

На правах рукописи



ЩЕГОЛЬКОВ Евгений Вадимович

**ФТОРАЛКИЛИРОВАННЫЕ 2-(ГЕТ)АРИЛГИДРАЗОНО-
1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ.
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

ЕКАТЕРИНБУРГ 2008

Работа выполнена в лаборатории фторорганических соединений Института органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель: доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
Бургарт Янина Валерьевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Уломский Евгений Нарциссович
*Уральский государственный технический
университет–УПИ имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург*

кандидат химических наук, доцент
Усачев Борис Иванович
*Уральский государственный университет
имени А.М. Горького, г. Екатеринбург*

Ведущая организация: Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова, г. Москва

Защита состоится «15» декабря 2008 года в 15 ч на заседании диссертационного совета Д.212.285.08 в ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет–УПИ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ–УПИ, аудитория Х–420.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург К–2, Уральский государственный технический университет–УПИ, Ученому секретарю совета Университета, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 375-41-35, e-mail: orgchem@mail.ustu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета–УПИ.

Автореферат разослан «14» ноября 2008 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Т.А. Пospelова

Актуальность работы. 1,3-Дикарбонильные соединения являются одними из основных синтетических эквивалентов синтонов в органической химии, на которых базируется получение разнообразных открыто-цепных, карбо- и гетероциклических молекул. Помимо этого, 1,3-дикарбонильные соединения и продукты, получаемые на их основе, находят широчайшее практическое применение в промышленности и медицине. Достаточно привести такие известные лекарственные средства как *амидопирин*, *анальгин*, *метилурацил*, *нифедипин*, *сульфадимидин*, *дициуфон* и *целебрекс*, которые являются гетероциклическими производными 1,3-дикарбонильных соединений.

Изменение реакционной способности 1,3-дикарбонильных соединений достигается путём их функционализации за счёт введения дополнительных групп, которые способны сами участвовать в химических превращениях или оказывать влияние на ход реакций. Одной из таких групп является (гет)арилгидразонный заместитель. Имеются многочисленные литературные примеры, демонстрирующие богатые возможности нефторированных 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений при химических трансформациях. Продукты их превращений проявляют разнообразное биологическое действие, каталитическую активность и комплексообразующую способность.

Данная работа посвящена изучению фторалкилированных 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений. Выбор фторированных объектов обусловлен их отличительным поведением в химических и биохимических процессах. Их специфическое действие объясняется уникальными особенностями атома фтора. Присутствие фтора в молекуле оказывает влияние на её физико-химические свойства и реакционную способность.

Целью работы является разработка методов синтеза фторалкилсодержащих 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений, изучение их строения и химических трансформаций для получения новых полидентатных лигандов-комплексообразователей и гетероциклических систем, потенциальных биологически активных веществ.

Научная новизна. Найдено, что фторалкилсодержащие 1,3-дикарбонильные соединения под действием хлоридов гетарилдиазония, полученных из аминоксолов, имеющих в α -положении к аминогруппе свободный *NH*-фрагмент, образуют устойчивые 4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины. Методом ЯМР спектроскопии установлено, что 4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины способны претерпевать кольчато-цепную изомерию за счёт раскрытия триазинового кольца по связи C^4-N^5 .

При изучении таутомерного и пространственного строения фторалкилированных 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений методами ИК, ЯМР 1H , ^{19}F , ^{13}C спектроскопии и РСА установлено, что они в твердом виде и растворах преимущественно существуют в дикето-гидразонной форме в виде изомера, в котором ВМВС реализуется по карбонилу при нефторированном заместителе. Рассчитаны энергетические и зарядовые характеристики для двух геометрических изомеров 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений, которые объясняют предпочтительность существования этого изомера.

Обнаружена неоднозначность прохождения реакций фторалкилсодержащих 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений с метиламином. Определено, что решающим фактором, влияющим на результат реакции, является строение фторалкильного заместителя. 2-Арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения, содержащие «короткий» фторалкильный заместитель, конденсируются с метиламином по карбонильной группе при нефторированном остатке, в то время как арилгидразоны с «длинным» полифторалкильным заместителем подвергаются галоформному расщеплению в результате присоединения амина по карбонильной группе при этом заместителе.

Получаемые 2-арилазо-3-(*N*-метил)амино-1-полифторкет-2-ен-1-оны и 1-(*N*-метил)амино-2-арилгидразоно-3-фторалкил-3-оксопропанамида обладают комплексообразующими свойствами по отношению к ионам никеля(II) и меди(II). Никелевые хелаты могут быть получены трехкомпонентной конденсацией 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений и метиламина в присутствии катионов никеля(II). Обнаружена региоселективная рециклизация 4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов под действием α -*N,N*-динуклеофилов, которая при использовании гидразинов приводит к

4-азолилазо-3-фторалкилпиразолам, а гидразидов и их аналогов – к 4-азолилгидразоно-5-гидрокси-5-фторалкилпиразолинам. Найдено, что превращения фторалкилированных 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов с гидразинами и гидразидами характеризуются образованием тех же групп продуктов.

Выявлено необычное расщепление в ряду производных 1,3-дикетонов – 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов при взаимодействии с *o*-фенилендиамином. Показано, что основными выделяемыми продуктами в реакциях являются 2-(2-арилгидразо-1-оксо-1-метил(фторалкил)этил)-бензимидазолы, образующиеся в результате присоединения *o*-фенилендиамина по одной карбонильной группе исходного субстрата и последующего расщепления промежуточного *gem*-замещенного бензимидазолидина за счет элиминирования предельного углеводорода.

Предложен темплатный способ получения металлокомплексов *N,N'*-фенилен-бис(2-арилазо-1,3-аминовинилкетонов) в результате трехкомпонентной сборки 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов и *o*-фенилендиамина на матрице ионов никеля(II), синтез таких свободных лигандов в отсутствие иона металла невозможен.

Найдено, что для реакций фторалкилированных 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров с *o*-фенилендиамином характерна первоначальная конденсация по алкоксикарбонильному фрагменту с образованием *o*-аминоанилидов 2-арилгидразоно-3-оксокислот, которые далее способны циклизироваться в производные 1,5-бензодиазепин-2-она.

Практическая значимость. Разработаны методы синтеза функционализированных гетероциклов ряда пиразола, бензимидазола и бензодиазепина, азолотриазинов, представляющих интерес для биологического тестирования. Получены новые хелатирующие лиганды, способные к комплексообразованию с катионами переходных металлов. Из ряда соединений, отданных на испытания биологической активности, выявлены вещества, обладающие анальгетическим действием, имеющие активность по отношению к вирусам гриппа и микобактериям туберкулеза, а также потенциальные антибиотики, активные в отношении актинобактерий.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 11 статей и 19 тезисов докладов. Основные результаты диссертации доложены на Международной конференции по химии азотсодержащих гетероциклов *CNH*-2003 (Украина, Харьков 2003), молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Новосибирск 2003, Екатеринбург 2004, Казань 2005, Уфа 2007), XX Украинской конференции по органической химии (Одесса 2004), 7-ом Международном семинаре МНТЦ (Екатеринбург 2004), XXII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Кишинев 2005), Международной конференции «От молекул к материалам» (Нижний Новгород 2005), Международной конференции по химии гетероциклических соединений (Москва 2005), Научной конференции «Демидовские чтения на Урале» (Екатеринбург 2006), 7-ой Всероссийской конференции «Химия фтора» (Москва 2006), III Международной конференции «Высокоспиновые молекулы и молекулярные магнетики» (Иваново 2006), III Международной конференции «Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы» (Черноголовка 2006), V Конференции кластерной химии и полиядерных соединений (Астрахань 2006), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск 2007).

Работа выполнена при финансовой государственной поддержке ведущих научных школ (грант № 3758.2008.3).

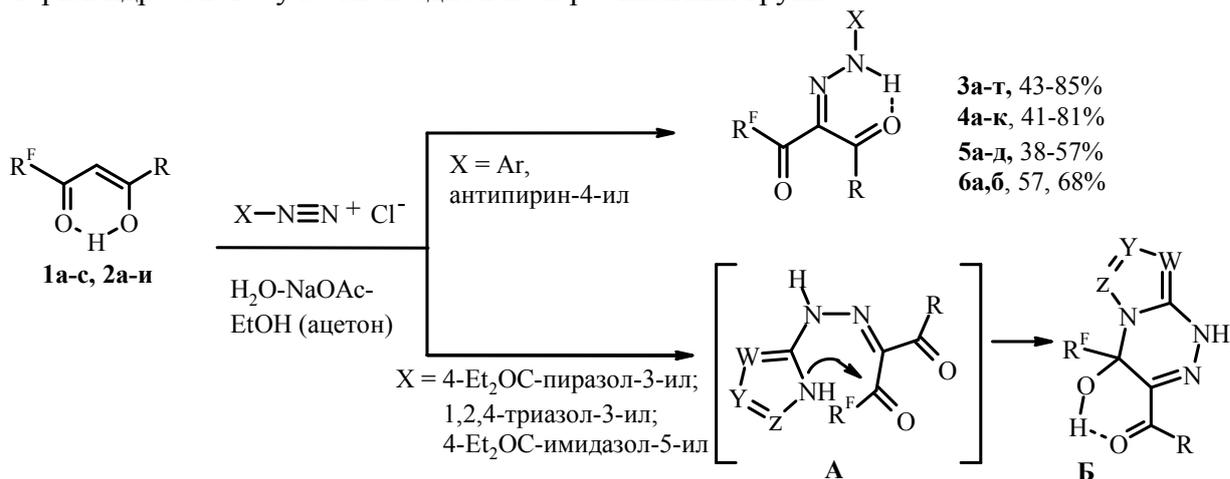
Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим объемом 183 страницы состоит из введения, литературного обзора, исследований автора, выводов, экспериментальной части, приложения. Работа содержит 312 ссылок на литературные источники, 6 таблиц и 15 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и строение фторалкилсодержащих 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений

1.1. Синтез фторалкилсодержащих 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений и их циклических аналогов

1,3-Дикетоны **1** и 3-оксоэфир **2**, в том числе и фторалкилсодержащие, в реакциях азосочетания с солями арилдиазония, как известно, образуют 2-арилгидразоны 1,2,3-трионов **3** и 2-арилгидразоно-3-оксоэфир **4**. Однако реакции солей гетарилдиазония с нефторированными 1,3-дикарбонильными соединениями не всегда характеризуются образованием открыто-цепных гетарилгидразонов, поскольку описаны случаи получения азолотриазинов в результате спонтанной внутримолекулярной циклоконденсации гетарилгидразонов с участием одной из карбонильных групп.



