

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

На правах рукописи

КУЛИКОВ ВИКТОР НИКОЛАЕВИЧ

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ
АКТИВНОСТЬ ФЕРРОЦЕНСОДЕРЖАЩИХ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ И
ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОНИАЗИДА**

1.4.8 - Химия элементоорганических соединений

1.4.3 - Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва 2024

Работа выполнена в лаборатории Механизмов реакций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Научные руководители:

Белоусов Юрий Анатольевич, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов реакций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Родионов Алексей Николаевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов реакций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	6
2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	13
2.1. Формирование триазольного кольца	14
2.2. Формирование других гетероциклических производных	22
2.3. Комплексы Pd(II), Pt(II) и Ru(II)	23
2.4. Формирование иминов и восстановительное аминирование	28
2.5. Сульфонилирование, ацилирование, этерификация	42
2.6. Формирование халконов	45
2.7. Ферроценсодержащие производные фосфазенов	46
2.8. Заключение к обзору литературы	51
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	53
3.1. Синтез <i>N</i> -изоникотиноилферроценкарбогидразонов	53
3.1.1. Синтез ферроценкарбоновой кислоты	53
3.1.2. Синтез ферроценкарбогидразида	56
3.1.3. Алкилирование ферроценилкарбогидразида	56
3.1.3. Синтез ферроценоилгидразонов	57
3.1.4. Восстановление ферроценоилгидразонов	61
3.1.5. Изоникотиноилирование ферроценоилгидразонов	64
3.2. Синтез эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот	65
3.2.1. Синтез этил 1-(гет)арил-5-ферроценил-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксилатов	65
3.2.2. Синтез этил 1-(гет)арил-5-ферроценил-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоксилатов	68
3.3. Масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия и циклическая вольтамперометрия изомеров 2.25 и 2.27	69
3.4. Синтез гидразидов ферроценилпиразолкарбоновых кислот	73
3.5. Синтез ферроценсодержащих <i>N</i> -(изо)никотиноил-3,5-дизамещённых 1 <i>H</i> - пиразолов	75
3.6. Микробиологическое тестирование	79
3.6.1. Антибактериальная активность ферроценкарболгидразонов	79
3.6.2. Антимикобактериальная активность <i>N</i> -изоникотиноилферроценоил- гидразонов	80

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	81
4.1. Общие положения.....	81
4.2. Синтез ферроценкарбоновой кислоты.....	82
4.3. Синтез гидразида ферроценкарбоновой кислоты (2.8).....	85
4.4. Алкилирование гидразида ферроценкарбоновой кислоты 2.8.....	85
4.5. Общая методика синтеза гидразонов ферроценкарбоновой кислоты (2.11)....	86
4.6. Восстановление ферроценоилгидразонов 2.11	95
4.7. Общая методика изоникотиноилирования ферроценоилгидразонов 2.11.....	97
4.8. Синтез этил 3-(N,N-диметиламино)-2-ферроценоилакрилата (2.23).....	101
4.9. Синтез этил 2-ферроценоил-3-(2-(7-хлорохинолин-4-ил)гидрази-нил)акрилата (2.24).....	101
4.10. Общая методика синтеза этил 1-(гет)арил-5-ферроценил-1H-пиразол-4-карбоксилатов 2.25.....	102
4.11. Общая методика микроволнового синтеза этил 1-(гет)арил-5-ферроценил-1H-пиразол-4-карбоксилатов 2.25.....	104
4.12. Общий метод синтеза 1,3-дикарбонильных производных ферроцена.....	104
4.13. Общая методика синтеза этил 1-(гет)арил-5-ферроценил-1H-пиразол-3-карбоксилатов (2.27).....	106
4.14. Общий метод синтеза гидразидов ферроценил-1H-пиразолкарбоновых кислот (2.29).....	111
4.14. Этил-2-(2-изоникотиноилгидразинилиден)-4-оксо-4-ферроценилбутаноат (2.34).....	114
4.15. Общий метод синтеза 5-ферроценил-3-замещённых производных 1H-пиразола (2.35).....	115
4.16. Общий метод синтеза хлорангидридов карбоновых кислот (2.37, 2.39)	116
4.17. Общий метод ацилирования ферроценсодержащих производных пиразолов хлорангидридами 2.37 и 2.39.....	116
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	120
6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
7. СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	134

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

β -CD – β -циклодекстрин

Δ – кипячение

μM – концентрация 1×10^{-6} моль/л

Ac – ацетил

$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ – дихлорэтан

$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6\text{Na}$ – аскорбат натрия

CTZ – клотримазол

Cr – циклопентадиенил-анион

DCC – дициклогексилкарбодиимид

DIPEA – диизопропилэтиламин

DMAP – 4-диметиламинопиридин

dppf – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

EDC – 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимид

EMB – этамбутол

Fc – ферроценил

Fu – фурил

IC_N – концентрация, которая ингибирует рост N% колоний

INH – изониазид, гидразид изоникотиновой кислоты

MIC – минимальная ингибирующая концентрация

M. tuberculosis – *Mycobacterium tuberculosis*

n-Bu – н-бутил

Pu – пиридин, пиридинил

PuBr_6P – бром-трис-пирролидинфосфоний гексафторфосфат

PZA – пипразинамид

SD – стандартное отклонение

SI – индекс селективности

T. cruzi – *Trypanosoma cruzi*

ДХМ - дихлорметан

н.о. – не определено

TMC – тетраметилсилан

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Туберкулёз – это инфекционное заболевание, носящее характер пандемии [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, носителями возбудителя туберкулёза – представителей группы *Mycobacterium tuberculosis complex* – является четверть населения Земли [2]. До появления COVID19 туберкулёз был основной инфекционной причиной смерти в мире. В последние годы химиотерапия микобактерий всё больше осложняется из-за распространения устойчивых к применяемым препаратам штаммов возбудителя [3-7], что приводит к необходимости разработки новых антимикобактериальных средств. При этом за последние 20 лет в клиническую практику было введено только одно новое действующее вещество – бедаквилин [8] и потребность в новых препаратах со временем всё больше возрастает. Разработку новых действующих веществ возможно проводить, в том числе, путём модификации известных соединений с высоким уровнем активности или получением их структурных аналогов и биоизостеров [9]. Одним из самых активных противотуберкулёзных препаратов является изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты, INH) [10]. Это пролекарство, активируемое микобактериальным ферментом каталаза-пероксидаза KatG с образованием изоникотиноилированного никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+), ингибирующего микобактериальную еноил-АПБ-редуктазу InhA. Ингибирование InhA блокирует синтез миколовых кислот – обязательных компонентов клеточной стенки микобактерий [11]. Изоникотиноильный фрагмент выбран в данном исследовании в качестве одного из структурных мотивов из-за выделяющего изониазид среди прочих противотуберкулёзных препаратов сочетания высокой активности в отношении чувствительных штаммов возбудителя с селективностью антимикобактериального действия. Основной причиной развития устойчивости микобактерий к изониазиду является набор мутаций в гене *katG*, приводящих к невозможности активации изониазида соответствующей каталазой-пероксидазой [12]. Преодолеть такой вид устойчивости можно модификацией изониазида или созданием его структурных аналогов, которые будут способны активироваться мутантными вариантами KatG либо параметаболически – без участия ферментов.

Хорошо изучена модификация изониазида замещением атомов водорода при *N'*-азоте с получением алкилированных производных и оснований Шиффа [13-17]. Среди них обнаружено множество соединений, обладающих выраженной активностью в отношении устойчивых к изониазиду штаммов микобактерий либо большей терапевтической широтой [18]. При этом *N*-ацилированные гидразоны изониазида и их антимикобактериальные свойства в литературе практически не описаны, поэтому получение *N*-ацил-*N*-изоникотиноилгидразонов представляет интерес как для изучения их физико-химических свойств, так и для оценки их противотуберкулёзного потенциала. Перспективным направлением модификации этих соединений представляется получение производных ферроцена благодаря набору его свойств, способствующих облегчению распределения действующего вещества в организме и прохождения гидрофобных микобактериальных оболочек микобактерий. Это существенно различающаяся липофильность восстановленной (ферроцен) и окисленной (соли феррициния) форм при способности к лёгкому и обратимому редокс-переходу [19], малой токсичности для человека и животных [20-24], достаточной стабильности комплекса в водных средах и доступности большого числа производных [25-27]. Сочетание этих свойств ферроцена с противотуберкулёзным потенциалом изоникотиноильного фрагмента либо близких к нему структур позволяет рассматривать получаемые гибриды как перспективные потенциальные антимикобактериальные средства.

Степень разработанности темы исследования

Накоплен обширный материал по химии и свойствам ферроцена, а также по антимикобактериальной активности производных изоникотиновой кислоты в виде публикаций, научных (диссертационных) работ и обзоров в научных журналах [28-30]. Известно, что структурная модификация изониазида может существенно влиять на антимикобактериальные свойства получаемых соединений [31]. Опубликовано несколько десятков работ, посвящённых антимикобактериальным свойствам производных ферроцена, но при этом всего несколько из описанных соединений являются ферроценсодержащими производными изониазида [32]. Поэтому приоритетная задача данного исследования состоит в разработке препаративных методов синтеза ферроценсодержащих производных и структурных аналогов

изониазида для расширения спектра доступных для исследования этих групп соединений.

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы является разработка препаративных методов синтеза новых ферроценсодержащих производных и структурных аналогов изониазида, изучение их физико-химических свойств и антимикобактериальной активности.

В соответствии с этим в работе необходимо решить следующие задачи:

— Разработка методов синтеза ферроценкарбоновой кислоты, её гидразида и гидразонов.

— Разработка методов получения *N*-ферроценоилизоникотиноил-карбогидразонов.

— Разработка подходов к получению сложных эфиров и гидразидов ферроценилпиразолкарбоновых кислот.

— Идентификация и доказательство строения синтезированных соединений с помощью современных физико-химических методов анализа.

— Исследования биологической активности полученных соединений *in vitro*.

Научная новизна состоит в получении следующих результатов:

— Разработан препаративный и масштабируемый метод синтеза ферроценкарбоновой кислоты карбоксилированием ферроцена углекислым газом при катализе безводным хлористым алюминием, позволяющий в мягких условиях получать ферроценкарбоновую кислоту из коммерчески доступных реагентов.

— Предложен препаративный метод синтеза 1,3-дикарбонильных производных ферроцена: этиловых эфиров ферроценоилуксусной и ферроценоилпировиноградной кислот.

— Впервые получен ряд ферроценсодержащих производных пиразола: этиловых эфиров и гидразидов 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот и 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-4-карбоновых кислот.

— Впервые получены две серии 3,5-замещённых 1-изоникотиноил- и 1-никотиноилферроценил-1*H*-пиразолов в виде смесей продуктов ацилирования таутомерных форм 3-замещённых 5-ферроценил-1*H*-пиразолов.

— Разработана препаративная методика получения ферроценкарбогидразонов путём микроволновой инициации взаимодействия ферроценкарбогидразида с алифатическими и ароматическими карбонильными соединениями, обеспечивающая высокую скорость процесса и простоту выделения продукта.

— Получена серия *N*-ферроценоил-*N*-изоникотиноил гидразонов – представителей не описанного ранее класса производных изониазида, в опытах *in vitro* показана их высокая активность в отношении устойчивого к изониазиду штамма микобактерий и селективность антимикобактериального действия.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая и практическая значимость работы определяется развитием представлений о свойствах и реакционной способности неизвестных ранее ферроценсодержащих производных и структурных аналогов изониазида и потенциалом их практического использования в качестве антимикобактериальных средств.

Предложены эффективные методы получения важных промежуточных продуктов в синтезе производных ферроцена: ферроценкарбоновой кислоты карбоксилированием ферроцена диоксидом углерода при катализе безводным хлористым алюминием в среде толуола; этиловых эфиров ферроценоилуксусной и ферроценоилпировиноградной кислот взаимодействием ацетилферроцена со сложными эфирами угольной и щавелевой кислоты при катализе трет-бутилатом калия в среде гексана.

— Предложен препаративный метод синтеза ферроценкарбогидразонов посредством микроволновой инициации взаимодействия гидразида ферроценкарбоновой кислоты с ароматическими и алифатическими карбонильными соединениями.

— Предложен способ получения эфиров 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразолкарбоновых кислот из, в том числе, и термоллабильных (гет)арилгидразинов взаимодействием ферроценсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с (гет)арилгидразинами при термической либо микроволновой инициации реакции в содержащей ДМФА спиртовой среде.

— Показано превосходящее изониазид антимикобактериальное действие *N*-ферроценоил-*N*-изоникотиноил гидразонов с алифатическим и *p*-замещённым ароматическим остатком в *N'*-илиденовом фрагменте в отношении как чувствительных, так и устойчивых к изониазиду штаммов микобактерий *in vitro*.

— Показана селективность антимикобактериального действия *N*-ферроценоил-*N*-изоникотиноил гидразонов *in vitro*.

— В настоящей работе выявлена структура *N*-ферроценоил-*N*-изоникотиноил гидразонов, являющихся перспективными лидерами для разработки нового класса антимикобактериальных средств.

Совокупность результатов исследования вносит фундаментальный и практический вклад в решение актуальной проблемы поиска новых антимикобактериальных средств, эффективных в отношении устойчивых к изониазиду штаммов возбудителя туберкулёза.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленном синтезе соединений с потенциальной антимикобактериальной активностью, сочетающих в своей структуре ферроценовый фрагмент и остаток изоникотиновой кислоты либо структурно схожий с ней фрагмент. В настоящем исследовании использовались такие синтетические методы, как карбоксилирование, получение хлорангидридов карбоновых кислот и оснований Шиффа, нуклеофильное замещение. Синтезированные соединения охарактеризованы комплексом физико-химических методов: ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия, элементный анализ. Микробиологическое исследование полученных соединений проведено дискодиффузионным методом и методом последовательных разведений.

Основные положения, выносимые на защиту

- Синтез ряда новых конъюгатов ферроцена и изоникотиноильного либо структурно близких к нему фрагментов: *N*-ферроценоил-*N*-изоникотиноилгидразонов, этиловых эфиров и гидразидов 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот и 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-4-карбоновых кислот.

- Изучение физико-химических свойств полученных соединений с применением

методов циклической вольтамперометрии, ИК- и ЯМР- спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

- Расчёт параметров исследуемых соединений в рамках теории функционала плотности (DFT).

- Результаты исследований *in vitro* антибактериальной и антимикобактериальной активности синтезированных *N*-ферроценоил-*N*-изоникотиноилгидразонов.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: формулировка концепции исследования, анализ литературных данных, постановка задач, разработка методов синтеза, выполнение синтетической работы, интерпретация полученных результатов и их публикация.

Благодарности

Автор выражает глубокую признательность соавторам, коллективу лаборатории Механизмов реакций ИНЭОС РАН и коллективу Отдела физико-химических методов исследования ИНЭОС РАН.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных в работе результатов обеспечена использованием совокупности современных физико-химических методов установления строения и исследования свойств полученных соединений (ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия) на сертифицированном оборудовании. Достоверность биологических исследований обеспечена использованием актуальных методик определения а также сходимостью и воспроизводимостью полученных результатов в повторяемых опытах.

Апробация работы

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, и 17 тезисов докладов. Основные результаты данной работы прошли апробацию на всероссийских и международных конференциях: International Interdisciplinary Scientific Conference «Biologically Active Substances And Materials: Fundamental and Applied Problems» (AR Crimea, Ukraine, 2013); International symposium «Modern trends in organometallic chemistry and catalysis» (Moscow, 2013); VI Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2014); «Химия Элементоорганических

Соединений и Полимеров 2014» (Москва, 2014); International conference “Organometallic and Coordination Chemistry: Achievements and Challenges. VI Razuvaev lectures” (N. Novgorod, Russia, 2015); «IV Всероссийская конференция по органической химии» (Москва, 2015); International Symposium on Bioorganometallic Chemistry ISBOMC 2016, (Moscow, 2016); «XII Конференция молодых ученых по общей и неорганической химии» (Москва, 2022); 4th International symposium «Modern trends in organometallic chemistry and catalysis» (Moscow, 2023); Всероссийская научная конференции с международным участием, посвященной 65-летию со дня основания НИОХ СО РАН «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023).

Публикации по теме работы

Основное содержание работы отражено в 20 публикациях, а именно: 3 – в научных журналах, рекомендованных ВАК, 17 – в сборниках тезисов докладов научных конференций.

Объем и структура диссертации

Материал диссертации изложен на 136 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и заключения и содержит 24 таблицы, 62 схемы, 11 рисунков. Список литературы включает 116 наименований.

2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Туберкулез является широко распространенным в мире инфекционным заболеванием и входит в число болезней, уносящих наибольшее число жизней. Несмотря на развитие современной науки в области разработки новых лекарственных средств, методов диагностики и предупреждения эпидемий, победить туберкулез до сих пор не удалось. Сложность борьбы с туберкулезом обусловлена способностью возбудителя к приобретению лекарственной устойчивости, причём проблема множественной лекарственной устойчивости штаммов *Mycobacterium tuberculosis* становится в последние годы всё более острой [1]. Поэтому разработка новых эффективных противотуберкулезных препаратов и методов лечения является актуальной задачей медицинской химии.

Большое внимание исследователей при поиске новых антимикобактериальных средств привлекают производные ферроцена, что связано с удачным сочетанием его свойств. Производные ферроцена не распространены в природе, что может снизить вероятность специфических взаимодействий с широким спектром биомолекул и снизить число возможных дополнительных эффектов соединения. Они достаточно стабильны в водной среде и на воздухе и способны к лёгкому и обратимому одноэлектронному окислению комплекса [25]. Реакционная способность ферроцена хорошо изучена - для него доступно большое число производных, причём для многих из них характерна низкая токсичность, определяющаяся в опытах *in vitro* и *in vivo* [21, 24]. Ферроцен липофилен в восстановленной форме, что может способствовать транспорту через клеточные мембраны, и гидрофилен в форме солей феррицина, что может облегчить распределение его производных в организме [33]. Совокупность этих свойств служит обнадёживающим фактором при поиске новых антимикобактериальных средств в ряду соединений на основе ферроцена.

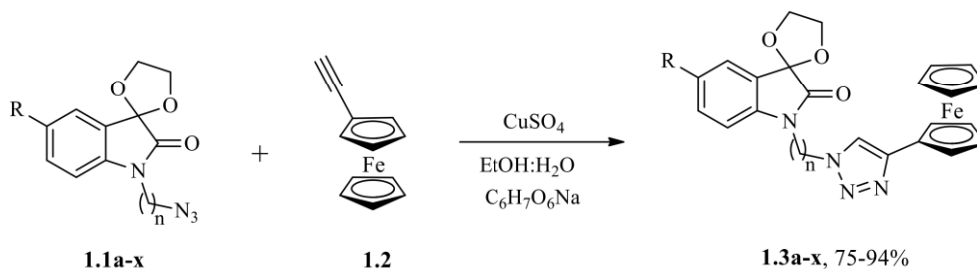
Настоящий литературный обзор посвящен производным ферроцена, для которых проводилось определение антимикобактериальной активности, а также ферроценсодержащим производным изониазида – одного из самых активных противотуберкулезных средств. В некоторых случаях проводится сравнение с антимикобактериальной активностью других металлотендвичевых комплексов. В этом разделе обобщены литературные данные, опубликованные в период с 2008 по

2023 год. Рассматриваемые работы сгруппированы по типу взаимодействия, реализуемого на последнем этапе синтеза исследуемой структуры.

2.1. Формирование триазольного кольца

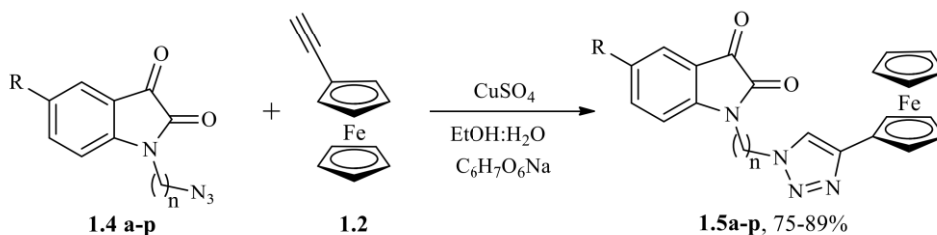
Известен ряд работ, посвящённых ферроценосодержащим функционализированным триазолам с различными связками между ферроценом, триазолом и какой-либо функционализирующей структурой [34-37]. В работе [34] получены 4-ферроценил-1*H*-1,2,3-триазолы с изатинным и спироизатинным фрагментами, соединёнными алифатической цепью 2-8 атомов углерода. Производные спироизатина **1.3a-x** получены катализируемым медью (I) циклоприсоединением предварительно синтезированных азидов **1.1a-x** и этинилферроцена **1.2** (Схема 1.1).

Схема 1.1



Кипячение **1.3** в смеси HCl–MeOH для удаления 1,3-диоксолановой защиты приводит к разложению исходных соединений без выделения изатинферроценов. Поэтому серия изатинферроценов **1.5a-p**, получена из соответствующих азидов **1.4a-p** на основе изатина (Схема 1.2).

Схема 1.2



Выходы и антимикобактериальная активность полученных спироизатин-**(1.3a-x)** и изатинферроценов **(1.5a-p)** и их предшественников **(1.1a-x, 1.4a-p)** в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv mc²6230 приведены в таблице 1.1.

Таблица 1.1. Антимикобактериальная активность *in vitro* соединений **1.1a-x, 1.3a-x, 1.4a-p** и **1.5a-p** в отношении *M. tuberculosis* H37Rv mc²6230.

n	R	Соед.		Соед.			Соед.		Соед.		
		№	МИК, μ М	№	Выход, %	МИК, μ М	№	МИК, μ М	№	Выход, %	МИК, μ М
2	H	1.1a	>385	1.3a	78	>213	Цефалексин				72-144
2	F	1.1b	>360	1.3b	87	>205					
2	Cl	1.1c	>340	1.3c	79	>198					
2	CH ₃	1.1d	н.о.	1.3d	75	н.о.	Этионамид				90,36
3	H	1.1e	>365	1.3e	81	>207					
3	F	1.1f	>343	1.3f	79	>199					
3	Cl	1.1g	>325	1.3g	80	>193	Рифампицин				0,12
3	CH ₃	1.1h	н.о.	1.3h	87	н.о.					
4	H	1.1i	>347	1.3i	87	>201					
4	F	1.1j	>327	1.3j	86	>194	1.4b	>382	1.5b	81	>212
4	Cl	1.1k	>311	1.3k	77	>188	1.4c	164-328	1.5c	81	>195
4	CH ₃	1.1l	н.о.	1.3l	83	н.о.	1.4d	>388	1.5d	75	>214
5	H	1.1m	166-332	1.3m	82	>195	1.4e	>387	1.5e	79	>215
5	F	1.1n	>313	1.3n	77	>187	1.4f	>368	1.5f	85	>206
5	Cl	1.1o	>298	1.3o	84	>183	1.4g	171-242	1.5g	83	>199
5	CH ₃	1.1p	н.о.	1.3p	76	н.о.	1.4h	184-368	1.5h	78	>208
6	H	1.1q	158-316	1.3q	87	>190	1.4i	>368	1.5i	82	>209
6	F	1.1r	>299	1.3r	87	>184	1.4j	172-344	1.5j	80	>200
6	Cl	1.1s	>286	1.3s	84	>179	1.4k	163-326	1.5k	76	>194
6	CH ₃	1.1t	н.о.	1.3t	89	н.о.	1.4l	174-348	1.5l	83	>201
8	H	1u	>303	3u	94	>185	4m	175-350	5m	75	>202
8	F	1v	144-287	3v	89	>179	4n	164-328	5n	88	>195
8	Cl	1w	137-274	3w	90	>174	4o	158-312	5o	89	>189
8	CH ₃	1x	н.о.	3x	80	н.о.	4p	167-334	5p	75	>196

Введение ферроценилтриазольного фрагмента приводит к значительному усилению активности обоих продуктов. Кроме того, величины активности практически не зависят от природы заместителя в положении С-5 изатина, длины алкильной цепи и присутствия кетокарбонильной или кетальной единицы в С-3 положение изатинового кольца.

Изатинферроцены с длиной алифатической цепи $n = 2$ и 3 получены по схеме 2 и описаны в работе [35]. На штамме *M. tuberculosis* H37Rv mc²7000 также наблюдается тенденция к увеличению активности при включении ферроценилтриазольного фрагмента в структуру (Таблица 1.2). Наибольшую антимикобактериальную активность показали соединения **1.5v** и **1.5x**, имеющие фтор и хлор в качестве заместителя в положении С-5 изатина и длину алкильного спейсера $n=3$.

Таблица 1.2. Антимикобактериальная активность соединений **1.4q-x**, **1.5q-x** и **1.7a-h** *in vitro* в отношении *M. tuberculosis* H37Rv mc²7000.

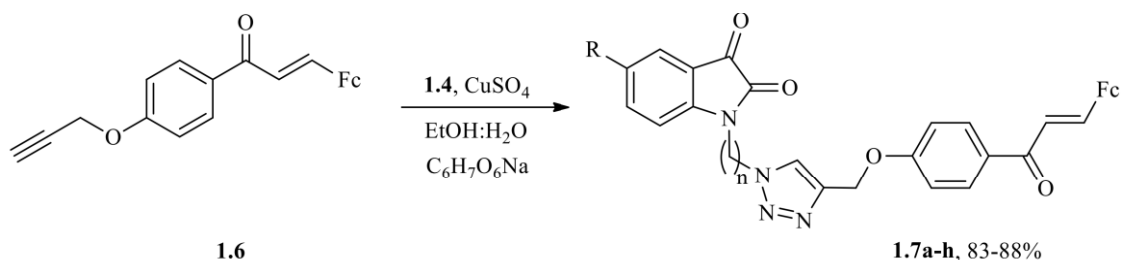
n	R	Соед.		Соед.			Соед.		
		№	МИК, μM	№	Выход, %	МИК, μM	№	Выход, %	МИК, μM
2	H	1.4q	>463	1.5q	84	>234	1.7a	87	>167
2	F	1.4r	107-214	1.5r	81	224	1.7b	87	>162
2	CH ₃	1.4s	>435	1.5s	79	>226	1.7c	84	>163
2	Cl	1.4t	400	1.5t	82	>216	1.7d	84	>158
3	H	1.4u	>435	1.5u	80	>227	1.7e	83	>163
3	F	1.4v	>403	1.5v	84	109-218	1.7f	88	>159
3	CH ₃	1.4w	>410	1.5w	82	220	1.7g	88	>160
3	Cl	1.4x	189-377	1.5x	81	105-211	1.7h	88	>155

Положительный контроль – цефалексин, МИК 72-144 μM .

В этой же работе описано получение 1-((1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)алкил)изатинов, связанных с ферроценом халконовым фрагментом (Схема 1.3) [35]. Антимикобактериальная активность **1.7a-h** в отношении *M. tuberculosis* mc²7000 значительно возрастает с введением ферроценового фрагмента и слабо зависит от заместителя в С-5 положении изатинового кольца и длины алкильной цепи (Таблица 1.2). Введение халконового линкера между ферроценом и изатин-триазольным

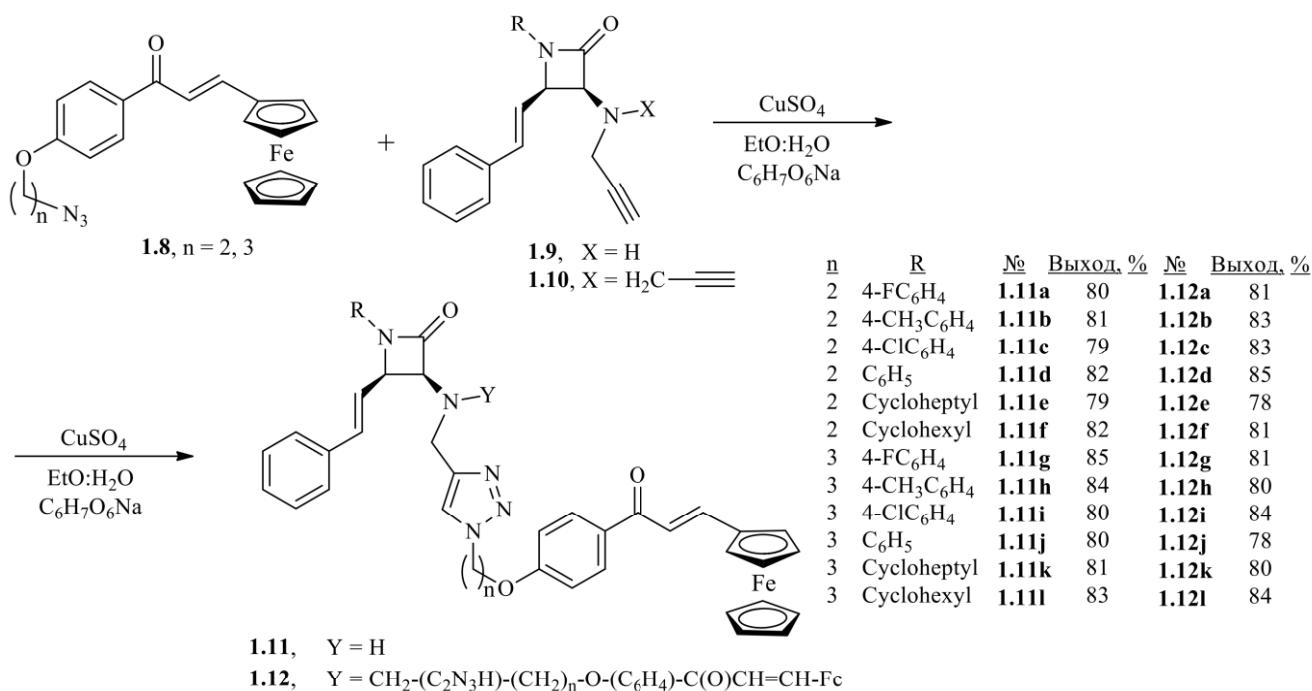
участками молекулы (соединения **1.7a-h**) приводит к повышению антимикробактериальной активности по сравнению с **1.5q-x**.

Схема 1.3



Группой тех же авторов предложен синтез серии ферроценсодержащих β -лактамов с триазолхалконовыми заместителями [36]. Целевые β -лактамы-ферроценилхалконы, связанные через моно- (**1.11**) и бис-1*H*-1,2,3-триазолалкоксийные группы (**1.12**), получены конденсацией *O*-алкилазидоферроценилхалконов **1.8** с моно- и диалкилированными пропаргилбромидом 3-амино-2-азетидинонами **1.9** и **1.10** (Схема 1.4).

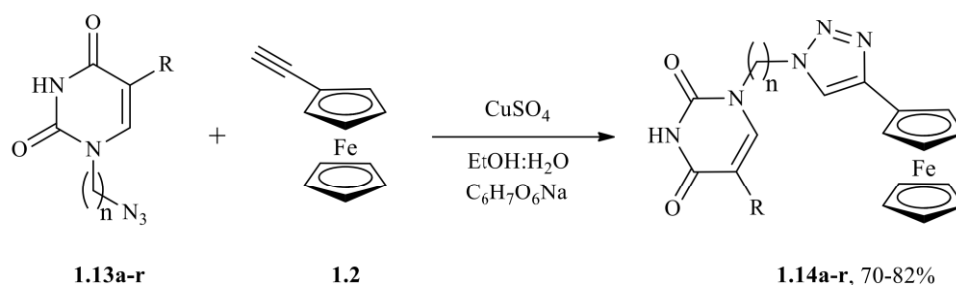
Схема 1.4



Соединения **1.11a-l** и **1.12a-l** неспособны ограничивать рост штамма *M. tuberculosis* mc²7000 даже при 100 мкг/мл (МИК цефалексина 10-25 мкг/мл). Введение арильных и алкильных заместителей в положение N-1 β-лактамного кольца, моноили диферроценилхалкона через 1*H*-1,2,3-триазолалкоксильные фрагменты с различной длиной алкильной цепи (n = 2 или 3) не приводит к видимому изменению антимикобактериальной активности.

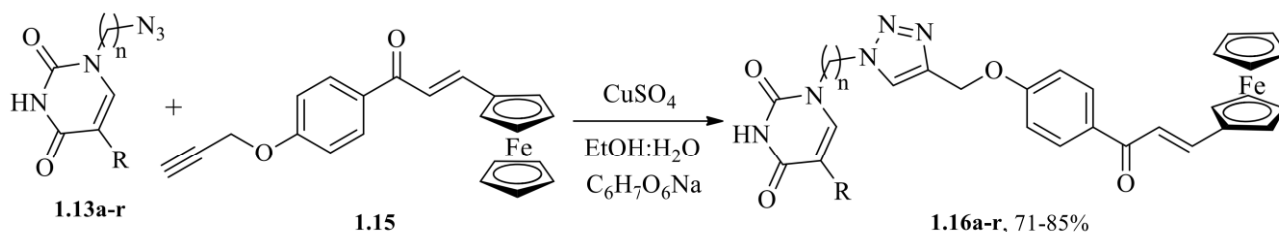
В работе [37] описан синтез урацил-ферроценовых конъюгатов **1.14a-r**, связанных через алкил-1*H*-1,2,3-триазольную группу (Схема 1.5).

Схема 1.5



Урацилферроцены с триазолхалконовым линкером **1.16a-r** получены аналогично (Схема 1.6).

Схема 1.6



Исходные *N*-алкилазидоурацилы (**1.13a-r**) и урацилферроцены (**1.16a-r**) не демонстрируют какой-либо антимикобактериальной активности в отношении штамма *M. tuberculosis* mc²6230 в условиях эксперимента (Таблица 1.3). Производные **1.14n-q** проявляют заметную антимикобактериальную активность в случае присутствия брома в качестве заместителя в положении С-5 урацилового кольца и длине алкильной цепи от n=3 до n=6.

Таблица 1.3. Противотуберкулезная активность соединений **1.13a–r**, **1.14a–r** и **1.16a–r** в отношении *M. Tuberculosis* mc²6230

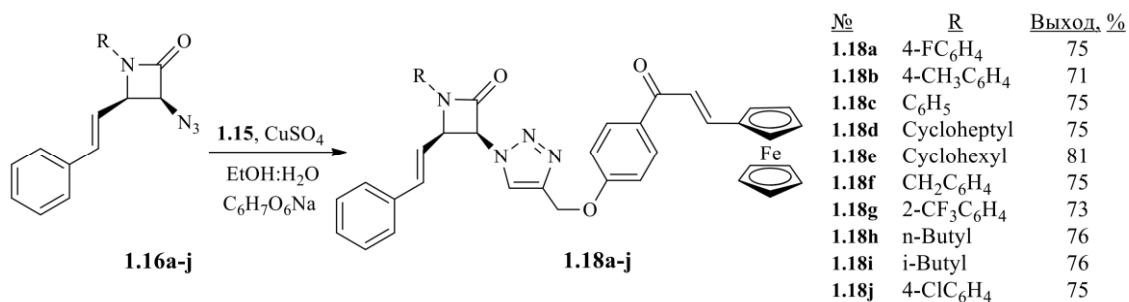
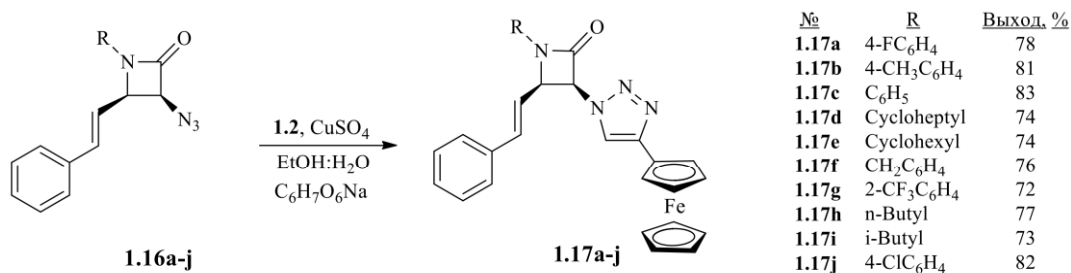
n	R	Соед.		Соед.			Соед.		
		№	МИК, мкг/мл	№	Выход, %	МИК, мкг/мл	№	Выход, %	МИК, мкг/мл
2	H	1.13a	>50	1.14a	79	>50	1.16a	85	>50
3	H	1.13b	>50	1.14b	70	>50	1.16b	83	>50
4	H	1.13c	>50	1.14c	75	>50	1.16c	79	>50
5	H	1.13d	>50	1.14d	77	>50	1.16d	84	>50
6	H	1.13e	>50	1.14e	77	>50	1.16e	79	>50
8	H	1.13f	>50	1.14f	80	>50	1.16f	80	>50
2	Cl	1.13g	>50	1.14g	74	>50	1.16g	83	>50
3	Cl	1.13h	>50	1.14h	71	>50	1.16h	80	>50
4	Cl	1.13i	>50	1.14i	74	>50	1.16i	71	>50
5	Cl	1.13j	>50	1.14j	77	>50	1.16j	81	>50
6	Cl	1.13k	>50	1.14k	76	>50	1.16j	82	>50
8	Cl	1.13l	>50	1.14l	79	>50	1.16l	82	>50
2	Br	1.13m	>50	1.14m	75	>50	1.16m	80	>50
3	Br	1.13n	>50	1.14n	74	26.67±1.67	1.16n	82	>50
4	Br	1.13o	>50	1.14o	76	35.00±7.64	1.16o	77	>50
5	Br	1.13p	>50	1.14p	76	35.00±7.64	1.16p	80	>50
6	Br	1.13q	>50	1.14q	70	26.67±1.67	1.16q	85	>50
8	Br	1.13r	>50	1.14r	82	>50	1.16r	81	>50

МИК урацила >50 мкг/мл. МИК изониазида 0.05 мкг/мл.

Синтезированные соединения не проявили какой-либо цитотоксичности в отношении клеток HeLa при тестируемых концентрациях 50 и 100 мкг/мл в двух разных временных точках, что указывает на селективность антимикобактериального действия соединений **1.14n-q**.

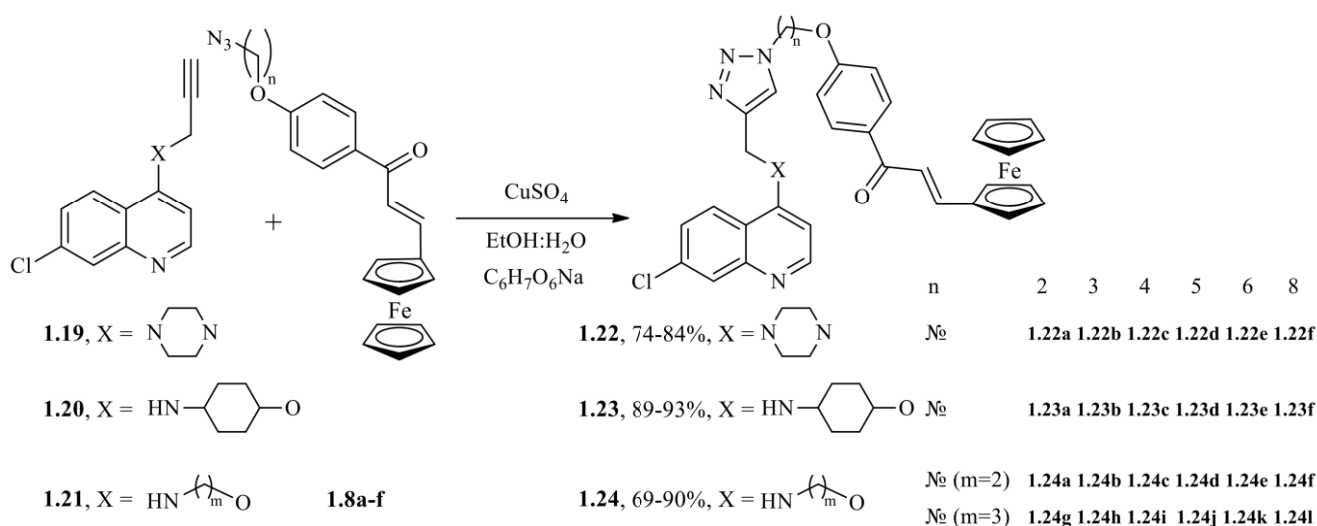
Описано получение 1,2,3-*H*-триазол-связанных β-лактам-ферроценовых и β-лактам-ферроценхалконовых гибридов **1.17a-j** и **1.18a-j** соответственно (Схема 1.7). [38]. Ни один из полученных продуктов не проявил какой-либо способности к ограничению роста штамма микобактерий *M. Tuberculosis* mc²7000 даже в высоких дозах.

Схема 1.7



В работе [39] использовано построение 1,2,3-1*H*-триазольного цикла при формировании 7-хлорохинолин-ферроценовых гибридов **1.22-24** (Схема 1.8).

Схема 1.8



Величина активности синтезированных соединений в отношении штамма *M. Tuberculosis* mc²6230 зависит от природы заместителя в хинолиновом кольце и длины алкильной цепи, используемой в качестве спейсера (Таблица 1.4). Соединения,

имеющие пиперазиновое кольцо в положении С-4 хинолина (**1.22a-22f**) показывают значение IC₉₉ 55 μМ (**1.22a**, **1.22b** и **1.22c**), при этом активность уменьшается с увеличением длины цепи, как видно в случае **1.22e** и **1.22f**. Замена пиперазинового кольца аминофенолом снижает противотуберкулезную активность, за исключением соединений **1.23d** (n = 5), **1.23e** (n = 6) и **1.23f** (n = 8), которые демонстрируют значения IC₉₉ в диапазоне 55-60 μМ. Введение гибкой ациклической аминспиртовой цепи (**1.24a-l**) повышает активность по сравнению с соединениями с циклическими линкерами.

Таблица 1.4. Противотуберкулезная активность соединений (**1.22a-f**, **1.23a-f**, **1.24a-l**) *in vitro* в отношении штамма *M. Tuberculosis* mc²6230.

Соед.	IC ₉₉ ± SD, μМ	Соед.	IC ₉₉ ± SD, μМ	Соед.	IC ₉₉ ± SD μМ
1.22a	55±7	1.23c	>100	1.24e	55±7
1.22b	55±7	1.23d	55±7	1.24f	55±7
1.22c	55±7	1.23e	55±7	1.24g	37±3
1.22d	80±0	1.23f	60±0	1.24h	37±3
1.22e	>100	1.24a	38±3	1.24i	37±3
1.22f	>100	1.24b	38±3	1.24j	30±3
1.23a	>100	1.24c	38±3	1.24k	40±0
1.23b	>100	1.24d	37±3	1.24l	40±0
INH	0.15				

Наиболее активные в отношении *M. Tuberculosis* mc²6230 соединения (**1.24g-j**) демонстрируют выраженную цитотоксичность в отношении клеточной линии HeLa и отсутствие селективности действия (Таблица 1.5).

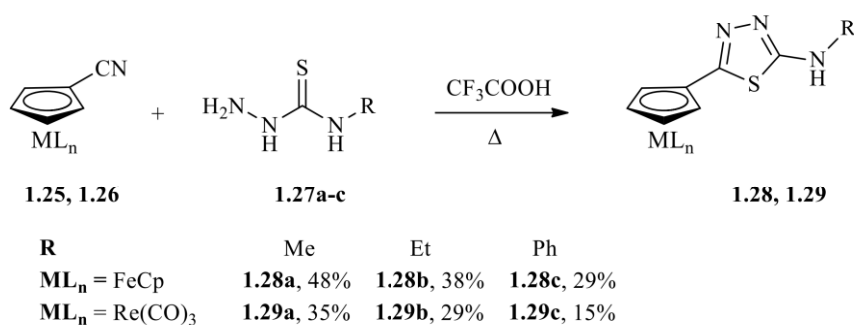
Таблица 1.5. Цитотоксичность на клетках HeLa и индекс селективности соединений **1.24g-j**.

Соед.	IC ₉₉ , <i>M. tuberculosis</i> mc ² 6230, μМ	МИК, HeLa, μМ	SI
1.24g	37	17.68	0.477
1.24h	37	20.79	0.561
1.24i	37	23.13	0.625
1.24j	30	17.86	0.595
Доксорубицин		8.30	

2.2. Формирование других гетероциклических производных

Два ряда металлоорганических производных 1,3,4-тиадиазола получены при взаимодействии ферроценилцианида **1.25** или циретренилцианида **1.26** и 4-замещенных тиосемикарбазидов **1.27a-c** в трифторуксусной кислоте (Схема 1.9) [40].

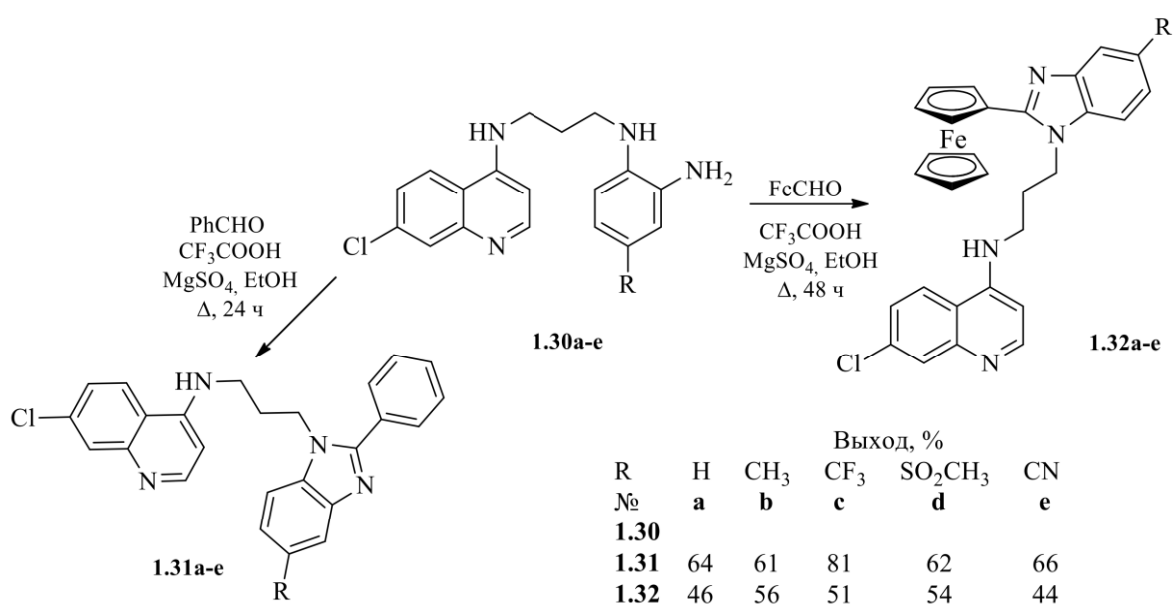
Схема 1.9



Ни одно из полученных соединений не обнаружило антимикобактериального действия в отношении штамма *M. Tuberculosis* mc²7000 в условиях эксперимента (МИК > 100 мкг/мл, МИК изониазида > 0,05 мкг/мл).

Описан синтез серии 7-хлорохинолиновых производных бензимидазола, содержащих фенильный либо ферроценильный заместитель (Схема 1.10) [41].

Схема 1.10



Соединения **1.31a-c** и **1.32a-c** демонстрируют умеренную антимикобактериальную активность (10,8 – 50,6 μM) в отношении *M. Tuberculosis* H37Rv в среде 7H9 GLU CAS (Таблица 1.6), в то время как **1.31d-e** и **1.32d-e** неактивны в тестируемой концентрации. Авторы отмечают, что существует корреляция между значениями IC_{90} производных **a-c** и их расчетными величинами липофильности, указывающая на возрастание антимикобактериальной активности с увеличением последней. Введение ферроценового фрагмента (**1.32a-c**) приводит к общему повышению активности по сравнению с фенилсодержащими соединениями (**1.31a-c**). Однако эти производные аминохинолина и бензимидазола значительно менее активны, чем клинически используемый препарат рифампицин (IC_{90} 0,027 μM).

Таблица 1.6. 7-Дневные IC_{90} соединений **1.31a-e** и **1.32a-e** в отношении *M. Tuberculosis* H37Rv.

Соед.	IC_{90} (μM), среда 7H9 GLU ADC	IC_{90} (μM), среда 7H9 GLU CAS
1.31a	38.8	50.6
1.31b	>62.5	32.7
1.31c	89.1	15.8
1.31d	>62.5	>125
1.31e	>62.5	>125
1.32a	60.1	31.3
1.32b	29.7	28.7
1.32c	64.2	10.8
1.32d	>125	>125
1.32e	>125	>62.5
Рифампицин	0.0156	0.027

Соединения **1.31a** и **1.31c-e** показали низкую токсичность в отношении линии клеток яичников китайского хомячка CHO (IC_{50} 16.16 ÷ 42.01 μM ; IC_{50} эметин 0.016 μM), в то время как **1.31b** и **1.32a-e** не проявили цитотоксичности при наивысшей испытанной концентрации ($\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$).

2.3. Комплексы Pd(II), Pt(II) и Ru(II)

Известен ряд работ, посвящённых синтезу и оценке противотуберкулезной

активности ферроценсодержащих комплексов платины, палладия и рутения [42-46]. Так исследование рутениевых (II) комплексов клотримазола (CTZ), представленных на рисунке 1.1, показало, что их активность в отношении *M. tuberculosis* H37Rv (Таблица 1.7), сопоставима или лучше, чем у некоторых обычно используемых противотуберкулезных средств, таких как циклосерин (МИК = 12,5–50 μM) и гентамицин (МИК = 4,2–8,4 μM) [42].

