

На правах рукописи

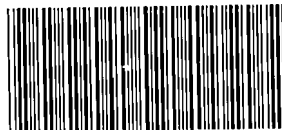


МУСИХИНА Александра Александровна

ПРЯМОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ВОДОРОДА В АЗИНАХ
С УЧАСТИЕМ ЛИГИНДПРОИЗВОДНЫХ ФЕРРОЦЕНА И ЦИМАНТРЕНА

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



005545615

Екатеринбург

2013

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

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Чухачин Олег Николаевич
доктор химических наук, профессор, академик РАН

Утепова Ирина Александровна
кандидат химических наук, доцент

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Федюшкин Игорь Леонидович
доктор химических наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
ФГБУН Институт металлоорганической химии
имени Г.А. Разуваева РАН,
заведующий лабораторией органических
производных переходных металлов

Краснов Виктор Павлович
доктор химических наук, профессор,
ФГБУН Институт органического синтеза
имени И.Я. Постовского УрО РАН,
заведующий лабораторией асимметрического синтеза

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ФГБУН Иркутский институт химии
имени А.Е.Фаворского СО РАН

Защита диссертации состоится «02» декабря 2013 г в 15:00 на заседании диссертационного
совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина», по адресу: 620002, Екатеринбург, ул. Мира 28, третий учебный
корпус УрФУ, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Автореферат разослан «30» октября 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент



Т.А. Поспелова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Одной из важнейших тенденций развития препаративной и индустриальной химии аренов стали прямые нуклеофильные функционализации C-H связей. Эти реакции, скорее всего, призваны вытеснить электрофильное замещение водорода S_EAr (более точно S_E^HAr), а также активированные нуклеофильные замещения легко уходящих групп, главным образом, хлора (так называемые «хлорные» технологии) как основные промышленные присмы переработки ароматического сырья. Первые (S_EAr) связаны с применением агрессивных реагентов (галогены, азотная, серная кислоты и т.д.), тогда как вторые ($S_N^{ipso}Ar$) требуют довольно жестких условий и предфункционализации аренов. Небезупречны в этом смысле и получившие широчайшее распространение $C(sp^2)-X\cdots H-Y$ (где X = галоген и т.п., Y = гетероатом) кросс-сочетания, катализируемые переходными металлами. Они также требуют присутствия галогена, металлов, дополнительных лигандов.

Оптимизм вызывают разрабатываемые в последние годы прямые нуклеофильные катализируемые металлами замещения водорода в $C(sp^2)-H$ связях. Особое положение в этом, сегодня уже большом, домене C-H модификаций посредством нуклеофильной атаки занимают S_N^H реакции – некатализируемая металлами разновидность кросс-сочетаний. Несмотря на заметный прогресс в понимании реакционной способности и механизмов, большого разнообразия этого типа превращений, недостаточно изученными (или неизученными вообще) остаются такие вопросы, как участие в них таких лабильных нуклеофилов как анионы металлоценов – ферроцена, цимантрена. Но именно ценовые структуры представляют серьезный интерес, поскольку имеют жесткий сэндвичевый костяк, который лежит в основе планарно хиральных лигандов и их металлокомплексов – катализаторов асимметрического синтеза, а также инициаторов полимеризации.

Об актуальности прямых нуклеофильных C-H функционализаций свидетельствует тот факт, что в 2007 году шесть глобальных фармацевтических компаний единогласно поставили на 1 место эти реакции в «листе ожидания» в данной отрасли как соответствующие основным принципам «зеленой химии» и атомной экономии.

Цель работы

Основной задачей настоящего исследования была разработка на базе S_N^H реакций синтетических методов получения ансамблей азин–металлоцен с использованием в качестве нуклеофила:

- литийпроизводных ферроцена, в боковую цепь которых предварительно вводятся асимметрические атомы углерода или серы;
- литийпроизводных цимантрена (для них S_N^H реакции не были известны).

В задачи работы входили также получение металлокомплексов биарильных ансамблей и тестирование лигандов и их комплексов с металлами как катализаторов в реакциях асимметрического синтеза и полимеризации.

Научная новизна

Впервые в химии азинов, а также в химии цимантренов, разработаны приемы вовлечения в S_N^H реакции литийцимантрена. Это обеспечивает выход к широкому ряду азиновых соединений нового типа – цимантренилазинам, обладающим полезными свойствами.

Впервые S_N^H -методология была успешно применена для синтеза планарно хиральных 1-(гетарил)-2-(α -(*R*)-дифенилфосфинозил)ферроценов и [2-(2-гетарил)-ферроцен-1-ил]-дифенилфосфинов. Это позволило сократить число стадий в синтезе оптически чистых 1,2-дизамещенных азинилферроценовых катализаторов и сделать их более доступными.

Практическая ценность

Разработаны эффективные методы синтеза гетарилсодержащих цимантреновых и ферроценовых лигандов, в том числе и планарно хиральных. Установлены каталитические свойства азинилцимантренов и азинилферроценов в радикальной полимеризации виниловых мономеров.

Гетарилферроцены и гетарилцимантрены в сочетании с пероксидами позволяют увеличить скорость полимеризации, уменьшить температуру процесса, увеличить выходы полимеров, устранить гель-эффект, регулировать молекулярную массу полимерных продуктов. Гетероциклические производные цимантрена оказывают наибольшее влияние на микроструктуру получаемого полимера.

Установлено, что планарно хиральные гетероциклические ферроцены проявляют высокую каталитическую активность ($ee = >99\%$) в реакции асимметрического аллильного алкилирования по Тсуджи-Тросту.

Публикации и апробация работы

Основные материалы диссертации опубликованы в 6 статьях и 1 патенте. Результаты работы представлены и обсуждены с опубликованием тезисов в рамках XXIV Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Санкт-Петербург, 2009 г.); Международного симпозиума по органической химии (Ялта, 2010 г.); XIV и XV Молодежных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2011 г.; Уфа, 2012 г.); International congress on organic chemistry (Казань, 2011 г.); XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011 г.); Международной конференции «Catalysis in organic synthesis» (Москва, 2012 г.), 18 European Symposium on Organic Chemistry «ESOC-2013» (Marseille, France, 2013 г.); Кластера

конференций «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013 г.); III Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Ставрополь, 2013 г.).

