

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи

ЭДИЛОВА Юлия Олеговна

**СИНТЕЗ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ
НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИКЕТОНОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2026

Работа выполнена в лаборатории фторорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

Научные руководители:

доктор химических наук, профессор,
член-корреспондент РАН
САЛОУТИН Виктор Иванович

кандидат химических наук,
БАЖИН Денис Назарович

Официальные рецензенты:

ОБЫДЕННОВ Дмитрий Львович, кандидат химических наук, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», доцент кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики;

ДЕЕВ Сергей Леонидович, кандидат химических наук, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», доцент кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института;

ФЕДОРОВА Ольга Васильевна, кандидат химических наук, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений.

Защита состоится «__» месяц 2026 года в 00:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 по адресу: 620062, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»:
ссылка.

Автореферат разослан «__» месяц 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

1,2,4-трикетонов с варьируемыми (полифтор)алкильными, *трет*-бутильным, (гет)арильными, этоксикарбонильным заместителями (R^F , *Alk*, *Ar*, CO_2Et). Обнаружена разная устойчивость ацетальной группы соединений в кислой среде в зависимости от природы заместителя.

Найдено, что в реакциях с незамещенным гидразином только для *Alk*-, *Ar*-производных трикетонов характерно формирование *NH*-пиридазин-4(1*H*)-онов в присутствии кислоты и при кипячении, тогда как переход к другим заместителям и более мягким условиям обеспечивает образование *NH*-пиразолов с ацетальной, ацетильной или гидразонной группой.

Выявлены переключаемые с помощью растворителя направления гетероциклизации фторсодержащих α -ацеталь- β -дикетонатов лития и фуран-3(2*H*)-онов с арилгидразинами, обеспечивающие хемоселективный синтез 3- CF_3 - и 5- R^F -пиразолов с ацетильным либо арилгидразонным заместителем, CF_3 -пиридазин-4(1*H*)-онов и R^F - β -дикетогидразонов.

Обнаружено ориентирующее действие CO_2Et -заместителя на протекание реакций с метил- и арилгидразинами, отличающихся региоспецифичным образованием пиразол-3-карбоксилатов. Впервые показана возможность синтеза мезоионного соединения с 2-гидразинопиридином либо *NH*-пиридазин-4(1*H*)-она с метилкарбазатом.

Установлено, что селективность бескислотных превращений *Alk*-, *Ar*-производных трикетонов с метилгидразином в 3-*R*-пиразолы достигается при понижении температуры. В кислых условиях появляется возможность получения не только региоизомерных 5-*R*-пиразолов, но и пиридазин-4-онов, а предпочтительное направление циклообразования определяется природой *R*-группы и гидразина, а также зависит от температуры.

Продемонстрировано, что α -ацеталь- β -дикетоны и 1,2,4-трикетоны в реакциях с амидинами служат удобными субстратами для синтеза функционализированных пиримидинов.

Показана возможность трансформации R^F -фуран-3(2*H*)-онов в конденсированные пиразины в кислотно-катализируемых реакциях с (гет)ароматическими 1,2-диаминами.

Установлено, что в кислой среде ацетальзамещенный CO_2Et - β -дикетон способен циклизоваться под действием *o*-фенилендиамина и *o*-аминофенола в хиноксалин-2-он и бензо[*b*][1,4]оксазин, функционализированные α -дикетонным фрагментом, а с избытком гидроксилamina образовывать изоксазол-3-карбоксилат с оксимной группой.

Разработаны подходы к модификации функционализированных азаетероциклов с использованием реакций конденсации и гетероциклизации. Предложен синтез пиразолил(тио)семикарбазонов, бипиразолов и соединений, объединяющих через гидразоновый линкер пиразольное ядро с карбонил- или арилсодержащим фрагментом, пиразольным, пиридиновым, пиримидиновым или тиазолидин-4-оновым циклом.

Найдены способы к управлению региоселективностью *N*-алкилирования несимметричных CF_3 -пиразолов этил-2-иодацетатом.

