

УДК 546.726 + 547.576

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-429-457

**М.С. Денисов, Л.В. Павлоградская, В.А. Глушков**

Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия

**СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ФЕРРОЦЕНОВЫМ  
И ВАНИЛИНОВЫМ ФРАГМЕНТАМИ  
(Обзор литературы)**

*В обзоре рассмотрены биологически активные вещества с ферроценовым и ванилиновым фрагментом одновременно. Указаны методы их получения и биологическая активность. Даны рекомендации для проектирования новых биологически активных веществ с ферроценовым и ванилиновым фрагментами.*

**Ключевые слова:** ферроцен; ванилин; фармация; синтез

**M.S. Denisov, L.V. Pavlogradskaya, V.A. Glushkov**

Institute of Technical Chemistry, Perm, Russia

**SYNTHESIS AND EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES  
OF FERROCENE-MODIFIED VANILLINS  
(Review)**

*The review deals with biologically active substances with ferrocene and vanillic fragments in combination. Specified methods for their preparation and biological activity are discussed. Recommendations for design of new biologically active substances with ferrocenyl and vanillic fragment are given.*

**Keywords:** ferrocene; vanillin; pharmacy; synthesis

---

© Денисов М.С., Павлоградская Л.В., Глушков В.А., 2017

## Введение

Ферроцен – липофильный ксенобиотик, ванилин – полярное биогенное вещество. Тем не менее, у них немало общего. Ферроцен способен к высокообратимому одноэлектронному окислению при низких значениях потенциала, ванилин тоже весьма склонен к окислению электрофилами. Ванилин хорошо поглощает в ближней УФ области (полосы  $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 205(5,0), 231(5,0), 280(4,8), 310(4,8)$  нм). Ферроцен тоже хорошо поглощает ближний ультрафиолет и синюю часть спектра видимого излучения (полосы  $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 225(3,7), 326(1,7), 440(2,0)$  нм). Ферроцен способен гасить флуоресценцию. Введение остатка ферроцена в молекулы органических соединений неоднозначно влияет на цитотоксическую активность: может как увеличивать, так и уменьшать ее в зависимости от окружения, и ванилин может быть таким окружением.

Ферроцен и ванилин являются хорошими фармакофорными фрагментами, чему посвящены две обзорные работы [1, 2]. Известен ряд биосенсоров на основе аддуктов ферроцена с нуклеиновыми кислотами [3] и нуклеиновыми основаниями [1], а также ряд противоопухолевых препаратов [4–10] и ферроцензамещенных соединений с иной биологической активностью [11, 12]. Во многом столь пристальному вниманию ферроцен обязан своему оптическому и электрохимическому поведению [13–16]. В работах [17, 18] придавлен синтез испытаниями на цитотоксическую активность ферроцензамещенных гетероциклических соединения ряда лупана. В отечественных

журналах имеется множество работ по ванилину и его производным, например [19–30]. Особо стоит отметить диссертационную работу, посвященную соединению ферроцена и ванилина [31]. Несмотря на большой вклад ученых союзного государства, биологически активные соединения ферроцена и ванилина описаны, за исключением пары работ, в основном иностранными авторами. Цель настоящей работы – дать рекомендации отечественным ученым для эффективной разработки биологически активных соединений ферроцена и ванилина.

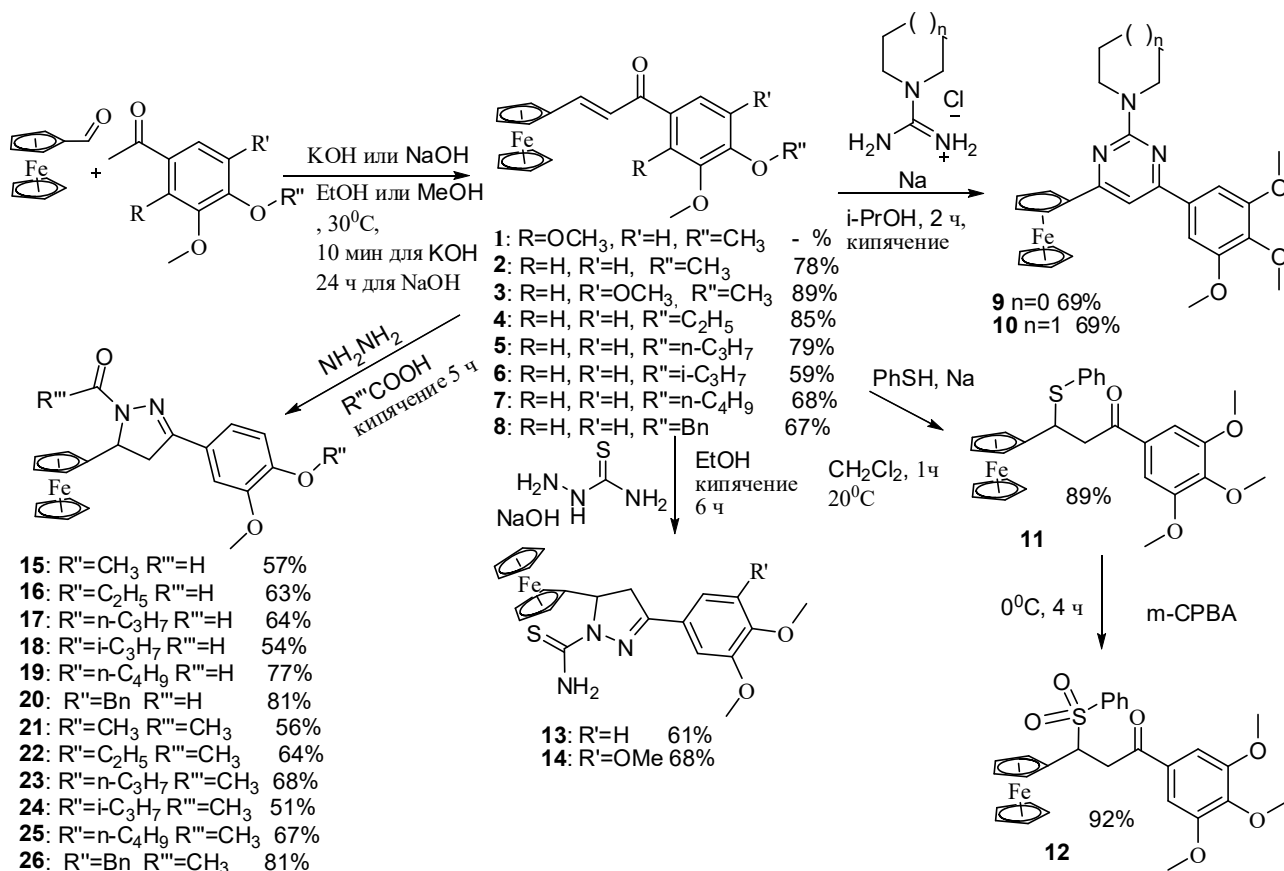
## 1. Халконы

Наиболее востребованным методом получения биологически активных соединений с ферроценовым и ванилиновыми фрагментами является синтез халконов. Примером такого превращения является кротоновая конденсация ферроценкарбальдегида с ацилированными алкилокси-замещенными бензолами (схема 1). Так получены: соединение **1** (активен против малярии [32]) и **2** и **3** (активны против нематод [33] и амёб [34]). Соединение **3** и продукты его циклизации солями гуанидиния **9** и **10** проявляют активность против дизентерии [35]. Авторы [36] связывают физиологическую активность ферроценилхалконов с возможностью их взаимодействия с аминокислотами и пептидами, содержащими группы SH (цистеин, гомоцистеин, глутатион) по типу реакции Михаэля. Действительно, тиоэфир **11** и сульфон **12** являются антибиотиками [37]. Циклизация халконов тиосемикарбазидом дает пиразолы **13** и **14**,

активные против амёбной дизентерии [38, 39]. Халконы **2**, **4–8** уже демонстрируют антибактериальную и противогрибковую

активность [40, 41]; она сохраняется и увеличивается при переходе к пиразолам **15–26** [41, 42].

Схема 1



Халкон **27** активен против рака груди, матки, прямой кишки и печени [43] (схема 2), соединения **28–30** препятствуют окислению ДНК [44] (схемы 3–5). Причем **30** получен непосредственным взаимодействием ферроценкарбальдегида и куркумина. В работах [43, 44] отмечено, что

антиоксидантные свойства веществам придает как ферроценовый, так и ванилиновый фрагмент, однако в недавней работе [45] показано, что к окислительно-восстановительным превращениям способен и сам халконовый фрагмент.

Схема 2

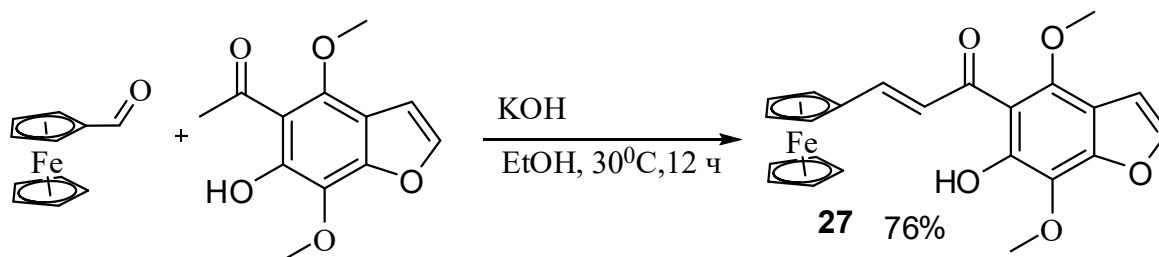


Схема 3

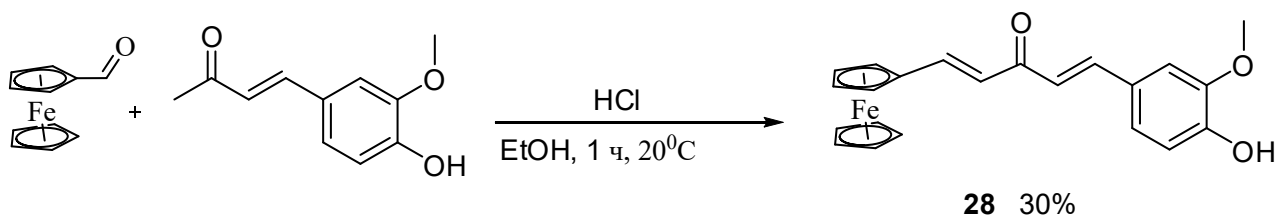


Схема 4

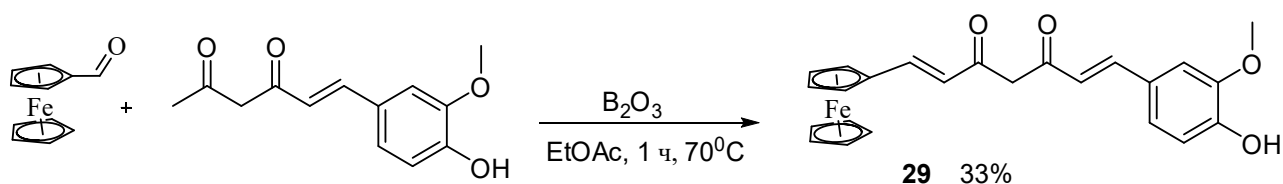
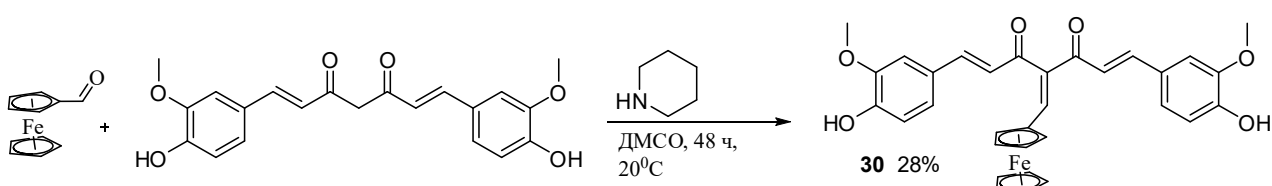


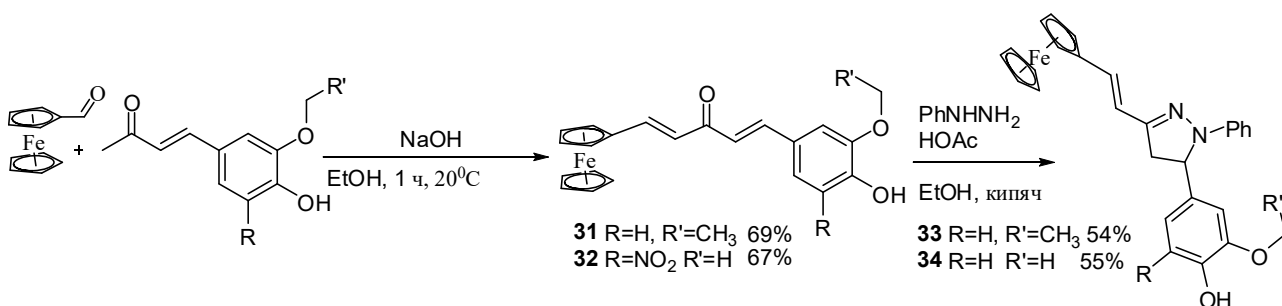
Схема 5



Куркумоподобные халконы **31** и **32** и пиразолы **33** и **34**, полученные из них действием фенилгидразина, защищают ДНК от радикалов

[46] (схема 6). Наличие нитрогруппы не полезно.