* * *

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ 5505.2012.3), ФЦП Министерства образования и науки РФ (Н-68742Г007-12 (рег. № 3.22.64.2011); соглашение № 14.А18.21.0830 от 31 августа 2012 г.), Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 12-03-33144, № 13-03-01271).

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (113 ссылок). Работа изложена на 136 страницах, содержит 27 рисунков, 13 таблиц, 61 схему.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Литературный обзор «Синтез и прикладные свойства гетероциклических производных ферроцена и цимантрена»

Литературный обзор включает данные по получению и практическому применению гетарилзамещенных ферроценов и цимантренов.

2. Обсуждение результатов

Глава «Обсуждение результатов» включает данные по синтезу гетарилзамещенных производных цимантренов и планарно хиральных азинилферроценов путем некатализируемых металлами S_N^H реакций литийпроизводных цимантрена и ферроцена с азинами. Исследование каталитических свойств гетарилцимантренов и гетарилферроценов в комплексно-радикальной полимеризации виниловых мономеров, а также планарно хиральных азинилферроценов в Pd-катализируемой реакции аллильного алкилирования.

2.1. S_N^H Реакции литийпроизводных металлоценов с азинами

В настоящее время для получения гетероциклических производных циклопентадиенильных комплексов переходных металлов используются два основных синтетических подхода. Первый основан на построении гетероциклической субъединицы с использованием группировок, заранее введенных в структуру субстрата, второй - на прямом включении гетероциклического фрагмента в структуру металлоцена. На сегодняшний день чаще всего используются катализируемые палладием реакции кросс-сочетания, дающие возможность построения разнообразных C-C и C-X (X = гетероатом) связей. Однако, для синтеза молекулярных ансамблей цимантрена и ферроцена с π -дефицитными гетероциклами может быть успешно использована синтетическая стратегия

окислительного нуклеофильного замещения водорода в азинах по схеме «присоединение – окисление» [$S_N^H(AO)$].

2.1.1. Получение гетероциклических производных цимантрена

Реакции циклопентадиенилмарганецтрикарбонила (цимантрена) с гетероаренами не были известны, тем самым, практически отсутствовали сведения о гибридных структурах «азин – цимантрен». Было обнаружено, что литийцимантрен **2**, полученный при литиировании цимантрена $n\text{-BuLi}$ (30 мин.), способен вступать в реакции нуклеофильного замещения водорода в азинах **1** в ТГФ при -78°C в течение 1.5 часов с образованием устойчивых гетарилцимантренов **4а-н**. Исследовано поведение в этих превращениях моно-, ди- и триазинов с различными расположениями гетероатома в цикле, замещенных и незамещенных, а также бензоаннелированных систем.

Согласно существующим представлениям о механизме S_N^H -реакций, на первой стадии процесса происходит присоединение литийцимантрена к азину с образованием σ^H -аддуктов **A**, которые гидролизуются под действием воды из растворителя (или из воздуха) до дигидросоединений **3**. Данная реакция протекает без дополнительной активации гетероарена. На второй стадии процесса происходит ароматизация дигидроазинов **3**. Окисление σ^H -аддуктов моно- и диазинов происходит спонтанно при контакте **3а-н** с воздухом (Схема 1). Однако, использование такого мягкого окислительного реагента, как DDQ (2,3-дихлор-5,6-дигидрохинона), вместо кислорода воздуха позволяет увеличить выход продуктов в среднем на 20%.

Все полученные производные представляют собой кристаллические вещества от светло-желтого до светло-коричневого цвета. Выходы соединений варьируются от 40% до 80% (табл. 1). Низкий выход производных **4а,б,и** обусловлен протеканием побочной реакции бутилирования азинов **1а,б,и**. Наблюдается образование небольшого количества побочных продуктов (в среднем 5%), для исключения образования которых, в качестве литирующего агента для цимантрена в этих случаях был использован *tert*-BuLi.

Схема 1

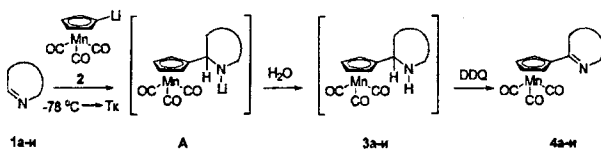




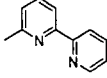









Таблица 1 - Выходы азинилцимантронов **4а-к**

	Выход, %	T _{пл.} , °С		Выход, %	T _{пл.} , °С
 4а	40	20	 4е	50	109
 4б	45	96	 4ж	51	93
 4в	56	90	 4з	60	139
 4г	50	52	 4и	45	164
 4д	54	156	 4к	80	165

Строение всех синтезированных в диссертационной работе гетероциклических производных цимантрена и ферроцена соответствует данным ЯМР ¹H и ¹³C и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Молекулярная структура соединения **4з** была подтверждена при помощи рентгеноструктурного анализа (рис. 1 и 2). Кристалл был получен при перекристаллизации **4з** из смеси диэтиловый эфир-метанол.

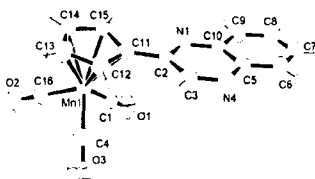


Рис. 1. Молекулярная структура хиноксалинилцимантрена **4з** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

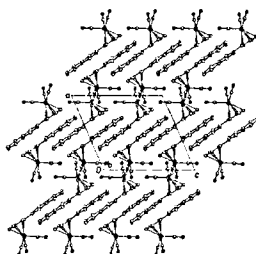
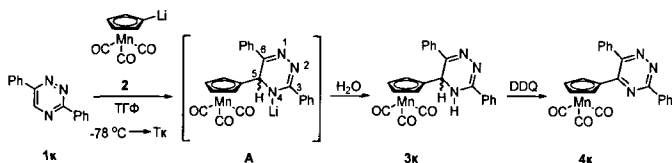


Рис. 2. Фрагмент молекулярной упаковки хиноксалинилцимантрена **4з**

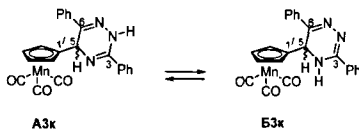
В отличие от нестабильных σ^H -аддуктов моно- и диазинов с литийцимантреном, использование 1,2,4-триазина в качестве высокоэлектрофильного реагента позволило нам выделить и охарактеризовать устойчивый аддукт **3к**. Так, литийцимантрен легко реагирует с азином **1к** с образованием соответствующего стабильного соединения **3к**. Ароматизация аддукта **3к** также может быть осуществлена в ТГФ в присутствии DDQ при комнатной температуре до триазинилцимантрена **4к** с количественным выходом (Схема 2).

