

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования

«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

Факультет физико-математических и естественных наук

Кафедра органической химии

УТВЕРЖДАЮ

Зав. кафедрой органической химии

д.х.н., профессор Л.Г. Воскресенский

«_____» января 2023 г.

Отчет по научно-исследовательской работе на тему:

«Синтез N-фенил-N-3-ферроценилаллиламина для изучения реакции
IMDAV»

04.03.01 - «Химия»

Выполнила

Студент группы НХ-Мбд-01-20

Студенческий билет № 1032201209

Крутая Мария

Руководитель

к.х.н., доц. кафедры

органической химии

Зайцев Владимир Петрович

г. Москва

2023г.

Содержание

Введение.....	3
Литературный обзор	5
1. История открытия ферроцена.....	5
2. Строение ферроцена	7
3. Методы получения ферроцена	8
4. Химические свойства	10
а. Реакции по ароматическому кольцу.....	10
б. Реакции по атому железа	11
с. Разрушение связи железа и циклопентана.....	12
Обсуждение результатов.	13
Экспериментальная часть.....	17
Список литературы	21

Введение

Ферроцен – металлоорганическое соединение с формулой $Fe(C_5H_5)_2$.

Молекула представляет собой комплекс, состоящий из двух циклопентадиенильных колец, связанных с центральным атомом железа. Является одним из наиболее известных металлоорганических соединений, представитель класса «сэндвичевых». Номенклатурное название: бис-η⁵-циклопентадиенилжелезо(II) ($\eta^5 - C_5H_5$)₂Fe.

Оранжевые кристаллы; температура плавления 173 °С, температура кипения 249 °С; плотность 1,49 г/см³ (25 °С); устойчив до 470 °С; возгоняется при атмосферном давлении; растворим в органических растворителях, нерастворим в воде; устойчив к действию воздуха, горячей концентрированной соляной кислоте и растворам щелочей.

Интерес к ферроцену и его производным возник сразу после его открытия и не пропадает по сей день. Это обусловлено его широким практическим применением. Ферроцен используют для улучшения качественных характеристик бензина и дизельного топлива. Находит широкое применение в нефтяной промышленности, используется при производстве неэтиленовых бензинов, как термо- и фотостабилизатор при получении полимеров, в синтезе медицинских препаратов, при изготовлении красителей и пигментов.

Практическое значение производных ферроцена подчеркивается особой ролью комплексов гидразонов в составе противоопухолевых, антивирусных, антибактериальных, антиканцерогенных и аканцеропротекторных агентов.

Необходимо отметить, что комплексы этого класса являются перспективными объектами для фиксации атмосферного азота, прямого растворения металлов в неводных растворителях, стабилизации полимеров, получения новых типов регуляторов горения и катализаторов [1]. Открытие возможности лечения раковых заболеваний производными ферроцена вызывает большой интерес к этим соединениям в сфере медицины.

Например, такие производные как ферроцений трихлорацетат, 1-[1-

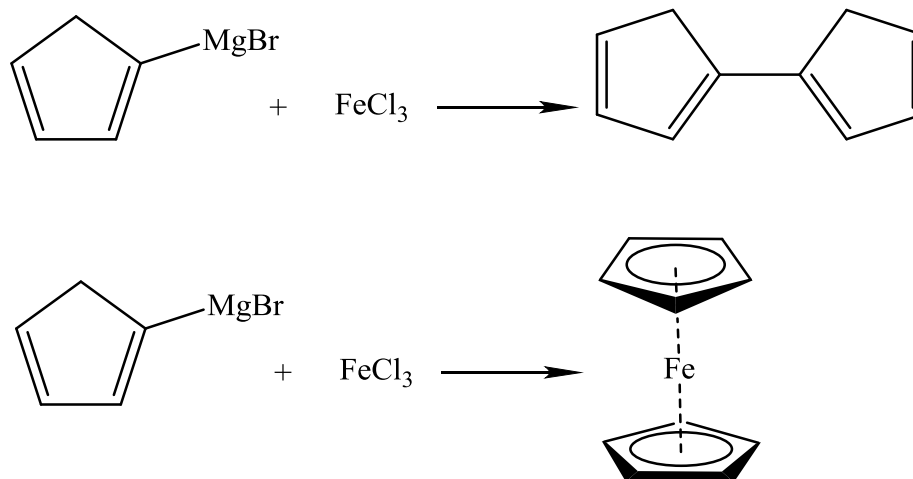
ферроценил(этил)]бензотриазол и ферросифен наряду с высоким уровнем биологической активности имеют очень низкую токсичность. В клинических испытаниях доказано их подавляющее действие против размножения атипичных клеток [2].

Также находят широкое применение в сельском хозяйстве, как в качестве агрохимикатов, так и в качестве катализаторов для селективного синтеза агрохимикатов, например, E и Z-изомеры производных 3-арил-1-ферроценил-2-триазиола используются в внекорневом и почвенном орошении. Кроме того, они могут быть использованы в качестве поверхностно-активных веществ при рекультивации почвы и в качестве селективных колориметрических и электрохимических хемосенсоров для анализируемых веществ, представляющих интерес для сельского хозяйства [3].

Литературный обзор

1. История открытия ферроцена

1950 году Паусон и Кили официально представили миру новое органическое соединение ферроцен. Они проводили эксперимент, в ходе которого пытались синтезировать дициклопентадиенил, реакцией хлорида железа III с бромистым циклопентадиенилом магния, но вместо ожидаемого соединения на дно пробирки выпал осадок желто-оранжевого цвета [2].



