

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
им. А. Н. ЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ДОКЛАД ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**ФЕРРОЦЕН КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.8. – Химия элементоорганических соединений

Автор:

Каверин Михаил Владимирович

Научный руководитель:

д.х.н., проф. Снегур Любовь Владимировна

Москва – 2023

Оглавление

1 Введение	3
2 Основные результаты.....	4
2.1 Экстракция бетулина и синтез его производных	4
2.2 Синтез базовых ферроценовых соединений.....	8
2.3 Синтез гибридных соединений бетулинового остова по положениям С-28 и С-3.10	
2.4 Исследования ЦВА, КД, DFT.....	13
3 Выводы.....	17
4 Список публикаций.....	18
5 Список литературы.....	19

1 Введение

Ферроцен – это самая известная металлоорганическая молекула. С первых лет после открытия (1951 г.), ферроцен и соединения на его основе исследуются не только как представители нового типа соединений, но и для применения в медицинской практике. Широко известен российский препарат Ферроцерон для лечения железодефицитных патологий. Устойчивая сэндвичевая структура, высокая липофильность, которая позволяет ферроцену легко проникать через клеточные и ядерные мембраны, низкая токсичность, а также возможность преодолевать гематоэнцефалический барьер, все эти уникальные свойства, вместе с легкостью химических модификаций ферроценовой системы и доступностью сырья представляют огромный интерес для исследований, ферроцен-модифицированных биомолекул. Поскольку липофильный и редокс-активный фрагмент ферроцена привносит в биомолекулу ряд уникальных физико-химических, хироптических, а также биологических свойств, в настоящее время его широко применяют как универсальный модификатор биологически активных соединений и лекарственных препаратов.

Природный бетулин (от лат. *Betula* – берёза) и его производные обладают неисчерпаемым спектром биологического действия. Наиболее ярко выраженными и изучаемыми направлениями являются противовирусная, в том числе против COVID-19, и противоопухолевая активности. Эти свойства, наряду с доступностью исходного сырья (до 40% в коре берёзы) и отсутствием токсичности, делают соединения бетулина перспективной основой для разработки новых лекарственных препаратов на основе природных соединений.

Целью настоящей работы является создание тандема (от англ. *Tandem* – расположение один за другим) бетулинового остова с фрагментом ферроцена, то есть разработка подходов к синтезу и синтез новых ферроценсодержащих соединений на основе природного бетулина, с тем, чтобы объединив их полезные свойства, создать основу (базу) для разработки фармакологически активных препаратов нового поколения.

2 Основные результаты

2.1 Экстракция бетулина и синтез его производных

Природные соединения привлекают в настоящее время пристальное внимание исследователей как эффективные терапевтические средства для лечения многих заболеваний, а также как объекты для различных модификаций. Тритерпены и их функционализированные формы, тритерпеноиды, представляют собой одно из самых больших семейств природных соединений, терапевтическое действие которых было исследовано и продолжает активно изучаться [1]. Наиболее часто встречающимися структурами тритерпенов являются пентациклические, среди которых следует отметить пентациклические тритерпены ряда лупана, и пентациклические тритерпены ряда бетулина. В природе тритерпеноиды распространены либо в свободной форме, в виде тритерпеновых гликозидов (многие из них называются сапонинами), либо в виде фитостеролов, либо в виде их предшественников [2]. Тритерпены долгое время считались биологически мало активными. Многочисленные исследования последних лет выявили множество их полезных свойств, таких как противораковые, противовоспалительные, антиоксидантные, противовирусные, гепатопротекторные или цитотоксические [3].

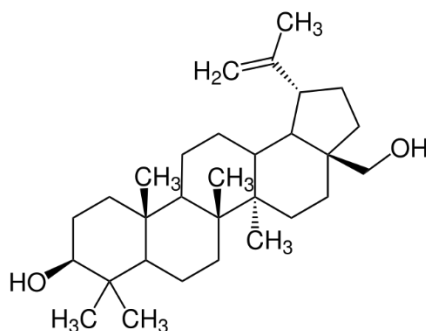


Рис. 1. Бетулин

Бетулин представляет собой природный пентациклический тритерпеноид, принадлежащий к группе лупана и имеющий систематическое название 3 β ,28-дигидрокси-20(29)-лупен или луп-20(29)-ен-3 β ,28-диол (Рис. 1). Бетулин (бетулинол, березовая камфора, лупендиол) — кристаллическое органическое вещество, открытое в 1778 году Товием Ловицем, который методом сублимации выделил из бересты белое соединение и впервые описал его химические свойства. Позднее, в 1831 г., химик Д. Мейсон дал ему название бетулин (от латинского слова «*betula*»), который содержится также в березовом дегте и представляет собой белое смолистое вещество, заполняющее полости клеток пробковой ткани на стволах березы и придающее ей белый цвет [1]. В основе строения тритерпеноидов лупанового ряда лежит сложная полициклическая система со стерановым

ядром, состоящая из четырех конденсированных циклогексановых колец и одного насыщенного цикlopентанового кольца. В соответствии с принятой нумерацией атомов углеродного скелета и возрастающим числом атомов углерода кольца имеют обозначения: А, В, С, Д и Е (Рис. 1). Характерным признаком принадлежности бетулина к этой группе является наличие пятичленного кольца Е и α -изопрпенильной группы у атома углерода С-19.

Для проведения модификации был использован бетулин (1), а на его основе ~~уже были~~ получены следующие производные: бетулоновая кислота (2), 3-аминобетулиновая кислота (3), бетулоновый альдегид (4) и бетулиновая кислота (5).

