

## Ферроцен-модификация аминокислот: синтез и биологическое действие на гиппокамп головного мозга\*

А. Н. Родионов,<sup>а</sup> Л. В. Снегур,<sup>а\*</sup> А. А. Сименел,<sup>а</sup> Ю. В. Добрякова,<sup>б</sup> В. А. Маркевич<sup>б</sup>

<sup>а</sup>Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28.

Факс: (499) 135 5085. E-mail: snegur@ineos.ac.ru

<sup>б</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Российская Федерация, 117485 Москва, ул. Бутлерова, 5А.

Факс: (499) 743 0058. E-mail: julkadobr@gmail.com

Разработан способ ферроцен-модификации аминокислот природного и синтетического происхождения. В экспериментах *in vivo* проведена оценка электрической активности гиппокампа под действием метилового эфира ферроценил(фенилпиразолил)глицина (**1**). Установлено значимое увеличение (до 25% в сравнении с контролем) амплитуды ответов фокальных потенциалов поля СА1 гиппокампа при внутривentricularном введении соединения **1** в дозе 2.0 мг·кг<sup>-1</sup>.

**Ключевые слова:** ферроцен, аминокислоты, синтез, энантиомеры, биологическая активность, головной мозг, гиппокамп.

Химия ферроцена активно развивается уже более шести десятилетий<sup>1,2</sup>. При этом в первые полтора десятилетия XXI века особое внимание уделяется синтезу производных ферроцена, содержащих фармакофорные фрагменты, а именно нуклеиновые основания, олигонуклеотиды, различные гетероциклы, аминокислоты, пептиды и сахара<sup>3–8</sup>. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что многие из синтезированных ферроценовых соединений проявляют широкий спектр биологической активности<sup>9</sup>, в том числе антианемическую<sup>10</sup>, противомикробную<sup>11</sup>, антибактериальную<sup>12</sup>, туберкулостатическую<sup>13</sup>, антималярийную<sup>14</sup>, противоопухолевую<sup>15–18</sup> и др. Препарат на основе ферроцена, Ферроцерон (*o*-карбоксистебензилферроцен), давно и успешно применяется для лечения железодефицитных патологий<sup>19</sup>.

Однако вне поля зрения ученых остается потенциал ферроценсодержащих аминокислот как препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний. Вместе с тем по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения<sup>20</sup> именно эти заболевания займут лидирующие позиции в мире в ближайшее время и их уровень превысит таковой для раковых и сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ результатов собственных исследований<sup>27,17,21–29</sup>, а также данные литературы<sup>30–33</sup> позволяют предположить, что именно ферроцен-модифицированные аминокислоты могут обладать способностью значительно влиять на нейродегенеративные процессы. Известно, что железосодержащий ферро-

ценовый фрагмент привносит в модифицированные соединения ряд полезных свойств. Во-первых, он существенно снижает токсичность<sup>7,17</sup> и улучшает прохождение через липидные мембраны<sup>9</sup>. Более того, он дает возможность существовать соединениям как в солевой, так и в нейтральной формах<sup>29</sup>, что обеспечивает их транспорт и в кровотоке, и через мембраны в цитоплазму клетки (полярная среда). Существенным достоинством ферроценсодержащих соединений является их способность легко окисляться и восстанавливаться<sup>22,27</sup> при физиологических значениях pH, т.е. эти соединения являются своего рода медиаторами. Поэтому химическая модификация лекарственных средств, предназначенных для лечения заболеваний мозга (глицин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), бета-фенильное производное ГАМК (фенибут), другие аминокислоты, а также препараты для лечения болезни Альцгеймера, в частности мемантин), позволит улучшить медиаторные свойства существующих препаратов. Известно, к примеру, что ГАМК, которая является основным медиатором, участвующим в процессах центрального торможения, и активизирует энергетические процессы мозга, с трудом проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и только 8% препарата аминалон, содержащего ГАМК, достигает мишеней мозга при пероральном применении. Ферроценовый фрагмент, являясь хорошим транспортным средством, как принято считать<sup>6,9,17</sup>, легко преодолевает ГЭБ (хотя эта гипотеза пока не нашла достаточного экспериментального подтверждения) и может облегчать доставку препаратов к мишеням мозга.

На основе коммерчески доступного ферроцена нами разработана оригинальная схема синтеза и получена серия неизвестных ранее ферроценсодержа-

\* По материалам Международной конференции «Металлоорганическая и координационная химия. Достижения и проблемы» (VI Разуваевские чтения) (18–23 сентября 2015 г., Нижний Новгород).