Практическая значимость работы заключается в создании препаративно удобных методов получения широкого ряда фторсодержащих и нефторированных аналогов 1,2,4-трикетонов для конструирования разных классов функционализированных азаетероциклов. Предложены доступные подходы к модификации ацетилпиразолов, позволяющие вводить гидразонный, (тио)семикарбазонный, трифторацетильный фрагмент, пригодные для последующей трансформации до бис-гетероциклических систем. Разработаны способы селективной *N*-функционализации несимметричных *NH*-пиразолов до пиразолокарбоксилатов и *N,S*-модификации тиосемикарбазонов до тиазолидин-4-онов. Среди гетарилгидразонов и карбоксилатных бис-пиразолов найдены эффективные лиганды для люминесцирующих комплексов Zn(II), Tb(III) и Eu(III). Класс пиразолилтиосемикарбазонов продемонстрировал комбинированную противоопухолевую, анальгетическую и антирадикальную активность на уровне и выше препаратов сравнения. 1,3-Дикетоны с гидразонбензойным остатком проявили себя как перспективные антифрикционные присадки к пластичной смазке «Литол-24», обеспечивая снижение коэффициента трения.

Объекты исследования. 1,2,4-Трикетоны и их производные, азаетероциклы.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных источников и направленном органическом синтезе. Строение полученных

соединений доказано комплексно, с применением физико-химических методов: элементного анализа (ЭА), ИК и ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{15}N спектроскопии, 2D ^1H - ^1H COSY, 2D ^1H - ^{13}C HSQC / HMBSC, масс-спектрометрии высокого разрешения, ГХ-МС. Выполнен рентгеноструктурный анализ (РСА) монокристаллов 38 соединений. Для анализа использовано оборудование Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС») ИОС УрО РАН.

Степень достоверности результатов обеспечена применением современного оборудования и методик обработки результатов экспериментов, воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах ЦКП «САОС».

Положения, выносимые на защиту:

- Подходы к синтезу новых (не)фторированных α -ацеталь- β -дикетонов, их литиевых β -дикетонатов, фуран-3(2*H*)-онов и 1,2,4-трикетонов.
- Закономерности гетероциклизации синтетических аналогов 1,2,4-трикетонов с *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами.
- Методы модификации функционализированных азаетероциклов на основе производных 1,2,4-трикетонов.
- Данные о прикладных свойствах и биологической активности производных 1,2,4-трикетонов.

Личный вклад соискателя состоит в анализе литературы по теме исследования, планировании и выполнении синтетических экспериментов, интерпретации и систематизации полученных результатов, подготовке публикаций и диссертационной работы на их основе.

Апробация результатов диссертационной работы. Основные результаты работы представлены на международной конференции «New Emerging Trends in Chemistry» (Ереван, Армения, 2023), 6-ой Российской конференции по медицинской химии (Нижний Новгород, 2024), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2024), VIII Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2024), Всероссийской междисциплинарной конференции с международным участием «XII Информационная школа молодого ученого» (Екатеринбург, 2024). Работа выполнена при финансовой поддержке РФ (проекты № 23-23-00425, № 24-23-00355) и Минобрнауки РФ (№ гос. рег. АААА-А19-119011790132-7, 124020100137-7; стипендия Президента РФ для аспирантов и адъюнктов).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 статей и 1 обзор в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в базы данных Scopus и Web of Science, а также 5 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях. Получены 3 патента РФ на изобретения.

Структура и объем диссертации. Работа объемом 190 страниц состоит из трех основных глав (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальная часть), оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных обозначений и сокращений. Работа содержит 212 ссылок на литературные источники, 20 таблиц, 79 схем и 26 рисунков.

