

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
Міністерство освіти і науки України
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТИМОШЕНКО КИРИЛО ІГОРОВИЧ

УДК 547.1'13:547.722](043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ФОТОКАТАЛІТИЧНІ ТА МУЛЬТИКОМПОНЕНТНІ МЕТОДИ
ОДЕРЖАННЯ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ ФЕРОЦЕНУ ТА
АМІНОПОХІДНИХ ТГФ**

102 – Хімія

10 – Природничі науки

Подається на здобуття ступеня доктора філософії в галузі хімії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ (К.І. ТИМОШЕНКО)

Науковий керівник: ПАЛЬЧИКОВ Віталій Олександрович, доктор хімічних наук,
професор

Дніпро – 2026

АНОТАЦІЯ

Тимошенко К. І. Фотокаталітичні та мультикомпонентні методи одержання функціоналізованих похідних фероцену та амінопохідних ТГФ – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія (10 – Природничі науки). — Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпро, 2026.

Дисертаційна робота присвячена синтезу гетероциклічних похідних фероцену та амінопохідних тетрагідрофурану.

Гетероциклічні похідні фероцену виявляють різноманітну біологічну активність, а також можуть бути використані у якості сенсорів для виявлення катіонів важких металів.

Незважаючи на достатньо велику кількість синтезованих похідних, такий відносно простий тип сполук, як фероценілзаміщені 1,4,5,6-тетрагідропіридазини, є невідомим в літературних джерелах. В даній роботі розроблено та оптимізовано метод синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів. У якості вихідних речовин використано доступний γ -хлорбутаноїлфероцен та алкіл/арилпохідні гідразину.

Для синтезу арилзаміщених 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів оптимальними умовами виявилось проведення реакції у метанолі. Виявлено, що винятком є взаємодія γ -хлорбутаноїлфероцену з 2,4-динітрофенілгідразином. Напрямок реакції залежав від застосування кислотного каталізатору (PTSA) або основи (триетиламін), що дозволило синтезувати, відповідно, як очікуваний 1,4,5,6-тетрагідропіридазин, так і суміш ациклічних продуктів N-алкілювання 2,4-динітрофенілгідразину.

У той же час, для синтезу алкілпохідних необхідне нагрівання реагентів у бензолі з насадкою Діна-Старка в присутності 10 моль% $n\text{Bu}_4\text{NBr}$. В більшості

випадків у реакцію вступали алкілгідрозини як з електродонорними, так і з електронакцепторними замісниками.

В обох випадках в якості основи використано доступний натрій ацетат, виходи продуктів складалі 33-71%.

Оскільки незаміщений по атому нітрогену 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин представляє велику цінність як вихідний синтон для подальшої трансформації, а за наведеними вище способами він не синтезується, то спеціально для синтезу такого продукту було розроблено іншу методику з використанням надлишку водного гідрозингідрату в середовищі ізопропанолу, завдяки якій вдалося синтезувати цільовий продукт з виходом 60%.

Одержані продукти були охарактеризовані за допомогою ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії.

Частина з одержаних продуктів була протестована на наявність протипухлинної активності.

В межах дисертаційної роботи було досліджено можливості застосування фероценкарбоксальдегіду у синтезі гетероциклічних сполук. На відміну від інших арилальдегідів, фероценальдегід значно менш застосований у синтезі N, O, S-вмісних гетероциклів

Особливу увагу приділено мультикомпонентним реакціям, зокрема, реакції Біджинеллі та конденсаціям за участі малонодинітрилу.

Реакція Біджинеллі проведена за участі фероценальдегіду, шестичленного кетосульфону та сечовини, тіосечовини та нітрогуанідину. Синтези проводилися в оцтовій кислоті при нагріванні, продукти виділені простим фільтруванням з подальшою промивкою етанолом з виходами 37-69%.

Крім цього, синтезовано фероценілзаміщені похідні піримідину та піридину, виходячи з фероценкарбоксальдегіду, малонодинітрилу та, відповідно, з нітрогуанідину та тетралону в етанолі при каталізі NaOH.

Встановлено, що в ряді випадків фероценкарбоксальдегід реагує подібно до інших ароматичних альдегідів. Виявлено, що у реакціях з основними каталізаторами побічним процесом є реакція Канніццаро. Показано межі

застосування фероценкарбокальдегіду у мультикомпонентних реакціях за відомих умов проведення синтезів.

Крім того, продемонстровано можливість фотохімічного синтезу 2-фероценілбензімідазолу з використанням Метиленового синього в якості фотокаталізатора.

Іншим важливим перетворенням в межах даної роботи є Pd-каталізоване фотохімічне амінування тетрагідрофурану з утворенням аміналей ТГФ. Даний клас сполук представляє інтерес у якості біологічноактивних речовин.

Розроблено спосіб Pd-каталізованого фотохімічного амінування ТГФ, що передбачає реакцію незаміщеного ТГФ з аміном в присутності $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhBr та основи при опроміненні синім світлом з піковою довжиною хвилі 465 нм.

Проведено оптимізацію умов синтезу. Показано, що найвищі виходи (до 71%) досягаються у випадку вторинних циклічних амінів.

Було проведено ряд експериментів, направлених на з'ясування механізму реакції.

Для підтвердження того, що фотоамінування є радикальним процесом, було проведено дослід з додаванням двох еквівалентів стабільного радикалу ТЕМПО. При цьому спостерігалось утворення продукту приєднання радикалу ТГФ до ТЕМПО за даними GCMS.

Крім цього, було проведено експеримент для встановлення константи кінетичного ізотопного ефекту. Виходячи зі співвідношення виходів продуктів, встановлено, що константа кінетичного ізотопного ефекту складає 5.25. Наявність кінетичного ізотопного ефекту показує, що швидкістьлімітуючою стадією є розрив C-H зв'язку у молекулі ТГФ.

Також, було проведено дослідження кінетики люмінесценції шляхом побудови графіка Штерна-Фольмера. Отримана лінійна залежність підтверджує, що саме PhBr є реагентом, що викликає гасіння емісії.

На основі одержаних експериментальних даних запропоновано механізм реакції.

Також, проведено дослідження толерантності функціональних груп для реакції фотоамінування і показано обмеження методу.

Крім цього, здійснено спроби фотохімічного амінування ТГФ амінами фероценового ряду.

Наукова новизна одержаних результатів. Новизна дисертаційної роботи полягає у синтезі нових гетероциклічних похідних фероцену. Розроблено та оптимізовано ефективний метод одержання фероцензаміщених 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів, виходячи з доступного хлоркетону фероценового ряду та похідних гідразину. Показано, що оптимальні умови відрізняються для алкіл- та арилгідразинів. Також, встановлено, що напрямок реакції у випадку 2,4-динітрофенілгідразину залежить від кислотності реакційного середовища. Досліджено застосування фероценкарбальдегіду у синтезі гетероциклічних сполук, особливості протікання реакцій, у тому числі багатокомпонентних. Запропоновано новий метод Pd-каталізованого фотохімічного амінування тетрагідрофурану.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено простий та ефективний метод синтезу раніше не описаних гетероциклічних похідних фероцену, проведено оцінку їх біологічного потенціалу. Показано можливості та обмеження застосування фероценкарбоксальдегіду у синтезі гетероциклічних сполук. Розроблено метод синтезу амінопохідних тетрагідрофурану шляхом Pd-каталізованого фотохімічного амінування.

Ключові слова:

ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ, ГЕТЕРОЦИКЛИ, КОНДЕНСАЦІЯ, МЕТАЛООРГАНІКА, МУЛЬТИКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ, РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ, СИНТЕЗ, ТІОСЕЧОВИНА, ФЕРОЦЕН, ФЕРОЦЕНКАРБОКСАЛЬДЕГІД, ФОТОХІМІЯ, ЦИТОТОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ

SUMMARY

Tymoshenko K.I. Photocatalytic and multicomponent methods for the synthesis of functionalized ferrocene derivatives and amino-substituted THF derivatives. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Thesis for a degree of Doctor of Philosophy in specialty 102 – Chemistry (10 – Natural Sciences). — Oles Honchar Dnipro National University of MES of Ukraine, Dnipro, 2026.

The dissertation work is devoted to the synthesis of heterocyclic derivatives of ferrocene and amino derivatives of tetrahydrofuran.

Heterocyclic derivatives of ferrocene exhibit diverse biological activity and can also be used as sensors for the detection of heavy metal cations.

Despite the rather large number of synthesized derivatives, such a relatively simple type as ferrocenyl-substituted 1,4,5,6-tetrahydropyridazines is unknown in the literature. In this work, a method for the synthesis of 3-ferrocenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazines has been developed and optimized. Available γ -chlorobutanoylferrocene and alkyl/aryl derivatives of hydrazine were used as starting materials.

For the synthesis of aryl-substituted 3-ferrocenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazines, the optimal conditions were found to be the reaction in methanol. It was found that the interaction of γ -chlorobutanoylferrocene with 2,4-dinitrophenylhydrazine is a special case. The direction of the reaction depended on the use of an acid catalyst (PTSA) or a base (triethylamine), which allowed the synthesis, respectively, of both the expected 1,4,5,6-tetrahydropyridazine and a mixture of acyclic products of N-alkylation of 2,4-dinitrophenylhydrazine.

At the same time, for the synthesis of alkyl derivatives, it is necessary to heat the reagents in benzene with a Dean-Stark trap in the presence of 10 mol% $n\text{Bu}_4\text{NBr}$.

In most cases, alkylhydrazines with both electron-donating and electron-withdrawing substituents reacted.

In both cases, available sodium acetate was used as the base, and the product yields were 33-71%.

Since 3-ferrocenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazine, unsubstituted at the nitrogen atom, is of great value as a starting synthon for further transformation, and it is not synthesized by the above methods, another method was developed specifically for the synthesis of such a product using an excess of aqueous hydrazine hydrate in an isopropanol medium, thanks to which it was possible to synthesize the target product with a yield of 60%.

The obtained products were characterized using ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy.

Some of the obtained products were tested for antitumor activity.

Within the framework of the dissertation work, the possibilities of using ferrocenecarboxaldehyde in the synthesis of heterocyclic compounds were investigated. Unlike other arylaldehydes, ferrocenylaldehyde is much less used in the synthesis of N, O, S-containing heterocycles

Special attention is paid to multicomponent reactions, in particular, the Biginelli reaction and condensations involving malonodinitrile.

The Biginelli reaction was carried out with the participation of ferrocenylaldehyde, a six-membered ketosulfone and urea, thiourea and nitroguanidine. The syntheses were carried out in acetic acid under heating, the products were isolated by simple filtration with subsequent washing with ethanol with yields of 37-69%.

In addition, ferrocenyl-substituted derivatives of pyrimidine and pyridine were synthesized, starting from ferrocenecarboxaldehyde, malonodinitrile and, respectively, from nitroguanidine and tetralone in ethanol under NaOH catalysis.

It was found that in some cases ferrocenecarboxaldehyde reacts similarly to other aromatic aldehydes. It was found that in reactions with basic catalysts the Cannizzaro reaction is a side process. The limits of the application of ferrocenecarboxaldehyde in multicomponent reactions under known synthesis conditions are shown.

In addition, the possibility of photochemical synthesis of 2-ferrocenylbenzimidazole using Methylene Blue as a photocatalyst is demonstrated.

Another important transformation within the scope of this work is the Pd-catalyzed photochemical amination of tetrahydrofuran with the formation of THF amins. This class of compounds is of interest as biologically active substances.

A method for Pd-catalyzed photochemical amination of THF was developed, which involves the reaction of unsubstituted THF with an amine in the presence of $\text{Pd(PPh}_3)_4$, PhBr and a base under irradiation with blue light with a peak wavelength of 465 nm.

The synthesis conditions were optimized. It was shown that the highest yields (up to 71%) are achieved in the case of secondary cyclic amines.

A number of experiments were conducted on the reaction mechanism.

To confirm that photoamination is a radical process, an experiment was conducted with the addition of two equivalents of the stable TEMPO radical. In this case, the formation of the addition product of the THF radical to TEMPO was observed according to GCMS data.

In addition, an experiment was conducted to determine the kinetic isotope effect constant. Based on the ratio of product yields, it was found that the kinetic isotope effect constant is 5.25. The presence of the kinetic isotope effect shows that the rate-limiting step is the cleavage of the C-H bond in the THF molecule.

Also, the kinetics of luminescence was studied by constructing a Stern-Volmer plot. The obtained linear dependence confirms that PhBr is the reagent that causes emission quenching.

Based on the experimental data obtained, a reaction mechanism was proposed.

Also, the tolerance of functional groups for the photoamination reaction was studied and the limitations of the method were shown.

In addition, attempts were made to photochemically aminate THF with amines of the ferrocene series.

The scientific novelty of the results obtained. The novelty of the dissertation work lies in the synthesis of new heterocyclic ferrocene derivatives. An effective

method for obtaining ferrocene-substituted 1,4,5,6-tetrahydropyridazines was developed and optimized, based on the available chloroketone of the ferrocene series and hydrazine derivatives. It was shown that the optimal conditions differ for alkyl and aryl hydrazines. It was also established that the direction of the reaction in the case of 2,4-dinitrophenylhydrazine depends on the acidity of the reaction medium. The use of ferrocenecarbaldehyde in the synthesis of heterocyclic compounds, the features of the reaction, including multicomponent ones, were studied. A new method for Pd-catalyzed photochemical amination of tetrahydrofuran was proposed.

The practical significance of the results obtained. A simple and effective method for the synthesis of previously undescribed heterocyclic ferrocene derivatives has been developed, and their biological potential has been assessed. The possibilities and limitations of the use of ferrocenecarboxaldehyde in the synthesis of heterocyclic compounds have been shown. A method for the synthesis of amino derivatives of tetrahydrofuran by Pd-catalyzed photochemical amination has been developed.

Keywords:

HETEROCYCLIZATION, HETEROCYCLES, CONDENSATION, ORGANOMETALLICS, MULTICOMPONENT REACTIONS, X-RAY DIFFRACTION STUDIES, SYNTHESIS, THIOUREA, FERROCENE, FERROCENECARBOXALDEHYDE, PHOTOCHEMISTRY, CYTOTOXIC ACTIVITY

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

*Статті за темою дисертації у виданнях, які включені до наукометричних баз
Scopus та Web of Science:*

1. Tymoshenko K. I.; Palchykov V. A. Fused chiral azaheterocycles based on monosubstituted ferrocenes. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2024**, 60(5/6), 212–215. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-024-03322-2> (**Web of Science, Scopus – 4-й кuartиль**). (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, написання статті).
2. Tymoshenko K. I.; Shishkina S. V.; Palchykov V. A. Ferrocene-containing tetrahydropyridazines via domino chemistry. *Journal of Molecular Structure*, **2025**, 1337, 142145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142145> (**Web of Science, Scopus – 2-й кuartиль**). (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті).
3. Tymoshenko K. I.; Palchykov V. A. Harnessing ferrocenecarboxaldehyde in multicomponent reactions for the synthesis of bioactive heterocyclic ferrocenes. *Journal of Chemistry and Technologies*, **2025**, 33(3), 570–578. DOI: <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v33i3.336225> (**Web of Science, Scopus – 4-й кuartиль**). (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті).

Патент на корисну модель за темою дисертації:

1. Тимошенко К.І., Пальчиков В.О. Спосіб синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів (пат. UA157879U Україна: C07D 247/00. № у 2024 01005; заявл. 27.02.2024; опубл. 11.12.2024, Бюл. № 50. 5 с.)

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Синтез гетероциклічних сполук на основі фєроценальдегіду / К.І. Тимошенко, В.О. Пальчиков XXVII Міжнародна молодіжна науково-практична конференція «Людина і космос» (Дніпро, 16-18 квітня 2025 р.), с. 350. URL: https://spacehuman.org.ua/uploads/source/conference_27/sbornik2025.pdf
2. Синтез фєроценовмісних тетрагідропіридазинів / К.І. Тимошенко, В.О. Пальчиков XXIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро, 19-22 травня 2025 р.), с. 58. URL: https://www.dnu.dp.ua/docs/ndc/2025/materiali_konferentciy/14.pdf
3. Pd-catalyzed direct visible light-induced amination of tetrahydrofuran using bromobenzene as sacrificial HAT reagent / К.І. Tymoshenko, Ishida N., V.A. Palchykov Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. М 341 (Ужгород, 16-20 вересня 2024 р.) – Ужгород: Ужгородський національний університет, 2024. – Д-50. URL: https://drive.google.com/file/d/1kMXxNvgRmm7_b4vLvhipip-PH87SqAVEZ/view
4. Reaction of chlorobutanoylferrocene with 2,4-dinitrophenylhydrazine / К.І. Tymoshenko, V.A. Palchykov VII International (XVII Ukrainian) scientific conference for students and young scientists, March 19–21, 2024, Vinnytsia. – 2024. – P. 97. URL: https://drive.google.com/file/d/1iW5iddTMOOr0yM42_5cnbdccrrq6uSrwu/view
5. Synthesis of a ferrocene-based 1,4,5,6-tetrahydropyridazines / К.І. Tymoshenko, V.A. Palchykov VI International (XVI Ukrainian) scientific conference for students and young scientists, March 21–23, 2023, Vinnytsia. – 2023. – P. 63. URL: https://drive.google.com/file/d/1ZwPJJDEGnzb_BwrboCHfgM9CgoCnr450/view
6. Ferrocenyl compounds in the photochemical reactions / К.І. Tymoshenko, O.V. Hurko, V.A. Palchykov Modern scientific and technical research in the context of linguistic space (in English). – Dnipro, Ukraine. – 2023. – P. 65-68. URL: <https://www.dnu.dp.ua/docs/ndc/2023/materiali%20konf/Сучасні%20науково-технічні%20дослідження.pdf>

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
SUMMARY	6
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	10
ЗМІСТ	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	14
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1	21
ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ ФЕРОЦЕНУ У СИНТЕЗІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	21
1.1 Похідні фероцену у синтетичній та медичній хімії	21
1.2 Похідні фероцену з гетероциклічним замісником	24
1.3 Похідні фероцену, конденсовані з гетероциклічним фрагментом	42
1.4 Висновок з літературного огляду	46
РОЗДІЛ 2	47
РОЗРОБКА ДОМІНО-РЕАКЦІЇ СИНТЕЗУ ФЕРОЦЕНЗАМІЩЕНИХ 1,4,5,6- ТЕТРАГІДРОПІРИДАЗИНІВ ТА ОЦІНКА ЇХ БІОЛОГІЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ	47
2.1 Синтез 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів з 4-хлорбутаноїл-фероцену та монозаміщених гідразинів	47
2.3 Оцінка біологічного потенціалу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів	55
РОЗДІЛ 3	57
ВИКОРИСТАННЯ ФЕРОЦЕНКАРБОКСАЛЬДЕГІДУ В БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЯХ ДЛЯ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ФЕРОЦЕНІВ	57
3.1 Синтез гетероциклічних сполук на основі фероценкарбоксальдегіду	57
РОЗДІЛ 4	70
ФОТОХІМІЧНЕ АМІНУВАННЯ ТГФ ФЕРОЦЕНВМІСНИМИ ТА ІНШИМИ АМІНАМИ	70
РОЗДІЛ 5	78
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	78
ВИСНОВКИ	94
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	95

ДОДАТОК А	111
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

AcOH – оцтова кислота

APCI-TOF – атмосферна хімічна іонізація з часопролітною мас-спектрометрією

ESI-TOF – електроспрей йонізація з часопролітною мас-спектрометрією

Ar – арил (замісник) або аргон (газ, в контексті інертного середовища)

ДІАД – диізопропіл азодикарбоксилат

ДМСО або DMSO – Диметилсульфоксид

ДМФ – N,N-диметилформамід

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ДХМ – дихлорметан

δ – хімічний зсув (в м.ч.)

CDCl₃ – дейтерований хлороформ

DIPEA - диізопропілетиламін

EtOAc – етилацетат

GCMS – газова хроматографія-мас-спектрометрія

HAT – Hydrogen atom transfer (перенесення атому гідрогену)

IC₅₀ – напівмаксимальна інгібуюча концентрація

Гц – Герц

ДБУ – 1,8-дизабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

НВЧ – надвисокочастотне опромінення

к.т. – кімнатна температура

LED – light emitting diode

м.ч. – мільйонна частка

Me – метил

MeOH – метанол

MeCN – ацетонітрил

МТТ-реагент – 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій бромід

NEt₃ – триетиламін

NADH – нікотинамідаденіндинуклеотид, відновлена форма

Ph – феніл

PTSA – пара-толуолсульфо кислота

R – радикал

R_f – фактор утримання

T_{пл.} – температура плавлення

ТБАФ – *n*-тетрабутиламоній фторид

ТЕМПО – (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксил

ТГФ – тетрагідрофуран

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

COSY – кореляційна ЯМР-спектроскопія

HMBC – кореляція гетероядерних множинних зв'язків

MCF-7 — клітинна лінія аденокарциноми молочної залози людини (Michigan Cancer Foundation-7)

MDA-MB-231 — клітинна лінія аденокарциноми молочної залози людини (M. D. Anderson – Mammary Breast-231)

HT-29 — клітинна лінія аденокарциноми товстої кишки людини (Human Tumor-29)

DLD-1 — клітинна лінія аденокарциноми товстої кишки людини (Dukes' type D, Leeds-1)

Jurkat — клітинна лінія Т-клітинного лейкозу людини (Jurkat T lymphocyte leukemia cell line)

RPMI-8866 — клітинна лінія В-лімфоцитів людини (лімфобластоїдна клітинна лінія, Roswell Park Memorial Institute)

ВСТУП

Актуальність обраної теми. Фероцен та особливо його похідні знайшли широке використання в науці та техніці. У синтетичній хімії фероцени переважно відіграють роль лігандів та окисно-відновних реагентів. Не меншою є роль похідних фероцену у медичній хімії та матеріалознавстві.

Незважаючи на велику кількість синтезованих гетероциклічних похідних фероцену, такий відносно простий тип похідних, як фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазини, залишається неописаним в літературі. Також, такий доступний білдинг-блок для синтезу гетероциклів, як фероценкарбоксальдегід, досить рідко застосовується, порівняно з іншими типовими ароматичними альдегідами. Цим зумовлена актуальність досліджень у відповідних напрямках.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Тема дисертації відповідає науковому напрямку кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії, на якій виконувалася ця робота. Дослідження частково виконано в рамках держбюджетних тем Міністерства освіти і науки України «Синтез N,O,S-вмісних гетероциклів та дослідження їх взаємодії з нуклеїновими кислотами» (державний реєстраційний номер: 0122U001220, 2022-2024 рр.) та «Нові азагетероцикли: молекулярний дизайн, синтез, перспективи застосування для фармакокорекції посттравматичних стресових розладів і метаболічного синдрому» (державний реєстраційний номер: 0125U001851, 2025-2027 рр.). Дослідження частково фінансувалося Міністерством закордонних справ Чеської Республіки в рамках проєкту 24-PKVV-UM-011 (2024 р.) «Посилення стандартів викладання, досліджень та міжнародного співробітництва в Дніпровському національному університеті імені Олеся Гончара (ДНУ)», що реалізовувався Карловим університетом та ДНУ.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є синтез нових гетероциклічних систем на основі γ -хлорбутаноїлфероцену, фероценальдегіду та ТГФ.

Завдання:

1. Розробити та оптимізувати метод синтезу фероцензаміщених 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів з γ -хлорбутаноїлфероцену та похідних гідразину.
2. Підтвердити будову одержаних сполук, оцінити їх біологічний потенціал.
3. Дослідити можливості застосування фероценкарбальдегіду у синтезі гетероциклічних сполук.
4. Розробити та оптимізувати метод Pd-каталізованого фотохімічного амінування тетрагідрофурану.

Об'єкт дослідження: фероценвмісні гетероциклічні сполуки, аміни з тетрагідрофурановим замісником.

Предмет дослідження: реакції γ -хлорбутаноїлфероцену та фероценальдегіду, що ведуть до утворення гетероциклічних систем, реакції фотохімічного амінування тетрагідрофурану.

Методи дослідження: органічний синтез, тонкошарова та колонкова хроматографія, спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , гомо- та гетерокореляційна спектроскопія (COSY, HMBC), HRMS, хроматомас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Новизна дисертаційної роботи полягає у синтезі нових гетероциклічних похідних фероцену. Розроблено та оптимізовано ефективний метод одержання фероцензаміщених 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів, виходячи з доступного хлоркетону фероценового ряду та похідних гідразину. Показано, що оптимальні умови відрізняються для алкіл- та арилгідразинів. Також, встановлено, що напрямок реакції у випадку 2,4-динітрофенілгідразину залежить від кислотності реакційного середовища. Досліджено застосування фероценкарбальдегіду у синтезі гетероциклічних сполук, особливості протікання реакцій, у тому числі багатокомпонентних. Запропоновано новий метод Pd-каталізованого фотохімічного амінування тетрагідрофурану.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено простий та ефективний метод синтезу раніше не описаних гетероциклічних похідних фероцену, проведено оцінку їх біологічного потенціалу. Показано можливості та

обмеження застосування фероценкарбоксальдегіду у синтезі гетероциклічних сполук. Розроблено метод синтезу амінопохідних тетрагідрофурану шляхом Pd-каталізованого фотохімічного амінування.

Особистий внесок здобувача. Основну частину експериментальної роботи, інтерпретація спектральних даних, встановлення структури отриманих у межах роботи сполук проведені здобувачем особисто. Формулювання мети та завдань дисертаційного дослідження, узагальнення та оформлення результатів, написання та публікація статей виконано спільно з науковим керівником.

Рентгеноструктурний аналіз виконано *к.х.н. Шишкіною С. В.* на базі Інституту органічної хімії НАН України. Вимірювання ЯМР та HRMS спектрів здійснювалося в компанії *Enamine Ltd.* Дослідження біологічної активності сполук виконано *д.фарм.н., проф. Лесиком Р. Б.* на базі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Автор висловлює особливу подяку науковому керівнику *д.х.н., проф. Пальчикову В.О.* Частину експериментальної роботи дисертант виконав у співпраці з випускницею кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії *Галаган Ю.С.*

Апробація результатів дисертації.

Результати роботи були представлені й обговорені на 6 українських та міжнародних конференціях.

1. XXVII Міжнародна молодіжна науково-практична конференція «Людина і космос» (Дніпро, 16-18 квітня 2025 р.).
2. XXIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро, 19-22 травня 2025 р.).
3. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (Ужгород, 16-20 вересня 2024 р.).
4. VII International (XVII Ukrainian) scientific conference for students and young scientists, March 19–21, 2024, Vinnytsia.
5. VI International (XVI Ukrainian) scientific conference for students and young scientists, March 21–23, 2023, Vinnytsia.

6. Modern scientific and technical research in the context of linguistic space (in English), May 11, 2023, Dnipro.

Публікації.

Результати дисертаційної роботи достатньо повно опубліковано у 10 наукових працях (з них 3 статті у наукових журналах Scopus і Web of Science, категорії А, 6 тезах доповідей та матеріалах конференцій і 1 патент на корисну модель).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з вступу, літературного огляду (розділ 1), трьох розділів обговорення результатів досліджень (розділ 2 – 4), експериментальної частини (розділ 5), основних висновків, списку використаної літератури і додатків. Роботу представлено на 161 сторінках машинописного тексту (з яких додатки займають 51 сторінку). Основний текст містить 85 схем, 18 рисунків та 5 таблиць, список літератури включає 133 джерела (15 стор.).

У першому розділі розглянуто місце похідних фероцену у синтетичній та медичній хімії. Представлено підходи до синтезу гетероциклічних похідних фероцену з гетероциклічними замісниками, приєднаними через одинарний зв'язок, а також структур із конденсованими фероцен-гетероциклічними системами.

У другому розділі зосереджено увагу на розробці та оптимізації методу синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів, виходячи з γ -хлорбутаноїлфероцену та похідних гідразину. Описані ключові спектральні особливості синтезованих сполук та оцінка їх біологічного потенціалу.

Третій розділ присвячено дослідженню застосування фероценкарбоксальдегіду у синтезі гетероциклічних сполук. Показано особливості та обмеження відповідних реакцій.

У четвертому розділі описано метод Pd-каталізованого фотохімічного амінування тетрагідрофурану. Наведено обговорення експериментальних результатів стосовно механізму протікання реакції.

П'ятий розділ являє собою експериментальну частину та містить деталі методик синтезу сполук, проведення спектральних досліджень та оцінки біологічної активності сполук.

У розділі висновків підсумовано ключові результати дослідження, а в додатках наведено спектральні дані для нових сполук.

РОЗДІЛ 1

ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ ФЕРОЦЕНУ У СИНТЕЗІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

1.1 Похідні фероцену у синтетичній та медичній хімії

Фероцен був вперше випадково відкритий на початку 1950-х років двома дослідниками на ім'я Кілі та Паусон з Університету Дюкейна під час реакції C_5H_5BrMg з $FeCl_3$. Фероцен корисний у сучасній галузі металоорганічної хімії завдяки різноманітному застосуванню його похідних в каталізі, матеріалознавстві, медичній хімії та діагностиці¹⁻³.

Фероцен є хорошим фармакофором, який має фізико-хімічні властивості, сприятливі для живої матерії^{4,5}.

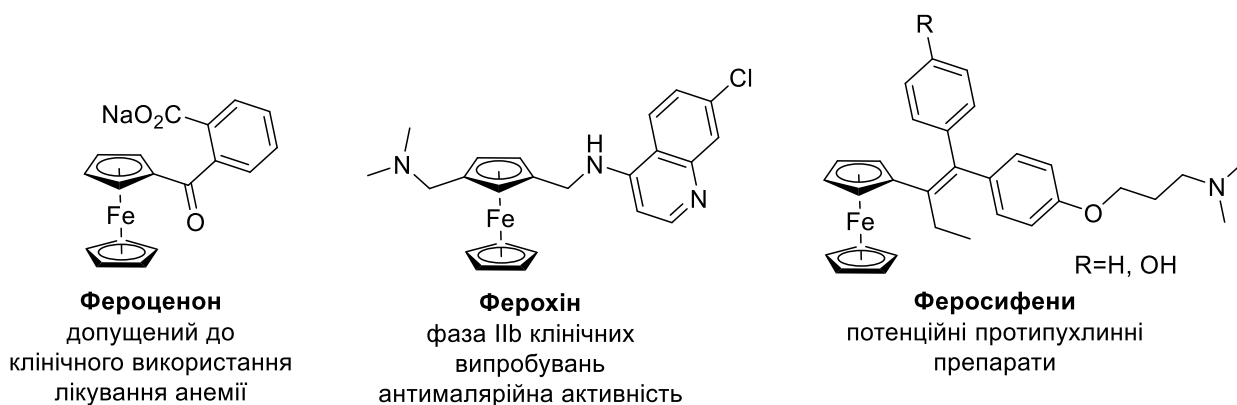
На даний час певними дослідниками створено гібридні сполуки, що містять фероцен з кількома біологічними активностями. Протималярійна, протиракова, протипухлинна, протигрибкова та антилейшманіозна дія є прикладами біологічної активності, яку виявляють похідні фероцену. Встановлено, що гібридні похідні, в яких фероценільний центр пов'язаний з іншими фрагментами за допомогою обраних лінкерів, мають покращений біологічний профіль, завдяки таким властивостям, як хороша стійкість до води та повітря, низька токсичність, незвична окисно-відновна активність, схожість в ароматичності та хімічній універсальності. Введення замісника в циклопентадієнове кільце фероцену сприяє його біологічній активності. Заміна арильного чи гетероарильного ядра на фероценове у біоактивній сполуці сприяє суттєвим змінам властивостей сполук, таких як розчинність, гідрофобність і ліпофільність⁶⁻¹⁰.

Повідомлялося, що похідні фероцену виявляють антипроліферативну активність проти ряду ракових клітин із низьким токсичним ефектом порівняно з відомими протипухлинними засобами. Вони також демонструють чітку окислювально-відновну поведінку, завдяки чому легко перетворюються на

одноелектронний продукт окиснення, іон феріценію, катіон-радикал видатної стабільності. Перенесення електронів і вільні радикальні реакції важливі в біологічних процесах. Одними з важливих біологічних реакцій аналогів фероцену є відновлення катіонів феріценію NADH і металопротеїнами; ферментативного окиснення фероцену перекисом водню; рекомбінація феріценієвої системи з атакою на вільні радикали, що призводить до заміщеного фероцену при елімінації протона¹⁰.

Катіон феріценію реагує з біологічно важливими супероксид-аніон-радикалами, що призводить до регенерації фероцену та діоксигену. Можливе окиснення фероценового комплексу до його відповідного феріценію, за допомогою якого фероценілкарбоксилати взаємодіють з агресивним гідроксильним радикалом, перетворюючи його на нешкідливий гідроксильний аніон. В етіології раку вільна радикальна хімія відіграє життєво важливу роль у різних фазах росту та контролю неоплазії¹⁰.

Супероксид і реакція поглинання вільних радикалів фероценом корисні для пригнічення росту раку. Крім того, дезактивуюча рекомбінація фероцену в його окисненому стані з вільнорадикальною формою рибонуклеотидредуктази, важливою ферментативною ланкою в синтезі ДНК, робить фероцен корисним каркасом для розробки ефективних препаратів. Вищезазначені фактори спонукали до досліджень щодо розробки похідних фероцену з підвищеною біологічною активністю. Кепф-Маєр та ін. повідомили про солі феріценію з високою біологічною активністю, що пояснюється їх хорошою розчинністю у воді. Нерозчинні у воді солі феріценію не виявляли жодної біологічної активності. Крім того, Нойз повідомив про протипухлинні препарати на основі фероцену, які були добре розчинними у воді та мали чудову протипухлинну дію. Нижче наведено деякі фероценовмісні препарати⁹⁻¹¹.



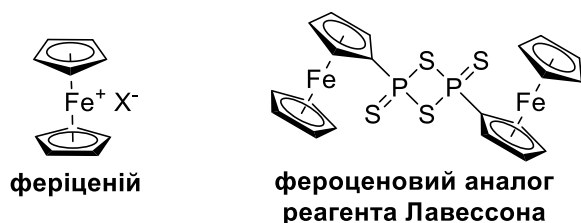
Надзвичайно широка реакційна здатність фероцену дозволила синтезувати дуже корисні та широко застосовані ліганди, особливо велику різноманітність фероценілфосфінів. Особливо широко в каталізі використовується ахіральний дифосфін 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (dppf); зокрема, його паладієвий комплекс $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{dppf})]$ використовується для паладій-каталізованих реакцій сполучення з промисловим застосуванням у фармацевтиці та агрохімії¹²⁻²⁷.

Фероценіл-заміщені монофосфіни є P-хіральними, коли два P-замісники різні, і такі фосфіни $\text{P}(\text{Fc})(\text{R})(\text{Ar})$ використовуються в асиметричному каталізі. Хіральні фероценільні ліганди численні та корисні в енантіоселективних синтезах²⁸⁻³⁰.



Коли два замісники у фероценовому кільці різні, похідне фероцену має площину хіральності³¹.

Також, похідні фероцену знайшли використання у якості реагентів в органічному синтезі. Прикладами можуть виступати відомі одноелектронні окисники – солі феріценію та фероценовий аналог реагента Лавессона, що застосовується для тіонування карбонільних сполук та синтезу P,S-вмісних гетероциклів³²⁻³⁴.



1.2 Похідні фероцену з гетероциклічним замісником

Шляхом взаємодії ненасиченого кетону **1** з фенілгідразином в етанолі одержані похідні фероцену з високозаміщеним 4,5-дигідропіразолільним фрагментом **2** та проведено скринінг їх фунгіцидної активності³⁵ (Схема 1.2.1).

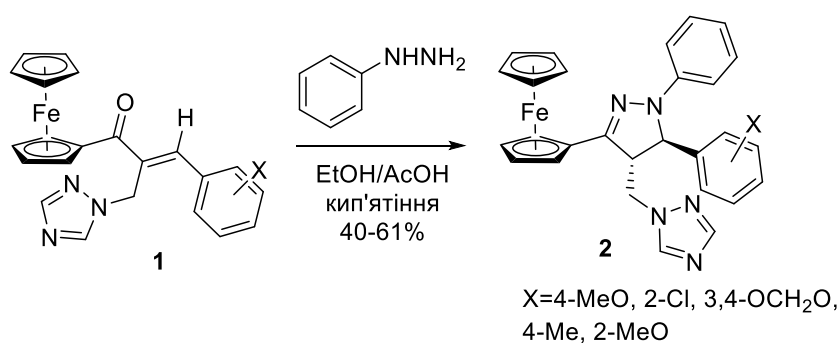


Схема 1.2.1. Синтез фероценіл-4,5-дигідропіразолінів **2**

Іншим прикладом синтезу фероценів з піразольним замісником є наступний двостадійний процес. Спочатку одержують фенілгідразон ацетилфероцену, який вводять в реакцію Вільсмайєра за кімнатної температури з утворенням формілпіразолу (**3**) (Схема 1.2.2)³⁶.

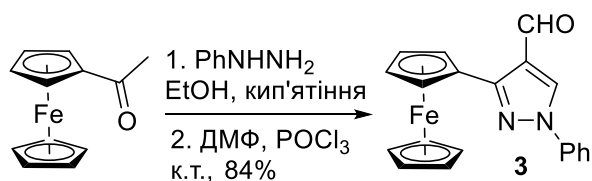


Схема 1.2.2. Синтез фероценілпіразолу **3**

Також, синтез фероценілпіразолінів можливий за *one-pot* процедурою з ацетилфероцену та ариальдегідів з подальшим додаванням заміщеного гідразину після утворення фероценілхалконів³⁷ (Схема 1.2.3). За такою методикою були синтезовані 1-(2-піридил)-3-фероценілпіразоліни **4a-с**. Іншими авторами здійснено

синтез глікозидних похідних фероценіліпіразолінів з використанням реагентів аналогічних класів, але за багатостадійною методикою³⁸.

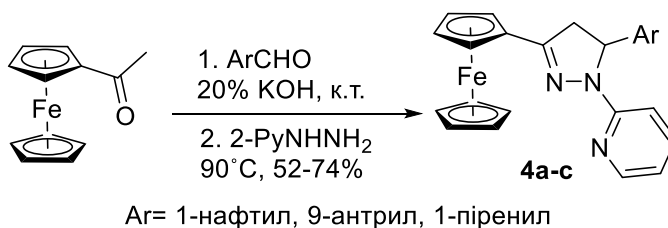


Схема 1.2.3. Синтез фероценіліпіразолінів **4a-c**.

Незаміщені за атомом нітрогену фероценіліпіразоли **5** були синтезовані за двостадійними методиками з ацетилфероцену, етилових естерів та гідразину³⁹ (Схема 1.2.4).

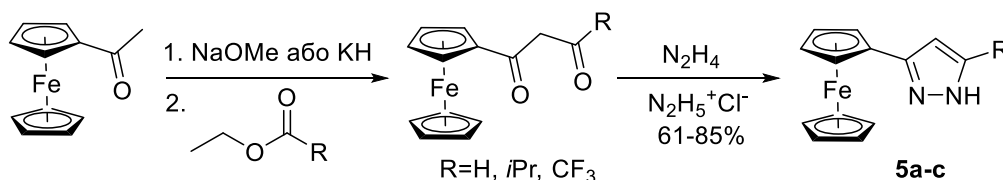


Схема 1.2.4. Спосіб отримання N-незаміщених фероценіліпіразолінів **5a-c**

У якості гідразинового компоненту може виступати також ацилгідазин, що показано на прикладі синтезу сполуки **6** з фероценоїлацетону та терефталойл гідразиду⁴⁰ (Схема 1.2.5).

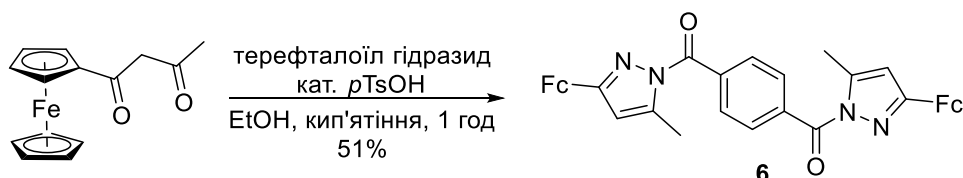


Схема 1.2.5. Синтез сполуки **6** з терефталойл гідразидом в якості гідразинового компонента

Також, було синтезовано фероценілзаміщені піразоло[1,5-а]піримідини **7** взаємодією фероценкарбальдегіду з арилметилкетонами та 3-амінопіразолом (Схема 1.2.6)⁴¹.

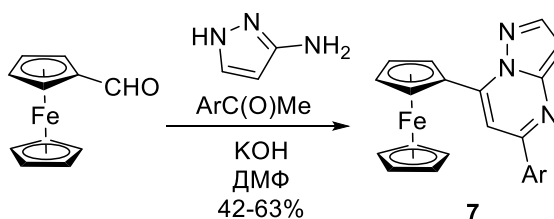


Схема 1.2.6. Одержання фероценілзаміщених піразоло[1,5-а]піримідинів **7**

Стандартним методом конденсації з етилацетоацетатом, за каталізу піперидином, синтезовано фероценіл-4Н-піран **8** з фероценіліден-малонодинітрилу. Тими ж авторами отримано фероценіл-2,4-дигідропіридин **9** за реакцією Ганча з фероценкарбальдегіду (Схема 1.2.7)⁴².

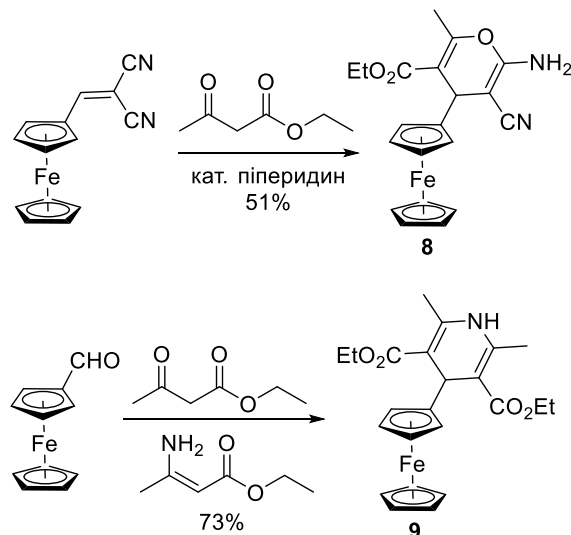


Схема 1.2.7. Способи синтезу фероценілзаміщених 4Н-пірану **8** та 2,4-дигідропіридину **9**

Із застосуванням внутрішньомолекулярної циклізації відповідного арилтіоетанону **10** можна отримати 3-фероценіл-6-метоксибензо[*b*]тіофен **11**. Проміжний арилтіоетанон синтезують алкілюванням 3-метоксибензентіолу хлорацетилфероценом. Останній одержують ацилюванням фероцену (Схема 1.2.8)⁴³.

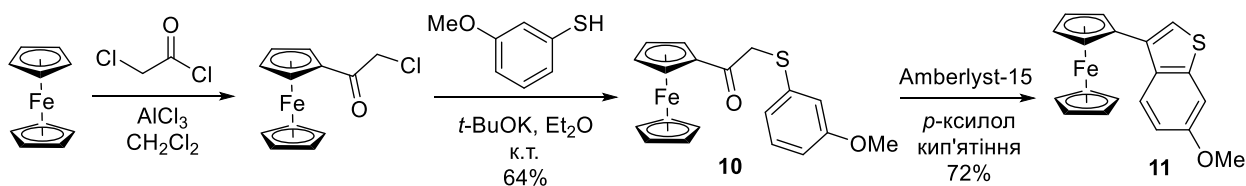
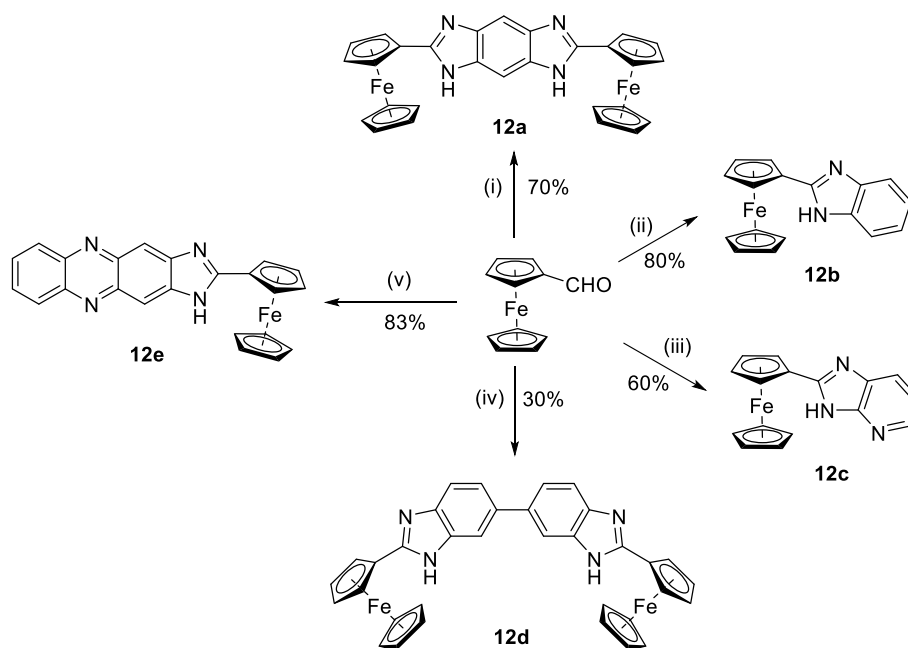


Схема 1.2.8. Трьохстадійний синтез 3-фероценіл-6-метоксибензо[*b*]тіофену **11** через проміжний арилтіоетанон **10**

Фероценкарбальдегід здатний вступати в характерну для арилальдегідів реакцію з ароматичними *o*-діамінами з утворенням похідних бензімідазолу. Прикладами таких перетворень є синтез імідазол-аннелюваних похідних фероцену **12a-e** – з нітробенzenом в якості розчинника та окисника (Схема 1.2.9)^{44, 45}.



(i) 1,2,4,5-бензентетрамін тетрагідрохлорид, нітробензен, Et_3N , 80°C 6 год; (ii) 1,2-діамінобензен, нітробензен, 60°C , 15 год; (iii) 2,3-діамінопіридин нітробензен, 60°C , 15 год; (iv) 3,3'-діамінобензидин, нітробензен, 80°C , 8 год; (v) 2,3-діамінофеназин, нітробензен, 60°C , 15 год.

Схема 1.2.9. Синтез імідазол-аннелюваних похідних фероцену **12a-e**

Іншими авторами здійснено синтез 2-фероценілімідазолу **13** з фероценкарбальдегіду, гліоксалю та аміаку в метанолі (Схема 1.2.10)⁴⁶.

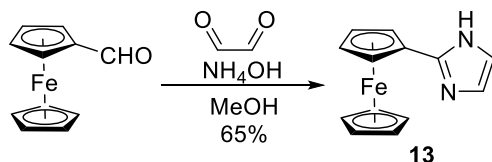


Схема 1.2.10. Синтез 2-фероценілімідазолу **13**

З використанням мультикомпонентних реакцій можливо синтезувати функціоналізовані фероценілзаміщені імідазопіридини **14a-f**, виходячи з фероценкарбальдегіду або ацетилфероцену. У першому випадку застовувалися 2-амінопіридин або 2-амінохінолін та ізонітрили при каталізі безводним LaCl_3 в етанолі⁴⁷, в другому – 2-амінопіридини та сульфонілгідрозини у ДМСО з стехіометричними кількостями йоду та трифенілфосфіну (Схема 1.2.11)⁴⁸.

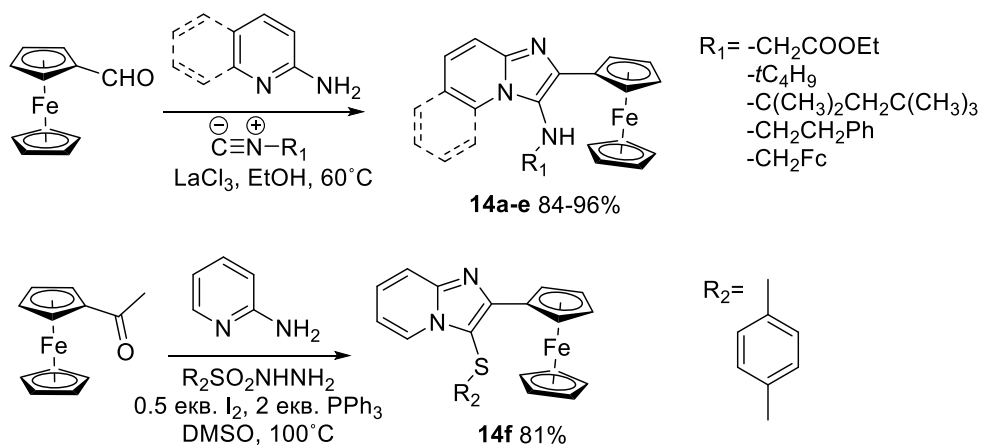


Схема 1.2.11. Способи одержання функціоналізованих фероценілзаміщених імідазопіридинів **14a-f**

Азидо- та етинилзаміщені похідні фероцену були введені в реакції типу «клік-хімії» з утворенням відповідних похідних триазолу **15a-e** (Схема 1.2.12).

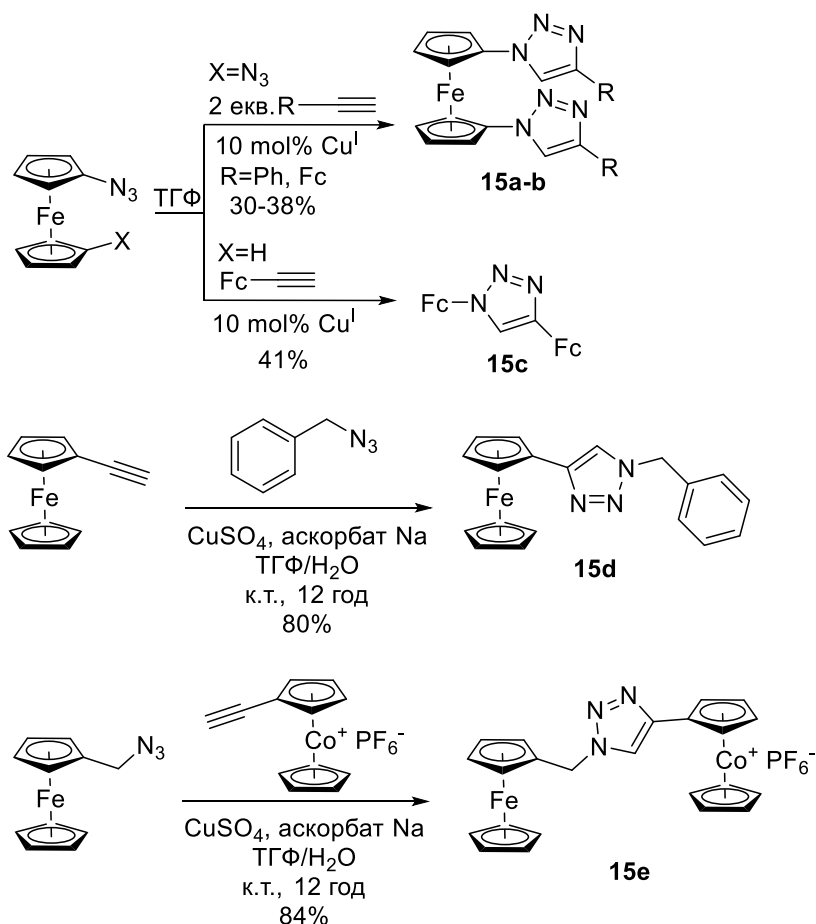


Схема 1.2.12. Синтез фероценвмісних триазолів **15a-e** з використанням «клік-хімії»

У випадку похідних **15a-c** реакції проводилися в середовищі тетрагідрофурану з купрум (I) у якості каталізатора, а синтез сполук **15d-e** – в системі ТГФ/Вода в присутності сульфату купруму (II) та аскорбату натрію. Синтез

сполуки **15e** є особливо цікавим прикладом, оскільки в ньому в реакцію введено сіль кобальтицинію та даний катіон зберігається в кінцевому продукті^{49, 50}.

Також, виходячи з етинілзаміщених фероценів були синтезовані фероценілзаміщені похідні циклопент[а]аценафтен-8-ону, тіофену та селенофену **16a-c** взаємодією з карбонілами металів у бензені (Схема 1.2.13)^{51, 52}.

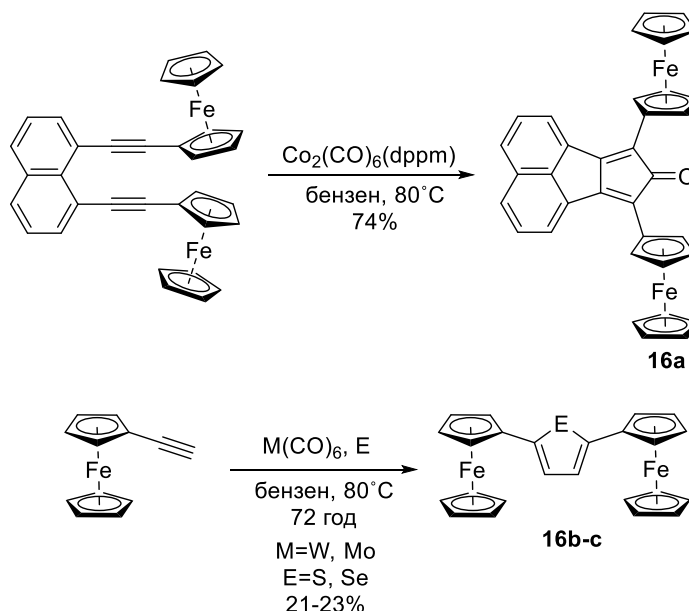


Схема 1.2.13. Синтез похідних **16a-c** з використанням карбонілів металів.

Ще одним прикладом синтезу халькогеновмісних фероценілзаміщених гетероциклів є одержання похідних бензотіофену та бензоселенофену **17c-d** (Схема 1.2.14). Дією тіоестеру *o*-фталевої кислоти **17a** на монолітйфероцен у тетрагідрофурані отримували дифероценілдикетон **17b**, з якого подальшою обробкою реагентом Лавессона або $(\text{Me}_2\text{Al})_2\text{Se}$ синтезували похідні **17c-d**⁵³.

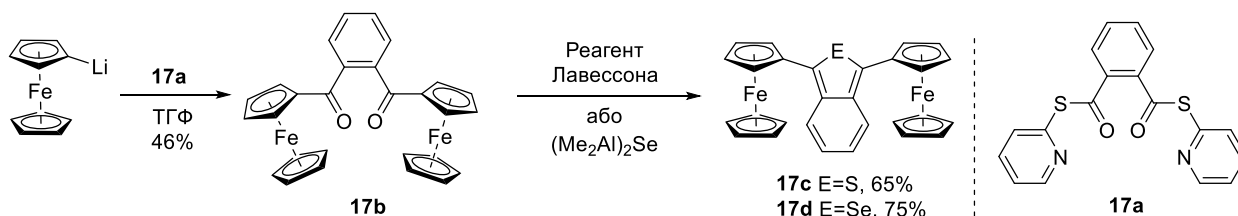


Схема 1.2.14. Шлях синтезу дифероценілзаміщених бензотіофену та бензоселенофену **17c-d**.

Використовуючи α -аміноацетилфероцен в якості вихідної речовини, були синтезовані фероценілзаміщені похідні тіазолу **18a-b** (Схема 1.2.15). Реагентами

були хлорангідрид фероценкарбонової кислоти та оксалілхлорид, проміжні продукти циклізовані дією реагента Лавессона^{54, 55}.

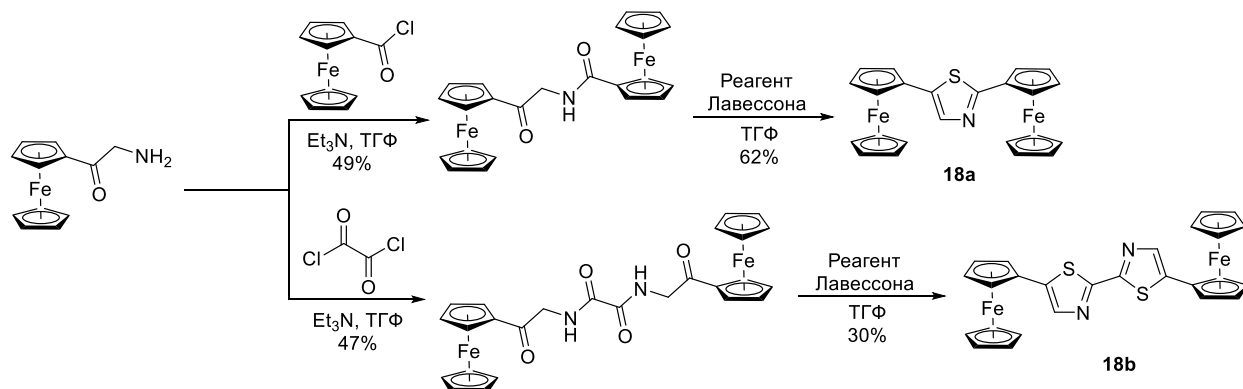


Схема 1.2.15. Синтез фероценілзаміщених тіазолів **18a-b** з α -аміноацетилфероцену

Виходячи з фероценілзаміщених азидокетонів, було отримано ряд відповідно заміщених азагетероциклів **20a-n** через проміжне утворення іміносполук **19a-e** (Схема 1.2.16, 1.2.17). Основною методикою було застосування аза-реакції Віттіга. Спочатку до азидокетонів додавали трифенілфосфін, а потім електрофільний реагент – ацилхлориди або ізоціанати⁵⁶.

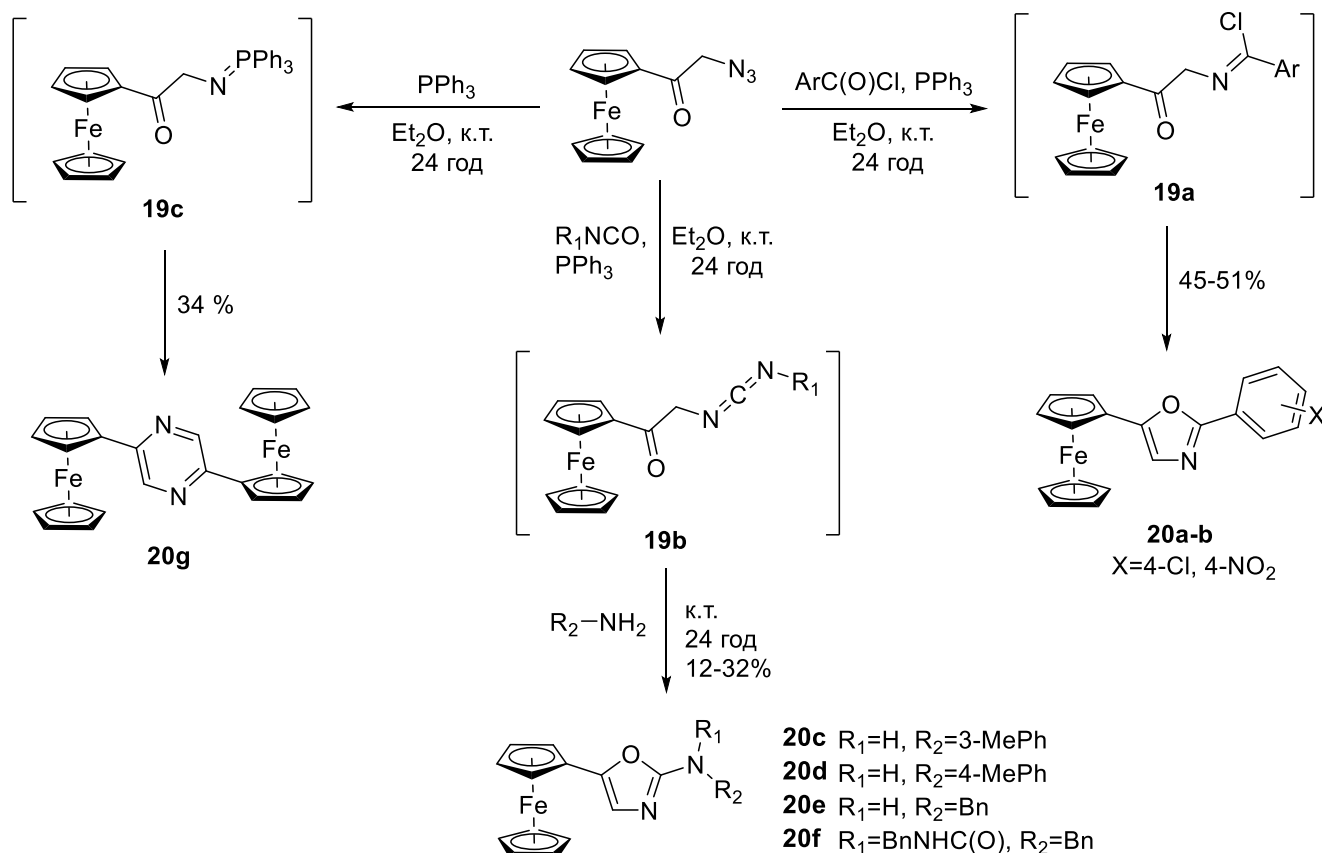


Схема 1.2.16. Синтез фероценілзаміщених піразинів та оксазолів **20a-g** з використанням аза-реакції Віттіга.

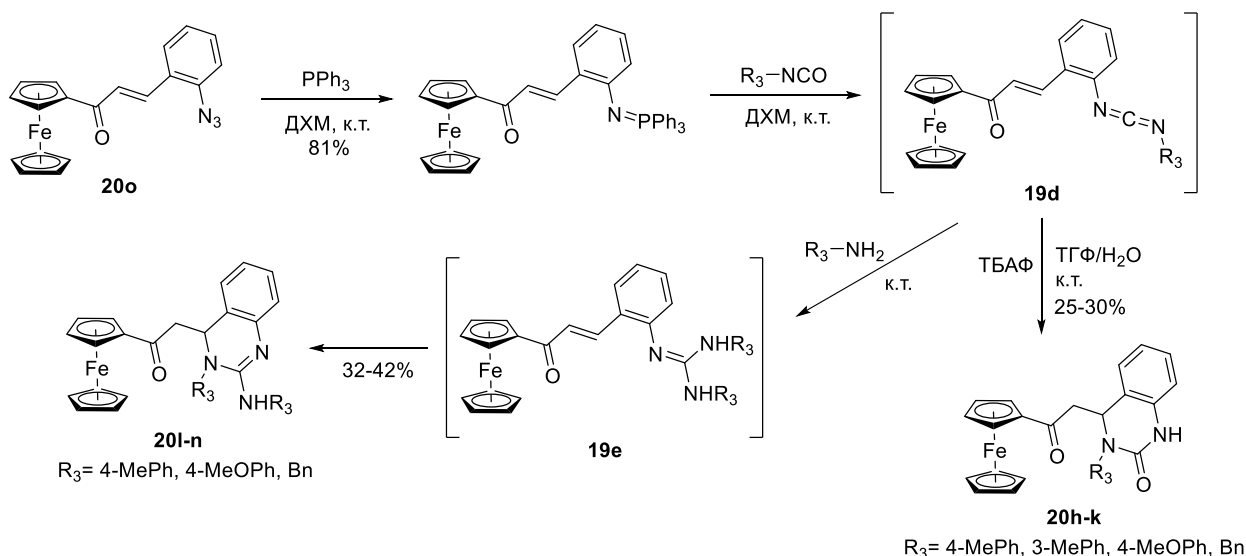


Схема 1.2.17. Синтез фероценілзаміщених гетероциклів **20h-n** з використанням аза-реакції Віттіга.

Ще одним прикладом застосування аза-реакції Віттіга є синтез криптанду **21**. Для цього спочатку отримують проміжний 3-(*o*-азидофеніл)[5]-фероценофан-1,5-діон шляхом реакції *o*-азидобензальдегіду з розчином 1,1'-діацетилфероцену, що містить надлишок основи. Проміжний продукт циклізують в **21** дією дифенілметилфосфіну в толуолі при кип'ятінні або *n*-трибутилфосфіну в дихлорметані за кімнатної температури (Схема 1.2.18)⁵⁷.

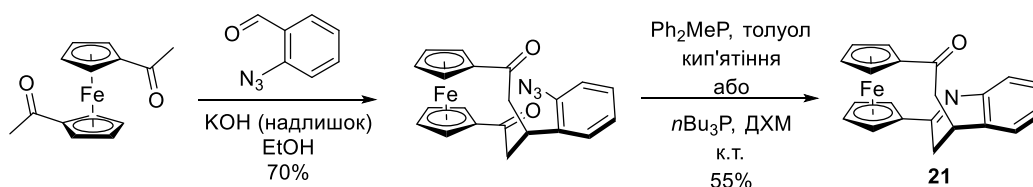


Схема 1.2.18. Двостадійний синтез криптанду **21**

Також, реакція азидопохідних фероцену з трифенілфосфіном була застосована у багатостадійному синтезі фероценілзаміщеного 2,5,8,9-тетрагідро-3H-імідазо[1,2-а][1,3]діазепін-3-ону **23** (Схема 1.2.19). Взаємодією фероценкарбальдегіду з етилазидацетатом в присутності основи за низьких температур отримували азидоестер **22a**, який вводили у реакцію з трифенілфосфіном. Отриманий проміжний продукт **22b** перетворювали у диалільне похідне **22c** дією аллілізоціанату та алліламіну, останнє захищали по

аміногрупі за допомогою Woc_2O . Захищений продукт **22d** циклізували в присутності рутенієвого каталізатора до **22e**. Після депротекції трифтороцтовою кислотою в ДХМ отримували кінцевий продукт **23**⁵⁸.

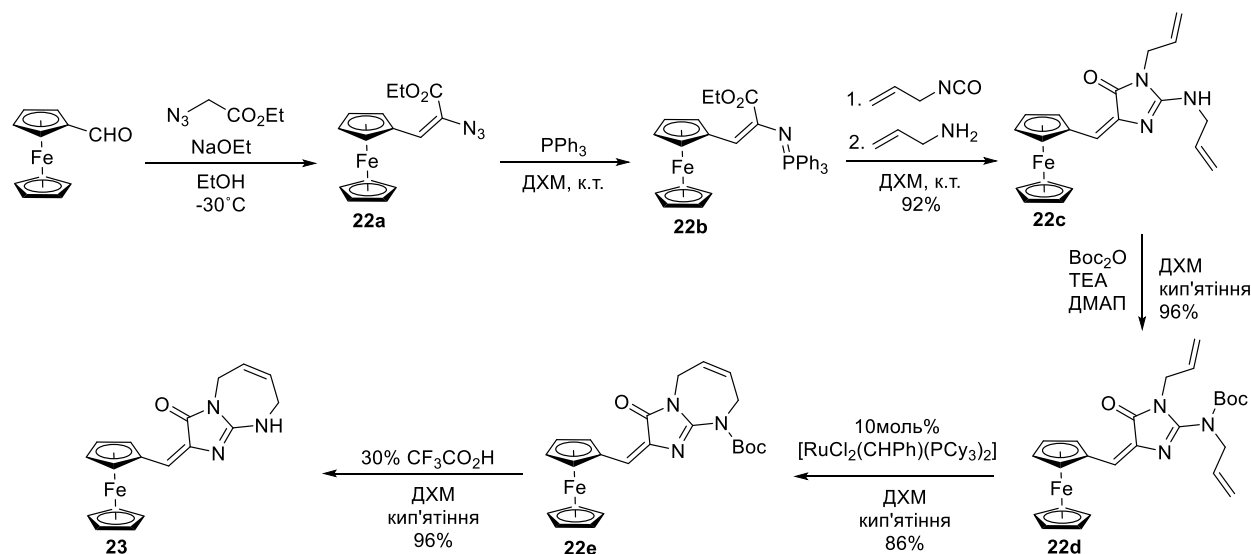


Схема 1.2.19. Шестистадійний синтез діазепін-3-ону **23**

Авторами з тієї ж групи було використано азиоестер **22a** у якості вихідної речовини в реакціях [2+2] циклоприєднання для синтезу азолів (Схема 1.2.20). Після взаємодії з трифенілфосфіном до одержаного проміжного продукту **22b** додавали електрофільний реагент – фенілізоціанат або ароїлхлорид. У результаті були отримані похідні фероценілметиліденімідазолону та оксазолону **24a-h**. Також, взаємодією азиоестеру **22a** з диметилацетилендикарбоксилатом було синтезовано похідне триазолу **25**. Авторами запропоновано утворення чотиризв'язних циклічних інтермедіатів⁵⁹.

В умовах реакції Біджинеллі з фероценоальдегіду, дикарбонільних сполук та сечовини (тіосечовини) було синтезовано ряд фероценілпіримідонів (піримідинтіонів) **27a-l** (Схема 1.2.22)^{61, 62}.

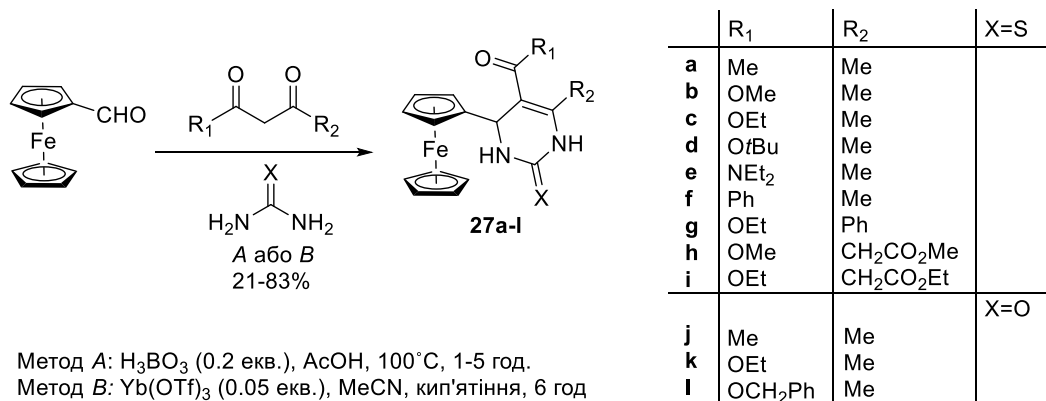


Схема 1.2.22. Реакція Біджинеллі за участі фероценоальдегіду.

Взаємодією фероценкарбальдегіду з *o*-аміноацетофенонами були одержані проміжні халкони, які в подальшому в умовах кисло-каталізованої циклізації перетворювалися у відповідні фероценілзаміщені похідні 2,3-дигідрохінолін-4(1H)-ону **28a-c** (Схема 1.2.23). Для циклізації застосовувалися алюмосилікат К-10 за наявності НВЧ нагріву та система оцтова-ортофосфорна кислота за кімнатної температури без та з дією ультразвуку. Останній метод дає найвищі виходи продуктів⁶³.