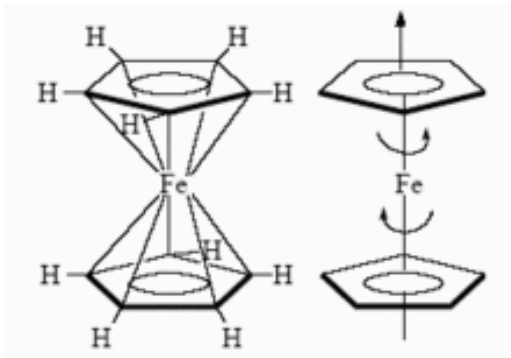
Паусон и Кили не смогли объяснить полученный результат и определить строение полученного вещества. Параллельно с Паусоном и Кили, ферроцен синтезировали Миллер, Теббот и Трейман из British Oxygen [4]. Ученные пытались получить амины из углеводов. Восстановленное железо в присутствии оксидов металлов вступило в реакцию с циклопентадиеном в среде азота при 300°C при атмосферном давлении, в результате чего образовывалось соединение желто-оранжевого цвета. Хотя ученые наблюдали его замечательную стабильность, всё же решили отложить это наблюдение и не опубликовывали его до тех пор, пока Паусон и Кили не сообщили о своих выводах. Предоставив образец на анализ, было обнаружено, что обе группы ученых получили идентичное вещество.

Однако ферроцен был известен и раньше. Первый известный синтез, возможно был сделан в 1930 году неизвестными исследователями в Union Carbide, которые пытались пропустить горячие пары дициклопентадиена через железную трубу. Пар начал вступать в реакцию со стенками трубы, в

результате чего образовывался желто-оранжевый осадок, который забивал трубку. В 1948 году другая группа ученых также наблюдала образование неизвестного вещества при реакции олефинов с азотом над металлическими катализаторами.

Паусон и Кили предположили, что данное соединение имеет две циклопентадиенильные группы, каждая с единственной ковалентной связью от насыщенного атома углерода до атома железа. Однако эта структура не соответствовала существующим на тот момент моделям связывания и не объясняла неожиданную стабильность соединения. Структура была выведена и сообщена независимо тремя группами ученых в 1952 году [5]. Вудворд и Уиткинсон вывели это, наблюдая, что ферроцен подвергается реакциям типичным для ароматических соединений, таких как бензол. Именно Вудворд и сотр. дали данному соединению его название «ферроцен» по аналогии с бензолом. В нем отражено наличие в соединении атома железа и десяти углеродных атомов (zehn-десять). Фишер вывел структуру, которую он называл «двойной конус», а также синтезировал другие металлоцены, такие как никелоцен и кобальтоцен. Эйланд и Пепински подтвердили структуру с помощью рентгеновской кристаллографии. А затем с помощью ЯМР. За новаторскую, проделанную независимо друг от друга, работу в области химии металлоорганических соединений, так называемых сэндвичивых соединений в 1973 году Фишер и Уиткинсон получили Нобелевскую премию. Позже Несмеяновым было доказано, что по характеру реакционной способности ферроцен является примером небензоидной ароматической системы.

2. Строение ферроцена



Ферроцен – металлоорганическое соединение, состоящее из атома железа в степени окисления +2 и двух циклопентадиенильных колец. Он стал родоначальником широко изученного теперь класса так называемых

«сэндвичивых» соединений. Атом железа «запечатан» между двумя высокосимметричными пятичленными кольцами. Эти кольца свободно вращаются в молекуле относительно друг друга вокруг оси, соединяющей центры колец и пронизывающей атом железа насквозь. Такая структура была установлена на основании магнитных и спектральных свойств ферроцена, а также рентгеноструктурным данным [6].

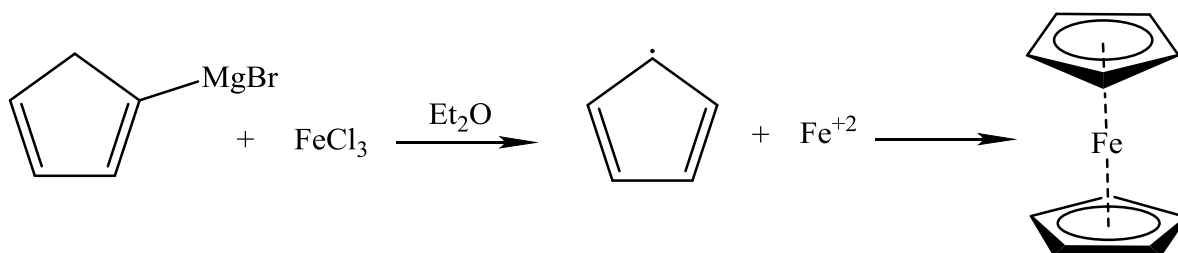
Исследование методом дифракции электронов показало, что ферроцен и его производные (за исключением мостиковых ферроценов) в кристаллическом состоянии имеют антипризматическую (заторможенную) конформацию, в отличие от его аналогов (рутеноцена и осмоцена), которые имеют заслоненную конформацию, так как сила отталкивания колец друг от друга в этих комплексах меньше, чем в ферроцене.

В ферроцене атом металла взаимодействует сразу с двумя циклопентадиенильными кольцами, молекулярными орбиталями лигандов, имеющими одинаковые свойства симметрии по отношению к оси вращения пятого порядка. Относительный порядок уровней энергии молекулярных орбиталей в ферроцене в настоящее время окончательно не установлен. Молекулярные орбитали π -типа являются основными источниками связи в ферроцене. Таким образом, связь π -циклопентадиенильного кольца с металлом имеет донорно-акцепторный характер [7].