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность и благодарность научным руководителям к.х.н. Бажину Д.Н. и чл.-корр. РАН Салоутину В.И. за руководство и обсуждение результатов; д.х.н. Бургарт Я.В. за всестороннее содействие в исследованиях; к.х.н. Кудяковой Ю.С. за поддержку и помощь в работе; коллегам из лаборатории фторорганических соединений за ценные советы и дискуссии; сотрудникам ЦКП «САОС» под руководством к.х.н. Кодесса М.И. за проведение физико-химических исследований; к.х.н. Слепухину П.А. и проф. РАН, д.х.н. Кискину М.А. за проведение РСА. Автор также благодарит д.х.н. Горбунову Т.И. за проведение трибологических испытаний; сотрудников группы к.б.н. Штро А.А., к.б.н. Улитко М.В., д.б.н. Зарубаева В.В., к.х.н. Красных О.П., к.х.н. Махаевой Г.Ф., д.м.н. Евстигнеевой Н.П. и к.б.н. Герасимовой Н.А. за проведение биологических исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** показаны актуальность, научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы ее цели и задачи. В **литературном обзоре (Глава 1)** рассмотрены основные подходы к получению и модификации 1,2,4-трикетонов и их аналогов. **Результаты и обсуждение** химических превращений 1,2,4-трикетонов, трансформаций открытоцепных и гетероциклических производных, а также их физико-химических и биологических свойств представлены в **Главе 2**. В **экспериментальной части (Глава 3)** описаны объекты исследования и методики их синтеза, приведены оборудование, реактивы и материалы.

Глава 1. Аналитический обзор литературы

Анализ литературы показал, что для построения 1,2,4-трикетонного остова наиболее часто используются α -дикарбонильные соединения с защищенной карбонильной группой. Образующиеся синтетические эквиваленты трикетонов могут существенно различаться по структуре и склонности к внутримолекулярной циклизации, чему сопутствует разная реакционная способность электрофильных центров. Отмечено, что превращения фторированных систем с *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами разнообразны и изучены подробнее, чем соответствующие реакции нефторированных аналогов. Для последних практически не обсуждались вопросы реализации и селективности трансформаций, а также отсутствовало систематическое сравнение с фторированными соединениями.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1 Синтез фторсодержащих и нефторированных 1,2,4-трикетонов и их производных

На первом этапе разработаны методы получения новых фторсодержащих и нефторированных соединений с 1,2,4-трикетонным остовом на основе доступных α -дикарбонильных реагентов. По предложенной ранее нашей группой методике¹ конденсацией Кляйзена эфиров полифторкарбоновых кислот **1a-j** с моноацеталем 2,3-бутандиона **2** под действием LiH синтезированы литиевые R^F - β -дикетонаты **3a-j** с ацетальным заместителем, в том числе новые **3e-j** (схема 1).

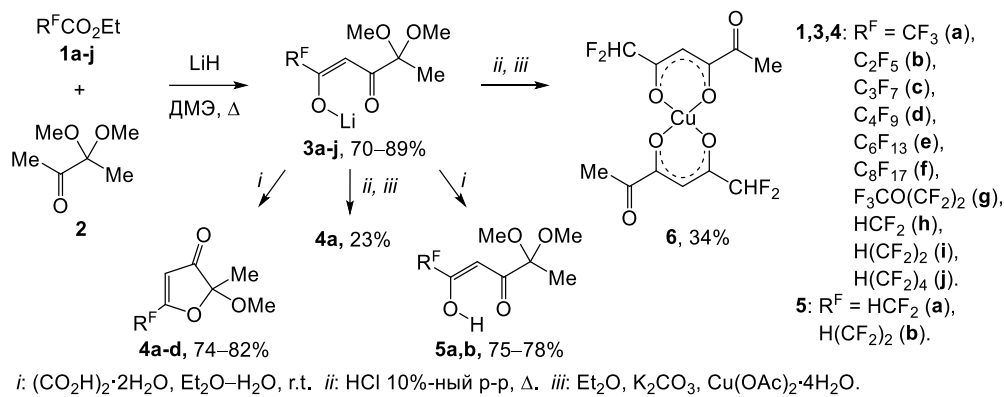


Схема 1

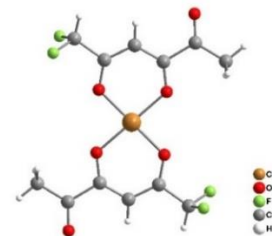
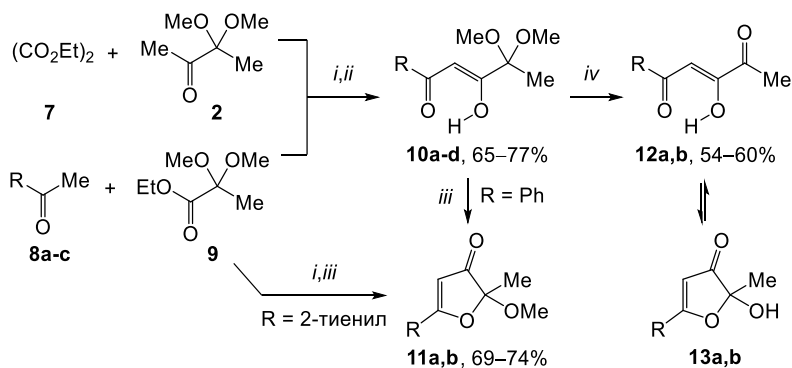


