

## ПОЛУЧЕНИЕ 1-( $\beta$ -НАФТИЛ)-3-ФЕРРОЦЕНИЛПИРАЗОЛ-4-КАРБАЛЬДЕГИДА И СИНТЕЗЫ НА ЕГО ОСНОВЕ

\*Е.Ю. Осипова, студент, \*\*А.А. Сименел, научный сотрудник,

\*\*А.Н. Родионов, аспирант, \*\*\*В.В. Качала, научный сотрудник,

\*К.Я. Жеребкер, старший лаборант

\*кафедра Химии и технологии биологически активных соединений

им. Н.А. Преображенского МИТХТ им. М.В. Ломоносова

\*\*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

\*\*\*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

e-mail: alexsim@ineos.ac.ru

Синтезирован 1- $\beta$ -нафтил-3-ферроценил-4-формилпиразол из гидразона ацетилферроцена и  $\beta$ -нафтилгидразина, взаимодействием с комплексом Вильсмейера. Изучена реакция прямого восстановительного аминирования альдегида с первичными и вторичными алифатическими аминами и метиловыми эфирами аминокислот.

**Ключевые слова:** ацетилферроцен, реагент Вильсмейера, пиразолы, восстановительное аминирование, триацетоксиборгидрид.

### ВВЕДЕНИЕ

Производные пиразола проявляют широкий спектр фармакологической активности [1]. Замещение ароматического заместителя на ферроценовый фрагмент часто приводит к появлению или изменению биологической активности по сравнению с исходной молекулой. Так, ферроценосодержащие пиразолы проявляют антибактериальную [2], противоопухолевую активность [3] в сочетании с низкой токсичностью, являются регуляторами роста растений. Кроме того, оптически активные производные ферроценпиразолов интересны как лиганды в асимметрическом

катализе. Они эффективно катализируют реакции гидрирования, силилирования и цианирования карбонильных соединений [4].

### 1-( $\beta$ -Нафтил)-3-ферроценил-4-формилпиразол

Метиларилкетоны – одни из наиболее доступных реагентов для получения пиразолальдегидов. Метод синтеза последних основан на конденсации кетонов с арилгидразинами и последующей внутримолекулярной циклизации полученных гидразинов в условиях реакции формилирования Вильсмейера-Хаака (Схема 1).

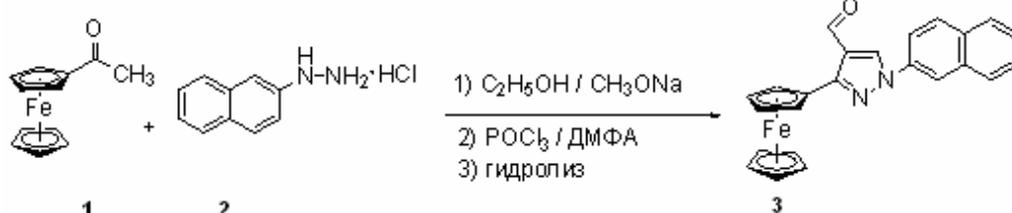


Схема 1. Схема синтеза 1-( $\beta$ -нафтил)-3-ферроценил-4-формилпиразола.

При реакции ацетилферроцена (1) с  $\beta$ -нафтилгидразином (2) был получен соответствующий гидразон, который был введен в реакцию с тремя эквивалентами комплекса Вильсмейера-Хаака (ДМФА/ $\text{POCl}_3$ ) в диметилформамиде при комнатной температуре. Гидролизом водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  был получен 1-( $\beta$ -нафтил)-3-ферроценил-4-формилпиразол (3) с выходом 65%.

### Синтез производных 1-( $\beta$ -нафтил)-3-ферроценил-4-формилпиразола

1-( $\beta$ -Нафтил)-3-ферроценил-4-гидрокси-метилпиразол (4) был получен восстановлением альдегида 3 алюмогидридом лития в

диэтиловом эфире по стандартной методике с выходом 92%. Оксим 1-( $\beta$ -нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида (5) получали взаимодействием альдегида 3 с гидрохлоридом гидроксилamina в смеси этанола и хлороформа (Схема 2).