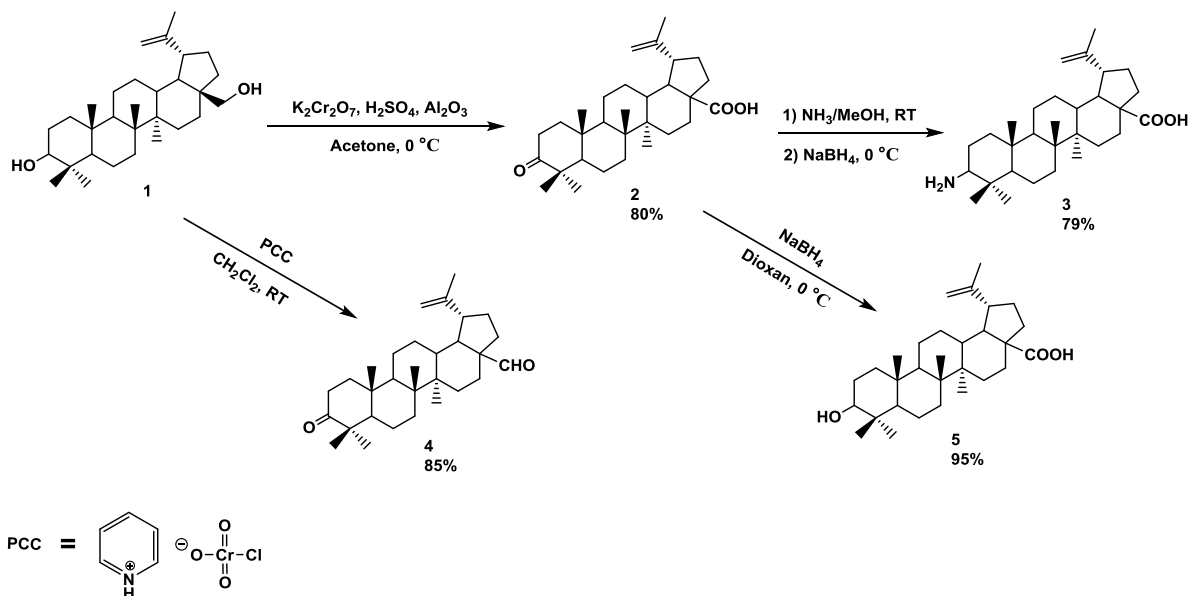


Рис. 2. Синтез ключевых тритерпеноидов

Береста является лучшим сырьем для выделения и производства бетулина не только по содержанию (до 30%), но и из-за большого количества коры, образуемой отходами, особенно целлюлозно-бумажной промышленности. В настоящее время бересту в основном сжигают для получения тепла и электроэнергии, а не используют более эффективно в качестве источника тритерпенов. В России одним из крупнейших производителей бетулина является сибирская компания «Бетулика». Завод по производству бетулина планируется построить в Тюмени. К 2026 году предприятие должно выйти на полную мощность с выпуском 12 тонн бетулина в год.

Хорошо известно, что тритерпены можно с хорошими выходами (до 40%) экстрагировать из коры березы различными органическими растворителями [4]. В последние десятилетия появилось много работ по методам экстракции и очистки

бетулина. Большинство известных методов выделения [5] бетулина основаны на методах экстракции из бересты различными растворителями. В то же время полученный экстракт содержит помимо бетулина значительный спектр других соединений и требует дополнительной очистки [6]. Существует множество исследований, посвященных различным методам экстракции бетулина из бересты, включая жидкостную экстракцию под давлением, сверхкритическую жидкостную экстракцию, микроволновую экстракцию, и классическое кипячение с обратным холодильником или выщелачивание. Простая экстракция органическими растворителями является наиболее простым способом получения значительных количеств бетулина.

Все описанные в литературе методики выделения бетулина из березовой коры можно разделить на два различных подхода к экстракции. Первый, самый распространенный метод, основан на экстракции бетулина нейтральными растворителями, обычно это водно-спиртовые растворы (этанол-вода, изопропанол-вода). Второй метод заключается в добавлении водного раствора щелочи к системе изопропанол-вода. Экстракцию можно проводить как в приборе “Экстрактор Сокслета”, так и в круглодонной колбе с обратным холодильником. Основная идея этих подходов – это экстракция бетулина из коры, и затем многократная перекристаллизация из высококипящих растворителей. Полученный таким способом бетулин содержит большое количество примесей, это видно по температуре плавления и данным ЯМР. Ни одна из описанных известных методик не позволяет получить бетулин приемлемой чистоты без дополнительной очистки. Нами были проанализированы различные статьи и патенты по экстракции бетулина и предложена схема получения бетулина в лабораторных условиях без использования токсичных растворителей (Рис. 3).

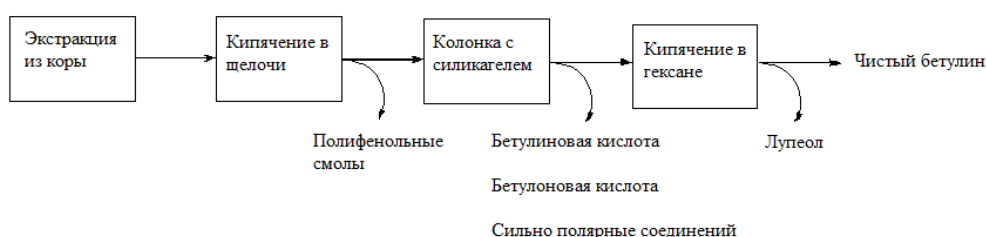


Рис. 3. Схема очистки бетулина

Суть подхода заключается в экстракции бетулина (1) изопропанолом из березовой коры, без добавления воды, тогда бетулин экстрагируется с большим выходом. Далее бетулин кипятится в 20%-ном водно-щелочном растворе для удаления примесей бетулиновой и бетулоновой кислот в виде их растворимых натриевых солей. При этом сам

бетулин не взаимодействует со щелочами. Далее хроматографией на силикагеле были удалены смолообразные слабоокрашенные примеси. На последнем этапе экстракцией в кипящем гексане были удалены примеси лупеола и других растворимых в гексане соединений. Такая очистка дала химически чистый бетулин, а все использованные нетоксичные растворители были регенерированы. Предложенный нами подход удобен для масштабирования и реализации в лабораторных условиях.