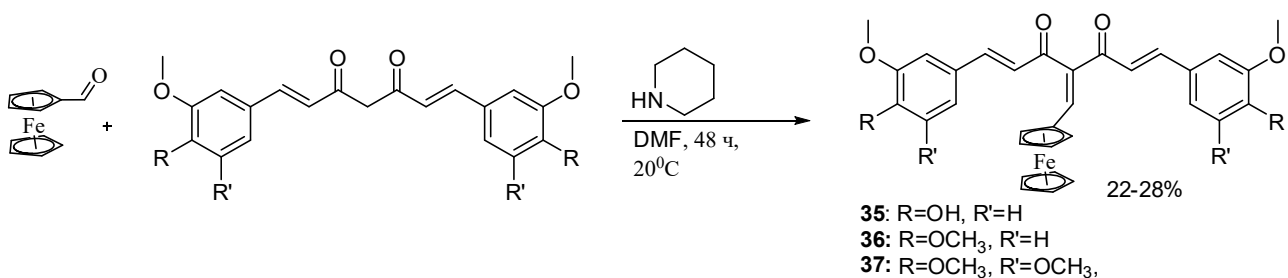
Схема 6



Получено трио халконов из куркумина **35** и замещенных куркуминов **36** и **37** с двумя

ванилиновыми фрагментами каждый, активные против меланомы [47] (схема 7).

Схема 7



Противоположный подход к синтезу халконов представлен на схемах 8 и 9. Тут уже ферроцен ацилирован, а ванилиновый

фрагмент вводится через альдегид. Халкон **38** активен против малярийного плазмодия [48], а **39** – против амёб [34].

Схема 8

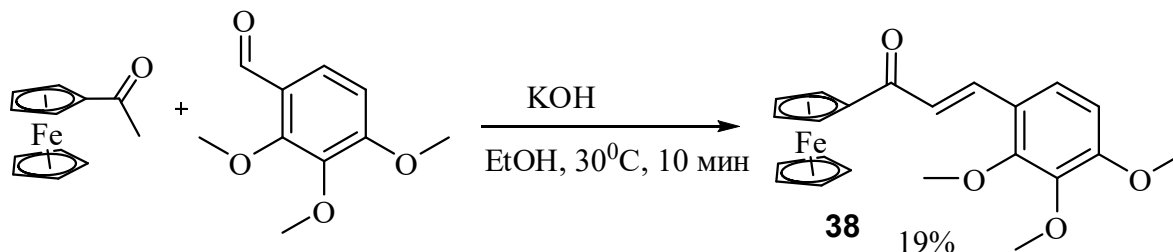
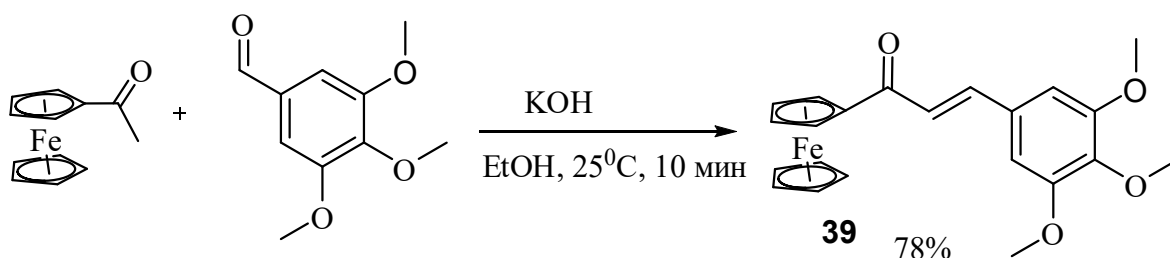


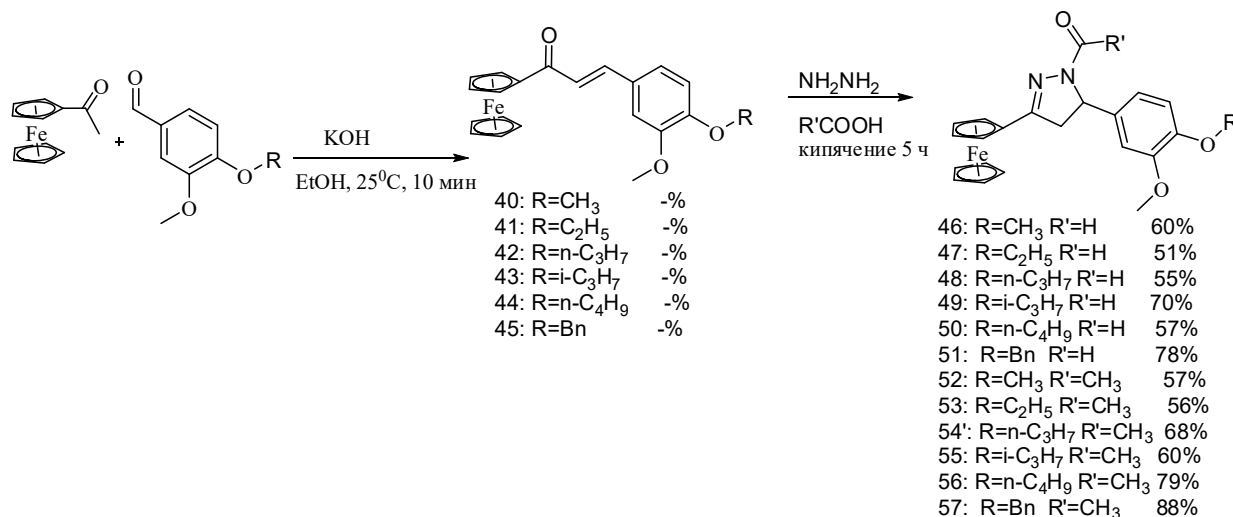
Схема 9



Пиразолы **46–56**, полученные через халконы **40–45**, проявляют антибактериальную и противогрибковую активность [41] (схема 10). Стоит упомянуть, что пиразолы – хорошая

фармакофорная группа, поэтому синтез их из ферроценовых халконов изучен достаточно подробно [49–51].

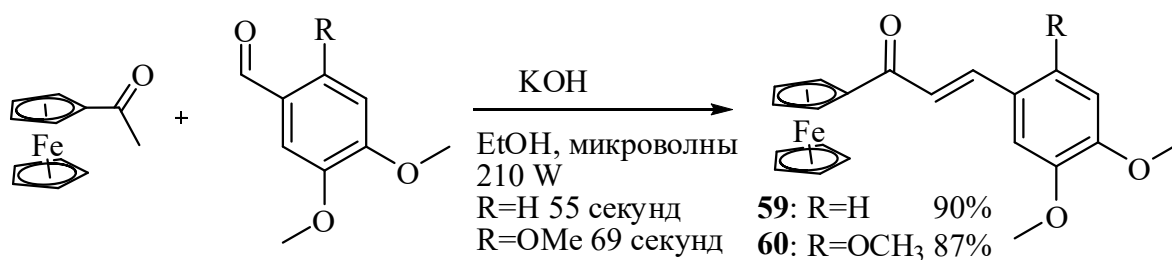
Схема 10



Отметим, что выше представленные методы получения халконов требовали кислотного или основного катализа, что типично для кротоновой конденсации. В работе [52] предложен метод микроволнового синтеза

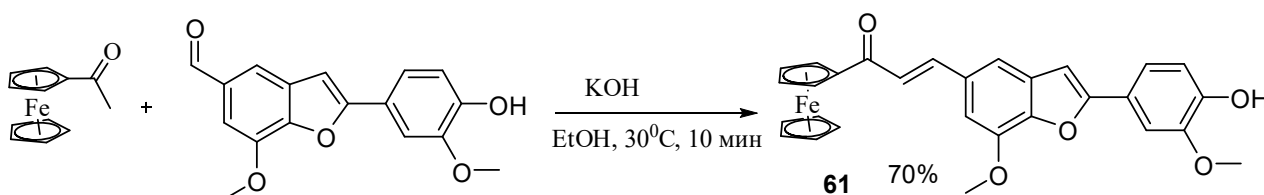
(схема 11). Таким образом, полученные халконы **58** и **59** активны против грамположительных и против грамотрицательных бактерий.

Схема 11



Получен халкон **61** с двумя ванилиновыми фрагментами (схема 12). Он последовательно соединенными предотвращает окисление ДНК [53].

Схема 12



Усовершенствованием халконового синтеза является введение дополнительной функциональной группы у ферроценового фрагмента, например, 1,2,4-триазола (схемы

13–15). Халконы **62** и **63** [54] и **64–67** [55] применены против грибковых болезней растений.

Схема 13

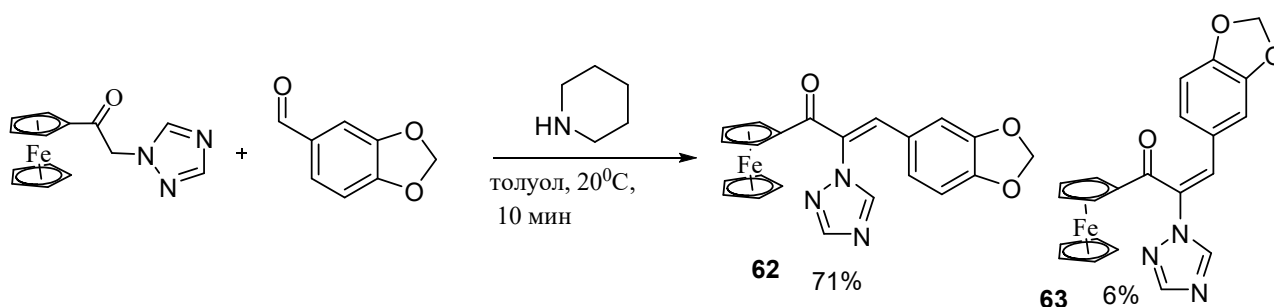
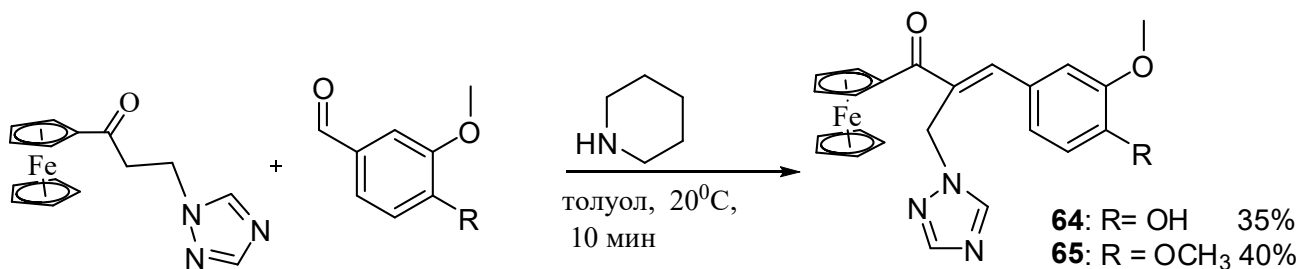
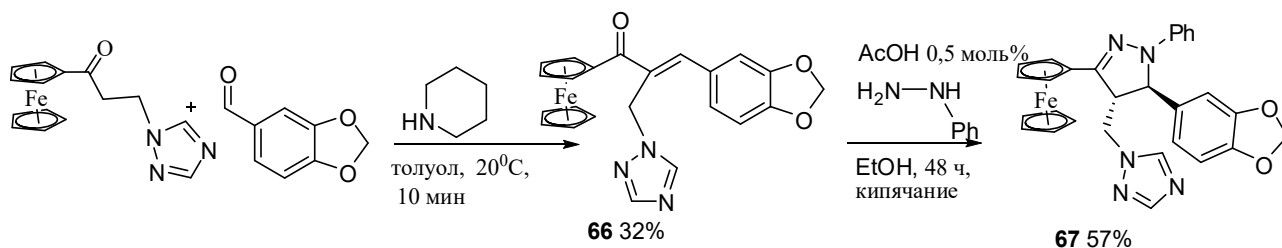


Схема 14

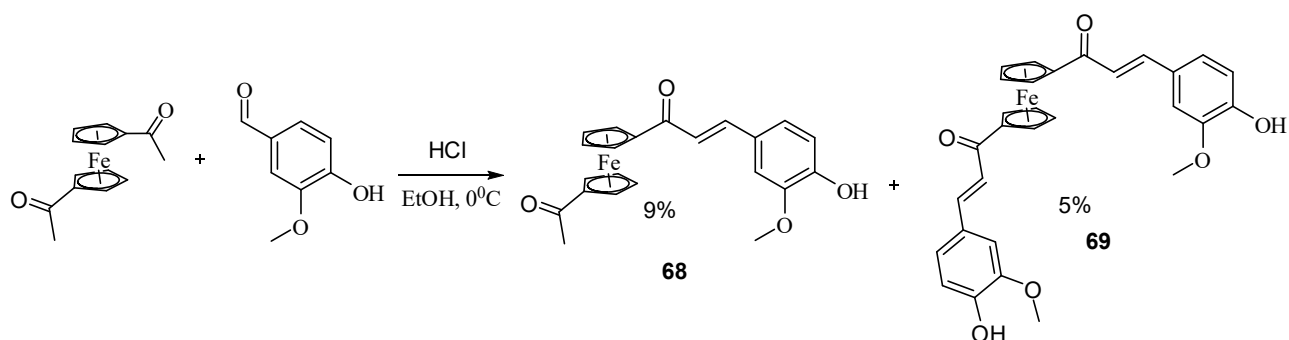




Халконы **68** и **69** [56, 33], полученные непосредственно из ванилина, активны против свободных радикалов и окисления ДНК (схема 16). Низкие выходы (5–9 %) можно объяснить