### Восстановительное аминирование 1-( $\beta$ -нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида

Реакция альдегидов и кетонов с аммиаком, первичными и вторичными аминами в присутствии восстановителей, приводящая к образованию, соответственно, первичных, вторичных и третичных аминов, известна как

реакция восстановительного аминирования карбонильных соединений или восстановительного алкилирования аминов. Она может осуществляться в двух вариантах – прямом и поэтапном. В первом случае карбонильное соединение и амин смешивают с подходящим восстановителем без выделения промежуточного имина или иминиевой соли; во втором –

реакция включает стадию образования промежуточного имина и его последующее восстановление. Причём вторичные амины из пиразолальдегидов получали по второму варианту с использованием борогидрида натрия в качестве восстановителя [5], тогда как реакция прямого восстановительного аминирования диарилформилпиразолов ранее не проводилась.

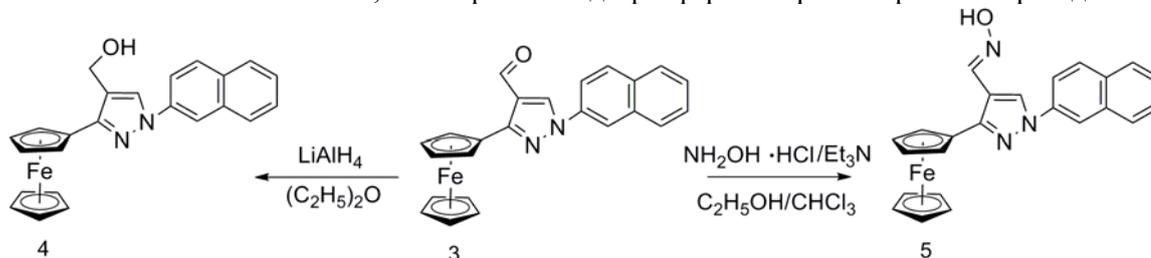


Схема 2. Получение производных 1-(β-нафтил)-3-ферроценалпиразол-4-карбальдегида.

При использовании борогидрида натрия в качестве восстановителя в реакции прямого восстановительного аминирования 1-β-нафтил-3-ферроценил-4-формилпиразола, проведенной при разных температурах и в различных растворителях, нами был выделен только соответствующий спирт. Введение в структуру борогидрида электроноакцепторных циано- или ацетоксигрупп позволяют увеличить селективность восстанавливающего реагента. Так, из литературы известно, что триацетоксиборогидрид натрия эффективно используется при восстановлении карбонильных соединений в присутствии С-С кратных связей, циано- и нитрогрупп, ацеталей и кеталей. Более того, этот реагент селективно восстанавливает альдегиды в присутствии кетонов. Селективность реакции обусловлена стерическими и электроноакцепторными свойствами трех ацетоксигрупп, которые стабилизируют борогидридную связь [6]. Поэтому в реакции восстановительного

аминирования 1-арил-3-ферроценил-4-формилпиразолов в качестве восстановителя мы использовали триацетоксиборогидрид натрия.

Таблица 1. Синтез аминотетильных производных 1-β-нафтил-3-ферроценилпиразола

Амин	№	Продукты	
		Выход, %	Т.пл., °С
<i>n</i> -Бутиламин	<b>6a</b>	60	55-57
<i>tert</i> -Бутиламин	<b>6b</b>	55	171-173
Бензиламин	<b>6c</b>	58 <sup>a</sup>	131-133 <sup>b</sup>
Дипропиламин	<b>6d</b>	65	масло
Морфолин	<b>6e</b>	67	144-146
Пиперидин	<b>6f</b>	33 <sup>a</sup>	120 <sup>b</sup>
4-Метилпиперидин	<b>6g</b>	73	182-184 <sup>b</sup>
4-Вос-аминопиперидин	<b>6h</b>	30 <sup>a</sup>	104-105 <sup>b</sup>
1-Метилпиперазин	<b>6i</b>	50	146-148 <sup>b</sup>
Пирролидин	<b>6j</b>	64	91-92
Метилловый эфир глицина	<b>6k</b>	36 <sup>a</sup>	133-134 <sup>b</sup>
Метилловый эфир пролина	<b>6l</b>	38	122-123

<sup>a</sup> гидроклорид; <sup>b</sup> плавится с разложением

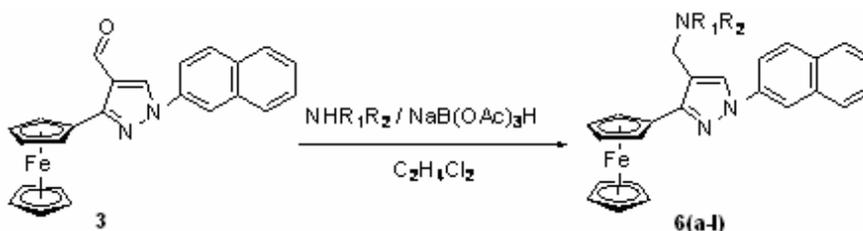


Схема 3. Восстановительное аминирование 1-(β-нафтил)-3-ферроценил-4-формилпиразола.

