

ISSN 1561-8323 (print)

УДК 547.788 + 547.853 + 547.1'13

Поступило в редакцию 22.03.2017

Received 22.03.2017

Член-корреспондент В. И. Поткин¹, А. В. Клецков¹, С. К. Петкевич¹, И. А. Колесник¹,
Ф. И. Зубков², Е. А. Квятковская², К. К. Борисова², А. В. Попов³, И. Б. Розенцвейг³

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
Иркутск, Россия

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА НА ОСНОВЕ (E)-3-(4,5-ДИХЛОРИЗОТИАЗОЛ-3-ИЛ)-1-ФЕРРОЦЕНИЛПРОП-2-ЕН-1-ОНА

Аннотация. Конденсацией ацетилферроцена с 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегидом синтезирован 3-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-1-ферроценилпроп-2-ен-1-он. Реакция полученного изоэтиазолилферроценилкетона с гуанидином приводила к аминозамещенному ферроценилизотиазолилпиримидину. Взаимодействие изоэтиазолилферроценилкетона с тиомочевинной протекало путем гетероциклизации с образованием ферроценилизотиазолил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тиона. Полученные гибридные азатетрациклические производные ферроцена представляют интерес для биотестирования в качестве противоопухолевых агентов.

Ключевые слова: ферроцен, изоэтиазол, пиримидин, кетоны, конденсация, гетероциклизация

Для цитирования: Синтез функционально замещенных производных пиримидина на основе (E)-3-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-1-ферроценилпроп-2-ен-1-она / В. И. Поткин [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2017. – Т. 61, № 4. – С. 77–82.

Corresponding Member Vladimir I. Potkin¹, Alexej V. Kletskov¹, Sergej K. Petkevich¹, Iryna A. Kolesnik¹,
Fedor I. Zubkov, Elizaveta A. Kvyatkovskaya², Kseniya K. Borisova², Alexandr V. Popov³, Igor B. Rozentsveig³

¹Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³A. E. Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia

SYNTHESIS OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED PYRIMIDINE DERIVATIVES BASED ON (E)-3-(4,5-DICHLOROISOTHIAZOL-3-YL)-1-FERROCENYLPROP-2-EN-1-ONE

Abstract. 3-(4,5-Dichloroisothiazol-3-yl)-1-ferrocenylprop-2-en-1-one was synthesized by condensation of acetyl ferrocene with 4,5-dichloroisothiazole-3-carbaldehyde. The reaction of isothiazolylferrocenyl ketone obtained with guanidine resulted in amino substituted ferrocenylisothiazolyl pyrimidine. The interaction of isothiazolylferrocenyl ketone with thiourea proceeded by heterocyclization, leading to the formation of ferrocenylisothiazolyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione. Hybrid derivatives of azaheterocycles and ferrocene are of interest for biotesting as antitumor agents.

Keywords: ferrocene, isothiazole, pyrimidine, ketones, condensation, heterocyclization

For citation: Potkin V. I., Kletskov A. V., Petkevich S. K., Kolesnik I. A., Zubkov F. I., Kvyatkovskaya E. A., Borisova K. K., Popov A. V., Rozentsveig I. B. Synthesis of functionally substituted pyrimidine derivatives based on the (E)-3-(4,5-dichloroisothiazol-3-yl)-1-ferrocenylprop-2-en-1-one. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2017, vol. 61, no. 4, pp. 77–82 (in Russian).

Пиримидиновый гетероцикл является структурным фрагментом большого числа биогенных молекул, играющих исключительно важную роль в функционировании живых систем и входящих в состав нуклеотидов, ДНК, РНК, витаминов группы В, коферментов и других природных субстанций. Исследования в области химии и биохимии пиримидинов интенсивно ведутся уже почти 150 лет, но интерес к этим соединениям не ослабевает. Достигнутые успехи охватывают как нетривиальные химические превращения (N–C, N–N рециклизации, перегруппировки и скелетные перестройки гетероцикла), так и создание различных биоактивных субстанций, включая высокоэффективные противоопухолевые средства фторурацил, фторафур, метотрексат, иматиниб (гливек) [1–3].