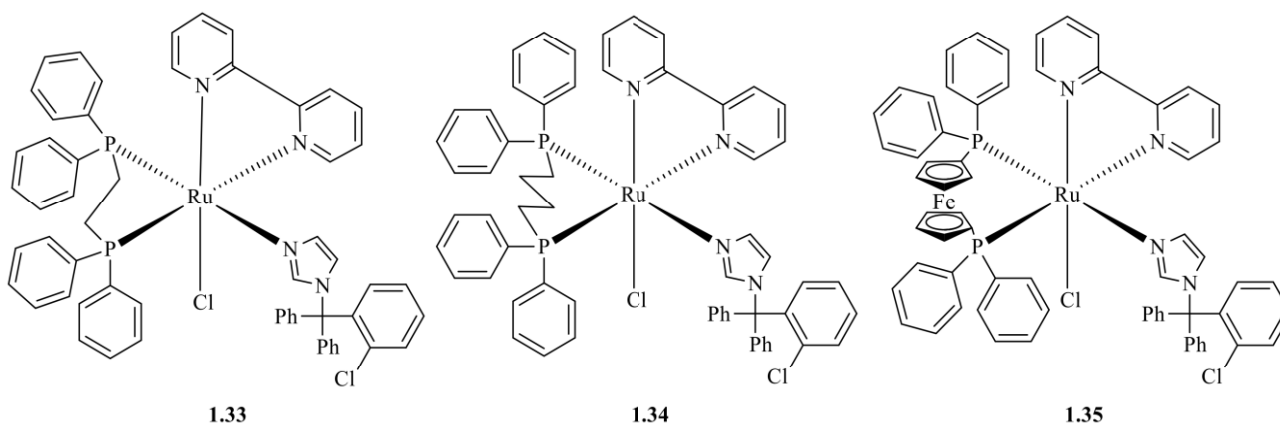


Рисунок 1.1. Комплексы Ru(II) и клотримазола.

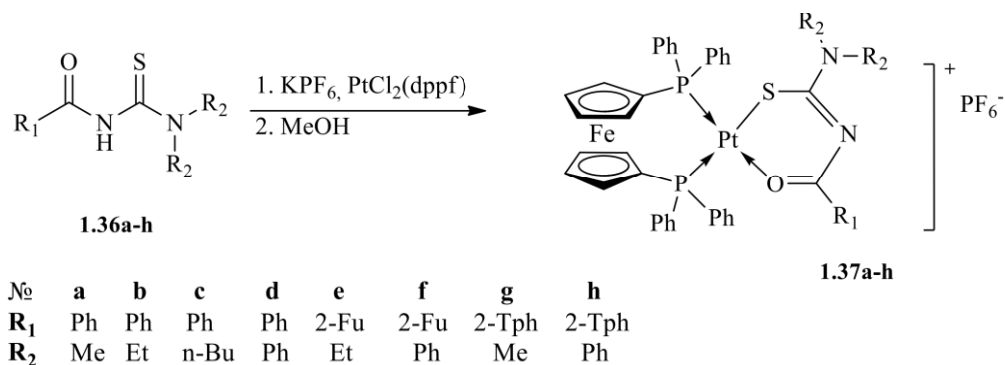
Таблица 1.7. Антимикобактериальная активность и цитотоксичность комплексов 1.33-1.35.

Соед.	МИК (μM), H37Rv	IC ₅₀ (μM), L929
CTZ	70,25 \pm 0,28	9,74 \pm 2,05
1.33	10,52 \pm 0,07	2,61 \pm 0,13
1.34	10,30 \pm 0,07	0,48 \pm 0,05
1.35	18,53 \pm 0,02	5,89 \pm 0,80

Однако высокая цитотоксичность в отношении клеточной линии фибробластов мыши L929 не позволяет рассматривать данные соединения в качестве потенциальных противотуберкулезных препаратов. Примечательно, что комплекс **1.35** с ферроценсодержащим лигандом заметно менее цитотоксичен, чем комплексы **1.33** и **1.34** с органическими лигандами. Поэтому при меньшей, чем у других комплексов, антимикобактериальной активности, он проявляет наибольшую терапевтическую широту.

Описано получение комплексов *N,N*-дизамещенных-*N'*-ацилтиомочевин **1.36a-h** и [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]платины(II) (Схема 1.11) [43].

Схема 1.11



Активность полученных комплексов в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv намного выше, чем у свободных лигандов **1.36a-h** (Таблица 1.8). Активность *in vitro*, обнаруженная для комплексов **1.37a,b,e,g** сопоставима с активностью этамбутола (МИК = 5,62 μ M), использованного в качестве положительного контроля.

Таблица 1.8. МИК комплексов Pt(II) и свободных лигандов в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv.

Соед.	МИК, μ M	Соед.	МИК, μ M
1.36a	119,61	1.37a	5,73 \pm 0,28
1.36b	107,3	1.37b	6,63 \pm 0,65
1.36c	85,62	1.37c	22,74 \pm 0,46
1.36d	75,3	1.37d	23,14
1.36e	110,62	1.37e	4,74 \pm 0,06
1.36f	75,3	1.37f	23,14
1.36g	116,82	1.37g	5,99 \pm 0,28
1.36h	73,96	1.37h	23,01
[Pt(dppf)Cl ₂]	30,47	Этамбутол	5,62

В работе [44] осуществлён синтез четырёх ферроценсодержащих комплексов на основе Pd(II) и Pt(II) с трополоном (**1.38**, **1.39**) и хинокитиолом (**1.40**, **1.41**) в качестве лигандов (Рисунок 1.2).

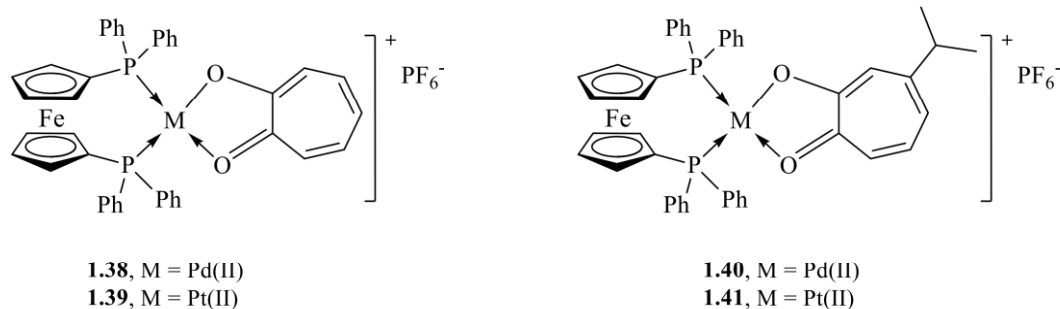
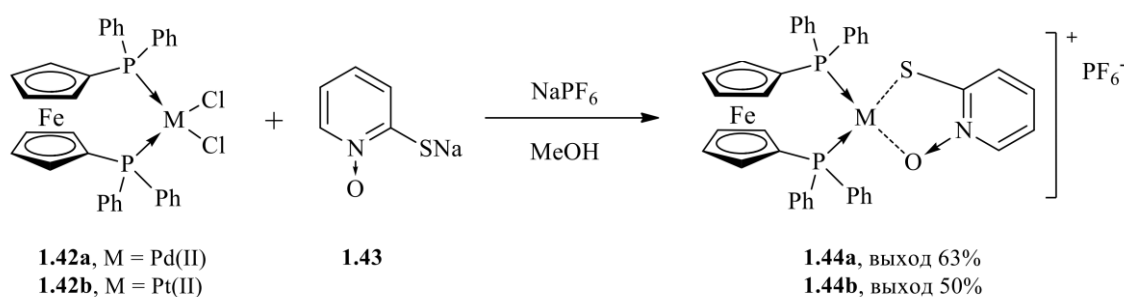


Рисунок 1.2. Структура комплексов **1.38-1.41**.

Соединения **1.38-1.41** более активны в отношении чувствительного к антибиотикам штамма *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, чем свободные лиганды, показывая значения МИК₉₀ в диапазоне 9,8–14,7 мМ. Однако они демонстрируют низкую специфичность по отношению к микобактериям по сравнению с человеческими фибробластами лёгких MRC-5 и макрофагами мышей J774. Активность соединений против клинических штаммов CF93 (штамм устойчив к изониазиду и рифампицину), CF100 (устойчив к изониазиду, аминогликозидам и фторхинолонам), CF112 и CF169 (штаммы с широкой лекарственной устойчивостью) ниже, чем против чувствительного штамма (H37Rv). Так хинокитиол и его производные **1.40** и **1.41** в условиях эксперимента показывают активность лишь в отношении H37Rv. Среди всех протестированных соединений трополон и **1.38** наиболее активны в отношении резистентных штаммов (МИК_{CF100} 2,23 мкг/мл и 8,38 мкг/мл соответственно), демонстрируя противотуберкулезный потенциал комплексов такого рода.

Предложен метод синтеза дифенилфосфиноферроценовых комплексов платины и палладия с пиритионом в качестве лиганда (Схема 1.12) [45].

Схема 1.12



Оба продукта показали высокую активность в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 (Таблица 1.9). Они имеют сопоставимую с пиритионом натрия ($IC_{50} = 2,42 \pm 0.7 \mu M$) антимикобактериальную активность. Соединения показали приемлемые значения индекса селективности в качестве противотуберкулезных соединений.

Таблица 1.9. Активность комплексов M-dppf-mpo (M=Pd, Pt) *in vitro* в отношении *M. tuberculosis*, цитотоксичность в отношении эпителиальных клеток Vero и значения индекса селективности.

№	Клетки Vero IC_{50} , μM	<i>M. tuberculosis</i> МИК, μM	^a SI
1.44a	24 ± 12	2.8 ± 0.7	9
1.44b	5 ± 3	1.6 ± 0.3	3

^a SI = IC_{50} Vero / IC_{50} *M. tuberculosis*.

Описано получение комплексов палладия (II) и платины (II), с содержащими остатки циретрена (**1.45**) и ферроцена (**1.46**) тиосемикарбазонами в соответствии со схемой 1.13 (Таблица 1.10) [46].

Схема 1.13

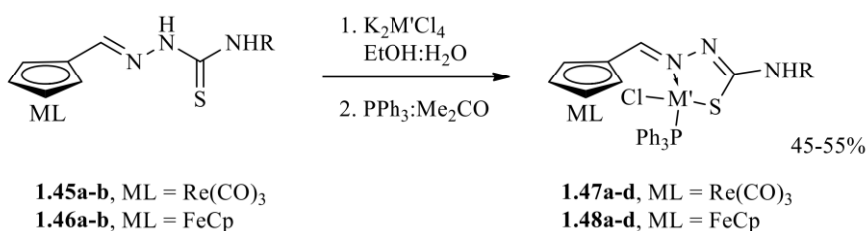


Таблица 1.10. Строение комплексов **1.47** и **1.48**.

№	ML	M'	R	№	ML	M'	R
1.47a	Re(CO) ₃	Pd	H	1.48a	FeCp	Pd	H
1.47b	Re(CO) ₃	Pd	CH ₃	1.48b	FeCp	Pd	CH ₃
1.47c	Re(CO) ₃	Pt	H	1.48c	FeCp	Pt	H
1.47d	Re(CO) ₃	Pt	CH ₃	1.48d	FeCp	Pt	CH ₃

Соединения **1.47** и **1.48** стабильны на воздухе и растворимы в большинстве обычных органических растворителей. Комплексы Pd(II) **1.47a–b** и **1.48a–b** (IC₉₉ = 6,0–29,0 μM) обладают более высокой активностью в отношении штамма *M. tuberculosis* mc²7000, чем их Pt(II) аналоги **1.47c–d** и **1.48c–d** (IC₉₉ = 11,0–32,0 μM). Кроме того, комплексы рения являются более активными, чем комплексы железа. IC₉₉ для изониазида в аналогичных условиях составляет 0,4 μM.

2.4. Формирование иминов и восстановительное аминирование

Можно выделить серию работ, в которых каркас целевых соединений строится за счёт формирования иминных и аминных структур [32, 47-51]. Так описано получение серии металлоценовых тиосемикарбазонов **1.52**, **1.53** при взаимодействии формил- и ацетилметаллоценов **1.49**, **1.50** с тиосемикарбазидами **1.51** в безводном EtOH (Схема 1.14, таблица 1.11) [47]. Выходы и физико-химические характеристики для производных ферроцена не представлены. Авторы приводят ссылку на работу [48], в которой также не описан синтез данных соединений.

Обе серии соединений демонстрируют некоторую способность ингибировать рост штамма *M. tuberculosis* mc²7000 (Таблица 1.12). Активность комплексов рения несколько выше либо лежит в том же диапазоне концентрации, что и для комплексов железа.

Схема 1.14

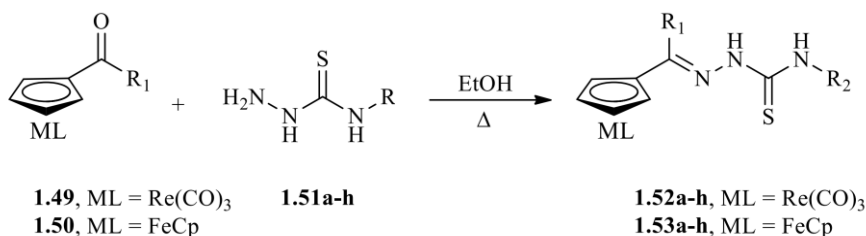


Таблица 1.11. Строение комплексов **1.52**, **1.53**.

Соединение	ML	R ₁	R ₂	Вых., %
1.52a/1.53a	Re(CO) ₃ / FeCp	H	H	90 / -
1.52b/1.53b	Re(CO) ₃ / FeCp	H	Me	90 / -
1.52c/1.53c	Re(CO) ₃ / FeCp	H	Et	85 / -
1.52d/1.53d	Re(CO) ₃ / FeCp	H	Ph	85 / -
1.52e/1.53e	Re(CO) ₃ / FeCp	CH ₃	H	50 / -
1.52f/1.53f	Re(CO) ₃ / FeCp	CH ₃	Me	60 / -
1.52g/1.53g	Re(CO) ₃ / FeCp	CH ₃	Et	70 / -
1.52h/1.53h	Re(CO) ₃ / FeCp	CH ₃	Ph	60 / -

Таблица 1.12. Активность соединений **1.52a-h** и **1.53a-h** в отношении штамма *M. tuberculosis* mc²7000.

Соед.	<i>M. tuberculosis</i> mc ² 7000	Соед.	<i>M. tuberculosis</i> mc ² 7000
	IC ₅₀ , μM		IC ₅₀ , μM
1.52a	45—115	1.53a	174
1.52b	111	1.53b	66-166
1.52c	>107	1.53c	63-159
1.52d	>98	1.53d	>138
1.52e	—	1.53e	166
1.52f	—	1.53f	>159
1.52g	>105	1.53g	>152
1.52h	95	1.53h	>133
Рифампицин	0,06		

Серия моно- и полиядерных ферроценсодержащих аминов (**1.61–1.66**) получена восстановлением NaBH₄ иминов **1.55-1.60**, получаемых из (*E*)-4-(2-ферроценилвинил)бензальдегида **1.54** и соответствующих органических аминов (Схема 1.15) [49]. Имины **1.55-1.58** проявляют заметно более высокую активность (IC₉₀ 19,2÷37,7 μM) в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv, чем амины **1.61-1.64** (IC₉₀ ≥ 251 μM), хотя и уступают использованному в качестве положительного контроля этамбутолу (IC₉₀ 9,54 μM) (Таблица 1.13). Результаты тестирования для

соединений **1.59**, **1.60**, **1.65** и **1.66** не приведены из-за их низкой растворимости в ДМСО.

Схема 1.15

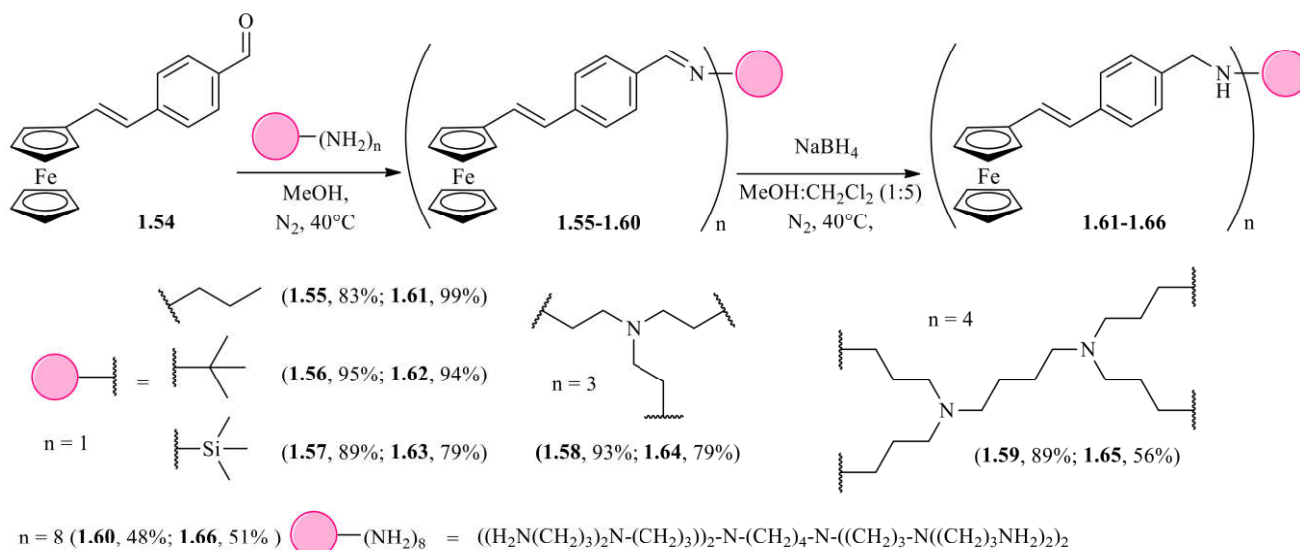


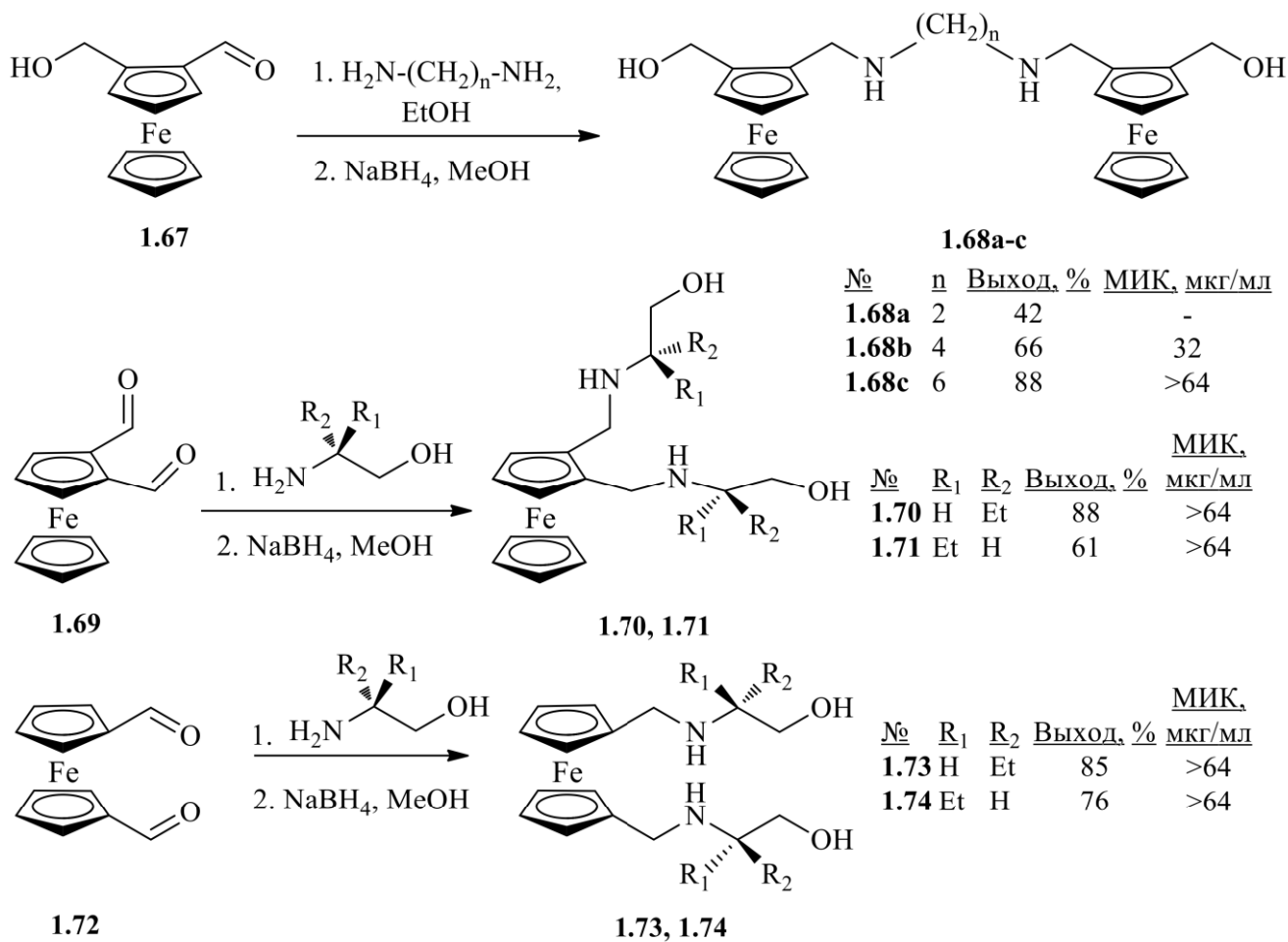
Таблица 1.13. Антимикобактериальная активность комплексов **1.55-1.58** и **1.61-1.64** *in vitro*.

Соед.	IC ₉₀ (μM)	Соед.	IC ₉₀ (μM)
1.55	37,7	1.61	>500
1.56	31,4	1.62	251
1.57	33,1	1.63	>500
1.58	19,2	1.64	265
Этамбутол	9,54		

Авторы выдвигают предположение о том, что боковая цепь мало влияет на антимикобактериальную активность мооядерных иминовых комплексов.

Известны подобные этамбутолу ферроценсодержащие аминспирты с различными вариантами включения ферроценового фрагмента в структуру соединения, полученные восстановительным аминированием различных формилферроценов (Схема 1.16) [50].

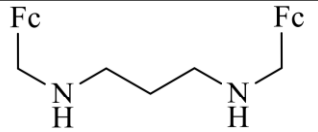
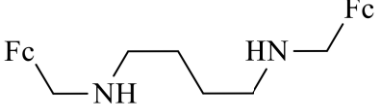
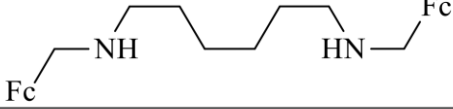
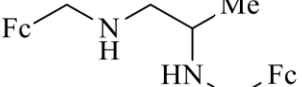
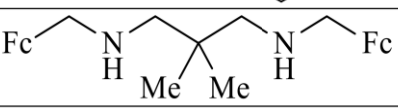
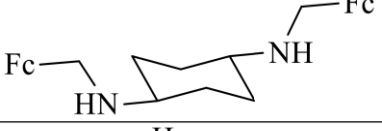
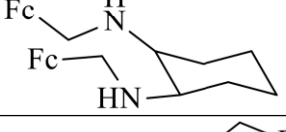
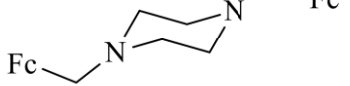
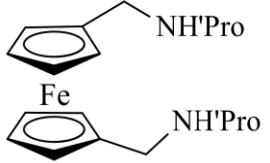
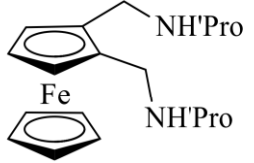
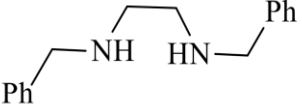
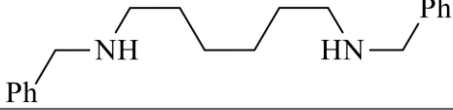
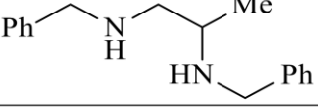
Схема 1.16



Аналогичным образом получена серия диаминов на основе формилферроцена (1.75-1.85) и бензальдегида (1.86-1.88), представленная в таблице 1.14.

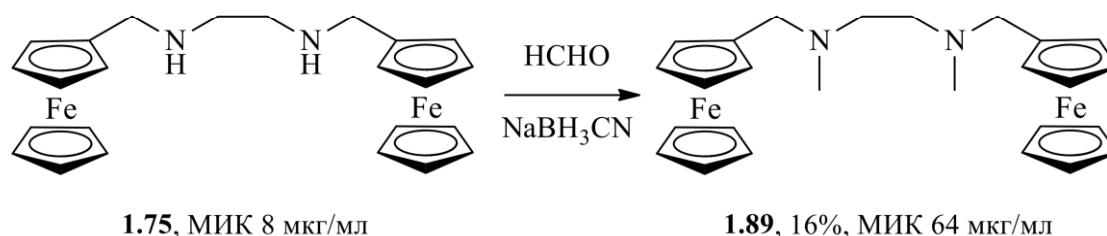
Таблица 1.14. Структура и активность соединений 1.75-1.88 в отношении *M. tuberculosis* H37Rv.

Соед.	Ферроценил/бензил-диамин	Выход (%)	МИК, мкг/мл
1.75		76	8

1.76		54	8
1.77		77	32
1.78		46	32
1.79		25	16
1.80		77	64
1.81		41	64
1.82		48	32
1.83		62	-
1.84		48	64
1.85		72	64
1.86		69	> 64
1.87		84	> 64
1.88		67	> 64
EMB			2

Восстановительным *N*-метилированием **1.75** получен третичный диамин **1.89** (Схема 1.17).

Схема 1.17



Определение *in vitro* антимикобактериальной активности полученных соединений в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv выявило ряд фактов. Увеличение длины углеродной цепи между аминогруппами диаминов вызывает снижение антимикобактериальной активности (**1.68a-c**). Введение ферроцена в структуру диамин (соединения **1.75** и **1.76**) необходимо для реализации антимикобактериальной активности: органический аналог **1.86** с двумя фенильными группами не демонстрирует антимикобактериальных свойств в условиях эксперимента. Модификация спейсера (**1.79**) или амина (**1.89**) негативно влияет на активность этих аналогов соединения **1.75**. Слабая активность наблюдается у производных **1.81** и **1.82** на основе циклогексильного фрагмента. Никакой антимикобактериальной активности не наблюдается, когда ферроцен включен между двумя аминогруппами (соединения **1.70**, **1.71**, **1.73**, **1.74**, **1.84** и **1.85**). Включение гидроксиметильной группы в ферроценилдиаминспиртах приводит к ослаблению антимикобактериальной активности (соединения **1.70**, **1.71**, **1.73** и **1.74**).

Описано использование формилферроцена **1.91** для модификации аминопроизводных стероидов (Схемы 1.18-1.20) [51]. Полученные (ферроценилметил)аминоэстратриены **1.93a-d**, **1.96a,b** и их гидрохлориды проявляют выраженную активность в отношении штаммов различных видов микобактерий (Таблица 1.15). МИК исходных стероидных 16,17-аминоспиртов **1.90a-d** и 16-аминов **1.94a,b** в отношении *M. smegmatis* SG 987 составляет 12,5 мкг/мл, 3-замещённые 5- α -холестаны **1.98**, **1.99** и ферроценилметиламиноэтанол неактивны. Следовательно,

активность 16-(ферроценилметил)аминостероидов объясняется одновременным присутствием ферроценового и эстратриенового стероидного фрагментов. Интересно, что ни наличие 17-кислорода, ни конфигурация функции 16-азота не влияют на величину активности. Для соединений **1.93b**, **1.93d** и **1.96a** также определена активность в отношении *M. tuberculosis* H37Rv. МИК **1.93d** составляет 6,25 мкг/мл и <12,5 мкг/мл для **1.93b** и **1.96a**.

Схема 1.18

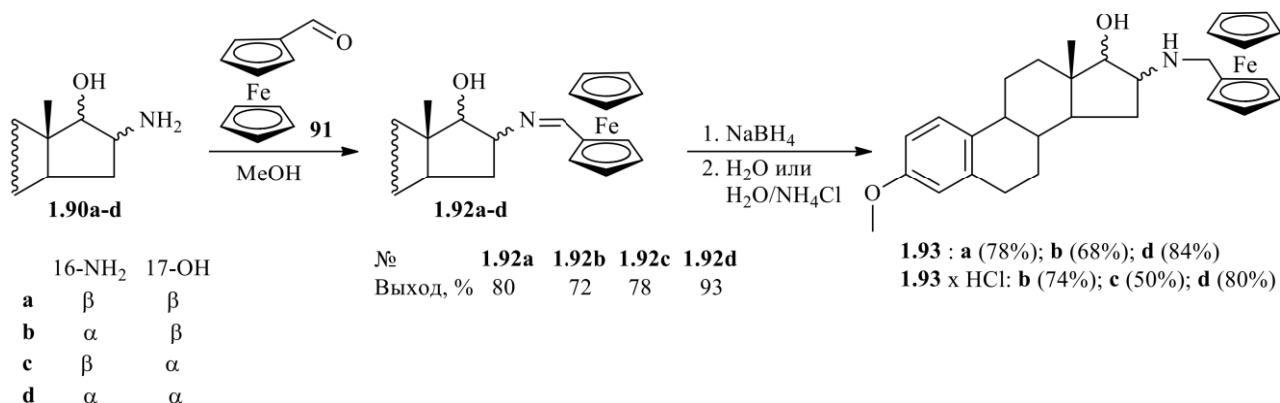


Схема 1.19

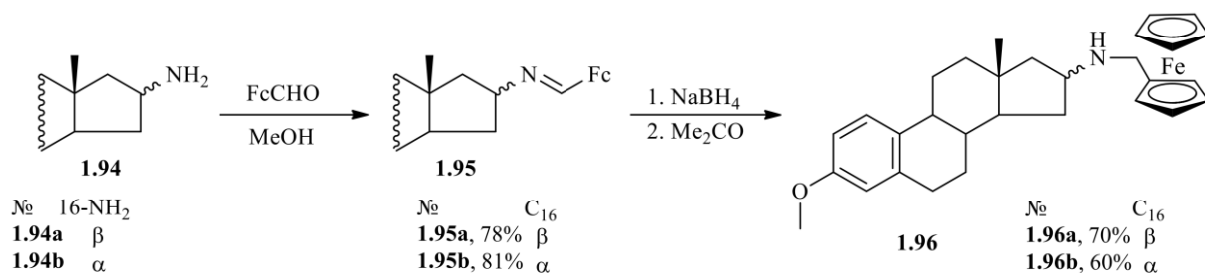


Схема 1.20

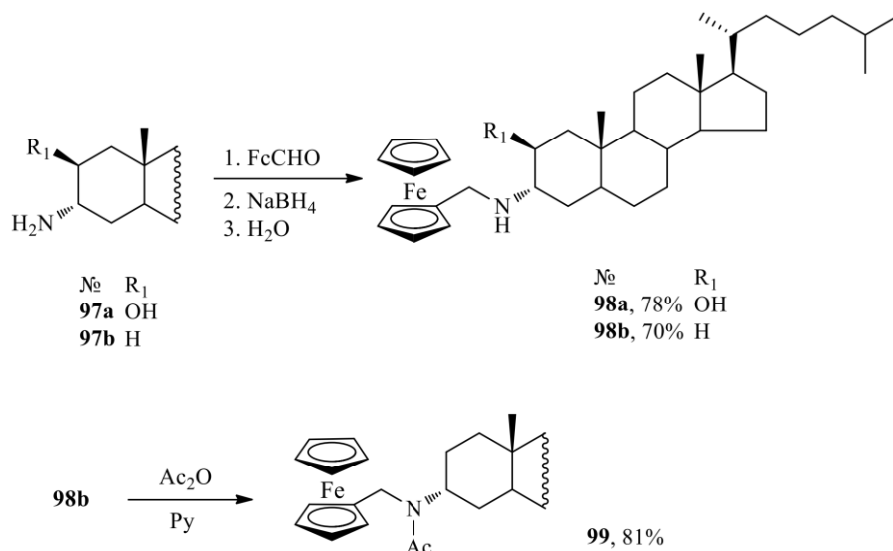


Таблица 1.15. МИК ферроценсодержащих аминостероидов (мкг/мл) в отношении видов рода *Mycobacterium*.

Соединение	<i>M. smegmatis</i> SG 987	<i>M. fortuitum</i> B.	<i>M. chelonae</i> B.	<i>M. vaccae</i> 10670	<i>M. aurum</i> SB 66
1.92b	25	25	50	-	25
1.92c	25	25	50	-	25
1.93a	3,12	3,12	3,12	6,25	3,12
1.93b	3,12	3,12	1,56	-	3,12
1.93b HCl	3,12	3,12	3,12	6,25	3,12
1.93c HCl	3,12	3,12	1,56	6,25	3,12
1.93d	3,12	1,56	1,56	3,12	3,12
1.93d HCl	3,12	3,12	3,12	3,12	3,12
1.95a	>100	>100	25	-	>100
1.95b	12,5	25	50	12,5	12,5
1.96a	3,12	1,56	0,78	-	3,12
1.96b	3,12	3,12	3,12	3,12	3,12
1.98a HCl	>100	>100	>100	>100	>100
1.98b	>100	>100	>100	>100	>100
Рифампицин	50	50	50	>100	6,25
Изониазид	6,25	>100	3,125	>100	0,78
Ципрофлоксацин	0,78	0,2	25	>100	0,05

Ферроценилацилгидразоны **1.102a-e** получены при взаимодействии формилферроцена **1.91** или ацетилферроцена **1.101** с гидразидами **1.100a-d** в соответствии со схемой 1.21 [32]. В этой же работе описано взаимодействие формилферроцена **1.91** и его аминотильных производных **1.103b-e** с гидразинильными производными хинолина **1.104** и акридина **1.106** (Схема 1.22). В качестве стандартных препаратов сравнения в работе использованы изониазид (INH, МИК H37Rv < 0.43 μ M), этамбутол (EMB, МИК H37Rv 9.8 μ M) и пиразинамид (PZA, МИК H37Rv 520 μ M). Гидразоны формилферроцена и ацетилферроцена с изониазидом **1.102a** и **1.102b** демонстрируют сопоставимую с изониазидом активность на чувствительном (*M. tuberculosis* H37Rv) и устойчивых к нему штаммах

микобактерий. Во второй серии соединений наиболее активными оказались 4-хинолилгидразоны и 1-акридинилгидразоны, полученные из формилферроцена (**1.105a** и **1.107a** соответственно) с МИК 20,5 и 17,0 μM . Включение аминогруппы во фрагмент ферроцена приводит к легкому или значительному снижению активности (**1.105b-c** и **1.107b-c**).

Схема 1.21

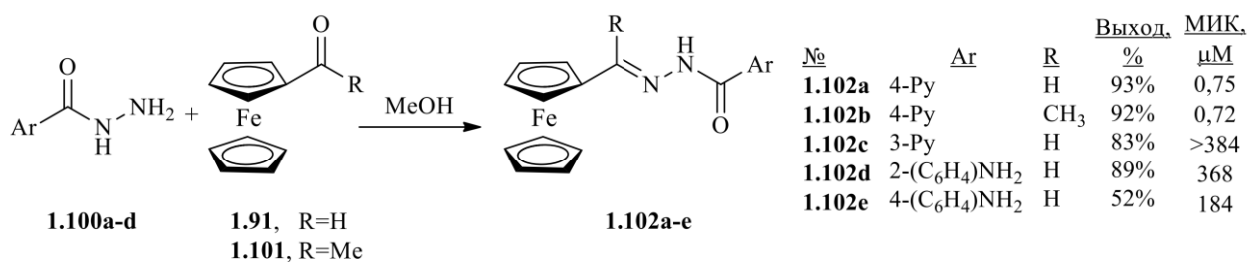
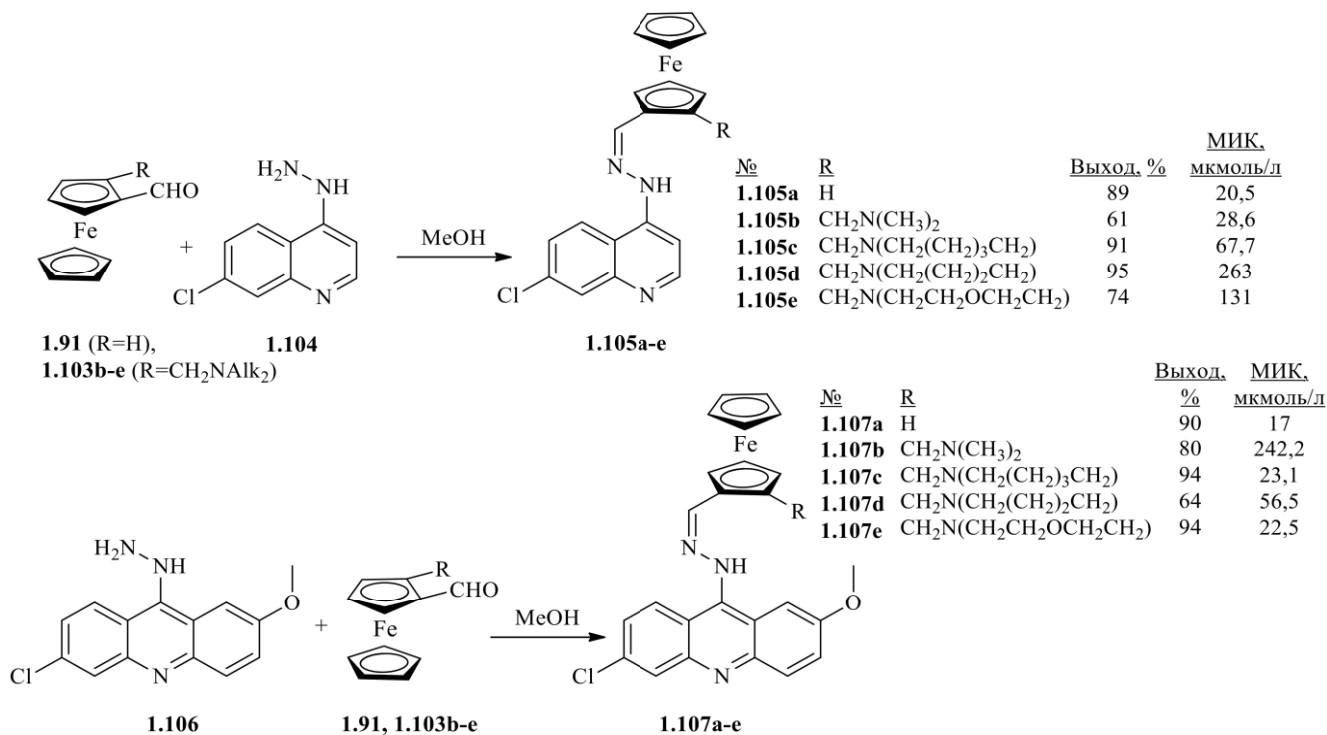
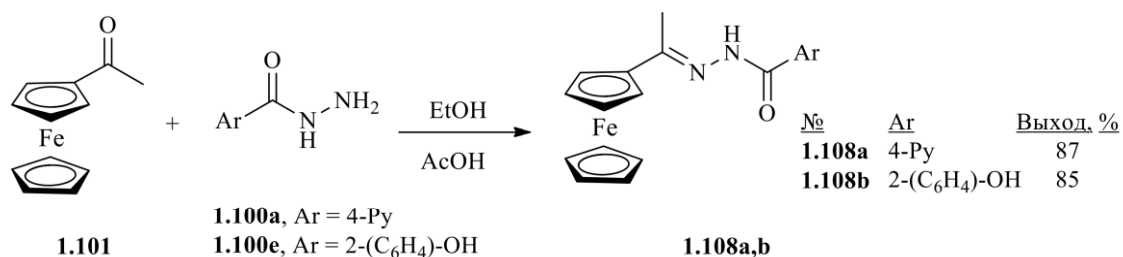


Схема 1.22



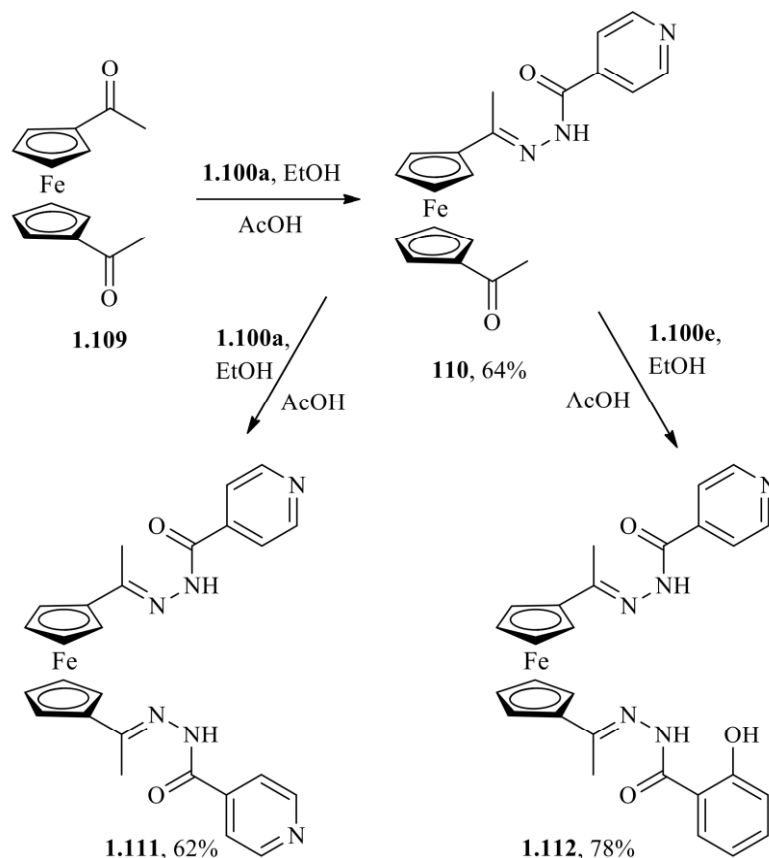
Известен ряд работ, посвящённых синтезу ферроценосодержащих гидразонов и гидразидов, тестируемых на антимикобактериальную активность [32, 52-55]. Описан синтез гидразонов ацетилферроцена **1.101** с изоникотиновым и салициловым гидразидами (**1.108a,b**) (Схема 1.23) [52].

Схема 1.23



В этой же работе описаны симметричный (**1.111**) гидразон 1,1'-диацетилферроцена **1.109** с изоникотиновым гидразидом и несимметричное производное (**1.112**) с гидразидами изоникотиновой и салициловой кислот. (Схема 1.24).

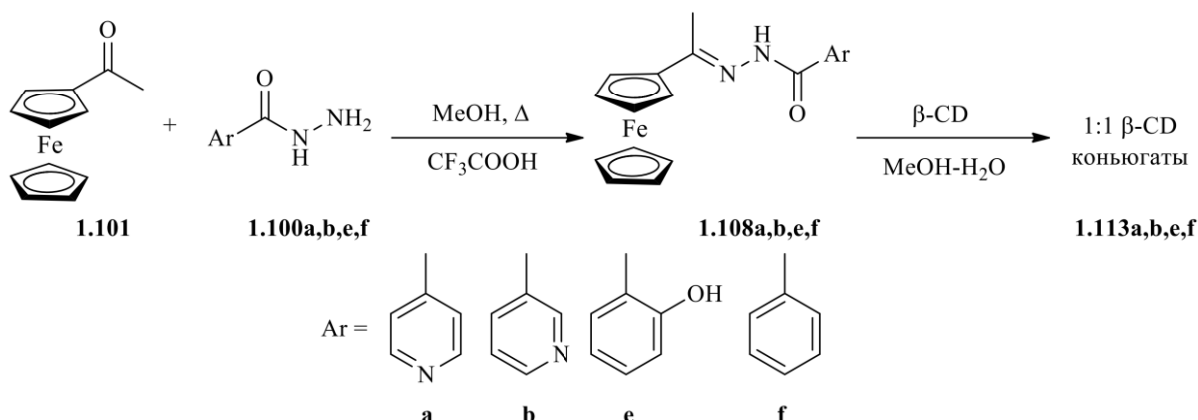
Схема 1.24



Некоторые из полученных соединений демонстрируют умеренную антибактериальную активность в отношении стандартных тестовых штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий. Исследование соединений на каких-либо штаммах микобактерий не проводилось.

В работе [53] исследованы свойства комплексов включения гидразонов **1.108** с β -циклодекстрином (β -CD) (Схема 1.25). Полученные комплексы **1.113a,b,e,f** отличаются лучшей растворимостью в воде и стабильностью к гидролизу *in vitro*, чем исходные лиганды **1.108 a,b,e,f**.

Схема 1.25



Комплексы включения проявляют заметно более высокую ингибирующую активность в отношении *M. tuberculosis* ATCC 27294 при культивации в среде Миддлбука 7Н9, чем свободные лиганды (Таблица 1.16).

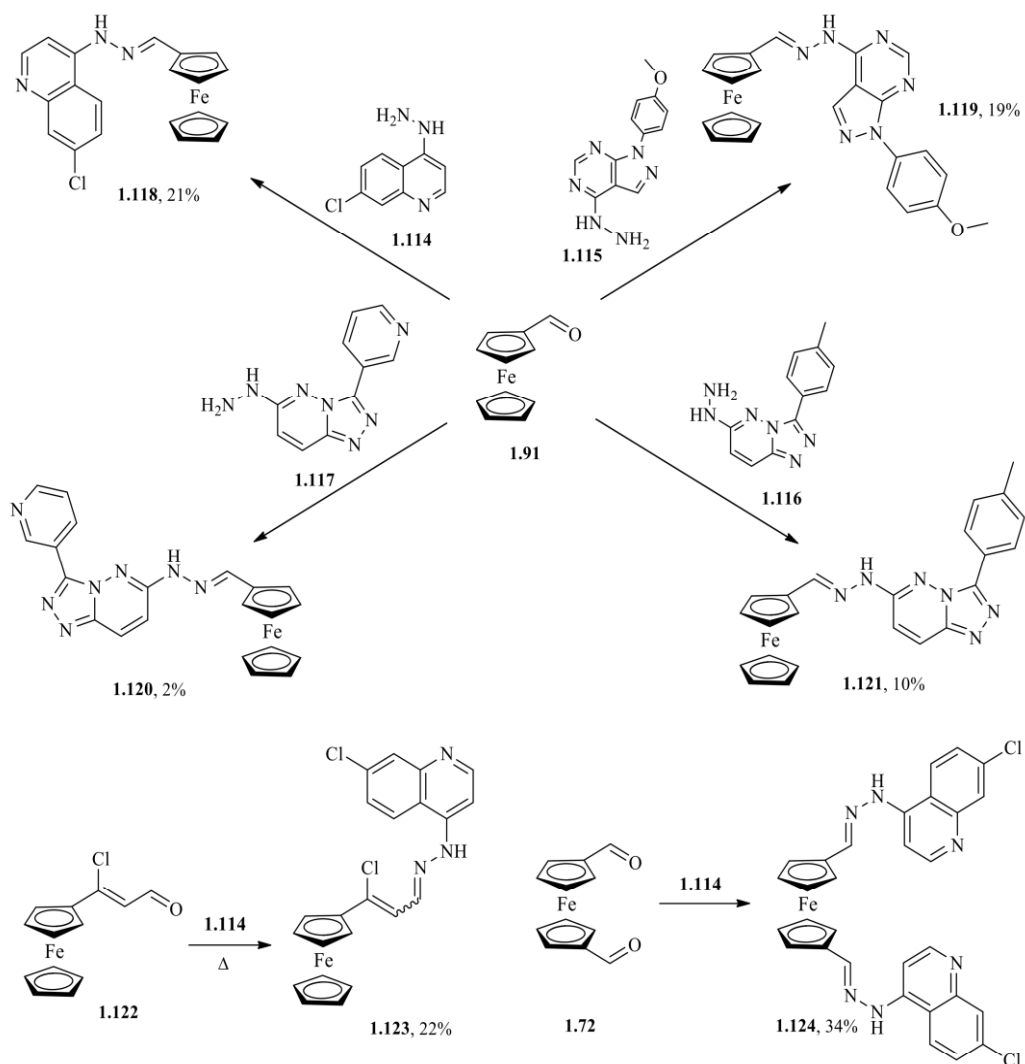
Таблица 1.16. Влияние концентраций железа в питательной среде на минимальные ингибирующие концентрации **1.108a,b,e,f** и их комплексов включения с β -циклодекстрином.

Соед.	МИК (мкг/мл)	
	7Н9 medium	дефицит Fe (0,02 мкг Fe/мл)
1.108a	1,0	256
1.113a	0,5	256
1.108b	256	н.о.
1.113b	128	н.о.
1.108e	64	н.о.
1.113e	32	н.о.
1.108f	32	256
1.113f	16	256
INH	0,25	32

Сопоставимый с INH уровень активности показал лиганд **1.108a** и его комплекс **1.113a**. Как и изониазид, полученные лиганды и их комплексы с β -CD демонстрируют снижение антимикобактериальной активности в условиях дефицита железа, что указывает на участие в их активации железозависимой микобактериальной каталазы-пероксидазы katG.

Серия гидразонов получена взаимодействием между гетарилгидразинами **1.114-1.117** и ферроценсодержащими альдегидами **1.72, 1.91, 1.122** (Схема 1.26) [54].