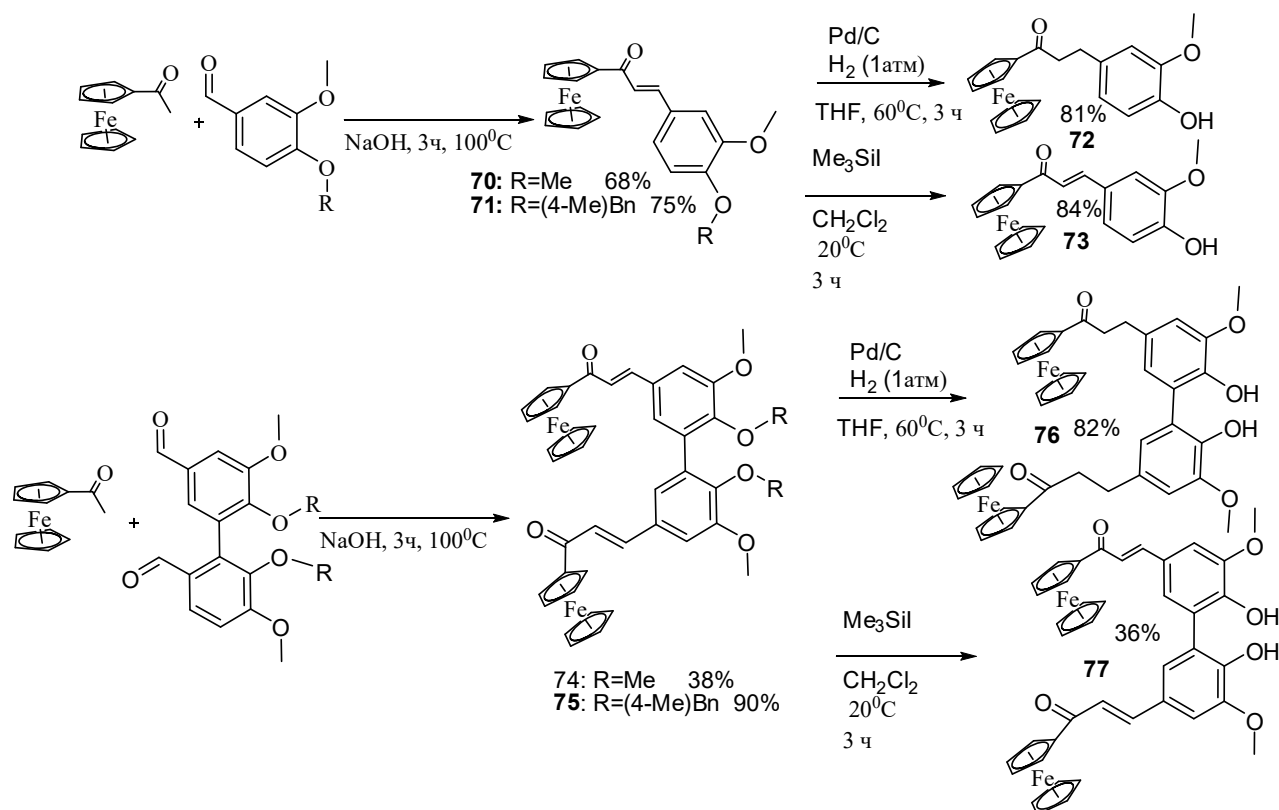
тем, что ацетильные группы в разных кольцах ферроцена мешают друг другу образовывать халконы, так как склонны реагировать с одной и той же молекулой альдегида [57].

Схема 16



Стоит упомянуть, что при основном катализе нежелательно наличие фенольного гидроксила из-за анионизации ванилинового фрагмента. Тем не менее можно основным катализом получить халконы с фенольным гидроксильным, если его предварительно защитить *p*-метилбензильной группой (схема 17). Для снятия защитной *p*-метилбензильной группы можно использовать как триметилсилан, так и палладий на угле.

Палладий в водородной атмосфере восстанавливает также кратную связь халкона. Если в качестве защитной группы использовать метил, то снять ее в указанных условиях не удастся. Полученные соединения **70–77** испытаны на цитотоксичность (она оказалась на уровне незамещенного ферроцена), проведены также цикловольтамперометрические (ЦВА) исследования [58].

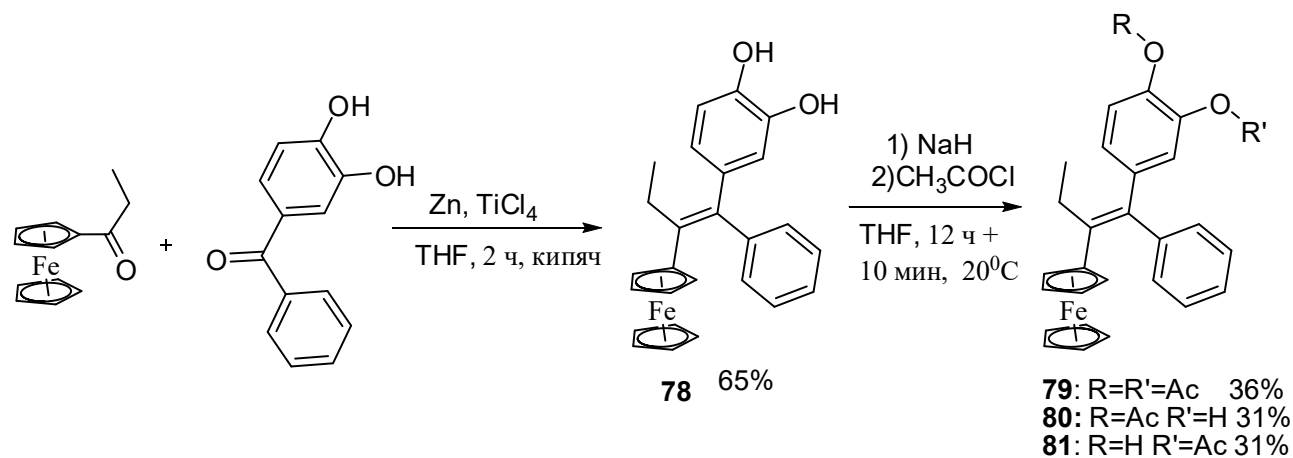


## 2. Превращения под действием металлоорганических реагентов

Радикальное деоксегенирование хлоридом титана (IV) с цинком как акцептором кислорода (схема 18) дает соединения **78–81**, активные против рака молочной железы

(особенно соединение **79**) [59], но **78** и **80** не содержат ванилинового фрагмента. Поведены ЦВА испытания для исследования метаболизма; региоселективность реакции (образование *E* изомеров) подтверждена рентгеноструктурным анализом.

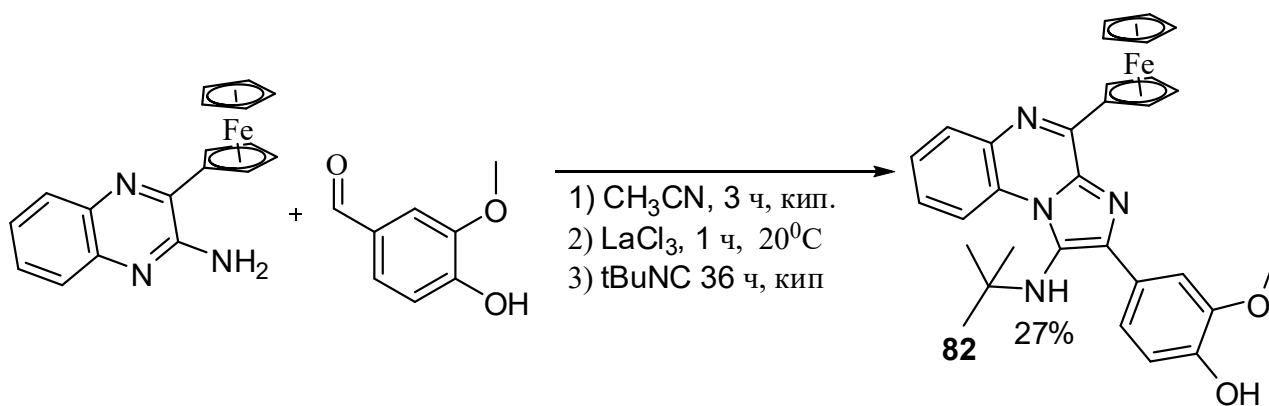
Схема 18



Использование хлорида лантана (III) (схема 19) позволяет вовлекать в реакцию ванилин непосредственно. Последующая циклизация с

изонитрилом дает имидазо[1,2-*a*]хиноксалин **82**, защищающий ДНК от окисления свободными радикалами [60].





### 3. Синтез через амины (анилины)

Проведены ЦВА испытания основания Шиффа **82** [61] (схема 20). Показано, что соединение **82** является антиоксидантом.



Схема 20

Соединение **83** (схема 21) получено путем заменой брома на йод, кватернизации амина алкилбромидной группой и циклизацией.

Вещество **83** активно против рака легких [62, 63].

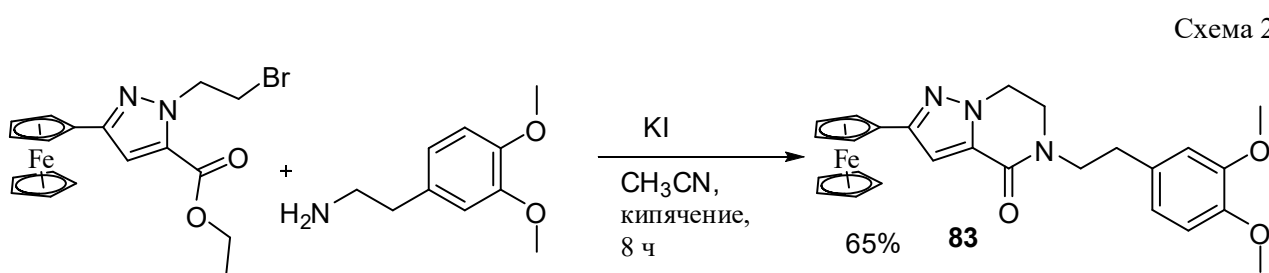
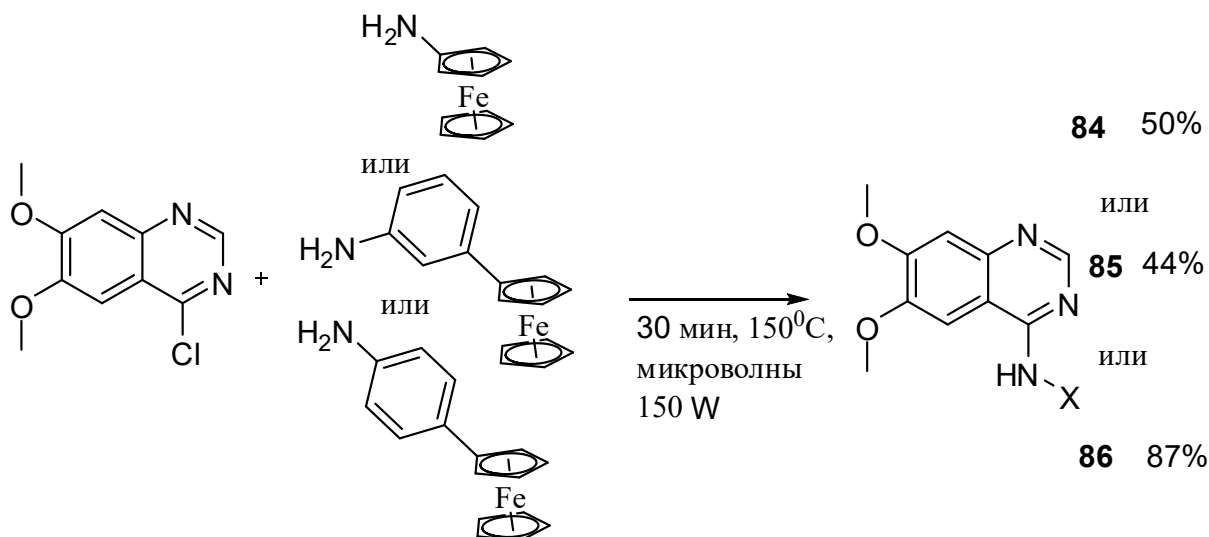


Схема 21

Три ингибитора киназы **84–86** получены реакцией нуклеофильного замещения хлора в

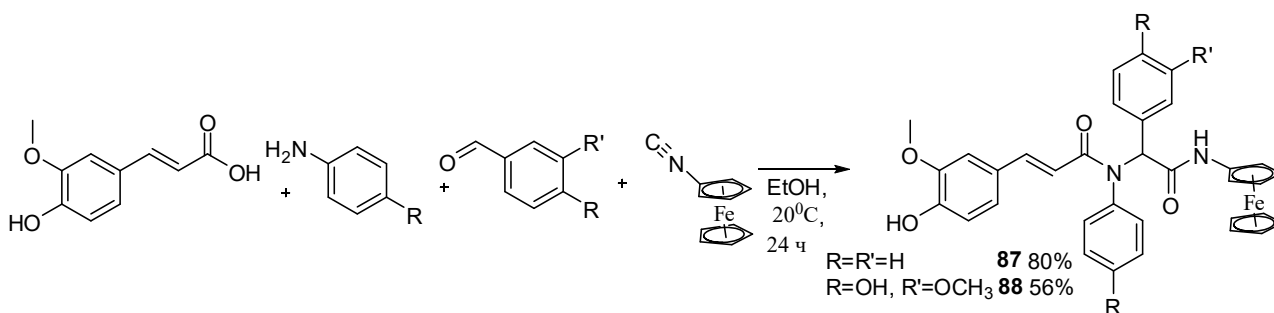
хлорхиназолине под действием микроволн [64] (схема 22).



Феруловая кислота содержит ванилиновый фрагмент. Она способна вступать в четырехкомпонентную реакцию Уги по схеме

23. Так получены ферроцен- и ванилин-замещенные пептидомиметики: **87**, **88**, защищающие ДНК от окисления [65].