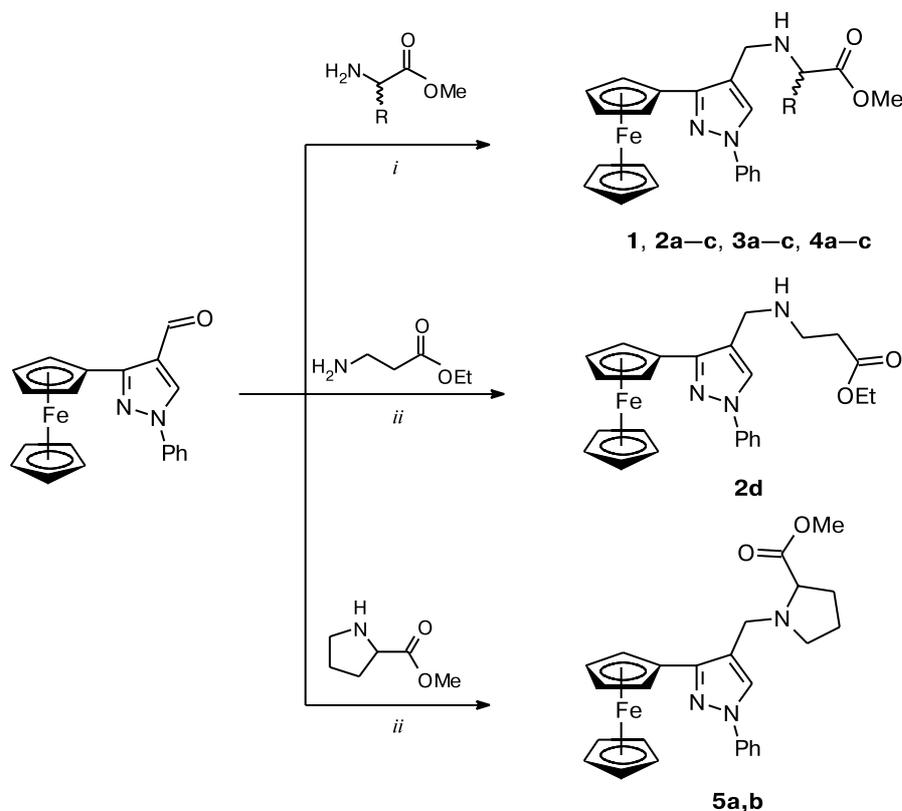
щих пиразолиламинокислот, а именно глицина, аланина,  $\beta$ -аланина, валина, тирозина и пролина. Этот подход к ферроценсодержащим аминокислотам основан на модификации уже хорошо зарекомендовавших себя с точки зрения биологической активности синтетически доступных ферроценилазолов<sup>8</sup>. На основе блока ферроцен—пиразол сконструирован третий аминокислотный фрагмент. Для этого предложены селективные способы синтеза изомерных ферроценилпиразол-карбальдегидов<sup>34,35</sup>. Их дальнейшая функционализация посредством реакций восстановительного аминирования с метиловыми эфирами аминокислот как природного происхождения (причем в L-, D- или DL-формах), так и синтетического при использовании триацетоксиборгидрида в качестве восстановителя приводит к блоку ферроцен—пиразол—аминокислота (схема 1). В результате синтезированы с высокими выходами разнообразные ферроценсодержащие аминокислоты. Отметим, что все реакции хорошо масштабируются, что позволяет получать соединения в количествах, достаточных для проведения биологических исследований.

Следует подчеркнуть, что биологическая активность соединений на основе ферроцена в энантио-

мерно чистом (или обогащенном) виде ранее практически не изучалась; кроме того, химия таких соединений в настоящее время почти не исследуется. Вместе с тем именно энантиомеры оптимизируют состояние нервной системы, выполняют важнейшие функции метилирования и деметилирования. Более того, так называемая талидомидовая трагедия, связанная с использованием препарата талидомид в рацемической форме и приведшая к рождению детей с необратимыми патологиями, заставила мировое сообщество пересмотреть отношение к энантиомерной чистоте лекарственных форм и внести соответствующие дополнения в государственные фармакопеи. Поэтому необходимость изучения в дальнейшем биологических эффектов индивидуальных стереоизомеров продиктована требованиями фармкомитета Российской Федерации к энантиомерной чистоте<sup>36</sup> и логикой развития исследований.

В Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук проведены первичные электрофизиологические исследования биологического действия первого представителя синтезированного ряда ферроцениламинокислот, ферроценил(фенилпиразолил)глицина (**1**), на гиппокамп,

Схема 1



**Реагенты и условия:** *i.* NaBH(OAc)<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\Delta$ , 3 ч; *ii.* NaBH(OAc)<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\Delta$ , 1 ч.

R = H (глицин) (**1**); Me (аланин-DL, L, D) (**2a**, **2b**, **2c** соответственно); *iso*-Pro (валин-DL, L, D) (**3a**, **3b**, **3c**); 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub> (тирозин-DL, L, D) (**4a**, **4b**, **4c**);  $\beta$ -аланин (**2d**); пролин (DL, L) (**5a**, **5b**).

являющийся составной структурой височной доли головного мозга. Установлено значимое (до 15%) увеличение амплитуды фокальных потенциалов гиппокампа при внутрибрюшинном введении соединения **1** в дозе  $2.0 \text{ мг} \cdot \text{см}^{-1}$ . В дальнейшем мы планируем провести скрининг активности ферроценовых соединений, причем как на рацемических смесях, так и на отдельных энантиомерах.

Первые ферроценовые производные аминокислот, ферроценилаланин (Fc-Ala) и ферроценилфенилаланин (Fc-PheAla), были получены в несколько стадий еще в 1957 г.<sup>37</sup> Систематические исследования начались в конце 1990 годов и проводятся, но с меньшей активностью, в настоящее время (см. обзоры<sup>4,6</sup> и книгу<sup>9</sup>).