- 1:** R = Me, R^F = HCF₂ (**a**), CF₃ (**б**), H(CF₂)₂ (**в**), C₃F₇ (**г**), H(CF₂)₄ (**д**), C₄F₉ (**е**);
R = Bu, R^F = H(CF₂)₂ (**ж**); R = *t*-Bu, R^F = HCF₂ (**з**), CF₃ (**и**), H(CF₂)₄ (**к**);
R = Ph, R^F = CF₃ (**л**), H(CF₂)₂ (**м**), C₃F₇ (**н**), H(CF₂)₄ (**о**);
R^F = CF₃, R = 1-Nf (**п**), 1-фуран (**р**); R = CF₃, R^F = CF₃ (**с**).
- 2:** R = OMe, R^F = HCF₂ (**a**), H(CF₂)₂ (**б**), C₃F₇ (**в**), H(CF₂)₄ (**г**), C₄F₉ (**д**);
R = OEt, R^F = HCF₂ (**е**), CF₃ (**ж**), H(CF₂)₂ (**з**), C₆F₁₃ (**и**).
- 3:** R^F = HCF₂, X = 4-MeC₆H₄, R = Me (**a**), X = 4-MeOC₆H₄, R = *t*-Bu (**б**);
R^F = CF₃, R = CF₃, X = 4-MeC₆H₄ (**в**), 4-MeOC₆H₄ (**г**); R = Me, X = Ph (**д**), 4-MeC₆H₄ (**е**), 4-MeOC₆H₄ (**ж**);
R = Ph, X = 4-MeC₆H₄ (**з**);
R^F = H(CF₂)₂, X = 4-MeC₆H₄, R = Bu (**и**), X = 4-MeOC₆H₄, R = Me (**к**), Ph (**л**);
R^F = C₃F₇, R = Me, X = 4-MeOC₆H₄ (**м**), R = Ph, X = 4-MeC₆H₄ (**н**), 4-MeOC₆H₄ (**о**);
R^F = H(CF₂)₄, X = 4-MeC₆H₄, R = Me (**п**), Ph (**р**), R = *t*-Bu, X = 4-MeOC₆H₄ (**с**);
R^F = C₄F₉, R = Me, X = 4-MeC₆H₄ (**г**).
- 4:** R = OMe, X = 4-MeC₆H₄, R^F = HCF₂ (**a**), C₄F₉ (**б**), R^F = H(CF₂)₂, X = 4-MeC₆H₄ (**в**), 4-MeOC₆H₄ (**г**),
X = 4-MeOC₆H₄, R^F = C₃F₇ (**д**), H(CF₂)₄ (**е**);
R = OEt, X = 4-MeC₆H₄, R^F = HCF₂ (**ж**), CF₃ (**з**), C₆F₁₃ (**и**); X = 4-MeOC₆H₄, R^F = CF₃ (**к**).
- 5:** X = антипирин-4-ил, R = Me, R^F = HCF₂ (**a**), CF₃ (**б**), H(CF₂)₂ (**в**),
R = Bu, R^F = H(CF₂)₂ (**г**), R = Ph, R^F = C₃F₇ (**д**).
- 6:** X = антипирин-4-ил, R^F = CF₃, R = OEt (**a**), R^F = C₄F₉, R = OMe (**б**).
- 7:** W = C-CO₂Et, Y = CH, Z = N, R^F = CF₃, R = Me (**a**), Ph (**б**), CF₃ (**в**), R = OEt (**г**);
R^F = C₃F₇, R = OMe (**д**);
- 8:** W = Z = N, Y = CH, R = Ph, R^F = CF₃ (**a**), H(CF₂)₂ (**б**), C₃F₇ (**в**);
R = OMe, R^F = HCF₂ (**г**), C₃F₇ (**д**), C₄F₉ (**е**);
R = OEt, R^F = CF₃ (**ж**), H(CF₂)₂ (**з**);
- 9:** W = C-CO₂Et, Y = N, Z = CH, R^F = CF₃, R = Me (**a**), *t*-Bu (**б**), Ph (**в**), 1-Nf (**г**), 1-фуран (**д**);
R^F = H(CF₂)₂, R = Ph (**е**); R^F = C₃F₇, R = Me (**ж**), Ph (**з**),
R^F = CF₃, R = OEt (**и**), R^F = C₃F₇, R = OMe (**к**).

Нами показано, что на результат реакции азосочетания фторалкилированных 1,3-дикарбонильных соединений **1**, **2** с солями гетарилдиазония решающее влияние оказывает

строение гетарильной компоненты. Так, с хлоридом антипирин-4-илдiazония они образуют 2-антипиринилгидразоны 1,2,3-трионов **5** и 2-антипиринилгидразоно-3-оксоэферы **6** аналогично превращениям с солями арилдiazония. В то время как при азосочетании фторалкилированных 1,3-дикетонов **1** и 3-оксоэфиров **2** с хлоридами гетарилдiazония, полученных из гетероциклических аминов, содержащих *NH*-группу в α -положении, вместо ожидаемых 2-гетарилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений **A** образуются устойчивые 4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*]триазины **7–9**.

Гетероциклы **7–9** формируются путём присоединения *NH*-группы гетарильного остатка по карбонильному атому углерода при фторированном заместителе. Попытки подвергнуть дигидроазоло[5,1-*c*]триазины **7–9** дегидратации успеха не имели.

Открыто-цепные 2-гетарилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения **5**, **6** и дигидроазолотриазины **7–9** являются структурными изомерами. Отсюда возникла задача выработки четких признаков для определения открыто-цепного или гетероциклического строения полученных соединений.

Циклическая структура продуктов **7–9** установлена методом РСА (рис. 1–3) для всех трёх видов аннелированных триазинов на примере соединений **7б**, **8д** и **9з**. Обнаруженные различия в ИК спектрах 2-(гет)арилгидразонов **3–6** и дигидроазолоазинов **7б**, **8д**, **9з** позволили сделать вывод о существовании всех продуктов **7–9** в твердом виде в циклической изомерной форме.

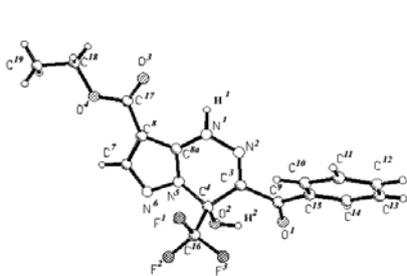


Рис. 1. Общий вид молекулы этил-3-бензоил-4-гидрокси-4-трифторметил-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата **7б**.

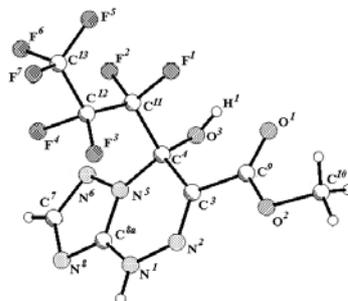


Рис. 2. Общий вид молекулы метил-4-гидрокси-4-гептафторпропил-1,4-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-карбоксилата **8д**.

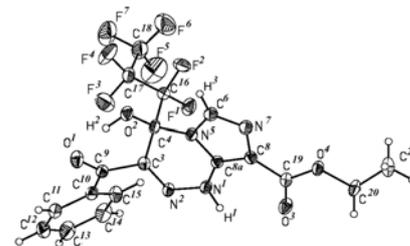


Рис. 3. Общий вид молекулы этил-3-бензоил-4-гидрокси-4-гептафторпропил-1,4-дигидроимидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата **9з**.

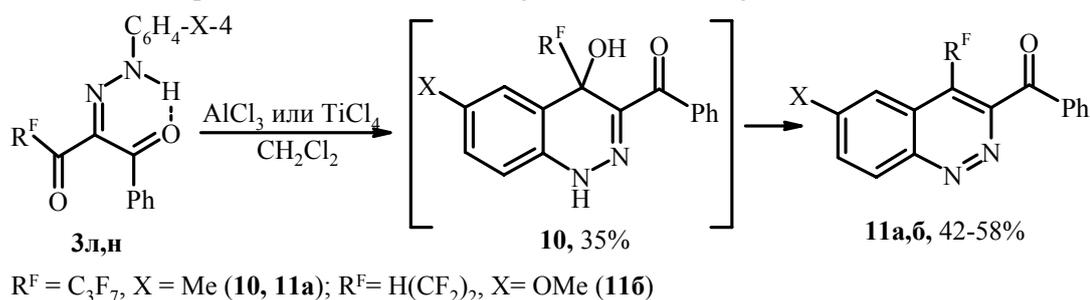
В растворах циклическое строение соединений **7–9** определено с помощью ЯМР спектральных методов исследования. Так, в спектрах ЯМР ^{13}C характеристичным является химический сдвиг атома углерода, связанного с фторалкильным заместителем. Например, для трифторметилсодержащих дигидроазолотриазинов **7б**, **8а** и **9а** такой атом, будучи sp^3 -гибридизованным, наблюдается в виде квартетного сигнала в более сильном поле ($\delta_{\text{C}} \sim 79\text{--}82$ м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом sp^2 -гибридизованного атома углерода открыто-цепных 2-(гет)арилгидразонов 1,2,3-трионов **3д**, **3**, **4к**, **5б**, **6а** ($\delta_{\text{C}} \sim 174\text{--}177$ м.д.).

Найдено, что для выявления циклического или открыто-цепного строения соединений **3–9** удобно использовать данные спектроскопии ЯМР ^{19}F , а именно химические сдвиги атомов фтора $\alpha\text{-CF}_3$ -групп и $\alpha\text{-CF}_2$ -групп, связанных непосредственно с атомом углерода, участвующим в изомерных превращениях. Так, в спектрах ЯМР ^{19}F дигидроазоло[5,1-*c*]азинов **7а, б, г, д**, **8**, **9** сигналы $\alpha\text{-CF}_3$ - и $\alpha\text{-CF}_2$ -групп, связанных с sp^3 -гибридизованным атомом углерода, наблюдаются в более сильных областях [$\delta(\alpha\text{-CF}_3) \sim 78\text{--}86$ м.д., $\delta(\alpha\text{-CF}_2) \sim 37\text{--}45$ м.д.] по сравнению с сигналами аналогичных групп 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений **3д-г**, **4б-е, и**, **5в-д**, **6а, б** в которых они находятся при sp^2 -гибридизованном атоме углерода [$\delta(\alpha\text{-CF}_3) \sim 91\text{--}94$ м.д., $\delta(\alpha\text{-CF}_2) \sim 42\text{--}50$ м.д.]

Кроме того, сигналы атомов фтора α -CF₂-групп полифторалкильных заместителей в азолотриазинах **7–9** проявляются в виде АВ-системы из-за соседства этой группы с асимметрическим атомом углерода.

Методом ЯМР спектроскопии установлено, что дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазины **7–9** в растворах способны претерпевать кольчато-цепную изомерию за счёт раскрытия триазинового кольца по связи C⁴–N⁵ с образованием открыто-цепной гетарилгидразонной формы **A**, причём использование пиридина-d₅ в качестве растворителя приводит к появлению нециклического изомера практически во всех случаях.

Обнаружено, что фторалкилсодержащие 2-арилгидразоны 1,2,3-трионов **3л,н** могут подвергаться внутримолекулярной циклизации с участием *орто*-атома углерода арилгидразонного заместителя и фторацильного фрагмента, но для этого требуется присутствие кислоты Льюиса. При этом основными продуктами являются дегидратированные 3-бензоил-4-фторалкилциннолины **11а,б**, а 4-гидрокси-3-бензоил-4-фторалкил-1,4-дигидроциннолин **10** был получен в одном случае.

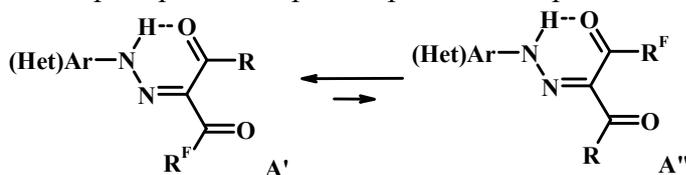


1.2. Строение фторалкилированных 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений

Синтезированным фторалкилсодержащим 2-антипиринилгидразонам 1,2,3-трионов **5** и 2-антипиринилгидразоно-3-оксоэфиром **6** может быть свойственна как азо-гидразонная, так и кето-енольная таутомерия, в связи с чем они могут существовать в виде трех таутомеров. Однако наличие в их ИК спектрах характеристических полос поглощения карбонильных групп в области 1700–1650 см⁻¹, наряду с отсутствием в спектрах ЯМР ¹H сигнала метинового протона, позволяет сделать вывод о существовании соединений **5, 6** как в кристаллах, так и в растворах в дикето-гидразонной форме аналогично 2-арилгидразонам 1,2,3-трионов **3** и 2-арилгидразоно-3-оксоэфиром **4**.

Кроме того, для гетарилгидразонов **5, 6** возможна изомерия, обусловленная различным положением гетарилгидразонного заместителя относительно C=N связи. Такая геометрическая изомерия не исследовалась ранее и для полифторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов **3** и 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров **4**, в связи с чем был синтезирован ряд арилгидразонов **3, 4**. Пространственное строение полифторалкилированных 2-(гет)арилгидразонных-1,3-дикарбонильных соединений **3–6** было исследовано методами РСА, спектроскопии ИК и ЯМР.

