Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук

на правах рукописи

Перекалин
Дмитрий Сергеевич

Замещение ароматического лиганда как общий метод синтеза комплексов рутения

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва - 2016

Работа выполнена в лаборатории π-комплексов переходных металлов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук

Официальные оппоненты:

Нечаев Михаил Сергеевич
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Пасынский Александр Анатольевич
доктор химических наук, заведующий лабораторией химии обменных кластеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук

Поддельский Андрей Игоревич
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии элементоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук

Защита диссертации состоится 1 ноября 2016 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) по адресу: 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН
Автореферат разослан ___ августа 2016 г.

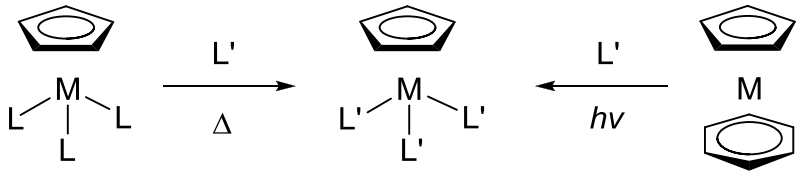
Ученый секретарь диссертационного совета
Д 002.250.01 при ИНЭОС РАН
кандидат химических наук  Ольшевская В. А.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Одной из важнейших задач современной химии является эффективный и экономичный синтез органических соединений, необходимых для различных отраслей высокотехнологичной промышленности. Эта задача может быть решена с помощью каталитических реакций, которые позволяют превращать простые исходные вещества в молекулы со сложной структурой в минимальное количество стадий. В настоящее время значительная часть научных работ посвящена исследованию таких реакций, однако в большинстве из них используется лишь ограниченный набор хорошо известных катализаторов.

В связи с этим актуальной и интересной задачей является поиск новых методов синтеза металлоорганических соединений, обладающих каталитической активностью. Классический подход − замещение одного двухэлектронного лиганда (CO, фосфин, алкен) на другой − несмотря на широкое применение, имеет ряд принципиальных ограничений. В частности, его трудно использовать для получения комплексов с лабильными молекулами, которые не могут вытеснить более прочно связанные лиганды из исходных соединений. Кроме того, для проведения замещения, как правило, необходимо использовать избыток входящего лиганда и жесткие условия, которые увеличивают вероятность протекания побочных процессов.

В настоящей работе развивается альтернативный подход к синтезу металлоорганических соединений, основанный на реакции замещения координированного арена. Исходные ареновые комплексы, как правило, устойчивы, легкодоступны и могут быть функционализированы с помощью классических органических трансформаций. Реакцию замещения арена часто можно осуществить в мягких условиях за счет фотохимической активации комплексов, что дает возможность обойти термодинамические ограничения. Такой подход позволяет получать соединения недоступные другими путями, например, пи-комплексы металлов с ароматическими биомолекулами.



классический поход предлагаемый поход

Цель работы. Создание общих методов синтеза комплексов рутения на основе реакции замещения арена и использование этих методов для получения веществ, представляющих научную и практическую ценность.

Научная новизна и практическая значимость. В результате проведенного систематического исследования было показано, что реакция замещения координированного арена является удобным общим методом синтеза рутенийорганических соединений. С использованием этого метода был получен широкий круг неизвестных ранее сэндвичевых, полусэндвичевых и карборановых комплексов, изучено их строение и свойства.

В частности, был разработан новый общий подход к синтезу каталитически активных циклопентадиенильных и циклогексадиенильных комплексов рутения по реакции замещения нафталина в легкодоступных соединениях типа $[(C_5R_5)Ru(C_{10}H_8)]^+$ и $[(C_6R_7)Ru(C_{10}H_8)]^+$. На основе квантово-химических расчетов и экспериментальных данных был предложен механизм этой реакции и определены факторы влияющие на скорость её протекания.

Фотохимическое замещение нафталина было использовано для селективного введения металлоорганической метки $[(C_5H_5)Ru]^+$ в ароматические аминокислоты и пептиды в присутствии других биомолекул. Показано, что такая метка может изменять биологическую активность пептидов, а также позволяет анализировать их распределение в живых организмах. Фотохимические реакции замещения арена также позволяют селективно получать 12-вершинные металлакарбораны с различными гетероатомами, в то время как термические реакции таких металлакарборанов приводят к изомеризации или сжатию каркаса.

Мы впервые продемонстрировали, что нафталиновые комплексы рутения $[(C_5R_5)Ru(C_{10}H_8)]^+$ являются удобными и эффективными катализаторами тримеризации алкинов. Их активность и селективность сопоставима с классическим катализатором Cp*Ru(cod)Cl, но в отличие от последнего нафталиновые комплексы значительно более доступны и устойчивы к действию кислорода воздуха. В ходе этой работы нами было обнаружено и объяснено принципиально различное поведение в каталитических процессах комплексов рутения с незамещенным и пентаметил-замещенным циклопентадиенильным лигандом.

Таким образом практическая ценность работы определяется предложенными в ней новыми общими методами синтеза разнообразных

металлоорганических соединений, которые могут быть использованы в гомогенном катализе или биохимических исследованиях.

Личный вклад автора. Выбор темы, постановка задач исследования, обобщение полученных результатов и формулировка научных выводов, которые выносятся на защиту, принадлежат лично автору настоящей работы. Все работы, связанные с синтезом, квантово-химическими расчетами, а также исследованием реакционной способности и каталитической активности соединений, описанные в диссертации, выполнены автором в сотрудничестве с коллегами, аспирантами и стажерами лаборатории π-комплексов переходных металлов ИНЭОС РАН. Исследования полученных соединений методами ЯМР и рентгеноструктурного анализа проведены в рамках сотрудничества с профильными лабораториями ИНЭОС РАН. Исследование биологической активности соединений выполнены в рамках сотрудничества с д.б.н. Н.Ю. Анисимовой (Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина). По тематике представленной работы под руководством автора были успешно защищены две диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены автором лично на Международных конференциях по металлоорганической химии EuCheMS (Гётеборг, 2009; Тулуза, 2011; Сэнт-Эндрюс, 2013; Братислава, 2015), на Международных конференциях по металлоорганической и координационной химии (Нижний Новгород, 2008, 2010), на Международной конференции «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений» (Москва, 2009), Международной конференции по катализу в органическом синтезе ICCOS-2012 (Москва, 2012), Международном симпозиуме по биометаллоорганической химии ISBOMC 7 (Вена, 2014), Европейской конференции по химии бора Euroboron 4 (Бремен, 2007) а также на конкурсах научных работ ИНЭОС РАН (2013, 2015).

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 27 научных статьях в российских и международных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, выводов, экспериментальной части и списка литературы (281 ссылки). Материал диссертации изложен на 253 страницах и включает 70 схем и 48 рисунков.

Основное содержание работы

Глава 1. Циклопентадиенильные комплексы рутения

1.1 Синтез полиареновых комплексов

В предложенном нами синтетическом подходе основными исходными соединениями являются легкодоступные нафталиновые комплексы рутения $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$ (**1**) и $[Cp^*Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**2**). Для развития этой области мы разработали методы синтеза функциональных производных этих соединений. Было найдено, что фульвеновый комплекс $[(C_5Me_4CH_2)RuCl_2]_2$ (**3**) реагирует с полиаренами в метаноле, давая метокси-замещенные циклопентадиенильные комплексы $[(C_5Me_4CH_2OMe)Ru(polyarene)]^+$ (**4a–d**) с выходами 70-90% (Схема 1).

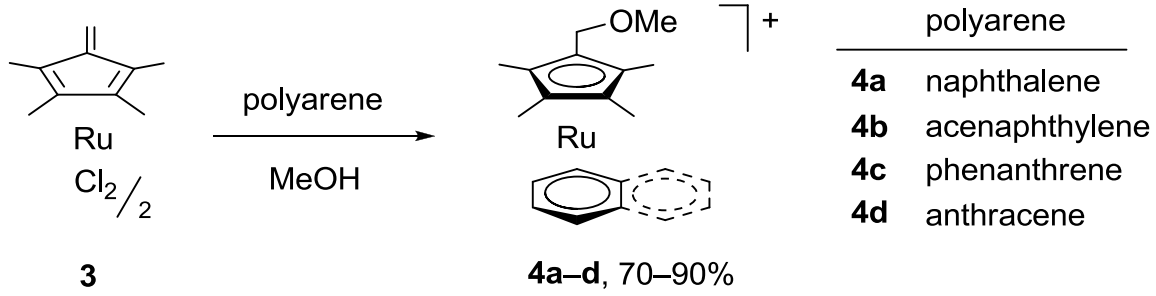


Схема 1

Аналогичная реакция с водой дает гидрокси-замещенный нафталиновый комплекс $[(C_5Me_4CH_2OH)Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**5**) с выходом 82% (Схема 2). Взаимодействие **5** с N-Boc-защищенными производными аминокислот в присутствии ди(циклогексил)карбодиимида (DCC) позволяет получить сложные эфиры $[(C_5Me_4CH_2OOCCH(R)NHBoc)Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**6a–d**) с выходами 70–85%. Интересно, что облучение эфира **6c** приводит к замене нафталинового лиганда на бензольное кольцо фенилаланина и образованию необычного анса-комплекса $[(\eta^5\text{-}C_5Me_4)CH_2OOCCH(CH_2\text{-}\eta^6\text{-}Ph)NHBoc)Ru]^+$ (**7**). Окисление спирта **5** с помощью $K_2Cr_2O_7$ дает кислоту $[(C_5Me_4COOH)Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**8**) с выходом 79%. Реакция **8** с метиловым эфиром фенилаланина в присутствии DCC протекает неожиданно медленно, вероятно, из-за стерического эффекта метильных групп циклопентадиенильного лиганда. Для ускорения этого процесса нами был синтезирован активированный эфир с N-гидроксисукцинимидом **9**, который затем был превращен с целевой амид фенилаланина $[(C_5Me_4CONHCH(CH_2Ph)\text{-}COOMe)Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**10**) с выходом 78%. Полученные соединения могут быть далее использованы для синтеза каталитически-активных комплексов рутения с помощью реакции замещения нафталинового лиганда.

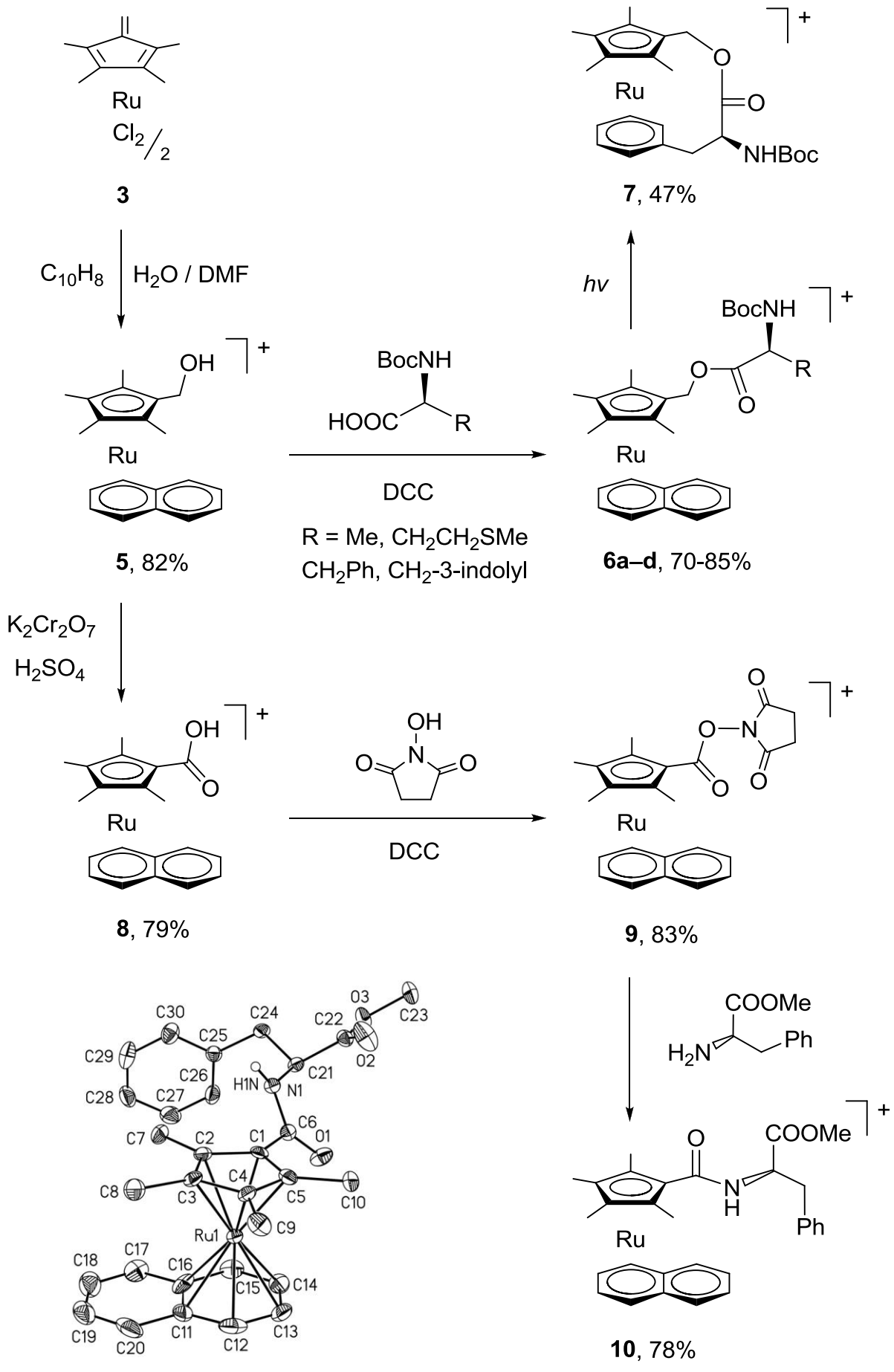

Ru
Cl2/2
3
C10H8
H2O / DMF
OH
Ru
5, 82%
BocNH
HOOC
R
DCC
R = Me, CH2CH2SMe
CH2Ph, CH2-3-indolyl
hv
BocNH
O
R
O
Ru
6a–d, 70-85%
O
Ru
NHBoc
7, 47%
K2Cr2O7
H2SO4
OH
O
Ru
8, 79%
OH
N
O
O
DCC
O
O
N
O
O
Ru
9, 83%
COOMe
H2N
Ph
O
COOMe
N
H
Ph
Ru
10, 78%
C30
C24
C22
O3
C23
C25
C29
C26
C21
O2
H1N
N1
C28
C27
C6
C7
C2
C1
O1
C4
C8
C3
C5
C10
C9
Ru1
C18
C17
C16
C15
C14
C19
C20
C11
C12
C13

Схема 2

Комплексы **4–10** (как и другие катионные соединения в настоящей работе) были выделены в виде солей с противоионами BF_4^-, PF_6^- или BPh_4^- и охарактеризованы спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C, а также элементным анализом. Примечательно, что из-за хиральности аминокислотного остатка в спектрах соединений **6a–d**, **7** и **10** наблюдается четыре различных сигнала протонов метильных групп C_5Me_4R лиганда. Строение метокси-замещенного антраценового комплекса [**4d**]PF_6, эфира аланина [**6a**]BPh_4, кислоты [**9**]PF_6, а также амида фенилаланина [**10**]PF_6 было исследовано методом РСА. Как и ожидалось, геометрия металлоорганического фрагмента мало зависит от природы заместителя. В частности, расстояние от атома рутения до плоскостей лигандов Ru···C_5 (1.795–1.808 Å) и Ru···C_6 (1.724–1.730 Å) практически одинаково для всех комплексов, причем расстояние Ru···полиарен в лишь немного больше чем расстояние Ru···бензол в $[Cp^*Ru(C_6H_6)]^+$ (1.706 Å). Из-за пространственных затруднений и электростатического отталкивания катионы кислоты **9** не образуют в кристалле димеров с водородными связями, которые характерны для органических карбоновых кислот.

Ранее было показано, что нафталиновый комплекс $[Cp^*Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**2**) обладает способностью замедлять рост раковых клеток. В связи с этим мы провели исследование противоопухолевой активности его аналогов **6c** и **6d**, содержащих остатки фенилаланина и триптофана (Таблица 1). Результаты анализа показывают, что комплексы **6c**,**d** замедляют рост как здоровых лейкоцитов, так и раковых клеток, причем производное триптофана **6d** проявляет большую активность.

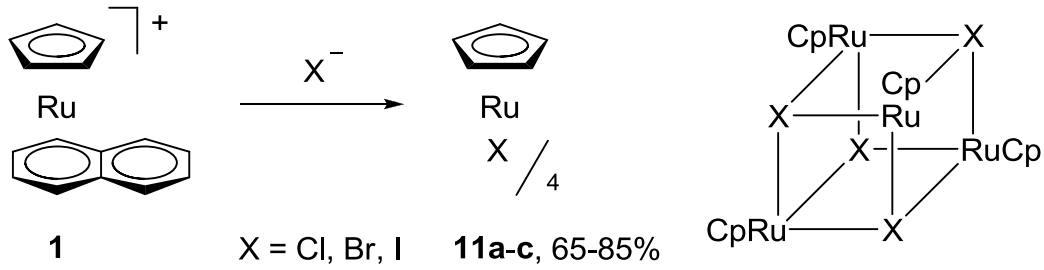
Таблица 1. Концентрация (в μM) замедляющая рост клеток на 50% (IC_{50}) для нафталиновых комплексов рутения **6c**,**d** и цисплатина (препарат сравнения).

Линия клеток	[**6c**]BF_4	[**6d**]BF_4	цисплатин
B16	96±0,9	41±5,9	13±1,3
MeWo	72±1,5	29±12,1	17±1,5
SKOV3	34±14,3	33±6,0	36±3,9
SKBR3	70±14,7	21±7,2	12±7,0
A549	24±4,1	36±9,6	28±3,3
лейкоциты	25±5,3	49±7,7	25±3,7

1.2 Синтез полусэндвичевых комплексов

Полусэндвичевые циклопентадиенильные комплексы рутения типа $[(C_5R_5)RuL_n]^+$ широко используются в металлоорганическом синтезе и катализе. До настоящей работы такие соединения получали замещением двухэлектронных лигандов в комплексах $[(C_5R_5)Ru(MeCN)_3]^+$ и $(C_5R_5)Ru(cod)Cl$. Однако эти прекурсоры достаточно трудно доступны и чувствительны к кислороду воздуха.

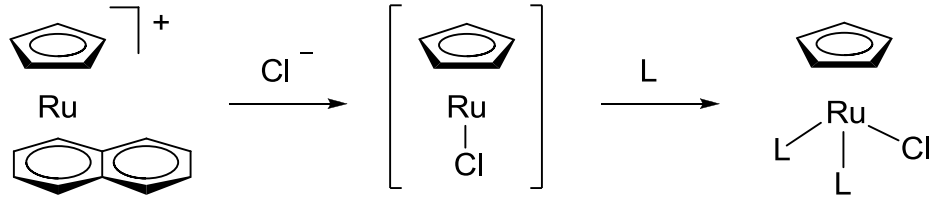
Мы обнаружили, что полусэндвичевые соединения можно получать реакцией замещения нафталина в комплексе $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$ (**1**). Так, катион **1** реагирует с галогенид-анионами в апротонных растворителях с образованием тетрамеров $[CpRuX]_4$ (**11a–c**, X = Cl, Br, I; Схема 3). Примечательно, что в протонных растворителях реакция практически не идет, вероятно, из-за сильной сольватации галогенид-анионов. Первоначально взаимодействие **1** с X^- приводит к образованию координационно-ненасыщенных 14-электронных частиц [CpRuX], которые затем ассоциируют для достижения металлом 18-электронной конфигурации.



1 X = Cl, Br, I **11a-c**, 65-85%

Схема 3

Низкая растворимость комплексов **11a–c** препятствует их использованию в металлоорганическом синтезе и катализе. Однако, промежуточно образующиеся частицы [CpRuX] можно перехватить двухэлектронными лигандами L. Например, реакция **1** с хлорид-анионом в присутствии CO, ^{t}BuNC или $P(OMe)_3$ дает целевые полусэндвичевые комплексы $CpRuL_2Cl$ (**12a–c**) с выходами 80–90% (Схема 4).

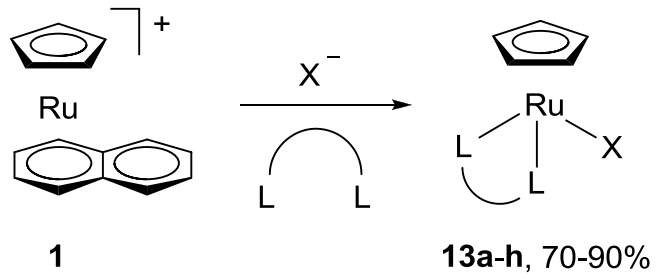


1 L = CO, ^{t}BuNC, $P(OMe)_3$ **12a-c**, 80-90%

Схема 4

Реакции **1** с различными галогенид-анионами и бидентатным фосфином dppe приводят к комплексам CpRu(dppe)X (**13a–c**) с выходами 70–90% (Схема 5). Скорость вытеснения нафталинового лиганда падает в ряду Cl > Br > I, что объясняется увеличением размера аниона. Попытка синтезировать таким методом фторидный комплекс CpRu(dppe)F не приводит к успеху, вероятно из-за слишком слабой связи между «мягким» атомом Ru и «жестким» анионом F^-. Реакции катиона **1** с хлорид-анионом в присутствии других бидентатных лигандов dppm, dppp, 2,2-бипиридила, фенантролина дают полусэндвичевые соединения **13d–g** с выходами 70–80%. Взаимодействие **1** с азид-анионом и dppe дает комплекс CpRu(dppe)N_3 (**13h**) с выходом 67%.

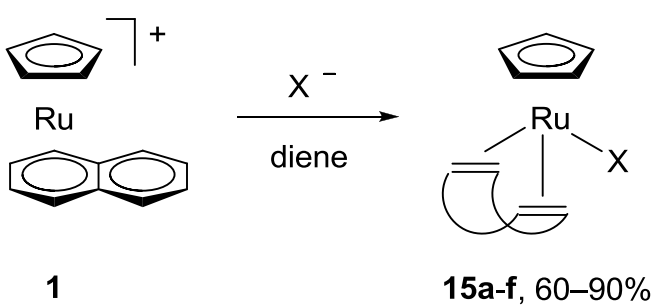
Интересно отметить, что аналогичные реакции замещения в бензольном комплексе $[CpRu(C_6H_6)]^+$ (**14**) протекают в значительно более жестких условиях. Так, **14** реагирует с Cl^- и dppe с образованием **13a** только при 100 °C, что хорошо согласуется с результатами квантово-химических расчетов (см. раздел 1.3).



	X	L_2		X	L_2
13a	Cl	dppe	**13e**	Cl	dppp
13b	Br	dppe	**13f**	Cl	bipy
13c	I	dppe	**13g**	Cl	phen
13d	Cl	dppm	**13h**	N_3	dppe

Схема 5

Важно отметить, что предложенный метод также подходит для синтеза комплексов со слабыми лигандами, например, диенами. Так, при взаимодействии катиона **1** с галогенид-ионами в присутствии 1,5-циклооктадиена или норборнадиена были получены полусэндвичевые комплексы **15a–f** с выходами 60–90% (Схема 6). Эти соединения (в особенности комплекс CpRu(cod)Cl) являются важными катализаторами различных трансформаций алкинов и диазосоединений.