Синтетические подходы к ферроцен-модификации аминокислот довольно просты. Это — получение оснований Шиффа из ацетилферроцена или формилферроцена и практически любой аминокислоты<sup>38</sup>. Но такие ферроценовые имины — неустойчивые соединения. Их обычно восстанавливают и затем выделяют в виде метиловых или этиловых эфиров соответствующих кислот<sup>39</sup>.

Ранее для ферроцен-модификации некоторых аминокислот нами был применен подход, разработанный для синтеза ферроценил(алкил)азолов. Из ферроценовых спиртов FcCH(OH)R и этиловых эфиров глицина и β-аланина при кислотном катализе в водно-органической среде получены соответствующие продукты<sup>40</sup>.

В данной работе мы предлагаем подход к ферроценосодержащим аминокислотам, основанный на модификации синтетически доступных ферроценилпиразолов<sup>35,41</sup>. Из ферроценилпиразолов, содержащих альдегидную группу в пиразольном фрагменте, и эфиров аминокислот — глицина, аланина, β-аланина, валина, тирозина и пролина — посредством реакций восстановительного аминирования при использовании триацетоксиборгидрида натрия и кипячении в дихлорэтаноле после хроматографической очистки получены целевые продукты **1**, **2a–c**, **2d**, **3a–c**, **4a–c** и **5a,b** соответственно с выходами 90% (см. схему 1).

Известно, что триацетоксиборгидрид натрия NaBH(OAc)<sub>3</sub> часто применяют в реакциях восстановительного аминирования. Являясь более мягким восстановителем, чем, к примеру, боргидрид натрия или алюмогидрид лития, он эффективен при восстановлении карбонильных и альдегидных групп, при этом не затрагиваются ни кратные связи C=C, ни циано- или нитрогруппы<sup>42</sup>. Нами установлено, что NaBH(OAc)<sub>3</sub> успешно восстанавливает Fc-формилпиразол при взаимодействии с моноаминотетрафенилпорфирином, образуя связь —CH<sub>2</sub>—NH— в соответствующем ферроценилпорфирине<sup>43</sup>.

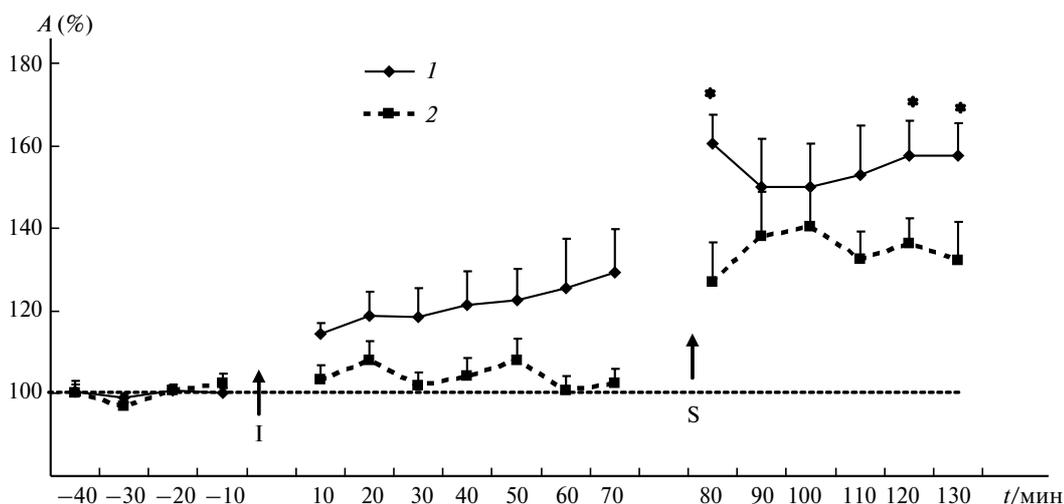
Таким образом, по схеме 1 с использованием триацетоксиборгидрида натрия посредством реакций восстановительного аминирования синтезированы ферроценилпиразольные производные аминокислот. В результате на основе метиловых эфиров аминокислот — глицина, аланина, β-аланина, валина, тирози-

на и пролина — получены с высокими выходами (90%) разнообразные ферроценпиразолсодержащие аминокислоты как в рацемической форме, так и в L- и D-формах.

Противоопухолевая активность ферроценовых соединений в настоящее время очень интенсивно исследуется<sup>5,15–18</sup>, авторы также достигли в этой области существенных результатов<sup>17,21</sup>. Однако публикации, связанные с изучением воздействия соединений ферроценового ряда на мозг, пока единичны<sup>30–33,44</sup>. Эта область только начинает привлекать внимание ученых-металлооргаников. В частности, в экспериментах на животных (крысы) установлено<sup>30</sup>, что при пероральном введении, т.е. вместе с кормом, (3,5,5-триметилгексаноил)ферроцена в тканях мозга не накапливается железо. В недавней работе<sup>44</sup> N-фенилферроценкарбоксамид FcC(O)NH-Ph использован только в качестве исходного соединения для получения радиоактивной технециевой метки <sup>99m</sup>Tc путем замещения железа на <sup>99m</sup>Tc. Далее не содержащая железа технециевая металлоорганическая метка применялась для введения анестезированному животному (крысы) с целью изучения накопления радиоактивного продукта в различных отделах мозга.

