β -ferrocenylpyridine derivatives // *J. Chem. Research (S)*, 1999, P. 636.
33. Liu C., Chen B., Liu W., Wu X., Ma Y. / Conversion of tributylstannylferrocene to a variety of heteroaryl ferrocenes // *J. Organomet. Chem.*, 2000, V. 598, P. 348.
34. Higgins S. J., Jones C. L., Francis S. M. / Synthesis and electropolymerisation of 1,1'-bis(5-oligothienyl)ferrocenes: poly(oligothiophene-ferrocene)-modified electrodes // *Synthetic Metals*, 1999, V. 98, P. 211.
35. Shimizu J., Kamei Y., Tezuka T., Kasahara A. / Synthesis of biphenylferrocenophanes // *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1983. V. 56, № 1, P. 192.
36. Rajput J., Moss J. R., Hutton A. T., Hendricks D. T., Arendse C. E., Imrie C. / Synthesis, characterization and cytotoxicity of some palladium (II), platinum (II), rhodium (I) and

- iridium (I) complexes of ferrocenylpyridine and related ligands. Crystal and molecular structure of *trans*-dichlorobis(3-ferrocenylpyridine)palladium(II) // *J. Organomet. Chem.*, 2004, V. 689, P. 1553.
37. Little W. F., Clark A. K., Benner G. S., Noe C.. / The Grignard reagents of *p*- and *m*-bromophenylferrocene // *J. Org. Chem.*, 1964, V. 29, P. 713.
 38. Rausch M. D.. / Ferrocene and related organometallic π -complexes. VI. Thermal decomposition of differocenylmercury // *J. Inorg. Chem.*, 1962, V. 1, № 2, P. 414.
 39. Sollott G. P., Peterson W. R.. / Aluminum chloride-catalyzed arylation of ferrocene with hydrazines // *J. Org. Chem.*, 1969, V. 34, P. 1506.
 40. McVey S., Pauson P. L.. / Ferrocene derivatives. Part XIV. Polyarylcyclopentadienyliron compounds // *J. Chem. Soc.*, 1965, № 8, P. 4313.
 41. Несмеянов А.Н., Волькенау Н.А., Болесова И.Н., / Обмен лигандов в ферроцене // *Докл. АН СССР*, 1963, Т. 149, С. 615.
 42. Несмеянов А.Н., Волькенау Н.А., Болесова И.Н., / Взаимодействие ферроцена с замещёнными ароматическими соединениями // *Докл. АН СССР*, 1966, Т. 166, С. 607.
 43. Helling J.F.; Hendrickson W.A., / π -cyclohexadienyliron complexes bearing exocyclic double bonds // *J. Organomet. Chem.* 1977, V. 141, P. 99.
 44. Несмеянов А.Н., Волькенау Н.А., Шиловцева Л.С., / Обмен лиганда в замещенных ферроценах // *Докл. АН СССР*, 1965, Т. 160, С. 1327.
 45. Lee S.-G., Lee H.-K., Lee S. S. and Chung Y.K., / Convenient Synthesis of Mixed Ferrocenes // *Organometallics* 1997, V. 16, P. 304.
 46. Diallo A.K., Ruiz J. and Astruc D., / New, Simple Synthetic Route to Functional Mono- and Biferrocenes // *Inorg. Chem.*, 2010, V. 49 (4), P. 1913–1920
 47. Bickert P., Hildebrandt B. and Hafner K. Pentafulvenes: / Versatile synthons in metallocene chemistry // *Organometallics* 1984, V. 3, P. 653.
 48. Federe R., Allison N. T. / Possible formation of ferrabenzene and its novel conversion to 1,3-diphenyl-2-methoxyferrocene // *Organometallics*, 1983, V. 2, P. 463.
 49. Bunel E. E., Valle L., Manriquez J. M., / Pentamethylcyclopentadienyl acetylacetonate complexes of iron(II), cobalt(II), and nickel(II). Convenient synthetic entries to mono-*eta*-5-C5Me5 derivatives // *Organometallics*, 1985, V. 4 (9), P. 1680–1682.
 50. Schlögl K., Egger H., / Synthesen und Reaktionen von Ferrocenyl-acetylen // *Monatsh. Chem.*, 1963, V. 94, P. 376.

51. Schlögl K., Steyrer W., / Ferrocen-Acetylene, 5. Mitt.: Eine allgemeine Methode zur Darstellung von Ferrocenylacetylenen und -allenen aus Acylferrocenen (27. Mitt. über Ferrocenderivate) // *Monatsh. Chem.*, 1965, V. 96, P. 1520
52. Rosenblum M., Brawn N., Papenmeier, J. Applebaum M., // *J. Org. Chem.*, 1966, V. 6, P. 173.
53. Abram T. S., Watts W. E., / Synthesis of Ferrocenylacetylenes // *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.*, 1976, V. 6(1), P. 31-53.
54. Толстых Л. И., Эрраис Л., / Исследование ацетиленовых производных ферроцена // *Труды Моск. Инст. Нефтехим. Газов. Промышл. Им. И.М.Губкина.*, 1981, Т. 158, С. 144-149.
55. Doisneau G., Balavoine G. and Fillebeen-Khan T. / Synthesis and some reactions of ferrocenylacetylenes // *J. Organomet. Chem.*, 1992, V. 425, P. 113.
56. Rosenblum M., Fish R. W., / A Convenient Synthesis of Some Haloferrocenes // *J. Org. Chem.*, 1965, V. 30, P. 1253-1254.
57. Stephens R. D., Castro C. E., / The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics // *J. Org. Chem.*, 1963, V. 28, P. 3313-3315.
58. Štěpnička, P., Gyepes, R., Cisařová, I., Varga, V., Polášek, M., Horáček, M., Mach, K., / Synthesis and Structure of Titanocene Complexes with η^2 -Coordinated Internal Ferrocenylacetylenes // *Organometallics*, 1999, V. 18, P. 627.
59. Hore, L.-A., McAdam, C. J., Kerr, J. L., Duffy, N. W., Robinson, B. H., Simpson, J., / Communication between $\text{Co}_2(\text{CO})_4\text{dppm}$ Units via Polyferrocenylalkyne Linkages // *Organometallics*, 2000, V. 19, P. 5039.
60. Pudelski, J. K., Callstrom, M. R., / Structure, Reactivity, and Electronic Properties of [4]Ferrocenophanes and [4]Ruthenocenophanes Prepared via a Novel Heteroannular Cyclization Reaction // *Organometallics*, 1994, V. 13, P. 3095.
61. Bobula, T., Hudlický, J., Novák, P., Gyepes, R., Cisařová, I., Štěpnička, P. and Kotora, M., / Mo-Catalyzed Cross-Metathesis Reaction of Propynylferrocene. // *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2008, P. 3911–3920.
62. Kotora, M., Nečas, D., Štěpnička, P., / Synthesis of Diferrocenylethyne by Molybdenum-Catalyzed Metathesis of 1-Ferrocenylprop-1-yne // *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2003, V. 68, P. 1897- 1903.
63. Bobula, T., Hudlicky, J., Novák, P., Gyepes, R., Cisařová, I. Štěpnička, P., Kotora, M., / Mo-Catalyzed Cross-Metathesis Reaction of Propynylferrocene // *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2008, P. 3911-3920