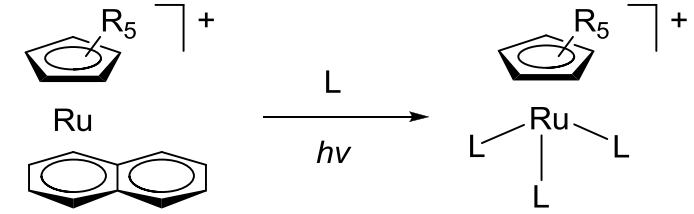


	X	diene
15a	Cl	cod
15b	Br	cod
15c	I	cod
15d	Cl	nbd
15e	Br	nbd
15f	I	nbd

Схема 6

Разработанный нами метод синтеза полусэндвичевых соединений более предпочтителен, чем классические подходы, поскольку он не требует использования избытка лигандов, специфических реагентов или неустойчивых интермедиатов. Кроме того, согласно данным ЯМР превращение **1** в **13a–h** происходит выходом близким к 100% (потери вещества происходят только при выделении), что позволяет использовать этот метод для генерирования *in situ* библиотеки рутениевых катализаторов с общей формулой $CpRuL_2Cl$.

При отсутствии галогенид-анионов реакции катиона **1** с нейтральными двухэлектронными лигандами протекают чрезвычайно медленно. Однако, мы обнаружили, что скорость вытеснения нафталина можно увеличить при облучении реакционной смеси видимым светом. Благодаря этому, в фотохимических условиях из **1** были синтезированы катионные комплексы $[CpRuL_3]^+$ (**16a–d**). Аналогичные реакции замещенного нафталинового комплекса $[Cp^*Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**2**) позволяют получить соединения **16e–g**.



R = H (**1**), Me (**2**)

16a-g, 80-95%

	R	L
16a	H	CO
16b	H	^{t}BuNC
16c	H	$P(OMe)_3$
16d	H	$P(OEt)_3$
16e	Me	PTA
16f	Me	^{t}BuNC
16g	Me	$P(OMe)_3$

Схема 7

Строение полусэндвичевых комплексов CpRu(cod)I (**15c**), CpRu(nbd)Br (**15e**) и $[Cp^*Ru(PTA)_3]PF_6$ (**16e**) было подтверждено методом РСА. За счет транс-влияния лигандов расстояние Ru···Cp во всех полусэндвичевых комплексах (1.857–1.915 Å) заметно больше, чем в сэндвичевых соединениях Cp_2Ru (1.822 Å), $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$ (1.811 Å), и $[Cp^*Ru(C_{10}H_8)]^+$ (1.803 Å).

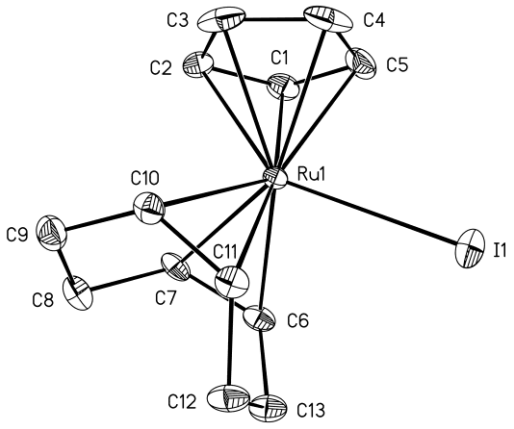


Рисунок 1. Строение комплекса **15c** по данным РСА.

1.3 Механизм реакции замещения арена

Мы провели квантово-химическое исследование механизма реакции замещения арена на примере нафталинового и бензольного комплексов $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$ (**1**) и $[CpRu(C_6H_6)]^+$ (**14**). Было обнаружено, что атака катиона **1** хлорид-анионом имеет низкий активационный барьер 15.2 ккал/моль и приводит к интермедиату **IM-a** с выраженной η^4-координацией нафталинового лиганда (Рисунок 2). Далее **IM-a** без барьера диссоциирует на 14-электронную частицу [CpRuCl] и свободный нафталин, а последующее присоединение двух нейтральных лигандов CO дает продукт $CpRu(CO)_2Cl$ с суммарным тепловым эффектом 59.8 ккал/моль.

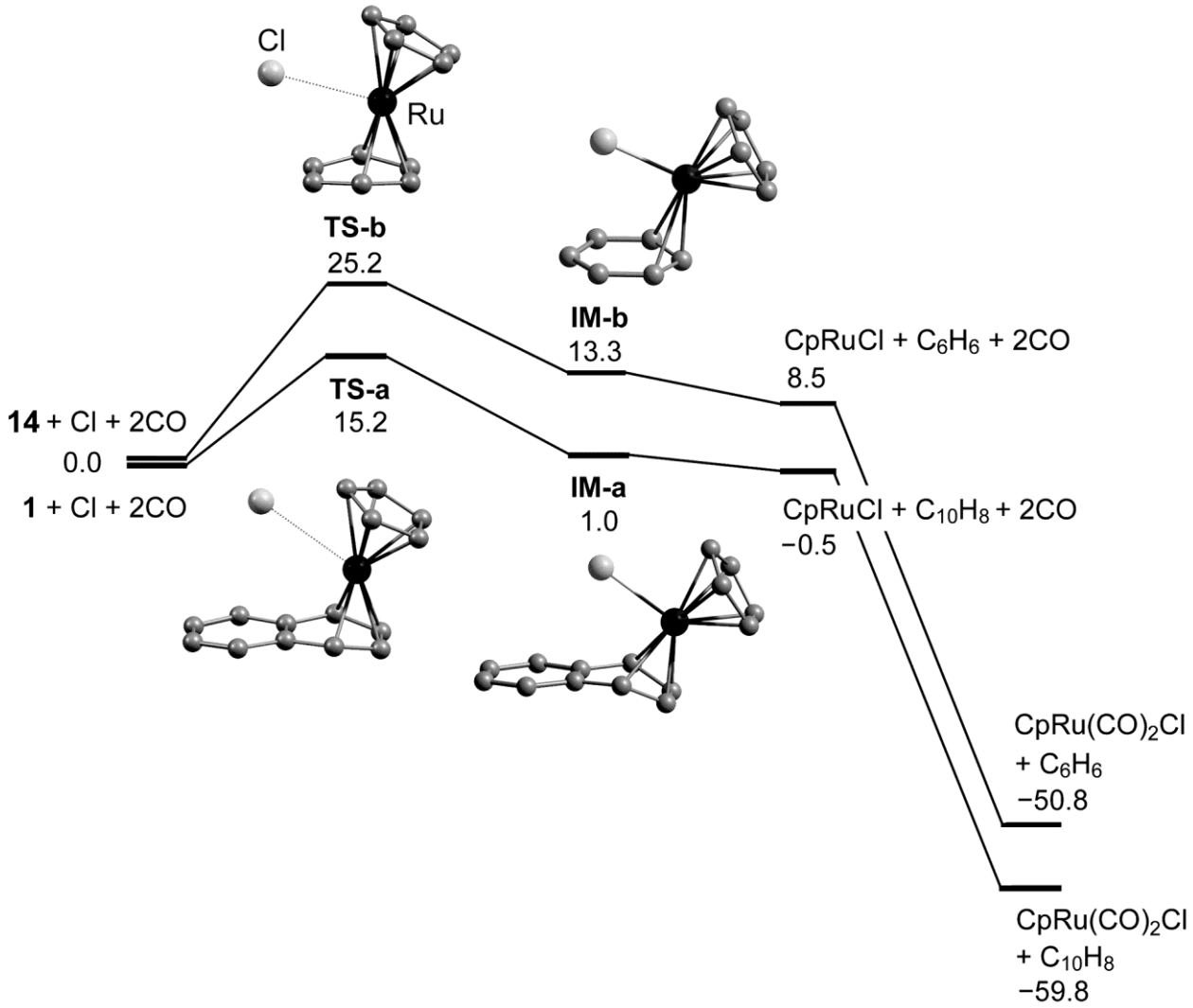


Рисунок 2. Рассчитанный механизм реакции комплексов $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$ (**1**) и $[CpRu(C_6H_6)]^+$ (**14**) с Cl^- и CO. Значения ΔG даны в ккал/моль при 298 K относительно начальных реагентов. Метод расчета: BP86/TZVPP с учетом сольватации в CH_2Cl_2.

Аналогичная атака бензольного комплекса **14** хлорид-ионом имеет значительно более высокий активационный барьер 25.2 ккал/моль. При этом, и в переходном состоянии **TS-b**, и в интермедиате **IM-b** бензольный лиганд остается плоским, в отличие от изогнутого нафталина в **TS-a** и **IM-a**. По-видимому, искажение бензола не выгодно из-за его более высокой ароматичности. Диссоциация интермедиата **IM-b** на [CpRuCl] и бензол, и последующее присоединение двух молекул CO дает продукт $CpRu(CO)_2Cl$ с суммарным тепловым эффектом 50.8 ккал/моль. Несмотря на это, высокий барьер первой стадии делает процесс медленным даже при 100 °C.

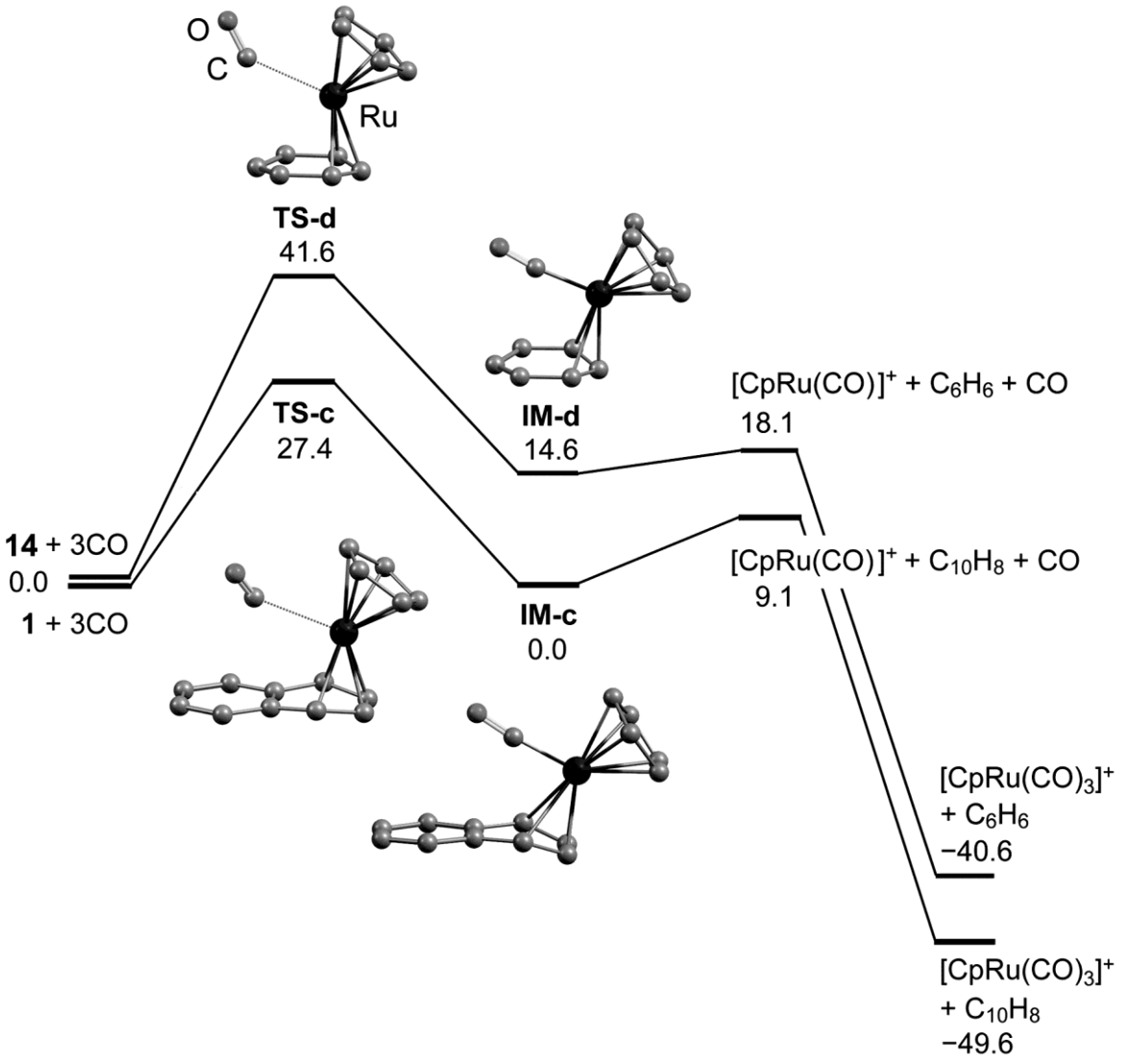


Рисунок 3. Рассчитанный механизм реакции комплексов $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$ (**1**) и $[CpRu(C_6H_6)]^+$ (**14**) с CO. Значения ΔG даны в ккал/моль при 298 K относительно начальных реагентов. Метод расчета: BP86/TZVPP с учетом сольватации в CH_2Cl_2.

При отсутствии нуклеофильного хлорид-аниона ареновые комплексы могут напрямую реагировать нейтральными двухэлектронными лигандами (Рисунок 3). Однако, атака нафталинового комплекса **1** молекулой CO имеет высокий активационный барьер 27.4 ккал/моль, что затрудняет протекание реакции без облучения. Атака бензольного комплекса **14** имеет еще более высокий барьер 41.6 ккал/моль.

Реакции комплексов **1** и **14** с другими двухэлектронными лигандами MeNC и MeCN протекают в целом по такому же механизму, как и реакция с CO (Таблица 2). В частности, энергетический барьер скорость-лимитирующей стадии зависит только от типа комплекса (бензольный или нафталиновый) и практически не зависит от природы входящего лиганда. Однако, в случае ацетонитрила термодинамическая стабильность продуктов реакции меньше, чем исходных соединений, что соответствует наблюдаемой в эксперименте обратной реакции $[CpRu(MeCN)_3]^+ + arene = [CpRu(arene)]^+ + 3MeCN$.

В целом, можно заключить, что барьер вытеснения нафталина в комплексе **1** на 10–15 ккал/моль ниже аналогичного барьера вытеснения бензола в комплексе **14**. Эта величина близка к определенной ранее экспериментально разнице в 9.0 ккал/моль между энергиями активации замещения арена в комплексах хрома $(C_6H_6)Cr(CO)_3$ и $(C_{10}H_8)Cr(CO)_3$. Причина повышенной реакционной способности нафталиновых комплексов заключается в стабилизации переходного состояния с η^4-координацией арена.

Таблица 2. Основные энергетические параметры реакций замещения арена в комплексах **1** и **14**. Значения ΔG даны в ккал/моль при 298 K относительно исходных веществ.

Реагенты	$Cl^- + 2CO$		3CO		3MeNC		3MeCN	
Комплекс	**1**	**14**	**1**	**14**	**1**	**14**	**1**	**14**
Исходные вещества	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Барьер атаки лиганда **TS**	15.2	25.2	27.4	41.6	27.5	39.6	25.7	42.8
Интермедиат **IM**	1.0	13.3	0.0	14.6	−1.5	12.4	17.3	31.6
Диссоциация на [CpRuL] + арен	–0.5	8.5	9.1	18.1	7.0	16.0	21.1	30.1
Продукты	−59.8	−50.8	−49.6	−40.6	−60.9	−51.9	3.3	12.3

1.4 Синтез сэндвичевых комплексов

Сэндвичевые комплексы рутения с циклопентадиенильными лигандами привлекают большое внимание исследователей в первую очередь благодаря своей высокой стабильности, которая позволяет использовать их в самых разнообразных областях. Мы предположили, что такие соединения можно получать замещением нафталина в комплексе $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$ (**1**) на другие пи-лиганды. Действительно, было показано, что при облучении видимым светом катион **1** реагирует с циклопентадиенами или их анионами, давая рутеноцены CpRuCp' (**17a–d**) с выходом 70−90% (Схема 8).

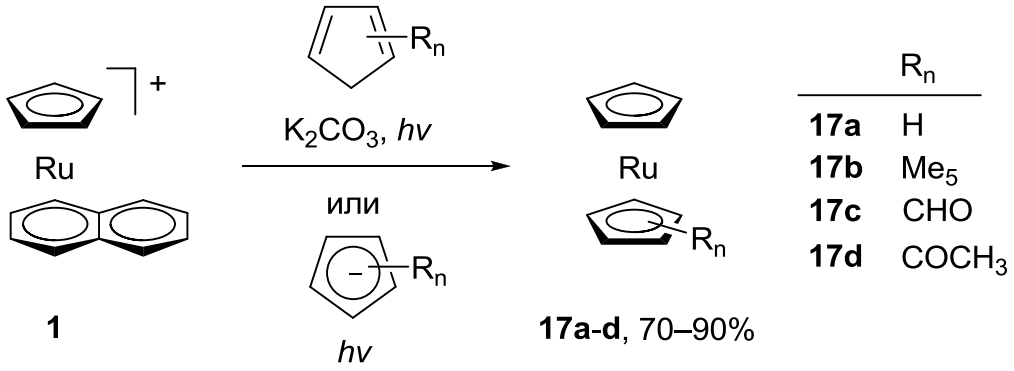


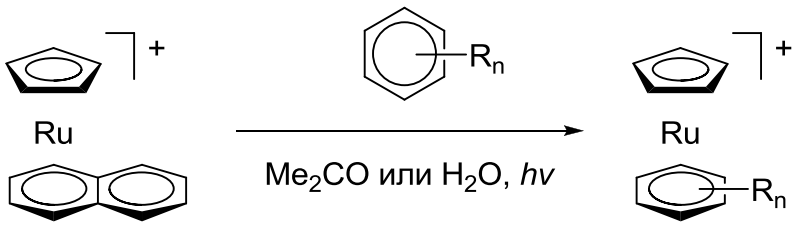
Схема 8

Облучение катиона **1** в присутствии бензола приводит к образованию родоначального аренового комплекса $[CpRu(C_6H_6)]^+$ (**14**) (Схема 9). Скорость этой реакции возрастает при увеличении координирующей способности противоиона в ряду $[B(3,5\text{-}(CF_3)_2C_6H_3)_4]^- < PF_6^- < BF_4^- < CF_3SO_3^-$ и полярности растворителя в ряду CH_2Cl_2 < THF/CH_2Cl_2 < ацетон. Подобная зависимость наблюдалась ранее для других реакций замещения арена и, по-видимому, обусловлена стабилизацией промежуточных координационно-ненасыщенных частиц типа $[CpRu(\eta^4\text{-}C_{10}H_8)]^+$ молекулами растворителя или противоионами.

Серия экспериментов с конкурирующими алкилбензолами показала, что скорость замещения нафталина в **1** уменьшается в ряду 1,4-$C_6H_4Me_2$ > C_6H_6 > 1,3,5-$C_6H_3Me_3$ > 1,2,4,5-$C_6H_2Me_4$ >> C_6Me_6. Такую зависимость можно объяснить положительным донорным и отрицательным стерическим эффектом метильных групп. По стерическим причинам реакция комплекса **1** с гексаметилбензолом протекает крайне медленно и достигает 25% конверсии только после 30 часов облучения в ацетоне.

Арены, содержащие акцепторные заместители, например 1,4-дихлорбензол, как правило, не вытесняют нафталин. Однако, мы обнаружили, что облучение **1** в водном растворе с бензойной или фталевой кислотой дает

соответствующие комплексы $[CpRu(arene)]^+$ (**18h**,**i**). По-видимому, реакция ускоряется благодаря высокой полярности среды, а также за счет выпадения нафталина в осадок. В целом, с помощью реакции замещения нафталина на другие арены нами был получен широкий круг комплексов $[CpRu(arene)]^+$ (**18a**–**i**) с выходами 50–90%. Строение соединений [**18a**]PF_6, [**18e**]PF_6 и [**18h**]BF_4 было подтверждено методом РСА. Во всех трех комплексах наблюдаются сходные расстояния Ru···C_5 (1.807–1.817 Å) и Ru···C_6 (1.690–1.705 Å), которые близки к расстояниям в исходном нафталиновом катионе **1** (1.811 и 1.719 Å).



1 **14, 18a-i**, 50–90%

	arene		arene
14	C_6H_6	**18e**	2,2-paracyclophane
18a	1,4-$C_6H_4Me_2$	**18f**	C_6H_5OMe
18b	1,3,5-$C_6H_3Me_3$	**18g**	1,4-$C_6H_4(OMe)_2$
18c	1,2,4,5-$C_6H_2Me_4$	**18h**	C_6H_5COOH
18d	indene	**18i**	1,2-$C_6H_4(COOH)_2$

Схема 9

В качестве примера равновесного процесса мы исследовали реакцию **1** с катионом 1-нафтиламмония (Схема 10). Образование изомерных комплексов $[CpRu(C_{10}H_7NH_3)]^{2+}$ (**19a**,**b**) из **1** невыгодного из-за дестабилизирующего влияния электроноакцепторной группы NH_3^+. Однако, при облучении в водном растворе равновесие смещается в сторону продуктов **19a**,**b** благодаря выпадению нафталина. Добавление в реакционную смесь спирта увеличивает растворимость нафталина и переводит комплексы **19a**,**b** обратно в **1**.

Фотохимическая реакция комплекса **1** с анионом 2-нафталинкарбоновой кислоты дает равновесную смесь изомерных комплексов $CpRu^+(C_{10}H_7COO^-)$ (**20a**,**b**) в соотношении 3:1. При протонировании этой смеси с помощью HBF_4 и последующем облучении оба изомера переходят в комплекс $[CpRu(C_{10}H_7COOH)]^+$ (**21**), который был выделен с выходом 68%. Таким образом, сильный акцепторный эффект карбоксильной группы приводит к миграции фрагмента $[CpRu]^+$ от замещенного кольца в **20b** к незамещенному в **21**.

Миграция обратима: депротонирование **21** и последующее облучение дает смесь изомеров **20a**,**b** в том же соотношении 3:1. Этот процесс представляет собой редкий пример pH-контролируемой гаптотропной перегруппировки.