Рисунок 2 – Общий вид структуры комплекса меди(II)

6

Для изучения превращений 1,3-дикетонатов **3** и устойчивости ацетальной группы в кислой среде выбраны кислоты разной силы: уксусная ($pK_a = 4.76$), муравьиная ($pK_a = 3.75$), щавелевая ($pK_a^1 = 1.27$) и соляная ($pK_a \approx -6$). В ходе обработки всеми кислотами при комнатной температуре перфторалкилзамещенные 1,3-дикетонаты **3a-d** необратимо циклизовались в фуран-3(2*H*)-оны **4a-d**, в отличие от полифторалкилированных аналогов **3h,i**, ацетальная группа которых оказалась устойчива к расщеплению при действии $(CO_2H)_2 \cdot 2H_2O$, что позволило выделить β -дикетоны **5a,b** (схема 1). При температуре кипения HCO_2H ($\sim 100^\circ C$) ацетальные группы C_3F_7 -фуранона **4c** и HCF_2 - β -дикетона **5a** по-прежнему сохранялись, но уже наблюдалось частичное расщепление производных. Среди всех R^F - β -дикетонатов только из соединения **3h** с HCF_2 -группой удалось получить 1,2,4-трикетон, однако в виде комплекса **6** (рисунок 2) и с низким выходом, в результате последовательного кипячения с водным раствором HCl, обработки K_2CO_3 и ацетатом меди(II).

В результате реакций конденсации между нефторированными метилкетонами **2**, **8a-c** и соответствующими эфирами **7**, **9**, которые протекали более эффективно под действием NaH, впервые получены производные 1,2,4-трикетонов **10a-d** и **11b** с *трет*-бутильным (*t-Bu*), фенильным (*Ph*), 2-тиенильным (*Th*) либо этоксикарбонильным (*CO₂Et*) заместителями (схема 2). В связи с высокой растворимостью β-дикетонатов натрия в органических и водных средах предложена удобная методика выделения и очистки целевых соединений через получение и разложение промежуточных комплексов Cu(II). Использование Na₂ЭДТА для связывания ионов Cu(II) позволило избежать гидролиза ацетальной группы β-дикетонов **10a-d** благодаря меньшей кислотности Na₂ЭДТА ($pK_a^3 \approx 6.16$) по сравнению с вышеприведенными кислотами, тогда как обработка медного комплекса β-дикетона **10c** и *Ph*-β-дикетона **10b** щавелевой кислотой способствовала формированию 2-метоксифуран-3(2*H*)-онов **11a,b**.



8,10: R = *t*-Bu (a), Ph (b), 2-тиенил (c), CO₂Et (d). **11-13:** R = Ph (a), 2-тиенил (b).
i: NaH, ДМЭ, 0–60 °С, затем Cu(OAc)₂, ДМЭ, r.t. *ii:* Na₂ЭДТА, H₂O–Et₂O, r.t..
iii: (CO₂H)₂·2H₂O, H₂O–Et₂O, r.t. *iv:* HCO₂H, Δ.

Схема 2

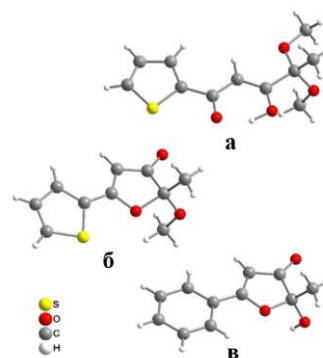


Рисунок 3 – Строение производных 1,2,4-трикетонов **10c** (a), **11b** (б) и **13a** (в)

Обнаружено, что *Ph*-дикетон **10b** при хранении на воздухе частично кристаллизуется в форме 2-гидроксифуран-3(2*H*)-она **13a**. Нам удалось осуществить полный гидролиз (гет)арилзамещенных ацеталей **10b,c** при кипячении в HCO₂H и получить стабильные *Ph*- и *Th*-1,2,4-трикетоны **12a,b**, тогда как для *t*-*Bu*- и *CO₂Et*-производных в этих условиях преобладали процессы деструкции поликарбонильной системы (схема 2).