В дальнейшем из бетулина синтезирована бетулоновая кислота (**2**) по модифицированной нами известной методике (Рис. 2), окислением бетулина смесью дихромат калия/серная кислота в присутствии оксида алюминия. Использование Al_2O_3 в качестве подложки позволило селективно окислить бетулин **1** до бетулоновой кислоты **2**. Тритерпеновый скелет устойчив к кислой среде даже в присутствии дихромата калия, что позволяет достаточно просто окислить гидроксильные группы бетулина. Процесс окисления проведен при 0 °С при медленном добавлении окислительной смеси и при увеличении времени.

Для получения 3-аминобетулиновой кислоты (**3**) из бетулоновой кислоты (**2**) применен двухстадийный синтез, через промежуточное образование основания Шиффа действием раствора аммиака в метаноле в присутствии ацетата аммония с последующим восстановлением боргидридом натрия до amino-группы (Рис. 2). Соединение (**3**) содержит в молекуле карбоксильную группу и amino-группу, поэтому является цвиттер-ионным соединением и не растворяется в большинстве растворителей.

Бетулоновый альдегид (**4**) синтезировали из чистого бетулина (**1**). Для получения бетулонового альдегида (**4**) использовали шестикратный избыток селективного окислителя – хлорхромата пиридиния (PCC), что позволило получить соединение без использования дополнительной очистки с выходом до 93%. Бетулиновую кислоту (**5**) получали при восстановлении бетулоновой кислоты (**2**) боргидридом натрия в диоксане с хорошим выходом.

Таким образом, на основе бетулина с помощью модифицированных нами методик синтезирован ряд соединений, которые в дальнейшем использованы для ферроцен-модификации.

2.2 Синтез базовых ферроценовых соединений

Металлоорганические соединения и их уникальные физико-химические свойства, обычно используемые в гомогенном катализе, в настоящее время рассматриваются как потенциальные кандидаты для медицинских целей. Производные ферроцена как наиболее

яркие примеры этого класса соединений обладают значительным структурным и разнообразием, присущей им стабильностью по отношению к воздуху, температуре и свету, низкой токсичностью, низкой стоимостью, обратимым окислительно-восстановительным потенциалом, лигандообменными и каталитическими свойствами. Производные ферроцена представляют собой универсальные и интересные основы для создания лекарств, поскольку соединения этого типа проявляют множество фармакологических свойств, включая антибактериальные, противомаларийные, противогрибковые, противовирусные, противотуберкулезную и противораковую активность [7, 8].

Ферроцен можно рассматривать, как универсальный модификатор органических соединений и биомолекул. Для этой цели оно активно используется с начала 21 века. Так, в работе [9] отражено применение ферроцена в качестве субстрата для модификации аминокислот, азотистых оснований, ДНК, РНК, а также различных пептидов. О противоопухолевой активности ферроцена известно с 1984 года, когда Кёпф–Майер с сотрудниками сообщили о биологической активности солей феррициния. В 1993 году опубликованы важные результаты *in vivo* исследований, показавшие противоопухолевые свойства широко круга ферроценовых соединений. Серьезное достижение, касающееся солей ферроцена, было сделано в 2000 году, когда было продемонстрировано *in vitro*, что соединения феррициния влияют на расщепление ДНК, генерируя гидроксильные радикалы, образование которых, как считается, происходит по механизму Фентона. Перспектива цитотоксических агентов на основе ферроценовых соединений стала привлекательной темой для исследований, результатом которых стало открытие, что ферроценильные соединения могут проявлять противораковую активность посредством окислительно-восстановительного механизма [10].

Ферроцен был выбран нами как стартовая площадка (основа) для дизайна и создания или модификации уже существующих биологически активных молекул.

Простой способ получения ферроценкарбоновой кислоты, FcCOOH – карбоксилирование ферроцена углекислым газом в присутствии кислоты Льюиса. Этот препаративный способ использован для синтеза ферроценкарбоновой кислоты.

Далее на основе ферроценкарбоновой кислоты получен ряд различных амидных производных с алкильными и арильными заместителями, в том числе, ранее не описанных или мало описанных соединений. Ферроцениламиды восстановлены литийалюминий гидридом в диоксане до соответствующих ферроцениламинов (Рис. 4).

Применяли стандартный подход для синтеза амидов, предварительно был получен

хлорангидрид ферроценкарбоновой кислоты, который затем без выделения введен в реакцию с различными аминами в присутствии триэтиламония (Рис. 4). Использование более мягких активаторов, карбонилдиимидазола (CDI) или дициклогексилкарбодиимида (DCC), дали неудовлетворительный результат. При использовании CDI после получения имидазолида ферроценкарбоновой кислоты дальнейшее ацилирование амина не шло. При использовании DCC продукт получается, но на малых количествах, кроме того, затруднена его очистка из-за образующейся примеси. Таким образом, применение стандартной методики синтеза через хлорангидрид ферроценкарбоновой кислоты и очистка методом колоночной хроматографии позволили получить и охарактеризовать ряд ферроценовых амидов **6a-h**.