64. Li, J., Liu, K. K.-C., / Synthetic Approaches to the 2002 New Drugs // *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2004, V. 4, P. 207–233.
65. Liu, K. K.-C.; Li, J.; Sakya, S., / Synthetic approaches to the 2003 new drugs // *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2004, V. 4, P. 1105–1125.
66. Li, J.; Liu, K. K.-C.; Sakya, S., / Synthetic Approaches to the 2004 New Drugs // *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2005, V. 5, P. 1133–1144.
67. Sakya, S. M.; Li, J.; Liu, K. K.-C., / Synthetic Approaches to the 2005 New Drugs // *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2007, V. 7, P. 429–450.
68. Liu, K. K.-C.; Sakya, S. M.; Li, J. / Synthetic Approaches to the 2006 New Drugs // *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2007, V. 7, P. 1255–1269.
69. Liu, K. K.-C.; Sakya, S. M.; O'Donell, C. J.; Li, J. / Synthetic Approaches to the 2007 New Drugs // *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2008, V. 7, P. 1526–1548.
70. Liu, K. K.-C.; Sakya, S. M.; O'Donell, C. J.; Li, J. / Synthetic approaches to the 2008 new drugs // *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2009, V. 9, P. 1655–1675.
71. Liu, K. K.-C.; Sakya, S. M.; O'Donell, C. J.; Flick, A. C.; Li, J. / Synthetic approaches to the 2009 new drugs // *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, V. 19, P. 1136–1154.
72. Liu, K. K.-C.; Sakya, S. M.; O'Donell, C. J.; Flick, A. C.; Ding, H. X. / Synthetic approaches to the 2009 new drugs // *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, V. 20, P. 1155–1174.
73. Ding, H. X.; Liu, K. K.-C.; Sakya, S. M.; Flick, A. C.; O'Donell, C. / Synthetic approaches to the 2011 new drugs // *J. Bioorg. Med. Chem.*, 2013, V. 21, P. 2795–2825.
74. Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, M. / Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents // *Chem. Rev.*, 2014, V. 114, P. 815–862.
75. Hambley, T. W. / Developing new metal-based therapeutics: challenges and opportunities // *Dalton Trans.*, 2007, P. 4929–4937.
76. Arnesano, F.; Natile, G. / Developing new metal-based therapeutics: challenges and opportunities // *Coord. Chem. Rev.*, 2009, V. 253, P. 2070–2081.
77. Sava, G.; Bergamo, A.; Dyson, P. / Metal-based antitumour drugs in the post-genomic era: what comes next? // *Dalton Trans.*, 2011, V. 40, P. 9069–9075.
78. Nazarov, A. A.; Hartinger, C. G.; Dyson, P. J. / Opening the lid on piano-stool complexes: An account of ruthenium(II)–arene complexes with medicinal applications // *J. Organomet. Chem.*, 2014, V. 751, P. 251–260.
79. Wilson, J. J.; Lippard, S. J. / Synthetic Methods for the Preparation of Platinum Anticancer Complexes // *Chem. Rev.*, 2014, V. 114 (8), P. 4470–4495.
80. Primik, M. F.; Filak, L. K.; Arion, V. B. / Metal-Based Indolobenzazepines and Indoloquinolines: From Moderate CDK Inhibitors to Potential Antitumor Drugs // *In*

Advances in Organometallic Chemistry and Catalysis, The Silver/Gold Jubilee International Conference on Organometallic Chemistry Celebratory Book, Wiley, 2014; P. 605–617.