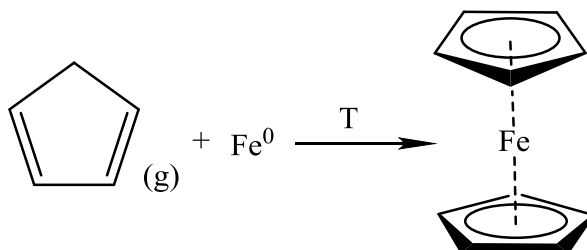
3. Методы получения ферроцена

- Реакция хлорида железа(III) и реактива Гриньяра – бромистого циклопентадиенила магния.

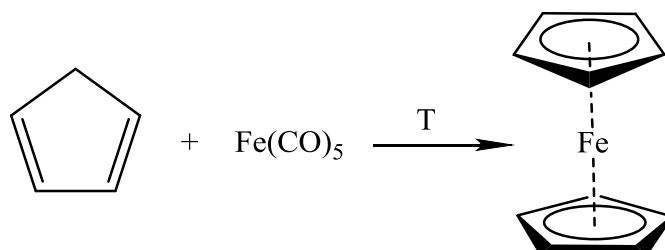
Хлорид железа(III) суспендируют в безводном диэтиловом эфире и добавляют к реактиву Гриньяра. Происходит окислительно-восстановительная реакция с образованием циклопентадиенильного радикала и ионов железа (II). Дигидрофульвален образуется, когда железо (II) реагирует с реактивом Гриньяра с образованием ферроцена (Кили и Паусон).



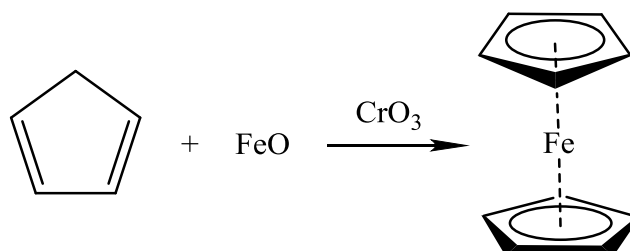
- Взаимодействие металлического железа с газовой фазой циклопентадиена при повышенной температуре (Миллер).



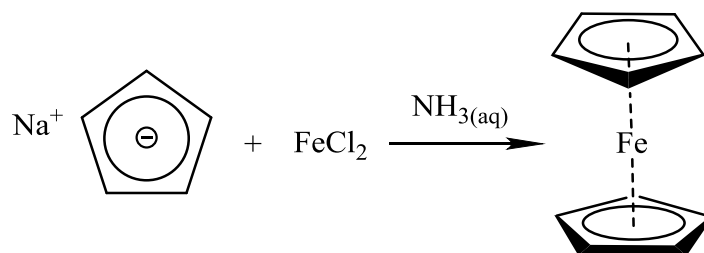
- Прямая термическая реакция циклопентадиена с карбонилем железа.



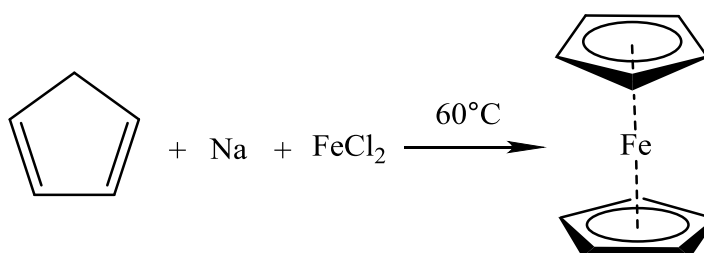
- Реакция оксида железа(II) и циклопентадиена в присутствии оксида хрома.



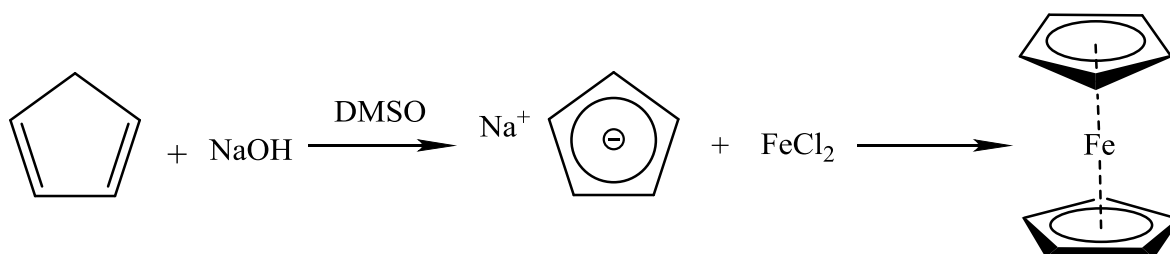
- Реакция взаимодействия хлорида железа(II) с циклопентадиеном натрия в жидком аммиаке.



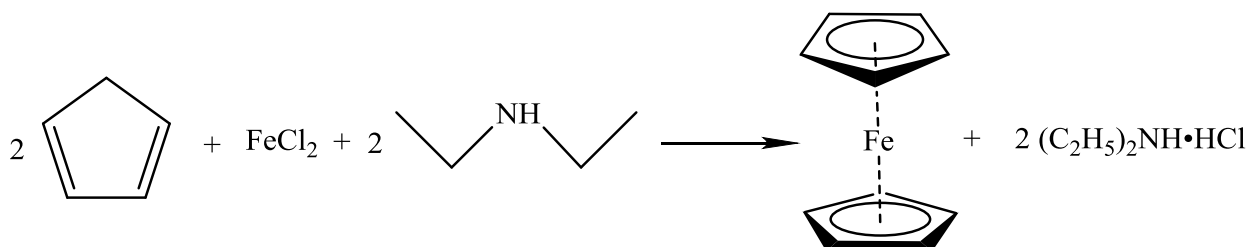
- Реакция взаимодействия хлорида железа(II) с натрием и циклопентадиеном при температуре 60°C.