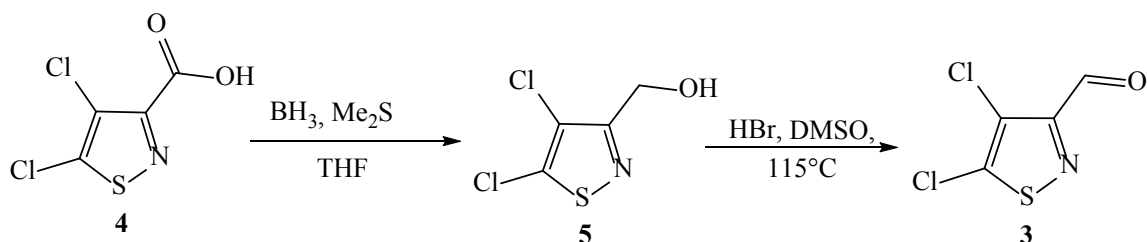
В последние 10–15 лет особо интенсивные исследования проводятся в направлении разработки ингибиторов киназ, регулирующих развитие опухолей, что позволяет исключительно адресно и с высокой эффективностью осуществлять химиотерапию [4]. Вместе с тем отмечаются случаи

снижения эффективности такого рода терапии, что объясняется возникающей резистентностью к этим препаратам в связи с мутацией целевых объектов, а также полиморфизмом живых организмов. Одним из решений проблемы является конструирование гибридных молекул, включающих ингибиторы разных типов, в частности, гетероциклических производных ферроцена.

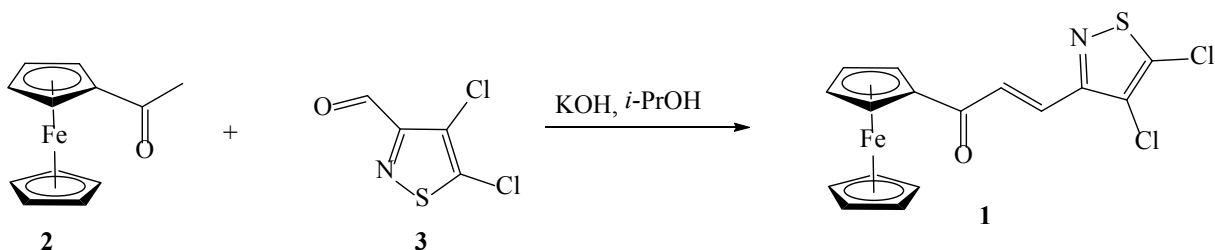
Известно, что производные ферроцена, содержащие азотистые гетероциклы в молекуле, например, ферроценилалкилазолы, обладают противоопухолевой активностью в сочетании с низкой токсичностью [5–7]. Недавно нами было показано, что некоторые функционально замещенные изотиазолы (представители 1,2-азолов) наряду с противоопухолевым действием способны проявлять синергический эффект в композициях с цитостатиками, что позволяет существенно снизить их дозу и токсическое действие на пациента [8–10].

Цель данной работы заключалась в получении производных ферроценового ряда, содержащих изотиазольный и пиримидиновый гетероцикл, что делает их перспективными объектами для биотестирования.

Удобными исходными соединениями для конструирования гетероциклических систем являются α,β -ненасыщенные кетоны [11; 12]. С учетом этого, нами вначале был получен 3-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-1-ферроценилпроп-2-ен-1-он **1** путем конденсации ацетилферроцена **2** с 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегидом **3**, метод синтеза которого на основе 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **4** нами недавно был оптимизирован и включает восстановление исходной кислоты **4** диметилсульфидным комплексом борана и окисление образующегося спирта **5** системой HBr/DMSO при 115 °C [13].



Реакцию конденсации ацетилферроцена **2** с карбальдегидом **3** проводили в атмосфере аргона в среде изопропилового спирта в присутствии KOH, использовали небольшой избыток альдегида и щелочи по отношению к ацетилферроцену **2**. При использовании изопропилового спирта, как было установлено в ходе экспериментов, удается избежать конкурирующих реакций по атому хлора в положении **5** гетероцикла, протекающих в щелочной среде в этаноле и метаноле. При комнатной температуре процесс заканчивался за 4 ч, выход кетона **1** составлял 53 %.