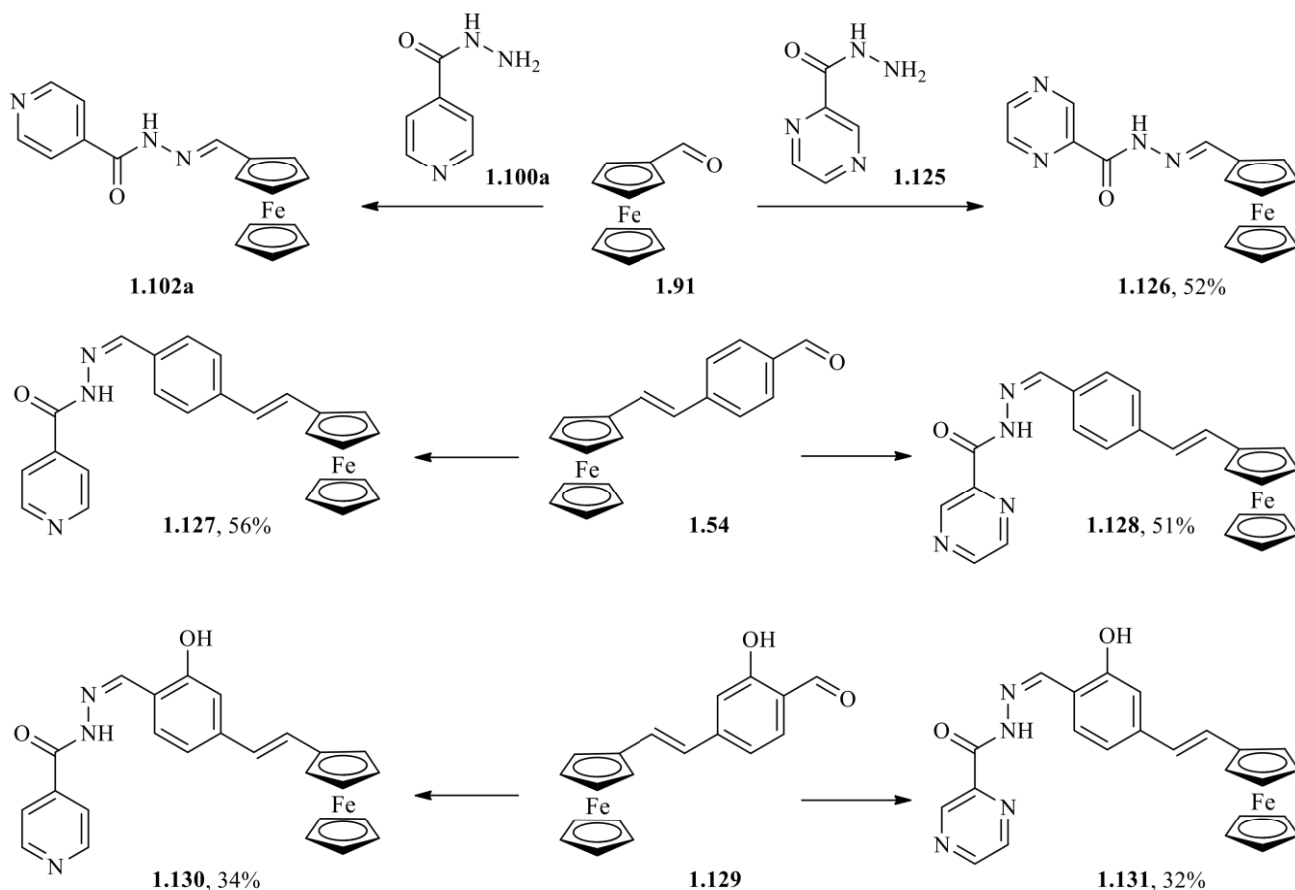
Схема 1.26



7-Хлорохинолиновое производное **1.118** демонстрирует выраженную активность *in vitro* в отношении *M. tuberculosis* mc²7000 (МИК 2,5-5,0 мкг/мл), сопоставимую с активностью этамбутола (МИК 1,0-2,5 мкг/мл). Соединения **1.119-1.121, 1.123, 1.124** не ингибируют рост микобактерий даже в очень высоких концентрациях.

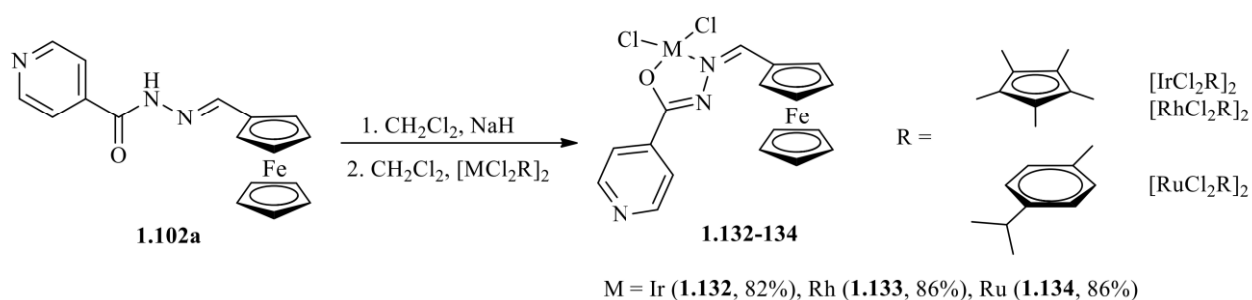
В работе [55] представлены производные изониазида и пиразинамида, полученные взаимодействием ряда изоникотиноил- и пиразиноилсодержащих гидразонов с формильными производными ферроцена (Схема 1.27).

Схема 1.27



Соединение **1.102a**, полученное авторами по рассмотренной выше методике [32], используется в качестве лиганда в комплексах Ir(II), Rh(II) и Ru(II) (Схема 1.28).

Схема 1.28



Соединения **1.102а**, **1.132-1.134** проявляют выраженную антимикобактериальную активность в среде на основе глицерина (GAST/Fe), однако уступают изониазиду (Таблица 1.17). В среде на основе глюкозы (7H9 GLU ADC) активность тестируемых соединений заметно ниже, на основании чего авторы предполагают реализацию активными соединениями их антимикобактериального действия посредством нарушения обмена глицерина с накоплением токсических концентраций промежуточных метаболитов.

Таблица 1.17. Активность **1.102а**, **1.126-1.128** и **1.130-1.134** в отношении *M. tuberculosis* H37Rv и цитотоксичность в отношении клеток CHO.

Соединение	МИК ₉₀ (μМ) [Gast/Fe]	МИК ₉₉ (μМ) [Gast/Fe]	МИК ₉₀ (μМ) [7H9 GLU ADC]	МИК ₉₉ (μМ) [7H9 GLU ADC]	CHO: IC ₅₀ (μМ)
1.102а	0,39	0,474	7,29	> 10	н.о. ^a
1.126	45,6	120	> 125	> 125	н.о.
1.127	> 10	> 10	> 10	> 10	>20
1.128	> 125	> 125	> 125	> 125	н.о.
1.130	41,3	> 125	> 125	> 125	>20
1.131	> 125	> 125	> 125	> 125	-
1.132	0,416	0,6	> 125	> 125	-
1.133	0,968	1,47	> 10	> 10	н.о.
1.134	0,514	0,751	> 125	> 125	-
Изониазид	< 0,244	< 0,244	0,856	1,26	н.о.
Рифампицин	0,00811	0,0295	0,00459	0,0227	-
GDC ^a	-	1,19	-	> 125	-
Эметин	-	-	-	-	0,057 ± 0,004

^a Не проявляет токсичности в максимальной исследованной концентрации (100 мкг/мл).

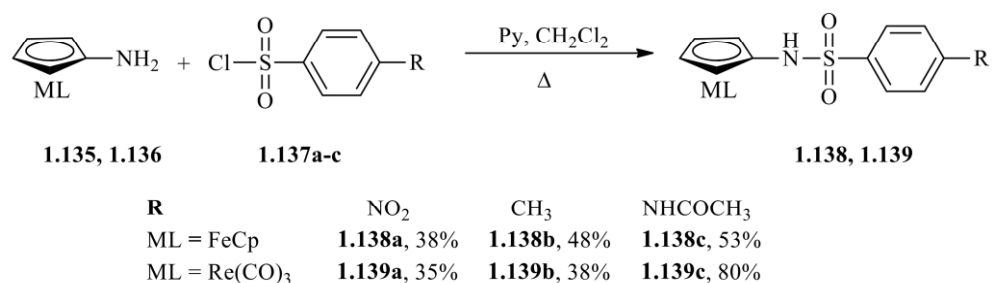
Величина токсичности *in vitro* производных **1.102а**, **1.126**, **1.128**, **1.133** в отношении клеток яичников китайского хомяка (CHO) в условиях эксперимента не определяется (IC₅₀ > 100 мкг/мл). Соединения **1.127** и **1.130** проявляют умеренную

токсичность ($IC_{50} > 20 \mu M$), демонстрируя селективность антимикобактериального действия в отношении *M. tuberculosis*.

2.5. Сульфонилирование, ацилирование, этерификация

Серия цирстренил- и ферроценилсульфонамидов получена при взаимодействии соответствующего металлоцениламина **1.135**, **1.136** с арилсульфанилхлоридами **1.137a-c** (Схема 1.29) [56].

Схема 1.29



Производные циртрена **1.139a-c** демонстрируют более высокую антимикобактериальную активность в отношении штамма *M. tuberculosis* mc²6230. (МИК 186–198 μM), чем производные ферроцена **1.138a-c** (МИК 259-281 μM), при этом обе серии существенно уступают использованному в качестве положительного контроля изониазиду (МИК 0,4 μM).

Известны метилферроценовые сложные эфиры **1.141** и амиды **1.142**, **1.143** близких по структуре к пиразинамиду (PZA) гетероциклических карбоновых кислот **1.140a-e** (Схемы 1.30-1.31, таблица 1.18) [32].

Схема 1.30

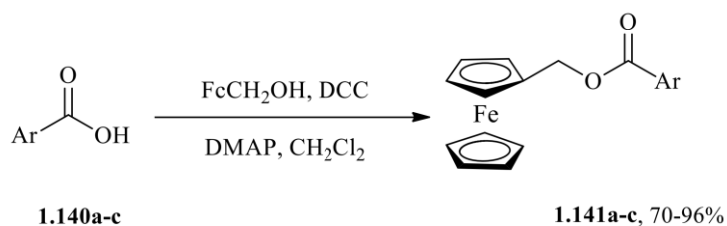


Схема 1.31

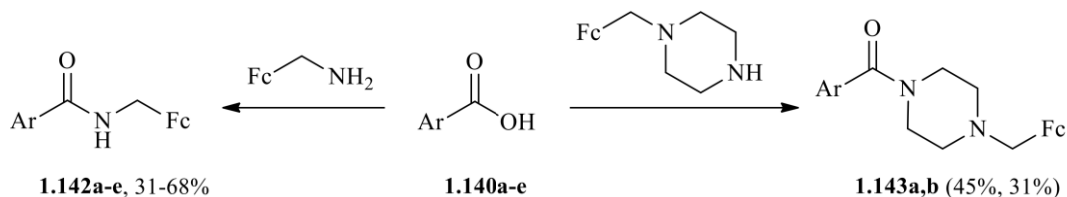


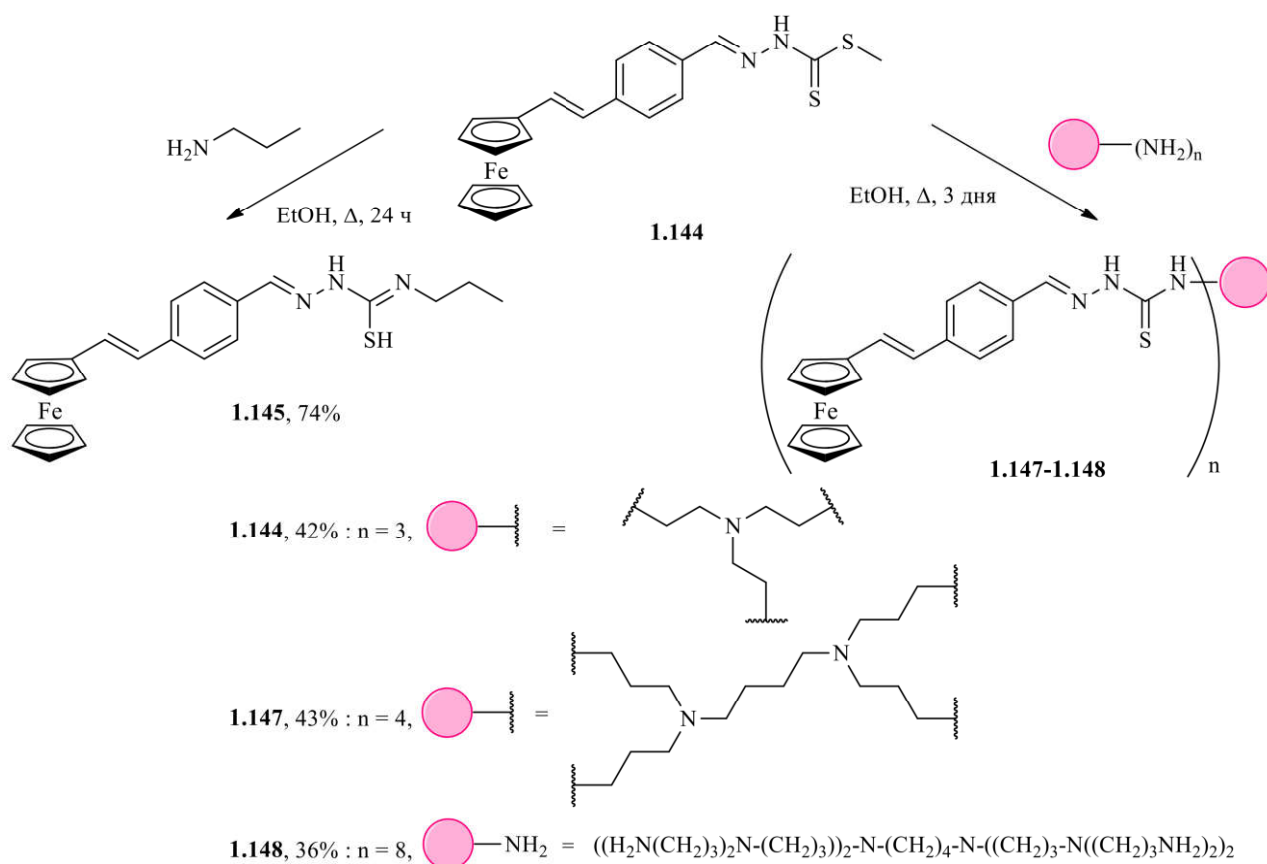
Таблица 1.18. Структура, выход и антимикобактериальная активность *in vitro* в отношении *M. tuberculosis* H37Rv эфиров **1.141a-c** и амидов **1.142a-e** и **1.143a,b**.

Соед.	Структура	Выход (%)	МИК (μМ)	Соед.	Структура	Выход (%)	МИК (μМ)
1.141a		79	>397	1.142c		63	120
1.141b		96	344	1.142d		59	86
1.141c		70	399	1.142e		31	>346
1.142a		35	398	1.143a		45	164
1.142b		68	172	1.143b		31	291
PZA	—	—	520				

Полученные соединения сопоставимы или заметно превосходят пипразинамид (PZA, МИК H37Rv 520 μМ) по антимикобактериальному действию в условиях эксперимента. Наибольшую активность демонстрирует хиноксалиновое производное **1.142d** (МИК 86 μМ).

В работе [57] предложен синтез ряда моно- и полиядерных ферроценилтиосемикарбазонов по схеме 1.32. Целевые соединения **1.145-1.148** получены взаимодействием *S*-метилдителиокарбазата **1.144** н-пропиламинном и полиаминами.

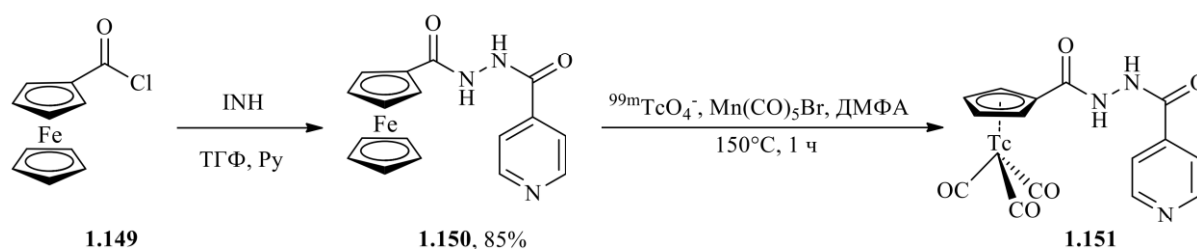
Схема 1.32



Соединения **1.144** и **1.147** в условиях эксперимента не проявили антимикобактериальной активности в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv ($\text{IC}_{90} > 125 \mu\text{M}$). Триядерный (**1.146**), моноядерный (**1.146**) и октоядерный (**1.148**) комплексы демонстрируют IC_{90} порядка 70.1, 47.0 и 41.7 μM соответственно. IC_{90} Препарата сравнения этамбутола составляет 9.5 μM .

Описано применение *N'*-ферроценоилгидразида изоникотиновой кислоты **1.150** в качестве промежуточного соединения при синтезе меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ изониазида **1.151** (Схема 1.33) [58].

Схема 1.33



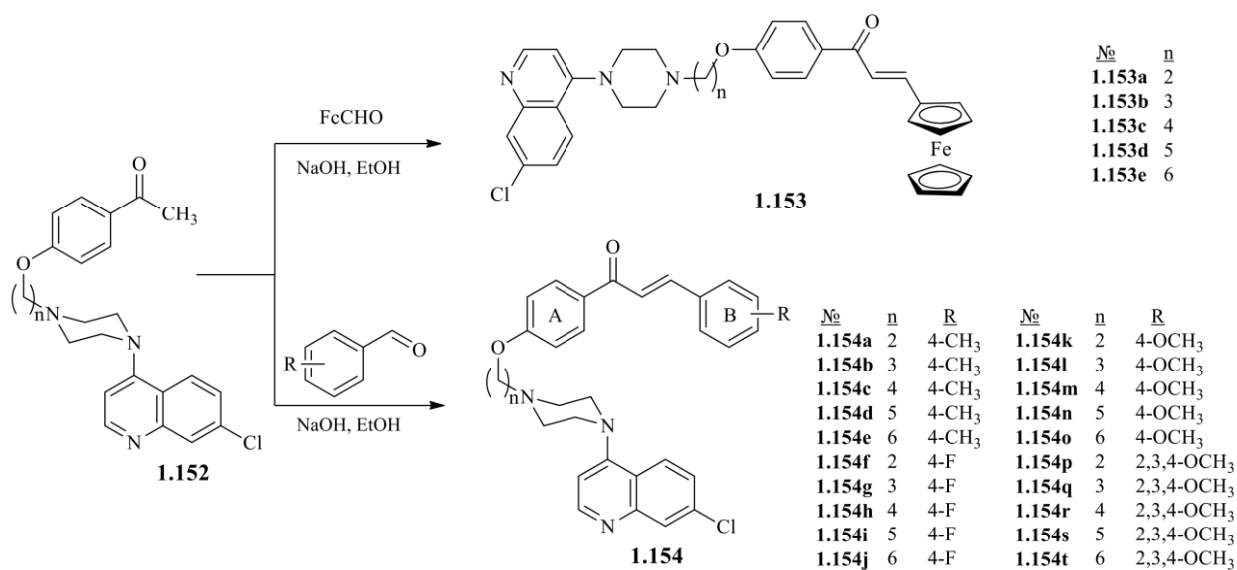
N'-ферроценоилгидразид **1.150** получен ацилированием изониазида ферроценоилхлоридом. Одновременное восстановление, карбонилирование и циклопентадиенирование пертехнетат-аниона ферроценовым фрагментом **1.150** приводит к образованию трикарбонил(N'-η⁵-циклопентадиенилкарбонил изоникотиноилгидразид)технеция **1.151**. В тестах *in vivo* **1.151** демонстрирует более высокое сродство к мышечной ткани мышей, инфицированной бациллой Кальмета-Герена (pGFM-11 *Mycobacterium bovis*), по сравнению со здоровыми и инфицированными *S. aureus* тканями. Это позволяет авторам работы сделать вывод о перспективности исследования применения полученного комплекса в качестве радиомаркера при выявлении микобактериальных поражений.

2.6. Формирование халконов

В работе [59] синтезирован ряд 7-хлорохиолин-ферроценовых гибридов **1.153**, связанных пиперазил-алкил-эфирным фрагментом (Схема 1.34). Также в работе описана серия аналогичных органических халконов **1.154**, в рамках данного обзора представляющих интерес в качестве объекта для сравнения биологической активности гибридов.

Активность полученных соединений в отношении штамма *M. tuberculosis* mc²6230 зависит от природы арильного кольца (кольца В) халкона, а также от длины алкильной цепи n. Ферроценсодержащие халконы **1.153c** (n=4, МИК 29 мкг/мл), **1.153d** (n=5, МИК 14 мкг/мл) и **1.153e** (n=6, МИК 22 мкг/мл) демонстрируют выраженную антимикубактериальную активность. Их органические аналоги **1.154k** (n=2, МИК 15 мкг/мл) и **1.154m** (n=4, МИК 41 мкг/мл) с метоксигруппой в С-4 положение кольца В проявляют активность на одном с ними уровне. Введение дополнительных метоксигрупп в кольцо В приводит к потере антимикубактериального эффекта (соединения **1.154p-t**). Включение метильного заместителя (**1.154a-e**) либо фтора (**1.154f-j**) в С-4 положение кольца В также приводит к потере активности за исключением соединений **1.154e** (n=6, МИК 78 мкг/мл) и **1.154i** (n=5, МИК 109 мкг/мл).

Схема 1.34

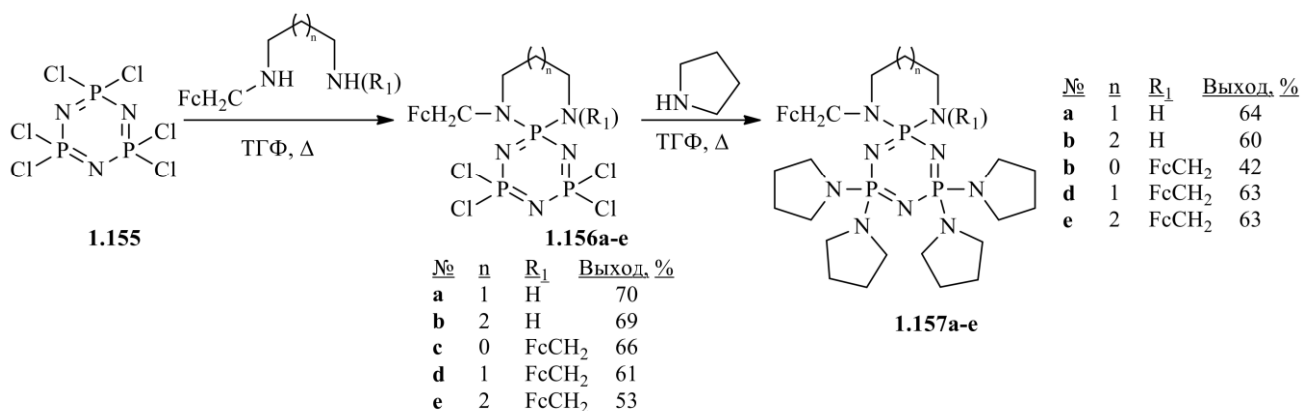


2.7. Ферроценосодержащие производные фосфазенов

Опубликована серия работ, посвященных синтезу и оценке антимикобактериальных свойств ферроценосодержащих производных фосфазенов [60-66]. Чувствительность микобактерий в этих работах оценивается при действии нетипично высоких концентраций исследуемых веществ.

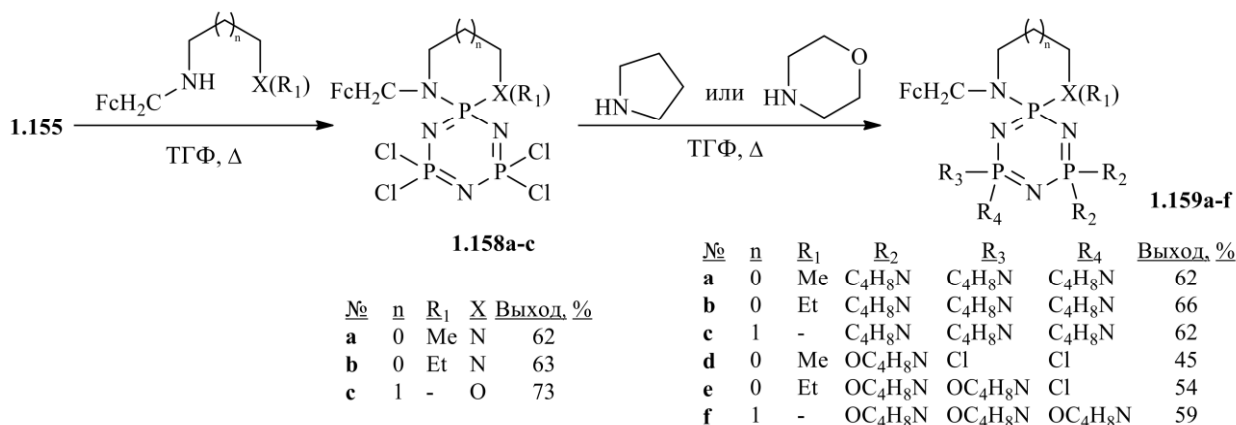
Взаимодействие гексахлорфосфазена **1.155** с серией ферроценосодержащих диаминов приводит к образованию спироциклических моно- (**1.156a,b**) и бисферроценилфосфазенов (**1.156c-e**), как представлено на схеме 1.35 [60]. Обработка **1.156a-e** избытком пирролидина приводит к тетрапирролидинфосфазенам **1.157a-e**. Соединения **1.157a,b,d,e** демонстрируют ингибирование роста *M. tuberculosis* H37Rv вплоть до наивысшего исследованного разведения – 1000 μ M.

Схема 1.35



Аналогичным образом из ферроценсодержащих диаминов и аминоспиртов получены фосфазены с различными вариантами пирролидинового и морфолинового замещения **1.159a-f** (Схема 1.36) [61].

Схема 1.36

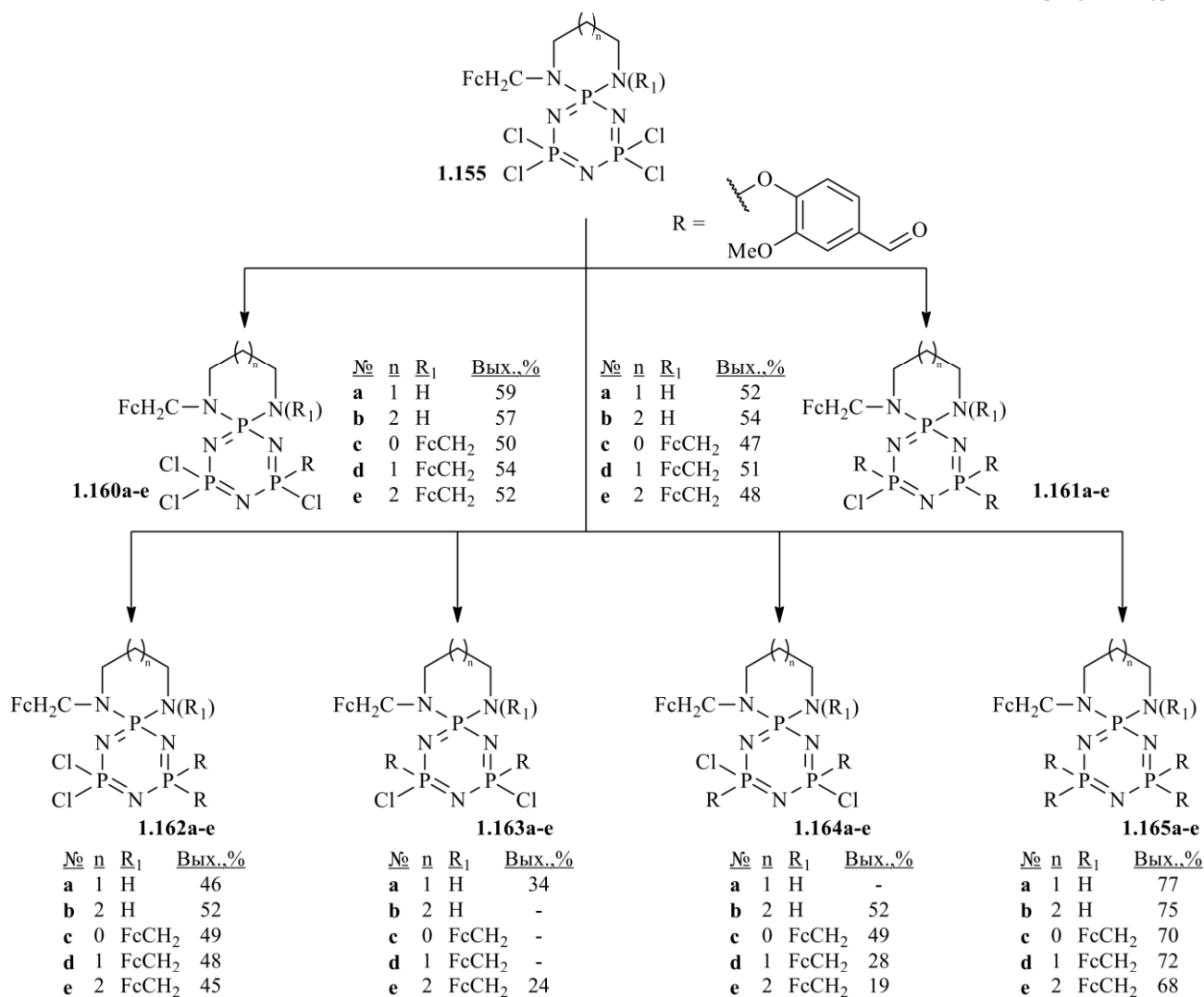


Соединение **1.159b** ингибирует рост *M. tuberculosis* H37Rv во всех исследованных концентрациях (625÷10000 μM), тогда как **1.159a,c,f** демонстрируют зависимость активности от концентрации в рассматриваемом диапазоне. В качестве отрицательного контроля использован диоксан, данные о положительном контроле не приведены. Также в работе показана ингибирующая способность соединений **1.159a,b** в отношении 6 клинических штаммов *M. tuberculosis* со множественной лекарственной устойчивостью в концентрациях 10000 и 5000 μM.

Описаны спироциклические моно- (**a,b**) и бисферроценилфосфазены (**c-e**) с различной степенью замещения хлора ванилилатом калия (Схема 1.37) [62].

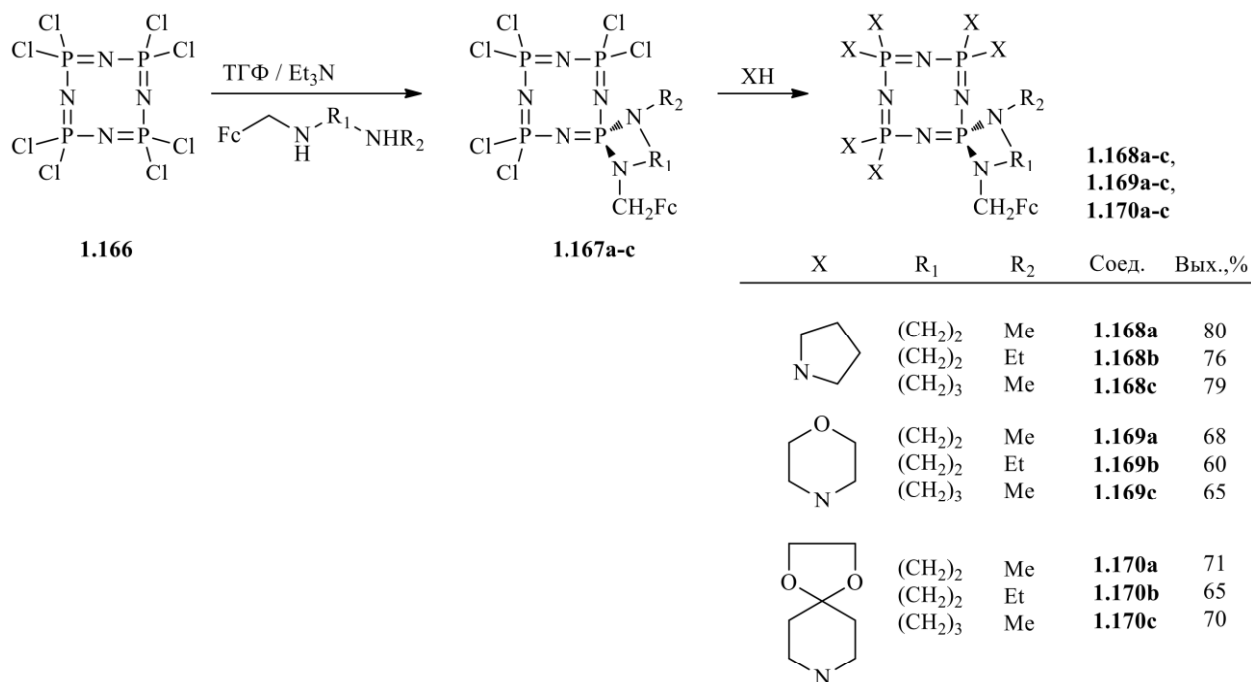
Исследование активности соединений **1.160e**, **1.161b-d**, **1.162a,b**, **1.165a,c,d** в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv в диапазоне концентраций 1000-5000 мкг/мл показало значительное ингибирование роста микобактерий при воздействии **1.162b** в концентрации 2500 мкг/мл и **1.162a** в концентрации 5000 мкг/мл. В качестве отрицательного контроля использовался ДМФА, данные о положительном контроле не приведены.

Схема 1.37



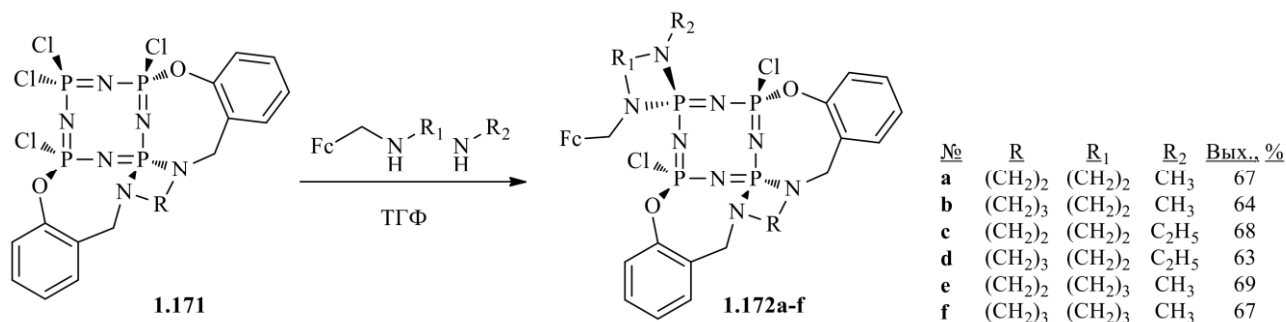
Взаимодействие октахлорциклотетрафосфазена **1.166** с N-ферроценилметил-N'-алкил этилен- и пропилендиаминами приводит к спироциклотетрафосфазенам **1.167a-c**. Их обработка избытком пирролидина, морфолина и 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана приводит к полностью замещенным продуктам **1.168a-c** – **1.170a-c** (Схема 1.38) [63]. Исследование активности соединений **1.168–1.170** в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv показало, что выраженную активность проявляют пирролидиновые производные **1.168a-c** (МИК 3 мкг/мл), также заметно antimикобактериальное действие **1.170b** (МИК 70 мкг/мл). Остальные соединения в условиях эксперимента активность не проявили (МИК >80 мкг/мл).

Схема 1.38



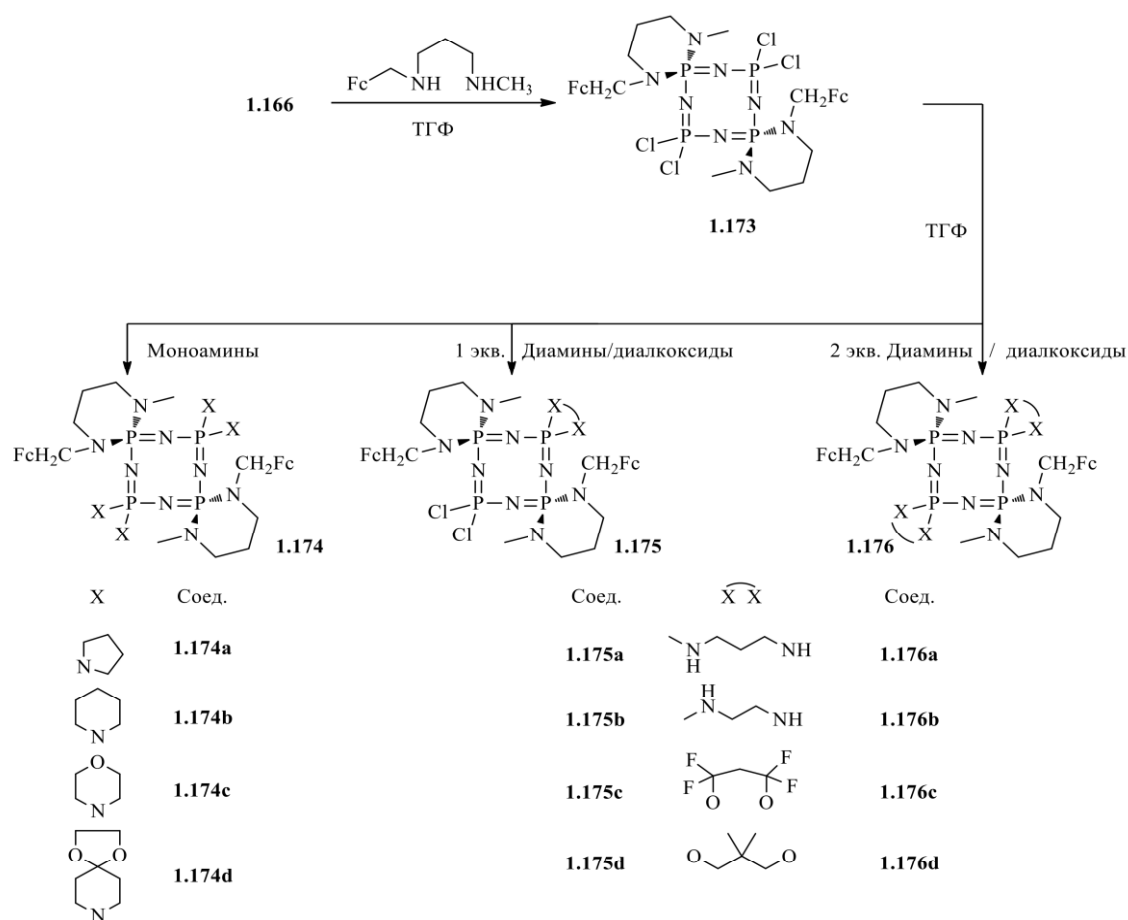
Аналогичным образом получена другая серия ферроценсодержащих замещенных циклотетрафосфазенов **1.172a-f** (Схема 1.39) [64]. Соединения **1.172a-f** ингибируют рост штамма *M. tuberculosis* H37Rv при концентрациях выше 1000 μM и не активны вплоть до наивысшей тестируемой концентрации 5000 μM в отношении лекарственно-устойчивого клинического штамма *M. tuberculosis*.

Схема 1.39



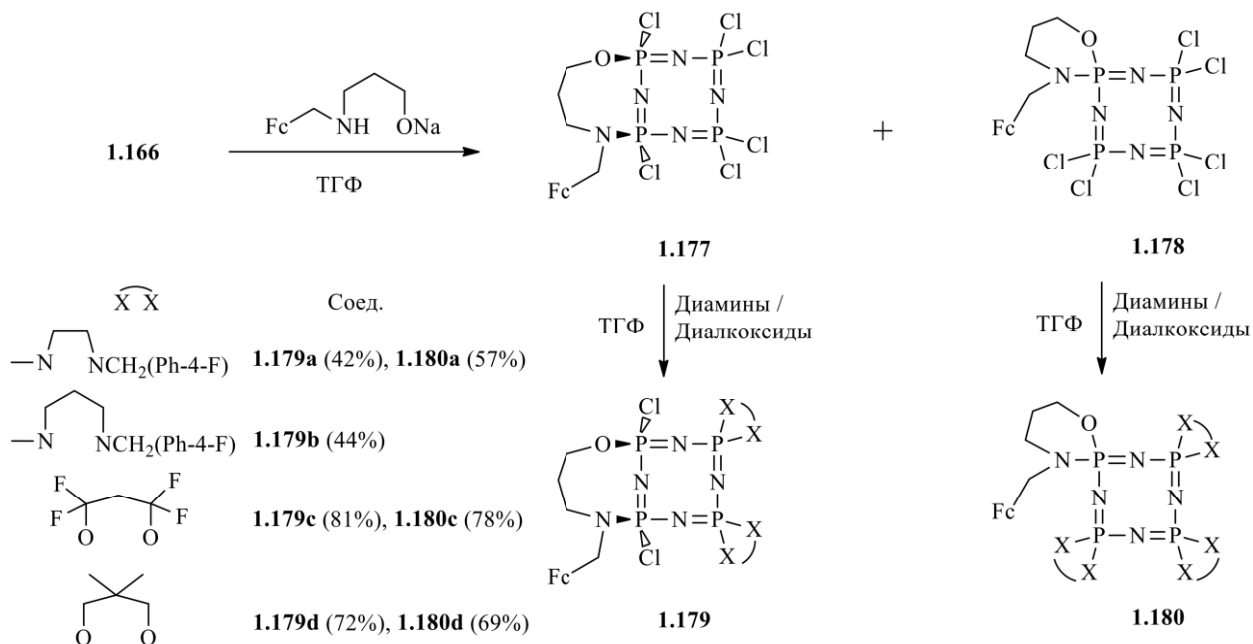
Взаимодействие **1.166** с двумя эквивалентами *N*-ферроценилметил-*N'*-метилпропилендиамина приводит к бисферроценил-2-транс-6 (**1.173**) (Схема 1.40) и бисферроценил-2-цис-6-диспироциклотетрафосфазенам. Изомеры разделяются колоночной хроматографией и очищаются перекристаллизацией. Обработка **1.173** моно- и диаминами (алкоксидами) приводит к серии гибридов **1.174-1.176** [65].

Схема 1.40



Взаимодействие **1.166** с 3-(ферроценилметиламино)пропан-1-олатом натрия приводит к смеси ферроценил-2-цис-4-дихлор-анса- (**1.177**) и ферроценил-спирогексахлорциклотетрафосфазенов (**1.178**), разделяемых хроматографически. Реакции изомеров **1.177** и **1.178** с избытком диаминов и диалкоксидов приводят к соответствующим замещённым циклотетрафосфазенам **1.179** и **1.180** (Схема 1.41) [66].

Схема 1.41



Антимикобактериальная активность соединений **1.177**, **1.178**, **1.179a,c,d**, **1.180a,c,d** определялась в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv в диапазоне концентраций 5-80 мкг/мл. Соединения **1.177**, **1.178** и **1.179a** демонстрируют заметную активность (МИК 70, 80 и 60 мкг/мл соответственно). Соединения **1.179c,d**, и **1.180a,c,d** не проявляют противотуберкулезной активности в условиях эксперимента. Авторы отмечают, что уровень активности у проявляющих её производных сопоставим таковым у стандартных препаратов, известным образом действующих на данный штамм (МИК изониазида ~1 мкг/мл, этамбутола ~10 мкг/мл, стрептомицина ~10 мкг/мл).

2.8. Заключение к обзору литературы

Из представленного в обзоре материала можно сделать вывод, что для современной медицинской химии имеют большое значение как поиск новых противотуберкулёзных средств в ряду производных ферроцена, так и модификация ферроценом известных антимикобактериальных действующих веществ. Введение ферроценового фрагмента в молекулу может усилить антимикобактериальную активность, повысить эффективность применения за счёт преодоления лекарственной

устойчивости возбудителя и увеличить терапевтическую широту по сравнению с органическими аналогами вещества за счёт повышения селективности действия. Одним из ключевых достоинств введения ферроценовой группировки в модифицированный препарат может быть значительное снижение общей токсичности, что делает ферроцен приоритетным агентом для модификации противотуберкулёзных препаратов, стандартный курс лечения которыми длится 3-6 месяцев и для которых важнейшим критерием является степень выраженности побочных эффектов. Данные, приведенные в обзоре, демонстрируют огромный потенциал использования производных ферроцена для создания лекарственных препаратов различной природы.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе получены две серии ферроценсодержащих производных изониазида (2.4): *N*-изоникотиноилферроценкарбогидразоны 2.1 и *N*-изоникотиноил-3(5)-ферроценил-1*H*-пиразолы 2.2, а также серия ферроценсодержащих структурных аналогов изониазида – этиловые эфиры и гидразиды 5-ферроценил-1*H*-пиразолкарбоновых кислот 2.3 (Рисунок 2.1). *N*-ацилированные производные изониазида выбраны в качестве целевых структур из-за слабой изученности их физико-химических и антимикробактериальных свойств даже для органических систем. Выбор пиразольного цикла для построения производных (2.2) и структурных аналогов (2.3) изониазида обусловлен рядом факторов: пиразолы очень мало распространены в живой природе [67], что может сократить число возможных дополнительных биологических эффектов соединения; способны к солеобразованию по основному атому азота и проявляют некоторую амфифильность при наличии кислого протона, что может улучшить биодоступность и показатели распределения вещества в организме; уже проявили себя как элемент структуры многих биологически активных соединений [68] и, при этом, синтетически доступны.

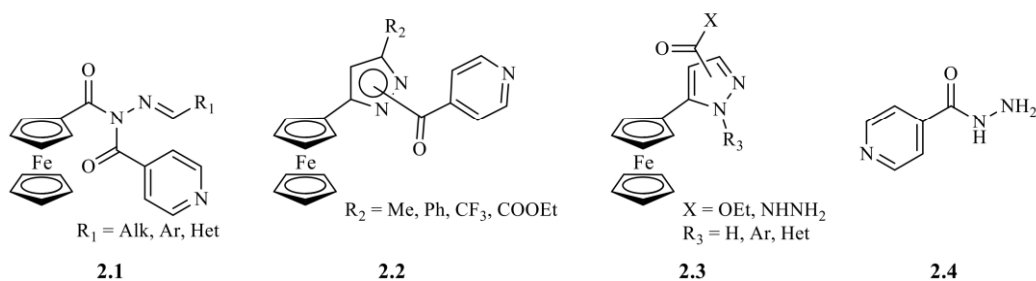


Рисунок 2.1. Структуры полученных ферроценсодержащих производных (2.1, 2.2) и структурных аналогов (2.3) изониазида 2.4.

3.1. Синтез *N*-изоникотиноилферроценкарбогидразонов

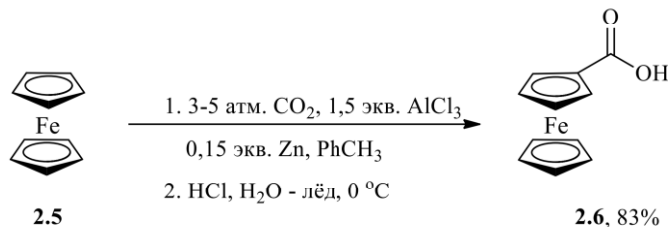
3.1.1. Синтез ферроценкарбоновой кислоты

В литературе описан синтез ферроценкарбоновой кислоты 2.6 карбоксилированием ферроцена 2.5 диоксидом углерода в присутствии AlCl_3 (Схема 2.1), [69]. При этом ферроценкарбоновая кислота 2.6 получена в количестве 4,9 ммоль

Нумерация соединений, схем, таблиц и рисунков отличается от использованной в предыдущем разделе. При написании раздела использованы материалы опубликованных автором работ [70-72].

с выходом 44%. Альтернативные варианты синтеза **2.6** сопровождаются образованием примеси 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты либо реализуются с применением синтезируемых на отдельном этапе ацилированных или литированных производных ферроцена [73-75]. Кислота **2.6** является важным промежуточным продуктом в химии производных ферроцена [76-93] и необходимым исходным соединением в синтезе *N*-изоникотиноилферроценкарбогидразонов **2.1** в рамках данной работы. Потому актуальной оказалась разработка препаративного метода синтеза **2.6** и наиболее рациональным вариантом выглядело прямое карбоксилирование ферроцена диоксидом углерода при катализе безводным AlCl_3 . Изучение влияния условий проведения реакции на конверсию ферроцена и их оптимизация, а также подбор условий выделения позволили разработать препаративный метод синтеза, в котором выход ферроценкарбоновой кислоты достигает 83% при масштабировании загрузки до 1,2 моль по ферроцену (223,2 г). Оптимизированные условия приведены в схеме 2.1.

Схема 2.1



При изучении влияния способа подачи углекислого газа в реакционную смесь: барботаж, внесение сухого льда в открытый реакционный сосуд по мере его возгонки, внесение сухого льда в герметичный сосуд и подача диоксида углерода в автоклав из баллона обнаружено, что реакция протекает уже при атмосферном давлении CO_2 . Так при барботаже при комнатной температуре в течение 7 ч конверсия ферроцена составила 17%. При внесении CO_2 в виде сухого льда в открытую реакционную смесь, образования ферроценкарбоновой кислоты не наблюдается, что можно объяснить чрезмерным охлаждением реакционной массы. При давлении 50-60 бар, карбоксилирование ферроцена протекает за несколько секунд и сопровождается сильным разогревом и осмолением. Таким образом, карбоксилирование ферроцена следует проводить при слегка повышенном давлении CO_2 и близкой к комнатной температуре. При давлении CO_2 3-5 бар реакция протекает за 1,5–2 ч.

Реакция протекает с большим выходом в ароматических углеводородах, чем в использованном для сравнения дихлорметане (Таблица 2.1). Причём карбоксилирования как бензола, так и толуола в условиях синтеза не происходит, что позволяет использовать менее токсичный толуол в качестве растворителя при лабораторных синтезах. Использование в качестве растворителя CH_2Cl_2 или смеси бензол: ДХМ (2:1) увеличивает скорость протекания реакции, но приводит к уменьшению выхода ферроценкарбоновой кислоты **2.6** из-за значительного окисления ферроцена. Использование смеси растворителей не является целесообразным, так как реакция во всех случаях протекает достаточно быстро и время не является лимитирующим фактором.

Для предотвращения окисления ферроцена в процессе реакции и для создания восстановительной среды на стадии обработки реакционной смеси подкисленной водой, использована цинковая пыль. Её добавление в реакционную смесь в количестве 0,15 экв. при проведении синтеза в толуоле позволяет поднять выход **2.6** с 71% до 83%.