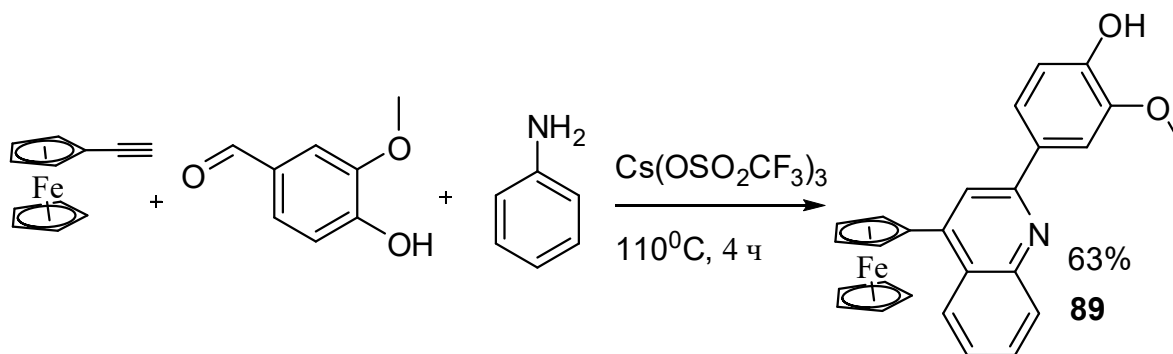
Схема 23



Ферроцензамещенный хинолин **89** получен по реакции Поварова непосредственно из ванилина и анилина (схема 24) без использования растворителя. Он –

антиоксидант, активный против свободных радикалов [66]. Ферроцензамещенные хинолины могут быть получены также из анилинов реакцией Пфитцингера [67].

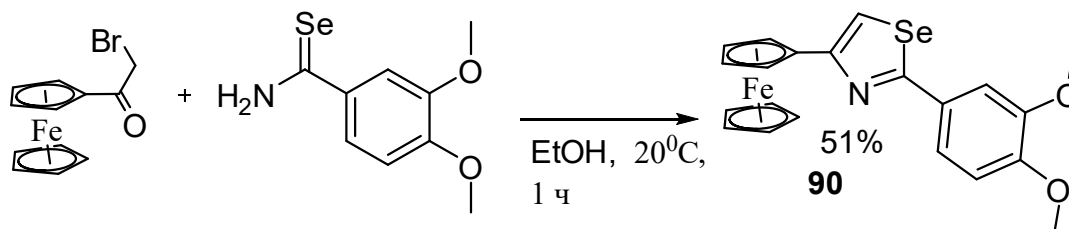
Схема 24



Селеноамид с ванилиновым фрагментом вступает в реакцию с ферроцензамещенным бромкетонем (схема 25). Таким образом был

получен антибиотик **90** класса селеназолов [68].

Схема 25

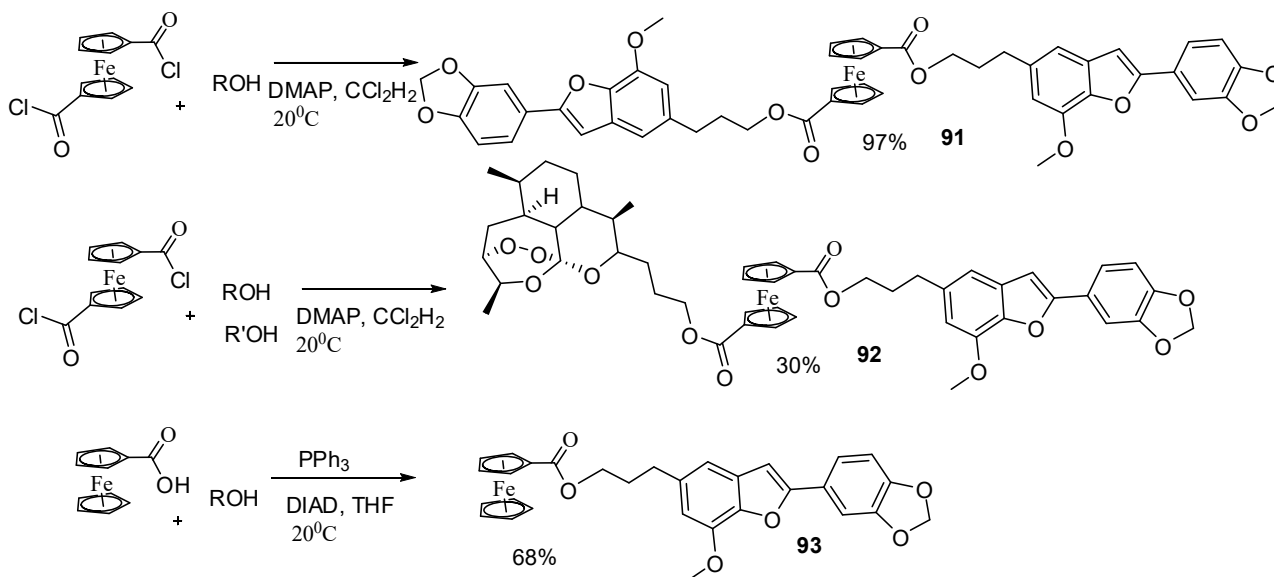


#### 4. Этерификация

Хлорангидрид ферроцендикарбоновой кислоты вступает в реакцию этерификации со спиртами, содержащими ванилиновые фрагменты, с образованием эфиров **91** и **92** (схема 26). Ферроценкарбоновую кислоту не нужно предварительно превращать в хлорангидрид, если использовать

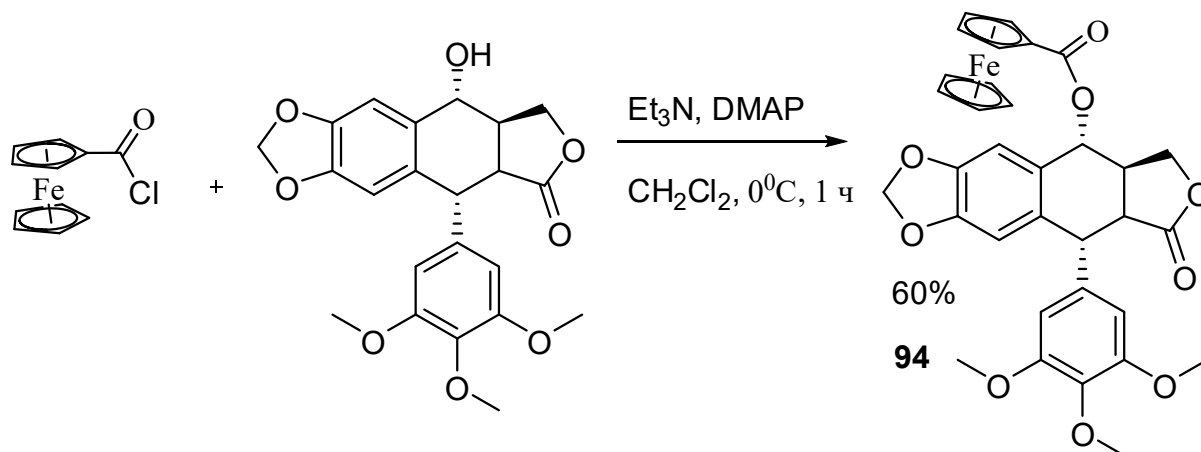
трифенилфосфин в качестве катализатора этерификации, так был получен эфир **93**. Эфиры **91–93** работают против лейкемии [69]. Стоит упомянуть, что синтез производных ферроценкарбоновой кислоты был разработан в 1950–1960-е годы в Институте элементоорганических соединений РАН в лаборатории академика А.Н. Несмеянова [70].

Схема 26



Эфир **94** с противоопухолевой активностью (действует на тубулин) [71] был получен тем же способом (схема 27).

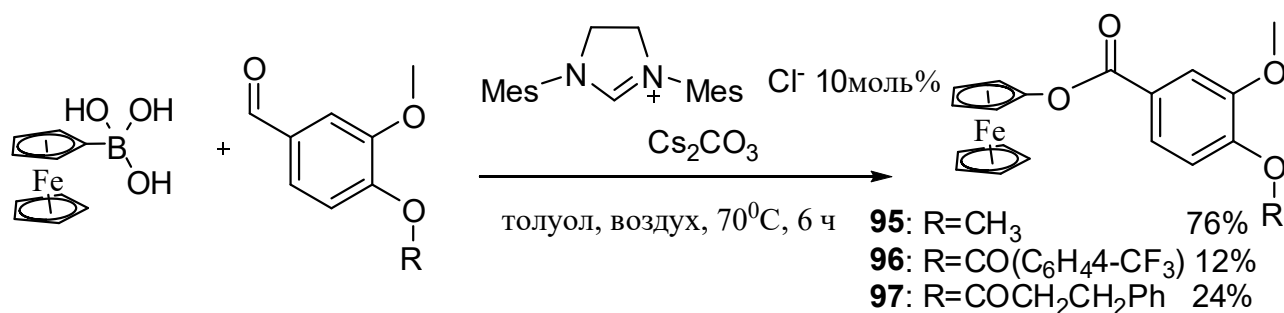
Схема 27



Как и в случае халконов, возможен противоположный подход, где ферроцен будет не в кислотном, а в спиртовом фрагменте сложного эфира. На схеме 28 изображен метод синтеза эфиров ферроценола **95–97** [72–75] путем органокатализа из ферроценборной кислоты, которая тоже синтезирована впервые академиком А.Н. Несмеяновым [76]. Традиционно N-гетероциклические карбены повторяют активность фосфинов: на схеме 28

N-гетероциклический карбен из соли имидазолия выполняет роль катализатора этерификации трифенилфосфина со схемы 26. Механизм превращения описан в работе [77]. Химические свойства эфиров ферроценола описаны в недавней работе [78]. Эфиры ферроценола **95–97** проверены на активность против рабдомиосаркомы и в отношении клеток карциномы толстой кишки [74].

Схема 28



## 5. Комплексообразование

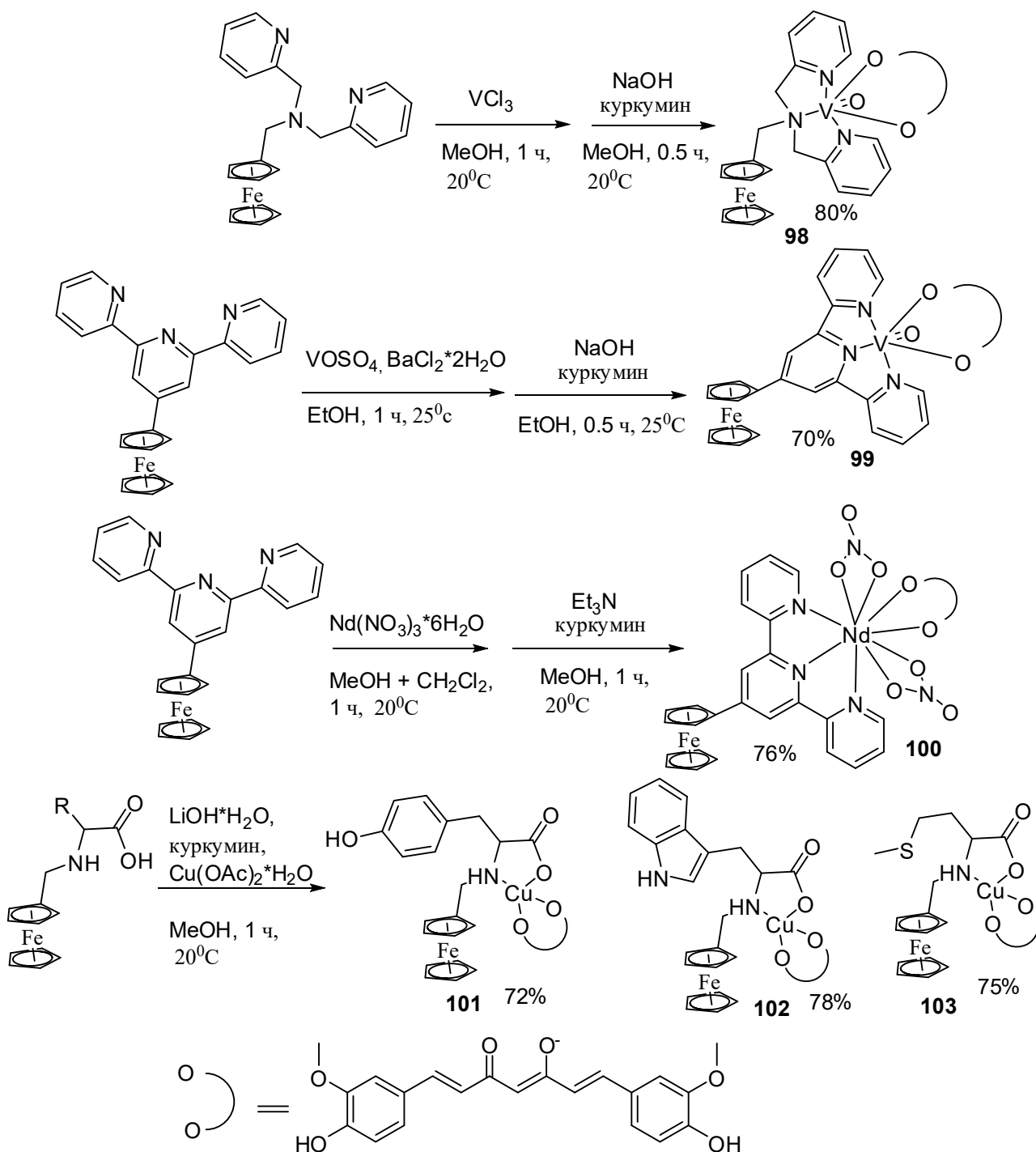
Куркумин содержит два ванилиновых фрагмента. Он проявляет себя как β-дикетон, и как бидентатный лиганд. Ферроценовый и ванилиновый фрагменты можно соединить путем координации на один и тот же металл. Таким образом из куркумина были получены ферроцензамещенные фотоактивируемые

противораковые комплексы ванадия **98** [79] и **99** [80], неодима **100** [81] и меди **101–103** [82]. Комплексы меди **101–103** в качестве лигандов имеют модифицированные ферроценом аминокислоты: тирозин, триптофан и метионин. Исследованы оптические свойства комплексов **98–103**. Для комплексов **98** и **100**

приведены структуры РСА, а для **100** – еще и

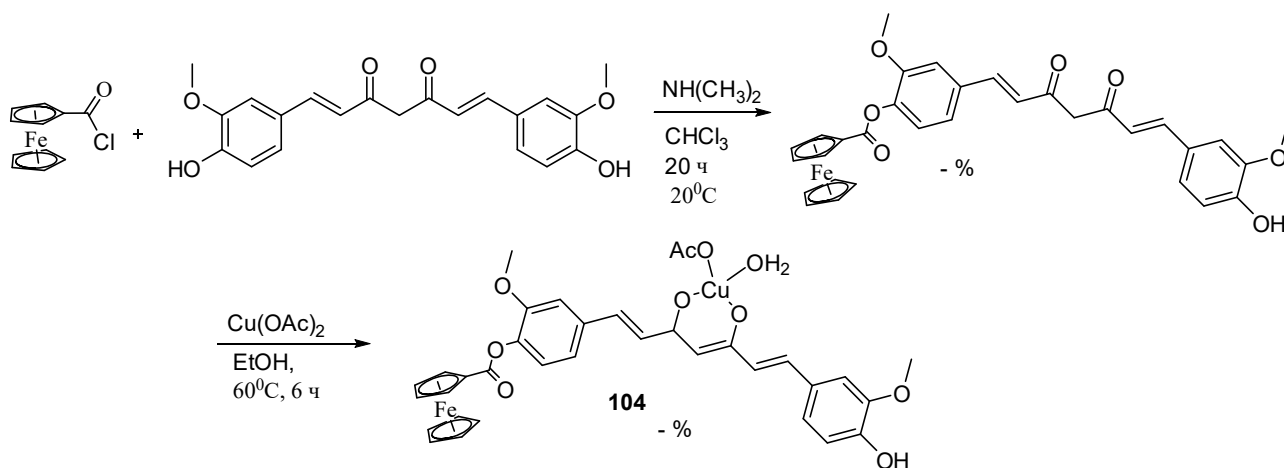
ЦВА–испытания.