Состав и строение полученного дихлоризотиазолил-ферроценилпропенона **1** установлены с помощью данных элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров. В ИК спектре колебаниям C=O связи соответствует интенсивная полоса поглощения при 1658 cm^{-1} , колебания C=C связей характеризуют полосы в интервале 1492–1602 cm^{-1} . Наличие винильной группы подтверждают две пары дублетов в спектре ЯМР ^1H в области 7,60 и 7,76 м. д., вицинальные константы которых составляют 15,5 Гц, что свидетельствует о *E*-конфигурации винильного фрагмента молекулы **1**.

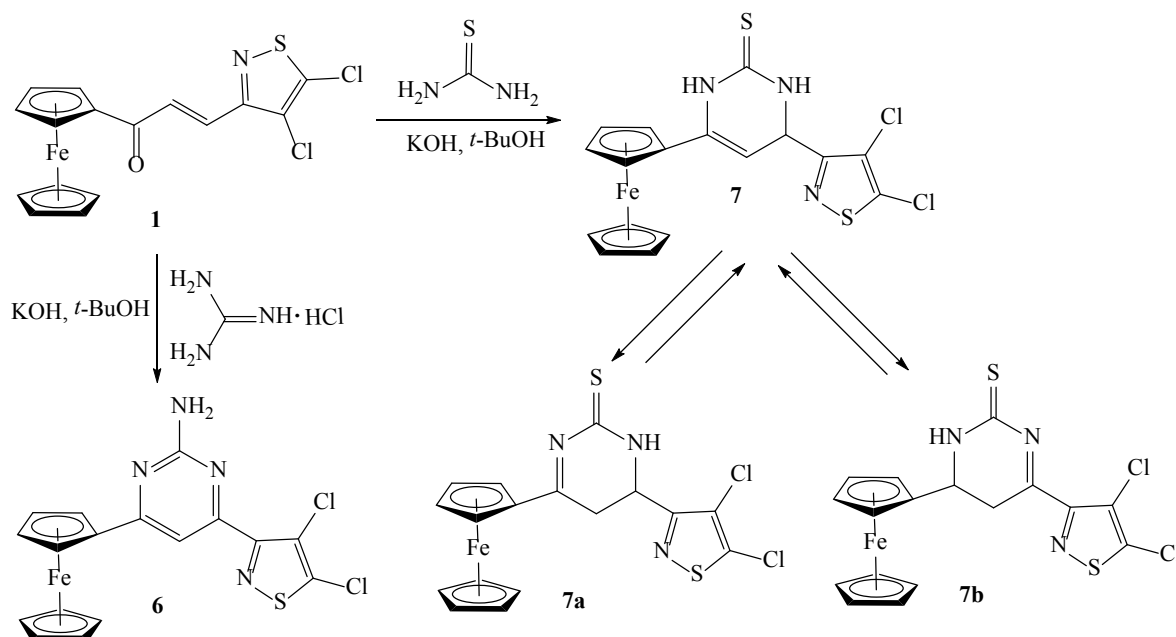
Полученный дихлоризотиазолилферроценилпропенон **1** является представителем α,β -ненасыщенных кетонов и использован нами для получения производных пиримидина. Известны подходы к синтезу пиримидинов путем реакций арил- и гетарилкетонс с гуанидином и тиомо-

чевиной [2; 14; 15]. Для α,β -ненасыщенных азолилферроценилкетонов эти превращения недавно нами были реализованы на примере изоксазолсодержащего гетероаналога кетона **1**, других сведений в литературе не имеется [16].

Для реакций (*E*)-3-(4,5-изотиазол-3-ил)-1-ферроценилпроп-2-ен-1-она **1** с гуанидином и тиомочевинной мы оптимизировали методики, разработанные применительно к изоксазолному аналогу [16], что вызвано возможностью протекания конкурирующих реакций нуклеофильного замещения атома хлора в положении **5** изотиазольного гетероцикла.

Так, в реакции с гуанидином применяли подход, основанный на использовании *tert*-бутилата калия, взятого в несколько меньшем избытке по сравнению с методикой для изоксазолилферроценилпропена. В результате был получен с выходом 56 % 6-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-4-ферроценилпиримидин-2-амин **6**. Следует отметить, что известны примеры конденсации кетонов в пиримидиновую систему по реакции с гуанидином как с использованием окислителя H_2O_2 , так и без него [2; 14; 17]. В нашем случае гетероциклизация протекала без добавления окислителя.