Геометрические изомеры 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений **3–6** относительно связи C=N достаточно устойчивы, так как они стабилизированы внутримолекулярной водородной связью (ВМВС) между карбонильным атомом кислорода и атомом водорода аминогруппы арилгидразонного заместителя. О высокой прочности ВМВС в этих соединениях свидетельствует степень дезэкранирования арилгидразонного протона ($\delta_{\text{NH}} \sim 13\text{--}15$ м.д.). ВМВС может быть реализована по нефторированному карбонильному фрагменту (изомер **A'**) или по полифторацильному заместителю (изомер **A''**).



Рентгеноструктурное исследование 2-арилгидразона 1,2,3-триона **3з** и 2-арилгидразоно-3-оксоэфира **4к** показало, что в кристаллах эти соединения существуют в виде изомера **A'**, в котором ВМВС реализуется с участием карбонильного атома кислорода при нефторированном остатке (рис. 4 и 5).

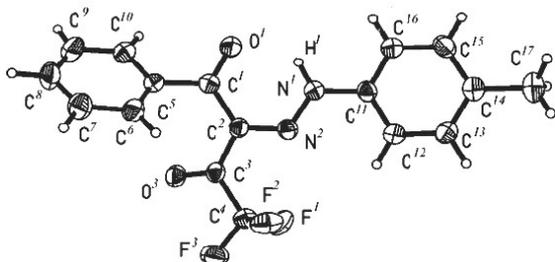


Рис. 4. Общий вид молекулы 2-толилгидразона 4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,2,3-триона **3з**

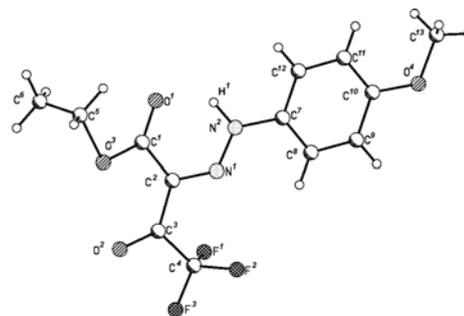


Рис. 5. Общий вид молекулы этил-4,4,4-трифтор-2-[(4-метоксифенил)гидразоно]-3-оксобутаноата **4к**

Методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F установлено, что фторалкилсодержащие 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения **3-6** существуют в растворах CDCl_3 и ацетона- d_6 преимущественно в виде изомера **A'** со связанной ВМВС карбонильной группой при нефторированном заместителе. Исключением являются 2-арилгидразон **3р** и 2-гетарилгидразоны **5а,д**, существующие в CDCl_3 в виде смеси изомеров **A'** и **A''** (10-28%). Для дифторметилсодержащих 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений **3а,б**, **4а,ж** и фенилзамещенных 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов **3з,л,н,о,р** обнаружено появление второй формы **A''** (9-23%) в ацетоне- d_6 . Отнесение геометрических изомеров сделано на основании химических сдвигов карбонильных ядер углерода и фтора, а также констант спин-спинового взаимодействия $J_{\text{C-F}}$.

Для изомеров **A'**, **A''** 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов **3ж,з** произведен расчет *ab initio* DFT B3LYP/6-31G(*d,p*) энергетических, зарядовых и орбитальных характеристик. Показано, что изомер **A'** является более выгодным по сравнению с изомером **A''**, разница их полных энергий составляет 22.68 и 11.81 кДж/моль соответственно.

2. Реакции фторалкилсодержащих 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений и их гетероаналогов с метиламином

Фторалкилсодержащие 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения **3**, **4** имеют в своем составе два неэквивалентных электрофильных центра (карбонильные группы при полифторалкильном и нефторированном заместителях), по которым возможна атака нуклеофильных реагентов.

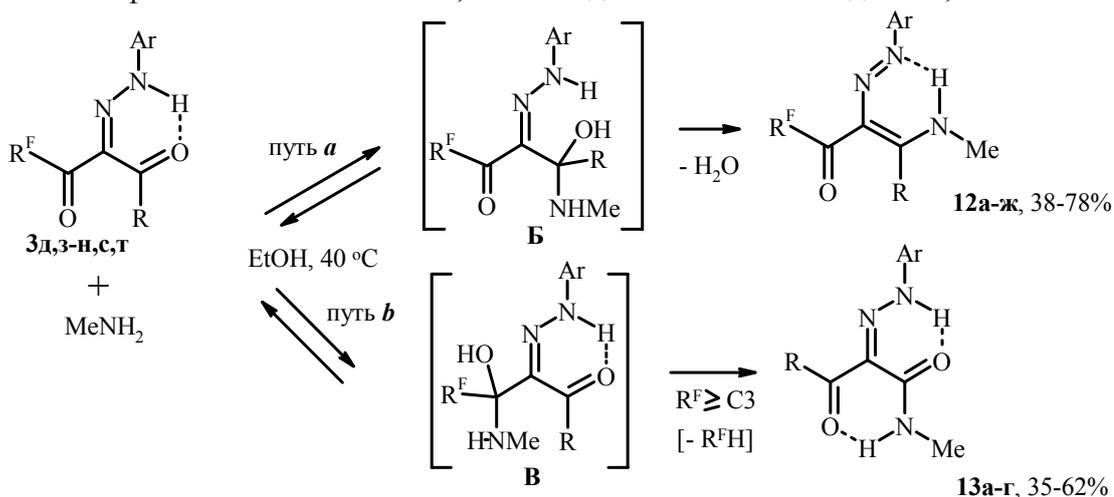
2.1. Взаимодействие фторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов с метиламином

Фторалкилсодержащие 1,3-дикетоны реагируют с моноаминами, образуя региоизомерные 1,3-енаминокетоны, которые используются в качестве реагентов для экстракционно-газохроматографического определения переходных металлов, а их металлокомплексы применяются как катализаторы в различных процессах. Определяющее влияние на строение результирующего 1,3-енаминокетона оказывает природа заместителей в исходном субстрате. Побочным процессом в этих реакциях является кислотное расщепление.

Нами найдено, что 2-арилгидразоны 1,2,3-трионов **3д,з-л**, имеющие «короткий» фторалкильный заместитель ($\text{C} \leq 2$), реагируют с метиламином при нагревании в этаноле, образуя продукты моноконденсации – 2-арилазо-1,3-енаминокетоны **12а-д**. При этом на результат реакции строение нефторированного остатка не оказывает существенного влияния в отличие от аналогичных превращений фторированных 1,3-дикетонов.

При исследовании взаимодействия с метиламином 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов **3м,н,с,т**, содержащих более «длинный» фторированный заместитель ($\text{C} \geq 3$), обнаружено, что эти превращения неселективны в случае метилзамещенных арилгидразонов **3м,т**. Так, помимо ожидаемых 2-арилазо-1,3-енаминокетонов **12е,ж**, образующихся путем конденсации метиламина по карбонильной группе при нефторированном заместителе (путь *a*), из этих реакций были выделены *N*-метил-2-арилгидразоно-3-оксобутанамиды **13а,б**. Последние образуются, по всей вероятности, в результате присоединения амина по карбонильной группе при фторалкильном заместителе и последующего галоформного расщепления промежуточных интермедиатов путем элиминирования фторалкана (путь *b*). Из аналогичных

реакций арилгидразонов **3н,с**, содержащих полифторалкильный ($C \geq 3$) и объемные *трет*-бутильный или фенильный заместители, были выделены только амиды **13в,г**.



$\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**3д**, **12а**), $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**3з**, **12б**);

$\text{R}^{\text{F}} = \text{H}(\text{CF}_2)_2$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R} = \text{Me}$ (**3к**, **12в**), Ph (**3л**, **12г**), $\text{R} = \text{Bu}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**3и**, **12д**);

$\text{R}^{\text{F}} = \text{C}_3\text{F}_7$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**3м**, **12е**, **13а**); $\text{R}^{\text{F}} = \text{C}_4\text{F}_9$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**3т**, **12ж**, **13б**);

$\text{R}^{\text{F}} = \text{H}(\text{CF}_2)_4$, $\text{R} = t\text{-Bu}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**3с**, **13в**); $\text{R}^{\text{F}} = \text{C}_3\text{F}_7$, $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**3н**, **13г**).

Очевидно, 2-арилгидразоны 1,2,3-трионов **3** способны присоединять метиламин по обоим карбонильным атомам углерода с промежуточным образованием полуаминалей **Б** или **В**. При этом стабилизация интермедиата **Б** происходит быстро за счет элиминирования молекулы воды с образованием 2-арилаза-1,3-енаминокетонов **13**. Полуаминаль **В** должен обладать большей устойчивостью по сравнению с интермедиатом **Б** из-за влияния соседней электроноакцепторной полифторалкильной группы. В результате этого в реакциях арилгидразонов **3д,з-л**, имеющих «короткие» фторалкильные заместители, равновесие сдвигается в сторону образования кетонов **12**. Для интермедиатов **В** с «длинными» полифторалкильными заместителями появляется возможность к стабилизации за счет отщепления полифторалкана с образованием амидов **13**. Это обусловлено тем, что для соединений, имеющих «длинные» полифторированные заместители, характерно галоформное расщепление из-за образования более стабильных карбанионов. Предпочтительное образование амидов **13в,г** в реакциях арилгидразонов **3н,с** может быть объяснено стерическими препятствиями, создаваемыми объемными фенильным или *трет*-бутильным заместителями для атаки нуклеофилом соседнего карбонильного атома углерода.

Полученные 2-арилаза-1,3-енаминокетоны **12а-ж** являются сложными таутомерными системами, которым может быть свойственна азо-гидразонная, кето-енольная и амина-енаминовая таутомерия. По данным ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C спектроскопии соединения **12а-ж** в растворах CDCl_3 , ДМФА- d_7 и ацетона- d_6 существуют в виде *Z*-изомеров гидразоно-иминокетонного таутомера (ГИК), стабилизированных ВМВС с участием арилгидразонного и метилиминного фрагментов. Выполненный для соединений **12а,б** РСА показал, что в кристаллах они существуют в виде *Z*-изомера аза-енаминокетонного таутомера (ААК), в котором реализуется ВМВС между атомами $\text{N}^3 \dots \text{H}^1$ (рис. 6 и 7).

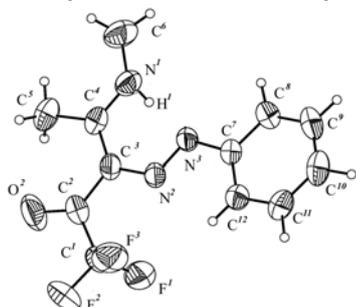


Рис. 6. Общий вид молекулы 4-(*N*-метил)амино-1,1,1-трифтор-3-фенилазопент-3-ен-2-она **12а**

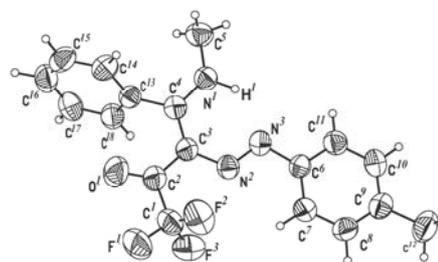
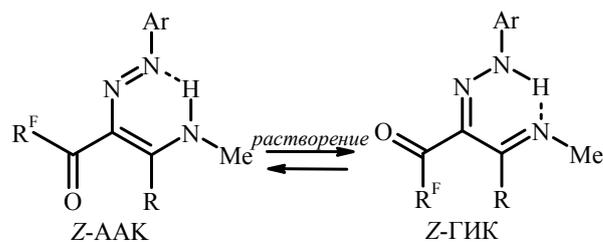


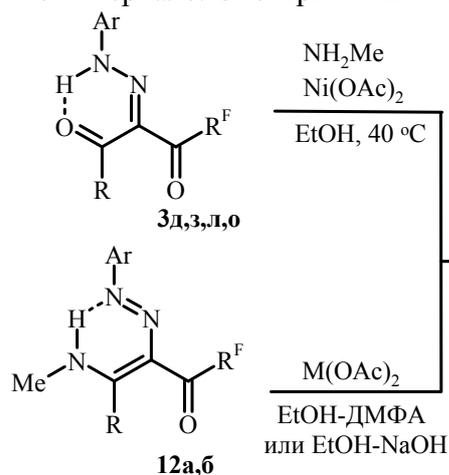
Рис. 7. Общий вид молекулы 4-(*N*-метил)амино-3-(4-метилфенил)азо-1,1,1-трифтор-4-фенилбут-3-ен-2-она **12б**

Сравнительный анализ ИК спектров **12а-ж** свидетельствует об их существовании в твердом виде также в форме *Z*-изомера таутомера ААК. По-видимому, вещества **12а-ж** при растворении претерпевают енамино-иминную и азо-гидразонную перегруппировку, в результате чего таутомер ААК переходит в таутомер ГИК.