Полученные результаты, представленные в табл. 1, показывают, что реакция с различными первичными и вторичными (циклическими и ациклическими) пространственно незатрудненными аминами приводит к образованию целевых продуктов с выходами 30-73% (Схема 3).

Иногда в качестве побочного продукта

образовывался спирт, который отделяли с помощью колоночной хроматографии. При использовании стерически затруднённого диизопропиламина основным продуктом являлся соответствующий спирт.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «Bruker DRX-500» с рабочими

частотами 500.13 и 125.76 МГц для протонов и ядер  $^{13}\text{C}$  соответственно для растворов веществ в  $\text{CDCl}_3$  при 30 °С. Для калибровки были взяты сигналы  $^{13}\text{C}$  и остаточных протонов хлороформа. Масс-спектры электронного удара получены на спектрометре «FINNIGAN POLARIS Q» при 70 эВ. Ацетилферроцен,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  и амины (Acros Organics) использовались без дополнительной очистки. Гидрохлориды метиловых эфиров аминокислот были получены взаимодействием аминокислот и  $\text{SOCl}_2$  в метаноле [7]. Гидрохлорид  $\beta$ -нафтилгидразина синтезирован диазотированием  $\beta$ -нафтиламина  $\text{NaNO}_2$  в  $\text{HCl}$  с последующим восстановлением  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в  $\text{HCl}$  [8].

#### Синтез исходных соединений

##### 1-( $\beta$ -Нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегид (3)

К раствору ацетилферроцена (1) (2.28 г, 10.00 ммоль) и гидрохлорида  $\beta$ -нафтилгидразина (2) (1.95 г, 10.65 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли метилат натрия (0.57 г, 10.6 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1.5 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (5 мл), сушили в течение часа в вакуумном эксикаторе над  $\text{CaCl}_2$ . Получившийся осадок растворяли в ДМФА (15 мл), через раствор барботировали аргон в течение 20 мин и охлаждали на ледяной бане. К смеси добавляли  $\text{POCl}_3$  (2.25 мл, 27.22 ммоль). Реакционную массу нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь выливали в стакан со льдом (30 г) и  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл), полученный раствор медленно гидролизывали раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (40 г в 100 мл воды). Осадок отфильтровывали, промывали водой. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , элюент бензол). Выход: 2.63 г (65% в расчете на исходный ацетилферроцен), темно-оранжевые кристаллы.  $R_f$  0.28 (бензол). Т.пл. 190–192 °С. Найдено, %: С 70.69, Н 4.44, Fe 13.50.  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{FeN}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 70.90, Н 4.43, Fe 13.79. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 406 (100%)  $[\text{M}]^+$ , 341.2 (75)  $[\text{M} - \text{Cp}]^+$ , 285.1 (5)  $[\text{M} - \text{CpFc}]^+$ , 127.1 (5)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 55.9 (2)  $[\text{Fe}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 4.23 (с, 5H, Fc), 4.50 (с, 2H, Fc), 5.04 (с, 2H, Fc), 7.62 (м, 2H, Nf), 7.95 (м, 4H, Nf), 8.28 (с, 1H, Nf), 8.65 (с, 1H,

Pz), 10.41 (с, 1H, CHO).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 69.14, 69.41, 69.99, 76.17, 117.69, 118.56, 123.23, 126.95, 127.74, 128.31, 130.23, 132.06, 132.80, 133.84, 136.80, 142.42, 185.00.