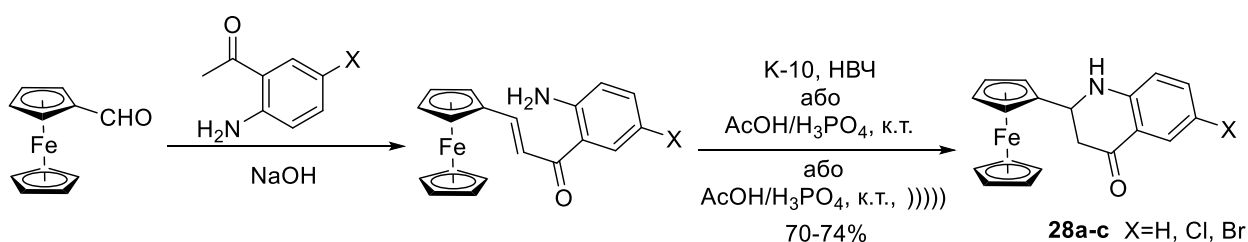


Схема 1.2.23. Двохстадійний синтез фероценілзаміщених похідних 2,3-дигідрохінолін-4(1H)-ону **28a-c**.

На основі фероценілвінілкетону та ароматичних амінів були синтезовані похідне тетрагідрохіноліну **32** та ряд фероценілзаміщених шестичленних циклічних сечовин **33a-q** (Схема 2.1.24). Спочатку одержують амінокетони **29a-q** реакцією фероценілвінілкетону з ароматичними амінами при НВЧ нагріванні або дії ультразвуку, каталізатором виступав алюмосилікат К-10. На наступному етапі кетони відновлюють до аміноспиртів **30a-q** борогідридом натрію в метанолі.

Синтезовані аміноспирти вводили в реакцію з фенілізоціанатом при дії ультразвуку, що призводило до утворення інтермедіатів **31a-q** (виявлені за допомогою ЯМР-спектроскопії), які при подальшому додаванні оцтової кислоти циклізувалися в кінцеві продукти **33a-q**. За аналогічних умов з використанням якості реагенту аніліну з аміноспирту **30a** було синтезовано фероценілтетрагідрохінолін **32**⁶⁴.

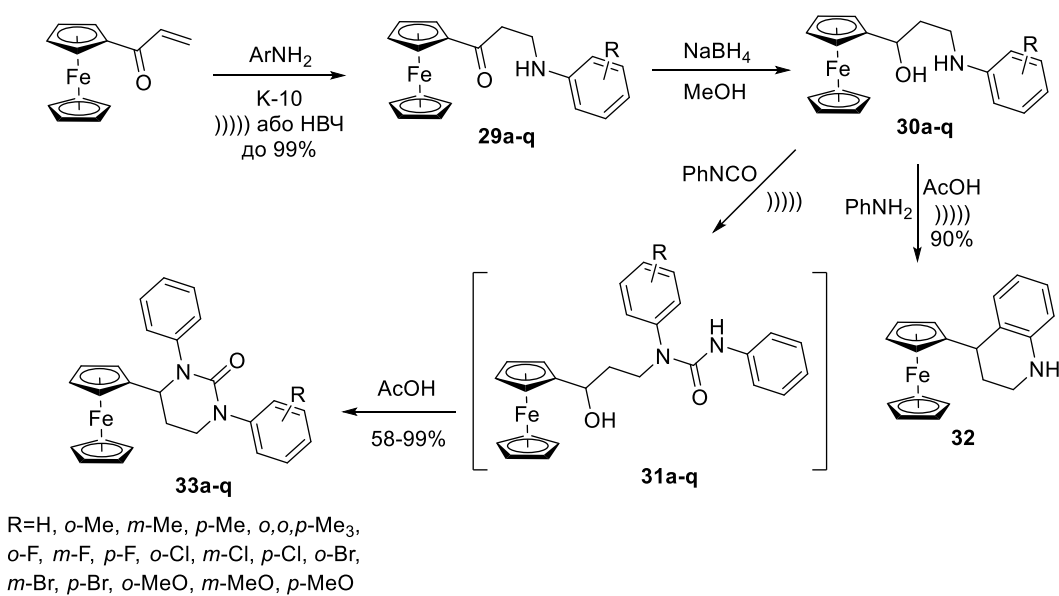


Схема 1.2.24. Синтез похідних **32** та **33a-q**.

Тими ж авторами на основі аміноспиртів **30a-l** було синтезовано фероценілзаміщені оксазінани **34a-l**, оксазінан-2-они **36a-k** та тетрагідропіримідин-2-они **38a-h** (Схема 1.2.25). Найпростішим було одержання оксазінанів **34a-l** взаємодією аміноспиртів **30a-l** з формальдегідом в тетрагідрофурані. Для синтезу оксазінан-2-онів аміноспирти **30a-l** N-ацилювали етилхлоркарбонатом в толуолі до естерів **35a-l**, які циклізувалися до кінцевих продуктів **36a-k** дією гідриду натрію в тетрагідрофурані. Напівпродукти **35a-l** амінували до ізопропіламінопохідних **37a-l**, які шляхом внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення при реакції з бутиллітієм у ТГФ перетворювалися в тетрагідропіримідин-2-они **38a-h**⁶⁵.

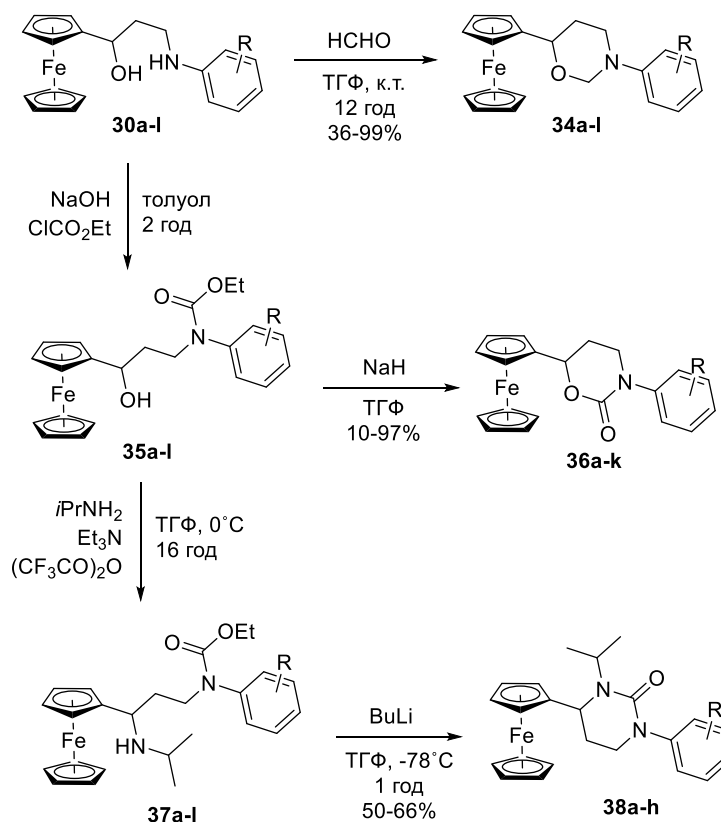


Схема 1.2.25. Синтез фероценілзаміщених оксазінанів **34a-l**, оксазінан-2-онів **36a-k** та тетрагідропіримідин-2-онів **38a-h**.

Шляхом окиснювальної циклізації зі сполук **39a-c** було синтезовано фероценілтетрагідрофурани **40a-c**, що містять хінонметидний фрагмент (Схема 1.2.26). Окисником виступав оксид срібла в ацетоні⁶⁶.

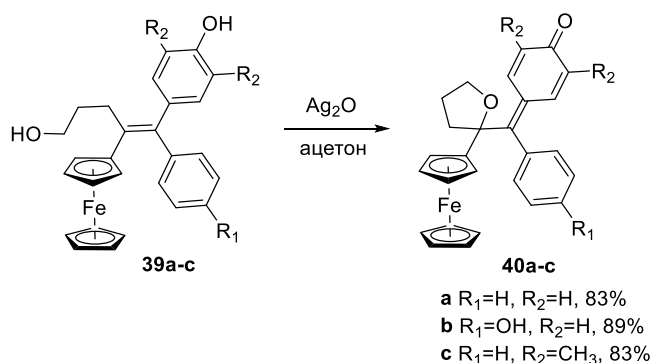


Схема 1.2.26. Одержання фероценілтетрагідрофуранів **40a-c** за допомогою окиснювальної циклізації.

Ще одним оксигенвмісним фероценілзаміщеним похідним є бісфероценілдиоксолан **41**, який синтезується шляхом взаємодії фероценкарбальдегіду з 2,2,2-триметокси-4,5-диметил-1,3,2λ⁵-диоксафосфолом за кімнатної температури протягом семи діб без розчинника (Схема 1.2.26)⁶⁷.

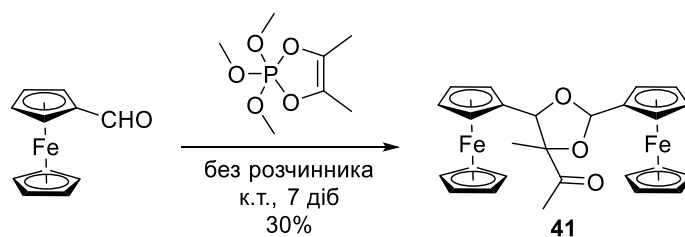


Схема 1.2.27. Синтез бісфероценілдиоксолану **41**.

На основі фероценільних халконів взаємодією з гуанідином були синтезовані 2-амінопіримідини **42a-c** (Схема 1.2.28). Реакцію з гуанідином проводили у системах NaOH/EtOH та *t*-BuOK/*t*-BuOH при кип'ятінні або мікрохвильовому нагріванні⁶⁸.

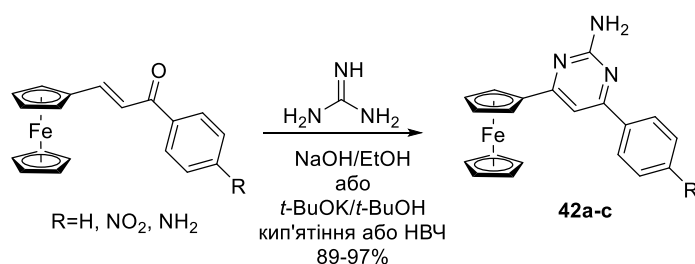


Схема 1.2.28. Синтез 2-амінопіримідинів **42a-c** та 1H-піразолів **42d-f** на основі фероценілзаміщених халконів.

За допомогою чотирьохкомпонентного одnoreакторного синтезу були одержані фероценілзаміщені похідні 1'-метилспіро[індено[1,2-*b*]хіноксалін-11,2'-піролідину] **43a-j** (Схема 1.2.29). Вихідними компонентами виступають фероценілзаміщені халкони, нінгідрин, *o*-фенілендіамін та саркозин. Реакцію проводили в метанолі при нагріванні та опроміненні ультразвуком. Ключовою стадією є [3+2]-циклоприсєднання проміжного азометин іліду до халкону⁶⁹.

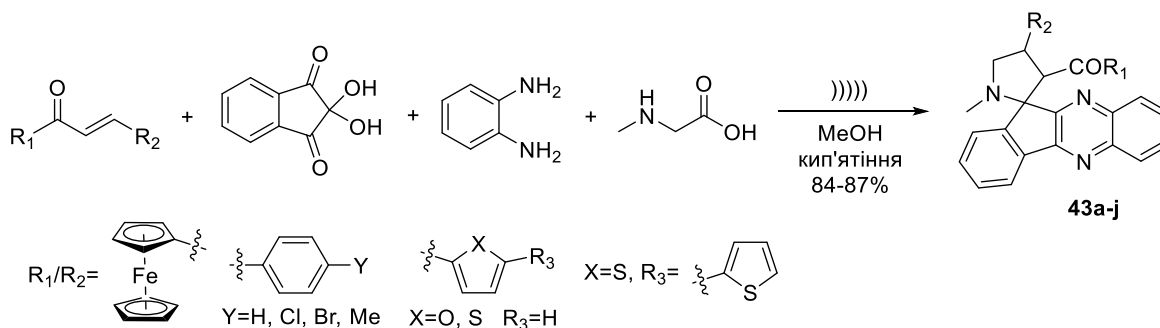


Схема 1.2.29. Багатокомпонентний синтез спіропохідних **43a-j**.

Аналогічна реакція була проведена з використанням фенілаланіну в якості амінного компоненту з утворенням похідного **44**, проте за інших умов – в

середовищі йонної рідини 1-бутил-3-метилімідазолій броміду за температури 100°C (Схема 1.2.30)⁷⁰.

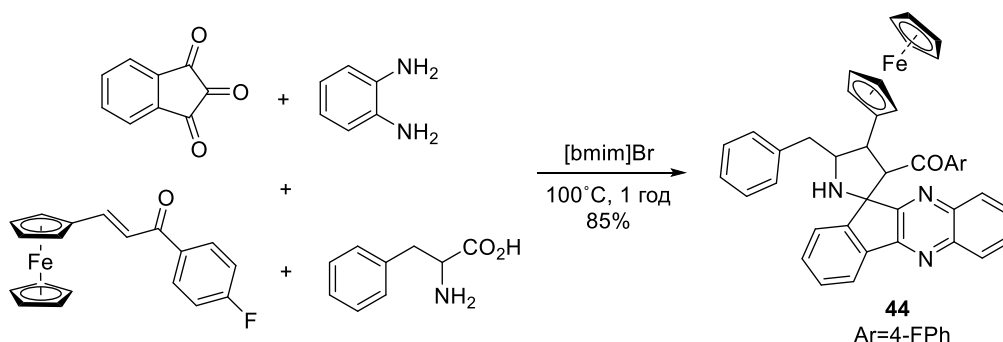


Схема 1.2.30. Одержання спіропохідного **44** в середовищі йонної рідини.

Також, вищеописана реакція була поширена на тiazолідин-4-карбонову кислоту та проводилася в йонній рідині N-(1-акрилоїл)-N-(4-циклопентил)-піперазиній дигідрофосфаті за температури 140°C з утворенням похідних **45a-f** (Схема 1.2.31)⁷¹.

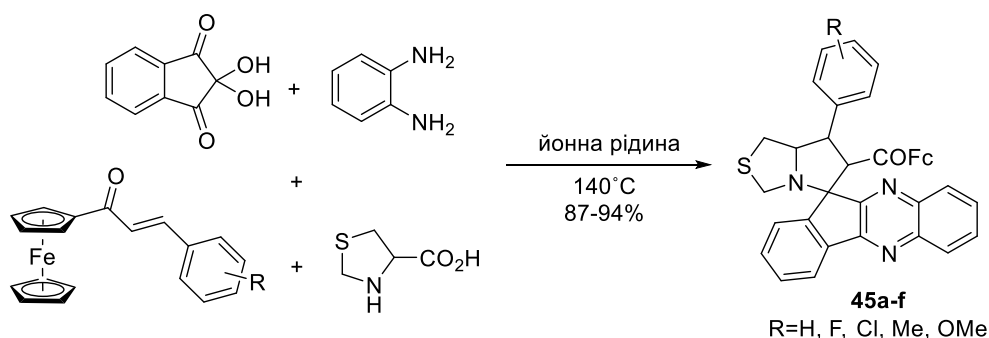


Схема 1.2.31. Синтез похідних **45a-f**.

Ще одним прикладом застосування реакції [3+2]-циклоприєднання є Ag-каталізований синтез фeroценілзаміщених похідних піролідину **46a-l** (Схема 1.2.32). Вихідними речовинами є фeroценілвмісні халкони та α-іміноестери, реакцію проводили в ацетонітрилі за кімнатної температури⁷².

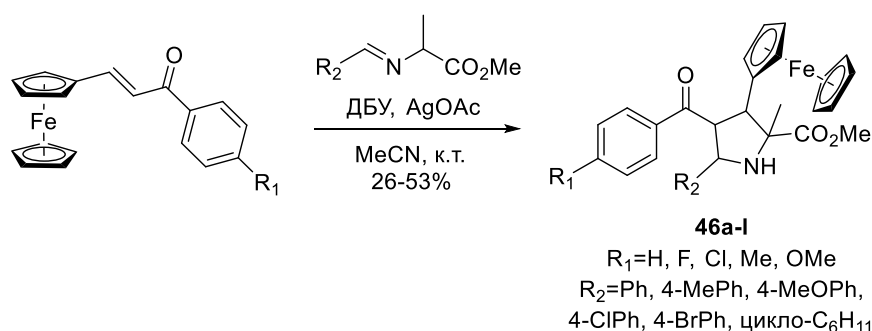


Схема 1.2.32. Синтез фeroценілзаміщених похідних піролідину **46a-l**.

Також, з використанням реакції [3+2]-циклоприєднання було синтезовано фероценілзаміщені β -С-глікозидні спіропіролідини **47a-b** шляхом взаємодії відповідних халконів з ізатином та саркозином в толуолі при кип'ятінні протягом 6-8 годин (Схема 1.2.33)⁷³.

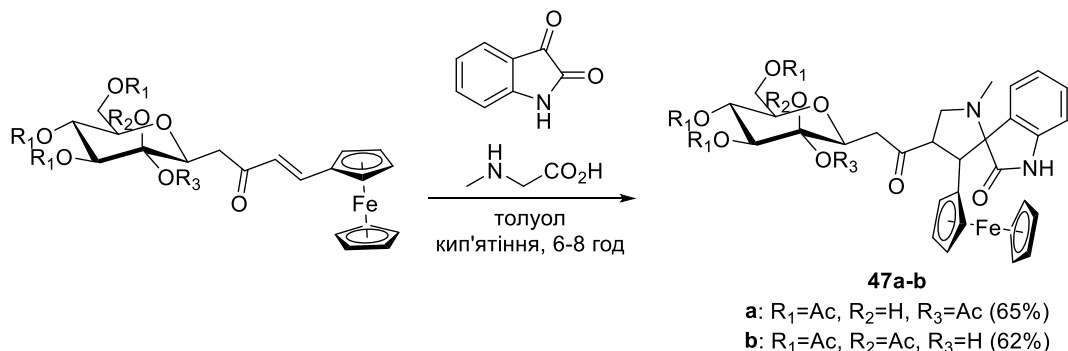


Схема 1.2.33. Мультикомпонентний синтез спіропіролідинів **47a-b**.

На основі фероценкарбоксаміду та ацетилацетону було одержано похідне 4-гідроксипіридину **49**. Спочатку було синтезовано проміжний β -кетоамід **48**, що піддавався циклоконденсації під дією триметилсиліл трифторметансульфонату в 1,2-дихлоретані (Схема 1.2.34)⁷⁴.

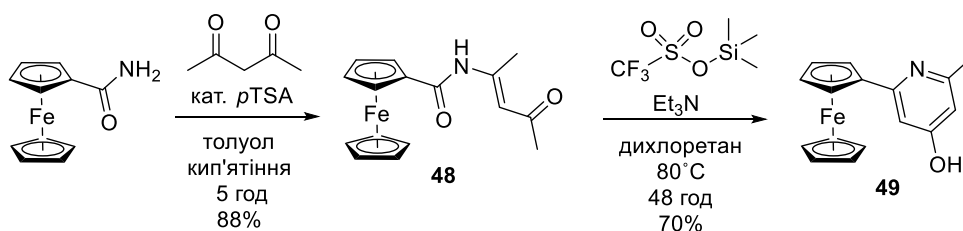


Схема 1.2.34. Двостадійний синтез фероцензаміщеного 4-гідроксипіридину **49**.

Іншою групою авторів здійснено синтез нітрогенвмісних фероценілзаміщених гетероциклів на основі фероценільних халконів. Взаємодією останніх з малондинітрилом одержані похідні піридину **50a-h** (Схема 1.2.35)⁷⁵.

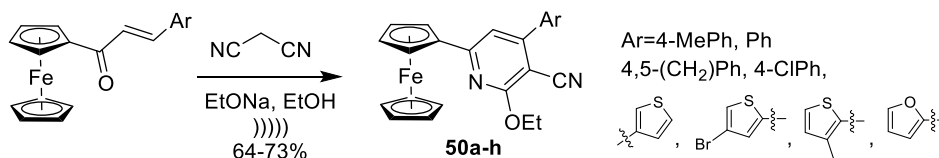


Схема 1.2.35. Синтез фероценілзаміщених похідних піридину та піримідину **50a-k**.

На основі хлорангідриду фероценкарбонової кислоти та антранілової кислоти/антраніламідів були синтезовані фероценілзаміщені 4-хіназолінон та 4-

бензоксазіон **51a-b**. Отримані сполуки тіювалися дією фосфор (V) сульфиду з утворенням хіназолінтіону **51c** та бензотіазінону **51d**, відповідно, у випадку **51a** та **51b** (Схема 1.2.36)⁷⁶.

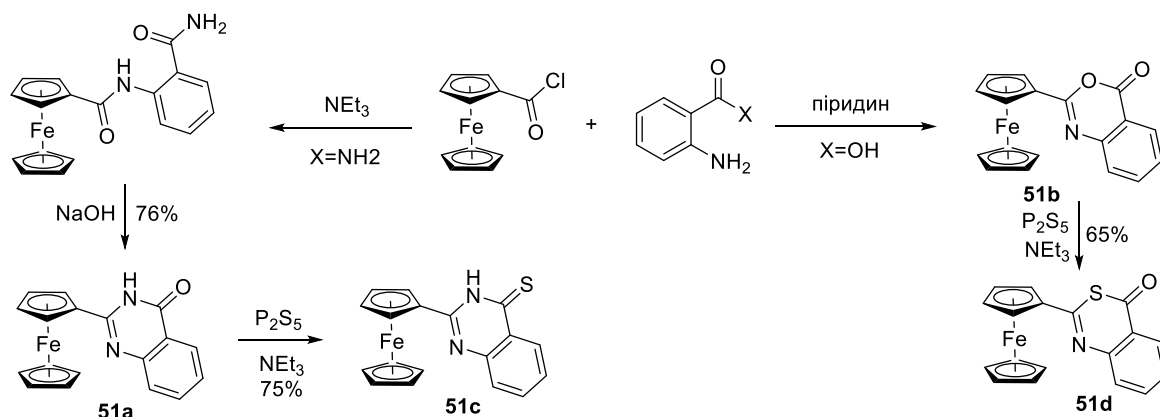


Схема 1.2.36. Синтез фероценілзаміщених 4-хіназолінону та 4-бензоксазінону **51a-b** та їх тіонування.

Можливе одержання поліфероценових гетероциклів **52** циклоприєднанням моно- або біс(фероценкарбоніл)ацетиленів та біс[1,2]дитіоло[1,4]тіазинтіонів (Схема 1.2.37). Каталізатором виступає трифлат скандію +3, розчинник – дихлорметан⁷⁷.

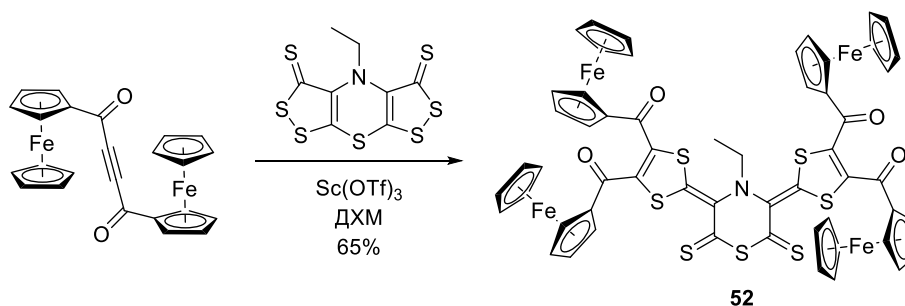


Схема 1.2.37. Синтез поліфероценових гетероциклів **52**.

Цікавим прикладом синтезу фероценілзаміщених гетероциклічних сполук є одержання індолізинів **53a-b** (Схема 1.2.38). Для цього проводять окиснювальну циклізацію вихідного халкону комплексом трифлату срібла з відповідними фосфінами у дихлорметані при нагріванні. Авторами запропоновано механізм реакції⁷⁸.

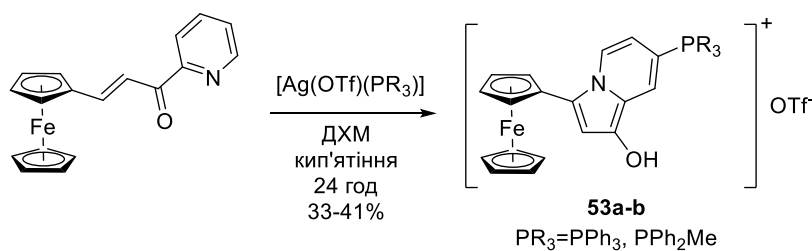


Схема 1.2.38. Синтез індолізинів **53a-b**.

Виходячи з етинілфероцену було синтезовано дейтерований 1,2-ді-*t*-бутил-4,6-дифероценіл-1,2-азаборинін **54b**. Для цього спочатку отримують проміжну сполуку **54a** реакцією етинілфероцену з імінобораном $tBuB \equiv NtBu$ в присутності комплексу родію в тетрагідрофурані за кімнатної температури. На другій стадії проводять розширення циклу кип'ятінням з дейтероетинилфероценом в бензолі (Схема 1.2.39)⁷⁹.

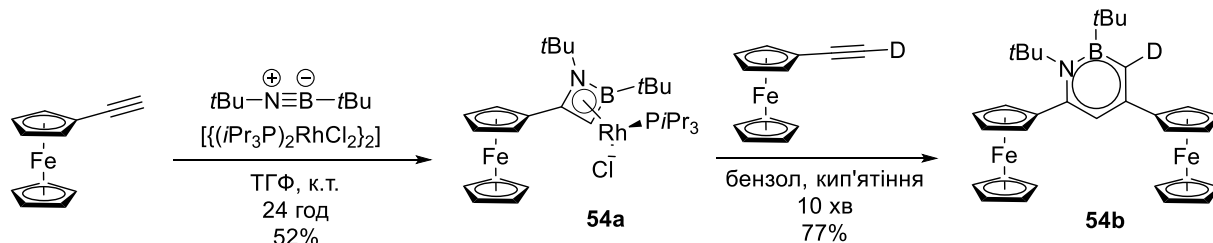


Схема 1.2.39. Синтез дейтерованого 1,2-ді-*t*-бутил-4,6-дифероценіл-1,2-азабориніну **54b**.

На основі 1,1'-діацетилфероцену було синтезовано 1,1'-біс-[піридазин-3(2H)-он-6-іл]фероцен **55** у дві стадії (Схема 1.2.40). Спочатку вихідний дикетон реагує з гідратом гліоксилової кислоти в оцтовій кислоті при нагріванні. Потім проводять екстракцію субстрату, що не прореагував та кип'ятять суміш з гідразингідратом протягом 4 годин. Аналогічна реакція можлива й для моноацетилфероцену⁸⁰.

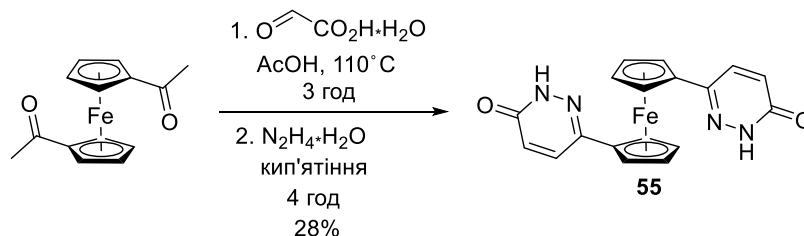


Схема 1.2.40. Синтез 1,1'-біс-[піридазин-3(2H)-он-6-іл]фероцену **55**.

Шляхом [4+2]-циклоприєднання монофероценілтрієнів та 4-феніл-1,2,4-триазолін-3,5-діону в бензолі за кімнатної температури було синтезовано ряд фероценільних похідних піридазино[4,5-с]піридазину **56a-f** (Схема 1.2.41)⁸¹.

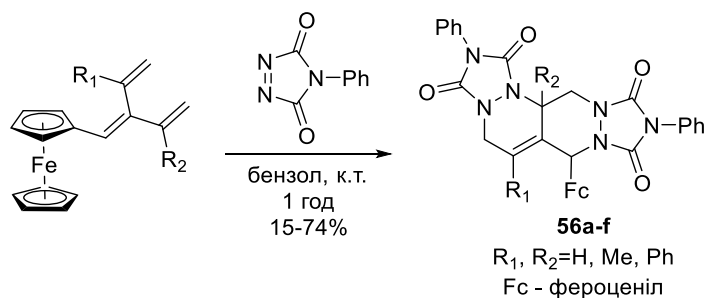


Схема 1.2.41. Синтез фероценільних похідних піридазино[4,5-с]піридазину **56a-f** за реакцією [4+2]-циклоприєднання.

Іншими авторами з фульвену **57a** кип'ятінням з гідразингідратом в етанолі був синтезований 1,4-дифероценіл-2Н-циклопента[*d*]піридазин **57b** (Схема 1.2.42)⁸².

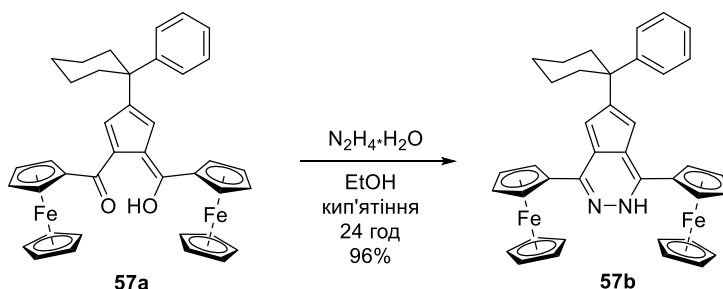


Схема 1.2.42. Синтез 1,4-дифероценіл-2Н-циклопента[*d*]піридазину **57b**.

1.3 Похідні фероцену, конденсовані з гетероциклічним фрагментом

Трьохкомпонентним синтезом безпосередньо з фероцену було одержано конденсовані фероценові аналоги тетрагідроізохіноліну **58a-h** (Схема 1.3.1). Для цього в реакцію з фероценом введено формальдегід та *N*-тозилазиридины за кімнатної температури. Каталізатором процесу виступала трифлатна кислота. Реакція протікає через стадію розкриття азиридинового циклу з утворенням фероценарилетиламінів⁸³.

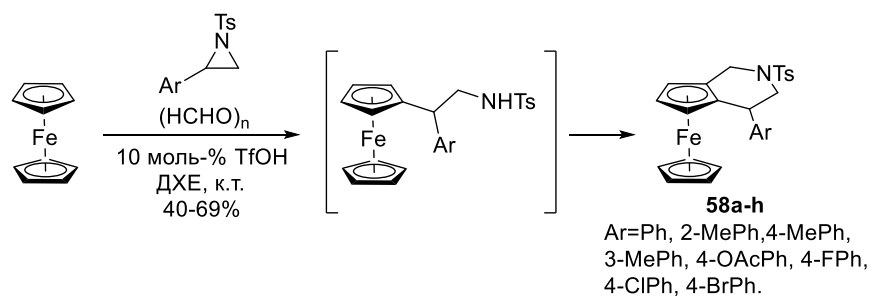


Схема 1.3.1. Трьохкомпонентний синтез фероценових аналогів тетрагідроізохіноліну **58a-h**.

Іншими групами авторами було розроблено методи синтезу фероцен[1,2-с]піридин-3(4Н)-онів **59aa-ax** та **59ba-bo** шляхом Pd-каталізованого дегідрувального анелювання фероценкарбоксамідів алкінами (Схема 1.3.2). Ефективними субстратами виявилися як N-алкіл, так і N-арилфероценкарбоксаміди, а також N-метоксифероценкарбоксамід^{84, 85}.

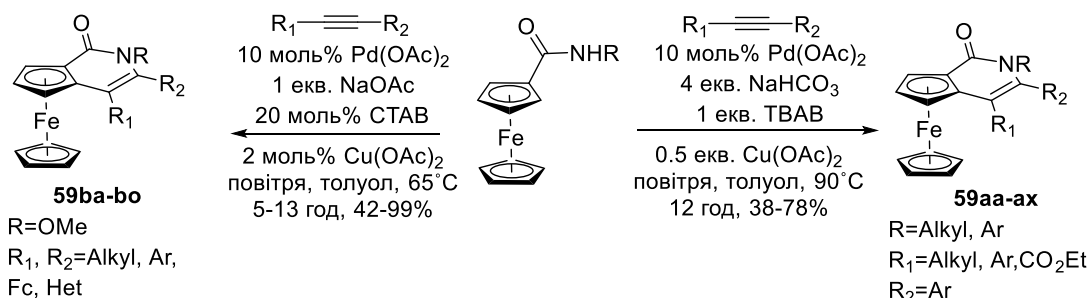


Схема 1.3.2. Синтез фероцен[1,2-с]піридин-3(4Н)-онів **59aa-ax** та **59ba-bo**.

З фероцено[d]піридазін-1(2Н)-ону в якості вихідної речовини було синтезовано ряд 2,3-дигідроімідазо[1,2-б]фероцено[d]піридазинів **62a-g**, а також 3,4-дигідро-2Н-піримідо[1,2-б]фероцено[b]піридазин **63** та імідазофероценопіридазин **64** (Схема 1.3.3). На першій стадії вихідну сполуку обробляють реагентом Лавессона для одержання тіонованого аналогу, останній вводять в реакції з 5.5 еквівалентами аміноспиртів в присутності Hg(OAc)₂ у тетрагідрофурані з утворенням проміжних сполук **60a-g** та **61**. З використанням реакцій Апеля та Міцунобу з подальшою циклізацією одержують кінцеві продукти **62a-g**, **63** та **64**⁸⁶.

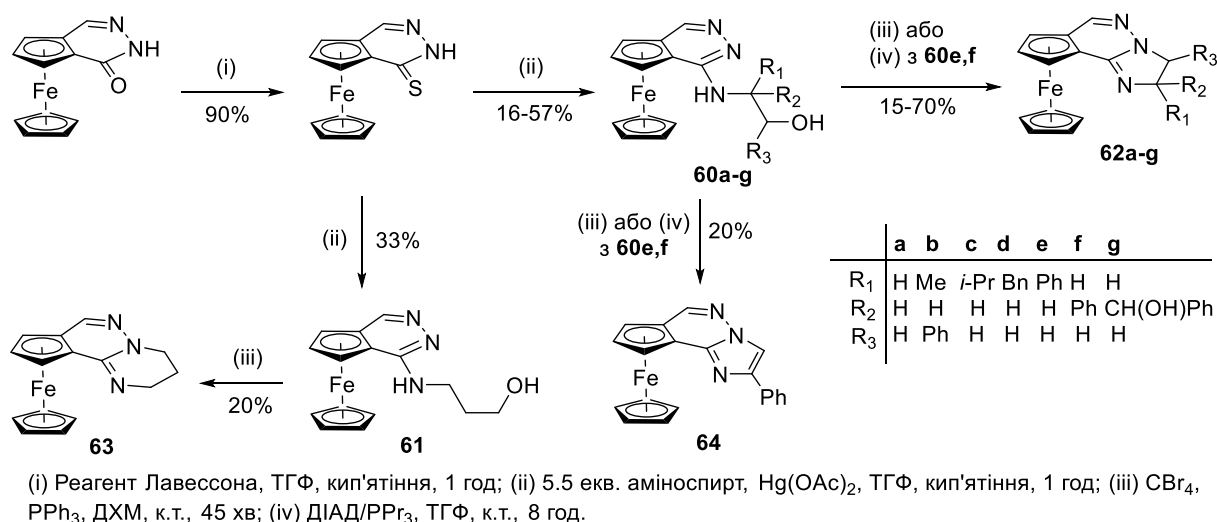


Схема 1.3.3. Синтез похідних **62a-g**, **63** та **64**.

Власне фероцено[*d*]піридазінони можуть бути одержані з 2-формілфероцен-1-карбонової кислоти у дві стадії (Схема 1.3.4). Спочатку синтезують відповідний фторангідрид реакцією з ціанурфторидом в дихлорметані в присутності піридину за кімнатної температури. Фторангідрид вводять в реакцію з монозаміщеними гідразинами в тетрагідрофурані за кімнатної температури з утворенням кінцевих продуктів **65a-e**⁸⁷.

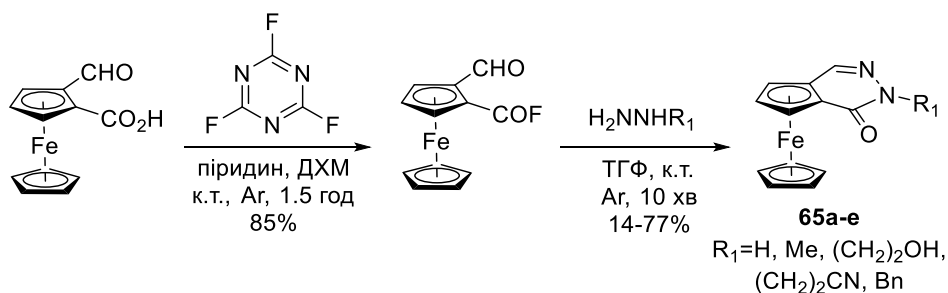


Схема 1.3.4. Синтез фероцено[*d*]піридазінонів **65a-e**.

З використанням внутрішньомолекулярної реакції Ріттера було синтезовано ряд 3,4-дигідрофероцено[*c*]піридинів **66a-q** та 1Н-фероцено[*c*]піролів **67h-q** (Схема 1.3.5). До розчину вихідного фероценільного спирту у MeSO₃H додавали нітрил або тіоціанат та перемішували за кімнатної температури або нагріванні. Показано, що у випадку тіоціанатів за кімнатної температури основними продуктами є піроли **67h-q**, а при нагріванні – дигідропіридини **66a-g**. Виходи продуктів становили до 61-87%⁸⁸.

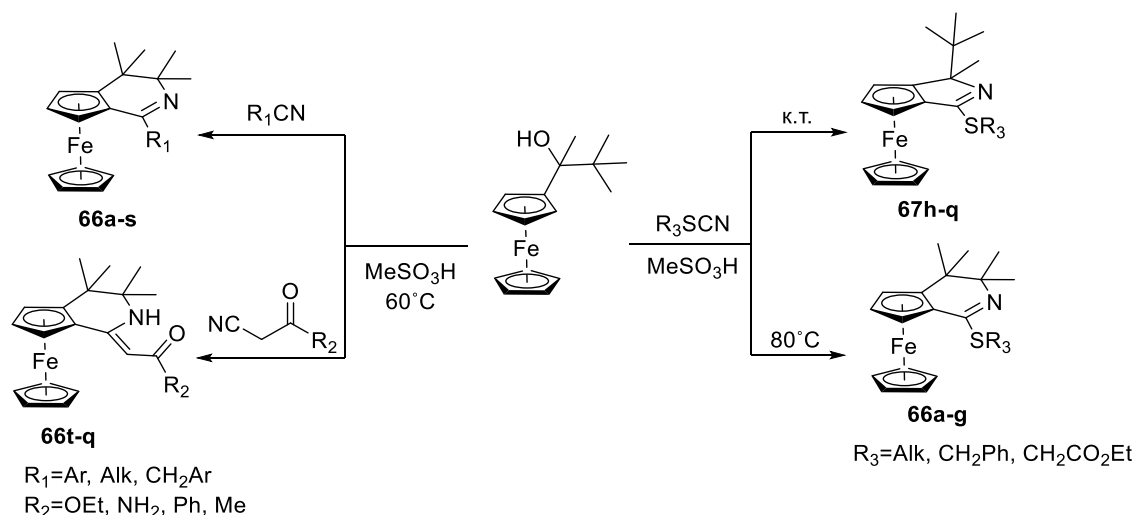


Схема 1.3.5. Синтез 3,4-дигідрофероцено[с]піридинів **66a-q** та 1H-фероцено[с]піролів **67h-q** за реакцією Ріттера.

За допомогою Pd-каталізованої C-H функціоналізації фторованих імідоїл хлоридів були одержані планарні хіральні 2-(фторалкіл)хінолін-конденсовані фероцени **68a-o** (Схема 1.3.6). Реакція проводилася в толуолі за температури +70°C протягом доби, в якості основи використано 2-метоксибензоат рубідію⁸⁹.

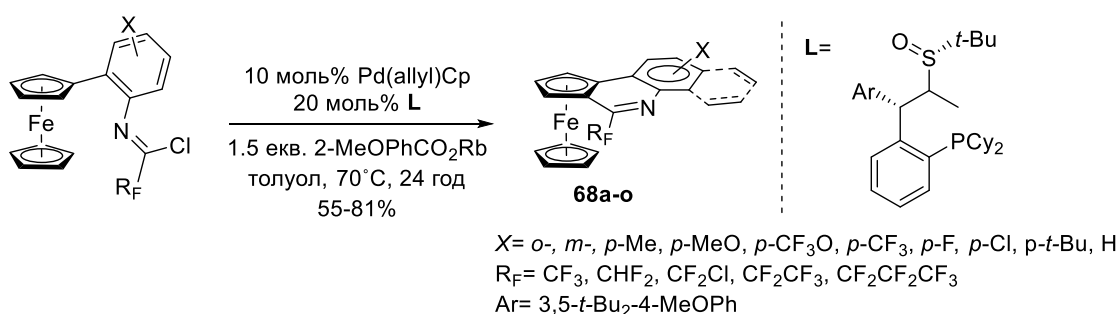


Схема 1.3.6. Синтез 2-(фторалкіл)хінолін-конденсованих фероценів **68a-o**.

1.4 Висновок з літературного огляду

Виходячи з фероцену та його похідних може бути синтезований широкий спектр фероценілзаміщених гетероциклічних сполук, що являють собою як похідні фероцену з гетероциклічним фрагментом у вигляді окремого замісника, так і безпосередньо конденсовані з ним.

Перший тип сполук одержують переважно з монозаміщених фероценільних альдегідів, спиртів, кетонів, амідів тощо за різноманітними реакціями з біфункціональними реагентами або багатокомпонентним синтезом. Другий тип похідних може бути одержаний взаємодією дизаміщених похідних фероцену з нуклеофільними реагентами та з монозаміщених фероценів шляхом внутрішньомолекулярної циклізації вихідної або проміжної сполуки.

Досліджуючи літературні джерела встановлено, що з фероцену та його похідних синтезовано широкий спектр похідних з гетероциклічним фрагментом. Проте, такий відносно простий тип похідних як фероцензаміщені 1,4,5,6-тетрагідропіридазини, що теоретично можуть бути отримані з доступних γ -галогенкетонів фероценового ряду, не описаний в літературі.

РОЗДІЛ 2

РОЗРОБКА ДОМІНО-РЕАКЦІЇ СИНТЕЗУ ФЕРОЦЕНЗАМІЩЕНИХ 1,4,5,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДАЗИНІВ ТА ОЦІНКА ЇХ БІОЛОГІЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ

2.1 Синтез 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів з 4-хлорбутаноїл-фероцену та монозаміщених гідразинів

В літературі відсутня інформація щодо сполук зі структурою **69**. Поєднання фероценільного та частково гідрованого піридазинового фрагменту в своїй структурі мають сполуки **55**, **57b** та **65a-e**, що були розглянуті в літературному огляді (Схема 2.1.1).

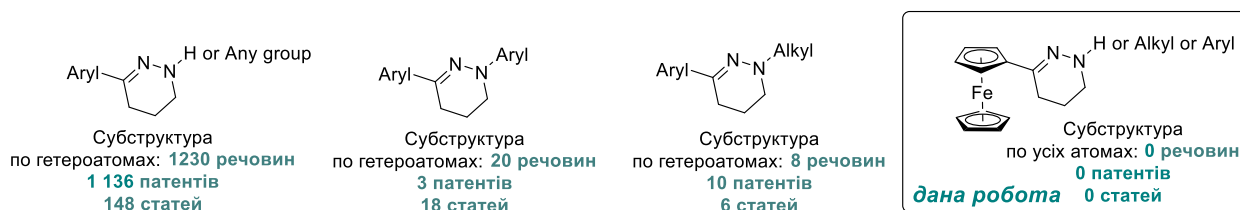


Схема 2.1.1. Фероценілзаміщені піридазини. Пошук у базі даних Reaxys[®] станом на січень 2026 року.

Оскільки дані щодо синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів відсутні, необхідно було розробити відповідну методику. В якості відправної точки було розглянуто методики синтезу найближчих можливих аналогів – 3-феніл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів, а також синтез 1,4,5,6-тетрагідро-піридазинів в цілому, виходячи з γ -галогенкетонів.

Дані похідні **72** одержують взаємодією γ -галогенкетонів **70** з монозаміщеними гідразинами **71** в спиртовому середовищі (1), в оцтовій кислоті – в присутності ацетату натрію (2), а також в середовищі ацетонітрилу за кислотного каталізу (3) (Схема 2.1.2)^{90,91}.

Як можна бачити з Таблиці 2.1, найбільший вихід досягається в умовах №5, 12 та 13. Використання умов №14 недоцільне через відсутність збільшення виходу порівняно з №13 при збільшеній кількості основи.

Також в реакцію були введені 4-метилфеніл та 4-бромфенілгідазини (Схема 2.1.4).

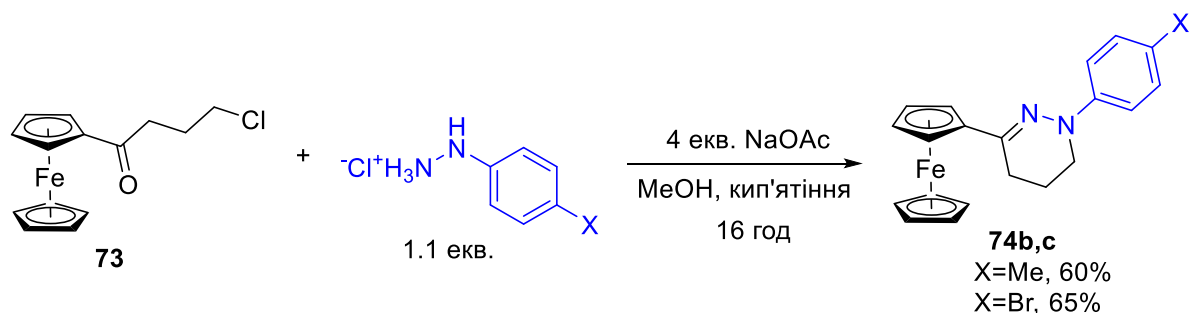


Схема 2.1.4. Синтез продуктів **74b** та **74c**.

В подальшому, з 2,4-динітрофенілгідазину та γ -хлоркетону **73** було синтезовано сполуки **74d**, **75** та **76**, в умовах №5 та 1, відповідно (Схема 2.1.5).

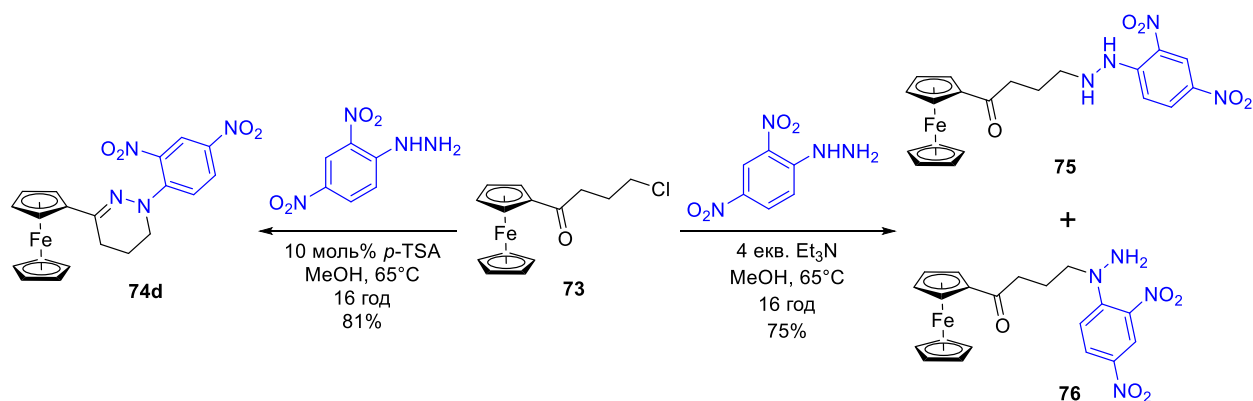


Схема 2.1.5. Продукти взаємодії 2,4-динітрофенілгідазину та γ -хлоркетону **73**.

Відмінність продуктів **74d** та **75**, **76** була підтверджена за допомогою ТШХ, точок плавлення, ^1H та ^{13}C спектроскопії. Продукти **75**, **76** на LCMS мають вигляд двох дуже близьких піків (Рис 2.1.) у співвідношенні за площею $\approx 1:2$ з однаковими молекулярними масами. Нажаль, нам не вдалося розділити продукти **75** та **76**, тому вони охарактеризовані як суміш.

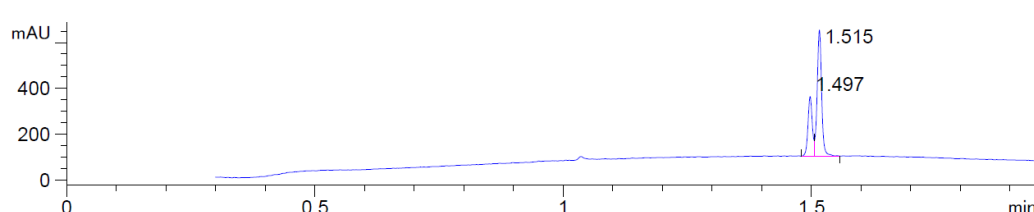


Рис. 2.1. Піки продуктів **75**, **76** на LCMS.

У якості наступного кроку нами було введено моноалкілзаміщені похідні гідразину в аналогічну реакцію з γ -хлоркетонем **73** та проведено оптимізацію умов синтезу з використанням ізопропілгідразину в якості модельного реагенту (Схема 2.1.6). Результати наведені в Таблиці 2.2.

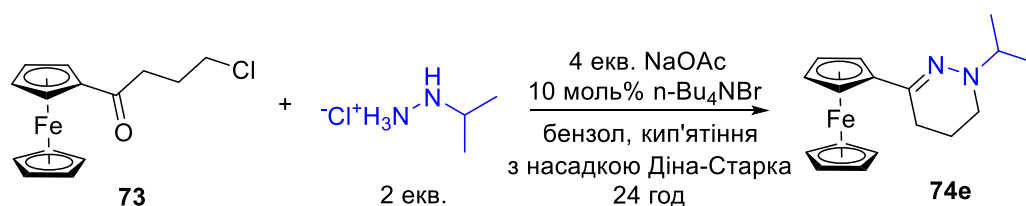


Схема 2.1.6. Синтез 1-ізопропіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазину **74e**.

Таблиця 2.2. Оптимізація умов синтезу 1-ізопропіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазину **74e** (масштаб реакції 0.1 ммоль кетону, концентрація у розчиннику 0.1M, 1.1 екв. гідразину, якщо не вказано інше).

№	Умови	Вихід, %
1	3 екв. NaOAc, MeOH, 65°C, 8 год	5
2	3 екв. NaOAc, MeCN, 65°C, 8 год	20
3	1 екв. NaOAc, MeCN, кат. CH ₃ SO ₃ H, 20°C, 8 год	5
4	1 екв. NaOAc, AcOH, 20°C, 8 год	5
5	3 екв. NaOAc, <i>i</i> -PrOH, 65°C, 8 год	15
6	3 екв. NaOAc, діоксан, 65°C, 8 год	5
7	1 екв. NaOH, тетрагідрофуран, 65°C, 8 год	5
8	3 екв. NaOAc, ДМСО, 65°C, 8 год	25
9	3 екв. NaF, тетрагідрофуран, 65°C, 8 год	9
10	3 екв. K ₂ CO ₃ , тетрагідрофуран, 65°C, 8 год	6
11	3 екв. K ₂ CO ₃ , МТБЕ, 65°C, 8 год	5
12	3 екв. K ₂ CO ₃ , ДМСО, 65°C, 8 год	15
13	3 екв. NaF, MeCN, 65°C, 8 год	5
14	3 екв. NaF, ДМСО, 65°C, 8 год	5
15	3 екв. NaF, МТБЕ, 65°C, 8 год	5
16	3 екв. NaOAc, 10 моль% <i>n</i> -Bu ₄ NBr, МТБЕ, 65°C, 8 год	7
17	3 екв. NaOAc, МТБЕ, 65°C, 8 год	7
18	3 екв. NaOAc, МТБЕ, мол. сита 3А, 65°C, 8 год	10
19	3 екв. NaOAc, тетрагідрофуран, мол. сита 3А, 65°C, 8 год	7
20	3 екв. Et ₃ N, <i>i</i> -PrOH, 80°C, 8 год	10
21	3 екв. NaOAc, 10 моль% <i>n</i> -Bu ₄ NBr, бензол, 80°C (кип'ятіння з насадкою Діна-Старка), 24 год	35

Продовження Таблиці 2.2.

22	2 екв. $i\text{PrNHNH}_2\cdot\text{HCl}$, 4 екв. NaOAc , 10 моль% $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, бензол, 80°C (кип'ятіння з насадкою Діна-Старка), 24 год	65
23	2 екв. $i\text{PrNHNH}_2\cdot\text{HCl}$, 4 екв. NaOAc , 10 моль% $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, бензол, 80°C (кип'ятіння з насадкою Діна-Старка), 3 год	20
24	2 екв. $i\text{PrNHNH}_2\cdot\text{HCl}$, 4 екв. NaOAc , 10 моль% $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, бензол, 80°C (кип'ятіння з насадкою Діна-Старка), 8 год	39
25	2 екв. $i\text{PrNHNH}_2\cdot\text{HCl}$, 4 екв. NaOAc , 10 моль% $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, бензол, 80°C (кип'ятіння з насадкою Діна-Старка), 16 год	51

Як можна бачити з Таблиці 2.2, найбільший вихід продукту досягається в умовах №22.

В умовах №22 було синтезовано ряд 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів **74f-v** (Схема 2.1.7).

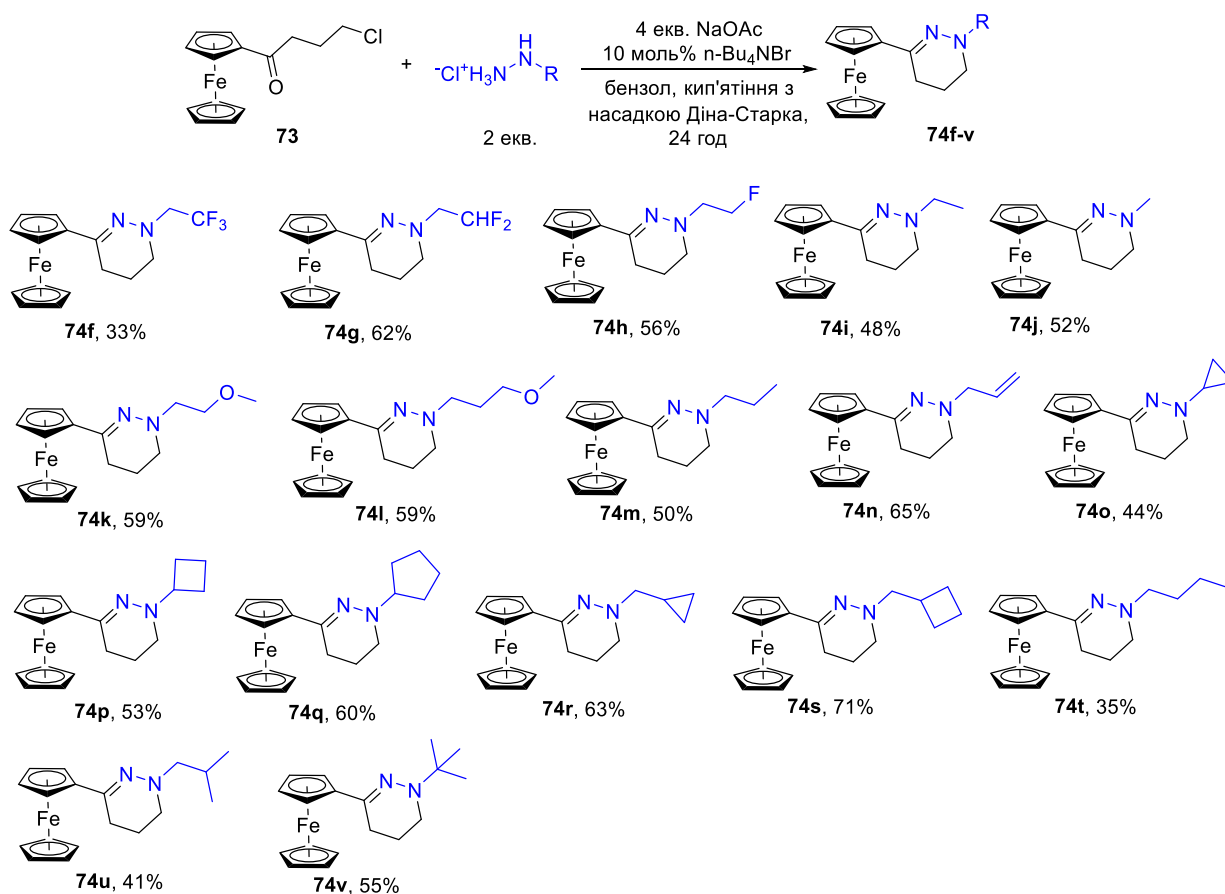


Схема 2.1.7. Синтез 1-алкіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів **74f-v**.

Оскільки незаміщений по атому нітрогену 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин **77** представляє велику цінність як вихідний синтон для подальшої трансформації, а за наведеним вище способом він не синтезується, то спеціально для синтезу такого продукту було розроблено іншу методику з використанням надлишку водного гідразингідрату в середовищі ізопропанолу, завдяки якій вдалося синтезувати продукт **77** (Схема 2.1.8).

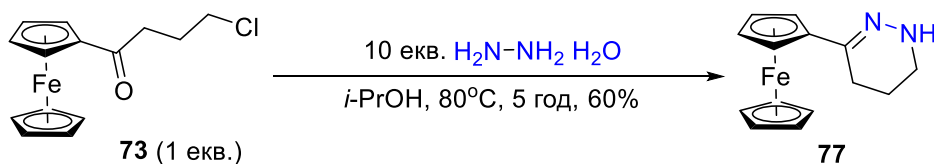


Схема 2.1.8. Синтез 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазину **77**.

2.2 Особливості протікання реакцій та підтвердження будови продуктів

Фактично, синтез 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів з 4-хлорбутаноїлфероцену та монозаміщених гідразинів є доміно-реакцією, оскільки протікає у дві стадії. Ймовірний механізм реакції наступний: спочатку утворюється проміжний гідразон **I**, що піддається внутрішньомолекулярній циклізації, утворюючи кінцевий продукт **II** (Схема 2.2.1).

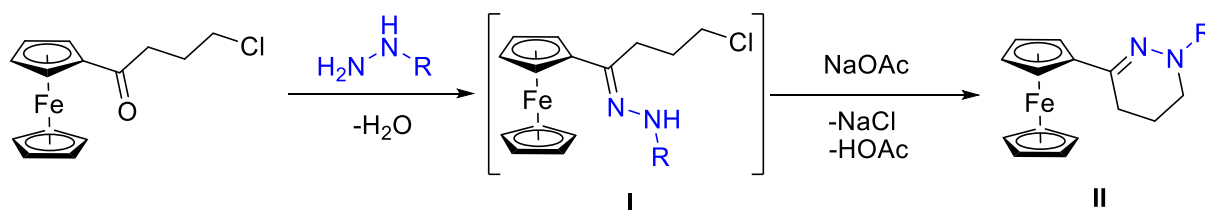


Схема 2.2.1. Двостадійний процес утворення 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів.

Як можна бачити зі схеми 2.1.7., наявність електродонорних чи електронакцепторних замісників у ланцюгу гідразинів в більшості випадків не перешкоджає протіканню реакції. Перелік гідразинів, що не утворюють тетрагідропіридазини наведено у Додатку А, Схема А1.

Будова продуктів **74a-v** та **77** була підтверджена за допомогою ^1H , ^{13}C (також ^{19}F у випадку фторзаміщених похідних) ЯМР-спектроскопії.

В ^1H ЯМР спектрах усіх одержаних сполук характерними є сигнали протонів трьох $-\text{CH}_2-$ фрагментів тетрагідропіридазинового циклу – мультиплет 2.04 м.ч (2H) та триплети 2.40 м.ч. (2H, $J = 7.0$ Гц) і 2.82 м.ч. (2H, $J = 6.0$ Гц) у випадку 1-ізопропіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазину **74с**. Власне фeroценовий фрагмент присутній на ^1H ЯМР спектрах у вигляді синглету 4.11 м.ч. (5H), та мультиплетів 4.18 м.ч. (2H) і 4.53 м.ч. (2H) (Рис. 2.2.1).

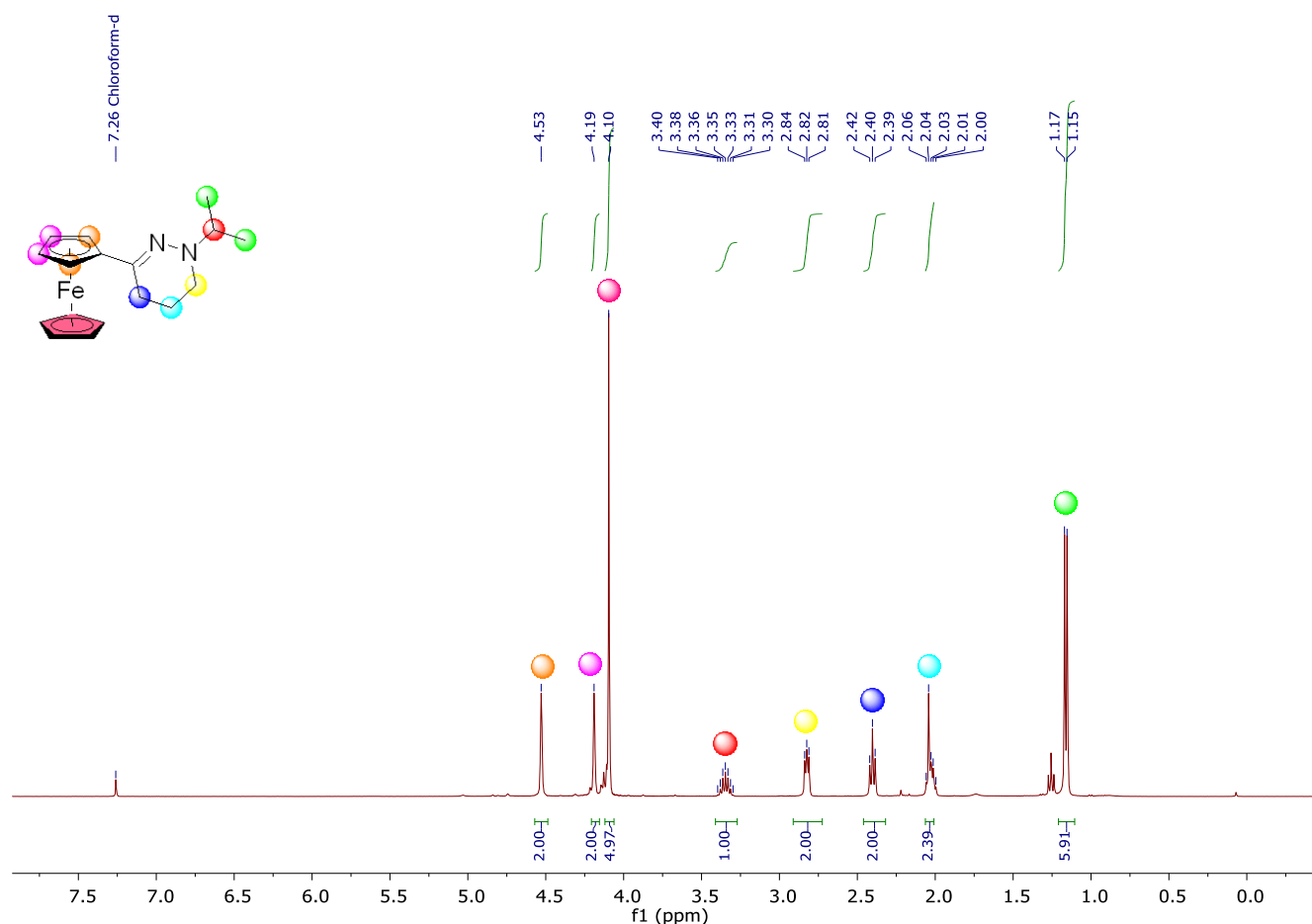


Рис. 2.2.1. ^1H ЯМР 1-ізопропіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазину **74е**.

На спектрах ^{13}C ЯМР характерними є сигнал карбону $-\text{C}=\text{N}-$ фрагменту на 143.04 м.ч., що властиве для зв'язку карбону з більш електронегативним атомом N та сигнал заміщеного карбону у фeroценовому фрагменті на 86.13 м.ч. (Рис.2.2.2).

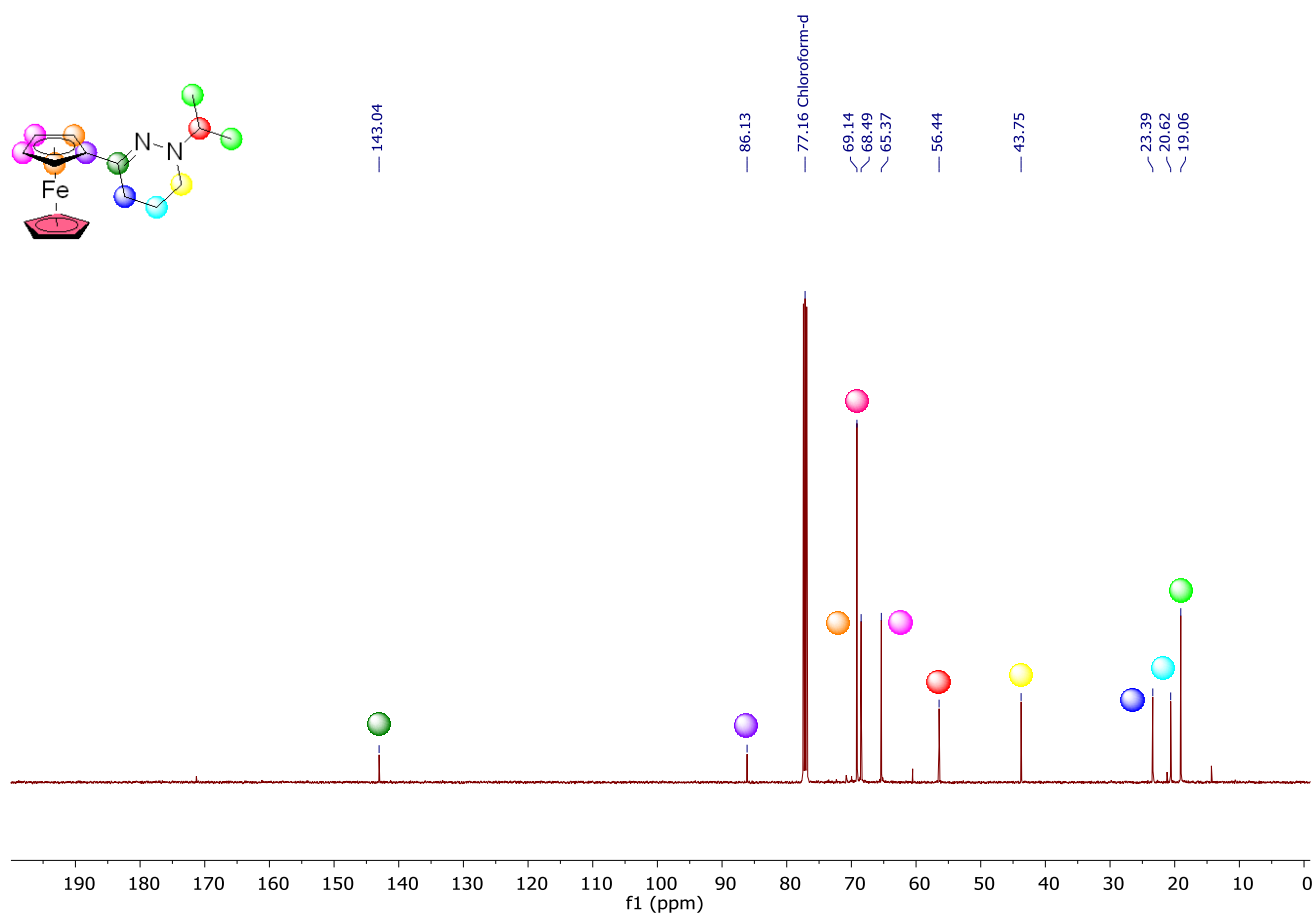


Рис. 2.2.2. ^{13}C ЯМР 1-ізопропіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазину **74e** як модельної сполуки.

Також було проведено експерименти з двовимірної ЯМР-спектроскопії для сполуки **74h** (Рис. 2.2.3).

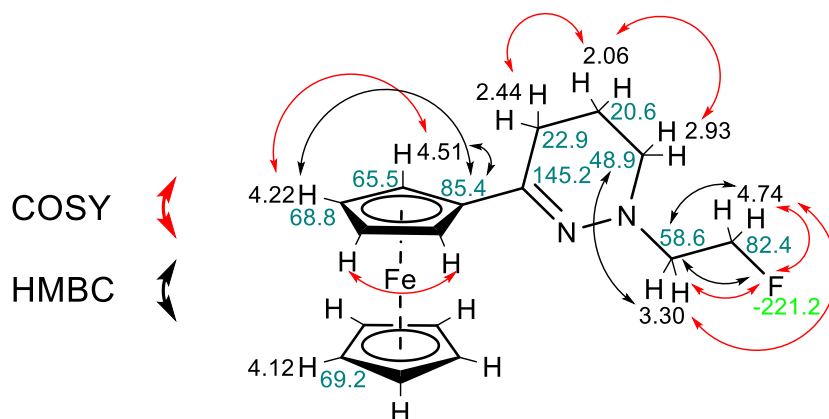


Рис. 2.2.3. Основні кореляції COSY та HMBC для сполуки **74h**.

Крім того, структура сполуки **74f** була підтверджена за допомогою рентгеноструктурного аналізу (Рис. 2.2.4).

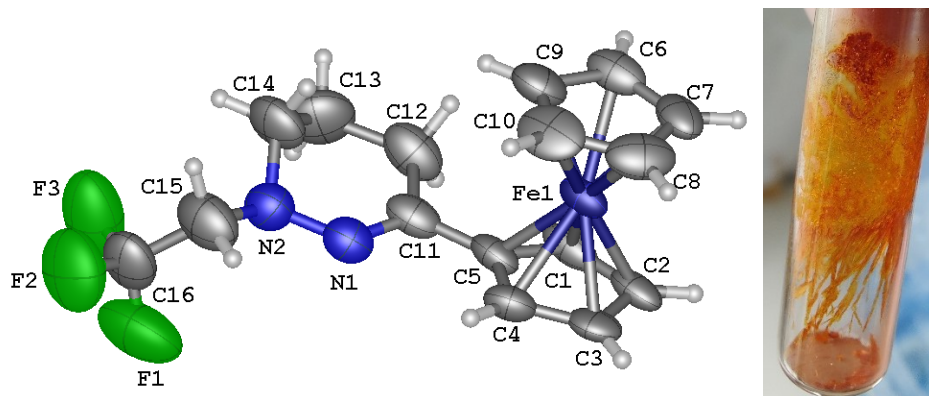


Рис. 2.2.4. Молекулярна структура сполуки **74f** за даними рентгеноструктурного аналізу, а також фотографія кристалів сполуки **74f** (повільне випаровування гексану).