81. Scolaro, C.; Bergamo, A.; Brescacin, L.; Delfino, R.; Cocchietto, M.; Laurenczy, G.; Geldbach, T. J.; Sava, G.; Dyson, P. J. / In Vitro and in Vivo Evaluation of Ruthenium(II)–Arene PTA Complexes // *J. Med. Chem.*, 2005, V. 48, P. 4161–4171.
82. Wu, B.; Ong, M. S.; Groessl, M.; Adhireksan, Z.; Hartinger, C. G.; Dyson, P. J.; Davey, C. A. A / Ruthenium Antimetastasis Agent Forms Specific Histone Protein Adducts in the Nucleosome Core // *Chem. Eur. J.*, 2011, V. 17, P. 3562–3566.
83. Kilpin, K. J.; Dyson, P. / Enzyme inhibition by metal complexes: concepts, strategies and applications // *J. Chem. Sci.*, 2013, V. 4, P. 1410–1419.
84. Casini, A.; Gabbiani, C.; Sorrentino, F.; Rigobello, M. P.; Bindoli, A.; Geldbach, T. J.; Marrone, A.; Re, N.; Hartinger, C. G.; Dyson, P. J.; Messori, L. / Emerging Protein Targets for Anticancer Metallodrugs: Inhibition of Thioredoxin Reductase and Cathepsin B by Antitumor Ruthenium(II)–Arene Compounds // *J. Med. Chem.*, 2008, V. 51, P. 6773–6781.
85. Ang, W. H.; Parker, L. J.; De Luca, A.; Juillerat-Jeanneret, L.; Morton, C. J.; Lo Bello, M.; Parker, M. W.; Dyson, P. / Rational Design of an Organometallic Glutathione Transferase Inhibitor // *J. Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, V. 48, P. 3854–3857.
86. Casini, A.; Mastrobuoni, G.; Ang, W. H.; Gabbiani, C.; Pieraccini, G.; Moneti, G.; Dyson, P. J.; Messori, L. / ESI–MS Characterisation of Protein Adducts of Anticancer Ruthenium(II)–Arene PTA (RAPTA) Complexes // *ChemMedChem*, 2007, V. 2, P. 631–636.
87. Nowak-Sliwinska, P.; van Beijnum, J. R.; Casini, A.; Nazarov, A. A.; Wagnieres, G.; van den Bergh, H.; Dyson, P. J.; Griffioen, A. W. / Organometallic Ruthenium(II) Arene Compounds with Antiangiogenic Activity // *J. Med. Chem.* 2011, V. 54, P. 3895–3902.
88. Astarina, A.; Chow, M. J.; Ang, W. H. / Transcription Inhibition by Organometallic Ruthenium–Arene Anticancer Complexes in Live Mammalian Cells // *Aust. J. Chem.*, 2012, V. 65, 1271–1276.
89. Fränzel, B.; Wolters, D. A. / Advanced MudPIT as a next step toward high proteome coverage // *Proteomics*, 2011, 11, 3651–3656.
90. Wolters, D. A.; Stefanopoulou, M.; Dyson, P. J.; Groessl, M. / Combination of metallomics and proteomics to study the effects of the metallodrug RAPTA-T on human cancer cells // *Metallomics*, 2012, 4, 1185–1196.

91. Nazarov, A. A.; Risse, J.; Ang, W. H.; Schmitt, F.; Zava, O.; Ruggi, A.; Groessler, M.; Scopelitti, R.; Luillierat-Jeanneret, L.; Hartinger, C. G.; Dyson, P. / Anthracene-Tethered Ruthenium(II) Arene Complexes as Tools To Visualize the Cellular Localization of Putative Organometallic Anticancer Compounds // *J. Inorg. Chem.*, 2012, 51, 3633-3639.
92. Furrer, M. A.; Schmitt, F.; Wiederkehr, M.; Juillierat-Jeanneret, L.; Therrien, B. / Cellular delivery of pyrenyl-arene ruthenium complexes by a water-soluble arene ruthenium metalla-cage // *Dalton Trans.*, 2012, 41, 7201–7211.
93. Chakree, K.; Ovatlarnporn, C.; Dyson, P. J.; Rathanaphan, A. / Altered DNA Binding and Amplification of Human Breast Cancer Suppressor Gene *BRCA1* Induced by a Novel Antitumor Compound, $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-phenylethacrylate})\text{Cl}_2(\text{pta})]$ // *Int. J. Mol. Sci.*, 2012, 13, 13183–13202.
94. Chatterjee, S.; Biondi, I.; Dyson, P. J.; Bhattacharyya, A. / A bifunctional organometallic ruthenium drug with multiple modes of inducing apoptosis // *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2011, 16, 715–724.
95. Hanif, M.; Nazarov, A. A.; Legin, A.; Groessler, M.; Arion, V. B.; Jakupec, M. A.; Tsybin, Yu.O.; Dyson, P. J.; Keppler, B. K.; Hartinger, C. G. / Maleimide-functionalised organoruthenium anticancer agents and their binding to thiol-containing biomolecules // *Chem. Commun.*, 2012, 48, 1475-1477.
96. Tasan, S.; Zava, O.; Bertrand, B.; Bernhard, C.; Goze, C.; Picquet, M.; Le Gendre, P.; Harvey, P.; Denat, F.; Casini, A.; Bodio, E. / BODIPY–phosphane as a versatile tool for easy access to new metal-based theranostics // *Dalton Trans.*, 2013, 42, 6102–6109.
97. Tauchman, J.; Süß-Fink, G.; Štěpnička, P.; Zava, O.; Dyson, P. J. / Arene ruthenium complexes with phosphinoferrrocene amino acid conjugates: Synthesis, characterization and cytotoxicity // *J. Organomet. Chem.*, 2013, 723, 233–238.
98. Ludwig, G.; Kaluđerovic, G. N.; Bette, M.; Block, M.; Paschke, R.; Steinborn, D. / Highly active neutral ruthenium(II) arene complexes: Synthesis, characterization, and investigation of their anticancer properties // *J. Inorg. Biochem.*, 2012, 113, 77–82.
99. Snelders, D. J.M; Casini, A.; Edafe, F.; van Koten, G.; Klein Gebbink, R. J.M; Dyson, P. J. / Ruthenium(II) arene complexes with oligocationic triarylphosphine ligands: Synthesis, DNA interactions and in vitro properties // *J. Organomet. Chem.*, 2011, 696, 1108–1116.
100. Kilpin, K. J.; Clavel, C. M.; Edafe, F.; Dyson, P. J. / Naphthalimide-Tagged Ruthenium–Arene Anticancer Complexes: Combining Coordination with Intercalation // *Organometallics*, 2012, 31, 7031–7039.