##### 1-( $\beta$ -Нафтил)-3-ферроценил-4-гидроксиметилпиразол (4)

К раствору 1-( $\beta$ -нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида (3) (0.1 г, 0.25 ммоль) в абс. диэтиловом эфире добавляли 0.01 г (0.25 ммоль) литийалюмогидрида, нагревали до температуры кипения растворителя при перемешивании. После охлаждения в реакционную массу добавляли 5 мл этилацетата, промывали водой, насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , органический слой сушили безводным  $\text{MgSO}_4$ . Растворители удаляли в вакууме водоструйного насоса. Получили кристаллы желтого цвета. Выход: 0.09 г (92%).  $R_f$  0.77 (бензол). Т.пл. 135–137 °С. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 408 (100)  $[\text{M}]^+$ , 341.1(35)  $[\text{M} - \text{Cp}]^+$ , 225 (12)  $[\text{M} - \text{Fc}]^+$ , 127.3 (8)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 56 (16)  $[\text{Fe}]^+$ ,  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FeN}_2\text{O}$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 2.33 (с, 1H, OH), 4.18 (с, 5H, Cp), 4.38 (с, 2H, Fc), 4.89 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.93 (с, 2H, Fc), 7.50 (т, 1H, Nf), 7.55 (т, 1H, Nf), 7.87–7.97 (м, 4H, Nf), 8.05 (с, 1H, Nf), 8.12 (с, 1H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 56.20, 67.39, 68.88, 69.38, 77.65, 115.61, 118.21, 121.20, 125.66, 126.92, 127.27, 129.79, 127.88, 129.43, 131.67, 133.67, 137.39, 150.56.

##### Оксим 1-( $\beta$ -нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида (5)

К раствору 0.017 г (0.025 ммоль) гидроксиламина гидрохлорида в минимальном количестве этанола добавили 0.035 мл (0.25 ммоль) триэтиламина и 0.1 г (0.25 ммоль) 1-( $\beta$ -нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида (3), растворенного в минимальном количестве этанола и хлороформа, перемешивали при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Образовавшееся масло суспендировали в диэтиловом эфире. Получили кристаллы желтого цвета. Выход 0.073 г (73%).  $R_f$  0.43 ( $\text{CHCl}_3$ – $\text{MeOH}$ , 50 : 1). Т.пл. 151–153 °С. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 421 (32)  $[\text{M}]^+$ , 403.2 (100)  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ , 340.2 (17)  $[\text{M} - \text{Cp}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 127.7 (5)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 56 (15)  $[\text{Fe}]^+$ ,  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FeN}_3\text{O}$ . ИК-спектр (табл. KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3250–3450 (O–H), 1631 (C=N).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 2.24 (с, 1H, OH) 4.21(с, 5H, Cp), 4.44 (с, 2H, 2CH), 4.98 (с, 2H, 2CH), 6.80 (с, 1H, CH), 7.59 (м, 2H, 2CH), 7.98 (м, 4H, 4CH), 8.19 (с, 1H, CH (Nf)); 8.40 (с, 1H, CH (Pz)).

\* Здесь и далее использованы сокращения: Cp – цикlopentadiенид анион ( $\text{C}_5\text{H}_5^-$ ); Fc – ферроценил; Nf – нафтил; Pz – пиразолил.

**Общая методика восстановительного аминирования ферроценилпиразол-карбальдегидов**

Раствор альдегида **3** (0.5 ммоль, 0.203 г) и соответствующего амина (0.75 ммоль) перемешивали в 1,2-дихлорэтано (35 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0.16 г, 0.75 ммоль). Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Смесь нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , продукт экстрагировали 2x30 мл дихлорэтано. Органические слои объединяли и промывали небольшим количеством рассола. После высушивания  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  растворитель удаляли. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент  $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 9 : 1).

**1-(Нафтилин-2-ил)-3-ферроценил-4-(н-бутиламинометил)пиразол (6a).** Жёлтый порошок. Выход: 0.12 г (60%).  $R_f$  0.14 ( $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 50 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 463 (100)  $[M]^+$ , 406.2 (50)  $[M - n\text{Bu}]^+$ , 396 (35)  $[M - \text{NH}n\text{Bu}]^+$ , 377 (25)  $[M - \text{CH}_2\text{NH}n\text{Bu}]^+$ , 208 (50)  $[M - \text{Nf-NH}n\text{Bu}]^+$ , 127.1 (15)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 127 (15)  $[\text{Nf}]^+$ , 56 (15)  $[\text{Fe}]^+$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FeN}_3$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 0.86 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.63 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.89 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.48 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.24 (с, 5H, Cp), 4.42 (с, 2H, Fc), 4.83 (с, 2H, Fc), 7.50-7.59 (м, 2H, Nf), 7.87-7.99 (м, 5H, Nf), 8.15 (с, 1H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 13.89, 20.61, 32.12, 44.12, 49.53, 67.34, 68.52, 69.25, 78.31, 96.40, 117.92, 118.35, 120.02, 125.73, 126.57, 127.21, 127.60, 128.11, 131.43, 133.78, 139.29, 149.20.