- Последовательное взаимодействие циклопентадиена с гидроксидом щелочного металла при мольном соотношении 1:1 в среде диметилсульфоксида и затем с солью двухвалентного железа (процесс ведут в токе инертного газа).



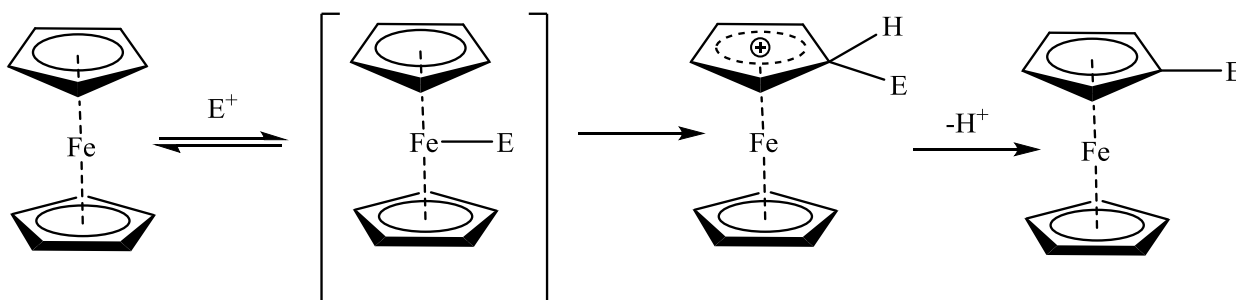
- Аминный метод. Взаимодействие безводного хлорида железа(II) и циклопентадиена в среде избытка диэтиламина в токе азота [8].



4. Химические свойства

При реакции замещения водородов циклопентадиенильных колец и последующих превращениях заместителей не происходит разрыва связей железа с атомами углерода. Ферроцинильная группа ведёт себя как устойчивый радикал, переходящий без изменения из соединения в соединение, т.е. так, как представляли себе на заре развития органической химии создатели «теории радикалов».

В молекуле ферроцена имеется два типа нуклеофильных центров – атомы углерода и атом железа. В настоящее время до конца не выяснено, какой из этих нуклеофильных центров является местом первоначальной атаки. Высказано предположение, что при электрофильном замещении в металлоценах существенную роль играет атом металла. Эта идея легла в основу представлений о механизме электрофильного замещения в ферроцене, согласно которым первая стадия замещения представляет собой быстрое обратимое присоединение электрофила к атому железа. На второй, медленной стадии происходит перемещение электрофила в кольцо, приводящее к эндоциклическому δ -комплексу, которому авторы приписывают структуру, аналогичную структуре δ -комплексов бензольного ряда. На третьей стадии быстро отщепляется протон и образуется замещённый ферроцен [9].

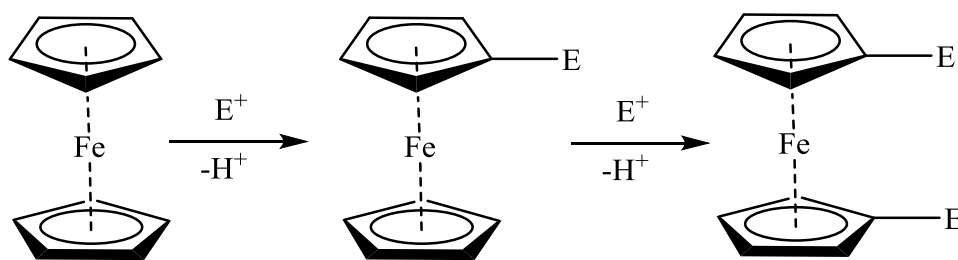


а. Реакции по ароматическому кольцу

Ферроцен сульфировается, алкилируется, ацилируется и фосфорилируется по Фриделю-Крафтсу, меркурируется и металлируется литий- и натрийорганическими соединениями легче, чем бензол. В зависимости от условий реакции получают моно- или дзамещенные производные

ферроцена или их смесь. При алкилировании ферроцена образуется смесь моно- и полиалкилферроценов. Ферроцен взаимодействует с альдегидами в присутствии концентрированной серной кислоты с образованием 1,2-диферроценилэтана и его производных [10].

При электрофильном замещении заменяется сначала один водородный атом, а потом второй в другом C_5H_5 -кольце.

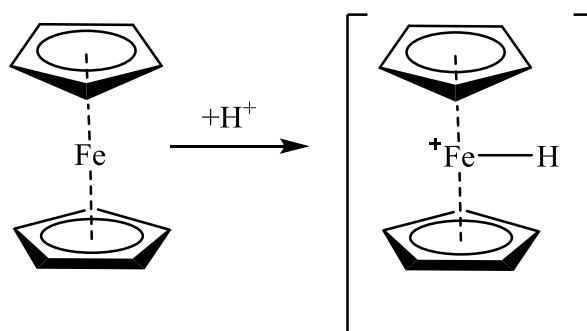


в. Реакции по атому железа

Ферроцен и многие его производные легко окисляются по атому железа, давая соответствующие однозарядные катион-радикальные частицы: ферроцений и замещённые ферроцении. Процесс окисления обратим и протекает без заметных изменений в геометрии катион-радикальной частицы по сравнению с исходной нейтральной молекулой. Такое положение не является неожиданным, так как атом железа в системе ферроцен-ферроцений является координационно насыщенным, а электрон при окислении ферроцена в ферроцений удаляется с несвязывающей молекулярной орбитали (преимущественно d -типа).