Таблица 2.1. Влияние растворителя на выход **2.6**.

Растворитель:	Выход 2.6 , %
ДХМ	55
Бензол	67
Бензол: ДХМ (2:1)	64
Толуол	71

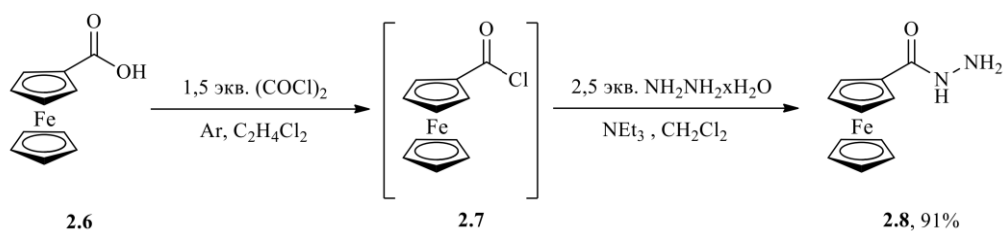
Оптимальная конверсия ферроцена достигается при использовании 1,5 экв. безводного AlCl_3 в качестве катализатора. При увеличении количества AlCl_3 до 3 экв., выход **2.6** незначительно увеличивается, но усложняется выделение продукта из-за риска осмоления компонентов реакционной смеси при её разогреве в момент обработки водой. Даже при использовании 3 экв. AlCl_3 образования 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты не наблюдается. Таким образом, разработанная методика позволяет селективно и препаративно получать ферроценмонокарбоновую кислоту в необходимых для лабораторной практики количествах. Причём такой вариант получения **2.6** не осложнён необходимостью литирования ферроцена в специальных условиях и очистки от 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты, как при получении **2.6** карбоксилированием ферроцениллития [73]. Предложенный

одностадийный процесс также эффективнее получения **2.6** разложением трет-бутилатом калия предварительно синтезированного (2-хлорбензоил)ферроцена [74] как по выходу целевого продукта, так и критерию «атом-экономичности».

3.1.2. Синтез ферроценкарбогидразида

Гидразид **2.8** синтезирован из ферроценкарбоновой кислоты **2.6** через её хлорангидрид **2.7** (Схема 2.2). Синтез **2.7** реализован взаимодействием кислоты **2.6** с оксалилхлоридом в атмосфере аргона. Полученный после удаления летучих компонентов реакционной смеси при пониженном давлении хлорангидрид **2.7** без дополнительного выделения растворён в ДХМ и прибавлен по каплям к интенсивно перемешиваемой смеси гидрата гидразина с триэтиламином. Выход гидразида **2.8** после выделения составил 91% в расчёте на ферроценкарбоновую кислоту **2.6**.

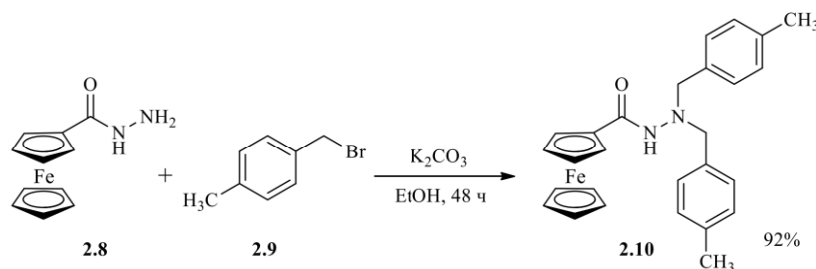
Схема 2.2



3.1.3 Алкилирование ферроценилкарбогидразида

Алкилирование **2.8** 1-бромметил-4-метилбензолом **2.9** в этаноле в присутствии карбоната калия приводит к количественному (по алкилирующему агенту) образованию продукта диалкилирования – *N,N'*-диалкилгидразида **2.10** (Схема 2.3).

Схема 2.3



Полученное соединение продемонстрировало низкую стабильность при хранении и разложение при попытке его ацилирования изоникотиноилхлоридом. В масс-спектре (ЭУ 70 эВ) **2.10** наиболее интенсивным является пик фрагментного иона $[\text{FcCONH}_2]^+$. При этом относительная интенсивность пиков молекулярного и фрагментного $[\text{M}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$ ионов составляет менее 6%, что указывает на

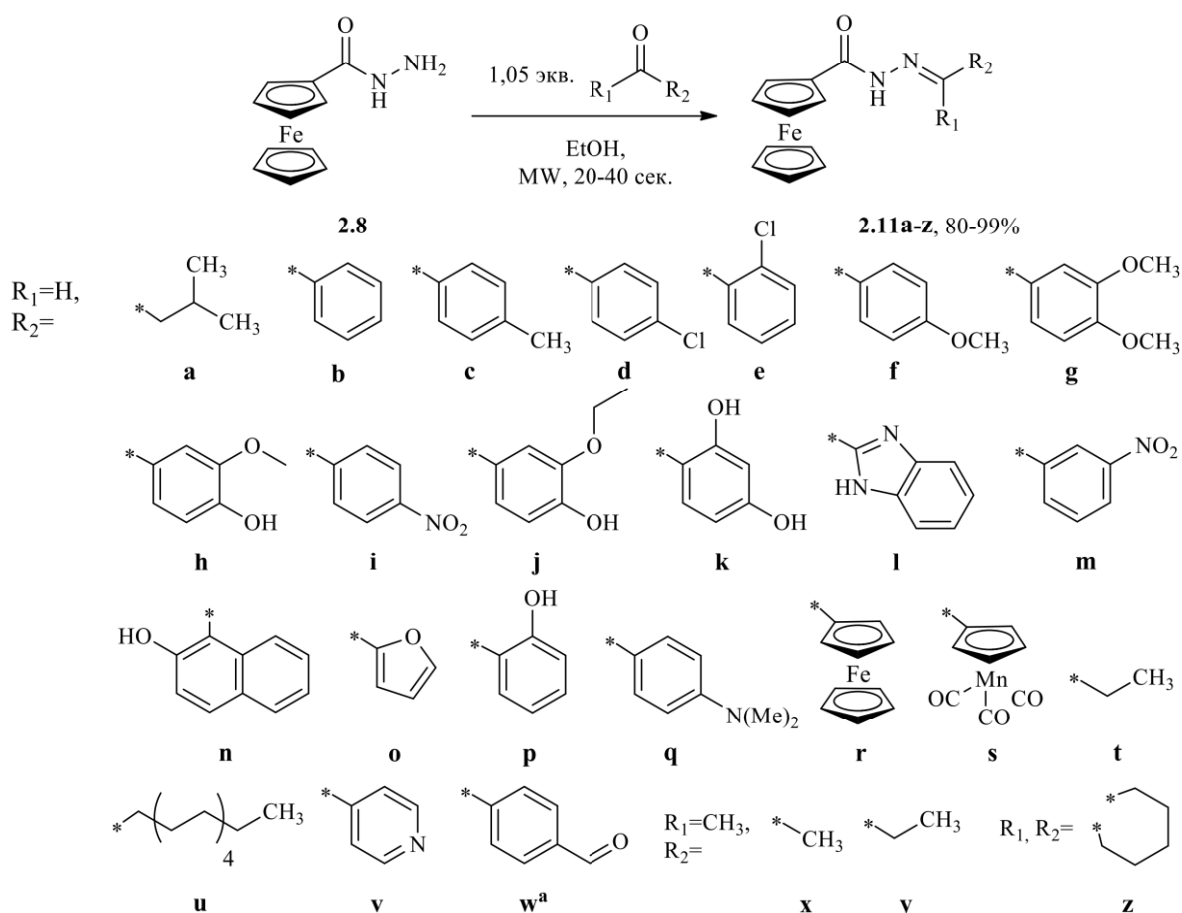
лёгкость разрыва N-N-связи. Таким образом, алкилирование гидразида ферроценкарбоновой кислоты позволяет получить ферроценсодержащие субстраты вида **2.10**, пригодные для введения изоникотиноильного фрагмента, но, из-за их низкой стабильности, дальнейшее их применение в рамках данной работы не осуществлялось.

3.1.3. Синтез ферроценоилгидразонов

Получение гидразонов ферроценкарбоновой кислоты **2.11** (Схема 2.4) наиболее распространённым для такого типа реакций методом – кипячением гидразида **2.8** с каким-либо карбонильным соединением в среде этанола в инертной атмосфере осложнено тем, что в процессе реакции образуются неферроценовые комплексы железа, имеющие близкое к целевому продукту время удерживания при колоночной хроматографии и кристаллизующиеся с ним совместно. Обнаружено, что при микроволновой инициации реакции время её протекания сокращается с нескольких часов до 20-40 секунд, причём разрушения ферроцена с образованием иных координационных соединений железа не происходит. Смешивание тонко измельчённых порошков ферроценилкарбогидразида **2.8** и небольшого избытка соответствующего карбонильного соединения в среде EtOH (жидкие альдегиды предварительно смешаны с EtOH), микроволновое облучение полученной смеси и суспензирование выпадающего при её охлаждении осадка в холодном этаноле с последующей фильтрацией и промыванием холодным этанолом приводит к гидразонам **2.11** в аналитически чистом виде. Для жидких продуктов применено эмульгирование в холодном эфире с последующей декантацией растворителя. Выходы представлены в таблице 2.2. Иным способом получен продукт **2.11w**. Реакция проведена при охлаждении до 5 °С в среде эфир-метанол = 10:1 при избытке терефталевого альдегида.

В ИК-спектрах полученных соединений наблюдаются полосы поглощения в области 3000-3500 см⁻¹ (CH, NH), 1635-1650 см⁻¹ (C=O), 1600-1620 см⁻¹ (C=N), 1450-1460 см⁻¹ (C-C_{Fc}), 1000-1100 см⁻¹ (CH_{Fc}), 815-840 см⁻¹ (CH_{Fc}) и 480-510 см⁻¹ (Fe-Cp), типичные для содержащихся в структуре продуктов функциональных групп.

Схема 2.4



^a Реагенты и условия реакции: 2 экв. 1,4-(CHO)₂C₆H₄, Et₂O:MeOH = 10:1, 5 °C, выход 80%.

Таблица 2.2. Выходы ферроценоилгидразонов 2.11.

Соед. №	Выход, %	Соед. №	Выход, %	Соед. №	Выход, %
a	97	j	96	s	95
b	95	k	97	t	80
c	96	l	96	u	84
d	94	m	99	v	95
e	94	n	96	w	80
f	99	o	95	x	91
g	99	p	93	y	90
h	99	q	97	z	92
i	97	r	93		

В масс-спектрах с ионизацией электронами (ЭУ 70 эВ, температура ионизационной камеры 250 °C) гидразонов 2.11 присутствуют сигналы молекулярных

ионов и набора осколочных ионов. Основные пути распада обусловлены расщеплением связи между атомом углерода циклопентадиенильного кольца и углеродом карбонильной группы, карбонильным углеродом и амидным азотом, между иминным и амидным азотами с образованием соответствующих ионов $[M - C(O)NHN=C(R_1)R_2]^{\bullet+}$, $[M - NHN=C(R_1)R_2]^+$, $[M - N=C(R_1)R_2]^{\bullet+}$ (Рисунок 2.2).

Характерной особенностью гидразонов ферроценкарбоновой кислоты является то, что для них не свойственен процесс простого разрыва связей металл-лиганд с отщеплением замещенного и незамещенного циклопентадиенильных лигандов $[M - Cp]^+$, $[M - CpFe]^+$, который характерен для большинства производных ферроцена. Исключение составляют соединения **2.11k,l,n,p**, для которых возможна стабилизация образующегося при элиминировании Cp фрагмента катион-радикала за счёт комплексообразования железа с азотом имидазольного фрагмента или НО-группой во втором положении арильного заместителя.

Спектры ЯМР гидразонов **2.11** регистрировали в смеси $CDCl_3:CD_3OD = 1:1$ с внутренним стандартом (TMC) и ДМСО- D_6 . Сигналы протонов ферроцена лежат, как правило, в диапазоне 4.00-4.20 м.д. для незамещенного и 4.20-4.50 м.д. для замещенного

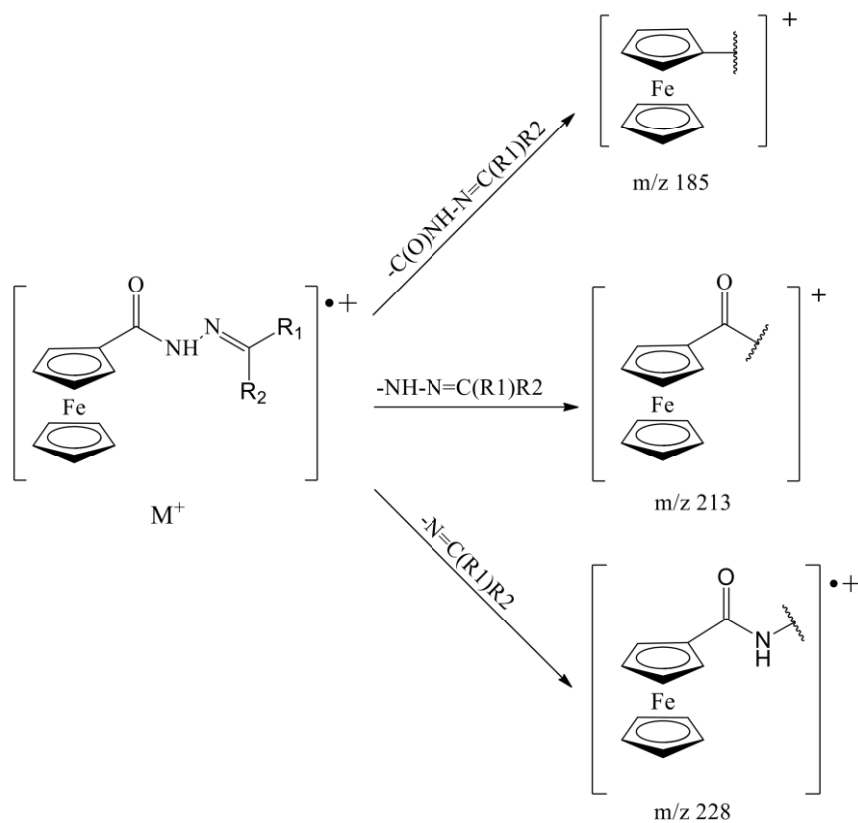


Рисунок 2.2 Фрагментация гидразонов **2.11** под действием электронного удара.

циклопентадиенильных колец, иминный протон даёт сигнал в области 8.20-8.40 м.д., амидный протон – 11.10-11.50 м.д. В спектрах ^{13}C сигналы ферроценильного фрагмента расположены в диапазоне 68.50-73.50 м.д., $\text{C}=\text{N}$ в диапазоне 145.50-150.00 мд, $\text{C}=\text{O}$ в диапазоне 165.50 – 166.50 м.д. Сигнал иминного протона соединений: **2.11k,l,n,p** смещены в слабое поле в сравнении с другими гидразонами **2.11**. Это объясняется образованием внутримолекулярных водородных связей амидного NH с азотом бензимидазола (**2.11l**) и *орто*-ОН с *N'*-азотом гидразидной группы (**2.11 k,n,p**).

Строение соединений **2.11d,f,n,p** установлено методом рентгеноструктурного анализа (РСА). На рисунке 2.3 показаны молекулярные структуры ферроценоилгидразонов **2.11d,n,p**. Основные кристаллографические данные для изученных соединений представлены в таблице 2.3. Во всех представленных структурах ферроценоилгидразонов **2.11** циклопентадиенильные кольца ферроценового фрагмента почти параллельны друг другу (межпланарные углы между ними не превышают 4.5°). Атом железа, расположен ближе к замещенному циклопентадиенильному кольцу. Соединение **2.11p** кристаллизуется в виде двух неэквивалентных структур **2.11p'** и **2.11p''**.

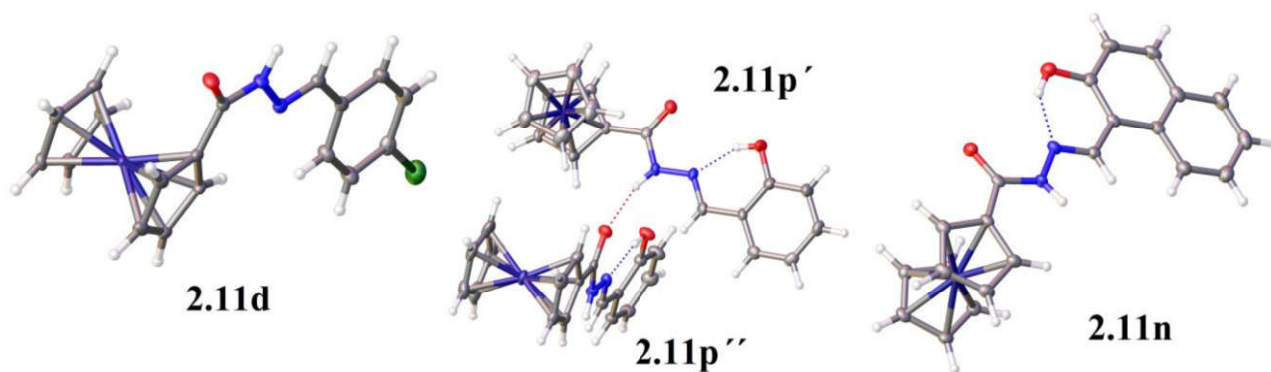


Рисунок 2.3 Молекулярные структуры гидразонов **2.11d,n,p**.

Таблица 2.3. Основные кристаллографические параметры ферроценоилгидразонов **2.11d,f,n,p**.

	2.11d	2.11f	2.11n	2.11p
Брутто формула	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClFeN}_2\text{O}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FeN}_2\text{O}_2$	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FeN}_2\text{O}_2$	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FeN}_2\text{O}_2$
Молекулярная масса	366.62	362.20	398.23	348.18
Кристаллическая система	Моноклинная	Тетрагональная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	$\text{C}2/\text{c}$	$\text{I}4_1/\text{a}$	$\text{P}2_1/\text{c}$	$\text{P}2_1/\text{c}$

Z	8	16	4	8
a, Å	18.6516 (6)	20.3940 (18)	9.1736 (5)	10.8381 (10)
b, Å	10.46100 (4)	20.3940 (18)	19.6319 (12)	25.365 (2)
c, Å	16.8929 (6)	16.1314 (16)	10.1038 (6)	12.0322 (11)
α , °	90.00	90.00	90.00	90.00
β , °	112.1510 (10)	90.00	108.1720 (10)	115.197 (2)
γ , °	90.00	90.00	90.00	90.00
V, Å ³	3055.37 (19)	6709.3 (14)	1728.89 (17)	21003.0 (5)
$d_{\text{выч}}$, Г·см ⁻³	1.594	1.434	1.530	1.545
μ , см ⁻¹	11.67	9.12	8.	10.19
F (000)	1504	3008	824	1440
$2\theta_{\text{max}}$, °	60.34	60.14	60.38	62.24
Число измеренных отражений	20041	27983	21889	39112
Число независимых отражений (R_{int})	4510 (0.0320)	4853 (0.1049)	5115 (0.0603)	9483 (0.1625)
Число отражений с $I > 2\sigma(I)$	3792	3145	3862	5575
Кол-во уточняемых параметров	212	222	244	415
R1	0.0290	0.0497	0.0538	0.0667
wR2	0.0768	0.1028	0.1094	0.1584
GOF	1.037	1.014	1.085	1.004
Остаточная электронная плотность, е·Å ⁻³ ($\rho_{\text{max}}/\rho_{\text{min}}$)	0.454/-0.336	0.371/-0.430	0.520/-0.575	0.737/-1.074

3.1.4. Восстановление ферроценоилгидразонов

Исследовано поведение ферроценоилгидразона **2.11b** при его обработке различными восстановителями (Схема 2.5): комплексными гидридами (NaBH_4 , $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, NaBH_3CN , LiAlH_4), водородом в момент выделения (Zn/HCOOH , $\text{Na}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), водородом при катализе $\text{Pd}/\text{C}_{\text{акт}}$. Условия проведения реакции и выходы представлены в таблице 2.4.

При применении комплексных гидридов бора (NaBH_4 , $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, NaBH_3CN) при пониженной и комнатной температуре в ¹H ЯМР спектре реакционной смеси наблюдаются лишь сигналы исходного гидразона **2.11b**. Проведение реакции при повышенной температуре приводит к образованию амида ферроценкарбоновой

кислоты в качестве основного продукта **2.13**. Образование целевого гидразида, отражающееся появлением синглета в области 3.92 м.д в ^1H ЯМР-спектре (CDCl_3) отфильтрованной через слой окиси алюминия реакционной смеси, наблюдается при использовании цианоборгидрида натрия при кипячении в ТГФ. При комнатной температуре реакция не протекает. Необходимость применения большого избытка восстанавливающего агента и выход целевого продукта около 20% делают нерациональным применение NaBH_3CN для восстановления гидразонов **2.11**.

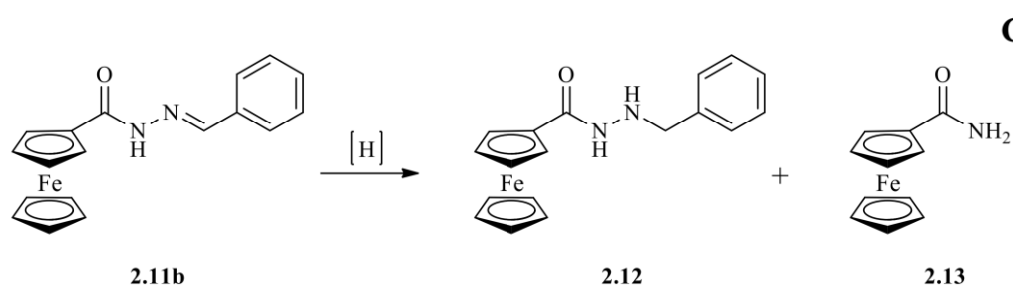


Таблица 2.4. Условия восстановления гидразона **2.11b**

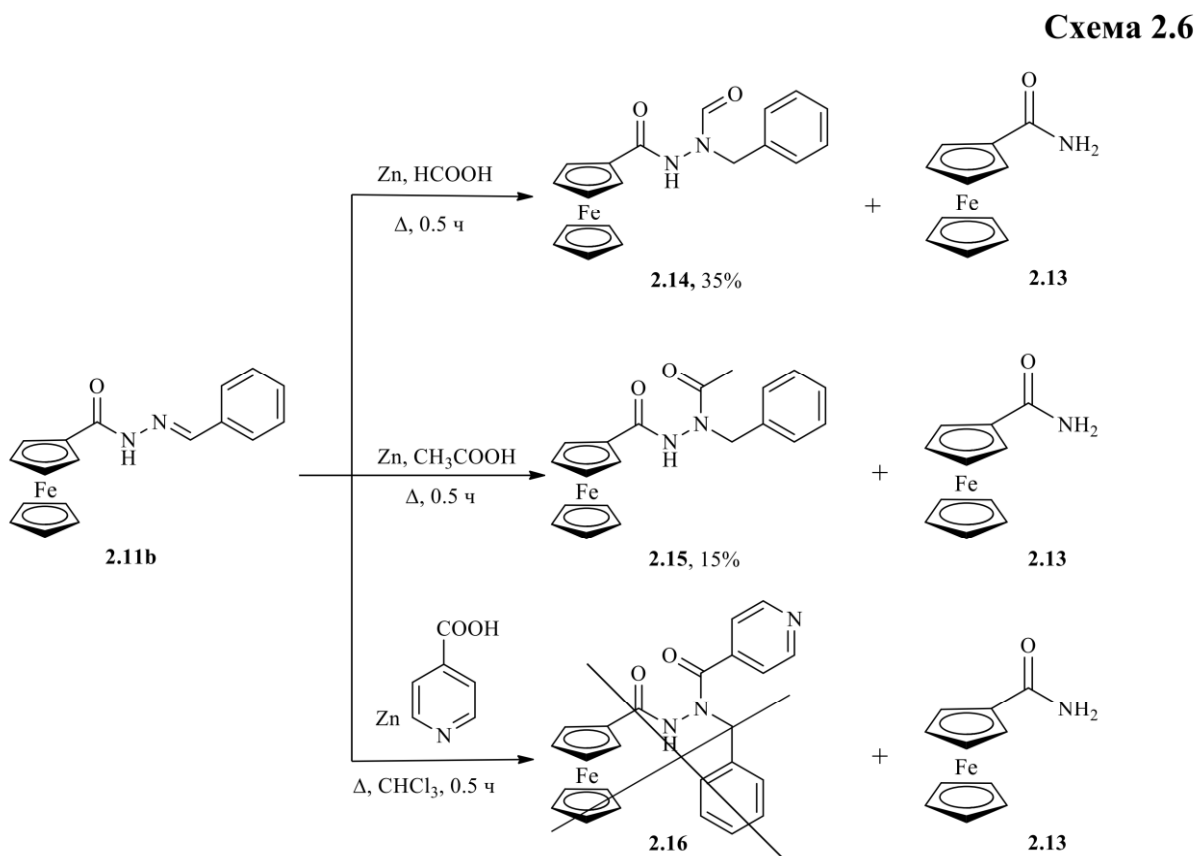
№	Восстанавливающий агент	Растворитель	Температура, °С	Время протекания реакции, ч	Выход,* %
1	NaBH_4	CH_3OH	0-5	2-3	-
2	NaBH_4	CH_3OH	65	1	-
3	$\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	84	2	-
4	NaBH_3CN	ТГФ	66	3	20
5	LiAlH_4	ТГФ	0-5	3	-
6	Na , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	25	48	следы
7	H_2 , 10 % масс. $\text{Pd}/\text{C}_{\text{акт}}$	CH_3OH	65	2	7

* По ^1H ЯМР.

Восстановление водородом при атмосферном давлении и катализе палладием на угле при комнатной температуре не протекает. Проведение реакции при 60 °С и близком к атмосферному давлении водорода в течение 2 часов приводит к соотношению 14 к 86 между продуктом **2.12** и исходным гидразоном **2.11a** при конверсии примерно половины исходного соединения. Основным продуктом в этом случае также является амид ферроценкарбоновой кислоты **2.13**.

При использовании в качестве восстановителя цинковой пыли в муравьиной, уксусной и изоникотиновой кислотах основным продуктом также оказывается амид **2.13**, но в случае муравьиной и уксусной кислот наблюдается образование продуктов восстановления и ацилирования **2.14** и **2.15** (Схема 2.6).

Сложность получения гидразидов **2.12** коррелирует с обнаруживаемой при масс-спектрометрии с ионизацией электронами лабильностью связи N-N гидразонов **2.11**. Для них характерна малая интенсивность сигнала молекулярного иона при высокой интенсивности сигнала осколочного иона $[\text{FcCONH}]^+$. Однако сравнение полученных методом РСА структур ферроценового и фенильного [84] гидразонов **2.11f** и **2.17b** (Рисунок 2.4) показывает отсутствие существенных различий в строении гидразидных групп. Это позволяет предположить различие в реакционной способности не исходных гидразонов **2.11**, а нестабильность в условиях синтеза продуктов восстановления и их распад до амида ферроценкарбоновой кислоты **2.13**.



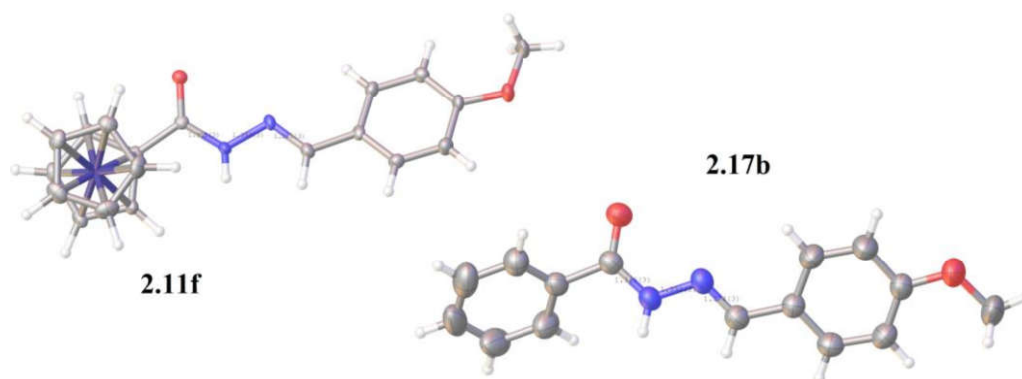
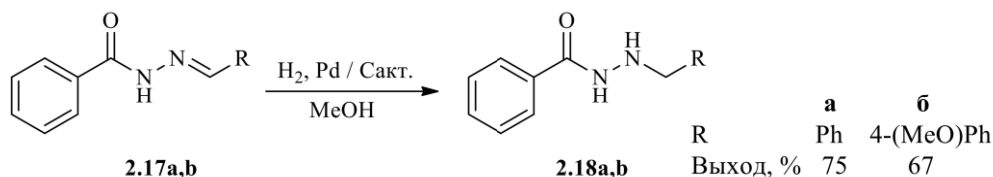


Рисунок 2.4. Молекулярная структура гидразонов **2.11f** и **2.17b**.

Проведённое для сравнения реакционной способности производных ферроцена и бензола восстановление органических гидразонов **2.17a,b** водородом при катализе Pd/C_{акт.} привело к ожидаемым *N'*-алкилированным гидразидам бензойной кислоты **2.18a,b** с хорошими выходами после выделения (Схема 2.7).

Схема 2.7

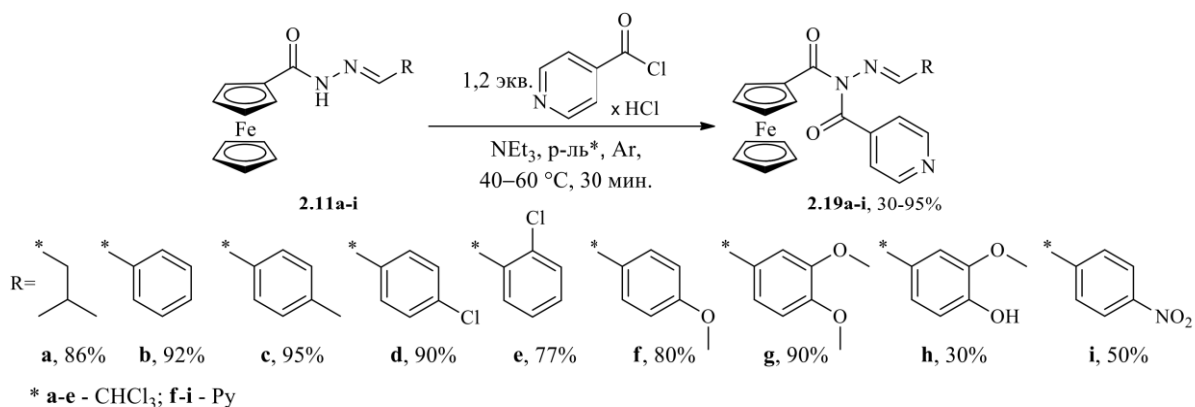


Таким образом, можно предположить, что нестабильность продуктов восстановления гидразонов **2.11** – придаваемое фрагментом ферроцена свойство этих соединений и для препаративного получения *N'*-алкилферроценкарбогидразинов **2.12** необходим дополнительный подбор условий или применение иных методов синтеза.

3.1.5. Изоникотиноилирование ферроценоилгидразонов

Получение целевых *N*-изоникотиноилферроценоилгидразонов **2.19**, являющихся ферроценсодержащими производными изониазида, осуществлено ацилированием гидразонов **2.11a-i** гидрохлоридом изоникотиноилхлорида. Реакция проходит при небольшом нагревании в среде хлороформа или пиридина за 15-45 мин. (Схема 2.8). Пиридин использован в случаях низкой растворимости исходного гидразона в хлороформе. Низкий выход **2.19h** объясняется протеканием конкурирующей реакции ацилирования фенольной OH-группы.

Схема 2.8



В масс-спектрах (ЭУ 70 эВ) *N*-изоникотиноилферроценоилгидразонов **2.19** всегда присутствуют пики молекулярных ионов $[M]^+$ (19-60%), а также фрагментные ионы $[M-N(C(O)C_5H_5N)NCHAr]^+$ (100%) и $[M-C(O)N(C(O)C_5H_5N)NCHAr]^+$ (26-78%).

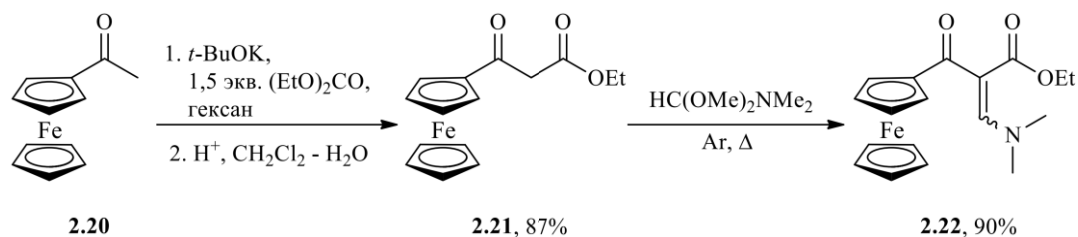
Спектры ЯМР *N*-изоникотиноилферроценкарбогидразонов **2.19** регистрировали в CDCl₃. Сигналы протонов ферроцена лежат, как правило, в диапазоне 4.20-4.25 м.д. для незамещенного и 4.40-4.75 м.д. для замещенного циклопентадиенильных колец, иминный протон даёт сигнал в области 6.40-7.20 м.д. В спектрах ¹³C сигналы ферроценильного фрагмента расположены в диапазоне 68.4-71.2 м.д и 66.3-67.1 м.д для ипсо-углерода, (C=N) в диапазоне 90.2-92.7 мд, исключением является соединение **2.19a**, у которого сигнал (C=N) смещается в сильное поле из-за влияния алкильного заместителя, (C=O) находится в диапазоне 161.90 – 162.50 м.д.

3.2. Синтез эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот

3.2.1. Синтез этил 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-4-карбоксилатов

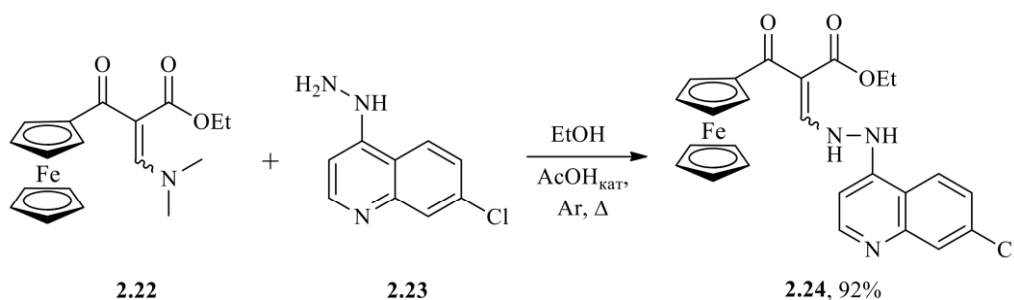
Эфиры 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-4-карбоновых кислот синтезированы из этил 3-(*N,N*-диметиламино)-2-ферроценоилакрилата, полученного конденсацией Кляйзена ацетилферроцена **2.20** с диэтилкарбонатом и последующим введением *N,N*-диметиламинометиленовой группы в ферроценоилуксусный эфир **2.21** под действием диметилацеталя *N,N*-диметилформамида (Схема 2.9). Суспензирование смеси тонко измельчённых **2.20** и *t*-BuOK в растворе диэтилкарбоната в гексане позволяет упростить выделение и увеличить выход **2.21** по сравнению с предложенным в литературе [95] проведением синтеза в толуоле.

Схема 2.9



При кипячении **2.22** с 4-гидразинил-7-хлорхинолином **2.23** в этаноле при кислотном катализе происходит образование основания Шиффа **2.24** (Схема 2.10) вместо ожидаемой циклизации в пиразол. Соединение выделяется в виде нерастворимого в большинстве органических растворителей порошка с тёмно-малиновой окраской. В ИК-спектре соединения **2.24** в области 1610 см⁻¹ присутствует интенсивная полоса, соответствующая валентным колебаниям карбонильной С=О-группы, отсутствующая в спектре пиразола **2.25d** (Схема 2.11). Также в спектре соединения **2.24** присутствуют полосы в области 3228 и 3249 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям N-H связей гидразиновой группы. Общий вид масс-спектра (ЭУ 70эВ) полученного соединения совпадает со спектром пиразола **2.25d**, то есть в камере масс-спектрометра интермедиат **2.24** отщепляет воду и завершает циклизацию. Записать ЯМР-спектры полученного соединения не удалось из-за быстрого разложения продукта **2.24** в ДМСО-d₆ и его чрезвычайно низкой растворимости в других доступных дейтерированных растворителях.

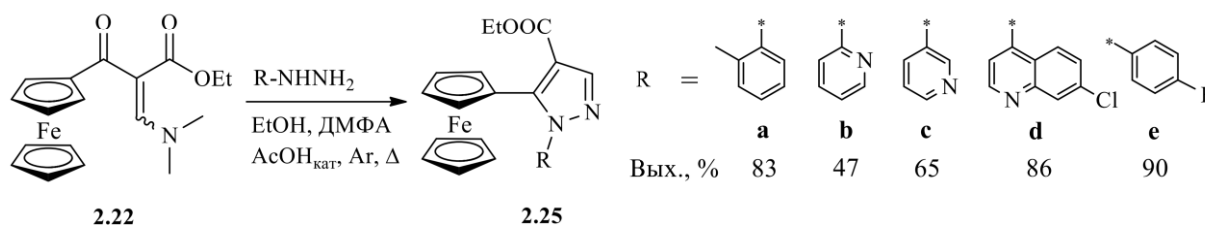
Схема 2.10



При проведении синтезов с менее стерически затруднёнными гидразинами также наблюдается первоначальное образование промежуточных соединений, медленно превращающихся в пиразолы **2.25** (Схема 2.11). Обнаружено, что **2.24** в течение нескольких секунд превращается в целевой пиразол **2.25d** при растворении в

ДМФА уже при комнатной температуре, поэтому получение **2.25** осуществлялось в смеси этанол – ДМФА в соотношении 3 к 1, позволяющей получать целевые пиразолы без выделения оснований Шиффа.

Схема 2.11



Конденсация этил 3-(*N,N*-диметиламино)-2-ферроценоилакрилата **2.22** с монозамещёнными (гет)арилгидразинами приводит к образованию только одного из двух возможных изомеров этил ферроценил-1*H*-пиразолкарбоксилата **2.25** (Схема 2.11). Реакции протекают с выходами 47-90%. Строение продуктов подтверждено результатами масс-спектрометрии, спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C а также $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ гетероядерными корреляциями (См. раздел 3.3). Рентгеноструктурное исследование соединения **2.25d** подтверждает предполагаемое строение образующихся в таких условиях эфиров (Рисунок 2.5).

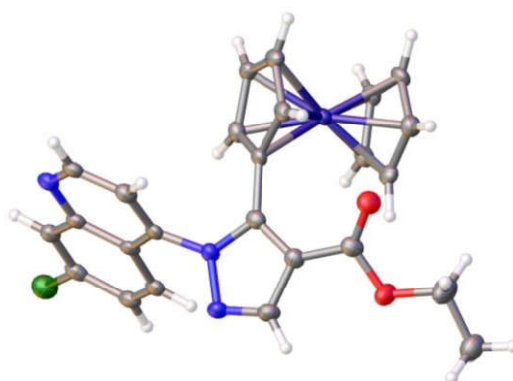


Рисунок 2.5 – Молекулярная структура **2.25d**.

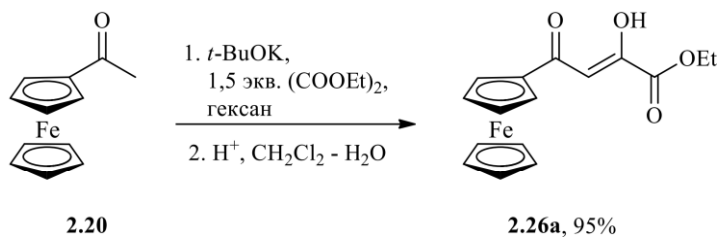
При проведении реакции в минимальном необходимом для растворения енамина **2.22** количестве смеси этанол – ДМФА = 3 к 1 и кипячении в атмосфере аргона, выход продукта **2.25b** составляет 47%. Проведение этой реакции в условиях микроволновой инициации позволяет сократить продолжительность синтеза с 40 мин. до 15 секунд при увеличении выхода до 72%, что указывает на большее ускорение целевого процесса по сравнению с побочной термодеструкцией исходного 2-пиридинилгидразина, чем при термоактивации, и показывает рациональность

применения микроволновой инициации в случае термолабильных исходных гидразинов.

3.2.2. Синтез этил 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбоксилатов

Эфиры 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот синтезированы из этил 3-ферроценоилпирувата, полученного конденсацией Кляйзена ацетилферроцена **2.20** с диэтилоксалатом (Схема 2.12). Как и при синтезе ферроценоилуксусного эфира **2.21**, суспензирование смеси тонко измельчённых **2.20** и *t*-BuOK в растворе диэтилоксалата в гексане позволяет упростить выделение и обеспечивает высокий выход **2.26a**.

Схема 2.12



Как и в случае с **2.22**, конденсация ферроценоилпирувинового эфира **2.26a** с монозамещёнными (гет)арилгидразинами приводит к образованию только одного из возможных изомеров – серии этиловых эфиров 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот **2.27** (Схема 2.13). Рентгеноструктурный анализ соединения **2.27a** подтверждает структуру образующихся в рассматриваемых условиях эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот (Рисунок 2.6).

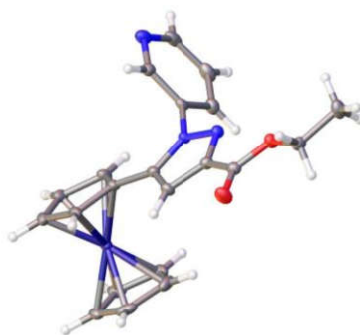
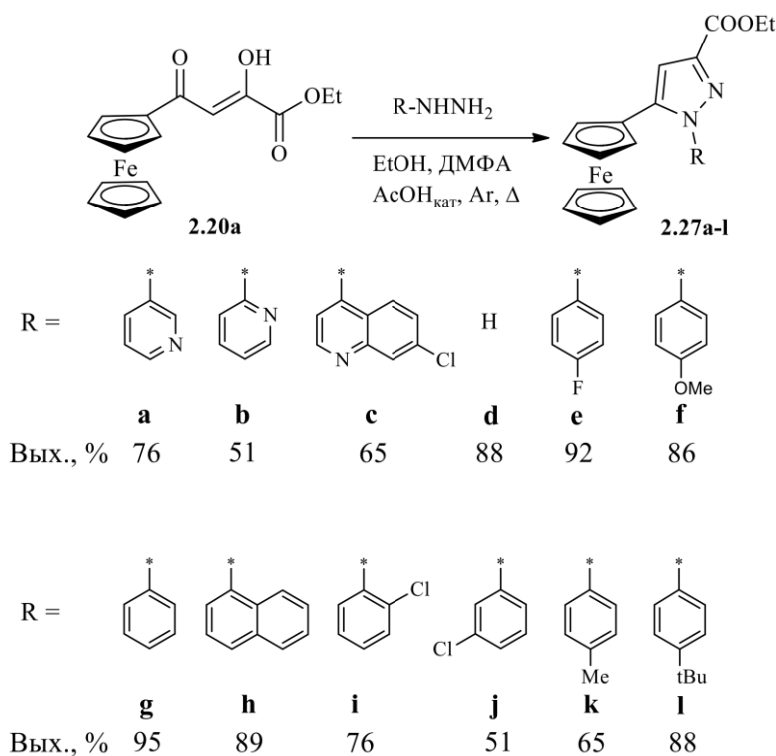


Рисунок 2.6 – Молекулярная структура **2.27a**.

Схема 2.13



3.3. Масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия и циклическая вольтамперометрия изомеров **2.25** и **2.27**

В масс-спектрах (ЭУ 70эВ) изомерных сложных эфиров **2.25** и **2.27** присутствуют пики (64-100%) молекулярных ионов, которые распадаются по нескольким направлениям. Общим из них, также как для всех производных ферроцена [86, 87], является процесс простого разрыва связей металл-лиганд с отщеплением замещенного и незамещенного циклопентадиенильных лигандов вплоть до образования катиона свободного железа, при этом образуются ионы $[M-Cp]^+$, $[CpFe]^+$ и Fe^+ . Пики, соответствующие $[CpFe]^+$ ($M/z = 121$) и Fe^+ ($M/z = 56$), в спектрах сложных эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот практически не проявляются: их относительные интенсивности лежат в пределах 2 – 4% для $[CpFe]^+$ и 1,5 – 2,5% для Fe^+ .

Эфиры **2.25** распадаются преимущественно путём отщепления циклопентадиенильного кольца и элиминирования звена C_2H_4 из сложноэфирной группы образовавшейся частицы $[M-Cp]^+$, а также из молекулярного иона. Также характерным является отщепление группы C_2H_4O от $[M-Cp]^+$. Изомерные 1-(пиридин-

3-ил)- и 1-(пиридин-2-ил)-пиразолы (**2.25a** и **2.25b** соответственно) значительно отличаются друг от друга по интенсивностям пиков. При отщеплении Cr от молекулярного иона в случае соединения **2.25a** происходит стабилизация образовавшегося катиона электронной парой пиридина, что находит отражение в высокой интенсивности пика $[M-Cr]^+$. В случае изомера **2.25b** такая стабилизация затруднена. Кроме того, электроноакцепторное влияние 2-пиридинового заместителя на пиразольное кольцо **2.25b** приводит к облегчению отщепления C_2H_4O -группы от $[M-Cr]^+$ и в спектре наблюдается интенсивный пик иона $[M-Cr-C_2H_4O]^+$.

Распад эфиров **2.27** отличается от распада изомерных им эфиров 1*H*-пиразол-4-карбоксилатов. Наиболее быстрыми процессами являются отщепление звена C_2H_4 от сложноэфирной группы и декарбоксилирование. Отрыв Cr-лиганда уступает им в скорости, что выражается в отсутствии пика, соответствующего иону $[M-Cr]^+$. Наиболее интенсивным является пик, соответствующий молекулярному иону. Выявленные закономерности распада эфиров **2.25** и **2.27** в камере масс-спектрометра позволяют не только идентифицировать полученные соединения, но и различать изомерные структуры.

Сигналы ферроценового фрагмента в ЯМР-спектрах изомерных эфиров **2.25** и **2.27** лежат, как правило, в диапазоне 4.00-4.50 м.д. при спектроскопии на ядрах 1H (68.5-73.5 м.д. для ^{13}C ЯМР). Замещённое Cr-кольцо даёт сигналы в виде неразрешённых мультиплетов при отсутствии объёмных заместителей в первом положении пиразольного кольца. Если в пиразоле присутствуют заместители, препятствующие вращению вокруг связи $C_{Fc}-C_{Pz}$ (соединения **2.25d**, **2.27c**), или заместители с приближенными к ферроцену неподелёнными электронными парами (соединения **2.25c**, **2.27a**), то замещённое Cr-кольцо может давать сигналы в виде отдельных мультиплетов. Положение сигналов сложноэфирной группы слабо зависит от заместителей в пиразольном кольце. Протоны метиленовой группы дают квадруплет в области 4.40 м.д., метильной – триплет при 1.43 м.д. Карбонильный атом углерода даёт синглет в области 162-164 м.д. в ^{13}C -спектре. Протон в третьем положении пиразольного кольца эфиров **2.25** проявляется в виде синглета при, как правило, 8.1 мд. Протон в четвёртом положении пиразольного кольца эфиров **2.27** –

при 7.1 мд.

Анализ ^{13}C -спектра, снятого в режиме J-Mod, и $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ гетероядерных корреляций для соединения **2.25d** показывает, что полученный продукт действительно является N-замещённым 5-ферроценил-1*H*-пиразол-4-карбоксилатом. Кроме того, из анализа ^{13}C -спектра, снятого в режиме J-Mod, следует, что сигнал углерода C_5 пиразольного кольца находится в более слабом поле (147.21 мд), чем сигнал углерода C_3 (144.51 мд) в (Рисунок 2.7).