Схема 2



На основании комбинации двумерных гетероядерных экспериментов ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC однозначно установить положение протона при N-атоме в данных соединениях невозможно. За счет прототропной таутомерии он может находиться как при атоме N(2) (Структура **A3к**), так и при N(4) (Структура **B3к**) (Схема 3). В 2D спектрах HMBC **3к** присутствуют кросс-пики данного протона только с сигналами атомов C(3) и C(6). Синглетная структура H(5) в спектре ЯМР ^1H соединения **3к**, в свою очередь, позволяет утверждать, что в растворах CDCl_3 и ацетона- d_6 при 25 °С атом водорода находится при N(2) атоме (рис. 3). Снижение температуры до -75 °С не дает значительного изменения в спектре ЯМР ^1H . При проведении ЯМР экспериментов в диапазоне температур от 25 °С до -75 °С через каждые 10 °С в спектрах наблюдается лишь сдвиг протонов NH-группы в более слабое поле, в то время как уширения самого сигнала не происходит, не наблюдается и коалесценция (рис. 4).

Схема 3



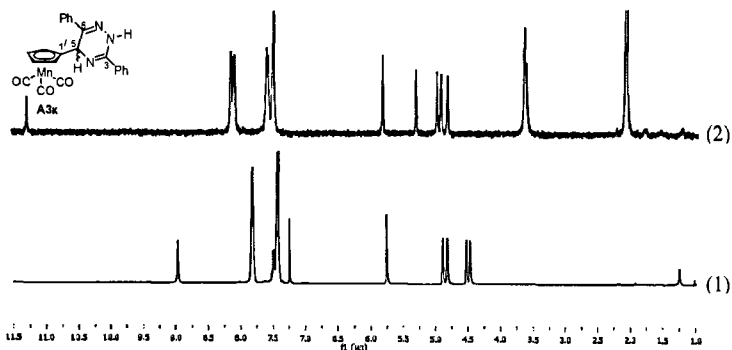


Рис 3. Спектры ЯМР ^1H аддукта **3k** CDCl_3 (1) и в ацетоне- d_6 (2)

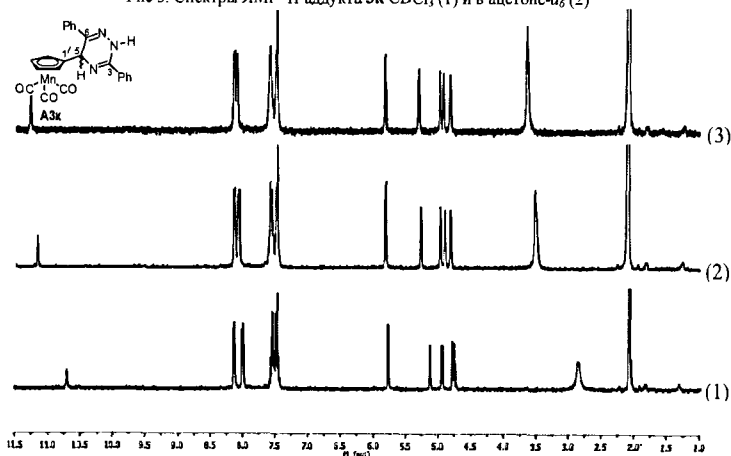
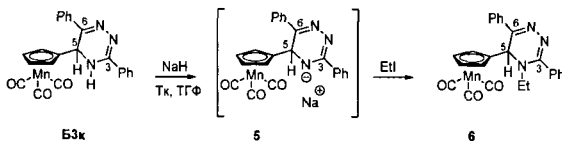


Рис 4. Спектры ЯМР ^1H аддукта **3k** в ацетоне- d_6 при 25°C (1), -60°C (2) и -75°C (3)

Однако, алкилирование производного **3k** проходит по N(4), что подтверждает существование второго таутомера **Б3k**. Производное **6** было получено при взаимодействии натриевой соли **5** σ^{H} -аддукта **3k** с йодистым этилом (Схема 4).

Схема 4



Строение соединения **6** было подтверждено при помощи РСА (рис. 5). Кристалл был получен при перекристаллизации **6** из смеси хлористый метилен-гептан.

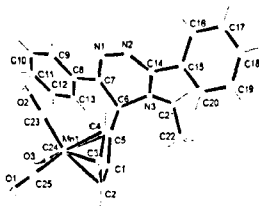


Рис. 5. Молекулярная структура **6** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

Таким образом, предложен эффективный имеющий общий характер некаталитический способ синтеза неизвестных ранее монозамещенных азинилцимантренов.

2.1.2. Синтез планарно хиральных производных ферроцена

Одной из важных задач современной синтетической органической химии является поиск методов получения новых типов лигандов, входящих в состав высокоэффективных катализаторов асимметрического синтеза, применение которых приводит только к одному стереоизомеру в реакциях, что особенно важно для синтеза лекарственных средств. Планарно хиральные производные ферроцена в последние десятилетия привлекают к себе особое внимание, среди них известны *P,S*-; *P,O*-; *P,P*-; *P,N*- бидентатные лиганды с комбинированным сочетанием центральноатомной и планарной хиральности для Pd-катализируемого алкилирования циклических и ациклических аллильных ацетатов нуклеофильными реагентами, гидрирования, гидроборирования, циклоприсоединения и др.