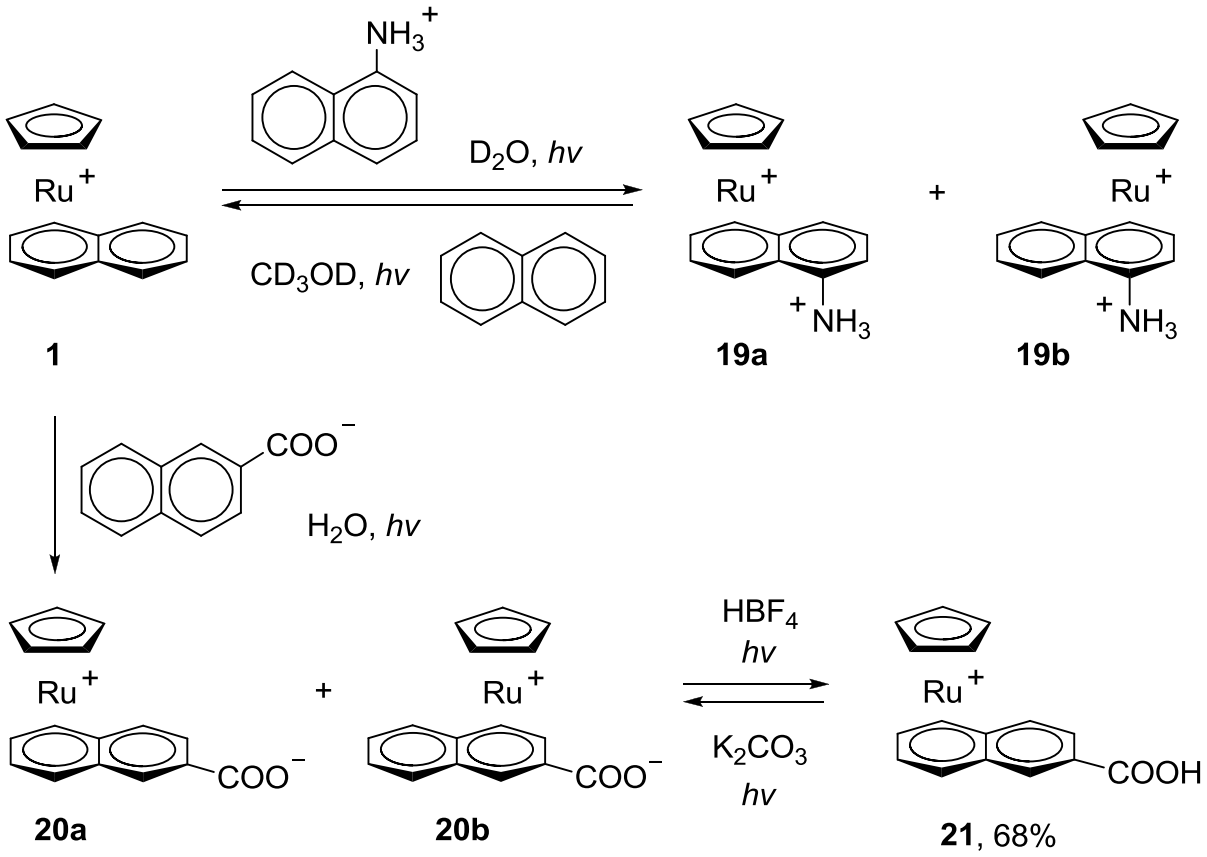
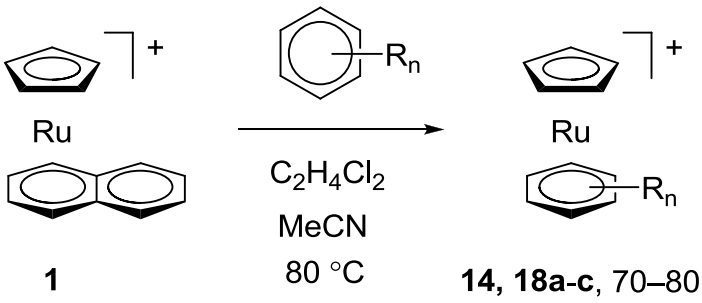


Схема 10

Комплекс **1** обменивает нафталин на другие арены не только в фотохимических, но и в термических условиях. В частности, нагревание **1** с алкилбензолами в 1,2-дихлорэтане при 80 °C дает комплексы **14** и **18a–c** с выходами 70–80%. Для ускорения реакции необходима добавка небольшого количества ацетонитрила, который превращает **1** в лабильный интермедиат $[CpRu(MeCN)_3]^+$.



	arene
14	C_6H_6
18a	1,4-$C_6H_4Me_2$
18b	1,3,5-$C_6H_3Me_3$
18c	1,2,4,5-$C_6H_2Me_4$

Схема 11

Глава 2. Циклогексадиенильные комплексы рутения

2.1 Синтез сэндвичевых комплексов

По сравнению цикло*пента*диенильными комплексами, химия цикло*гекса*диенильных комплексов рутения до настоящей работы была относительно слабо изучена. В первую очередь, это было связано с отсутствием удобных методов синтеза таких соединений. Обычно их получают присоединением гидрид-иона к соответствующим бензольным комплексам, однако эта реакция несовместима со многими функциональными группами и часто осложняется побочными процессами.

Мы предложили альтернативный метод синтеза циклогексадиенильных комплексов основанный на замещения ацетонитрильных лигандов в катионе $[(\eta^5\text{-}C_6H_7)Ru(MeCN)_3]^+$ (**22**). Это соединение было синтезировано в две стадии из легкодоступного бис(бензольного) комплекса $[(C_6H_6)_2Ru]^{2+}$ (**23**) (Схема 12). К сожалению, ацетонитрильный комплекс **22** оказался весьма неустойчив: он легко окисляется кислородом воздуха, а в инертной атмосфере медленно разлагается с образованием исходного соединения **24a**.

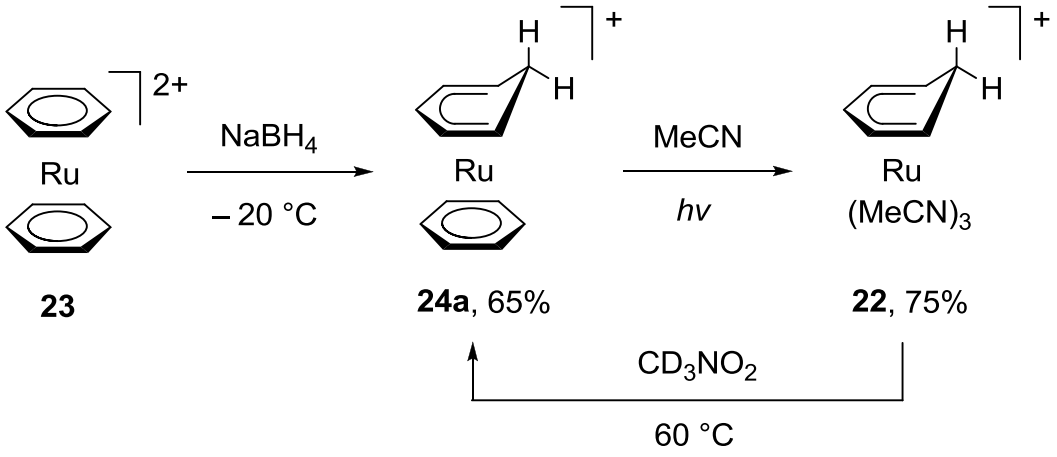
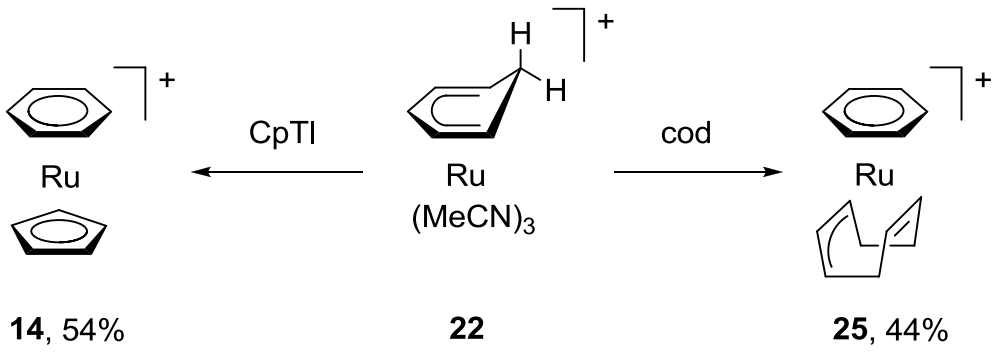


Схема 12

Кроме того, было обнаружено, что замещение ацетонитрильных лигандов в **22** часто сопровождается отщеплением атома водорода от циклогексадиенильного кольца. Например, взаимодействие **22** с циклопентадиенидом талия приводит к бензольному комплексу $[CpRu(C_6H_6)]^+$ (**14**) вместо ожидаемого циклогексадиенильного $CpRu(\eta^5\text{-}C_6H_7)$ (Схема 13). Реакция катиона **22** с 1,5-циклооктадиеном также дает бензольный комплекс $[(\eta^3,\eta^2\text{-}C_8H_{11})Ru(C_6H_6)]^+$ (**25**) в результате отщепления двух атомов водорода.

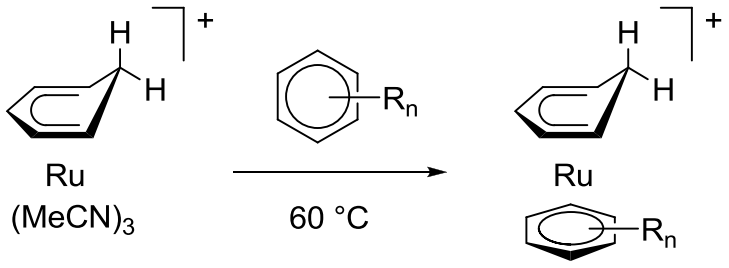


14, 54% **22** **25**, 44%

Схема 13

Нагревание **22** в присутствии аренов приводит к замещению лабильных ацетонитрильных лигандов с образованием комплексов $[(\eta^5\text{-}C_6H_7)Ru(arene)]^+$ (**24a-f**) с выходами 50-90% (Схема 14). Важно отметить, что эта реакция подходит для получения комплексов с функционализированными аренами: п-толуидином (**24d**), бензо-15-краун-5 (**24e**) и этиловым эфиром N-ацетил-фенилаланина (**24f**). В то же время, нагревание **22** с тиофеном дает смесь продуктов, вероятно, из-за координации рутения по атому серы.

Арены с электроноакцепторными заместителями, например о-дихлор-бензол и бензойная кислота, не замещают ацетонитрильные лиганды в катионе **22**. В этом случае при продолжительном нагревании **22** разлагается с образованием бензольного комплекса $[(\eta^5\text{-}C_6H_7)Ru(C_6H_6)]^+$ (**24a**). В целом, можно заключить, что фрагмент $[(\eta^5\text{-}C_6H_7)Ru]^+$ обладает меньшим сродством к аренам, чем его циклопентадиенильный аналог $[CpRu]^+$, который образует стабильные комплексы с тиофеном, о-дихлорбензолом и бензойной кислотой.



22 **24a-f**, 50-90%

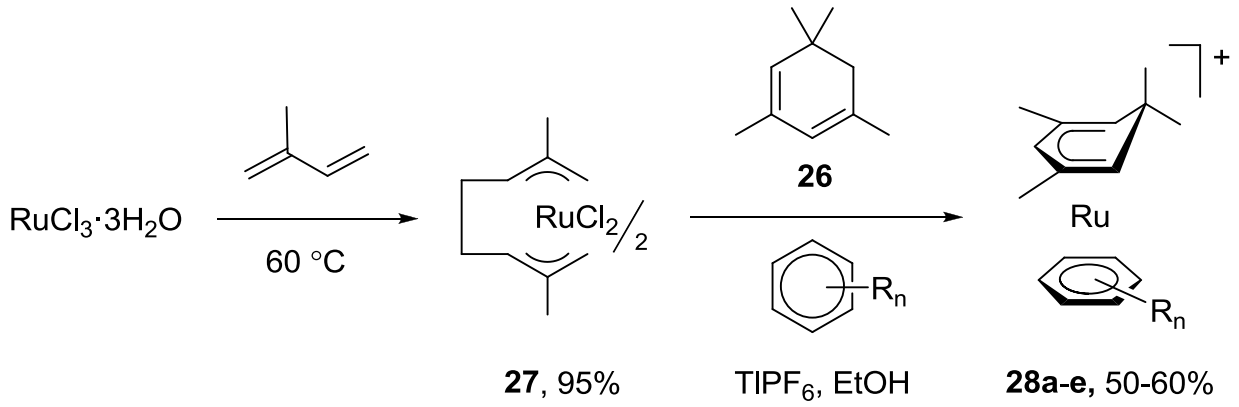
	arene		arene
24a	C_6H_6	**24e**	benzo-15-crown-5
24b	1,2-$C_6H_4Me_2$	**24f**	N-acetyl-O-ethyl-phenylalanine
24c	C_6Me_6		
24d	1,4-$MeC_6H_4NH_2$	**24g**	naphthalene

Схема 14

Реакция **22** с нафталином дает неустойчивый комплекс **24g**, который легко подвергается сольволизу в полярных растворителях с вытеснением свободного нафталина. Напротив, бензольный комплекс **24a** не обменивает арен даже при нагревании в смеси CD_3CN/CD_3NO_2 при 100 °C.

Мы предположили, что введение метильных заместителей в циклогексадиенильный лиганд позволит повысить устойчивость нафталинового комплекса, также избежать побочных процессов элиминирования атома водорода. Поэтому мы перешли к исследованию комплексов на основе 1,3,5,5-тетраметилциклогексадиена (**26**), который был получен в одну стадию из коммерчески доступного изофорона и MeLi.

Ранее группами Кокса и Зальцера было показано, что реакция $RuCl_3$ с изопреном дает хлорид $[(C_{10}H_{16})RuCl_2]_2$ (**27**), который является удобным предшественником для разнообразных соединений рутения. Мы обнаружили, что хлорид **27** реагирует с диеном **26** и различными аренами в присутствии $TlPF_6$ (который связывает хлорид-ион), давая циклогексадиенильные комплексы $[(\eta^5\text{-}C_6H_3Me_4)Ru(arene)]^+$ (**28a**–**e**) с выходом 50-60% (Схема 15). Примечательно, что полициклические арены нафталин и пирен, а также тиофен реагируют с **27** уже при комнатной температуре, в то время как для синтеза бензольного комплекса **28a** требуется нагревание при 60 °C. Важно отметить, что такой метод позволяет получать комплексы с функционализированными аренами, например с производным фенилаланина **28e**.



arene = C_6H_6 (**28a**), naphthalene (**28b**), pyrene (**28c**), thiophene (**28d**), N-acetyl-O-ethyl-phenylalanine (**28e**)

Схема 15

Взаимодействие хлорида **27** с диеном **26** и плохо координирующимися аренами (например, хлорбензолом) осложняется побочным процессом образования мезитиленового комплекса $[(\eta^5\text{-}C_6H_3Me_4)Ru(C_6H_3Me_3)]^+$ (**28f**).

В соответствии с этим, реакция **27** с **26** и $TlPF_6$ в отсутствии арена дает чистый комплекс **28f** с выходом 53% (Схема 16). Было показано, что при отсутствии подходящего арена в реакционной смеси первоначально образуется бис-циклогексадиенильный сэндвичевый комплекс $Ru(\eta^5\text{-}C_6H_3Me_4)_2$ (**29**), который удается выделить при добавлении K_2CO_3. В отсутствие основания происходит протонирование **29** и разрыв связи C–Me с образованием мезитиленового комплекса **28f**.

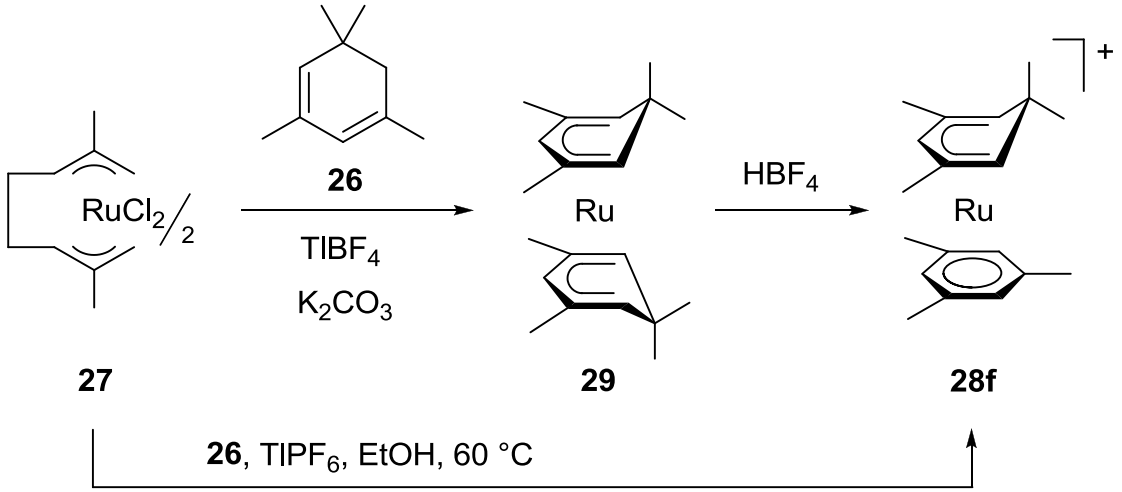


Схема 16

Ареновые комплексы с циклогексадиенильным лигандом можно также получить замещением нафталина катионе **28b**. Однако эта реакция протекает медленно (100% конверсия за 24 часа при 60 °C) и не ускоряется при облучении видимым светом, в отличие от циклопентадиенильного аналога $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$.

Для расширения области применения предложенного метода мы исследовали взаимодействие комплекса **27** с другими диенами в присутствии аренов и $TlPF_6$. Было обнаружено, что реакция с замещенными циклопентадиенами C_5Me_5H и $C_5Ph_3H_3$ в присутствии нафталина дает циклопентадиенильные комплексы $[Cp^*Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**2**) и $[(C_5Ph_3H_2)Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**30**) с выходом около 35% (Схема 17). В то же время, аналогичная реакция с незамещенным циклопентадиеном и метилциклопентадиеном не дает катионных продуктов, что, вероятно, связано с образованием нейтральных рутеноценов. Действительно, при взаимодействии хлорида **27** с инденом и $TlPF_6$, несмотря на присутствие избытка нафталина, нами был получен бис(инденил)рутений (**31**) с выходом 77%.

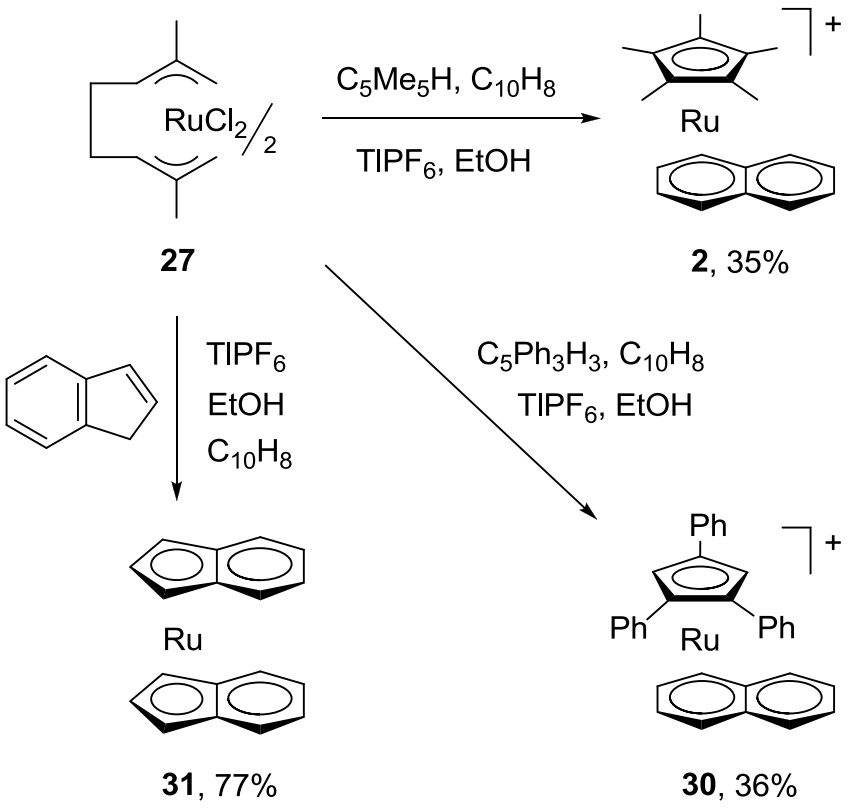


Схема 17

При отсутствии подходящего диена реакция хлорида **27** с пара-ксилолом и $TlPF_6$ дает необычный диенильный комплекс $[(\eta^5\text{-}C_{10}H_{17})Ru(\eta^6\text{-}C_6H_4Me_2)]^+$ (**32**) с выходом 41% (Схема 18). Очевидно, диметил-изобутил-замещенный пентадиенильный лиганд в **32** образуется в результате изомеризации диметилоктадиенильного лиганда из **27**. Интересно, что изобутильный заместитель в комплексе **32** находится в *цис*-положении относительно пентадиенильного лиганда, не смотря на стерическое отталкивание. Проведенные DFT расчеты показали, что **32** на 3.4 ккал/моль менее стабилен гипотетический *транс*-изомер **33**.

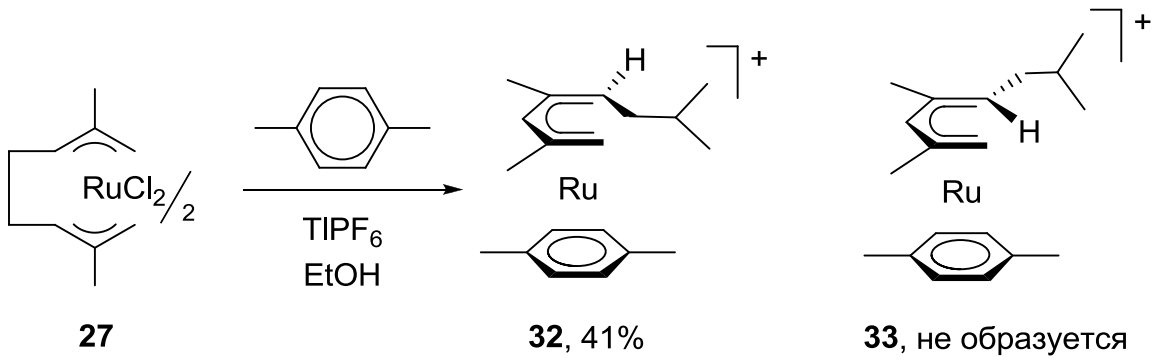


Схема 18

Строение соединений [**28b**]PF_6, [**30**]PF_6 и [**32**]BPh_4 было подтверждено методом РСА (Рисунок 4). В соответствии с общей тенденцией, в нафталиновых комплексах **28b** и **30** атом рутения заметно сдвинут от мостиковых атомов углерода. Координированные атомы циклогексадиенильного лиганда в **28b** лежат в одной плоскости, которая практически параллельна нафталиновому лиганду. Напротив, пентадиенильный лиганд в катионе **32** заметно неплоский из-за стерического отталкивания между атомами водорода при C1 и C6.

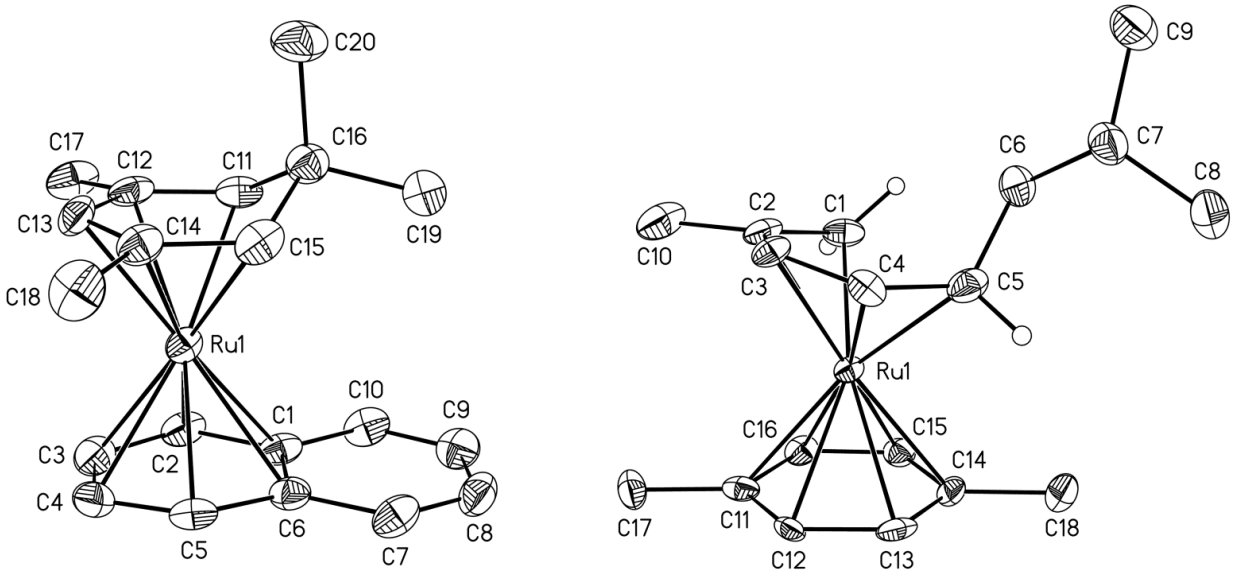


Рисунок 4. Строение катионов **28b** и **32** по данным РСА.