Схема 29



Комплекс меди **104**, активный против стафилококка [83], имеет иную структуру. Тут ферроценовый фрагмент присоединен к куркумину не через металл, а по реакции этерификации (схема 30). Получение

исходного эфира куркумина и ферроценкарбоновой кислоты описано в работе [84]. Проведены ЦВА–испытания комплекса **104** и исходного эфира.



### 6. Прочее

По реакции Фаворского можно присоединить ферроцензамещенный алкин к функционализованному куркумину (схема 31). Ферроцензамещенный бромектон присоединяется к функционализованному куркумину в тех же условиях (схема 32).

Куркумин в обоих примерах должен быть функционализирован по фенольному гидроксилу, так как ионизация вещества в ходе реакции нежелательна. После превращения защиту можно снять. Таким образом получены соединения **105–109**, активные против меланомы [47].

Схема 31

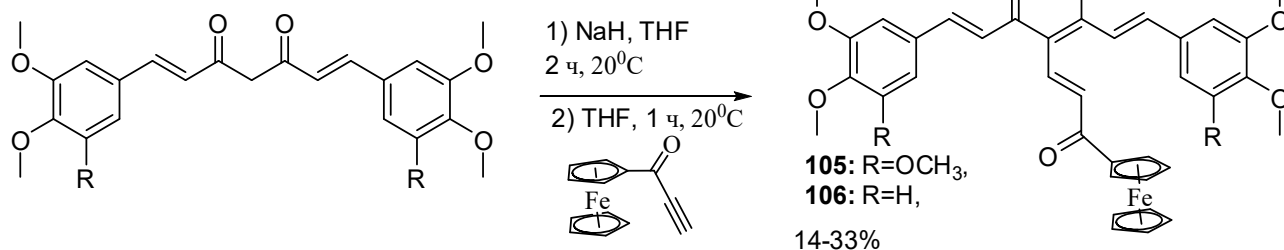
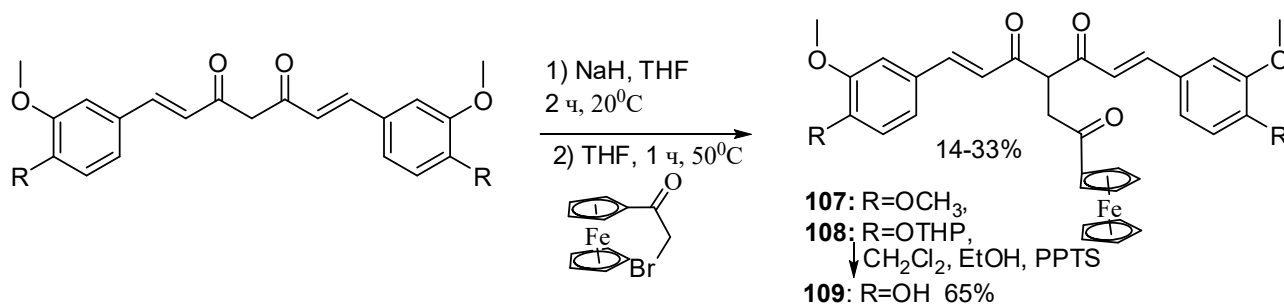


Схема 32



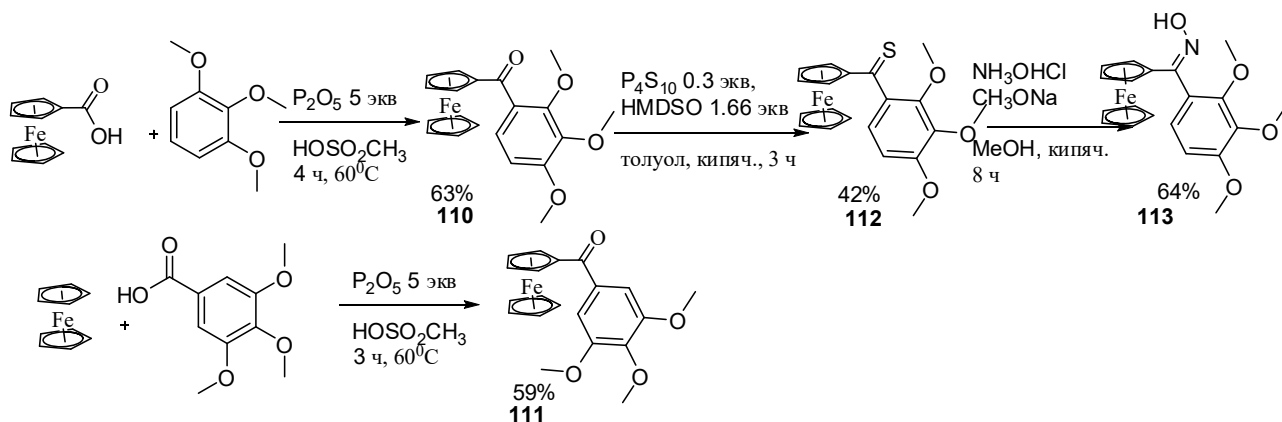
Карбоновая кислота – слабый электрофил. Ее электрофильные свойства повышаются при катализе оксидом фосфора (V) как кислоты Льюиса. Тем не менее, у активного интеремедиата электрофильности хватит

только для электрофильного замещения у электроноизбыточных ароматических систем (это как раз ванилин и ферроцен). Обе эти возможности сочетания фрагментов были реализованы (схема 33) и получены кетоны

**110, 111.** Просим обратить внимание, что во втором примере ферроцен не требует никакой предварительной модификации. Кетон **110** был

превращен в тиокетон **112**, а затем в оксим **113**. Соединения **110–113** испытаны против рака мозга и лейкоза [85].

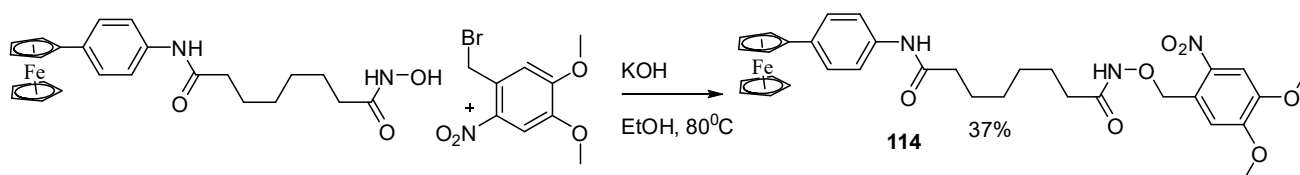
Схема 33



И в конце упомянем о сочетании ферроцензамещенного амидоксима и нитрозамещенного бензилбромида ванилинового типа (схема 34). Соединение **114** является, по сути, замещенным гидроксиламином. Оно фотоактивно против рака [86]. Механизм его действия объясняется в работе [86] следующим образом: наличие

ферроценового и нитрованилинового фрагментов позволяет ловить кванты и применять их для разрыва связи азот–кислород гидроксилamina, а образующийся ферроцензамещенный радикал присоединяется к рецепторам для цинка, что приводит к гибели опухолевой клетки.

Схема 34



### Заключение

На основании вышеизложенных данных можно сделать следующие рекомендации для желающих создать биологически активное соединение, содержащее ферроценовый и ванилиновый фрагмент. Один и только один из атомов водорода ферроцена рекомендуется заместить на фрагмент с  $sp^2$ -углеродом, непосредственно связанным с ферроценом. Для ванилина рекомендуется оставить атомы водорода

кольца, метокси- и карбонильную группы. Водород фенольной группы и карбонильный кислород можно как оставить, так и заместить, но в случае замещения карбонильного кислорода карбонильный углерод рекомендуется оставить в виде  $sp^2$ -типа. Разумеется, совсем не модифицировать ванилин нельзя, так как его нужно соединить с линкером, который в свою очередь соединен с ферроценом. Наиболее благоприятные точки крепления линкера указаны на схеме 35.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, гранты: №№ 16-33-00147-мол\_а, и 17-03-00456-а и программой УрО РАН «Биомолекулярная химия и органический синтез» № 15-21-3-2.

### Библиографический список

1. Снегур Л.В., Сименел А.А., Родионов А.Н., и др. Ферроцен-модификация органических соединений для медицинского применения // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 1. С. 26–36.
2. Дикусар Е.А., Поткин В.И., Козлов Н.Г. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез производных, применение и биологическая активность. // Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. 2012. 612 С.
3. Зацепин Т.С., Андреев С.Ю., Гианик Т., и др. Нуклеиновые кислоты, содержащие остаток ферроцена: синтез и электрохимические свойства // Усп. хим. 2003. Т. 72, вып. 6. С. 602–621.
4. Снегур Л.В., Бабин В.Н., Сименел А.А., и др. Противоопухолевая активность соединений ферроцена // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 12. С. 2113–2124.
5. Снегур Л.В., Зыкова С.И., Сименел А.А., и др. Редокс-активные ферроцен-модифицированные пиримидины и аденин как противоопухолевые агенты: структура, разделение энантиомеров, ингибирование синтеза ДНК в опухолевых клетках // Изв. АН. Сер. хим. 2013. № 9. С. 2056–2064.
6. Островская Л.А., Варфоломеев С.Д., Воронков М.Г., и др. Полиметаллоакрилаты, ферроценосодержащие соединения и полисукцинимид как потенциальные противоопухолевые препараты // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 5. С. 1211–1218.
7. Бабин В.Н., Белоусов Ю.А., Борисов В.И., и др. Ферроцены как потенциальные противоопухолевые препараты: факты и гипотезы // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 11. С. 2405–2422.
8. Осипова Е.Ю., Родионов А.Н., Белоусов Ю.А., и др. Синтез ферроценилгетероциклических производных 5-(п-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина для сонодинамической терапии // ЖОрХ. 2016. Т. 52, вып. 1. С. 133–136.
9. Окулов В.Н. «Синтез ферроценосодержащих лигандов со стержнеобразной структурой и получение цитотоксичных комплексов рутения на их основе» автороферат дисс. канд. хим. н. // М., 2015. 23 С.
10. Simenel A.A., Dokuchaeva G.A., Snegur L.V., et al. Ferrocene-modified thiopyrimidines: synthesis, enantiomeric resolution, antitumor activity // Appl. Organometal. Chem. 2011. Vol. 25. P. 70–75.



11. Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Мелешонкова Н.Н., и др. Новый ингибитор гликозилирования белков на основе ферроцена // Изв. АН. Сер. хим. 2015. №. 9. С. 2195–2202.
12. Родионов А.Н., Снегур Л.В., Синмнел А.А., и др. Ферроцен-модификация аминокислот: синтез и биологическое действие на гиппокамп головного мозга // Изв. АН. Сер. хим. 2017. №. 1. С. 136–142
13. Антуфьева А.Д., Кабелицкая Ю.М., Шкляева Е.В., и др. Ферроценсодержащие соединения для химии материалов I. Ферроценсодержащие полимеры // Вестник Пермского университета. Серия: Химия. 2013. Вып. 4 (12). С. 59–81.
14. Гарафутдинов Р.Р., Сахабутдинова А.Р., Чемерис А.В., и др. Соединения-диады, содержащие в молекуле азогруппы и ядра ферроцена, и их использование в качестве тушителей флуоресценции // Пат. 2506293 С2 (2011). РФ // Б. И. 2014. № 4.
15. Антуфьева А.Д., Жуланов В.Е., Дмитриев М.В., и др. Новые азотсодержащие гетероциклы, включающие ферроценовый фрагмент: исследование оптических и физико-химических свойств // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 3. С. 465–473.
16. Игнатенко Е.А. «Синтез, электрохимические и оптические исследования тетраиафульваленов, содержащих фрагменты сопряженных гетероциклических систем» автореф. дис. канд. хим. н. Пермь. 2015, 24 С.
17. Аникина Л.В., Шемякина Д.А., Павлоградская Л.В., и др. Синтез конъюгатов ферроцена с ди- и тритерпенами методом клик-химии // ЖОрХ. 2014. Т. 50. Вып. 8. С. 1197–1200.
18. Глушков В.А., Аникина Л.В., Майорова О.А., и др. Синтез ферроценалхалконов ряда абиетана // ЖОрХ 2012. Т. 48. №. 6. С. 838–841.
19. Вацадзе С.З., Голиков А.Г., Кривенько А.П., и др. Химия кросс-сопряженных диенонов // Усп. хим. 2008. Т. 77. С. 707–727.
20. Дикусар Е.А., Поткин В.И., Жуковская Н.А., и др. Сложные эфиры бензойных, 5-арилизоксазол-3- и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновых кислот // ЖОХ. 2014. Т. 84. Вып. 6. С. 1000–1006.
21. Хабаров Ю.Г., Лахманов Д.Е., Косяков Д.С., и др. Изучение продуктов реакции гидролизного лигнина с азотной кислотой // Изв. АН. Сер. хим. 2016. №. 1. С. 237–244.
22. Дикусар Е.А., Петкевич С.К., Клецков А.В., и др. Синтез функциональных производных изоксазола и изотиазола на основе [(5-арилизоксазол-3-ил)метокси]арилметанолов // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 1. С. 68–75.
23. Баходина Л.А., Хлебников А.И., Севодин В.П. Взаимодействие первичных спиртов с феруловой кислотой в мягких условиях // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 3. С. 449–451.
24. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Волкова Е.С., и др. Синтез диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 5. С. 740–743.