Влияние синтезированных нами ферроцениламинокислот на эффективность межнейронных взаимодействий изучено методом регистрации фокальных потенциалов гиппокампа *in vivo*. Гиппокамп является ключевой структурой, вовлеченной в процессы обучения и памяти<sup>45</sup>. Одной из общепринятых моделей процессов, происходящих в гиппокампе при обучении, является развитие долговременной потенциации синаптической передачи в области CA1 гиппокампа<sup>46</sup>.

Электрофизиологическое исследование проводилось на наркотизированных крысах линии Wistar весом 350 г. Животных анестезировали этилкарбаматом ( $1.75 \text{ г} \cdot \text{кг}^{-1}$ ; в/б). Электроды для электрической стимуляции вживляли по следующим стереотаксическим координатам: поле CA1 гиппокампа AP 2.7, L –1.5; вентральная гиппокампальная комиссура (VHC) AP 1.3, L –1.0 при положении черепа крысы на одном горизонтальном уровне. Для регистрации и стимуляции использовали биполярные электроды из нихромовой проволоки диаметром 80 мкм. Глубину погружения стимулирующего и регистрирующего электродов оценивали, исходя из показателей регистрируемого ответа (оптимальное соотношение амплитуды и стимулирующего тока). Для регистрации фокальных потенциалов поля CA1 проводили стимуляцию VHC прямоугольными импульсами длительностью 50–100 мкс. Применяли серию из десяти предъявляемых парных стимулов (интервал между стимулами в паре 30 мс, между парами стимулов — 20 с). Оптимальные параметры тока стимуляции варьировали от 100 до 400 мкА. Эффективность синаптической передачи оценивали по изменению амплитудных характеристик вызванных ответов поля CA1 гиппокампа на тестирующую стимуляцию VHC. Долговременная



**Рис. 1.** Изменение амплитуды фокальных потенциалов поля CA1 гиппокампа в ответ на тестирующую стимуляцию VNC в течение 60 мин после введения ферроценсодержащего препарата (соединение 1, доза  $2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , в/б) и в течение 60 мин после высокочастотной стимуляции; 1 — ферроценсодержащий препарат, 2 — физиологический раствор, I — введение препарата, S — высокочастотная стимуляция,  $t$  — продолжительность тестирования,  $A$  — амплитуда ответа в процентах от фонового уровня (представлены  $AM \pm SEM$ ). Значимые отличия ( $p < 0.05$ ) отмечены (\*) при оценке межгрупповых различий по критерию Стьюдента.

потенциация, отражающая усиление синаптической передачи между нейронами, была вызвана высокочастотной стимуляцией вентральной гиппокампальной комиссуры (пять серий стимулов из четырех повторов по пять стимулов в каждом с частотой стимуляции 100 Гц и интервалом 200 мкс, интервал между сериями стимулов 30 с). Электрофизиологическое исследование осуществляли в течение 30 мин до введения препарата, 1 ч после инъекции и 1 ч после высокочастотной стимуляции (рис. 1).

В ходе тестирования метилового эфира ферроценнил(фенилпиразолил)глицина (1) в дозе  $2.0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  (в растворе в ДМСО— $\text{H}_2\text{O}$ ) были исследованы две группы животных. Показано, что амплитуды ответов фокальных потенциалов поля CA1 гиппокампа у тестируемых животных, получавших инъекции ферроценсодержащего препарата (соединение 1) в концентрации  $2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  ( $n = 5$ ) увеличивались от 15% до 25% по сравнению с контрольными животными, получавшими физиологический раствор ( $n = 3$ ) (см. рис. 1). Через 60 мин после начала записи в группе крыс, получавших инъекции препарата, амплитуда ответов после высокочастотной стимуляции была значимо выше по сравнению с контрольными животными, получавшими инъекции физиологического раствора ( $157.7 \pm 7.9\%$  и  $132.25 \pm 9.3\%$  соответственно;  $p < 0.05$  по критерию Стьюдента).

Таким образом, обнаружена выраженная реакция отдела головного мозга, гиппокампа, на ферроценсодержащий препарат. Естественно, требуются дальнейшие исследования с варьированием доз и самих ферроценовых препаратов для набора статистических данных и анализа результатов. Но следует отметить, что выбранный класс ферроцен-модифицированных аминокислот оказывает биологическое действие на важнейший отдел головного мозга, гиппокамп.

Биологическая модель выбрана удачно и зафиксировано значительное изменение (увеличение на 15—25% в сравнении с контролем) амплитуды фокальных потенциалов области CA1 гиппокампа. Полученный при выборе дозы ( $2.0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) результат, основанный на значительном опыте других наших биологических исследований, позволяет утверждать, что соединения ферроцена действуют в диапазоне низких доз.

Первичные биологические исследования показали вовлеченность соединений ферроценового ряда в синаптическую пластичность отдела головного мозга.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре «Bruker DRX-500» при 500.13 и 125.76 МГц соответственно, используя в качестве растворителя  $\text{CDCl}_3$ . Масс-спектры получали на спектрометре «Finnigan Polaris Q» (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионизационной камеры 250 °С). ИК-спектры регистрировали с помощью прибора UR-20 («Karl Zeiss») (таблетки с KBr). Триацетоксиборгидрид натрия  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  и аминокислоты («Acros Organics») использовали без предварительной очистки. Гидрохлориды метиловых или этиловых эфиров аминокислот получены при взаимодействии аминокислот и  $\text{SOCl}_2$  в метаноле или этаноле соответственно<sup>47</sup>.