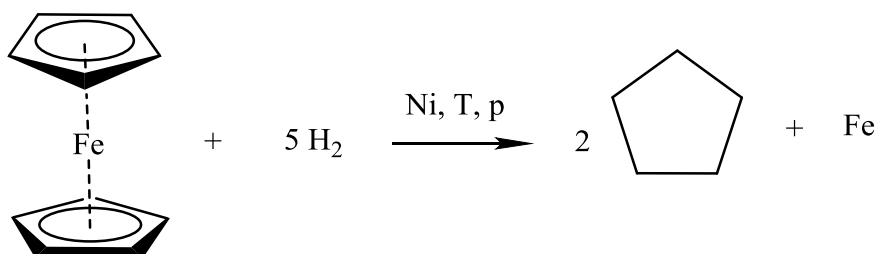
Окисление легко протекает в кислой среде при действии кислорода воздуха. Полагают, что окислению подвергается искажённая протонированная структура ферроцениевого сэндвича. Протонирование ферроцена является важной стадией и при использовании других окислителей.

Лёгкость отрыва электрона от молекулы ферроцена обуславливает возможность получения катиона ферроцена под действием самых разнообразных неорганических и органических молекул: солей серебра, солей церия, меди и ртути [11].

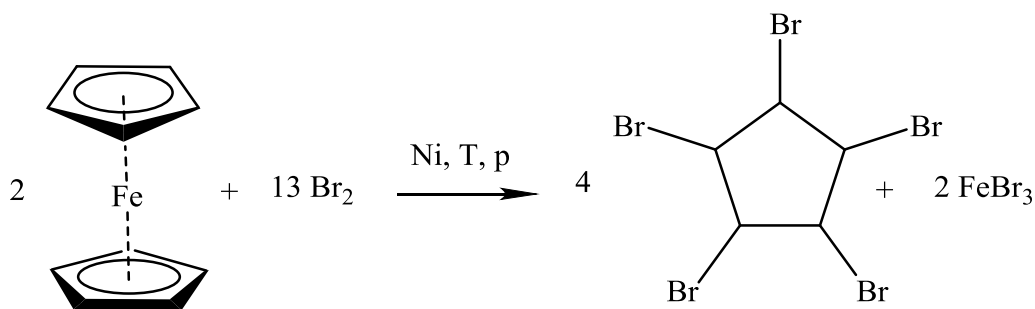


с. Разрушение связи железа и циклопентана

Ферроцен разрушается с образованием циклопентана и железа при действии водорода под давлением при высокой температуре в присутствии никеля Ренея:



Хлор разрушает ферроцен (в растворе CCl_4) уже при 0°C , бром – при непродолжительном нагревании с образованием пентагалогенциклопентана:



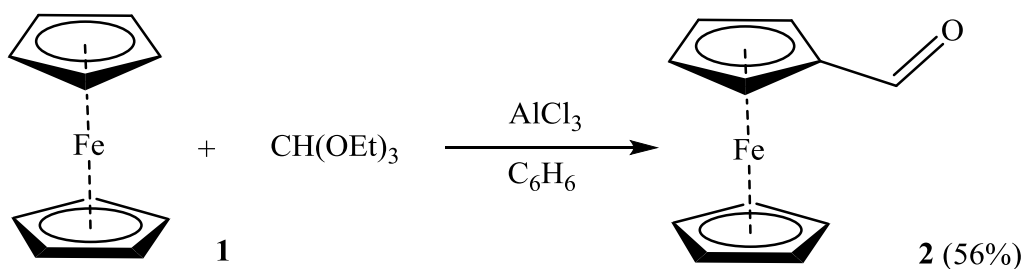
Производные ферроцена превращаются при гидрировании в соответствующие производные циклопентана. Монозамещенные ферроцены разрушаются бромом с образованием пентабромциклопентана и соответствующих ему производных [12].

Обсуждение результатов.

На кафедре органической химии Российского Университета Дружбы Народов давно и плодотворно изучаются реакции внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения производных непредельных кислот к соединениям, содержащим винилфурановый и винилтиофеновый фрагменты. Однако присоединение диенофилов к другим ароматическим циклам практически не изучено. Поэтому представляло интерес изучить реакцию присоединения малеинового ангидрида (как диенофила) к винилферроценовому фрагменту, содержащемуся в соответствующем *N*-винилферроценилфенилаmine и изучить влияние ферроценовой группы на протекание ключевой стадии присоединения.

Исходный ферроценкарбальдегид **2** был получен из ферроцена **1** при помощи реакции электрофильного замещения [13]. Реакция ферроцена с триэтилортоформиатом протекает в присутствии безводного хлорида алюминия в безводном бензоле (схема 1). Ферроценкарбальдегид **2** выделяют колоночной хроматографией в виде темно-коричневых кристаллов.

Схема 1



В ИК-спектре полученного соединения **1** присутствует полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1679 см⁻¹.

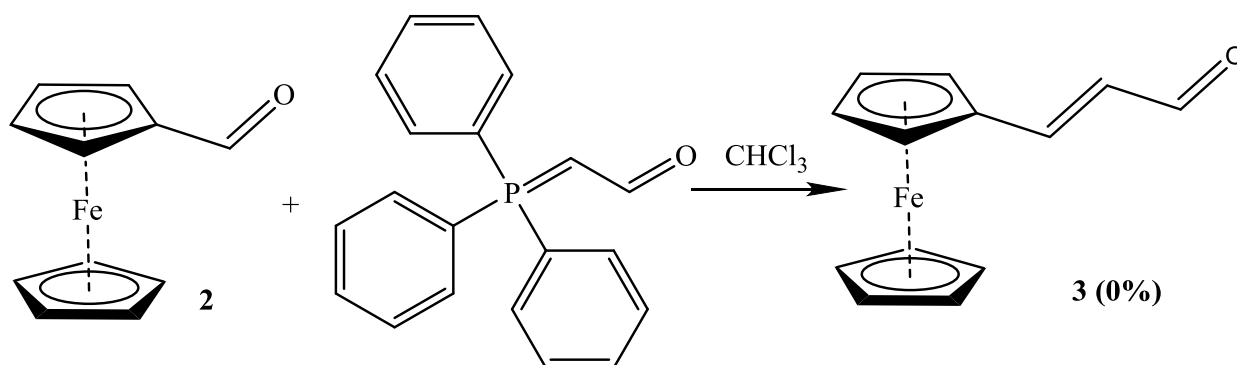
Полученный ферроценкарбальдегид **2** использовали в реакции олефинирования по Виттигу. Реакция, открытая Г.Виттигом в 1954 г., остается лучшим современным методом региоспецифического получения алкенов со строго определенным положением двойной связи. Ее отличительная особенность заключается в полном отсутствии в продуктах реакции изомерных олефинов с другим положением двойной связи. Это