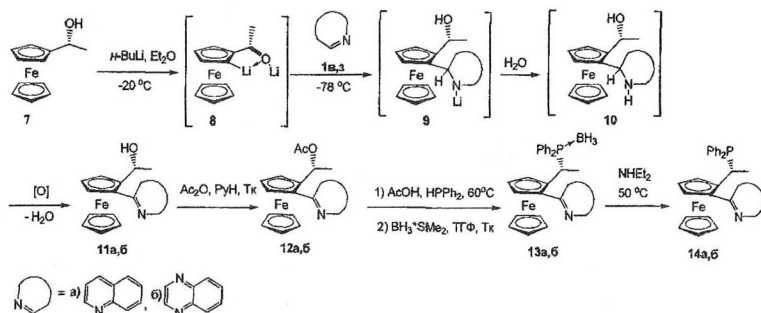
Для получения планарно хиральных ферроценовых соединений в качестве исходных чаще всего используются вещества с предварительно введенными асимметрическими фрагментами. В настоящей работе удалось осуществить синтез хиральных лигандов на основе ферроценов, содержащих асимметрические атомы углерода ((*R*)- α -гидроксизтил)ферроцена) и серы ((*S*)-ферроценил-*n*-толилсульфоксида) в боковой цепи.

2.1.2.1. Получение планарно хиральных 1-(гетарил)-2-(α -(*R*)-дифенилфосфиноэтил)ферроценов

Было показано, что хиральный спирт **7** в качестве литийпроизводного **8** способен вступать в S_N^H реакцию в азинах с образованием соответствующих 1,2-дизамещенных 1-гетарил-2-(α -(*R*)-гидроксизтил)ферроценов **11**. Так, хиральные гетероциклические производные **11a,b** были синтезированы при взаимодействии алкоголята **8**, полученного в результате реакции α -гидроксизтилферроцена **7** и *n*-BuLi при -20 °C в сухом эфире, с азинами: хинолином и

хиноксалином. Данное превращение, вероятно, проходит в две стадии через образование интермедиатов 9 и 10 до продуктов 11 (Схема 5).

Схема 5



Традиционным приемом замещения гидроксильной группы при асимметрическом атоме углерода дифенилфосфинным фрагментом является взаимодействие сложных эфиров 12 с дифенилфосфином. Поэтому предварительно были получены полупродукты 12. Последующее нагревание 1-гетарил-2-(α -(*R*)-ацетоксизетил)ферроценов 12а,б с дифенилфосфином при 60 °C в уксусной кислоте приводит к *P,N*-лигандам, которые при обработке $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ *in situ*, с целью повышения их устойчивости к действию влаги и воздуха, были переведены в борановые комплексы 13 (Схема 5).

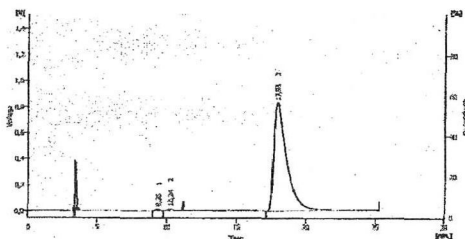


Рис. 6. Хроматограмма (*R*)-1-(хинолин-2-ил)-2-(α -(*R*)-гидроксиэтил)ферроцена 11а

Таблица 2 - Выходы азинилферроценов **11**, **12**, и **13**

	Выход, %	de, %
11a	78	>99
11b	75	41
12a	100	>99
12b	100	55
13a	100	>99
13b	99	56

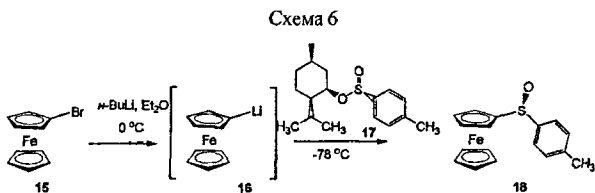
Кристаллические продукты **11**, **12** и **13** от оранжевого до темно-красного цвета ($T_{пл} = 20 - 140$ °C) были получены с хорошей стереоселективностью (рис. 6), выходами 75-99% и выделены при помощи колоночной хроматографии (табл. 2). Что касается борановой защиты, то она была удалена непосредственно перед использованием лиганда в реакции асимметрического аллильного алкилирования при обработке производных **13** диэтиламиноом до соединений **14a** и **14b** с количественным выходом.

2.1.2.2. Получение планарно хиральных [2-(2-гетарил)-ферроцен-1-ил]-дифенилфосфинов

Планарно хиральные производные ферроцена могут быть также получены, исходя из соединения **18**. Так, литийферроцен **16**, синтезированный из бромферроцена по известной методике¹, при -78 °C реагирует с (*S*)-(-)-ментил-*n*-толилсульфинатом **17** до ферроценилсульфооксида **18** (Схема 6). Реакция идет стереоселективно (образуется *S*-изомер) с хорошим выходом (80%, *ee* \geq 99%). Ранее Каганом² было показано, что ферроценилсульфооксид **18** вступает в реакцию прямого 1,2-литиирования с ЛДА в сухом ТГФ в течение 40 минут с образованием интермедиата **19** с диастереомерным избытком 99%.

1 Drouin B. J., Lavaty T. G., Cassak P. A., Kukulich S. G. Measurements of structural and quadrupole coupling parameters for bromoferrocene using microwave spectroscopy // *J. Chem. Phys.* 1997. V. 107. № 17. P. 6541.

2 Rabi re F., Riant O., Ricard L., Kagan H. B. Asymmetric synthesis and highly diastereoselective *ortho*-lithiation of ferrocenyl sulfoxides. Application to the synthesis of ferrocenyl derivatives with planar chirality // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1993. V. 32. № 4. P. 568



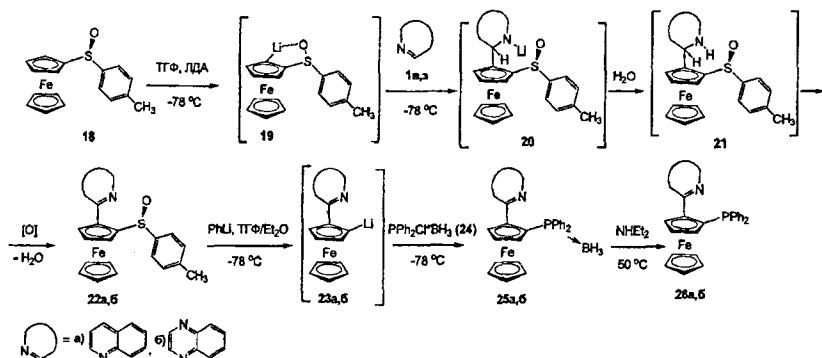
Соединение 19, в свою очередь, легко вступает в реакцию с азидами 1в,з при $-78\text{ }^\circ\text{C}$, что приводит к соответствующим планарно хиральным производным 22 (Схема 7).