**Синтез ферроценсодержащих пиразолиламинокислот (общая методика).** К раствору 1.0 ммолья 1-фенил-3-(ферроценнил)пиразолкарбальдегида<sup>35</sup> и 1.2 ммолья гидрохлорида эфира аминокислоты в 35 мл сухого 1,2-дихлорэтана добавляли 0.17 мл (1.2 ммолья)  $\text{Et}_3\text{N}$ , а затем 0.3 г (1.4 ммолья) триацетоксиборгидрида натрия. Реакционную смесь кипятили 1—3 ч. После ее охлаждения до  $-20$  °С добавляли 30 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт экстрагировали хлористым метилом ( $2 \times 30$  мл). Органические фракции объединяли, промывали 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток

хроматографировали на силикагеле, элюент —  $\text{CHCl}_3$  —  $\text{MeOH}$  (9 : 1). Ниже приведены данные элементного анализа, ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также масс-спектрометрии для рацемических смесей, они совпадают с данными для отдельных энантиомеров.

**Метил-2-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)-метиламино]ацетат или метиловый эфир ферроценил(фенилпиразолил)глицина (1).** Выход 90%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 102 °С. Найдено (%): С, 64.25; Н, 5.38; N, 9.80.  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FeN}_3\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 64.35; Н, 5.40; N, 9.79. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 429  $[\text{M}]^+$  (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.69 (уш.с, 1 Н, NH); 3.64 (с, 2 Н,  $\text{CH}_2$ ); 3.77 (с, 3 Н, Me); 4.13 (с, 2 Н,  $\text{CH}_2$ ); 4.17 (с, 5 Н, Fc); 4.33, 4.82 (оба с, по 2 Н, Fc); 7.28 (т, 1 Н, Ph,  $J = 7.5$  Гц); 7.45 (м, 2 Н, Ph); 7.75 (д, 2 Н, Ph,  $J = 8.0$  Гц); 8.12 (с, 1 Н, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 42.9, 48.9, 52.1, 67.6, 68.8, 69.4, 77.9, 116.9, 118.6, 125.9, 127.6, 129.3, 139.9, 150.1, 171.4.

**(DL)-Метил-2-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)метиламино]пропаноат или метиловый эфир (DL)-ферроценил(фенилпиразолил)аланина (2a).** Выход 90%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 94 °С. Найдено (%): С, 64.91; Н, 5.65; N, 9.29.  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FeN}_3\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 65.02; Н, 5.45; N, 9.48. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 443  $[\text{M}]^+$  (87), 378  $[\text{M} - \text{Cr}]^+$  (100). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1731 (COOMe). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.31 (д, 3 Н, Me,  $J = 6.7$ ); 2.02 (уш.с, 1 Н, NH); 3.43 (к, 1 Н, CH,  $J = 6.7$ ); 3.68 (с, 3 Н, Me); 3.70, 3.88 (оба д, по 1 Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 13.1$ ); 4.02 (с, 5 Н, Fc); 4.23, 4.75 (оба с, по 2 Н, Fc); 7.12 (т, 1 Н, Ph,  $J = 7.2$ ); 7.31 (м, 2 Н, Ph); 7.61 (д, 2 Н, Ph,  $J = 7.9$ ); 7.80 (с, 1 Н, Pz). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 19.2, 42.3, 51.9, 56.2, 67.2, 67.3, 68.6, 69.3, 78.0, 118.4, 119.1, 125.7, 126.8, 129.3, 140.0, 149.7, 176.0.

**(L)-Метил-2-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)-метиламино]пропаноат (2b).** Выход 90%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 75 °С,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -27.2$  (с 1.0; MeCN).

**(D)-Метил-2-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)-метиламино]пропаноат (2c).** Выход 90%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 74—75 °С,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +26.4$  (с 1.0; MeCN).

**Этил-3-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)метиламино]пропаноат или этиловый эфир ферроценил(фенилпиразолил)- $\beta$ -аланина (2d).** Выход 87%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 112 °С. Найдено (%): С, 65.70; Н, 5.85; N, 9.10.  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FeN}_3\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 65.65; Н, 5.95; N, 9.19. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 457  $[\text{M}]^+$  (67), 392  $[\text{M} - \text{Cr}]^+$  (100). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1732 (COOEt). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.25 (т, 3 Н, Me,  $J = 7.0$ ); 1.70 (уш.с, 1 Н, NH); 2.59, 3.05 (оба т, по 2 Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.5$ ); 3.97 (с, 2 Н,  $\text{CH}_2$ ); 4.12 (с, 5 Н, Fc); 4.14 (м, 2 Н,  $\text{CH}_2$ ); 4.32, 4.82 (оба с, по 2 Н, Fc); 7.22 (т, 1 Н, Ph,  $J = 7.7$ ); 7.42 (м, 2 Н, Ph); 7.71 (д, 2 Н, Ph,  $J = 7.8$ ); 7.90 (с, 1 Н, Pz). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.0, 30.6, 41.4, 41.7, 61.3, 68.1, 68.9, 69.5, 76.7, 110.2, 118.7, 126.5, 129.3, 129.7, 139.3, 150.7, 170.2.