2.3 Оцінка біологічного потенціалу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів

Враховуючи наявність протипухлинної активності^{5,6} у похідних фероцену, було вирішено дослідити таку для ряду отриманих сполук. Вплив дослідних сполук (**73**, **74a**, **74c**, **74d**, **74l**, **74m**, **74n**, **74t**, **77**) на пухлинні клітинні лінії було досліджено за допомогою **MTT тесту**. MTT є однією з основних методик для оцінки клітинної життєздатності та визначення цитотоксичності сполук. Під час виконання MTT аналізу визначається відсоток живих клітин після обробки досліджуваними сполуками. Дані аналізу наведені в Таблиці 2.3. Клітинні лінії обрані таким чином, щоб вони представляли різні типи раку й дозволяли оцінити специфічність дії сполук.

Таблиця 2.3 Напівмаксимальна інгібуюча концентрація (IC₅₀, мкМ) дослідних сполук при інкубації із пухлинними клітинами протягом 24 або 72 год

	MCF-7 Карцинома молочної залози людини (потрійно- позитивна) 24, 72 год	MDA-MB-231 Карцинома молочної залози людини (потрійно- негативна) 72 год	HT-29 Аденокарцинома товстої кишки людини 72 год	DLD-1 Аденокарцинома товстої кишки людини 72 год	Jurkat RPML-8866 Лейкемічні клітинні лінії людини 72 год
73	>20	>20	>20	>20	>20
74a	>20	>20	>20	>20	>20

Продовження Таблиці 2.3.

74e	>20	>20	>20	>20	>20
74f	>20	>20	>20	>20	>20
74n	>20	>20	>20	>20	>20
74o	>20	>20	>20	>20	>20
74p	>20	>20	>20	>20	>20
74v	>20	>20	>20	>20	>20
77	>20	>20	>20	>20	>20

Результат. Сполуки не проявили значної цитотоксичної активності щодо клітин колоректального раку (HT-29, DLD-1), карциноми молочної залози (MCF-7, MDA-MB-231) та лейкемії (Jurkar, RPMI-8866). Життєздатність досліджуваних клітин становила понад 80%, напівмаксимальна інгібуюча концентрація (IC₅₀) становила >20 мкМ.

РОЗДІЛ 3

ВИКОРИСТАННЯ ФЕРОЦЕНКАРБОКСАЛЬДЕГІДУ В БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РЕАКЦІЯХ ДЛЯ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ФЕРОЦЕНІВ

3.1 Синтез гетероциклічних сполук на основі фероценкарбоксальдегіду

Похідні фероцену з гетероциклічними фрагментами виявляють різноманітну (антималарійну, антимікробну, протипухлинну тощо) біологічну активність (Схема 3.1.1 А), а також є потенційними сенсорами для виявлення катіонів важких металів⁹³⁻¹⁰¹ (Схема 3.1.1 В).

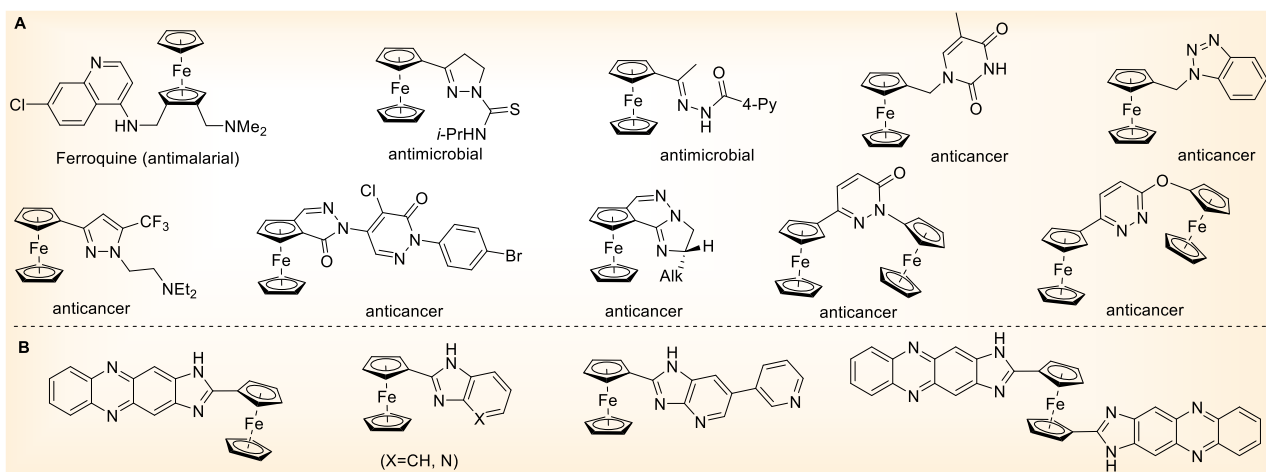
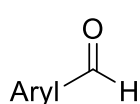
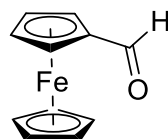


Схема 3.1.1. Гетероциклічні похідні фероцену.



17 037 реакцій
24 732 речовин
2 795 патентів
14 661 статей



84 реакції
190 речовин
2 патенти
83 статті

Схема 3.1.2. Дані щодо синтезу N, O, S-вмісних гетероциклів з ароматичних альдегідів та фероценальдегіду. Пошук у базі даних Reaxys[®] станом на січень 2026.

Фероценальдегід є перспективною вихідною речовиною для синтезу похідних фероцену з гетероциклічним фрагментом і, на відміну від інших

ароматичних альдегідів, його перетворення менш вивчені (Схема 3.1.2). Тому нами було проведено широкий спектр реакцій з даною сполукою.

Першими гетероциклічними сполуками, що були синтезовані, стали продукти реакції Біджинеллі **79** та **80**. Вони були одержані взаємодією фероценкарбальдегіду з кетосульфоном **78** та сечовиною/тіосечовиною в оцтовій кислоті протягом 16 годин¹⁰² з виходами 55-69% (Схема 3.1.3). Будова сполук підтверджена за допомогою ¹H та ¹³C ЯМР-спектроскопії (Рисунок 3.1 – 3.4).

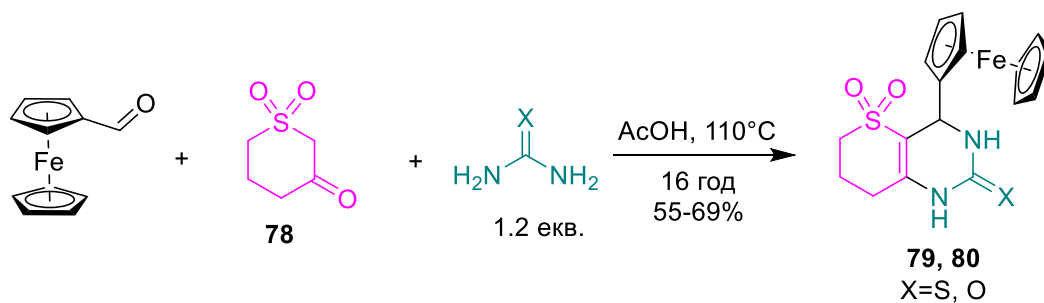


Схема 3.1.3. Реакція Біджинеллі за участю фероценальдегіду.

Для ¹H спектрів одержаних сполук характерними є піки СН₂ груп сульфонового фрагменту (мультиплети 2.14, 2.42 та 3.23 м.ч.), піки фероценільного фрагменту (мультиплети 4.12, 4.19, 4.27 м.ч.), пік протону Fc-C-H (5.04 м.ч.) та протонів N-H піримідинового фрагменту (9.50, 10.49 м.ч.) на прикладі сполуки **79**.

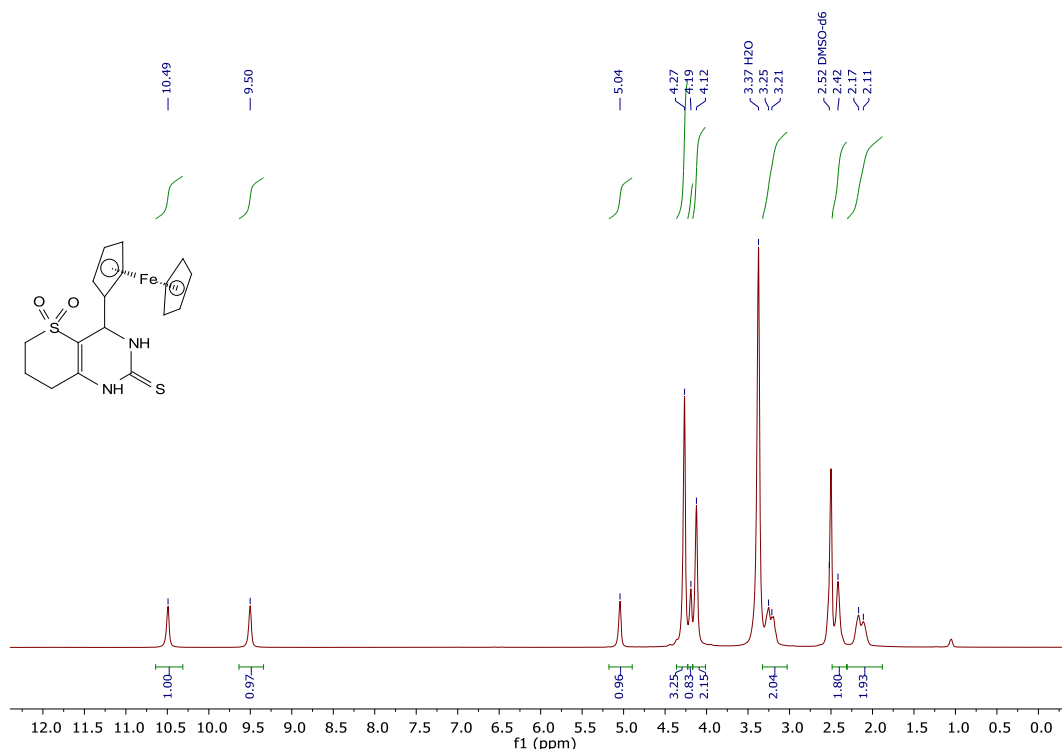


Рис. 3.1. ¹H ЯМР-спектр сполуки **79** (DMSO-d₆, 500 МГц).

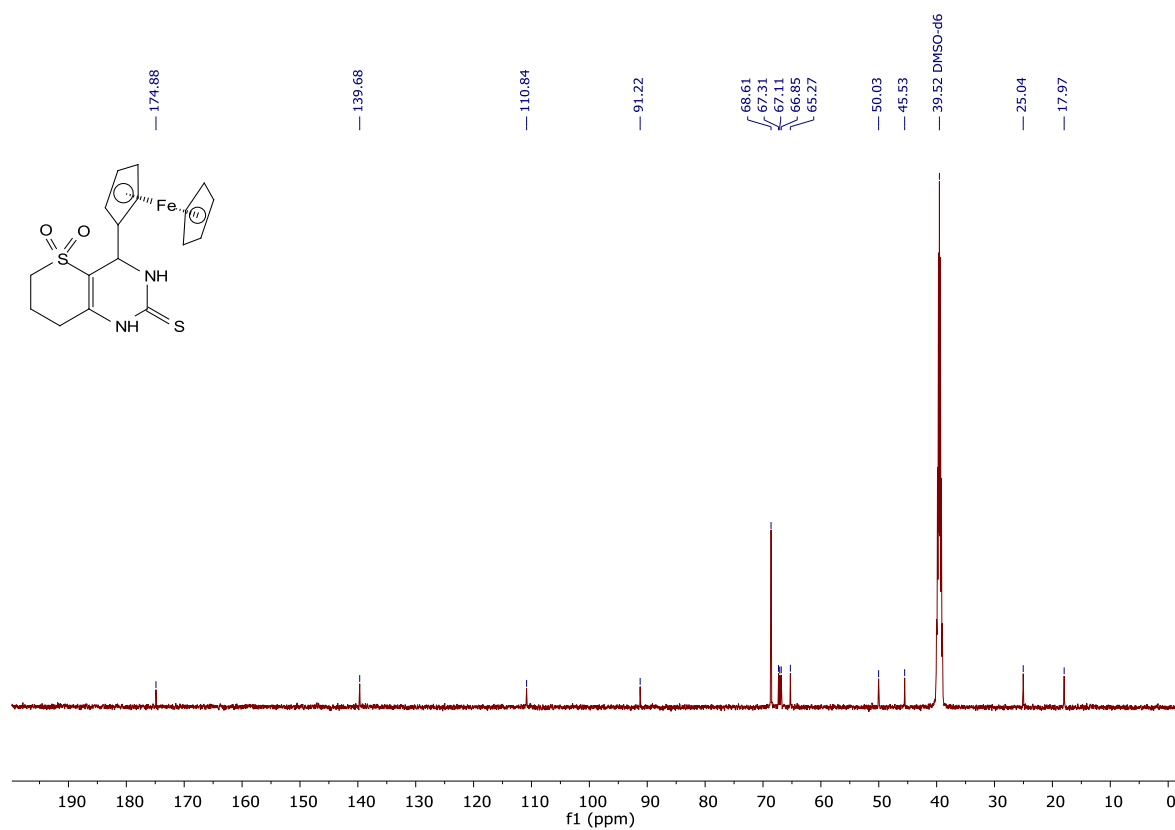


Рис. 3.2. ¹³C ЯМР-спектр сполуки **79** (DMSO-d₆, 126 МГц).

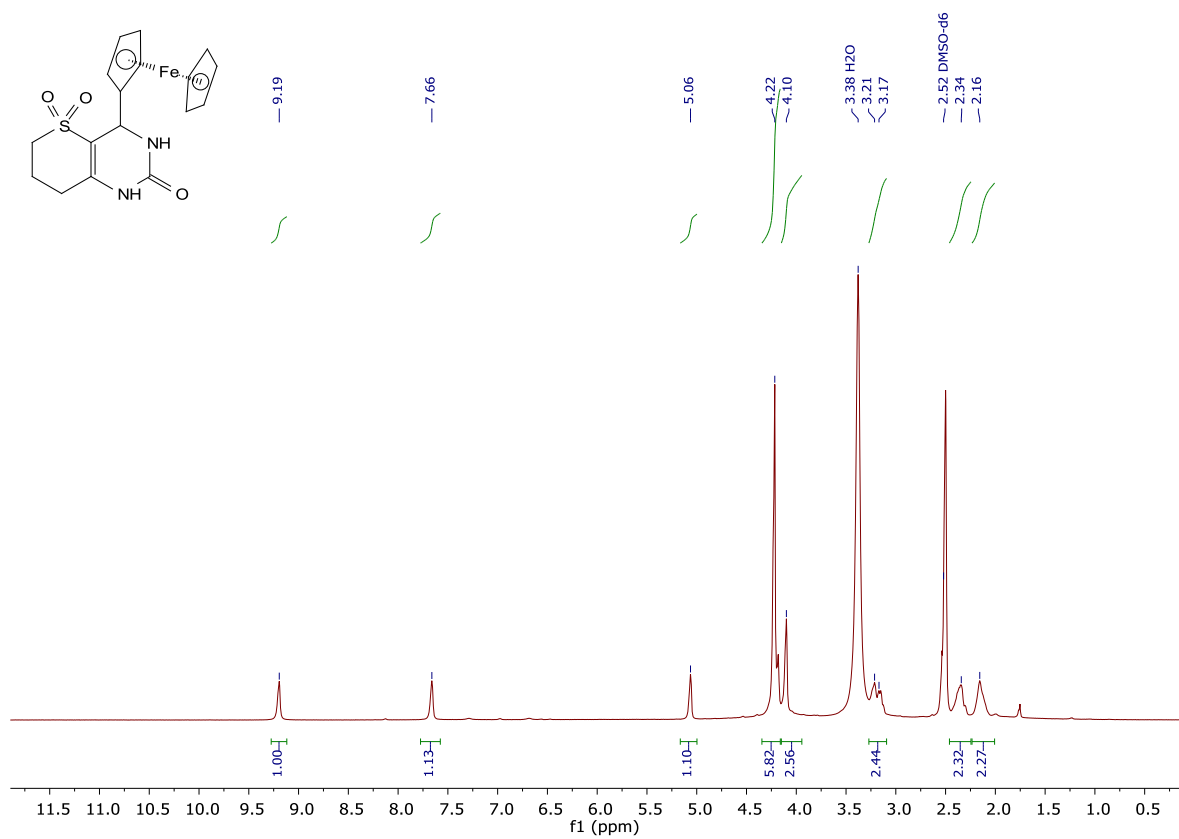


Рис. 3.3. ¹H ЯМР-спектр сполуки **80** (DMSO-d₆, 500 МГц).

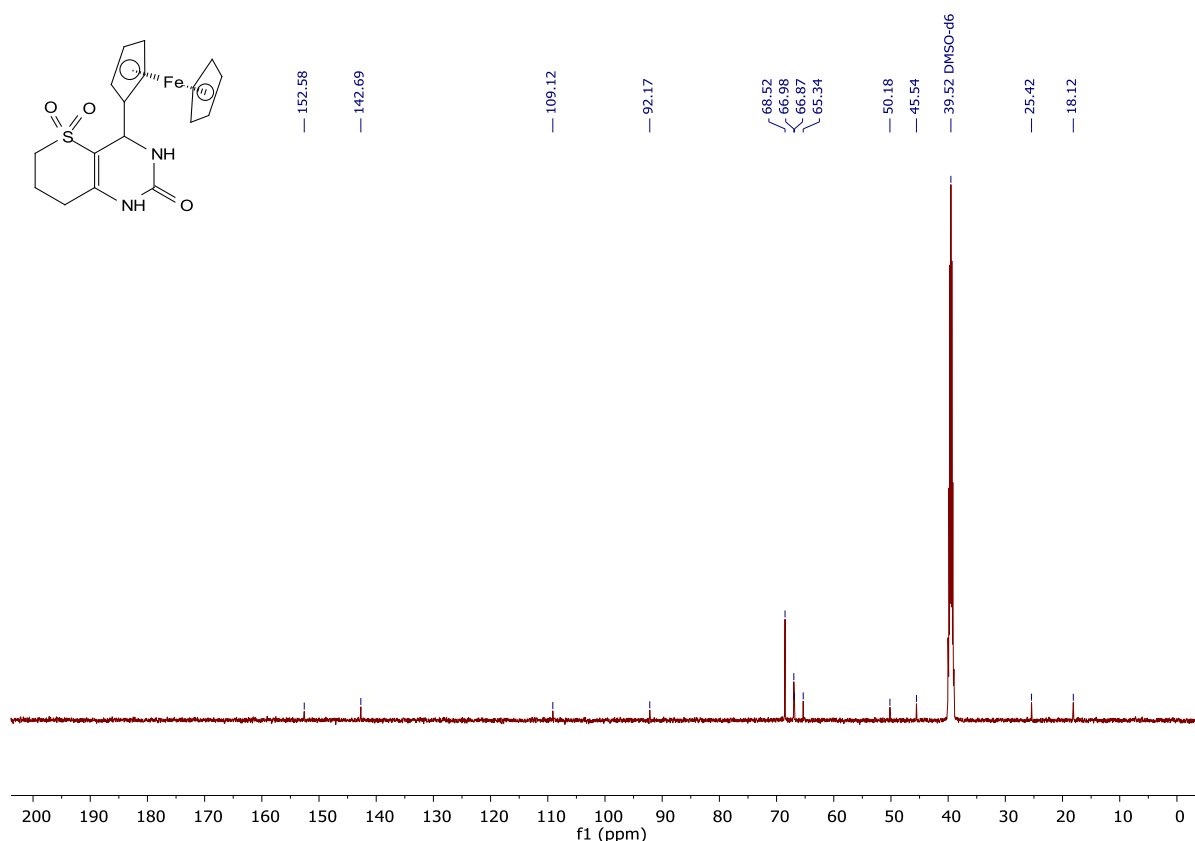


Рис. 3.4. ^{13}C ЯМР-спектр сполуки **80** (DMSO- d_6 , 126 МГц).

В якості наступного кроку в реакцію Біджинеллі було введено нітрогуанідин (Схема 3.1.4). Цільовий продукт **81.1** утворився з виходом 37%, будову вдалося підтвердити лише за допомогою HRMS через низьку розчинність.

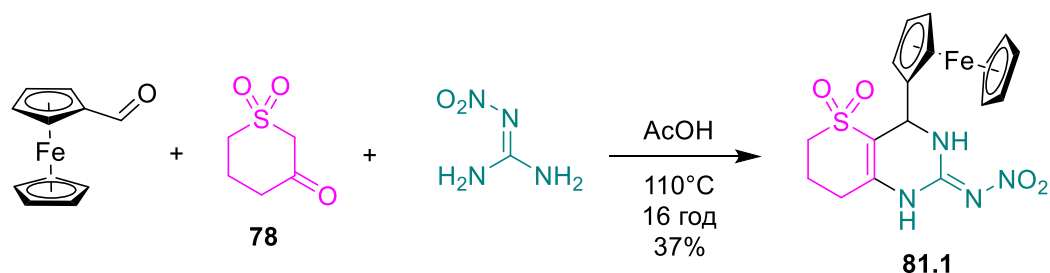


Схема 3.1.4. Реакція Біджинеллі за участю фероценальдегіду та нітрогуанідину.

Механізм реакції з високою вірогідністю аналогічний такому для реакцій Біджинеллі за участю ароматичних альдегідів (Схема 3.1.5).

Реакція починається з нуклеофільного приєднання (тіо)сечовини до альдегіду з утворенням **81.2**, що є швидкісвизначальним етапом. Наступний етап конденсації каталізується кислотою, що призводить до утворення іміну **81.3**. Потім кетосполука приєднується до іміну з утворенням **81.4**, і, як наслідок, кільце замикається внаслідок нуклеофільної атаки аміну на карбонільну групу. Цей

останній етап призводить до другої конденсації та утворення продукту Біджинеллі **81.5**¹⁰³.

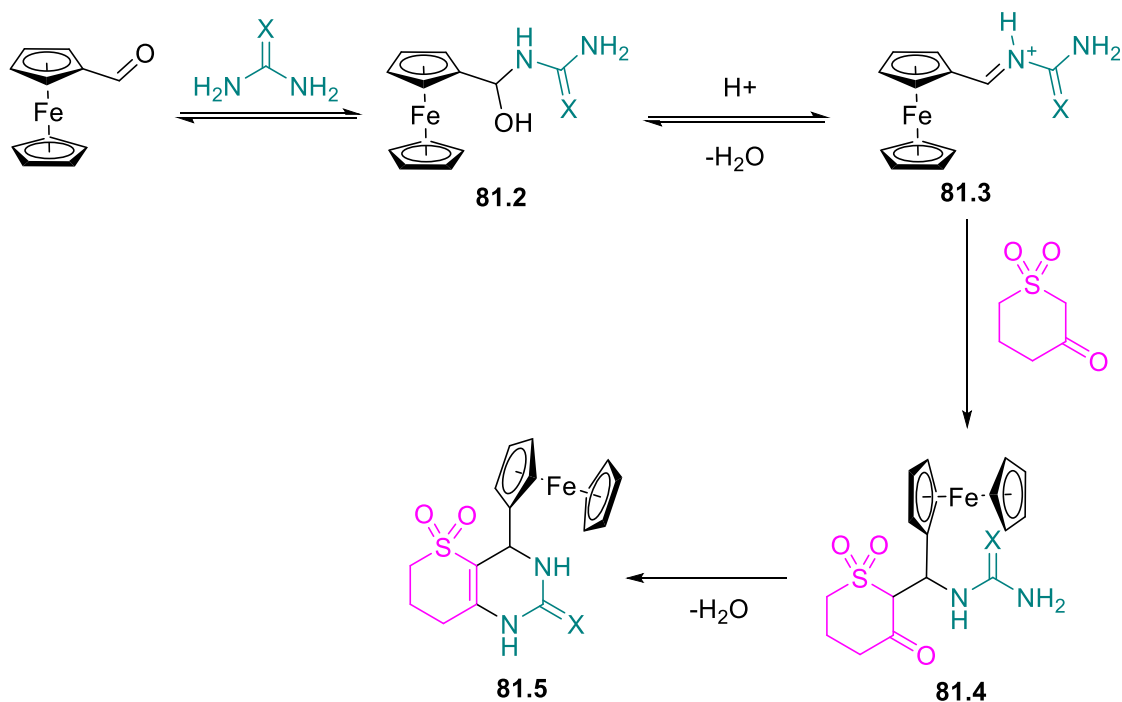


Схема 3.1.5. Механізм реакції Біджинеллі за участю фероценальдегіду.

Також, було проведено конденсацію фероценальдегіду з малонодинітрилом та нітрогуанідином в етанолі за каталізу NaOH ¹⁰⁴ з утворенням похідного піримідину **82** (Схема 3.1.5). Будова сполуки підтверджена за допомогою HRMS.

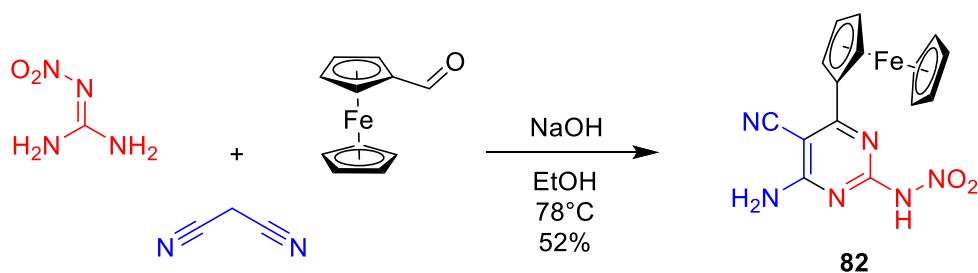


Схема 3.1.5. Конденсація фероценальдегіду з малонодинітрилом та нітрогуанідином.

Взаємодія фероценальдегіду з малонодинітрилом, ацетооцтовим естером та гідразином в етанолі за каталізу піперидином¹⁰⁵ призвела до утворення суміші продуктів **83** та **84** (Схема 3.1.6), що підтверджено за допомогою GCMS (Рисунок 3.5 – 3.7).

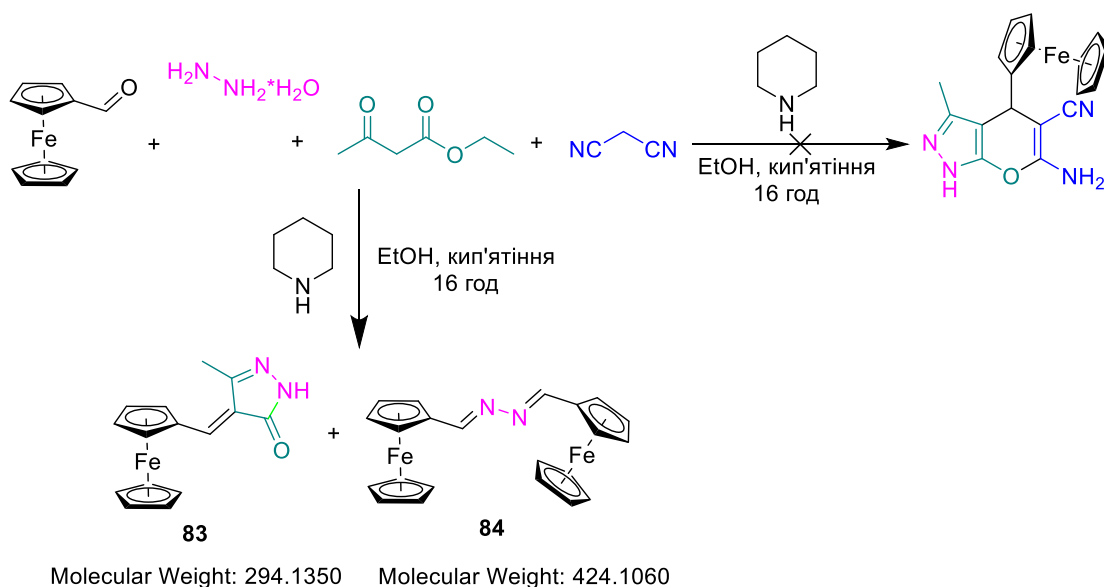


Схема 3.1.6. Реакція фероценоальдегіду з малонодінітрилом, ацетооцтовим естером та гідрaziном.

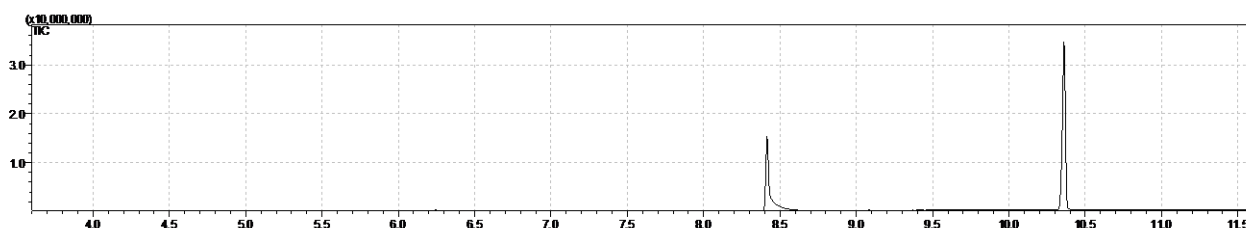


Рис. 3.5. Хроматограма сполук 83 та 84.

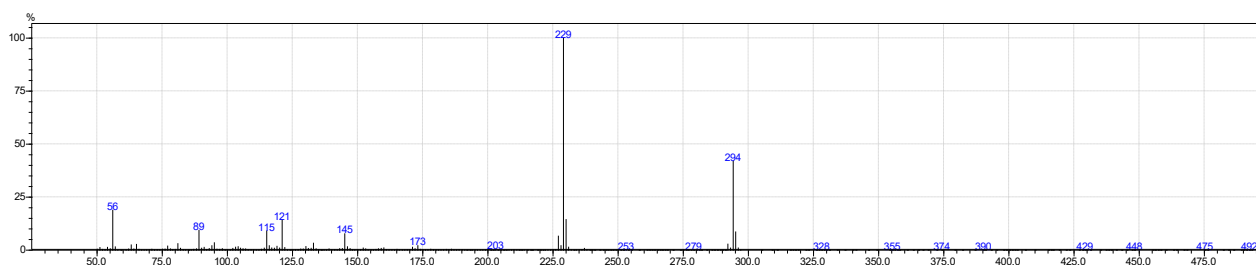


Рис. 3.6. Мас-спектр сполуки 83.

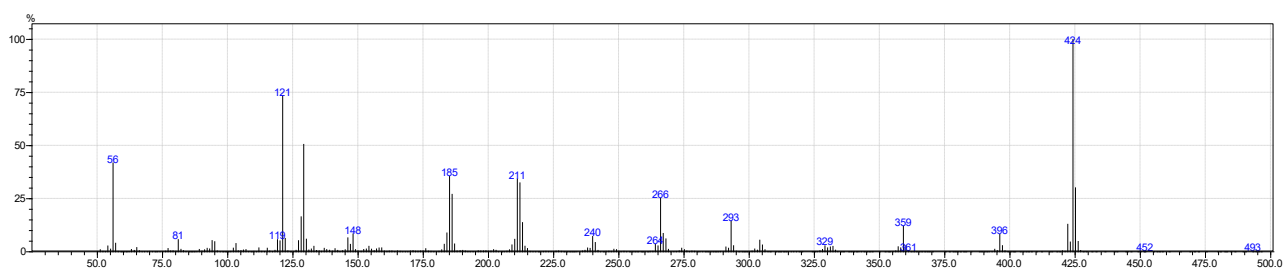


Рис. 3.7. Мас-спектр сполуки 84.

Реакція фероценоальдегіду з 1-тетралоном та малонодінітрилом (2 еквіваленти) в етанолі при каталізі лугом за кімнатної температури при дії

ультразвуку не призвела до утворення очікуваного продукту **85**. У той же час, аналогічна реакція при нагріванні реакційної суміші¹⁰⁶ призводить до утворення очікуваного похідного піридину **86** з виходом 30% (Схема 3.1.7). Будова продукту підтверджена за допомогою ЯМР-спектроскопії (Рисунок 3.8 – 3.9).

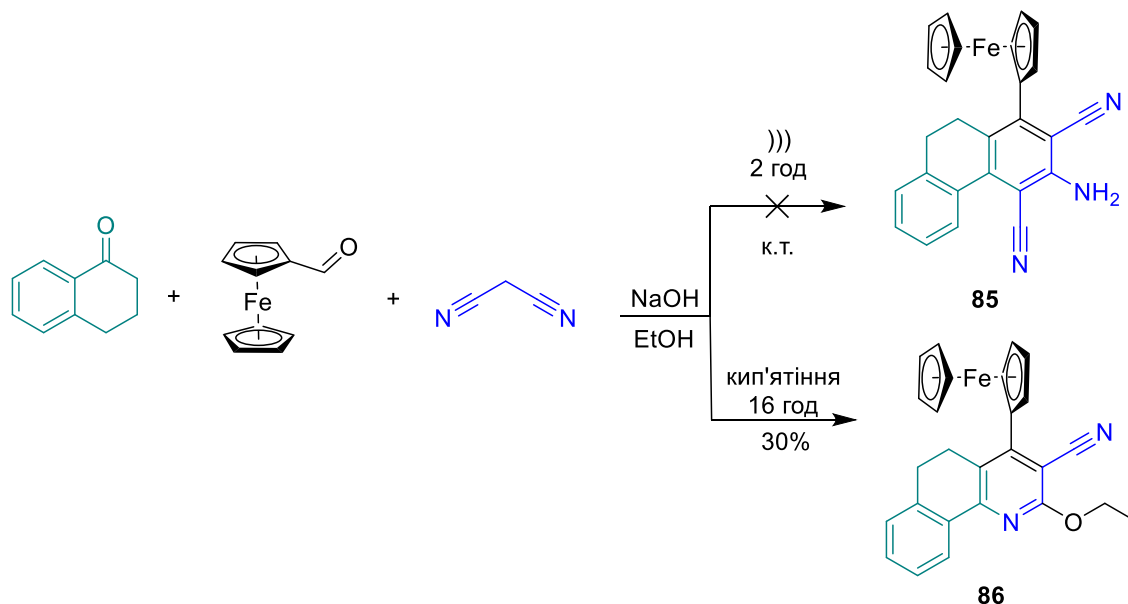


Схема 3.1.7. Реакція фероценоальдегіду з 1-тетралоном та малонодінітрилом

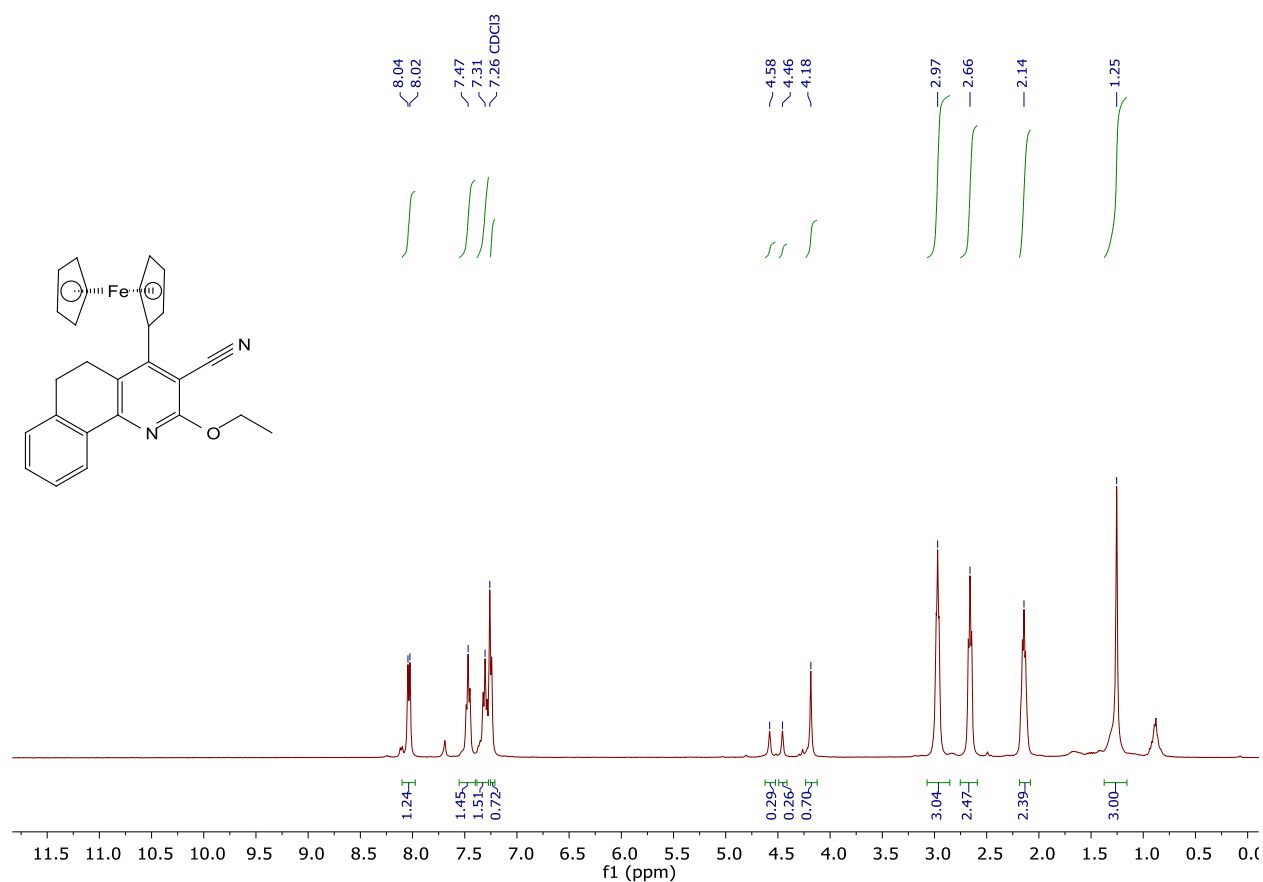


Рис. 3.8. ¹H ЯМР-спектр сполуки **86** (CDCl₃, 400 МГц).

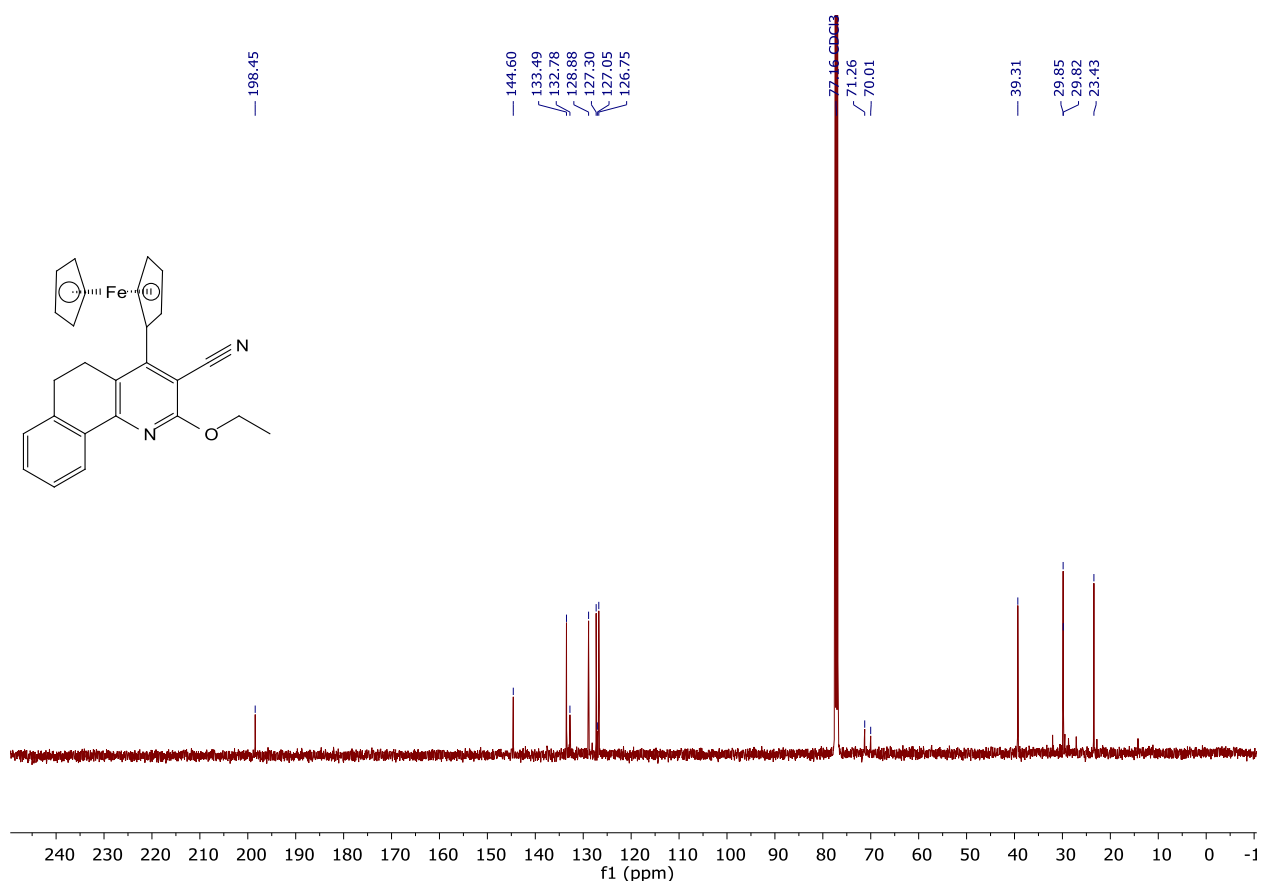
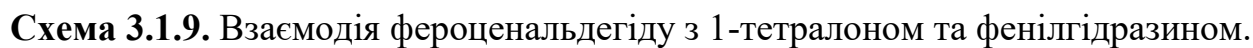


Рис. 3.9. ^{13}C ЯМР-спектр сполуки **86** (CDCl_3 , 126 МГц).

Ймовірний механізм реакції наступний. Спочатку відбувається утворення фероценіліденмалонодинітрилу внаслідок конденсації Кновенагеля. На наступній стадії до нього під дією основи приєднується карбонільна сполука. Таутомер утвореного аддукту **86.1** атакується етиловим спиртом з утворенням проміжної сполуки **86.2**, що циклізується з утворенням дигідропіридину **86.3** шляхом відщеплення води. На останній стадії відбувається ароматизація з утворенням кінцевого продукту **86** (Схема 3.1.8)¹⁰⁷.

Взаємодією фероценальдегіду та 1-тетралону в присутності лугу було одержано проміжну сполуку **87**, яку вводили у реакцію з фенілгіdraзином без виділення^{108,109} (Схема 3.1.9). Передбачуваний продукт **88** утворювався за даними GCMS (Рис. 3.10), проте з низьким виходом (5%), що не дозволило виділити речовину у достатніх кількостях для подальшого аналізу.



65

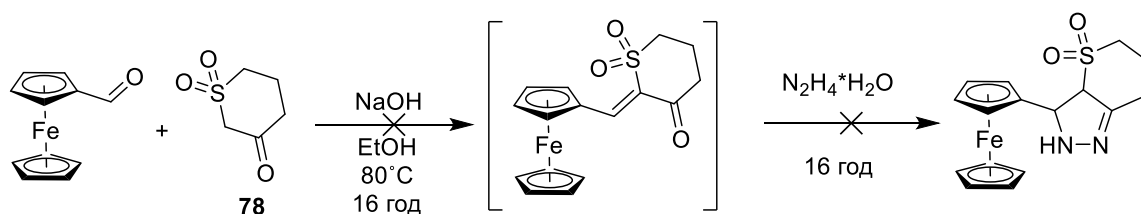
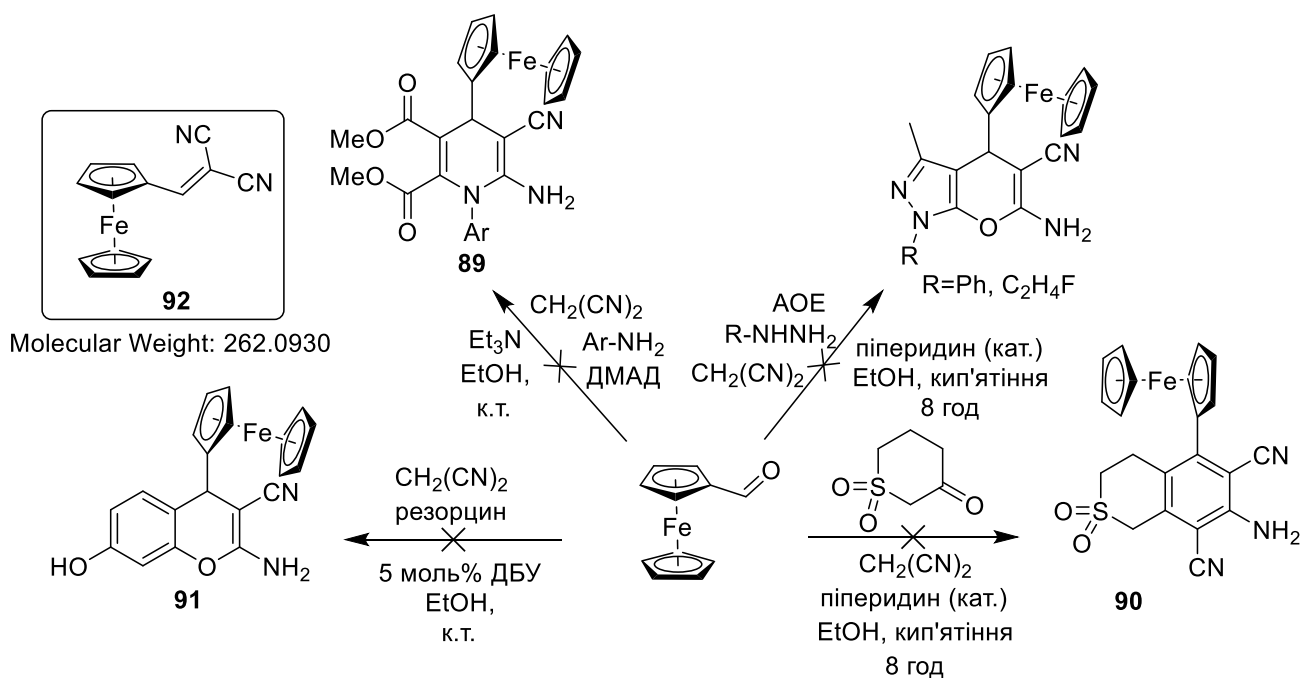


Схема 3.1.10. Взаємодія фероценоальдегіду з кетосульфоном та гідрaziном.

Реакція за участю феніл- та фторетилгідразину призводить до утворення багатокомпонентних важкороздільних сумішей. У той же час, реакції синтезу сполук **89**, **90** та **91** зупиняються на стадії утворення динітрилу **92** (Схема 3.1.11), що підтверджується даними GCMS (Рисунок 3.11)^{110,111}.

У реакціях, що каталізуються основами, за допомогою GCMS було виявлено наявність фероцену та в окремому випадку фероценілметилкарбінолу. Фероцен може утворюватися з фероценкарбонової кислоти внаслідок декарбоксилювання останньої (у реакційній суміші або у приладі GCMS під час аналізу). На основі цих даних можна припустити, що однією з побічних реакцій є реакція Канніццаро (Схема 3.1.12).



АОЕ = Ацетооцтовий естер
ДМАД = Диметилацетилендикарбоксилат

Схема 3.1.11. Реакції з малонодинітрилом.

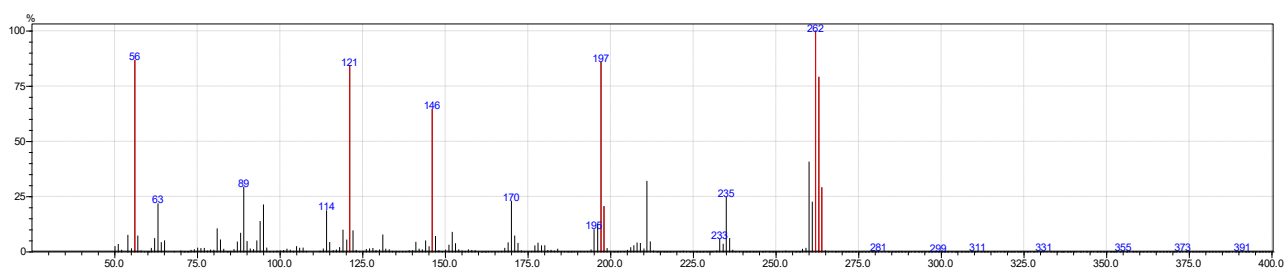


Рис. 3.11. Мас-спектр сполуки **92**.

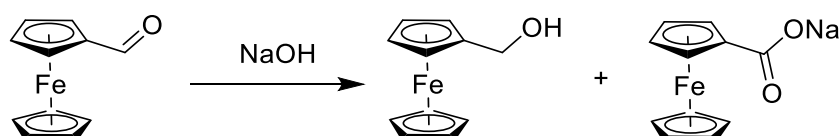


Схема 3.1.12. Реакція Канніццаро.

Взаємодія фероценальдегіду з 2-амінопіридином та фенілацетиленом в водно-етанольному середовищі при каталізі йодом¹¹² не протікає, в реакційній суміші залишаються вихідні речовини (Схема 3.1.13). Це може бути пов'язано з вичерпанням каталітичної кількості йоду на реакцію з фероценільним фрагментом (окиснення).

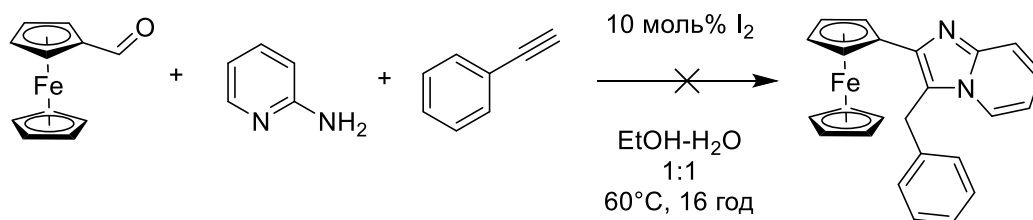


Схема 3.1.13. Реакція фероценальдегіду з 2-амінопіридином та фенілацетиленом.

Реакція фероценальдегіду з 2-нафтолом при каталізі п-толуолсульфокислотою без розчинника та в метанолі не була успішною¹¹³. У випадку проведення реакції без розчинника відбувається осмолення реакційної суміші, а при проведенні в метанолі реакція не протікає (Схема 3.1.14). В першому випадку це може бути пояснено побічними реакціями фероценільного фрагменту при відносно високій концентрації кислоти в реакційній масі, в другому – недостатньою електрофільністю фероценальдегіду.

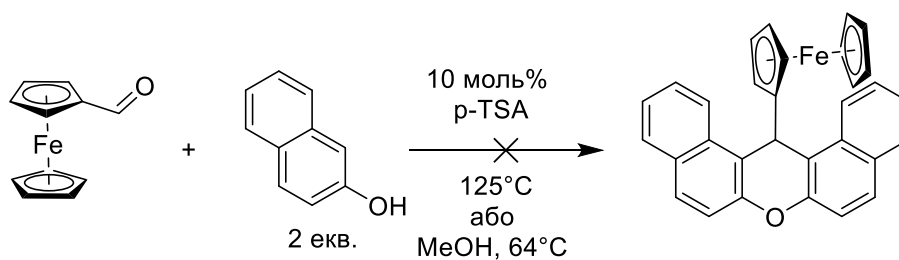


Схема 3.1.14. Реакція фероценальдегіду та 2-нафтолу.

Конденсація з резорцином у метансульфокислоті¹¹⁴ призвела до утворення продукту **93** (Схема 3.1.15), будова якого підтверджена за допомогою HRMS.

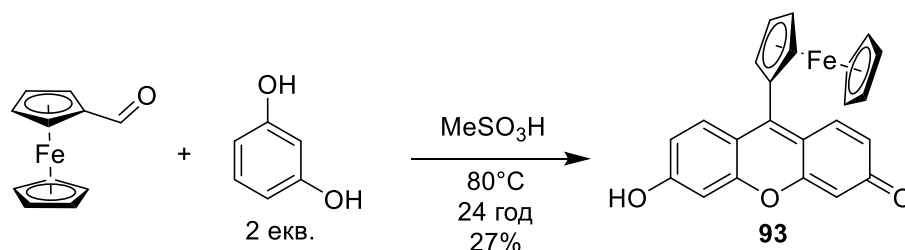


Схема 3.1.15. Реакція фероценальдегіду та резорцину.

При реакції фероценальдегіду, 2-амінопіридину в нітрометані-ДМФ при каталізі безводним FeCl_3 ¹¹⁵ відбувається осмолення реакційної суміші, що може бути пов'язане з окисненням фероценового фрагменту хлоридом заліза (III) (Схема 3.1.16).

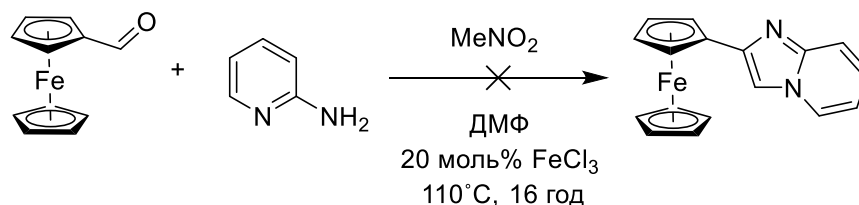


Схема 3.1.16. Реакція фероценальдегіду та 2-амінопіридину в нітрометані-ДМФ.

У реакції з кетосульфоном **78** та фталогідразидом при каталізі PTSA¹¹⁶ не було зафіксовано утворення цільового продукту, результатом реакції став неплавкий поганорозчинний продукт невстановленої будови (Схема 3.1.17).

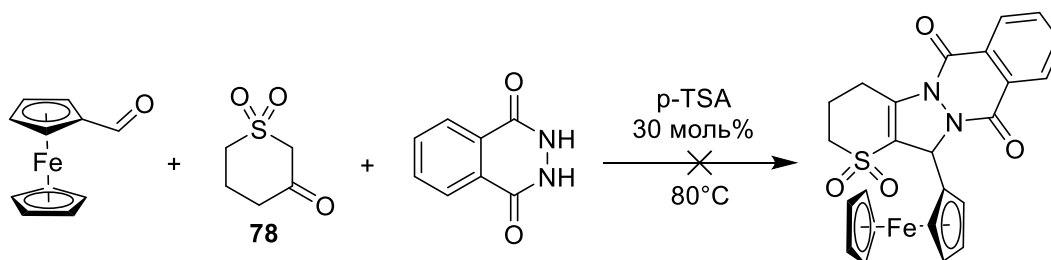


Схема 3.1.17. Конденсація з фталогідразидом та кетосульфоном.

Також, було проведено фотохімічну конденсацію фероценальдегіду та о-фенілендіаміну в етанолі при опроміненні синім світлом (450 нм) за наявності доступу повітря (Схема 3.1.18, Рисунок 3.12). Каталізатором виступав Метиленовий синій. ЯМР-спектри продукту відповідали описаним раніше¹¹⁷.

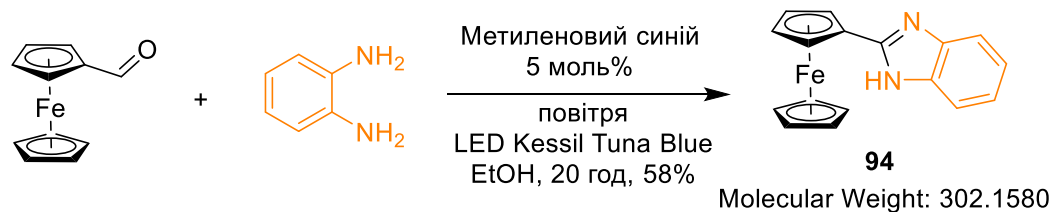


Схема 3.1.18. Фотохімічна реакція фероценальдегіду та о-фенілендіаміну.

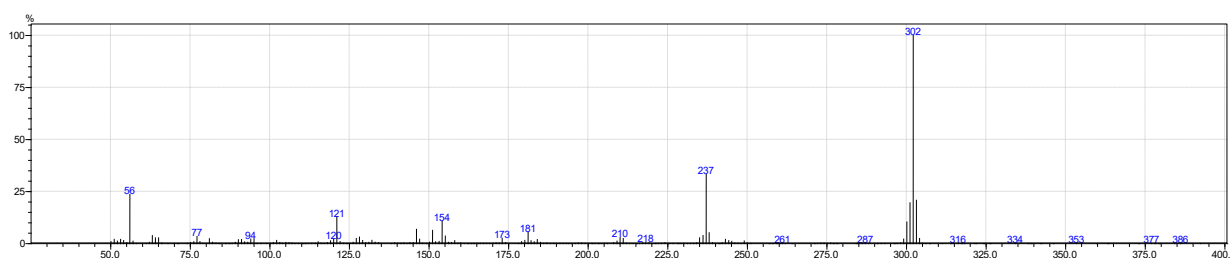


Рис. 3.12. Мас-спектр сполуки **94**.

РОЗДІЛ 4

ФОТОХІМІЧНЕ АМІНУВАННЯ ТГФ ФЕРОЦЕНВМІСНИМИ ТА ІНШИМИ АМІНАМИ

Аміновані похідні тетрагідрофурану (ТГФ) є противірусними, протипухлинними та антибактеріальними агентами¹¹⁸⁻¹²¹. Зокрема, індоли та карбазоли з N-заміщеною циклічною етерною групою є важливими центральними структурами багатьох біологічно активних сполук, таких як інгібітор вірусу гепатиту С (HCV), антагоніст вазопресину для лікування серцево-судинних захворювань, інгібітор стероїдної 17-20-ліази та агоніст холецистокінінових рецепторів¹²²⁻¹²⁵.

Багато природних сполук, таких як аспідофілін А, (+)-фендлеридин, гуперзин Q, (+)-циміцин і (+)-гаплоцидин, мають у своїй структурі геміамінальну етерну групу (Схема 4.1.1). Тому розробка ефективних методів одержання таких геміамінальних естерів має важливе значення для фармацевтичної промисловості¹²⁶⁻¹³⁰.

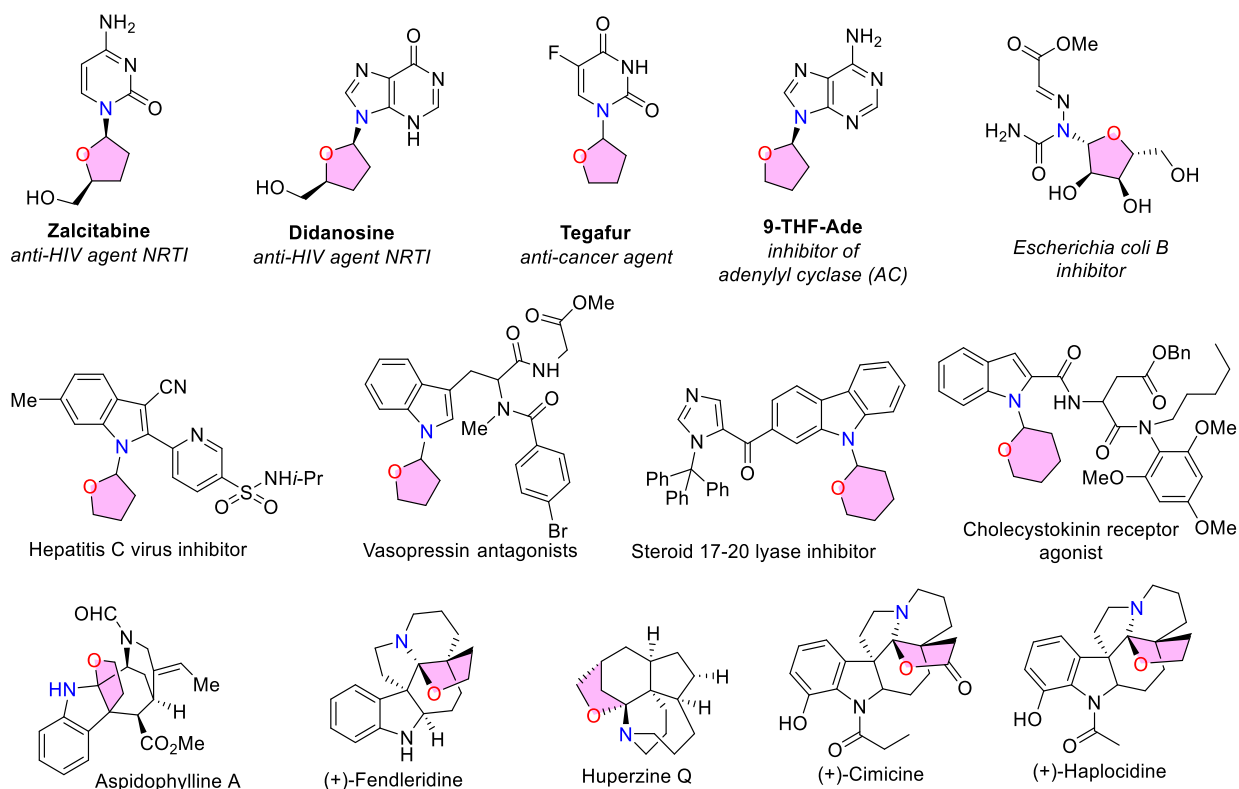


Схема 4.1.1. Біологічноактивні сполуки з ТГФ фрагментом.

Нами запропоновано спосіб Pd-каталізованого фотохімічного амінування ТГФ (Схема 4.1.2).

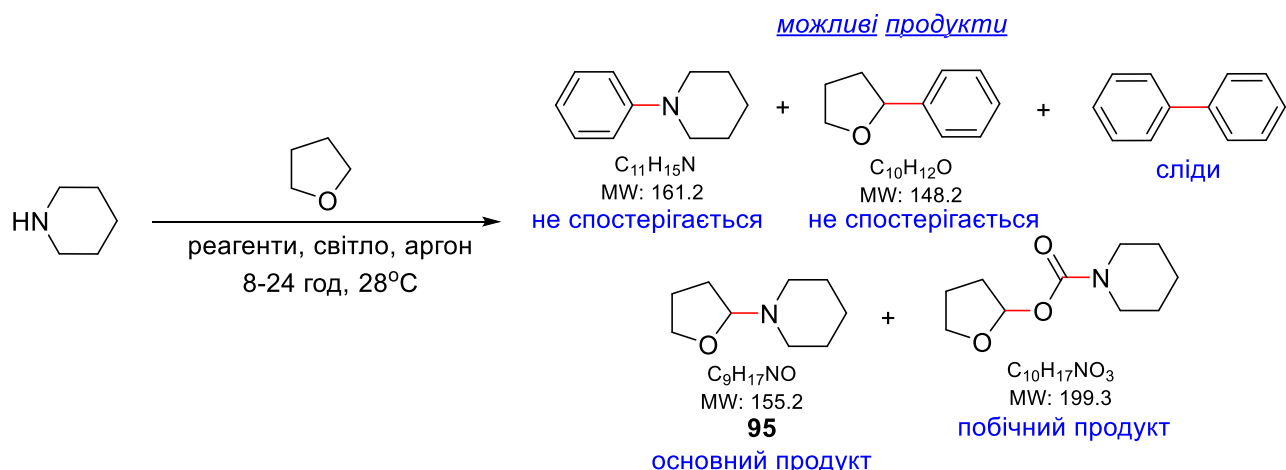


Схема 4.1.2. Фотохімічне амінування ТГФ.

Було проведено оптимізацію умов синтезу шляхом варіювання таких параметрів, як джерело палладію, наявність лігандів, основи, НАТ реагент, джерела світла та час опромінення (Таблиця 4.1).

Як можна бачити з таблиці, оптимальними умовами виявилися №11 та №21-23. Вони передбачають використання Cs_2CO_3 або K_3PO_4 в якості основи, 1.5 еквівалента PhBr в якості НАТ реагенту, 10 моль% фотокаталізатору $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ при опроміненні синім світлом (465 нм) протягом 22-24 годин. Виходи цільового аміналю **95** становлять 68-71%.

Таблиця 4.1. Оптимізація умов синтезу сполуки **95**.

№	Джерело Pd	Ліганд	Основа	НАТ реагент	Світло, час, год	Вихід аміну, %	Вихід карбамату, %
1-6	10 моль% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{PdCl}_2 \cdot 1,10$ -фенантролін	20 моль% Xantphos	1 екв. Cs_2CO_3	1.5 екв. PhBr	BLED 18 год	Сліди - 28	н.в. - сліди
7	10 моль% $\text{PdCl}_2 \cdot 1,10$ -фенантролін	30 моль% PPh_3	1 екв. Cs_2CO_3	1.5 екв. PhBr	BLED 18 год	20	2
8-10	10 моль% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	-	2 екв. Cs_2CO_3	1-5 екв. PhBr	BLED 15 год	38 – 48	5 – 25

Продовження Таблиці 4.1.

11	10 моль% $\text{Pd(PPh}_3)_4$	-	0.5 екв. Cs_2CO_3	1.5 екв. PhBr	BLED 22 год	69	4
12	10 моль% $\text{Pd(PPh}_3)_4$	-	1 екв. Cs_2CO_3	1.5 екв. PhBr	GLED 18 год	7	н.в.
13	10 моль% $\text{Pd(PPh}_3)_4$	-	1 екв. Cs_2CO_3	1.5 екв. PhBr	WLED 18 год	25	сліди
14	10 моль% $\text{Pd(PPh}_3)_4$	-	1 екв. Cs_2CO_3	1.5 екв. PhBr	CFL 18 год	16	сліди
15-20	10 моль% $\text{Pd(PPh}_3)_4$	-	1 екв. DBU, DABCO, DMAP, DIPEA, K_2CO_3 , Na_2CO_3	1.5 екв. PhBr	BLED 20 год	5-36	н.в.
21-23	10 моль% $\text{Pd(PPh}_3)_4$	-	1.5-3 екв. K_3PO_4	1.5 екв. PhBr	BLED 24 год	68-71	н.в.

У якості наступного кроку було проведено фотохімічне амінування ТГФ та інших циклічних етерів різними амінами циклічної та ациклічної будови (Схема 4.1.3). Диоксан та тетрагідропіран давали низькі виходи продуктів, тому подальше дослідження їх реакцій не проводилося.

Найкращі результати виявилися у випадку амінування ТГФ вторинними циклічними амінами (виходи 50-69%).

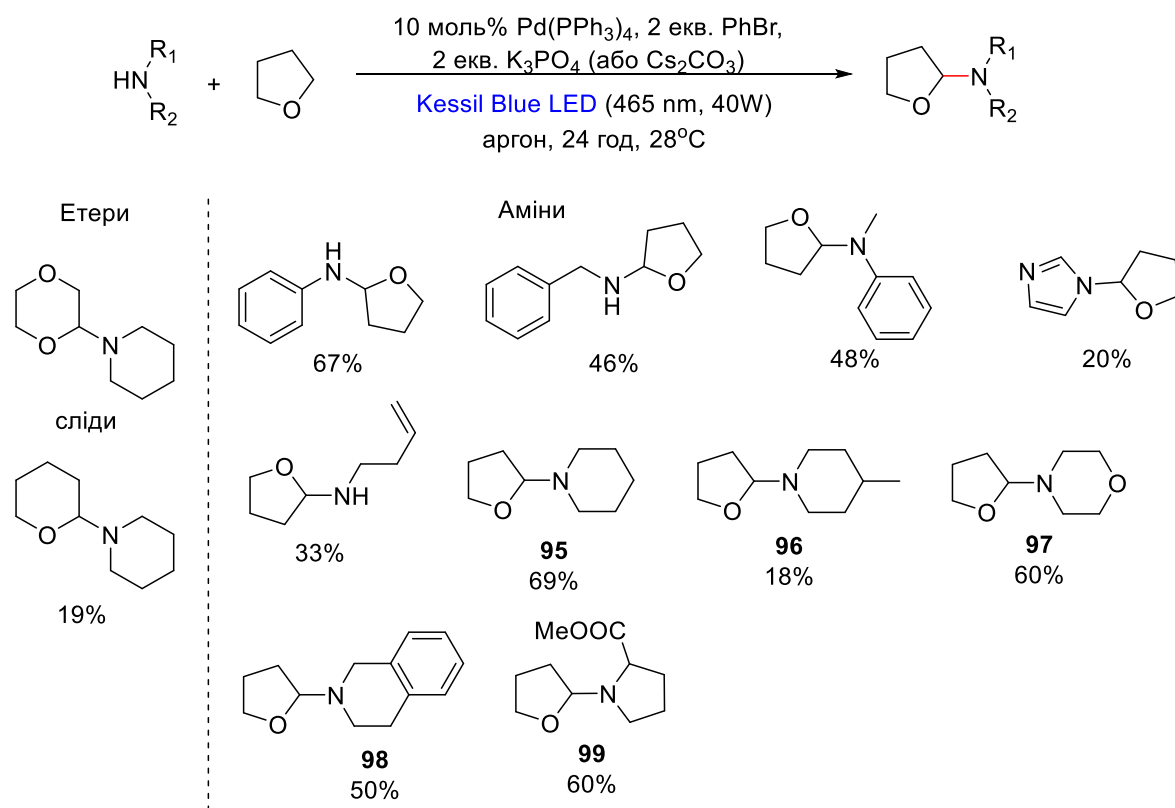


Схема 4.1.3. Фотохімічне амінування ТГФ та інших етерів (ЯМР-виходи).

Продукти **95-99** були препаративно виділені, їх будова підтверджена за допомогою ЯМР-спектроскопії.

Також, нами були проведені експерименти щодо можливого механізму реакції.

Для підтвердження того, що фотоамінування є радикальним процесом, було проведено дослід з додаванням двох еквівалентів стабільного радикалу ТЕМПО (Схема 4.1.4).

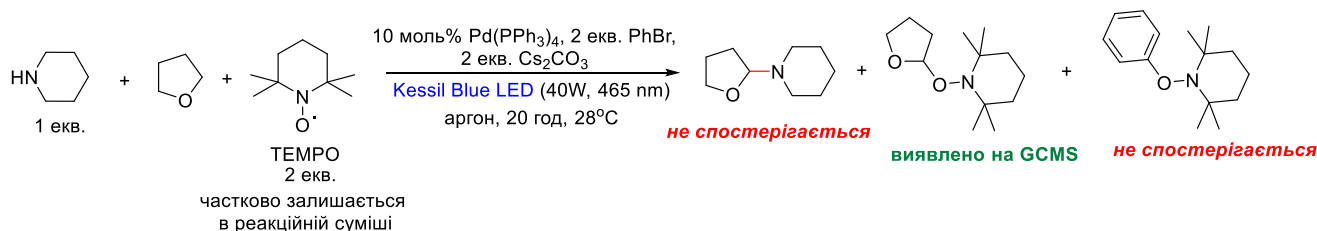


Схема 4.1.4. Фотохімічне амінування ТГФ в присутності ТЕМПО.