Реакцию дихлоризотиазолилферроценилкетона **1** с тиомочевинной проводили также в *tert*-бутаноле, а не в этаноле, как в случае изоксазолилферроценилкетона, и использовали KOH в мольном отношении 33 % от кетона и 10 % от тиомочевинной. В среде этанола процесс проходил неизбирательно с полным осмолением реакционной смеси. Установлено, что наряду с ожидаемым 4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-6-ферроценил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионом **7**, в ходе реакции образуются изомерные дигидропиримидинтионы **7a** и **7b**, что подтверждается присутствием в ЯМР спектрах продуктов сигналов CH_2 фрагментов с δ 3,17 и 3,28 м. д. для ЯМР 1H и 26,34 и 36,06 м. д. для ЯМР ^{13}C . По данным ЯМР спектров, соотношение продуктов **7** : **7a** : **7b** в реакционной смеси составляет ~ 2 : 1 : 1. Основной дигидропиримидинтион **7** был выделен и очищен хроматографированием на колонке с силикагелем, его выход составил 35 %.



Синтезированные соединения **6**, **7** были идентифицированы на основании данных ИК, ЯМР 1H спектров и элементного анализа. В связи с их крайне низкой растворимостью в органических растворителях записать спектр ЯМР ^{13}C для аминопиримидина **6** не удалось, а в спектре ЯМР ^{13}C дигидропиримидинтиона **7** идентифицированы только наиболее интенсивные сигналы, относящиеся к водородсодержащим группировкам. В ИК спектрах веществ **6**, **7** присутствуют полосы поглощения как свободных, так и связанных аминогрупп в области 3250–3457 cm^{-1} . Колебания $C=C$ и $C=N$ связей проявляются в виде группы полос в интервале 1490–1671 cm^{-1} . В спектрах ЯМР 1H веществ **6**, **7** циклопентадиенильные фрагменты характеризуют уширенные синглеты с δ 4,10 и 4,82 м. д., группы $=CH$ пиримидинового гетероцикла – сигналы при 7,18 м. д. для **6** и 5,03 м. д. для **7**. Экзоциклической группе NH_2 пиримидина **6** соответствует уширенный син-

глет с δ 6,73 м. д., группам NH гетероцикла пиримидинтиона 7 – два однопротонных уширенных синглета с δ 7,63 и 7,68 м. д.

Таким образом, нами получены гибридные труднодоступные азагетероциклические производные ферроцена, которые представляют интерес для биотестирования в качестве противоопухолевых агентов.

Экспериментальная часть. ИК спектры соединений записаны на ИК фурье-спектрофотометре Protégé-460 в KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в CDCl_3 (соединение 1) и $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (вещества 6, 7). Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов дейтерированных растворителей [CDCl_3 , δ_{H} 7,26, δ_{C} 77,2 м. д.; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ_{H} 2,50 м. д.].

Синтез (E)-3-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-1-ферроценилпроп-2-ен-1-она 1. В 20 мл изопропилового спирта растворяли 0,20 г (0,88 ммоль) ацетилферроцена 2, 0,19 г (1,05 ммоль) дихлоризотиазолил-3-карбальдегида 3, 0,10 г (0,26 ммоль) KOH и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона до исчезновения ацетилферроцена 2 и альдегида 3 (контроль ТСХ, петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1). По окончании реакции в реакционную смесь добавляли несколько капель ледяной уксусной кислоты и выливали в воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили над хлоридом кальция и перекристаллизовывали из гексана. Выход 53 %, т. пл. 181–182 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3103, 2923, 2853, 1658, 1602, 1492, 1455, 1406, 1455, 1406, 1389, 1372, 1357, 1273, 1105, 1071, 1025, 996, 969, 851, 818, 616, 501, 486. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4,22 с (5H_{Cp}), 4,64 с (2H_{Cp}), 4,92 с (2H_{Cp}), 7,60 д (1H, =CH, J 15,5 Гц), 7,76 д (1H, =CH, J 15,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , м. д.: 70,09 (2CH_{Cp}), 70,44 (5CH_{Cp}), 73,56 (2CH_{Cp}), 128,72 (=CH), 129,34 (=CH), 80,44, 124,90, 148,77, 160,41 ($4\text{C}_{\text{четв}}$), 192,34 (C=O). Найдено, %: C 49,25; H 3,09; Cl 17,87; Fe 14,45; N 3,62; S 8,05. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FeNOS}$. Вычислено, %: C 49,02; H 2,83; Cl 18,08; Fe 14,24; N 3,57; S 8,18. M 392,08.