При использовании S_N^H подхода в синтезе лигандов 14 и 26 нам удалось исключить стадию трансметаллирования (обмена атома Li на Zn или Sn). Сокращение числа стадий, проведение процедуры в однореакторном режиме, а также отсутствие катализа металлами и атомов галогена в гетероциклических субстратах дают явные преимущества при решении данной синтетической задачи.

Мы предполагаем, что образование соединений 22 также происходит в соответствии с общепринятой сегодня схемой для S_N^H реакций: с присоединением литийпроизводного 19 к азину, образованием σ^H -аддуктов 20, их гидролизом до дигидросоединений 21 на первой стадии и быстрой спонтанной ароматизацией дигидроазинов 21 до продуктов реакции 22 под действием кислорода воздуха как окислителя на второй.

С целью синтеза эффективных лигандов-комплексообразователей для катализа, сульфоксиды 22 были использованы нами как исходные соединения (Схема 7). Обмен сульфоксидной функциональной группы на литий позволил получить бидентатные лиганды *P,N*-типа. Так, в сухом ТГФ при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ PhLi реагирует с гетарилферроценил-*п*-толилсульфоксидами 22 в течение 10 мин. с образованием литийпроизводных 23, взаимодействие которых с $\text{PPh}_2\text{Cl}\cdot\text{BH}_3$ (24) приводит к образованию комплексов 25. Продукты 25 были выделены с хорошими выходами и стереоселективностью (табл. 3). Как и в случае соединений 13а,б борановая защита снимается при обработке диэтиламино. Все соединения представляют собой кристаллические вещества красного цвета с температурами плавления от 100 до 145 $^\circ\text{C}$.

Схема 7



Оптическая чистота всех хиральных 1,2-дизамещенных гетарилферроценов определена при помощи ВЭЖХ на колонке с оптически активным сорбентом Chiralcel OD-H (рис. 6, рис. 7, табл. 2, табл. 3).

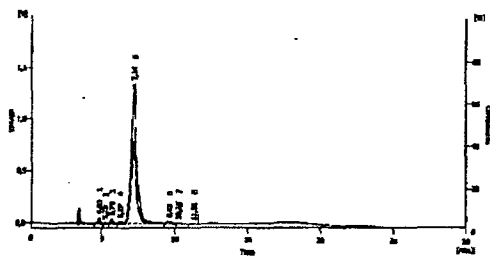
Рис. 7. Хроматограмма боранового комплекса ($S_{FC,S}$)-[2-(2-хинолин-1-ил)-ферроцен-1-ил]-дифенилфосфина 25a

Таблица 3 - Выходы азинилферроценов 22 и 25

	Выход, %	de, %
22a	70	>99
22б	75	51
25a	72	>99
25б	68	74

Строение соединения 25a было подтверждено при помощи PCA (рис. 8). Кристалл был получен при перекристаллизации 25a из смеси хлористый метилен-гептан.



Рис. 8. Молекулярная структура **25a** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

Полученные гомоаннулярно 1,2-дизамещенные планарно хиральные гетероциклические производные ферроцена представляют интерес в качестве потенциальных катализаторов асимметрического синтеза.

2.2. Исследование каталитических свойств гетероциклических производных металлоценов

Катализ металлоценоми, содержащими переходные металлы и имеющими строго определенную каталитическую поверхность наряду с простой молекулярной структурой, - интенсивно развивающаяся область исследований на протяжении уже более 20 лет.

2.2.1. Каталитическая активность лигандов в реакциях свободно-радикальной полимеризации виниловых мономеров³

Немаловажную роль каталитические процессы играют в синтезе полимеров. Получение полимерных материалов с заданными свойствами является одной из главных задач химии высокомолекулярных соединений, решить которую, например, в рамках радикальной полимеризации можно путем проведения процесса в присутствии модифицирующих добавок, роль которых могут выполнять металлоценовые соединения, имеющие выраженную редокс-активность. Потенциал использования *d*-комплексов переходных металлов и их производных на сегодняшний день далеко не исчерпан.

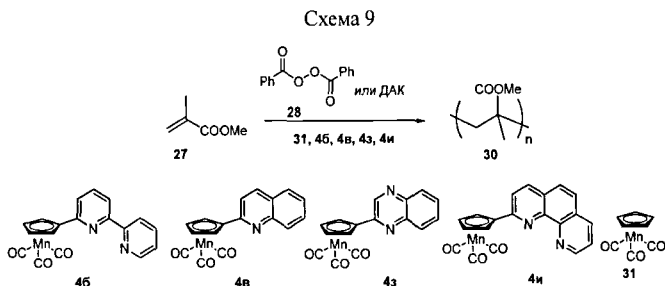
Гетероциклические производные ферроцена были синтезированы по разработанному ранее на кафедре органической химии УрФУ методу⁴. В настоящем исследовании было показано, что азинилферроцены **29a-d** в сочетании с пероксидом бензоила (ПБ) или динитрилом азо-бис-изомаасляной кислоты (ДАК) образуют высокоэффективные иницирующие смеси для полимеризации виниловых мономеров в массе (Схема 8).

³ Выражаю искреннюю признательность академику Ю.Б. Монакову д.х.н. Р.М. Исламовой за неоценимую помощь при выполнении исследований по разделу 2.2.1.

⁴ Chupakhin O. N., Utepova I. A., Kovalev I. S., Rusinov V. L., Starikova Z. A. Direct C-C coupling of ferrocenyllithium and azaheterocycles by nucleophilic substitution of hydrogen – synthesis of mono- and 1,1'-diazinylferrocenes // *Eur. J. Org. Chem.* 2007. P. 857.

Следует отметить, что гетероциклические производные ферроцена значительно активнее систем на основе только металлоцена или пиридина и влияют как на кинетику процесса, так и на молекулярно-массовые характеристики синтезируемого ПММА (полиметилметакрилата).

Было проведено исследование радикальной полимеризации MMA, инициированной ПБ или ДАК в присутствии циклопентадиенилтрикарбонил марганца (**31**, ЦМТ) и его гетероциклических производных **46**, **4в**, **4з** и **4и** (Схема 9).