При цьому спостерігалось утворення продукту приєднання радикалу ТГФ до ТЕМПО за даними GCMS.

Крім цього, було проведено експеримент для встановлення константи кінетичного ізотопного ефекту. Реакцію фотохімічного амінування проводили з об'ємним співвідношенням ТГФ/ТГФ- d_8 1:1. Виходячи зі співвідношення виходів продуктів, встановлено, що константа кінетичного ізотопного ефекту складає 5.25 (Схема 4.1.5). Наявність кінетичного ізотопного ефекту показує, що швидкістюлімітуючою стадією є розрив С-Н зв'язку у молекулі ТГФ.



Схема 4.1.5. Фотохімічне амінування суміші ТГФ та ТГФ- d_8 .

Також, було проведено дослідження кінетики люмінесценції шляхом побудови графіка Штерна-Фольмера. Для цього до розчину з фіксованою концентрацією фотокаталізатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ додавали зростаючу кількість еквівалентів PhBr та вимірювали інтенсивність люмінесценції. Отримана лінійна

залежність підтверджує, що саме PhBr є реагентом, що викликає гасіння емісії. Рисунок 4.1 містить графік залежності інтенсивності флуоресценції фотокаталізатора від доданої кількості еквівалентів PhBr.

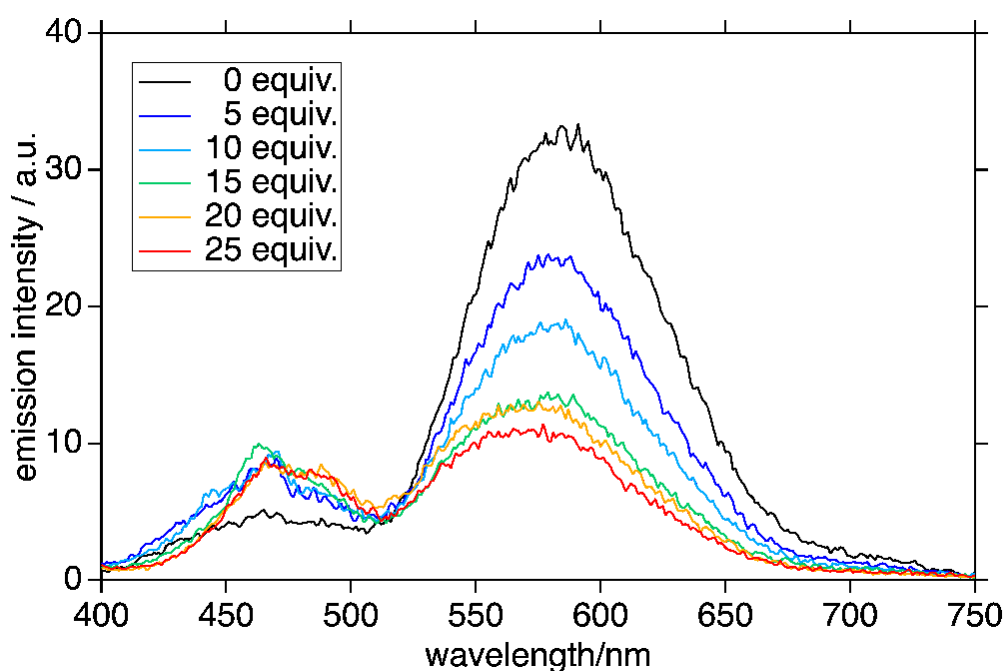
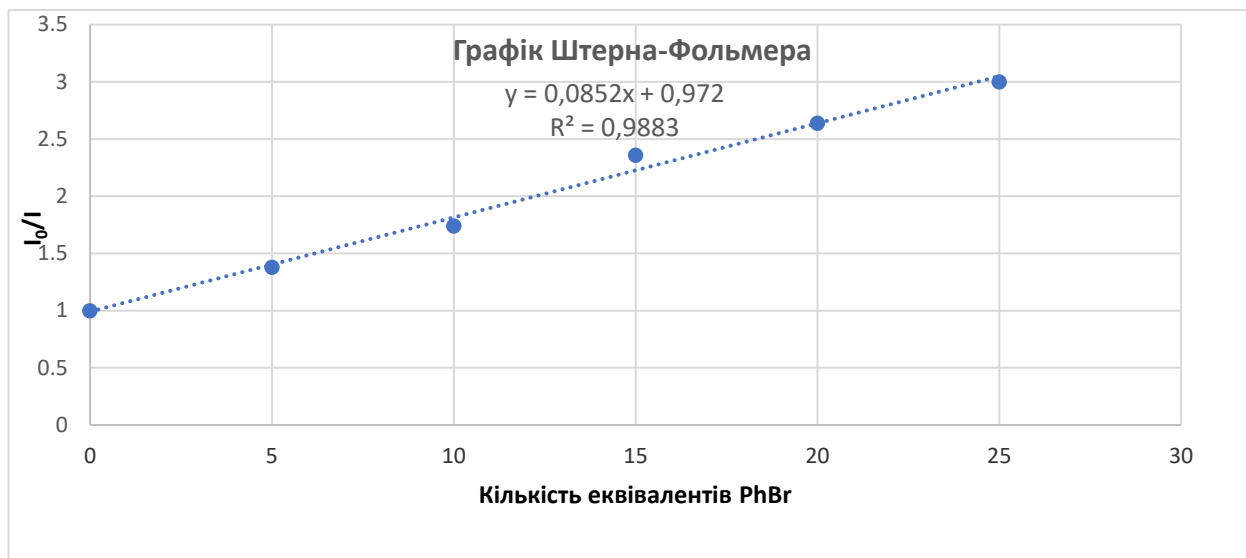


Рис. 4.1. Графік залежності інтенсивності флуоресценції фотокаталізатора від доданої кількості еквівалентів PhBr.

На основі одержаних експериментальних даних було запропоновано наступний механізм реакції. Під дією світла фотокаталізатор $L_nPd(0)$ переходить у збуджений стан $L_nPd^*(0)$, після чого шляхом одноелектронного переносу відбувається окиснювальне приєднання фенілброміду. Отримана проміжна

сполука $\text{Ph}\cdot\text{L}_n\text{Pd(I)Br}$ реагує з тетрагідрофураном шляхом відщеплення протону з утворенням $(\text{ТГФ})\cdot\text{L}_n\text{Pd(I)Br}$ та PhH . Далі відбувається відновлювальне елімінування з регенерацією фотокаталізатора та утворенням катіону ТГФ, що реагує з аміном (основний процес) або карбонат-аніоном (побічний процес у випадку використання карбонатів в якості основи). У випадку реакції з карбонат-аніоном утвориться біс(тетрагідрофуран-2-іл) карбонат, який реагує з аміном з утворенням карбамату (Схема 4.1.6).

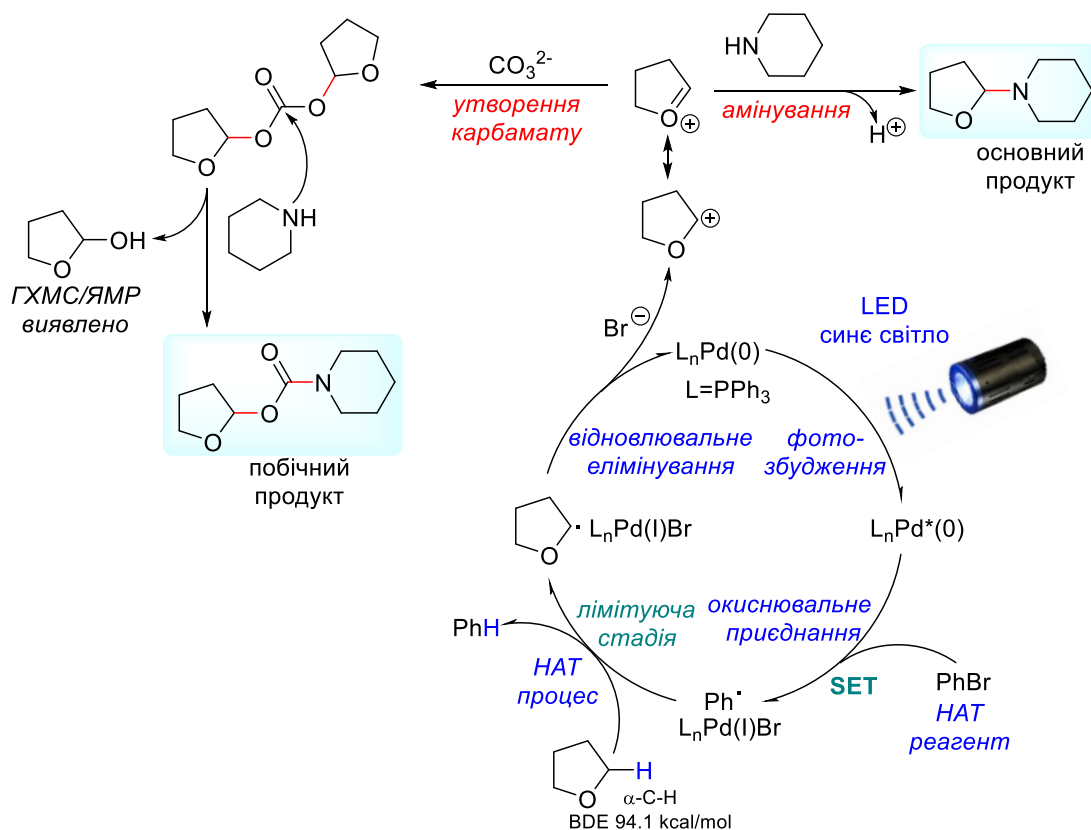


Схема 4.1.6. Механізм реакції.

Нами було досліджено толерантність функціональних груп для реакції амінування. Для цього оцінювався вплив добавок на вихід сполуки **95** (Схема 4.1.7, Таблиця 4.2). Найбільше зниження виходу спостерігається за наявності в реакційній суміші інших амінів, цільовий продукт не утворюється. Слідова кількість продукту утворюється при додаванні у реакційну масу одного еквіваленту води, ароматичних альдегідів, імінів. Низькі виходи спостерігаються у випадку додавання стирену, фенолу, ацетофенону, метанолу та при проведенні реакції у атмосфері повітря. Середні та високі виходи цільового продукту одержуються у

випадку алкіларилових естерів, алкілових та вінілових естерів, нітрилів та нітросполук.

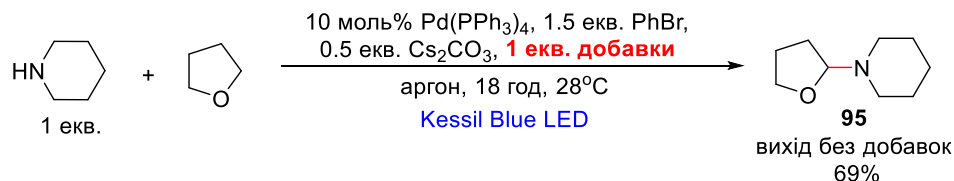


Схема 4.1.7. Дослідження впливу добавок на вихід сполуки **95**.

Таблиця 4.2. Вплив добавок на вихід сполуки **95**.

Добавка	Вихід, %	Добавка	Вихід, %	Добавка	Вихід, %
вода	сліди	PhNH ₂	н.в.	PhCHO	сліди
повітря	33	EtOAc	65	PhCH=NPh	сліди
Ph-CH=CH ₂	15	AcO-CH=CH ₂	47	MeOH	17
PhOMe	68	MeCN	59	PhOH	33
BnNH ₂	н.в.	PhNO ₂	67	PhC(O)Me	28

Також, ми провели контрольні експерименти, у яких по чергово вилучалися компоненти умов реакції. Як можна бачити, за відсутності основи реакція протікає з низьким виходом продукту, проте амін виступає в ролі основи. Інші компоненти (фотокаталізатор, PhBr, опромінення) є обов'язковими (Схема 4.1.8).

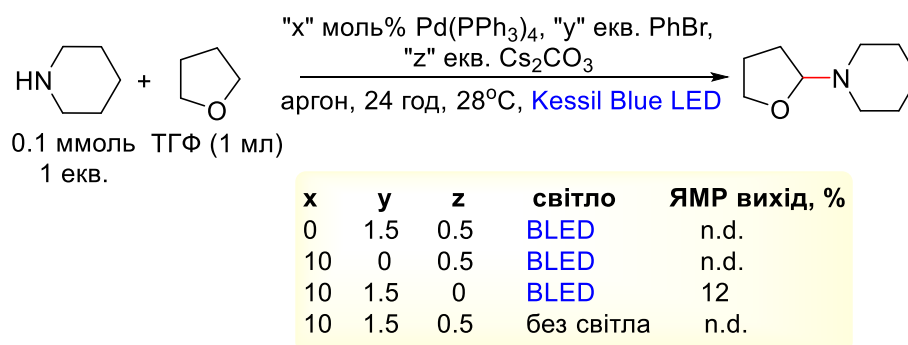


Схема 4.1.8. Контрольні експерименти.

Далі, у реакцію фотоамінування нами було введено аміни фероценового ряду, як циклічної, так і ациклічної будови. Аналіз реакційних сумішей за допомогою GCMS показав, що реакція протікає лише у випадку сполуки **77**, при цьому утворюється лише слідова кількість цільового продукту **100** (Схема 4.1.9).

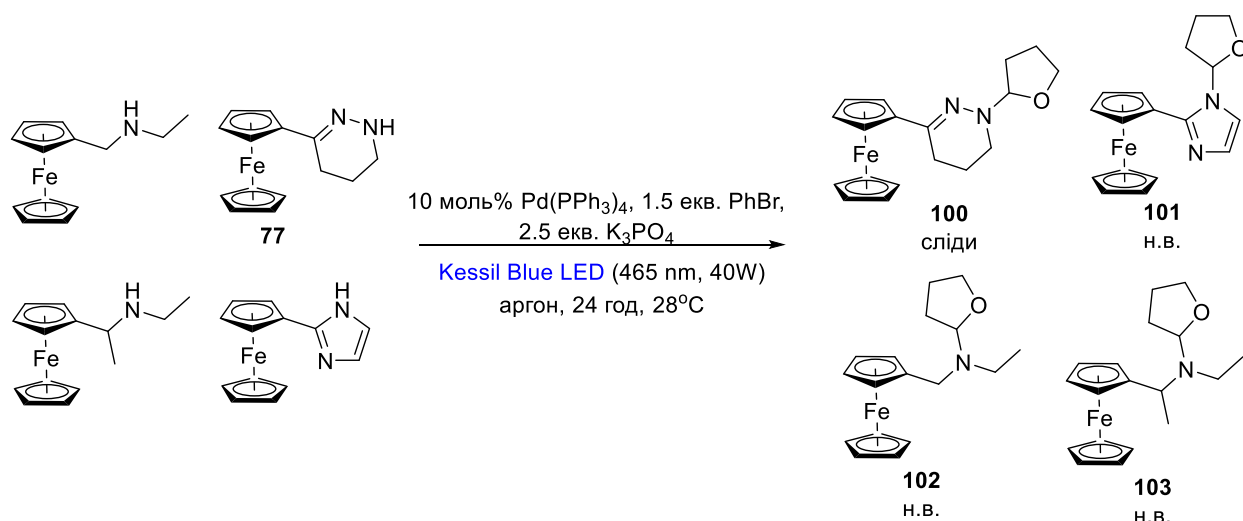


Схема 4.1.9. Фотохімічне амінування ТГФ амінами фероценового ряду.

В усіх випадках у реакційних сумішах були наявні вихідні сполуки. Нами було продовжено дослідження фотохімічного амінування похідного **77**.

Подовження часу опромінення до трьох діб призвело до збільшення виходу продукту **100** до 30% (Схема 4.1.10).

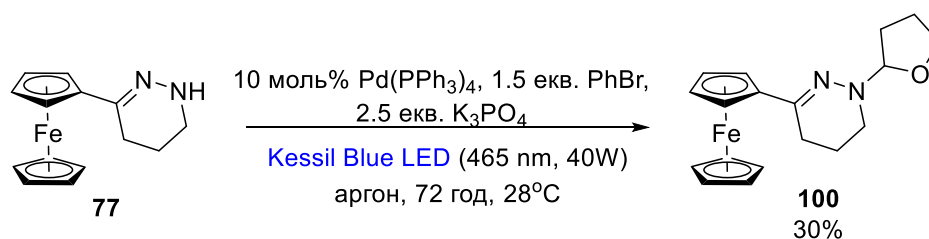


Схема 4.1.10. Фотохімічне амінування ТГФ сполукою **77**.

На жаль, спроба збільшити масштаб синтезу в 10 разів для виділення сполуки **100** не була успішною, в результаті утворилася лише слідова кількість продукту.

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

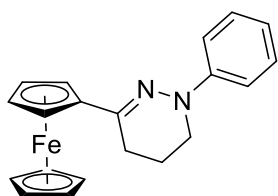
Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C вимірювали на радіоспектрометрах Bruker (робочі частоти генератора 400, 500 та 101, 126 МГц) для розчинів сполук у дейтерохлороформі та DMSO- d_6 . Мас-спектри виміряно методом газової хроматомасспектрометрії з використанням Shimadzu GCMS QP2010. Інфрачервоні спектри записувалися з використанням інфрачервоного спектрометру з Фурь'є-перетворенням Shimadzu IRAffinity-1S. Проходження реакцій та чистоту синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol UV-254 в етилацетаті та його сумішах із гексаном, проявник – розчин марганцевокислого калію.

Життєздатність пухлинних клітин ліній MCF-7, MDA-MB-231, HT-29, DLD-1, Jurkar, RPMI-8866 після інкубації з сполуками оцінювали за допомогою 3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-2,5-дифенілтетразолію броміду (MTT реагент) (Sigma-Aldrich, США). 6000 субстрат-залежних клітин або 15 000 суспензійних клітин на лунку висівали в 96-лункові планшети у 100 мкл середовища DMEM або RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, США) відповідно до рекомендацій ATCC та інкубували протягом 24-72 годин при 37°C в CO₂ - інкубаторі з різними концентраціями досліджуваних сполук (5 концентрацій (0.1, 1, 5, 10 та 20 мкМ) кожна 3 трьох повторях). Після періоду інкубації дослідне середовище зливали, реагент MTT додавали до клітин відповідно до рекомендацій виробника (кінцева концентрація 5мг/мл), та інкубували протягом наступних 4 годин, кристали формагану розчиняли за допомогою ДМСО, абсорбцію вимірювали приладом Absorbance Reader BioTek ELx800 (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, США), довжина хвилі 490 нм. Значення напівмаксимальної інгібуючої концентрації (IC₅₀) розраховували за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 8 (Сан-Дієго, Каліфорнія, США).

Методика синтезу 1-арил-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів

До розчину 290 мг (1 ммоль) хлорбутаноїлфероцену **73**⁹⁴ в 5 мл метанолу додавали 1.1 екв. (1.1 ммоль) відповідного арилгідазину, 240 мг (3 ммоль) ацетату натрію. Суміш кип'ятили при 64°C в атмосфері аргону протягом 16 год. Після охолодження відфільтровують осад, що випав, промивають водою та водним метанолом, висушують.

1-феніл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин **74a**

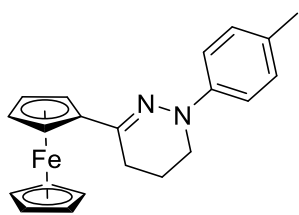


Вихід 220 мг (64%). R_f (етилацетат-гексан 1:5) 0.45, тверда помаранчева речовина, $T_{пл}$ 150-155°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.99 – 2.23 м (2H), 2.50 м (2H), 3.59 м (2H), 4.13 с (5H), 4.20 – 4.45 м (2H), 4.49 – 4.77 м (2H), 6.85 с (1H), 7.27 с (4H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 101 МГц), δ , м.ч.: 18.96, 22.86, 42.90, 65.54, 68.86, 69.03, 85.32, 113.29, 119.15, 128.93, 141.40, 147.84. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн}$, %): 345.1 $[M+H]^+$ (25), 344.1 $[M]^+$ (100), 252.1 (9), 211.0 (15), 172.5 (11), 121.0 (35), 56.0 (18).

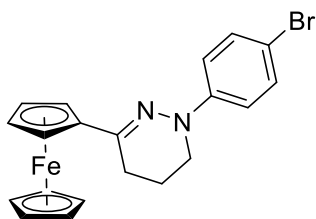
1-(4-метилфеніл)-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин **74b**

Вихід 92 мг (26%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.66, темно-помаранчева напівтверда речовина.



Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.08 – 2.17 м (2H), 2.29 с (3H), 2.51 т (2H, $J = 6.6$ Гц), 3.56 т (2H, $J = 5.7$ Гц), 4.13 с (5H), 4.24 – 4.31 м (2H), 4.57 – 4.66 м (2H), 7.10 д (2H, $J = 8.4$ Гц), 7.17 д (2H, $J = 8.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 101 МГц), δ , м.ч.: 19.14, 20.61, 22.93, 43.33, 65.57, 68.89, 69.13, 77.30, 85.63, 113.61, 128.57, 129.55, 140.93, 146.00. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн}$, %): 359.2 $[M+H]^+$ (25), 358.2 $[M]^+$ (100), 252 (10), 227.1 (11), 211.1 (19), 121.1 (53), 91.1 (31), 56.0 (25).

1-(4-бромфеніл)-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74c



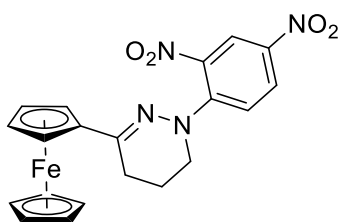
Вихід 106 мг (25%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.62, жовто-коричнева напівтверда речовина.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 2.03 – 2.20 м (2H), 2.51 т (2H, $J = 6.5$ Гц), 3.56 т (2H, $J = 5.7$ Гц), 4.14 с (5H), 4.21 – 4.37 м (2H), 4.53 – 4.73 м (2H), 7.13 д (2H, $J = 8.6$ Гц), 7.36 д (2H, $J = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 101 МГц), δ , м.ч.: 18.90, 22.86, 42.92, 65.68, 69.14, 69.17, 85.02, 111.31, 114.89, 131.71, 142.49, 146.91. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 424.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (68), 423.1 $[\text{M}]^+$ (18), 211.1 (33), 130.1 (16), 121.1 (100), 56.0 (54).

Методика синтезу 1-(2,4-динітрофеніл)-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазину 74d

До розчину 290 мг (1 ммоль) хлорбутаноїлфероцену **73** в 5 мл метанолу додавали 218 мг (1.1 ммоль) 2,4-динітрофенілгідазину та 17 мг (10 моль%) *p*-TSA. Суміш кип'ятили при $+64^\circ\text{C}$ в атмосфері аргону протягом 16 год. Після охолодження відфільтровують осад, що випав, промивають метанолом, висушують.

Вихід продукту 352 мг (81%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.56, темно-коричневі кристали, $T_{\text{пл}}$ 190°C (розкладання зі спалахом).

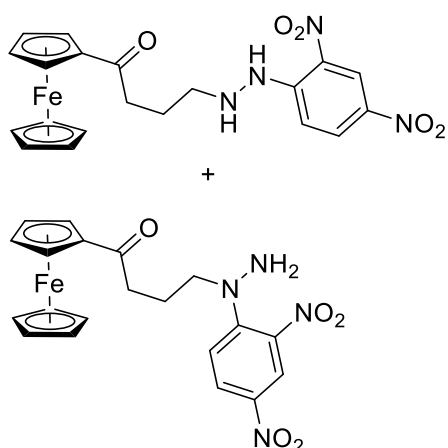


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.ч.: 2.02 – 2.33 м (2H), 2.71 – 3.09 м (2H), 3.59 – 3.88 м (2H), 4.19 с (5H), 4.37 – 4.57 м (2H), 4.64 – 4.94 м (2H), 7.81 – 8.13 м (1H), 8.17 – 8.56 м (1H), 9.12 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц), δ , м.ч.: 26.35, 29.27, 44.46, 67.42, 69.70, 71.09, 81.63, 116.72, 123.73, 130.12, 137.91, 144.66, 157.81.

Методика синтезу сполук 75 та 76

До розчину 145 мг (0.5 ммоль) хлорбутаноїлфероцену **73** в 5 мл метанолу додавали 100 мг (0.5 ммоль) 2,4-динітрофенілгідазину та 0.2 мл (1.5 ммоль) триетиламіну. Суміш кип'ятили при 64°C в атмосфері аргону протягом 16 год. Після охолодження відфільтровують осад, що випав, промивають метанолом, висушують.

Вихід суміші 162 мг (75%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.21, темно-фіолетові кристали, $T_{пл}$ 130-133°C.

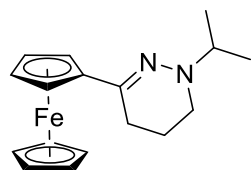


Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.22 с (1H), 1.76 – 1.47 м (3H), 1.87 – 2.09 м (2H), 2.72 – 2.94 м (2H), 3.65 – 3.91 м (2H), 4.22 с (5H), 4.37 – 4.63 м (2H), 4.64 – 4.92 м (2H), 7.90 – 8.10 м (1H), 8.16 – 8.40 м (1H), 9.12 с (1H), 11.47 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 24.72, 28.66, 61.09, 66.82, 68.30, 69.02, 69.42, 70.29, 70.76, 81.14, 116.11, 123.18, 128.52, 129.40, 137.01, 144.12, 158.52.

Методика синтезу 1-алкіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів

До розчину 290 мг (1 ммоль) хлорбутаноїлфероцену **73** в 25 мл бензену додавали 2 ммоль гідрохлориду заміщеного гідразину, 492 мг (6 ммоль) ацетату натрію та 32 мг (10 моль%) тетрабутиламоній броміду ($n\text{-Bu}_4\text{NBr}$). Суміш кип'ятили при 80°C з насадкою Діна-Старка в атмосфері аргону протягом 16-24 год. Після охолодження додавали силікагель та випарювали розчинник у вакуумі. Продукт виділяли колонковою хроматографією з елюентом етилацетат-гексан. Якщо продукт та вихідна речовина мають близькі R_f , продукт виділяють кислотно-основною екстракцією.

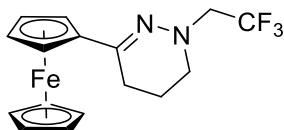
1-ізопропіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин **74e**.



Вихід 201 мг (65%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.70, золотисто-жовті кристали, $T_{пл}$ 77-83°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.16 д (6H, $J = 6.6$ Гц), 2.04 м (2H), 2.40 т (2H, $J = 7.0$ Гц), 2.82 т (2H, $J = 6.0$ Гц), 3.35 септ (1H, $J = 6.6$ Гц), 4.11 с (5H), 4.18 м (2H), 4.53 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 19.06, 20.62, 23.39, 43.75, 56.44, 65.37, 68.49, 69.14, 86.13, 143.04. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн}$, %): 311.2 $[M+H]^+$ (20), 310.2 $[M]^+$ (100), 295.2 (41), 252.1 (30), 229.1 (63), 147.7 (27), 121.0 (31), 56.0 (16).

1-(1,1,1-трифторетил)-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74f.



Вихід 116 мг (33%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.63, золотисто-жовті кристали, $T_{пл}$ 83-88°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.04 м (2H), 2.37 т (2H, $J = 6$ Гц), 3.22 т (2H, $J = 5.8$ Гц), 3.77 кв (2H, $3J_{(H-F)} = 9.3$ Гц), 4.15 с (5H), 4.34 м (2H), 4.63 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 20.42, 22.47, 47.46, 59.00 кв ($J = 30.8, 30.5$ Гц), 65.74, 69.82, 70.31, 87.41, 126.37 кв ($J = 562.3, 277.9$ Гц), 144.68. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн}$, %): 351.2 $[M+H]^+$ (20), 350.2 $[M]^+$ (100), 238.1 (10), 211.1 (16), 140.7 (20), 121.1 (17).

Рентгеноструктурний аналіз сполуки 74f.

Рудуваті кристали сполуки **74f** ($C_{16}H_{17}F_3FeN_2$) є триклінними. При 173 К: $a = 7.998(3)$, $b = 10.264(4)$, $c = 18.859(7)$ Å, $\alpha = 99.07(3)^\circ$, $\beta = 91.20(3)^\circ$, $\gamma = 90.15(3)^\circ$, $V = 1528.6(9)$ Å³, $M_r = 350.16$, $Z = 4$, просторова група $P\bar{1}$, $d_{calc} = 1.522$ г/см³, $\mu(MoK_\alpha) = 1.015$ мм⁻¹, $F(000) = 720$.

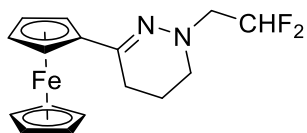
Інтенсивності 18179 відбиттів (5376 незалежних, $R_{int} = 0.1449$) виміряно на дифрактометрі Bruker APEX II (випромінювання MoK_α , монохроматизоване графітом, CCD-детектор, ϕ - та ω -сканування, $2\Theta_{max} = 50^\circ$).

Структуру розв'язано прямим методом із використанням пакета OLEX2¹³¹ із модулями SHELXT¹³² та SHELXL¹³³. Положення атомів Гідрогену визначено за картами різницевої електронної густини та уточнено за «riding»-моделлю з $U_{iso} = 1.2U_{eq}$ несучого атома.

Повноматричне уточнення методом найменших квадратів за F^2 в анізотропному наближенні для неводневих атомів із використанням 5376 відбиттів збіглося до $wR_2 = 0.3772$ ($R_1 = 0.1371$ для 2997 відбиттів із $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.106$).

Остаточні атомні координати та кристалографічні дані для молекули **74f** депоновано в Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, CB2 1EZ, Велика Британія (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) і доступні за запитом із посиланням на номер депонування CCDC 2421265.

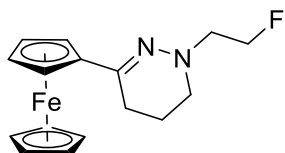
1-(1,1-дифторетил)-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74g.



Вихід 206 мг (62%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.65, помаранчеві кристали, $T_{пл.}$ 79-85°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.05 м (2H), 2.43 т (2H, $J = 6.2$ Гц), 2.98 т (2H, $J = 5.5$ Гц), 3.36 тд (2H, $J = 14.3, 3.6$ Гц), 4.13 с (5H), 4.25 м (2H), 4.52 м (2H), 6.13 тт (1H, $2J_{(H-F)} = 56.4$ Гц, $3J_{(H-F)} = 4.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 151 МГц), δ , м.ч.: 20.44, 22.65, 48.68, 60.42 т ($J = 25.5$ Гц), 65.53, 69.94, 69.22, 84.84, 115.77 т ($J = 241.4$ Гц), 145.81. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 333.2 $[M+H]^+$ (20), 332.3 $[M]^+$ (100), 281.3 (18), 252.2 (12), 211.1 (15), 159.2 (17), 140.7 (24), 121.1 (22), 56.0 (11).

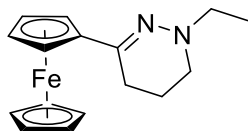
1-(1-фторетил)-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74h.



Вихід 176 мг (56%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.61, темно-помаранчеві кристали, $T_{пл.}$ 70-73°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.97-2.11 м (2H), 2.42 т (2H, $J = 6.8$ Гц), 2.92 т (2H, $J = 4.7$ Гц), 3.28 дт (2H, $J = 27.4, 4.4$ Гц), 4.10 с (5H), 4.16-4.25 м (2H), 4.43-4.55 м (2H), 4.72 дт (2H, $J = 47.7, 4.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 19.92, 22.24, 48.17, 57.90 д ($J = 20.1$ Гц), 64.85, 68.13, 68.54, 81.78 д ($J = 166.7$ Гц), 84.72, 144.58. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, 376 МГц), δ , м.ч.: -221.15. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 315.1 $[M+H]^+$ (29), 314.1 $[M]^+$ (100), 281.1 (35), 252.0 (27), 211.0 (24), 159.1 (32), 140.6 (26), 121.0 (42), 56.0 (29).

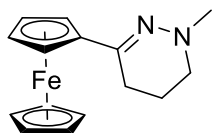
1-етил-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74i.



Вихід 142 мг (48%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.63, темно-помаранчева олія.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.17 т (3H, $J = 7.1$ Гц), 1.96-2.09 м (2H), 2.41 т (2H, $J = 6.9$ Гц), 2.79 т (2H, $J = 5.3$ Гц), 3.05 к (2H, $J = 7.1$ Гц), 4.10 с (5H), 4.15-4.22 м (2H), 4.44-4.55 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 151 МГц), δ , м.ч.: 11.82, 20.37, 22.92, 46.90, 52.80, 65.30, 68.51, 68.99, 85.69, 144.15. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 297.0 $[M+H]^+$ (21), 296.0 $[M]^+$ (100), 281.0 (21), 251.9 (14), 211.0 (14), 159.1 (19), 140.6 (29), 121.0 (30), 56.0 (15).

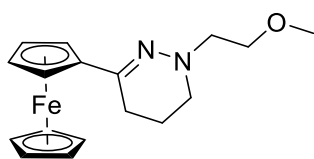
1-метил-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74j.



Вихід 147 мг (52%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.35, жовто-помаранчеві кристали, $T_{пл}$ 49-52°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.97-2.10 м (2H), 2.40 т (2H, $J = 6.9$ Гц), 2.75 т (2H, $J = 5.3$ Гц), 2.80 с (3H), 4.10 с (5H), 4.16-4.23 м (2H), 4.46-4.53 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 151 МГц), δ , м.ч.: 20.29, 22.41, 46.62, 49.67, 65.34, 68.66, 69.00, 85.30, 145.26. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн}$, %): 283.0 $[M+H]^+$ (20), 282.0 $[M]^+$ (100), 239.0 (13), 211.0 (15), 121.0 (30), 56.0 (13).

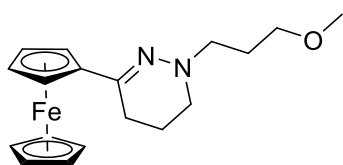
1-(1-метоксиетил)-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74k.



Вихід 192 мг (59%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.45, помаранчева олія. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.01-2.09 м (2H), 2.42 т (2H, $J = 6.9$ Гц), 2.91 т (2H, $J = 5$ Гц),

3.19 т (2H, $J = 5.5$ Гц), 3.36-3.43 с (3H), 3.71 т (2H, $J = 5.5$ Гц), 4.08-4.16 с (5H), 4.17-4.25 м (2H), 4.52 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 20.45, 22.92, 48.73, 58.16, 59.01, 65.46, 68.70, 69.16, 70.65, 85.60, 144.64. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн}$, %): 327.2 $[M+H]^+$ (22), 326.2 $[M]^+$ (100), 281.1 (80), 252.1 (32), 211.0 (20), 159.1 (45), 129.1 (22), 121.0 (30).

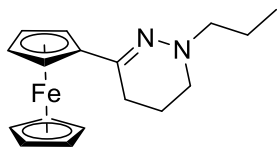
1-(1-метоксипропіл)-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74l.



Вихід 201 мг (59%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.35, темно-помаранчеві кристали, $T_{пл}$ 47-50°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.91-1.99 м (2H), 1.99-2.10 м (2H), 2.41 т (2H, $J = 7.0$ Гц), 2.82 т (2H, $J = 5.6$ Гц), 3.05 т (2H, $J = 7.3$ Гц), 3.36 с (3H), 3.50 т (2H, $J = 6.5$ Гц), 4.10 с (5H), 4.18-4.23 м (2H), 4.47-4.53 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 101 МГц), δ , м.ч.: 20.43, 22.80, 27.11, 47.72, 55.55, 58.59, 65.32, 68.53, 69.02, 71.19, 85.60, 143.88. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн}$, %): 341.1 $[M+H]^+$ (35), 340.2 $[M]^+$ (100), 281.1 (67), 252.0 (28), 211.0 (20), 159.1 (30), 121.0 (40), 56.0 (16).

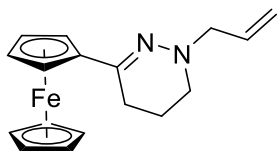
1-пропіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74m.



Вихід 155 мг (50%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.675, жовто-помаранчеві кристали, $T_{пл.}$ 34-37°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.93 т (3H, $J = 7.4$ Гц), 1.59-1.71 м (2H), 1.96-2.08 м (2H), 2.39 т (2H, $J = 7.0$ Гц), 2.81 т (2H, $J = 5.5$ Гц), 2.94 т (2H, $J = 7.6$ Гц), 4.09 с (5H), 4.14-4.22 м (2H), 4.45-4.54 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 11.22, 19.59, 19.91, 22.36, 46.83, 60.13, 64.76, 67.94, 68.47, 85.35, 142.64. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 311.0 $[M+H]^+$ (27), 310.0 $[M]^+$ (100), 281.0 (65), 251.9 (35), 210.9 (22), 159.0 (42), 140.5 (41), 121.0 (46), 56.0 (22).

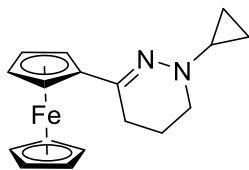
1-алліл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74n.



Вихід 200 мг (65%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.575, помаранчеві кристали, $T_{пл.}$ 45-47°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.91-2.11 м (2H), 2.40 т (2H, $J = 7.0$ Гц), 2.77 т (2H, $J = 5.65$ Гц), 3.67 д (2H, $J = 6.5$ Гц), 4.10 с (5H), 4.15-4.29 м (2H), 4.44-4.59 м (2H), 5.18 дд (2H, $J = 20.3, 13.7$ Гц), 5.96 ддт (1H, $J = 16.8, 10.2, 6.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 19.72, 22.34, 46.27, 61.36, 64.84, 68.06, 68.51, 84.96, 116.93, 134.52, 144.03. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 309.2 $[M+H]^+$ (22), 308.2 $[M]^+$ (100), 238.1 (9), 211.1 (18), 121.0 (37), 56.0 (15).

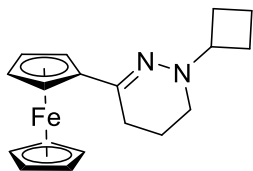
1-циклопропіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74o.



Вихід 136 мг (44%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.75, жовті кристали, $T_{пл.}$ 103-106°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.55-0.62 м (2H), 0.65-0.71 м (2H), 1.94-2.04 м (2H), 2.23-2.32 м (1H), 2.42 т (2H, $J = 7.0$ Гц), 2.92 т (2H, $J = 5.6$ Гц), 4.10 с (5H), 4.14-4.25 м (2H), 4.44-4.57 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 5.17, 19.99, 22.74, 38.10, 48.04, 65.01, 68.04, 68.47, 85.12, 144.70. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 309.2 $[M+H]^+$ (22), 308.2 $[M]^+$ (100), 280.2 (97), 268.2 (27), 252.1 (50), 251.1 (27), 121.0 (80), 56.0 (41.0).

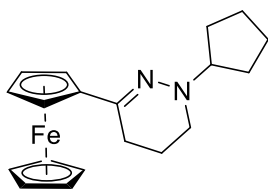
1-циклобутил-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74p.



Вихід 171 мг (53%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.7, жовті кристали, $T_{пл.}$ 77-79°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.60-1.78 м (2H), 1.97-2.11 м (4H), 2.20-2.34 м (2H), 2.40 т (2H, $J = 6.9$ Гц), 2.72 т (2H, $J = 5.5$ Гц), 3.51 п (1H, $J = 8.0$ Гц), 4.09 с (5H), 4.15-4.24 м (2H), 4.48-4.59 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 14.40, 19.75, 22.58, 25.81, 44.88, 60.11, 64.87, 67.94, 68.48, 85.30, 143.78. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 322.1 $[M]^+$ (33), 295.1 (21), 294.1 (100), 252.1 (9), 121.0 (24), 56.0 (10).

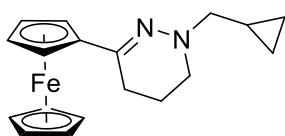
1-циклопентил-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74q.



Вихід 202 мг (60%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.65, світло-коричнева тверда речовина, $T_{пл.}$ 96-98°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.17 т (3H, $J = 7.1$ Гц), 1.96-2.09 м (2H), 2.41 т (2H, $J = 6.9$ Гц), 2.79 т (2H, $J = 5.3$ Гц), 3.05 к (2H, $J = 7.1$ Гц), 4.10 с (5H), 4.15-4.22 м (2H), 4.44-4.55 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 151 МГц), δ , м.ч.: 11.82, 20.37, 22.92, 46.90, 52.80, 65.30, 68.51, 68.59, 68.99, 85.69, 144.15. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 337.0 $[M+H]^+$ (36), 336.0 $[M]^+$ (100), 268.0 (12), 252.0 (16), 210.9 (16), 153.4 (13), 121.0 (47), 56.0 (20).

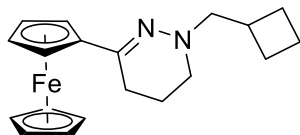
1-циклопропілметил-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74r.



Вихід 203 мг (63%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.625, темно-помаранчеві кристали, $T_{пл.}$ 36-39°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.ч.: 0.20 к (2H, $J = 5.0$ Гц), 0.47-0.53 м (2H), 0.96-1.07 м (1H), 1.98-2.08 м (2H), 2.40 т (2H, $J = 7.0$ Гц), 2.88-2.98 м (4H), 4.09 с (5H), 4.14-4.21 м (2H), 4.47-4.53 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 3.74, 8.55, 20.47, 22.99, 47.24, 63.83, 65.43, 68.62, 69.16, 85.86, 143.61. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 323.1 $[M+H]^+$ (31), 322.2 $[M]^+$ (100), 281.1 (13), 264.1 (13), 252.0 (10), 211.0 (19), 159.1 (10), 121.0 (44), 56.0 (21).

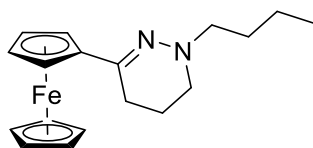
1-циклобутилметил-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74s.



Вихід 239 мг (71%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.67, темно-помаранчеві кристали, $T_{пл.}$ 45-48°C.

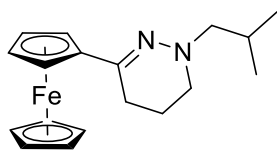
Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.73-1.88 м (3H), 1.85-1.94 м (1H), 1.94-2.03 м (3H), 2.03-2.13 м (2H), 2.36 т (2H, $J = 7.0$ Гц), 2.78 т (2H, $J = 5.5$ Гц), 3.04 д (2H, $J = 7.0$ Гц), 4.08 с (5H), 4.16-4.19 м (2H), 4.46-4.49 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 18.40, 19.90, 22.21, 27.04, 33.61, 47.01, 64.16, 64.76, 67.91, 68.48, 68.75, 85.33, 142.33. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 337.0 $[M+H]^+$ (30), 336.1 $[M]^+$ (100), 281.1 (70), 252.0 (28), 211.0 (18), 159.1 (31), 140.6 (15), 121.0 (41), 56.0 (18).

1-бутил-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74t.



Вихід 113 мг (35%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.71, темно-помаранчева олія. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.94 т (3H, $J = 7.4$ Гц), 1.27-1.44 м (2H), 1.51-1.69 м (2H), 1.93-2.08 м (2H), 2.39 т (2H, $J = 7.0$ Гц), 2.80 т (2H, $J = 5.5$ Гц), 2.98 т (2H, $J = 7.5$ Гц), 4.09 с (5H), 4.14-4.25 м (2H), 4.43-4.55 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 13.59, 19.92, 20.01, 22.36, 28.59, 46.83, 58.01, 64.76, 67.94, 68.47, 85.35, 142.66. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 324.9 $[M+H]^+$ (30), 324.0 $[M]^+$ (100), 280.9 (75), 251.9 (35), 210.9 (21), 159.0 (42), 140.5 (42), 121.0 (49), 56.0 (20).

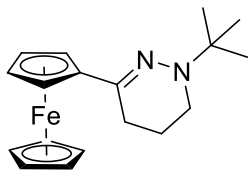
1-ізобутил-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74u.



Вихід 132 мг (41%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.83, темно-помаранчева олія.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.97 д (6H, $J = 6.6$ Гц), 2.00-2.07 м (2H), 2.02-2.14 септ (1H, $J = 6.8$ Гц), 2.42 т (2H, $J = 7.0$ Гц), 2.80-2.89 м (2H), 2.82 д (2H, $J = 7.3$ Гц), 4.10 с (5H), 4.16-4.24 м (2H), 4.42-4.57 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 101 МГц), δ , м.ч.: 20.48, 20.76, 22.83, 26.42, 47.66, 65.19, 66.54, 68.39, 68.99, 86.09, 141.56. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 325.2 $[M+H]^+$ (23), 324.2 $[M]^+$ (100), 281.1 (93), 252.1 (34), 211.0 (21), 159.1 (40), 140.6 (25), 121.0 (37), 56.0 (15).

1-*трет*-бутил-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин 74v.

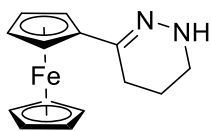


Вихід 178 мг (55%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.74, жовті кристали, $T_{пл.}$ 94-96°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.21 с (9H), 1.93-2.05 м (2H), 2.35 т (2H, $J = 7.0$ Гц), 2.85 т (2H, $J = 5.4$ Гц), 4.07 с (5H), 4.13-4.23 м (2H), 4.43-4.57 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 20.32, 22.42, 26.14, 40.44, 57.10, 64.75, 67.72, 68.48, 85.81, 141.59. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 325.1 $[M+H]^+$ (23), 324.1 $[M]^+$ (100), 309 (57), 267.9 (24), 251.9 (30), 242.9 (36), 121.0 (40), 56.0 (17).

Методика синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазину 77.

До розчину 1 г (3.44 ммоль) хлорбутаноїлфероцену **73** в 10 мл ізопропанолу додають 1.67 мл (34.4 ммоль) гідразин гідрату $N_2H_4 \cdot H_2O$ та кип'яють зі зворотним холодильником 3 години. Охолоджують та упарюють реакційну масу. Отриманий продукт відфільтровують, промивають водою та розбавленим ізопропанолом і сушать.



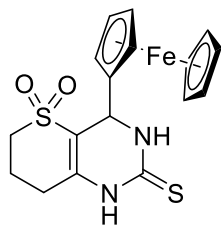
Вихід продукту 0.55 г (60%). Жовта тверда речовина, R_f (етилацетат-гексан 1:1) 0.56, $T_{пл.}$ 98-104°C.

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.20 с (1H), 2.03 м (2H), 2.48 м (2H), 3.08 м (2H), 4.12 с (5H), 4.22 м (2H), 4.48 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц), δ , м.ч.: 19.67, 22.76, 41.94, 64.76, 68.26, 68.51, 84.69, 142.67. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 269.0 $[M+H]^+$ (18), 268.0 $[M]^+$ (100), 239.0 (12), 238.0 (18), 210.9 (17), 121.0 (46), 56.0 (29).

Методика¹⁰² синтезу сполук 79-81.

До розчину 214 мг (1 ммоль) фероценкарбоксальдегіду в 2 мл оцтової кислоти додають 148 мг (1 ммоль) кетосульфону **78** та 1.2 ммоль тіосечовини або сечовини, або нітрогуанідину. Суміш нагрівають при 110°C протягом 24 годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровують, промивають етанолом та сушать.

4-фероценіл-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-d]піримідин-2(3Н)-тіон 5,5-діоксид 79.

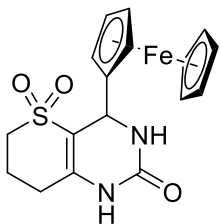


Вихід 277 мг (69%). Тверда коричнева речовина, $T_{\text{пл.}} > 300^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , м.ч.: 2.14 м (2H), 2.42 м (2H), 3.23 м (2H), 4.12 м (2H), 4.19 м (2H), 4.27 м (5H), 5.04 с (1H), 9.50 с (1H), 10.49 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , 126 МГц), δ , м.ч.: 17.97, 25.04, 45.53, 50.03, 65.27, 66.85, 67.11, 67.31, 68.61, 91.22, 110.84, 139.68, 174.88. Мас-спектр високої роздільної здатності (ESI-TOF), m/z : знайдено 387.0458, розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FeN}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387.0460.

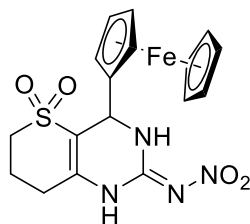
4-фероценіл-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-d]піримідин-2(3Н)-он 5,5-діоксид 80.

Вихід 211 мг (55%). Тверда коричнева речовина, $T_{\text{пл.}}$ розкл. $\approx 270^\circ\text{C}$.



Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , м.ч.: 2.16 м (2H), 2.34 м (2H), 3.19 м (2H), 4.10 м (3H), 4.22 м (6H), 5.06 с (1H), 7.66 с (1H), 9.19 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , 126 МГц), δ , м.ч.: 18.12, 25.42, 45.54, 50.18, 65.34, 66.87, 66.98, 68.52, 92.17, 109.12, 142.69, 152.58. Мас-спектр високої роздільної здатності (ESI-TOF), m/z : знайдено 403.0235, розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FeN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.0232.

(Е)-N-(5,5-диоксидо-4-фероценіл-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-d]піримідин-2(3Н)-іліден)нітрамід 81.1.

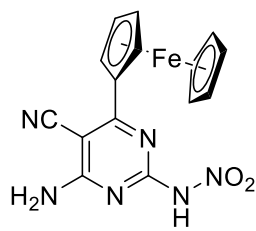


Вихід: 80 мг (37%). Коричнева тверда речовина, $T_{\text{пл.}} > 300^\circ\text{C}$. MS-ES-API (m/z): 429.0 (M-H). Мас-спектр високої роздільної здатності (ESI-TOF), m/z : знайдено 431.0474, розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FeN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.0471.

N-(4-аміно-5-ціано-6-фероценілпіримідин-2-іл)нітрамід 82.

Суміш фероценкарбоксальдегіду (107 мг, 0.5 ммоль), 1-нітрогуанідина (52 мг, 0.5 ммоль, 1 екв.), малондинітрилу (33 мг, 0.5 ммоль, 1 екв.), NaOH (0.25 ммоль, 0.5 екв.) та 2.5 мл EtOH (95%) додавали у скляний реактор. Суміш нагрівали при 78°C протягом 16 годин. Після завершення реакції розчинник видаляли та виділяли продукт колонковою хроматографією на силікагелі з елюентами EtOAc-

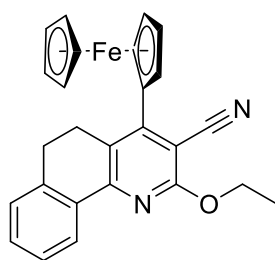
гексан (1:3) – EtOAc – EtOAc-*i*PrOH (1:1) Фракції, що містять продукт, об'єднували та упарювали, що утворило **4** в якості залишку.



Вихід 94 мг (52%). Тверда рожева речовина. R_f (EtOAc) 0.725, $T_{пл.} \approx 190^\circ\text{C}$ з розкладанням. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 318.9 $[M-NO_2]^+$ (100), 253.9 (59), 211.9 (25), 146.0 (20), 121.0 (12), 56.0 (23). Мас-спектр високої роздільної здатності (ESI-TOF), m/z : знайдено 365.0442, розраховано для $C_{15}H_{13}FeN_6O_2$ $[M+H]^+$ 365.0444.

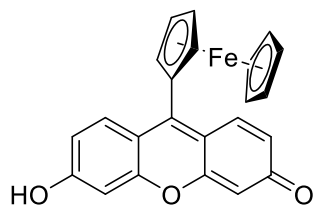
2-етокси-4-фероценіл-5,6-дигідробензо[h]хінолін-3-карбонітрил **86.**

Суміш фероценкарбоксальдегіду (107 мг, 0.5 ммоль), малондинітрил (33 мг, 0.5 ммоль), тетралон (66 $\mu\text{л}$, 0.5 ммоль) та NaOH (20 мг, 0.5 ммоль) в EtOH (1.5 мл) нагрівали при 78°C протягом 16 годин. Протікання реакції контролювали за ТШХ. Після завершення реакції осад, що випав, відфільтровували та промивали етанолом, сушили.



Вихід 60 мг (30%). Тверда коричнева речовина. R_f (EtOAc-гексан 1:3) 0.7, $T_{пл.} \approx 235^\circ\text{C}$ з розкладанням. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.19-1.32 м, (3H), 2.02-2.26 м, (2H), 2.56-2.73 м (2H), 2.84-3.07 м (2H), 4.18 с (5H), 4.38-4.50 м (2H), 4.52-4.63 м (2H), 7.21-7.26 м (1H), 7.28-7.35 м (1H), 7.40-7.53 м (1H), 8.03 д (2H, $J = 7.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 23.43, 29.82, 29.85, 39.31, 70.01, 71.26, 126.75, 127.05, 127.30, 128.88, 132.78, 133.49, 144.60, 198.45. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{відн.}$, %): 434.9 $[M+H]^+$ (32), 433.9 $[M]^+$ (100), 368.9 (32), 340.9 (26), 338.9 (21), 121.0 (19), 56.0 (13). Мас-спектр високої роздільної здатності (ESI-TOF), m/z : знайдено 435.1156, розраховано для $C_{26}H_{23}FeN_2O$ $[M+H]^+$ 435.1154.

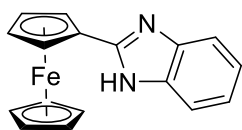
6-гідрокси-9-фероценіл-3H-ксантен-3-он 93. Фероценкарбоксальдегід (214 мг, 1 ммоль) та *m*-дигідроксибензол (220 мг, 2 ммоль) розчинялися у метансульфо kisлоті (2.5 мл). Отриманий розчин нагрівали при 80°C протягом 24 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливали у 20 мл розчину NaOAc (3M). Коричневий осад відфільтровували та промивали водою (3x5 мл). Після висушування продукт двічі очищали колонковою хроматографією на силікагелі з елюентом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1.



Вихід 106 мг (27%). Тверда коричнева речовина. R_f (CH_2Cl_2 -MeOH 10:1) 0.25, $T_{\text{пл.}} > 300^\circ\text{C}$. MS-ES-API (m/z): 398.0 $[\text{M}+2\text{H}]^+$. Мас-спектр високої роздільної здатності (ESI-TOF), m/z : знайдено 397.0520, розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FeO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.0522.

2-фероценіл-1H-бенз[d]імідазол 94.

До 10 мл етанолу у круглодонній колбі об'ємом 50 мл додають 107 мг (0.5 ммоль) фероценальдегіду, 54 мг (0.5 ммоль) *o*-фенілендіаміну та 8 мг (5 моль%) Метиленового синього. Перемішують суміш до розчинення речовин та потім, не зупиняючи перемішування, опромінюють джерелом світла 450 нм протягом 20 годин за кімнатної температури за доступу повітря. Після 20 годин видаляють розчинник у вакуумі та виділяють продукт колонковою хроматографією на силікагелі з елюентом етилацетат-гексан (1:2-1:1). Після випарювання відповідної фракції одержували продукт у вигляді коричнево-помаранчевої олії.

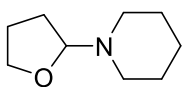


Вихід 87 мг (58%). R_f (EtOAc-гексан 1:1) 0.425. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{\text{відн.}}$ %): 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (21), 302.1 $[\text{M}]^+$ (100), 237.1 (33), 154.1 (11), 121.1 (13), 56.0 (23).

Методика фотохімічного амінування ТГФ.

До 5 мл ТГФ додають 424 мг (2 ммоль) K_3PO_4 , 116 мг (10 моль%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 209 мкл (2 ммоль) PhBr та 1 ммоль аміну. Суміш продувають аргоном для видалення повітря та потім опромінюють при перемішуванні протягом 24 годин джерелом світла 465 нм потужністю 30 Вт. Після 24 годин опромінення видаляють ТГФ у вакуумі та виділяють продукт колонковою хроматографією на силікагелі (або Al_2O_3) з елюентами етилацетат-гексан з додаванням 0.1% Et_3N . Після випарювання відповідної фракції одержували продукт у вигляді світло-жовтої олії.

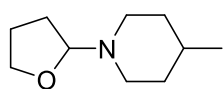
1-(тетрагідрофуран-2-іл)піперидин 95.



Вихід 102 мг (66%). R_f (етилацетат-гексан 1:1) 0.41, (етилацетат-гексан 1:3) 0.13, світло-жовта олія.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.40 – 1.62 м (6H), 1.77 – 2.05 м (4H), 2.48 – 2.57 м (2H), 2.69 – 2.78 м (2H), 3.71 – 3.77 м (1H), 3.81 – 3.89 м (1H), 4.64 дд (1H, $J = 6.9, 5.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 101 МГц), δ , м.ч.: 24.75, 25.91, 26.24, 28.48, 48.86, 68.12, 96.83. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 155.2 $[\text{M}]^+$ (26), 125.2 (33), 124.2 (36), 110.2 (100), 98.1 (43), 84.1 (48), 71.1 (34), 41.1 (56), 27.1 (27). Мас-спектр високої роздільної здатності (APCI-TOF), m/z : знайдено 156.1381, розраховано для $[\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}+\text{H}]^+$ 156.1383. ІЧ: 2930, 2851, 1441, 1173, 1117, 1094, 1055, 1036, 993, 963, 918, 901, 876, 860, 733, 696 cm^{-1} .

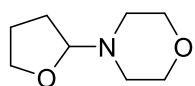
4-метил-1-(тетрагідрофуран-2-іл)піперидин 96.



Вихід 31 мг (18%). R_f (етилацетат-гексан 1:3) 0.38, світло-жовта олія.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.ч.: 0.77 – 0.96 м (3H), 1.79 – 1.98 м (5H), 1.98 – 2.10 м (3H), 2.53 – 2.59 м (1H), 3.61 – 3.75 м (2H), 3.80 – 3.89 м (2H), 4.00 – 4.09 м (2H), 5.48 – 5.58 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц), δ , м.ч.: 14.21, 22.82, 23.56, 29.83, 32.07, 33.42, 67.52, 98.62. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 169.2 $[\text{M}]^+$ (29), 168.2 (41), 124.2 (95), 112.2 (55), 98.2 (47), 71.1 (59), 41.0 (100), 29.0 (46). Мас-спектр високої роздільної здатності (APCI-TOF), m/z : знайдено 170.1535, розраховано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}+\text{H}]^+$ 170.1539.

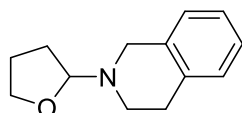
4-(тетрагідрофуран-2-іл)морфолін 97.



Вихід 94 мг (60%), світло-жовта олія.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.ч.: 1.15 – 1.34 м (1H), 1.76 – 2.02 м (3H), 1.98 – 2.10 м (3H), 2.48 – 2.65 м (2H), 2.65 – 2.85 м (2H), 3.59 – 3.92 м (6H), 4.55 дд (1H, $J = 6.9, 4.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц), δ , м.ч.: 25.90, 28.51, 48.67, 67.46, 68.34, 96.38. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 157.1 $[\text{M}]^+$ (47), 156.1 (53), 127.2 (55), 112.1 (44), 100.1 (20), 71.1 (100), 57.1 (52). Мас-спектр високої роздільної здатності (APCI-TOF), m/z : знайдено 158.1179, розраховано для $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2+\text{H}]^+$ 158.1176.

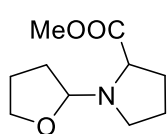
2-(тетрагідрофуран-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін 98.



Вихід 102 мг (50%). R_f (етилацетат-гексан 1:1) 0.50 (SiO_2), (етилацетат-гексан 1:10) 0.22 (Al_2O_3), світло-жовта олія.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.90 – 2.13 м (4H), 2.83 – 3.00 м (3H), 3.01 – 3.09 м (1H), 3.77 – 3.86 м (2H), 3.91 – 4.00 м (2H), 4.84 дд (1H, $J = 6.7$, 5.0 Гц), 7.01 – 7.17 м (4H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 101 МГц), δ , м.ч.: 25.80, 28.85, 29.68, 46.44, 50.17, 68.21, 96.11, 125.66, 126.08, 126.86, 128.85, 134.59, 135.08. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 203.2 $[\text{M}]^+$ (56), 158.2 (87), 132.2 (100), 104.1 (63), 71.1 (62), 41.1 (46), 27.1 (25). Мас-спектр високої роздільної здатності (APCI-TOF), m/z : знайдено 204.1381, розраховано для $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ 204.1383. ІЧ: 2922 (широкий), 1499, 1454, 1377, 1972, 1030, 995, 936, 920, 910, 875, 829, 738, 696 cm^{-1} .

метил (тетрагідрофуран-2-іл)пролінат 99.



Вихід 92 мг (46%), dr 1:1.15. R_f (етилацетат-гексан 1:1) 0.37, безбарвна прозора олія.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч., два діастереомери 1:1: 1.65 – 2.16 м (10H), 2.71 – 2.87 м (1H), 3.01 – 3.20 м (1H), 3.58 дд (1H, $J = 9.3$, 4.6 Гц), 3.67 – 3.92 м (6H), 4.70 т, $J = 5.7$ Гц та 4.93 т, $J = 6.1$ Гц (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 101 МГц), δ , м.ч., два діастереомери: 24.42 та 23.95, 25.70 та 25.22, 29.66 та 29.80, 30.55 та 30.89, 44.66, 51.92, 52.05 та 52.15, 60.18 та 62.35, 67.65 та 68.07, 92.02 та 94.56, 175.07 та 176.21. Мас-спектр (EI), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 199.1 $[\text{M}]^+$ (2), 140.2 (33), 110.2 (19), 70.1 (100), 41.1 (20), 28.1 (8). Мас-спектр високої роздільної здатності (APCI-TOF), m/z : знайдено 200.1278, розраховано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$ 200.1281. ІЧ: 2922 (широкий), 2951, 2872, 1732 ($\text{C}=\text{O}$), 1435, 1277, 1194, 1167, 1090, 1063, 1032, 1022, 916, 729, 644 cm^{-1} .

ВИСНОВКИ

У результаті виконання дисертаційного дослідження розроблено нові підходи для синтезу похідних фероцену, що містять гетероциклічні замісники, а також амінопохідних ТГФ.

- Синтезовано новий тип похідних – 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазини, шляхом доміно-реакції доступного γ -хлорбутаноїлфероцену з гідразином та його похідними. Проведено оптимізацію умов синтезу. Продемонстровано, що для арилгідразинів оптимальним є проведення реакції у метанолі, а для алкілгідразинів – у бензолі з насадкою Діна-Старка. Крім цього, проведено оцінку біологічного потенціалу ряду одержаних сполук.
- Показано, що фероценальдегід вступає в реакцію Біджинеллі та багатокомпонентний синтез з тетралоном та малонодинітрилом подібно до інших ароматичних альдегідів. При цьому утворюються, відповідно, типові продукти Біджинеллі та похідне піридину.
- Продемонстровано утворення фероценілбензімідазолу в умовах фотохімічної реакції з фероценкарбоксальдегіду та о-фенілендіаміну.
- Розроблено ефективний спосіб синтезу амінопохідних тетрагідрофурану шляхом Pd-каталізованого фотохімічного амінування ТГФ різноманітними амінами за кімнатної температури з використанням PhBr в якості НАТ-реагенту. Запропоновано механізм реакції, показано обмеження методу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] The structure of iron bis-cyclopentadienyl / G. Wilkinson et al. *Journal of the American Chemical Society*. **1952**. Vol. 74, no. 8. P. 2125–2126. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja01128a527>.
- [2] Ferrocene-appended pharmacophores: an exciting approach for modulating the biological potential of organic scaffolds / A. Singh et al. *Dalton Transactions*. **2019**. Vol. 48, no. 9. P. 2840–2860. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8dt03440k>.
- [3] Narváez-Pita X., Rheingold A. L., Meléndez E. Ferrocene-steroid conjugates: Synthesis, structure and biological activity. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2017**. Vol. 846. P. 113–120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.06.004>.
- [4] Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities / Y.-Q. Hu et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2017**. Vol. 139. P. 22–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.061>.
- [5] Iminosugar–ferrocene conjugates as potential anticancer agents / A. Hottin et al. *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2012**. Vol. 10, no. 29. P. 5592. DOI: <https://doi.org/10.1039/c2ob25727k>.
- [6] Synthesis, characterization and antitumor activity of novel amide derivatives containing ferrocenyl pyrazol-moiety / X.-F. Huang et al. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2012**. Vol. 706-707. P. 113–123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.02.001>.
- [7] Synthesis of the ferrocenyl analogue of clotrimazole drug / S. Pedotti et al. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2017**. Vol. 830. P. 56–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.12.009>.
- [8] Sai Krishna A. D., Panda G., Kondapi A. K. Mechanism of action of ferrocene derivatives on the catalytic activity of topoisomerase II α and β —Distinct mode of action of two derivatives. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **2005**. Vol. 438, no. 2. P. 206–216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2005.04.014>.

- [9] Aderibigbe, B.A., Mukaya, H.E. Polymer Therapeutics: Design, Application, and Pharmacokinetics. *Nano- and Microscale Drug Delivery Systems*. **2017**. P. 33–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52727-9.00003-0>.
- [10] Köpf-Maier P., Köpf H., Neuse E. W. Ferrocenium complexes: A new type of water-soluble antitumor agent. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. **1984**. Vol. 108, no. 3. P. 336–340. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00390468>.
- [11] Ferroquine and its derivatives: New generation of antimalarial agents / W. A. Wani et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2015**. Vol. 101. P. 534–551. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.009>.
- [12] Guillaneux D., Kagan H. B. High Yield Synthesis of Monosubstituted Ferrocenes. *The Journal of Organic Chemistry*. **1995**. Vol. 60, no. 8. P. 2502–2505. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo00113a033>.
- [13] Stereoselective syntheses. VI. Correlation of central and planar chirality in ferrocene derivatives / D. Marquarding et al. *Journal of the American Chemical Society*. **1970**. Vol. 92, no. 18. P. 5389–5393. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00721a017>.
- [14] Asymmetric Synthesis and Highly Diastereoselective ortho-Lithiation of Ferrocenyl Sulfoxides. Application to the Synthesis of Ferrocenyl Derivatives with Planar Chirality / F. Rebière et al. *Angewandte Chemie International Edition in English*. **1993**. Vol. 32, no. 4. P. 568–570. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.199305681>.
- [15] A Novel Easily Accessible Chiral Ferrocenyldiphosphine for Highly Enantioselective Hydrogenation, Allylic Alkylation, and Hydroboration Reactions / A. Togni et al. *Journal of the American Chemical Society*. **1994**. Vol. 116, no. 9. P. 4062–4066. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00088a047>.
- [16] Togni A. Planar-Chiral Ferrocenes: Synthetic Methods and Applications. *Angewandte Chemie International Edition in English*. **1996**. Vol. 35, no. 1314. P. 1475–1477. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.199614751>.
- [17] An Efficient Asymmetric Synthesis of 2-Substituted Ferrocenecarboxaldehydes / O. Riant et al. *The Journal of Organic Chemistry*. **1997**. Vol. 62, no. 20. P. 6733–6745. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo970075u>.

- [18] A Straightforward Asymmetric Synthesis of Enantiopure 1,2-Disubstituted Ferrocenes / O. Riant et al. *The Journal of Organic Chemistry*. **1998**. Vol. 63, no. 10. P. 3511–3514. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo9800614>.
- [19] Schwink L., Knochel P. Enantioselective Preparation of C₂-Symmetrical Ferrocenyl Ligands for Asymmetric Catalysis. *Chemistry - A European Journal*. **1998**. Vol. 4, no. 5. P. 950–968. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3765\(19980515\)4:5%3C950::aid-chem950%3E3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-3765(19980515)4:5%3C950::aid-chem950%3E3.0.co;2-b).
- [20] Progress in stereoselective catalysis by metal complexes with chiral ferrocenyl phosphines / P. Barbaro et al. *Coordination Chemistry Reviews*. **2004**. Vol. 248, no. 21–24. P. 2131–2150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.03.022>.
- [21] Palladium Complexes of Planar Chiral Ferrocenyl Phosphine-NHC Ligands: New Catalysts for the Asymmetric Suzuki–Miyaura Reaction / N. Debono et al. *Organometallics*. **2010**. Vol. 29, no. 8. P. 1879–1882. DOI: <https://doi.org/10.1021/om100125k>.
- [22] Coordination Chemistry of New Chiral P,N Ferrocenyl Ligands with Half-Sandwich Ruthenium(II), Rhodium(III), and Iridium(III) Complexes / M.-M. Wei et al. *Organometallics*. **2012**. Vol. 31, no. 18. P. 6669–6680. DOI: <https://doi.org/10.1021/om300738q>.
- [23] Schaarschmidt D., Lang H. Selective Syntheses of Planar-Chiral Ferrocenes. *Organometallics*. **2013**. Vol. 32, no. 20. P. 5668–5704. DOI: <https://doi.org/10.1021/om400564x>.
- [24] Nickel Catalysis: Synergy between Method Development and Total Synthesis / E. A. Standley et al. *Accounts of Chemical Research*. **2015**. Vol. 48, no. 5. P. 1503–1514. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00064>.
- [25] (Ferrocenylthienyl)phosphines: Synthesis, electrochemistry and their use in Suzuki–Miyaura C,C coupling / C. Gäbler et al. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2016**. Vol. 813. P. 26–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.03.027>.
- [26] Use of Planar Chiral Ferrocenyl-phosphine-Gold(I) Complexes in the Asymmetric Cycloisomerization of 3-Hydroxylated 1,5-Enynes / Z. Wu et al. *European Journal of*

Organic Chemistry. **2015**. Vol. 2016, no. 1. P. 70–75. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501121>.

[27] Dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II): an effective catalyst for cross-coupling of secondary and primary alkyl Grignard and alkylzinc reagents with organic halides / T. Hayashi et al. *Journal of the American Chemical Society*. **1984**. Vol. 106, no. 1. P. 158–163. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00313a032>.

[28] Togni A. Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science / ed. by T. Hayashi. Weinheim: Wiley-VCH, **1995**. 560 p.

[29] Riant O., Samuel O., Kagan H. B. A general asymmetric synthesis of ferrocenes with planar chirality. *Journal of the American Chemical Society*. **1993**. Vol. 115, no. 13. P. 5835–5836. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00066a066>.

[30] Togni A. Planar-chirale Ferrocene: Synthesemethoden und Anwendungen. *Angewandte Chemie*. **1996**. Vol. 108, no. 13-14. P. 1581–1583. DOI: <https://doi.org/10.1002/ange.19961081307>.