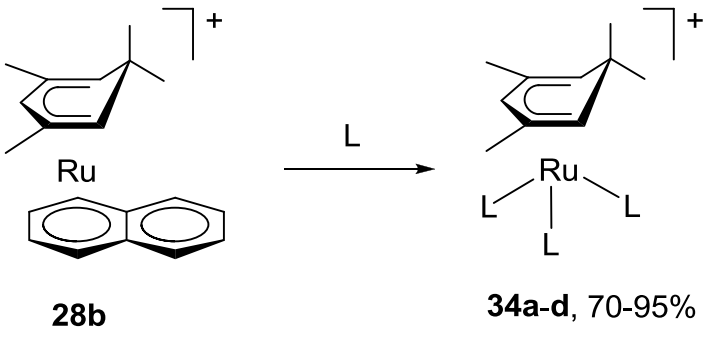
Мы исследовали природу связи рутений-лиганд в родоначальном циклопентадиенильном и циклогексадиенильном комплексе $[CpRu(C_6H_6)]^+$ (**14**) и $[(\eta^5\text{-}C_6H_7)Ru(C_6H_6)]^+$ (**24a**) с помощью квантово-химических расчетов и анализа разложения энергии (energy decomposition analysis, EDA). Согласно методу EDA взаимодействие между металлом и лигандом (E_{int}) можно разложить на три компоненты: $E_{int} = E_{elstat} + E_{Pauli} + E_{orb}$, где E_{elstat} – электростатическое взаимодействие фрагментов, E_{Pauli} – отталкивание заполненных орбиталей (отталкивание Паули), E_{orb} – связывающее орбитальное взаимодействие. Данные EDA для комплексов **14** и **24a** (Таблица 3) показывают, что циклопентадиенильный фрагмент $[CpRu]^+$ более прочно связан с бензолом, чем циклогексадиенильный $[(\eta^5\text{-}C_6H_7)Ru]^+$, за счет более эффективного орбитального взаимодействия. Напротив, взаимодействие фрагмента $[(C_6H_6)Ru]^{2+}$ с циклогексадиенильным анионом $[C_6H_7]^-$ на 15 ккал/моль прочнее, чем аналогичное взаимодействие с Cp-анионом.

Таблица 3. EDA-анализ комплексов $[CpRu(C_6H_6)]^+$ (**14**) и $[(\eta^5\text{-}C_6H_7)Ru(C_6H_6)]^+$ (**24a**). Энергия приведена в ккал/моль.

Взаимодействующие фрагменты	$[CpRu]^+$ + C_6H_6	$[(C_6H_7)Ru]^+$ + C_6H_6	$[(C_6H_6)Ru]^{2+}$ + Cp^-	$[(C_6H_6)Ru]^{2+}$ + $[C_6H_7]^-$
Продукт	**14**	**24a**	**14**	**24a**
E_{int}	−97.8	−82.6	−379.5	−393.2
E_{Pauli}	200.2	202.7	202.0	229.2
E_{elstat}	−126.8	−128.2	−338.8	−357.1
E_{orb}	−171.3	−157.2	−242.8	−265.4

2.2 Синтез полусэндвичевых комплексов

Мы обнаружили, что полученный нами нафталиновый комплекс $[(\eta^5\text{-}C_6H_3Me_4)Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**28b**) легко реагирует с двухэлектронными лигандами с образованием полусэндвичевых соединений $[(\eta^5\text{-}C_6H_3Me_4)RuL_3]^+$ (**34a–d**; L = MeCN, ^{t}BuNC, $P(OEt)_3$, PTA) с выходами 70–95% (Схема 19). Скорость вытеснения нафталина зависит от размера лиганда: небольшие молекулы MeCN и ^{t}BuNC реагируют уже при комнатной температуре, в то время как для объемных $P(OEt)_3$ и PTA требуется нагревание при 60 °C. Более крупные молекулы, такие как Ph_3P и Ph_3Sb, реагируют с **28b** при 60 °C давая сложную смесь продуктов. Вне зависимости от природы лиганда, замещение нафталина в **28b** протекает быстрее, чем в его циклопентадиенильном аналоге $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$ (**1**). Это может быть связано со способностью диенильного лиганда изменять координацию с η^5 на η^3, освобождая таким образом одно координационное место для входящего двухэлектронного лиганда.

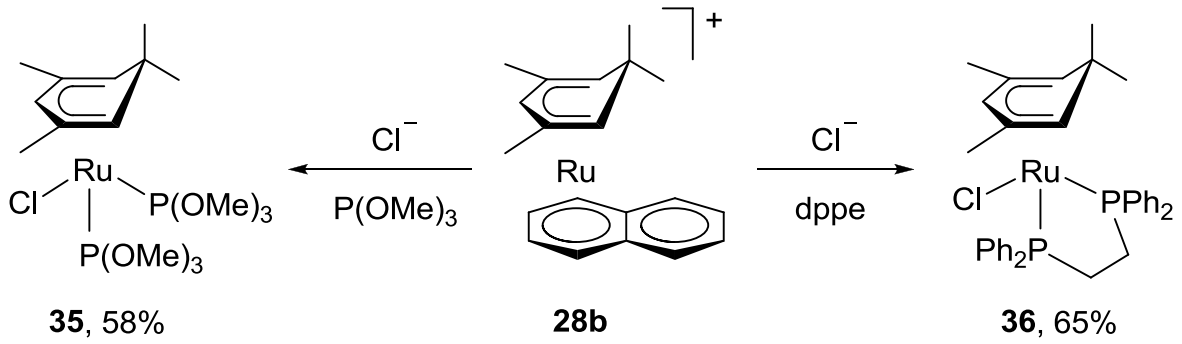


28b **34a-d**, 70-95%

L = MeCN (**34a**), ^{t}BuNC (**34b**), $P(OEt)_3$ (**34c**), PTA (**34d**)

Схема 19

Реакция катиона **28b** с хлорид-анионом в присутствии $P(OMe)_3$ или dppe легко протекает при комнатной температуре и дает нейтральные комплексы $(\eta^5\text{-}C_6H_3Me_4)Ru(P(OMe)_3)_2Cl$ (**35**) и $(\eta^5\text{-}C_6H_3Me_4)Ru(dppe)Cl$ (**36**) (Схема 20). По данным ЯМР-спектроскопии, степень превращения **28b** в **35** и **36** близка к 100%, однако выходы продуктов составляют около 60% из-за потерь при выделении.



35, 58% **28b** **36**, 65%

Схема 20

Строение комплексов [**34d**]PF_6 и **35** было исследовано методом РСА (Рисунок 5). Расстояние $Ru\cdots C_5$ в катионе **34d** (1.791 Å) заметно увеличено по сравнению с исходным нафталиновым комплексом **28b** (1.754 Å) и хлоридом **35** (1.772 Å) из-за сильного электронного донирования и пространственного отталкивания PTA лигандов. Аналогичный эффект наблюдается в циклопентадиенильном комплексе $[Cp^*Ru(PTA)_3]^+$ (**16e**).

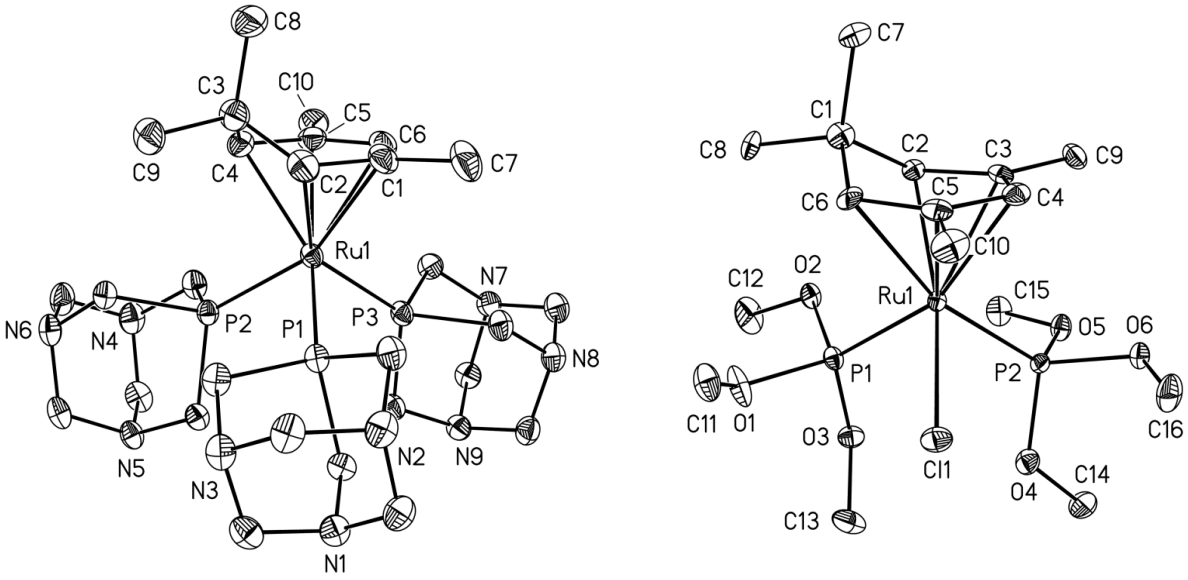


Рисунок 5. Строение катиона **34d** и комплекса **35** по данным РСА.

Глава 3. Инденильные комплексы железа и рутения

Инденильные комплексы переходных металлов привлекают большое внимание исследователей благодаря своей высокой каталитической активности. Эта активность в значительной степени обусловлена быстрым обменом лигандов в таких комплексах из-за изменения координации инденильного кольца в переходном состоянии с η^5 на η^3.

Мы разработали новый подход к синтезу инденильных комплексов железа основанный на замещении индена в легкодоступном комплексе железа $[(\eta^5\text{-}C_9H_7)Fe(\eta^6\text{-}C_9H_8)]^+$ (**37**) (Схема 21). Облучение **37** с двухэлектронными лигандами приводит к образованию полусэндвичевых комплексов $[(\eta^5\text{-}C_9H_7)FeL_3]^+$ (**38a–d**, L = ^{t}BuNC, $P(OMe)_3$, $P(OEt)_3$, $MeP(OEt)_2$) с выходами 50–80%. Важно отметить, что эти соединения невозможно синтезировать классическим методом − замещением карбонильных лигандов в комплексах $(\eta^5\text{-}C_9H_7)Fe(CO)_2I$ и $[(\eta^5\text{-}C_9H_7)Fe(CO)_3]^+$.

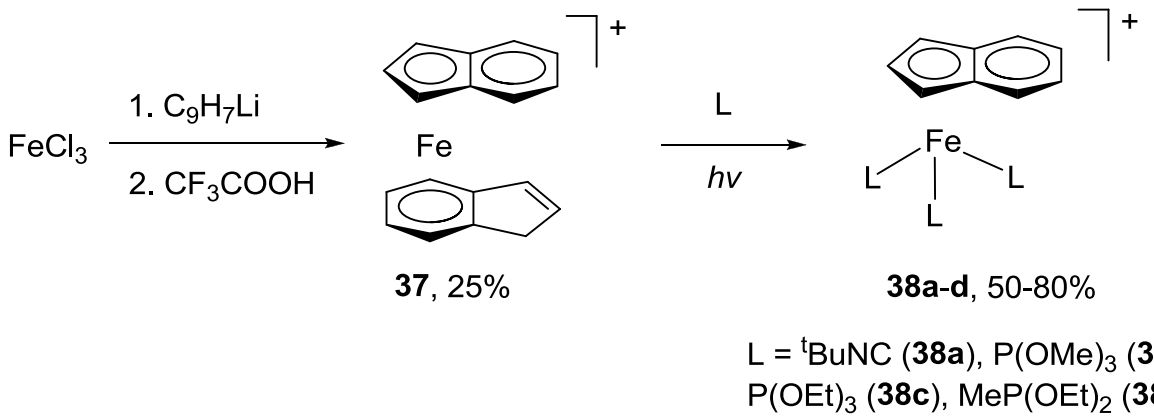


Схема 21

Нагревание $RuCl_3$ с инденом и нафталином в этаноле дает бис(инденил)рутений (**31**), вместо ожидаемого нафталинового комплекса $[(\eta^5\text{-}C_9H_7)Ru(C_{10}H_8)]^+$ (Схема 22). Аналогичная реакция с пространственно загруженным 1,2,3,4,7-пентаметилинденом дает целевой комплекс $[(\eta^5\text{-}C_9Me_5H_2)Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**39**), но лишь с небольшим выходом 8%. Протонирование бис(инденил)рутения приводит к аналогу **37**, катионному комплексу $[(\eta^5\text{-}C_9H_7)Ru(\eta^6\text{-}C_9H_8)]^+$ (**40**). Однако, заместить инден в **40** на ^{t}BuNC или $P(OMe)_3$ не удается как в термических, так и в фотохимических условиях. Таким образом синтетический подход, основанный на замещении координированного арена, весьма ограничено применим для синтеза инденильных комплексов, в связи с малой доступностью исходных соединений.

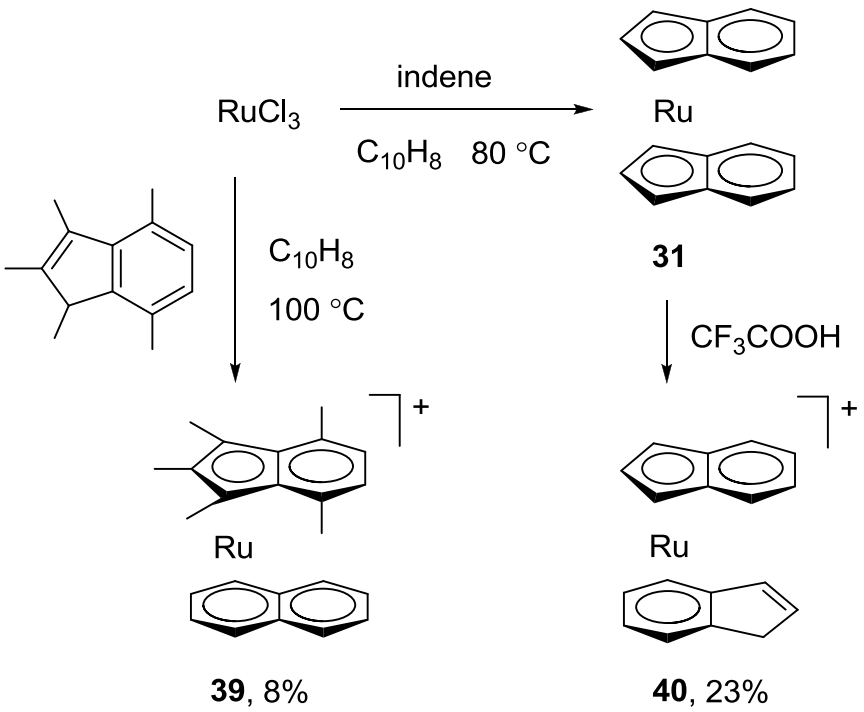


Схема 22

Строение комплексов [**37**]BF_4, [**38a**]PF_6 и [**39**]PF_6 было подтверждено методом РСА (Рисунок 6). Катион **37** имеет заслоненную конформацию η^5-инденильного и η^6-инденового лигандов, которая приводит стерическому отталкиванию (расстояние H15A···C6 2.743 Å) и небольшому расклиниванию сэндвичевой структуры. Несмотря на это, расстояние Fe···C_5 в **37** (1.675 Å) короче чем в полусэндвичевом комплексе **38a** (1.730 Å), что указывает на значительное транс-влияние изонитрильных лигандов. Интересно отметить, что расстояние Fe···C_5 в **38a** практически совпадает с аналогичным расстоянием в карбонильном комплексе $[(\eta^5\text{-}C_9H_7)Fe(CO)_3]^+$ (1.731 Å) в соответствии с близкими электронными свойствами лигандов ^{t}BuNC и CO.

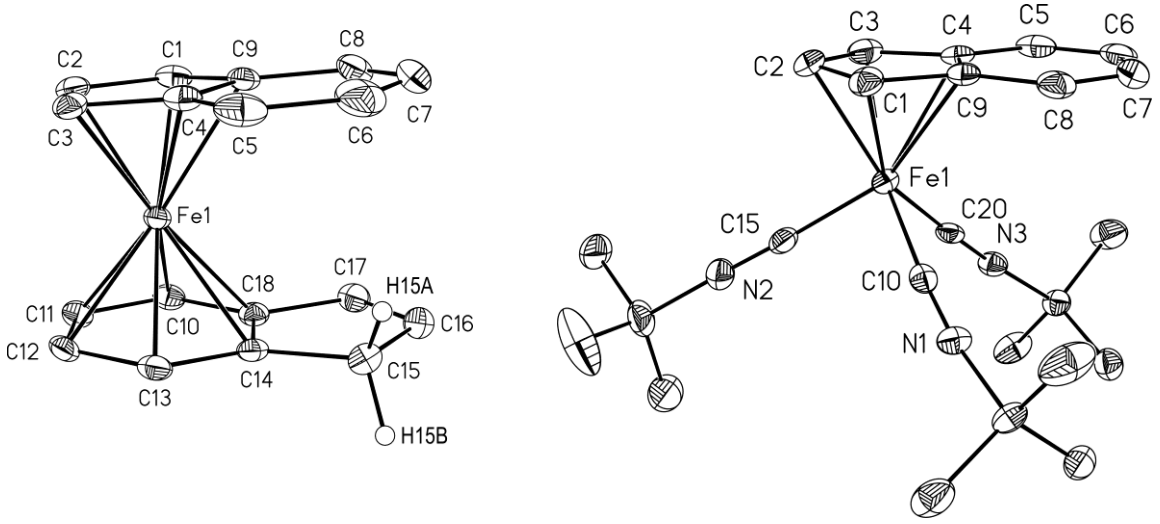


Рисунок 6. Строение катионов **37** и **38a** по данным РСА.

Глава 4. Пи-комплексы с ароматическими аминокислотами и пептидами

4.1 Пи-комплексы с ароматическими аминокислотами

Селективная модификация аминокислот и пептидов является одним из основных методов исследования в современной биохимии. Модификация комплексами металлов вызывает особый интерес, поскольку полученные коньюгаты можно детектировать в биологических средах с помощью большого набора физико-химических методов. Мы изучили возможность селективной модификации ароматических аминокислот через образование пи-комплексов с переходными металлами. Было обнаружено, что облучение видимым светом нафталинового комплекса рутения **1** с фенилаланином, тирозином, триптофаном, фенилглицином или 3-фенилсерином приводит к соответствующим производным $[CpRu(аминокислота)]^+$ (**41a–e**) практически с количественным выходом (Схема 23). Важно отметить, что процесс протекает в мягких условиях - на воздухе в водном растворе при комнатной температуре. Выделение продуктов сводится к простому упариванию реакционной смеси в вакууме с удалением воды и выделившегося нафталина.

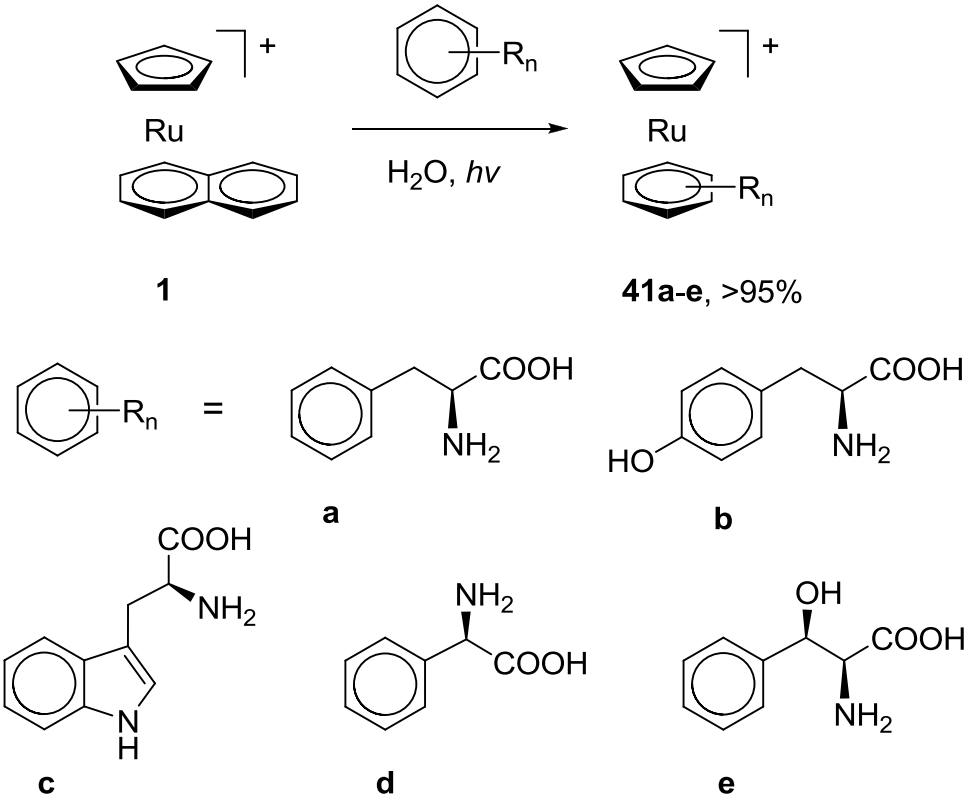
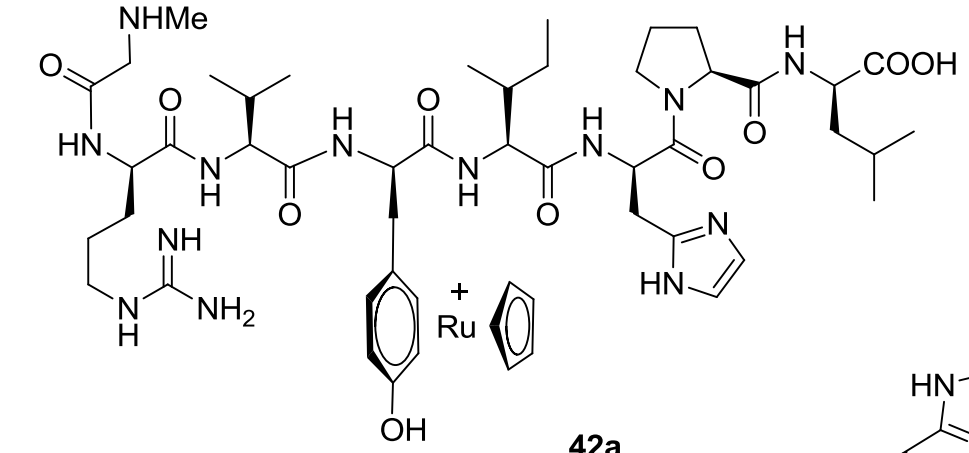


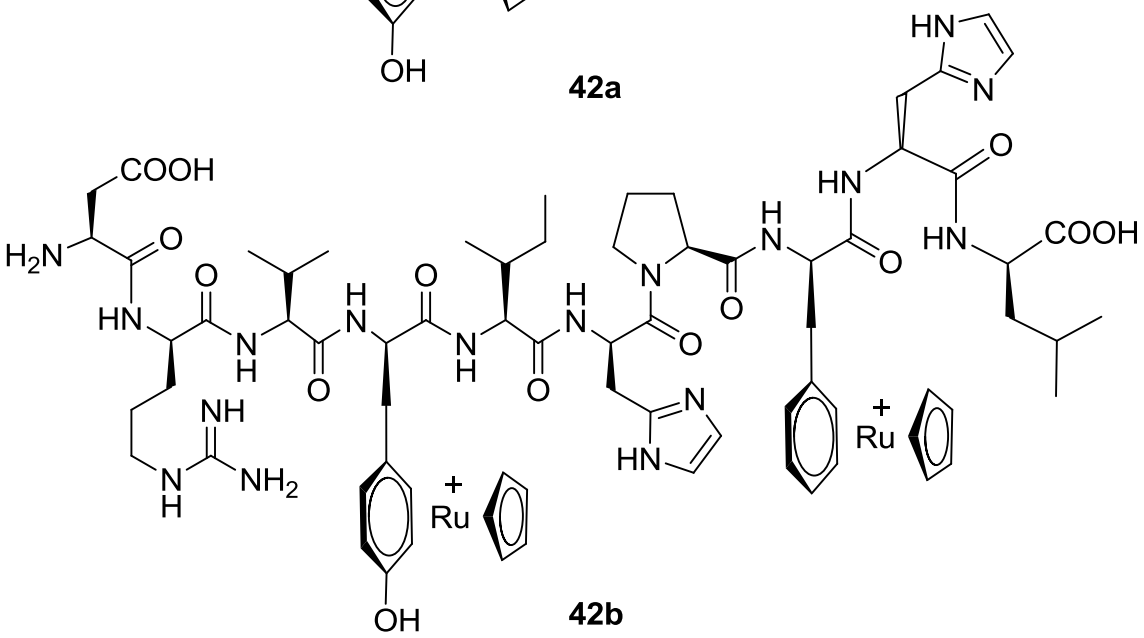
Схема 23

С целью изучения селективности координации мы провели реакцию **1** с фенилаланином в присутствии других биомолекул. Было показано, что целевой продукт **41a** гладко образуется в присутствии сахаров и нуклеотидов, а также всех стандартных неароматических аминокислот, за исключением цистеина и метионина. Облучение катиона **1** с эквимолярной смесью трех природных ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан) дает преимущественно комплекс с триптофаном **41c** (80%), что, по-видимому, обусловлено в целом более быстрой координацией конденсированных аренов.