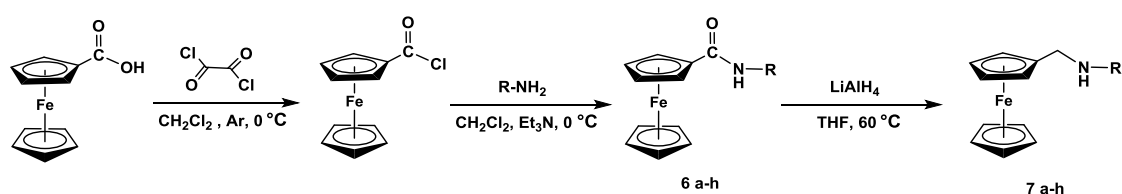


Рис. 4. Схема синтеза производных ферроценкарбоновой кислоты

Ферроцениламиды **6 a-h** восстанавливали до соответствующих аминов для дальнейшего присоединения к молекуле тритерпена. При восстановлении литийалюминий гидридом в диэтиловом эфире выходы были невысокие (порядка 15–20%). Использование более высококипящего диоксана позволило получить ферроценамины **7a-7h** с хорошими выходами (Рис. 4).

Легко доступные и удобные в работе ферроценовые спирты были синтезированы из ацильных производных ферроцена, полученных по Фриделю-Крафтсу из ферроцена. Для восстановления ферроценил-кетонов до вторичных ферроценовых спиртов **11a-11h** использовано классическое восстановление литийалюминий гидридом в диэтиловом эфире (Рис 5) или боргидридом натрия в этаноле.

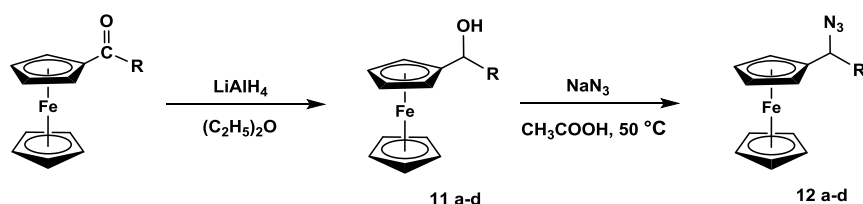


Рис. 5. Синтез ферроценил карбинолов и азидов

Для получения ферроценил азидов ферроценовые спирты растворяли в уксусной кислоте, которая служит как растворителем, так и протонирующим агентом для генерирования карбокатиона, FcCHR^+ , и затем добавляли азид натрия (Рис. 5).

Необходимо отметить, что при увеличении донорного эффекта заместителя R при альфа-углероде в ферроценовом спирте увеличивается время реакции, поскольку более донорный заместитель сильнее стабилизирует карбокатион и реакция протекает медленнее. Различия хорошо заметны при сравнении реакций с азидом 1-ферроценилэтанола **11b** и ферроценил(фенил)этанола **11c**. Спирт **11b** легко взаимодействует с азидом натрия при комнатной температуре в течение часа. Реакция спирта **11c** с азидом натрия протекает при нагревании в течение 24 часов. После очистки на хроматографической колонке на силикагеле получены ранее не описанные ферроцен азиды **11b** и **11c**.

2.3 Синтез гибридных соединений бетулинового остова по положениям C-28 и C-3

Для получения ферроцен-модифицированных конъюгатов бетулинового остова нами выбраны центры модификации по положениям C-3 и C-28. На примере органических, – но не металлоорганических соединений, – установлено, что именно эти модификации наиболее выражено влияют на биологические свойства молекулы в целом. К началу наших исследований соединений бетулина с ферроценовым фрагментом описано не более десятка.

В нашем исследовании мы использовали современные синтетические подходы для синтеза разнообразных гибридов с аминной, амидной, эфирной связями, включая методы восстановительного аминирования, ‘клик-химии’ и другие.

Наиболее простой из известных методов получения соединений с аминной связью – это восстановительное аминирование. Из бетулонового альдегида **4** и ферроценил аминов **7a-7g**, применив в качестве мягкого восстановителя триацетоксидборгидрид натрия, получены гибриды **8a-8g**, содержащие аминную связь (Рис. 6).

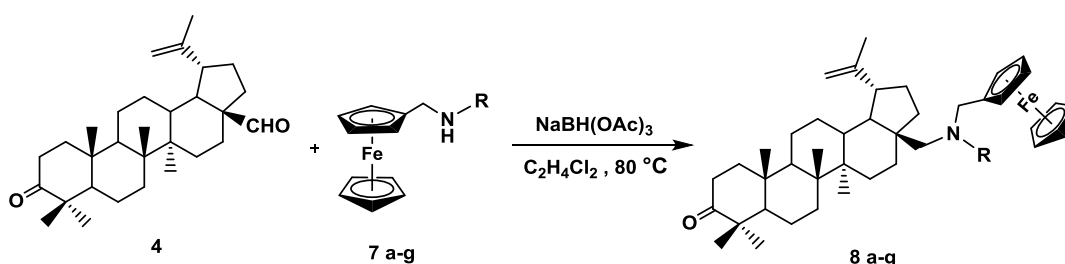


Рис. 6. Синтез гибридов бетулонового альдегида с аминной связью

Также из ферроценил аминов **7a-7g** были получены гибриды **9 a-g**, содержащие амидную связь (Рис. 7). В качестве исходного тритерпена использовалась бетулоновая кислота **2** в виде её хлорангидрида.