6-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-4-ферроценилпиримидин-2-амин 6. К смеси 0,15 г (0,38 ммоль) ферроценилизотиазолилкетона 1 и 0,16 г (1,68 ммоль) гидрохлорида гуанидина в *трет*-бутаноле добавляли 0,135 г (1,41 ммоль) *трет*-бутилата калия и кипятили с обратным холодильником 4 ч. Далее реакционную смесь выливали в холодную воду и перемешивали 10 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, хлористым метиленом и сушили в вакууме над P_2O_5 . Получали 0,11 г аминопиримидина 6. Выход 56 %, т. пл. 222–224 °С (с разл.). ИК спектр, cm^{-1} : 3457, 3303, 3250, 3093, 2921, 2856, 1671, 1655, 1599, 1568, 1498, 1455, 1406, 1396, 1374, 1314, 1294, 1277, 1255, 1244, 1107, 1091, 1028, 999, 991, 872, 823, 488, 483, 460. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4,10 с (5CH_{Cp}), 4,16 уш. с (4CH_{Cp}), 6,73 уш. с (2H, NH_2), 7,18 с (1H, =CH). Найдено, %: C 47,62; H 3,11; Cl 16,68; Fe 13,22; N 13,09; S 7,61. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FeN}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 47,36; H 2,81; Cl 16,45; Fe 12,95; N 13,00; S 7,44. M 431,12.

4-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-6-ферроценил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тион 7. К смеси 1,0 г (2,55 ммоль) ферроценилизотиазолилкетона 1 и 0,65 г (8,55 ммоль) тиомочевины в 50 мл *трет*-бутанола добавляли 0,05 г (0,85 ммоль) гидроксида калия, после чего кипятили с обратным холодильником 12 ч, выливали в холодную воду, обрабатывали 0,1 н HCl до pH 7. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе, после чего растворяли в хлористом метиле, очищали флеш-хроматографией и хроматографировали на колонке с силикагелем (100/160 μ), элюент петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1. Получали 0,4 г 4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-6-ферроценил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тиона 7. Выход 35 %, т. пл. 60–61 °С. ИК спектр, cm^{-1} : 3440, 3270, 3086, 2954, 2922, 2853, 1660, 1607, 1567, 1539, 1567, 1539, 1519, 1490, 1481, 1453, 1410, 1386, 1376, 1355, 1344, 1293, 1259, 1186, 1106, 1073, 1026, 1000, 966, 820, 495, 482. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4,18 м (1H, CH), 4,21 с (5CH_{Cp}), 4,51 с (2CH_{Cp}), 4,82 с (2CH_{Cp}), 5,03 м (1H, =CH), 7,63 уш. с (1H, NH), 7,68 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , м. д.: 69,44 (CH), 70,15 (5CH_{Cp}), 70,38 (2CH_{Cp}), 72,44 (2CH_{Cp}), 111,37 (=CH). Найдено, %: C 45,71; H 3,15; Cl 15,63; Fe 12,62; N 9,38; S 14,45. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FeN}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 45,36; H 2,91; Cl 15,75; Fe 12,41; N 9,33; S 14,24. M 450,18.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X15CO-006) и Сибирского отделения Российской академии наук (грант № 4).