101. Nazarov, A. A.; Gardini, D.; Baquie', M.; Juillerat-Jeanneret, L.; Serkova, T. P.; Shevtsova, E. P.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J. / Organometallic anticancer agents that interfere with cellular energy processes: a subtle approach to inducing cancer cell death // *Dalton Trans.*, 2013, 42, 2347–2350.
102. Pastuszko, A.; Niewinna, K.; Czyz, M.; Jo'swiak, A.; Małeczka, M.; Budzisz, E. / Synthesis, X-ray structure, electrochemical properties and cytotoxic effects of new arene ruthenium(II) complexes // *J. Organomet. Chem.*, 2013, 745–746, 64–70.
103. Grau, J.; Noe, V.; Ciudad, C.; Prieto, M. J.; Font-Bardia, M.; Calvet, T.; Moreno, V. / New π -arene ruthenium(II) piano-stool complexes with nitrogen ligands // *J. Inorg. Biochem.*, 2012, 109, 72–81.
104. Khan, F.-A.; Therrien, B.; Su'ss-Fink, G.; Zava, O.; Dyson, P. J. / Arene ruthenium dichloro complexes containing isonicotinic ester ligands: Synthesis, molecular structure and cytotoxicity // *J. Organomet. Chem.*, 2013, 730, 49–56.
105. Patra, M.; Joshi, T.; Pierroz, V.; Ingram, K.; Kaiser, M.; Ferrari, S.; Spingler, B.; Keiser, J.; Gasser, G. / DMSO-Mediated Ligand Dissociation: Renaissance for Biological Activity of N-Heterocyclic-[Ru(η^6 -arene)Cl₂] Drug Candidates // *Chem. Eur. J.*, 2013, 19, 14768–14772.
106. Liu, K.-G.; Cai, X.-Q.; Li, X.-C.; Qin, D.-A.; Hu, M.-L. / Arene-ruthenium(II) complexes containing 5-fluorouracil-1-methyl isonicotinate: Synthesis and characterization of their anticancer activity // *Inorg. Chim. Acta*, 2012, 388, 78–83.
107. Shobert, R.; Seibt, S.; Effenberger-Neidnicht, K.; Underhill, C.; Biersack, B.; Hammond, G. L. / (Arene)Cl₂Ru(II) complexes with N-coordinated estrogen and androgen isonicotinates: Interaction with sex hormone binding globulin and anticancer activity // *Steroids*, 2011, 76, 393–399.
108. Mitra, R.; Das, S.; Shinde, S. V.; Sinha, S.; Somasundaram, K.; Samuelson, A. G. / Anticancer Activity of Hydrogen-Bond-Stabilized Half-Sandwich Ru^{II} Complexes with Heterocycles // *Chem. Eur. J.*, 2012, 18, 12278–12291.
109. Kilpin, K. J.; Cammack, S. M.; Clavel, C. M.; Dyson, P. J. / Ruthenium(II) arene PTA (RAPTA) complexes: impact of enantiomerically pure chiral ligands // *Dalton Trans.*, 2013, 42, 2008–2014.
110. Renfrew, A. K.; Juillerat-Jeanneret, L.; Dyson, P. J. / Adding diversity to ruthenium(II)-arene anticancer (RAPTA) compounds via click chemistry: The influence of hydrophobic chains // *J. Organomet. Chem.*, 2011, 696, 772–779.
111. Castonguay, A.; Doucet, C.; Maysinger, D. / New ruthenium(II)-letrozole complexes as anticancer therapeutics // *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 8799–8806.

112. Buzdar, A. U. / Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen As First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group // *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, 3199–3200.
113. Bergamini, P.; Marvelli, L.; Marchi, A.; Vassanelli, F.; Fogagnolo, M.; Formaglio, M.; Bernardi, T.; Gavioli, R.; Sforza, F. / Platinum and ruthenium complexes of new long-tail derivatives of PTA (1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane): Synthesis, characterization and antiproliferative activity on human tumoral cell lines // *Inorg. Chim. Acta*, 2012, 391, 162–170.
114. Ríos-Luci, C.; León, L. G.; Mena-Cruz, A.; Pérez-Roth, E.; Lorenzo-Luis, P.; Romerosa, A.; Padrón, J. M. / Antiproliferative activity of dmoPTA–Ru(II) complexes against human solid tumor cells // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, 4568–4571.
115. Mena-Cruz, A.; Lorenzo-Luis, P.; Romerosa, A.; Saoud, M.; Serrano-Ruiz, M. / Synthesis of the Water Soluble Ligands dmPTA and dmoPTA and the Complex [RuClCp(HdmoPTA)(PPh₃)](OSO₂CF₃) (dmPTA = N,N'-Dimethyl-1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane, dmoPTA = 3,7-Dimethyl-1,3,7-triaza-5-phosphabicyclo[3.3.1]nonane, HdmoPTA = 3,7-H-3,7-Dimethyl-1,3,7-triaza-5-phosphabicyclo[3.3.1]nonane) // *Inorg. Chem.*, 2007, 46, 6120–6128.
116. Oehninger, L.; Stafanopoulou, M.; Alborzinia, H.; Schur, J.; Ludewig, S.; Namikawa, K.; Muñoz-Castro, A.; Köster, R. W.; Baumann, K.; Wölfl, S.; Sheldrick, W. S.; Ott, I. / Evaluation of arene ruthenium(II) N-heterocyclic carbene complexes as organometallics interacting with thiol and selenol containing biomolecules // *Dalton Trans.*, 2013, 42, 1657–1666.
117. Hackenberg, F.; Müller-Bunz, H.; Smith, R.; Streiwick, W.; Zhu, X.; Tacke, M. / Novel Ruthenium(II) and Gold(I) NHC Complexes: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Their Anticancer Properties // *Organometallics*, 2013, 32, 5551–5560.
118. Lalji, K.; Gediya, C. O.; Njar, V. / Promise and challenges in drug discovery and development of hybrid anticancer drugs // *Expert Opin. Drug Discovery*, 2009, 4, 1099–1111
119. Rasheed, W. K.; Johnstone, R. W.; Prince, H. M. / Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy // *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2007, 16, 659–678
120. Spencer J., Amin J., Wang M., Packham G., SyedAlwi S. S., Tizzard G. J., Coles S. J., Paranal R. M., Bradner J. E., Hightman T. D. / Synthesis and Biological Evaluation of JAHA: Ferrocene-Based Histone Deacetylase Inhibitors // *Med. Chem. Lett.*, 2011, v. 2, p. 358-362