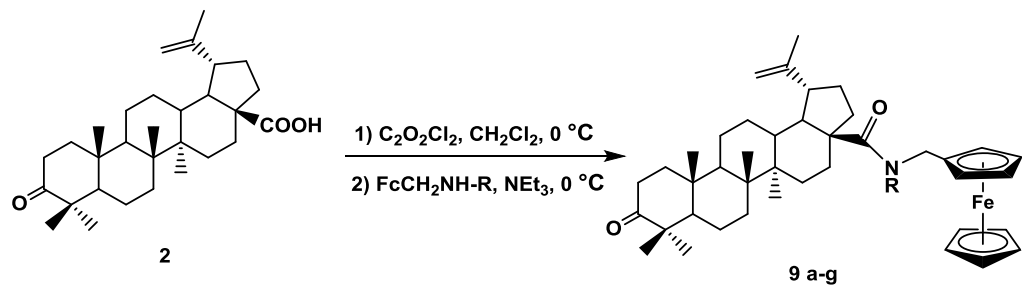


Рис. 7. Синтез гибридов бетулоновой кислоты с амидной связью

Для получения гибридов, содержащих сложноэфирную связь, использован подход ацилирования спиртов в присутствии триэтиламина. Реагенты – спирты **11a-11d** и бетулоновая кислота (Рис.8). Отметим, что взаимодействие бетулоновой кислоты **2** с ферроценовыми спиртами **11c** и **11d** протекает при кипении растворителя, но выходы остаются невысокими. Возможно, это связано со стерическими факторами. Реакция со спиртом **11b** ведется при охлаждении, поскольку при нагревании идут побочные процессы – элиминирование воды из ферроценилэтанола и получение винилферроцена и других побочных продуктов.

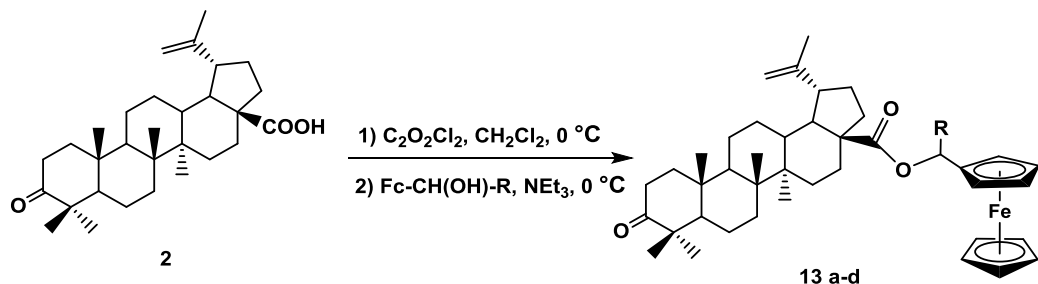


Рис. 8. Синтез гибридов бетулоновой кислоты со сложноэфирной группой

Современный подход для соединения двух молекул с образованием ценной для потенциального применения в медицинской химии связью – это использования каталитического варианта реакции азид-алкинового циклоприсоединения. Для этого вводили фрагмент терминального алкина в бетулоновую кислоту. Процесс вели через промежуточное образование хлорангирида бетулоновой кислоты и последующее его взаимодействие с пропаргиламином в присутствии триэтиламина (Рис 9). Реакцию проводили в хлористом метиле при комнатной температуре или при нагревании, но наибольший выход алкина достигается при кипении в бензоле.

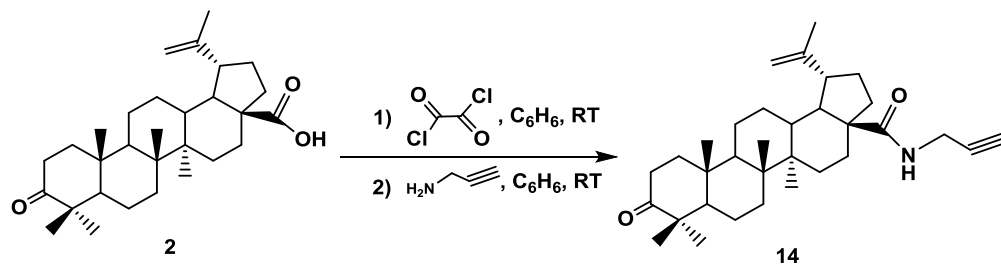


Рис. 9. Гибрид бетулоновой кислоты с фрагментом терминального алкина

Затем азид **14** добавляли к предварительно полученным ферроцил-азидам **12a–12d** в присутствии солей одновалентной меди для каталитического циклоприсоединения. Реакцию проводили в толуоле при кипении растворителя около 4 дней. Замена растворителя на бутанол не привела к увеличению выхода продуктов. Целевые продукты, содержащие 1,2,3-триазольный мостик, получены с приемлемыми выходами и полностью охарактеризованы.

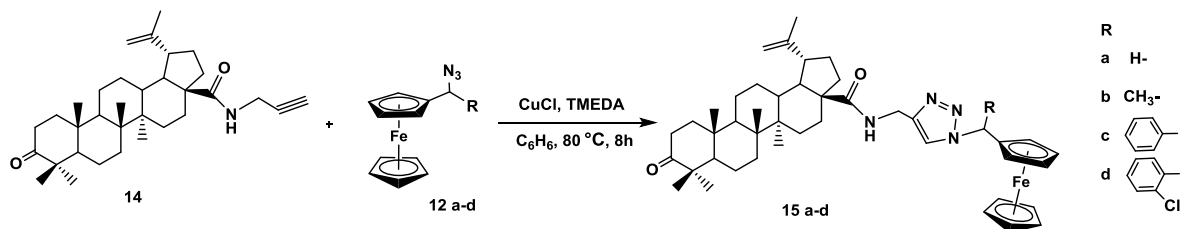


Рис. 10. Синтез гибридов с триазольным фрагментом

Для синтеза гибридных соединений по положению С-3 бетулинового остова мы исходили из 3-аминобетулиновой кислоты (**3**). Из-за цвиттер-ионной природы **3** и крайне низкой растворимости мы исходили из метилового эфира 3-аминобетулиновой кислоты **16**, который получен последовательным действием оксалил хлорида и, сразу после растворения полученного продукта, добавлением метанола (Рис 11).