Разработанный метод введения фрагмента $[CpRu]^+$ был опробован на небольших пептидах. Было показано, что реакция комплекса **1** с производными ангиотензина I и II приводит к практически количественному образованию соответствующих коньюгатов **42a** и **42b** (Схема 24). В то же время, более крупный пептид лизоцим (129 аминокислот) не дает пи-комплексов при облучении с **1**. По-видимому, все ароматические остатки лизоцима спрятаны внутри белковой глобулы, что затрудняет их координацию с рутением.



42a



42b

Схема 24

Нам также удалось получить первые пи-комплексы кобальта с ароматическими аминокислотами. Было найдено, что нагревание ацетонитрильного комплекса $[Cb^*Co(MeCN)_3]^+$ ($Cb^* = \eta^4\text{-}C_4Me_4$) с защищенными производными фенилаланина, тирозина и триптофана в ТГФ дает комплексы $[Cb^*Co(\text{аминокислота})]^+$ (**43a–c**) с выходом 75-85% (Схема 25). Эти соединения можно также получить с помощью фотохимического замещения бензола в $[Cb^*Co(C_6H_6)]^+$, однако для смещения равновесия в этой реакции необходимо использовать избыток аминокислоты. К сожалению, реакции $[Cb^*Co(MeCN)_3]^+$ и $[Cb^*Co(C_6H_6)]^+$ с незащищенными аминокислотами приводят лишь к продуктам разложения. Вероятно, в отличие от «мягкого» фрагмента $[CpRu]^+$, «жесткий» фрагмент $[Cb^*Co]^+$ предпочтительно координируется с «жёсткими» группами NH_2 и COOH. Строение комплексов с протонированным тирозином [**41b**H]SiF_6 и его производным [**43b**]PF_6 было установлено методом РСА (Рисунок 7).

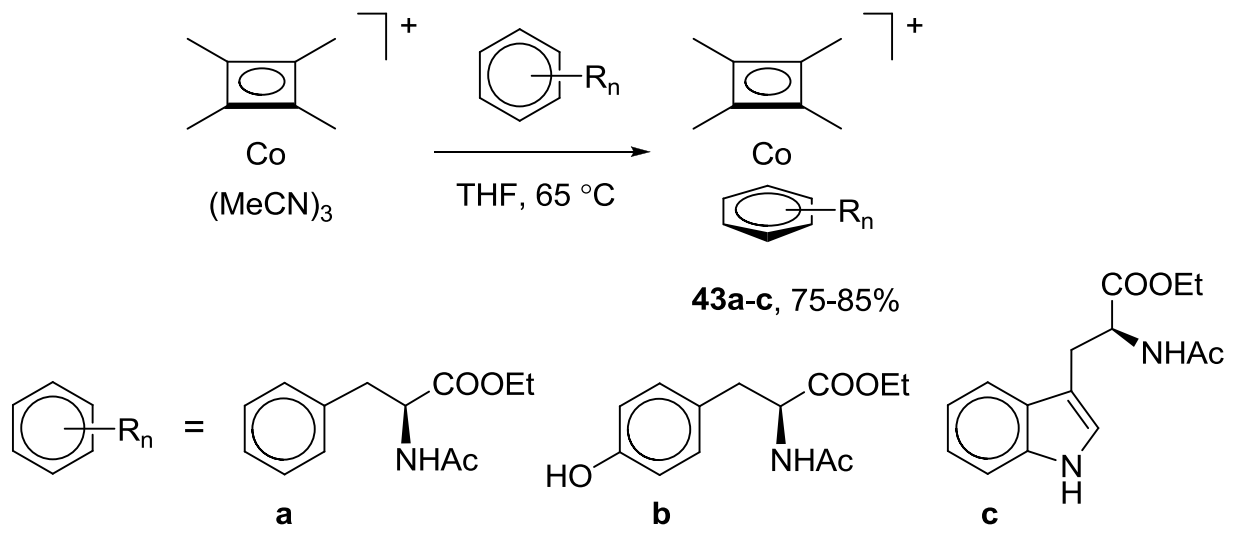


Схема 25

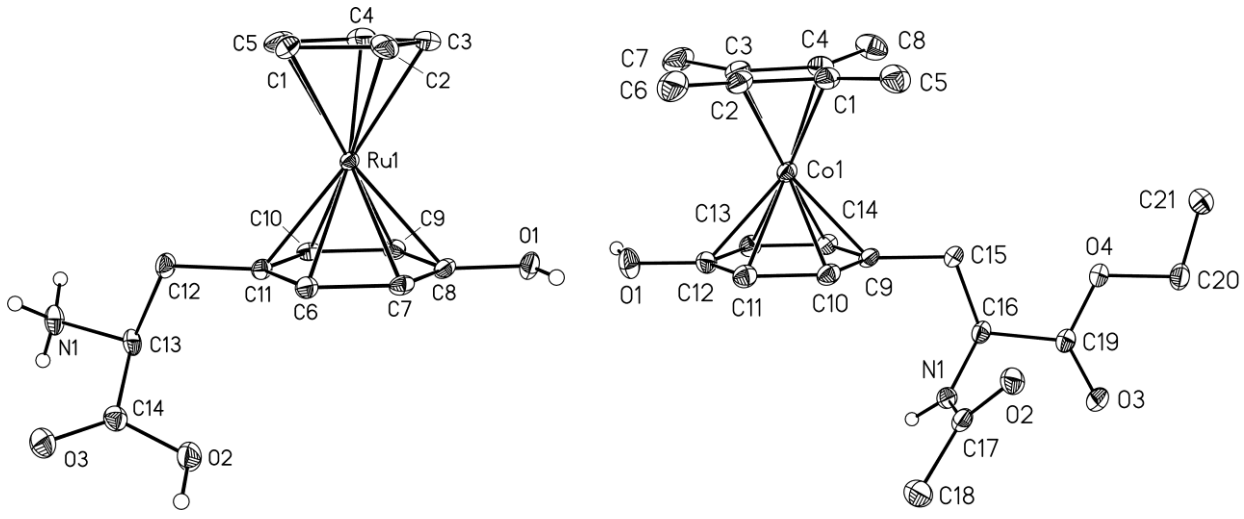


Рисунок 7. Строение комплексов с тирозином **41b** и **43b** по данным РСА.

4.2 Введение рутениевой метки в пептид мелиттин

Мелиттин (**44**) является основным компонентом пчелиного яда и представляет собой линейный пептид с последовательностью аминокислот H-GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ-NH_2. Он привлекает большое внимание исследователей, поскольку обладает высокой антимикробной и антираковой активностью. Молекула мелиттина содержит много функциональных групп, что затрудняет его селективную модификацию классическими биохимическими методами. Мы обнаружили, что облучение нафталинового комплекса рутения **1** с мелиттином **44** в водном растворе позволяет селективно координировать фрагмент $[CpRu]^+$ с ароматическим остатком триптофана (Схема 26). По-видимому, другие потенциально координирующиеся группы пептида, такие как NH_2 и OH, не вступают в реакцию, поскольку окружены прочной сольватной оболочкой молекул воды.

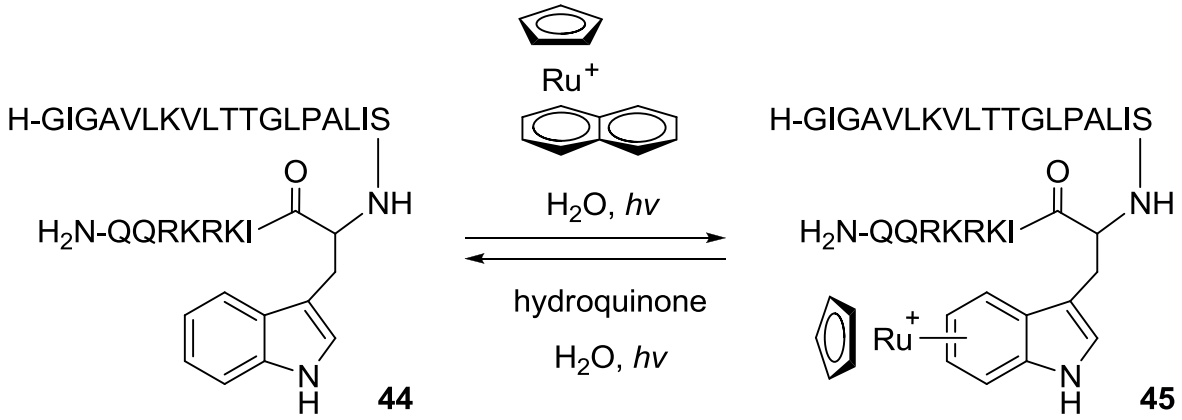


Схема 26

Полученный комплекс **45** устойчив в условиях характерных для большинства биохимических процессов. В частности, он не разлагается за 24 часа на воздухе в водном растворе с pH 0–14 в присутствии координирующихся биомолекул, таких как цистеин, гистидин и аденин. Трипсинолиз **45** протекает также как для свободного мелиттина, с образованием укороченного пептида VLTTGLPALIS-$[CpRu^+W]$IK. Примечательно, что пептиды, содержащие такую рутениевую метку, легко обнаруживаются с помощью масс-спектрометрии благодаря характерному паттерну изотопов рутения.

Несмотря на устойчивость комплекса **45**, метку $[CpRu]^+$ можно удалить, если это необходимо, с помощью реакции обмена арена. Так, облучение **45** ближним ультрафиолетом (365 нм) в присутствии избытка гидрохинона дает свободный мелиттин **44** и комплекс $[CpRu(гидрохинон)]^+$.

Методами двумерной спектроскопии ЯМР и молекулярной динамики было показано, что координация рутения не нарушает пространственное строение мелиттина, однако изменяет характер его межмолекулярных взаимодействий. Природный мелиттин **44** при повышении полярности среды (например, в растворе фосфатного буфера) образует тетрамерную форму [**44**]$_4$ в которой все гидрофобные остатки аминокислот, включая триптофан, расположены внутри глобулы (Рисунок 8). Мы обнаружили, что нафталиновый комплекс **1** способен реагировать с тетрамером [**44**]$_4$, давая мономер **45**. Вероятно, первоначально фрагмент $[CpRu]^+$ координируется с атомом азота индола, который находится на поверхности глобулы. Координация фрагмента $[CpRu]^+$ превращает гидрофобный остаток триптофана в катионный комплекс, что ослабляет гидрофобные взаимодействия внутри глобулы и приводит к распаду тетрамера на мономерные пептидные цепи. Полученный комплекс **45** не образует тетрамер даже в концентрированном буферном растворе (M = 0.2).

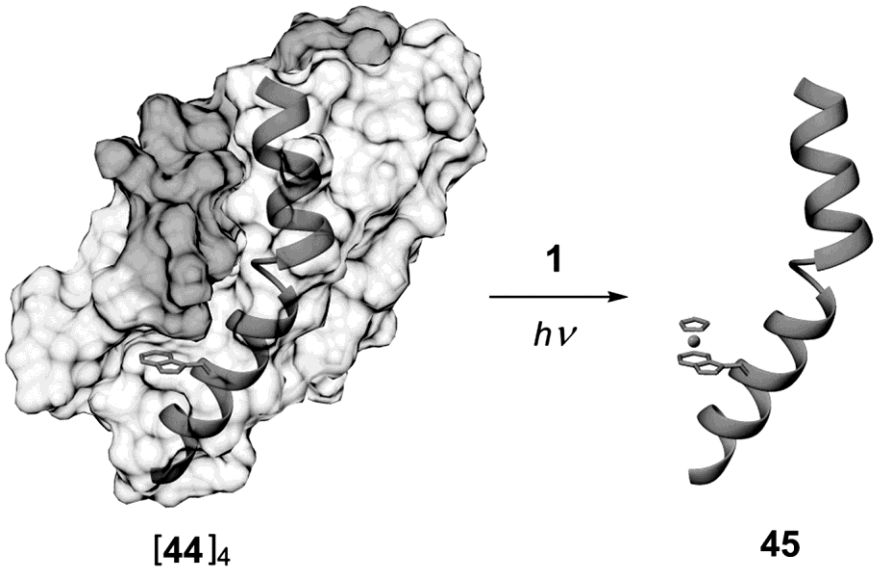


Рисунок 8. Реакция комплекса **1** с тетрамером мелиттина [**44**]$_4$. Тетрамер изображен в виде поверхности доступной растворителю.

Ослабление гидрофобных взаимодействий в **45** также снижает способность мелиттина расщеплять клетки крови: гемолитическая активность мелиттина **44** составляет HC_{50} = 2.5 μM, рутениевого производного **45** − HC_{50} = 28.4 μM. Интересно, что токсичность производного **45** по отношению к раковым клеткам $SKOV_3$ (IC_{50} = 4.7 μM) и MDA-MB-231 (IC_{50} = 9.3 μM) лишь вдвое ниже, токсичность природного мелиттина (IC_{50} = 2.7 μM и 5.2 μM). Эти данные подтверждают, что гемолитическая и антираковая активность мелиттина обусловлены различными механизмами действия.

Метку $[CpRu]^+$ можно использовать для изучения распределения мелиттина (и других пептидов) в живых организмах с помощью анализа содержания рутения высокочувствительным методом ICP-MS. По сравнению с классическими флуоресцентными метками, метка $[CpRu]^+$ имеет меньший размер и более устойчива в биологических средах. Недостатком же такого подхода является необходимость отбора проб тканей живых организмов.

Для демонстрации практического применения мы ввели производное мелиттина **45** в брюшину мышей CBA (доза 0.2 мг/кг). Органы мышей были затем изъяты через различные промежутки времени для измерения содержания рутения. Было показано, что производное **45** быстро проникает в центральный кровоток - максимум концентрации наблюдается через 30 минут после инъекции (Рисунок 9). Последующее разрушение красных кровяных телец, по-видимому, активирует работу фильтрационных органов – печени, почек и селезенки, которые аккумулируют **45** или его метаболиты. Сходное накопление мелиттина в печени и почках было ранее обнаружено при исследовании его биораспределения с помощью других методов.

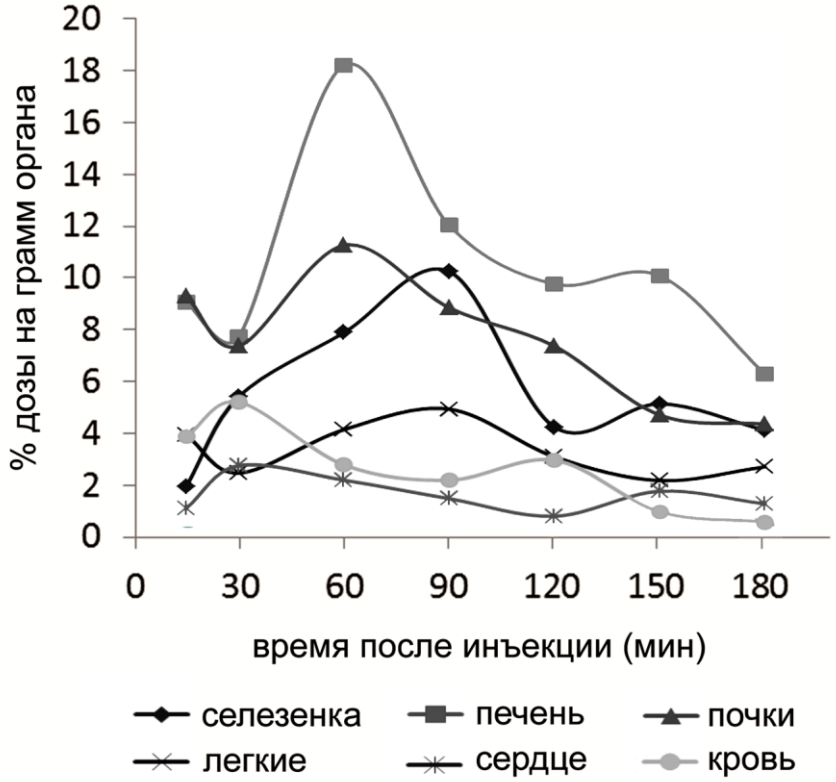


Рисунок 9. Распределение производного мелиттина **45** в органах мыши по данным количественного анализа рутения методом ICP-MS. Относительная ошибка измерений оценивается в 10 %.

Глава 5. Пи-комплексы с бензокраун-эфирами

Бензокраун-эфиры широко используются в лабораторной практике и промышленных процессах. При этом, хорошо исследована их способность связывать ионы металлов с помощью атомов кислорода, тогда как пи-координация с бензольным кольцом изучена мало. Мы получили первые сэндвичевые пи-комплексы рутения и кобальта с бензокраун-эфирами, изучили их строение и способность связывать ионы натрия. Было обнаружено, что бензо-15-краун-5 (**46**) и дибензо-18-краун-6 (**47**) реагируют с хлоридом $[(C_6H_3Me_3)RuCl_2]_2$ в присутствии AgOTf, давая, соответственно, моноядерные комплексы $[(C_6H_3Me_3)Ru(benzo\text{-}15\text{-}crown\text{-}5)]^{2+}$ (**48**) и $[(C_6H_3Me_3)Ru(dibenzo\text{-}18\text{-}crown\text{-}6)]^{2+}$ (**49**) с выходом около 50% (Схема 27).

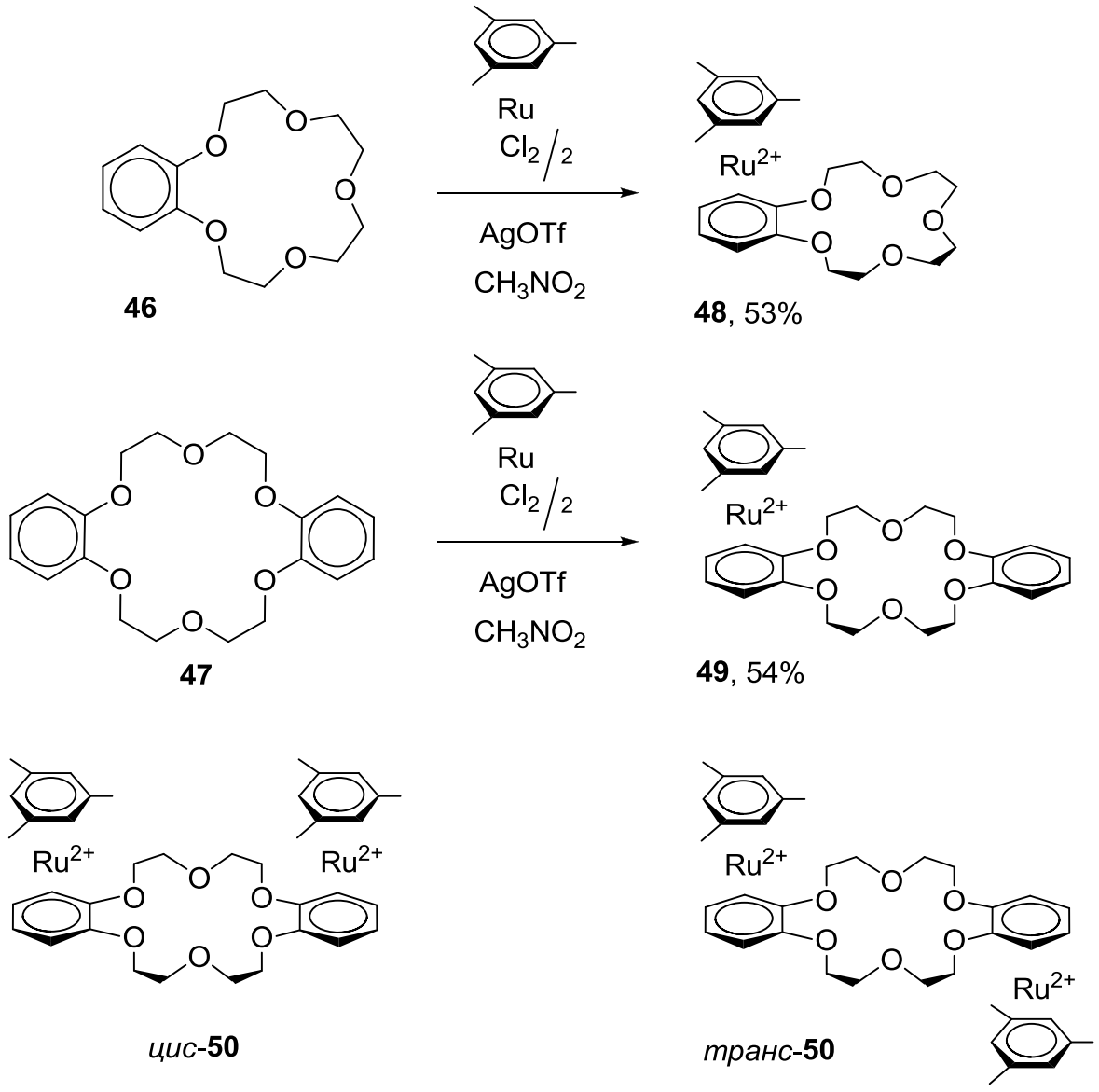


Схема 27

Взаимодействие дибензо-18-краун-6 с двумя эквивалентами $[(C_6H_3Me_3)RuCl_2]_2$ дает биядерный комплекс $[(C_6H_3Me_3)_2Ru_2$(dibenzo-18-crown-6)$]^{4+}$ (**50**) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров с соотношением 2:3 и общим выходом 96%. Строение моно- и биядерного комплексов [**49**]$(OTf)_2$ (Рисунок 10) и [*транс*-**50**]$(OTf)_4$ было изучено методом РСА. Примечательно, что в обоих катионах атомы рутения несимметрично связаны с бензольными кольцами краун-эфира – они смещены приблизительно на 0.1 Å от атомов углерода с кислородными заместителями. Анализ Кембриджской базы структурных данных показал, что такое смещение в целом характерно для пи-комплексов переходных металлов с катехолами.

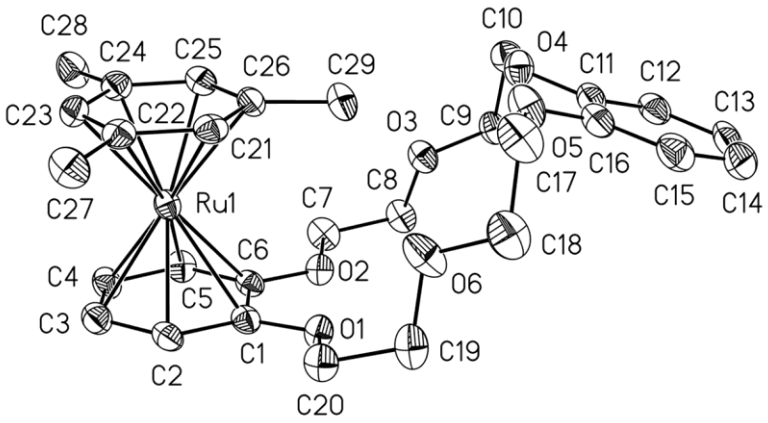


Рисунок 10. Строение моноядерного дикатиона **49** по данным РСА.