121. Librizzi M., Longo A., Chiarelli R., Amin J., Spencer J., Luparello C., / Cytotoxic Effects of Jay Amin Hydroxamic Acid (JAHA), a Ferrocene-Based Class I Histone Deacetylase Inhibitor, on Triple-Negative MDA-MB231 Breast Cancer Cells // *Chem. Res. Toxicol.*, 2012, 25, 2608–2616
122. Plazuk D., Vessieres A., Hillard E. A., Buriez O., Labbe E., Pigeon P., Plamont M.-A., Amatore C., Zakrzewski J., Jaouen G., / A [3]Ferrocenophane Polyphenol Showing a Remarkable Antiproliferative Activity on Breast and Prostate Cancer Cell Lines // *J. Med. Chem.* 2009, 52, 4964–4967
123. Vessieres, A.; Top, S.; Pigeon, P.; Hillard, E.A.; Boubeker, L.; Spera, D.; Jaouen, G. / Modification of the estrogenic properties of diphenols by the incorporation of ferrocene. Generation of antiproliferative effects in vitro, // *J. Med. Chem.* 2005, 48, 3937–3940
124. S.Top, A. Vessières, G. Leclerck, J. Quivy, J. Tang, J. Vaissrman, M. Huché, G. Jaouen, / Synthesis, Biochemical Properties and Molecular Modelling Studies of Organometallic Specific Estrogen Receptor Modulators (SERMs), the Ferrocifens and Hydroxyferrocifens: Evidence for an Antiproliferative Effect of Hydroxyferrocifens on both Hormone-Dependent and Hormone-Independent Breast Cancer Cell Lines // *Chem. Eur. J.*, 2003, v. 9, p. 5223-5236
125. Nguyen, A.; Vessieres, A.; Hillard, E.A.; Top, S.; Pigeon, P.; Jaouen, G. / Ferrocifens and ferrocifenols as new potential weapons against breast cancer. // *Chimia*, 2007, 61, 716–724
126. Vessieres, A.; Spera, D.; Top, S.; Misterkiewicz, B.; Heldt, J.M.; Hillard, E. A.; Huché, M.; Plamont, M. A.; Napolitano, E.; Fiaschi, R.; Jaouen, G. / The presence of a ferrocenyl unit on an estrogenic molecule is not always sufficient to generate in vitro cytotoxicity. // *ChemMedChem* 2006, 1, 1275–1281
127. Hillard, E. A.; Vessières, A.; LeBideau, F.; Plazuk, D.; Spera, D.; Huché, M.; Jaouen, G. / A Series of Unconjugated Ferrocenyl Phenols: Prospects as Anticancer Agents // *ChemMedChem*, 2006, 1, 551–559.
128. Hillard, E. A.; Pigeon, P.; Vessieres, A.; Amatore, C.; Jaouen, G. / The influence of phenolic hydroxy substitution on the electrontransfer and anti-cancer properties of compounds based on the 2-ferrocenyl-1-phenyl-but-1-ene motif. // *DaltonTrans.* 2007, 5073–5081.
129. Vessieres, A.; Top, S.; Beck, W.; Hillard, E. A.; Jaouen, G. / Metalcomplex SERMs (selective estrogen receptor modulators). The influence of different metal units on breast cancer cell antiproliferative effects. // *Dalton Trans.* 2006, 4, 529–541.

130. Hillard, E. A.; Vessieres, A.; Top, S.; Pigeon, P.; Kowalski, K.; Huché, M.; Jaouen, G. / Organometallic diphenols: The importance of the organometallic moiety on the expression of a cytotoxic effect on breast cancer cells. // *J. Organomet. Chem.* 2007, 692, 1315–1326.
131. Hillard, E. A.; Vessieres, A.; Thouin, L.; Jaouen, G.; Amatore, C. / Ferrocene-mediated proton-coupled electron transfer in a series of ferrocifen-type breast cancer drug candidates. // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, 45, 285–290.
132. Gormen, M.; Plazuk, D.; Pigeon, P.; Hillard, E.A.; Plamont, M. A.; Top, S.; Vessieres, A.; Jaouen, G. / Comparative Toxicity of [3]Ferrocenophane and Ferrocene Moieties on Breast Cancer Cells. // *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 118–120
133. Dyadchenko V. P., Dyadchenko M. A., Okulov V. N., Lemenovskii D. A., / Alkynylation of ferrocene by terminal alkynes. Part I. A simple one-step synthesis of ferrocenylacetylenes, // *J. Organomet. Chem.*, 2011, v. 696, p. 468-472
134. Rausch M., Vogel M., Rosenberg H., / Derivatives of Ferrocene. I. The Metalation of Ferrocene, // *J. Org. Chem.*, 1957, v. 22, p. 900-903.
135. Несмеянов А. Н., Перевалова Э. Г., Головня Р. В., Несмеянова О. А., // *Докл. АН СССР*, 1954, т. 97, с. 459.
136. Wilkinson G., Rosenblum M., Whiting M. C., Woodward R. B. / The structure of iron bis-cyclopentadienyl / *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 74, 2125.
137. Nesmeyanov A. N., Sazonova V. A., Drozd V. N., // *Chem. Ber.*, 1960, v. 93, p. 2747
138. Delgado E., Hernández E., Mansilla N., Moreno M. T., Sabat M., / Co-ordinative ability of the new compounds $[\text{Ti}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{R})_2(\text{C}\equiv\text{CBut})_2]$ (R = PPh₂, Ph₂P=O or Ph₂P=S) as precursors in the synthesis of heterodi- and heterotri-nuclear species. Crystal structure of $[\text{ClCu}(\mu\text{-}\eta^5\text{:kP-C}_5\text{H}_4\text{PPh}_2)_2\text{Ti}(\mu\text{-}\eta^2\text{-C}\equiv\text{CBut})_2\text{CuCl}]$, // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1999, p. 533.
139. Несмеянов А. Н., в кн. *Методы элементоорганической химии. Подгруппы меди, скандия, титана, ванадия, хрома, марганца, лантаноиды и актиноиды*, ред. А. Н. Несмеянов, К. А. Кочешков, кн. 1, М., Наука, 1974, с. 20-26
140. Back S. Rheinwald G. Lang H. / Synthesis, electrochemistry and electronic spectra of tetranuclear bis(η^2 -alkynyl) transition-metal complexes. The molecular structure of $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SiMe}_3)_2\text{Ti}(\text{CCFc})_2]\text{CuBr}$, // *J. Organomet. Chem.*, 2000, v. 601, p. 93
141. Lang H. Frosch W. Wu I. Y. Blau S. and Nuber B. / Reaction Chemistry of Alkynyl-Functionalized Titanocenes. X-ray Structure Analyses of $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SiMe}_3)_2\text{Ti}(\text{Cl})(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)$ and $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SiMe}_3)_2\text{Ti}(\text{Cl})(\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3)]\text{CuBr}$, // *Inorg. Chem.*, 1996, v. 35, p. 6266.