В темплатной конденсации с метиламином на матрице ионов Ni(II) 2-арилгидразоны 1,2,3-трионов **3д,з,л,о** образуют металлохелаты **14а,в-д**. Преимуществом темплатного метода является возможность получения металлохелатов из лигандов, имеющих «длинный» полифторалкильный (C ≥ 3) и объемный углеводородный заместители. Альтернативным методом получения хелатов **14** является обработка 2-арилазо-3-метиламино-1-полифторалкилкет-2-ен-1-онов **12а,б** солями металлов, причем этим способом могут быть получены комплексы с другими металлами, например, медью(II).

В ИК спектрах хелатов **14а-д** полосы поглощения полифторацильной группы отмечаются в той же области (1675–1665 см⁻¹), что и для исходных иминов **12а,б**. В спектре ЯМР ¹H никелевого хелата **14а** наблюдается диамагнитный сдвиг сигналов протонов *N*-метильной и фенильной групп по сравнению с сигналами резонансного поглощения этих ядер в спектре ЯМР ¹H свободного лиганда **12а**. Это может быть результатом влияния иона никеля на находящиеся в непосредственной близости протоны. В то же время в спектрах ЯМР ¹⁹F соединений **12а** и **14а** сигналы поглощения атомов фтора CF₃-группы отмечаются в одном и том же интервале. Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F соединений **12а** и **14а** регистрировали в ДМФА-d₇.



14: R = Me, Ar = Ph, R^F = CF₃, M = Ni (**а**), Cu (**б**);
R = Ph, M = Ni, Ar = 4-MeOC₆H₄, R^F = H(CF₂)₂ (**в**), C₃F₇ (**г**);
Ar = 4-MeC₆H₄, R^F = CF₃ (**д**).

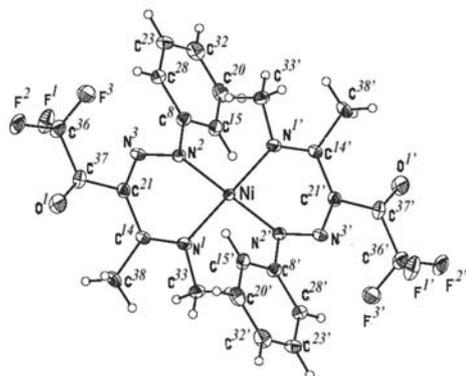


Рис. 8. Общий вид молекулы бис-{1,1,1-трифтор-4-[(*N*-метил)аминоато-κ²N]-3-(фенилдиазенил-κ²N)пент-3-ен-2-она} никеля(II) **14а**

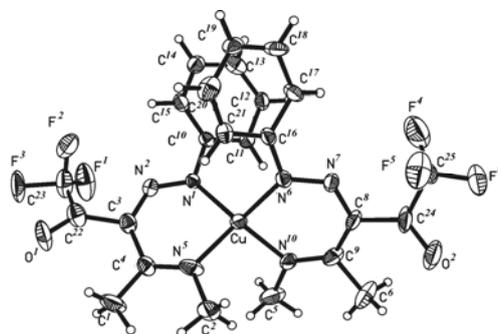


Рис. 9. Общий вид молекулы бис-{1,1,1-трифтор-4-[(*N*-метил)аминоато-κ²N]-3-(фенилдиазенил-κ²N)пент-3-ен-2-она} меди(II) **14б**

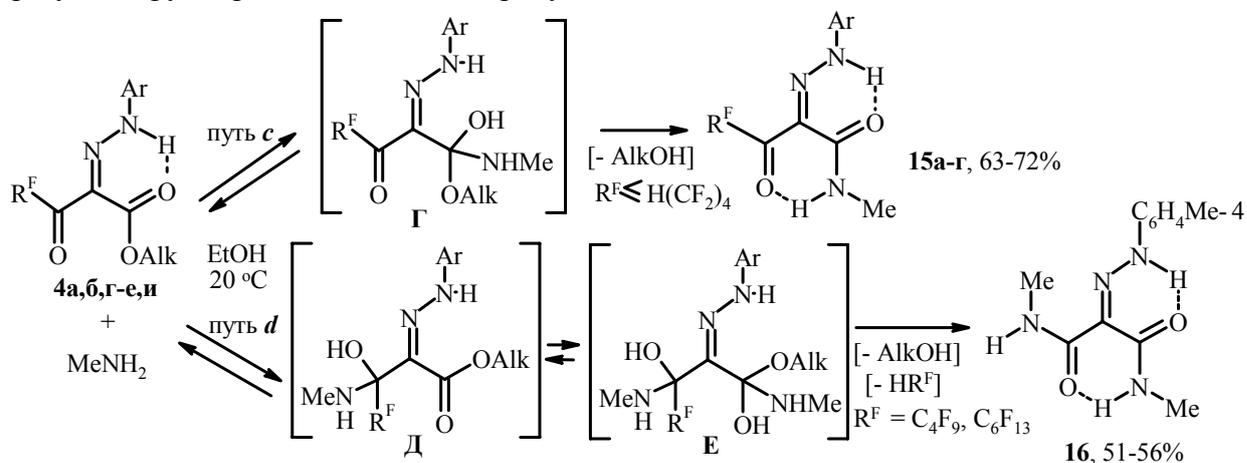
Таким образом, ИК и ЯМР спектральные данные свидетельствуют о том, что в металлохелатах **14а-д** координация металла осуществляется с участием четырёх донорных атомов азота арилгидразонного и метилиминного фрагментов. Выполненный РСА для

продуктов **14a,б** также подтверждает образование тетразахелатного узла, координированного с катионом металла. Следует отметить различие в пространственном расположении молекул лиганда в никелевом комплексе **14a** (*транс*-форма, рис. 8) и в медном комплексе **14б** (*цис*-форма, рис. 9).

2.2. Взаимодействие фторалкилсодержащих 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров с метиламином

Фторалкилированные 3-оксоэфиры способны реагировать с моноаминами в зависимости от условий реакции по полифторацильному фрагменту, давая производные 3-аминокротонового эфира, или по сложноэфирному остатку, образуя амиды.

Найдено, что основным процессом в реакциях 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров **4a,г-е** с метиламином является конденсация амина по сложноэфирной группе с образованием амидов **15a-г**. Однако для эфиров **4б,и**, имеющих нонафторбутильный и тридекафторгексильный заместители, это направление реакции не является единственным, поскольку оно сопровождается присоединением амина по фторацильному фрагменту с последующим галоформным расщеплением и образованием диамида **16**. Отметим, что в реакции этилового эфира 2-(4-метоксифенил)гидразоно-3-оксо-3-трифторбутановой кислоты **4к** с метиламином образуется трудноразделимая смесь продуктов.



15: $R^F = \text{HCF}_2$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**a**); $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^F = \text{H}(\text{CF}_2)_2$ (**б**), C_3F_7 (**в**), $\text{H}(\text{CF}_2)_4$ (**г**).

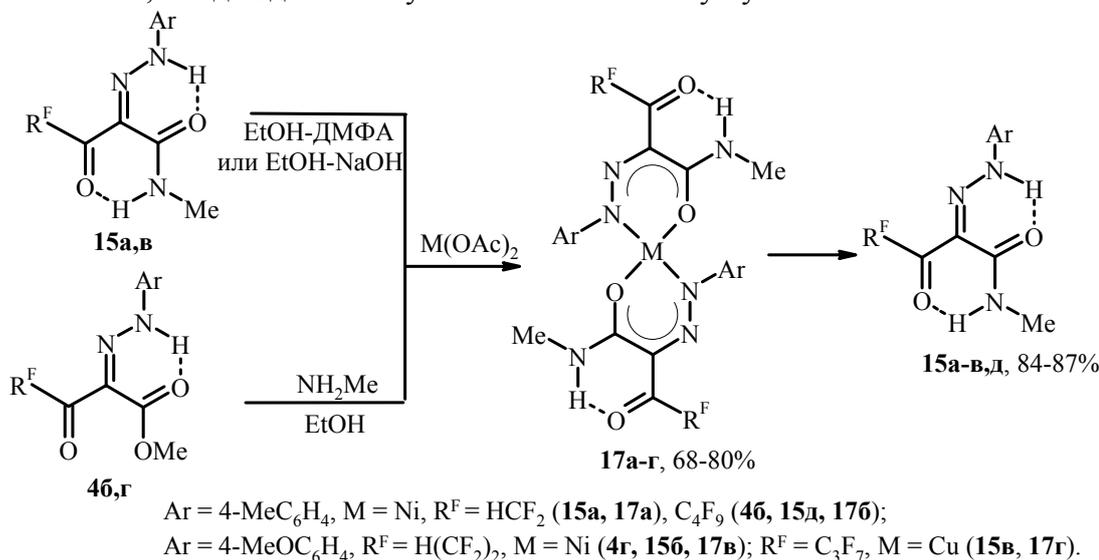
В сравнении с аналогичными превращениями 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов **3** взаимодействие 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров **4** с метиламином происходит уже при 20 °С.

Очевидно, эфиры **4** могут присоединять амин по обеим карбонильным группам с образованием интермедиатов **Г** или **Д** аналогично 2-арилгидразонам 1,2,3-трионов **3**. Стабилизация интермедиата **Г** происходит быстро за счет отщепления молекулы спирта с последующим образованием амидов **15a-г** (путь *c*). Такое течение реакций характерно для эфиров **4a,г,д,е**, содержащих относительно малый полифторалкильный заместитель ($F \leq 8$). Полуаминаль **Д**, обладающий большей стабильностью благодаря влиянию соседней электроноакцепторной полифторалкильной группы, может присоединять вторую молекулу метиламина, давая интермедиат **Е**. Стабилизация последнего, по-видимому, происходит за счет элиминирования молекул спирта и полифторалкана с получением диамида **16** (путь *d*). Данное направление осуществляется для эфиров **4б,и**.

Для амидов **15a-г** может быть свойственна амидо-имидная, азо-гидразонная и кето-енольная таутомерия. Однако исследование спектральных характеристик ЯМР ^1H и ^{19}F выявило присутствие одного таутомера во всех случаях. Спектры ЯМР ^1H соединений **16a-г** характеризуются присутствием дублетного сигнала метильных протонов (δ 2.93–2.94 м.д., J 4.9–5.0 Гц) и уширенного синглетного сигнала протона (δ 8.75–8.85 м.д.) Me-NH группы, а также уширенного слабopольного синглетного сигнала протона арилгидразонного фрагмента (δ 15.23–15.65 м.д.). В спектре ЯМР ^{13}C амида **15г** зарегистрированы два слабopольных сигнала δ_c 165 и 179 м.д., соответствующие атомам углерода амидной и фторацильной групп. Совокупность этих данных позволяет предположить для продуктов **15a-г** гидразоно-кето-амидную форму.

Найдено, что амиды **15** обладают комплексообразующими свойствами по отношению к ионам переходных металлов. Так, обработка солями металлов соединений **15а,в** даёт комплексы **17а,г**. Кроме того, металлохелат **17в** получен темплатной конденсацией эфира **4г** с метиламином на матрице ионов никеля (II). Темплатная конденсация может быть использована для синтеза хелата **17б** из эфира **4б**, имеющего нонафторбутильный заместитель.

По сравнению с хелатами **14а-г** комплексы **17а-г** неустойчивы, поскольку при растворении в ДМФА или хлороформе они дают амиды **15а-в**. Однако темплатный метод может быть применен для синтеза амидов, имеющих «длинные» полифторированные заместители. Так, амид **15д** был получен только по такому пути.