Acknowledgements. The present work has been financially supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (Grant X15CO-006) and the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Grant no. 4).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Синтез и применение производных 2-аминопиримидина в качестве ключевых интермедиатов химического синтеза биомолекул / Е. В. Королева [и др.] // Успехи химии. – 2010. – Т. 79. – С. 720–747.
2. Gouhar, R. S. Novel Series of Substituted Heterocycles derived from α,β -Unsaturated Ketones for Anticancer Evaluation / R. S. Gouhar, M. Youns // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. – 2014. – Vol. 5, N 2. – P. 680–692.
3. Al-Issa, S. A. Synthesis and anticancer activity of some fused pyrimidines and related heterocycles / S. A. Al-Issa // Saudi Pharm. J. – 2013. – Vol. 21, N 3. – P. 305–316. doi.org/10.1016/j.jsps.2012.09.002
4. Huggins, D. J. Rational Approaches to Improving Selectivity in Drug Design / D. J. Huggins, W. Sherman, B. Tidor // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55, N 4. – P. 1424–1444. doi.org/10.1021/jm2010332
5. Synthesis, structure and redox potentials of biologically active ferrocenylalkyl azoles / L. V. Snegur [et al.] // J. Organomet. Chem. – 2004. – Vol. 689, N 15. – P. 2473–2479. doi.org/10.1016/j.jorganchem.2004.05.001
6. Antitumor effects of binuclear ferrocene derivatives / L. V. Popova [et al.] // Appl. Organomet. Chem. – 1993. – Vol. 7, N 2. – P. 85–94. doi.org/10.1002/aoc.590070203
7. Van Staveren, D. R. Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene / D. R. Van Staveren, R. Metzler-Nolte // Chem. Rev. – 2004. – Vol. 104, N 12. – P. 5931–5986. doi.org/10.1021/cr0101510
8. Cytotoxic Effects of Chemotherapeutic Drugs and Heterocyclic Compounds at Application on the Cells of Primary Culture of Neuroepithelium Tumors / V. A. Kulchitsky [et al.] // Med. Chem. – 2012. – Vol. 8, N 1. – P. 22–32. doi.org/10.2174/157340612799278298
9. Синтез изоксазол- и изотиазолкарбамидов, проявляющих противоопухолевую активность / В. И. Поткин [и др.] // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50, вып. 11. – С. 1680–1688.
10. Synthesis of water soluble isoxazol-3-yl(isothiazol-3-yl) carboxamides and ureas containing amino acid residues – potential anticancer agents / V. I. Potkin [et al.] // Heterocyclic Letters. – 2015. – Vol. 1, N 1. – P. 11–19.
11. Chebanov, V. A. Dihydroazines based on α,β -unsaturated ketones reactions / V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Curr. Org. Chem. – 2006. – Vol. 10, N 3 – P. 297–317. doi.org/10.2174/138527206775473904
12. Кабердин, Р. В. Синтез и свойства хлорвинилкетонеров / Р. В. Кабердин, В. И. Поткин, С. К. Петкевич // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2006. – № 2. – С. 100–120.
13. Синтез функционально замещенных гидроксипроизводных изоксазолов и изотиазолов / В. И. Поткин [и др.] // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49, вып. 10. – С. 1543–1553.
14. Solution-phase parallel synthesis of 4,6-diaryl-pyrimidine-2-ylamines and 2-amino-5,5-disubstituted-3,5-dihydroimidazol-4-ones via a rearrangement / L. Varga [et al.] // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59, N 5. – P. 655–662. doi.org/10.1016/s0040-4020(02)01560-0
15. Взаимодействие полифторхалконов с гуанидином / Е. А. Бородина [и др.] // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51, вып. 12. – С. 1778–1785.
16. Новые производные 4,5-дигидро-1Н-пиразола, 4,5-дигидроизоксазола и пиримидина на основе (Е)-3-[5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил]-1-ферроценилпроп-2-ен-1-она / В. И. Поткин [и др.] // ЖОрХ. – 2017. – Т. 53, вып. 2. – С. 246–250.
17. Synthesis, crystal structures, electrochemistry and nonlinear optical properties of a novel (D–A–D) biferrocenyl derivative: 2-Amino-4,6-diferrocenylpyrimidine / Zou Yan [et al.] // J. Organomet. Chem. – 2012. – Vol. 720. – P. 66–72. doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.08.036