142. Köhler K. Pritzkow H. Lang H. / Synthese und Reaktionsverhalten monomerer Bis(η^2 -Alkin)-Kupfer(I)-Fluorid- und-Kupfer(I)-Hydrid-Komplexe, // *J. Organomet. Chem.*, 1998, v. 553, p. 31.
143. Lang H. Blau S. Pritzkow H. Zsolnai L. / Synthesis and Reaction Behavior of the Novel Mono(σ -alkynyl)titanocene Chloride $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_2\text{SiMe}_3)\text{SiMe}_2]_2\text{Ti}(\text{Cl})(\text{CCSiMe}_3)$ // *Organometallics*, 1995, v. 14, p. 1850;
144. Frosch W., Back S., Rheinwald G., Köhler K., Pritzkow H. and Lang H., / (η^2 -Alkyne) $_2\text{CuMe}$ as a Synthetic Tool in the Preparation of Numerous Inorganic and Organic Copper(I) Species, // *Organometallics*, 2000, v. 19, p. 4016;
145. Lang H., Herres M., Köhler K., Blau S., Weinmann S., Weinmann M., Rheinwald G., Imhof W., / Monomere alkin-stabilisierte kupfer(I)-halogenid-und kupfer(I)-pseudohalogenid-verbindungen; kristallstruktur von $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SiMe}_3)_2\text{Ti}(\text{C}\equiv\text{CPh})_2]\text{CuCl}$, // *J. Organomet. Chem.*, 1995, v. 505, p. 85.
146. Chui S. S. Y., Ng M. F. Y., Che C.-M., / Structure determination of homoleptic Au^{I} , Ag^{I} , and Cu^{I} aryl/alkylethynyl coordination polymers by X-ray powder diffraction, // *Chem. Eur. J.*, 2005, v. 11, p. 1739–1749.
147. Corfield P. W. R., Shearer H. M. M., / The crystal structure of phenylethynyl (trimethylphosphine) copper (I), // *Acta Crystallogr.*, 1966, v. 21, p. 957-965;
148. Naldini L., Demartin F., Manassero M., Sansoni M., Rassu G., Zoroddu A., / Synthesis and X-ray structure of $[\text{CuPPh}_3\text{C}\equiv\text{CPh}]_4$, an electron deficient molecule with μ -bridging phenylacetylide ligands, // *J. Organomet. Chem.*, 1985, v. 279, p. C42-C44.
149. Koten G., James S. L., Jastrzebski J. T. B. H., / Copper and Zinc Groups, // *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, 1995, v. 3, p 57-133.
150. Ribas X./ Aryl C-H Activation by Cu^{II} To Form an Organometallic Aryl- Cu^{III} Species: A Novel Twist on Copper Disproportionation, // *Angew. Chem. Intern. Ed.*, 2002, v. 41, p. 2991.
151. Goretzki G., Devies E. S., Argent S. P., Warren J. E., Blake A. J., Champness N. R., / Building Multistate Redox-Active Architectures Using Metal-Complex Functionalized Perylene Bis-imides, // *Inorg. Chem.*, 2009, v. 48, p. 10264-10274;
152. Ramírez-López P., Sierra M. A., Gómez-Gallego M., Mancheño M. J., Gornitzka H., / New Reactivity Modes of Chromium(0) Fischer Carbene Complexes: Unprecedented Insertion of a Carbene Ligand into an Active B-H Bond, // *Organometallics*, 2003, v. 22, p. 5092-5099;

153. Mach K., Kubišta J., Trojan L., Cízařová I., Štěpnička P., / The synthesis of (η^5 -cyclopentadienyl)titanium(IV) alkoxides by alcoholysis of the Ti- π -ligand bond in permethyl $\eta^3:\eta^4$ -allyldiene-(η^5 -cyclopentadienyl)titanium(II), // *Inorg. Chem. Commun.*, 2003, v. 6, p. 974-977;
154. McAdam C. J., Cameron S. A., Hanton L. R., Manning A. R., Moratti S. C., Simpson J., / Probing CH- π (alkyne) interactions in a series of ethynylferrocenes, // *CrystEngComm*, 2012, v. 14, p. 4369-4383;
155. Patoux C., Coudret C., Launay J.-P., Joachim C., Gourdon A., / Topological Effects on Intramolecular Electron Transfer via Quantum Interference, // *Inorg. Chem.*, 1997, v. 36, p. 5037-5049;
156. Kume S., Nomoto K., Kusamoto T., Nishihara H., / Intramolecular Electron Arrangement with a Rotative Trigger, // *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, v. 131, p. 14198-14199;
157. Nikitin K., Müller-Bunz H., Ortin Y., Muldoon J., McGlinchey M. J., / Molecular Dials: Hindered Rotations in Mono- and Diferrocenyl Anthracenes and Triptycenes, // *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, v. 132, p. 17617-17622
158. Несмеянов А. Н., Сазонова В. А., Дрозд В. Н., // *Докл. АН СССР*, 1959, т. 126, с. 1004.
159. Ma K., Lerner H.-W., Scholz S., Bats J. W., Bolte M., Wagner M., / Stepwise assembly and structural characterization of oligonuclear ferrocene aggregates with boron–nitrogen backbone, // *J. Organomet. Chem.*, 2002, v. 664, p. 94-105.
160. McCabe R. W., Parry D. E., Saberi S. P., / Organometallic fulgides. Part 1. Synthesis and photochemistry of ferrocenyl fulgides [ferrocenylethylidene(isopropylidene)succinic anhydrides], // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1993, p. 1023-1029
161. Nikitin K., Muller-Bunz H., Ortin Y., Muldoon J., and McGlinchey M. J. / Molecular Dials: Hindered Rotations in Mono- and Diferrocenyl Anthracenes and Triptycenes // *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132 (49), pp 17617–17622.
162. Макаров М. В., Дядченко В. П., Антипин. М. Ю. / Синтез, структура и применение в реакции кросс-сочетания трис(4-ферроцилфенил)-бороксина. // *Изв. АН. Сер.хим.* 2004. С.2657-2661.
163. McAdam C. J., Cameron S. A., Hanton L. R., Manning A. R., Moratti S. C., Simpson J., / Probing CH- π (alkyne) interactions in a series of ethynylferrocenes, // *CrystEngComm.*, 2012, v. 14, p. 4369
164. Gibson S. E., Jones J. O., Kalindjian S. B., Knight J. D., Mainolfi N., Rudd M., Steed J. W., Tozer M. J., Wright P. T., / Synthesis of meta- and paracyclophanes containing unsaturated amino acid residues, // *Tetrahedron*, 2004, **60**, 6945