Способность комплексов бензокраун-эфиров **46**–**50** связывать катионы Na^+ была оценена с помощью ЯМР-титрования в CD_3NO_2. Измеренные значения констант ассоциации моноядерных дикатионных комплексов **48** (600±100 M^{-1}) и **49** (250±50 M^{-1}) оказались на несколько порядков ниже, чем константы исходных краун-эфиров **46** (2×10^5 M^{-1}) и **47** (5×10^6 M^{-1}). Биядерный тетракатион **59** и вовсе не связывает ион Na^+ (K_a < 1 M^{-1}). Эти результаты убедительно демонстрируют, что пи-координация положительно заряженных металло-органических фрагментов значительно снижает способность бензокраун-эфиров связывать катионы щелочных металлов.

Нам представлялось интересным использовать найденное свойство для создания фотохимически-контролируемых краун-эфиров. С этой целью мы провели реакцию обмена бензола в комплексе кобальта $[Cb^*Co(C_6H_6)]^+$ на бензокраун-эфиры **46** и **47** и получили катионы [Cb*Co(benzo-15-crown-5)]$^+$ (**51**) и [Cb*Co(dibenzo-18-crown-6)]$^+$ (**52**) с выходом 50-70% (Схема 28). Аналогичное взаимодействие двух эквивалентов $[Cb^*Co(C_6H_6)]^+$ с **47** дает биядерный комплекс **53**, преимущественно в виде *транс*-изомера. Важно отметить, что

образование кобальтовых комплексов обратимо: облучение **51** и **52** видимым светом в присутствии бензола регенерирует свободные краун-эфиры **46** и **47**, а также исходное соединение $[Cb^*Co(C_6H_6)]^+$. Строение моно- и биядерного комплексов [**52**]PF_6 и [*транс*-**53**]$(PF_6)_2$ было подтверждено методом РСА (Рисунок 11). Расстояния от атома кобальта до плоскостей лигандов Co···C_4 and Co···C_6 в обоих соединениях близки к аналогичным расстояниям в исходном бензольном комплексе $[Cb^*Co(C_6H_6)]^+$ (1.702 и 1.561 Å).

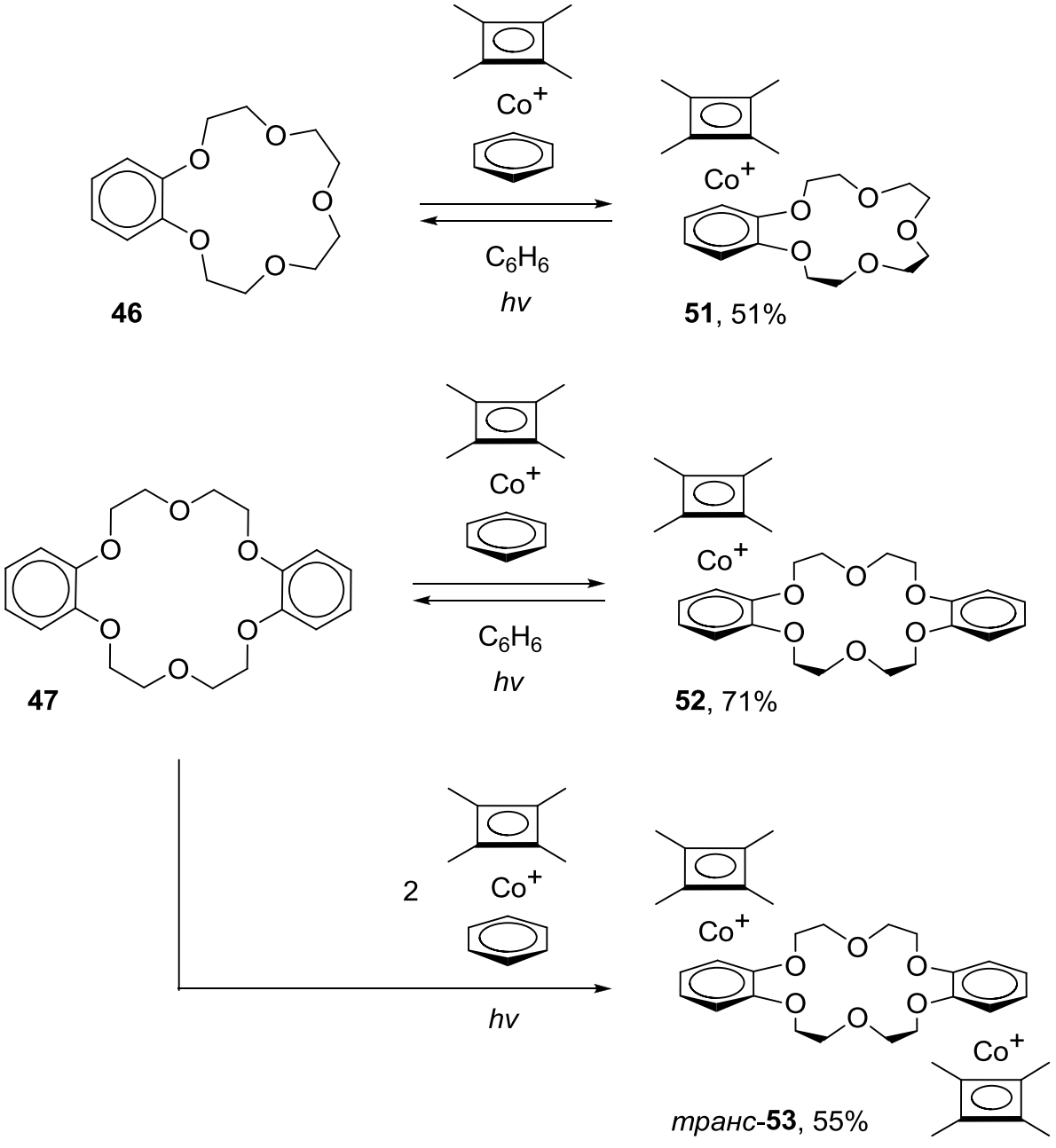


Схема 28

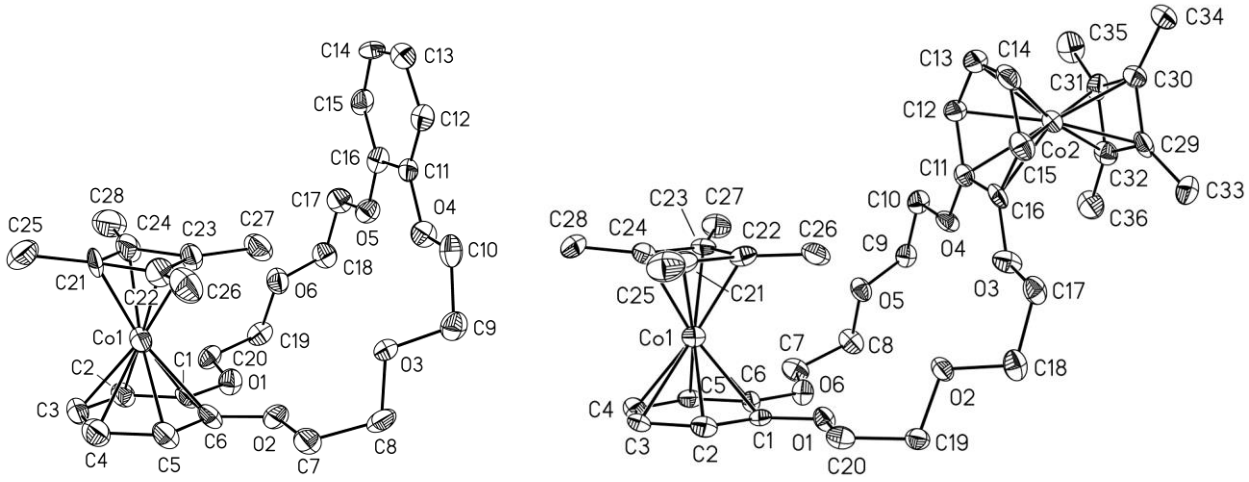


Рисунок 11. Строение кобальтовых комплексов **52** и *транс*-**53** по данным РСА.

Способность кобальтовых комплексов бензокраун-эфиров **51**–**53** связывать катионы натрия была также оценена с помощью ЯМР-титрования. Измеренные значения констант K_a комплексов **51** (2500±500 M^{-1}), **52** (800±200 M^{-1}) и **53** (50±20 M^{-1}) оказались значительно ниже, чем константы связывания бензокраун-эфиров **46** (2×10^5 M^{-1}) и **47** (5×10^6 M^{-1}), по-видимому, из-за взаимного электростатического отталкивания иона Na^+ фрагмента $[Cb^*Co]^+$.

Чтобы получить детальную информацию об этом взаимодействии мы провели квантово-химические расчеты комплексов [**47**-Na]$^+$ и [**52**-Na]$^+$ (методом BP86/TZ2P) с последующим с анализом разложения энергии (EDA). Было обнаружено, что дибензо-18-краун-6 **47** связывается с Na^+ в равной степени за счет электростатических и орбитальных взаимодействий (ΔE_{elstat} = –43.0, ΔE_{orb} = –32.5 ккал/моль). Напротив, кобальтовый комплекс **52** удерживает ион Na^+ исключительно за счет орбитального взаимодействия, поскольку электростатическое взаимодействие сведено к нулю (ΔE_{elstat} = 0.2, ΔE_{orb} = –33.8 ккал/моль).

Нами были также рассчитаны энергия Гиббса для реакций дибензо-18-краун-6 эфира **47** и его кобальтового комплекса **52** с сольватированным катионом $[Na(CH_3NO_2)_6]^+$ (неспецифическая сольватация была учтена моделью COSMO). Согласно расчетам этот процесс термодинамически выгоден для **47** (ΔG = −4.7 ккал/моль, что соответствует K_a = 2700 M^{-1}), но крайне невыгоден для комплекса **52** (ΔG = 8.2 ккал/моль, K_a = $1.2\cdot10^{-6}$ M^{-1}). Таким образом, можно заключить, что количественная оценка константы связывания краун-эфиров с ионом Na^+ при помощи квантово-химических расчетов на данный момент является сложной задачей из-за экспоненциальной зависимости K_a от энергии и большого вклада эффектов сольватации.

Глава 6. Металлакарбораны

6.1 Синтез и перегруппировки рутенакарборанов

Металлакарбораны − это полиэдрические кластеры, построенные из атомов металла, бора и углерода. Их можно также рассматривать как комплексы металлов с карборановыми лигандами. Металлакарбораны вызывают значительный научный интерес благодаря своему необычному пространственному и электронному строению, высокой химической устойчивости, а также уникальной реакционной способности. К настоящему моменту детально исследована химия комплексов металлов с дикарболлид-дианионом $[C_2B_9H_{11}]^{2-}$, тогда как производные с моноанионными карборанами и гетероборанами значительно менее изучены. Классический метод синтеза таких соединений из карбонил-галогенидных комплексов металлов требует использования высоких температур (> 100 °C), что часто приводит к низким выходам продуктов и образованию смесей изомеров.

Нами было показано, что комплексы железа и рутения с анионными *нидо*-карборанами можно селективно получать используя реакцию фотохимического замещения арена. Например, облучение нафталинового комплекса рутения $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$ (**1**) и аниона $[7,8,9\text{-}C_3B_8H_{11}]^-$ (**54**) в CH_2Cl_2 дает 12-вершинный рутенакарборан 1-Cp-1,2,3,5-$RuC_3B_8H_{11}$ (**55**) с выходом 87% (Схема 29). Примечательно, что даже при комнатной температуре образование комплекса сопровождается полиэдрической перегруппировкой, которая разделяет атомы углерода в каркасе. Нагревание **55** при 80 °C приводит к дальнейшей изомеризации с образованием наиболее устойчивого рутенакарборана 1-Cp-1,2,4,10-$RuC_3B_8H_{11}$ (**56**), в котором атомы углерода каркаса находятся на максимальном удалении друг от друга.

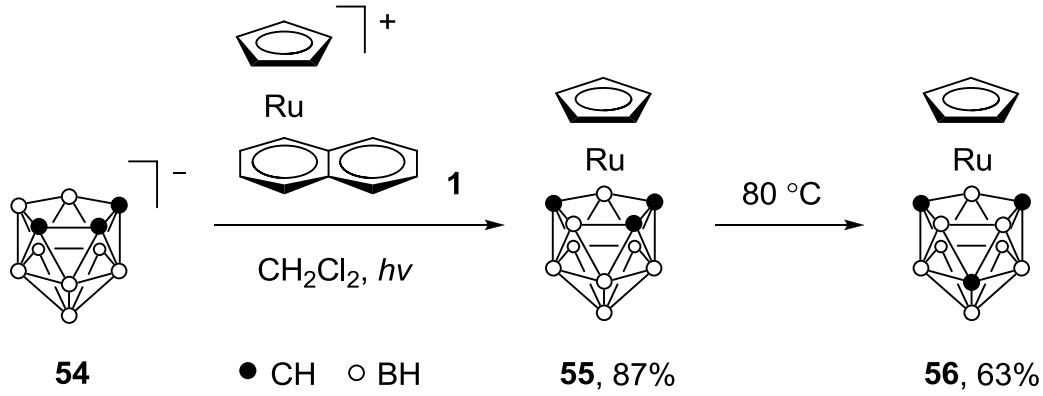


Схема 29

Облучение нафталинового комплекса **1** с анионом **54** в ацетоне сопровождается неожиданным сжатием каркаса и приводит к 11-вершинному рутенакарборану 1-Cp-1,2,3,4-$RuC_3B_7H_{10}$ (**57**) с выходом 32% (Схема 30). Этот же продукт медленно образуется из 12-вершинного рутенакарборана **55** в растворе в ацетоне. Отщепляемая вершина BH превращается в производное борной кислоты, о чем свидетельствуют данные ^{11}B ЯМР реакционной смеси.

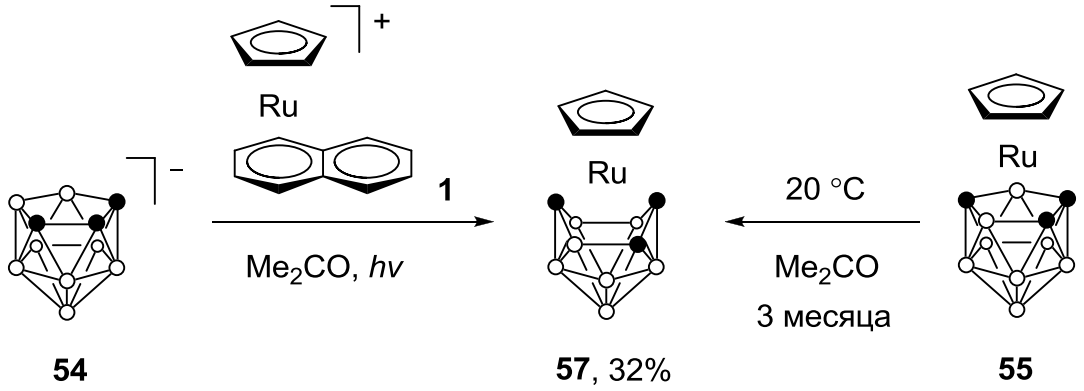


Схема 30

В то же время, облучение пентаметил-замещенного комплекса $[Cp^*Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**2**) с анионом **54** независимо от используемого растворителя (CH_2Cl_2 или ацетон) дает только 12-вершинные рутенакарбораны 1-Cp*-1,2,3,5-$RuC_3B_8H_{11}$ (**58**) и 1-Cp*-1,2,4,10-$RuC_3B_8H_{11}$ (**59**) в соотношении 2:1 (Схема 31). Нагревание смеси позволяет получить чистый изомер **59** с выходом 54%. Вероятно, донорный эффект и пространственное экранирование лиганда Cp* препятствуют атаке нуклеофила и сжатию каркаса с образованием аналога **57**.

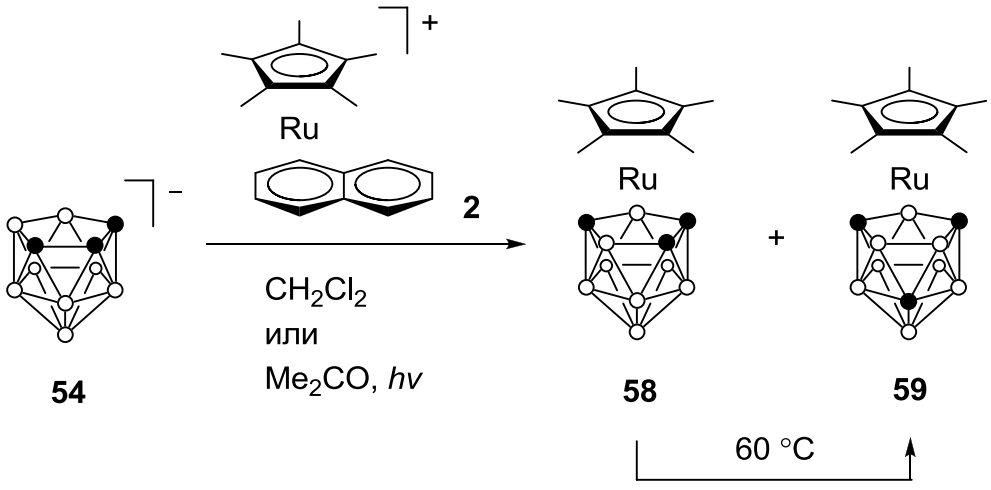
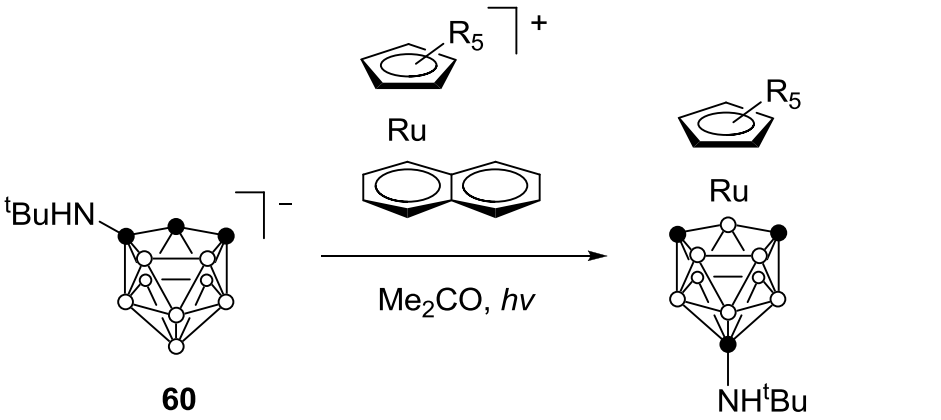


Схема 31

Фотохимическая реакция нафталиновых комплексов **1** и **2** с амино-замещенным трикарболид-анионом [7-^{t}BuNH-7,8,9-$C_3B_8H_{11}$]$^-$ (**60**) с в ацетоне дает 12-вершинные рутенакарбораны 1-(C_5R_5)-12-^{t}BuNH-1,2,4,12-$RuC_3B_8H_{10}$ (**61** и **62**; R = H, Me) с выходом около 50% (Схема 32). Во обоих случаях, координация металла сопровождается низкотемпературной перегруппировкой каркаса, характерной для производных трикарболлида **60**.



R = H (**61**), Me (**62**); 50-55%

Схема 32

Полученные соединения **55**–**62** были охарактеризованы спектрами ЯМР ^{1}H и ^{11}B, а также элементным анализом. Экспериментальные спектры ЯМР ^{11}B хорошо совпадают с рассчитанными при помощи методов DFT (среднее отклонение химических сдвигов 1.6 м.д.), что служит дополнительным подтверждением строения каркасов. Структуры соединений **55** и **57** были установлены методом РСА (Рисунок 12). Расстояния Ru···Cp в комплексах **55** (1.813 Å) и **57** (1.817 Å) близки к наблюдаемому в рутеноцене (1.822 Å).

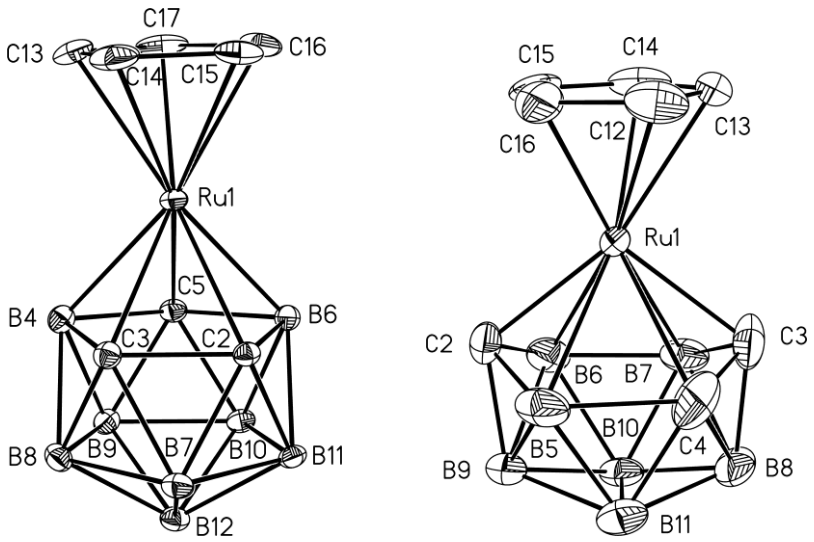


Рисунок 12. Строение рутенакарборанов **55** и **57** по данным РСА.

6.2 Синтез и перегруппировки феррафосфакарборанов

Ранее было показано, что *нидо*-фосфакарборан 7,8,9-$PC_2B_8H_{11}$ реагирует с $CpFe(CO)_2$ в кипящем ксилоле, давая комплексы $CpFePC_2B_9H_{10}$. Однако, из-за жестких условий синтеза, эти соединения были получены с низким выходом в виде трудноразделимой смеси изомеров. Мы обнаружили, что фотохимическое замещение бензольного лиганда в комплексе железа $[CpFe(C_6H_6)]^+$ на фосфадикарболлид-анион $[7,8,9\text{-}PC_2B_8H_{11}]^-$ (**63**) селективно дает один изомер 1-Cp-1,2,3,4-$FePC_2B_9H_{10}$ (**64**) (Схема 33). Пентаметилзамещенный аналог **65** был получен из аниона **63** и ацетонитрильного комплекса $[Cp^*Fe(MeCN)_3]^+$. Строение каркаса **64** было доказано методом РСА.