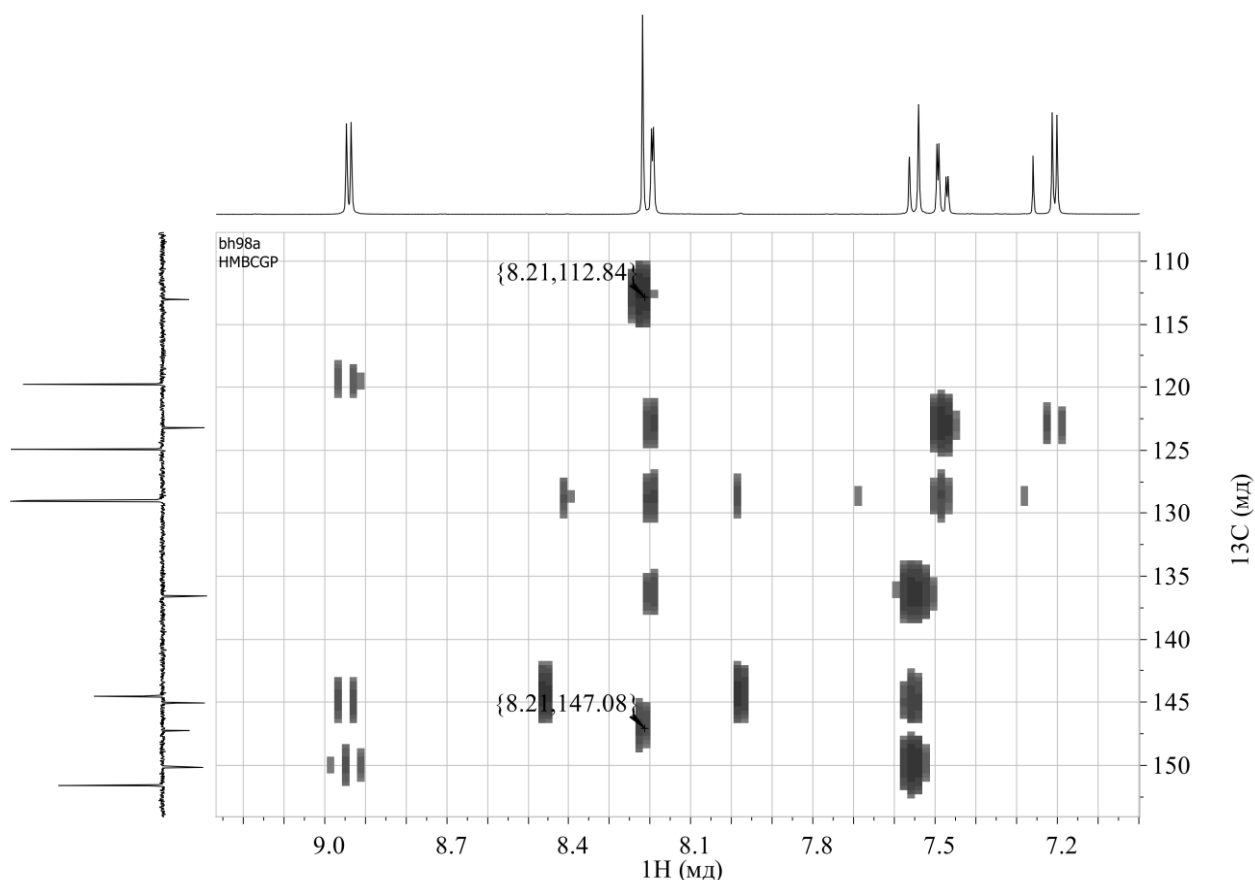


Рисунок 2.7 – ^1H , ^{13}C -HMBC ЯМР-спектр соединения **2.25d**.

Циклическая вольтамперометрия (1 mM, растворы в MeCN, 0.05M Bu_4NBF_4 , скорость сканирования $0.1 \text{ V} \times \text{s}^{-1}$, Pt, vs. $\text{H}_2 / 2\text{H}^+$) для изомерных серий **2.25** и **2.27** демонстрирует одноэлектронный квазиобратимый процесс в окислительной области потенциалов. Введение ароматических заместителей в первое положение пиразольного кольца увеличивает потенциал полуволны для окисления ферроценового фрагмента на 60-110 мВ по сравнению с незамещёнными пиразолами **2.25d** и **2.27d**. Варьирование заместителя при атоме азота практически не оказывает

влияния на потенциал окисления молекулы. Это можно объяснить отсутствием сопряжения между ароматическим заместителем и пиразольным кольцом. При переходе от эфиров 5-ферроценил-1*H*-пиразол-3- к эфирам 5-ферроценил-1*H*-пиразол-4-карбоновых кислот потенциал окисления ферроценового фрагмента сдвигается на 35-50 мВ в сторону катодной области.

Для объяснения наблюдаемого облегчения окисления пиразолов **2.25** по сравнению с **2.27** проведены DFT-расчёты строения нейтральных молекул **2.25** и **2.27** и образующихся при окислении катион-радикалов методом B3LYP (RB3LYP для нейтральных молекул и UB3LYP для катион-радикалов) с базисным набором 6-31G*. Расстояния между атомом кислорода карбонильной группы и атомом железа, полученные в результате расчётов, близки к результатам рентгеноструктурного анализа для нейтральных молекул (Таблица 2.5). Также зависимость между рассчитанными для газовой фазы адиабатическими потенциалами ионизации и экспериментальными величинами потенциалов окисления в растворе для замещённых пиразолов **2.25с,е** и **2.27с,е** аппроксимируется линейной функцией (Рисунок 2.8), что указывает на корректность выбора метода расчётов и базисного набора. Показано, что для пиразолов **2.25** расстояние между атомом железа и карбонильным кислородом сложноэфирной группы составляет 3.64-3.77 Å.

Таблица 2.5. Расстояние Fe---O=C (Å) и адиабатический потенциал ионизации (ПЭ) в нейтральных молекулах и катион-радикалах (данные РСА и B3LYP-расчёты).

Соед.	2.25с	2.25d	2.25е	2.27а	2.27d	2.27е
РСА	3,586			6,686		
B3LYP нейтр. мол.	3,639	3,773	3,692	6,263	6,588	6,331
B3LYP кат.-радикал	3,462	3,537	3,498	6,169	6,599	6,319
Адиабатич. ПЭ, эВ	5,981		5,932	6,262		6,213

В расчётных структурах соответствующих катион-радикалов соединений **2.25** наблюдается ещё большее сближение атомов железа и кислорода – расстояние между ними уменьшается на ~0,2 Å. Наличие данного короткого контакта делает возможной

компенсацию положительного заряда атома железа феррициниевого фрагмента электронной плотностью атома кислорода карбоксильной группы, что может стабилизировать образующийся феррициниевый комплекс и приводить к снижению потенциала окисления. Для соединений **2.27** такая стабилизация невозможна из-за большого расстояния между атомами железа ферроцена и кислородами сложноэфирной группы (6.33-6.59 Å).

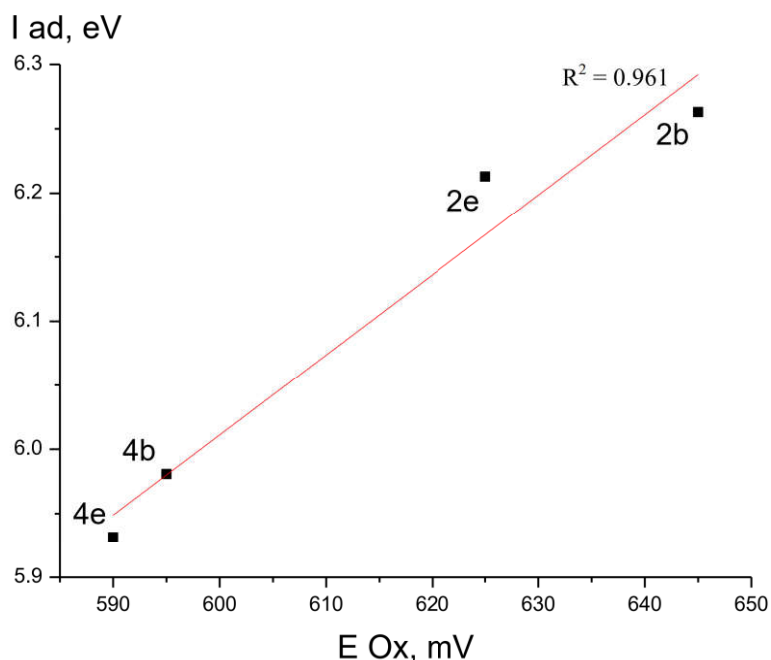


Рисунок 2.8 – Зависимость между рассчитанными для газовой фазы адиабатическими потенциалами ионизации и экспериментальными величинами потенциалов окисления в растворе для соединений **2.25c,e** и **2.27a,e**.

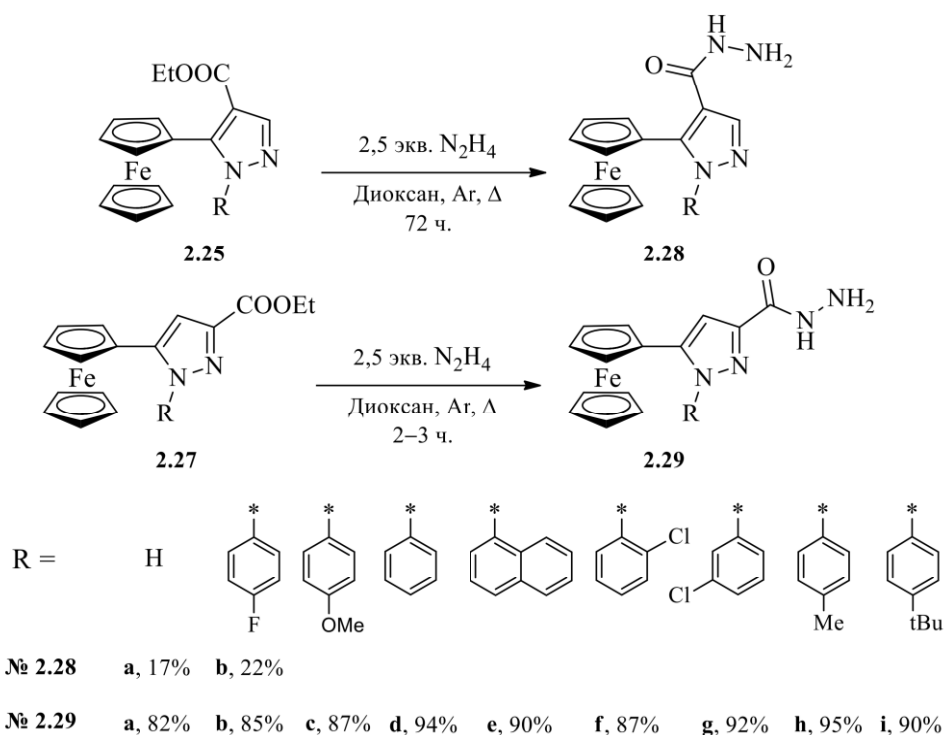
3.4. Синтез гидразидов ферроценилпиразолкарбоновых кислот

Кипячение изомерных эфиров **2.25** и **2.27** с избытком гидрата гидразина в этаноле приводит к образованию соответствующих гидразидов 5-ферроценил-1*H*-пиразолкарбоновых кислот (Схема 2.14).

Оказалось, что эфиры 1*H*-пиразол-4-карбоновых кислот **2.25** реагируют существенно медленнее эфиров 1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот **2.27**. Получение гидразидов **2.28** осложнено тем, что они нестабильны в условиях синтеза и при увеличении продолжительности процесса не наблюдается накопление целевого продукта. Так при проведении реакции с **2.25d** и **2.25e** за 72ч достигается 45% и 52%

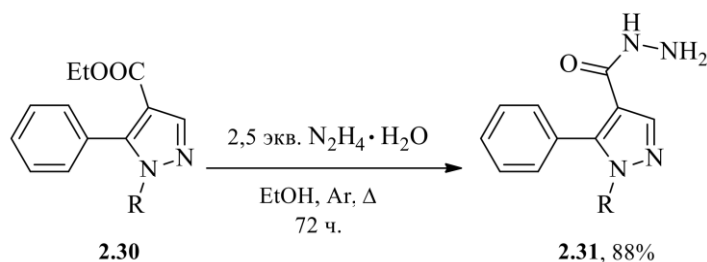
конверсии исходного соединения при выходах продукта после выделения (в расчёте на прореагировавшее исходное соединение) 17% и 22% соответственно. При этом для эфиров **2.27** количественная конверсия достигается за 2-3ч проведения реакции. Различие в реакционной способности изомерных эфиров **2.25** и **2.27** можно объяснить влиянием близости ферроценового ядра к сложноэфирной группе для эфиров **2.25**, обсуждавшейся выше, что может как снижать реакционную способность сложноэфирной группы изомеров **2.25**, так и снижать стабильность ферроценового комплекса для образовавшихся гидразидов **2.28**.

Схема 2.14



В пользу снижения реакционной способности сложноэфирной группы из-за близости с ферроценовым ядром говорит то, что для органического аналога эфира **2.25** – этилового эфира 1,5-дифенил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты **2.30**, в аналогичных условиях наблюдается количественная конверсия и высокий выход гидразида **2.31** после выделения (Схема 2.15).

Схема 2.15

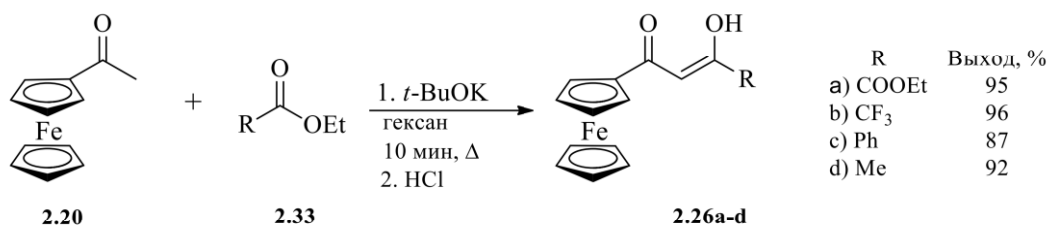


3.5. Синтез ферроценсодержащих *N*-(изо)никотиноил-3,5-дизамещённых 1*H*-пиразолов

В качестве соединений, способных к достаточно легкому элиминированию изоникотиноильного или структурно близкого к нему фрагмента, которые смогут активироваться мутантными вариантами микобактериальной каталазы-пероксидазы KatG либо параметаболически, и потому способные преодолеть наиболее распространённый вид устойчивости возбудителя туберкулёза к изониазиду, в данной работе выбраны ферроценсодержащие *N*-(изо)никотиноилпиразолы из-за их синтетической доступности и ожидаемой лёгкости элиминирования изоникотиноильного фрагмента.

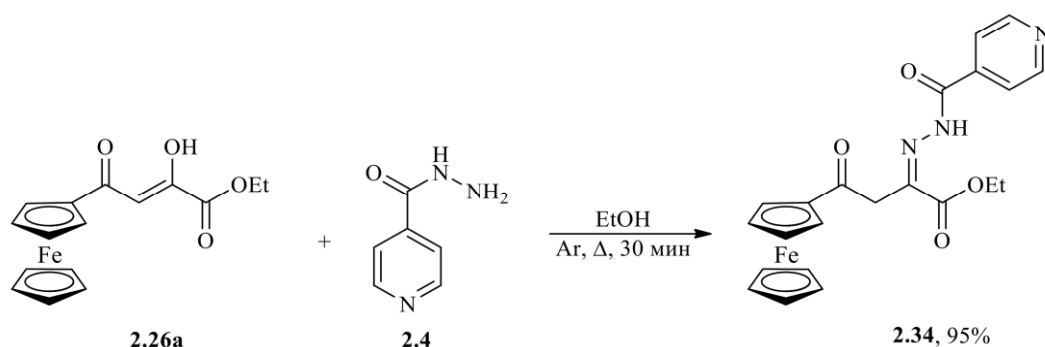
Ферроценсодержащие 1,3-дикарбонильные соединения **2** получены конденсацией Кляйзена ацетилферроцена **1** с серией сложных эфиров **7** по описанному в п. 3.2.2 методу (Схема 2.16).

Схема 2.16



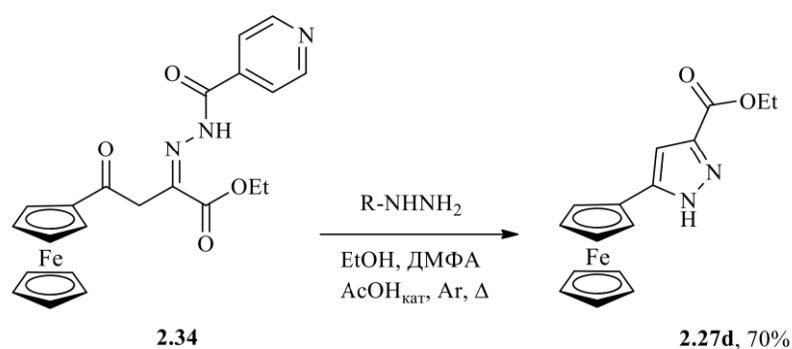
При попытке получить *N*-изоникотиноилпиразол взаимодействием ферроценоилпиридиноградного эфира с изониазидом при кипячении в среде этанола, в качестве единственного продукта получено соединение **2.34** (Схема 2.17).

Схема 2.17



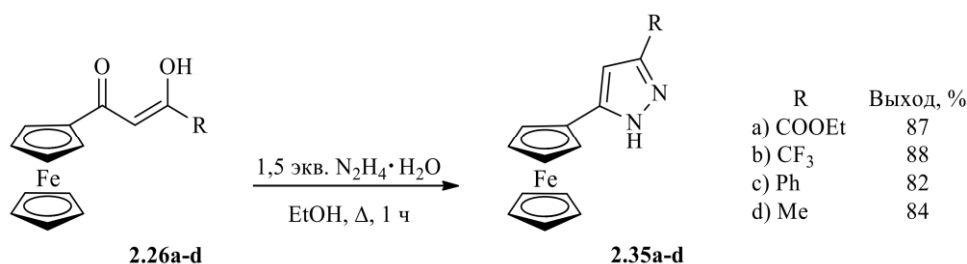
При длительном кипячении **2.34** в различных растворителях из реакционной смеси выделяется исходное основание Шиффа и этиловый эфир 5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты **2.27d**. Целевой *N*-изоникотиноилпиразол при таком подходе не выделяется (Схема 2.18).

Схема 2.18



Поэтому целевые *N*-изоникотиноил- и *N*-никотиноил-ферроценилпиразолы получали ацилированием ферроценсодержащих 3,5-дизамещённых 1*H*-пиразолов-**2.35**, которые синтезировали взаимодействием серии 1,3-дикарбонильных соединений с гидратом гидразина (Схема 2.19).

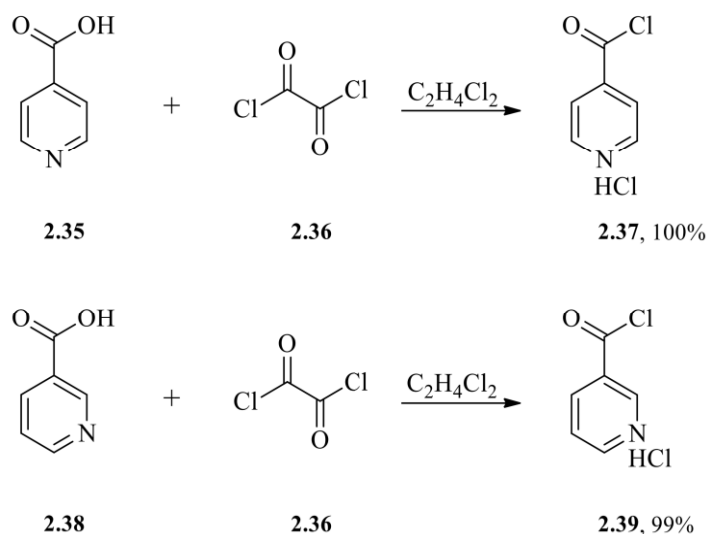
Схема 2.19



Необходимые для ацилирования хлорангидриды изоникотиновой и никотиновой кислоты **2.37** и **2.39** получены при обработке кислот **2.35** и **2.38**

оксалилхлоридом **2.36** в среде дихлорэтана (Схема 2.20).

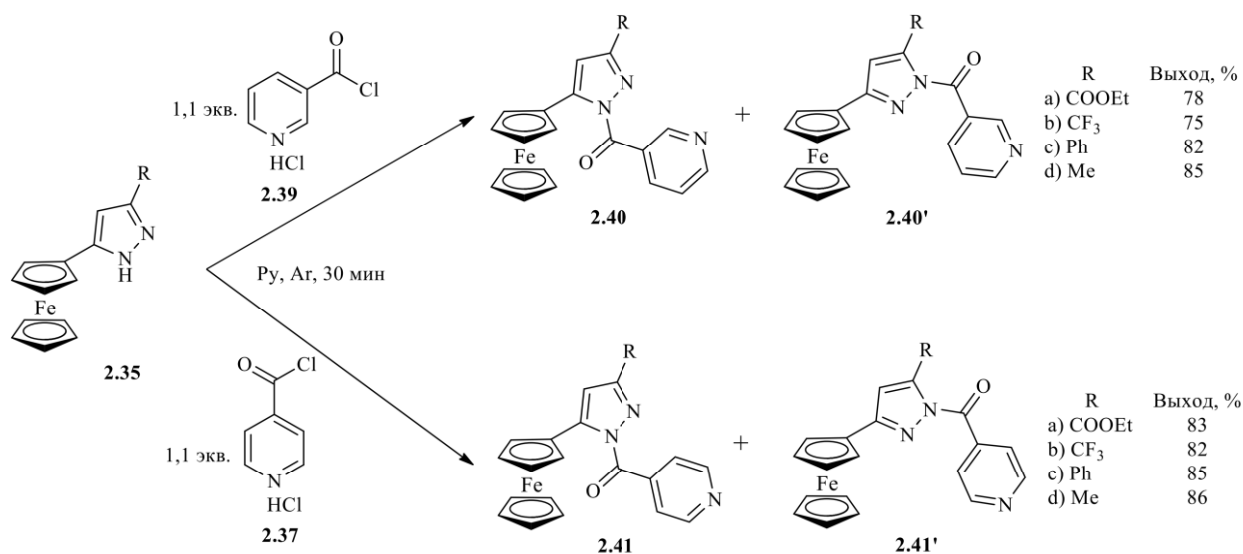
Схема 2.20



Синтез происходит количественно за 30 минут. Взятый в небольшом избытке оксалилхлорид и растворитель удалён при пониженном давлении и подогреве на водяной бане до 60 °С. Полученные продукты использованы в последующих синтезах без предварительного выделения.

Ацилирование пиразолов **2.35** хлорангидридами **2.37** и **2.39** проведено в среде пиридина при комнатной температуре. После упаривания реакционной смеси и предварительной очистки флэш-хроматографией (Al_2O_3 , CH_2Cl_2), получена смесь двух соединений с очень близкими R_f , являющихся продуктами ацилирования таутомерных форм исходного пиразола (Схема 2.21).

Схема 2.21



При проведении тонкослойной хроматографии на силуфоле наблюдается примерно равная скорость разложения соединений **2.40a,c**, **2.40'a,c** и **2.41a,c**, **2.41'a,c** до соединений **2.35** для 3(5)-этилкарбоксилат- и 3(5)-фенил-замещённых *N*-ацилпиразолов. Скорость разложения заметно возрастает для 3(5)-трифторметилпиразола (**2.40b**, **2.40'б** и **2.41b**, **2.41'б**) и снижается для 3(5)-метилпиразола (**2.40d**, **2.40'd** и **2.41d**, **2.41'd**). Это позволяет предположить, что для получения 3(5)-ферроценил-5(3)-замещённых *N*-(изо)никотиноил-1*H*-пиразолов с достаточной для хроматографического разделения таутомеров и биологического тестирования стабильностью, следует вводить в структуру электронодонорные заместители.

При попытке разделить изомеры **2.40**, **2.40'** и **2.41**, **2.41'** возгонкой (3 мм Hg, 80-110 °C) наблюдается их совместная сублимация, что также не позволяет разделить имеющиеся изомерные смеси.

Высокую чувствительность соединений **2.40**, **2.40'** и **2.41**, **2.41'** к гидролизу в кислых средах можно объяснить протонированием основного атома азота в пиразольном цикле с последующим перераспределением электронной плотности, что может приводить к существенному облегчению элиминирования ацильного фрагмента (Рисунок 2.8).

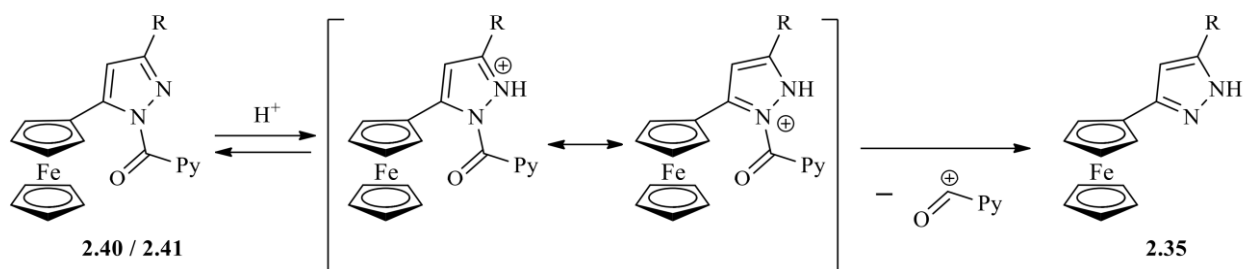


Рисунок 2.8 – Возможная схема разложения *N*-ацилпиразолов в кислой среде.

Высокая реакционная способность полученных соединений гарантирует возможность параметаболического элиминирования изоникотиноильного фрагмента, но, в то же время, не позволяет рассматривать их как независимые потенциальные антимикобактериальные агенты, так как в условиях *in vivo* гидролиз действующего вещества произойдёт раньше, чем оно достигнет клетки микобактерий даже при парентеральном введении. Дальнейшим направлением работы по этому направлению может стать поиск ферроценосодержащих производных и структурных аналогов

изониазида с лучшим балансом между стабильностью и способностью элиминировать (изо)никотиноильный фрагмент и исследование возможности использования *N*-(изо)никотиноилферроценнил-1*H*-пиразолов совместно со средствами адресной доставки действующих веществ, например, при включении в полимерные наночастицы или инкапсуляции в мицеллы.

3.6 Микробиологическое тестирование

3.6.1 Антибактериальная активность ферроценкарболгидразонов

Проведено тестирование бактерицидной и фунгицидной активности ферроценоилкарбогидразида **2.8** и ферроценоилгидразонов **2.11(b,c,e-i,k,m-q,s,w,z)**, на штаммах *Pseudomonas aerogienose*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium rubrum* и *Candida albicans* дискодиффузионным методом [98]. В качестве положительного контроля использовался стрептомицин (бактериальные штаммы), амфотерицин В (*C. albicans*) и изониазид (*M. rubrum*), в качестве отрицательного контроля использовался раствор ДМСО.

Заметную зону ингибирования роста демонстрирует единственное соединение **2.11w** на штаммах *E. coli* (7.5 мм vs. 19.5 мм стрептомицин), *S. aureus* (9.3 мм vs. 17.0 мм стрептомицин), *M. rubrum* (8.3 мм vs. 16.3 мм стрептомицин и 26.3 мм изониазид) и *C. albicans* (7.0 мм vs. 8.8 мм амфотерицин В). Минимальная ингибирующая концентрация соединения **2.11w**, определённая методом последовательных разведений [98] лежит в диапазоне 50÷100 мкмоль/л в отношении бактериальных штаммов, и 100÷200 мкмоль/л в отношении дрожжей и микобактерий, тогда как соответствующие соединения в положительном контроле демонстрируют МИК <6.25 мкмоль/л.

Таким образом, исследованные соединения характеризуются свойственной производным ферроцена низкой токсичностью как по отношению к прокариотическим бактериальным штаммам, так и по отношению к эукариотической *C. Albicans*. Слабый бактерицидный эффект **2.11w** связан, вероятно, с наличием токсифорной формильной группы.

3.6.2 Антимикобактериальная активность *N*-изоникотиноилферроценоил-гидразонов

Антимикобактериальная активность *N*-изоникотиноилферроценоил-гидразонов **2.19a-g** определена на устойчивом к изониазиду штамме *Mycobacterium rubrum*, используемом в качестве тестовой экспресс-системы. Минимальная ингибирующая концентрация составила 22.5÷37.5 мкМ для **2.19a-d** и более 300 мкМ для **2.19e-g** и изониазида, используемого в качестве положительного контроля (Таблица 2.6). Для чувствительного к изониазиду штамма *Mycobacterium rubrum* МИК находится в интервале 63÷94 мкМ.

Таблица 2.6 – МИК *N*-изоникотиноилферроценоилгидразонов **2.19a-g**.

Соед. №	a	b	c	d	e	f	g	INH
МИК, мкМ/л	30-38	23-30	30-38	30-38	>300	>300	>300	>300

Таким образом, соединения **2.19a-d** проявляют активность к изониазид-устойчивому штамму микобактерий и являются перспективными лидерами для поиска новых противотуберкулезных препаратов. Дальнейшим развитием данного направления работы может стать изучение антимикобактериальной активности производных **2.19** с различными алифатическими и пара-замещёнными ароматическими остатками в алкилиденовом фрагменте R.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1. Общие положения

При работе использованы коммерчески доступные реактивы без предварительной очистки: ферроцен, ацетилферроцен, хлористый алюминий, альдегиды, кетоны, амины, гидразин гидрат, гидроксид натрия, соляная кислота, нитрит натрия, цинковая пыль, арил- и алкилгалогениды (Реахим, Sigma-Aldrich, Acros Organics); углекислый газ (НИИ КМ); сухой лёд (Хладокомбинат № 7, г. Москва). *O*-толилгидразин и *n*-фторфенилгидразин получены из соответствующих аминов по методике [99,100] соответственно. 2- И 3-гидразинопиридин и 4-гидразинил-7-хлорхинолин получены по методикам [101, 102]. Растворители подготовлены по стандартным методикам [103-105].

Микроволновая активация реакций осуществлена с помощью устройства Samsung CE2638NR с рабочей частотой 2,45 ГГц на мощности 750 Вт.

Масс-спектры электронной ионизации получены на приборе Finnigan Polaris Q, температура ионизационной камеры 250 °С, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

ИК-спектры регистрировали на спектрометре UR-20 фирмы “Карл Цейс”.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Bruker APEX II с CCD-детектором. Структуры решены прямым методом и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода алкильных и арильных фрагментов рассчитаны, исходя из геометрических соображений, и включены в уточнение с величинами эквивалентных тепловых параметров, зависящими от связанных с ними атомов углерода ($U_{eq}(H) = 1.2U_{eq}(C)$, $1.5U_{eq}(CMe)$). Атомы Н гидроксильных и амидных групп выявлены из разностных Фурье-синтезов электронной плотности, величина их тепловых параметров уточнена аналогично ($U_{eq}(H) = 1.2U_{eq}(N)$, $1.5U_{eq}(O)$). Все расчеты выполнены по программному комплексу SHELXTL-97 V.5.10 [106].

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C NMR получены на приборах “Bruker DRX-300” и “Bruker DRX-400” с рабочей частотой 300 (400) МГц и 75 (101) МГц для протонов и ядер ^{13}C соответственно при 30 °С в $CDCl_3$, CD_3OD и $DMSO-d_6$. Химические сдвиги приведены в м.д. Калибровка в 1H -спектрах произведена по сигналам остаточных

протонов растворителя либо с применением TMS в качестве внутреннего стандарта (для CDCl_3 - CD_3OD смесей).

Температуры плавления определены закрытым капиллярным методом.

Для ТСХ использованы пластины с SiO_2 марки "Silufol UV 254". Для хроматографического разделения соединений использованы оксид алюминия по Брокману нейтральный II степени активности («Reanal», Венгрия), целит Celite 545 30/60 mesh («Merck», Германия) и силикагель Kieselgel 60 («Merck», Германия).

4.2. Синтез ферроценкарбоновой кислоты

4.2.1. Общая методика получения **2.6** при подборе условий синтеза.

В реакционный сосуд поместили 1,86 г (10,0 ммоль) ферроцена (**2.5**), безводный AlCl_3 и 30 мл растворителя. В реакционный сосуд подавали CO_2 в течение определённого времени. Затем реакционную смесь малыми порциями перенесли в интенсивно перемешиваемую смесь воды со льдом и перемешивали ещё 20 мин. Полученную суспензию отфильтровали на фильтре Шотта, остаток промыли 3×30 мл порциями ледяной воды. Затем остаток растворили в 30 мл H_2O , содержащей 0,40 г (10,0 ммоль) NaOH , и отфильтровали полученный раствор через тонкий слой целита ($d = 2,5$ см, $h = 2,0$ см). Фильтрат подкислили разбавленным водным раствором HCl до pH 3.0–3.5 при интенсивном перемешивании и отфильтровали полученную суспензию на фильтре Шотта. Остаток промыли 3×30 мл порциями ледяной воды и сушили на воздухе при 60–70 °С до постоянной массы. Ферроценкарбоновую кислоту **2.6** получили в виде желтого порошка. Т.пл. 216–217 °С (т. пл. лит. 214–216 °С с разл. [69]). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 230 $[\text{M}]^+$ (100), 165 $[\text{M-Cp}]^+$ (12), 138 $[\text{CpFeOH}]^+$ (82). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.21 (с, 5H, C_5H_5), 4.44 (с, 2H, C_5H_4), 4.70 (с, 2H, C_5H_4), 12.15 (с, 1H, COOH).

4.2.2. Подбор условий подачи CO_2 .

4.2.2.1 Барботаж CO_2 .

Синтез вели в склянке для промывания газов. Использовали 1,33 г (10,0 ммоль) AlCl_3 , растворитель – бензол. Барботаж CO_2 через реакционную смесь при атмосферном давлении в течение 7ч, конденсация бензола обратным холодильником. Получили 300 мг **2.6**, выход 13%. Фильтрат после обработки реакционной смеси

водой и высушенный целит после фильтрации щелочного раствора экстрагировали 3×30 мл порциями гексана. Объединённые органические фазы сушили насыщенным водным раствором NaCl, затем над MgSO₄ и удалили растворитель при пониженном давлении. Возвратили 1,54 г **2.5**, конверсия 17%.

4.2.2.2 Внесение сухого льда.

Синтез вели в стакане объёмом 100 мл. Использовали 1,33 г (10,0 ммоль) AlCl₃, растворитель – бензол. Внесение в реакционную смесь гранул сухого льда по мере их возгонки в течение 2ч. Образования **2.6** не происходит.

4.2.2.3 Подача CO₂ под давлением 50-60 бар.

Синтез вели в автоклаве объёмом 100 мл. Использовали 1,33 г (10,0 ммоль) AlCl₃, растворитель – бензол. Давление CO₂ 50-60 бар в течение 1 мин. Получили 735 мг **2.6**, выход 32%. Наблюдается осмоление реакционной смеси.

4.2.2.4 Подача CO₂ под давлением 3-5 бар.

Синтез вели в пластиковой бутылке объёмом 1л с вклеенным в крышку штуцером для подачи CO₂. Использовали 1,33 г (10,0 ммоль) AlCl₃, растворитель – бензол. Давление CO₂ 3-5 бар в течение 2 ч. Получили 1,08 г **2.6**, выход 47%.

4.2.3. Подбор количества AlCl₃.

Синтезы вели в пластиковой бутылке объёмом 1л, растворитель – бензол. Давление CO₂ 3-5 бар в течение 2 ч.

4.2.3.1 0,5 экв AlCl₃.

Использовали 667 мг (5,0 ммоль) AlCl₃. Получили 506 мг **2.6**, выход 22%.

4.2.3.2 1,0 экв AlCl₃.

Использовали 1,33 г (10,0 ммоль) AlCl₃. Получили 1,08 г **2.6**, выход 47%.

4.2.3.3 1,5 экв AlCl₃.

Использовали 2,00 г (15,0 ммоль) AlCl₃. Получили 1,54 г **2.6**, выход 67%.

4.2.3.4 3,0 экв AlCl₃.

Использовали 4,00 г (30,0 ммоль) AlCl₃. Получили 1,62 г **2.6**, выход 70%.

4.2.4. Подбор растворителя.

Синтез вели в пластиковой бутылке объёмом 1л. Использовали 2,0 г (15,0 ммоль) AlCl₃. Давление CO₂ 3-5 бар в течение 2 ч.

4.2.4.1 Синтез в дихлорметане.

Растворитель – CH_2Cl_2 . Получили 1,27 г **2.6**, выход 55%.

4.2.4.2 Синтез в бензоле.

Растворитель – C_6H_6 . Получили 1,54 г **2.6**, выход 67%.

4.2.4.3 Синтез в смеси «бензол-дихлорметан» в соотношении 2 к 1.

Растворитель – C_6H_6 - CH_2Cl_2 в соотношении 2 к 1. Получили 1,47 г **2.6**, выход 64%.

4.2.4.4 Синтез в толуоле.

Растворитель – $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$. Получили 1,64 г **2.6**, выход 71%.

4.2.5. Синтез с добавлением Zn.

Синтез вели в пластиковой бутылке объёмом 1 л. Использовали 2,0 г (15,0 ммоль) AlCl_3 , растворитель – толуол. Давление CO_2 3-5 бар в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли 98 мг (1,50 ммоль) пыли Zn. Получили 1,82 г **2.6**, выход 79%. Наблюдалось осложнение фильтрации из-за непрореагировавших частиц цинка.

4.2.6. Оптимизированная методика синтеза **2.6**.

В пластиковую бутылку объёмом 2 л поместили измельчённые порошки 223,24 г (1,20 моль) ферроцена (**2.5**), 240,01 г (1,80 моль) безводного AlCl_3 , 11,77 г (0,18 моль) пыли Zn и 300 мл толуола. Бутылку продули CO_2 . При перемешивании реакционной смеси через вклеенный в крышку бутылки штуцер подавали CO_2 таким образом, чтобы температура реакционной смеси не превышала 60 °С. После прекращения разогрева реакционной смеси давление CO_2 поддерживали на уровне 5 бар при периодическом перемешивании в течение 2 ч. Затем стравили избыточное давление CO_2 , внесли в бутылку 1,0 л гексана и интенсивно перемешали реакционную смесь. Полученную суспензию порциями перенесли в интенсивно перемешиваемый лёд, полученный дроблением замороженного раствора 50 мл $\text{HCl}_{\text{конц}}$ в 1,5 л H_2O . Полученную смесь перемешивали до окончания плавления льда. Образовавшуюся суспензию отфильтровали на фильтре Шотта, остаток промыли 1,5 л ледяной воды. Затем остаток растворили в 2,0 л H_2O , содержащей 48,0 г (1,20 моль) NaOH , и отфильтровали полученный раствор через слой целита ($d = 10,0$ см, $h = 7,0$ см). Фильтрат подкислили разбавленным водным раствором HCl до pH 3.0–3.5 при интенсивном перемешивании и отфильтровали полученную суспензию на фильтре Шотта. Остаток промыли 1,0 л ледяной воды и сушили на воздухе при 60–70 °С до

постоянной массы. Ферроценкарбоновую кислоту **2.6** получили в виде желтого порошка с физико-химическими характеристиками, совпадающими с приведёнными в п. 4.2.1.

4.3. Синтез гидразида ферроценкарбоновой кислоты (**2.8**)

Реакцию вели в атмосфере аргона. В двухгорлую колбу на 250 мл поместили 10,0 г (43,5 ммоль) ферроценкарбоновой кислоты **2.6** и 50 мл дихлорэтана, затем внесли 5,6 мл (65,2 ммоль) оксалилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 3 ч с обратным холодильником. Непрореагировавший оксалилхлорид и растворитель удалили при пониженном давлении и нагревании на водяной бане до 40 °С. Реакционную смесь растворили в 50 мл CH₂Cl₂ и при перемешивании прикапывали к раствору 5,1 мл (108,7 ммоль) гидразин гидрата и 6,0 мл (43,5 ммоль) триэтиламина в 100 мл CH₂Cl₂. Смесь перемешивали 1 ч, затем прибавили к ней 150 мл CH₂Cl₂ и промыли 3×100 мл порциями H₂O и 1×100 мл насыщенного водного раствора NaCl. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, затем отфильтровали через слой целлита (d = 2,0 см, h = 1,5 см). Растворитель удалили при пониженном давлении. Получили 10,00 (выход 91%) г оранжевого порошка **2.8**.

После перекристаллизации из iPrOH получили 7,75 г тёмно-оранжевых кристаллов, выход 73%. Т.пл. 168-170 °С (из iPrOH) (т. пл. лит. 170 - 171 °С (из толуола) [107]). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 244 [M]⁺ (95), 213 [M-NHNH₂]⁺ (100), 178 [M-Cp-H]⁺ (60). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-D₆, δ, м.д., J/Гц): 4.17 (с, 5H, C₅H₅), 4.38 (с, 2H, C₅H₄), 4.80 (с, 2H, C₅H₄), 9.22 (уш. с, 1H, CONH).

4.4. Алкилирование гидразида ферроценкарбоновой кислоты **2.8**

В грушевидную колбу на 100 мл поместили 500 мг (2,05 ммоль) ферроценкарбогидразида **2.8**, 379 мг (2,05 ммоль) 1-(бромметил)-4-метилбензола, 565 мг (4,1 ммоль) порошка K₂CO₃ и 20 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивали 48 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении и нагревании до 60 °С. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (d = 2,0 см, h = 10 см), элюент: CHCl₃ : MeOH = 100:1. Растворитель удалили при пониженном

давлении.

Получили 426 мг оранжевого масла *N,N'*-бис(4-метилбензил)ферроценкарбогирдазида (**2.10**), выход 92% в расчёте на 1-(бромметил)-4-метилбензол. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 452 $[M]^+$ (6), 347 $[M-CH_2-C_6H_4-CH_3]^+$ (3), 229 $[M-N(C-C_6H_4-CH_3)_2]^+$ (100), 213 $[M-NH N(C-C_6H_4-CH_3)_2]^+$ (24), 185 $[M-CONH N(C-C_6H_4-CH_3)_2]^+$ (24). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 2.32 (с, 6H, два CH_3), 3.90 (с, 4H, два CH_2), 4.17 (с, 5H, C_5H_5), 4.23 (с, 2H, C_5H_4), 4.44 (с, 2H, C_5H_4), 7.13–7.19 (м, 4H, два C_6H_4), 7.30–7.35 (м, 4H, два C_6H_4).

4.5. Общая методика синтеза гидразонов ферроценкарбоновой кислоты (**2.11**)

В стеклянном флаконе на 20 мл смешали 1,00 г (4,10 ммоль) тонко растёртого порошка гидразида ферроценкарбоновой кислоты **2.8**, и 4,31 ммоль соответствующего альдегида (твёрдые альдегиды в форме тонко растёртого порошка). Смесь смочили 3 мл этанола и облучали в микроволновой установке 20-40 с на мощности 750 Вт. Полученную массу суспензировали в 5 мл холодного этанола, отфильтровали и промыли 5 мл холодного этанола. Остаток сушили в вакуум-эксикаторе над $CaCl_2$. Жидкие продукты эмульгировали в 10 мл диэтилового эфира при перемешивании в течение 10 мин., затем охлаждали до $-20\text{ }^\circ C$ и декантировали фазу эфира. Остаток сушили в вакуум-эксикаторе над $CaCl_2$.

4.5.1. *N'*- (3-метилбутилиден)ферроценкарбогидразид (**2.11a**)

Выход 97%. Красное масло. Найдено (%): C, 61.52; H, 6.48; Fe, 17.9; N, 8.92; $C_{16}H_{20}FeN_2O$. Вычислено (%): C, 61.56; H, 6.46; Fe, 17.89; N, 8.97. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 312 $[M]^+$ (85), 229 $[M-NCHAlk]^+$ (38), 213 $[M-NHNCHAlk]^+$ (100), 185 $[M-CONHNCHAr]^+$ (85). ИК-спектр ($\nu\text{ см}^{-1}$): 1641 (с., C=O); 509, 486, 453 (ср., Fe). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-D_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.94 (д, 6H, , $J = 6.6\text{ Гц}$, $(CH_3)_2$), 1.76 – 1.93 (м, 1H, Alk), 2.13 (т, $J = 6.1\text{ Гц}$, 2H, Alk), 4.18 (с, 5H, C_5H_5), 4.41 (с, 2H, C_5H_4), 4.87 (с, 2H, C_5H_4), 7.69 (с, 1H, N=CH), 10.71 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-D_6$, δ , м.д.): 22.3 ($(CH_3)_2$), 26.3 (Alk), 40.8 (Alk), 68.4 (C_5H_4), 69.4 (C_5H_5), 70.3 (C_5H_4), 75.1 (C_5H_4 -ипсо), 149.7 (C=N), 165.4 (C=O).

4.5.2. *N'*-бензилиденферроценкарбогидразид (**2.11b**)

Выход 95%, тёмно-оранжевый порошок, т.пл. 200-202 $^\circ C$ (с разл.) (т.пл. лит. 186-

187 °C [108]). Найдено (%): C, 65.05; H, 4.89; Fe, 16.7; N, 8.36; C₁₈H₁₆FeN₂O. Вычислено (%): C, 65.08; H, 4.85; Fe, 16.81; N, 8.43. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 332 [M]⁺, 229 [M-NCHAr]⁺ (18), 213 [M-NHNCHAr]⁺ (98), 185 [M-CONHNCHAr]⁺ (78). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1635 (с., C=O); 513, 481 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-D₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.21 (с, 5H, C₅H₅), 4.45 (с, 2H, C₅H₄), 4.97 (с, 2H, C₅H₄), 7.34 – 7.53 (м, 3H, Ar), 7.66 – 7.77 (м, 2H, Ar), 8.46 (уш. с, 1H, N=CH), 11.21 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-D₆, δ , м.д.): 68.5 (C₅H₄), 69.5 (C₅H₅), 70.6 (C₅H₄), 74.8 (C₅H₄-ипсо), 126.9 (Ar), 128.8 (Ar), 129.7 (Ar), 134.6 (Ar), 145.9 (C=N), 165.1 (C=O).

4.5.3. *N'*- (4-метилбензилиден)ферроценкарбогидразид (2.11c)

Выход 96%. Т.пл. 208-209 °C. Найдено (%): C, 65.80; H, 5.28; Fe, 16.0; N, 8.15; C₁₉H₁₈FeN₂O. Вычислено (%): C, 65.82; H, 5.24; Fe, 16.13; N, 8.09. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 346 [M]⁺ (100), 229 [M-NCHAr]⁺ (28), 213 [M-NHNCHAr]⁺ (95), 185 [M-CONHNCHAr]⁺ (70). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-D₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.34 (с, 3H, CH₃), 4.21 (с, 5H, C₅H₅), 4.45 (с, 2H, C₅H₄), 4.94 (с, 2H, C₅H₄), 7.27 (д, 2H, $J = 7.3$ Гц, Ar), 7.61 (д, 2H, $J = 7.9$ Гц, Ar), 8.39 (с, 1H, N=CH), 11.10 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-D₆, δ , м.д.): 21.0 (CH₃), 68.5 (C₅H₄), 69.5 (C₅H₅), 70.5 (C₅H₄), 74.9 (C₅H₄-ипсо), 126.9 (Ar), 129.4 (Ar), 131.9 (Ar), 139.5 (Ar), 146.0 (C=N), 165.9 (C=O).

4.5.4. *N'*- (4-хлорбензилиден)ферроценкарбогидразид (2.11d)

Выход 94%, оранжевый порошок, т.пл. 196-198 °C. Найдено (%): C, 58.95; H, 4.15; Fe, 15.3; N, 7.68; C₁₈H₁₅ClFeN₂O. Вычислено (%): C, 58.97; H, 4.12; Fe, 15.23; N, 7.64. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 366 [M]⁺ (8), 229 [M-NCHAr]⁺ (12), 213 [M-NHNCHAr]⁺ (100), 185 [M-CONHNCHAr]⁺ (55). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1639 (с., C=O); 501, 485 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃:CD₃OD = 1:1, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.26 (с, 5H, C₅H₅), 4.48 (с, 2H, C₅H₄), 4.98 (с, 2H, C₅H₄), 7.40 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, Ar), 7.77 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, Ar), 8.26 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃:CD₃OD = 1:1, δ , м.д.): 69.1 (C₅H₄), 70.4 (C₅H₅), 71.8 (C₅H₄), 73.9 (C₅H₄-ипсо), 129.3 (Ar), 129.4 (Ar), 133.5 (Ar), 136.5 (Ar), 146.7 (C=N), 168.9 (C=O).

4.5.5. *N'*- (2-хлорбензилиден)ферроценкарбогидразид (2.11e)

Выход 94%. Т.пл. 207-209 °C (с разл.). Найдено (%): C, 58.92; H, 4.12; Fe, 15.3; N, 7.70; C₁₈H₁₅ClFeN₂O. Вычислено (%): C, 58.97; H, 4.12; Fe, 15.23; N, 7.64. Масс-спектр

(ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 367 $[M]^+$ (15), 229 $[M-NCHAr]^+$ (26), 213 $[M-NHNCHAr]^+$ (100), 185 $[M-CONHNCHAr]^+$ (59). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.23 (с, 5H, C_5H_5), 4.45 (с, 2H, C_5H_4), 4.97 (с, 2H, C_5H_4), 7.40 – 7.47 (м, 2H, Ar), 7.50 – 7.56 (м, 1H, Ar), 7.99 – 8.05 (м, 1H, Ar), 8.82 (уш. с, 1H, $N=CH$), 11.42 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 68.5 (C_5H_4), 69.5 (C_5H_5), 70.7 (C_5H_4), 74.4 (C_5H_4 -ипсо), 126.6 (Ar), 127.5 (Ar), 129.9 (Ar), 131.1 (Ar), 132.9 (Ar), 141.5 ($C=N$), 166.2 ($C=O$).

4.5.6. *N'*- (4-метоксибензилиден)ферроценкарбогидразид (2.11f)

Выход 99%, жёлтый порошок. Т.пл. 217-219 °С (с разл.). Найдено (%): С, 60.00; Н, 5.03; Fe, 15.3; N, 7.70; $C_{19}H_{18}FeN_2O_2$. Вычислено (%): С, 60.00; Н, 5.01; Fe, 15.42; N, 7.73. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 362 $[M]^+$ (22), 229 $[M-NCHAr]^+$ (33), 213 $[M-NHNCHAr]^+$ (100), 185 $[M-CONHNCHAr]^+$ (51). ИК-спектр (ν cm^{-1}): 1640 (с., $C=O$); 482 (ср., Fc). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.80 (с, 3H, OCH_3), 4.20 (с, 5H, C_5H_5), 4.43 (с, 2H, C_5H_4), 4.95 (с, 2H, C_5H_4), 6.91 – 7.08 (м, 2H, Ar), 7.66 (д, 2H, $J=5.5$ Гц, Ar), 8.39 (с, 1H, $N=CH$), 11.07 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 55.3 (OMe), 68.4 (C_5H_4), 69.4 (C_5H_5), 70.4 (C_5H_4), 75.0 (C_5H_4 -ипсо), 114.3 (Ar), 127.2 (Ar), 128.5 (Ar), 145.9 ($C=N$), 160.6 (Ar), 165.7 ($C=O$).