25. *Иевлев М.Ю., Ершов О.В., Миловидова А.Г., и др.* Синтез полифункциональных гликозилпроизводных 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октана // *ЖОрХ*. 2016. Т. 52. Вып. 8. С. 1226–1228.
26. *Дикусар Е.А., Козлов Н.Г.* Сложные эфиры ванилина и ванилаля и ароматических и функционально замещенных алкилкарбоновых кислот // *ЖОрХ*. 2005. Т. 41. Вып. 7. С. 1015–1019.
27. *Першина Л.А., Ефанов М.В.* Ванилин и его производные как потенциальное сырье для синтеза биологически активных соединений // *Химия растительного сырья*. 1997. №2. С. 42–45.
28. *Дикусар Е.А.* Новые сложные эфиры ванилина и ванилаля с рядом алкил- и арилкарбоновых кислот // *ЖПХ*. 2006. Т. 79. Вып. 6. С. 1043–1045.
29. *Дикусар Е.А., Жуковская Н.А., Мойсейчук К.Л., и др.* Препаративный синтез сложных эфиров оксимов вератрового альдегида и цитраля // *ЖПХ*. 2008. Т. 81, вып. 4. С. 606–611.
30. *Дикусар Е.А., Гаджилы Р.А., Поткин В.И., и др.* Синтез функционально замещенных изоксазолсодержащих бензальдегидов ванилинового ряда и их азометинов // *ЖОрХ*. 2013. Т. 49, вып. 10. С. 1537–1542.
31. *Моисеев Д.В.* «Взаимодействие альдегидов и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений, содержащих фенилпропан-оидный скелет, с третичными и вторичными фосфинами» автореф. дис. д. хим. н. // Нижний Новгород. 2016. 50 С.
32. *Wu X., Wilairat P., Go M.-L.* Antimalarial Activity of Ferrocenyl Chalcones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12. P. 2299–2302.
33. *Attar S., O'Brien Z., Alhaddad H., et al.* Ferrocenyl chalcones versus organic chalcones: A comparative study of their nematocidal activity // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19. С. 2055–2073.
34. *Mukhtar S., Manasreh W.A., Parveen H., et al.* Synthesis, Characterization, Antiamoebic Activity and Toxicity of Ferrocenyl Chalcones // *Asian J. Chem.* 2014. Vol. 26, No. 24. С. 8407–8412.
35. *Parveen H., Hayat F., Salahuddin A., et al.* Synthesis, characterization and biological evaluation of novel 6-ferrocenyl-4-aryl-2-substituted pyrimidine derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. 3497–3503.
36. *Lim S.-Y., Kim H.-J.* Ratiometric detection of cysteine by a ferrocenyl Michael acceptor // *Tetrahedron Lett.* 2011. Vol. 52. P. 3189–3190.
37. *Ahmed N., Konduru N.K., Owais M.* Design, synthesis and antimicrobial activities of novel ferrocenyl and organic chalcone based sulfones and bis-sulfones // *Arabian Journal of Chemistry*. 2015.
38. *Parveen H., Mukhtar S., Azam A.* Novel Ferrocenyl Linked Pyrazoline Analogs as Potent Antiamoebic Agents // *J. Heterocyclic Chem.* 2016. Vol. 53. №. 2. P. 473–478.
39. *Дикусар Е.А., Поткин В.И., Козлов Н.Г., и др.* Тиосемикарбазиды сложных эфиров ванилина и ванилаля // *ЖОХ*. 2006. Т. 76. № 9. С. 1484–1486.

40. Muškinja J., Burmudžija A., Ratković Z., et al. Ferrocenyl chalcones with O-alkylated vanillins: synthesis, spectral characterization, microbiological evaluation, and single-crystal X-ray analysis // *Med. Chem. Res.* 2016. Vol. 25. P. 1744–1753.
41. Burmudžija A., Ratković Z., Muškinja J., et al. Ferrocenyl based pyrazolines derivatives with vanillic core: synthesis and investigation of its biological properties // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. C. 91420–91430.
42. Мартинес М., Климова Т.Б., Мелешонкова Н. Н., и др. 5-тиенилзамещенные пиразолины и пиразолы ферроценового ряда // *Вести Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия.* 1999. Т. 40. №. 4. С. 251–255.
43. Atta S.M.S., Farrag D.S., Sweed A.M.S., et al. Preparation of new polycyclic compounds derived from benzofurans and furochromones. An approach to novel 1,2,3-thia-, and selenadiazolofurochromones of anticipated antitumor activities // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. 4920–4927.
44. Li P.-Z., Liu Z.-Q. Ferrocenyl-substituted curcumin: can it influence antioxidant ability to protect DNA? // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 1821–1826.
45. Ахматзянова Д.Р., Антүфьева А.Д., Шкляева Е.В., и др. Новые халконы, включающие 1-азаиндолизиновый фрагмент, и их циклизация // *Вестник Пермского университета. Серия: Химия.* 2016. Вып. 4 (24). С. 61–71.
46. Li P.-Z., Liu Z.-Q. Asymmetrical mono-carbonyl ferrocenyldiene curcumin and their dihydropyrazole derivatives: which possesses the highest activity to protect DNA or scavenge radical? // *Med. Chem. Res.* 2014. Vol. 23. No. 7. P. 3478–3490.
47. Arezki A., Chabot G.G, Quentin L., et al. Synthesis and biological evaluation of novel ferrocenyl curcuminoid derivatives // *Med. Chem. Commun.* 2011. Vol. 2. 190–195.
48. Wu X., Tiekink E.R.T., Kostetski I., et al. Antiplasmodial activity of ferrocenyl chalcones: Investigations into the role of ferrocene // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006. Vol. 27. P. 175–187.
49. Москаленко А. И., Боева А.В., Боев В.И. Особенность взаимодействия 1,1'-диацетилферроцена с диметилацеталем диметилформамида, приводящая к новой стратегии синтеза несимметричных 1,1'-дизамещенных ферроценов // *ЖОХ.* 2011. Т. 81. № 3. С. 439–455.
50. Москаленко А.И., Боева А.В., Боев В.И. Взаимодействие ацетилферроцена с диацеталем диметилформамида и некоторые превращения продукта реакции // *ЖОХ.* 2011. Т. 81. № 3. С. 425–432.
51. Швехгеймер М.-Г.А. Гетерилферроцены. Синтез и использование. // *Усп. хим.* 1996. Т. 65. № 1. С. 43–83.
52. Khan S.A., Asiri A.M., Al-Ghamdi N.S.M., et al. Optical properties of novel environmentally benign biologically active ferrocenyl substituted chromophores: A detailed insight via experimental and theoretical approach // *J. Mol. Struct.* 2017. Vol. 1139 P. 137–148.

53. Zhao C., Liu Z.-Q. Modification by ferrocene: An approach to enhance antioxidant ability of aianthoidol to protect DNA // *Biochimie*. 2012. Vol. 94. 1805–1811.
54. Fang J.-X., Jin Z., Li Z.-M., et al. Preparation, characterization and biological activities of novel ferrocenyl-substituted azaheterocycle compounds // *Appl. Organometal. Chem.* 2003. Vol. 17. P. 145–153.
55. Jin Z., Huo A., Liu T., et al. Synthesis, structures and biological activity research of novel ferrocenyl-containing 1*H*-1,2,4-triazole derivatives // *J. Organometal. Chem.* 2005. Vol. 690. P. 1226–1232.
56. Nabi G., Liu Z.-Q. Radical-scavenging properties of ferrocenyl chalcones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 944–946.
57. Клецков А.В., Колесник И.А., Дукусар Е.А., и др. Синтез новых производных ферроцена с фрагментом 4,5-дихлоризотиазола // *ЖОХ*. 2017. Т. 87. Вып. 6. С. 946–950.
58. Pedotti S., Patti A., Dedola S., et al. Synthesis of new ferrocenyl dehydrozingerone derivatives and their effects on viability of PC12 cells // *Polyhedron*. 2016. Vol. 117. P. 80–89.
59. Tan Y.L.K., Pigeon P., Top S., et al. Ferrocenyl catechols: synthesis, oxidation chemistry and anti-proliferative effects on MDA-MB-231 breast cancer cells // *Dalton Trans.* 2012. Vol. 41. P. 7537 – 7549.
60. Chen J.-F., Liu Z.-Q. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]quinoxalines by double Groebke reactions and inhibitory effects on radicals and DNA oxidation // *Tetrahedron*. 2006. Vol. 72. P. 1850–1859.
61. Zaheer M., Shah A., Akhter Z., et al. Synthesis, characterization, electrochemistry and evaluation of biological activities of some ferrocenyl Schiff bases // *Appl. Organometal. Chem.* 2011. Vol. 25. P. 61–69.
62. Xie Y.-S., Pan X.-H., Zhao B.-X., et al. 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 // *J. Organometal. Chem.* 2008. Vol. 693. P. 1367–1374.
63. Pan X.-H., Liu X., Zhao B.-X., et al. 5-Alkyl-2-ferrocenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-one derivatives inhibit growth of lung cancer A549 cell by inducing apoptosis // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. No. 20. P. 9093–9100.
64. Amin J., Chuckowree I., Tizzard G.J., et al. Targeting Epidermal Growth Factor Receptor with Ferrocene-Based Kinase Inhibitors // *Organometallics*. 2013. Vol. 32. P. 509–513.
65. Wang R., Liu Z.-Q. Ugi Multicomponent Reaction Product: The Inhibitive Effect on DNA Oxidation Depends upon the Isocyanide Moiety // *J. Org. Chem.* 2013. Vol. 78. No. 17. P. 8696–8704.
66. Liu Z.-Q., Xi G.-L. Solvent-free Povarov reaction for synthesizing ferrocenyl quinolines: Antioxidant abilities deriving from ferrocene moiety // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 86. P. 759–768.
67. Москаленко А.И., Боева А.В., Боев В.И. Взаимодействие ацетил- и 1,1'-диацетилферроцена с изатином (реакция Пфитцингера) // *ЖОХ*. 2011. Т. 81. № 3. С. 421–425.

68. *Al-Rubaie A.Z., Al-Jadaan S.A.S, Muslim S.K., et al.* Synthesis, characterization and antibacterial activity of some new ferrocenyl selenazoles and 3,5-diferrocenyl-1,2,4-selenadiazole // *J. Organometal. Chem.* 2014. Vol. 774. 43–47.
69. *Reiter C., Karagöz A.Ç., Fröhlich T., et al.* Synthesis and study of cytotoxic activity of 1,2,4-trioxane- and egonol-derived hybrid molecules against *Plasmodium falciparum* and multidrug-resistant human leukemia cells // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 75. 403–412.
70. *Перевалова Э.Г., Решетова М.Д., Грандберг. К.И.* Железоорганические соединения. Ферроцен // *Методы элементоорганической химии под общей редакцией А. Н. Несмеянова и К. А. Кочешкова.* М: «Наука». 1983. 544 С.
71. *Beauperin M., Polat D., Roudesly F., et al.* Approach to ferrocenyl-podophyllotoxin analogs and their evaluation as anti-tumor agents // *J. Organometal. Chem.* 2017. Vol. 839. P. 83–90.
72. *Денисов М.С., Антупьева А.Д., Горбунов А.А., и др.* Сложные эфиры ферроценола: синтез, оптические свойства и электрохимическое поведение // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. № 12. С. 2034–2040.
73. *Денисов М.С., Павлоградская Л.В., Пегушина А.С., и др.* Превращения ароматических и гетероароматических альдегидов при катализе N-гетероциклическими карбенами в окислительных условиях // *Отчет НИОКР № ЦИТИС 01201451784.* Пермь. 2016. 120 С.
74. *Денисов М.С., Горбунов А.А., Небогатиков В.О., и др.* Двухстадийный синтез эфиров ферроценола и ванилиновой кислоты // *ЖОХ.* 2017. Т. 87. № 3. С. 457–464.
75. *Denisov M., Gorbunov A., Dmitriev M., et al.* Synthesis and Structure of Ferrocenol Esters // *Int. J. Org. Chem.* 2016. No. 6. P. 107–116.
76. *Несмеянов А.Н., Перевалова Э.Г., Головня Р.В., и др.* Реакции замещения водородов ферроцена // *Докл. АН СССР.* 1954. Том 97. № 3. С. 459.
77. *Денисов М.С., Горбунов А.А., Глушков В.А.* N-гетероциклические карбены. IX. Окислительная этерификация ароматических альдегидов аренбороновыми кислотами при катализе N-гетероциклическими карбенами // *ЖОрХ.* 2015. Т. 51. № 1. С. 89–93.
78. *Frenzel P., Lehrich S.W., Korb M., et al.* Ferrocenyloxysilanes: Synthesis, characterization and electrochemical investigations // *J. Organometal Chem.* 2017. Vol. 845. P. 98–106.
79. *Balaji B., Somyajit K., Banik B., et al.* DNA cleavage and anticancer activity of oxovanadium(IV) complexes of curcumin // *Inorg. Chim. Acta.* 2013. Vol. 400. P. 142–150.
80. *Balaji B., Balakrishnan B., Perumalla S., et al.* Photoactivated cytotoxicity of ferrocenyl-terpyridine oxovanadium(IV) complexes of curcuminoids // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 85. P. 458–467.