**1-(Нафтилин-2-ил)-3-ферроценил-4-(трет-бутиламинометил)пиразол (6b).** Жёлтый порошок. Выход: 0.11 г (55%).  $R_f$  0.22 ( $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 50 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 463 (100)  $[M]^+$ , 406.2 (48)  $[M - t\text{Bu}]^+$ , 396.2 (30)  $[M - \text{NH}t\text{Bu}]^+$ , 378.3 (25)  $[M - \text{CH}_2\text{NH}t\text{Bu}]^+$ , 208.4 (48)  $[M - \text{Nf-NH}t\text{Bu}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 127 (15)  $[\text{Nf}]^+$ , 56 (15)  $[\text{Fe}]^+$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FeN}_3$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 1.36 (с, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 4.09 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.22 (с, 5H, Cp), 4.39 (с, 2H, Fc), 4.87 (с, 2H, Fc), 7.49-7.60 (м, 2H, Nf), 7.89-7.97 (м, 4H, Nf), 8.17 (с, 1H, Nf), 8.39 (с, 1H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 26.58, 35.86, 39.54, 67.30, 68.11, 68.60, 77.52, 95.50, 117.62, 118.23, 120.65, 125.53, 126.52, 127.31, 127.80, 128.06, 131.38, 133.74, 139.34, 149.16.

**1-(Нафтилин-2-ил)-3-ферроценил-4-(бензиламинометил)пиразол (HCl) (6c).** Тёмно-жёлтый порошок. Выход: 0.12 г (58%).

$R_f$  0.10 ( $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 100 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 497 (100)  $[M]^+$ , 432 (80)  $[M - \text{Cp}]^+$ , 391 (40)  $[M - \text{NHC}_6\text{H}_5]^+$ , 326 (45)  $[M - \text{NHC}_6\text{H}_5\text{Cp}]^+$ , 143 (20)  $[\text{CpPzCH}_2]^+$ , 127 (8)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 127 (28)  $[\text{Nf}]^+$ , 57.1 (52)  $[\text{Fe}]^+$ ,  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FeN}_3$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 4.01 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.03 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.10 (с, 5H, Cp), 4.35 (с, 2H, Fc), 4.86 (с, 2H, Fc), 7.27-7.56 (м, 7H), 7.87-7.95 (м, 4H), 8.05 (с, 1H, CH, Nf), 8.15 (с, 1H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 43.62, 53.90, 67.34, 68.73, 69.36, 78.13, 115.31, 118.21, 119.89, 125.54, 126.89, 126.98, 127.22, 127.81, 128.19, 128.42, 128.59, 129.41, 131.53, 133.72, 137.54, 140.21, 150.09.

**1-(Нафтилин-2-ил)-3-ферроценил-4-(дипропиламинометил)пиразол (6d).** Тёмное масло. Выход: 0.13 г (65%).  $R_f$  0.49 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 491 (84)  $[M]^+$ , 391.1 (100)  $[M - \text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)]^+$ , 313.1 (15)  $[M - \text{CpN}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2]^+$ , 243.1 (40)  $[M - \text{FeCpNf}]^+$ , 129.1 (35)  $[\text{CpPz}]^+$ , 127.1 (5)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 56.1 (5)  $[\text{Fe}]^+$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FeN}_3$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 0.95 (м, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 1.16 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2.57 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.77 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.17 (с, 5H, Cp), 4.35 (с, 2H, Fc), 4.92 (с, 2H, Fc), 7.48-7.53 (м, 2H, Nf), 7.87-8.08 (м, 5H, Nf), 8.14 (с, 1H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 12.06, 20.01, 49.59, 56.10, 67.38, 68.57, 68.89, 77.55, 115.20, 115.53, 118.19, 120.78, 125.47, 126.85, 127.29, 127.78, 128.36, 131.48, 133.64, 137.32, 150.56.