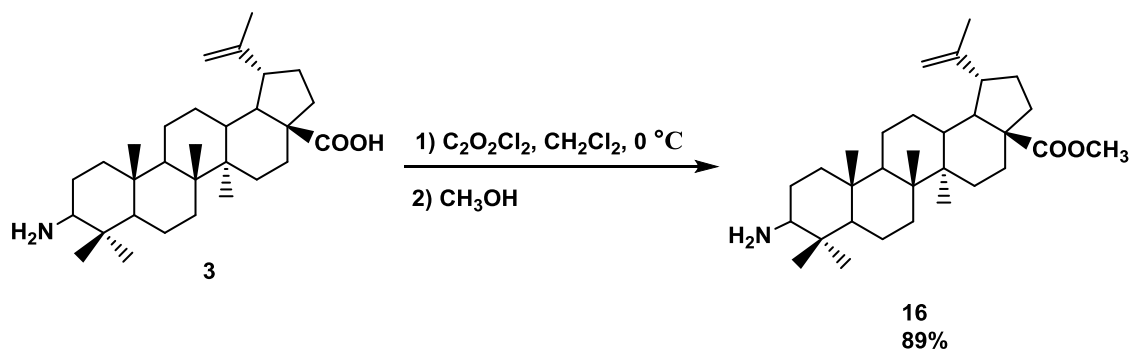


Рис. 11. Метилвый эфир 3-аминобетулиновой кислоты **16**.

Далее двухстадийным способом получен амин **17** из эфира **16** добавлением формилферроцена в метаноле и последующим восстановлением образовавшегося основания Шиффа (контроль ТСХ) боргидридом натрия (Рис 12).

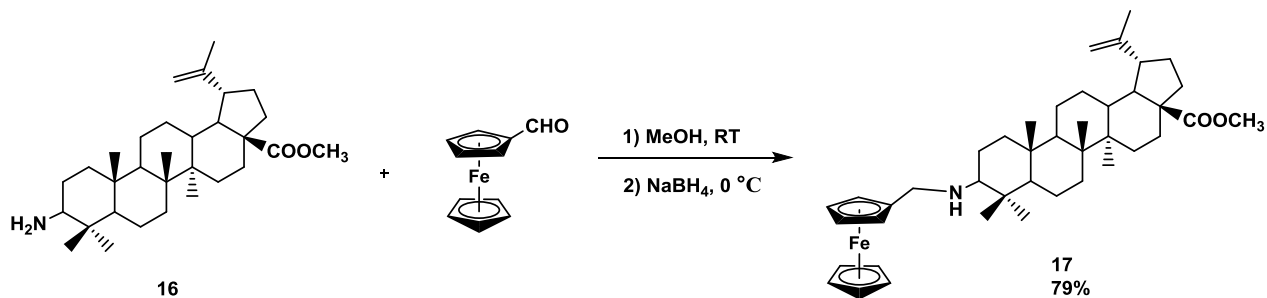


Рис. 12. Синтез гибрида **17** с аминной связью по положению С-3.

Имидазолиды, полученные ранее при активации карбонил диимидазолом, использованы для реализации амидной связи по положению С-3 (Рис 13).

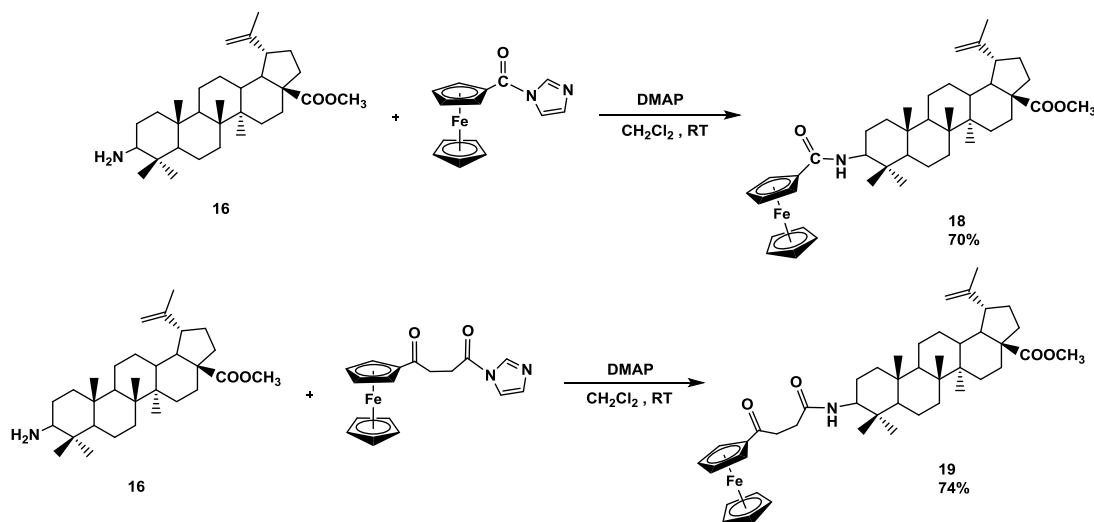


Рис. 13. Синтез гибридов **18** и **19** с амидной связью по положению С-3.

2.4 Исследования ЦВА, КД, DFT

Ряд полученных редокс-активных ферроценил-амидов **6a–6h** исследован методом циклической вольтамперометрии (ЦВА). Установлено, что все соединения, за исключением **6f**, имеют только одну квази-обратимую одноэлектронную волну окисления, связанную с образованием катиона феррициния (Рис. 14, Таблица 1). Аномальное поведение **6f**, по-видимому, связано с взаимодействием с анионом BF_4^- , так как ранее показано, что появление дополнительных потенциалов окисления может быть связано именно с взаимодействием с анионами.