81. Sarkar T., Banerjee S., Mukherjee S., et al. Mitochondrial selectivity and remarkable photocytotoxicity of a ferrocenyl neodymium(III) complex of terpyridine and curcumin in cancer cells // Dalton Trans. 2016. Vol. 45. P. 6424–6438.
82. Goswami T.K., Gadadhar S., Gole B., et al. Photocytotoxicity of copper(II) complexes of curcumin and N-ferrocenylmethyl-L-amino acids // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 63. P. 800–810.
83. Huai Q., Yu J., Xu X., et al. Synthesis and Properties of Copper(II)-Ferrocene Formylated Curcumin // Asian J. Chem. 2014. Vol. 26. No. 1. P. 261–263.
84. Xu X.-S., Kong L.-K., Huai Q.-Y. Synthesis and Electrochemical Properties of Ferrocene Formylated Curcumin // Asian J. Chem. 2013. Vol. 25. No. 13. P. 7637–7638.
85. Ghinet A., Rigo B., Dubois J., et al. Discovery of ferrocene-containing farnesyltransferase inhibitors. Investigation of bulky lipophilic groups for the A<sub>2</sub> binding site of farnesyltransferase // Med. Chem. Commun. 2012. Vol. 3. P. 1147–1154.
86. Leonidova A., Mari C., Aebersold C., et al. Selective Photorelease of an Organometallic-Containing Enzyme Inhibitor // Organometallics. 2016. Vol. 35. No. 6. P. 851–854.
2. Dikusar, J.A. Potkin, V.I. and Kozlov, N.G. (2012) “Benzalidegidi vanilinovogo ryada. Sintez proizvodnikh, primenenije i biologicheskaja aktivnost” [Benzaldehyde vanillic series. The synthesis of derivatives, applied and biological activity] Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. 612 C. (In Russ.).
3. Zatsepin, T.S., Andreev, S.Yu., Hianik, T et al. (2003) “Ferrocene-containing nucleic acids. Synthesis and electrochemical properties” *Russ. Chem. Rev.* Vol. 72. No. 6. P. 537–554.
4. Snegur, L.V., Babin, V.N., Simenel, A.A., et al. (2010) “Antitumor activities of ferrocene compounds” *Russ. Chem. Bull.* No. 12. P. 2167–2178.
5. Snegur, L.V., Zykova, S.I., Simenel, A.A., et al. (2013) “Redox-active ferrocene-modified pyrimidines and adenine as antitumor agents: structure, separation of enantiomers, and inhibition of the DNA synthesis in tumor cells” *Russ. Chem. Bull.* No. 9. P. 2056–2064.
6. Ostrovskaya, L.A., Varfolomeev, S.D., Voronkov, M.G., et al. (2014) “Metal polyacrylates, ferrocene derivatives, and polysuccinimide as potential antitumor drugs” *Russ. Chem. Bull.* No. 5. P. 1211–1218.
7. Babin, V.N., Belousov, Yu.A., Borisov, V.I., et al. (2014) “Ferrocenes as potential anticancer drugs. Facts and hypotheses” *Russ. Chem. Bull.* No. 11. P. 2405–2422.
8. Osipova, E.Yu., Rodionov, A.N., Belousov, Yu.A., et al. (2016) “Synthesis of ferrocenyl-containing heterocyclic derivatives of 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin for sonodynamic therapy” *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 52. No. 1. P. 127–130.

### References

1. Snegur, L.V., Simenel, A.A., Rodionov, A.N. et al. (2014) “Ferrocene modification of organic compounds for medicinal applications” *Russ. Chem. Bull.* No 1. P. 26–36.

9. Okulov V.N. (2015) Abstract of dissertation “*Sintez ferrocensoderzhaschikh ligandov so sterzhneobraznoj strukturoj i poluchenie citotoksichnykh kompleksov ruteniya na ikh osnove*” [Synthesis of ferrocene ligands from a rod-like structure and formation of cytotoxic complexes of ruthenium based on them] candidate of chemical Sciences. Moscow. 23 P. (In Russ.).
10. Simenel, A.A., Dokuchaeva, G.A., Snegur, L.V., *et al.* (2011) “Ferrocene-modified thiopyrimidines: synthesis, enantiomeric resolution, antitumor activity” *Appl. Organometal. Chem.* Vol. 25. P. 70–75.
11. Milaeva, E.R. Shpakovsky, D.B., Meleshonkova, N.N., *et al.* (2015) “Novel ferrocene-based inhibitor of proteins glycation” *Russ. Chem. Bull.* No. 9. P. 2195–2202.
12. Rodionov, A.N., Snegur, L.V., Simenel, A.A., *et al.* (2017) “Ferrocene-modified amino acids: synthesis and in vivo bioeffects on hippocampus” *Russ. Chem. Bull.* No. 1. P. 136–142.
13. Antufjeva, A.D., Kabelitskaya, Yu.M., Shklyayeva E.V. *et al.* (2013) “Ferrocene-Containing Compounds for Materials Chemistry. I. Ferrocene-Containing Polymers” *Bulletin of Perm University, Series “Chemistry”* No. 4 (12). P. 59–81. (In Russ.).
14. Garafutdinov R.R., Sakhabutdinova A.R., Chemeris A.V., *et al.* (2014) “*Soedineniya-diady, soderzhashije v molekule azogruppy i yadra ferrocena, i ikh ispol'zovanie v kachestve tushitelei flourescencii*” [Diad compounds containing azo groups and ferrocene nucleus in molecule, and use there of as fluorescence extinguishers]. Pat. 2506293 C2 (2011). *RU Bull.* № 4 (In Russ.).
15. Antufjeva, A.D., Zhulanov, V.E., Dmitriev, M.B., *et al.* (2017) “New nitrogen heterocycles containing a ferrocene fragment: Optical and physicochemical properties” *Russ. J. General Chem.* Vol. 87. No. 3. P. 470–478.
16. Ignatenko J.A. (2015) Abstract of dissertation “*Sintez, elektrohimicheskie i opticheskiye issledovaniya tetraful'valenov, soderzhaschikh fragmenty sopryazhonnykh geterociklicheskich sistem*” [Synthesis, electrochemical and optical studies of tetrathiafulvalenes containing fragments conjugated heterocyclic systems] candidate of chemical Sciences. Perm. 24 P. (In Russ.).
17. Anikina, L.V., Shemyakina, D.A., Pavlogradskaya, L.V., *et al.* (2014) “Synthesis of ferrocene conjugates with di- and triterpenes by click chemistry method” *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 50. No. 8. P. 1180–1183.
18. Glushkov, V.A., Anikina, L.V., Maiorova, O.A., *et al.* (2012) “Synthesis of ferrocenyl chalcones of the abietane series” *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 48. No. 6. P. 836–839.
19. Vatsadze, S.Z., Golikov, A.G., Kriven'ko, A.P. *et al.* (2008) “Chemistry of cross-conjugated dienones” *Russ. Chem. Rev.* Vol. 77. No. 8. P. 661–682.
20. Dikisar, E.A., Potkin, V.I., Zhukovskaya, N.A., *et al.* (2014) “Esters of benzoic, 5-arylisoxazole-3-carboxylic and 4,5-dichloroisothiazole-3-carboxylic acids” *Russ. J. General Chem.* Vol. 84. No. 6. P. 1197–1185.
21. Khabarov, Yu.G., Lakhmanov, D.E., Kosyakov, D.S. *et al.* (2016) “Studies of reaction products of hydrolytic lignin with nitric acid” *Russ. Chem. Bull.* No. 1. P. 237–244.

22. Dikusar, E.A., Petkevich, S.K., Kletskov, A.V., *et al.* (2016) "Synthesis of functional isoxazole and isothiazole derivatives from [(5-arylisoxazol-3-yl)methoxy]aryl-methanols" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 52. No. 1. P. 61–68.
23. Bakholdina, L.A., Khlebnikov, A.I. and Sevodin, V.P. (2016) "Mild reaction of primary alcohols with ferulic acid" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 52. No. 3. P. 441–443.
24. Gein, V.L., Zamaraeva, T.M., Volkova, E.S. *et al.* (2016) "Synthesis of diethyl 6-aryl-2-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4,5-dicarboxylates" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 52. No. 5. P. 730–733.
25. Ievlev, M.Yu., Ershov, O.V., Milovidova, A.G., *et al.* (2016) "Synthesis of polyfunctional glycosyl derivatives of 2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octane" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 52. No. 8. P. 1220–1222.
26. Dikusar, E.A. and Kozlov, N.G. (2005) "Esters derived from vanillin and vanillal and aromatic and functionalized aliphatic carboxylic acids" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 41. No. 7. P. 992–996.
27. Pershina, L.A. and Jefanov, M.V. (1997) "Vanilin I ego proizvodnye kak potehcial'noe sir'jo dlya sinteza biologicheski aktivnykh soedinenij" [Vanillin and its derivatives as a potential raw material for the synthesis of biologically active compounds] *Khimiya rastitel'nogo sir'ya* [Chemistry of plant raw materials] No. 2. P. 42–45. (In Russ.).
28. Dikusar, E.A. (2006) "New esters of vanillin and vanillal with some alkane- and arenecarboxylic acids" *Russ. J. Appl. Chem.* Vol. 79. No. 6. P. 1035–1037.
29. Dikusar, E.A., Zhukovskaya, N.A., Moiseichuk, K.L., *et al.* (2008) "Preparative synthesis of veratraldehyde and citral oxime esters" *Russ. J. Appl. Chem.* Vol. 81. No. 4. P. 643–646.
30. Dikusar, E.A., Potkin, V.I., Petkevich, S.K., *et al.* "Synthesis of functionally substituted isoxazole-containing benzaldehydes of the vanillin series and Schiff bases derived therefrom" *Russ. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 49. No. 10. P. 1517–1522.
31. Moiseev, D.V. (2016) Abstract of dissertation "Vzaimodejstviye al'degidov i a,b-nenasyschennykh karbonil'nykh soedinehij, soderzhaschikh fenilpropananoidnyj skelet, s tretichnymi i vtorichnymi fosfinami" [The interaction of aldehydes and a,b-unsaturated carbonyl compounds containing phenylpropanoid skeleton, with tertiary and secondary phosphines] PhD chemistry. Nizhny Novgorod. 50 P. (In Russ.).
32. Wu, X., Wilairat, P. and Go, M.-L. (2002) "Antimalarial Activity of Ferrocenyl Chalcones" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12 C. 2299–2302.
33. Attar, S., O'Brien, Z., Alhaddad, H., *et al.* "Ferrocenyl chalcones versus organic chalcones: A comparative study of their nematocidal activity" *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19 C. 2055–2073.
34. Mukhtar, S., Manasreh, W.A., Parveen, H. *et al.* (2014) "Synthesis, Characterization, Antiamoebic Activity and Toxicity of Ferrocenyl Chalcones" *Asian J. Chem.* Vol. 26, No. 24. C. 8407–8412.



35. Parveen, H., Hayat, F., Salahuddin, A. *et al.* (2010) "Synthesis, characterization and biological evaluation of novel 6-ferrocenyl-4-aryl-2-substituted pyrimidine derivatives" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 45. P. 3497–3503.
36. Lim, S.-Y. and Kim, H.-J. (2011) "Ratiometric detection of cysteine by a ferrocenyl Michael acceptor" *Tetrahedron Lett.* Vol. 52. P. 3189–3190.
37. Ahmed, N., Konduru, N.K. and Owais, M. (2015) "Design, synthesis and antimicrobial activities of novel ferrocenyl and organic chalcone based sulfones and bis-sulfones" *Arabian Journal of Chemistry*. In Press. doi: /10.1016/j.arabjc.2014.12.008
38. Parveen, H., Mukhtar, S. and Azam, A. (2016) "Novel Ferrocenyl Linked Pyrazoline Analogs as Potent Antiamoebic Agents" *J. Heterocyclic Chem.* Vol. 53. Iss. 2. P. 473–478.
39. Dikumar, E.A., Potkin, V.I., Kozlov, N.G. *et al.* (2006) "Thiosemicarbazones derived from vanillin and vanillal esters" *Russ. J. General Chem.* 2006. Vol. 76. No. 9. P. 1423–1424.
40. Muškinja, J., Burmudžija, A., Ratković, Z., *et al.* (2016) "Ferrocenyl chalcones with O-alkylated vanillins: synthesis, spectral characterization, microbiological evaluation, and single-crystal X-ray analysis" *Med. Chem. Res.* Vol. 25. P. 1744–1753.
41. Burmudžija, A., Ratković, Z., Muškinja, J., *et al.* (2016) "Ferrocenyl based pyrazolines derivatives with vanillic core: synthesis and investigation of its biological properties" *RSC Adv.* Vol. 6. C. 91420–91430.
42. Martines, M., Klimova, T.B., M'el'enshonkova, N.N. *et al.* (1999) "5-tilenilzam'eschennije pirazolini i pirazoli ferrocenovogo r'ada" [5-thienyl-substituted pyrazolines and pyrazoles of the ferrocene series] *Moscow University Chemistry Bulletin*. Vol. 40. No. 4. P. 251–255. (In Russ.)
43. Atta, S.M.S., Farrag, D.S., Sweed, A.M.S. *et al.* (2010) "Preparation of new polycyclic compounds derived from benzofurans and furochromones. An approach to novel 1,2,3-thia-, and selenadiazolofurochromones of anticipated antitumor activities" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 45. P. 4920–4927.
44. Li, P.-Z. and Liu, Z.-Q. (2011) "Ferrocenyl-substituted curcumin: Can it influence antioxidant ability to protect DNA?" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 46. P. 1821–1826.
45. Ahmatzyanova, D.R., Antufieva, A.D., Shklyava, E.V. *et al.* (2016) "New chalcones including 1-azaindolizine unit and their cyclization." *Bulletin of Perm University Series "Chemistry"* No. 4 (24). pp. 61–71. (In Russ.).
46. Li, P.-Z. and Liu Z.-Q. (2014) "Asymmetrical mono-carbonyl ferrocenyldiene curcumin and their dihydropyrazole derivatives: Which possesses the highest activity to protect DNA or scavenge radical?" *Med. Chem. Res.* Vol. 23. No. 7. P. 3478–3490.
47. Arezki, A., Chabot, G.G., Quentin, L., *et al.* (2011) "Synthesis and biological evaluation of novel ferrocenyl curcuminoid derivatives" *Med. Chem. Commun.* Vol. 2. 190–195.