**1-(Нафтилин-2-ил)-3-ферроценил-4-(морфолинометил)пиразол (6e).** Жёлтый порошок. Выход: 0.15 г (67%).  $R_f$  0.38 ( $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 100 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 477 (100)  $[M]^+$ , 412 (8)  $[M - \text{Cp}]^+$ , 392.1 (30)  $[M - \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}]^+$ , 313.2 (10)  $[\text{CpFeNfPz}]^+$ , 127.2 (10)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 57 (5)  $[\text{Fe}]^+$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FeN}_3\text{O}$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 2.66 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.83 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.18 (с, 5H, Cp), 4.38 (с, 2H, Fc), 5.05 (с, 2H, Fc), 7.48-7.59 (м, 2H, Nf), 7.89-8.01 (м, 5H, Nf), 8.16 (с, 1H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 52.89, 53.40, 66.80, 67.74, 68.53, 69.20, 78.11, 115.30, 118.22, 125.54, 126.87, 127.80, 127.81, 128.05, 129.31, 129.49, 131.55, 133.74, 137.32, 150.12.

**1-(Нафтилин-2-ил)-3-ферроценил-4-(пиперидинометил)пиразол (HCl) (6f).** Жёлтый порошок. Выход: 0.07 г (33%).  $R_f$  0.08 ( $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 50 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 475 (100)  $[M]^+$ , 392.2 (70)  $[M - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]^+$ , 313.2 (10)  $[\text{CpFeNfPz}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 127 (15)  $[\text{Nf}]^+$ , 84.1 (8)  $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]^+$ , 57.1 (5)  $[\text{Fe}]^+$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FeN}_4$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 1.53 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.71 (м, 4H, 4CH), 2.61 (м, 4H, 4CH), 3.68 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.16 (с, 5H, Cp), 4.34 (с, 2H, Fc), 4.95 (с, 2H, Fc), 7.47 (т, 1H, Nf), 7.55 (т,

1H, Nf), 7.86 (д, 1H, Nf,  $J = 8$  Гц), 7.90 (д, 1H, Nf,  $J = 8$  Гц), 7.92-7.97 (м, 2H, Nf), 8.08 (с, 1H, Nf), 8.14 (с, 1H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 22.69, 24.30, 29.36, 53.31, 54.51, 67.86, 68.96, 69.40, 78.31, 115.28, 118.20, 125.50, 126.83, 127.78, 127.86, 128.17, 129.36, 129.96, 131.51, 133.69, 137.49, 150.98.

**1-(Нафтилин-2-ил)-3-ферроцинил-4-(4-метилпиперидинометил)пиразол (6g).** Жёлтый порошок. Выход: 0.15 г (73%).  $R_f$  0.12 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 100 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 489 (100)  $[M]^+$ , 424.2 (70)  $[M - \text{Cp}]^+$ , 326 (55)  $[M - \text{Cp} - \text{C}_4\text{H}_8\text{CH}_3\text{N}]^+$ , 313.2 (10)  $[\text{CpFeNfPz}]^+$ , 126.9 (10)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 98 (10)  $[\text{C}_4\text{H}_8\text{CH}_3\text{N}]^+$ , 56 (5)  $[\text{Fe}]^+$ , C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>FeN<sub>4</sub>.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 0.99 (д, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 6.5$  Гц), 1.38 (м, 2H, CH<sub>2</sub>(a)), 1.47 (м, 1H, CH), 1.70 (д, 1H, CH<sub>2</sub>(e),  $J = 12.5$  Гц), 2.09 (т, H, CH<sub>2</sub>(a),  $J = 11$  Гц), 3.10 (д, 2H, CH<sub>2</sub>(e),  $J = 11$  Гц), 3.66 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.17 (с, 5H, Cp), 4.35 (с, 2H, Fc), 4.99 (с, 2H, Fc), 7.47-7.57 (м, 2H, Nf), 7.87-7.99 (м, 4H, Nf), 8.00 (с, 1H, Nf), 8.14 (с, 1H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 21.87, 30.98, 34.47, 53.21, 54.15, 67.87, 68.60, 69.33, 78.49, 115.24, 118.25, 125.47, 126.84, 127.27, 127.80, 127.87, 129.34, 129.46, 131.55, 133.78, 137.66, 150.96.