4.5.7. *N'*- (3,4-диметоксибензилиден)ферроценкарбогидразид (2.11g)

Выход 99%. Т.пл. 165-166 °С. Найдено (%): С, 61.17; Н, 5.18; Fe, 14.2; N, 7.12; $C_{20}H_{20}FeN_2O_2$. Вычислено (%): С, 61.24; Н, 5.14; Fe, 14.24; N, 7.14. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 392 $[M]^+$ (100), 229 $[M-NCHAr]^+$ (50), 213 $[M-NHNCHAr]^+$ (98), 185 $[M-CONHNCHAr]^+$ (61). ИК-спектр (ν cm^{-1}): 1639 (с., $C=O$); 487 (ср., Fc). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.79 – 3.85 (м, 6H, OCH_3), 4.21 (с, 5H, C_5H_5), 4.45 (с, 2H, C_5H_4), 4.94 (с, 2H, C_5H_4), 7.03 (д, 1H, $J=7.7$ Гц, Ar), 7.18 (д, 1H, $J=4.5$ Гц, Ar), 7.33 (с, 1H, Ar), 8.36 (с, 1H, $N=CH$), 11.04 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 55.4 (OCH_3), 55.6 (OCH_3), 68.5 (C_5H_4), 69.5 (C_5H_5), 70.5 (C_5H_4), 75.0 (C_5H_4 -ипсо), 108.0 (Ar), 111.5 (Ar), 121.8 (Ar), 127.3 (Ar), 146.4 ($C=N$), 149.1 (Ar), 150.5 (Ar), 165.8 ($C=O$).

4.5.8. *N'*- (4-гидрокси-3-метоксибензилиден)ферроценкарбогидразид (2.11h)

Выход 99%, оранжевый порошок. Т.пл. 200-202 °С (с разл.). Найдено (%): С, 60.27; Н, 4.89; Fe, 14.6; N, 7.35; $C_{19}H_{18}FeN_2O_2$. Вычислено (%): С, 60.34; Н, 4.80; Fe,

14.77; N, 7.41. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 392 $[M]^+$ (43), 229 $[M-NCHAr]^+$ (34), 213 $[M-NHNCHAr]^+$ (100), 185 $[M-CONHNCHAr]^+$ (62). ИК-спектр (ν см^{-1}): 1637 (с., C=O); 1289 (о.с., C–OH); 506, 486, 461 (ср., Fc). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.82 (с, 3H, Me), 4.20 (с, 5H, C_5H_5), 4.43 (с, 2H, C_5H_4), 4.95 (с, 2H, C_5H_4), 6.76 – 6. (м, 1H, Ar), 6.100 – 7.13 (м, 1H, Ar), 7.21 – 7.47 (м, 1H, Ar), 8.35 (с, 1H, N=CH), 9.52 (с, 1H, OH), 11.08 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 55.5 (OMe), 68.5 (C_5H_4), 69.5 (C_5H_5), 70.5 (C_5H_4), 75.1 (C_5H_4 -ипсо), 108.7 (Ar), 115.5 (Ar), 122.1 (Ar), 126.0 (Ar), 146.8 (Ar), 148.1 (C=N), 148.8 (Ar), 165.8 (C=O).

4.5.9. N' - (4-нитробензилиден)ферроценкарбогидразид (2.11i)

Выход 97%. Т.пл. 230-232 °С (т.пл. лит. 210 °С [109]). Найдено (%): C, 57.25; H, 4.07; Fe, 14.6; N, 11.14; $C_{18}H_{15}FeN_3O_3$. Вычислено (%): C, 57.32; H, 4.01; Fe, 14.81; N, 11.14. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 377 $[M]^+$ (73), 229 $[M-NCHAr]^+$ (10), 213 $[M-NHNCHAr]^+$ (100), 185 $[M-CONHNCHAr]^+$ (62). ИК-спектр (ν см^{-1}): 1644 (с., C=O); 1338 (о.с., NO_2) 504 (ср., Fc). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.22 (с, 5H, C_5H_5), 4.49 (с, 2H, C_5H_4), 4.100 (с, 2H, C_5H_4), 7.98 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, Ar), 8.31 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, Ar), 8.53 (уш. с, 1H, N=CH), 11.47 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 68.6 (C_5H_4), 69.6 (C_5H_5), 70.9 (C_5H_4), 74.4 (C_5H_4 -ипсо), 124.2 (Ar), 127.8 (Ar), 141.1 (Ar), 147.6 (C=N), 158.6 (Ar), 166.4 (C=O).

4.5.10. N' - (4-гидрокси-3-этоксibenзилиден)ферроценкарбогидразид (2.11j)

Выход 96%. Т.пл. 191-194 °С. Найдено (%): C, 61.17; H, 5.19; Fe, 14.1; N, 7.18; $C_{20}H_{20}FeN_2O_3$. Вычислено (%): C, 61.24; H, 5.14; Fe, 14.24; N, 7.14. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 378 $[M]^+$ (45), 229 $[M-NCHAr]^+$ (34), 213 $[M-NHNCHAr]^+$ (100), 185 $[M-CONHNCHAr]^+$ (67). ИК-спектр (ν см^{-1}): 1633 (с., C=O); 1290 (о.с., C–OH); 509, 489, 462 (ср., Fc). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.36 (т, 3H, CH_3), 4.08 – 4.30 (м, 7H, C_5H_5 , OCH_2), 4.43 (с, 2H, C_5H_4), 4.94 (с, 2H, C_5H_4), 6.80 – 6.92 (м, 1H, Ar), 7.00 – 7.10 (м, 1H, Ar), 7.22 – 7.33 (м, 1H, Ar), 8.32 (с, 1H, N=CH), 9.44 (с, 1H, OH), 11.06 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 14.8 (CH_3), 63.9 (OCH_2), 68.4 (C_5H_4), 69.5 (C_5H_5), 70.4 (C_5H_4), 75.1 (C_5H_4 -ипсо), 110.0 (Ar), 115.5 (Ar), 122.0 (Ar), 125.1 (Ar), 146.8 (Ar), 147.2 (C=N), 148.1 (Ar), 165.8 (C=O).

4.5.11. N' - (2,4-дигидроксибензилиден)ферроценкарбогидразид (2.11k)

Выход 97%, желтый порошок, т.пл. 258-260 °С (с разл.). Найдено 59.35; H, 4.49;

Fe, 15.2; N, 7.65; C₁₈H₁₆FeN₂O₃. Вычислено (%): C, 59.37; H, 4.43; Fe, 15.33; N, 7.69. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 364 [M]⁺ (28), 298 [M-Cp-H]⁺ (100), 243 [M-Cp-Fe]⁺ (12), 229 [M-NCHAr]⁺ (20), 213 [M-NHNCHAr]⁺ (45), 185 [M-CONHNCHAr]⁺ (51). ИК-спектр (*v* см⁻¹): 1638 (с., C=O); 1289 (о.с., C-OH); 505, 485 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.20 (с, 5H, C₅H₅), 4.44 (с, 2H, C₅H₄), 4. (с, 2H, C₅H₄), 6.25 – 6.47 (м, 2H, Ar), 7.20 – 7.40 (м, 1H, Ar), 8.47 (с, 1H, N=CH), 9. (с, 1H, OH), 11.26 (уш. с, 1H, NH), 11.53 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д.): 68.4 (C₅H₄), 69.5 (C₅H₅), 70.6 (C₅H₄), 74.5 (C₅H₄-ипсо), 102.7 (Ar), 107.7 (Ar), 110.7 (Ar), 131.2 (Ar), 147.5 (C=N), 159.3 (Ar), 160.5 (Ar), 165.5 (C=O).

4.5.12. N¹- (1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метиленаферроценкарбогидразид (2.11l)

Выход 96%, оранжевый порошок. Т.пл. 244-246 °С. Найдено (%): C, 61.27; H, 4.38; Fe, 14.9; N, 15.13; C₁₉H₁₆FeN₄O. Вычислено (%): C, 61.31; H, 4.33; Fe, 15.00; N, 15.05. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 372 [M]⁺ (23), 307 [M-Cp]⁺ (100), 280 [M-Cp-CO]⁺ (8), 185 [M-CONHNCHHet]⁺ (11). ИК-спектр (*v* см⁻¹): 1651 (с., C=O); 502 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-D₆:CDCl₃ = 4:1, δ, м.д., *J*/Гц): 4.24 (с, 5H, C₅H₅), 4.49 (с, 2H, C₅H₄), 5.00 (с, 2H, C₅H₄), 7.17-7.28 (м, 2H, Het), 7.50-7.58 (м, 1H, Het), 7.62-7.71 (м, 1H, Het), 8.50 (с, 1H, N=CH), 11.49 (уш. с, 1H, CONH), 12. (уш. с, 1H, NH_{Het}). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-D₆:CDCl₃ = 4:1, δ, м.д.): 69.5 (C₅H₅), 69.7 (C₅H₄), 70.7 (C₅H₄), 71.2 (C₅H₄-ипсо), 112.4 (Ar), 119.2 (Ar), 123,1 (Ar), 124,7 (Ar), 132,3 (Ar), 137,3 (Ar), 142,1 (Ar), 148.2 (C=N), 166,3 (C=O).

4.5.13. N¹- (3-нитробензилиден)ферроценкарбогидразид (2.11m)

Выход 99%, оранжевый порошок. Т.пл. 208-210 (с разл.). Найдено (%): C, 57.30; H, 4.04; Fe, 14.7; N, 11.18; C₁₈H₁₅FeN₃O₃. Вычислено (%): C, 57.32; H, 4.01; Fe, 14.81; N, 11.14. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 377 [M]⁺ (30), 229 [M-NCHAr]⁺ (7), 213 [M-NHNCHAr]⁺ (100), 185 [M-CONHNCHAr]⁺ (54). ИК-спектр (*v* см⁻¹): 1643 (с., C=O); 1534, 1348 (о.с., NO₂); 511, 483 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.23 (с, 5H, C₅H₅), 4.49 (с, 2H, C₅H₄), 4.98 (с, 2H, C₅H₄), 7.76 (т, 1H, *J*=7.8 Гц, Ar), 8.14 (д, 1H, *J*=7.8 Гц, Ar), 8.25 (д, 1H, *J*=7.8 Гц, Ar), 8.50 – 8.58 (м, 2H, N=CH, Ar), 11.43 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д.): 68.6 (C₅H₄), 69.5 (C₅H₅), 70.7 (C₅H₄), 74.3 (C₅H₄-ипсо), 120.6 (Ar), 123.8 (Ar), 130.4 (Ar), 133.2 (Ar), 136.5 (Ar), 143.3 (Ar), 148.2 (C=N), 166.3 (C=O).

4.5.14. *N'*- (2-гидроксинафтален-1-ил)метиленаферроценкарбогидразид (**2.11n**)

Выход 96%, оранжевый порошок, т.пл. 217-219 °С (с разл.). Найдено (%): С, 66.43; Н, 4.52; Fe, 13.7; N, 7.00; C₂₂H₁₈FeN₂O₂. Вычислено (%): С, 66.35; Н, 4.56; Fe, 14.02; N, 7.03. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 398 [M]⁺ (10), 332 [M-Cp-H]⁺ (40), 277 [M-Cp-Fe]⁺ (8), 229 [M-NCHAr]⁺ (40), 213 [M-NHNCHAr]⁺ (100), 185 [M-CONHNCHAr]⁺ (92). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1635 (с., C=O); 1290 (с., C-OH); 507, 485 (ср., Fc). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃:CD₃OD = 1:1, δ , м.д., *J*/Гц): 4.21 (уш. с, 1H, OH), 4.28 (с, 5H, C₅H₅), 4.51 (с, 2H, C₅H₄), 5.00 (с, 2H, C₅H₄), 7.22 (д, 1H, *J* = 9.0 Гц, Ar), 7.38 (т, 1H, *J* = 7.4 Гц, Ar), 7.55 (т, 1H, *J* = 7.2 Гц, Ar), 7.78-7.86 (м, 2H, Ar), 8.11 (д, 1H, *J* = 9.0 Гц, Ar), 9.41 (с, 1H, N=CH), 10.84 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃:CD₃OD = 1:1, δ , м.д.): 69.0 (C₅H₄), 70.5 (C₅H₅), 71.9 (C₅H₄), 73.8 (C₅H₄-ипсо), 109.0 (Ar), 119.6 (Ar), 120.4 (Ar), 123.0 (Ar), 127.0 (Ar), 128.9 (Ar), 129.5 (Ar), 133.2 (Ar), 139.8 (Ar), 146.7 (C=N), 158.9 (Ar), 169.0 (C=O).

4.5.15. *N'*- (фуран-2-илметиленаферроценкарбогидразид (**2.11o**)

Выход 95%, оранжево-красный порошок. Т.пл. 208-210 °С. Найдено (%): С, 59.44; Н, 4.39; Fe, 17.4; N, 8.68; C₁₆H₁₄FeN₂O₂. Вычислено (%): С, 59.65; Н, 4.38; Fe, 17.34; N, 8.70. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 322 [M]⁺ (33), 229 [M-NCHNHet]⁺ (14), 213 [M-NHNCHNHet]⁺ (100), 185 [M-CONHNCHNHet]⁺ (71). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1641 (с., C=O); 492, 483, 460 (ср., Fc). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-D₆, δ , м.д., *J*/Гц): 4.21 (с, 5H, C₅H₅), 4.46 (с, 2H, C₅H₄), 4.92 (с, 2H, C₅H₄), 6.62-6.65 (м, 1H, Het), 6.86 – 6.91 (м, 1H, Het), 7.81 – 7.88 (м, 1H, Het), 8.33 (с, 1H, N=CH), 11.10 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-D₆, δ , м.д.): 68.5 (C₅H₄), 69.5 (C₅H₅), 70.6 (C₅H₄), 74.7 (C₅H₄-ипсо), 112.2 (Het), 112.8 (Het), 135.0 (Het), 144.9 (Het), 149.7 (C=N), 166.0 (C=O).

4.5.16. *N'*- (2-гидроксибензилиден)ферроценкарбогидразид (**2.11p**)

Выход 93%, оранжевый порошок, т.пл. 217-218 °С (т.пл. лит. 208 [109]). Найдено (%): С, 62.01; Н, 4.67; Fe, 15.9; N, 8.00; C₁₈H₁₆FeN₂O₂. Вычислено (%): С, 62.09; Н, 4.63; Fe, 16.04; N, 8.05. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 348 [M]⁺ (18), 282 [M-Cp-H]⁺ (100), 227 [M-Cp-Fe]⁺ (18), 229 [M-NCHAr]⁺ (20), 213 [M-NHNCHAr]⁺ (42), 185 [M-CONHNCHAr]⁺ (53). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1650 (с., C=O); 1283 (с., C-OH); 504, 487, 467 (ср., Fc). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃:CD₃OD = 1:1, δ , м.д., *J*/Гц): 4.49 (с, 2H,

C₅H₄), 4.62 (с, 5H, C₅H₅), 4.96 (с, 2H, C₅H₄), 6. (дд, 1H, $J=7.4$ Гц, Ar), 6.98 (д, 1H, $J=8.0$ Гц, Ar), 7.26-7.35 (м, 2H, Ar), 8.42 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃:CD₃OD = 1:1, δ, м.д.): 69.0 (C₅H₄), 70.4 (C₅H₅), 71.8 (C₅H₄), 73.7 (C₅H₄-ипсо), 117.6 (Ar), 118.7 (Ar), 119.9 (Ar), 131.20 (Ar), 131.9 (Ar), 149.8 (C=N), 158.5 (Ar), 169.2 (C=O).

4.5.17. *N'*- (4- (диметиламино)бензилиден)ферроценкарбогидразид (**2.11q**)

Выход 97%, оранжевый порошок. Т.пл. 160-162 (с разл.). Найдено (%): С, 64.04; Н, 5.61; Fe, 14.9; N, 11.13; C₂₀H₂₁FeN₃O. Вычислено (%): С, 64.02; Н, 5.64; Fe, 14.88; N, 11.20. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 375 [M]⁺ (47), 229 [M-NCHAr]⁺ (100), 213 [M-NHNCHAr]⁺ (46), 185 [M-CONHNCHAr]⁺ (44). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1638 (с., C=O); 1364 (ср., NMe₂); 482 (ср., Fc). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д., J /Гц): 2.95 (с, 6H, NMe₂), 4.19 (с, 5H, C₅H₅), 4.41 (с, 2H, C₅H₄), 4. (с, 2H, C₅H₄), 6.64 – 6.86 (м, 2H, Ar), 7.44 – 7.63 (м, 2H, Ar), 8.29 (с, 1H, N=CH), 10.90 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д.): 39.8 (NMe₂), 68.4 (C₅H₄), 69.4 (C₅H₅), 70.3 (C₅H₄), 75.4 (C₅H₄-ипсо), 111.8 (Ar), 121.9 (Ar), 128.2 (Ar), 147.0 (C=N), 151.3 (Ar), 165.4 (C=O).

4.5.18. *N'*- (ферроценилметилден)ферроценкарбогидразид (**2.11r**)

Выход 93%, оранжевый порошок. Т.пл. 240-242 °С (разл.) (т.пл. лит. 230 °С [109]). Найдено (%): С, 59.81; Н, 4.45; Fe, 25.4 ; N, 6.35; C₂₂H₂₀Fe₂N₂O. Вычислено (%): С, 60.04; Н, 4.58; Fe, 25.38; N, 6.37. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 440 [M]⁺ (18), 229 [M-NCHFc]⁺ (100), 213 [M-NHNCHFc]⁺ (83), 185 [M-CONHNCHFc]⁺ (53). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1635 (с., C=O); 502, 484, 474 (ср., Fc). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д., J /Гц): 4.21 (с, 5H, C₅H₅), 4.24 (с, 5H, C₅H₅), 4.40 – 4.47 (м, 4H, 2x C₅H₄), 4.44 (с, 2H, C₅H₄), 4.65 (с, 2H, C₅H₄), 8.27 (с, 1H, N=CH), 10.84 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д.): 67.4 (C₅H₄), 68.4 (C₅H₄), 69.0 (C₅H₅), 69.4 (C₅H₅), 70.0 (C₅H₄), 70.3 (C₅H₄), 73.1 (C₅H₄-ипсо), 149.3 (C=N), 165.2 (C=O).

4.5.19. *N'*- (цимантренилметилден)ферроценкарбогидразид (**2.11s**)

Выход 95%, желтый порошок. Т.пл. 227-229 °С (разл.). Найдено (%): С, 52.42; Н, 3.33; Fe, 12.3; N, 6.02; C₂₀H₁₅FeMnN₂O₄. Вычислено (%): С, 52.43; Н, 3.30; Fe, 12.19; N, 6.11. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 374 [M-C₃O₃]⁺ (10), 229 [M-NCHCm]⁺ (21), 213 [M-NHNCHCm]⁺ (10), 186 [M-CONHNCHCm+H]⁺ (100). ИК-спектр (ν см⁻¹):

1641 (с., C=O); 508, 485 (ср., Fc). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.18 (с, 5H, C_5H_5), 4.24 (с, 5H, C_5H_5), 4.45 (с, 2H, C_5H_4 Fc), 4.92 (с, 2H, C_5H_4 Fc), 5.14 (с, 2H, C_5H_4 Cm), 5.56 (с, 2H, C_5H_4 Cm), 8.10 (с, 1H, N=CH), 11.13 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 68.5 (C_5H_4 Fc), 69.5 (C_5H_5 Fc), 70.7 (C_5H_4 Fc), 74.5 (C_5H_4 -ипсо Fc), 83.8 (C_5H_4 Cm), 83.9 (C_5H_4 Cm), 96.5 (C_5H_4 -ипсо Cm), 140.3 (C=N), 165.9 (C=O).

4.5.20. *N*'-пропилиденферроценкарбогидразид (**2.11t**)

Выход 80%, красное вязкое масло. Найдено (%): C, 59.28; H, 5.75; Fe, 19.4; N, 9.60; $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FeN}_2\text{O}$. Вычислено (%): C, 59.18; H, 5.68; Fe, 19.65; N, 9.68. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 284 $[\text{M}]^+$ (73), 229 $[\text{M}-\text{NCHAlk}]^+$ (26), 213 $[\text{M}-\text{NHNCCHAlk}]^+$ (100), 185 $[\text{M}-\text{CONHNCHAlk}]^+$ (33). ИК-спектр (ν см^{-1}): 1652 (с., C=O); 485 (ср., Fc). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 (т, 3H, $J=6.3$ Гц, Alk), 1.45-1.60 (м, 2H, Alk), 4.17 (с, 5H, C_5H_5), 4.39 (с, 2H, C_5H_4), 4.87 (с, 2H, C_5H_4), 7.69 (с, 1H, N=CH), 10.70 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 11.23 (Alk), 27.42 (Alk), 68.30 (C_5H_4), 69.31 (C_5H_5), 70.16 (C_5H_4), 74.16 (C_5H_4 -ипсо), 149.24 (C=N), 170.96 (C=O).

4.5.21. *N*'-додецилиденферроценкарбогидразид (**2.11u**)

Выход 84%, темно-желтое вязкое масло. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 284 $[\text{M}]^+$ (73), 229 $[\text{M}-\text{NCHAlk}]^+$ (35), 213 $[\text{M}-\text{NHNCCHAlk}]^+$ (100), 185 $[\text{M}-\text{CONHNCHAlk}]^+$ (44). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.79-0.89 (м, 3H, Alk), 1.03-1.42 (м, 12H, Alk), 1.40-1.52 (м, 2H, Alk), 2.14-2.27 (м, 2H, Alk), 4.17 (с, 5H, C_5H_5), 4.39 (с, 2H, C_5H_4), 4.88 (с, 2H, C_5H_4), 7.67 (м, 1H, N=CH), 10.71 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 13.9 (Alk), 22.1 (Alk), 13.9 (Alk), 28.6 (Alk), 28.7 (Alk), 28.9 (Alk), 28.9 (Alk), 29.1 (Alk), 29.1 (Alk), 68.3 (C_5H_4), 69.3 (C_5H_5), 70.2 (C_5H_4), 75.1 (C_5H_4 -ипсо), 150.0 (C=N), 174.4 (C=O).

4.5.22. *N*'-(пиридин-4-илметил)ферроценкарбогидразид (**2.11v**)

Выход 95%, оранжевый порошок. Т.пл. 210-212 °С. Найдено (%): C, 61.29; H, 4.57; Fe, 16.6; N, 12.64; $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FeN}_3\text{O}$. Вычислено (%): C, 61.29; H, 4.54; Fe, 16.76; N, 12.61. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 333 $[\text{M}]^+$ (100), 229 $[\text{M}-\text{NCHHet}]^+$ (8), 213 $[\text{M}-\text{NHNCCHHet}]^+$ (100), 185 $[\text{M}-\text{CONHNCHHet}]^+$ (52). ИК-спектр (ν см^{-1}): 1677 (с., C=O); 503, 476, 460 (ср., Fc). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 1:1$, δ , м.д.,

J/Гц): 4.52 (с, 2H, C₅H₄), 4.63 (с, 5H, C₅H₅), 5.00 (с, 2H, C₅H₄), 7.79 (д, *J* = 3.9 Гц, 2H, Нет), 8.27 (уш. с, 1H, N=CH), 8.59 (д, *J* = 3.9 Гц, 2H, Нет). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃:CD₃OD = 1:1, δ, м.д.): 69.2 (C₅H₄), 70.5 (C₅H₅), 72.1 (C₅H₄), 73.4 (C₅H₄-ипсо), 122.3 (Ar), 143.4 (Ar), 144.3 (Ar), 149.9 (C=N), 170.3 (C=O).

4.5.23. *N*'-(4-формилбензилиден)ферроценкарбогидразид (2.11w)

Выход 80%, тёмно-оранжевый порошок. Т.пл. 217-218 °С (с разл.). Найдено (%): С, 63.40; Н, 4.42; Fe, 15.7; N, 7.72; C₁₉H₁₆FeN₂O₂. Вычислено (%): С, 63.36; Н, 4.48; Fe, 15.50; N, 7.78. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 360 [M]⁺ (68), 229 [M-NCHAr]⁺ (10), 213 [M-NHNCHAr]⁺ (100), 185 [M-CONHNCHAr]⁺ (65). ИК-спектр (*ν* см⁻¹): 1641 (с., C=O); 1661 (с., C (O)H); 505, 486 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д., *J*/Гц): 4.22 (с, 5H, C₅H₅), 4.49 (с, 2H, C₅H₄), 4.100 (с, 2H, C₅H₄), 7.91 - 7.96 (м, 2H, Ar), 7.96 - 8.02 (м, 2H, Ar), 8.50 (с, 1H, N=CH), 10.04 (с, 1H, C (O)H), 11.24 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д.): 68.5 (C₅H₄), 69.5 (C₅H₅), 70.6 (C₅H₄), 70.8 (C₅H₄), 74.8 (C₅H₄-ипсо), 127.4 (Ar), 133.5 (Ar-ипсо), 147.6 (C=N), 169.5 (C=O). 192.7 (CHO).

4.5.24. *N*'-(пропан-2-илиден)ферроценкарбогидразид (2.11x)

Реакцию проводили с использованием ацетона (3 мл) в качестве растворителя. Выход 91%, оранжевый порошок. Т.пл. 163-164 °С. Найдено (%): С, 59.25; Н, 5.73; Fe, 19.5; N, 9.64; C₁₄H₁₆FeN₂O. Вычислено (%): С, 59.18; Н, 5.68; Fe, 19.65; N, 9.68. Найдено (%): С, 59.18; Н, 5.71; Fe, 19.5; N, 9.64; C₁₄H₁₆FeN₂O. Вычислено (%): С, 59.18; Н, 5.68; Fe, 19.65; N, 9.68. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 284 [M]⁺ (100), 213 [M-NHNCHAlk]⁺ (78), 185 [M-CONHNCHAlk]⁺ (81). ИК-спектр (*ν* см⁻¹): 1635 (с., C=O); 503, 482 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.92 (с, 3H, Me), 1.98 (с, 3H, Me), 4.18 (с, 5H, C₅H₅), 4.39 (с, 2H, C₅H₄), 4.91 (с, 2H, C₅H₄), 9.69 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-D₆, δ, м.д.): 24.9 (Me), 25.3 (Me), 68.5 (C₅H₄), 69.4 (C₅H₅), 70.1 (C₅H₄), 75.6 (C₅H₄-ипсо), 159.7 (C=N), 165.2 (C=O).

4.5.25. *N*'-(бутан-2-илиден)ферроценкарбогидразид (2.11y)

Реакцию проводили с использованием 2-бутанона (3 мл) в качестве растворителя. Выход 90%, тёмно-жёлтое масло. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 298 [M]⁺ (79), 229 [M-NCHAlk]⁺ (77), 213 [M-NHNCHAlk]⁺ (100), 185 [M-

CONHNCHAlk]⁺ (95). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1630 (с., C=O); 485 (ср., Fe).

4.5.26. N'-циклогексалиденферроценкарбогидразид (**2.11z**)

Выход 92%, тёмно-желтый порошок. Т.пл. 140-142 °С (с разл.). Найдено (%): С, 62.93; Н, 6.29; Fe, 17.1; N, 8.60; C₁₇H₂₀FeN₂O. Вычислено (%): С, 62.98; Н, 6.22; Fe, 17.23; N, 8.64. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 324 [M]⁺ (100), 229 [M-NCHNet]⁺ (11), 213 [M-NHNCHNet]⁺ (95), 185 [M-CONHNCHNet]⁺ (49). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1652 (с., C=O); 501, 485, 456 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-D₆, δ , м.д., J/Гц): 1.45-1.78 (м, 6H, C₆H₁₀), 2.20-2.45 (м, 4H, C₆H₁₀), 4.17 (с, 5H, C₅H₅), 4.38 (с, 2H, C₅H₄), 4.90 (с, 2H, C₅H₄), 9.92 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-D₆, δ , м.д.): 25.1 (C₆H₁₀), 25.7 (C₆H₁₀), 26.9 (C₆H₁₀), 28.1 (C₆H₁₀), 68.4 (C₅H₄), 69.3 (C₅H₅), 70.0 (C₅H₄), 75.7 (C₅H₄-ипсо), 165.4 (C=N), 166.0 (C=O).

4.6. Восстановление ферроценоилгидразонов 2.11

4.6.1. Восстановление **2.11** комплексными гидридами.

В грушевидную колбу объёмом 50 мл поместили 1,00 г (3,01 ммоль) N'-бензилиденферроценкарбогидразида (**2.11b**), 15,05 ммоль комплексного гидрида и 20 мл растворителя. После проведения реакции реакцию смесь обработали водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали 3×50 мл CH₂Cl₂. Объединённые органические экстракты промыли 1×100 мл насыщенного водного раствора NaCl, сушили над Na₂SO₄ и затем отфильтровали через тонкий слой Al₂O₃ (d = 2,0 см, h = 1,5 см). Растворитель удалили при пониженном давлении. Для остатка записывали ¹H ЯМР-спектр, оценивая соотношение интегральных интенсивностей сигнала метиленового CH₂-фрагмента бензилгидразида **2.12** с общей интегральной интенсивностью сигналов протонов незамещённого либо замещённого кольца ферроцена.

Восстановление NaBH₄ в среде MeOH при 0-5 °С 3 ч: образования **2.12** не происходит.

Восстановление NaBH₄ в среде кипящего MeOH 1 ч: образования **2.12** не происходит. При хроматографическом разделении остатка на Al₂O₃ (d = 2,0 см, h = 7 см), с элюентом CHCl₃-MeOH в соотношении 10 к 1 выделено 481 мг оранжевого порошка амида ферроценкарбоновой кислоты (**2.13**). Выход 70%. Т.пл. 168-170 °С (т.пл. лит. 168-170 °С [110]).

Восстановление $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ в среде кипящего $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ 2 ч: образования **2.12** не происходит.

Восстановление LiAlH_4 в среде ТГФ при 0-5 °С 3 ч: образуется трудноразделимая смесь соединений, сигналы, соответствующие **2.12** ^1H ЯМР-спектре не наблюдаются.

Восстановление NaBH_3CN в среде кипящего ТГФ 3 ч: образуется 20% **2.12**. При хроматографическом разделении остатка на Al_2O_3 ($d = 2,0$ см, $h = 7$ см), с элюентом CHCl_3 - MeOH в соотношении 10 к 1 **2.12** выделен в виде желтого масла. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 334 $[\text{M}]^+$ (18), 229 $[\text{M}-\text{NHCH}_2\text{Ar}]^+$ (81), 213 $[\text{M}-\text{NHNHCH}_2\text{Ar}]^+$ (100), 185 $[\text{M}-\text{CONHNCHAr}]^+$ (83). Также выделено 325 мг (выход 47%) амида ферроценкарбоновой кислоты (**2.13**).

4.6.2. Восстановление **2.11** Na в EtOH.

В грушевидную колбу объёмом 50 мл поместили 1,00 г (3,01 ммоль) N' -бензилиденферроценкарбогидразида (**2.11b**), 20 мл EtOH и 350 мг (15,05 ммоль) металлического натрия. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре, затем вылили в 50 мл H_2O и экстрагировали 3×50 мл CH_2Cl_2 . Объединённые органические экстракты промыли 1×100 мл насыщенного водного раствора NaCl , сушили над Na_2SO_4 и затем отфильтровали через тонкий слой Al_2O_3 ($d = 2,0$ см, $h = 1,5$ см). Растворитель удалили при пониженном давлении. При хроматографическом разделении остатка на Al_2O_3 ($d = 2,0$ см, $h = 7$ см), с элюентом CHCl_3 - MeOH в соотношении 10 к 1 возвращено 681 мг оранжевого порошка N' -бензилиденферроценкарбогидразида (**2.11b**). Образования **2.12** не происходит.

4.6.3. Восстановление **2.11** H_2 на $\text{Pd}/\text{C}_{\text{акт}}$.

В грушевидную колбу объёмом 50 мл поместили 1,00 г (3,01 ммоль) N' -бензилиденферроценкарбогидразида (**2.11b**), 20 мл MeOH и 63,75 мг (0,06 ммоль) 10%-масс. $\text{Pd}/\text{C}_{\text{акт}}$. Пропускали через кипящую реакционную смесь ток H_2 в течение 2 ч, затем отфильтровали смесь через фильтр Шотта. Фильтрат упарили при пониженном давлении. В результате реакции образуется 7% **2.12**.

4.6.3. Восстановление **2.11** H_2 в момент выделения.

В грушевидной колбе объёмом 50 мл смешали 1,00 г (3,01 ммоль) N' -бензилиденферроценкарбогидразида (**2.11b**) и 0,98 г (15,05 ммоль) пыли Zn , затем

прибавили к смеси 30 ммоль карбоновой кислоты. Реакционную смесь оставили на 30 минут при комнатной температуре, после обработали водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали 3×50 мл CH_2Cl_2 . Объединённые органические экстракты промыли 1×100 мл насыщенного водного раствора NaCl , сушили над Na_2SO_4 и затем отфильтровали через тонкий слой Al_2O_3 ($d = 2,0$ см, $h = 1,5$ см). Растворитель удалили при пониженном давлении. Во всех случаях основным продуктом является амид ферроценкарбоновой кислоты **2.13**.

При использовании 1,2 мл муравьиной кислоты: образования **2.12** не происходит. Наблюдается образование 35% (по спектру ^1H ЯМР) **2.14**. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 362 $[\text{M}]^+$ (100), 284 $[\text{M-Cp}]^+$ (17).

При использовании 1,7 мл ледяной уксусной кислоты: образования **2.12** не происходит. Наблюдается образование 15% (по спектру ^1H ЯМР) **2.15**. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 376 $[\text{M}]^+$ (100), 311 $[\text{M-Cp}]^+$ (42)

При использовании суспензии 3,69 г изоникотиновой кислоты в 5 мл MeOH : образования **2.12** не происходит.

4.7. Общая методика изоникотиноилирования ферроценоилгидразонов **2.11**

Реакции проводили в токе аргона. В колбу Шленка объёмом 100 мл поместили 0,20 г соответствующего гидразона **2.11**, 1,2 эквивалента тонко растёртого порошка гидрохлорида изоникотиноилхлорида и 10 мл CHCl_3 или пиридина. Реакционную смесь нагревали до $\sim 60^\circ\text{C}$ в токе аргона 10-30 мин. Затем смесь отфильтровали через слой окиси алюминия ($d = 2,0$ см, $h = 2$ см). Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле ($d = 2,0$ см, $h = 9$ см), элюент: CHCl_3 - MeOH в соотношении 100 к 1.

4.7.1 *N*-изоникотиноил-*N'*-3-метилбутилиденферроценкарбогидразид (**2.19a**)

Выход 92%, оранжевый порошок. Т.пл. 121-122 °С. Найдено (%): С, 64.01; Н, 5.82; Fe, 12.90; N, 9.72; $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 64.05; Н, 5.84; Fe, 12.95; N, 9.74. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 417 $[\text{M}]^+$ (39), 213 $[\text{M-N}(\text{C}(\text{O})\text{C}_5\text{H}_5\text{N})\text{NCHAr}]^+$ (100), 185 $[\text{M-C}(\text{O})\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{C}_5\text{H}_5\text{N})\text{NCHAr}]^+$ (26). ИК-спектр (ν cm^{-1}): 1630, 1647 (с., $\text{C}=\text{O}$); 497, 486 (ср., Fe). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.06 – 1.15 (м, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 1.75 – 1.85 (м, 1H, Alk), 2.00 – 2.10 (м, 1H, Alk), 2.11

– 2.20 (м, 1H, Alk), 4.25 (с, 5H, C₅H₅), 4.39 – 4.45 (м, 2H, C₅H₄), 4.70 – 4.75 (м, 2H, C₅H₄), 6.42 – 6.47 (м, 1H, N=CH), 7.92 (д, 2H, J = 3.0 Гц, C₅H₄N), 8.82 (д, 2H, J = 3.0 Гц, C₅H₄N). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 22.5 ((CH₃)₂), 23.4 (Alk), 24.4 (Alk), 67.1 (C₅H₄-ипсо), 68.1 (C₅H₄), 68.4 (C₅H₄), 70.0 (C₅H₅), 70.9 (C₅H₄), 70.9 (C₅H₄), 92.2 (C=N), 123.6 (C₅H₄N), 140.6 (C₅H₄N-ипсо), 150.0 (C₅H₄N), 160.4 (C=O), 161.9 (C=O).

4.7.2 *N*-изоникотиноил-*N'*-бензилиденферроценкарбогидразид (**2.19b**)

Выход 86%, тёмно-оранжевый порошок. Т.пл. 105-107 °С. Найдено (%): С, 65.94; Н, 4.35; Fe, 12.66; N, 9.59; C₂₄H₁₉FeN₃O₂. Вычислено (%): С, 65.92; Н, 4.38; Fe, 12.77; N, 9.61. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 437 [M]⁺ (49), 213 [M-N (C(O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (100), 185 [M-C(O)N (C(O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (78). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1630 (с., C=O); 484 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 4.19 (с, 5H, C₅H₅), 4.42 – 4.45 (м, 2H, C₅H₄), 4.74 – 4.79 (м, 2H, C₅H₄), 7.20 (с, 1H, N=CH), 7.41 – 7.51 (м, 3H, Ar), 7.59 (д, 2H, J = 5.8 Гц, Ar), 7.96 (д, 2H, J = 4.4 Гц, C₅H₄N), 8.77 (д, 2H, J = 4.4 Гц, C₅H₄N). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 66.8 (C₅H₄-ипсо), 68.2 (C₅H₄), 68.5 (C₅H₄), 70.0 (C₅H₅), 71.0 (C₅H₄), 71.1 (C₅H₄), 92.6 (C=N), 123.7 (C₅H₄N), 126.7 (Ar), 129.1 (Ar), 131.3 (Ar), 136.1 (Ar-ипсо), 140.3 (C₅H₄N-ипсо), 150.1 (C₅H₄N), 160.5 (C=O), 162.1 (C=O).

4.7.3 *N*-изоникотиноил-*N'*-4-метилбензилиденферроценкарбогидразид (**2.19c**)

Выход 95%, темно-красный порошок. Т.пл. 144-146 °С. Найдено (%): С, 66.54; Н, 4.62; Fe, 12.37; N, 9.31; C₂₅H₂₁FeN₃O₂. Вычислено (%): С, 66.53; Н, 4.69; Fe, 12.39; N, 9.33. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 451 [M]⁺ (60), 213 [M-N (C(O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (100), 185 [M-C(O)N (C(O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (42). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1630 (с., C=O); 1263 (с., OCH₃); 487 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2.47 (с, 3H, CH₃), 4.20 (с, 5H, C₅H₅), 4.41 – 4.47 (м, 2H, C₅H₄), 4.72 – 4,80 (м, 2H, C₅H₄), 7.44 (д, 1H, J = 8.5 Гц, Ar), 7.53 (д, 2H, J = 8.5 Гц, Ar), 7.94 (д, 2H, J = 5.1 Гц, C₅H₄N), 8.77 (д, 2H, J = 5.1 Гц, C₅H₄N). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 21.5 (CH₃), 66.9 (C₅H₄-ипсо), 68.1 (C₅H₄), 68.4 (C₅H₄), 70.0 (C₅H₅), 70.9 (C₅H₄), 71.0 (C₅H₄), 92.6 (C=N), 123.7 (C₅H₄N), 126.3 (Ar), 129.7 (Ar), 133.2 (Ar-ипсо), 140.3 (Ar), 140.4 (C₅H₄N-ипсо), 150.0 (C₅H₄N), 160.4 (C=O), 161.9 (C=O).

4.7.4 *N*-изоникотиноил-*N'*-4-хлорбензилиденферроценкарбогидразид (**2.19d**)

Выход 90%, темно-красный порошок. Т.пл. 138-140 °С. Найдено (%): С, 61.08; Н, 3.83; Cl, 7.51; Fe, 11.81; N, 8.86; C₂₄H₁₈ClFeN₃O₂. Вычислено (%): С, 61.11; Н, 3.85; Cl, 7.52; Fe, 11.84; N, 8.91. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 471 [M]⁺ (28), 213 [M-N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (100), 185 [M-C (O)N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (33). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1631 (с., C=O); 516, 494 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 4.20 (с, 5H, C₅H₅), 4.42– 4.48 (м, 2H, C₅H₄), 4.72 – 4.79 (м, 2H, C₅H₄), 7.17 (с, 1H, N=CH), 7.44 (д, 2H, J = 8.5 Гц, Ar), 7.53 (д, 2H, Ar), 7.94 (д, 2H, J = 5.1 Гц, C₅H₄N), 8.77 (д, 2H, J = 5.1 Гц, C₅H₄N). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 66.5 (C₅H₄-ипсо), 68.2 (C₅H₄), 68.5 (C₅H₄), 70.0 (C₅H₅), 71.1 (C₅H₄), 71.2 (C₅H₄), 91.9 (C=N), 123.7 (C₅H₄N), 128.2 (Ar), 129.4 (Ar), 134.7 (Ar-ипсо), 136.3 (Ar), 140.0 (C₅H₄N-ипсо), 150.1 (C₅H₄N), 160.5 (C=O), 162.2 (C=O).

4.7.5 *N*-изоникотиноил-*N'*-2-хлорбензилиденферроценкарбогидразид (**2.19e**)

Выход 77%, темно-красный порошок. Т.пл. 145-147 °С. Найдено (%): С, 61.01; Н, 3.84; Cl, 7.50; Fe, 11.82; N, 8.88; C₂₄H₁₈ClFeN₃O₂. Вычислено (%): С, 61.11; Н, 3.85; Cl, 7.52; Fe, 11.84; N, 8.91. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 471 [M]⁺ (25), 213 [M-N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (100), 185 [M-C (O)N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (38). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1629 (с., C=O); 505, 487 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 4.15 (с, 5H, C₅H₅), 4.40 – 4.45 (м, 2H, C₅H₄), 4.70 – 4.77 (с, 2H, C₅H₄), 7.31 – 7.42 (м, 2H, Ar), 7.45 – 7.52 (м, 2H, Ar), 7.53 (с, 1H, N=CH), 7.98 (д, 2H, J = 4,7 Гц, C₅H₄N), 8.78 (д, 2H, J = 4,7 Гц, C₅H₄N). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 66.3 (C₅H₄-ипсо), 67.9 (C₅H₄), 68.3 (C₅H₄), 69.8 (C₅H₅), 70.8 (C₅H₄), 70.9 (C₅H₄), 90.2 (C=N), 123.5 (C₅H₄N), 127.3 (Ar), 127.9 (Ar), 130.4 (Ar), 131.3 (Ar), 132.5 (Ar-ипсо), 133.5 (Ar), 139.7 (C₅H₄N-ипсо), 149.7 (C₅H₄N), 160.3 (C=O), 161.5 (C=O).

4.7.6 *N*-изоникотиноил-*N'*-4-метоксибензилиденферроценкарбогидразид (**2.19f**)

Выход 80%, темно-оранжевый порошок. Т.пл. 144-146 °С. Найдено (%): С, 64.25; Н, 4.50; Fe, 11.94; N, 8.97; C₂₅H₂₁FeN₃O₃. Вычислено (%): С, 64.26; Н, 4.53; Fe, 11.95; N, 8.99. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 467 [M]⁺ (46), 213 [M-N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (100), 185 [M-C (O)N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (46). ИК-спектр (ν см⁻¹): 1634 (с., C=O); 498, 485 (ср., Fe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.20 (с, 5H, C₅H₅), 4.40 – 4.45 (м, 2H, C₅H₄), 4.72 – 4.79 (м, 2H, C₅H₄), 6.97 (д, 1H, J = 8.6 Гц, Ar), 7.15 (с, 1H, N=CH), 7.51 (д, 2H, J = 8.6 Гц, Ar), 7.95

(д, 2H, J = 5.0 Гц, C₅H₄N), 8.76 (д, 2H, J = 5.0 Гц, C₅H₄N). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 55.5 (OCH₃), 66.9 (C₅H₄-ипсо), 68.1 (C₅H₄), 68.4 (C₅H₄), 70.0 (C₅H₅), 70.9 (C₅H₄), 71.0 (C₅H₄), 92.6 (C=N), 114.4 (Ar), 123.7 (C₅H₄N), 128.2 (Ar), 128.2 (Ar-ипсо), 140.3 (C₅H₄N-ипсо), 150.0 (C₅H₄N), 160.3 (C=N), 161.0 (Ar), 161.9 (C=O).

4.7.7 *N*-изоникотиноил-*N'*-3,4-диметоксибензилиденферроценкарбогидразид (2.19g)

Выход 90%, оранжевый порошок. Т.пл. 68-70 °С. Найдено (%): С, 62.75; Н, 4.62; Fe, 11.21; N, 8.42; C₂₆H₂₃FeN₃O₄. Вычислено (%): С, 62.79; Н, 4.66; Fe, 11.23; N, 8.45. ИК-спектр (ν см⁻¹): 1622, 1634 (с., C=O); 495 (ср., Fc). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 497 [M]⁺ (48), 213 [M-N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (100), 185 [M-C (O)N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (44). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.89 (с, 3H, OCH₃), 3.92 (с, 3H, OCH₃), 4.20 (с, 5H, C₅H₅), 4.41 – 4.48 (м, 2H, C₅H₄), 4.73 – 4.81 (м, 2H, C₅H₄), 6.93 (д, 1H, J = 8.3 Гц, Ar), 7.08 (с, 1H, Ar), 7.12 – 7.19 (м, 2H, Ar), 7.95 (д, 2H, J = 5.4 Гц, C₅H₄N), 8.77 (д, 2H, J = 5.4 Гц, C₅H₄N). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 56.1 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 66.8 (C₅H₄-ипсо), 68.2 (C₅H₄), 68.4 (C₅H₄), 70.0 (C₅H₅), 71.0 (C₅H₄), 71.0 (C₅H₄), 92.7 (C=N), 109.7 (Ar), 111.3 (Ar), 119.4 (Ar), 123.6 (C₅H₄N), 128.5 (Ar-ипсо), 140.3 (C₅H₄N-ипсо), 149.5 (Ar), 150.1 (C₅H₄N), 150.6 (Ar), 160.3 (C=O), 162.1 (C=O).

4.7.8 *N*-изоникотиноил-*N'*-4-гидрокси-3-метоксибензилиденферроценкарбогидразид (2.19h)

Выход 30%, красное масло. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 483 [M]⁺ (37), 213 [M-N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (100), 185 [M-C (O)N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (53). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.92 (с, 3H, OCH₃), 4.2 (с, 5H, C₅H₅), 4.42 – 4.45 (м, 2H, C₅H₄), 4.72 – 4.81 (м, 2H, C₅H₄), 6.98 (д, 1H, J = 8.1 Гц, Ar), 7.06 (д, 1H, J = 6.8 Гц, Ar), 7.12 (с, 1H, Ar), 7.88 (с, 1H, OH), 7.97 – 8.04 (м, 2H, C₅H₄N), 8.79 – 8.95 (м, 2H, C₅H₄N).

4.7.9 *N*-изоникотиноил-*N'*-4-нитробензилиденферроценкарбогидразид (2.19i)

Выход 50%, красный порошок. Т.пл. 166-168 °С. Найдено (%): С, 59.70; Н, 3.81; Fe, 11.4; N, 11.57; C₂₄H₁₈FeN₄O₄. Вычислено (%): С, 59.77; Н, 3.76; Fe, 11.58; N, 11.62. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 482 [M]⁺ (19), 213 [M-N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (100), 185 [M-C (O)N (C (O)C₅H₅N)NCHAr]⁺ (28). Спектр ЯМР ¹H

(400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 4.20 (с, 5H, C₅H₅), 4.44 – 4.48 (м, 2H, C₅H₄), 4.74 – 4.78 (м, 2H, C₅H₄), 7.77 (д, 2H, J = 8.6 Гц, Ar), 7.93 (д, 2H, J = 4.7 Гц, C₅H₄N), 8.31 (д, 2H, J = 8.7 Гц, Ar), 8.77 (д, 2H, J = 4.7 Гц, C₅H₄N).

4.8. Синтез этил 3-(*N,N*-диметиламино)-2-ферроценоилакрилата (2.23)

Реакцию вели в токе аргона. В колбу Шленка объёмом 100 мл поместили 15,00 г (50 ммоль) этилового эфира 2-ферроценоилуксусной кислоты (2.21) и 13,4 мл (100 ммоль) ДМА ДМФА. Реакционную смесь кипятили 8 часов с обратным холодильником, периодически убирая холодильник для удаления образующегося MeOH. Затем реакционную смесь упарили при пониженном давлении и разделяли остаток колоночной хроматографией на силикагеле (d = 7,0 см, h = 10 см), элюент: CHCl₃. Получили 15,27 г медленно кристаллизующегося тёмно-вишнёвого масла 2.22. Выход 86%. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 355 [M]⁺ (42), 290 [M-Cp]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц, δ, м.д., J): 7.60 (с, 1H, CH), 4.67 (с, 2H, C₅H₄), 4.44 (с, 2H, C₅H₄), 4.30 – 4.03 (м, 7H, C₅H₅, OC₂H₂), 2.94 (с, 6H, 2CH₃), 1.17 (т, 3H, J = 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.5 (CH₃), 59.9 (OCH₂), 70.0 (C₅H₅), 71.4 (C₅H₄), 84.2 (C₅H₄-ипсо), 100.9 (C), 153.4 (CH), 168.6 (C=O), 197.5 (C=O).