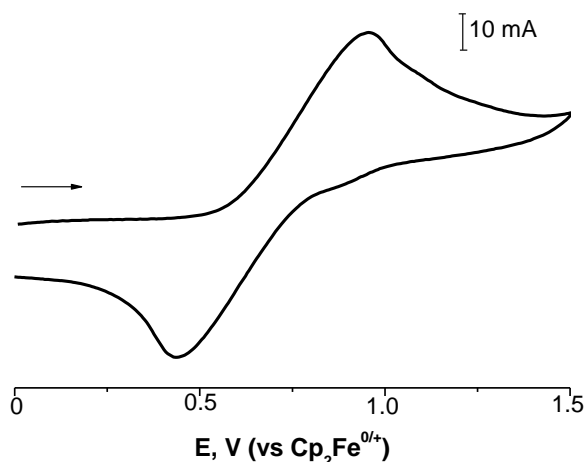


Рис. 14. Циклическая вольтамперограмма **6a**

Из Таблицы 1 видно, что в соединении **6h** наблюдается наибольшее смещение электронной плотности к атому железа по сравнению с другими амидными фрагментами. Изменение природы амидного фрагмента практически не изменяет величину энергетической ямы и слабо влияет на потенциал ионизации. Следовательно, соединения имеют близкие энергии ВЗМО и НСМО. Изменение заместителей в амидном фрагменте оказывает заметное влияние на стабильность окисленной формы. Так как однозначной корреляции между стабильностью феррициния и природой заместителя не наблюдается, то можно предположить, что на стабильность влияют как стерические, так и электронные факторы.

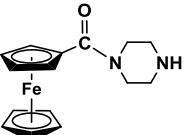
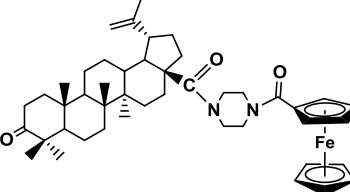
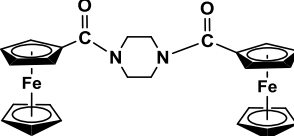
Таблица 1.

Соединение	E_c , В	E_a , В	$E_{1/2}$, В	ΔE , В	i_a/i_c	$IP,^a$ эВ	$EA,^a$ эВ	$Eg,^a$ эВ
	0.95	0.44	0.70	0.51	1.07	5.68	-3.30	2.38
	0.87	0.54	0.70	0.33	0.40	5.70	-3.30	2.40
	0.92	0.37	0.65	0.55	0.52	5.68	-3.30	2.38

	1.03	0.35	0.69	0.68	0.57	5.69	-3.30	2.39
	0.82	0.47	0.64	0.34	0.45	5.70	-3.30	2.40
	0.98	0.12	0.55	0.86	0.85	5.70	-3.30	2.40
6h								

На примере гибрида бетулоновой кислоты с пиперазиновым линкером **20** методом ЦВА изучены его редокс-свойства в сравнении с предшественником – пиперазинидом ферроценкарбоновой кислоты (**21**), а также диферроценил пиперазинидом (**22**). Из Таблицы 2 видно, что при введении фрагмента ферроцена в структуру тритерпена **20** потенциал окисления E_a заметно снижается по сравнению с пиперазинидом **21** с 0.53 В до 0.36 В и увеличивается потенциал восстановления.

Таблица 2.

Соединение	E_c , В	E_a , В	$E_{1/2}$, В	ΔE , В	i_a/i_c	IP, ^a эВ	EA, ^a эВ	Eg, ^a эВ
	0.77	0.53	0.65	0.24	0.55	5.66	-3.33	2.36
	1.01	0.36	0.68	0.67	0.61	5.69	-3.33	2.39
	0.78	0.52	0.65	0.27	0.68	5.65	-3.33	2.35

Методом кругового дихроизма исследованы хироптические свойства гибрида **20**. Примечательно, что в видимой области спектра КД бетулин-ферроценового гибрида **20** наблюдается положительный максимум эффекта Коттона в области 460 нм, отвечающий за фармакофорный ферроценовый фрагмент, находящийся в хиральном окружении

бетулинового каркаса с учетом его конфигурационных эффектов (Рис.14, справа). Причем ферроценовый фрагмент при этом не содержит никаких элементов хиральности.

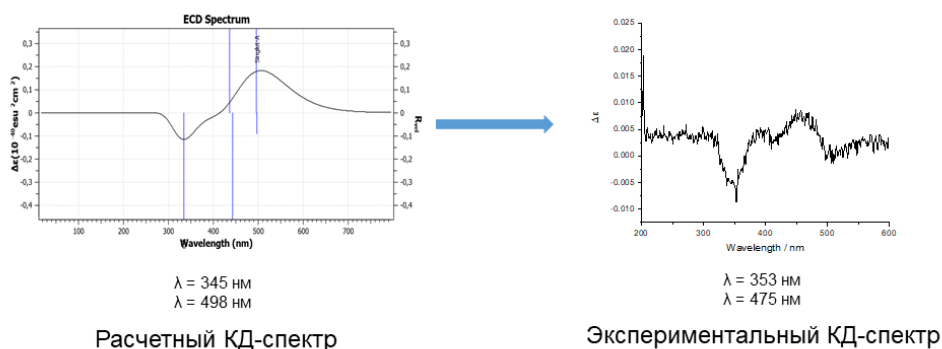


Рис. 14. Расчетный и экспериментальный КД спектр гибрида **20**.