[31] N,N'-Diferrocenyl-N-heterocyclic Carbenes and Their Derivatives / B. Bildstein et al. *Organometallics*. **1999**. Vol. 18, no. 21. P. 4325–4336. DOI: <https://doi.org/10.1021/om990377h>.

[32] One-Pot Approach to Organo-Phosphorus-Chalcogen Macrocycles Incorporating Double OP(S)SC_n or OP(Se)SeC_n Scaffolds: A Synthetic and Structural Study / G. Hua et al. *Chemistry - A European Journal*. **2016**. Vol. 22, no. 23. P. 7782–7791. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201504832>

[33] Application of four-membered ring chalcogenation reagents to the synthesis of new phosphorus-chalcogen heterocycles / G. Hua et al. *Arkivoc*. **2016**. Vol. 2017, no. 3. P. 9–20. DOI: <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.807>.

[34] Phosphorus-Sulfur Heterocycles Incorporating an O-P(S)-O or O-P(S)-S-S-P(S)-O Scaffold: One-Pot Synthesis and Crystal Structure Study. *Molecules*. **2017**. Vol. 22, no. 10. P. 1687. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22101687>.

[35] Synthesis, structures and biological activity research of novel ferrocenyl-containing 1H-1,2,4-triazole derivatives / Z. Jin et al. *Journal of Organometallic*

- Chemistry*. **2005**. Vol. 690, no. 5. P. 1226–1232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2004.11.028>.
- [36] Synthesis of 1H-3-Ferrocenyl-1-phenyl-4-substituted Pyrazoles / R. Vukićević et al. *Synlett*. **2006**. Vol. 2006, no. 16. P. 2581–2584. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-950436>.
- [37] 1-(2-Pyridyl)-3-ferrocenylpyrazoline-Based Multichannel Signaling Receptors for Co^{2+} , Cu^{2+} , and Zn^{2+} Ions / C. K. Kumar et al. *European Journal of Inorganic Chemistry*. **2013**. Vol. 2013, no. 35. P. 6019–6027. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.201300944>.
- [38] Synthesis, Structure, and in vitro Antitumor Activity of Some Glycoside Derivatives of Ferrocenyl-Chalcones and Ferrocenyl-Pyrazolines / V. Zsoldos-Mády et al. *ChemMedChem*. **2006**. Vol. 1, no. 10. P. 1119–1125. DOI: <https://doi.org/10.1002/cmdc.200600052>.
- [39] Sirianni E. R., Yap G. P. A., Theopold K. H. Ferrocenyl-Substituted Tris(pyrazolyl)borates—A New Ligand Type Combining Redox Activity with Resistance to Hydrogen Atom Abstraction. *Inorganic Chemistry*. **2014**. Vol. 53, no. 17. P. 9424–9430. DOI: <https://doi.org/10.1021/ic5015658>.
- [40] Syntheses and crystal structures of two isomeric pyrazoles with ferrocenyl groups / Y.-C. Shi et al. *Journal of Chemical Crystallography*. **2007**. Vol. 37, no. 6. P. 407–413. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10870-006-9167-4>.
- [41] A Series of Ferrocene-Containing Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines Induce a Strong Antiproliferative Effect against Oral Cancer Cells / A. Gupta et al. *Organometallics*. **2022**, Vol. 41, no. 16. P. 2365–2378. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.2c00348>.
- [42] Synthesis, electrochemical and biological studies on polyfunctionalized 4-ferrocenyl-4H-pyran and 4-ferrocenyl-1,4-dihydropyridine derivatives / J. Marco-Contelles et al. *Tetrahedron Letters*. **2004**. Vol. 45, no. 27. P. 5203–5205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.05.039>.
- [43] Synthesis and Characterization of New Organometallic Benzo[b]thiophene Derivatives with Potential Antitumor Properties / A. P. Ferreira et al. *Organometallics*. **2009**. Vol. 28, no. 18. P. 5412–5423. DOI: <https://doi.org/10.1021/om9003835>

- [44] Ferrocene-Substituted Nitrogen-Rich Ring Systems as Multichannel Molecular Chemosensors for Anions in Aqueous Environment / F. Zapata et al. *The Journal of Organic Chemistry*. **2010**. Vol. 75, no. 1. P. 162–169. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo9023446>.
- [45] Imidazole-Annulated Ferrocene Derivatives as Highly Selective and Sensitive Multichannel Chemical Probes for Pb(II) Cations / F. Zapata et al. *The Journal of Organic Chemistry*. **2009**. Vol. 74, no. 13. P. 4787–4796. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo900533x>.
- [46] Caballero A., White N. G., Beer P. D. A ferrocene imidazolium-based macrocycle as an electrochemical chemosensor for halide anions. *CrystEngComm*. **2014**. Vol. 16, no. 18. P. 3694–3698. DOI: <https://doi.org/10.1039/c3ce41851k>.
- [47] Xi G.-L., Liu Z.-Q. Introducing ferrocene into imidazo[1,2- a]pyridine by Groebke three-component-reaction for scavenging radicals and inhibiting DNA oxidation. *Tetrahedron*. **2015**. Vol. 71, no. 52. P. 9602–9610. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.10.080>.
- [48] Iodine-Mediated Multicomponent Synthesis of 3-Sulfenylimidazo[1,2-a]pyridines from 2-Aminopyridines, Ketones, and Sulfonyl Hydrazides / H. Ren et al. *Synlett*. **2019**. Vol. 30, no. 05. P. 625–629. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1612082>.
- [49] Siemeling U., Rother D. Evaluation of heterocumulenic ferrocene derivatives for “click” chemistry type reactions. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2009**. Vol. 694, no. 7-8. P. 1055–1058. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.09.047>.
- [50] Click Synthesis and Redox Chemistry of Mono- and Heterobimetallic Triazolyl and Triazolium-Ferrocene and Cobalticinium Complexes / A. Rapakousiou et al. *European Journal of Inorganic Chemistry*. **2012**. Vol. 2012, no. 31. P. 5071–5077. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.201200755>.
- [51] Ferrocenylethynynaphthalenes and acenaphthylenes; communication between ferrocenyl and cluster redox centres / C. J. McAdam et al. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. **1999**. No. 15. P. 2487–2496. DOI: <https://doi.org/10.1039/a903003d>.
- [52] Coupling Reactions of Ferrocenylacetylene with Mononuclear Metal Carbonyls Fe(CO)₅ and M(CO)₆ (M = Mo, W): Synthesis and Characterization of [Fe(CO)₂]{η⁵-2,5-

$\text{Fc}_2\text{C}_5\text{H}_2\text{CO}\}\text{C}(\text{Fc})\text{CH}]$, $[\text{Fe}(\text{CO})_2\{\eta^2:\eta^2\text{-}2,5\text{-Fc}_2\text{C}_4\text{H}_2\text{Fe}(\text{CO})_3\}\text{-}\mu\text{-CO}]$, $[\text{Fe}(\text{CO})_3\{\eta^2:\eta^2\text{-}2,5\text{-Fc}_2\text{C}_4\text{H}_2\text{CO}\}]$, 1,2,4-Triferrocenylbenzene, 2,5-Diferrocenylthiophene, and 2,5-Diferrocenylselenophene / P. Mathur et al. *Organometallics*. **2005**. Vol. 24, no. 20. P. 4793–4798. DOI: <https://doi.org/10.1021/om0504755>.

[53] Synthesis, structure, and both cathodic and anodic reversible redox reactions of benzochalcogenophenes containing ferrocene units / S. Ogawa et al. *Tetrahedron Letters*. **2006**. Vol. 47, no. 17. P. 2887–2891. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.02.122>.

[54] Synthesis of the first homobimetallic thiazole–ferrocene ligand displaying metal–metal interaction and redox-switchable proton affinity / A. Tarraga et al. *Tetrahedron Letters*. **2002**. Vol. 43, no. 47. P. 8453–8457. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(02\)02097-x](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(02)02097-x).

[55] Electroactive Thiazole Derivatives Capped with Ferrocenyl Units Showing Charge-Transfer Transition and Selective Ion-Sensing Properties: A Combined Experimental and Theoretical Study / A. Caballero et al. *Inorganic Chemistry*. **2007**. Vol. 46, no. 3. P. 825–838. DOI: <https://doi.org/10.1021/ic061803b>.

[56] Aza-wittig reactions of iminophosphoranes derived from ferrocenylazido ketones: preparation and electrochemical study of novel ferrocenyl-substituted azaheterocycles / A. Tárraga et al. *Tetrahedron*. **1999**. Vol. 55, no. 51. P. 14701–14718. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(99\)00916-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(99)00916-3).

[57] Tárraga A., Molina P., Luis López J. Preparation of a novel class of macrocycle and cryptand containing the 1,1'-disubstituted ferrocene unit. *Tetrahedron Letters*. **2000**. Vol. 41, no. 14. P. 2479–2482. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)00184-2](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)00184-2).

[58] Convenient RCM-Mediated Synthesis and Spectroscopic Study of Novel Ferrocenyl-Substituted 2,5,8,9-Tetrahydro-3H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-3-ones / G. Túrós et al. *European Journal of Organic Chemistry*. **2002**. Vol. 2002, no. 22. P. 3801–3806. DOI: [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200211\)2002:22%3C3801::AID-EJOC3801%3E3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200211)2002:22%3C3801::AID-EJOC3801%3E3.0.CO;2-1).

[59] Ethyl- α -(Triphenylphosphoranylidene)amino- β -ferrocenylacrylate as a Starting Material for [2+2] Cycloadditions, Including the Aza-Wittig Reaction / A. Csámpai et al.

- European Journal of Organic Chemistry*. **2004**. Vol. 2004, no. 4. P. 717–723. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200300511>.
- [60] Synthesis, crystal structures and electrochemistry of ferrocenyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles / J. Tauchman et al. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. **2010**. Vol. 75, no. 10. P. 1023–1040. DOI: <https://doi.org/10.1135/cccc2010064>.
- [61] Kiss K., Csámpai A., Sohár P. New ferrocenyl-substituted heterocycles. Formation under Biginelli conditions, DFT modelling, and structure determination. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2010**. Vol. 695, no. 15-16. P. 1852–1857. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.04.036>.
- [62] Application of Biginelli reaction to the synthesis of ferrocenylpyrimidones and [3]-ferrocenophane-containing pyrimido[4,5-d]pyrimidinediones / A. Csámpai et al. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2009**. Vol. 694, no. 22. P. 3667–3673. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2009.06.017>.
- [63] Antimicrobial ferrocene containing quinolinones: Synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization of 2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one and its 6-chloro and 6-bromo derivatives / A. Pejović et al. *Polyhedron*. **2012**. Vol. 31, no. 1. P. 789–795. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.11.006>.
- [64] Synthesis of ferrocene-containing six-membered cyclic ureas via α -ferrocenyl carbocations / A. Minić et al. *RSC Advances*. **2015**. Vol. 5, no. 32. P. 24915–24919. DOI: <https://doi.org/10.1039/c5ra01383f>.
- [65] Synthesis and Antimicrobial/Cytotoxic Assessment of Ferrocenyl Oxazinanes, Oxazinan-2-ones, and Tetrahydropyrimidin-2-ones / R. Vukić-Biće et al. *Synlett*. **2015**. Vol. 26, no. 09. P. 1195–1200. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1380348>.
- [66] Organometallic Antitumor Compounds: Ferrocifens as Precursors to Quinone Methides / Y. Wang et al. *Angewandte Chemie International Edition*. **2015**. Vol. 54, no. 35. P. 10230–10233. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201503048>.
- [67] Reaction between ferrocene-carboxaldehyde and dioxaphospholene: Characterization and crystal structures of an unexpected bisferrocenyldioxolane / G. Ahumada et al. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2013**. Vol. 739. P. 40–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.04.020>.

- [68] Synthesis, docking, machine learning and antiproliferative activity of the 6-ferrocene/heterocycle-2-aminopyrimidine and 5-ferrocene-1H-Pyrazole derivatives obtained by microwave-assisted Atwal reaction as potential anticancer agents / E. V. Filho et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2021**. Vol. 48. P. 128240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128240>.
- [69] Suresh Babu A. R., Gavaskar D., Raghunathan R. An expedient ultrasonic assisted one-pot four component synthesis of novel ferrocene grafted pyrrolidine heterocycles via [3 + 2]-cycloaddition of azomethine ylides. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2013**. Vol. 745-746. P. 409–416. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.08.014>.
- [70] Synthesis, X-ray structural determination and biological evaluation of novel ferrocene grafted spiroquinoxalinopyrrolidine / N. Arumugam et al. *Journal of Molecular Structure*. **2021**. Vol. 1226. P. 129348. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129348>.
- [71] Ionic liquid accelerated multicomponent sequential assembly of ferrocene grafted spiro-heterocycles / D. Gavaskar et al. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2014**. Vol. 768. P. 128–135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.06.015>.
- [72] Synthesis and Electrochemical Estimation of DNA-Binding Capacity of Novel Ferrocene-Containing Pyrrolidines / M. Pešić et al. *Journal of The Electrochemical Society*. **2020**. Vol. 167, no. 2. P. 025502. DOI: <https://doi.org/10.1149/1945-7111/ab68cc>.
- [73] Convenient synthesis of ferrocenyl β -C-glycosydic spiropyrrolidines and pyrrolizidines through 1,3-dipolar cycloaddition reaction / R. Prasanna et al. *Tetrahedron Letters*. **2011**. Vol. 52, no. 7. P. 792–797. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.12.026>.
- [74] Synthesis and (Spectro)electrochemistry of Ferrocenyl-Substituted Pyridine Derivatives / G. Podolan et al. *European Journal of Organic Chemistry*. **2015**. Vol. 2015, no. 33. P. 7317–7323. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501163>.
- [75] Zhou W.-J., Ji S.-J., Shen Z.-L. An efficient synthesis of ferrocenyl substituted 3-cyanopyridine derivatives under ultrasound irradiation. *Journal of Organometallic*

- Chemistry*. **2006**. Vol. 691, no. 7. P. 1356–1360.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.09.046>.
- [76] Synthesis, molecular structure, electrochemistry and DFT study of a ferrocenyl-substituted 4-quinazolinone and related heterocycles / J. Tauchman et al. *New Journal of Chemistry*. **2013**. Vol. 37, no. 7. P. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1039/c3nj00182b>.
- [77] Synthesis of poly-ferrocene heterocycles by cycloaddition of mono- or bis(ferrocenecarbonyl)acetylenes and bis[1,2]dithiolo[1,4]thiazinethiones / S. Barriga et al. *Tetrahedron*. **2002**. Vol. 58, no. 49. P. 9785–9792.
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(02\)01295-4](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(02)01295-4).
- [78] Unexpected Formation of Ferrocene-Containing Indolizines by Tandem Cyclization-Activation Reactions Induced by Silver Salts / J. E. Aguado et al. *European Journal of Inorganic Chemistry*. **2009**. Vol. 2009, no. 2. P. 216–219.
DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.200800968>.
- [79] Direct Synthetic Route to Functionalized 1,2-Azaborinines / H. Braunschweig et al. *Angewandte Chemie International Edition*. **2014**. Vol. 53, no. 13. P. 3500–3504.
DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201309707>.
- [80] Synthesis, NMR, IR spectroscopic and X-ray study of novel [pyridazin-3(2H)-one-6-yl]ferrocenes and related ferrocenophane derivatives. Study on ferrocenes. Part 14 / A. Csámpai et al. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2005**. Vol. 690, no. 3. P. 802–810. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2004.09.086>.
- [81] Formation of pyridazino[4,5-c]pyridazine derivatives upon [4+2]cycloaddition of 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione to cross-conjugated monoferrocenyltrienes / J. M. Martínezmendoza et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2006**. Vol. 43, no. 4. P. 1115–1121. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430446>
- [82] A New Approach for Ferrocenyl-Cyclopentenone and Ferrocenyl-Cyclopentenedione Compound Synthesis / J. Li et al. *Organometallics*. **2008**. Vol. 27, no. 21. P. 5446–5452. DOI: <https://doi.org/10.1021/om800246s>.
- [83] Synthesis of Metallocene Analogues of the Phenethylamine and Tetrahydroisoquinoline Scaffolds via Regioselective Ring Opening of 2-Aryl- N -sulfonyl

- Aziridines / S. González-Pelayo et al. *Advanced Synthesis & Catalysis*. **2020**. DOI: <https://doi.org/10.1002/adsc.202001210>.
- [84] Palladium-Catalyzed Direct Dehydrogenative Annulation of Ferrocenecarboxamides with Alkynes in Air / W. Xie et al. *Organometallics*. **2014**. Vol. 33, no. 9. P. 2138–2141. DOI: <https://doi.org/10.1021/om5002606>.
- [85] Synthesis of ferrocene[c]pyridin-2(1H)-one derivatives via Pd(II)-catalyzed C–H activation reaction under air / H.-Y. Liu et al. *Tetrahedron Letters*. **2016**. Vol. 57, no. 42. P. 4676–4679. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.006>.
- [86] 2,3-Dihydroimidazo[1,2-b]ferroceno[d]pyridazines and a 3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-b]ferroceno[d]pyridazine: Synthesis, structure and in vitro antiproliferation activity on selected human cancer cell lines / D. Csókás et al. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2014**. Vol. 750. P. 41–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.10.057>.
- [87] Gyömöre Á., Csámpai A. Synthesis and structure of planar chiral ferroceno[d]pyridazinones, the first representatives of a novel class of fused metallocenes. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2011**. Vol. 696, no. 8. P. 1626–1631. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2011.01.032>.
- [88] Convenient Access to Ferrocene Fused aza-Heterocycles via the Intramolecular Ritter Reaction: Synthesis of Novel Racemic Planar-Chiral 3,4-Dihydroferroceno[c]pyridines and 1H-Ferroceno[c]pyrroles / Y. S. Rozhkova et al. *Inorganics*. **2022**. Vol. 10, no. 11. P. 214. DOI: <https://doi.org/10.3390/inorganics10110214>.
- [89] Planar chiral 2-(trifluoromethyl)quinoline-fused ferrocenes via palladium(0)-catalyzed C-H functionalization of trifluoroacetimidoyl chlorides / A.-A. Zhang et al. *Green Synthesis and Catalysis*. **2021**. Vol. 2, no. 3. P. 311–314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gresc.2021.05.004>.
- [90] Benincori T., Brenna E., Sannicolò F. Studies on the Fischer indole synthesis: rearrangements of five-, six- and seven-membered cyclic hydrazones of pyrazoline, tetrahydropyridazine and tetrahydro-1,2-diazepine series in polyphosphoric acid. *J. Chem.*

- Soc., Perkin Trans. I.* **1991.** No. 9. P. 2139–2145.
DOI: <https://doi.org/10.1039/p19910002139>.
- [91] EP0515041A2 - Pyrazoles, pyrazolines et tetrahydropyridazines fongiques - Google Patents. Google Patents. DOI: <https://patents.google.com/patent/EP0515041A2/fr>.
- [92] Synthesis in the ferrocenyl series / Y. Fort et al. *Journal of Organometallic Chemistry*. **1993.** Vol. 452, no. 1-2. P. 111–113. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-328x\(93\)83180-4](https://doi.org/10.1016/0022-328x(93)83180-4).
- [93] Ferroquine and its derivatives: New generation of antimalarial agents / W. A. Wani et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2015.** Vol. 101. P. 534–551. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.009>.
- [94] Parveen H., Mukhtar S., Azam A. Novel Ferrocenyl Linked Pyrazoline Analogs as Potent Antiamoebic Agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2015.** Vol. 53, no. 2. P. 473–478. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.2427>.
- [95] Synthesis, characterization and antibacterial studies of ferrocenyl and cymantrenyl hydrazone compounds / V. Tirkey et al. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2013.** Vol. 732. P. 122–129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.02.020>.
- [96] Ornelas C., Astruc D. Ferrocene-Based Drugs, Delivery Nanomaterials and Fenton Mechanism: State of the Art, Recent Developments and Prospects. *Pharmaceutics*. **2023.** Vol. 15, no. 8. P. 2044. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082044>.
- [97] Patra M., Gasser G. The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. *Nature Reviews Chemistry*. **2017.** Vol. 1, no. 9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0066>.
- [98] Ferrocene-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, mechanisms of action and structure-activity relationships / R. Wang et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2020.** Vol. 190. P. 112109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112109>.
- [99] Al-Saidi H. M. Recent advancements in organic chemosensors for the detection of Pb²⁺: a review. *Chemical Papers*. **2023.** Vol. 77. P. 4807–4822. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11696-023-02836-x>.

- [100] Multiresponsive chemosensors based on ferrocenylimidazo[4,5-b]pyridines: Solvent-dependent selective dual sensing of Hg^{2+} and Pb^{2+} / B. Zhang et al. *Tetrahedron*. **2022**. P. 132878. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132878>.
- [101] Imidazole-Annulated Ferrocene Derivatives as Highly Selective and Sensitive Multichannel Chemical Probes for Pb(II) Cations / F. Zapata et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2009. Vol. 74, no. 13. P. 4787–4796. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo900533x>.
- [102] Dil K. V., Palchykov V. A. O,S,Se-containing Biginelli products based on cyclic β -ketosulfone and their postfunctionalization. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. **2024**. Vol. 20. P. 2143–2151. DOI: <https://doi.org/10.3762/bjoc.20.184>.
- [103] Kappe C. O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate. *The Journal of Organic Chemistry*. **1997**. Vol. 62, no. 21. P. 7201–7204. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo971010u>.
- [104] An efficient and facile synthesis of novel substituted pyrimidine derivatives: 4-amino-5-carbonitrile-2-nitroaminopyrimidine / S. Xia et al. *Research on Chemical Intermediates*. **2012**. Vol. 38, no. 9. P. 2435–2442. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11164-012-0559-0>.
- [105] Synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization, DFT calculations, Hirshfeld surface analysis, molecular docking, and molecular dynamics simulation investigations of novel pyrazolopyranopyrimidine derivatives / Y. Ait Elmachkouri et al. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. **2023**. P. 1–19. DOI: <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2268187>.
- [106] A divergent procedure for multicomponent synthesis of novel ferrocenyl derivatives of dicyanoanilines and cyanopyridines / M. M. Mojtahedi et al. *Applied Organometallic Chemistry*. **2020**. Vol. 34, no. 8. DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.5675>.
- [107] Efficient one-pot synthesis of substituted pyridines through multicomponent reaction / X. Xin et al. *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2010**. Vol. 8, no. 13. P. 3078. DOI: <https://doi.org/10.1039/c001117g>.

- [108] Ferrocenyl chalcone difluoridoborates inhibit HIV-1 integrase and display low activity towards cancer and endothelial cells / J.-P. Monserrat et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2011**. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.07.078>.
- [109] The Crucial Role of Non-Conjugated Functional Group on Triplet Manipulation of Heterocycle Aromaticity Hot Exciton Materials / S. Guo et al. *Journal of Materials Chemistry C*. **2023**. DOI: <https://doi.org/10.1039/d3tc02831c>.
- [110] Nano CuO–Ag-catalyzed synthesis of some novel pyrano[2,3-d] pyrimidine derivatives and evaluation of their bioactivity / S. Poola et al. *Journal of the Chinese Chemical Society*. **2019**. Vol. 67, no. 5. P. 805–820. DOI: <https://doi.org/10.1002/jccs.201900256>.
- [111] One-Pot Multicomponent Synthesis of Novel 2-Tosyloxyphenylpyrans under Green and Conventional Condition with Anti-inflammatory Activity / A. Khodairy et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2016**. Vol. 54, no. 2. P. 1442–1449. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.2730>.
- [112] Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridine in the presence of iodine–water catalytic system / I. R. Siddiqui et al. *Tetrahedron Letters*. **2014**. Vol. 55, no. 6. P. 1159–1163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.12.088>.
- [113] Khosropour A., Khodaei M., Moghannian H. A Facile, Simple and Convenient Method for the Synthesis of 14-Alkyl or Aryl-14-H-Dibenzo[a,j]xanthenes Catalyzed by pTSA in Solution and Solvent-Free Conditions. *Synlett*. **2005**. Vol. 2005, no. 06. P. 0955–0958. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2005-864837>.
- [114] Wu, W.; Zhao, J.; Wu, W.; Chen, Y. Room temperature long-lived triplet excited state of fluorescein in N^N Pt(II) bisacetylde complex and its applications for triplet–triplet annihilation based upconversions. *Journal of Organometallic Chemistry* **2012**, 713, 189–196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.05.010>.
- [115] Iron(III)-catalyzed three-component domino strategy for the synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines / S. Santra et al. *Tetrahedron Letters*. **2014**. Vol. 55, no. 37. P. 5151–5155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.07.094>.

- [116] One-pot, three-component route to 2H-indazolo[2,1-b]phthalazine-triones / M. Sayyafi et al. *Tetrahedron*. **2008**. Vol. 64, no. 10. P. 2375–2378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.01.006>.
- [117] Dadwal S., Kumar M., Bhalla V. “Metal-Free” Nanoassemblies of AIEE-ICT-Active Pyrazine Derivative: Efficient Photoredox System for the Synthesis of Benzimidazoles. *The Journal of Organic Chemistry*. **2020**. Vol. 85, no. 21. P. 13906–13919. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01965>.
- [118] Parker W. B. Purine nucleoside analogues in the treatment of cancer, viral infections, and autoimmune diseases. *Chemical Reviews*. **2009**. Vol. 109, no. 7. P. 2880–2893. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr900028p>.
- [119] Garg R., Gupta S. P., Gao H., Babu M. S., Debnath A. K., Hansch C. Structure–activity relationships of anti-HIV agents. *Chemical Reviews*. **1999**. Vol. 99, no. 12. P. 3525–3602. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr980020n>.
- [120] Rich T. A., Shepard R. C., Mosley S. T. Nucleoside analogs in the treatment of cancer: focus on capecitabine. *Journal of Clinical Oncology*. **2004**. Vol. 22, no. 11. P. 2214–2232. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.013>.
- [121] Martin J. C., Hitchcock M. J. M., De Clercq E., Prusoff W. H. Early nucleoside analogues for the treatment of HIV: a retrospective view. *Antiviral Research*. **2010**. Vol. 85, no. 1. P. 34–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.09.009>.
- [122] Lahser F. C., Gu Z. PCT International Application WO2010117939 A1. 2010.
- [123] Furuta T., Matsui K., Tamada S., Ogawa H., Teramoto S., Yonemitsu T. Japanese Patent Application JP 03127732 A. 1991.
- [124] Yoden T., Okada M., Kinoyama I., Ishihara T., Sakuda S., Ideyama Y., Kudoh M. PCT International Application WO 9626927 A1. 1996.
- [125] Bras J.-P., De Cointet P., Despeyroux P., Frehel D., Gully D., Maffrand J.-P., Bignon E. European Patent Application EP 697403 A1. 1996.
- [126] Zu L., Boal B. W., Garg N. K. Total Synthesis of (±)-Aspidophylline A. *Journal of the American Chemical Society*. **2011**. Vol. 133, no. 22. P. 8877–8879. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja203089x>.

- [127] Campbell E. L., Zuhl A. M., Liu C. M., Boger D. L. Total Synthesis of (+)-Fendleridine (Aspidoalbidine) and (+)-1-Acetylaspidoalbidine. *Journal of the American Chemical Society*. **2010**. Vol. 132, no. 9. P. 3009–3012. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja910061u>.
- [128] Lee H. M., Rai N. K., Stokes B. J. Organozinc Addition to Alkylidene Oxindoles: Synthesis of All-Carbon Quaternary Stereocenters. *Organic Letters*. **2017**. Vol. 19, no. 13. P. 3684–3686. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01460>.
- [129] Cava M. P., Lakshmikantham M. V., Talapatra S. K., Yates P., Rae I. D., Rosenberger M., Szabo A. G., Douglas B., Weisbach J. A. Alkaloids of the Aspidosperma group. Part XXVIII. Synthesis of (±)-dihydroxyaspidospermine and the structure of the natural product. *Canadian Journal of Chemistry*. **1973**. Vol. 51, no. 17. P. 2769–2777. DOI: <https://doi.org/10.1139/v73-462>.
- [130] Rinner U., Hudlicky T. Enantioselective Total Synthesis of (–)-Aspidospermine and (+)-Spegazzinine. *Journal of the American Chemical Society*. **2016**. Vol. 138, no. 35. P. 11383–11389. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.6b05625>.
- [131] Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *Journal of Applied Crystallography*. **2009**. Vol. 42, no. 2. P. 339–341. DOI: <https://doi.org/10.1107/s0021889808042726>.
- [132] Sheldrick, G. M. SHELXT–Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*. **2015**. Vol. 71, no. 1. P. 3–8. DOI: <https://doi.org/10.1107/s2053273314026370>.
- [133] Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. **2015**, 71(1). P. 3–8. DOI: <https://doi.org/10.1107/s2053229614024218>.

ДОДАТОК А

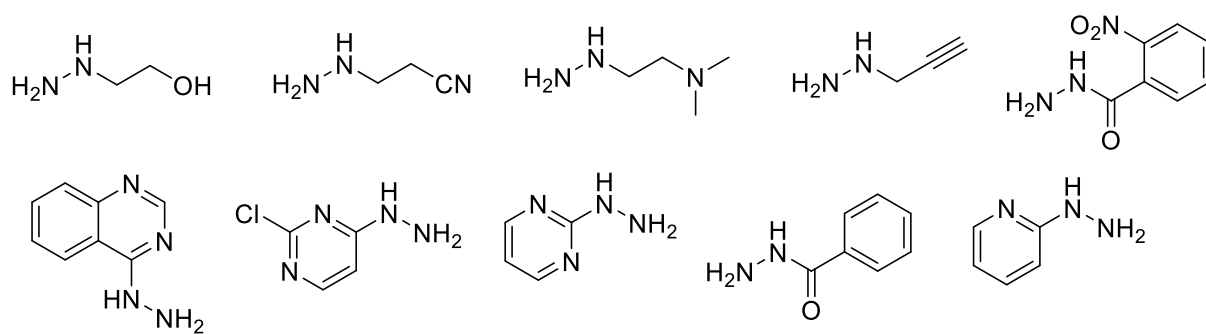


Схема А1. Список гідразинів, що не утворювали тетрагідропіридазини.

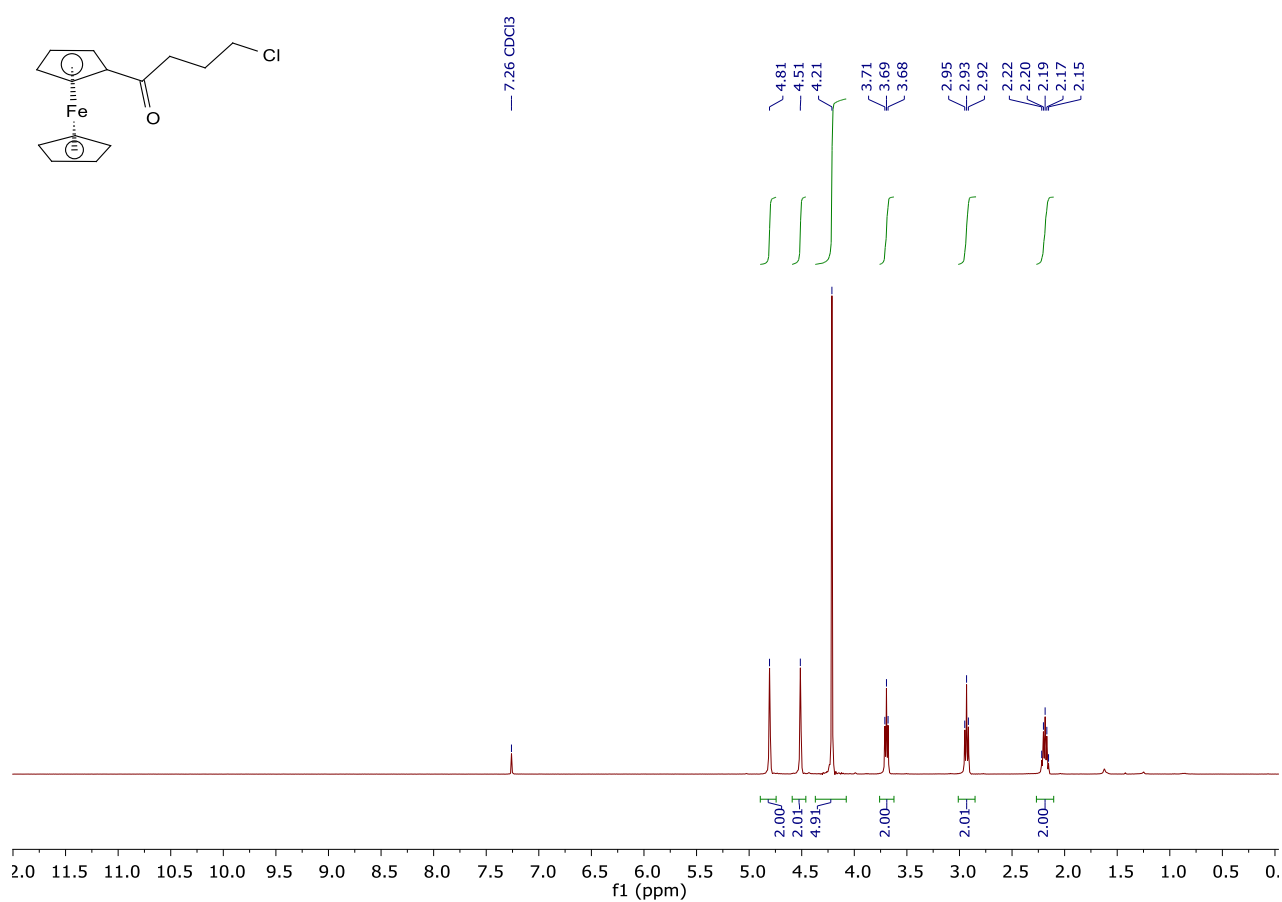


Рисунок А1. ¹H ЯМР спектр сполуки **73** (400МГц, CDCl₃).

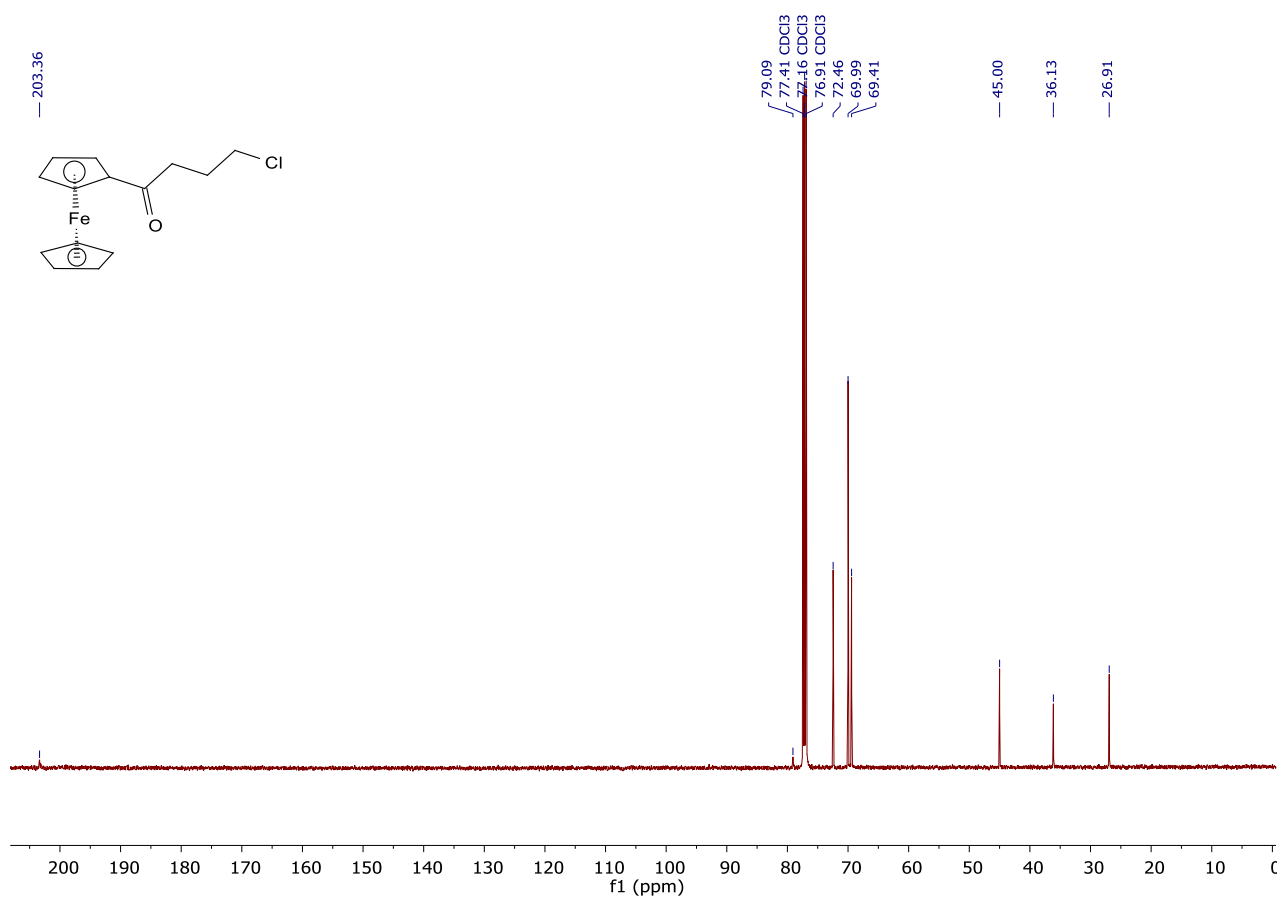


Рисунок А2. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **73** (126МГц, CDCl_3).

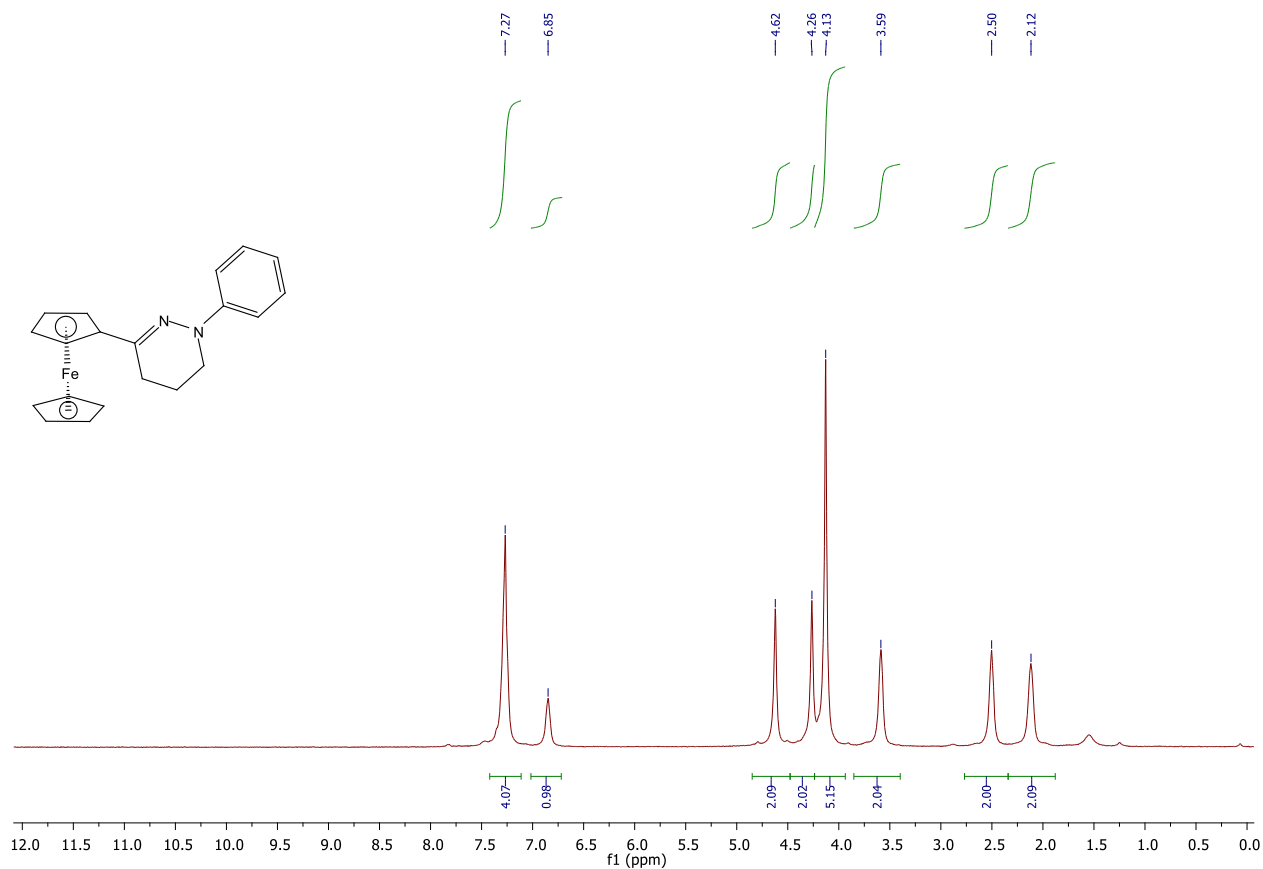


Рисунок А3. ^1H ЯМР спектр сполуки **74a** (400МГц, CDCl_3).

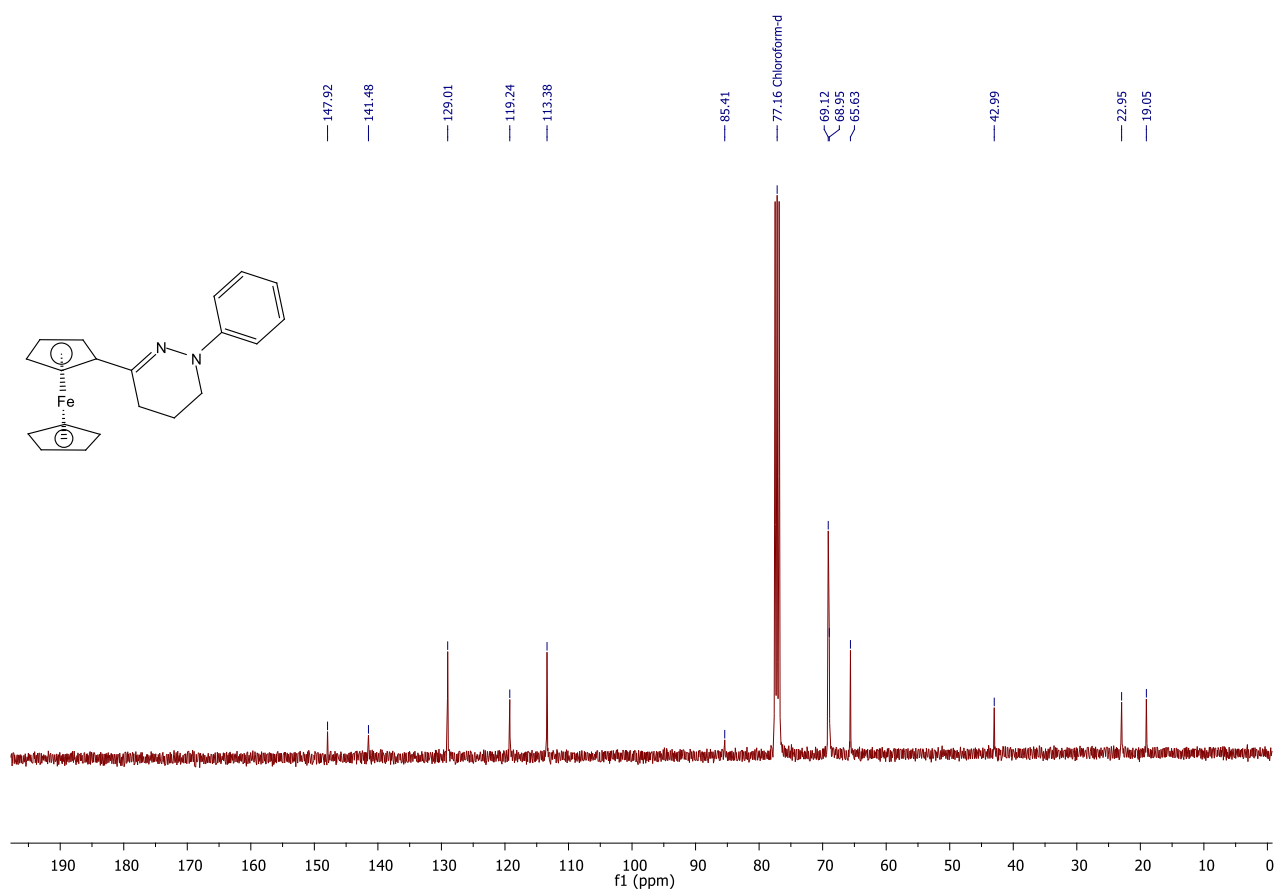


Рисунок А4. ¹³C ЯМР спектр сполуки **74a** (101МГц, CDCl₃).

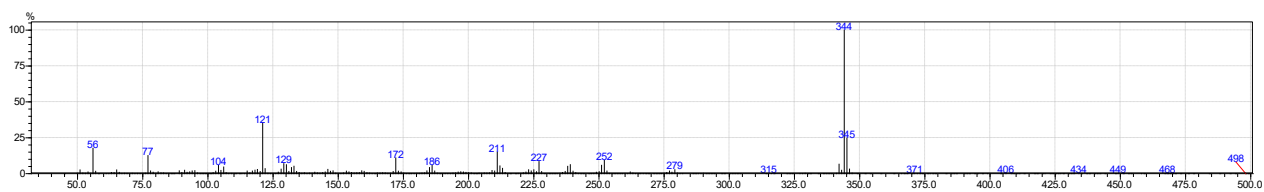


Рисунок А5. Мас-спектр сполуки **74a** (EI, 70 eV).

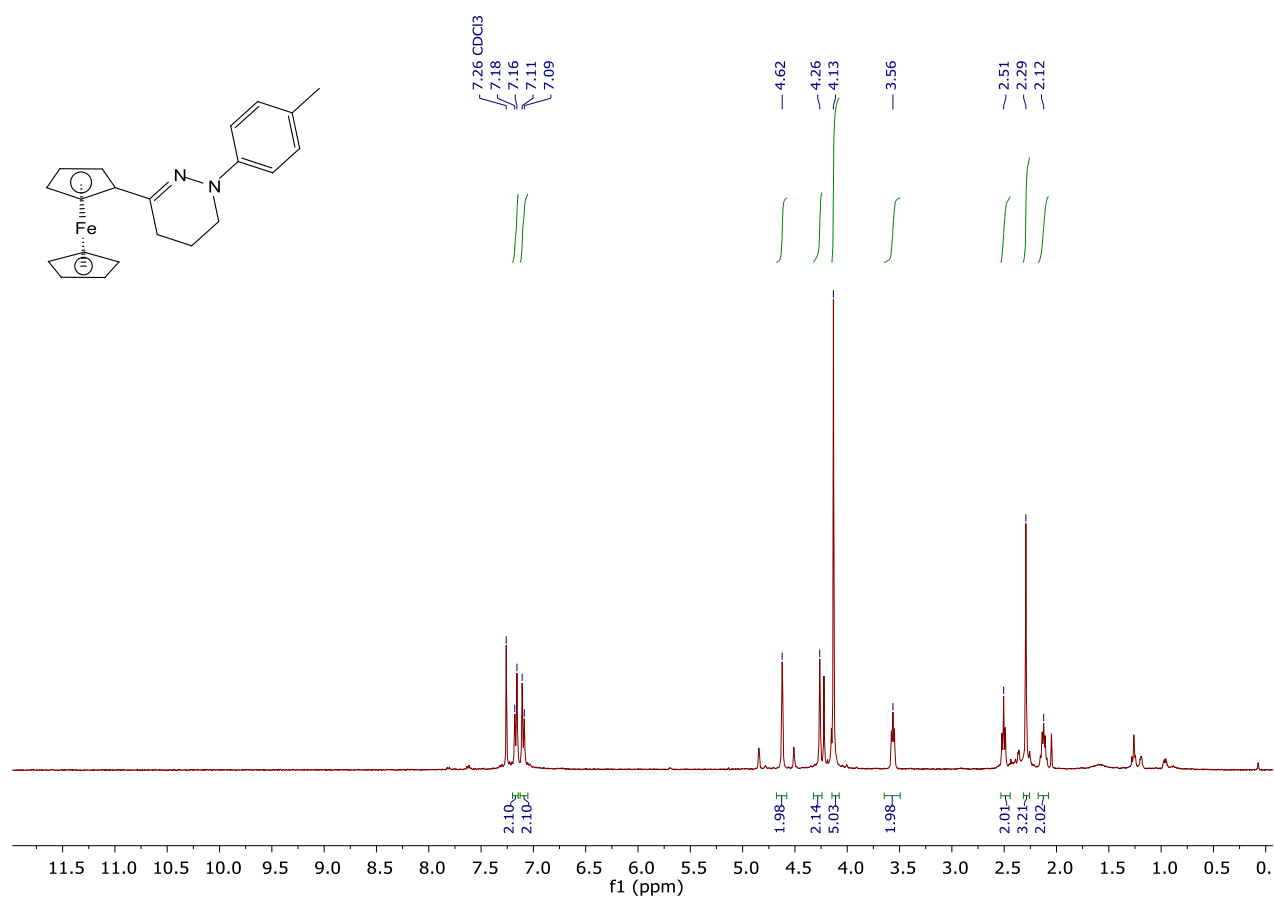


Рисунок А6. ^1H ЯМР спектр сполуки **74b** (400МГц, CDCl_3).

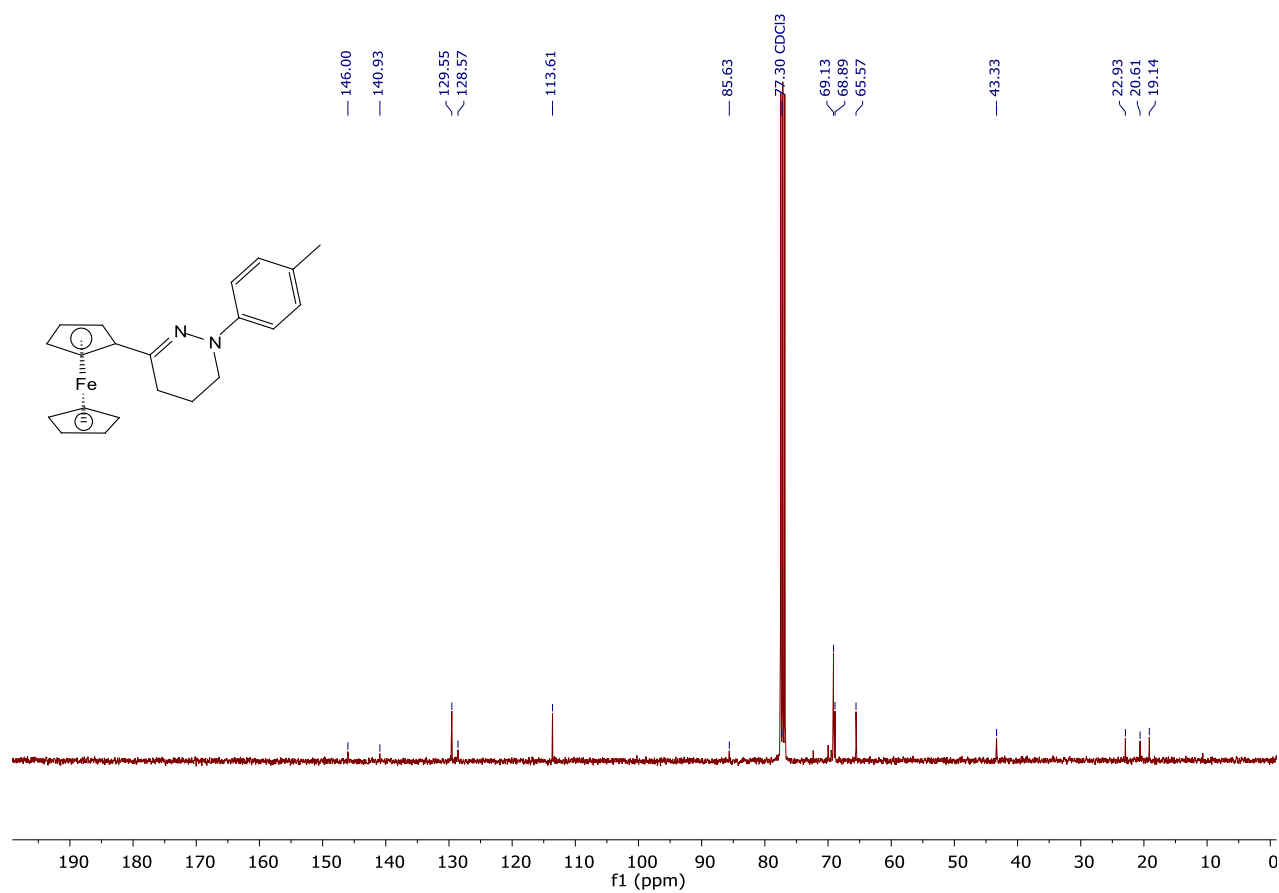


Рисунок А7. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **74b** (101МГц, CDCl_3).

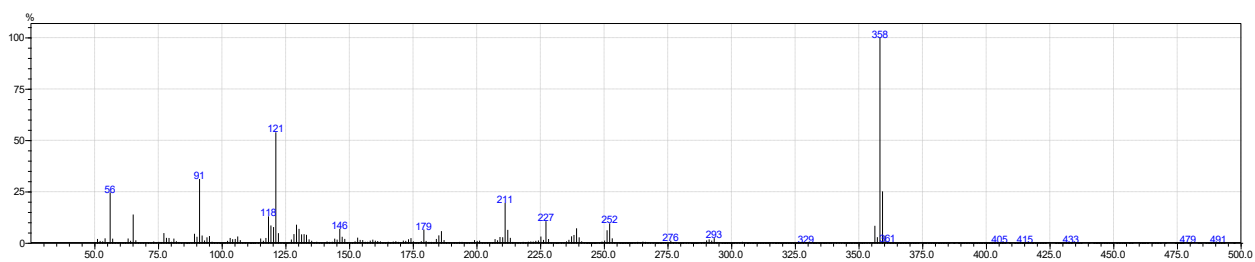


Рисунок А8. Мас-спектр сполуки **74b** (EI, 70 eV).

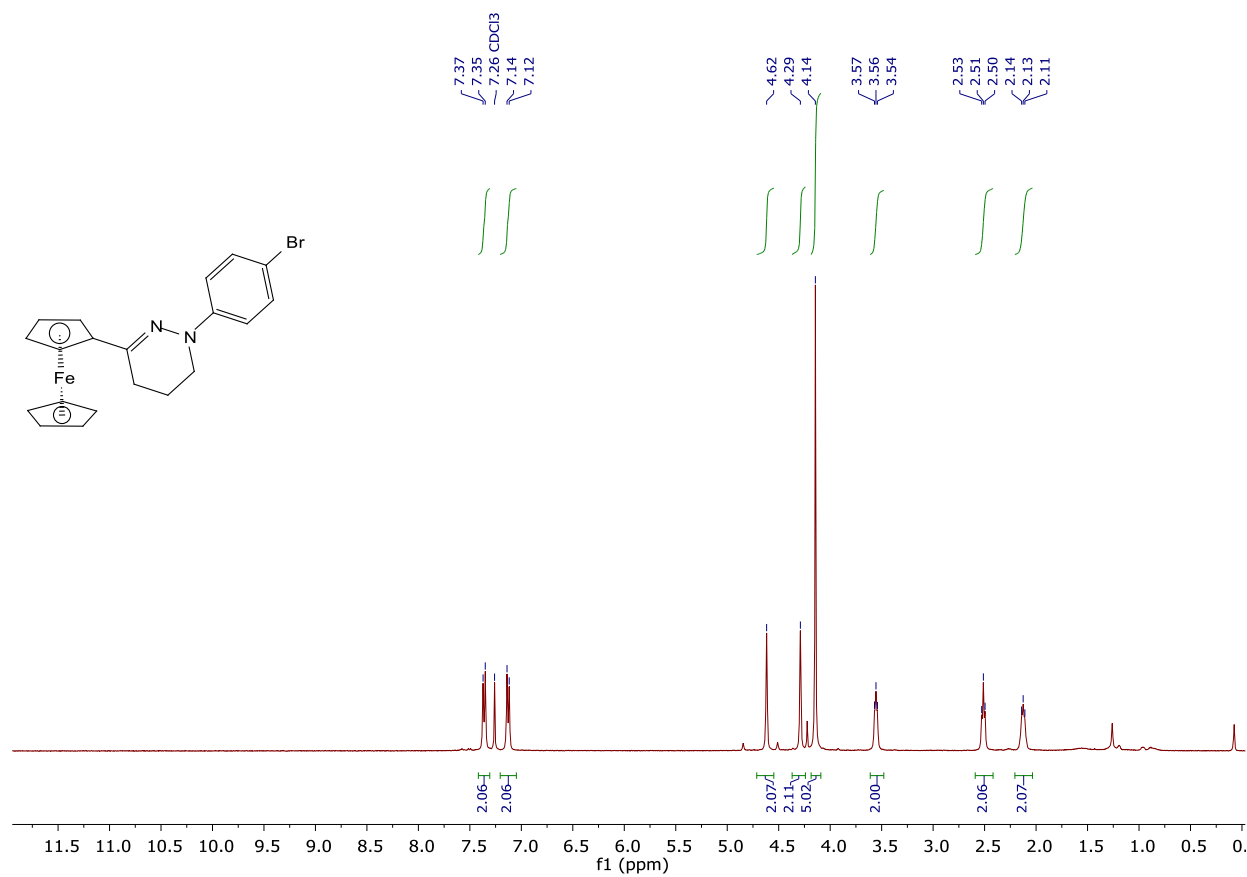


Рисунок А9. ¹H ЯМР спектр сполуки **74c** (400МГц, CDCl₃).

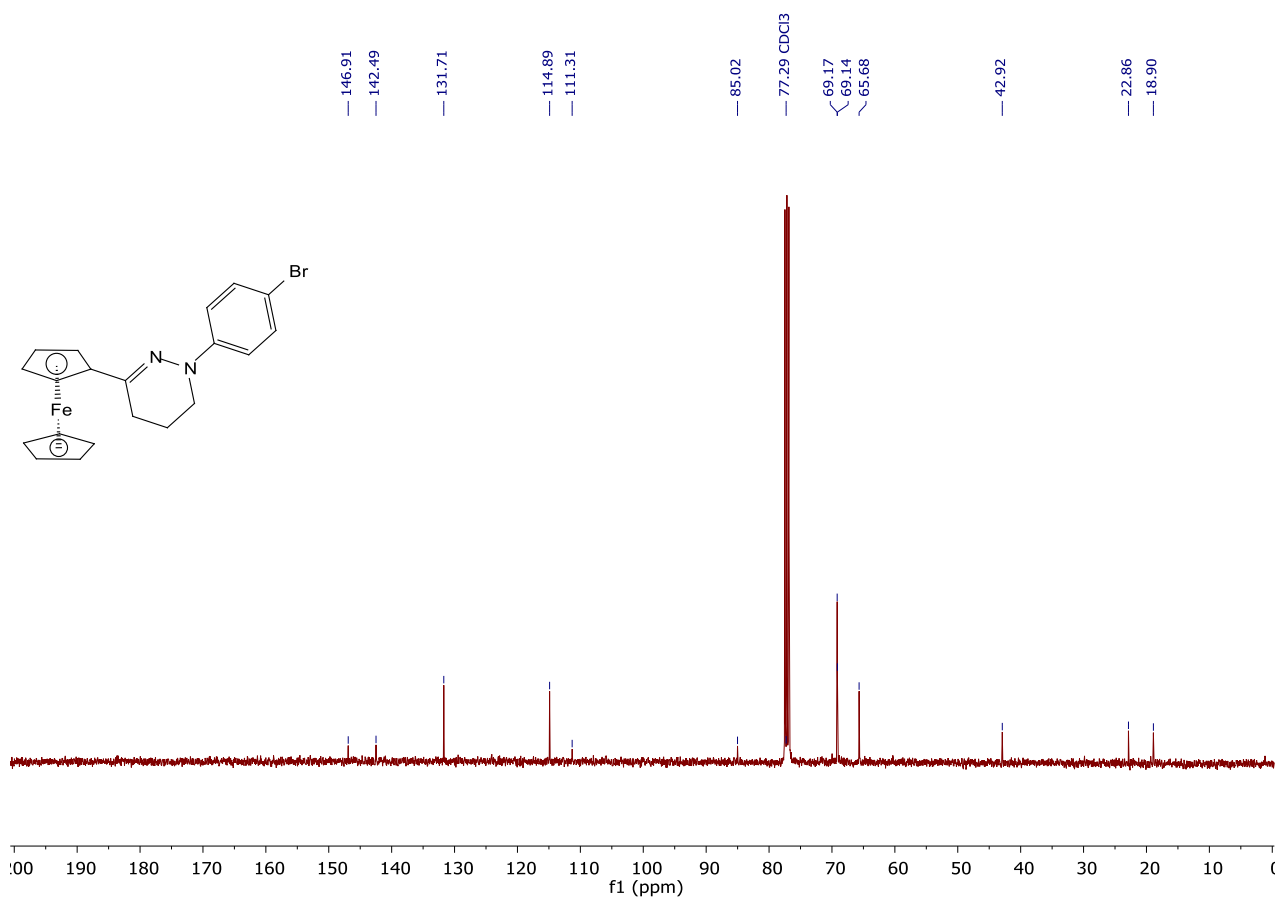


Рисунок A10. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **74c** (101МГц, CDCl_3).

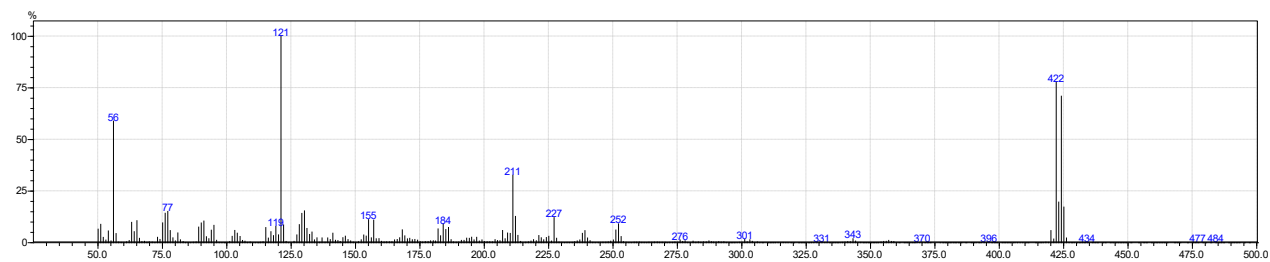


Рисунок A11. Мас-спектр сполуки **74c** (EI, 70 eV).

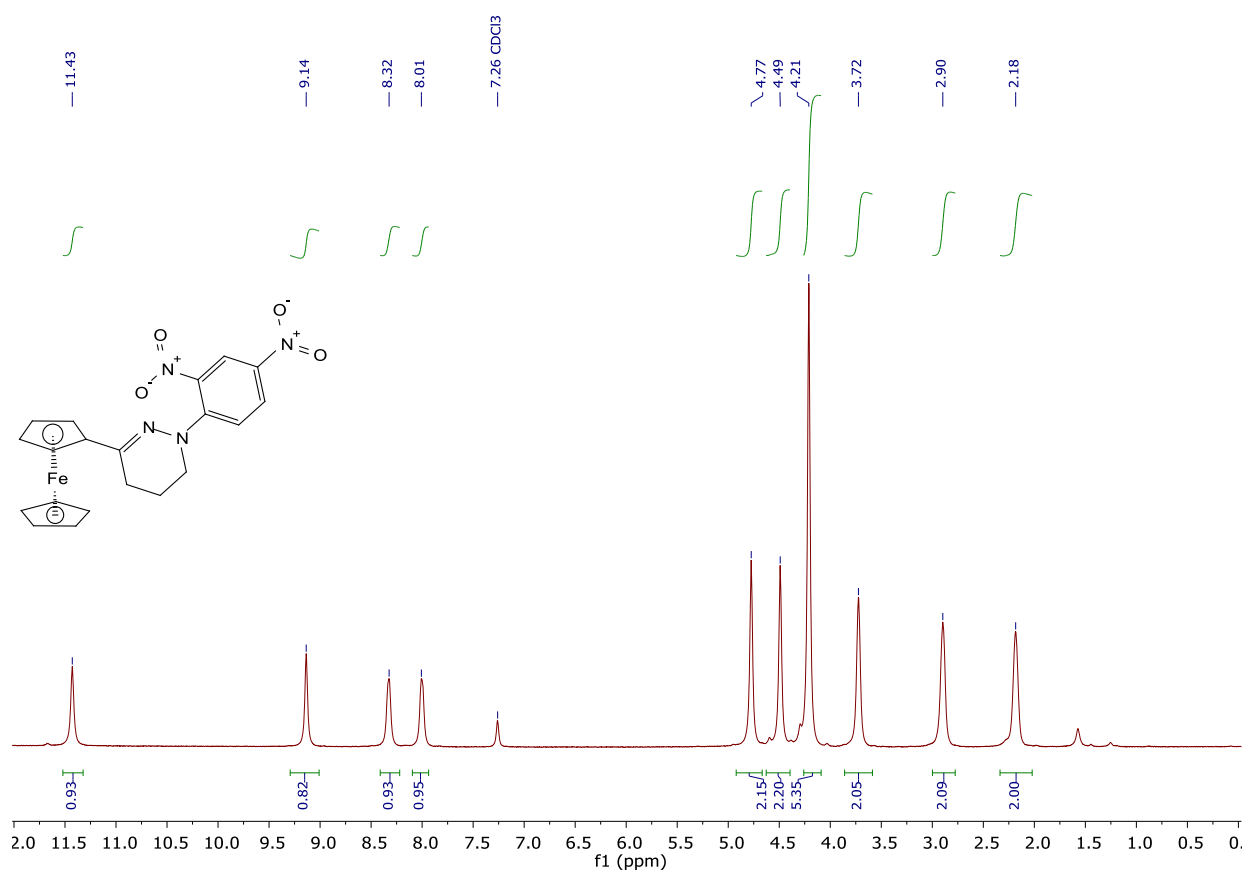


Рисунок A12. ^1H ЯМР спектр сполуки **74d** (400МГц, CDCl_3).

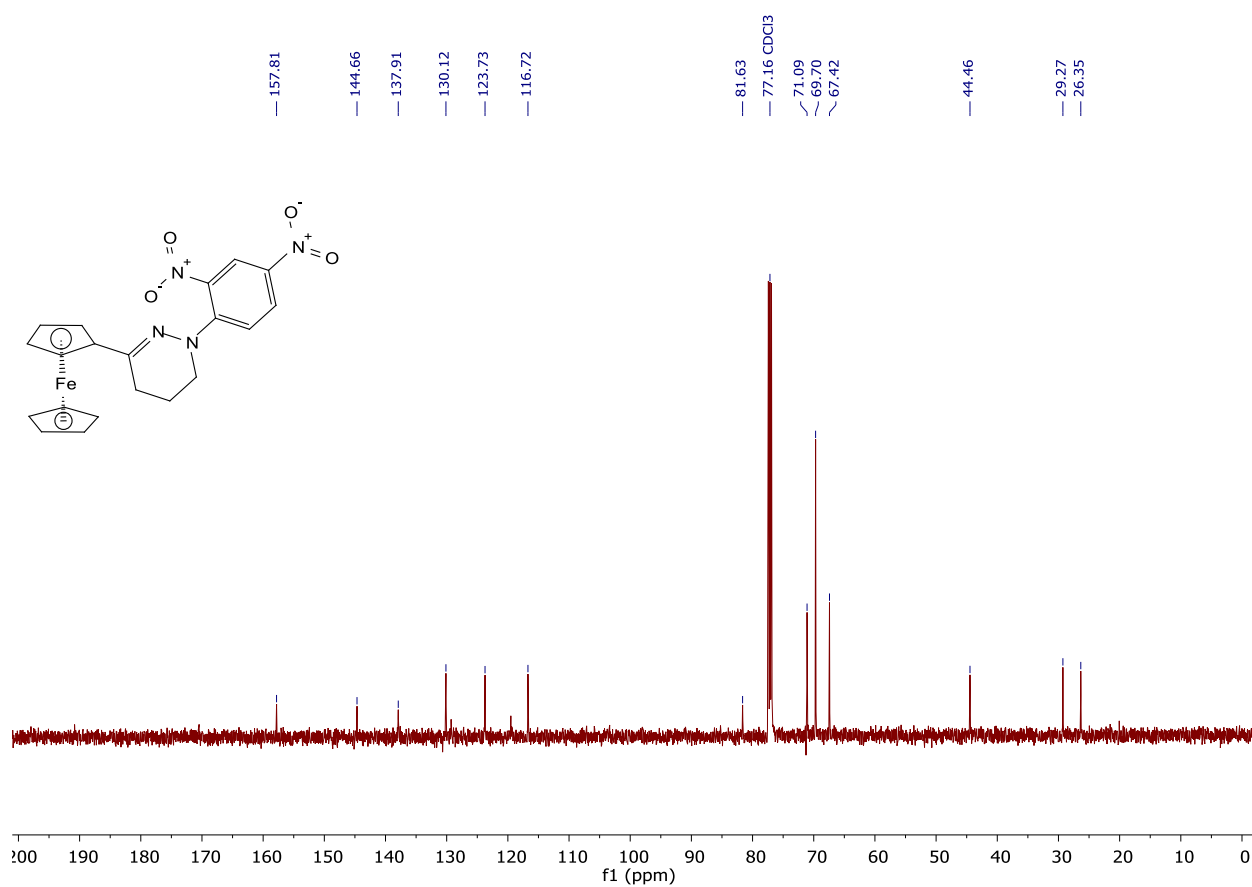


Рисунок A13. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **74d** (126МГц, CDCl_3).