**(DL)-Метил-2-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)метиламино]-3-метилбутаноат или метиловый эфир (DL)-ферроценил(фенилпиразолил)валина (3a).** Выход 93%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 116 °С. Найдено (%): С, 69.40; Н, 5.65; N, 8.15.  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FeN}_3\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 69.37; Н, 5.63; N, 8.09. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 471  $[\text{M}]^+$  (70), 406  $[\text{M} - \text{Cr}]^+$  (100). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1726 (COOMe). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.02 (д, 6 Н, Me,  $J = 6.8$ ); 1.96 (уш.с, 1 Н, NH); 2.00—2.07 (м, 1 Н, CH); 3.21 (д, 1 Н, CH,  $J = 6.0$ ); 3.74, 3.97 (оба д, по 1 Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 13.2$ ); 3.79 (с, 3 Н, Me); 4.12 (с, 5 Н, Fc); 4.32, 4.89 (оба с, по 2 Н, Fc); 7.31 (т, 1 Н, Ph,  $J = 7.4$ ); 7.43—7.48

(м, 2 Н, Ph); 7.72 (д, 2 Н, Ph,  $J = 7.8$ ); 7.89 (с, 1 Н, Pz). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 18.7, 19.5, 31.7, 42.8, 51.5, 66.7, 67.3, 67.4, 68.5, 69.2, 78.1, 118.4, 119.3, 125.7, 126.9, 129.3, 140.0, 149.9, 175.6.

**(L)-Метил-2-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)-метиламино]-3-метилбутаноат (3b).** Выход 90%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 136 °С,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -18.0$  (с 1.0;  $\text{CHCl}_3$ ).

**(D)-Метил-2-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)-метиламино]-3-метилбутаноат (3c).** Выход 90%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 137 °С,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +17.9$  (с 1.0;  $\text{CHCl}_3$ ).

**(DL)-Метил-2-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)метиламино]-3-(4-гидроксифенил)пропаноат или метиловый эфир (DL)-ферроценил(фенилпиразолил)тирозина (4a).** Выход 90%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 170 °С. Найдено (%): С, 67.40; Н, 5.40; N, 7.85.  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FeN}_3\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 67.30; Н, 5.46; N, 7.85. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 535  $[\text{M}]^+$  (34), 470  $[\text{M} - \text{Cr}]^+$  (58). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1732 (COOMe). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.95 (уш.с, 1 Н, NH); 2.83 (д.д, 1 Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J_1 = 8.0$ ,  $J_2 = 13.5$ ); 2.97 (д.д, 1 Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J_1 = 5.3$ ,  $J_2 = 13.5$ ); 3.64 (м, 1 Н, CH); 3.63 (с, 3 Н, Me); 3.78, 3.96 (оба д, по 1 Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 13.7$ ); 4.06 (с, 5 Н, Fc); 4.26, 4.72 (оба с, по 2 Н, Fc); 6.69, 7.03 (оба д, по 2 Н, Ar,  $J = 7.8$ ); 7.18 (т, 1 Н, Ph,  $J = 7.2$ ); 7.37—7.42 (м, 2 Н, Ph); 7.55 (с, 1 Н, Pz); 7.57 (д, 2 Н, Ph,  $J = 7.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 29.8, 38.9, 42.5, 52.1, 62.5, 67.3, 67.6, 68.8, 69.4, 77.8, 115.7, 118.8, 118.9, 126.0, 127.3, 128.5, 129.4, 130.4, 139.0, 150.1, 155.3, 175.3.

**(L)-Метил-2-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)-метиламино]-3-(4-гидроксифенил)пропаноат (4b).** Выход 90%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 182 °С,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -11.2$  (с 0.81;  $\text{CHCl}_3$ ).

**(D)-Метил-2-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)-метиламино]-3-(4-гидроксифенил)пропаноат (4c).** Выход 89%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 182 °С,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +11.1$  (с 0.74;  $\text{CHCl}_3$ ).

**(DL)-Метил-1-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксилат или метиловый эфир ферроценил(фенилпиразолил)пролина (5a).** Выход 80%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 140 °С. Найдено (%): С, 66.51; Н, 5.85; N, 8.90.  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FeN}_3\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 66.53; Н, 5.80; N, 8.95. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 469  $[\text{M}]^+$  (100). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1744 (COOMe). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.92—2.09 (м, 3 Н); 2.21—2.32 (м, 1 Н); 2.54—2.63 (м, 1 Н); 3.22—3.27 (м, 1 Н); 3.38—3.43 (м, 1 Н); 3.75 (с, 3 Н, Me); 3.81 (д, 1 Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 13.5$ ); 4.08 (д, 1 Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 13.5$ ); 4.17 (с, 5 Н, Fc); 4.36 (с, 2 Н, Fc); 4.95, 4.98 (оба с, по 1 Н, Fc); 7.28 (т, 1 Н, Ph,  $J = 7.5$ ); 7.48—7.53 (м, 2 Н, Ph); 7.76 (д, 2 Н, Ph,  $J = 7.8$ ); 7.92 (с, 1 Н, Pz). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.9, 28.3, 47.0, 47.1, 52.8, 64.0, 66.7, 68.5, 69.2, 111.2, 118.4, 126.0, 129.0, 130.2, 139.0, 150.2, 167.0.