165. Burzynski S. R., Musial L., // *United States Patent*, US 6,372,938 B1, Cl. C07L53/134, Apr. 16, 2002
166. Gleria K. Di, Hill H. A. O., McNell C. J., / Homogeneous ferrocene-mediated amperometric immunoassay, // *Anal. Chem.*, 1986, v. 58, p. 1203-1205;
167. Forrow N. J., Foulds N. C., Frew J. E., Law J. T., / Synthesis, Characterization, and Evaluation of Ferrocene–Theophylline Conjugates for Use in Electrochemical Enzyme Immunoassay, // *Bioconjugate Chem.*, 2004, 15, 137-144;
168. Wang J., Ibanez A., Chatrathi M. P., / Microchip-based amperometric immunoassays using redox tracers, // *Electrophoresis*, 2002, 23, 3744-3749
169. Dantlgraber G., Shen D., Diele S., Tschierske G., / Antiferroelectric Switchable Mesophases of Nonchiral Bent-Core Liquid Crystals Containing Fluorinated Central Cores, // *Chem. Mater.*, 2002, v. 14, p. 1149;
170. Yamada K., Yano H., Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 10237035 A2 8 Sep 1998. // *Chem. Abstr.* 1998, 129: 283515;
171. Dong C. C., Styring P., Goodby J. W., Chan L. K. M., / The synthesis and electro-optic properties of liquid crystalline 2-(2,3-difluorobiphenyl-4'-yl)-1,3-dioxanes, // *J. Mater. Chem.*, 1999, v. 9, p. 1669;
172. Keizo Y., Hitoshi Y., (Chisso Corp., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 10236994 A2, 8 Sep. 1998, // *Chem. Abstr.* 1998, 129: 252574;
173. Bremer M., Klasen-Memmer M., Klement D., Derow S., (Merk Patent GmbH, Germany) Ger. Offen. DE 10257711 A1 31 Jul. 2003, // *Chem. Abstr.*, 2003, 139:150099
174. Idox J. P., / Selective reduction of nitroaromatic compounds // *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, p. 435-437;
175. Sherwood D. W., Calvin M., / Resonance in Substituted Biphenyls, // *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, v. 64, p. 1350-1353
176. Несмеянов А. Н., Перевалова Э. Г., Юрьева Л. П., Грандберг К. И., / Синтез производных ферроцена из нитрилов ферроценкарбоновых кислот. // *Известия АН СССР. Сер.хим.*, № 8, 1963, 1377-1388
177. Sáez R., Lorenzo J., Prieto M. J., Font-Bardia M., Calvet T., Omeñaca N., Vilaseca M., Moreno V., / Influence of PPh₃ moiety in the anticancer activity of new organometallic ruthenium complexes, // *J. Inorg. Biochem.*, 2014, v. 136, p. 1-12.
178. Stewart W. E., Siddall T. H., / Nuclear magnetic resonance studies of amides // *Chem. Rev*, 1970, v. 70, p. 517-551.
179. Черепович В.С., Волочник Е.В., Антоненко Е.В., Лоткова Е. С., Романовская Т.В., Гринев В.В., / Оптимизация критических параметров МТТ-теста для оценки

- клеточной и лекарственной цитотоксичности, // *Медицинский журнал*, 2006, № 2, С. 106-108;
180. Nikš M., Otto M., / Towards an optimized MTT assay, // *J. Immunol. Meth.* 1990, Vol. 130, № 1. P. 149-151;
181. Gerlier D, Thomasset N., / Use of MTT colorimetric assay to measure cell activation, // *J. Immunol. Methods*, 1986, v. 94(1-2), p. 57-63
182. Гордон А., Форд Р. / *Спутник химика* // М.: Мир, 1976, 541 с.
183. Неганова М.Е., Блик В.А., Клочков С.Г., Чепурнова Н.Е., Шевцова Е.Ф.. / Исследование антиоксидантных свойств нового триптаминового производного секуринина и его влияние на судорожную активность мозга при экспериментальной эпилепсии. // *Нейрохимия*. 2011; 28(3):236
184. Klotz I. M., Gruen D. M., / The Isoelectric Nature of Sulfanilamide and p-Aminobenzoic Acid // *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, v. 67, p. 843.
185. Einhorn A., Oppenheimer M., *Lieb. Ann.*, 1900, v. 311, p. 154.
186. Hinsberger S., de Jong J. C., Groh M., Hauptenthal J., Hartman R. W., / Benzamidobenzoic acids as potent PqsD inhibitors for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections // *Europ. J. Med. Chem.*, 2014, v. 76, p. 343.
187. Campbell I. D., Eglinton G., / Diphenyldiacetylene [Butadiyne, diphenyl-], // *Org. Synth. Coll. Vol.*, 1973, 5, 517-520.
188. Coulson D.R., / Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), // *Inorg. Synth.*, 1972, v.13, p.121.
189. Брюстер Р., Синтезы органических препаратов, сб. 2.М., ИЛ, 1949. с. 27.
190. Gray G. W., Hird M., Toyne K. J., / The Synthesis of Several Lateral Difluoro-substituted 4,4"-Dialkyl- and 4,4"-Alkoxyalkyl-Terphenyls and a Rationalisation of the Effect of Such Substitution on Mesophase Type and Transition Temperatures, // *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 1991, v. 504, p 43
191. Junchen W., Tao Y., Tianmin S., Mengxiao Y., Zhiguo Z., Miao X., Yifeng Z., Huijun Z., Jiantao H., Fuyou L., Chunhui H./ Ultrasound Switch and Thermal Self-Repair of Morphology and Surface Wettability in a Cholesterol-Based Self-Assembly System // *Ang. Chemie – Int. Ed.*, 2008 ,V. 47(6), P. 1063-1067
192. Cinelli M.A., Cordero B., Dexheimer T.S., Cushman M.. / Synthesis and biological evaluation of 14-(aminoalkyl-aminomethyl)aromathecins as topoisomerase I inhibitors: Investigating the hypothesis of shared structure–activity relationships // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009, V. 17, P. 7145-7155.