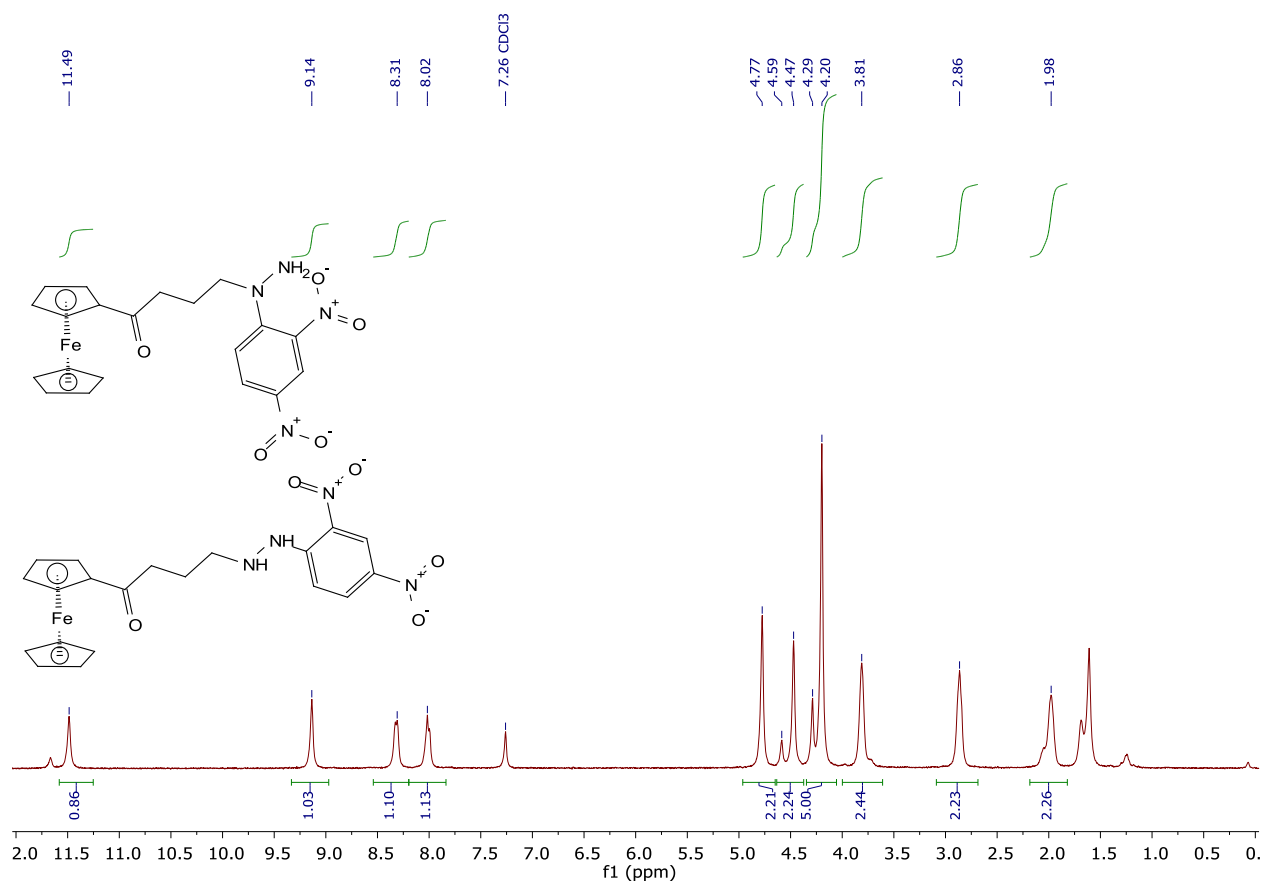


Рисунок A14. ¹H ЯМР спектр сполуки **75** та **76** (400МГц, CDCl₃).

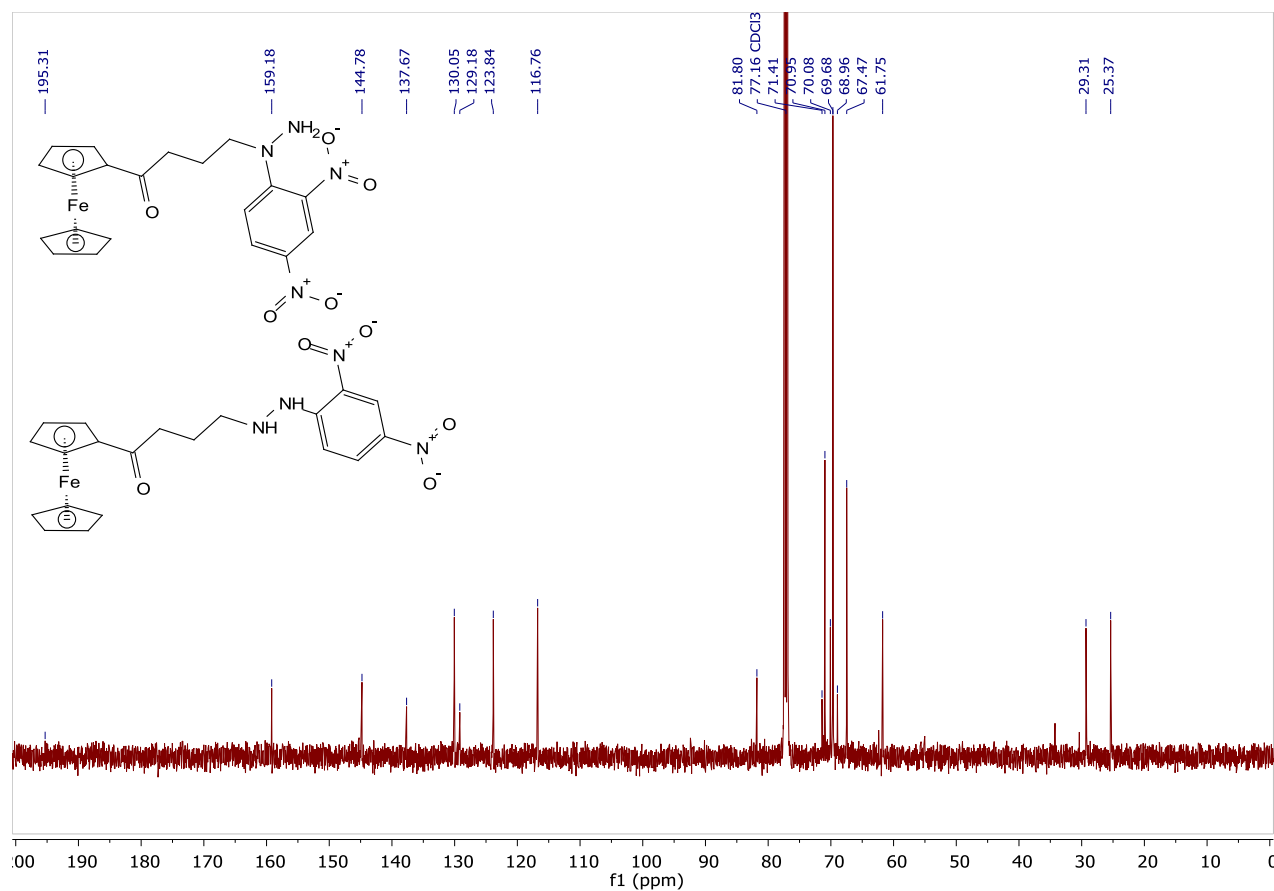
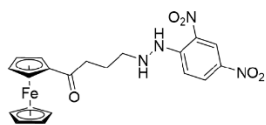


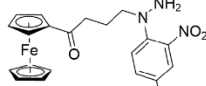
Рисунок A15. ¹³C ЯМР спектр сполуки **75** та **76** (126МГц, CDCl₃).

MaxPeak: 68.81%
Ret_Time: 1.515 min



Molecular Weight: 452.25

+



Molecular Weight: 452.25

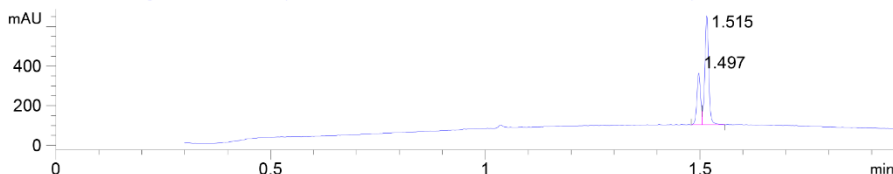
Mol Wt **Exact Mass**

#	Time	Area%
1	1.497	31.19
2	1.515	68.81

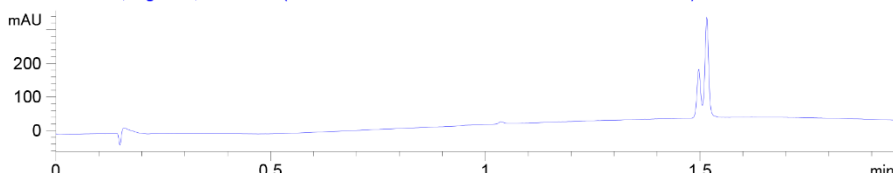
CLQ359786



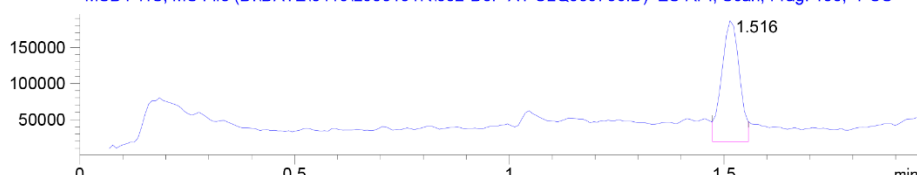
DAD1 A, Sig=215,16 Ref=off (D:\DATE\0419\L603131R\002-D5F-A1-CLQ359786.D)



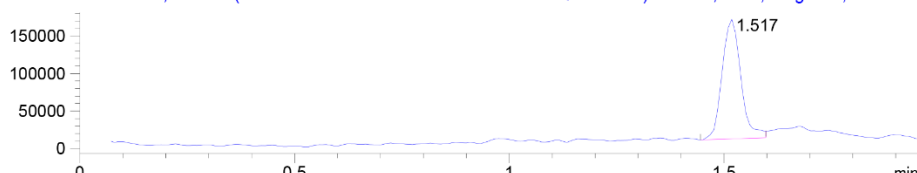
DAD1 B, Sig=254,16 Ref=off (D:\DATE\0419\L603131R\002-D5F-A1-CLQ359786.D)



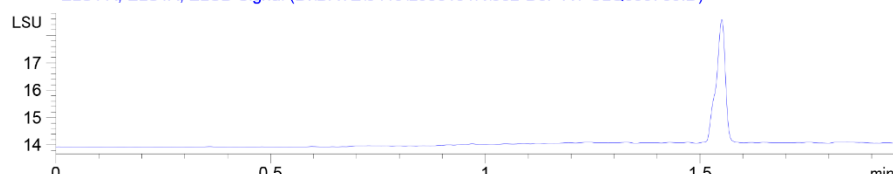
MSD1 TIC, MS File (D:\DATE\0419\L603131R\002-D5F-A1-CLQ359786.D) ES-API, Scan, Frag: 100, "POS"



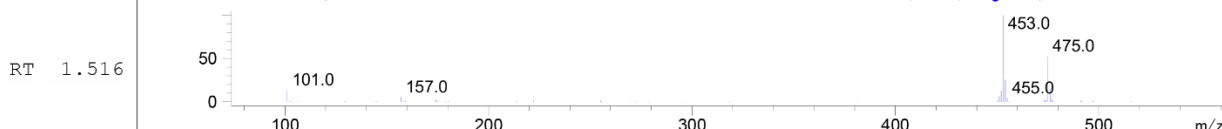
MSD2 TIC, MS File (D:\DATE\0419\L603131R\002-D5F-A1-CLQ359786.D) ES-API, Scan, Frag: 100, "NEG"



ELS1 A, ELS1A, ELS1A Signal (D:\DATE\0419\L603131R\002-D5F-A1-CLQ359786.D)

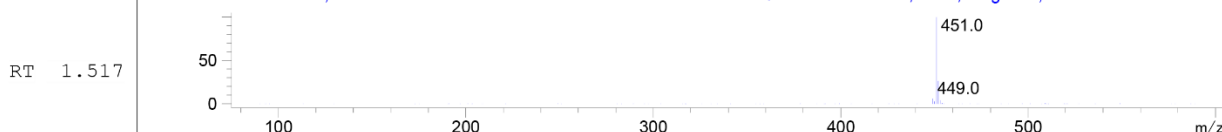


*MSD1 SPC, time=1.514 of D:\DATE\0419\L603131R\002-D5F-A1-CLQ359786.D ES-API, Scan, Frag: 100, "POS"



RT 1.516

*MSD2 SPC, time=1.518 of D:\DATE\0419\L603131R\002-D5F-A1-CLQ359786.D ES-API, Scan, Frag: 100, "NEG"



RT 1.517

Рисунок А16. Дані РХМС для продуктів 75 та 76.

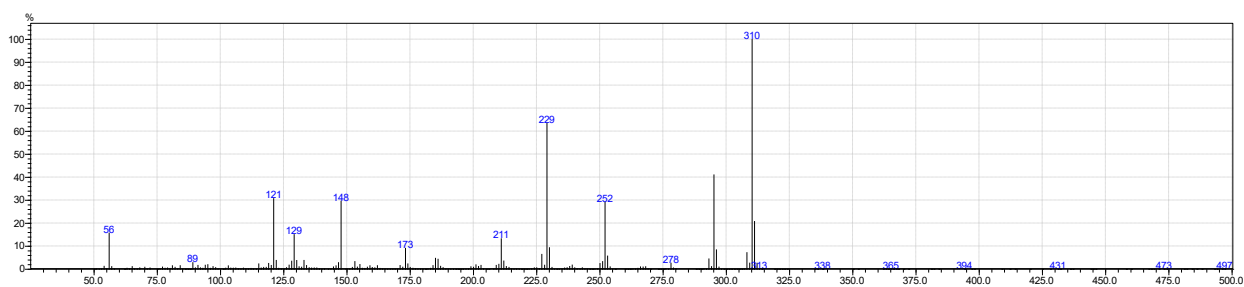


Рисунок A19. Мас-спектр сполуки **74e** (EI, 70 eВ).

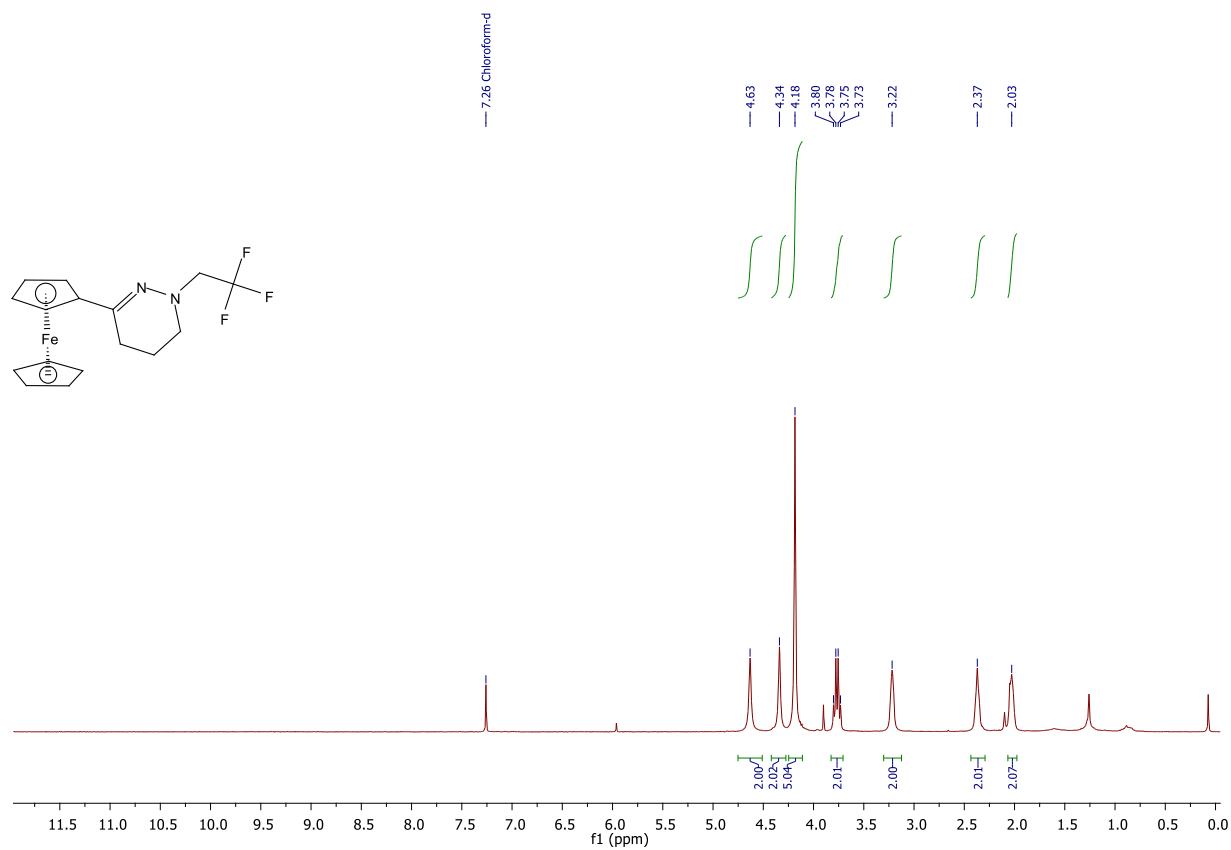


Рисунок A20. ^1H ЯМР спектр сполуки **74f** (400МГц, CDCl_3).

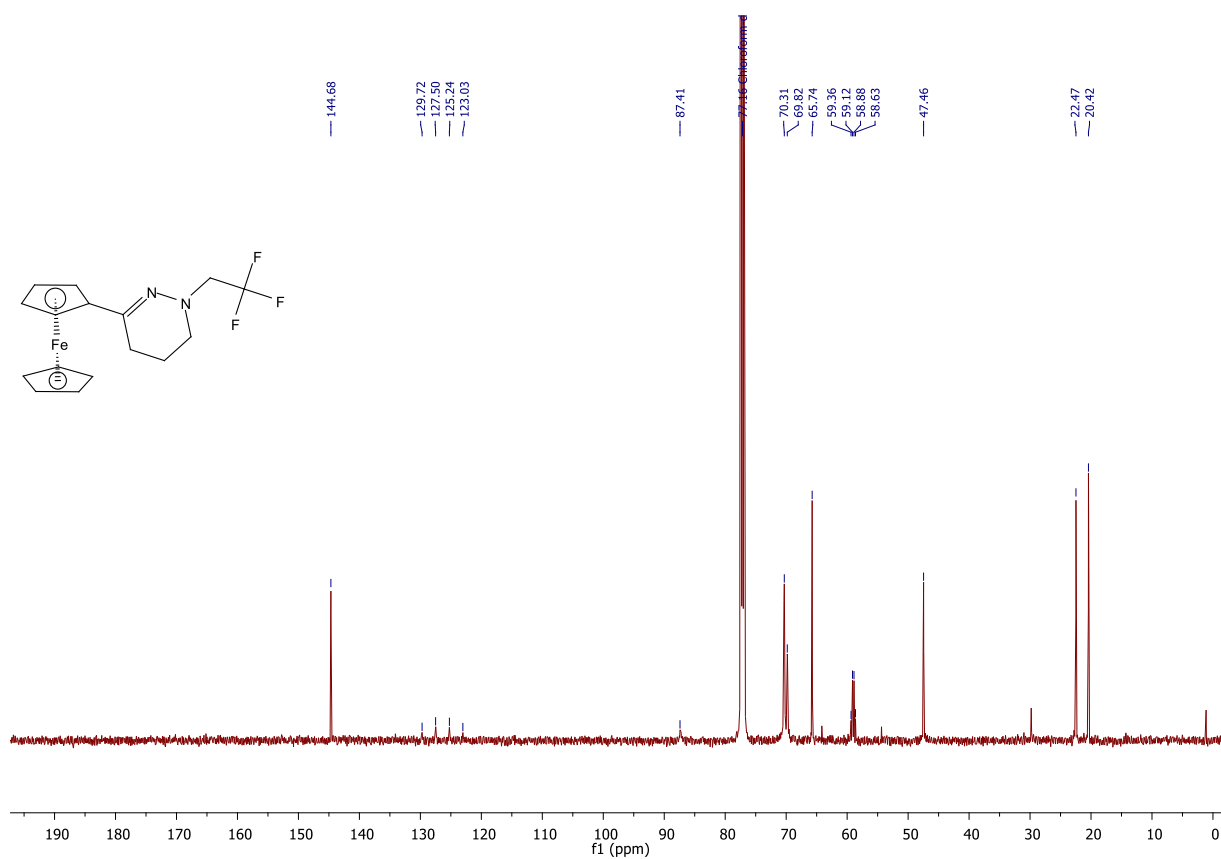


Рисунок A21. ¹³C ЯМР спектр сполуки **74f** (126МГц, CDCl₃).

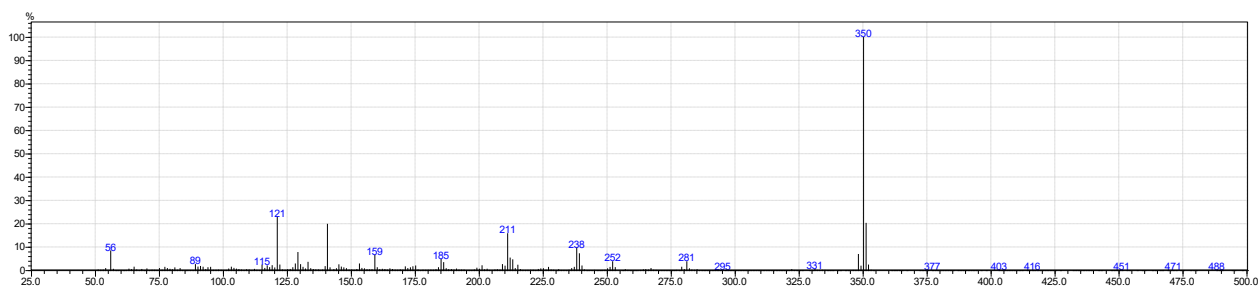


Рисунок A22. Мас-спектр сполуки **74f** (EI, 70 eV).

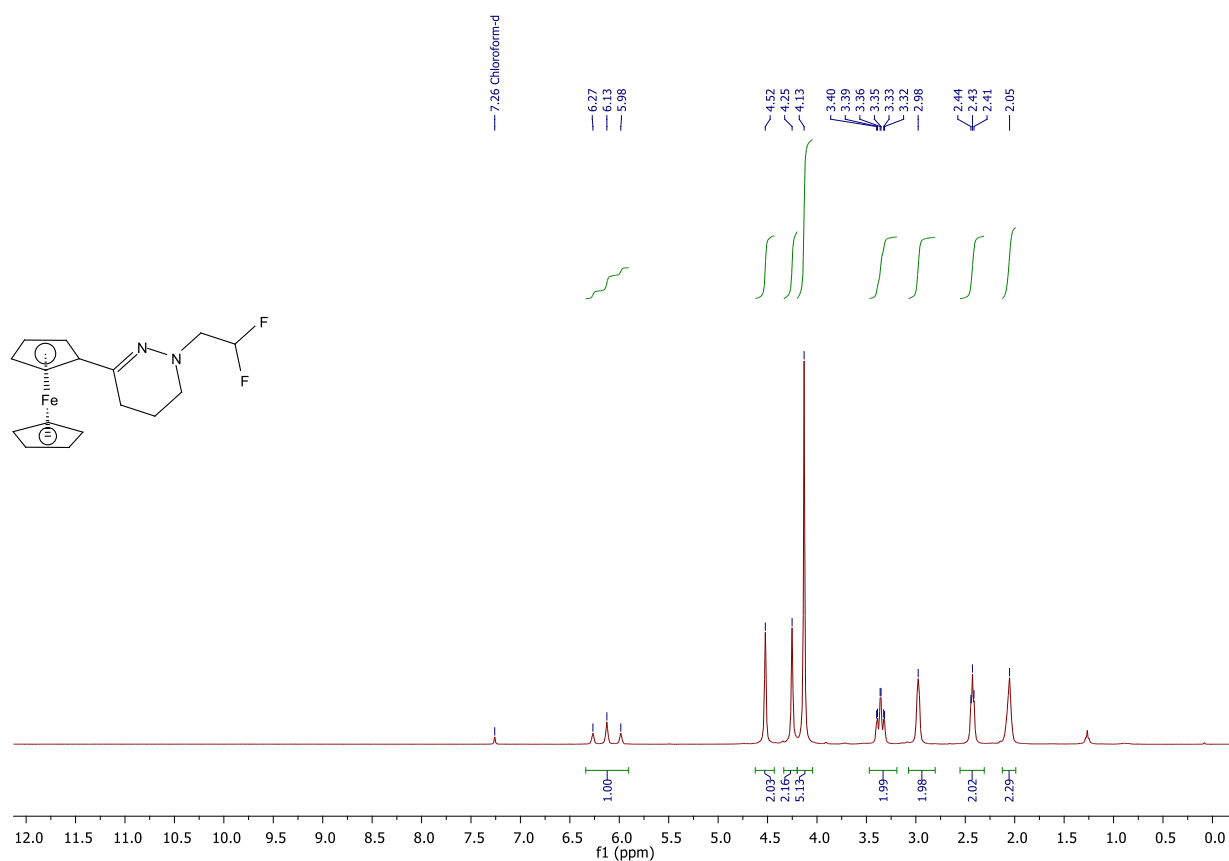


Рисунок А23. ¹H ЯМР спектр сполуки **74g** (400МГц, CDCl₃).

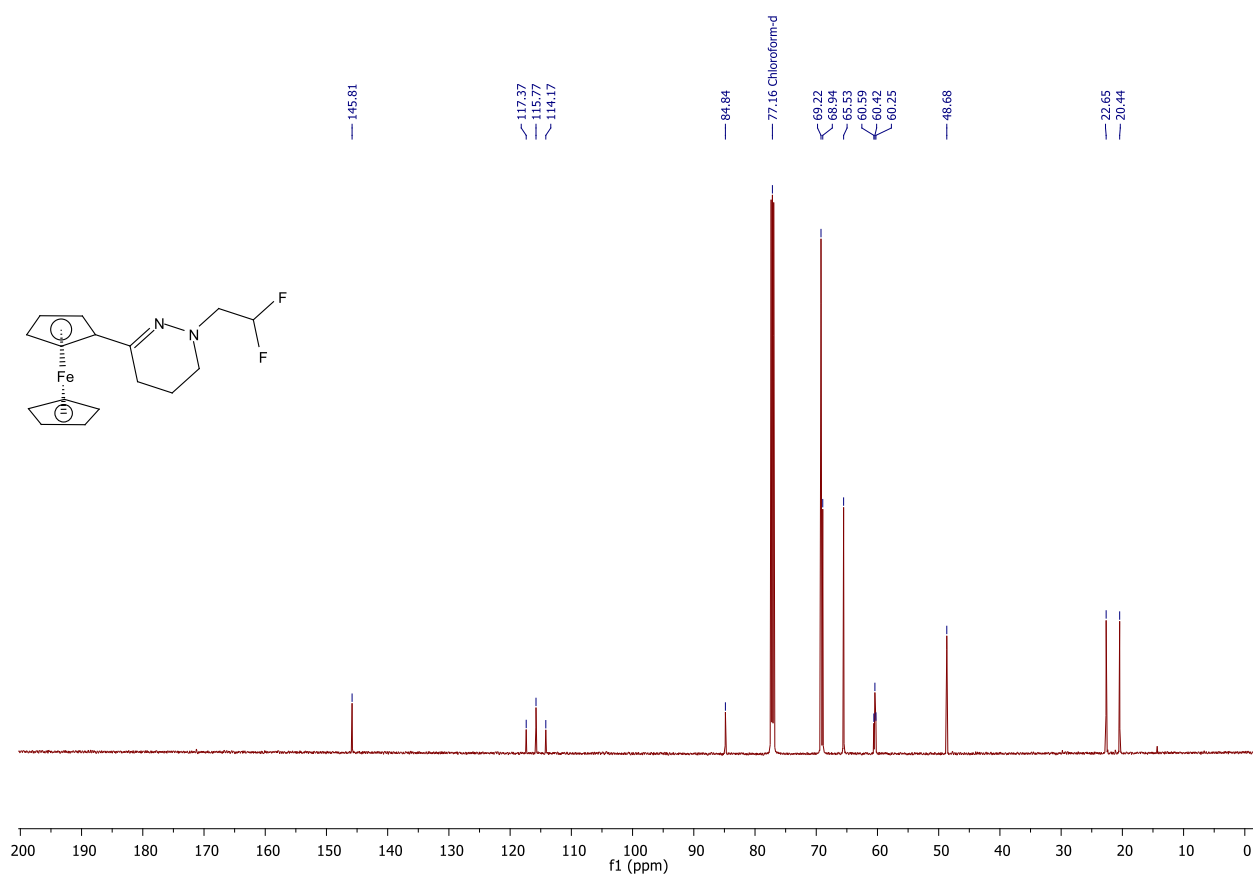


Рисунок А24. ¹³C ЯМР спектр сполуки **74g** (151МГц, CDCl₃).

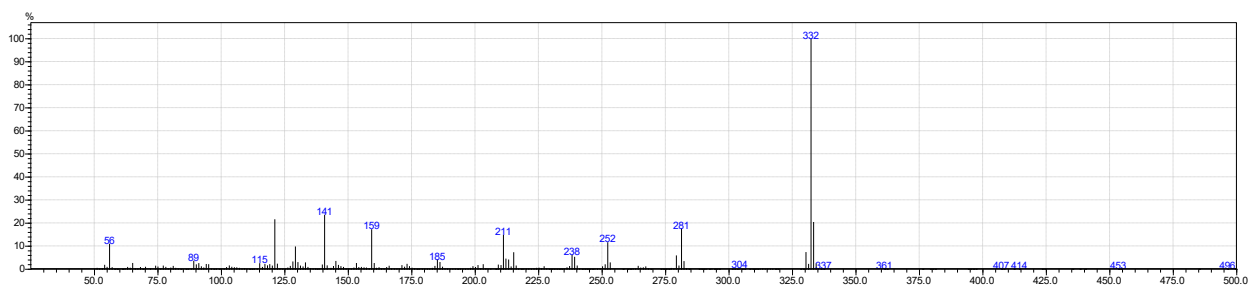


Рисунок А25. Мас-спектр сполуки **74g** (EI, 70 eV).

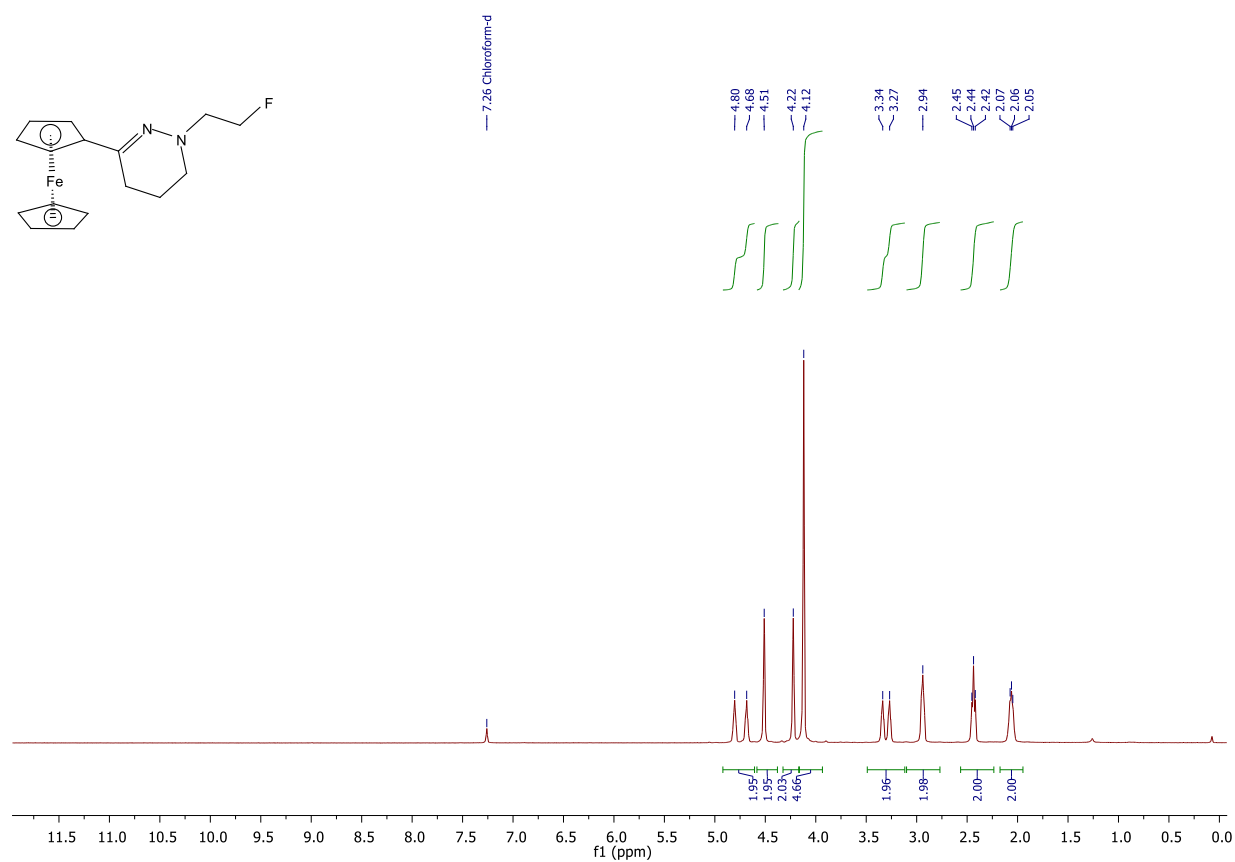


Рисунок А26. ^1H ЯМР спектр сполуки **74h** (400МГц, CDCl_3).

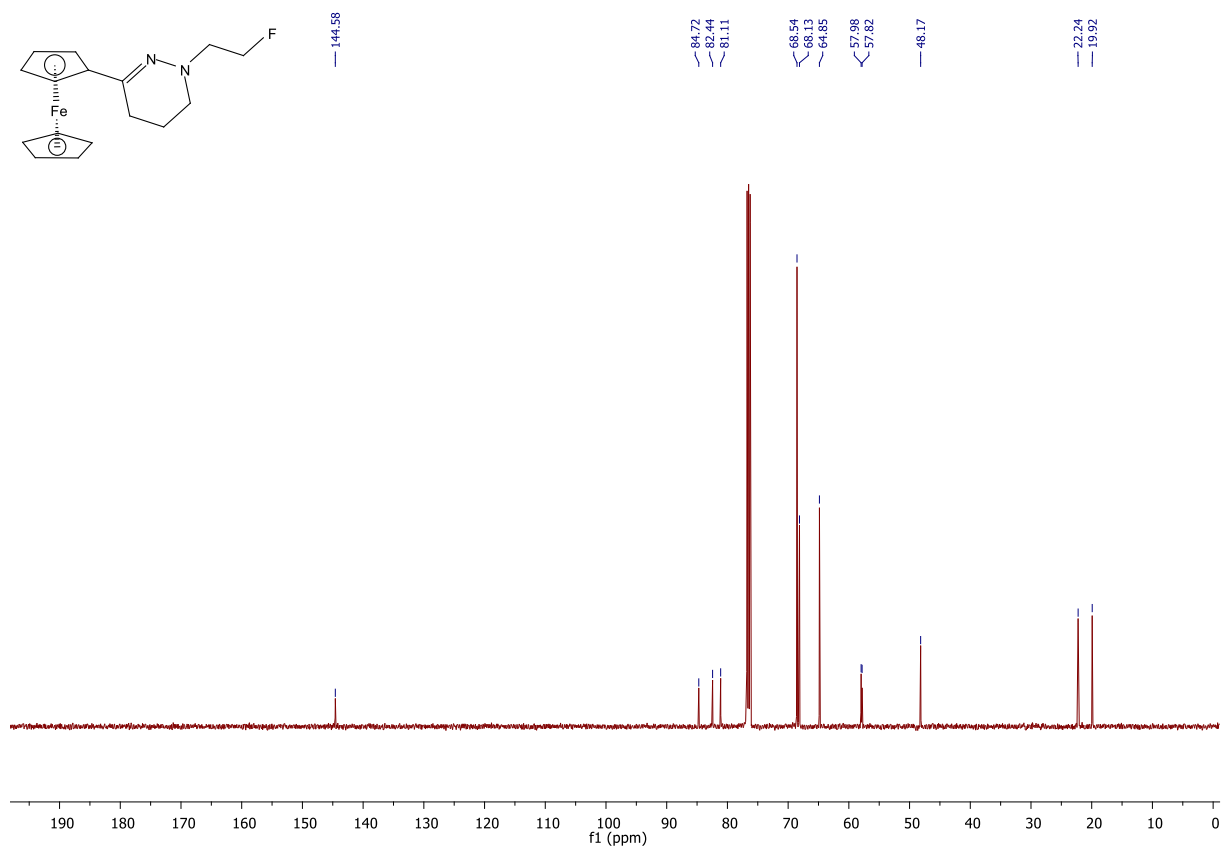


Рисунок A27. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **74h** (126МГц, CDCl_3).

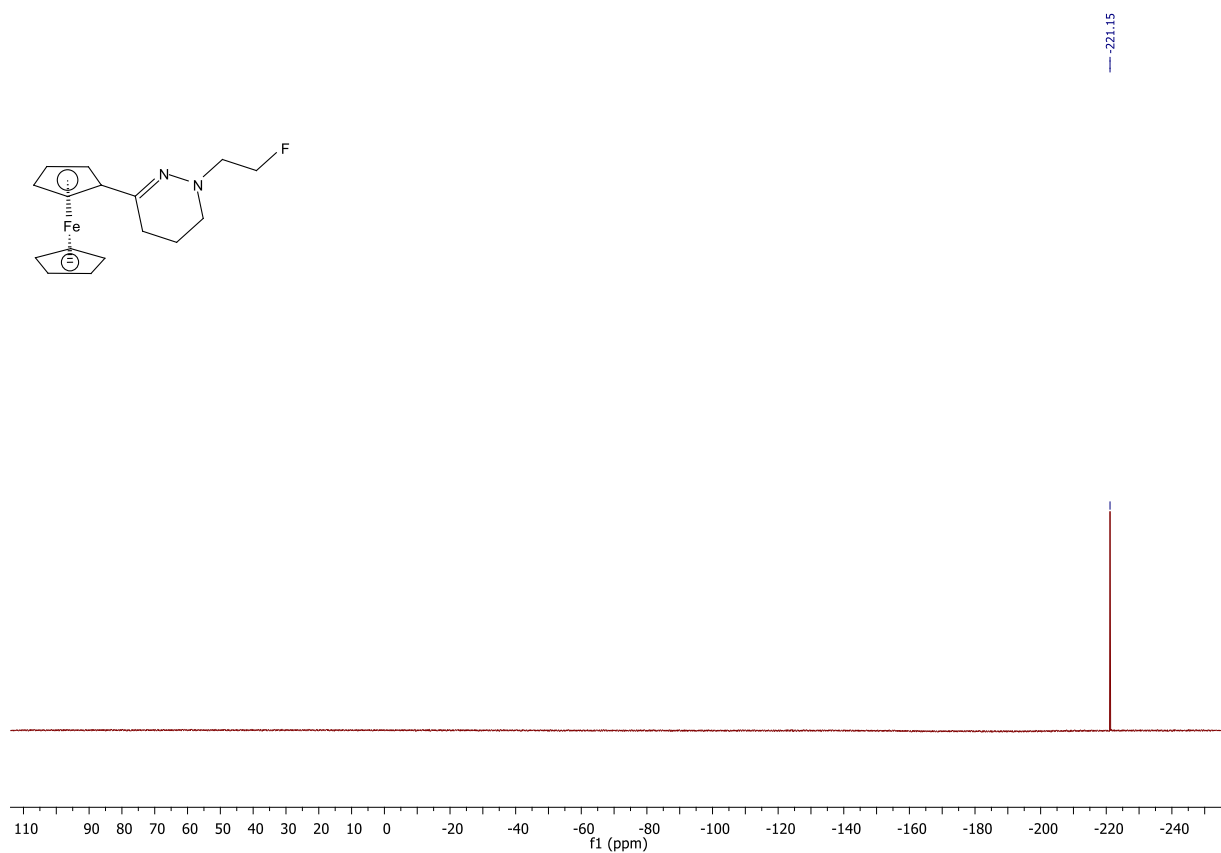


Рисунок A28. ^{19}F ЯМР спектр сполуки **74h** (376 МГц, CDCl_3).

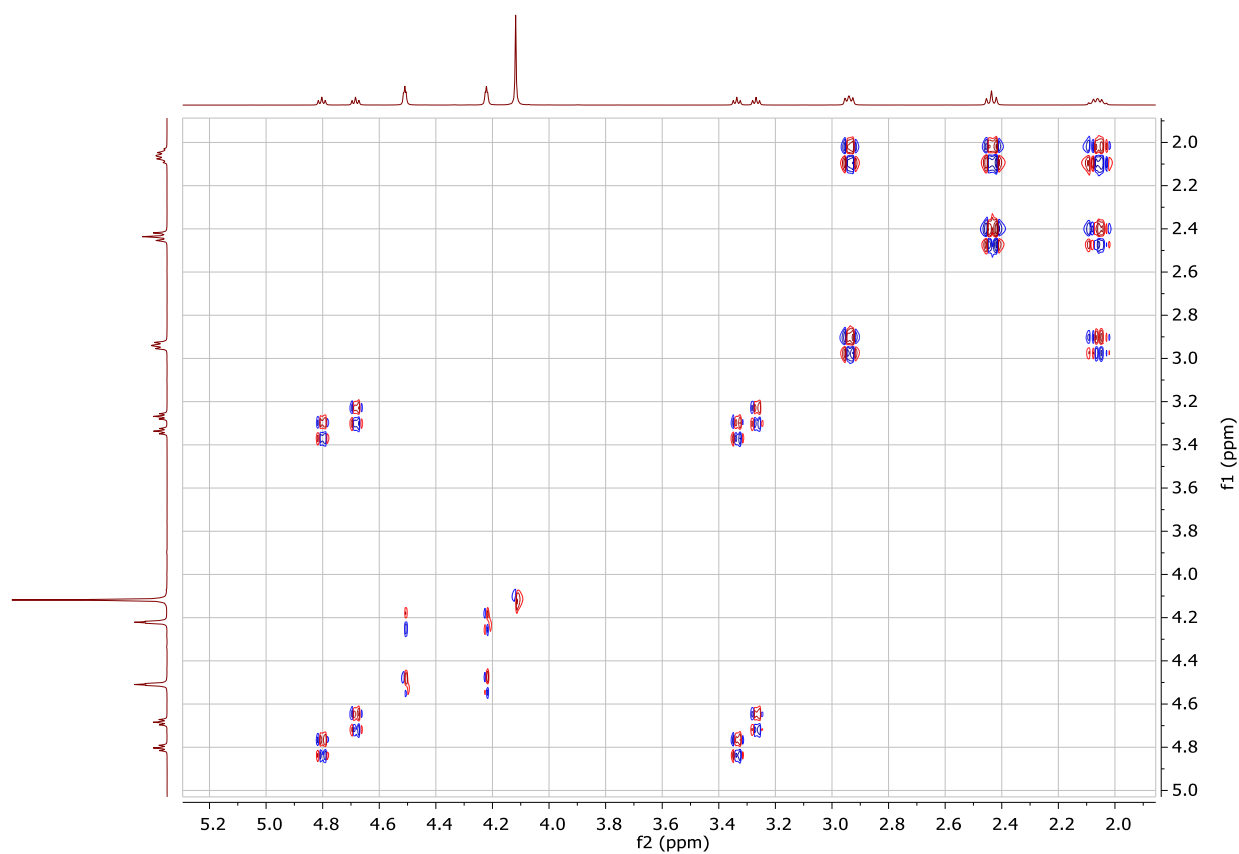


Рисунок А29. COSY спектр сполуки **74h** (400 МГц, CDCl_3 , ppm).

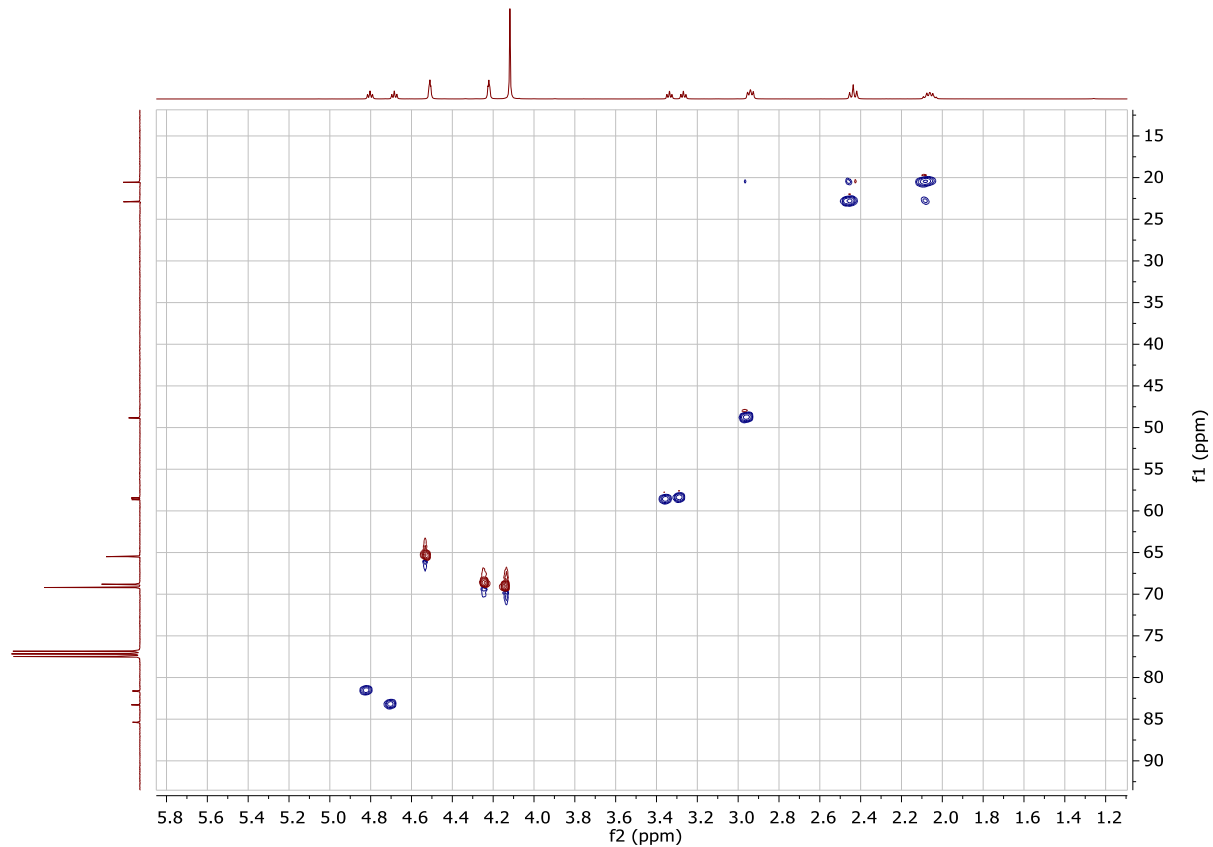


Рисунок А30. HSQC спектр сполуки **74h** (400/101 МГц, CDCl_3 , ppm).

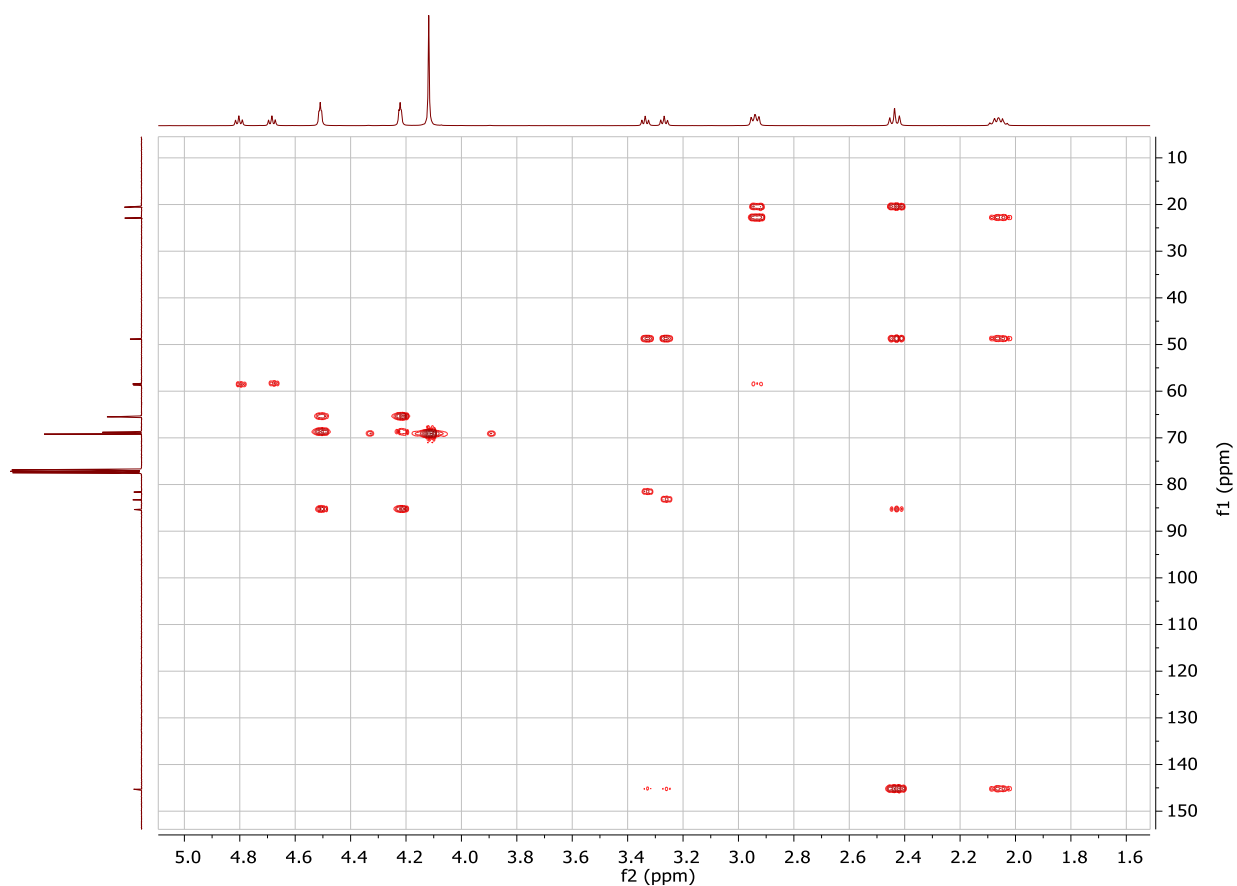


Рисунок А31. HMBC спектр сполуки **74h** (400/101 МГц, CDCl₃, ppm).

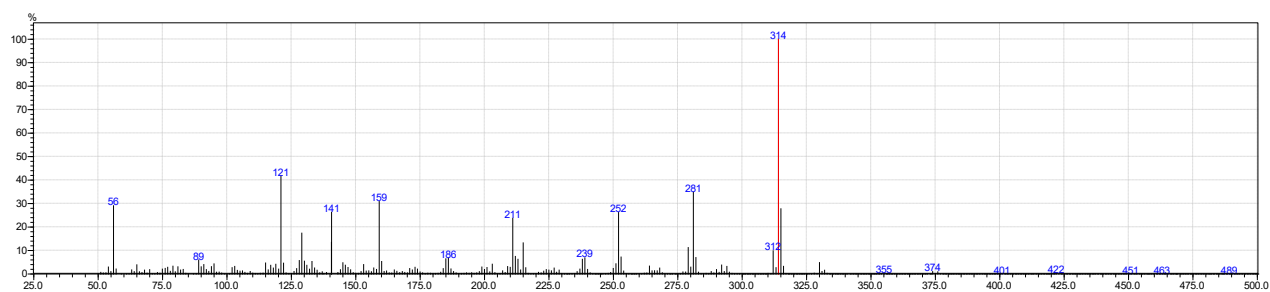


Рисунок А32. Мас-спектр сполуки **74h** (EI, 70 eV).

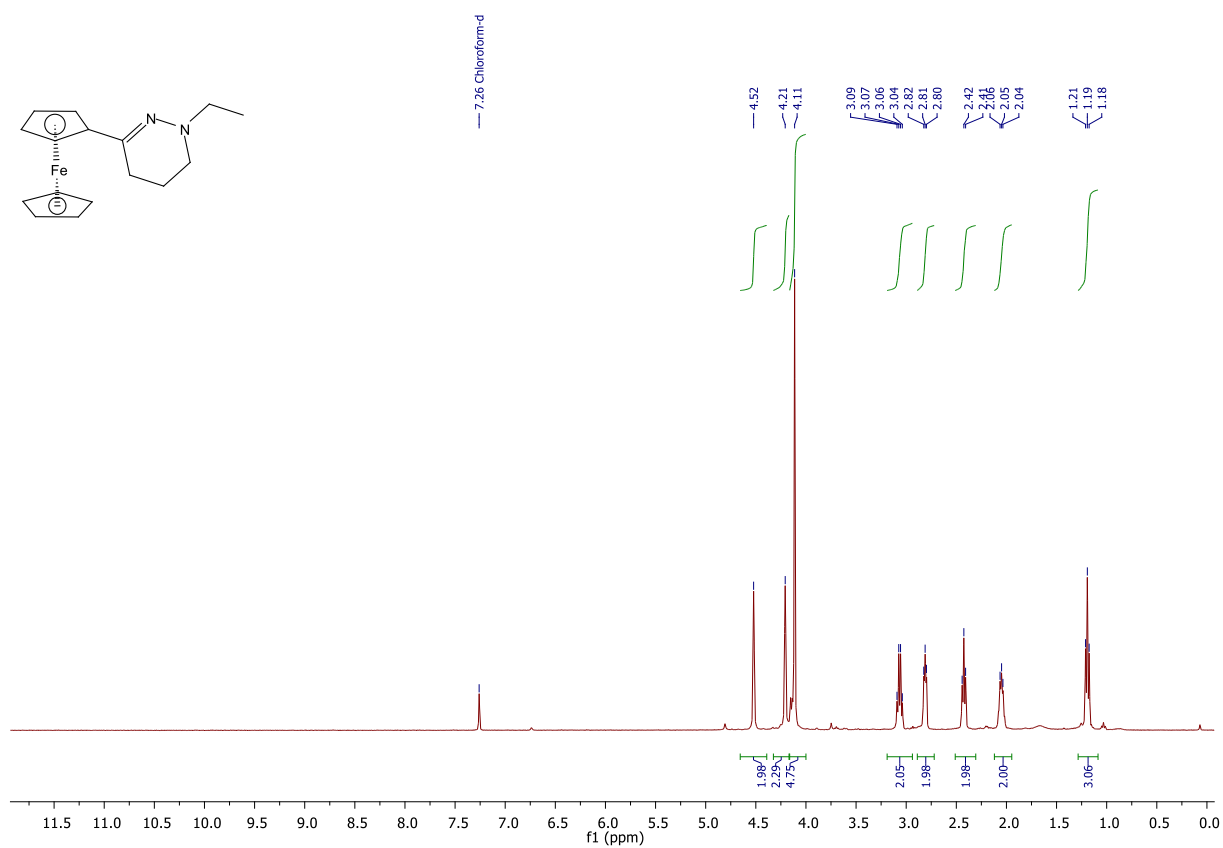


Рисунок А33. ¹H ЯМР спектр сполуки **74i** (400МГц, CDCl₃).

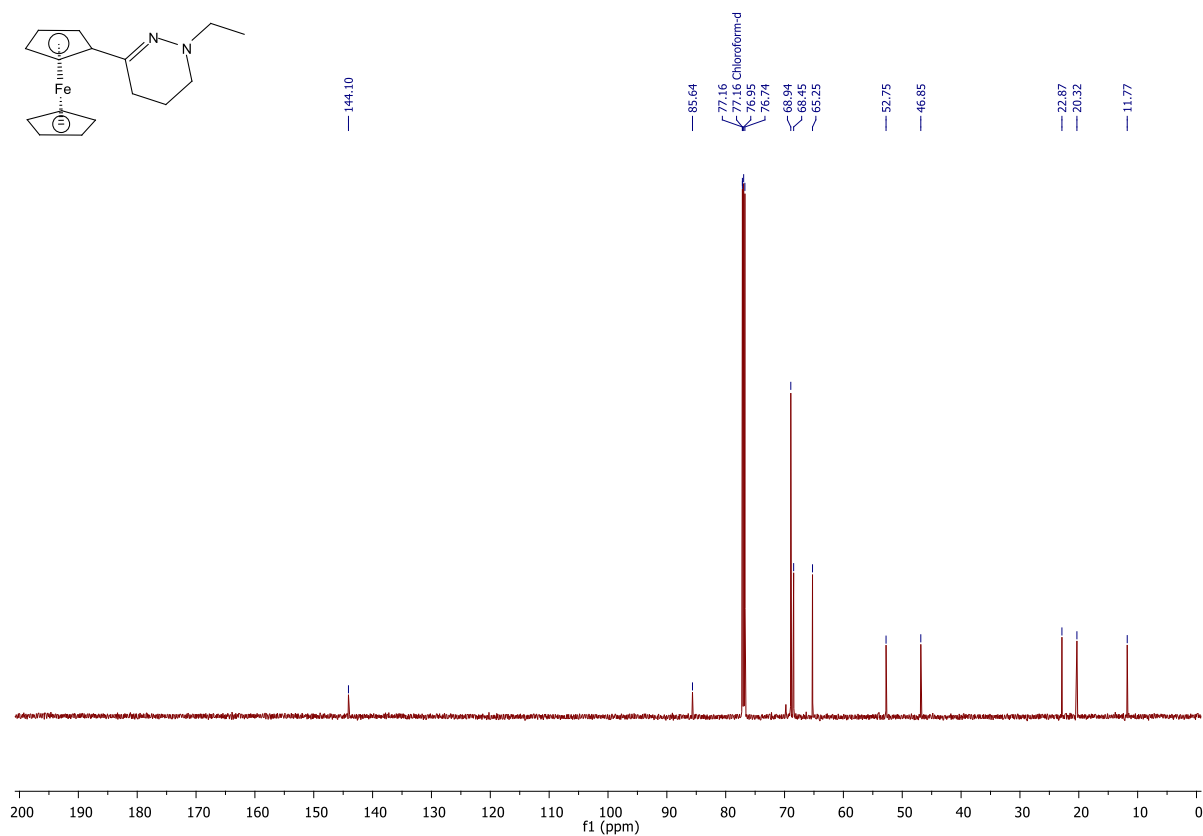


Рисунок А34. ¹³C ЯМР спектр сполуки **74i** (151МГц, CDCl₃).

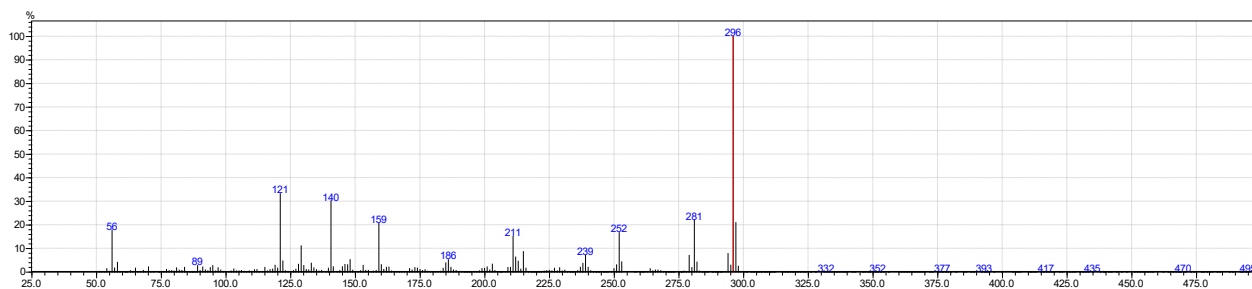


Рисунок А35. Мас-спектр сполуки **74i** (EI, 70 eV).

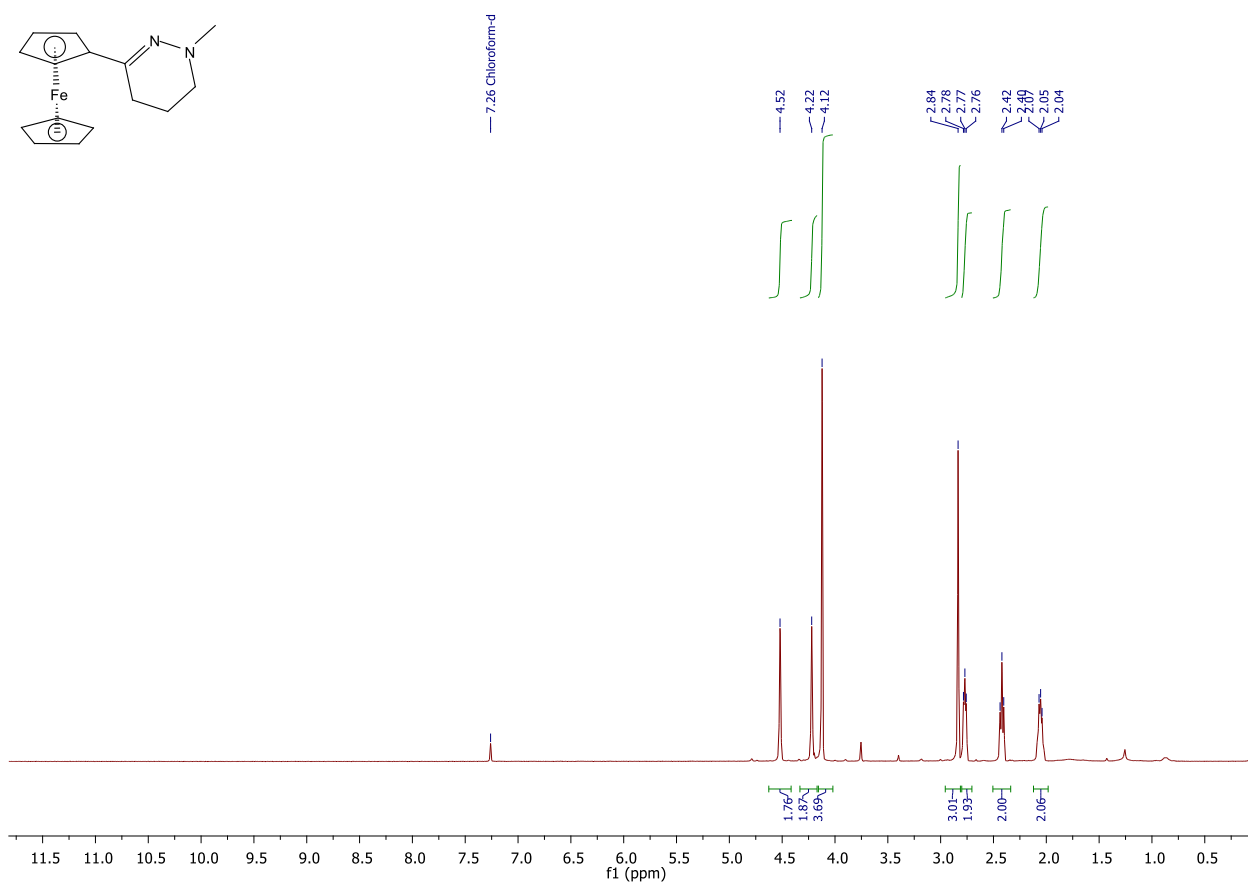


Рисунок А36. ^1H ЯМР спектр сполуки **74j** (400МГц, CDCl_3).

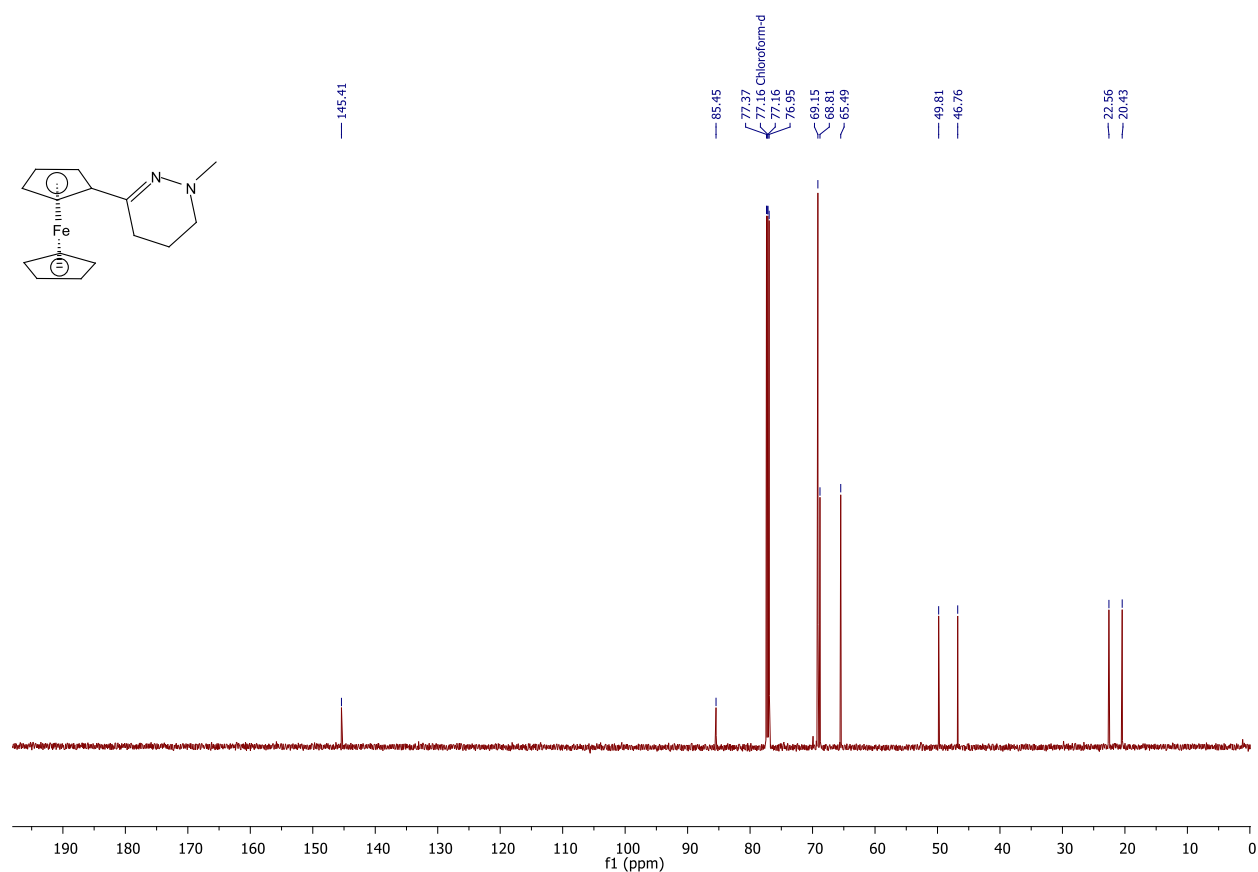


Рисунок А37. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **74j** (151МГц, CDCl_3).

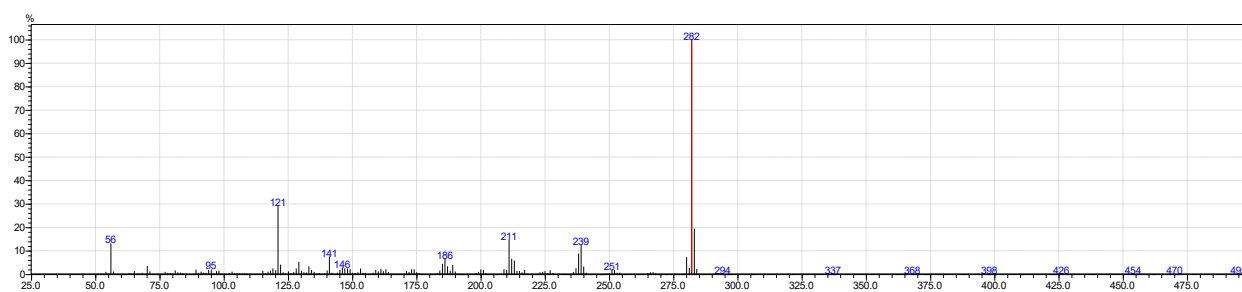


Рисунок А38. Мас-спектр сполуки **74j** (EI, 70 eV).

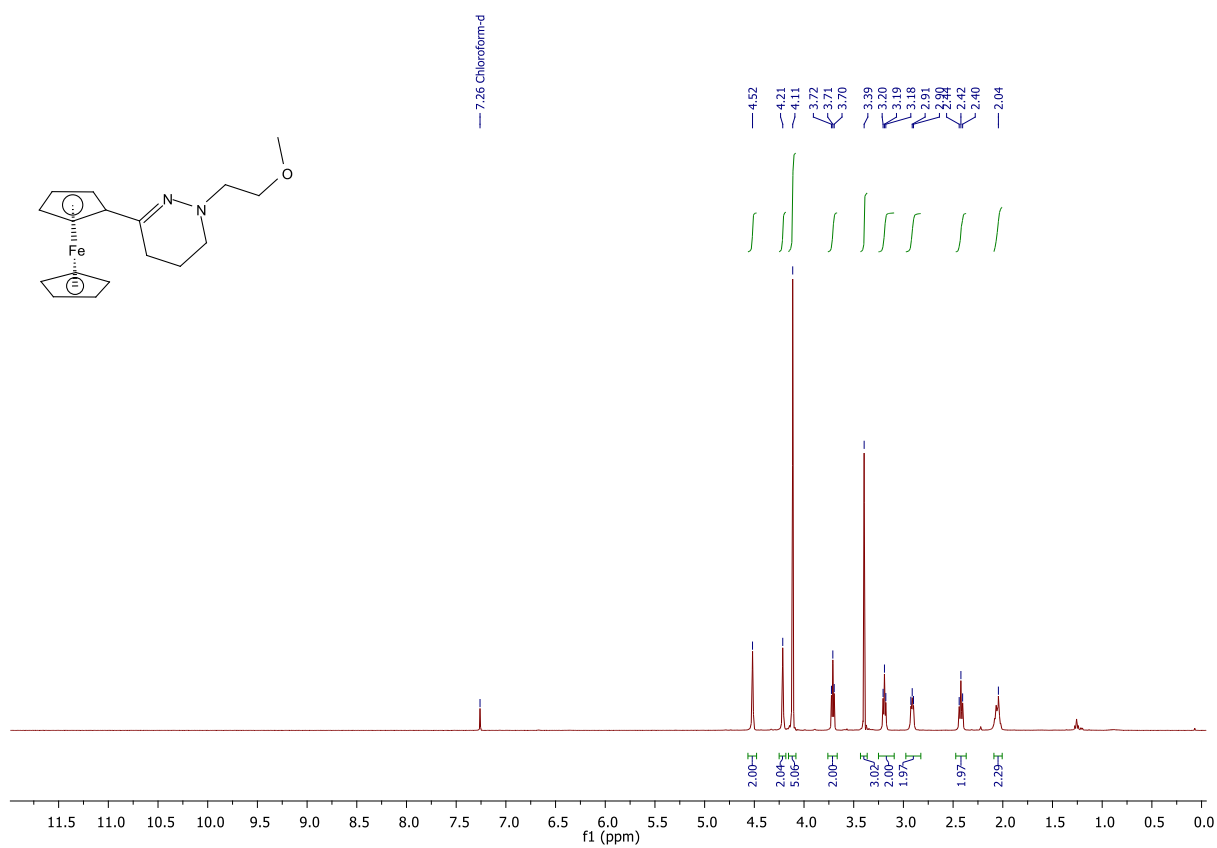


Рисунок А39. ^1H ЯМР спектр сполуки **74k** (400МГц, CDCl_3).