Использование гетарилцимантренов **46**, **4в**, **4з** и **4и** в полимеризации MMA при 60 °C приводит к увеличению общей скорости процесса (рис. 10).

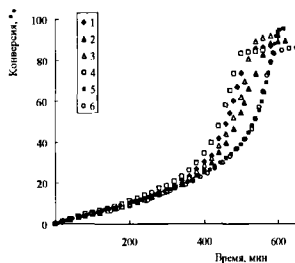


Рис. 10. Зависимость степени превращения от времени полимеризации MMA в присутствии систем **4в**-ПБ (1), **4з**-ПБ (2), **46**-ПБ (3), **4и**-ПБ (4), **31**-ПБ (5) и ПБ (6).
 $[\text{ПБ}] = [\text{28}] = [\text{4в}] = [\text{4з}] = [\text{46}] = [\text{4и}] = 1.0 \text{ ммоль/л}^{-1}$

Но среди всех изученных в этой работе металлокомплексных соединений гетероциклические производные цимантрена оказывают наибольшее влияние на микроструктуру получаемого полимера. Это происходит, вероятно, за счет координации замещенного цимантрена с мономером и/или растущим макрорадикалом. Так, микроструктура ПММА, полученного при использовании инициирующих систем на основе гетарилцимантренов с пероксидным или азо-инициатором, отличается более высокой стереорегулярностью.

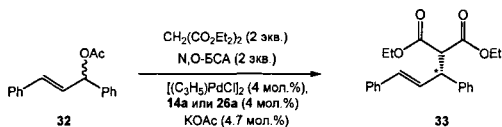
Наиболее вероятным механизмом полимеризации виниловых мономеров в массе в присутствии гетарилферроценов и гетарилцимантренов является комплексно-радикальный.

Применение азинильных производных **29** и **4** позволяет увеличить скорости полимеризации и инициирования, уменьшить температуру полимеризации, увеличить выходы, получать более стереорегулярные полимеры, уменьшить гель-эффект.

2.2.2. Каталитические свойства планарно хиральных ферроценовых лигандов в реакциях асимметрического синтеза

В работе было установлено, что соединения **14a** и **26a** могут быть использованы как лиганды в Pd-катализируемом аллильном замещении (Схема 10). Реакция 1,3-дифенил-2-пропенилацетата **32** с диэтилмалонатом как нуклеофильным реагентом (реакция Тсуджи-Троста) была проведена в присутствии димера аллилпалладийхлорида (II), лиганда, *N,O*-бис(триметилсилил)ацетамида (*N,O*-БСА) и каталитических количеств KOAc. Реакцию проводили при комнатной температуре в различных растворителях (ТГФ, толуол, CH₂Cl₂). Комплекс был приготовлен *in situ* из аллилпалладийхлорида (II) и соответствующего лиганда (**14a**, **26a**) в соотношении 1:2. Синтезированные металлокомплексы **14a**·Pd(C₃H₅) и **26a**·Pd(C₃H₅) образуют в реакции промежуточные соединения с дифенилаллилом, которые, вmeshиваясь в переходное состояние, контролируют регио- и стереоселективность атаки нуклеофильного реагента. В отсутствие хиральных лигандов в таких реакциях аллильного алкилирования стереоселективность не наблюдается.

Схема 10



Оба лиганда (**14a**, **26a**) проявили высокую каталитическую эффективность (*ee* >99%). В таблице 4 показано влияние растворителей на селективность реакции. Наиболее высокие выходы (*S*)-диэтил-2-(1,3-дифенилаллил)малоната были получены при проведении реакции в CH₂Cl₂ и толуоле. В случае **14a** самая высокая стереоселективность была получена в ТГФ, а для лиганда **26a** – в CH₂Cl₂.

Таблица 4 - Влияние растворителей на селективность и выход реакции аллильного алкилирования

	Лиганд	Растворитель	Выход (%)	Энантиселективность (% <i>ee</i>)
1	14a	Толуол	99	94
3		CH ₂ Cl ₂	99	95
2		ТГФ	45	>99
4	26a	Толуол	99	94
5		CH ₂ Cl ₂	99	>99
6		ТГФ	85	98

Оптическая чистота продукта алкилирования **33** определена при помощи ВЭЖХ на колонке с оптически активным сорбентом Chiralcel OD-H (рис. 11).

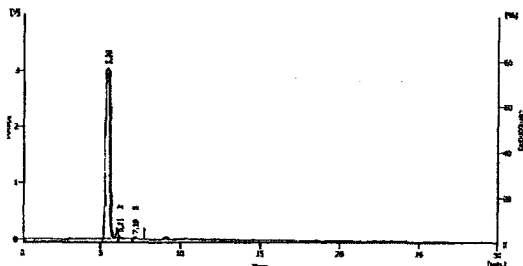


Рис. 11. Хроматограмма соединения **33**

Строение комплексов Pd с лигандами было установлено при помощи ЯМР спектроскопии. На рисунках 12, 13 показаны спектры ЯМР ¹H и ³¹P для боранового комплекса **13a** (1), лиганда **14a** (2) и комплекса **14a**·Pd(C₃H₅) (3), а на рисунках 14, 15 - спектры ЯМР ¹H и ³¹P для боранового комплекса **25a** (1), лиганда **26a** (2) и комплекса **26a**·Pd(C₃H₅) (3) в CDCl₃. В спектрах лигандов **14a** и **26a** регистрируется смещение сигналов протонов ферроценовой и алифатической частей соединений в более сильное поле, сигналов протонов гетероциклического фрагмента в слабое поле (рис. 12(2), рис. 14(2)) по сравнению с исходными борановыми производными **13a** и **25a** (рис. 12(1), рис. 14(1)), а в спектрах ³¹P комплексов наблюдается слабопольный сдвиг сигнала (рис. 13(3), рис. 15(3)).

При снятии борановой защиты с лиганда **13a** в спектрах ЯМР ¹H и ³¹P соединения **14a** в течение 15 минут наблюдается появление сигналов другого диастереоизомера в соотношении 80:20 (рис. 12(2)). Такое же соотношение сигналов присутствует и в спектре ³¹P (рис. 13(2)). Однако, при

добавлении к свежеприготовленному соединению **14a** аллилпалладийхлорида (II) в спектрах был зафиксирован только один набор сигналов комплекса (рис. 12(3), рис. 13(3)).