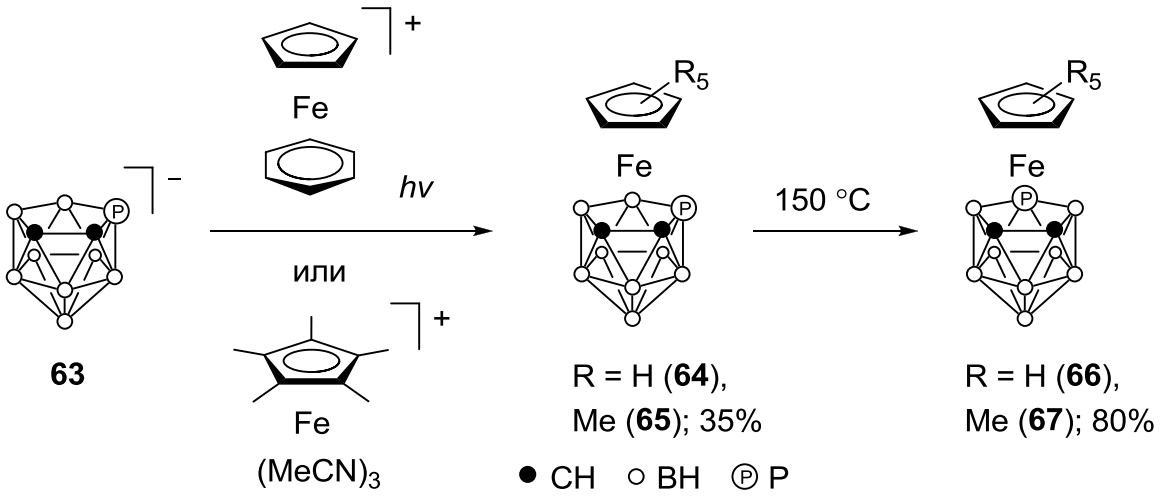


Схема 33

В обоих случаях, вне зависимости от температуры и продолжительности реакции, выход продуктов составляет около 35%, а в смеси остается около 40% непрореагировавшего аниона **63**. Вероятно, часть частиц $[(C_5R_5)Fe]^+$ связывается с неподеленной парой электронов атома фосфора в **63**, что препятствует дальнейшему образованию пи-комплекса. В случае рутения этот процесс становится доминирующим, поэтому реакции аниона **63** с нафталиновыми комплексами $[(C_5R_5)Ru(C_{10}H_8)]^+$ в термических и фотохимических условиях не дают *клозо*-рутенафосфакарборанов.

Благодаря низкой температуре синтеза, образование соединений **64** и **65** происходит без перегруппировки каркаса. Однако при нагревании в кипящем нонане (150 °C) оба комплекса селективно превращаются в 1,2,4,5-изомеры **66** и **67** с выходом около 80%. Движущей силой перегруппировки является кулоновское отталкивание электроотрицательных атомов углерода и фосфора в каркасе. Согласно квантово-химическим расчетам изомер **66** на 12.8 ккал/моль более устойчив чем исходный **64**.

6.3 Синтез и перегруппировки ферратиакарборанов

Так же как и фосфакарборан **63**, тиакарборан [*нидо*-^{t}BuNH-7,9-CSB_9H_9]$^-$ (**68**) не образует устойчивых соединений при реакции с нафталиновыми комплексами рутения $[(C_5R_5)Ru(C_{10}H_8)]^+$. Однако облучение **68** с бензольным комплексом железа $[CpFe(C_6H_6)]^+$ дает ожидаемый продукт 1-Cp-4-^{t}BuNH-1,2,4-$FeSCB_9H_9$ (**69**) с выходом 76% (Схема 34).

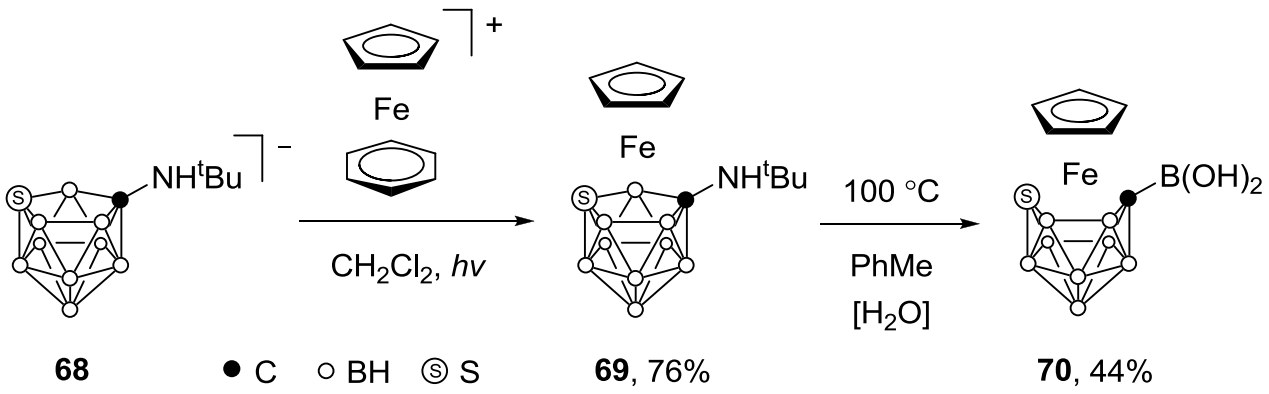


Схема 34

Нагревание **69** в толуоле при 100 °C вместо ожидаемой перегруппировки приводит к необычному сжатию каркаса с образованием 11-вершинного металлатиакарборана *клозо*-1-Cp-3-$B(OH)_2$-1,2,3-$FeSCB_8H_8$ (**70**) с выходом 44%. По-видимому, группа $B(OH)_2$ образуется благодаря кислороду и влаге воздуха при выделении продукта из реакционной смеси. Строение комплексов **69** и **70** было подтверждено методом РСА (Рисунок 13).

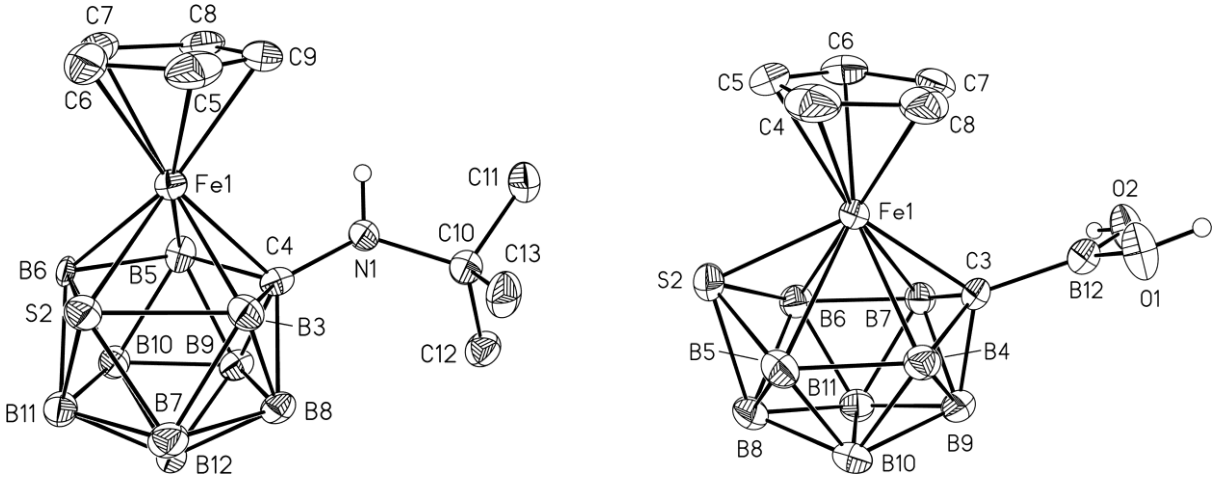


Рисунок 13. Строение ферратиакарборанов **69** и **70** по данным РСА.

Мы предполагаем, что сжатие каркаса **69** происходит в результате нуклеофильного расщепления; роль нуклеофила может играть трет-бутиламин, который образуется при термическом разложении **69**. Возможный механизм превращения был проверен с помощью квантово-химического расчета реакции

модельного соединения 1-Cp-4-MeNH-1,2,4-$FeSCB_9H_9$ (**69'**) с метиламином (Рисунок 14). На первой стадии происходит нуклеофильная атака амина на атом B3, который связан с электроотрицательными атомами углерода и серы. Эта атака облегчается наличием водородной связи между двумя группами MeNH и протекает через переходное состояние с низкой энергией активации 16.7 ккал/моль. Дальнейшее расщепление связи C–N также облегчается переносом протона между амино-группами, но имеет более высокий барьер 25.9 ккал/моль. В результате этого процесса каркасный атом B3 превращается в заместитель BHNHMe. Последующее окисление этой группы в $B(OH)_2$, вероятно, происходит при выделении комплекса **69** из реакционной смеси (что согласуется с данными ЯМР-мониторинга). Небольшой активационный барьер сжатия каркаса и хорошо согласуется с протеканием реакции при 100 °C.

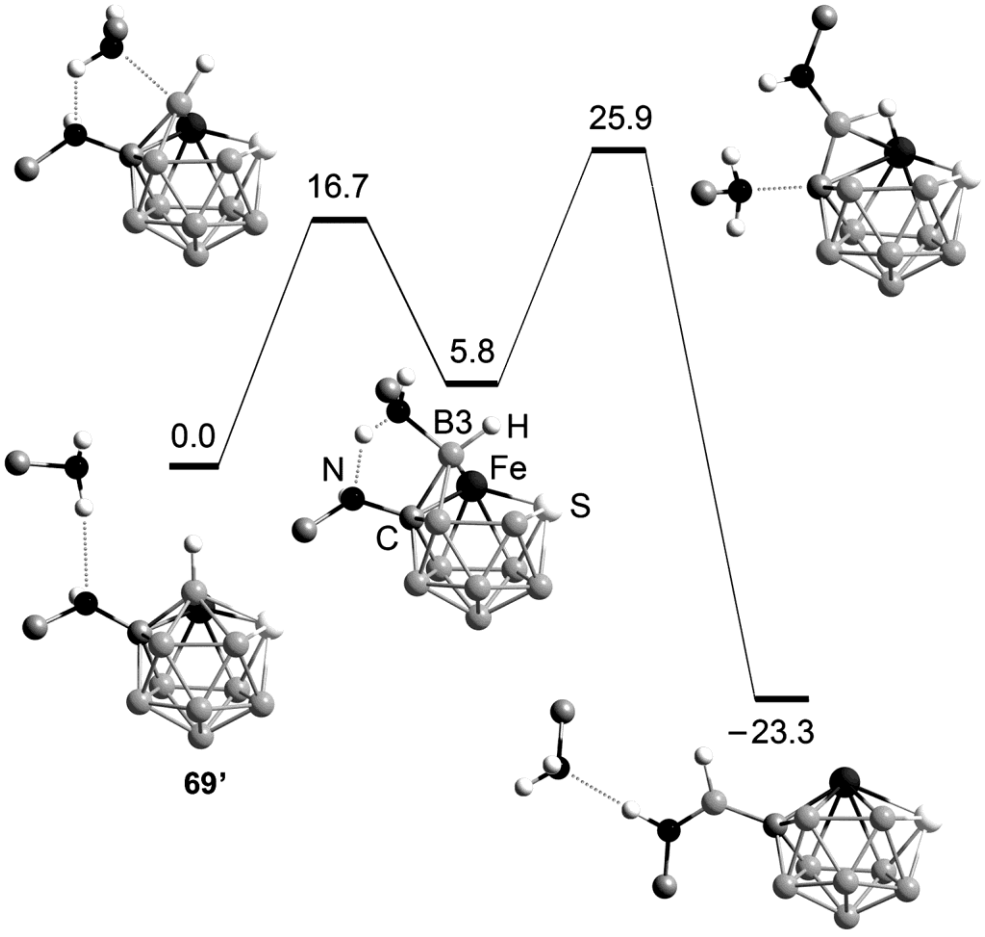


Рисунок 14. Рассчитанный механизм ключевых стадий сжатия каркаса ферратиакарборана **69'** под действием метиламина. Cp лиганд, а также атомы водорода (за исключением NH и B3-H) не показаны для упрощения восприятия. Энергии даны в ккал/моль.

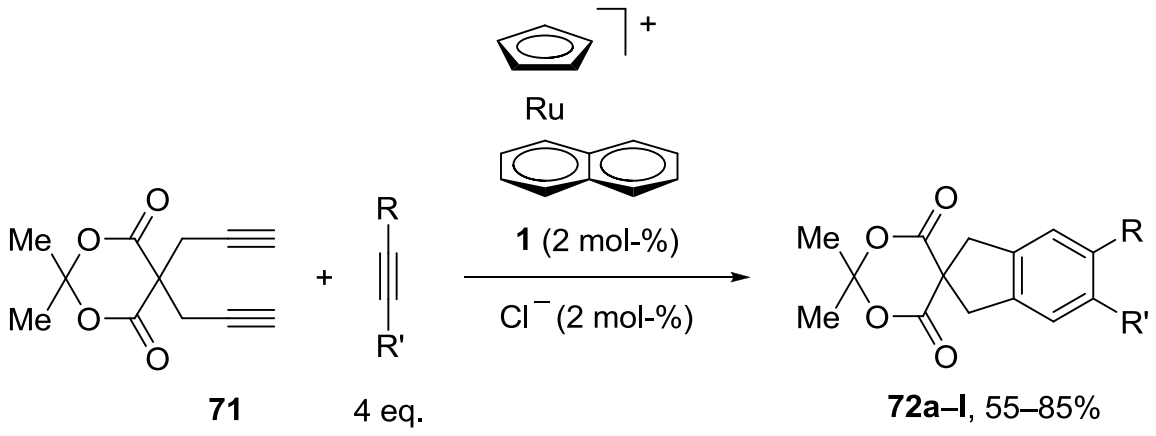
Глава 7. Каталитические реакции комплексов рутения

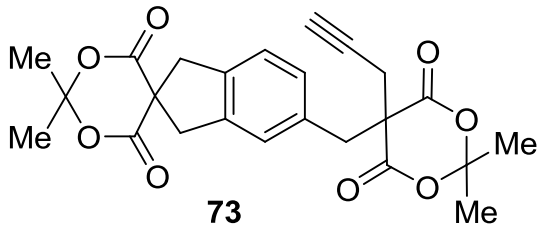
7.1 Циклотримеризация алкинов и нитрилов

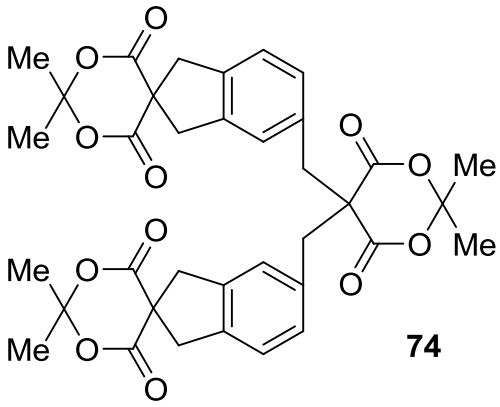
Циклотримеризация алкинов является одним из наиболее эффективных методов синтеза ароматических соединений. Несмотря на то, что эта реакция известна уже более 100 лет для неё не существует универсального катализатора. Классическими катализаторами являются комплексы кобальта типа $CpCoL_2$, однако их использование ограничено из-за низкой устойчивости к кислороду и побочных реакций с функциональными группами в субстрате. Комплексы рутения $(C_5R_5)Ru(cod)Cl$ относятся к наиболее селективным катализаторам циклотримеризации, что позволяет использовать их в синтезе природных соединений. Предполагается, что реальной каталитической частицей в является координационно ненасыщенный хлорид $[(C_5R_5)RuCl]$, образующийся из $(C_5R_5)Ru(cod)Cl$. Ранее нами было показано, что такие частицы $[(C_5R_5)RuCl]$ можно легко генерировать из доступных нафталиновых комплексов $[(C_5R_5)Ru(C_{10}H_8)]^+$ (см. раздел 1.2). Поэтому мы решили исследовать каталитическую активность этих соединений в реакции циклотримеризации алкинов.

Мы обнаружили, что реакция модельного диина **71** с 1-гексином в CH_2Cl_2 в присутствии комплекса $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$ (**1**) (2 мол. %) и Cl^- протекает со 100% конверсией за 1 час (Схема 35). Присутствие аниона Cl^- в реакционной смеси необходимо для генерирования активных частиц [CpRuCl]. Циклотримеризация протекает также в присутствии других галогенид- и псевдогалогенид-анионов, однако скорость реакции уменьшается в ряду $Cl^- > Br^- > I^- > N_3^- > CN^- >> F^-$. Реакция **71** с одним эквивалентом 1-гексина дает индан **72a** лишь с выходом 47%; побочными продуктами являются димер **73** (30%) и тример **74** (16%) исходного диина **71**. Использование четырехкратного избытка 1-гексина и постепенное прибавление раствора диина позволяет подавить образование **73** и **74**, и получить целевой индан **72a** с выходом 85%.

Реакция диина **71** с 1-октином и фенилацетиленом в присутствии комплекса **1** дает инданы **72b**,**c** с выходами 87% и 76% соответственно. Пространственно затрудненный триметилсилилацетилен взаимодействует с **71** медленнее, чем 1-гексин, что приводит к снижению выхода целевого индана **72d** до 54% и увеличению выхода побочных продуктов **73** (27%) и **74** (15%). Аналогично, в случае циклотримеризации **71** с интернальным 3-гексином из-за стерических затруднений индан **72e** образуется с выходом 37%; выход удается повысить до 65% при использовании 10 эквивалентов 3-гексина.







R	R'	выход (%)	R	R'	выход (%)
Bu	H	**72a**, 85 (47)[a]	CH_2OH	H	0
C_6H_{13}	H	**72b**, 87	CH_2NHMe	H	0
Ph	H	**72c**, 76	$CH_2NMeBoc$	H	**72i**, 67
$SiMe_3$	H	**72d**, 54	CH_2OMe	H	**72j**, 63
Et	Et	**72e**, 37 (65)[b]	CH_2OAc	H	**72k**, 69
H	H	**72f**, 56	CH_2Br	H	0
$(CH_2)_4C{\equiv}CH$	H	**72g**, 80	C_6H_{13}	Br	0
$(CH_2)_3OH$	H	**72h**, 75	$(CH_2)_2Br$	H	**72l**, 70

[a] в реакции с 1 экв.1-гексина.[b] в реакции с 10 экв. 3-гексина.

Схема 35

При взаимодействие диина **71** с 1,7-октадиином селективно образуется продукт **72g** (80%) (Схема 36). Сам 1,7-октадиин не вступает в циклотримеризацию с 1-гексином даже в присутствии 10 мол. % катализатора **1**, по-видимому, из-за удаленности тройных связей друг от друга.

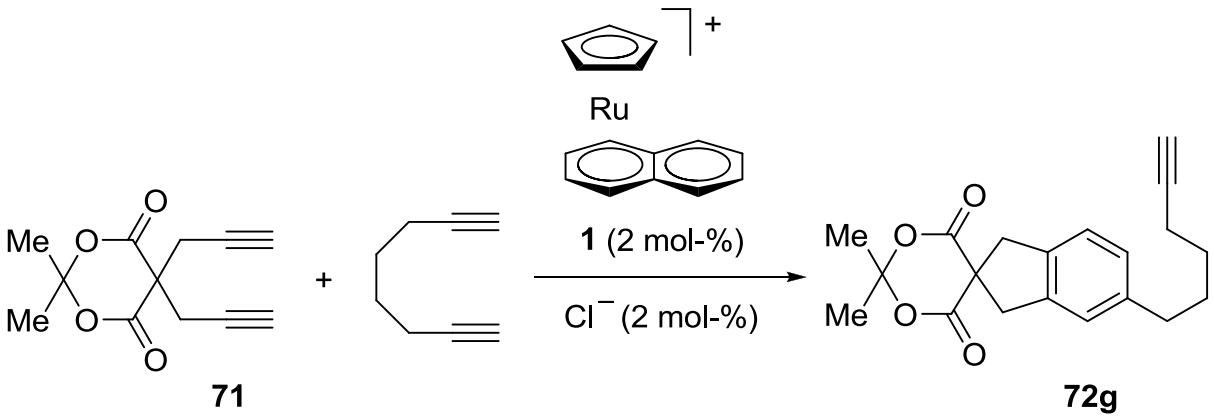


Схема 36

Мы изучили влияние функциональных групп в алкине на процесс циклотримеризации. Было обнаружено, что взаимодействие **71** с алкином, содержащим удаленную спиртовую группу − 1-пентинолом-5 − гладко дает арен **72h** (75%). Напротив, при взаимодействии диина **71** с пропаргиловым спиртом образуются лишь тримеры последнего $C_6H_3(CH_2OH)_3$. Аналогичная тримеризация алкина наблюдается для *N*-метилпропаргиламина, *N*,*N*-диметил-пропаргиламина и метилового эфира ацетилен-карбоновой кислоты. По-видимому, функциональная группа в α-положении к тройной связи координируется с атомом рутения и таким образом меняет направление реакции. В то же время защищенные производные пропаргилового спирта и пропаргиламина в присутствии катализатора **1** гладко реагируют с диином **71**, давая инданы **72i**−**k** с выходом 60−70% (Схема 35). Хотя в этом случае также наблюдается образование продуктов гомотримеризации алкинов $C_6H_3(CH_2OR)_3$, они не мешают протеканию основной реакции.

Аналогичная зависимость от положения функционально группы наблюдается и в случае галоген-замещенных алкинов. Так, удаленный от тройной связи атом брома в 4-бромбутине-1 не препятствует превращению диина **71** в индан **72l** (70%, Схема 35). Однако реакция **71** с пропаргил-бромидом, пропаргилхлоридом или 1-бром-1-октином не приводит к целевым продуктам даже при нагревании в присутствии 5 мол. % катализатора **1**. Неожиданно, дибром-замещенный диин **75** гладко взаимодействует с 1-октином, давая продукт **76** с выходом 75% (Схема 37).

Таким образом, можно заключить, что комплекс **1** эффективно катализирует циклотримеризацию 1,6-диинов с алкинами. Однако он не позволяет проводить реакции с некоторыми функционализированными алкинами, например, с пропаргиловым спиртом.

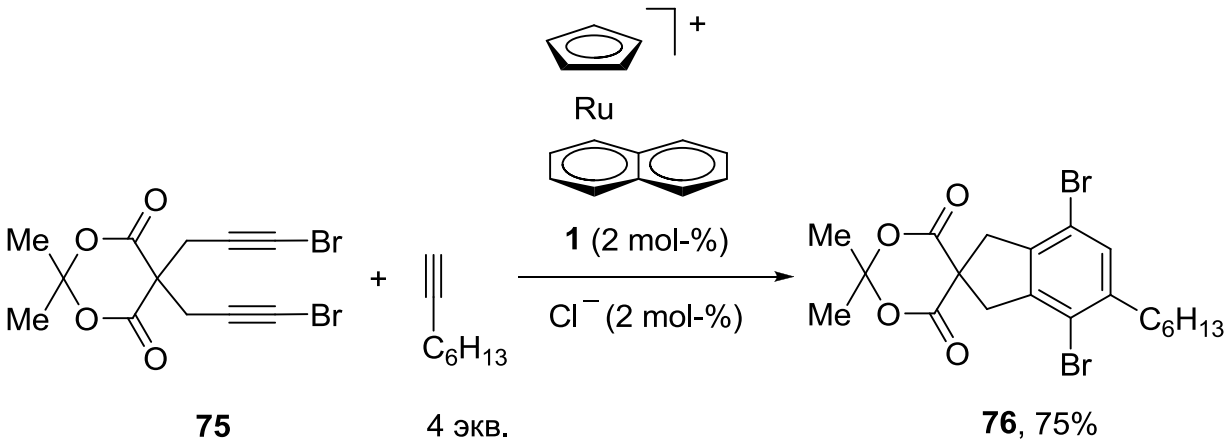


Схема 37

Мы предположили, что введение в циклопентадиенильный лиганд метильных групп экранирующих рутениевый центр позволит увеличить селективность процесса. Действительно, было обнаружено, что комплекс $[Cp^*Ru(C_{10}H_8)]^+$ (**2**) катализирует циклотримеризацию диина **71** с пропаргиловым спиртом, давая индан **72m** с выходом 97% (Схема 38). Вытеснение нафталина в **2** происходит медленнее, чем в незамещенном комплексе **1**, поэтому для генерации активной частицы [Cp*RuCl] требуется небольшой нагрев (50−70 °C).