**1-(Нафтилин-2-ил)-3-ферроцинил-4-(4-Вос-аминопиперидинометил)пиразол (HCl) (6h).** Жёлтый порошок. Выход: 0.07 г (30%).  $R_f$  0.05 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 100 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 590 (35)  $[M]^+$ , 516.3 (60)  $[M - \text{OtBu}]^+$ , 490.2 (65)  $[M - \text{COOtBu}]^+$ , 425.3 (100)  $[M - \text{COOtBu} - \text{Cp}]^+$ , 313.2 (10)  $[\text{CpFeNfPz}]^+$ , 199.4 (8)  $[\text{Вос} - \text{C}_5\text{H}_9]^+$ , 127 (10)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 56 (5)  $[\text{Fe}]^+$ , C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>FeN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 1.46 (с, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 1.53 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.99 (д, H, CH<sub>2</sub>,  $J = 11.5$  Гц), 2.23 (м, H, CH<sub>2</sub>), 3.04-3.05 (м, H, CH<sub>2</sub>), 3.56-3.58 (м, 1H, CH), 3.66 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.14 (с, 5H, Cp), 4.34 (с, 2H, Fc), 4.95 (с, 2H, Fc), 7.47 (т, 1H, Nf), 7.53 (т, 1H, Nf), 7.85 (д, 1H, Nf,  $J = 8$  Гц), 7.89 (д, 1H, Nf,  $J = 8$  Гц), 7.91-7.96 (м, 2H, Nf), 8.00 (с, 1H, Nf), 8.12 (с, 1H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 28.45, 29.70, 32.54, 47.81, 52.37, 52.64, 67.82, 68.68, 69.32, 78.20, 115.29, 118.17, 125.54, 126.88, 127.78, 127.85, 128.10, 129.39, 129.48, 131.54, 133.68, 137.44, 151.04, 155.21.

**1-(Нафтилин-2-ил)-3-ферроцинил-4-(4-метилпиперазинометил)пиразол (6i).** Жёлтый порошок. Выход: 0.10 г (50%).  $R_f$  0.12 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 100 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 490 (100)  $[M]^+$ , 392.1 (25)  $[M - \text{C}_4\text{H}_8\text{CH}_3\text{N}_2]^+$ , 313.2 (10)  $[\text{CpFeNfPz}]^+$ , 127 (15)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 99.1 (8)  $[\text{C}_4\text{H}_8\text{CH}_3\text{N}_2]^+$ , 56.2 (5)  $[\text{Fe}]^+$ , C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>FeN<sub>4</sub>.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ ,

м.д.): 2.40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64-2.72 (м, 8H), 3.70 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.14 (с, 5H, Cp), 4.34 (с, 2H, Fc), 4.98 (с, 2H, Fc), 7.47-7.55 (м, 2H, Nf), 7.85-7.98 (м, 5H, Nf), 8.12 (с, 1H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 45.67, 52.58, 52.64, 55.02, 67.76, 68.61, 69.25, 78.18, 115.26, 117.49, 118.15, 125.51, 126.85, 127.77, 127.82, 128.01, 129.36, 131.54, 133.69, 137.46, 151.05.

**1-(Нафтилин-2-ил)-3-ферроцинил-4-(пирролидинометил)пиразол (6j).** Жёлтый порошок. Выход: 0.12 г (64%).  $R_f$  0.14 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 100 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 461 (100)  $[M]^+$ , 392.4 (75)  $[M - \text{C}_4\text{H}_8\text{N}]^+$ , 313.2 (10)  $[\text{CpFeNfPz}]^+$ , 127.1 (10)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 70 (15)  $[\text{C}_4\text{H}_8\text{N}]^+$ , 56 (15)  $[\text{Fe}]^+$ , C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>FeN<sub>3</sub>.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 1.97 (м, 4H), 2.98 (м, 4H), 3.88 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.09 (с, 5H, Cp), 4.36 (с, 2H, Fc), 4.77 (с, 2H, Fc), 7.46-7.56 (м, 2H, Nf), 7.86-8.00 (м, 5H, Nf), 8.17 (с, 1H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 23.42, 49.13, 53.18, 68.01, 68.74, 69.51, 115.73, 118.23, 125.70, 126.89, 127.78, 127.88, 127.98, 129.44, 131.76, 133.65, 149.83.