**(L)-Метил-1-[(1-фенил-3-ферроценил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксилат или метиловый эфир ферроценил(фенилпиразолил)пролина (5b).** Выход 80%. Порошкообразное соединение желтого цвета, т.пл. 140 °С,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +20.6$  (с 1.07;  $\text{CHCl}_3$ ).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 14-03-00980 и № 16-03-00881).

#### Список литературы

1. Э. Г. Перевалова, М. Д. Решетова, К. И. Грандберг, *Методы элементоорганической химии. Ферроцен*, Наука,

- Москва, 1983, 544 с. [E. G. Perevalova, M. D. Reshetova, K. I. Grandberg, *Ferrocene and Related Compounds*, Nauka, Moscow, 1982, 439 pp.].
2. К. Эльшенбройх, *Металлоорганическая химия*, БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва, 2011, 746 с. [C. Elschenbroich, *Organometallic Chemistry*, V. G. Teubner Verlag/GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden, 2008, 759 S.].
  3. Т. С. Зацепин, С. Ю. Андреев, Т. Гианик, Т. С. Орецкая, *Успехи химии*, 2003, **72**, 602 [T. S. Zatsëpin, S. Yu. Andreev, T. Gianik, T. S. Oretskaya, *Russ. Chem. Rev.*, 2003, **72**, 537].
  4. D. R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 5931.
  5. E. W. Neuse, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 2005, **15**, 3.
  6. Н.-В. Краатц, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 2005, **15**, 83.
  7. Л. В. Снегур, В. Н. Бабин, А. А. Сименел, Ю. С. Некрасов, Л. А. Островская, Н. С. Сергеева, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2010, 2113 [L. V. Snegur, V. N. Babin, A. A. Simenel, Yu. S. Nekrasov, L. A. Ostrovskaya, N. S. Sergeeva, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2010, **59**, 2167].
  8. Л. В. Снегур, А. А. Сименел, А. Н. Родионов, В. И. Боев, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2014, 26 [L. V. Snegur, A. A. Simenel, A. N. Rodionov, V. I. Bоеv, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2014, **63**, 26].
  9. Н. Мейслер-Нольте, *Конъюгаты пептидов и пептидных нуклеиновых кислот с металлоорганическими комплексами: синтез и применение*, в кн. *Биометаллоорганическая химия*, ред. Ж. Жауэн, БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва, 2010, 494 с. [*Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*, Ed. G. Jaouen, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, 444 pp.].
  10. А. Н. Несмеянов, Л. Г. Богомолова, И. Г. Андрианова, В. Д. Вильчевская, Н. С. Кочеткова, *Хим.-фарм. журн.*, 1972, **6**, № 4, 61 [A. N. Nesmeyanov, L. G. Bogomolova, I. G. Andrianova, V. D. Vil'chevskaya, N. S. Kochetkova, *Farm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, 1972, **6**, 269].
  11. D. Scutaru, I. Mazilu, L. Tataru, M. Vata, T. Lixandru, *J. Organomet. Chem.*, 1991, **406**, 183.
  12. D. Scutaru, L. Tataru, I. Mazilu, E. Diaconu, T. Lixandru, C. Simionescu, *J. Organomet. Chem.*, 1991, **401**, 81.
  13. G. M. Maguene, J. Jakhhal, M. Ladyman, A. Vallin, D. A. Ralambomanana, T. Bousquet, J. Maugein, J. Lebibi, L. Pélinski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 31.
  14. C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 3715.
  15. С. Omelas, *New J. Chem.*, 2011, **35**, 1973.
  16. G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 3.
  17. В. Н. Бабин, Ю. А. Белоусов, В. И. Борисов, В. В. Гуменюк, Ю. С. Некрасов, Л. А. Островская, И. К. Свиридова, Н. С. Сергеева, А. А. Сименел, Л. В. Снегур, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2014, 2405 [V. N. Babin, Yu. A. Belousov, V. I. Borisov, V. V. Gumenyuk, Yu. S. Nekrasov, L. A. Ostrovskaya, I. K. Sviridova, N. S. Sergeeva, A. A. Simenel, L. V. Snegur, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2014, **63**, 2405].
  18. G. Jaouen, A. Vessières. S Top, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 8802.
  19. Пат. СССР № 263807, 1966; *Бюл. изобрет.*, 1977, № 11.
  20. ВОЗ, *Европейское региональное бюро. Здоровье-2020 — основы европейской политики и стратегия для XXI века*, 2013; <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/health-2020.-a-european-policy-framework-and-strategy-for-the-21st-century-2013>.
  21. А. Н. Родионов, К. Я. Zhrebker, L. V. Snegur, A. A. Korlyukov, D. E. Arhipov, A. S. Peregudov, M. M. Ilyin, M. M. Ilyin, Jr., O. M. Nikitin, N. B. Morozova, A. A. Simenel, *J. Organomet. Chem.*, 2015, **783**, 83.