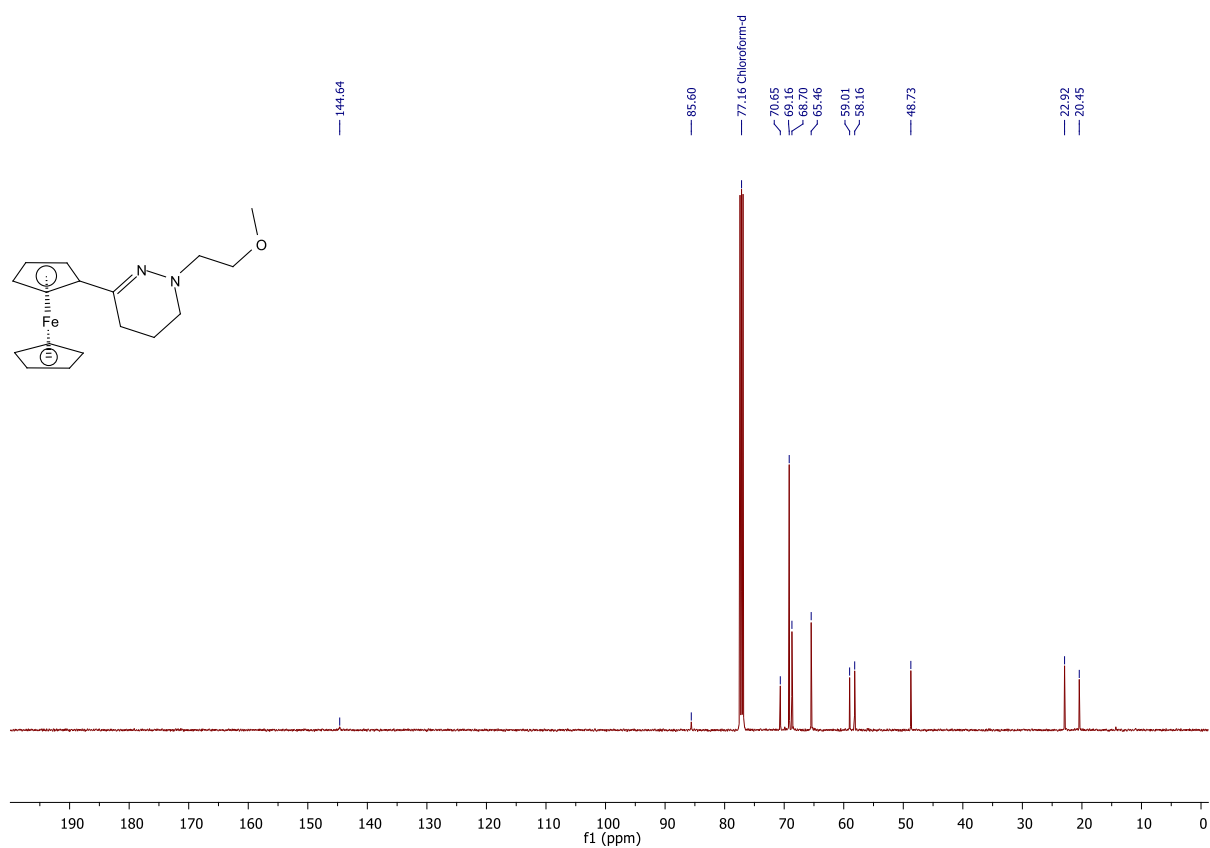


Рисунок А40. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **74k** (126МГц, CDCl_3).

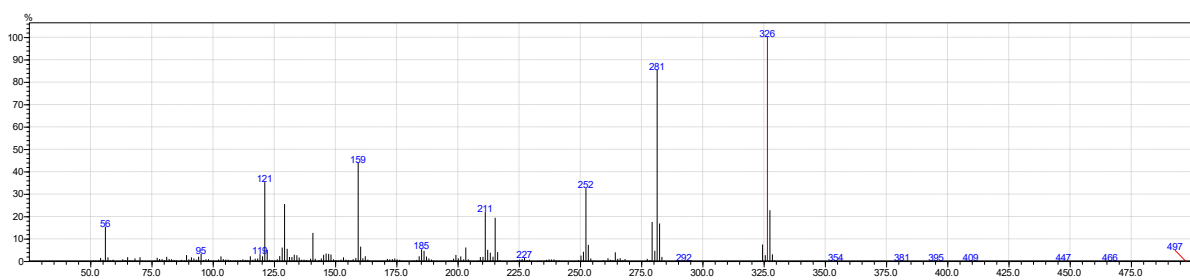


Рисунок А41. Мас-спектр сполуки **74k** (EI, 70 eV).

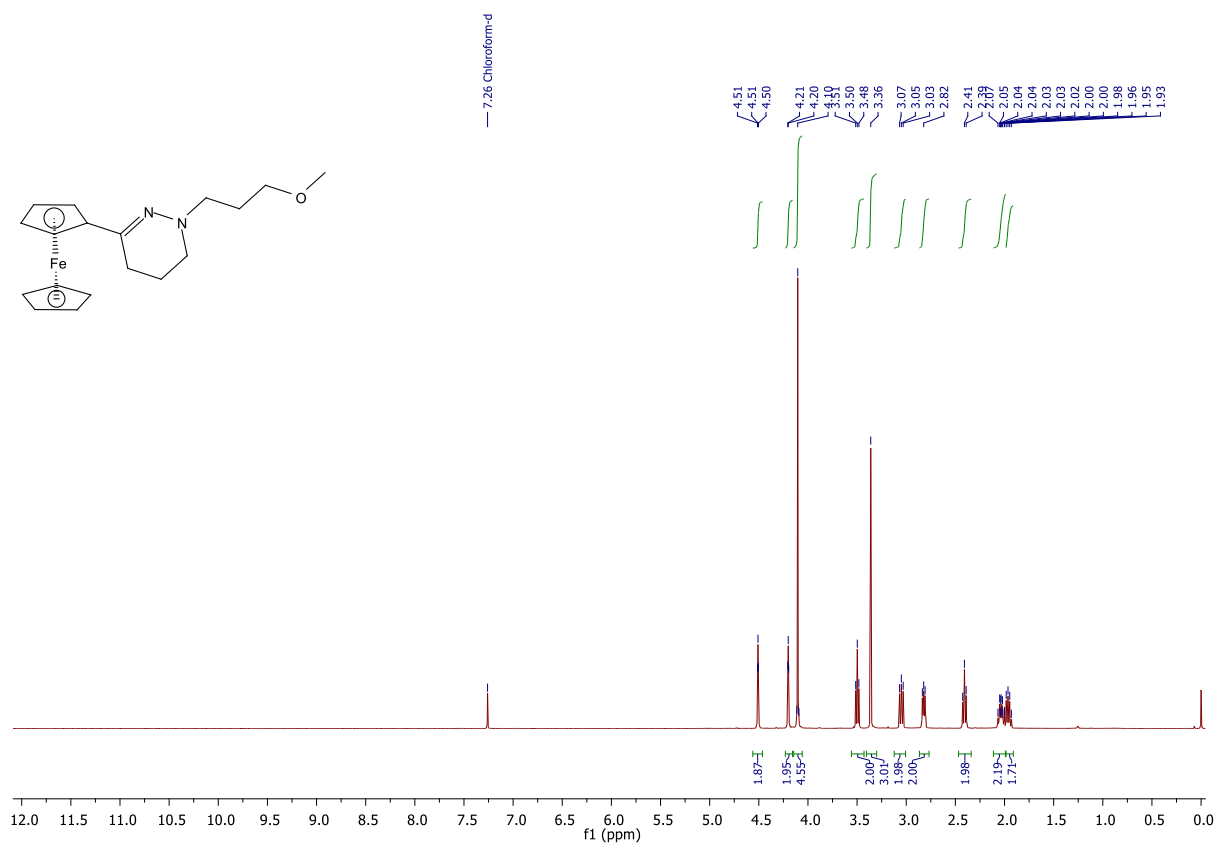


Рисунок А42. ¹H ЯМР спектр сполуки **74l** (400МГц, CDCl₃).

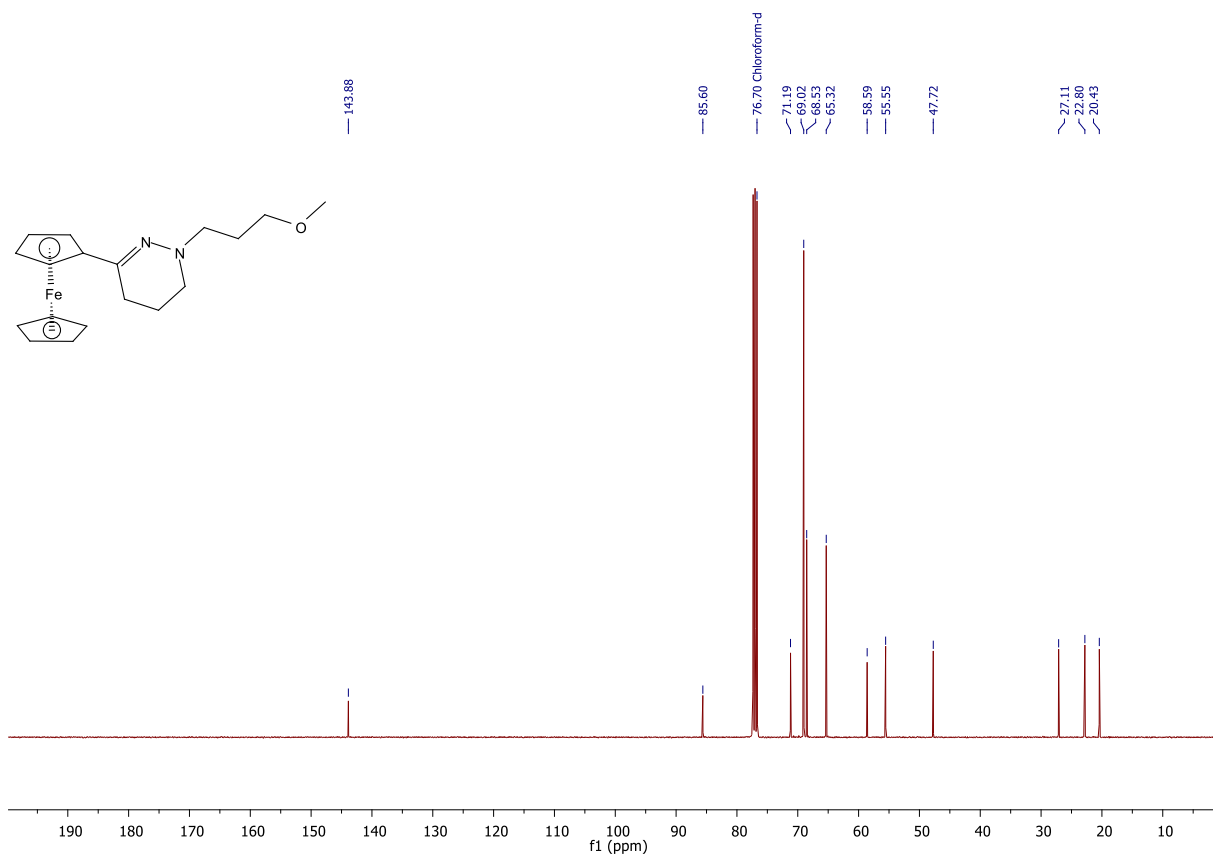


Рисунок А43. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **74I** (101МГц, CDCl_3).

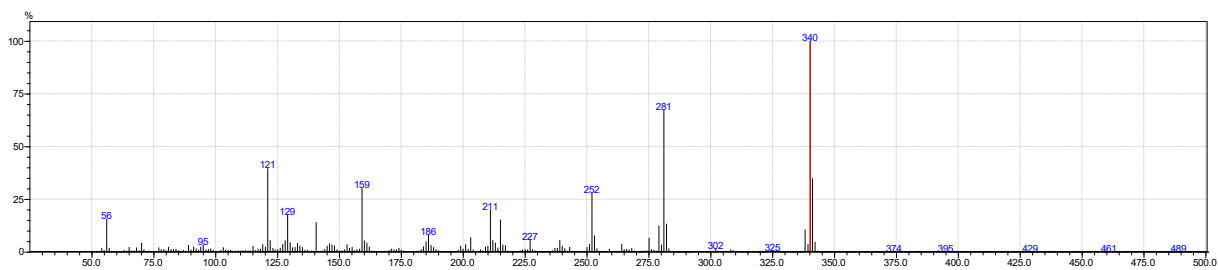


Рисунок А44. Мас-спектр сполуки **74I** (EI, 70 eV).

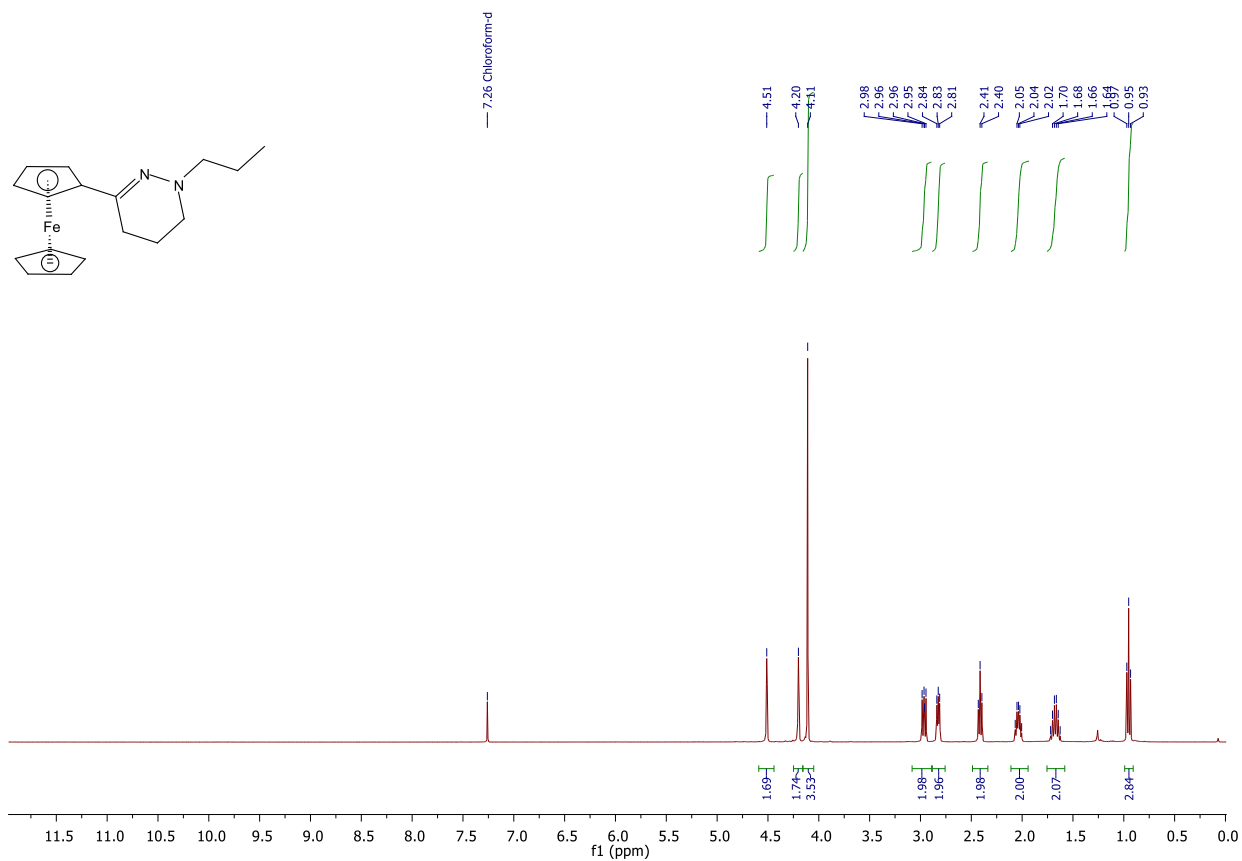


Рисунок А45. ¹H ЯМР спектр сполуки **74m** (400МГц, CDCl₃).

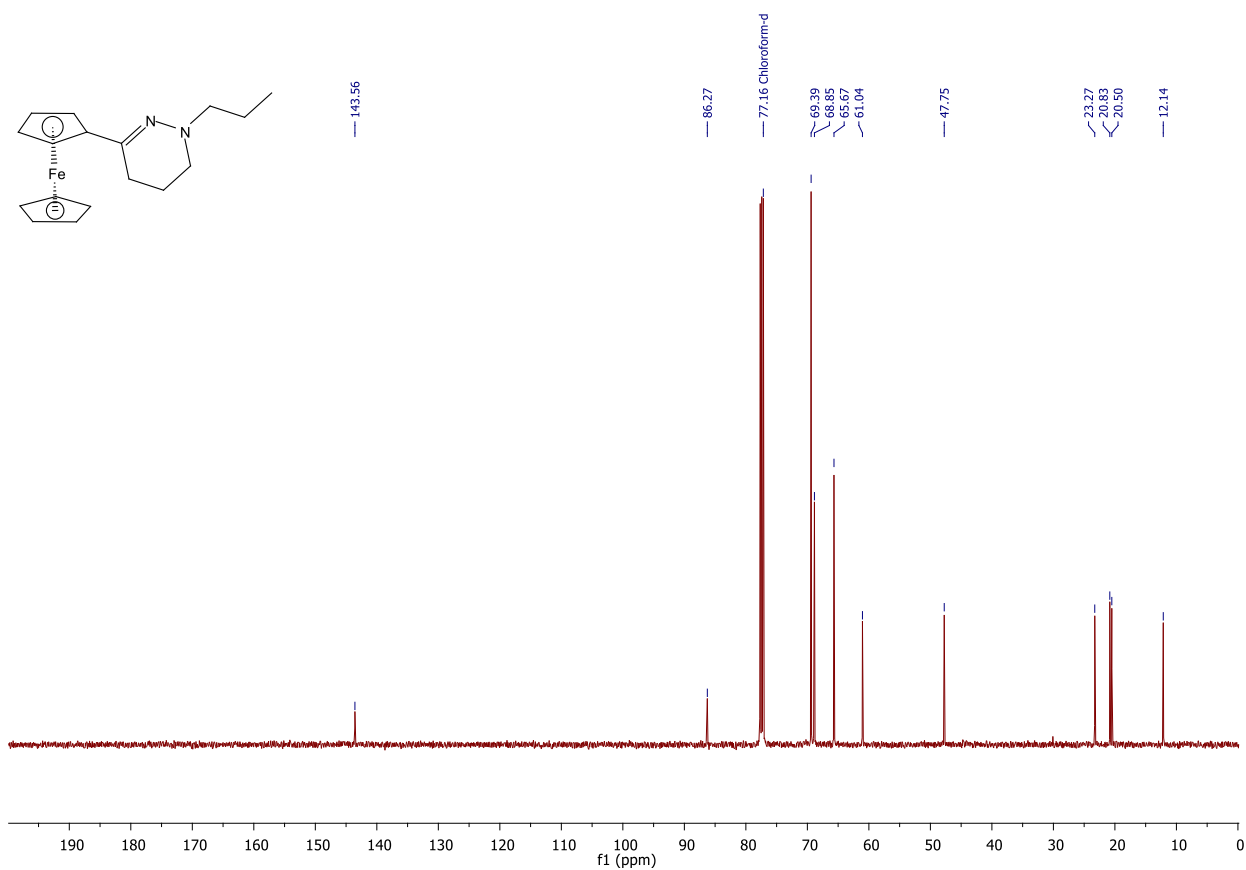


Рисунок А46. ¹³C ЯМР спектр сполуки **74m** (126МГц, CDCl₃).

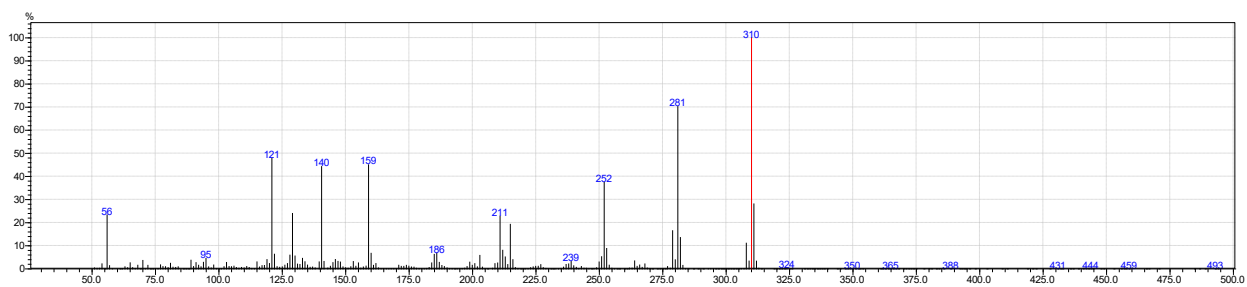


Рисунок А47. Мас-спектр сполуки **74m** (EI, 70 eV).

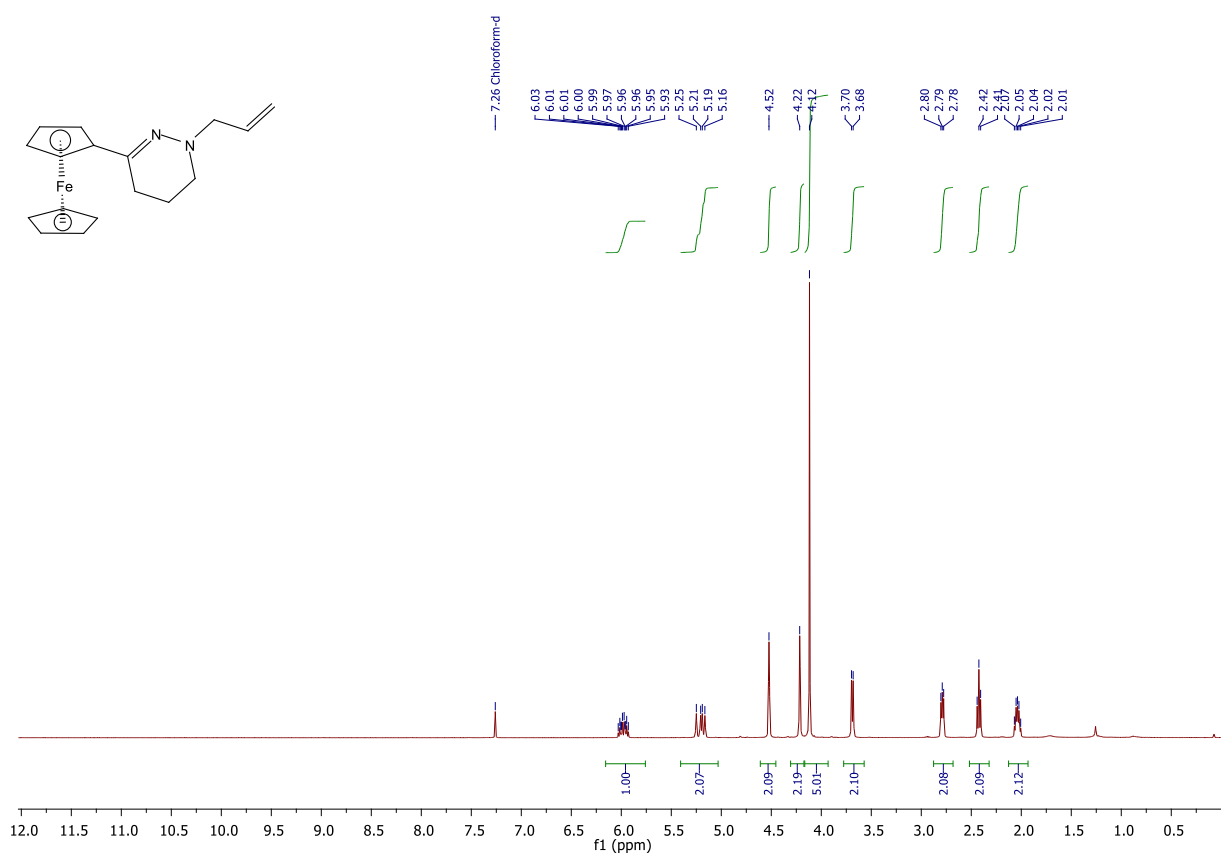


Рисунок А48. ^1H ЯМР спектр сполуки **74n** (400МГц, CDCl_3).

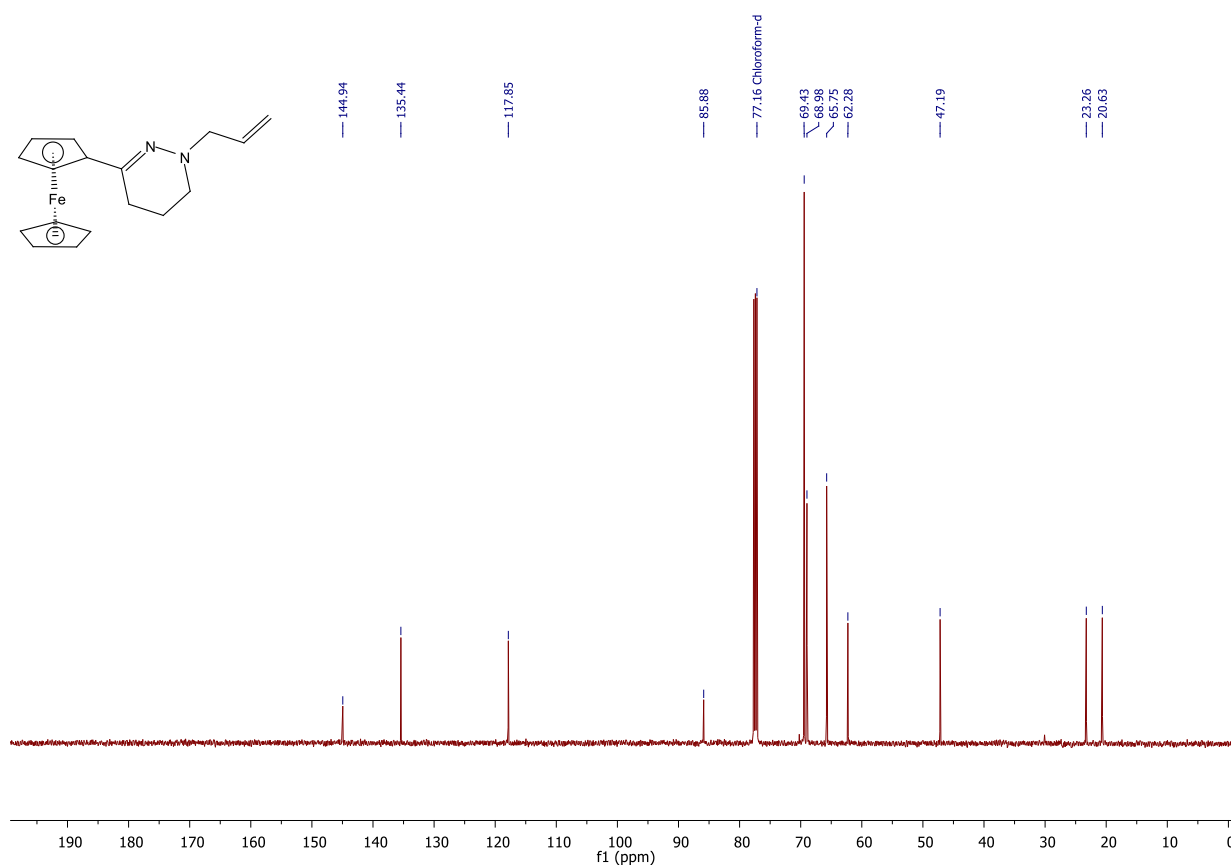


Рисунок А49. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **74n** (126МГц, CDCl_3).

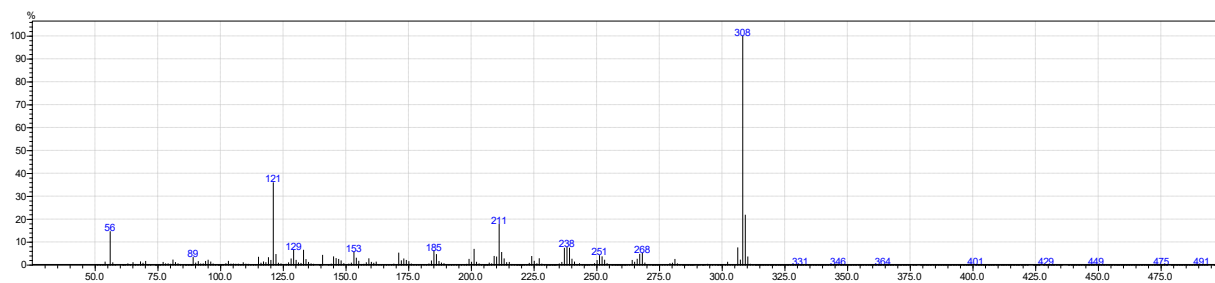


Рисунок А50. Мас-спектр сполуки **74n** (EI, 70 eV).

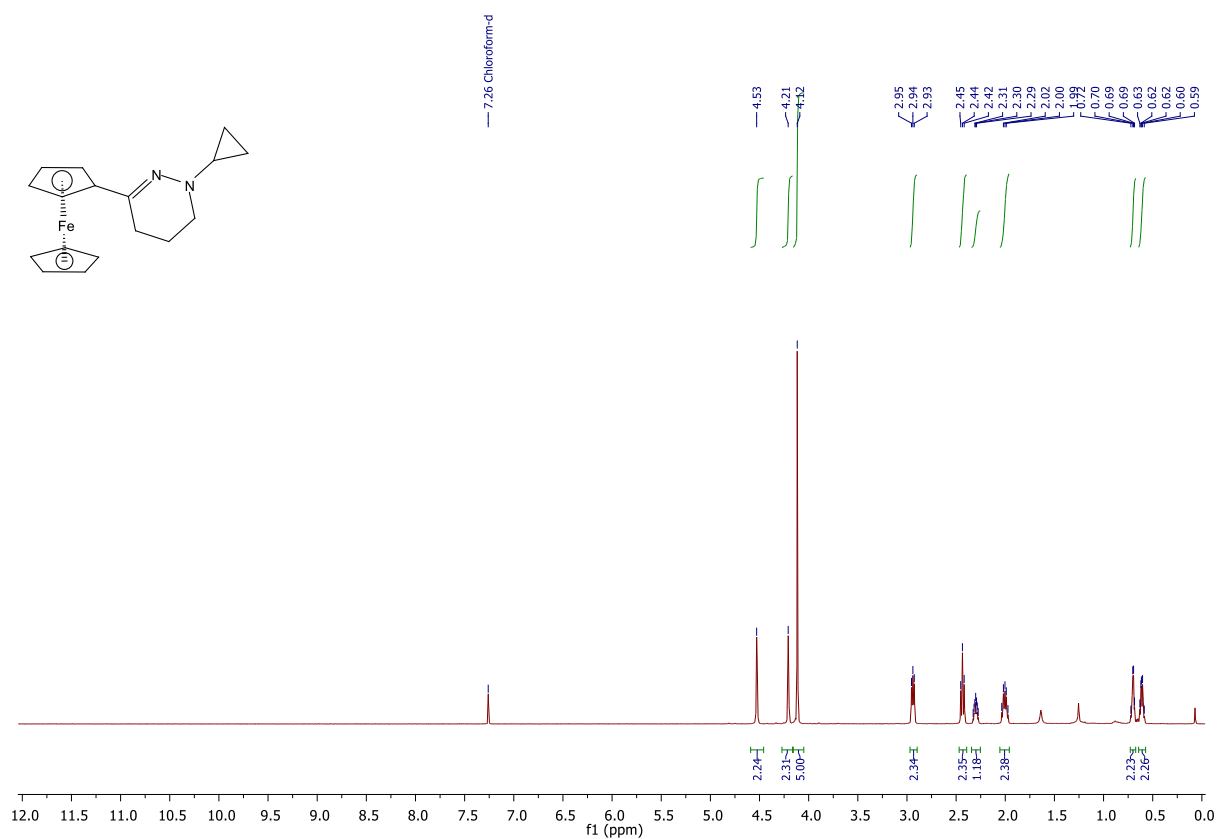


Рисунок А51. ¹H ЯМР спектр сполуки **74o** (400МГц, CDCl₃).

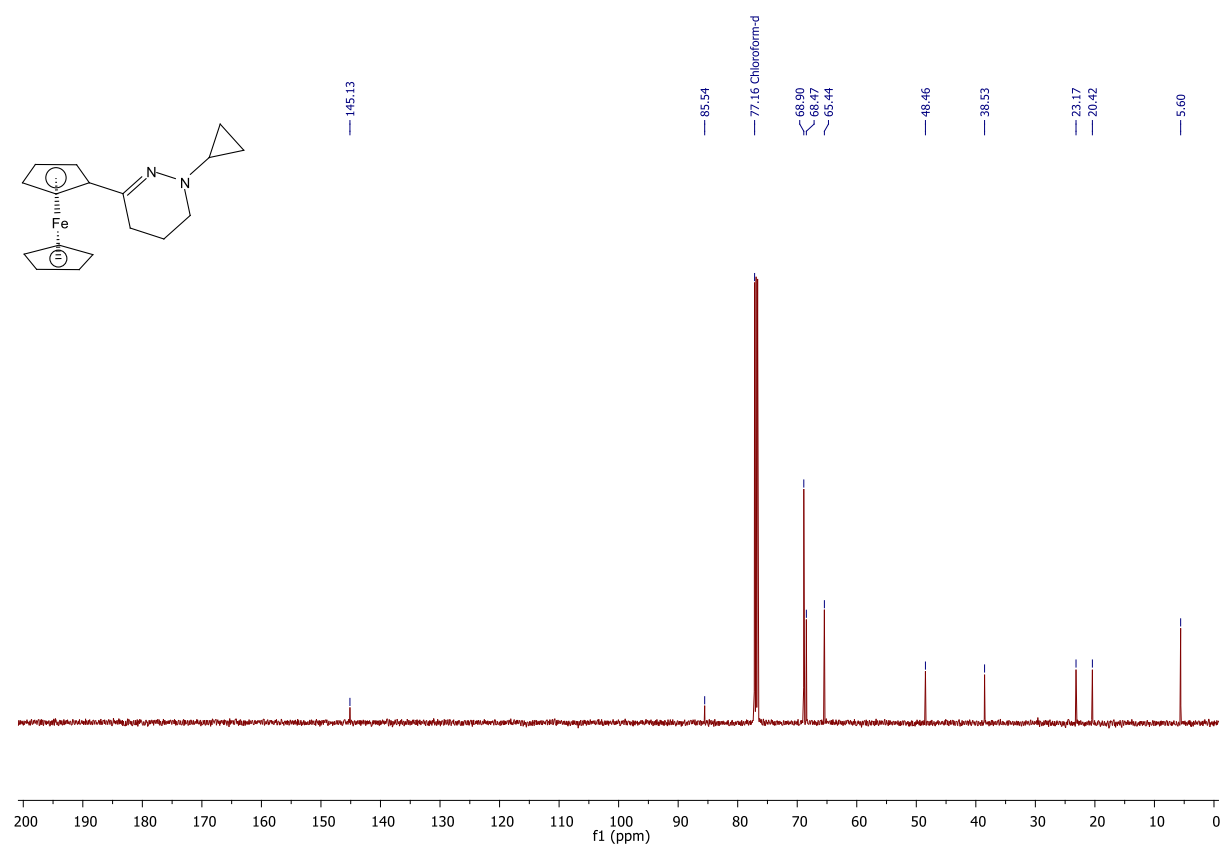


Рисунок А52. ¹³C ЯМР спектр сполуки **74o** (126МГц, CDCl₃).

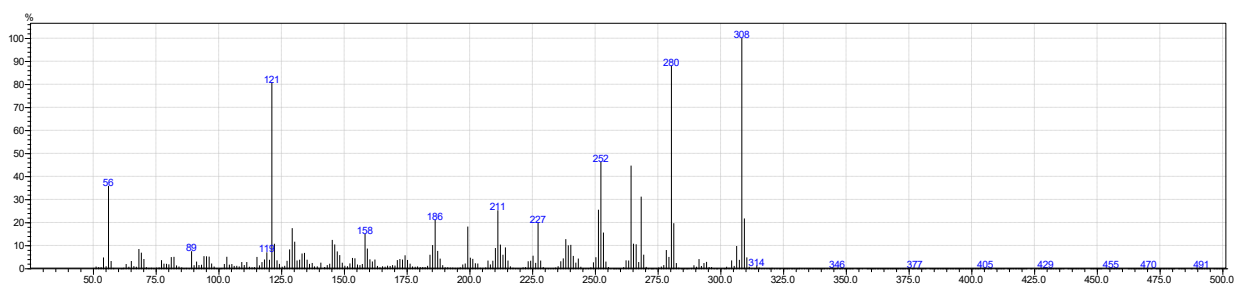


Рисунок A53. Мас-спектр сполуки **74o** (EI, 70 eV).

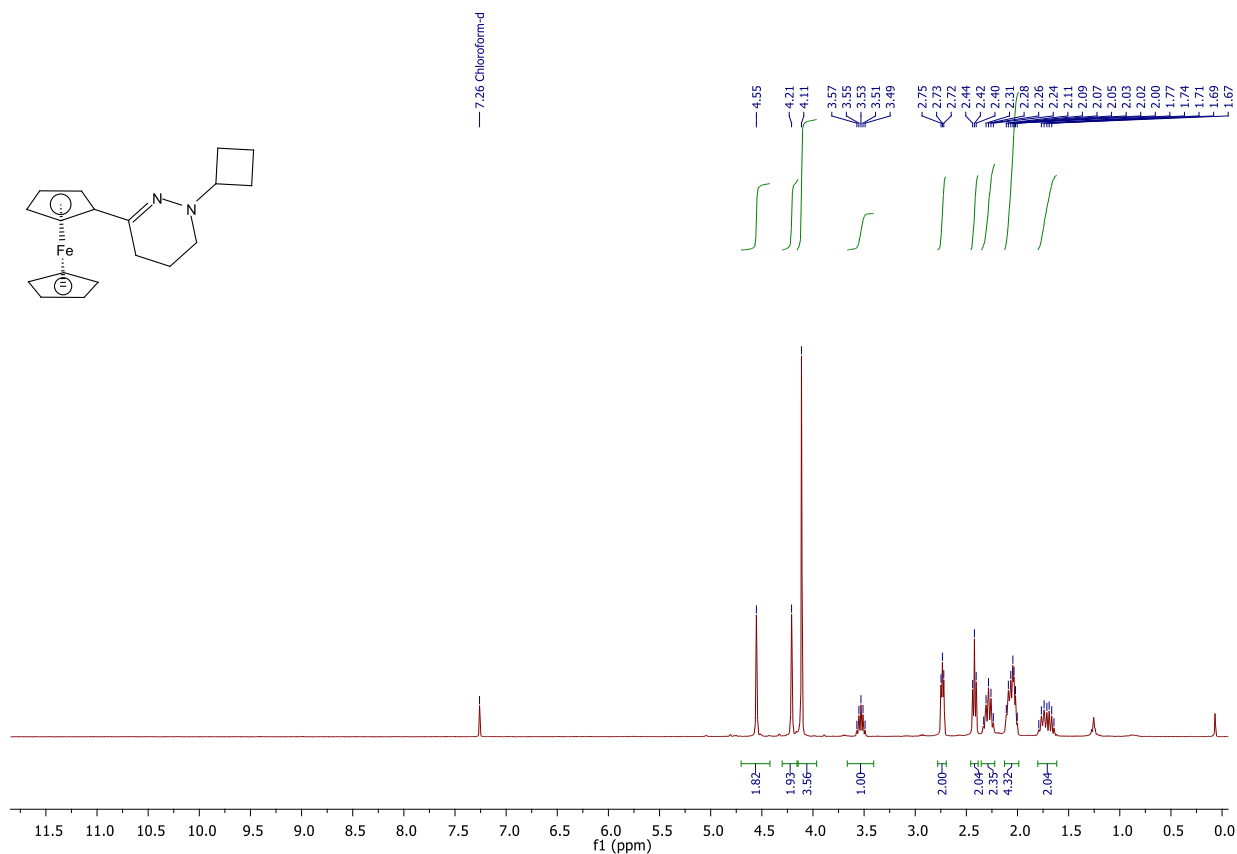


Рисунок A54. ^1H ЯМР спектр сполуки **74p** (400МГц, CDCl_3).

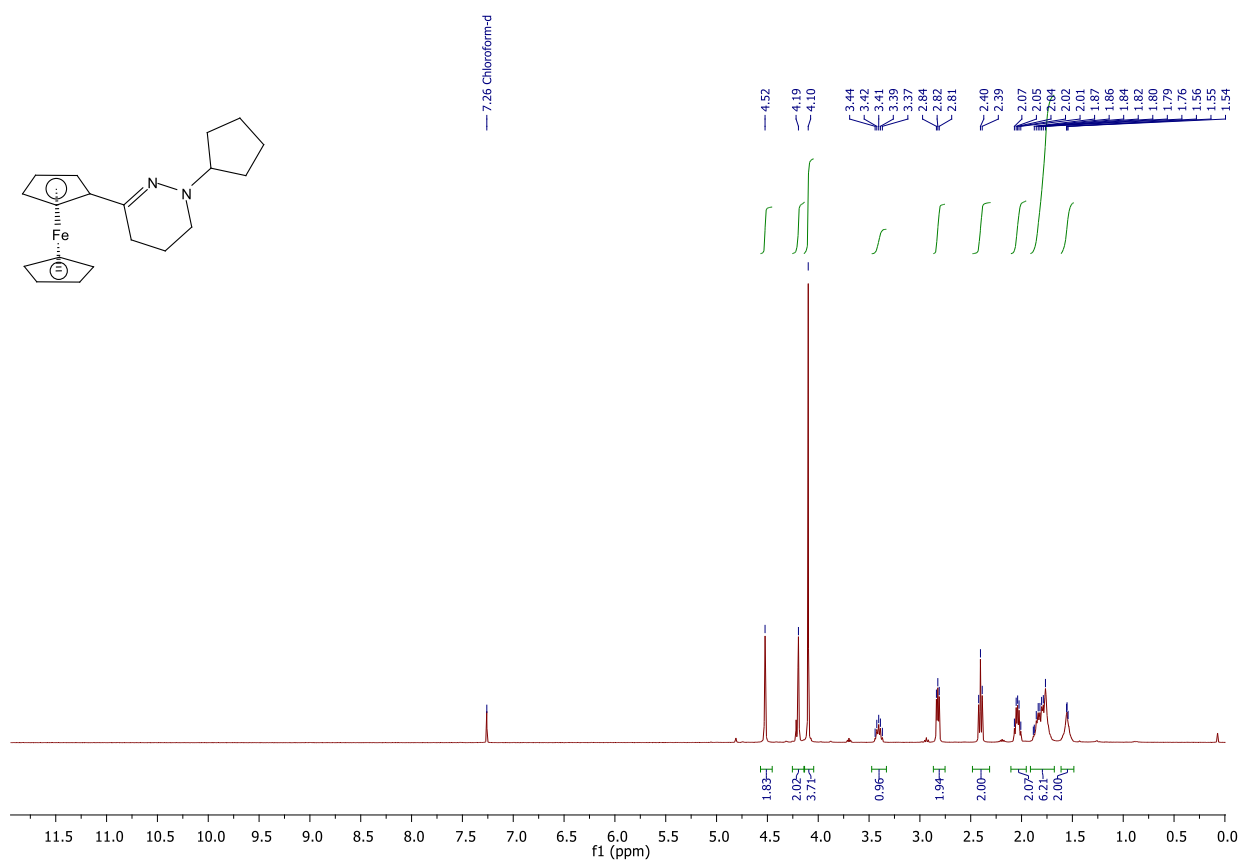


Рисунок A57. ^1H ЯМР спектр сполуки **74q** (400МГц, CDCl_3).

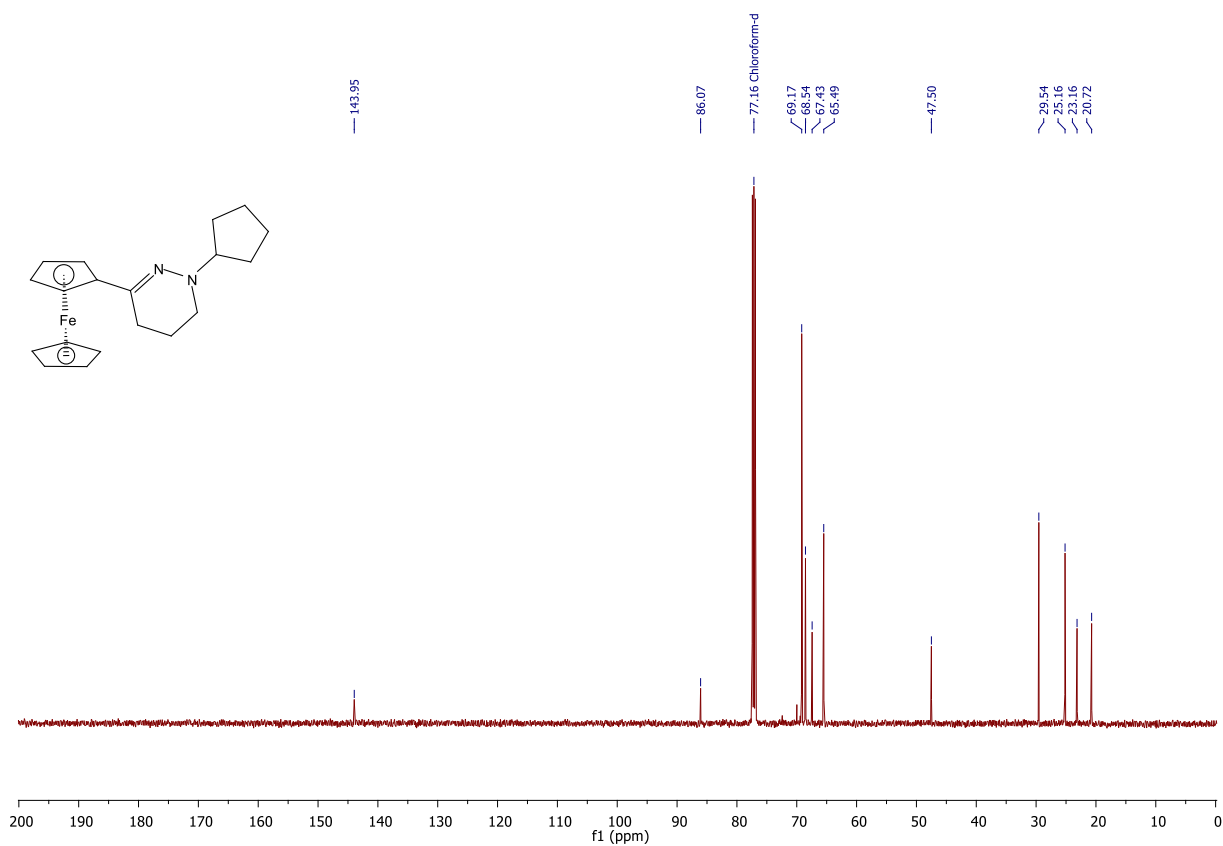


Рисунок A58. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **74q** (126МГц, CDCl_3).

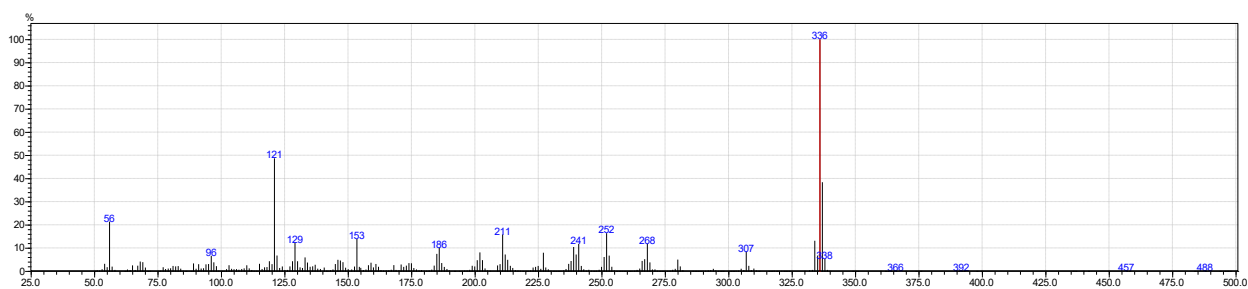


Рисунок А59. Мас-спектр сполуки **74q** (EI, 70 eV).

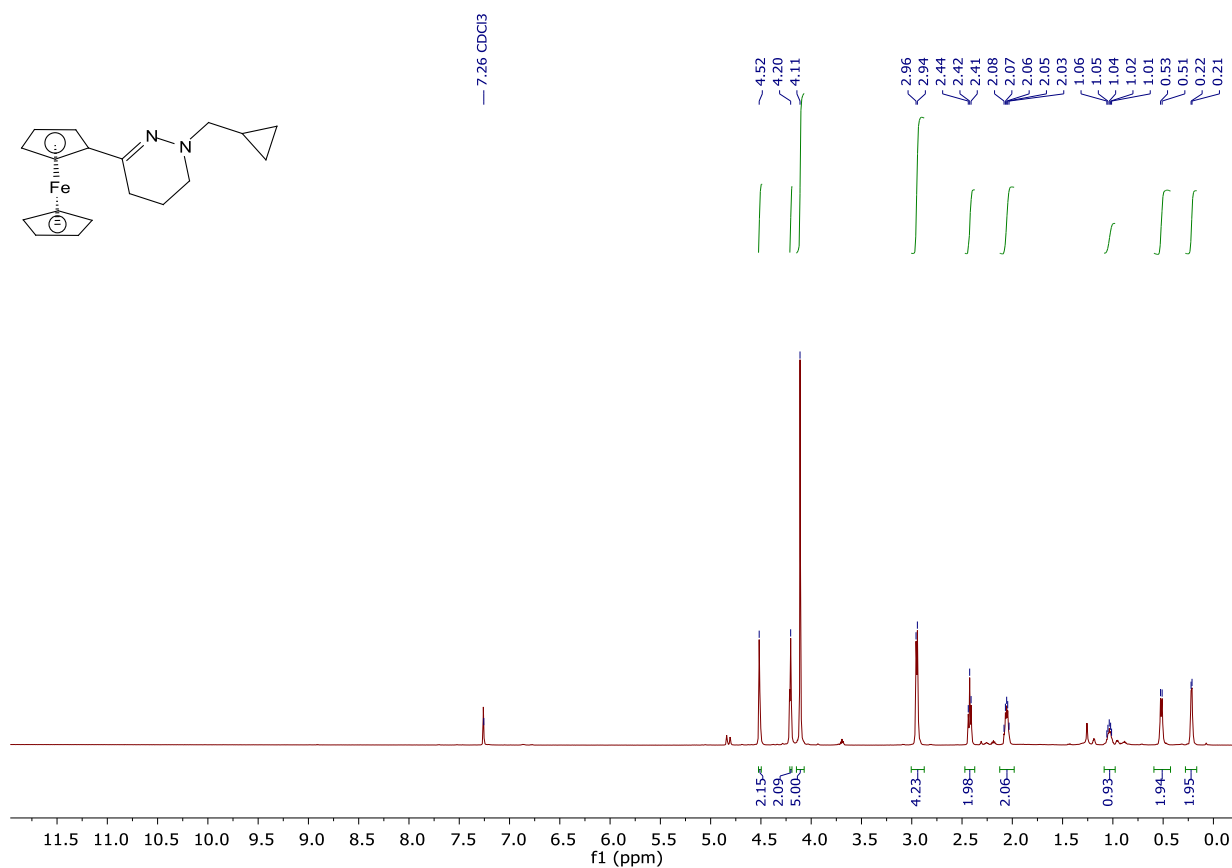


Рисунок А60. ^1H ЯМР спектр сполуки **74r** (400МГц, CDCl_3).

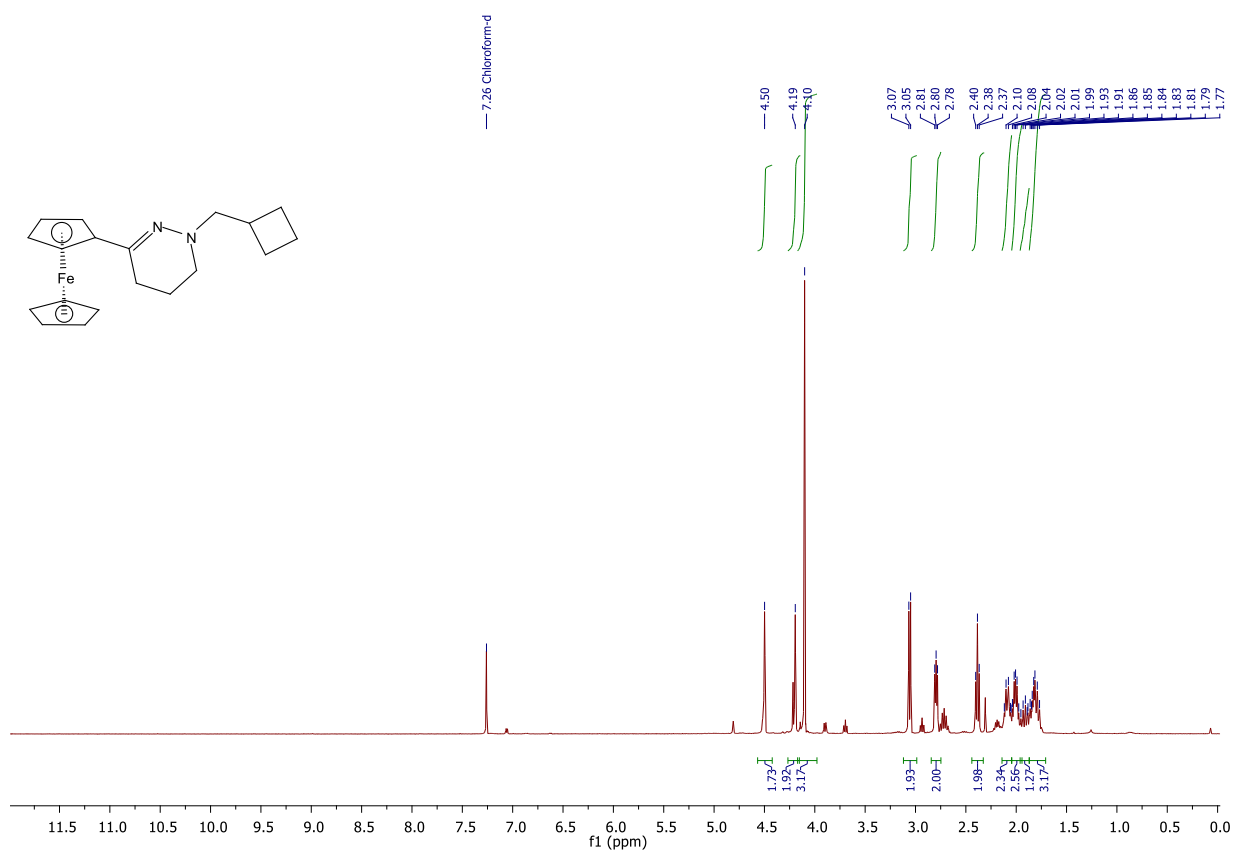


Рисунок А63. ¹H ЯМР спектр сполуки 74s (400МГц, CDCl₃).

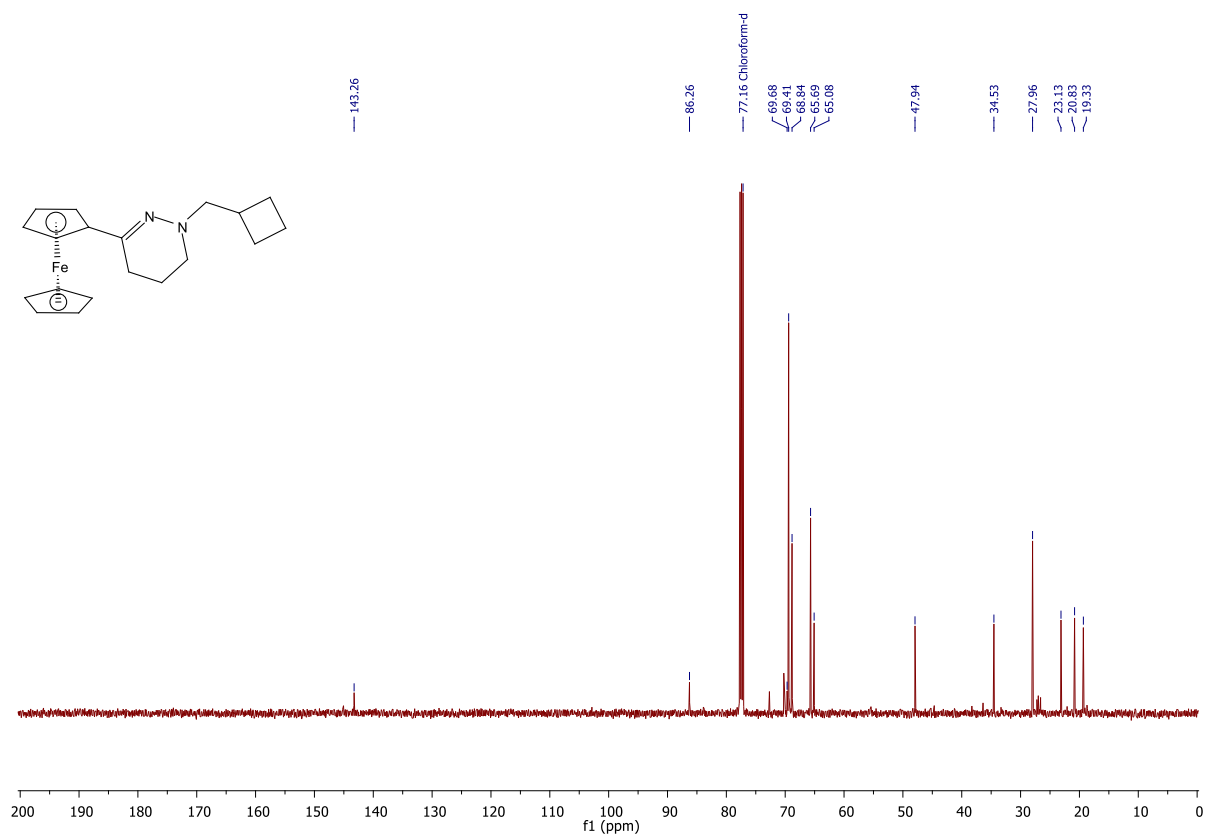


Рисунок А64. ¹³C ЯМР спектр сполуки 74s (126МГц, CDCl₃).

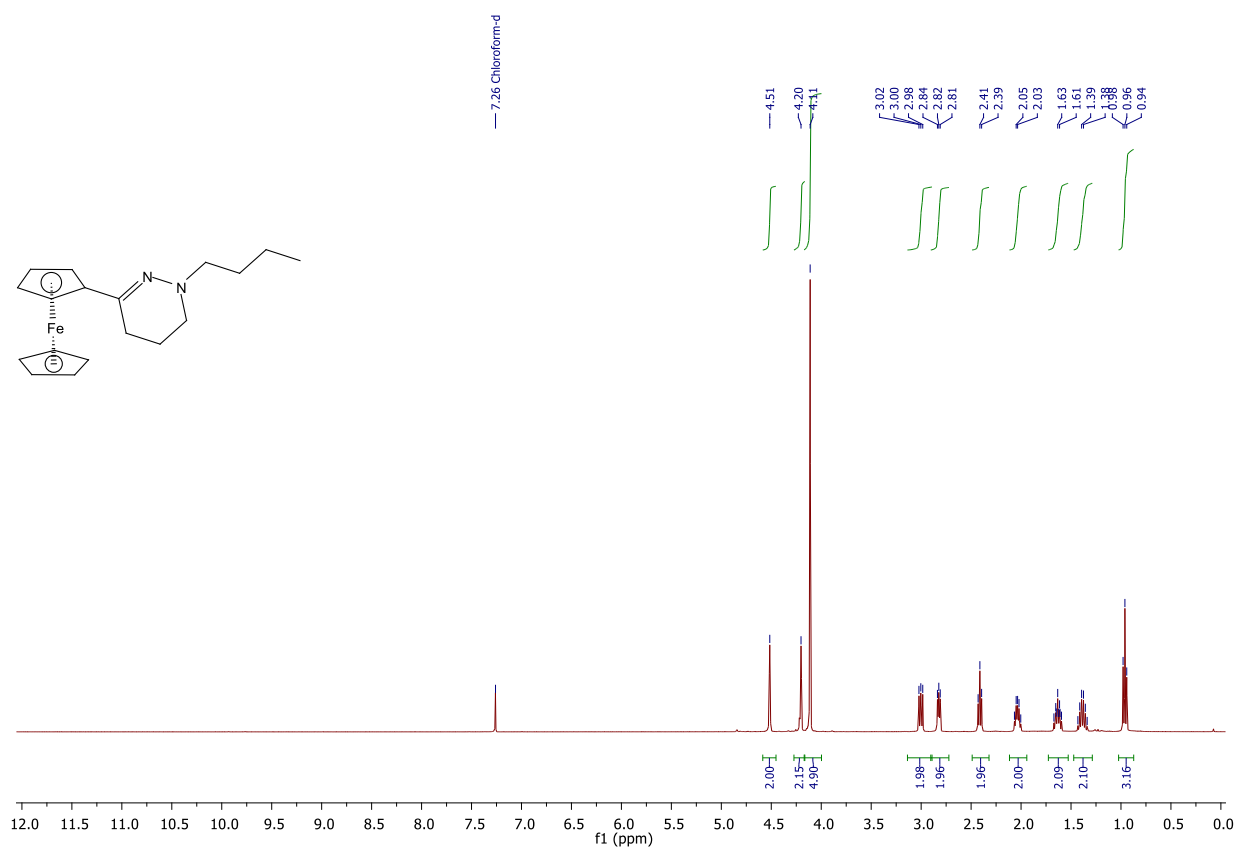


Рисунок А65. ^1H ЯМР спектр сполуки **74t** (400МГц, CDCl_3).

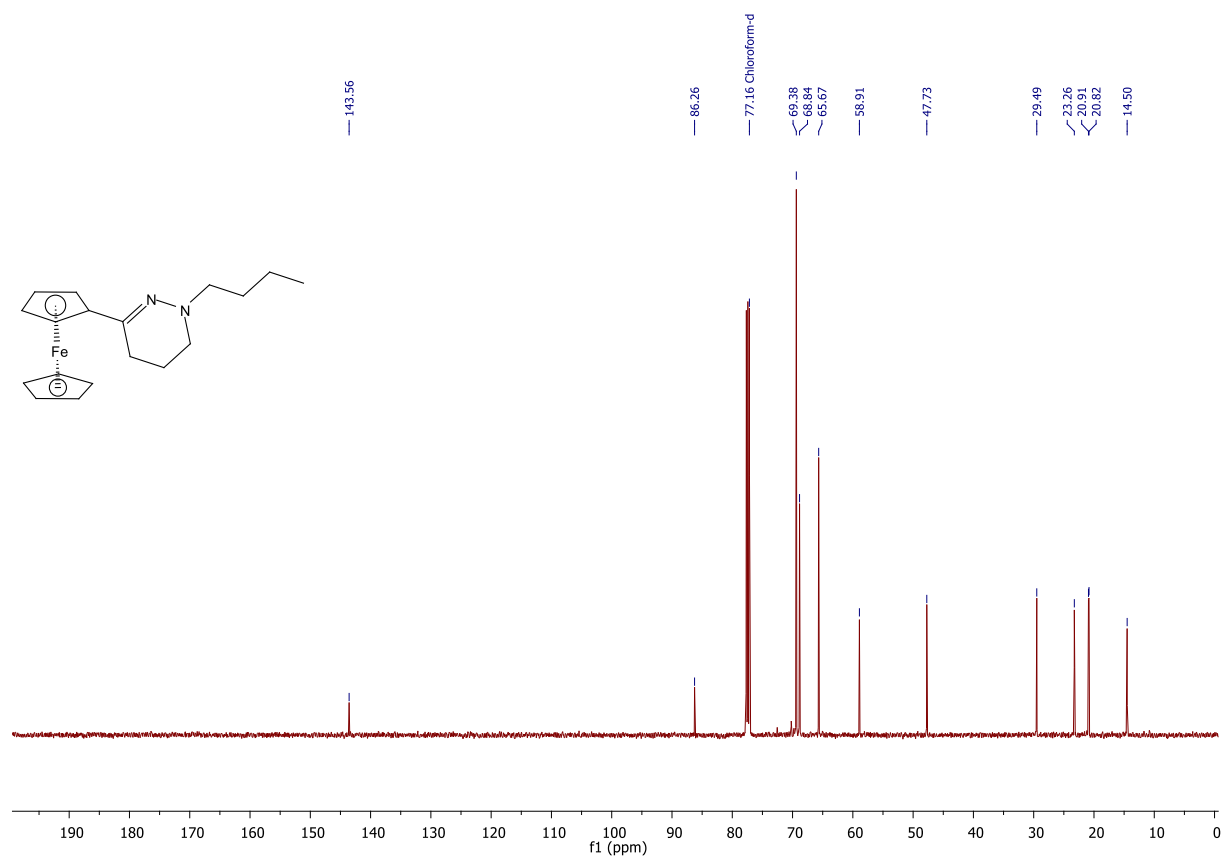


Рисунок А66. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **74t** (126МГц, CDCl_3).

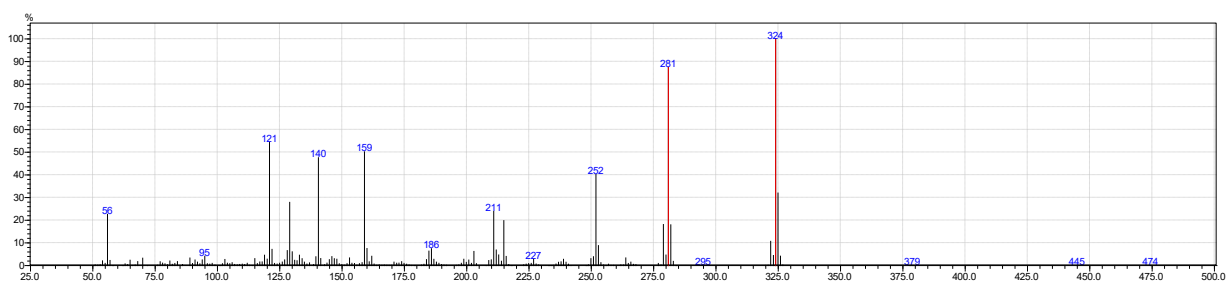


Рисунок А67. Мас-спектр сполуки **74t** (EI, 70 eV).

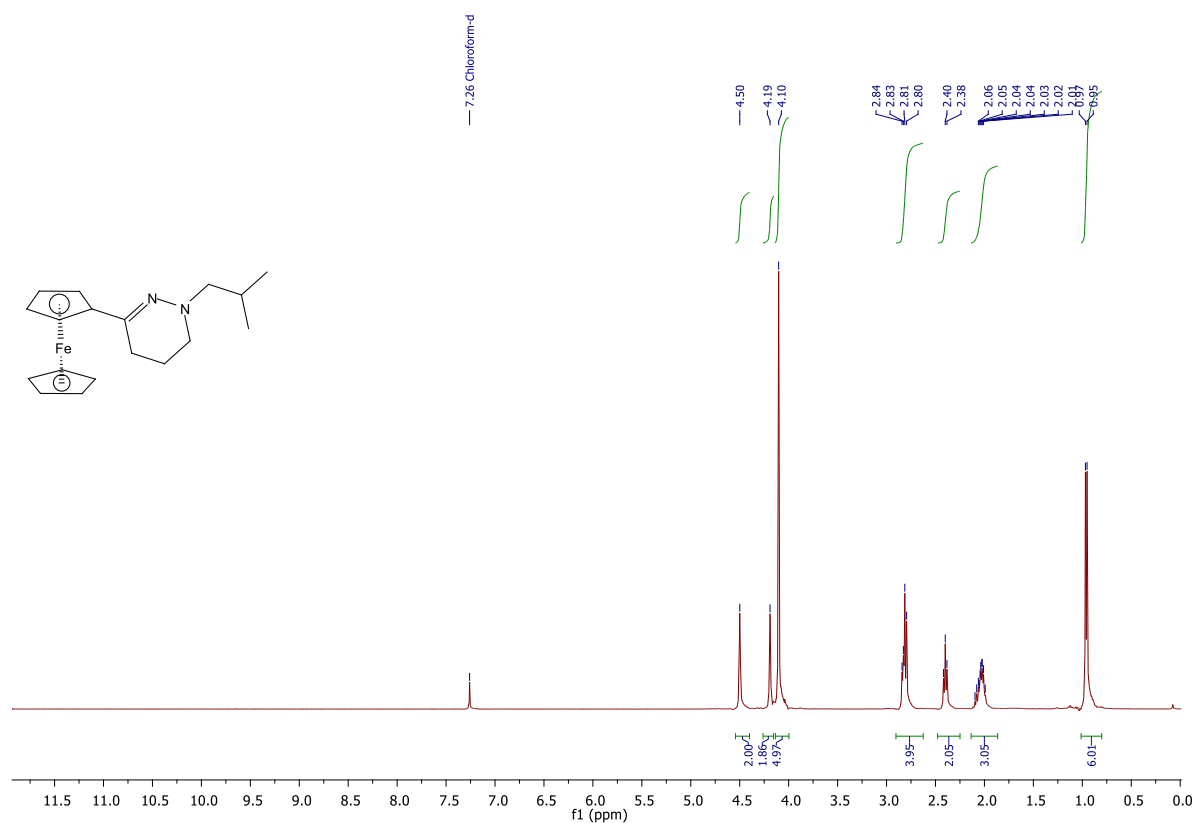


Рисунок А68. ^1H ЯМР спектр сполуки **74u** (400МГц, CDCl_3).