4.9. Синтез этил 2-ферроценоил-3-(2-(7-хлорохинолин-4-ил)гидразинил)акрилата (2.24)

Реакцию проводили в токе аргона. Смесь 500 мг (1,41 ммоль) 2.22, 273 мг (1,41 ммоль) гидразина 2.23 и 2 мл этанола с 3 каплями ледяной уксусной кислоты кипятили при перемешивании 1 ч, а затем охладили до комнатной температуры. Выпавший осадок отделили фильтрованием, промыли 10 мл хлороформа и сушили при пониженном давлении. Получили 653 мг тёмно-малинового порошка (выход 92%), т. пл. 186-188 °С (с разл.). Вычислено, %: С 59,61; Н 4,40; N 8,34; Cl 7,04. C₂₅H₂₂ClFeN₃O₃. Найдено, %: С 59,37; Н 4,29; N 8,29; Cl 6,94. Масс-спектр m/z (I_{отн}, %): 503 [M]⁺ (6), 485 [M-H₂O]⁺ (100), 457 [M-H₂O-C₂H₄]⁺ (11), 420 [M-H₂O-Cp]⁺ (94), 392 [M-H₂O-Cp-C₂H₄]⁺ (60), 376 [M-H₂O-Cp-C₂H₄O]⁺ (21). ИК-спектр: 1610 см⁻¹ (C=O); 3228, 3249 см⁻¹ (N-H). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz, δ, м.д., J): 1.18 (т,

3H, $J = 7.0$ Гц, CH₃), 4.04 – 4.16 (м, 7H, C₅H₅, OCH₂), 4.43 (с, 2H, C₅H₄), 4.76 (с, 2H, C₅H₄), 6.00 (д, 1H, $J = 6.0$ Hz, CH), 7.23 (уш.с, 1H, NH), 7.24 – 7.31 (м, 1H, Ar), 7.36 (с, 1H, Ar), 7.65 (д, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 8.16 (д, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 8.23 – 8.34 (м, 2H, Ar).

4.10. Общая методика синтеза этил 1-(гет)арил-5-ферроценил-1H-пиразол-4-карбоксилатов 2.25

Реакции проводили в токе аргона. К смеси 500 мг (1,41 ммоль) этил 3-(*N,N*-диметиламино)-2-ферроценоилакрилата **2.22**, 1,41 ммоль соответствующего гидразина, 0,5 мл ДМФА и 1,5 мл этанола добавили 3 капли ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 0,5 – 1,5 часа, а затем охладили до комнатной температуры и удалили растворитель при пониженном давлении. Остаток растворили в 10 мл хлороформа и отфильтровали через тонкий слой окиси алюминия. Растворитель удалили в вакууме водоструйного насоса и перекристаллизовывали остаток из этанола.

4.10.1. *Этил 1-(о-толил)-5-ферроценил-1H-пиразол-4-карбоксилат (2.25a)*. Использовали 224 мг (1,41 ммоль) гидрохлорида *о*-толилгидразина, 30 мин. кипячения. Получили 485 мг жёлтого порошка (выход 83%), т.пл. 134-136 °С. Вычислено, %: С 66,68; Н 5,35; N 6,76; Fe 13,48. C₂₃H₂₂FeN₂O₂. Найдено, %: С 66,79; Н 5,41; N 6,72; Fe 13,7. Масс-спектр m/z (I_{отн}, %): 414 [M]⁺ (85), 386 [M-C₂H₄]⁺ (6), 349 [M-Cp]⁺ (100), 321 [M-Cp-C₂H₄]⁺ (46), 305 [M-Cp-C₂H₄O]⁺ (38). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц, δ, м.д., J): 8.12 (с, 1H), 7.43 – 7.33 (м, 1H), 7.29 (т, 2H, $J = 7.1$ Гц), 7.26 – 7.20 (м, 1H), 4.52 (д, 2H, $J = 42.2$ Гц), 4.39 (кв, 2H, $J = 7.0$ Гц), 4.18 (д, 2H, $J = 7.8$ Гц), 4.05 (с, 5H), 1.95 (с, 3H), 1.44 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 163.1 (с), 145.7 (с), 143.5, 140.1, 135.8, 131.1, 129.6, 127.9, 126.9, 111.4, 72.1, 70.3 (д, $J = 34.0$ Гц), 70.1, 69.2, 60.2, 17.5, 14.6.

4.10.2. *Этил 1-(пиридин-2-ил)-5-ферроценил-1H-пиразол-4-карбоксилат (2.25b)*. Использовали 154 мг (1,41 ммоль) 2-пиридинилгидразина, 40 мин. кипячения. Получили 267 мг тёмно-оранжевого порошка, (выход 47%), т.пл. 127-128 °С. Вычислено, %: С 62,86; Н 4,77; N 10,47; Fe 13,92. C₂₁H₁₉FeN₃O₂. Найдено, %: С 62,85; Н 4,71; N 10,37; Fe 13,8. Масс-спектр m/z (I_{отн}, %): 401 [M]⁺ (64), 373 [M-C₂H₄]⁺ (4),

336 [M-Cp]⁺ (36), 308 [M-Cp-C₂H₄]⁺ (7), 292 [M-Cp-C₂H₄O]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц, δ, м.д., J): 8.58 (д, 1H, J = 6.0 Гц), 8.11 (с, 1H), 7.78 (т, 1H, J = 8.7 Гц), 7.36 (дд, 1H, J = 7.5, 5.8 Гц), 7.24 (д, 1H, J = 8.0 Гц), 4.57 – 4.52 (м), 4.38 (кв, 2H, J = 7.1 Гц), 4.27 – 4.23 (м), 3.99 (с, 5H), 1.43 (т, 3H, J = 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 162.8, 152.7, 149.1, 145.4, 143.6, 138.3, 123.8, 121.3, 113.7, 72.8, 71.5, 70.0, 68.9, 60.3, 14.5.

4.10.3. Этил 1-(пиридин-3-ил)-5-ферроценил-1H-пиразол-4-карбоксилат (2.25c). Использовали 206 мг (1,41 ммоль) гидрохлорида 3-пиридинилгидразина, 1 ч кипячения. Получили 369 мг тёмно-оранжевого порошка (выход 65%), т.пл. 142-143 °С. Вычислено, %: С 62,86; Н 4,77; N 10,47; Fe 13,92. C₂₁H₁₉FeN₃O₂. Найдено, %: С 62,20; Н 4,50; N 10,25; Fe 13,9. Масс-спектр *m/z* (I_{отн}, %): 401 [M]⁺ (99), 373 [M-C₂H₄]⁺ (4), 336 [M-Cp]⁺ (100), 308 [M-Cp-C₂H₄]⁺ (68), 292 [M-Cp-C₂H₄O]⁺ (19). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц, δ, м.д., J): 8.61 (д, 1H, J = 4.3 Гц), 8.55 (с, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.60 (д, 1H, J = 8.1 Гц), 7.34 (дд, 1H, J = 8.0, 4.7 Гц), 4.49 (с, 2H), 4.40 (кв, 2H, J = 7.1 Гц), 4.27 (с, 2H), 4.05 (с, 5H), 1.44 (т, 3H, J = 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75 МГц, δ, м.д.): 162.6, 149.1, 147.2, 145.2, 143.9, 137.1, 133.3, 123.4, 113.8, 72.5, 71.3, 70.2, 69.3, 60.4, 14.6.

4.10.4. Этил 5-ферроценил-1-(7-хлорохиолин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (2.25d). Использовали 273 мг (1,41 ммоль) 4-гидразинил-7-хлорхинолина, 1,5 ч кипячения. Получили 590 мг оранжевого порошка, (выход 86%), т.пл. 172-173 °С. Вычислено, %: С 61,82; Н 4,15; N 8,64; Fe 11,50. C₂₅H₂₀ClFeN₃O₂. Найдено, %: С 61,84; Н 4,09; N 8,67; Fe 11,6. Масс-спектр *m/z* (I_{отн}, %): 485 [M]⁺ (91), 457 [M-C₂H₄]⁺ (8), 420 [M-Cp]⁺ (100), 392 [M-Cp-C₂H₄]⁺ (55), 376 [M-Cp-C₂H₄O]⁺ (26). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д., J): 8.93 (д, 1H, J = 4.6 Гц), 8.21 (с, 1H), 8.19 (д, 1H, J = 1.9 Гц), 7.55 (д, 1H, J = 9.0 Гц), 7.48 (дд, 1H, J = 9.0, 2.0 Гц), 7.20 (д, 1H, J = 4.6 Гц), 4.43 (д, 2H, J = 210.6 Гц), 4.42 (кв, 2H, J = 7.1 Гц), 4.07 (д, 2H, J = 9.0 Гц), 3.99 (с, 5H), 1.45 (т, 3H, J = 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 162.6, 151.6, 150.1, 147.2, 145.0, 144.5, 136.5, 128.9, 128.9, 124.9, 123.2, 119.8, 113.0, 71.7, 70.7, 70.2, 69.5, 60.5, 14.60.

4.10.5. Этил 5-ферроценил-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (2.25e). Использовали 229 мг (1,41 ммоль) гидрохлорида 4-фторфенилгидразина, 1 ч

кипячения. Получили 529 мг светло-оранжевого порошка, (выход 90%), т.пл. 122-123 °С. Вычислено, %: С 63,18; Н 4,58; N 6,70; Fe 13,35. C₂₂H₁₉FFeN₂O₂. Найдено, %: С 63,24; Н 4,55; N 6,69; Fe 13,4. Масс-спектр *m/z* (I_{отн}, %): 418 [M]⁺ (82), 390 [M-C₂H₄]⁺ (4), 353 [M-Cp]⁺ (100), 325 [M-Cp-C₂H₄]⁺ (71), 309 [M-Cp-C₂H₄O]⁺ (29). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц, δ, м.д., J): 8.06 (с, 1H), 7.26 – 7.19 (м, 2H), 7.08 (дд, 2H, J = 8.5 Гц, 1.0 Гц), 4.56 – 4.47 (м), 4.39 (кв, 2H, J = 7.1 Гц), 4.30 – 4.22 (м), 4.04 (с, 5H), 1.43 (т, 3H, J = 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 162.9, 162.2 (д, J = 248.8 Гц), 144.9, 143.2, 136.7, 128.2 (д, J = 8.7 Гц), 116.00 (д, J = 23.0 Гц), 113.1, 72.7, 71.3, 70.1, 69.0, 60.3, 14.5.

4.11. Общая методика микроволнового синтеза этил 1-(гет)арил-5-ферроценил-1H-пиразол-4-карбоксилатов 2.25

К смеси 500 мг (1,41 ммоль) этил-3-(*N,N*-диметиламино)-2-ферроценоилакрилата **2.22** и 2 мл ДМФА добавили 3 капли ледяной уксусной кислоты. Смесь охладили до -20 °С, прибавили к ней 1,41 ммоль соответствующего гидразина а затем нагрели в микроволновой установке до кипения и кипятили 10 сек. Растворитель удалили в вакууме водоструйного насоса при нагревании до 60 °С. Остаток растворили в 10 мл хлороформа и пропустили через тонкий слой окиси алюминия. Растворитель удалили в вакууме водоструйного насоса и перекристаллизовали остаток из этанола.

*4.11.1. Этил 1-(*o*-толил)-5-ферроценил-1H-пиразол-4-карбоксилат (2.25a).* Использовали 500 мг (1,41 ммоль) **2.22** и 224 мг (1,41 ммоль) гидрохлорида *o*-толилгидразина. Получили 501 мг жёлтого порошка, (выход 86%). Физико-химические параметры совпадают с полученными ранее.

4.11.2. Этил 1-(пиридин-2-ил)-5-ферроценил-1H-пиразол-4-карбоксилат (2.25b). Использовали 500 мг (1,41 ммоль) **2.22** и 154 мг 2-пиридинилгидразина. Получили 409 мг тёмно-оранжевого порошка, (выход 72%). Физико-химические параметры совпадают с полученными ранее.

4.12 Общий метод синтеза 1,3-дикарбонильных производных ферроцена

В стакан объёмом 100 мл поместили 10 ммоль (2,28 г) тонко измельченного порошка ацетилферроцена **2.20**, прибавили 15 мл гексана и 15 ммоль

соответствующего сложного эфира. Реакционную смесь подогрели при перемешивании до растворения ацетилферроцена, затем нагрев отключили. При интенсивном перемешивании порциями прибавляли тонко измельченный порошок *t*-BuOK в количестве 12 ммоль и 15 мл гексана для снижения вязкости образующейся суспензии. После окончания прибавления *t*-BuOK реакционную смесь перемешивали до охлаждения до комнатной температуры, затем отфильтровали на фильтре Шотта. Осадок промыли 5×15 мл порциями гексана (до бесцветного фильтрата). Остаток перенесли в делительную воронку на 500 мл, прибавили к нему раствор 5,0 мл HCl_{конц} в 50 мл воды и 100 мл CH₂Cl₂. Встряхивали до растворения осадка. Органическую фазу отделили, водную фазу экстрагировали 3×50 мл порциями дихлорметана. Объединённые органические фазы промыли дистиллированной водой, затем насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄ при 5°C. Растворитель удалили при пониженном давлении. Продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, CH₂Cl₂).

4.12.1. Этил 2,4-диоксо-4-ферроценилбутаноат (2.26a).

Использовали 2,1 мл диэтилоксалата. Получили 3,11 г тёмно-фиолетового твёрдого вещества. Выход 95%. $T_{пл} = 78-79^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл\ лит} = 77^{\circ}\text{C}$ [95]). Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1,37 (т, $J=7.1$, 3H, CH₃); 4,18 (с, 5H, C₅H₅); 4,35 (кв, $J=7.1$, 2H, CH₂); 4,60-4,62 (м, 2H, C₅H₄); 4,83-4,85 (м, 2H, C₅H₄); 6,53 (с, 1H, CH); 14,99 (с, 1H, OH). Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14,2 (CH₃); 62,4 (CH₂); 69,4 (C₅H₄); 70,6 (C₅H₄); 73,6 (C₅H₅); 77,6 (C₅H₄-ипсо); 100,2 (CH); 162,8 (COH); 163,7 (COOEt); 197,9 (CO). Масс-спектр, m/z : 328 [M]⁺.

4.12.2. 1-ферроценил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион (2.26b).

Синтез проводили в круглодонной колбе объёмом 50 мл с обратным холодильником. Использовали 1,9 мл этилтрифторацетата. Получили 3,07 г тёмно-фиолетового твёрдого вещества. Выход 96%. $T_{пл} = 100-102^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл\ лит} = 102^{\circ}\text{C}$ [111]). Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 4,20 (с, 5H, C₅H₅); 4,64-4,66 (м, 2H, C₅H₄); 4,84-4,86 (м, 2H, C₅H₄); 6,07 (с, 1H, CH). Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 69,2 (C₅H₄); 70,9 (C₅H₅); 73,7 (C₅H₄); 75,4 (C₅H₄-ипсо); 93,3 (CH); 115,9 (кв, CF₃, $J=281.1$ Гц); 171,4 (кв, CO, $J=35.8$ Гц); 194,6 (CO). Масс-спектр, m/z : 324 [M]⁺.

4.12.3. 1-ферроценил-3-фенилпропан-1,3-дион (2.26c).

Использовали 2,1 мл этилбензоата. Получили 2,89 г тёмно-красного твёрдого вещества. Выход 87%. $T_{пл} = 105-106^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл\text{ лит}} = 106^{\circ}\text{C}$ [112]). Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 4,20 (с, 5H, C_5H_5); 4,52-4,56 (м, 2H, C_5H_4); 4,86-4,90 (м, 2H, C_5H_4); 6,48 (с, 1 H, CH); 7,41-7,51, 7,88-8,11 (5H, м, C_6H_5). Спектр ^{13}C -ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 68,7 (C_5H_4); 70,3 (C_5H_5); 72,3 (C_5H_4); 78,2 (C_5H_4 -ипсо); 93,7 (CH); 126,7 (C_6H_5); 128,6 (C_6H_5); 131,8 (C_6H_5); 135,1 (C_6H_5); 179,4 (CO); 194,2 (CO). Масс-спектр, m/z : 332 $[\text{M}]^+$.

4.12.4. 1-ферроценилбутан-1,3-дион (2.26d).

Использовали 2,5 мл этилацетата, получили 2,49 г красного твёрдого вещества. Выход 92%. $T_{пл} = 97-99^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл\text{ лит}} = 98,0-98,5^{\circ}\text{C}$ [113]). Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 2,00 (с, 3H, CH_3); 4,19 (с, 5H, C_5H_5); 4,48-4,52 (м, 2H, CH_2); 4,75-4,79 (м, 2H, C_5H_4); 5,63 (с, 1H, CH). Спектр ^{13}C -ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 24,2 (CH_3); 68,7 (C_5H_4); 70,1 (C_5H_4); 70,3 (C_5H_5); 72,1 (C_5H_4); 73,1 (C_5H_4); 77,7 (C_5H_4 -ипсо); 98,2 (CH); 186,4 (CO); 192,5 (CO). Масс-спектр, m/z : 270 $[\text{M}]^+$.

4.13. Общая методика синтеза этил 1-(гет)арил-5-ферроценил-1H-пиразол-3-карбоксилатов (2.27)

Синтез проводили в токе аргона. К смеси 500 мг (1,52 ммоль) этил-2,4-диоксо-4-ферроценилбутаноата **2.20a**, 1,52 ммоль соответствующего гидразина и 2 мл этанола добавили 3 капли ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 1,5 часа, а затем охладили до комнатной температуры и удалили растворитель в вакууме водоструйного насоса. Остаток растворили в 10 мл хлороформа и пропустили через тонкий слой окиси алюминия. Растворитель удалили в вакууме водоструйного насоса и перекристаллизовали остаток из этанола.

4.13.1. Этил 1-(пиридин-3-ил)-5-ферроценил-1H-пиразол-3-карбоксилат (2.27a).

Использовали 166 мг (1,52 ммоль) 3-пиридинилгидразина, получили 463 мг оранжевого порошка, выход 76%. Т.пл. $148-149^{\circ}\text{C}$. Найдено (%): C, 62.82; H, 4.81; N, 10.38; Fe, 13.8. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 62.86; H, 4.77; N, 10.47; Fe, 13.92. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 401 $[\text{M}]^+$ (100), 373 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (23), 328 $[\text{M}-\text{COOEt}]^+$ (27), 280 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (15), 263 $[\text{M}-\text{Cr}-\text{COOEt}]^+$ (22). Спектр

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.44 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц), 4.11 (с, 5H, C_5H_5), 4.13 – 4.16 (м, 2H, C_5H_4), 4.23 – 4.27 (м, 2H, C_5H_4), 4.47 (кв, 1H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2), 7.07 (с, 1H, CH_{Pz}), 7.38 (дд, 1H, $J = 8.1$, 4.9 Гц, Ar), 7.73 (ддд, 1H, $J = 8.1$, 2.3, 1.6 Гц, Ar), 8.65 (д, 1H, $J = 2.3$, Ar), 8.65-8.67 (м, 1H, $J = 1.6$, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.5 (CH_3), 61.4 (OCH_2), 68.9 (C_5H_4), 69.3 (C_5H_4), 70.0 (C_5H_5), 73.2 (C_5H_4 -ипсо), 109.4 ($\text{C}_{4\text{Pz}}$), 123.4 (Ar), 133.5 (Ar), 136.4 (Ar), 144.3 (Pz), 145.1 (Pz), 147.2 (Ar), 149.7 (Ar), 162.4 ($\text{C}=\text{O}$).

4.13.2. Этил 1-(пиридин-2-ил)-5-ферроценил-1H-пиразол-3-карбоксилат (2.27b).

Использовали 166 мг (1,52 ммоль) 2-пиридинилгидразина, получили 311 мг тёмно-оранжевых кристаллов, выход 51%. Т.пл. 115-116 °С. Вычислено, %: С, 62.86; Н, 4.77; Fe, 13.92; N, 10.47. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Найдено, %: С, 62.80; Н, 4.81; Fe, 13.8; N, 10.40. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 401 $[\text{M}]^+$ (100), 373 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (12), 336 $[\text{M}-\text{Cr}]^+$ (87), 308 $[\text{M}-\text{Cr}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (43), 280 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$ (9), 262 $[\text{M}-\text{Cr}-\text{COOEt}]^+$ (9). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м.д., J): 1.43 (т, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 4.04 (с, 5H, C_5H_5), 4.22 (с, 2H, C_5H_4), 4.27 (с, 2H, C_5H_4), 4.45 (кв, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 7.05 (с, 1H, CH_{Pz}), 7.36-7.40 (м, 1H, Ar), 7.49-7.51 (м, 1H, Ar), 7.83-7.85 (м, 1H, Ar), 8.53 – 8,59 (м, 1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 14.5 (CH_3), 61.2 (OCH_2), 69.0 (C_5H_4), 69.2 (C_5H_4), 69.9 (C_5H_5), 73.8 (C_5H_4 -ипсо), 109.5 ($\text{C}_{4\text{Pz}}$), 120.9 (Ar), 124.0 (Ar), 138.4 (Ar), 144.3 (Pz), 144.7 (Pz), 148.7 (Ar), 152.3 (Ar), 162.6 ($\text{C}=\text{O}$).

4.13.3. Этил 1-(7-хлорохинолин-4-ил)-5-ферроценил-1H-пиразол-3-карбоксилат (2.27c).

Использовали 295 мг (1,52 ммоль) 4-гидразино-7-хлорохинолина, получили 479 мг оранжевого порошка, выход 65%, т.пл. 147,5-149 °С. Найдено, %: С 61,84; Н 4,09; N 8,67. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClFeN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61,80; Н 4,15; N 8,65. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 485 $[\text{M}]^+$ (100), 457 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (38), 413 $[\text{M}-\text{COOEt}]^+$ (9), 348 $[\text{M}-\text{Cr}-\text{COOEt}]^+$ (19). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.43 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3), 3.95 (с, 2H, C_5H_4), 4.01 (с, 5H, C_5H_5), 4.12 (с, 2H, C_5H_4), 4.47 (кв, 2H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2), 7.14 (с, 1H, CH_{Pz}), 7.40-7.41 (м, 1H, Ar), 7.43 (с, 1H,

Ar), 7.47-7.51 (м, 1H, Ar), 8.21-8.23 (м, 1H, Ar), 9.02-9.04 (м, 1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.5 (CH_3), 61.5 (OCH_2), 68.1 (C_5H_4), 69.5 (C_5H_4), 70.1 (C_5H_5), 72.1 (C_5H_4 -ипсо), 108.0 ($\text{C}_{4\text{Pz}}$), 120.0 (Ar), 123.6 (Ar), 124.7 (Ar), 128.9 (Ar), 129.2 (Ar), 136.7 (Ar), 144.4 (C_{Pz}), 145.8 (C_{Pz}), 146.1 (Ar), 150.0 (Ar), 151.5 (Ar), 162.3 ($\text{C}=\text{O}$).

4.13.4. *Этил 5-ферроценил-1H-пиразол-3-карбоксилат (2.27d).*

Использовали 100 мкл (2,0 ммоль) гидрата гидразина, получили 433 мг оранжевого порошка, выход 88%, т. пл. 196-198 °С. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 $[\text{M}]^+$ (71), 296 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (8), 278 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{H}]^+$ (100), 222 $[\text{M}-\text{COOEt}-\text{N}_2]^+$ (75). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.43 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3), 4.09 (с, 5H, C_5H_5), 4.31 – 4.35 (м, 2H, C_5H_4), 4.42 (кв, 2H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2), 4.63 – 4.68 (м, 2H, C_5H_4), 6.84 (с, 1H, CH_{Pz}), 10.74 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 101 МГц, δ , м.д.): 14.3 (CH_3), 61.1 (OCH_2), 66.8 (C_5H_4), 69.1 (C_5H_4), 69.8 (C_5H_5), 73.0 (C_5H_4 -ипсо), 105.0 ($\text{C}_{4\text{Pz}}$), 144.1 (C_{Pz}), 145.0 (C_{Pz}), 162.0 ($\text{C}=\text{O}$).

4.13.5. *Этил 5-ферроценил-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (2.27e).*

Использовали 248 мг (1,52 ммоль) гидрохлорида 4-фторфенилгидразина, получили 585 мг жёлтого порошка, (выход 92%), т.пл. 145-147 °С. Вычислено, %: С 63,18; Н 4,58; N 6,70; Fe 13,35. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FFeN}_2\text{O}_2$. Найдено, %: С 63,12; Н 4,38; N 6,71; Fe 13,3. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 418 $[\text{M}]^+$ (100), 390 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (19), 346 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CO}_2]^+$ (25), 281 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CO}_2-\text{Cr}]^+$ (28). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д., J): 1.43 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3), 4.08 (с, 5H, C_5H_5), 4.10 – 4.16 (м, 2H, C_5H_4), 4.19 – 4.26 (м, 2H, C_5H_4), 4.45 (кв, 2H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2), 7.02 (с, 1H, Pz), 7.10-7.13 (м, 2H, Ar), 7.34-7.37 (м, 2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 101 МГц, δ , м.д.): 14.5, 61.3, 68.7, 69.1, 69.98, 73.4, 108.6, 115.9 (д, $J = 22.9$ Гц), 128.5, 135.9, 144.0 (д, $J = 22.9$ Гц), 161.3 (д, $J = 249.3$ Гц), 162.6.

4.13.6. *Этиловый эфир 5-ферроценил-1-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (2.27f).*

Использовали 266 мг гидрохлорида 4-метоксифенилгидразина, получили 562 мг темно-оранжевых кристаллов. Выход 86%. $T_{\text{пл}} = 170-171^\circ\text{C}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 430 $[\text{M}]^+$ (100); 402 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (12); 358 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CO}_2]^+$ (16); 293 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CO}_2-\text{Cr}]^+$ (8). Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.40 (т, $J=7$, 3H, CH_3); 3.86 (с, 3H,

CH₃); 4.06 (с, 5H, C₅H₅); 4.13 (с, 2H, C₅H₄); 4.20 (с, 2H, C₅H₄); 4.41 (кв, $J = 7$ Гц, 2H, CH₂); 6.93 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar); 7.00 (с, 1H, Pz); 7.29 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar). Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.4, 55.5, 61.0, 68.4, 68.8, 69.8, 73.5, 107.8, 114.0, 128.0, 132.9, 143.8, 144.0, 159.9, 162.6.

4.13.7. Этиловый эфир 5-ферроценил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (2.27g).

Использовали 220 мг гидрохлорида фенилгидразина, получили 578 мг темно-оранжевых кристаллов. Выход 95%. T_{пл} = 151-152°C. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 400 [M]⁺ (100); 372 [M-C₂H₄]⁺ (24); 328 [M-C₂H₄-CO₂]⁺ (18); 263 [M-C₂H₄-CO₂-Cr]⁺ (20). Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.43 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃); 4.06 (с, 5H, C₅H₅); 4.13 (с, 2H, C₅H₄); 4.19 (с, 2H, C₅H₄); 4.45 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₂); 7.03 (с, 1H, Pz); 7.39-7.43 (м, 5H, Ph). Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.4, 61.1, 68.6, 68.9, 69.8, 73.6, 108.4, 126.6, 128.8, 139.8, 143.8, 144.1, 162.3.

4.13.8. Этиловый эфир 5-ферроценил-1-(нафтален-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (2.27h).

Использовали 296 мг гидрохлорида 1-нафтаценилгидразина, получили 609 мг темно-оранжевых кристаллов. Выход 89%. T_{пл} = 200-201°C. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 450 [M]⁺ (100); 422 [M-C₂H₄]⁺ (14); 378 [M-C₂H₄-CO₂]⁺ (15); 313 [M-C₂H₄-CO₂-Cr]⁺ (23). Спектр ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.42 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H, CH₃); 3.90 (уш. с, 2H, C₅H₄); 3.96 (с, 5H, C₅H₅); 4.05 (с, 2H, C₅H₄); 4.44 (кв, $J = 6.5$ Гц, 2H, CH₂); 7.13 (с, 1H, Pz); 7.29 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar); 7.49-7.56 (м, 4H, Ar); 7.95 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar); 8.02-8.06 (м, 1H, Ar). Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.5, 61.1, 67.6, 69.0, 69.9, 72.6, 106.7, 122.9, 125.0, 125.9, 126.9, 127.5, 128.1, 130.3, 130.8, 134.0, 136.6, 144.6, 145.9, 162.7.

4.13.9. Этиловый эфир 5-ферроценил-1-(2-хлорфенил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (2.27i).

Использовали 272 мг гидрохлорида 2-хлорфенилгидразина, получили 501 мг желтого порошка. Выход 76%. T_{пл} = 146-147°C. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 434 [M]⁺ (100); 406 [M-C₂H₄]⁺ (15); 362 [M-C₂H₄-CO₂]⁺ (5); 362 [M-C₂H₄-CO₂-Cr]⁺ (20). Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.44 (т, $J = 7$ Гц, 3H, CH₃); 4.11 (с, 5H, C₅H₅); 4.14 (с, 2H, C₅H₄); 4.22 (с, 2H, C₅H₄); 4.45 (кв, $J = 7$ Гц, 2H, CH₂); 7.02 (с, 1H, Pz); 7.42-7.51

(м, 3H, Ar); 7.55-7.58 (м, 1H, Ar). Спектр ^{13}C -ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.4, 61.1, 67.7, 69.4, 70.2, 72.8, 106.9, 127.5, 130.0, 130.3, 131.1, 133.1, 137.9, 144.8, 145.4, 162.5.

4.13.10. Этиловый эфир 5-ферроценил-1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (2.27j).

Использовали 272 мг гидрохлорида 3-хлорфенилгидразина, получили 337 мг желтого порошка. Выход 51%. $T_{\text{пл}} = 121\text{-}123^\circ\text{C}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 434 $[\text{M}]^+$ (100); 406 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (28); 362 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CO}_2]^+$ (24); 362 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CO}_2-\text{Cp}]^+$ (20). Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.44 (т, $J = 7$ Гц, 3H, CH_3); 4.11 (с, 5H, C_5H_5); 4.18 (с, 2H, C_5H_4); 4.24 (с, 2H, C_5H_4); 4.45 (кв, $J = 7$ Гц, 2H, CH_2); 7.04 (с, 1H, Pz); 7.22-7.24 (м, 1H, Ar); 7.32-7.35 (м, 1H, Ar); 7.39-7.41 (м, 1H, Ar); 7.50 (с, 1H, Ar). Спектр ^{13}C -ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.4, 61.2, 68.8, 69.1, 69.9, 73.4, 109.0, 124.6, 126.7, 129.0, 129.7, 134.5, 140.7, 143.9, 144.5, 162.4.

4.13.10. Этиловый эфир 5-ферроценил-1-(4-толил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (2.27k).

Использовали 241 мг гидрохлорида п-толилгидразина, получили 409 мг желтого порошка. Выход 65%. $T_{\text{пл}} = 135\text{-}136^\circ\text{C}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 414 $[\text{M}]^+$ (100); 386 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (27); 342 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CO}_2]^+$ (17). Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.44 (т, $J = 7$ Гц, 3H, CH_3); 2.42 (с, 3H, CH_3); 4.07 (с, 5H, C_5H_5); 4.14 (с, 2H, C_5H_4); 4.20 (с, 2H, C_5H_4); 4.46 (кв, $J = 7$ Гц, 2H, CH_2); 7.02 (с, 1H, Pz); 7.24-7.26 (м, 4H, Ar). Спектр ^{13}C -ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.4, 21.2, 61.0, 68.4, 68.9, 69.8, 73.5, 108.1, 126.4, 129.4, 137.4, 138.9, 143.7, 143.9, 126.2.

4.13.10. Этиловый эфир 5-ферроценил-1-(4-трет-бутилфенил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (2.27l).

Использовали 305 мг гидрохлорида 4-трет-бутилфенилгидразина, получили 610 мг желтого порошка. Выход 88%. $T_{\text{пл}} = 124\text{-}125^\circ\text{C}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 456 $[\text{M}]^+$ (100); 428 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (22); 384 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CO}_2]^+$ (10). Спектр ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.36 (с, 9H, 3 CH_3); 1.40 (т, $J = 7$ Гц, 3H, CH_3); 4.08 (с, 5H, C_5H_5); 4.18 (с, 2H, C_5H_4); 4.22 (с, 2H, C_5H_4); 4.43 (кв, $J = 7$ Гц, 2H, CH_2); 7.00 (с, 1H, Pz); 7.29 (д, $J = 8.1$ Гц 2H, Ar); 7.42 (д, $J = 8.1$ Гц 2H, Ar). Спектр ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.4, 31.24, 34.71, 60.9, 68.5, 68.9, 69.9, 73.7, 108.1, 125.7, 126.0, 137.3, 143.7, 143.9, 152.2, 162.6.

4.14 Общий метод синтеза гидразидов ферроценил-1*H*-пиразолкарбоновых кислот (2.29)

Синтез проводили в токе аргона. В колбу Шленка поместили 1,05 ммоль соответствующего 5-ферроценил-1*H*-пиразола **2.27** и 3,0 мл насыщенного раствора гидразина в диоксане. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником при перемешивании 1-3 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии (силикагель, CHCl₃-MeOH в соотношении 100 к 1).

4.14.1. Гидразин диоксаноат.

Реакцию проводили в токе аргона. В колбу Шленка поместили 73,0 г NaOH и 50,3 мл гидразин гидрата. Реакционную массу нагревали до 100°C с обратным холодильником при перемешивании до полного растворения NaOH. В реакционную смесь внесли 100 мл диоксана и нагревали до 100°C с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь перемешивали до охлаждения до комнатной температуры, органическую фазу декантировали и отфильтровали через слой тонкий целита.

4.14.2. 5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбогидразид (**2.29a**).

Использовано 340 мг **2.27d**, получено 274 мг желтого порошка. Выход 84%. Тпл = 252-253 °C (с разл.). Масс-спектр *m/z* (Iотн, %): 310 [M]⁺ (100), 278 [M-N₂H₄]⁺ (90), 252 [M-CO-N₂H₂]⁺ (7). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 9.27 (с, 1H, NH), 6.71 (с, 1H), 4.74-4.80 (м, 2H), 4.30-4.37 (м, 2H), 4.05 (с, 5H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 161.4, 146.3, 142.9, 101.9, 73.7 (с, C₅H₄-ипсо), 69.4 (с, C₅H₅), 68.7 (с, C₅H₄), 66.3 (с, C₅H₄).

4.14.3. 5-ферроценил-1-(4-фторфенил)-1*H*-пиразол-3-карбогидразид (**2.29b**).

Использовано 439 мг **2.27e**, получено 374 мг оранжевого порошка. Выход 88%. Тпл = 180-181 °C. Масс-спектр *m/z* (Iотн, %): 404 [M]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 4.06 (уш. с, 2H, NH₂); 4.07 (с, 5H, C₅H₄); 4.11 (с, 2H, C₅H₄); 4.20 (с, 2H, C₅H₄); 7.05 (с, 1H, Pz); 7.11-7.19 (м, 2H, Ar); 7.30 – 7.37 (м, 2H, Ar); 8.02 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 164.0; 162.9; 145.6; 144.1; 135.8; 116.2; 115.9; 107.1 (с, Pz); 73.6 (с, C₅H₄-ипсо); 70.0 (с, C₅H₅); 69.1 (с, C₅H₄); 68.8 (с,

C₅H₄).

4.14.4. 5-ферроценил-1-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-карбогидразид (2.29c).

Использовано 452 мг **2.27f**, получено 381 мг оранжевого порошка. Выход 87%. Тпл = 186-187 °С. Масс-спектр m/z (Иотн, %): 416 [M]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 3.87 (с, 3H, CH₃); 4.03 (уш. с, 2H, NH₂); 4.06 (с, 5H, C₅H₅); 4.11-4.14 (м, 2H, C₅H₄); 4.18-4.21 (м, 2H, C₅H₄); 6.96 (д, J = 8.9 Гц, 2H, Ar); 7.13 (с, 1H, Pz); 7.27-7.31 (м, J = 2.1 Гц, 2H, Ar); 9.56 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 55.8; 68.6 (с, C₅H₄); 68.9 (с, C₅H₄); 69.8 (с, C₅H₅); 73.4 (с, C₅H₄-ипсо); 107.6 (с, Pz); 112.0; 114.7; 134.6; 143.2; 144.6; 159.7; 161.4.

4.14.5. 5-ферроценил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразид (2.29d).

Использовано 420 мг **2.27g**, получено 381 мг оранжевого порошка. Выход 94%. Тпл = 186-188 °С. Масс-спектр m/z (Иотн, %): 386 [M]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 4.04 (уш. с, 2H, NH₂); 4.07 (с, 5H, C₅H₅); 4.12-4.15 (м, 2H, C₅H₄); 4.19-4.22 (м, 2H, C₅H₄); 7.04 (с, 1H, Pz); 7.39-7.43 (м, 5H, Ph); 8.07 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 68.5 (с, C₅H₄); 68.8 (с, C₅H₄); 69.7 (с, C₅H₅); 73.3 (с, C₅H₄-ипсо); 108.3 (с, Pz); 124.3; 126.5; 128.7; 139.7 (с); 143.7; 144.0; 162.2.

4.14.6. 5-ферроценил-1-(нафтален-1-ил)-1H-пиразол-3-карбогидразид (2.29e).

Использовано 473 мг **2.27h**, получено 413 мг оранжевого порошка. Выход 90%. Тпл = 202-203 °С (с разл.). Масс-спектр m/z (Иотн, %): 436 [M]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 3.90 (уш. с, 2H, C₅H₄); 3.96 (с, 5H, C₅H₅); 4.05 (с, 2H, C₅H₄); 4.06 (уш. с, 2H, NH₂); 7.11 (с, 1H, Pz); 7.29 (д, J = 7.5 Гц, 1H, Ar); 7.48-7.55 (м, 4H, Ar); 7.93 (д, J = 7 Гц, 1H, Ar); 8.02 (м, 1H, Ar); 9.01 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 67.7 (с, C₅H₄); 68.9 (с, C₅H₄); 69.8 (с, C₅H₅); 72.5 (с, C₅H₄-ипсо); 106.6 (с, Pz); 122.8; 124.9; 125.8; 126.8; 127.4; 128.0; 130.2; 130.7; 133.9; 136.5; 144.5; 145.8; 162.6.

4.14.7. 5-ферроценил-1-(2-хлорфенил)-1H-пиразол-3-карбогидразид (2.29f).

Использовано 457 мг **2.27i**, получено 384 мг желтого порошка. Выход 87%. Тпл = 196-198 °С. Масс-спектр m/z (Иотн, %): 420 [M]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 9.53 (с, 1H, NH), 7.62-7.57 (м, 1H), 7.55-7.46 (м, 1H), 7.46-7.41 (м, 2H), 7.16 (с, 1H), 4.18-4.16 (м, 2H, C₅H₄), 4.08-4.03 (м, 7H, C₅H₅, C₅H₄). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 67.6 (с, C₅H₄); 69.3 (с, C₅H₄); 70.1 (с, C₅ C₅H₅); 72.6 (с, C₅H₄-

ипсо); 105.8 (с, Pz); 127.7; 130.0; 130.6; 131.3; 133.1; 137.9; 145.9; 146.7; 154.7; 157.9. Масс-спектр m/z (Ютн, %): 420 $[M]^+$ (100).

4.14.8. 5-ферроценил-1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-карбогидразид (2.29g).

Использовано 457 мг **2.27j**, получено 406 мг оранжевого порошка. Выход 92%. Тпл = 138-140 °С. Масс-спектр m/z (Ютн, %): 420 $[M]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 3.90 (уш. с, 2H, C_5H_4); 3.96 (с, 5H, C_5H_5); 4.05 (с, 2H, C_5H_4); 4.06 (уш. с, 2H, NH_2); 7.11 (с, 1H, Pz); 7.29 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar); 7.48-7.55 (м, 4H, Ar); 7.93 (д, $J = 7$ Гц, 1H, Ar); 8.02 (м, 1H, Ar); 9.01 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 67.7 (с, C_5H_4); 68.9 (с, C_5H_4); 69.8 (с, C_5H_5); 72.5 (с, C_5H_4 -ипсо); 106.6 (с, Pz); 122.8; 124.9; 125.8; 126.8; 127.4; 128.0; 130.2; 130.7; 133.9; 136.5; 144.5; 145.8; 162.6. Масс-спектр m/z (Ютн, %): 420 $[M]^+$ (100).

4.14.9. 5-ферроценил-1-(4-метилфенил)-1H-пиразол-3-карбогидразид (2.29h).

Использовано 435 мг **2.27k**, получено 399 мг оранжевого порошка. Выход 95%. Тпл = 173-175 °С. Масс-спектр m/z (Ютн, %): 400 $[M]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 3.90 (уш. с, 2H, C_5H_4); 3.96 (с, 5H, C_5H_5); 4.05 (с, 2H, C_5H_4); 4.06 (уш. с, 2H, NH_2); 7.11 (с, 1H, Pz); 7.29 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar); 7.48-7.55 (м, 4H, Ar); 7.93 (д, $J = 7$ Гц, 1H, Ar); 8.02 (м, 1H, Ar); 9.01 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 67.7 (с, C_5H_4); 68.9 (с, C_5H_4); 69.8 (с, C_5H_5); 72.5 (с, C_5H_4 -ипсо); 106.6 (с, Pz); 122.8; 124.9; 125.8; 126.8; 127.4; 128.0; 130.2; 130.7; 133.9; 136.5; 144.5; 145.8; 162.6. Масс-спектр m/z (Ютн, %): 400 $[M]^+$ (100).

4.14.10. 5-ферроценил-1-(4-трет-бутилфенил)-1H-пиразол-3-карбогидразид (2.29i).

Использовано 479 мг **2.27l**, получено 418 мг оранжевого порошка. Выход 90%. Тпл = 101-102 °С. Масс-спектр m/z (Ютн, %): 442 $[M]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 3.90 (уш. с, 2H, C_5H_4); 3.96 (с, 5H, C_5H_5); 4.05 (с, 2H, C_5H_4); 4.06 (уш. с, 2H, NH_2); 7.11 (с, 1H, Pz); 7.29 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar); 7.48-7.55 (м, 4H, Ar); 7.93 (д, $J = 7$ Гц, 1H, Ar); 8.02 (м, 1H, Ar); 9.01 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 67.7 (с, C_5H_4); 68.9 (с, C_5H_4); 69.8 (с, C_5H_5); 72.5 (с, C_5H_4 -ипсо); 106.6 (с, Pz); 122.8; 124.9; 125.8; 126.8; 127.4; 128.0; 130.2; 130.7; 133.9; 136.5; 144.5; 145.8; 162.6. Масс-спектр m/z (Ютн, %): 442 $[M]^+$ (100).

4.14. Этил-2-(2-изоникотиноилгидразинилиден)-4-оксо-4-ферроценилбутаноат (2.34)

Реакцию проводили в токе аргона. В колбу Шленка поместили 1,50 г (5 ммоль) **2.26a**, 1,25 г (9,1 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты и 5,0 мл EtOH. Реакционную массу кипятили при перемешивании 1 час. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток разделяли методом флэш-хроматографии на силикагеле ($d = 4,5$ см, $h = 6$ см), элюент: CH_2Cl_2 -MeOH в соотношении 40 к 1. Получили 1,95 г оранжевого твёрдого вещества. Выход 95%. $T_{\text{пл}} = 137$ - 139°C . Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1,42 (т, $J=7.0$, 3H, CH_3); 4,16 (с, 2H, CH_2); 4,22 (с, 5H, C_5H_5); 4,43 (кв, $J=7.0$, 2H, OCH_2); 4,69-4,76 (м, 2H, C_5H_4); 5,00-5,07 (м, 2H, C_5H_4); 7,92-7,99 (м, 2H, Py); 8,83-8,89 (м, 2H, Py);. Спектр ^{13}C -ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14,3 (CH_3); 62,9 (CH_2); 65,9 (OCH_2); 69,3 (C_5H_4); 70,1 (C_5H_4); 70,5 (C_5H_5); 70,8 (C_5H_4); 72,7 (C_5H_4 -ипсо); 74,6 (C_5H_4); 121,5 (Py); 139,3 (Py-ипсо); 140,4 (CN); 151,0 (Py); 162,9 (CO); 164,3 (CO); 201,3 (CO). Масс-спектр, m/z : 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4.14.1 Циклизация 2.34

В стакан на 50 мл внесли 0,429 г (1 ммоль) этил-2-(2-изоникотиноилгидразинил)-4-оксо-4-ферроценил-2-еноата, 1 мл ДМФА и 1 каплю ледяной уксусной кислоты. Нагревали при перемешивании на кипящей водяной бане 2 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении, остаток разделяли методом колоночной хроматографии (Al_2O_3 , ДХМ). Получили 0,214 г оранжевого порошка этилового эфира 5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**2.27d**). Выход 50%. $T_{\text{пл}} = 196$ - 198°C ($T_{\text{пл лит}} = 196$ - 198°C [114]). Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1,43 (т, $J=7.1$, 3H, CH_3); 4,09 (с, 5H, C_5H_5); 4,30-4,35 (м, 2H, C_5H_4); 4,42 (кв, $J=7.1$, 2H, CH_2); 4,63-4,69 (м, 2H, C_5H_4); 6,84 (с, 1H, CH); 10,75 (уш. с, 1H, NH). Спектр ^{13}C -ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14,3 (CH_3); 61,1 (CH_2); 66,8 (C_5H_4); 69,1 (C_5H_4); 69,8 (C_5H_5); 73,0 (C_5H_4 -ипсо); 105,0 (Pz(C4)); 130,9 (Pz); 144,1 (Pz); 162,0 (CO). Масс-спектр, m/z : 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4.15. Общий метод синтеза 5-ферроценил-3-замещённых производных 1H-пиразола (2.35)

Реакцию проводили в токе аргона. В колбу Шленка поместили 8 ммоль соответствующего 1,3-дикарбонильного соединения **2.26**, 5,0 мл EtOH, 1 каплю ледяной уксусной кислоты и 915 мкл (12 ммоль) гидрата гидразина (плотность 1,028 г/мл). Реакционную массу кипятили при перемешивании 1 час. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток разделяли методом флэш-хроматографии на силикагеле ($d = 4,5$ см, $h = 6$ см), элюент: CH_2Cl_2 -MeOH в соотношении 40 к 1.

4.15.1. Этиловый эфир 5-ферроценил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (2.35a).

Использовали 2,63 г **2.26a**, получили 2,25 г тёмно-оранжевых кристаллов. Выход 87%. Физико-химические параметры соответствуют ранее полученным данным (п. 4.13).

4.15.2. 5-ферроценил-3-трифторметил-1H-пиразол (2.35b).

Использовали 2,60 г **2.26b**, получили 2,25 г тёмно-оранжевых кристаллов. Выход 88%. $T_{\text{пл}} = 160-161^\circ\text{C}$ ($T_{\text{пл лит}} = 160^\circ\text{C}$ [63]). Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4,12 (с, 5H, C_5H_5); 4,35-4,39 (м, 2H, C_5H_4); 4,56-4,6 (м, 2H, C_5H_4); 6,50 (с, 1H, CH); 11,49 (уш. с, 1H, NH). Спектр ^{13}C -ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 66,4 (C_5H_4); 69,6 (C_5H_4); 69,8 (C_5H_5); 71,6 (C_5H_4 -ипсо); 100,2 (Pz(C4)); 121,3 ($J=37.7$, CF_3); 143,10 (Pz); 144,5 (Pz). Масс-спектр, m/z : 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4.15.3. 5-ферроценил-3-фенил-1H-пиразол (2.35c).

Использовали 2,66 г **2.26c**, получили 2,15 г красных кристаллов. Выход 82%. $T_{\text{пл}} = 268-269^\circ\text{C}$ ($T_{\text{пл лит}} = 267-269^\circ\text{C}$ [64]). Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4,09 (с, 5H, C_5H_5); 4,33-4,37 (м, 2H, C_5H_4); 4,76-4,80 (м, 2H, C_5H_4); 6,80 (с, 1H, CH); 7,29-7,31 (м, 1H, Ar); 7,40-7,42 (м, 2H, Ar); 7,82-7,84 (м, 2H, Ar); 12,94 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C -ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 66,6 (C_5H_4); 69,1 (C_5H_4); 69,9 (C_5H_5); 74,7 (C_5H_4 -ипсо); 99,3 (Pz(C4)); 125,5 (Ar(C2, C6)); 127,7 (Ar(C4)); 129,0 (Ar(C3, C5)); 134,3 (Ar(C1)); 142,9 (Pz); 151,1 (Pz). Масс-спектр, m/z : 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4.15.4. 3-ферроценил-5-метил-1H-пиразол (2.35d).

Использовали 2,16 г **2.26d**, получили 1,78 г темно-желтых кристаллов. Выход 84%. $T_{\text{пл}} = 162-163^\circ\text{C}$ ($T_{\text{пл лит}} = 162-163^\circ\text{C}$ [65]). Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ ,

м.д.): 2,31 (с, 3H, CH₃); 4,06 (с, 5H, C₅H₅); 4,21-4,28 (м, 2H, C₅H₄); 4,58-4,65 (м, 2H, CH₂); 6,09 (с, 1H, CH); 11,19 (уш. с, 1H, NH). Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 12,5 (CH₃); 66,6 (C₅H₄); 68,6 (C₅H₄); 69,6 (C₅H₅); 76,3 (C₅H₄-ипсо); 102,3 (Pz(C4)); 139,0 (Pz(C5)); 149,8 (Pz(C3)). Масс-спектр, m/z: 267 [M+H]⁺.

4.16. Общий метод синтеза хлорангидридов карбоновых кислот (2.37, 2.39)

Реакцию проводили в токе аргона. В колбу Шленка поместили 5,00 г (40,61 ммоль) соответствующей кислоты, 10 мл сухого дихлорэтана и 5,2 мл (60,92 ммоль) оксалилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с обратным холодильником до полного растворения твёрдой фазы, затем ещё 15 мин. После упарили досуха при пониженном давлении. Продукты использовались в дальнейших синтезах без дополнительной очистки.

4.16.1 Гидрохлорид хлорангидрида изоникотиновой кислоты (2.37).

Получили 7,23 г белого порошка. Выход 100%. T_{пл} = 97-99°C (T_{пл лит} = 98,0-98,5 °C [115]).

4.16.2 Гидрохлорид хлорангидрида никотиновой кислоты (2.39).

Получили 7,15 г белого порошка. Выход 99%. T_{пл} = 97-99°C (T_{пл лит} = 98,0-98,5 °C [116]).

4.17. Общий метод ацилирования ферроценсодержащих производных пиразолов хлорангидридами 2.37 и 2.39

Реакцию проводили в токе аргона. В колбе Шленка в 1,5 мл пиридина суспензировали 1,00 ммоль соответствующего ферроценсодержащего производного пиразола **2.40** и 0,196 г (1,10 ммоль) гидрохлорида хлорангидрида соответствующей кислоты. Перемешивали 1 час при комнатной температуре. По окончании реакции внесли 0,415 г (3 ммоль) тонко измельчённого порошка K₂CO₃, перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь упарили досуха при пониженном давлении и подогрели до 50 °C, остаток растворили в CH₂Cl₂ и пропустили через тонкий слой Al₂O₃. Растворитель удалили при пониженном давлении.