  22. Л. В. Снегур, С. И. Зыкова, А. А. Сименел, Ю. С. Некрасов, З. А. Старикова, С. М. Пeregудова, М. М. Ильин, В. В. Качала, И. К. Свиридова, Н. С. Сергеева, *Изв. АН. Сер. хим.* 2013, 2056 [L. V. Snegur, S. I. Zykova, A. A. Simenel, Yu. S. Nekrasov, Z. A. Starikova, S. M. Peregudova, M. M. Il'in, V. V. Kachala, I. K. Sviridova, N. S. Sergeeva, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2013, **62**, 2056].
  23. А. А. Сименел, G. A. Dokuchaeva, L. V. Snegur, A. N. Rodionov, M. M. Ilyin, S. I. Zykova, L. A. Ostrovskaya, N. V. Bluchterova, M. M. Fomina, V. A. Rikova, *Appl. Organomet. Chem.*, 2011, **25**, 70.
  24. А. А. Сименел, E. A. Morozova, L. V. Snegur, S. I. Zykova, V. V. Kachala, L. A. Ostrovskaya, N. V. Bluchterova, M. M. Fomina, *Appl. Organomet. Chem.*, 2009, **23**, 219.
  25. L. V. Snegur, Yu. S. Nekrasov, N. S. Sergeeva, Zh. V. Zhilina, V. V. Gumenyuk, Z. A. Starikova, A. A. Simenel, N. B. Morozova, I. K. Sviridova, V. N. Babin, *Appl. Organomet. Chem.*, 2008, **22**, 139.
  26. А. А. Сименел, S. V. Samarina, L. V. Snegur, Z. A. Starikova, L. A. Ostrovskaya, N. V. Bluchterova, M. M. Fomina, *Appl. Organomet. Chem.*, 2008, **22**, 276.
  27. L. V. Snegur, A. A. Simenel, Yu. S. Nekrasov, E. A. Morozova, Z. A. Starikova, S. M. Peregudova, Yu. V. Kuzmenko, V. N. Babin, L. A. Ostrovskaya, N. V. Bluchterova, M. M. Fomina, *J. Organomet. Chem.*, 2004, **689**, 2473.
  28. Пат. РФ № 2089507, 1996; *Бюл. изобрет.*, 1996.
  29. L. V. Popova (Snegur), V. N. Babin, Yu. A. Belousov, Yu. S. Nekrasov, A. E. Snegireva, N. P. Borodina, G. M. Shaposhnikova, O. B. Vychenko, P. M. Raevskii, N. M. Morozova, A. I. Ilyina, K. G. Shitkov, *Appl. Organomet. Chem.*, 1993, **7**, 85.
  30. J. Lykkesfeldt, E. Morgan, S. Christen, L. T. Skovgaard, T. Moos, *J. Biochem. Mol. Toxicology*, 2007, **21**, No. 3, 145.
  31. E. A. Malecki, E. E. Cable, H. C. Isom, *Biol. Trace Element Research*, 2002, **86**, No. 1, 73.
  32. F. F. Zhang, Q. Wan, X. L. Wang, *J. Electroanal. Chem.*, 2004, **571**, No. 2, 133–138.
  33. R. J. Ward, D. Dexter, A. Florence, *Biochem. Pharmacol.*, 1995, **49**, 1821.
  34. Е. Ю. Осипова, А. Н. Родионов, Д. Ю. Архипов, М. М. Ильин, А. А. Сименел, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2014, 2285 [E. Yu. Osipova, A. N. Rodionov, D. Yu. Arhipov, M. M. Il'in, A. A. Simenel, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2014, **63**, 2285].
  35. А. Н. Родионов, А. А. Сименел, Ю. С. Некрасов, В. В. Качала, Е. Ю. Осипова, К. Я. Жеребкер, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2010, 397 [A. N. Rodionov, A. A. Simenel, Yu. S. Nekrasov, V. V. Kachala, E. Yu. Osipova, K. Ya. Zhrebker, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2010, **59**, 405].
  36. XII Государственная фармакопея РФ, 2007 г.
  37. K. Schlögl, *Monatsh. Chem.*, 1957, **88**, 601.
  38. A. M. Osman, M. A. El-Magharaby, K. M. Hassan, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1975, **48**, 2226.
  39. A. Hess, J. Sehnert, Th. Weyhermuller, N. Metzler-Nolte, *Inorg. Chem.*, 2000, **39**, 5437.
  40. В. И. Боев, П. М. Бетанкоурт, Л. В. Попова (Снегур), В. Н. Бабин, *Журн. общ. химии*, 1991, **61**, 1651 [*Russ. J. Gen. Chem. (Engl. Transl.)*, 1991, **61**].
  41. M. Joksović, Z. Ratković, M. Vukićević, D. Vukićević, *Synlett.*, 2006, **16**, 2581.
  42. A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 3849.

43. E. Yu. Osipova, A. N. Rodionov, A. A. Simenel, Yu. A. Belousov, O. M. Nikitin, V. V. Kachala, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2012, **16**, 1225.
44. N. Mejri, N. Malek Said, S. Guizani, I. Essouissi, M. Saidi, *Nucl. Med. Biol.*, 2013, **40**, 561.
45. B. I. Milner, L. R. Squire, E. R. Kandel, *Neuron*, 1998, **20**, 445.
46. T. V. Bliss, G. L. Collingridge, *Nature*, 1993, **361**, 31.
47. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии*

*и научно-исследовательской лаборатории*, пер. с нем., Мир, Москва, 2004, с. 156 [L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen and Synthesen im organisch-chemischen. Praktikum und Forschungslaboratorium*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart—New York, 1991].

Поступила в редакцию 21 января 2016;  
после доработки — 31 мая 2016