**Метил 2-((1-(нафтилин-2-ил)-3-ферроцинил-пиразол-4-ил)метиламино)ацетат (HCl) (6k).** Жёлтый порошок. Выход: 0.07 г (36%).  $R_f$  0.09 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 100 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 479 (100%)  $[M]^+$ , 414.2 (75)  $[M - \text{Cp}]^+$ , 391 (45)  $[M - \text{NHCH}_2\text{COO} - \text{CH}_3]^+$ , 313.2 (10)  $[\text{CpFeNfPz}]^+$ , 127.3 (10)  $[\text{Nf}]^+$ , 121.2 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 55.9 (15)  $[\text{Fe}]^+$ , C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>FeN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 3.63 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.06 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (с, 5H, Cp), 4.36 (с, 2H, Fc), 4.87 (с, 2H, Fc), 7.47 (т, 1H, Nf), 7.53 (т, 2H, Nf), 7.85-7.93 (м, 4H, Nf), 8.11 (с, 1H, Nf), 8.13 (с, H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 43.45, 49.77, 52.00, 67.42, 68.77, 69.38, 77.92, 115.41, 118.17, 118.58, 125.58, 126.88, 127.33, 127.78, 127.89, 129.41, 131.57, 133.67, 137.44, 150.21, 172.46.

**Метил 1-((1-(нафтилин-2-ил)-3-ферроцинил-пиразол-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксилат (6l).** Жёлтый порошок. Выход: 0.08 г (38%).  $R_f$  0.21 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 100 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 519 (92%)  $[M]^+$ , 454.1 (90)  $[M - \text{Cp}]^+$ , 392.2 (80)  $[M - \text{Nf}]^+$ , 313.1 (15)  $[\text{CpNfPz}]^+$ , 327.5 (30)  $[M - \text{Cp} - \text{Nf}]^+$ , 127.3 (10)  $[\text{Nf}]^+$ , 121 (15)  $[\text{CpFe}]^+$ , 55.8 (5)  $[\text{Fe}]^+$ , C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>FeN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 1.88-2.17 (м, 3H), 2.54-2.62 (м, 1H), 3.16-3.27 (м, 1H), 3.38-3.42 (м, 1H), 3.71 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (д, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 13.5$  Гц), 4.08 (д, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 13.5$  Гц), 4.14 (с, 5H, Cp), 4.34 (с, 2H, Fc), 4.94 (д, 2H, 2CH,  $J = 9.7$  Гц), 7.45-7.55 (м, 2H, Nf), 7.85-7.94 (м, 4H, Nf), 8.02 (с, 1H, Nf), 8.13 (с, H, Pz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 29.35,

43.45, 49.77, 52.00, 67.26, 67.41, 67.61, 68.76, 126.87, 127.31, 127.77, 127.88, 129.40, 131.56, 68.87, 115.39, 118.16, 118.57, 125.56, 125.63, 133.66, 137.42, 150.20, 172.45.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Katritzky, A. R. *Comprehensive heterocyclic chemistry* / A. R. Katritzky. – Pergamon Press Ltd, 1984. – Vol. 5, part 4A. – 994 p.
2. Synthesis, structure characterization and preliminary biological evaluation of novel 5-alkyl-2-ferrocenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-one derivatives / Y. S. Xie [et al.] // *J. Organomet. Chem.* – 2008. – Vol. 693. – P. 1367–1374.
3. Ferrocenylalkyl azoles: bioactivity, synthesis, structure / 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. – Vol. 22. – P. 139–147.
4. Some new aspects of asymmetric catalysis with chiral ferrocenyl ligands / A. Togni, R. Dorta, C. Kollner, G. Pioda // *Pure and Appl. Chem.* – 1998. – Vol. 70, № 8. – P. 1477–1485.
5. 4-Functionally substituted 3-heterylpyrazoles: XVIII. Intramolecular cyclization of *N*-[3-(2-chlorophenyl)-4-pyrazolyl]methylamine and its *N*-alkyl derivatives into 4,5-dihydro-2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]quinolines / M. K. Bratenko, O. I. Panimarchuk, V. A. Chornous, M. V. Vovk // *Russ. J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 43, № 48. – P. 1209–1213.
6. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures / A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61. – P. 3849–3862.
7. Felleher, F. Spirobicyclic diamines. Part 3: Synthesis and metal complexation of proline-derived [4.4]-spirodiamines / F. Felleher, S. Kelly, V. McKee // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63. – P. 9235–9242.
8. Portoghese, P. S. Design of peptidomimetic and opioid receptor antagonists using the message-address concept / P. S. Portoghese, M. Sultana, A.E. Takemori // *J. Med. Chem.* – 1990. – Vol. 33, № 6. – P. 1714–1720.