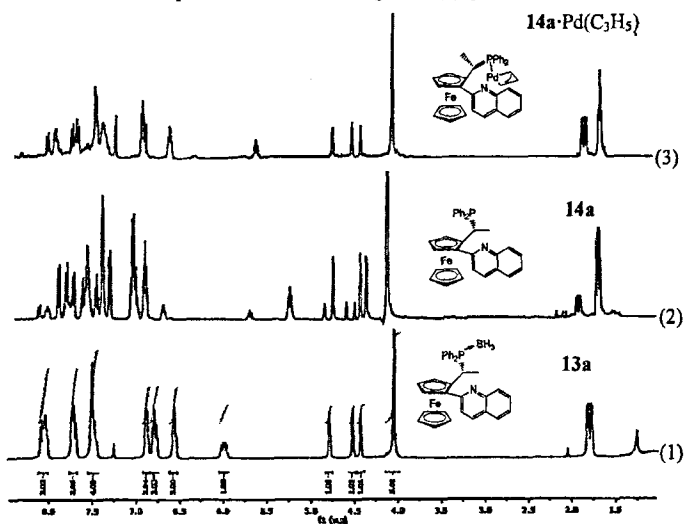


Рис. 12. Спектры ЯМР ^1H соединений **13a** (1), **14a** (2) и комплекса **14a·Pd** (3)

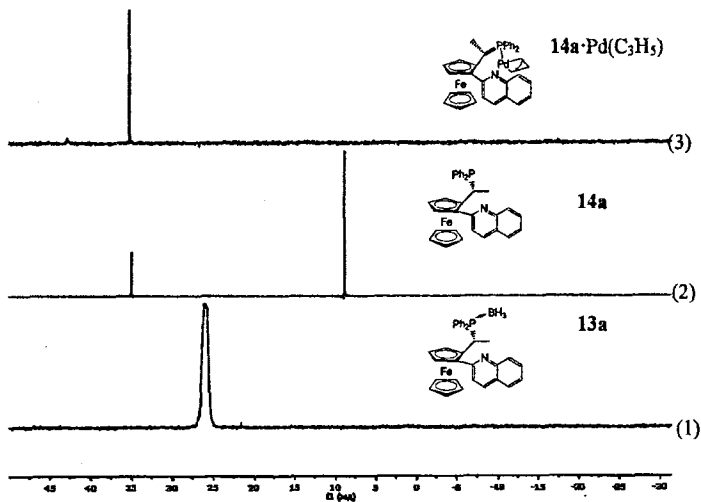


Рис. 13. Спектры ЯМР ^{31}P соединений **13a** (1), **14a** (2) и комплекса **14a·Pd** (3)

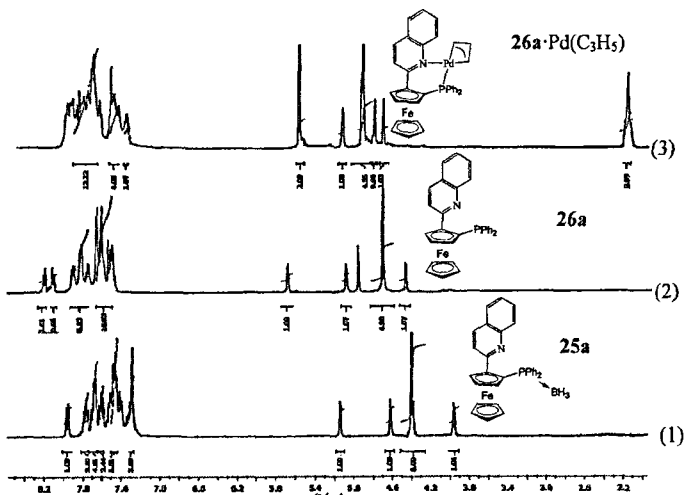


Рис. 14. Спектры ЯМР ^1H соединений 25a (1), 26a (2) и комплекса 26a·Pd (3)

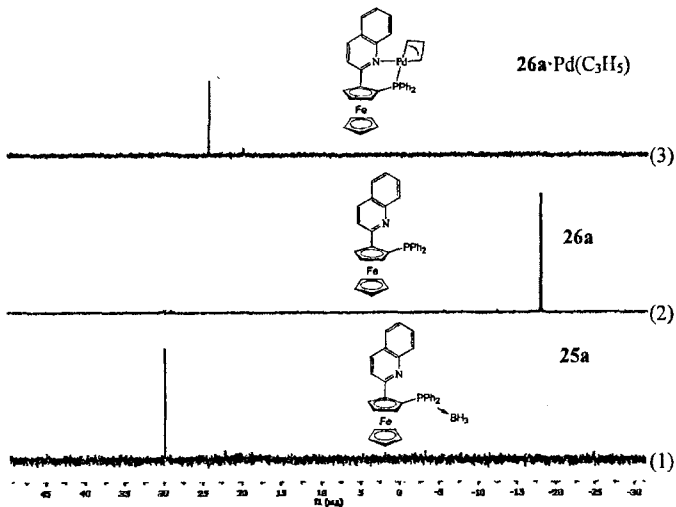


Рис. 15. Спектры ЯМР ^{31}P соединений 25a (1), 26a (2) и комплекса 26a·Pd (3)

В случае снятия борановой защиты соединения 25a и при образовании комплекса был зарегистрирован только один набор сигналов в ЯМР ^1H и ^{31}P спектрах (рис. 14 и 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые предложен простой основанный на методологии нуклеофильного замещения водорода метод прямой С-Н функционализации π -дефицитных гетероциклов цимантренила-нионом. Были подобраны условия синтеза неизвестных ранее цимантренилазинов, получены данные по механизму реакции. Впервые выделен и охарактеризован стабильный интермеднат - σ^H -аддукт цимантрениллития с 1,2,4-триазином.

2. Впервые S_N^H -методология применена для получения неизвестных ранее планарно хиральных гетарилферроценов, содержащих асимметрические атомы серы и углерода в боковой цепи.