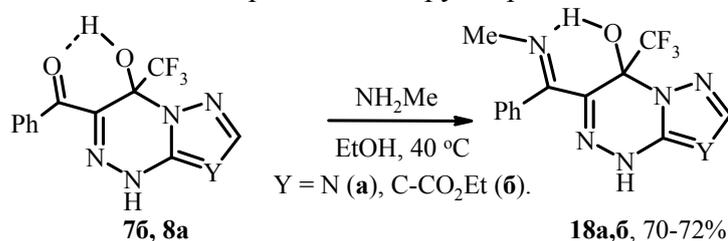


Нестабильность хелатов **17а-г** в растворах затрудняет идентификацию их структуры. В соответствии с элементным анализом эти комплексы имеют состав ML_2 , где L – это монодепротонированный лиганд. В масс-спектре хелата **17г** зарегистрирован пик молекулярного иона, соответствующий CuL_2 . ИК спектры продуктов **17а-г** характеризуются сдвигом полос поглощения карбонильных групп в низкочастотную область по сравнению с ИК спектрами амидов **15а-в,д**. Кроме того, наблюдаемые полосы поглощения соединений **15а-в,д** области $3300\text{--}3290 \text{ см}^{-1}$ более характерны для Me-NH групп кето-амидной формы, чем для OH-групп кето-енольной формы. Эти данные позволяют предположить, что хелаты **17а-г** имеют структуру, показанную на схеме.

2.3 Взаимодействие 4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидроазоло[5,1-с]триазинов с метиламином

Нами изучены также реакции с метиламином 4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидроазоло[5,1-с]триазинов **7-9** как циклических форм 2-(гет)арилгидразонов 1,2,3-трионов **3, 5**. Установлено, что трифторметилсодержащие дигидроазоло[1,2,4][5,1-с]триазины **7б, 8а** конденсируются с метиламином по ацильному (бензоильному) заместителю, давая продукты **18а,б**. При этом сохраняется циклическая структура продукта, что подтверждено данными ЯМР ^{19}F спектроскопии, поскольку сигналы атомов фтора соединений **18а,б** и исходных дигидроазоло[5,1-с]триазинов **7б, 8а** наблюдаются в одной и той же области (δ 80–82 м.д.), что характерно для трифторметильной группы, связанной с четвертичным атомом углерода.

Дигидроазолотриазины **8в, 9е,ж**, содержащие более «длинные» фторалкильные заместители ($\text{C} > 2$), в аналогичных условиях не реагируют с метиламином. Кипячение же в *изо*-бутаноле и бутаноле неизменно приводило к трудноразделимой смеси продуктов.



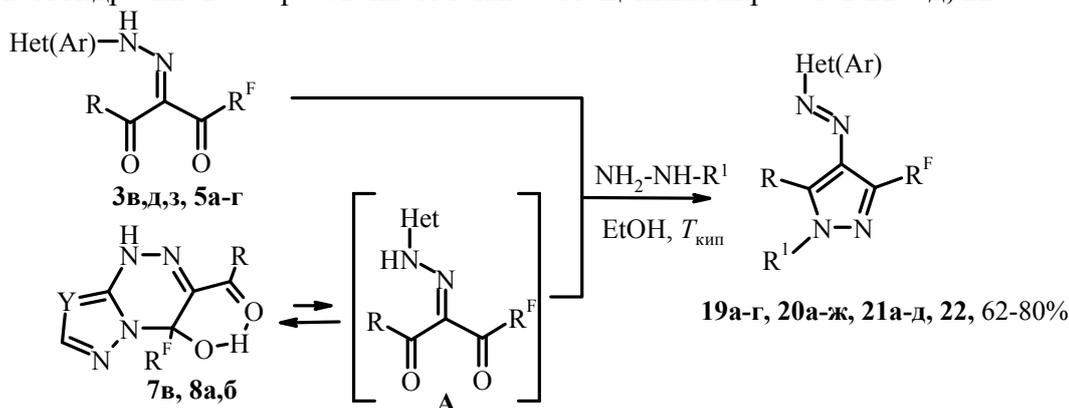
3. Взаимодействие 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений с динуклеофилами

Фторалкилсодержащие 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения **3–6** и их циклические аналоги, дигидроазолотриазины **7–9**, могут быть использованы в качестве исходных синтонов для синтеза новых гетероциклических систем. При этом известно, что для нефторированных 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений характерны разнообразные реакции гетероциклизации под действием динуклеофильных реагентов.

3.1. Взаимодействие фторалкилированных 2-(гет)арилгидразонов 1,2,3-трионов и 1,4-дигидроазоло[5,1-с]триазинов с гидразинами

Фторалкилсодержащие пиразолы, полученные на основе 1,3-дикетонатов, представляют повышенный интерес, поскольку они являются структурными аналогами «Целебрекса», нестероидного противовоспалительного препарата, селективного ингибитора циклооксигеназы-2. В связи с этим в работе уделено большое внимание превращениям фторалкилированных 2-(гет)арилгидразонов 1,2,3-трионов **3**, **5** и их циклических аналогов, 1,4-дигидроазоло[5,1-с]триазинов **7–9**, с различными производными гидразина.

Установлено, что фторалкилсодержащие 2-(гет)арилгидразоны 1,2,3-трионов **3в,д,з**, **5а–г** циклоконденсируются с гидразином и его замещенными аналогами по 1,3-дикарбонильному фрагменту, давая производные пиразола **19а–г**, **20а–ж**. Обнаружено, что фторалкилированные дигидроазоло[5,1-с]триазины **7в**, **8а,б** способны к рециклизации под действием гидразинов с образованием также замещенных пиразолов **21а–д**, **22**.



- 19:** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$, $\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$, $\text{R} = \text{Me}$ (**а**); $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$, $\text{R} = \text{Ph}$ (**б**), CF_3 (**в**);
 $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, R^{F} , $\text{R} = \text{CF}_3$ (**г**).
- 20:** $\text{Het} = \text{антипирин-4-ил}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^{\text{F}} = \text{HCF}_2$, $\text{R} = \text{Me}$ (**а**), $\text{R}^{\text{F}} = \text{H}(\text{CF}_2)_2$, $\text{R} = \text{Bu}$ (**б**);
 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$, $\text{R} = \text{Me}$ (**в**); $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$ (**г**), $\text{H}(\text{CF}_2)_2$ (**д**);
 $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^{\text{F}} = \text{HCF}_2$ (**е**), $\text{H}(\text{CF}_2)_2$ (**ж**).
- 21:** $\text{Het} = 1,2,4\text{-триазол-3-ил}$, $\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$, $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{H}$ (**а**), Me (**б**), Ph (**в**);
 $\text{R}^{\text{F}} = \text{H}(\text{CF}_2)_2$, $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (**г**), Ph (**д**);
- 22:** $\text{Het} = 1\text{H-4-Et}_2\text{OC-пиразол-3-ил}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, R^{F} , $\text{R} = \text{CF}_3$.

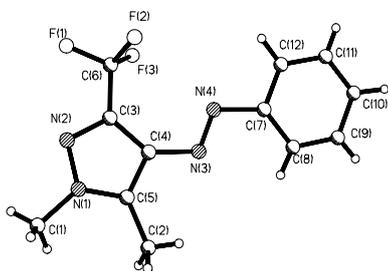
Для *N*-незамещенных пиразолов **20а,б**, **21а** может быть характерна азо-гидразонная таутомерия в отличие от *N*-замещенных аналогов **19а–г**, **20в–ж**, **21б–д**, **22**, существующих в азоформе. Одинаковый характер полос поглощения в УФ спектрах пиразолов **21а** и **21в** свидетельствует в пользу азоформы пиразола **21а**. Сравнительный анализ ИК и ЯМР спектральных характеристик пиразолов **20а,б** и **21а** позволяет сделать вывод об их существовании также в виде азоформы.

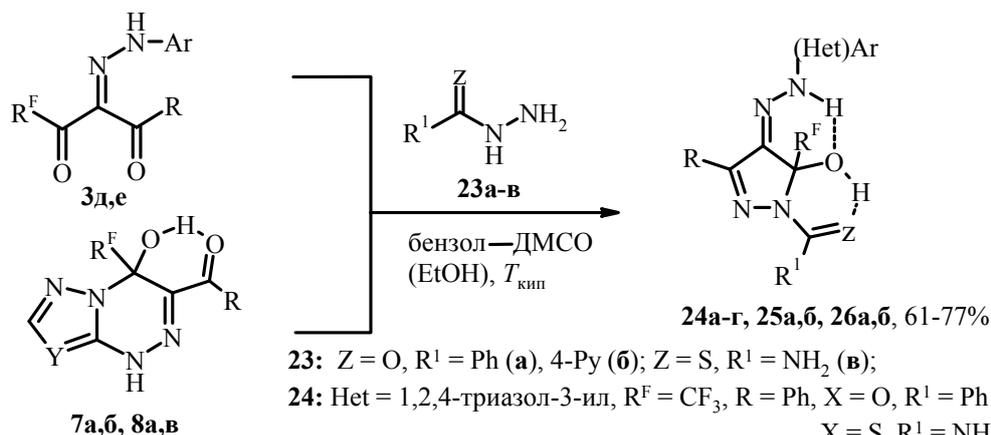
В литературе имеются сведения о синтезе пиразолов на основе фторалкилированных 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов и замещенных гидразинов, но региоизомерное строение этих гетероциклов не устанавливалось. Однако взаимодействие как 2-(гет)арилгидразонов 1,2,3-трионов **3в,д,з**, **5а–г**, так и дигидроазоло[5,1-с]триазинов **7в**, **8а,б** с несимметричными замещенными гидразинами может приводить к образованию 3- R^{F} - и 5- R^{F} -региоизомерных пиразолов или их смеси. Нами же в каждом случае было выделено по одному продукту.

Данные ЯМР спектроскопии говорят о 3- R^{F} -региоизомерном строении пиразолов **19а,б**, **20в**, **21б**. Так, в спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F трифторметил- и *N*-метилзамещенных пиразолов

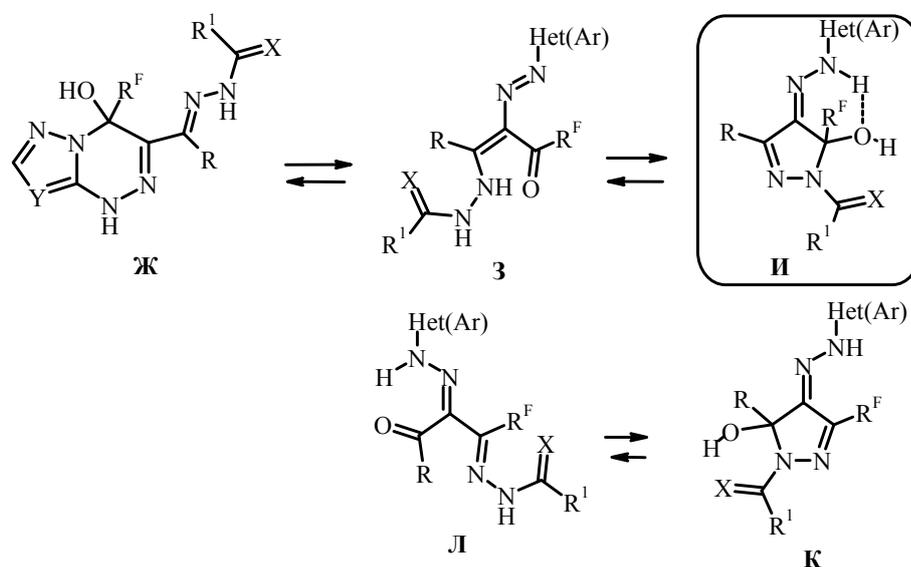
19а,б, 20в, 21б сигналы метильной и трифторметильной групп наблюдаются в виде синглета, только в спектре ЯМР ^{19}F пиразола **19а** присутствует квартетный сигнал трифторметильной группы с $J_{\text{F,Me}} = 0.5$ Гц. Кроме того, в спектре ЯМР ^1H - ^1H 2D NOESY пиразола **19а** имеется кросс-пик между протонами *N*-метильной и *C*-метильной групп, что может быть реализовано только в 3- R^{F} -изомере. Гетероциклы **20г,д, 21г**, имеющие *N*-(2-гидроксиэтильный) заместитель, также являются 3- R^{F} -региоизомерами, так как в их спектрах ЯМР ^1H не наблюдается дополнительного взаимодействия метиленовых протонов с ядрами фтора.