References

1. Koroleva E. V., Gusak K. N., Ignatovich Zh. V. Synthesis and applications of 2-aminopyrimidine derivatives as key intermediates in chemical synthesis of biomolecules. *Russian Chemical Reviews*, 2010, vol. 79, no. 8, pp. 655–681. doi.org/10.1070/rc2010v079n08abeh004116
2. Gouhar R. S., Youns M. Novel Series of Substituted Heterocycles derived from α,β -Unsaturated Ketones for Anticancer Evaluation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2014, vol. 5, no. 2, pp. 680–692.
3. Al-Issa S. A. Synthesis and anticancer activity of some fused pyrimidines and related heterocycles. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013, vol. 21, no. 3, pp. 305–316. doi.org/10.1016/j.jsps.2012.09.002
4. Huggins D. J., Sherman W., Tidor B. Rational Approaches to Improving Selectivity in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 55, no. 4, pp. 1424–1444. doi.org/10.1021/jm2010332
5. Snegur L. V., Simenel A. A., Nekrasov Yu. S., Morozova E. A., Starikova Z. A., Peregodova S. M., Kuzmenko Yu. V., Babin V. N., Ostrovskaya L. A., Bluchterova N. V., Fomina M. M. Synthesis, structure and redox potentials of biologically active ferrocenylalkyl azoles. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2004, vol. 689, no. 15, pp. 2473–2479. doi.org/10.1016/j.jorganchem.2004.05.001
6. Popova L. V., Babin V. N., Belousov Yu. A., Nekrasov Yu. S., Snegireva A. E., Borodina N. P., Shaposhnikova G. M., Bychenko O. B., Raevskii P. M., Morozova N. M., Ilyina A. I., Shitkov K. G. Antitumor effects of binuclear ferrocene derivatives. *Applied Organometallic Chemistry*, 1993, vol. 7, no. 2, pp. 85–94. doi.org/10.1002/aoc.590070203
7. Van Staveren D. R., Metzler-Nolte N. Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene. *Chemical Reviews*, 2004, vol. 104, no. 12, pp. 5931–5986. doi.org/10.1021/cr0101510
8. Kulchitsky V. A., Potkin V. I., Zubenko Yu. S., Chernov A. N., Talabaev M. V., Demidchik Yu. E., Petkevich S. K., Kazbanov V. V., Gurinovich T. A., Roeva M. O., Grigoriev D. G., Kletskov A. V., Kalunov V. N. Cytotoxic Effects of Chemotherapeutic Drugs and Heterocyclic Compounds at Application on the Cells of Primary Culture of Neuroepithelium Tumors. *Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 8, no. 1, pp. 22–32. doi.org/10.2174/157340612799278298

9. Potkin V. I., Petkevich S. K., Kletskov A. V., Zubenko Yu. S., Kurman P. V., Pashkevich S. G., Gurinovich T. A., Kulchitsky V. A. The synthesis of isoxazolyl- and isothiazolylcarbamides. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, vol. 50, no. 11, pp. 1667–1676. doi.org/10.1134/s1070428014110219
10. Potkin V. I., Kletskov A. V., Petkevich S. K., Pashkevich S. G., Kazbanov V. V., Denisov A. A., Kulchitsky V. A. Synthesis of water soluble isoxazol-3-yl(isothiazol-3-yl) carboxamides and ureas containing amino acid residues – potential anticancer agents. *Heterocyclic Letters*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 11–19.
11. Chebanov V. A., Desenko S. M. Dihydroazines based on α,β -unsaturated ketones reactions. *Current Organic Chemistry*, 2006, vol. 10, no. 3, pp. 297–317. doi.org/10.2174/138527206775473904
12. Kabardin R. V., Potkin V. I., Petkevich S. K. Synthesis and properties of chlorovinyl ketones. *Vestsi Natsyonal'nei akademii navuk Belarusi. Seriya khimicheskikh nauk = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus, chemical series*, 2006, no. 2, pp. 100–120 (in Russian).
13. Potkin V. I., Petkevich S. K., Kletskov A. V., Dikusar E. A., Zubenko Yu. S., Zhukovskaya N. A., Kazbanov V. V., Pashkevich S. G. Synthesis of functionally substituted isoxazole and isothiazole derivatives. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2013, vol. 49, no. 10, pp. 1523–1533. doi.org/10.1134/s1070428013100205
14. Varga L., Nagy T., Kovessi I., Benet-Buchholz J., Dorman G., Urge L., Darvas F. Solution-phase parallel synthesis of 4,6-diaryl-pyrimidine-2-ylamines and 2-amino-5,5-disubstituted-3,5-dihydro-imidazol-4-ones via a rearrangement. *Tetrahedron*, 2003, vol. 59, no. 5, pp. 655–662. doi.org/10.1016/s0040-4020(02)01560-0
15. Borodina E. A., Orlova N. A., Gatilov Yu. V., Sal'nikova O. I. Reaction of polyfluorinated chalcones with guanidine. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, vol. 51, no. 12, pp. 1745–1752. doi.org/10.1134/s1070428015120143
16. Potkin V. I., Petkevich S. K., Kletskov A. V., Kolesnik I. A., Zvereva T. D., Zhukovskaya N. A., Levkovskaya G. G., Rozentsveig I. B. New derivatives of 4,5-dihydro-1H-pyrazole, 4,5-dihydro-1,2-oxazole, and pyrimidine prepared proceeding from (E)-3-[5-(4-methylphenyl)-1,2-oxazol-3-yl]-1-ferrocenylprop-2-en-1-one. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol. 53, no. 2, pp. 240–245. doi.org/10.1134/s1070428017020178
17. Yan Zou, Qiong Zhang, A.M. Showkot Hossain, Sheng-Li Li, Jie-Ying Wu, Wei-Zai Ke, Bao-Kang Jin, Jia-Xiang Yang, Sheng-Yi Zhang, Yu-Peng Tian. Synthesis, crystal structures, electrochemistry and nonlinear optical properties of a novel (D–A–D) biferrocenyl derivative: 2-Amino-4,6-diferrocenylpyrimidine. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2012, vol. 720, pp. 66–72. doi.org/10.1016/j.jorgchem.2012.08.036