составляет принципиальное отличие данного метода от всех процессов, где двойная связь создается в результате β -элиминирования.

Реакция Виттига заключается во взаимодействии альдегидов или кетонов с однозамещенными трифенилфосфониевыми илидами, которое приводит к образованию алкена заданной конфигурации и окиси фосфина. Для реакции с альдегидами геометрию двойной связи легко предсказать, исходя из природы илида. В случае нестабилизированных илидов это приводит к (*Z*)-алкену с селективностью от средней до высокой. Со стабилизированными илидами (*E*)-алкены образуются с высокой селективностью.

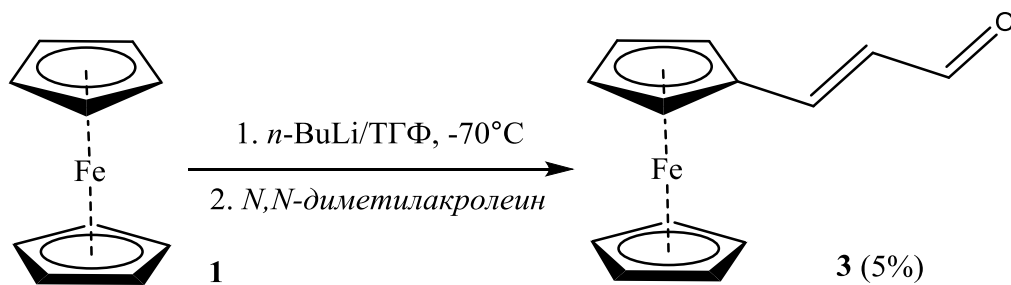
Однако взаимодействие альдегида **2** с стабилизированным трифенилфосфоранилиден ацетальдегидом в сухом хлороформе при кипячении (схема 2) не давал ферраценилакрилальдегид **3**. Нагрев до 150 °С в микроволновом реакторе привел к образованию черного порошка, не растворимого в органических растворителях неизвестной структуры. По данным рентгеноспектрального анализа было установлено, что продукт данной реакции содержит фосфор, железо и хлор.

Схема 2.



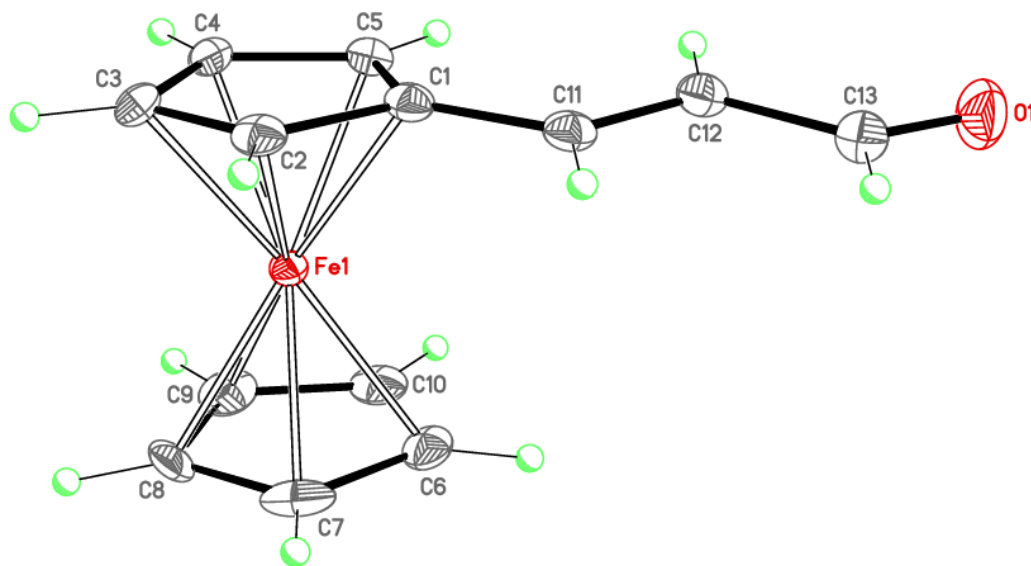
Целевой ферроценилакрилальдегид **3** оказалось возможным синтезировать последовательностью превращений, представленных на схеме 3. Так, низкотемпературное литирование и последующее добавление *N,N*-диметиакролеина привело к образованию акролеина **3**, который был выделен колоночной хроматографией, при этом был выделен дополнительно исходный ферроцен **1**, который можно повторно использовать.

Схема 3.