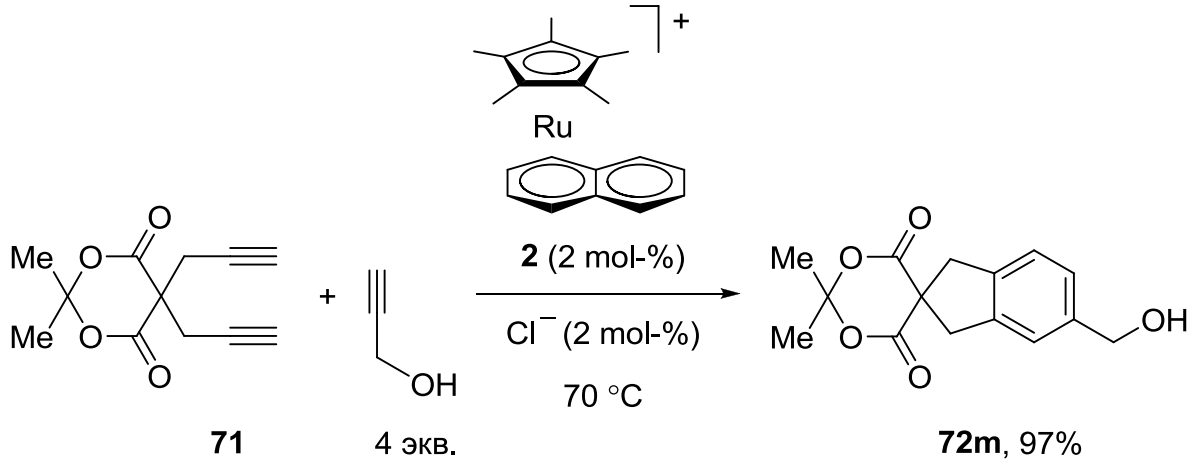


Схема 38

По-видимому, каталитическая активность комплекса **2** и его толерантность к функциональным группам аналогична классическому катализатору Cp*Ru(cod)Cl, так как они образуют одну и ту же активную частицу [Cp*RuCl]. Однако, по сравнению с Cp*Ru(cod)Cl, комплекс **2** - значительно более удобный катализатор, поскольку он устойчив на воздухе и может быть получен в одну стадию из $RuCl_3$.

7.2 Различие в реакциях комплексов с Cp и Cp* лигандами

В ходе исследования каталитической активности соединений рутения мы обнаружили принципиальные отличия в реакционной способности комплексов с лигандами Cp и Cp*. Ранее группой проф. Дизнёва было показано, что комплекс Cp*Ru(cod)Cl катализирует сочетание двух молекул фенилацетилена и уксусной кислоты с образованием 1,4-дифенил-1-ацетокси-1,3-бутадиена (**77**) с выходом 90% (Схема 39). Эта реакция протекает через промежуточное образование рутенацикла Cp*Ru($C_4H_2Ph_2$)Cl (**78b**). Мы обнаружили, что аналогичная реакция в присутствии неметиллированого комплекса CpRu(cod)Cl дает целевой диен **77** с выходом лишь 11%, а основным продуктом является необычный биядерный комплекс рутения CpRu(μ-σ,η^3:η^3,σ-$C_6H_3Ph_3$)RuCp (**79**, 58%) с мостиковым лигандом $C_6H_3Ph_3$.

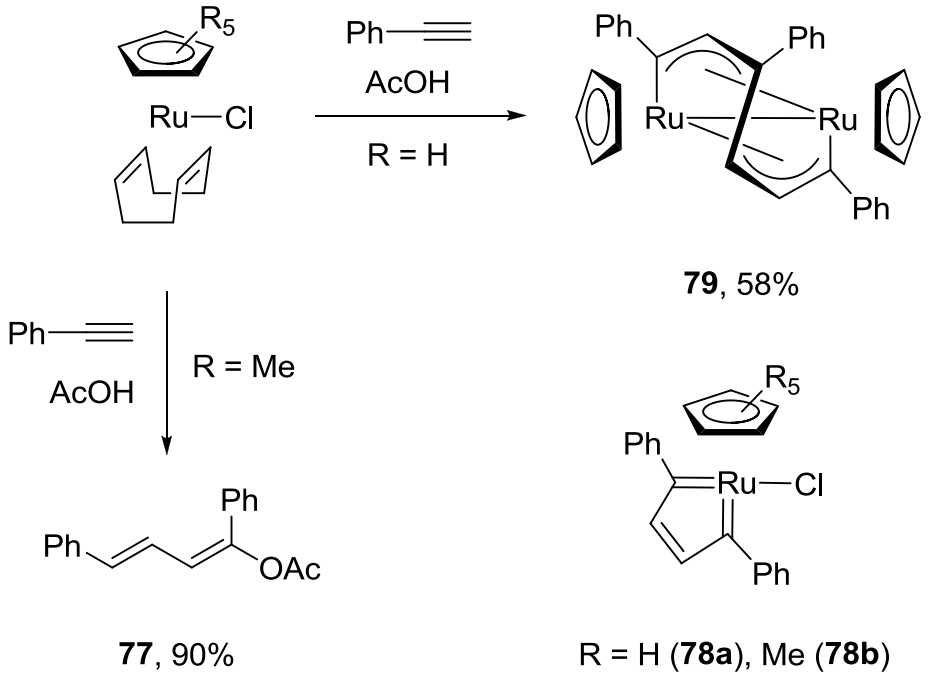


Схема 39

Несмотря на то, что механизм данной реакции не полностью ясен, можно предположить, что сначала из CpRu(cod)Cl образуется рутенацикл CpRu($C_4H_2Ph_2$)Cl (**78a**). Из-за слабой электродонорности незамещенного циклопентадиенильного лиганда интермедиат **78a** труднее протонируется, чем его аналог **78b**, и поэтому не образует целевого диена **77**. С другой сторон, интермедиат **78a** пространственно менее затруднен по сравнению с **78b**, что облегчает его реакцию со вторым фрагментом [CpRu] и третьей молекулой фенилацетилена, которая приводит к образованию соединения **79**.

Взаимодействие ацетонитрильного комплекса $[CpRu(MeCN)_3]^+$ с фенилацетиленом и AcOH в ТГФ также дает комплекс **79**. Однако аналогичная реакция в ацетонитриле неожиданно приводит к дигидроиндену **80** в результате отщепления Cp лиганда (Схема 40). Замещенный лиганд Cp* не отщепляется в этих условиях: реакция фенилацетилена с AcOH в присутствии $[Cp^*Ru(MeCN)_3]^+$ в ацетонитриле дает ожидаемый диен **77**. Строение соединений **79** и **80** было однозначно установлено методом РСА.

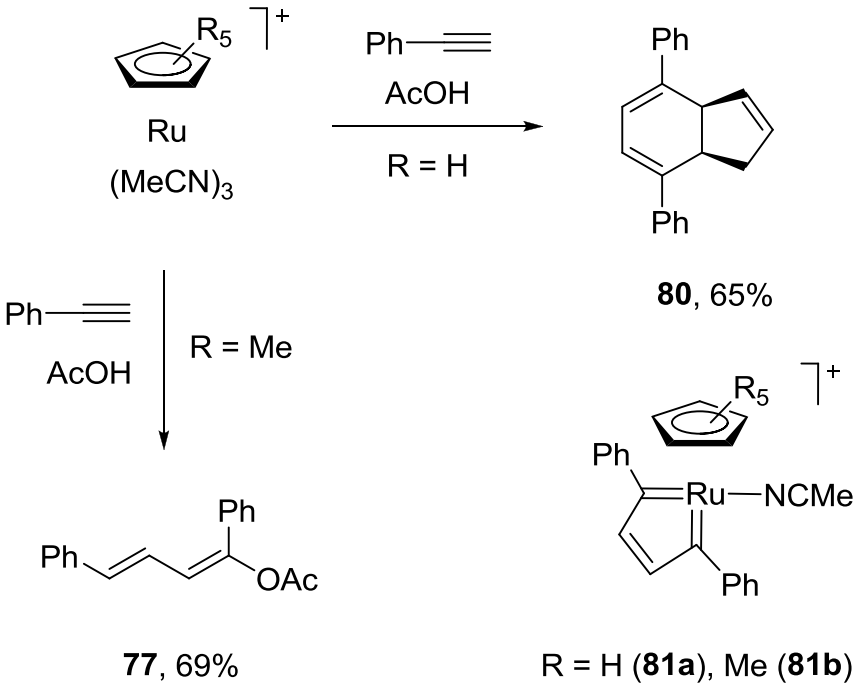


Схема 40

Расположение фенильных групп в **80** позволяет предположить, что это соединение образуется из металлацикла **81a**. Мы предложили механизм этого процесса на основании квантово-химических расчетов (Рисунок 17). Присоединение ацетонитрильного лиганда к **81a** имеет относительно высокий барьер активации 14.7 ккал/моль (**TS1**) из-за отрицательного вклада энтропии. Дополнительный лиганд MeCN добавляет два электрона рутениевому центру и превращает двойные связи Ru=C в **81a** в менее прочные одинарные связи Ru−C в интермедиате **IM1**. Это упрощает миграцию одного из атомов углерода металлацикла к циклопентадиенильному кольцу через переходное состояние **TS2** с образованием интермедиата **IM2**. Повторение этого процесса приводит к дегидроинденильному комплексу **82**. По-видимому, дальнейшее протонирование **82** уксусной кислотой дает дигидроинден **80**.

Таким образом, комплексы рутения с Cp и Cp* лигандами проявляют значительно различающуюся реакционную способность. В то время как

пентаметилзамещенные соединения Cp*Ru(cod)Cl и $[Cp^*Ru(MeCN)_3]^+$ катализируют сочетание фенилацетилена с присоединением уксусной кислоты, их незамещенные аналоги CpRu(cod)Cl и $[CpRu(MeCN)_3]^+$, вступают в стехиометрические превращения, прерывающие каталитический цикл.

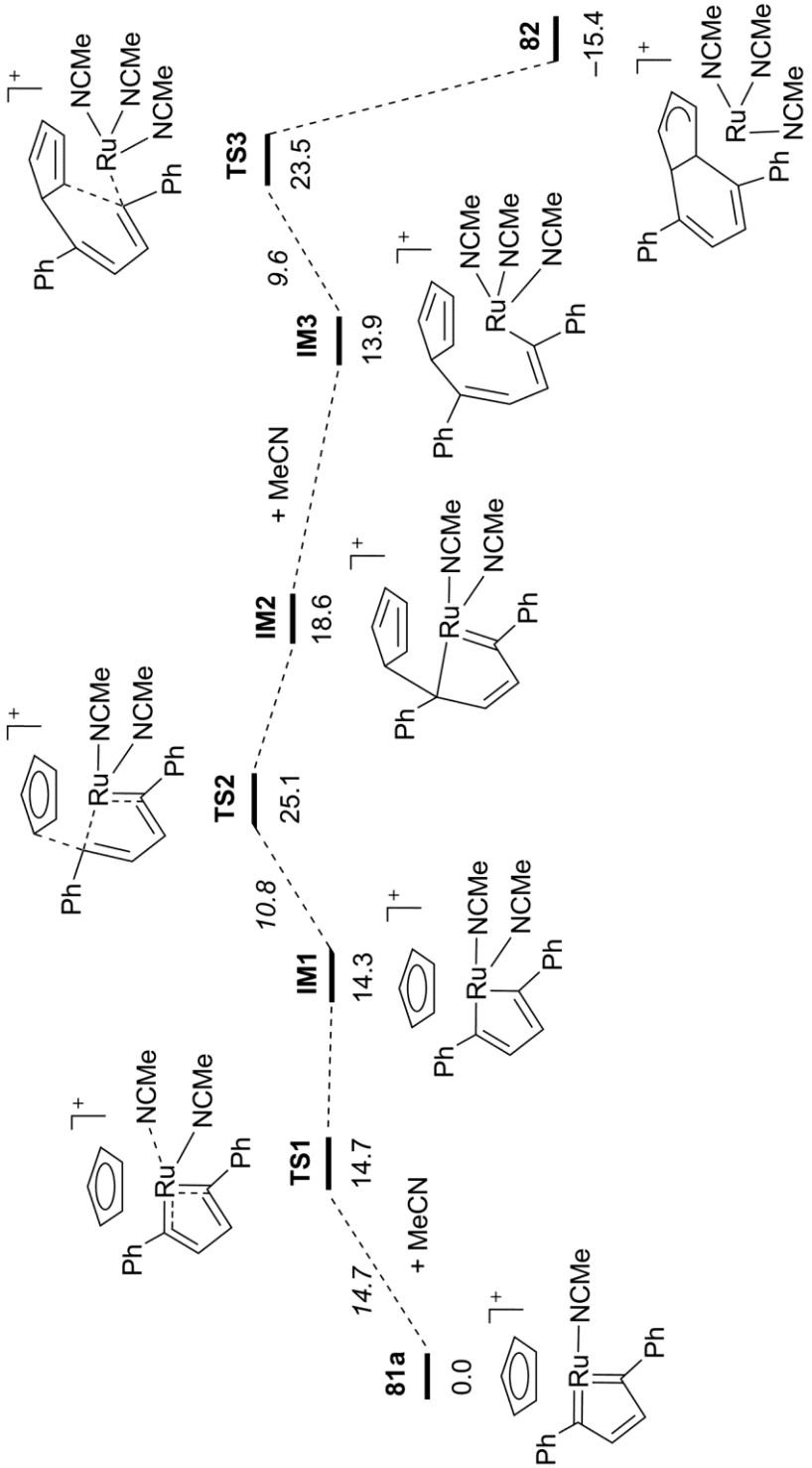


Рисунок 15. Механизм отщепления циклопентадиенильного лиганда от $[CpRu(MeCN)_3]^+$. Значения энергий Гиббса при 298 К приведены в ккал/моль относительно исходных реагентов. Энергии активации даны курсивом.

Выводы

1. Разработаны новые эффективные методы направленного синтеза комплексов рутения, основанные на реакциях замещения ароматического лиганда. С использованием этих методов получен широкий круг сэндвичевых и полусэндвичевых соединений для биохимических и каталитических исследований.

2. Разработан общий подход к синтезу циклопентадиенильных комплексов рутения через замещение нафталина в легкодоступных соединениях $[(C_5R_5)Ru(C_{10}H_8)]^+$.

3. На основе квантово-химических расчетов и экспериментальных данных предложен механизм реакции замещения арена в комплексах рутения и определены факторы влияющие на скорость этого процесса. Показано, что атака первого лиганда является лимитирующей стадией реакции.

4. Предложен новый метод получения диенильных комплексов рутения из легкодоступного хлорида $[(C_{10}H_{16})RuCl_2]_2$. На основе теоретических и экспериментальных данных установлена меньшая прочность связи рутений–арен в циклогексадиенильных комплексах по сравнению с циклопентадиенильными аналогами.

5. Разработан новый подход для селективного введения металлоорганической метки $[(C_5H_5)Ru]^+$ в ароматические аминокислоты и пептиды в присутствии других биомолекул. Показано, что такая метка может быть использована для анализа распределения пептидов в живых организмах.

6. Установлено, что фотохимические реакции замещения арена позволяют селективно получать 12-вершинные металлагетероборaны, а последующие термические реакции таких соединений приводят к изомеризации или сжатию каркаса.

7. Показано, что нафталиновые комплексы рутения $[(C_5R_5)Ru(C_{10}H_8)]^+$ являются удобными и эффективными катализаторами тримеризации алкинов. Продемонстрировано и объяснено принципиально различное поведение в каталитических процессах комплексов с незамещенным и пентаметил-замещенным циклопентадиенильным лигандом.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. A. R. Kudinov, R. H. Herber, P. Zanello, D. S. Perekalin, I. V. Glukhov, I. Nowik, M. Corsini, S. Fedi, F. Laschi. Synthesis, structure, electrochemistry, and Mössbauer effect studies of the ferraphosphadicarbollides $[(C_5R_5)Fe(PC_2B_8H_{10})]$ (R = H, Me). *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4190–4196.
2. D. S. Perekalin, I. V. Glukhov, J. Holub, I. Císařova, B. Štíbr, A. R. Kudinov. Iron and cobalt complexes with thiacarborane ligands. *Organometallics*, **2008**, *27*, 5273–5278.
3. D. S. Perekalin, M. V. Babak, V. V. Novikov, P. V. Petrovskii, K. A. Lyssenko, M. Corsini, P. Zanello, A. R. Kudinov. A new approach to the photochemically controlled crown ethers: (Tetramethylcyclobutadiene)cobalt complexes with benzo-15-crown-5 and dibenzo-18-crown-6. *Organometallics* **2008**, *27*, 3654–3658.
4. Э. Э. Карслян, А. И. Коновалов, Д. С. Перекалин, П. В. Петровский, А. Р. Кудинов. Новый метод синтеза замещенных рутеноценов. *Изв. АН, Сер. Хим.* **2008**, 1997–1998.
5. Э. Э. Карслян, Д. С. Перекалин, П. В. Петровский, К. А. Лысенко, А. Р. Кудинов. Термический обмен арена в нафталиновом комплексе $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$. *Изв. АН, Сер. Хим.* **2008**, 2158–2160.
6. A. O. Borissova, M. Yu. Antipin, D. S. Perekalin, K. A. Lyssenko. Crucial role of Ru···H interactions in the crystal packing of ruthenocene and its derivatives. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 827–832.
7. Э. Э. Карслян, Д. С. Перекалин, П. В. Петровский, А. О. Борисова, А. Р. Кудинов. Фотохимический обмен арена в нафталиновом комплексе $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$. *Изв. АН, Сер. Хим.* **2009**, 572–574.
8. D. S. Perekalin, E. E. Karslyan, P. V. Petrovskii, Y. V. Nelyubina, K. A. Lyssenko, A. S. Kononikhin, E. N. Nikolaev, A. R. Kudinov. Simple synthesis of ruthenium π-complexes of aromatic amino acids and small peptides. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8466–8470.
9. D. S. Perekalin, E. A. Trifonova, I. V. Glukhov, J. Holub, A. R. Kudinov. Cyclopentadienyl ruthenium complexes with tricarbollide ligands. *Czech. Coll. Chem. Commun.* **2010**, *75*, 1139–1148.
10. D. S. Perekalin, M. V. Babak, V. V. Novikov, K. A. Lyssenko, M. Corsini, P. Zanello, A. R. Kudinov. (Mesitylene)ruthenium π-complexes with benzo-15-crown-5 and dibenzo-18-crown-6. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1200–1204.

11. D. S. Perekalin, E. E. Karslyan, A. O. Borissova, A. R. Kudinov. Convenient synthesis of the ruthenium complexes CpRu(diene)X (X = Cl, Br, I) by naphthalene substitution in $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 82–83.
12. A. I. Konovalov, E. E. Karslyan, D. S. Perekalin, Y. V. Nelyubina, P. V. Petrovskii, A. R. Kudinov. Arene exchange in the anthracene ruthenium complex $[(C_5Me_4CH_2OMe)Ru(C_{14}H_{10})]^+$. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 163–164.
13. Д. С. Перекалин, Е. А. Трифонова, П. В. Петровский, А. Р. Кудинов. Циклотримеризация алкинов, катализируемая нафталиновым комплексом рутения $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$. *Изв. АН, Сер. Хим.* **2011**, 2073–2076.
14. D. S. Perekalin, E. E. Karslyan, P. V. Petrovskii, A. O. Borissova, K. A. Lyssenko, A. R. Kudinov. Arene exchange in the ruthenium-naphthalene complex $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 1485–1492.
15. D. S. Perekalin, V. V. Novikov, Y. V. Nelyubina, A. R. Kudinov. (Tetramethylcyclobutadiene)cobalt complexes of protected aromatic amino acids. *Mendeleev Commun.* **2012**, *22*, 134–135.
16. D. S. Perekalin, M. V. Babak, E. E. Karslyan, Y. V. Nelyubina, A. R. Kudinov. Synthesis of iron complexes $[(Indenyl)FeL_3]^+$ from the readily available $[(Indenyl)Fe(Indene)]^+$. *Inorg. Chim. Acta* **2012**, *392*, 73–76.
17. D. S. Perekalin, E. E. Karslyan, E. A. Trifonova, A. I. Konovalov, N. L. Loskutova, Y. V. Nelyubina, A. R. Kudinov. Synthesis of ruthenium half-sandwich complexes by naphthalene replacement in $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 481–493.
18. D. S. Perekalin, E. A. Trifonova, V. V. Novikov, Y. V. Nelyubina, A. R. Kudinov. Reactions of the cyclopentadienyl ruthenium complexes $(C_5R_5)Ru(cod)Cl$ and $[(C_5R_5)Ru(MeCN)_3]^+$ (R = H, Me) with phenylacetylene and acetic acid: unexpected difference in reactivity of CpRu and Cp*Ru complexes. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *737*, 21–25.
19. E. A. Trifonova, N. L. Loskutova, D. S. Perekalin, Y. V. Nelyubina, A. R. Kudinov. Synthesis and reactivity of the cyclohexadienyl ruthenium complex $[(C_6H_7)Ru(MeCN)_3]^+$ with labile acetonitrile ligands. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 133–134.
20. D. S. Perekalin, A. P. Molotkov, Y. V. Nelyubina, N. Y. Anisimova, A. R. Kudinov. Synthesis of amino acid esters of the ruthenium naphthalene complex $[(C_5Me_4CH_2OH)Ru(C_{10}H_8)]^+$. *Inorg. Chim. Acta* **2014**, *409*, 390–393.

21. D. S. Perekalin, E. A. Trifonova, Y. V. Nelyubina, A. R. Kudinov. Synthesis of cyclohexadienyl ruthenium arene complexes by replacement of acetonitrile ligands in $[(C_6H_7)Ru(MeCN)_3]^+$. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *754*, 1–4.
22. A. A. Suleymanov, D. S. Perekalin, Y. V. Nelyubina, A. R. Kudinov. Ruthenium naphthalene complexes with carboxy-substituted cyclopentadienyl ligand. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 214–215.
23. D. S. Perekalin, A. R. Kudinov. Cyclopentadienyl ruthenium complexes with naphthalene and other polycyclic aromatic ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *276*, 153–173.
24. E. A. Trifonova, D. S. Perekalin, N. L. Loskutova, Y. V. Nelyubina, A. R. Kudinov. Synthesis of the cyclohexadienyl ruthenium arene complexes $[(C_6H_3Me_4)Ru(arene)]^+$ from the dimethyloctadienyl ruthenium chloride $[(C_{10}H_{16})RuCl_2]_2$. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *770*, 1–5.
25. D. S. Perekalin, N. V. Shvydkiy, Y. V. Nelyubina, A. R. Kudinov. Synthesis of the half-sandwich ruthenium complexes $[Cp^*RuL_3]^+$ via naphthalene replacement in $[Cp^*Ru(C_{10}H_8)]^+$. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 29–31.
26. E. A. Trifonova, D. S. Perekalin, N. L. Loskutova, Y. V. Nelyubina, A. R. Kudinov. Synthesis of cyclohexadienyl ruthenium complexes by replacement of the naphthalene ligand in $[(C_6H_3Me_4)Ru(C_{10}H_8)]^+$. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *785*, 106–111.
27. D. S. Perekalin, V. V. Novikov, A. A. Pavlov, I. A. Ivanov, N. Yu. Anisimova, A. N. Kopylov, D. S. Volkov, I. F. Seregina, M. A. Bolshov, A. R. Kudinov. Selective ruthenium labeling of the tryptophan residue in the bee venom peptide melittin. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4923–4925.
28. D. S. Perekalin, E. E. Karslyan, A. I. Konovalov, E. A. Trifonova, A. R. Kudinov. Application of the ruthenium naphthalene complex $[CpRu(C_{10}H_8)]^+$ in synthesis and catalysis. *International conference on organometallic chemistry Eucomc XIX (Toulouse, France),* **2011**, OC08.
29. D. S. Perekalin, V.V. Novikov, A. R. Kudinov. Selective ruthenium labeling of the tryptophan residue of the bee venom peptide melittin. *International symposium on bioorganometallic chemistry ISBOMC 7 (Vienna, Austria*) **2014**, O05.
30. D. S. Perekalin, A. R. Kudinov. Cyclopentadienyl ruthenium label for aromatic amino acids and peptides. *International conference on organometallic chemistry Eucomc XXI (Bratislava, Slovakia),* **2015**, OP43.