48. Wu, X., Tiekink, E.R.T., Kostetski, I., *et al.* (2006) "Antiplasmodial activity of ferrocenyl chalcones: Investigations into the role of ferrocene" *Eur. J. Pharm. Sci.* Vol. 27. P. 175–187.
49. Moskalenko, A.I., Boeva, A.V. and Boev, V.I. (2011) "A feature of reaction of 1,1'-diacetylferrocene with dimethylformamide dimethyl acetal leading to a new strategy of the synthesis of asymmetrical 1,1'-disubstituted ferrocene" *Russ. J. General Chem.* Vol. 81. No 3. P. 529–534.
50. Moskalenko, A.I., Boeva, A.V. and Boev, V.I. (2011) "Reaction of acetylferrocene with dimethylformamide dimethyl acetal and some transformations of the reaction product" *Russ. J. General Chem.* Vol. 81. No 3. P. 521–528.
51. Schvekhgeimer M.-G.A. "Heterylferrocenes. The synthesis and applications" *Russ. Chem. Rev.* 1996. Vol. 65. No. 1. P. 81–83
52. Khan, S.A., Asiri, A.M., Al-Ghamdi, N.S.M., *et al.* (2017) "Optical properties of novel environmentally benign biologically active ferrocenyl substituted chromophores: A detailed insight via experimental and theoretical approach" *J. Mol. Struct.* Vol. 1139. P. 137–148.
53. Zhao, C. and Liu, Z.-Q. (2012) "Modification by ferrocene: An approach to enhance antioxidant ability of aianthoidol to protect DNA" *Biochimie.* Vol. 94. P. 1805–1811.
54. Fang, J.-X., Jin, Z., Li, Z.-M. *et al.* (2003) "Preparation, characterization and biological activities of novel ferrocenyl-substituted azaheterocycle compounds" *Appl. Organometal. Chem.* Vol. 17. P. 145–153.
55. Jin, Z., Huo, A., Liu, T., *et al.* (2005) "Synthesis, structures and biological activity research of novel ferrocenyl-containing 1H-1,2,4-triazole derivatives" *J. Organometal. Chem.* Vol. 690. P. 1226–1232.
56. Nabi, G. and Liu, Z.-Q. (2011) "Radical-scavenging properties of ferrocenyl chalcones" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 21. P. 944–946.
57. Kletskov, A.V., Kolesnik, I.A., Dikusar, E.A., *et al.* (2017) "Synthesis of new ferrocene derivatives with a 4,5-dichloroisthiazole fragment" *Russ. J. General Chem.* 2017. Vol. 87. No. 6. P. 1167–1171.
58. Pedotti, S., Patti, A., Dedola, S., *et al.* (2016) "Synthesis of new ferrocenyl dehydrozingerone derivatives and their effects on viability of PC12 cells" *Polyhedron.* Vol. 117. P. 80–89.
59. Tan, Y.L.K., Pigeon, P, Top, S., *et al.* (2012) "Ferrocenyl catechols: synthesis, oxidation chemistry and anti-proliferative effects on MDA-MB-231 breast cancer cells" *Dalton Trans.* Vol. 41. P. 7537 – 7549.
60. Chen, J.-F. and Liu, Z.-Q. (2006) "Synthesis of imidazo[1,2-a]quinoxalines by double Groebke reactions and inhibitory effects on radicals and DNA oxidation" *Tetrahedron.* Vol. 72. P. 1850–1859.
61. Zaheer, M., Shah, A., Akhter, Z., *et al.* (2011) "Synthesis, characterization, electrochemistry and evaluation of biological activities of some ferrocenyl Schiff bases" *Appl. Organometal. Chem.* Vol. 25. P. 61–69.

62. Xie, Y.-S., Pan, X.-H., Zhao B.-X., *et al.* (2008) "Synthesis, structure characterization and preliminary biological evaluation of novel 5-alkyl-2-ferrocenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-one derivatives" *J. Organometal. Chem.* Vol. 693. P. 1367–1374.
63. Pan, X.-H., Liu, X., Zhao, B.-X., *et al.* (2008) "5-Alkyl-2-ferrocenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-one derivatives inhibit growth of lung cancer A549 cell by inducing apoptosis" *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 16. No. 20. P. 9093–9100.
64. Amin, J., Chuckowree, I., Tizzard, G.J., *et al.* (2013) "Targeting Epidermal Growth Factor Receptor with Ferrocene-Based Kinase Inhibitors" *Organometallics.* Vol. 32. P. 509–513.
65. Wang, R. and Liu, Z.-Q. (2013) "Ugi Multicomponent Reaction Product: The Inhibitive Effect on DNA Oxidation Depends upon the Isocyanide Moiety" *J. Org. Chem.* Vol. 78. No. 17. P. 8696–8704.
66. Liu, Z.-Q. and Xi, G.-L. (2014) "Solvent-free Povarov reaction for synthesizing ferrocenyl quinolines: Antioxidant abilities deriving from ferrocene moiety" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 86. P. 759–768.
67. Moskalenko, A.I., Boeva, A.V. and Boev, V.I. (2011) "Reaction of acetyl- and 1,1'-diacetylferrocene with isatin (Pfitzinger reaction)" *Russian Journal of General Chemistry.* Vol. 81. No. 3. P. 535–541.
68. Al-Rubaie, A.Z., Al-Jadaan, S.A.S, Muslim, S.K., *et al.* (2014) "Synthesis, characterization and antibacterial activity of some new ferrocenyl selenazoles and 3,5-diferrocenyl-1,2,4-selenadiazole" *J. Organometal. Chem.* Vol. 774. P. 43–47.
69. Reiter, C., Karagöz, A.Ç., Fröhlich, T., *et al.* (2014) "Synthesis and study of cytotoxic activity of 1,2,4-trioxane- and egonol-derived hybrid molecules against *Plasmodium falciparum* and multidrug-resistant human leukemia cells" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 75. P. 403–412.
70. P'er'evalova, E.G., R'eshetova, M.D. and Grandb'erg, K.I. (1983) "Zhelezoorganicheskie soedineniya. Ferrocen" [Iron organic compounds. Ferrocene] "Metodi tl'ementoorganicheskoi khimii pod redakciej A.N. Nesmejanova i K.A. Kocheshkova" [Methods of element-organic chemistry under the General editorship of A. N. Nesmeyanov and K. A. Kocheshkov]. Moscow. "Nauka" [Science]. 544 P. (In Russ.).
71. Beauperin, M., Polat, D., Roudesly, F., *et al.* (2017) "Approach to ferrocenyl-podophyllotoxin analogs and their evaluation as anti-tumor agents" *J. Organometal. Chem.* Vol. 839. P. 83–90.
72. Denisov, M.S., Antuf'eva, A.D., Gorbunov, A.A., *et al.* (2015) "Esters of ferrocenol: Synthesis, optical properties, and electrochemical behavior" *Russ. J. General Chem.* Vol. 85. No. 12. P. 2765–2770.
73. Denisov, M.S., Pavlogradskaya, L.V., Pegushina, A.S. *et al.* (2016) "Prevrashcheniya aromaticheskikh i geteroaromaticheskikh al'degidov pri katalize N-geterociklicheskim karbenami v okislitel'nykh usloviyakh" [The transformation of aromatic and heteroaromatic aldehydes under the catalysis of N-heterocyclic carbenes in oxidizing conditions]. Report NRTCD, 2016. № CITSEA 01201451784. 120 p (In Russ.).

74. Denisov, M.S., Gorbunov, A.A., Nebogatikov, V.O., *et al.* (2017) "Two-step synthesis of ferrocenyl esters of vanillic acid" *Russ. J. General Chem.* Vol. 87. No. 3. P. 463–469.
75. Denisov, M., Gorbunov, A., Dmitriev, M.V., *et al.* (2016) "Synthesis and Structure of Ferrocenol Esters" *Int. J. Org. Chem.* No. 6. P. 107–116.
76. Nesmeyanov, A.N., Kochetkov, N.K. and Rybinskaya, M.I. "Rearrangement of 2-phenoxyvinyl ketones" *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science.* 1954. Vol. 3. No. 3. P. 353–359.
77. Denisov, M.S., Gorbunov, A.A. and Glushkov, V.A. (2015) "N-heterocyclic carbenes: IX. Oxidative esterification of aromatic aldehydes with arylboronic acids catalyzed by N-heterocyclic carbenes" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 51. No. 1. P. 86–90.
78. Frenzel, P., Lehrich, S.W., Korb, M., *et al.* (2017) "Ferrocenyloxysilanes: Synthesis, characterization and electrochemical investigations" *J. Organometal. Chem.* Vol. 845. P. 98–106.
79. Balaji, B., Somyajit, K., Banik, B., *et al.* (2013) "Photoactivated DNA cleavage and anticancer activity of oxovanadium(IV) complexes of curcumin" *Inorg. Chim. Acta.* Vol. 400. P. 142–150.
80. Balaji, B., Balakrishnan, B., Perumalla, S., *et al.* (2014) "Photoactivated cytotoxicity of ferrocenyl-terpyridine oxovanadium(IV) complexes of curcuminoids" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 85. P. 458–467.
81. Sarkar, T., Banerjee, S., Mukherjee, S. *et al.* (2016) "Mitochondrial selectivity and remarkable photocytotoxicity of a ferrocenyl neodymium(III) complex of terpyridine and curcumin in cancer cells" *Dalton Trans.* Vol. 45. P. 6424–6438.
82. Goswami, T.K., Gadadhar, S., Gole, B., *et al.* (2013) "Photocytotoxicity of copper(II) complexes of curcumin and N-ferrocenylmethyl-L-amino acids" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 63. P. 800–810.
83. Huai, Q., Yu, J., Xu, X., *et al.* (2014) "Synthesis and Properties of Copper(II)-Ferrocene Formylated Curcumin" *Asian J. Chem.* Vol. 26. No. 1. P. 261–263.
84. Xu, X.-S., Kong, L.-K. and Huai, Q.-Y. (2013) "Synthesis and Electrochemical Properties of Ferrocene Formylated Curcumin" *Asian J. Chem.* Vol. 25. No. 13. P. 7637–7638.
85. Ghinet, A., Rigo, B., Dubois, J., *et al.* (2012) "Discovery of ferrocene-containing farnesyltransferase inhibitors. Investigation of bulky lipophilic groups for the A<sub>2</sub> binding site of farnesyltransferase" *Med. Chem. Commun.* Vol. 3. P. 1147–1154.
86. Leonidova, A., Mari, C., Aebbersold, C. *et al.* (2016) "Selective Photorelease of an Organometallic-Containing Enzyme Inhibitor" *Organometallics.* Vol. 35. No. 6. P. 851–854.

### Об авторах

Денисов Михаил Сергеевич,  
кандидат химических наук, младший научный  
сотрудник лаборатории биологически активных  
соединений  
«Институт технической химии Уральского  
отделения Российской академии наук» – филиал  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Пермского федерального  
исследовательского центра Уральского  
отделения Российской академии наук  
614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3;  
m189@mail.ru; (342)2378266

Павлоградская Людмила Владиславовна,  
аспирант  
«Институт технической химии Уральского  
отделения Российской академии наук» – филиал  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Пермского федерального  
исследовательского центра Уральского  
отделения Российской академии наук  
614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3;  
luciapavlogradsk@list.ru; (342)2378266

Глушков Владимир Александрович,  
доктор химических наук, доцент, старший  
научный сотрудник лаборатории биологически  
активных соединений  
«Институт технической химии Уральского  
отделения Российской академии наук» – филиал  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Пермского федерального  
исследовательского центра Уральского  
отделения Российской академии наук  
614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3;  
glusha@gmail.ru; (342)2378266

### About the authors

Denisov Mikhail Sergeevich,  
Candidate of Chemistry, Junior Research Fellow at  
the Laboratory of Biologically Active Compounds;  
Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of  
the RAS;  
Academician Korolev St., 3, 614013 Perm, Russia  
m189@mail.ru  
Tel. (342) 237 82 66

Pavlogradskaya Ludmila Vladislavovna,  
Postgraduate Student;  
Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of  
the RAS; Academician Korolev St., 3, 614013 Perm,  
Russia  
luciapavlogradsk@list.ru;  
Tel. (342) 237 82 66

Glushkov Vladimir Aleksandrovich,  
Doctor of Chemistry, Associate Professor, Senior  
Researcher, Laboratory of Biologically Active  
Compounds; Institute of Technical Chemistry of  
Ural Branch of the RAS;  
Academician Korolev St., 3, 614013 Perm, Russia  
glusha@gmail.ru  
Tel. (342) 237 82 66

### Информация для цитирования

Денисов М.С., Павлоградская Л.В., Глушков В.А. Синтез биологически активных веществ с ферроценовым и ванилиновым фрагментами (обзор литературы)// Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 429-457. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-429-457.

Denisov M.S., Pavlogradskaya L.V., Glushkov V.A. Sintez biologicheski aktivnykh veshchestv s ferrotsenovym i vanilinovym fragmentami (obzor literatury) [Synthesis and evaluation of biological activities of ferrocene-modified vanillins (review)] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 429-457 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-429-457.