4.17.1. Смесь этилового эфира 1-никотиноил-5-ферроценил-1H-пиразол-3-

карбоновой кислоты (**2.40a**) и этилового эфира 1-никотиноил-3-ферроценил-1H-пиразол-5 карбоновой кислоты (**2.40'a**).

Использовали 0,324 г **2.35a**, получили 0,335 г тёмно-оранжевого вязкого масла. Выход 78%. Масс-спектр, m/z: 430 [M+H]⁺.

Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1,40 (т, J = 7.1, 3H, CH₃); 4,10 (с, 5H, C₅H₅); 4,33-4,40 (м, 2H, C₅H₄); 4,43 (кв, J = 7.1, 2H, CH₂); 4,61-4,73 (м, 2H, C₅H₄); 6,94 (с, 1H, CH); 7,41-7,53 (м, 1H, Py); 8,42 (д, J = 7.9, 1H, Py); 8,80-8,84 (м, 1H, Py); 9,35 (с, 1H, Py); Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14,1 (CH₃); 62,4 (CH₂); 67,4 (C₅H₄); 69,7 (C₅H₅); 70,3 (C₅H₄); 74,9 (C₅H₄-ипсо); 112,2 (Pz); 123,2 (Py); 138,4 (Py); 139,3 (Pz); 144,6 (Pz); 146,2 (Pz); 152,8 (Py); 153,5 (Py); 160,3 (COOEt); 164,1 (CO).

4.17.2. Смесь 1-никотиноил-5-ферроценил-3-трифторметил-1H-пиразола (**2.40b**) и 1-никотиноил-3-ферроценил-5-трифторметил 1H-пиразола (**2.40'b**).

Использовали 0,320 г **2.35b**, получили 0,319 г тёмно-оранжевого вязкого масла. Выход 75%. Масс-спектр, m/z: 426 [M+H]⁺ Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 4,13 (с, 5H, C₅H₅); 4,35-4,42 (м, 2H, C₅H₄); 4,55-4,63 (м, 2H, C₅H₄); 6,53 (с, 1H, CH); 7,45-7,54 (м, 1H, Py); 8,30-8,33 (м, 1H, Py); 8,83-8,37 (м, 1H, Py); 9,21 (с, 1H, Py); Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 66,6 (C₅H₄); 69,5 (C₅H₄); 69,9 (C₅H₅); 72,1 (C₅H₄-ипсо); 100,5 (Pz), 108,6 (Pz); 123,5 (Py); 139,5 (Py); 143,5 (кв, J = 37.7, CF₃); 149,2 (Pz); 152,3 (Py); 153,6 (Py); 153,1 (Pz); 165,6 (CO).

4.17.3. Смесь 1-никотиноил-5-ферроценил-3-фенил-1H-пиразола (**2.40c**) и 1-никотиноил-3-ферроценил-5-фенил-1H-пиразола (**2.40'c**).

Использовали 0,328 г **2.35c**, получили 0,356 г тёмно-оранжевого вязкого масла. Выход 82%. Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 4,07 (с, 5H, C₅H₅); 4,26-4,31 (м, 2H, C₅H₄); 4,66-4,69 (м, 2H, C₅H₄); 6,42 (с, 1H, CH); 7,36-7,40 (м, 1H, Ph); 7,45-7,51 (м, 3H, Py, Ph); 7,86-7,91 (м, 2H, Ph); 8,38-8,41 (м, 1H, Py); 8,70-8,75 (м, 1H, Py); 9,26-9,31 (м, 1H, Py); Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 67,5 (C₅H₄); 69,7 (C₅H₅); 70,0 (C₅H₄); 70,6 (C₅H₄); 75,7 (C₅H₄-ипсо); 110,0 (Pz(C4)); 123,7 (Py); 128,5 (C₆H₅); 129,4 (Py); 128,8 (C₆H₅); 129,2 (C₆H₅); 129,8 (C₆H₅); 138,7 (Py); 147,3 (Pz); 153,1 (Py); 152,2 (Py); 155,6 (Pz); 165, 5 (CO). Масс-спектр, m/z: 434 [M+H]⁺.

4.17.4. Смесь 1-никотиноил-5-ферроценил-3-метил-1H-пиразола (**2.40d**) и 1-никотиноил-3-ферроценил-5-метил-1H-пиразола (**2.40'd**).

Использовали 0,266 г **2.35d**, получили 0,316 г тёмно-оранжевого вязкого масла. Выход 85%. Найдено (%): С, 65.03; Н, 4.62; Fe, 11.21; N, 8.42; C₂₀H₁₇FeN₃O. Вычислено (%): С, 65.09; Н, 4.70; Fe, 15.13; N, 11.39. Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 2,70 (с, 3H, CH₃); 4,07 (с, 5H, C₅H₅); 4,27-4,33 (м, 2H, C₅H₄); 4,65-4,69 (м, 2H, C₅H₄); 6,31 (с, 1H, CH); 7,38-7,43 (м, 1H, Py); 8,35-8,39 (м, 1H, Py); 8,74-8,79 (м, 1H, Py); 9,29-9,35 (м, 1H, Py); Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14,6 (CH₃); 67,2 (C₅H₄); 69,5 (C₅H₄); 75,9 (C₅H₅); 77,2 (C₅H₄-ипсо); 109,3 (Pz); 122,7 (Py); 129,6 (Py); 139,0 (Py); 145,1 (Pz); 152,3 (Py); 152,4 (Py); 154,8 (Pz); 166,3 (CO). Масс-спектр, m/z: 372 [M+H]⁺.

4.17.5. Смесь этилового эфира 1-изоникотиноил-5-ферроценил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (2.41a) и этилового эфира 1-изоникотиноил-3-ферроценил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (2.41'a).

Использовали 0,324 г **2.35a**, получили 0,357 г тёмно-оранжевого аморфного порошка. Выход 83%. Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1,40 (т, J = 7.1, 3H, CH₃); 4,11 (с, 5H, C₅H₅); 4,35-4,39 (м, 2H, C₅H₄); 4,43 (кв, J = 7.1, 2H, CH₂); 4,68-4,72 (м, J = 1.6, 2H, C₅H₄); 6,95 (с, 1H, CH); 7,92-7,96 (м, 2H, Py); 8,85 (д, J = 5.8, 2H, Py); Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14,1 (CH₃); 62,5 (CH₂); 67,5 (C₅H₄); 69,8 (C₅H₅); 69,9 (C₅H₄); 74,8 (C₅H₄-ипсо); 112,5 (Pz); 124,8 (Py); 138,5 (Py); 138,8 (Pz); 150,3 (Pz); 155,4 (Py); 160,2 (CO); 164,26 (CO). Масс-спектр, m/z: 430 [M+H]⁺.

4.17.6. Смесь 1-изоникотиноил-5-ферроценил-3-трифторметил-1H-пиразола (2.41b) и 1-изоникотиноил-3-ферроценил-5-трифторметил 1H-пиразола (2.41'b).

Использовали 0,320 г **2.35b**, получили 0,349 г тёмно-оранжевого вязкого масла. Выход 82%. Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 4,13 (с, 5H, C₅H₅); 4,35-4,42 (м, 2H, C₅H₄); 4,55-4,63 (м, 2H, C₅H₄); 6,58 (с, 1H, CH); 7,85-7,89 (м, 2H, Py); 8,74-8,77 (м, 2H, Py); Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 67,4 (C₅H₄); 69,6 (C₅H₄); 75,9 (C₅H₅); 77,2 (C₅H₄-ипсо); 112,2 (Pz); 124,7 (Py); 139,9 (Pz). 149,3 (Pz); 149,8 (Py); 166,7 (CO). Масс-спектр, m/z: 426 [M+H]⁺.

4.17.7. Смесь 1-изоникотиноил-5-ферроценил-3-фенил-1H-пиразола (2.41c) и 1-изоникотиноил-3-ферроценил-5-фенил-1H-пиразола (2.41'c).

Использовали 0,328 г **2.35c**, получили 0,369 г тёмно-оранжевого вязкого масла. Выход 85%. Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 4,13 (с, 5H, C₅H₅); 4,35-4,37 (м,

2H, C₅H₄); 4,70-4,72 (м, 2H, C₅H₄); 6,61 (с, 1H, CH); 7,44-7,47 (м, 3H, C₆H₅); 7,50-7,54 (м, 2H, C₆H₅); 7,89-7,92 (м, 2H, Py); 8,76-8,79 (м, 2H, Py); Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 67,5 (C₅H₄); 69,7 (C₅H₅); 70,0 (C₅H₄); 70,6 (C₅H₄); 75,7 (C₅H₄-ипсо); 111,0 (Pz); 124,8 (Py); 128,3 (C₆H₅); 128,8 (C₆H₅); 129,1 (C₆H₅); 130,6 (C₆H₅); 140,4 (Py); 148,2 (Pz); 150,0 (Py); 155,3 (Pz); 165,7 (CO). Масс-спектр, m/z: 434 [M+H]⁺.

4.17.8. Смесь 1-изоникотиноил-5-ферроценил-3-метил-1H-пиразола (2.41d) и 1-изоникотиноил-3-ферроценил-5-метил-1H-пиразола (2.41'd).

Использовали 0,266 г **2.35d**, получили 0,320 г тёмно-оранжевого вязкого масла. Выход 86%. Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 2,69 (с, 3H, CH₃); 4,07 (с, 5H, C₅H₅); 4,29-4,33 (м, 2H, C₅H₄); 4,62-4,66 (м, 2H, C₅H₄); 6,32 (с, 1H, CH) 7,84-7,89 (м, 1H, Py); 8,76-8,82 (м, 1H, Py); Спектр ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14,7 (CH₃); 67,3 (C₅H₄); 69,6 (C₅H₄); 75,9 (C₅H₅); 77,2 (C₅H₄-ипсо); 109,6 (Pz); 124,6 (Py); 140,9 (Pz); 145,2(Pz); 149,8 (Py); 155,1 (Py); 166,5 (CO). Масс-спектр, m/z: 372 [M+H]⁺.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан препаративный и масштабируемый метод синтеза ферроценкарбоновой кислоты – важного прекурсора в химии производных ферроцена и необходимого промежуточного продукта в синтезе целевых *N*-изоникотиноилферроценкарбогидразонов – карбоксилированием ферроцена углекислым газом при катализе безводным хлористым алюминием, позволяющий в мягких условиях получать ферроценкарбоновую кислоту в количестве сотен граммов из коммерчески доступных реагентов.
2. Предложен подход к синтезу неизвестных ранее *N*-ферроценоилизоникотиноилгидразонов, основанный на взаимодействии в мягких условиях *N'*-алкилиденферроценкарбогидразидов с изоникотиноилхлоридом.
3. Разработан эффективный метод получения этиловых эфиров 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразолкарбоновых кислот взаимодействием 1,3-дикарбонильных производных ферроцена с (гет)арилгидразинами в среде «EtOH – ДМФА» в соотношении 3:1. Впервые показано, что микроволновое облучение является более эффективным способом инициации реакции, чем термическая активация при взаимодействии 1,3-дикарбонильных производных ферроцена с термолабильными гидразинами.
4. Показана возможность регулирования скорости элиминирования изоникотиноильного фрагмента *N*-изоникотиноилферроценил-1*H*-пиразолами, путем введения заместителей различной природы в пиразольный цикл, что открывает перспективы использования таких соединений с электронодонорными заместителями в пиразольном цикле в качестве средств терапии резистентных к изониазиду микобактерий с наиболее распространённой на данный момент причиной устойчивости – дефектами каталазы-пероксидазы KatG.
5. Показана высокая антимикобактериальная активность и селективность действия *N*-изоникотиноилферроценкарбогидразонов с алифатическими или замещёнными ароматическими заместителями в илиденовом фрагменте в отношении устойчивого к изониазиду штамма *Mycobacterium rubrum*.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Дальнейшие исследования могут быть направлены на уточнение связи «структура – антимикобактериальная активность» для *N*-ферроценоилизоникотиноилгидразонов в зависимости от вида заместителя в илиденовом фрагменте и для гидразидов замещённых ферроценил-1*H*-пиразолкарбоновых кислот в зависимости от структуры заместителя и его положения в пиразольном цикле. Другим направлением работы может стать исследование возможности применения *N*-изоникотиноилферроценил-1*H*-пиразолов совместно со средствами адресной доставки действующих веществ, например, при включении в полимерные наночастицы или инкапсуляции в мицеллы.

6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальный отчет по туберкулезу 2023 г.: резюме [Global tuberculosis report 2023: executive summary]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2023. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Tuberculosis data [website]. Geneva: World Health Organization; 2023. URL: <https://www.who.int/tb/data/en> (дата обращения 20.12.2023).
3. Drug resistant TB – latest developments in epidemiology, diagnostics and management / S. Tiberi, N. Utjesanovic, J. Galvin [et al.] // Int. J. Infect. Diseases. – 2022. – 124. – P. S20–S25.
4. Muthukrishnan, L. Multidrug resistant tuberculosis – Diagnostic challenges and its conquering by nanotechnology approach – An overview / L. Muthukrishnan // Chem.-Bio. Interact. – 2021. – 337. – P. 109397.
5. A systemic review on tuberculosis / A. Natarajan, P.M. Beena, A.V. Devnikar, S. Mali // Indian J. Tuberculosis. – 2020. – 67, №3. – P. 295–311.
6. Resistance and tolerance of *Mycobacterium tuberculosis* to antimicrobial agents—How *M. tuberculosis* can escape antibiotics / H. Li, J. Yuan, S. Duan, Y. Pang // WIREs Mechanisms of Dis. – 2022. – 14, №6. – P. e1573.
7. Evolution of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in the genomic era / C. Nimmo, J. Millard, V. Faulkner [et al.] // Front. Cell. Infec. Microbiol. – 2022. – 12. – P. 954074.
8. New and repurposed drugs for the treatment of active tuberculosis: an update for clinicians / J. M. Aguilar Diaz, A. A. Abulfathi, L. H. M. te Brake [et al.] // Respiration. – 2023. – 102, №2. – P. 83–100.
9. Klebe G. Recent developments in structure-based drug design / G. Klebe // J. Mol. Med. (Berl). – 2000. – 78, №5. – P. 269-281.
10. Khawbung, J.L. Drug resistant tuberculosis: A review / J.L. Khawbung, D. Nath, S. Chakraborty // Comp. Immunol. Microbiol. Infect Dis. – 2021 – 74. – P. 101574.
11. Santos, L.C. Review: The molecular basis of resistance in *Mycobacterium tuberculosis* / L.C. Santos // Open J. Medical Microbiol. – 2012. – 02. – P. 24–36.

12. Drug resistance, fitness and compensatory mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. / A. K. Alame Emane, X. Guo, H. E. Takiff, S. Liu // *Tuberculosis*. – 2021. – Vol. 129. – P.102091.
13. Isoniazid derivatives and their anti-tubercular activity / Y.-Q. Hu, S. Zhang, F. Zhao [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 133. – P. 255-267.
14. Synthesis and bioevaluation of some new isoniazid derivatives / L. Matei, C. Bleotu, I. Baci [et al.] // *Bioorg. & Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21. – № 17. – P. 5355-5361.
15. Design, synthesis and biological evaluation of novel isoniazid derivatives with potent antitubercular activity / F. Martins, S. Santos, C. Ventura [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 81. – P. 119-138.
16. Mechanochemical Synthesis and Biological Evaluation of Novel Isoniazid Derivatives with Potent Antitubercular Activity / P.F.M. Oliveira, B. Guidetti, A. Chamayou [et al.] // *Molecules*. – 2017. – Vol.22. – № 9. – P. 1457.
17. Designing new antitubercular isoniazid derivatives with improved reactivity and membrane trafficking abilities / C. F. de Faria, T. Moreira, P. Lopes [et al.] // *Biomed. & Pharmac.* – 2021. – Vol. 144. – P. 112362.
18. Recent Advances in Anti-Tuberculosis Drug Discovery Based on Hydrazone–Hydrazone and Thiadiazole Derivatives Targeting InhA. / Y. Teneva, R. Simeonova, V. Valcheva, V. T. Angelova // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 16. – № 4. – P. 484.
19. Sakai H. Electrochemical Control of Solubilization by Redox-Active Surfactants / H. Sakai, M. Abe // *J. Japan Oil Chemists' Society*. – 2000. – Vol. 49. – № 10. – P. 1279-1288.
20. Toxic releases and exposure assessment: A multi-endpoint approach in fish for ferrocene toxicity / F. Betüi, O.O. Ozgerişa, A.Ç Yeltekin [et al.] // *Process Safety and Env. Prot.* – 2023. – Vol. 169. – P. 636–645.
21. Snegur L.V. Modern Trends in Bio-Organometallic Ferrocene Chemistry. / L.V. Snegur // *Inorganics*. – 2022. – Vol. 10. – № 12 – P. 226.
22. Sharma B. Has Ferrocene Really Delivered Its Role in Accentuating the Bioactivity of Organic Scaffolds? / B. Sharma, V. Kumar // *J. Med. Chem.* – 2021. – 64, №23. – P. 16865–16921.

23. Redox-Channeling Polydopamine-Ferrocene (PDA-Fc) Coating to Confer Context-Dependent and Photothermal Antimicrobial Activities / J. Song, H. Liu, M. Lei [et al.] // *ACS Appl. Materials and Interfaces*. – 2020. – Vol. 12. – № 7. – P. 8915–8928.
24. Comparative Toxicity of the Hematinic MDL 80,478—Effects on the Liver and Adrenal Cortex of the Dog, Rat and Monkey / J. T. Yarrington, K. W. Huffman, C. A. Leeson [et al.] // *Toxicological Sciences*. – 1983. – Vol. 3. – № 2. – P. 86–94.
25. Giri S. Ferrocene to functionalized ferrocene: a versatile redox-active electrolyte for high-performance aqueous and non-aqueous organic redox flow batteries / S. Giri, I. Dash // *J. Materials Chem. A*. – 2023. – Vol. 11. – № 31. – P. 16458–16493.
26. Mechanistic insights of cycling stability of ferrocene catholytes in aqueous redox flow batteries / J. Luo, M. Hu, W. Wu [et al.] // *Energy & Environmental Science*. – 2022. – 15, №3. – P. 1315–1324.
27. Ferrocene modification of organic compounds for medicinal applications / L.V. Snegur, A.A. Simenel, A.N. Rodionov, V.I. Boev // *Russ. Chem. Bull.* – 2014. – Vol. 63. – № 1. – P. 26–36.
28. Ferrocenes in medicinal chemistry; a personal perspective / S. Sansook, S. Hassell-Hart, C. Ocasio, J. Spencer // *J. Organom. Chem.* – 2020. – 905. – P. 121017.
29. Chellan P. Enhancing the Activity of Drugs by Conjugation to Organometallic Fragments / P. Chellan, P. J. Sadler // *Chem. – A Eur. J.* – 2020. – Vol. 26, № 40. – P. 8676–8688.
30. Ferrocene-appended pharmacophores: an exciting approach for modulating the biological potential of organic scaffolds / A. Singh, I. Lumb, V. Mehra, V. Kumar // *Dalton Trans.* – 2019. – Vol. 48. – № 9. – P. 2840–2860.
31. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of *N*1-nicotinoyl-3-(4'-hydroxy-3'-methyl phenyl)-5-[(sub) phenyl]-2-pyrazolines / M. Shaharyar, A.A. Siddiqui, M.A. Ali [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – P. 3947–3949.
32. Synthesis and antimycobacterial activity of a series of ferrocenyl derivatives / G.M. Maguene, J. Jakhlal, M. Ladyman [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 31–33.
33. Water Stability and Cytotoxic Activity Relationship of a Series of Ferrocenium Derivatives. ESR Insights on the Radical Production during the Degradation Process

- / G. Tabbì, C. Cassino, G. Cavigliolo [et al.] // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45. – № 26. – P. 5786 – 5796.
34. Base-Promoted Expedient Access to Spiroisatins: Synthesis and Antitubercular Evaluation of 1*H*-1,2,3-Triazole-Tethered Spiroisatin–Ferrocene and Isatin–Ferrocene Conjugates / K. Kumar, C. Biot, S. Carrère-Kremer [et al.] // Organometallics. – 2013. – Vol. 32. – № 24. – P. 7386 – 7389.
35. 1*H*-1,2,3-Triazole-Tethered Isatin–Ferrocene and Isatin–Ferrocenylchalcone Conjugates: Synthesis and *in vitro* Antitubercular Evaluation / K. Kumar, S. Carrère-Kremer, L. Kremer [et al.] // Organometallics. – 2013. – Vol. 32. – № 20. – P. 5713 – 5719.
36. Azide–alkyne cycloaddition en route towards 1*H*-1,2,3-triazole-tethered β -lactam–ferrocene and β -lactam–ferrocenylchalcone conjugates: synthesis and *in vitro* anti-tubercular evaluation / K. Kumar, S. Carrère-Kremer, L. Kremer [et al.] // Dalton Trans. – 2013. – Vol. 42. – № 5. – P. 1492 – 1500.
37. 1*H*-1,2,3-triazole-tethered uracil-ferrocene and uracil-ferrocenylchalcone conjugates: Synthesis and antitubercular evaluation. / A. Singh, C. Biot, A. Viljoen [et al.] // Chem. Biol. & Drug Design. – 2016. – Vol. 89. – № 6. – P. 856 – 861.
38. Synthesis and *in vitro* anti-tubercular evaluation of 1,2,3-triazole tethered β -lactam–ferrocene and β -lactam–ferrocenylchalcone chimeric scaffolds / K. Kumar, P. Singh, L. Kremer [et al.] // Dalton Trans. – 2012. – Vol. 41. – P. 5778 – 5781.
39. Azide–alkyne cycloaddition en route to 4-aminoquinoline–ferrocenylchalcone conjugates: synthesis and anti-TB evaluation / A. Singh, A. Viljoen, L. Kremer, V. Kumar // Future Med. Chem. – 2017. – Vol. 9. – № 15. – P. 1701 – 1708.
40. Cyrehrenyl and ferrocenyl 1,3,4-thiadiazole derivatives: Synthesis, characterization, crystal structures and *in vitro* antitubercular activity / C. Quintana, A. Hugo Klahn, V. Artigas [et al.] // Inorg. Chem. Comm. – 2015. – Vol. 55. – P. 48 – 50.
41. Bioisosteric ferrocenyl aminoquinoline-benzimidazole hybrids: Antimicrobial evaluation and mechanistic insights / N. Baartzes, T. Stringer, R. Seldon [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2019. – Vol. 180. – P. 121 – 133.
42. Ru(II)/clotrimazole/diphenylphosphine/bipyridine complexes: Interaction with DNA, BSA and biological potential against tumor cell lines and *Mycobacterium*

- tuberculosis* / L. Colina-Vegas, Jocely L. Dutra, W. Villarreal [et al.] // J. Inorg. Biochem. – 2016. – Vol. 162. – P. 135 – 145.
43. Anti-Myco**acterium tuberculosis** activity of platinum(II) *N,N*-disubstituted-*N'*-acyl thiourea complexes / A. M. Plutín, A. Alvarez, R. Mocoelo [et al.] // Inorg. Chem. Commun. – 2016. – Vol. 63. – P. 74 – 80.
44. New heterobimetallic ferrocenyl derivatives: Evaluation of their potential as prospective agents against trypanosomatid parasites and *Myco**acterium tuberculosis*** / F. Rivas, A. Medeiros, E. R. Arce [et al.] // J. Inorg. Biochem. – 2018. – Vol. 187. – P. 73 – 84.
45. Aromatic amine *N*-oxide organometallic compounds: searching for prospective agents against infectious diseases / E. Rodríguez Arce, M. F. Mosquillo, L. Pérez-Díaz [et al.] // Dalton Trans. – 2015. – Vol. 44. – № 32. – P. 14453-14464.
46. Palladium (II) and platinum (II) complexes containing organometallic thiosemicarbazone ligands: Synthesis, characterization, X-ray structures and antitubercular evaluation / R. Arancibia, C. Quintana, C. Biot [et al.] // Inorg. Chem. Comm.. – 2015. – Vol. 55. – P. 139 – 142.
47. Synthesis, characterization and in vitro anti-*Trypanosoma cruzi* and anti-*Myco**acterium tuberculosis*** evaluations of cyrhetrenyl and ferrocenyl thiosemicarbazones / R. Arancibia, A. H. Klahn, M. Lapier [et al.] // J. Organomet. Chem. – 2014. – Vol. 755. – P. 1 – 6.
48. Interaction of organolead (IV) derivatives with formyl- and acetylferrocene thiosemicarbazones: Coordination versus dephenylation or reductive elimination processes / J.S. Casas, M.V. Castaño, M.C. Cifuentes [et al.] // J. Organomet. Chem. – 2007. – Vol. 692, № 11. – P. 2234 – 2244.
49. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of mono- and polynuclear ferrocenyl-derived amino and imino complexes / N. Baartzes, T. Stringer, R. Seldon [et al.] // J. Organomet. Chem. – 2016. – Vol. 809. – P. 79 – 85.
50. Synthesis and antitubercular activity of ferrocenyl diaminoalcohols and diamines / D. Andrianina Ralambomanana, D. Razafimahefa-Ramilison, A. C. Rakotohova [et al.] // Bioorg. & Med. Chem.. – 2008. – Vol. 16, № 21. – P. 9546 – 9553.

51. Novel (*N*-Ferrocenylmethyl)amines and (*N*-Ferrocenylmethylen)imines derived from vicinal steroid amino alcohols and amines: Synthesis, molecular structure, and biological activity / R. Krieg, R. Wyrwa, U. Möllmann [et al.] // *Steroids*. – 1998. – Vol. 63. – P. 531 – 541.
52. Synthesis, characterization and antibacterial studies of ferrocenyl and cymantrenyl hydrazone compounds / V. Tirkey, S. Mishra, H.R. Dash, [et al.] // *J. Organomet. Chem.* – 2013. – Vol. 732. – P. 122 – 129.
53. Synthesis, characterization and anti-tubercular activity of ferrocenylhydrazones and their β -cyclodextrin conjugates / P. Dandawatea, K. Vemurib, E. M. Khana [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2014. – Vol. 108. – P. 135 – 144.
54. Synthesis and *in vitro* antitubercular activity of ferrocene-based hydrazones / A. Mahajan, L. Kremer, S. Louw [et al.] // *Bioorg. & Med. Chem. Letters*. – 2011. – Vol. 21. – P. 2866 – 2868.
55. Antimicrobial activity of organometallic isonicotiny and pyrazinyl ferrocenyl-derived complexes / T. Stringer, R. Seldon, N. Liu [et al.] // *Dalton Trans.* – 2017. – Vol. 46. – № 30. – P. 9875-9885.
56. New cyrhetrenyl and ferrocenyl sulfonamides: Synthesis, characterization, X-ray crystallography, theoretical study and anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity / C. Quintana, G. Silva, A. Hugo Klahn [et al.] // *Polyhedron*. – 2017. – Vol. 134. – P. 166-172.
57. Mono- and polynuclear ferrocenylthiosemicarbazones: Synthesis, characterisation and antimicrobial evaluation / N. Baartzes, T. Stringer, J. Okombo [et al.] // *J. Organomet. Chem.* – 2016. – Vol. 819. – P. 166 – 172.
58. ^{99m}Tc-N-IFC: a new isoniazid derivative for *Mycobacterium* diagnostic / I. Essouissi, N. Malek Saied, S. Bernard [et al.] // *Radiochim. Acta*. – 2012. – Vol. 100. – P. 207 – 214.
59. Synthesis and Antimycobacterial Evaluation of Piperazyl-alkyl-Ether Linked 7-Chloroquinoline-Chalcone/Ferrocenyl Chalcone Conjugates / A. Singh, A. Viljoen, L. Kremer [et al.] // *ChemistrySelect*. – 2018. – Vol. 3. – P. 8511 – 8513.
60. Phosphorus–Nitrogen Compounds. 18. Syntheses, Stereogenic Properties, Structural and Electrochemical Investigations, Biological Activities, and DNA Interactions of

- New Spirocyclic Mono- and Bisferrocenylphosphazene Derivatives / N. Asmafiliz, Z. Kılıç, A. Öztürk [et al.] // *Inorg. Chem.* – 2009. – Vol. 48 – № 21. – P. 10102 – 10116.
61. Phosphorus–nitrogen compounds: Part 19. Syntheses, structural and electrochemical investigations, biological activities, and DNA interactions of new spirocyclic monoferrocenylcyclotriphosphazenes / E. E. İltter, N. Asmafiliz, Z. Kılıç [et al.] // *Polyhedron.* – 2010. – Vol. 29. – № 15. – P. 2933 – 2944.
62. Phosphorus–nitrogen compounds: Part 28. Syntheses, structural characterizations, antimicrobial and cytotoxic activities, and DNA interactions of new phosphazenes bearing vanillinato and pendant ferrocenyl groups / Y. Tümer, N. Asmafiliz, Z. Kılıç [et al.] // *J. Mol. Struct.* – 2013. – Vol. 1049. – P. 112 – 124.
63. Phosphorus–nitrogen compounds. Part 35. Syntheses, spectroscopic and electrochemical properties, and antituberculosis, antimicrobial and cytotoxic activities of mono-ferrocenyl-spirocyclotetraphosphazenes / A. Okumuş, G. Elmas, R. Cemaloğlu [et al.] // *New J. Chem.* – 2016. – Vol. 40. – №6. – P. 5588 – 5603.
64. Phosphorus–nitrogen compounds. Part 29. Syntheses, crystal structures, spectroscopic and stereogenic properties, electrochemical investigations, antituberculosis, antimicrobial and cytotoxic activities and DNA interactions of ansa-spiro-ansa cyclotetraphosphazenes / G. Elmas, A. Okumuş, L.Y. Koç [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 87. – P. 662 – 676.
65. Phosphorus-nitrogen compounds. Part 38. Syntheses, characterizations, cytotoxic, antituberculosis and antimicrobial activities and DNA interactions of spirocyclotetraphosphazenes with bis-ferrocenyl pendant arms / G. Elmas, A. Okumuş, R. Cemaloğlu [et al.] // *J. Organomet. Chem.* – 2017. – Vol. 853. – P. 93 – 106.
66. The comparative reactions of 2-cis-4-ansa and spiro cyclotetraphosphazenes with difunctional ligands: Structural and stereogenic properties, electrochemical, antimicrobial and cytotoxic activity studies / A. Okumuş, G. Elmas, Z. Kılıç [et al.] // *Appl. Organomet. Chem.* – 2021. – Vol. 35. – № 4. – P. 1 – 28
67. Pyrazole alkaloids from *Elytraria acaulis* / V. Ravikanth, P. Ramesh, P.V. Diwan, Y. Venkateswarlu // *Biochem. Syst/ Ecol.* – 2001. – 29, №7. – P. 753-754.

68. Review: Biologically active pyrazole derivatives / A. Ansari, A. Ali, M. Asif, S. Shamsuzzaman // *New J. Chem.* – 2017. – 41. – P. 16-41.
69. Carboxylation of Ferrocene with Carbon Dioxide - Convenient Synthesis of Ferrocenecarboxylic Acid / T. Ito, N. Sugahara, Y. Kindaichi, Y. Takami // *Nippon Kagaku Kaishi (Japanese)*. – 1976. – 1976, № 2. – P. 353-355.
70. Синтез и редокс свойства эфиров 5-ферроценил-1*H*-пиразолкарбоновых кислот / В.Н. Куликов, О.М. Никитин, Ю.А. Борисов [и др.] // *Изв. А.Н., Сер. хим.* – 2014. – Т. 63, №. 10. – С. 2255-2259.
71. Ферроценкарбоновая кислота и микроволновый синтез ферроценоилгидразонов / В. Н. Куликов, Р. С. Никулин, Д.Е. Архипов [и др.] // *Изв. А.Н., Сер. хим.* – 2017. – Т. 66, №. 3. – С. 537-544.
72. Синтез и антимикобактериальная активность *N*-изоникотиноил-*N'*-алкилиденферроценкарбогидразидов / В. Н. Куликов, Р. С. Никулин, А.Н. Родионов [и др.] // *Изв. А. Н., Сер. хим.* – 2017. – Т. 66, №. 6. – С. 1122-1125.
73. Несмеянов А.Н. Ферроцен и родственные соединения [Текст]: избранные труды, 1969-1979 / А. Н. Несмеянов. - Москва : Наука, 1982. - 439 с.
74. Reeves P.C. Carboxylation of aromatic compounds: ferrocenecarboxylic acid / P.C. Reeves // *Org. Synth.* – 1977. – 56. – P. 28.
75. Pd-Catalyzed Synthesis of Aryl and Heteroaryl Triflones from Reactions of Sodium Triflinate with Aryl (Heteroaryl) Triflates / L.A. Smyth, E.M. Phillips, V.S. Chan [et al.] // *Organometallics*. – 2013. – 32, №20. – P. 5798 - 5809.
76. Preparation of redox- and photo-responsive ferrocene- and azobenzene-based polymer films and their properties / X. Xia, H. Yu, L. Wang [et al.] // *Eur. Polymer J.* – 100. – 2018. – P. 103-110.
77. Váradi, M. Synthetic methods towards steroid-ferrocene conjugates / M. Váradi, R. Skoda-Földes // *Arkivoc.* – 2022. – III. – P. 197-239.
78. Modulation of Ferrocene–Ferrocene Interactions by Varying Their Reciprocal Positions in L-Dap/Aib Helical Peptides / A. Bisello, B. Biondi, R. Cardena [et al.] // *Inorganics*. – 2023. – 11, №12. – P. 482.
79. Kraatz H.-B. Ferrocenoyl amino acids: A synthetic and structural study / H.-B. Kraatz, J. Lusztyk, G.D. Enright // *Inorg. Chem.* – 1997. – 36. – 2400–2405.

80. Synthesis and structure analysis of ferrocene-containing pseudopeptides / G. Angelici, M. Górecki, G. Pescitelli [et al.] // *Biopolymers*. – 2018. – 110, №5. – P. e23072.
81. Kasprzak A. A biocompatible poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimer octa-substituted with α -cyclodextrin towards the controlled release of doxorubicin hydrochloride from its ferrocenyl prodrug / A. Kasprzak, B. Dabrowski, A. Zuchowska // *RSC Adv*. – 2020. – 10. – P. 23440-23445.
82. A novel photoelectrochemical strategy based on an integrative photoactive heterojunction nanomaterial and a redox cycling amplification system for ultrasensitive determination of microRNA in cells / W. Yi, R. Cai, D. Xiang [et al.] // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2019. – 143. – P. 111614.
83. Electrochemical paper-based microfluidic device for high throughput multiplexed analysis / E.L. Fava, T.A. Silva, T.M. do Prado [et al.] // *Talanta*. – 2019. – 203. – P. 280-286.
84. Multifunctional Polymeric Micelles with Amplified Fenton Reaction for Tumor Ablation / Y. Wang, W. Yin, W. Ke [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2018. – 19, №6. – P. 1990–1998.
85. A ratiometric electrochemical sensor for simultaneous detection of multiple heavy metal ions based on ferrocene-functionalized metal-organic framework / X. Wang, Y. Qi, Y. Shen [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2020. – 310. – P. 127756.
86. Deng Zh. Ferrocenecarboxylic acid: a functional modulator for UiO-66 synthesis and incorporation of Pd nanoparticles / Zh. Deng, X. Peng, Y.-J. Zeng // *Cryst. Eng. Comm.* – 2019. – 21. – P. 1772-1779.
87. Redox and pH Dual-Responsive Emulsion Using Ferrocenecarboxylic Acid and *N,N*-Dimethyldodecylamine / P. Zhu, D. Liu, Sh. Dai [et al.] // *Langmuir*. – 2020. – 36, №9. – P. 2368–2374.
88. Palladium-Catalyzed C–H Diarylation of Ferrocenecarboxylic Acids with Aryl Iodides / J.-Ch. Xiang, Z.-J. Wu, Q. Gu, S.-L. You // *J. Org. Chem.* – 2019. – 84, №20. – P. 13144–13149.
89. Sandwich-type electrochemical immunosensor for highly sensitive determination of

- cardiac troponin I using carboxyl-terminated ionic liquid and helical carbon nanotube composite as platform and ferrocenecarboxylic acid as signal label / H. Yan, X. Tang, X. Zhu [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2018. – 277. – P. 234-240.
90. Planar Chiral Pseudo-Isocoumarins by Copper Catalysed Desymmetrisation / A.J. Wright, F.J. McMartin, L.G. Dyer [et al.] // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2022. – 2022, №12. – P. e202100841.
91. Construction of defected MOF-74 with preserved crystallinity for efficient catalytic cyanosilylation of benzaldehyde / C.H. Shim, S. Oh, S. Lee [et al.] // *RSC Adv.* – 2023. – 13. – P. 8220-8226.
92. Synthesis, characterization and antiparasitic activity of organometallic derivatives of the anthelmintic drug albendazole / Y. Lin, Y.Ch. Ong, S. Keller [et al.] // *Dalton Trans.* – 2020. – 49, №20. – P. 6616-6626.
93. Novobiocin–ferrocene conjugates possessing anticancer and antiplasmodial activity independent of HSP90 inhibition / M. Mbaba, JA. de la Mare, J.N. Sterrenberg [et al.] // *J. Biol. Inorg. Chem.* – 2019. – 24. – P. 139–149.
94. (E)-N'-(4-Methoxybenzylidene)benzohydrazide/ J.-X. Gou, M.-Z. Song, Ch.-G. Fana, Z.-N. Yang // *Acta Cryst E.* – 2009. – 65, №12. – P. o3207.
95. Synthesis and properties of 5-ferrocenyl-1*H*-pyrazole-3-carbaldehydes / A. N. Rodionov, A. A. Simenel, A. A. Korlyukov [et al.] // *J. Organomet. Chem.* – 2011. – 696, №10. – P. 2108–2115.
96. Nekrasov Yu.S. Stereochemical effects in mass spectrometry of transition metal π -complexes / Yu.S. Nekrasov, D.V. Zagorevskii // *Org. Mass Spectrom.* – 1991. – 26. – P. 73-81.
97. Muller J. Decomposition of organometallic complexes in the mass spectrometer / J. Muller // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1972. – 11. – P. 653-665.
98. Семина Н.А. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам / Семина Н.А., Сидоренко С.В., Резван С.П. [и др.] // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2004. – №6. – С. 306-359.

99. Gu W., Wang S. Synthesis and antimicrobial activities of novel 1H-dibenzo[a,c]carbazoles from dehydroabiatic acid. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – 45. – P. 4692-4696.
100. Zhang F., Zhao Y., Li S., Lu D., Gu Y., Gong P. Synthesis and anti-tumor activity of 2-amino-3-cyano-6-(1H-indol-3-yl)-4-phenylpyridine derivatives in vitro. // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – 46. – P. 3149-3157.
101. Todeschini A.R., et al. Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. // Eur. J. Med. Chem.. – 1998. – 33. – P. 189-199.
102. Werbel L.M., Kesten S.J., Turner W.R. Structure-activity relationships of antimalarial indolo[3,2-c]quinolones. // Eur. J. Med. Chem. – 1993. – 28. – P. 837-852.
103. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории. Пер. с нем. – М.: Мир. – 2004. – 704 с.
104. Беккер Х., Органикум: В 2-х т. Пер. с нем. 4-е изд. – М.: Мир, 2008.
105. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография. Пер. с англ. М.: Мир. – 1976. – 541 с.
106. Sheldrick G.M. SHELXT - integrated space-group and crystal-structure determination / G.M. Sheldrick // Acta Crystallogr. A Found Adv. – 2015. – 71, №1. – P. 3-8.
107. Новая лигандная система на основе ферроценоилгидразона 7'-гидрокси-3-метил-8'-формил-3,4-дигидро-2H-1,3-бензоксазин-2-спиро-2'-2H-хромена / Е.А. Распопова, А.Н. Морозов, А.О Буланов // Журн. общ. хим. - 2012. – 82, № 8. - С. 1396-1399.
108. Popp F.D. Ferrocenylidene hydrazides / F.D. Popp, J.A. Kirby // J. Chem. Eng. – 1963. – 8, №4. – P. 604-606.
109. Preparation of some ferrocenylcarbonylhydrazones and their coordination compounds / M. Yongxiang, L. Feng, S. Hongsui, X. Jishan // Inorg. Chim. Acta. – 1988. – 149. – P. 209 – 212.

110. Little W.F. Amides of Ferrocenemonocarboxylic Acid. A Convenient Method for Preparing Ferrocenemonocarboxylic Acid and Heteroannular Substituted Derivatives / W.F. Little, R. Eisenthal // J. Am. Chem. Soc. – 1960. – 82, №7. – P. 1577-1580.
111. β -Diketones containing a ferrocenyl group: synthesis, structural aspects, pK_a^1 values, group electronegativities and complexation with rhodium(I) / W. C. Ina Du Plessis, T. G. Vosloo, J. C. Swarts // J. Chem. Soc. – 1998. – 15. – P. 2507–2514.
112. Syntheses and crystal structures of ferrocene-containing enaminones and their copper complexes / Y.-C. Shi, H.-M. Yang, W.-B. Shen [et al.] // Polyhedron. – 2004. – 23, №1. – P. 15–21.
113. The constitution of a ferrocenyl diketone: Solution and solid state NMR spectroscopy. Crystal structure of 1-ferrocenyl-3-hydroxybut-2-en-1-one / W. Bell, J. A. Crayston, C. Glidewell [et al.] // J. Organomet. Chem. – 1992. – 434, №1. – P. 115–121.
114. Synthesis, structure characterization and preliminary biological evaluation of novel 5-alkyl-2-ferrocenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-one derivatives / Y.-S. Xie, X.-H. Pan, B.-X. Zhao [et al.] // J. Organomet. Chem. – 2008. – 693, №7. – P. 1367–1374.
115. Кост А.Н. Синтез и исследование свойств замещенных пиридинкарбоновых кислот / А.Н. Кост, П.Б. Терентьев, Л.А. Головлева // Хим.-фармацевт. журн. – 1967. – Т. 1. – № 5. – С. 3–10.
116. Meyer H. Über Säurechloride der Pyridinreihe / H. Meyer // Monat. – 1901. – 22. – P. 109-117.

7. СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Публикации в журналах:

1. Куликов В.Н. Синтез и редокс свойства эфиров 5-ферроценил-1*H*-пиразолкарбоновых кислот / **В.Н. Куликов**, О.М. Никитин, Ю.А. Борисов, А.С. Макаров, А.Н. Родионов, Р.С. Никулин, Л.В. Коваленко, Ю.А. Белоусов // ИзвАН, Сер.хим. – 2014. – Т. 63, №. 10. – С. 2255-2259.
2. Куликов В.Н. Ферроценкарбоновая кислота и микроволновый синтез ферроценоилгидразонов / **В. Н. Куликов**, Р. С. Никулин, Д.Е. Архипов, А.Н. Родионов, Е.С. Бабусенко, Л.В. Коваленко, Ю.А. Белоусов // ИзвАН, Сер.хим. – 2017. – Т. 66, №. 3. – С. 537-544.
3. Куликов В.Н. Синтез и антимицобактериальная активность *N*-изоникотиноил-*N'*-алкилиденферроценкарбогидразидов / **В. Н. Куликов**, Р. С. Никулин, А.Н. Родионов, Е.С. Бабусенко, В.Н. Бабин, Л.В. Коваленко, Ю.А. Белоусов // ИзвАН, Сер.хим. – 2017. – Т. 66, №. 6. – С. 1122-1125.

Тезисы докладов:

1. Belousov Yu.A. Synthesis and properties of the derivatives of ferrocenylpyrazol carboxylic acids / Yu. A. Belousov, **V. N. Kulikov**, A. N. Rodionov // International Interdisciplinary Scientific Conference «Biologically Active Substances And Materials: Fundamental and Applied Problems»: Book of Abstracts, May 27 – June 1, 2013, Novy Svet, Ukraine, P. 18.
2. Kulikov V.N. Synthesize and electrochemical studies of ethyl ferrocenylpyrazolecarboxylates / **V. N. Kulikov**, A. N. Rodionov, O. M. Nikitin, A. S. Makarov, Yu. A. Belousov // International symposium «Modern trends in organometallic chemistry and catalysis»: Book of Abstracts, June 3 – 7, 2013, Moscow, Russia, P. 124.
3. Куликов В.Н. Синтез ферроценоилгидразонов / **В. Н. Куликов**, Р. С. Никулин, А. Н. Родионов, Ю. А. Белоусов // VI молодежная конференция ИОХ РАН: Тезисы докладов, 16 – 17 апреля 2014, Москва, Россия, С. 198.
4. Куликов В.Н. Ферроценсодержащие аналоги изониазида / **В. Н. Куликов**, А. Н. Родионов, Ю. А. Белоусов // Научная конференция с международным участием «Химия Элементоорганических Соединений и Полимеров 2014»: Тезисы докладов, 8 – 10 сентября 2014, Москва, Россия, С. 161.

5. Куликов В.Н. Редокс свойства эфиров 5-ферроценил-1*H*-пиразолкарбоновых кислот / **В. Н. Куликов**, О. М. Никитин, Ю. А. Борисов, А. С. Макаров, А. Н. Родионов, Ю. А. Белоусов // Научная конференция с международным участием «Химия Элементоорганических Соединений и Полимеров 2014»: Тезисы докладов, 8 – 10 сентября 2014, Москва, Россия, С. 162.
6. Kulikov V. *N*-ferrocenoyl-*N'*-ylideneisonicotinohydrazides as possible antitubercular agents / **V. Kulikov**, R. Nikulin, A. Rodionov, Yu. Belousov // International conference «Organometallic and Coordination Chemistry: Achievements and Challenges. VI Razuvaev lectures»: Book of Abstracts, September 18–23 2015, N. Novgorod, Russia, P. P56.
7. Куликов В.Н. Разработка нового поколения производных изониазида / **В.Н. Куликов**, Р.С. Никулин, А.Н. Родионов, Ю.А. Белоусов // Конференция-конкурс научных работ молодых учёных по химии элементоорганических соединений и полимеров»: Тезисы докладов, 16 ноября 2015, Москва, Россия, 2015, С. 53–54.
8. Куликов В.Н. Ферроценсодержащие производные изониазида / **В.Н. Куликов**, Р.С. Никулин, А.Н. Родионов, Ю.А. Белоусов // IV Всероссийская конференция по органической химии»: Тезисы докладов, 22–27 ноября 2015, Москва, Россия, С. 179.
9. Куликов В.Н. Гидразиды ферроценилпиразолкарбоновых кислот как структурные аналоги изониазида / **В.Н. Куликов**, А.Н. Родионов, Ю.А. Белоусов // Конференция по органической химии «ОргХим-2016»: Тезисы докладов, 27 июня – 1 июля 2016, Санкт-Петербург, С. 598.
10. Kulikov V. Synthesis and antimicrobial activity of *N*-isonicotinoylferrocenoylhydrazones / **V. Kulikov**, R. Nikulin, A. Rodionov, and Yu. Belousov // International Symposium on Bioorganometallic Chemistry ISBOMC 2016: Book of Abstracts, September 4 – 8 2016, Moscow, Russia, P. P23.
11. Мурзюкова А.С. Синтез и редокс свойства эфиров 5-ферроценил-1*H*-пиразолкарбоновых кислот / А.С. Мурзюкова, **В.Н. Куликов** // XII конференция молодых ученых по общей и неорганической химии: Тезисы докладов, 5-8 апреля 2022, Москва, Россия, С. 71.
12. Романов И.С. Синтез и свойства ферроценсодержащих производных изониазида / И.С. Романов, **В.Н. Куликов** // XII конференция молодых ученых по общей и неорганической химии: Тезисы докладов, 5-8 апреля 2022, Москва, Россия, С.78.
13. Романов И.С. Ферроцен-модификация изоникотиноилгидразонов / И.С. Романов, А.С. Мурзюкова, **В.Н. Куликов** // II Международная научно-практическая конференция «World of science»: Тезисы докладов, 30 января 2023, Пенза, Россия, С. 16-18.

14. Мурзюкова А.С. N-изоникотиноил-1H-ферроценилдиазолы – потенциальные антимикобактериальные средства / А.С. Мурзюкова, И.С. Романов, **В.Н. Куликов** // VII Всероссийская студенческая конференция с международным участием «Химия и химическое образование XXI века», посвященной 110-летию со дня рождения профессора В. В. Перекалина и 60-летию факультета химии РГПУ им. А. И. Герцена: Тезисы докладов, 28-31 марта 2023, Санкт-Петербург, Россия, С. 55-56.
15. Романов И.С. Оптимизация синтеза N-ферроценоил-N-изоникотиноилгидразонов / И.С. Романов, А.С. Мурзюкова, **В.Н. Куликов** // VII Всероссийская студенческая конференция с международным участием «Химия и химическое образование XXI века», посвященной 110-летию со дня рождения профессора В. В. Перекалина и 60-летию факультета химии РГПУ им. А. И. Герцена: Тезисы докладов, 28-31 марта 2023, Санкт-Петербург, Россия, С. 71-72.
16. Kulikov V.N. Overcoming mycobacterial resistance to isoniazid / **V.N. Kulikov**, A.S. Murzyukova, I.S. Romanov, Yu.A. Belousov // book of abstracts of 4th International symposium «Modern trends in organometallic chemistry and catalysis»: Book of Abstracts, 23-27 May 2023, Moscow, Russia, P. 119.
17. Куликов В.Н. Вторая жизнь производных изоникотиновой кислоты / **В.Н. Куликов**, А.С. Мурзюкова, И.С. Романов, Ю.А. Белоусов // Всероссийская научная конференция с международным участием, посвященная 65-летию со дня основания НИОХ СО РАН «Современные проблемы органической химии»: Тезисы докладов, 26 – 30 июня 2023, Новосибирск, Россия, С. 226.