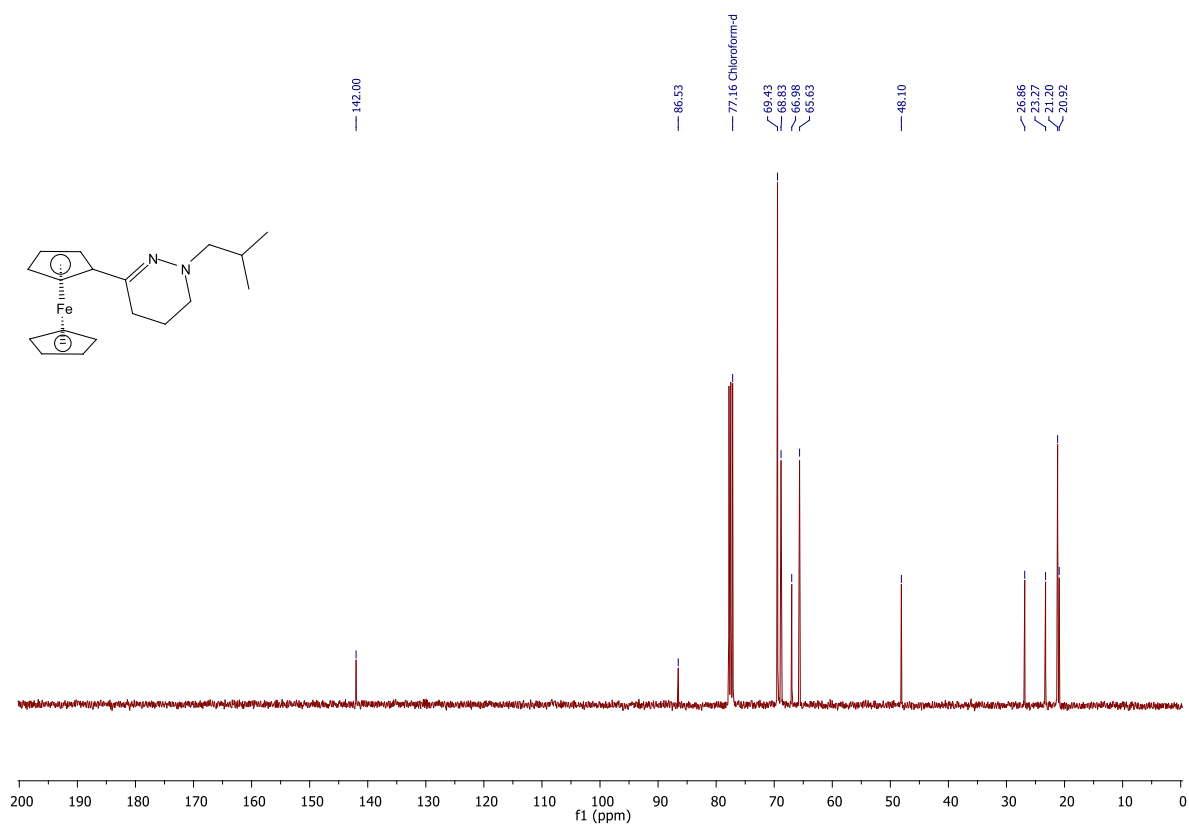


Рисунок А69. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **74u** (101МГц, CDCl₃).

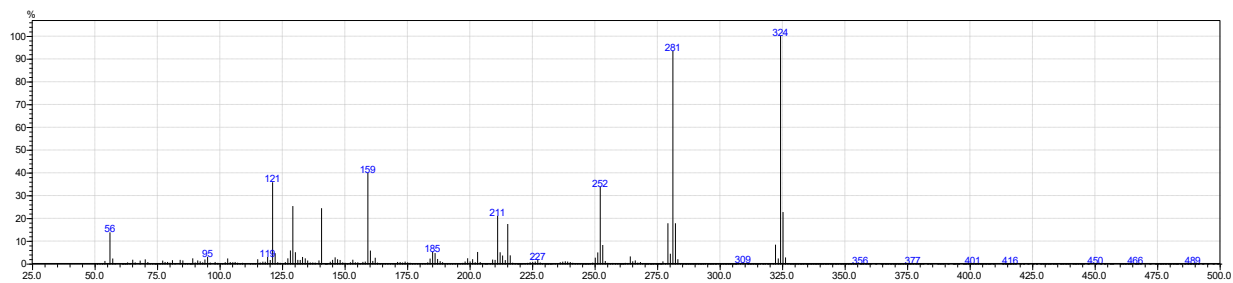


Рисунок А70. Мас-спектр сполуки **74u** (EI, 70 eV).

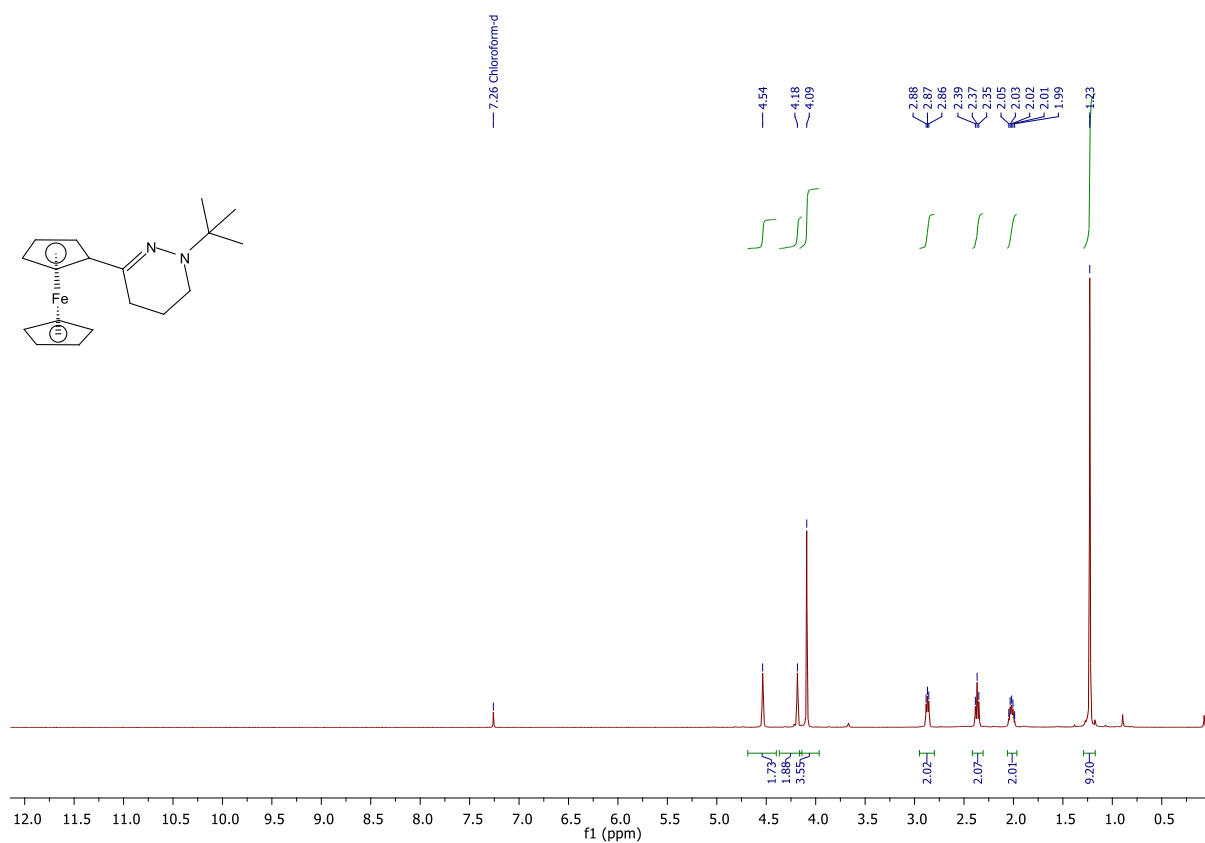


Рисунок А71. ¹H ЯМР спектр сполуки **74v** (400МГц, CDCl₃).

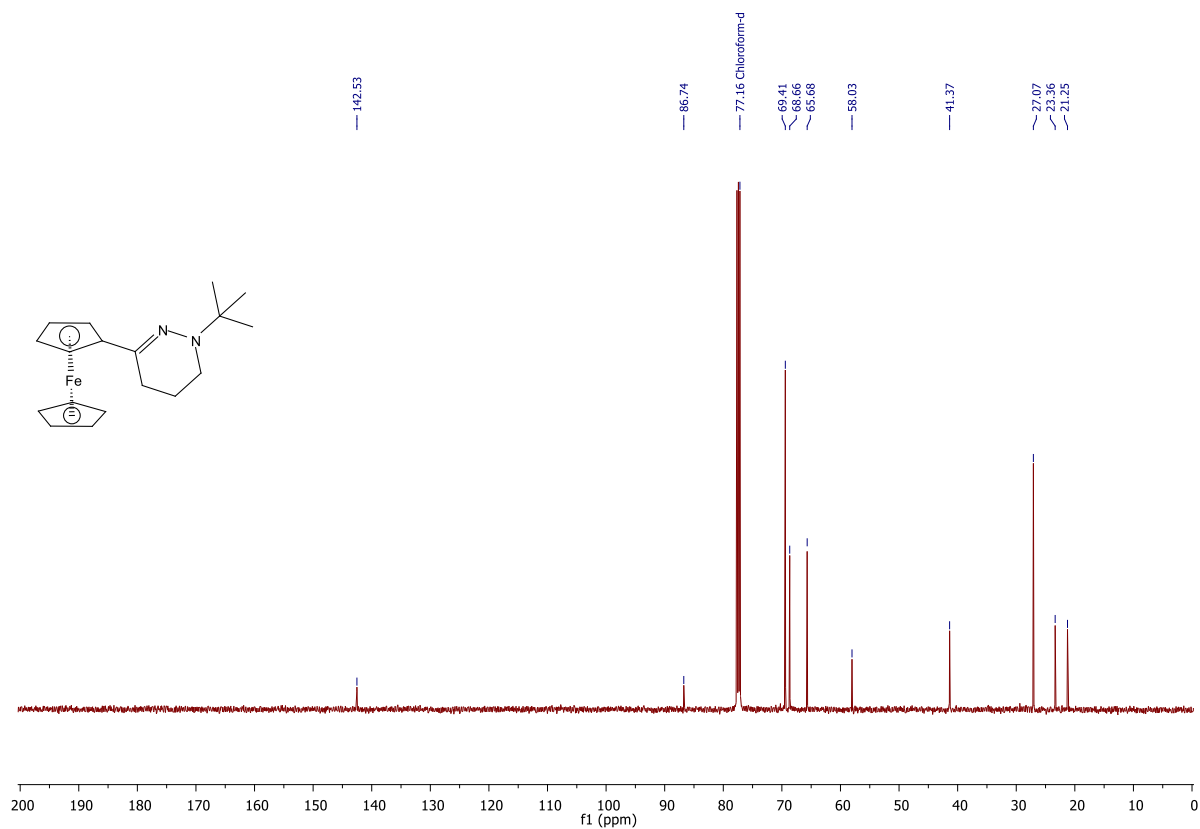


Рисунок А72. ¹³C ЯМР спектр сполуки **74v** (126МГц, CDCl₃).

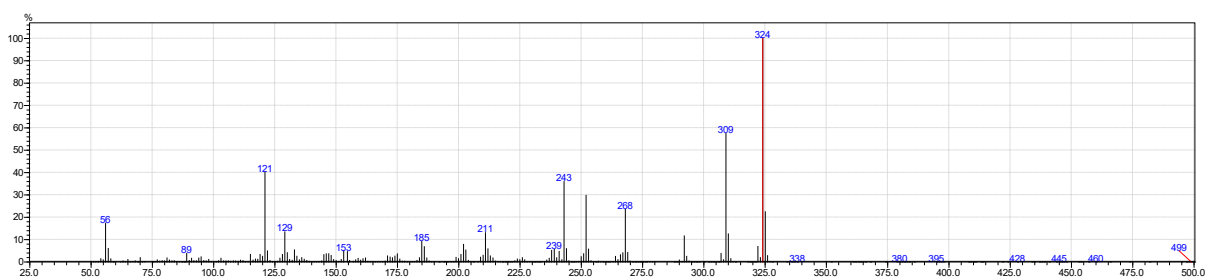


Рисунок А73. Мас-спектр сполуки **74v** (EI, 70 eV).

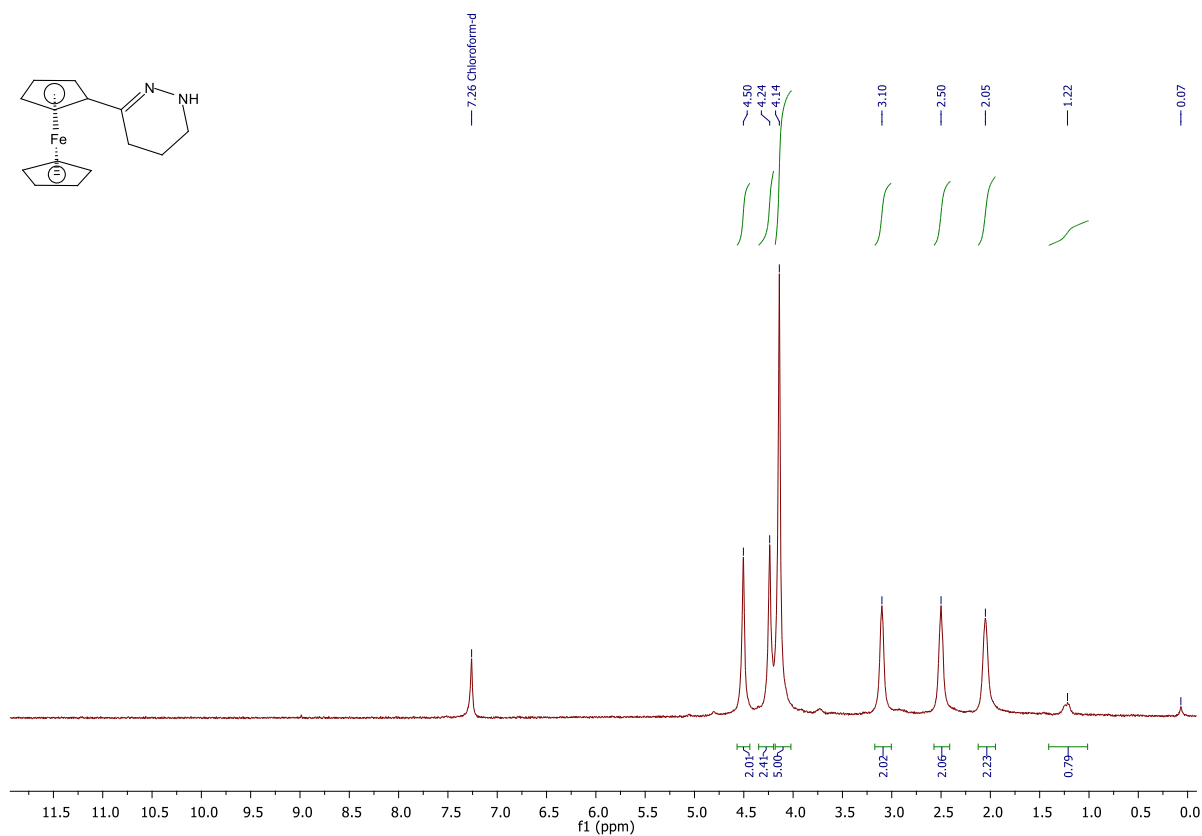


Рисунок А74. ^1H ЯМР спектр сполуки **77** (400МГц, CDCl_3).

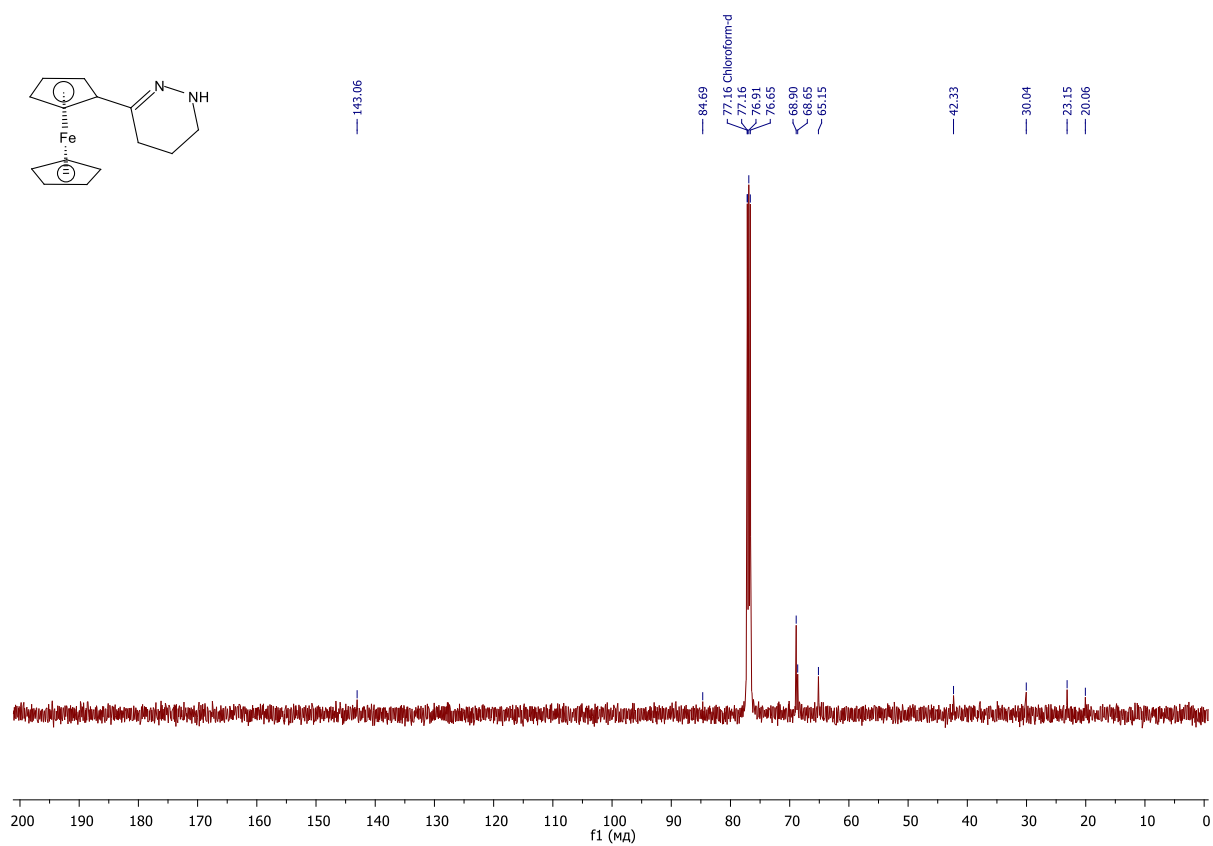


Рисунок А75. ^{13}C ЯМР спектр сполуки 77 (126МГц, CDCl_3).

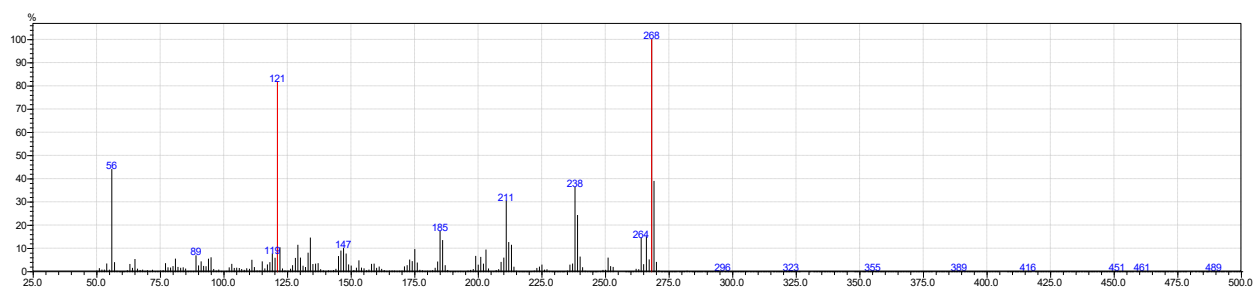


Рисунок А76. Мас-спектр сполуки 77 (EI, 70 eV).

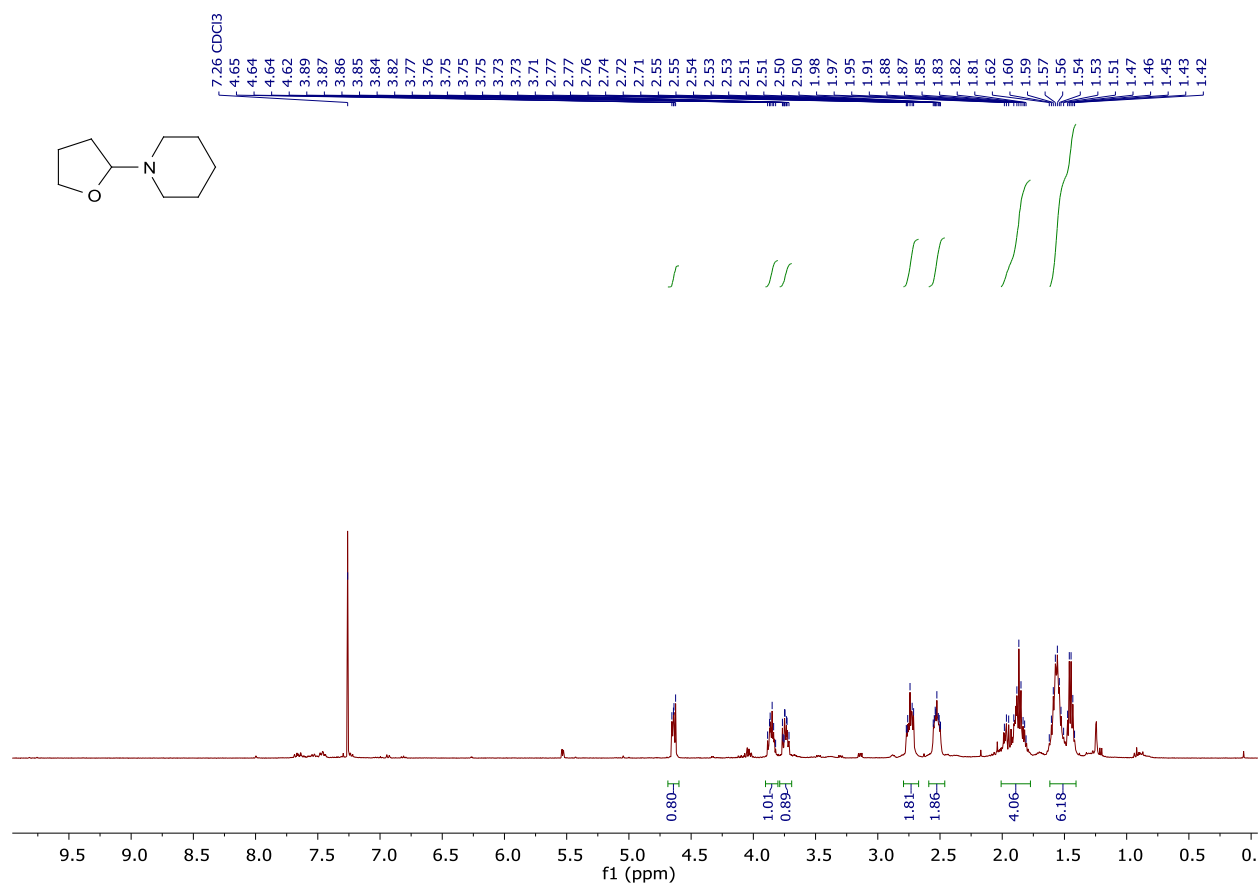


Рисунок А77. ¹H ЯМР спектр сполуки **95** (400МГц, CDCl₃).

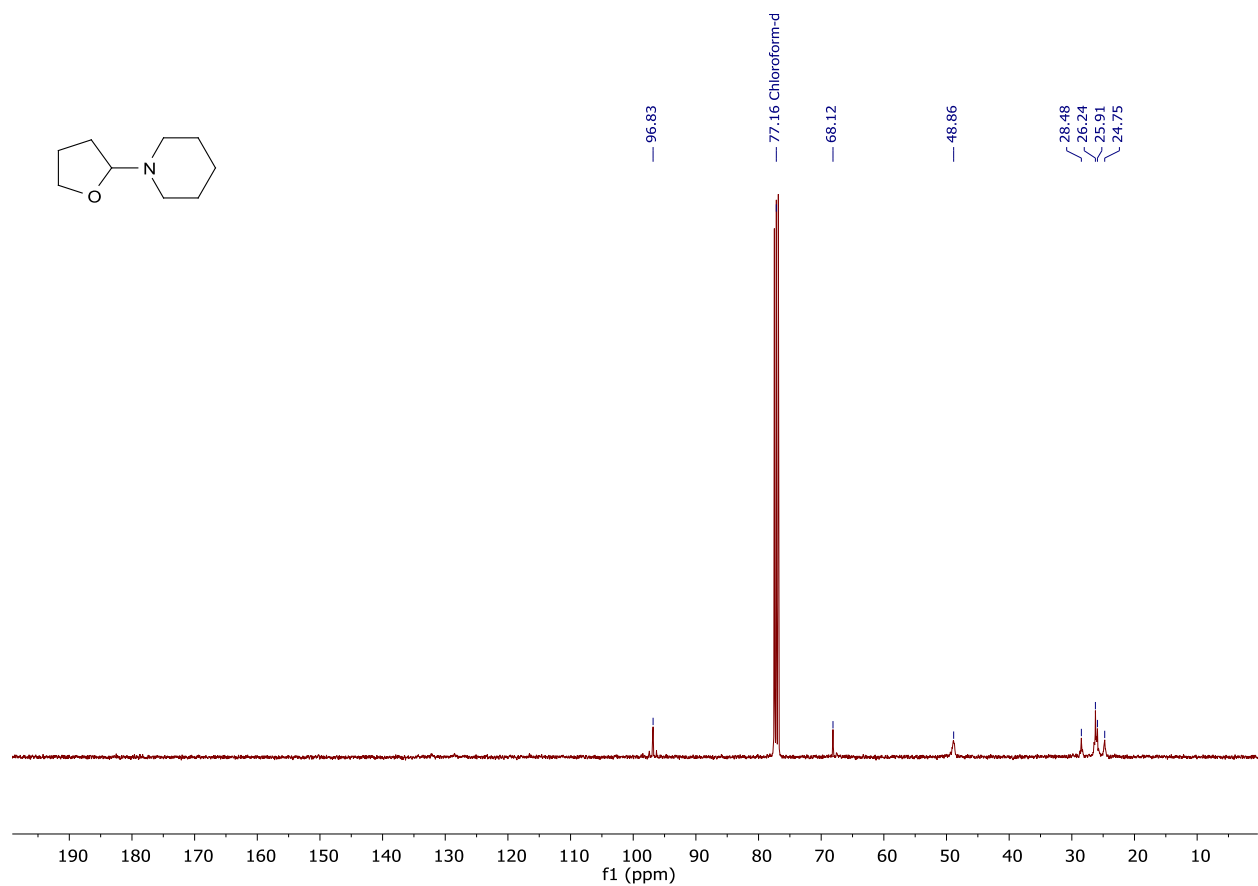


Рисунок А78. ¹³C ЯМР спектр сполуки **95** (101МГц, CDCl₃).

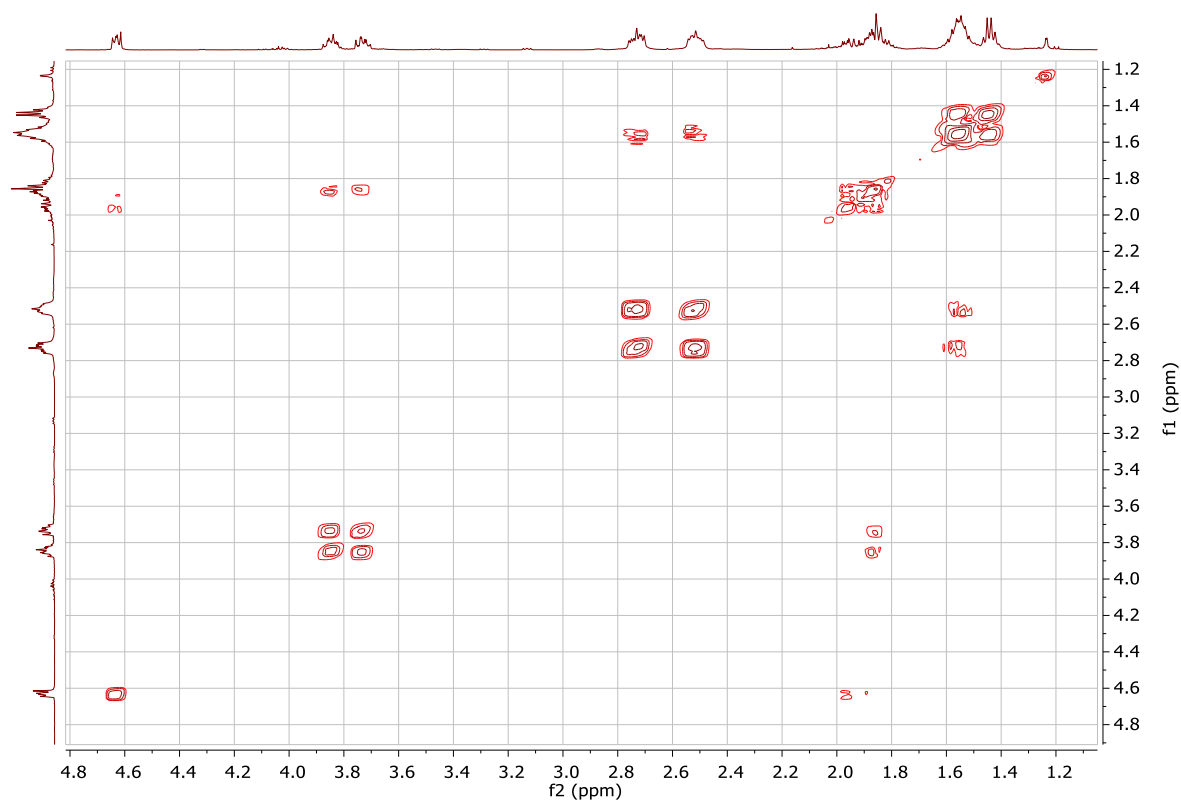


Рисунок А79. COSY спектр сполуки **95** (400 МГц, CDCl_3 , ppm).

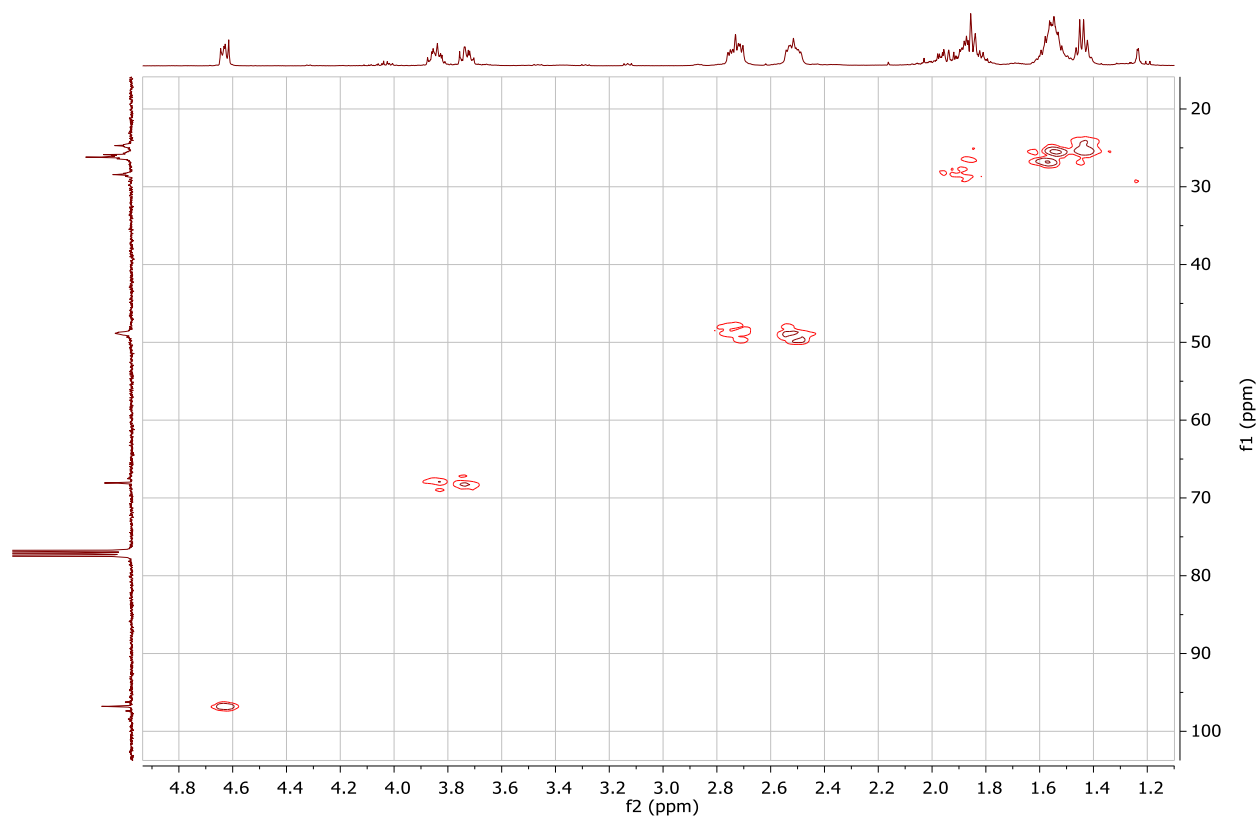


Рисунок А80. HSQC спектр сполуки **95** (400/101 МГц, CDCl_3 , ppm).

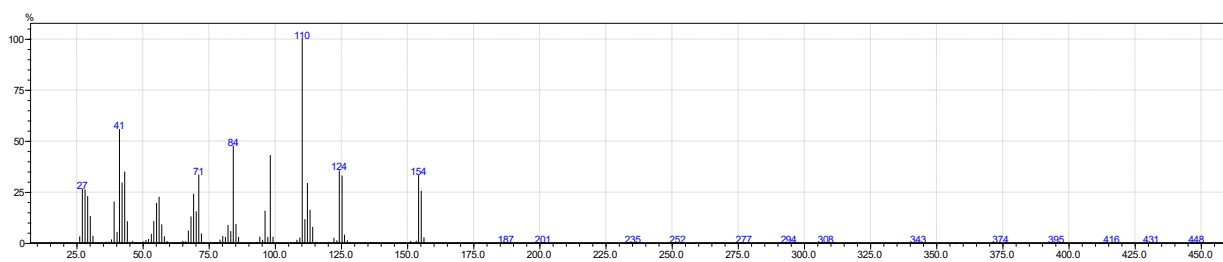


Рисунок А81. Мас-спектр сполуки **95** (EI, 70 eV)

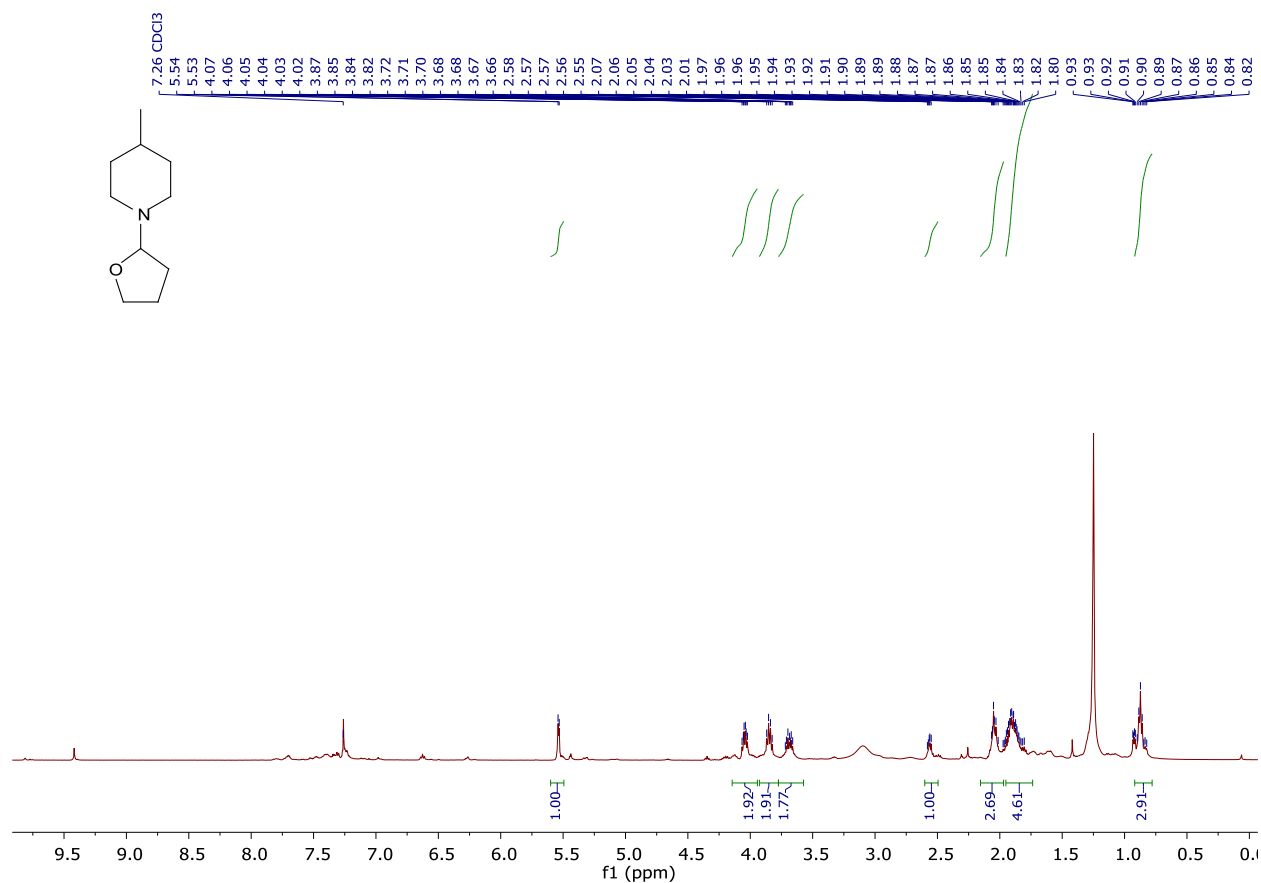


Рисунок А82. ¹H ЯМР спектр сполуки **96** (500МГц, CDCl₃)

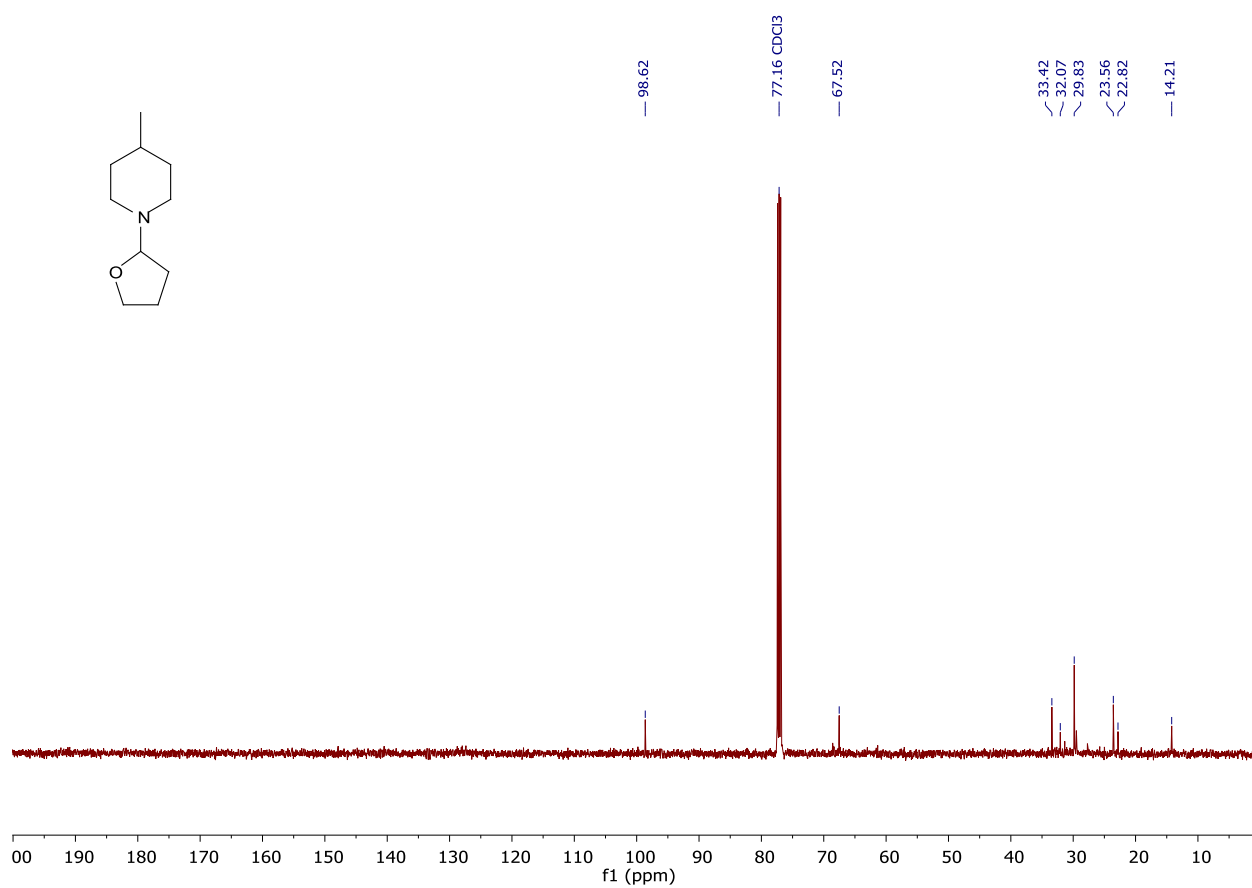


Рисунок А83. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **96** (126МГц, CDCl_3)

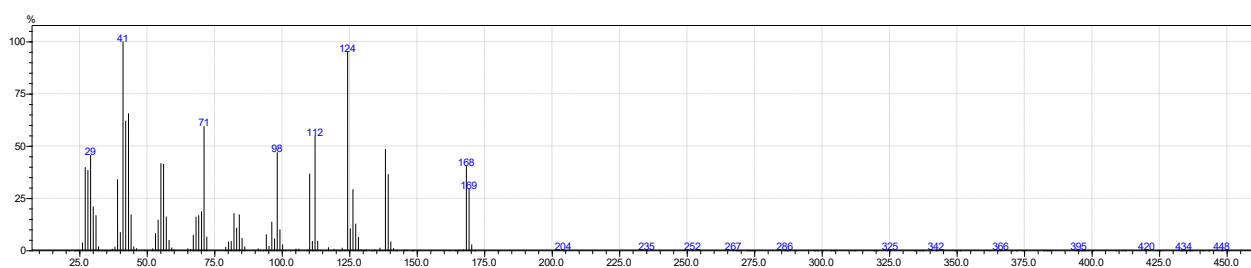


Рисунок А84. Мас-спектр сполуки **96** (EI, 70 eV)

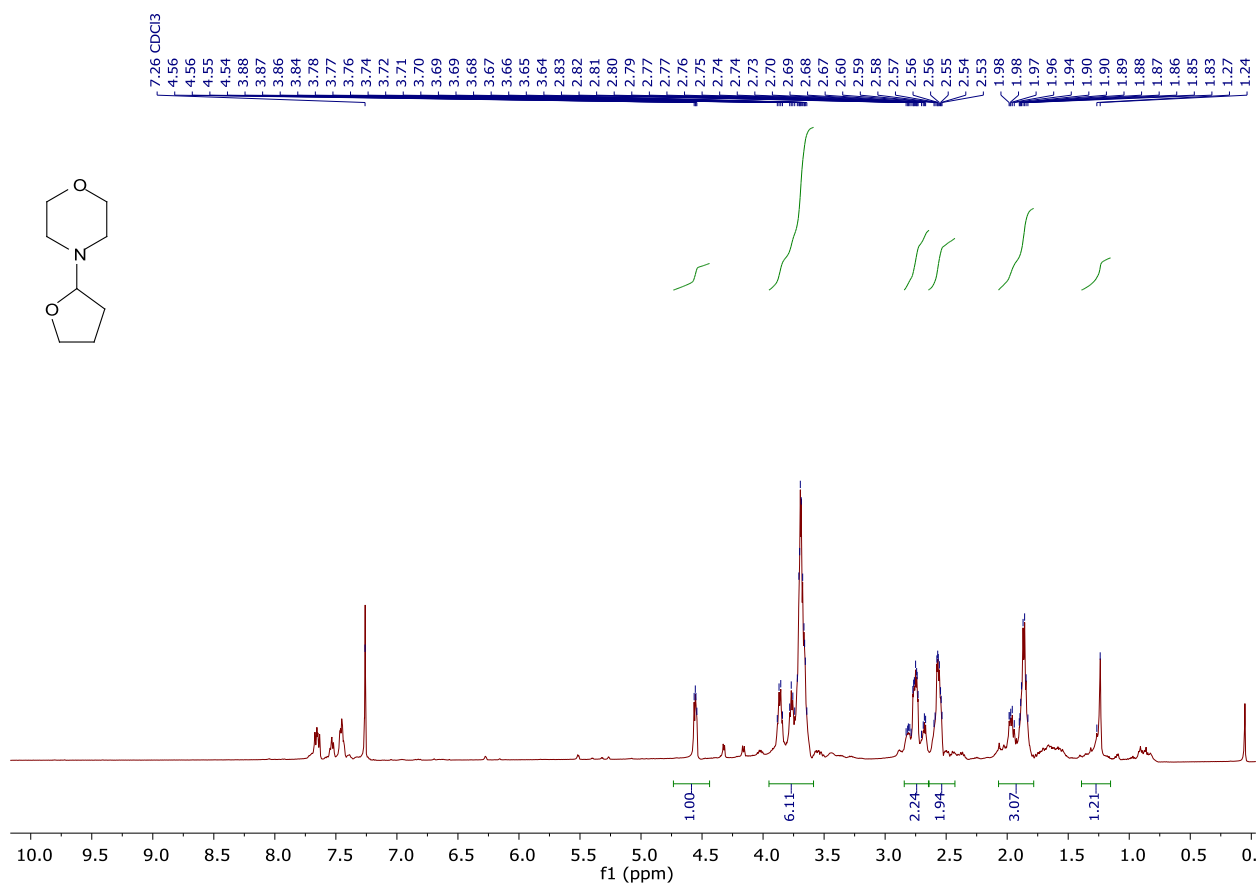


Рисунок А85. ¹H ЯМР спектр сполуки **97** (500МГц, CDCl₃)

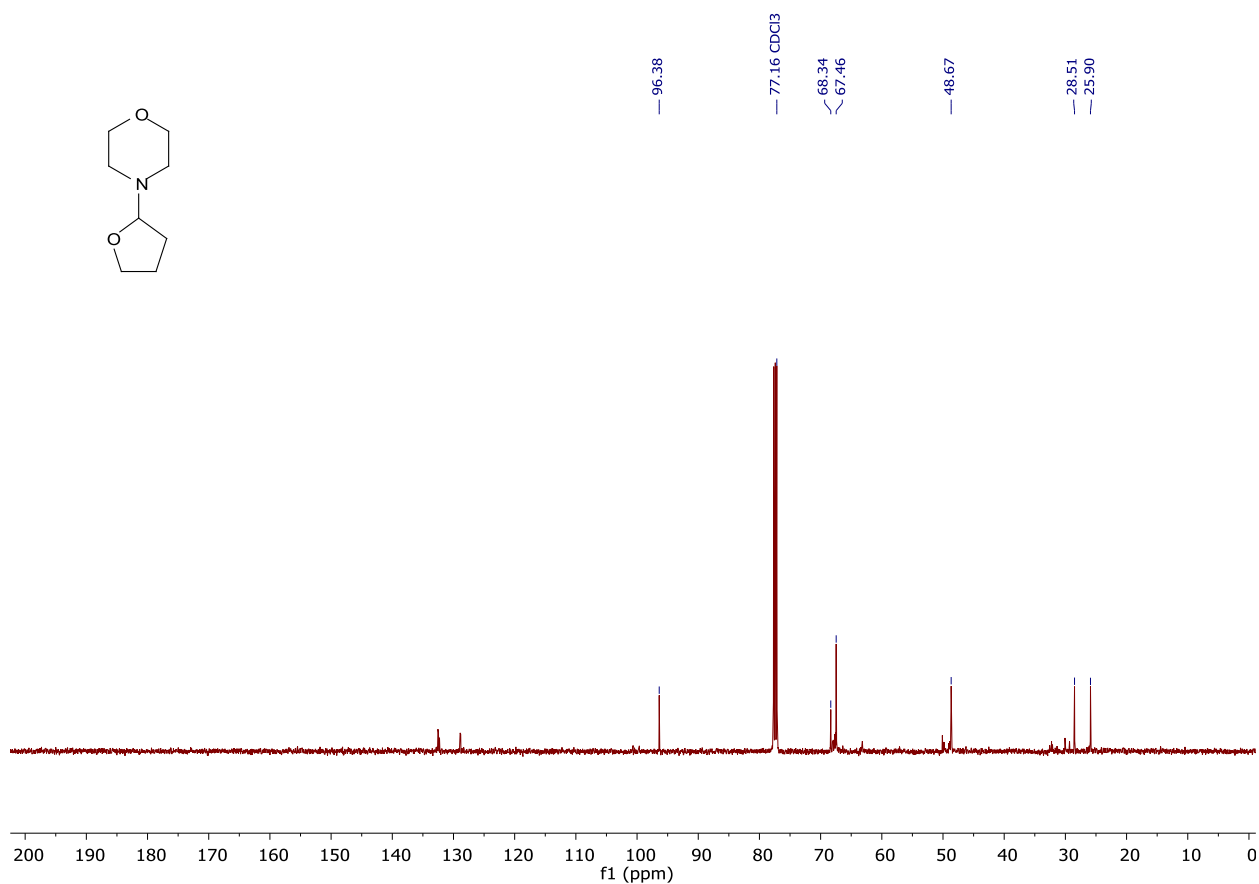


Рисунок А86. ¹³C ЯМР спектр сполуки **97** (126МГц, CDCl₃)

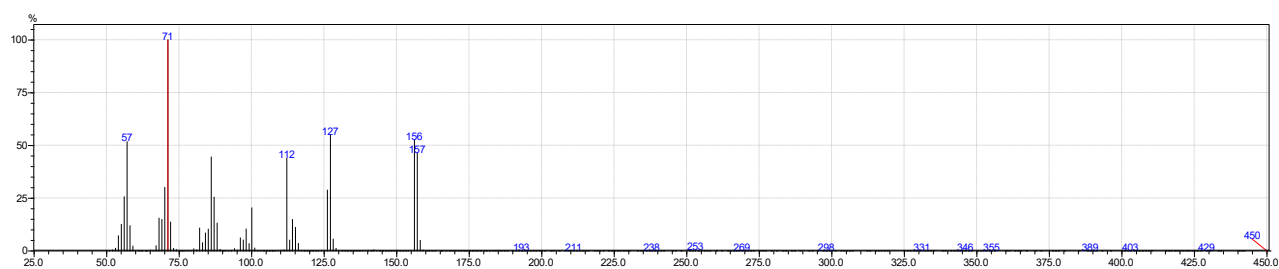


Рисунок А87. Мас-спектр сполуки **97** (EI, 70 eV)

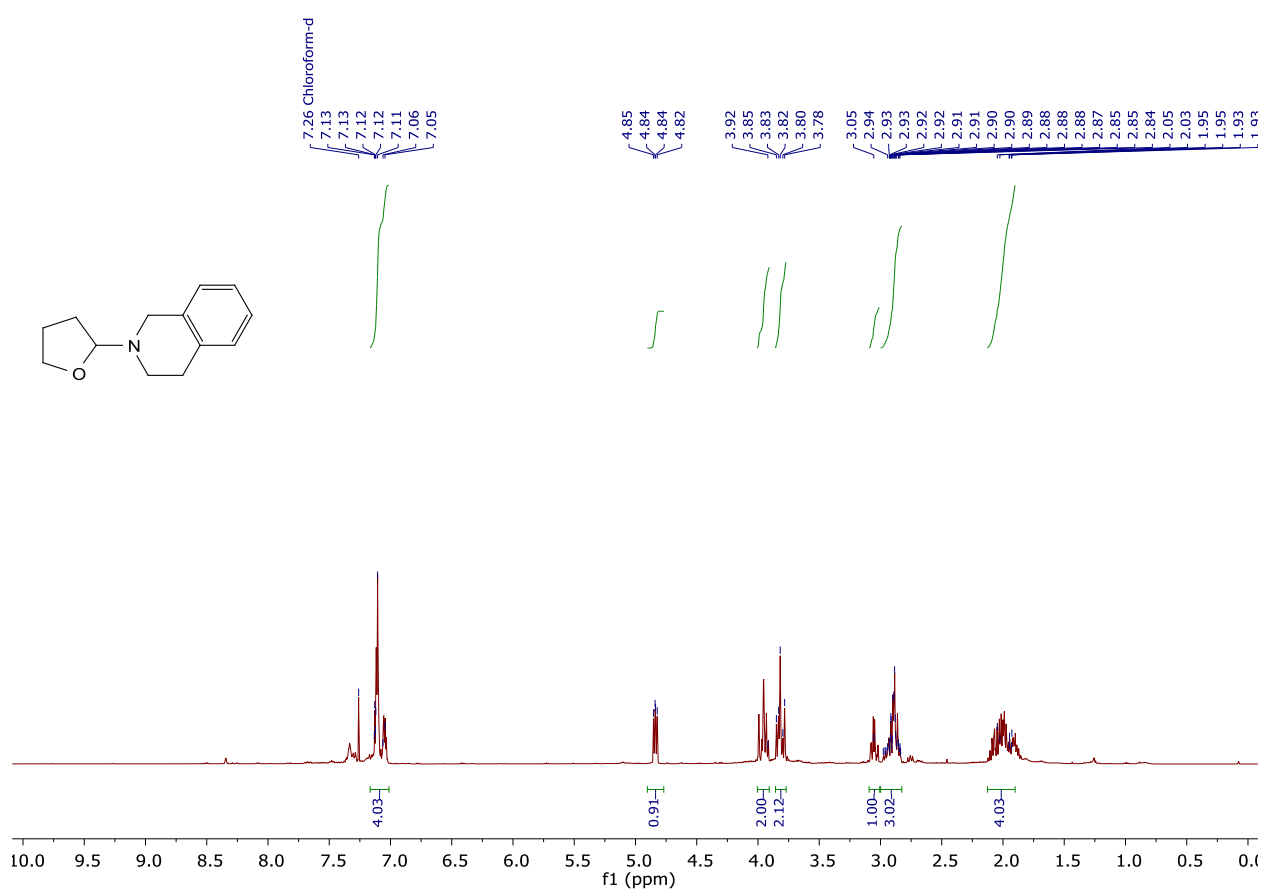


Рисунок А88. ^1H ЯМР спектр сполуки **98** (400МГц, CDCl_3)

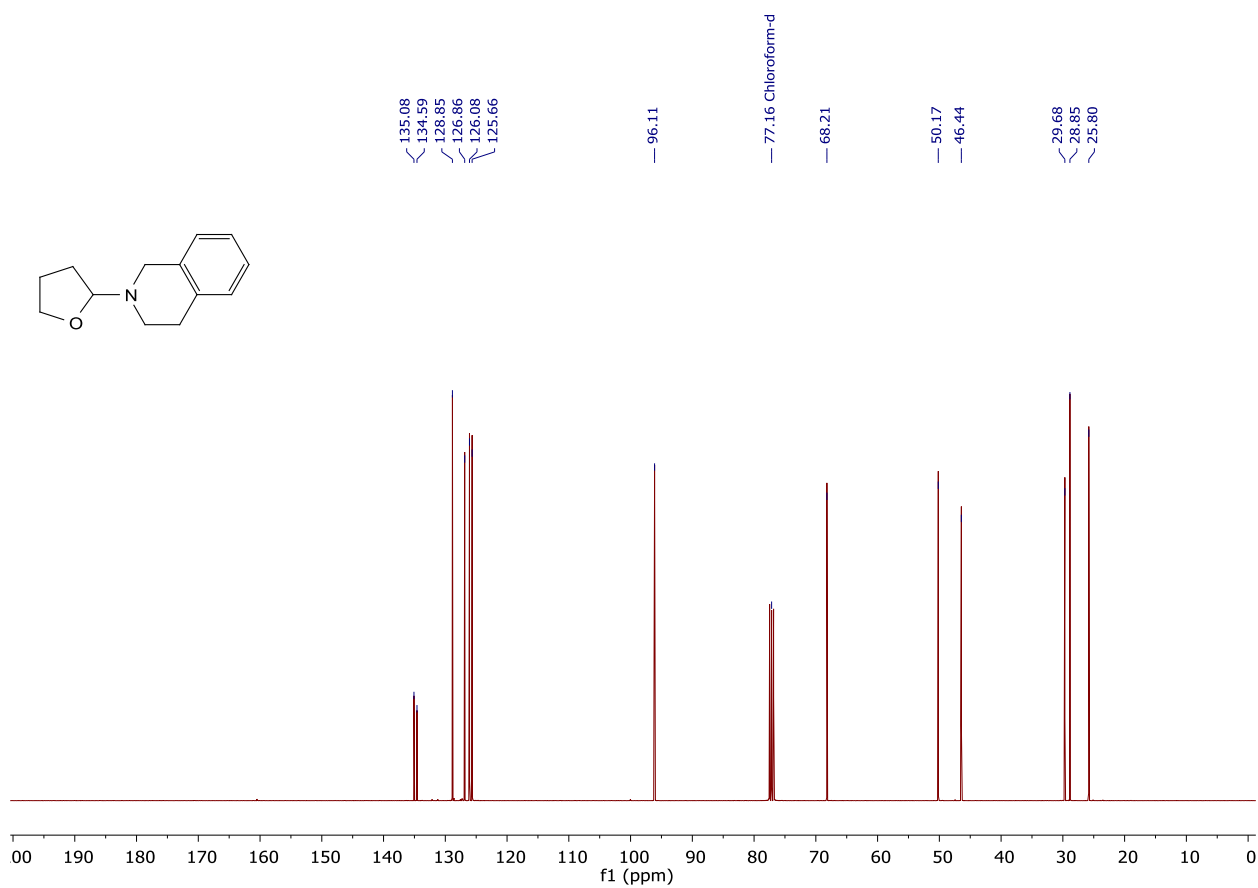


Рисунок А89. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **98** (101МГц, CDCl_3)

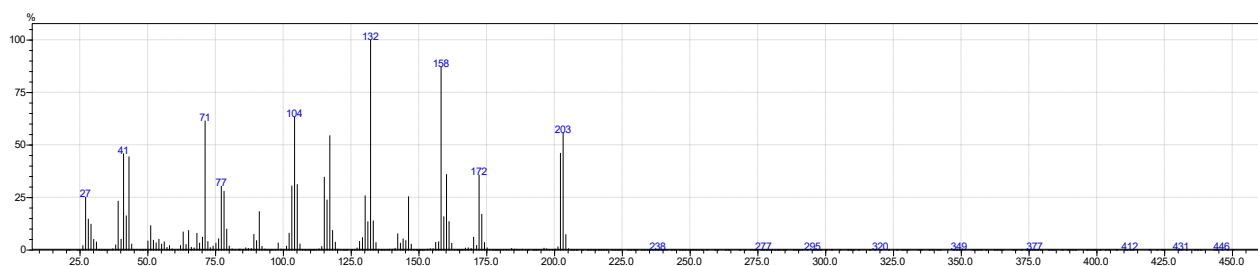


Рисунок А90. Мас-спектр сполуки **98** (EI, 70 eV)

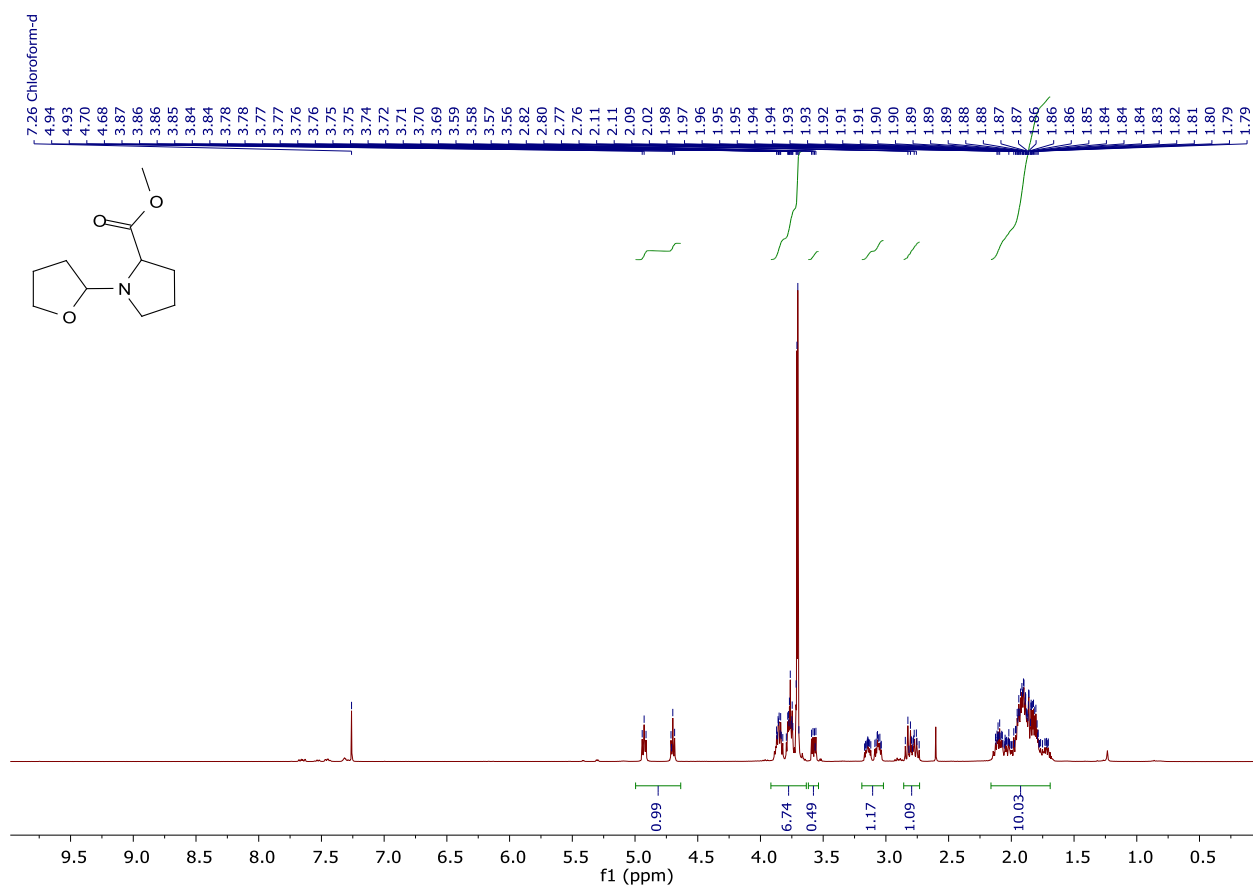


Рисунок А91. ¹H ЯМР спектр сполуки **99** (400МГц, CDCl₃)

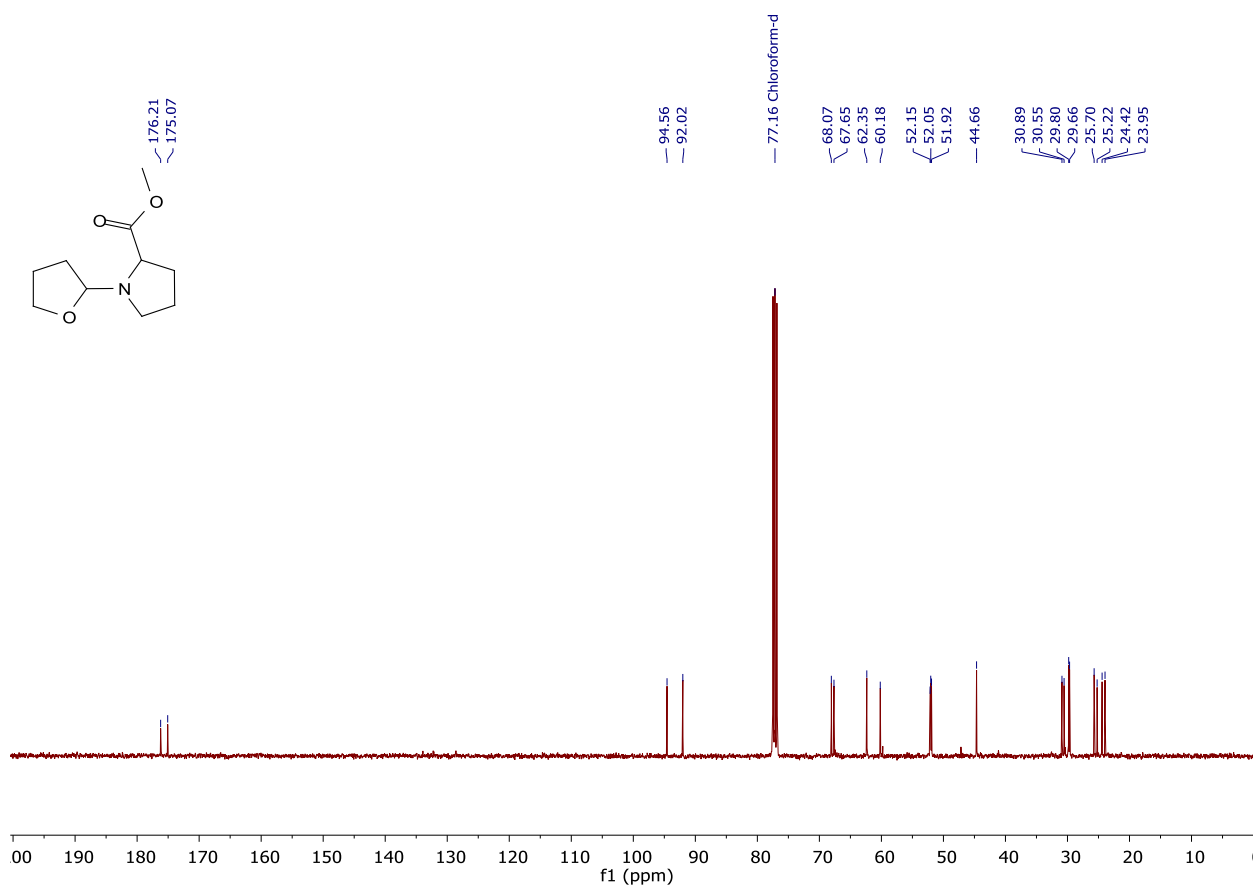


Рисунок А92. ¹³C ЯМР спектр сполуки **99** (101МГц, CDCl₃)

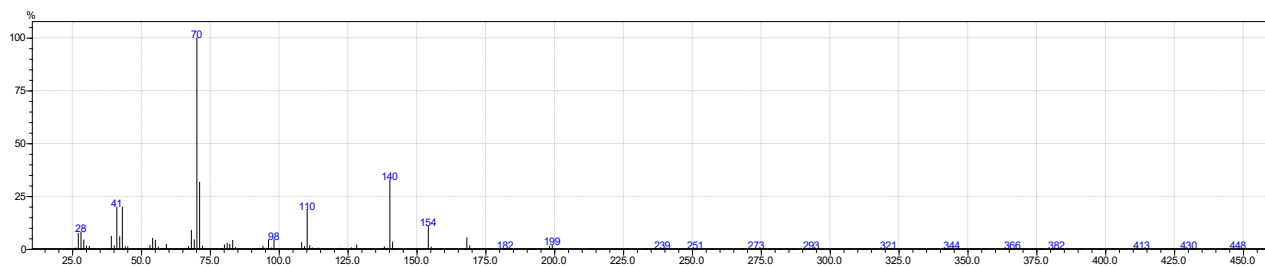


Рисунок А93. Мас-спектр сполуки **99** (EI, 70 eV)

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті за темою дисертації у виданнях, які включені до наукометричних баз Scopus та Web of Science:

1. Tymoshenko K. I.; Palchykov V. A. Fused chiral azaheterocycles based on monosubstituted ferrocenes. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2024**, 60(5/6), 212–215. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-024-03322-2> (**Web of Science, Scopus – 4-й квартиль**). (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, написання статті).
2. Tymoshenko K. I.; Shishkina S. V.; Palchykov V. A. Ferrocene-containing tetrahydropyridazines via domino chemistry. *Journal of Molecular Structure*, **2025**, 1337, 142145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142145> (**Web of Science, Scopus – 2-й квартиль**). (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті).
3. Tymoshenko K. I.; Palchykov V. A. Harnessing ferrocenecarboxaldehyde in multicomponent reactions for the synthesis of bioactive heterocyclic ferrocenes. *Journal of Chemistry and Technologies*, **2025**, 33(3), 570–578. DOI: <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v33i3.336225> (**Web of Science, Scopus – 4-й квартиль**). (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті).

Патент на корисну модель за темою дисертації:

1. Тимошенко К.І., Пальчиков В.О. Спосіб синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів (пат. UA157879U Україна: C07D 247/00. № у 2024 01005; заявл. 27.02.2024; опубл. 11.12.2024, Бюл. № 50. 5 с.)

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Синтез гетероциклічних сполук на основі фєроценальдегіду / К.І. Тимошенко, В.О. Пальчиков XXVII Міжнародна молодіжна науково-практична конференція «Людина і космос» (Дніпро, 16-18 квітня 2025 р.), с. 350. URL: https://spacehuman.org.ua/uploads/source/conference_27/sbornik2025.pdf
2. Синтез фєроценовмісних тетрагідропіридазинів / К.І. Тимошенко, В.О. Пальчиков XXIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро, 19-22 травня 2025 р.), с. 58. URL: https://www.dnu.dp.ua/docs/ndc/2025/materiali_konferentciy/14.pdf
3. Pd-catalyzed direct visible light-induced amination of tetrahydrofuran using bromobenzene as sacrificial HAT reagent / K.I. Tymoshenko, Ishida N., V.A. Palchykov Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. М 341 (Ужгород, 16-20 вересня 2024 р.) – Ужгород: Ужгородський національний університет, 2024. – Д-50. URL: https://drive.google.com/file/d/1kMXxNvgRmm7_b4vLvhipip-PH87SqAVEZ/view
4. Reaction of chlorobutanoylferrocene with 2,4-dinitrophenylhydrazine / K.I. Tymoshenko, V.A. Palchykov VII International (XVII Ukrainian) scientific conference for students and young scientists, March 19–21, 2024, Vinnytsia. – 2024. – P. 97. URL: https://drive.google.com/file/d/1iW5iddTMOOr0yM42_5cnbdccrrq6uSrwu/view
5. Synthesis of a ferrocene-based 1,4,5,6-tetrahydropyridazines / K.I. Tymoshenko, V.A. Palchykov VI International (XVI Ukrainian) scientific conference for students and young scientists, March 21–23, 2023, Vinnytsia. – 2023. – P. 63. URL: https://drive.google.com/file/d/1ZwPJJDEGnzb_BwrboCHfgM9CgoCnr450/view
6. Ferrocenyl compounds in the photochemical reactions / K.I. Tymoshenko, O.V. Hurko, V.A. Palchykov Modern scientific and technical research in the context of linguistic space (in English). – Dnipro, Ukraine. – 2023. – P. 65-68. URL: <https://www.dnu.dp.ua/docs/ndc/2023/materiali%20konf/Сучасні%20науково-технічні%20дослідження.pdf>