Данные ЯМР ^{19}F спектроскопии, а именно химические сдвиги $\alpha\text{-CF}_3$ - и $\alpha\text{-CF}_2$ -групп пиразолов, можно использовать для установления их региоизомерного строения. Известно, что сигналы трифторметильного заместителя в спектрах ЯМР ^{19}F 3- CF_3 -изомерных пиразолов наблюдаются в более сильном поле (при $\delta \sim 101$ м.д.) по сравнению с аналогичными сигналами для 5- CF_3 -пиразолов (при $\delta \sim 105$ м.д.). Полученные нами пиразолы **20в,г, 21а–в**, содержащие трифторметильный заместитель, имеют химический сдвиг в области $\delta 99.76\text{--}100.27$ м.д. (CDCl_3) и $\delta 100.32\text{--}102.33$ м.д. (DMSO-d_6), что соответствует 3- CF_3 -изомеру. Аналогично по литературным сведениям сигналы $\alpha\text{-CF}_2$ -групп в спектрах ЯМР ^{19}F 3-полифторалкилзамещенных пиразолов имеют химический сдвиг $\delta \sim 54$ м.д.





- 23:** Z = O, R¹ = Ph (**а**), 4-Py (**б**); Z = S, R¹ = NH₂ (**в**);
- 24:** Het = 1,2,4-триазол-3-ил, R^F = CF₃, R = Ph, X = O, R¹ = Ph (**а**), 4-Py (**б**);
X = S, R¹ = NH₂, R^F = CF₃ (**в**), C₃F₇ (**г**).
- 25:** Het = 1*H*-4-Et₂OC-пиразол-3-ил, R^F = CF₃, R = Me, X = O, R¹ = 4-Py (**а**);
R = Ph, X = S, R¹ = NH₂ (**б**).
- 26:** R^F = CF₃, R = Me, Ar = 4-MeC₆H₄, X = S, R¹ = NH₂ (**а**);
Ar = Ph, X = O, R¹ = Ph (**б**).



С помощью спектроскопии ЯМР ¹³C и ¹⁹F установлено, что гетероциклы **24–26** имеют строение 5-R^F-5-гидроксипиразолинов. Так, сигналы атомов фтора α-CF₃ и α-CF₂-групп продуктов **24а–г, 25а,б, 26а,б** в спектрах ЯМР ¹⁹F присутствуют в областях, указывающих на их соседство с четвертичным атомом углерода. В спектрах ЯМР ¹³C продуктов **25а,б, 26а,б** квартетный сигнал атома углерода при трифторметильном заместителе наблюдается в области, характерной для *sp*³-гибридизованного атома углерода ($\delta_C \sim 87.3\text{--}88.7$ м.д.), что может соответствовать только циклическим изомерным формам, в которых фторалкильный заместитель и гидроксигруппа находятся при четвертичном атоме углерода. При этом для продуктов превращений 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов **3д,е** возможна только структура пиразолина **И**, тогда как в случае производных азолотриазинов **7, 8** продукты могут иметь альтернативное шестичленное **Ж** или пятичленное **И** строение. Однако в спектрах ЯМР ¹³C дигидроазолотриазинов **7б,в, 8а** *sp*³-гибридизованный атом углерода при трифторметильном заместителе резонирует в более сильном поле ($\delta_C \sim 80\text{--}82$ м.д.) по сравнению с аналогичными сигналами четвертичных атомов углерода пиразолина **26а** ($\delta_C \sim 87$ м.д.).

Рентгеноструктурное исследование продуктов **25а, 26а** показало, что они в кристаллах существуют в виде двух независимых молекул пиразолина, находящихся в *Z*-форме гидразонного таутомера, стабилизированной ВМВС между атомом кислорода гидроксильной группы и *NH*-фрагментом гидразонного заместителя [O—H...N—H 2.33(2) Å (**26а**) и 2.26(6) Å (**26а**)] (рис. 11, 12). Помимо этого, в пиразолине **25а** атом кислорода этоксикарбонильного заместителя пиразолильного остатка участвует в образовании ВМВС с атомом водорода гидразонного заместителя (рис. 11). Две независимые молекулы пиразолина **25а** связаны между собой межмолекулярной водородной связью с участием атомов азота и водорода

пиразолильных остатков (рис. 11). В кристаллах пиразолина **26a** 1-тиооксокарбамоильный фрагмент принимает участие в образовании межмолекулярной водородной связи между двумя независимыми молекулами (рис. 12).

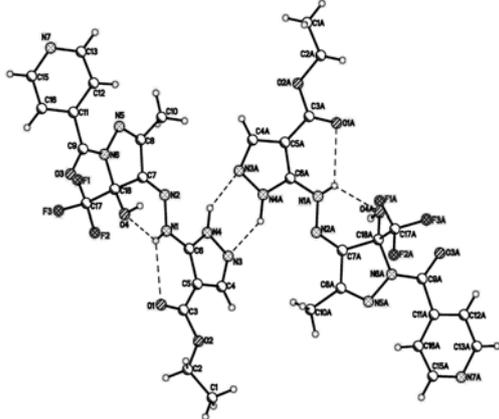


Рис. 11. Две кристаллографически независимые молекулы 5-[5-гидрокси-3-метил-1-(4-пиридинкарбонил)-5-трифторметил-2(*Z*)-пиразолин-4-илгидразоно]-1*H*-4-этоксикарбонилпиразола **25a**

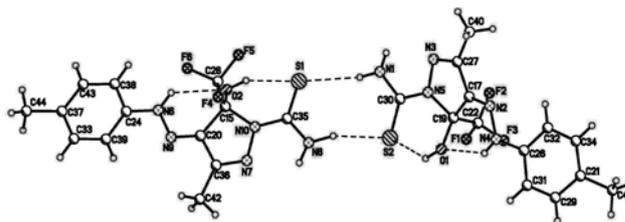


Рис. 12. Две кристаллографически независимые молекулы 4-(4-метилфенил)гидразоно-5-гидрокси-3-метил-1-тиокарбамоил-5-трифторметил-2(*Z*)-пиразолина **26a**

Подчеркнём, что при взаимодействии фторалкилсодержащих дигидроазолотриазинов **7, 8** и арилгидразонов **3** с гидразидами изменяется направление первоначальной атаки нуклеофила по сравнению с аналогичными превращениями с гидразинами, поскольку в данном случае образуются пиразолы другого региоизомерного ряда. По-видимому, это происходит согласно концепции *Пирсона*, в соответствии с которой атака слабого нуклеофила (гидразида) первоначально происходит по более мягкому электрофильному центру (ацильной группе), а в случае гидразинов – наоборот. По литературным данным в реакциях нефторированных 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов с гидразинами и гидразидами не происходит изменения направления циклоконденсации.

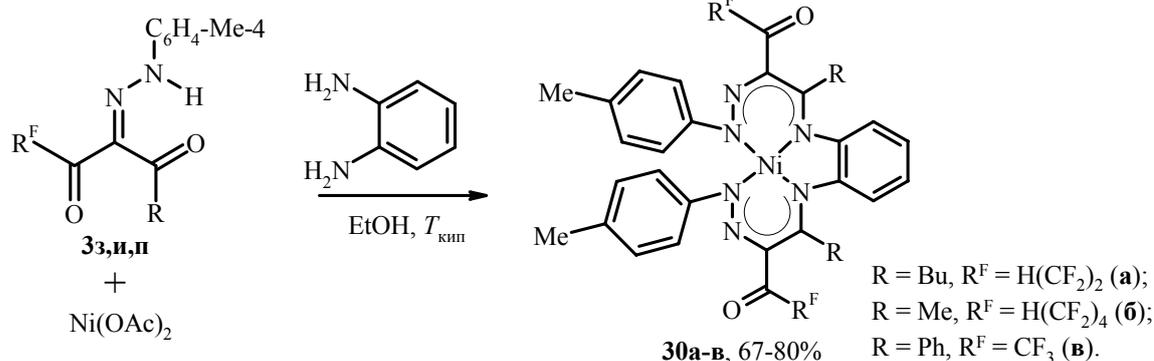
Нельзя не отметить также, что получение гидроксизамещённых пиразолинов не наблюдалось в реакциях нефторированных 2-(гет)арилгидразонов 1,2,3-трионов с гидразидами. Это становится возможным благодаря электрооакцепторному влиянию полифторалкильной группы, препятствующему элиминированию молекулы воды. Помимо этого, стабилизация пиразолина **II** достигается за счёт участия гидроксильного заместителя в образовании ВМВС с *NH*-группой гидразонного фрагмента. Тем более, что непосредственная близость гидроксильной группы в пиразолине **II** к электрооакцепторному фторалкильному остатку приводит к стягиванию электронной плотности с атома кислорода этой группы, что способствует усилению ВМВС. В случае же изомерного пиразолина, имеющего гидроксильный заместитель в соседстве с электронодонорным алкильным (фенильным) заместителем, дегидратация облегчена, в результате чего в реакциях 2-(гет)арилгидразонов 1,2,3-трионов **3в,д,з, 5а-г** с гидразинами в качестве конечных продуктов образуются пиразолы **19–22**.

3.3. Взаимодействие 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений с *o*-фенилендиамином

3.3.1. Взаимодействие 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов с *o*-фенилендиамином

Известно, что превращения 1,3-дикетонов, в т.ч. фторалкилированных, с *o*-фенилендиамином приводят к образованию производных 1,5-бензодиазепина.

Нами при изучении взаимодействия фторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов **3а–в,з,и,п,г** с *o*-фенилендиамином найдено, что эти реакции, проводимые в кипящем толуоле (*o*-ксилоле), протекают по двум направлениям в зависимости от природы нефторированного заместителя. Так, соединения **3а,б,и,п,г** с алкильными заместителями



Конденсация несимметричных фторалкилированных 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов **3** с *o*-фенилендиамином может происходить либо по карбонильной группе при нефторированном заместителе, либо по карбонилу при фторированном остатке. Положение *N,N'*-фенилендиаминового мостика в соединениях **30** установлено с помощью ЯМР ¹³C спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ¹³C хелата **30а** наблюдается триплет атома углерода тетрафторалкильного заместителя в области δ 179.8 м.д., что характерно для карбонильного атома углерода. Отсюда можно сделать вывод о присоединении *o*-диамина по карбонильной группе при нефторированном заместителе.

Координация лиганда с ионом никеля в комплексах **30** может осуществляться тремя различными способами: при участии полифторацильной группы и атома азота *o*-фенилендиамина, либо по атомам азота арилгидразонной группы и *o*-диамина, либо за счет полифторацильной и арилгидразонной групп.

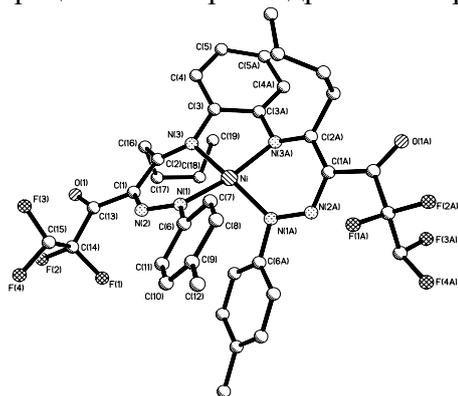


Рис. 13. Общий вид молекулы *N,N'*-(*o*-фенилен)-бис[4-(4-метилфенил)гидразоно-κ²N-3-оксо-1,1,2,2-тетрафторнонан-5-иминато-κ²N] никеля(II) **30а**

Данные ИК и ЯМР спектроскопии свидетельствуют в пользу образования тетразахелатного узла в металлокомплексах **30а-в**, в результате чего координация металла осуществляется с участием четырех донорных атомов азота арилгидразонного и *o*-фенилендиаминового фрагментов, а полифторацильная группа остается свободной. Для подтверждения наших предположений был выполнен РСА для металлохелата **30а** (рис. 13).