193. Burzynski S.R., Musial L., United States Patent, US 6,372,938 B1, Cl.C07L53/134, Apr. 16, 2002.
194. Truce W. E., Olson C. E. / The Aluminium Chloride-Catalyzed Condensation of γ -butyrolactone with Benzene. // *J. Am. Chem. Soc.* 1952, V. 74. P. 4721
195. Esser C. K., Bugianesi R. L., Caldwell C. G., Chapman C. T., Durette P. L., Girotra N. N., Kopka I. E., Lanza T. J., Levorse D. A., MacCoss M., Owens K. A., Ponpipom M. M., Simeone J. P., Harrison R. K., Niedzwiecki L., Becker J. W., Marcy A. I., Axel M. G., Christen A. J., McDonnell J., Moore V. L., Olszewski J. M., Saphos C., Visco D. M., Shen F., Colletti A., Krieter P. A., Hagmann W. K. / Inhibition of Stromelysin-1 (MMP-3) by P1'-Biphenylethyl Carboxyalkyl Dipeptides. // *J. Med. Chem.* 1997. V. 40. P. 1026-1040.
196. Mahmoodi N. O., Jazayri M. / Direct Synthesis of γ -butyrolactones via γ -phenyl substituted butyric acids mediated benzyl radical cyclization. // *Synth. Commun.* 2001. V. 31. P. 1467-1475.
197. Cisneros J. A., Björklund E., González-Gil I., Hu Y., Canales Á., Medrano F. J., Romero A., Ortega-Gutiérrez S., Fowler and C. J., López-Rodríguez M. L. / Structure–Activity Relationship of a New Series of Reversible Dual Monoacylglycerol Lipase/Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitors // *J. Med. Chem.*, 2012, 55 (2), pp 824–836
198. Bennett, M. A.; Smith, A. K. / Arene ruthenium(II) complexes formed by dehydrogenation of cyclohexadienes with ruthenium(III) trichloride // *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, 1974, V. 2, P. 233
199. Okada Y., Hayashi T., / The Steric Effect for ^{13}C -NMR of 1, 1'-Bis(0-substituted phenyl)ferrocene // *Nippon Kagaku Kaishi (Journal of the Chemical Society of Japan)*, 1993, 12, p 1383 – 1386.
200. Imrie C., Engelbrecht P., Loubser C., McClelland C. W., Nyamoria V. O., Bogardib R., Levendis D. C., Toloma N., J. van Rooyena, Williamsa N. / Synthesis of ferrocenylphenyl derivatives including biphenylferrocenes, arylferrocenylphenyl ethers and arylferrocenylphenyl amines // *J. Organometal. Chem.* 2002, v 645, p 65-81.
201. Quan-Ling S., Yue –Guang B., Yi-Bing W., H. Li-Min, W. Lin-Hong, / Studies on the synthesis, characterization and reactivity of new ferrocenylacetylenylbiphenyl derivatives // *Polyhedron*, 2007, 26 (13), 3153-3160.
202. Carollo, L., Floris, B., / Metallation of alkynes: Part 10. Acetoxymercuration of arylferrocenylethyne // *J. Organometal. Chem*, 1999, 583, 80

203. Gibson S. E., Jones J. O., Kalindjian S. B., Knight J. D., Mainolfi N., Rudd M., Steed J. W., Tozer M.J., Wright P. T. / Synthesis of meta- and para cyclophanes containing unsaturated aminoacid residues. // *Tetrahedron*. 2004 V. 60.,P. 6945-6958.
204. Plati J. T., Strain W. H., Warren S. L.. / Iodinated organic compounds as contrast media for radiographic diagnoses. II. Ethyl esters of iodinated straight and branched chain phenyl fatty acids. // *J. Am. Chem. Soc.* 1943. V. 65. P. 1273.
205. Beringer F.M, Falk R.A., Karniol M., Lillien I., Masulo G., Mausner M., Sommer E. / Diaryliodonium Salts. IX. The synthesis of substituted diphenyliodonium salts. // *J. Am. Chem. Soc.* 1959. V. 81. P. 342-351
206. Несмеянов А. Н., Перевалова Э. Г., Юрьева Л. П., Грандберг К. И., *Известия АН СССР. Сер.хим.*, № 8, 1963; с. 1377-1388
207. Breit, B, Breuninger, D; / Practical Synthesis of Enantiomerically Pure 2-(Diphenylphosphanyl)ferrocene Carboxylic Acid // *Synthesis*, **2005**, 2782
208. Khan N., Badshah A., Lal Bh., Malik M. A., Raftery J., O'Brien P., Altah A. A., / Synthesis and characterization of iron tin oxide thin films from single source bimetallic precursors // *Polyhedron*, 2014, **69**, 40.
209. Gharib B. and Hirsch A. / Synthesis and Characterization of New Ferrocene-Containing Ionic Liquids // *Eur. J. Org. Chem.*, 2014 , 19, p. 4123 – 4136