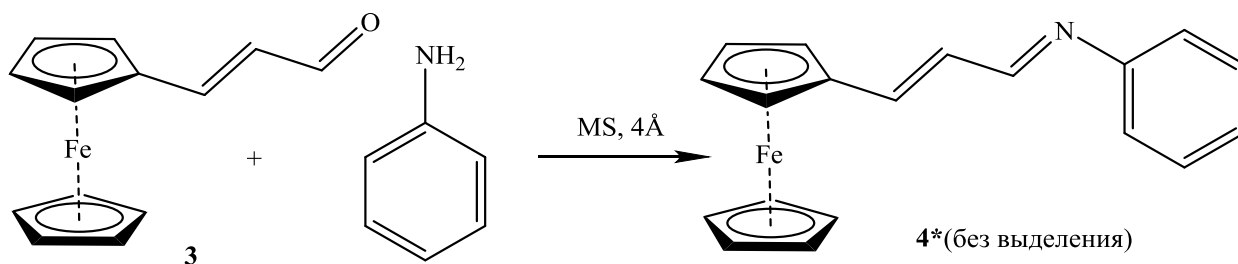
В ИК-спектре полученного альдегида **3** присутствует полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1670 см^{-1} и 1618 см^{-1} валентные колебания $\text{C}=\text{C}$ сопряженный с карбонильной группой. Помимо этого, структура акролеина **3** однозначно доказана методом рентгеноструктурного анализа и представлена на рисунке 1.

Рисунок 1.



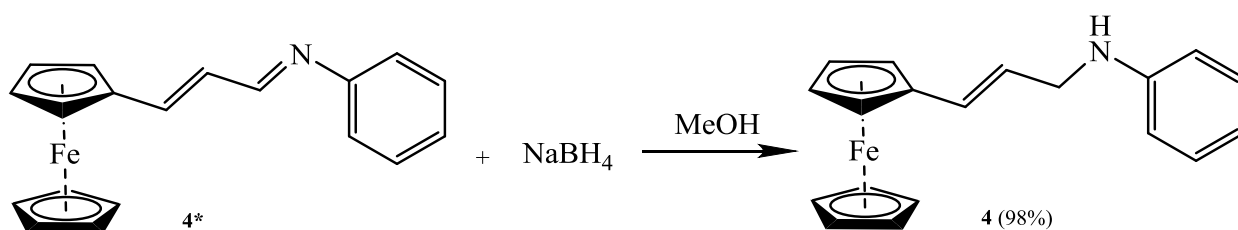
Ферроценпропенил анилин **4** был получен классической реакцией восстановительного аминирования (схема 4,5). На первой стадии была осуществлена реакция анилина с ферроценилакролеином **3** в дихлорметане в присутствии молекулярных ситов 4 \AA . Основание Шиффа **4*** используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Схема 4



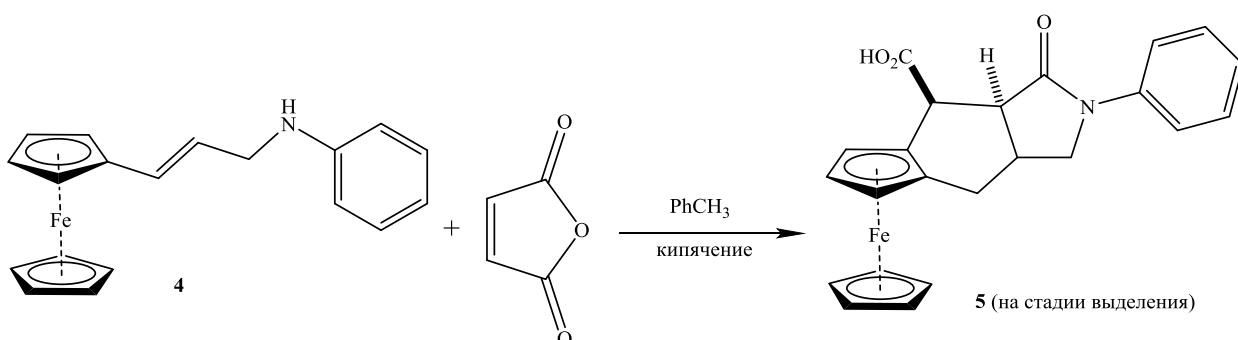
Основание Шиффа **4*** (схема 3) при действии NaBH_4 в метанольном растворе в течение суток, превращается в целевой ферроценилпропенил анилин **4** (схема 5) с выходом 98%.

Схема 5



На последней стадии полученный ферроценилпропенил анилин **4** использован в реакции с малеиновым ангидридом в толуоле (схема 6). Смесь кипятили в течение 6 часов (контроль ТСХ), после фильтрования была предположительно получена 5-оксо-6-фенил-ферроценилизоиндол-4-карбоновая кислота **5**. В данный момент находится на стадии выделения.

Схема 5



Реакция малеинового ангидрида с ферроценилпропенил анилином **4** предположительно протекает как внутримолекулярное экзо-[4+2]-циклоприсоединение. *Цис*-расположение заместителей (NCO и CO_2H) и

водородов в положениях 3а и 7а приписано нами на основе опубликованной ранее работы [14].

Экспериментальная часть

Ферроценкарбальдегид (2)

Ферроцен (5 ммоль), триэтилортоформиатом (60 ммоль, 10 мл) и безводный бензол помещают в колбу на 50 мл, снабженную холодильником и хлоркальциевой трубкой. Колбу выдерживают на водяной бане со льдом, устанавливая над магнитной мешалкой. Добавляют кристаллический хлорид алюминия (88 ммоль) в раствор при энергичном перемешивании. После добавления смесь оставляют при комнатной температуре на час. Экстрагируют эфиром, органической слой сушат безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывают, растворитель выпаривается при пониженном давлении. Твердый остаток очищают методом колоночной хроматографии (флеш колонка) с использованием бензола в качестве элюента. Получают 0,587 г с выходом 56% ферроценкарбальдегида в виде темно-коричневых кристаллов $T_{пл} = 120 - 124^{\circ}\text{C}$.