3.3.2. Взаимодействие 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров с *o*-фенилендиамином

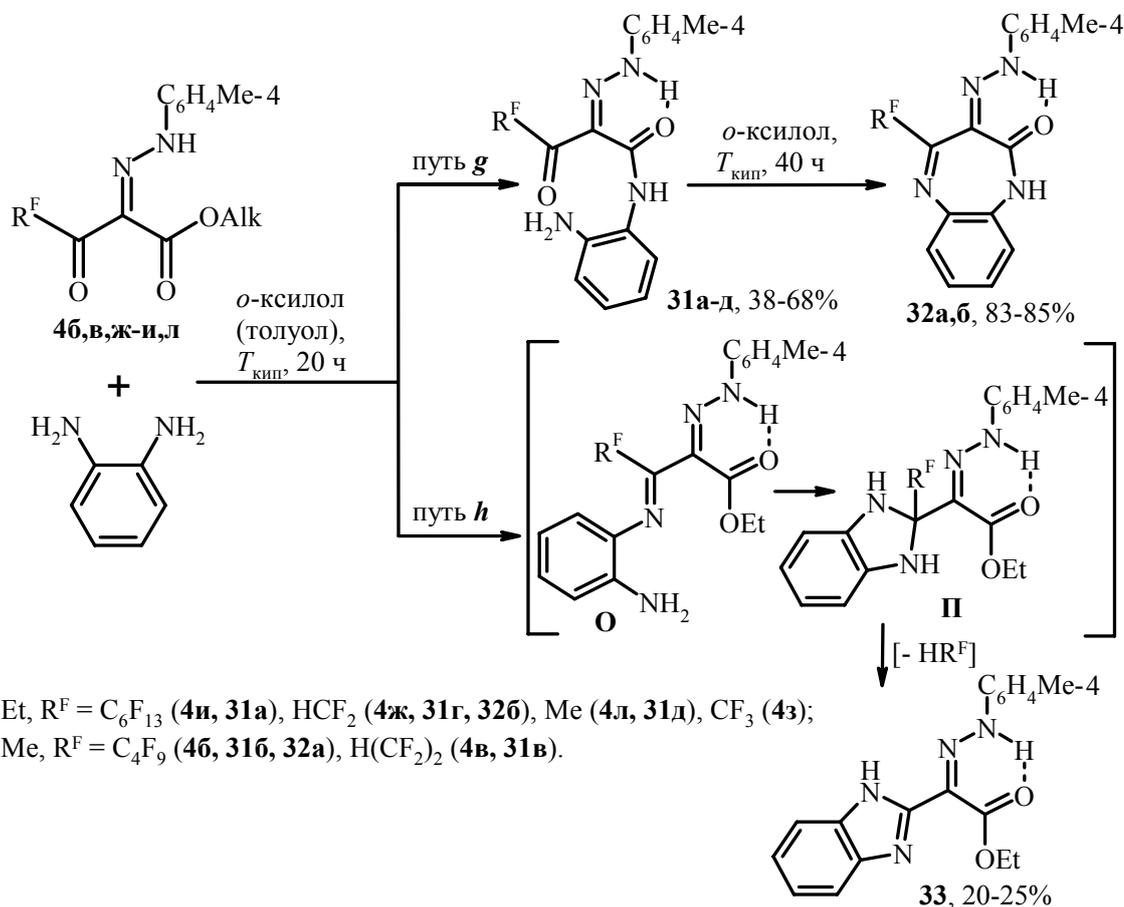
3-Оксоэфиры и их фторированные аналоги, как известно, в зависимости от условий могут реагировать с *o*-фенилендиамином по кетогруппе, образуя 3-ариламинокротонаты, конденсироваться по сложноэфирной группе, давая *o*-аминоацетоацетанилиды и/или 3-(бензимидазол-2-ил)-1,1,1-трифтор-2-пропанон, или циклизоваться до 1,5-бензодиазепин-2-онов. Введение во второе положение 3-оксоэфиров различных функциональных групп приводит в реакциях с ароматическими *o*-диаминами к их “кислотному” расщеплению и образованию 2-(полифтор)алкилбензимидазолов.

Показано, что 2-арилгидразоно-3-оксоэфиры **4б,в,ж-и,л** в мягких условиях не вступают в реакцию с *o*-фенилендиамином, а в кипящем *o*-ксилоле (толуоле) реагируют с ним по алкоксикарбонильному фрагменту, давая *o*-аминоанилиды 2-арилгидразоно-3-оксокислот **31а-д** в качестве основных продуктов.

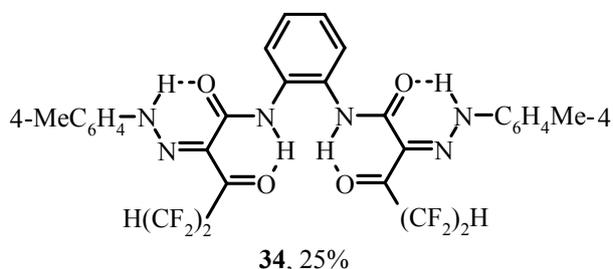
В пользу открыто-цепной *o*-аминоанилидной, а не циклической 1,2,4,5-тетрагидродиазепиноновой, структуры продуктов **31а-д** свидетельствует присутствие в их

ИК спектрах двух полос поглощения при 3420–3340 см⁻¹, соответствующих симметричным и асимметричным валентным колебаниям NH₂-группы.

Образующиеся нециклические амиды **31** при более длительном кипячении в *o*-ксилоле могут циклизоваться в 1,5-бензодиазепин-2-оны. Так, из *o*-аминоанилидов **31б,г** были получены 3-арилгидразоно-4-фторалкил-1*H*-1,5-бензодиазепин-2,3-дионы **32а,б**. Следует отметить, что небольшое количество циклических продуктов **32а,б**, судя по ТСХ, образуется непосредственно в реакциях эфиров **4б,ж** с *o*-фенилендиамином.



Данные ИК и ЯМР спектроскопии соединений **32а,б** указывают на их существование в растворе и кристаллах в виде одной таутомерной формы – гидразоно-амидной. Низкая частота поглощения ($\nu_{C=O}$ 1640–1630 см⁻¹) карбонильной группы амидного фрагмента в ИК спектре и слабopольный уширенный синглетный сигнал протона гидразонной группы при δ_{NH} 12.48–14.24 м.д. в спектре ЯМР ¹H являются доказательством наличия в молекуле ВМВС.



Интересно, что наряду с амидом **31в** из реакции эфира **4в** с *o*-фенилендиамином был выделен *N,N'*-фенилендиамид **34**, продукт последующей конденсации моноамида **31в** со сложноэфирной группой второй молекулы эфира **4в**.

Следует отметить, что региоселективность превращений эфиров **4** с *o*-фенилендиамином понижается с уменьшением длины фторалкильного фрагмента. Так, в отличие от эфиров **4б,в,и**, содержащих «длинный» полифторалкильный заместитель ($C \geq 2$), эфиры **4ж,л** с «коротким» (дифтор)метильным остатком реагируют с *o*-фенилендиамином при нагревании в *o*-ксилоле, давая не только *o*-аминоанилиды **31г,д** (путь *g*), но и этил-2-(бензимидазол-2-ил)-2-(арилгидразоно)ацетат **33** (путь *h*). Образование этого продукта происходит за счет первичной атаки аминогруппы диамина по кетогруппе и последующей циклизации промежуточного 3-(арилимино)бутаноата **O** по связи C=N, приводящей к *гем*-замещенному

бензимидазолину **II**. Последний легко ароматизируется посредством элиминирования молекулы (дифтор)метана в этил-2-(бензимидазол-2-ил)-2-(арилгидразоно)этанойт **33**.

Подтверждением неоднозначности протекания реакций эфиров с «коротким» (фтор)алкильным заместителем является тот факт, что трифторметилзамещенный эфир **4з** реагирует с *o*-фенилендиамином с образованием смеси продуктов, из которой нам удалось выделить только эфир **33** в незначительном количестве.

4. Практическая значимость полученных соединений

Биологическая активность

Для антипиринилгидразона **5в** и 2-(антипирин-4-ил)гидразона пентан-2,3,4-триона **5е** и пиразолов **20д,ж** была изучена их анальгетическая и жаропонижающая активность на модели «кусусных корчей» в Институте технической химии УрО РАН (г. Пермь).

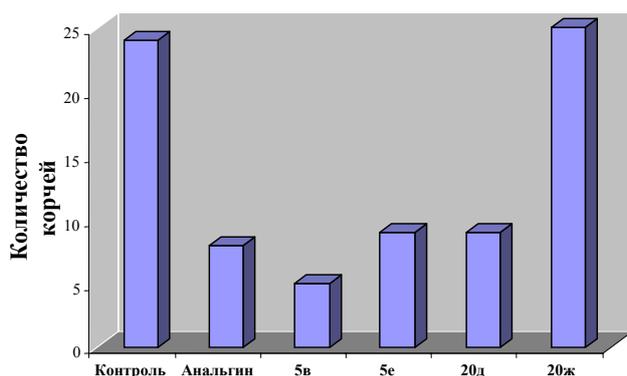


Рис. 14. Анальгетическая активность соединений **5в,е, 20д,ж**

Установлено, что 2-(антипирин-4-ил)гидразоны пентан-2,3,4-трионов **5в,е** и пиразол **20д** обладают *анальгетической активностью*, равной активности структурного аналога анальгина, но не проявляют жаропонижающих свойств. Фторалкилсодержащие соединения **5в, 20д,ж** являются менее токсичными веществами ($LD_{50} > 2000$ мг/кг) по сравнению с нефторированным аналогом **5е** и препаратом сравнения анальгином ($LD_{50} > 1630$ мг/кг).

В Уральском НИИ фтизиопульмонологии (г. Екатеринбург) проведены испытания туберкулостатической активности серии полученных пиразолов и пиразолинов *in vitro*. Найдено, что соединения **20а, 21б,в** и **25а** при концентрации 3.12 мкг/мл, а пиразол **19в** при концентрации 0.75 мкг/мл, полностью подавляют рост микобактерий туберкулеза. В качестве препарата сравнения использовался изониазид.

В НИИ гриппа РАМН (г. Санкт-Петербург) проведен первичный скрининг ряда синтезированных соединений. Найдено, что 2-арилазо-1,3-енаминокетон **12б** обладает выраженной *противовирусной активностью* в отношении исследованных штаммов вируса гриппа А (H3N2): минимальная цитотоксическая концентрация – 15 мкг/мл, концентрация противовирусной активности (ПВА) – 10 мкг/мл, снижение инфекционной способности Ig ИД₅₀ – 4.0. Препарат сравнения ремантадин – ПВА – 12.5 мкг/мл, снижение инфекционной способности Ig ИД₅₀ – 2.3.

В Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (г. Москва) изучена *актинобактериальная активность* серии синтезированных продуктов на тест-системе *Streptomyces lividans AphVII*. Выявлено, что пиразол **19а** и пиразолин **24а** являются потенциальными антибиотиками, активными в отношении актинобактерий.

Выводы

1. Впервые обнаружено, что фторалкилсодержащие 1,3-дикарбонильные соединения в реакциях азосочетания с солями гетарилдiazония, имеющими в α -положении *NH*-группу, образуют 4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*]триазины в отличие от нефторированных аналогов. Синтезированные дигидроазолотриазины способны образовывать новые гетероциклические системы в реакциях рециклизации с α -динуклеофилами, при этом направление рециклизации определяется нуклеофильностью диамина.

2. Методами ИК, ЯМР спектроскопии и РСА установлено таутомерное и пространственное строение фторалкилированных 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений, для которых характерно преимущественное существование в виде изомера со связанными внутримолекулярной водородной связью *NH*-группой гидразонного фрагмента и карбонильной группой при нефторированном заместителе.