3. Установлено, что гетероциклические производные ферроцена и цимантрена являются высокоэффективными компонентами иницирующих смесей для полимеризации метилметакрилата и стирола, позволяющих существенно влиять на процесс в целом, молекулярно-массовые характеристики синтезируемых полимеров, а также, в случае гетарилцимантренов, на их микроструктуру.

4. Показана каталитическая эффективность синтезированных оптически чистых 1-(гетарил)-2-(*a*-(*R*)-дифенилфосфиноэтил)ферроценовых и [2-(2-гетарил)-ферроцен-1-ил]-дифенилфосфиновых лигандов в реакции Pd-катализируемого асимметрического аллильного алкилирования по Тсуи-Тросту.

Основные результаты исследований изложены в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. Монаков Ю.Б., Исламова Р.М., Головачесова О.И., Утепова И.А., Мусихина А.А., Чупахин О.Н. О комплексно-радикальной полимеризации метилметакрилата в присутствии гетероциклических производных ферроцена // Докл. АН. - 2010. - № 2. - С. 195 - 198.
2. Утепова И.А., Мусихина А.А., Чупахин О.Н., Слепухин П.А. Синтез гетероциклических производных цимантрена // Сборник научных статей «Актуальные проблемы органического синтеза и анализа». - 2010. - С. 136 - 142.
3. Исламова Р.М., Головачесова О.И., Монаков Ю.Б., Утепова И.А., Мусихина А.А., Чупахин О.Н. Влияние гетероциклических производных ферроцена на процесс радикальной полимеризации метилметакрилата и стирола // Высокомолекуляр. Соединения, Сер. А. - 2010. - № 12. - С. 2184 - 2194.
4. Utepova I.A., Musikhina A.A., Chupakhin O.N., Slepukhin P.A. New approach to the synthesis of azinylcymantrenes // Organometallics. - 2011. - V. 30. - P. 3047 - 3053.

5. Исламова Р.М., Назарова С.В., Утепова И.А., Мусихина А.А., Чупахин О.Н. Гетероциклические производные цимантрена в радикальной полимеризации метилметакрилата // Докл. АН. - 2012. - Т. 446, № 6. - С. 637 - 641.

6. Мусихина А.А., Утепова И.А., Серебренникова П.О., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. Синтез хиральных ферроценилазинов. Кросс-сочетание по Негиши или S_N^H реакции? // Журн. орган. химии. - 2013. -Т. 49, № 8. - С. 1207 - 1210.

Патенты:

7. Исламова Р.М., Головачесова О.И., Монаков Ю.Б., Чупахин О.Н., Утепова И.А., Мусихина А.А., Русинов В.Л. Способ получения полиметилметакрилата радикальной полимеризацией в массе метилметакрилата // Патент РФ № 2412950. Зарегистрирован 27.02.2011.

Прочие издания:

8. Мусихина А.А., Утепова И.А., Чупахин О.Н., Русинов В.Л. Прямое С-С сочетание цимантрениллития и азаетероциклов, основанное на методологии нуклеофильного замещения водорода // XXIV Международная Чугаевская конференция по координационной химии: Тез. докл. - Санкт-Петербург, 2009. - С. 182.

9. Мусихина А.А., Утепова И.А., Чупахин О.Н. σ^H -Аддукты в реакциях цимантрениллития с азинами // Международный симпозиум по органической химии: Тез. докл. - Ялта, Украина, 2010. - С. 156.

10. Утепова И.А., Мусихина А.А., Чупахин О.Н. σ^H -Аддукты в реакции цимантрениллития с азинами // XIV Молодежная школа по органической химии: Тез. докл. - Екатеринбург, 2011. - С. 434.

11. Uteпова I.A., Musikhina A.A., Shcherbakova M.A., Chupakhin O.N. The methodology of nucleophilic substitution of hydrogen (S_N^H) as a tool for introduction of the transition metal cyclopentadienyl complexes into heterocycles // International congress on organic chemistry: Abstracts. - Kazan, 2011. - С. 475.

12. Утепова И.А., Мусихина А.А., Щербакова М.А., Чупахин О.Н. S_N^H Реакции циклопентадиенильных комплексов переходных металлов // XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Тез. докл. - Волгоград, 2011. - С. 604.

13. Мусихина А.А., Утепова И.А., Чупахин О.Н., Исламова Р. М., Головачесова О.И., Назарова С.В. Высокоэффективные добавки для полимеризации виниловых мономеров в массе // XV Молодежная школа-конференция по органической химии: Тез. докл. - Уфа, 2012. - С. 80.

14. Чупахин О.Н., Утепова И.А., Серебренникова П.О., Мусихина А.А., Тресцова М.А. Synthesis of planar chiral ferrocenes // Международная конференция «Catalysis in organic synthesis»: Тез. докл. - Москва, 2012. - С. 146.

15. Chupakhin O., Utepova I., Charushin V., Musikhina A., Serebrennikova P. The synthesis of planar chiral ferrocenes and their use for an effective asymmetric catalysis // XVIII European Symposium on Organic Chemistry. «ESOC-2013»: Abstracts. - Marseille, France, 2013. - P. 224.
16. Утепова И.А., Мусихина А.А., Серебрянникова П.О., Варакин М.В., Чупахин О.Н., Третьяков Е.В., Овчаренко В.И. Синтез каталитических систем и магнитно-активных соединений // Кластер конференций «ОргХим-2013»: Тез. докл. - Санкт-Петербург: Сборка, 2013. - С. 285.
17. Чупахин О.Н., Серебрянникова П.О., Утепова И.А., Мусихина А.А., Чарушин В.Н. Новый подход к получению планарно хиральных катализаторов реакции Тсуи-Троста // Кластер конференций «ОргХим-2013»: Тез. докл. - Санкт-Петербург: Сборка, 2013. - С. 261.
18. Серебрянникова П.О., Утепова И.А., Мусихина А.А., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. Синтез хиральных ферроценилазинов. Кросс-сочетание по Негиши или S_N^H реакции? // III Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений»: Тез. докл. - Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2013. - С. 270.

Подписано в печать 22.10.2013. Формат 60x84 1/16
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 1,4
Тираж 150 экз. Заказ № 2582.

Отпечатано в типографии ИПЦ УрФУ
620000, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4