Ферраценилакрилальдегид (3)

В колбу Шлёнка на 100 мл помещают 2,0 г ферроцена, растворяют в 30 мл сухого ТГФ и охлаждают до -70°C на бане с гептаном при добавлении жидкого азота. В течении 15 минут аккуратно добавляют 1,4 мл трет-бутиллития. После завершения добавления смесь перемешивают в течении 30 минут. После в эту же колбу добавляют диметилакрилин 2,8 мл в течении 15 минут маленькими порциями. Смесь оставляют перемешиваться в дегазированной атмосфере еще 30 минут, после дают нагреться до комнатной температуры (контроль ТСХ). После отфильтровывают и отгоняют растворитель при пониженном давлении. Полученные кристаллы очищают от примесей методом колоночной хроматографии. Получают 0,13 г красных

игловидных кристаллов с выходом 5%, идентифицируют методом ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализ.

Основание Шиффа (4*)

В колбе на 50 мл, снабженной магнитным мешальником, полученный ферраценилакрилальдегид растворяют в 7 мл дихлорметана, в присутствии 1 г молекулярных ситов, и добавляют 0,044 мл (1:1) анилина. Колбу, снабженную дефлегматором, устанавливают над магнитной мешалкой, реакцию оставляют перемешиваться 6 часов. После смесь отфильтровывают и отгоняют растворитель на ротере. Полученные кристаллы не выделяются.

Ферроценилпропенил анилин (4)

В колбе на 50 мл полученные, снабженной магнитным мешальником, кристаллы растворяют в 7 мл метанола С1. Колбу с дефлегматором устанавливают над магнитной мешалкой и добавляют 0,04 г (1:2) тетрабората натрия. Реакцию оставляют перемешиваться на сутки при комнатной температуре. После смесь содержимое колбы выливают в 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом (3×50). Органический слой сушат с безводным сульфатом натрия (контроль ТСХ). Отфильтровывают и отгоняют растворитель при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют при пониженной температуре (не очищая от примесей). Получают 0,158 г оранжевых кристаллов с выходом 98%, $T_{пл} = 96 - 98^{\circ}\text{C}$. Идентифицируют методом ЯМР спектроскопии.

5-оксо-6-фенил-ферроценилизоиндол-4-карбоновая кислота (5)

В колбе на 25 мл полученные кристаллы ферроценилпропенил анилина растворяют в 10 мл толуола, добавляют кипелки, и присыпают 0,044 г (1:1) малеинового ангидрида. Колбу устанавливают над колбонагревателем и присоединяют к ней холодильник. Реакцию кипятят 4 часа. После колбу с реакционной смесью охлаждают до комнатной температуры и убирают в холодильник. В результате образуются 0,017 г темно-коричневых кристаллов, которые отфильтровываются на фильтре Шотта (16 пор) с выходом 9%. Идентифицируются методом ЯМР-спектроскопии. Оставшийся

маточный раствор переносит в колбу на 25 мл и отгоняют растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяют в небольшом количестве диэтилового эфира и убирают в холодильник на ночь.

Список литературы

1. Умаров Б.Б., Сулаймонова З.А., Ачылова М.К. Синтез комплексов на основе монокарбонильных производных ферроцена с гидразидами карбоновых кислот. - *Universum*.- Москва, 2021.- Выпуск: 1(79).-С.85 - 91
2. Флорис, Б. Ферроцен в сельском хозяйстве: от агрохимикатов и восстановления почвы до селективных хемосенсоров. *Химия. Биол. Технол. Агрικ.* 2, 15 (2015).
3. Абдураимов З. Х., Тулаков Н. К., Аскарлов И. Р. СИНТЕЗ N-МЕТИЛОЛ-N (1-КАРБОКСИФЕРРОЦЕНИЛКАРБОКСАМИДА) // *Universum: химия и биология.* – 2022. – №. 11-3 (101). – С. 8-12.
4. Kealy T. J., Pauson P. L. A New Type of Organo-Iron Compound. // *Nature*, 1951, vol. 168, p. 1039
5. Miller S. A., Tebboth J. A., Tremaine J. F. Dicyclopentadienyliron // *J. Chem. Soc.*, 1952, p.632
6. Wilkinson G., Rosenblum M., Whiting M. C., Woodward R. B. The structure of iron biscyclopentadienyl // *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, vol. 74, p. 2125.
7. Грин М. Металлоорганические соединения переходных элементов. / Грин М. -М.: Мир., 1972
8. Patent RU 2 177 949 C1 (2002)
9. Rozenblum M., Santer J.O., Howells V.G. – *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, vol.85, p.1450
10. А. Н. Несмеянов, Ферроцен и родственные соединения. Избранные труды. 1969-1979. М.: Наука, 1982. 439 с.
11. Aharoni S.M., Litt M.H. – *J. Organometal. Chem.*, 1970, vol.22, p.171
12. А. Н. Несмеянов, Химия ферроцена. Избранные труды. 1959-1969. М.: Наука, 1969. 606 с.
13. Jie Tang , Xiao-Feng Liu , Ling-Yue Zhang , Xiu-Ling Xu & Peng-Rong Zhan (2000) A New Convenient Method for the Synthesis of Formyl

Ferrocene with Triethyl Orthoformate and $AlCl_3$, *Synthetic Communications*, 30:9, 1657-1660

14. Maryana A. Nadirova, Yevhen-Oleh V. Laba, Vladimir P. Zaytsev et al., Application of the Intramolecular Diels–Alder Vinylarene (IMDAV) Approach for the Synthesis of Thieno[2,3-f]isindoles, *Thieme*. All rights reserved. *Synthesis* 2020, 52, 2196–2223