3. Показано, что введение в молекулу 1,3-дикарбонильного соединения объемной (гет)арилгидразонной группировки влияет на их реакционную способность по отношению к нуклеофильным реагентам, зачастую изменяя ход реакций кардинальным образом по сравнению с самими 1,3-дикарбонильными соединениями:

- направление реакций фторалкилированных 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений с метиламином определяются строением фторированного остатка: для субстратов, содержащих «короткий» фрагмент, характерна конденсация по карбонильной группе, связанной с нефторированным заместителем, в то время как аналоги, содержащие «длинные» полифторалкильные остатки, способны реагировать по карбонильной группе при этом заместителе, причем в этом случае присоединение сопровождается галоформным расщеплением;

- превращения фторалкилсодержащих 2-(гет)арилгидразонов 1,2,3-трионов с α -*N,N*-динуклеофилами отличает большая региоселективность: с гидразинами образуются 3- R^F -пиразолы, а с гидразидами и их аналогами – 5- R^F -5-гидроксипиразолины;

- взаимодействие фторалкилзамещенных 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов с *o*-фенилендиамином происходит неожиданным для производных 1,3-дикетонов образом, приводя к образованию арилгидразонов 1-(бензимидазол-2-ил)-1,2-диоксоалканов. Для 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров обнаружено предпочтительное образование нециклических амидов, которые могут циклизоваться в бензодиазепин-2-оны.

4. В ряду синтезированных (гет)арилгидразоно-содержащих продуктов обнаружены вещества, обладающие анальгетической, противовирусной, туберкулостатической и антибактериальной видами активности, что делает перспективным исследование в этой области.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Худина О.Г., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. Синтез фторалкилсодержащих 2-гетарилгидразонов 1,2,3-трикетонов и их реакции с гидразинами // Изв. АН., Сер. хим. – 2004 – №11 – С. 2478–2483.
2. Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Эфиры фторалкилсодержащих 2-арилгидразоно-3-оксокарбоновых кислот в реакциях с *o*-фенилендиамином // Журн. орган. химии – 2004 – Т. 40. – Вып. 6. – С. 854–858.
3. Khudina O.G., Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. The interaction of fluorinated 2-arylhydrazono-1,3-dicarbonyl compounds with *o*-phenylenediamine // J. Fluor. Chem. – 2005 – V. 125. – P. 1363-1370.
4. Khudina O.G., Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Kodess M.I., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Shilov G.V., Dyachenko O.A., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. Synthesis and the reactions of trifluoromethylated 1,2,3-triketones 2-(het)arylhydrazones and 4,7-dihydroazolo[5,1-*c*]triazines // J. Fluor. Chem. – 2005 – V. 126. – P. 1230-1238.
5. Щегольков Е.В., Худина О.Г., Аникина Л.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Синтез, анальгетическая и жаропонижающая активность 2-(антипирин-4-ил)гидразонов 1,2,3-трикетонов и их производных // Хим.-фарм. журн. – 2006 – Т. 40. – №7 – С. 27–29.
6. Khudina O.G., Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Kodess M.I., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. Recyclization of 7-fluoroalkyl-4,7-dihydroazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines into 5-(pyrazolinylhydrazono)azoles in the reactions with hydrazides and thiosemicarbazide // Heterocycles – 2006 – V. 68. – N. 12. – P. 2515–2525.
7. Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. The transformations of fluoroalkyl-containing 2-arylhydrazono-1,3-dicarbonyl compounds with methylamine // J. Fluor. Chem. – 2007 – V. 128. – P.779-788.

8. Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Бухвалов Д.В., Стариченко Д.В., Швачко Ю.Н., Королев А.В., Устинов В.В., Кажева О.Н., Шилов Г.В., Дьяченко О.А., Александров Г.Г., Еременко И.Л., Чупахин О.Н. Структурные и физико-химические характеристики хелатных соединений никеля(II) на основе (гидразон)иминов 1,2,3-трикетонов // Изв. АН., Сер. хим. – 2007 – №1 – С.103-109.
9. Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Кодесс М.И., Салоутин В.И., Кажева О.Н., Шилов Г.В., Дьяченко О.А., Гришина М.А., Потемкин В.А., Чупахин О.Н. Исследование геометрической изомерии в ряду фторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трикетонов // Журн. орган. химии – 2007 – Т. 43. – Вып. 3. – С.381-389.
10. Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Слепухин П.А., Кажева О.Н., Шилов Г.В., Дьяченко О.А., Салоутин В.И. Конденсация фторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов с метиламином // Журн. орган. химии – 2007 – Т.43. – Вып.12. – С.1786-1795.
11. Щегольков Е.В., Садчикова Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Алкиловые эфиры 3-оксо-3-фторалкилпропионовых кислот в реакциях с солями азолилдiazония // Изв. АН, Сер. хим. – 2008 – №3 – С. 599-603.

Работа апробирована на конференциях:

1. Щегольков Е.В., Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Синтез фторалкилсодержащих 2-(2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-он-4-ил)гидразоно-1,3-дикетонов и их реакции с N,N-динуклеофилами. Молодежная научная школа-конференция “Актуальные проблемы органической химии”. Новосибирск 2003. Д130.
2. Khudina O.G., Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. The synthesis of heterocyclic assemblies from fluoroalkyl-containing 2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)hydrazo-1,3-diketones. International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles CHN-2003. Ukraine, Kharkiv 2003. P. 172.
3. Щегольков Е.В., Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Региоселективный синтез 4-(гет)арилазо-5-гидрокси-5-фторалкил-1,5-дигидропиразол-1-тиоамидов. VII Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Екатеринбург 2004. С. 127.
4. Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Синтез никелевых(II) хелатов N,N'-фенилен-бис-(2-арилазо-1,3-аминовинилкетонов). XX Украинская конференция по органической химии. Украина, Одесса 2004. С. 583.
5. Щегольков Е.В., Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Реакции трифторметилсодержащих 2-гетарилгидразоно-1,2,3-трикетонов с гидразидами бензойной и изоникотиновой кислот. XX Украинская конференция по органической химии. Украина, Одесса 2004. С. 591.
6. Shchegol'kov E.V., Khudina O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N., Anikina L.V. 1,2,3-Triketone 2-(antipyrin-4-yl)hydrazones and their derivatives as analgesics. 7th International Seminar. Scientific advances in chemistry: heterocycles, catalysis and polymers as driving forces. Ekaterinburg. 2004. P. 145.
7. Щегольков Е.В., Клименко С.Н., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Региоселективная конденсация монофторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трикетонов с метиламином. VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Казань 2005. С. 94.
8. Салоутин В.И, Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Бухвалов Д.В., Швачко Ю.Н., Устинов В.В., Александров Г.Г., Еременко И.Л., Чупахин О.Н. Синтез никелевых хелатов N,N'-этил(фенил)ен-бис(аминовинилкетонов), расчет электронной структуры и магнитных взаимодействий методом LSDA+U. XXII Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Молдова, Кишинев 2005. С. 484.
9. Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. The synthesis of bis-[2-alkyl(aryl)-2-methylimino-1-polyfluoroacyl-1-arylhydrazoniminato]metals (II). International conference “From molecules towards materials”. Nizhny Novgorod 2005. P. 100.

10. Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Худина О.Г., Салоутин В.И. Синтез и превращения 7-полифторалкил-7-гидрокси-4,7-дигидроазоло[5,1-*c*]триазинов. Международная конференция по химии гетероциклических соединений. Москва 2005. С. 134.
11. Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Взаимодействие фторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трикетонов с метиламином. Научный форум «Демидовские чтения на Урале». Екатеринбург 2006. С. 212.
12. Худина О.Г., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Щур И.В., Кодесс М.И., Салоутин В.И. Исследование геометрической изомерии фторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трикетонов и их *бис*-производных. 7-ая Всероссийская конференция «Химия фтора». Москва 2006. Р-19.
13. Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Взаимодействие фторалкилсодержащих 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров с метиламином. 7-ая Всероссийская конференция «Химия фтора». Москва 2006. Р-20.
14. Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н., Бухвалов Д.В., Стариченко Д.В., Королев А.В., Швачко Ю.Н., Устинов В.В. Синтез и физико-химические характеристики никелевых хелатов N,N'-этил(фенил)ен-*бис*(аминовинилкетонов). III Международная конференция «Высокоспиновые молекулы и молекулярные магнетики». Иваново 2006. С. 85.
15. Швачко Ю.Н., Бухвалов Д.В., Стариченко Д.В., Королев А.В., Устинов В.В., Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. Магнитные свойства хелатных соединений Ni(II) на основе (гидразон)иминов 1,2,3-трикетонов. III Международная конференция «Высокоспиновые молекулы и молекулярные магнетики». Иваново 2006. С. 86.
16. Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Кольчато-цепные трансформации 7-фторалкил[5,1-*c*]триазинов в реакциях с гидразидами и тиосемикарбазидом. III Международная конференция «Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы». Черногоровка 2006. С. 287.
17. Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N., Kazheva O.N., Shilov G.V., Dyachenko O.A. Synthesis and structure of *bis*-(2-alkyl(aryl)-2-methylimino-1-polyfluoracylglyoxal-1-arylhydrazonoiminato)metal(II). Vth Conference on cluster's chemistry and polynuclear compounds. Astrakhan 2006. P. 86.
18. Щегольков Е.В., Сычев И.С., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Взаимодействие фторалкилсодержащих 3-оксоэфиров с солями гетарилдiazония. Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии». Новосибирск 2007. С. 202.
19. Щегольков Е.В., Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Получение фторалкилсодержащих 4,7-дигидроазоло-[5,1-*c*]триазинов и их превращения с N,N-динуклеофилами. X Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Уфа 2007. С. 324.

*Выражаю благодарность моему научному руководителю д.х.н. **Бургарт Янине Валерьевне** за руководство, постоянную поддержку и помощь в выполнении и написании данной работы.*

*Выражаю глубокую признательность д.х.н., профессору **Салютину Виктору Ивановичу** за участие в руководстве над данной работой.*

*Выражаю благодарность директору ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН, академику РАН **Чарушину Валерию Николаевичу** и научному руководителю ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН, академику РАН **Чупахину Олегу Николаевичу** за ценные консультации и постоянную помощь в работе.*

*Большое спасибо сотрудникам Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» за проведение физико-химических исследований: к.х.н. **Кодессу Михаилу Исааковичу**, **Маточкиной Евгении Геннадьевне**, **Ежиковой Марине Александровне**, к.х.н. **Коряковой Ольге Васильевне**, к.х.н. **Баженовой Людмиле Николаевне**, **Щур Ирине Викторовне**, **Сомовой Людмиле Михайловне**, к.х.н. **Слепухину Павлу Александровичу**.*

*Большое спасибо коллегам по работе за ценные советы и дискуссии по данной работе: к.х.н. **Горбуновой Татьяне Ивановне**, к.х.н. **Худиной Ольге Георгиевне**, к.х.н. **Горяевой Марине Валерьевне**, **Бажину Денису Назаровичу**, **Щербакову Константину Вадимовичу**, **Кудяковой Юлии Сергеевне**, к.х.н. **Садчиковой Елене Владимировне**.*

*Выражаю глубокую признательность к.м.н. **Кравченко Марионелле Анатольевне** (НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, г. Екатеринубрг), к.б.н. **Аникиной Ладе Владимировне** (Институт технической химии УрО РАН, г. Пермь), академику РАМН **Киселеву Олегу Ивановичу** (НИИ гриппа РАМН, г. Санкт-Петербург), д.б.н. **Даниленко Валерию Николаевичу** (Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН) за проведение биологических испытаний, а также к.х.н. **Потемкину Владимиру Александровичу** и к.х.н. **Гришиной Марии Александровне** (Челябинский государственный университет) за выполнение расчетов.*

Подписано в печать 12.11.2008 г. Формат 64x84/16.
Усл.печ.л. 1.5. Тираж 130. Заказ №
Размножено с готового оригинал-макета в типографии УрО РАН
АНО «Уральский центр академического обслуживания»
620041, Екатеринбург, ул. Первомайская, 91.