Информация об авторах

Поткин Владимир Иванович – член-корреспондент, д-р хим. наук, профессор, заведующий отделом. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by.

Клецков Алексей Викторович – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: avkletskov@gmail.com.

Петкевич Сергей Константинович – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: petkevich@ifoch.bas-net.by.

Колесник Ирина Андреевна – мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: irynakolesnik93@gmail.com.

Зубков Федор Иванович – канд. хим. наук, доцент. Российский университет дружбы народов (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Россия). E-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru.

Квятковская Елизавета Александровна – Российский университет дружбы народов (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Россия). E-mail: liza_kv3094@mail.ru.

Борисова Ксения Константиновна – лаборант. Российский университет дружбы народов (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Россия). E-mail: borisova_ks67@mail.ru.

Попов Александр Витальевич – канд. хим. наук, науч. сотрудник. Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ул. Фаворского, 1, 664033, Иркутск, Россия). E-mail: popov@iriioch.irk.ru.

Розенцвейг Игорь Борисович – д-р хим. наук, доцент, заместитель директора. Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ул. Фаворского, 1, 664033, Иркутск, Россия). E-mail: i_roz@iriioch.irk.ru.

Information about the authors

Potkin Vladimir Ivanovich – Corresponding Member, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by.

Kletskov Alexej Viktorovich – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: avkletskov@gmail.com.

Petkevich Sergej Konstantinovich – Ph. D. (Chemistry), Senior researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: petkevich@ifoch.bas-net.by.

Kolesnik Iryna Andreevna – Junior researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irynakolesnik93@gmail.com.

Zubkov Fedor Ivanovich – Ph. D. (Chemistry), Assistant Professor. Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho Maclay Str., 117198, Moscow, Russia). E-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru.

Kvyatkovskaya Elizaveta Alexandrovna – Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho Maclay Str., 117198, Moscow, Russia). E-mail: liza_kv3094@mail.ru.

Borisova Kseniya Konstantinovna – Assistant. Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho Maclay Str., 117198, Moscow, Russia). E-mail: borisova_ks67@mail.ru.

Popov Alexandr Vitalevich – Ph. D. (Chemistry), Researcher. A. E. Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (1, Favorski Str., 664033, Irkutsk, Russia). E-mail: popov@iriioch.irk.ru.

Rozentsveig Igor Borisovich – D. Sc. (Chemistry), Assistant Professor, Deputy Director. A. E. Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (1, Favorski Str., 664033, Irkutsk, Russia). E-mail: i_roz@iriioch.irk.ru.