Проведенные DFT расчеты КД спектров соединения **20** подтвердили экспериментально найденные результаты. Согласно расчетам, в видимой области также наблюдается положительный максимум при 498 нм (Рис.14, слева). Таким образом, создание ферроценовых гибридов на основе бетулина имеет перспективы для разработки новых хироптических сенсоров на основе ферроценового хромофора.

3. Выводы

1. Используя разнообразные современные и классические синтетические подходы, синтезирована широкая серия ферроцен-бетулинов.
2. Ферроцен-модификация бетулинового остова осуществлена по положениям С-3 и С-28 с образованием амидных, аминных, эфирных или иных связей. Строение и свойства полученных соединений изучены методами ^1H и ^{13}C ЯМР, ИК-спектроскопии, включая метод кругового дихроизма (КД), масс-спектрометрии и циклической вольтамперометрии (ЦВА),
3. Экспериментально методом кругового дихроизма и с помощью DFT расчетов показано, что хиральная структура бетулина наводит хиральность на ферроценовый фрагмент, не обладающий асимметрическими центрами, либо иными элементами хиральности, что позволяет использовать такие структуры в качестве активных меток при изучении фармакокинетики биоактивных соединений.
4. Методами DFT, проведенными для редокс-активных ферроценсодержащих амидов с алкильными или арильными заместителями, показана хорошая корреляция электрохимических потенциалов с экспериментальными результатами (метод ЦВА), что позволяет прогнозировать редокс-свойства ферроцен-модифицированных соединений, а затем реализовывать синтез с требуемыми свойствами.
5. При скрининге в *in vitro* и *in vivo* экспериментах установлена низкая токсичность некоторых синтезированных представителей ферроценбетулинов и их ферроценовых предшественников. Определено, что в низких дозах изученные соединения оказывают противоопухолевое действие, в сравнении с контролем. Эти результаты свидетельствуют о синтезе нового класса ферроценовых гибридов на основе бетулина, полезных для фармацевтической промышленности.

4. Список публикаций

Статьи в журналах:

1. **M.V. Kaverin**, P.A. Morozova, L.V. Snegur. Betulin, betulonic acid, 3-aminobetulinic acid. Improved extraction and preparative syntheses of derivatives. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, 71(10), 2236 – 2240.
2. **M.V. Kaverin**, L.N. Telegina, A.N. Rodionov, et al. Ferrocene-based Alcohols, Amines and Amides as a Platform for the Design and Synthesis of Bioactive Hybrids. *J. Mol. Struct.* **2023**, *in press*.
3. L.V. Snegur, **M.V. Kaverin**, Y.A. Borisov, et al. Piperazine-linked ferrocenyl betulonic acid. Synthesis, X-ray, IR, and CD spectra versus DFT calculations. *Symmetry.* **2023**, *in press*.

Тезисы докладов:

1. **М.В. Каверин**, Л.В Снегур. Синтез конъюгатов бетулоновой кислоты включающий ферроценовый фрагмент. Химия и химическая технология в XXI веке, 2023, Томск, 15–19 мая. Тезисы конференции, с. 259.
2. **М.В. Каверин**, Л.В Снегур, Л.Н Телегина, Ю.А. Борисов. Synthesis, Redox study, and DFT calculations of ferrocenecontaining betulonic acid conjugate. 4th International symposium “Modern trends in organometallic chemistry and catalysis” dedicated to the 100th anniversary of the academician M. E. Vol’pin and workshop “Organometallic chemistry frontiers”, 2023, Москва, 23–27 мая. Тезисы конференции, с. 109.
3. **М.В. Каверин**, Л.В Снегур. Ферроцениламины и ферроцениламиды. C-3 и C-28 модификация бетулинового каркаса. Марковниковские чтения «Органическая химия: от Марковникова до наших дней», 2023, Домбай, 1–6 июня. Тезисы конференции, с. 119

5 Список литературы

1. Rastogi, S.; Pandey, M.M.; Kumar, S.W. Medicinal plants of the genus *Betula*: Traditional uses and a phytochemical-pharmacological review. *J. Ethnopharmacol.* 2015,159, 62–83.
2. Krasutsky, P.A. Birch bark research and development. *Nat. Prod. Rep.* 2006,23, 919–942.
3. Kislitsyn, A.N. Birch bark extractives: Isolation composition, properties, application. *Khim. Drev.* 1994,3, 3–28.
4. Eckerman, C.; Ekman, R. Comparison of solvents for extraction and crystallisation of betulinol from birch bark waste. *Paperi JaPuu.* 1985,3, 100–106.
5. Tolstikov, G.A.; Flekhter, O.B.; Shultz, E.E.; Baltina, L.A. Betulin and its derivatives. Chemistry and biological activity. *Chem. Interests Sustain. Dev.* 2005,3, 1–30.
6. Kuznetsova, S.A.; Skvortsova, G.P.; Maliar, I.N.; Skurydina, E.S.; Veselova, O.F. Extraction of betulin from birch bark and study of its physico-chemical and pharmacological properties. *Rus. J. Bioorg. Chem.* 2014,40, 742–747.
7. Snegur L. V. Ferrocene and Its Derivatives: Celebrating the 70th Anniversary of Its Discovery // *Inorganics.* – 2023. – Т. 11. – №. 2. – С. 75.
8. Snegur L. V. et al. Ferrocene modification of organic compounds for medicinal applications // *Russian Chemical Bulletin.* – 2014. – Т. 63. – №. 1. – С. 26-36.
9. Van Staveren D. R., Metzler–Nolte N. Bioorganometallic chemistry of ferrocene // *Chemical reviews.* – 2004. – Vol. 104. – №. 12. – P. 5931 – 5986.
10. Patra M., Gasser G. The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives // *Nature Reviews Chemistry.* – 2017. – Vol. 1. – №. 9. – P. 1 – 12.
- 11.