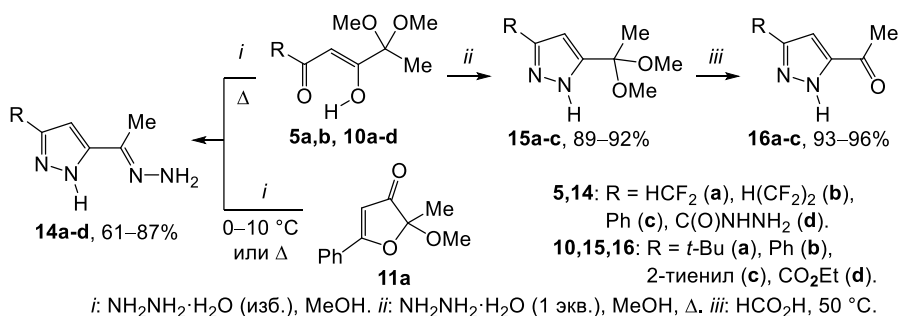
Строение всех соединений устанавливали методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F. Также получены кристаллы производных **10c**, **11b** и **13a**, пригодные для проведения РСА (рисунок 3). Для α-ацеталь-β-дикетонов **5** и **10** в растворе CDCl₃ и в твердом виде подтверждена кето-енольная форма. Для соединений **12** и **13** выявлены взаимные превращения в растворах, обусловленные влиянием среды и сольватации.

2.2 Реакции гетероциклизации производных 1,2,4-трикетонов

Изучена применимость 1,2,4-трикетонов и их производных как «строительных блоков» для хемо- и региоселективного синтеза функционализированных азгетероциклов в реакциях с *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами.

2.2.1 Трансформации под действием незамещенного гидразина

В реакциях с NH₂NH₂·H₂O изучаемые объекты **5a,b**, **10a-d**, **11a** образовывали пиразольные структуры подобно 1,3-дикетонам независимо от строения трикетонного остова и природы *R*-заместителя, при этом их особенностью была возможность конденсации еще и по α-карбонильной функции (схема 3).

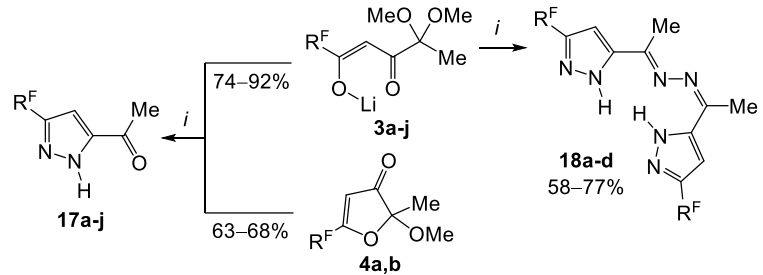


i: NH₂NH₂·H₂O (изб.), MeOH. *ii:* NH₂NH₂·H₂O (1 экв.), MeOH, Δ. *iii:* HCO₂H, 50 °С.

Схема 3

Так, R^F -1,3-дикетоны **5a,b** при кипячении с избытком бинуклеофила в MeOH давали пиразолы **14a,b** с гидразонной группой. Аналогичный продукт бис-конденсации **14c** формировался из *Ph*-фуранона **11a**. В отличие от этого, эквимольные реакции алкил- и (гет)арил-1,3-дикетонов **10a-c** приводили к образованию *NH*-пиразолов **15a-c** с ацетальной группой, дальнейший гидролиз которых в среде HCO₂H дал ацетилпиразолы **16a-c**. Присутствие CO₂Et-группы в **10d** привело к возможности протекания реакции с участием всех карбонильных функций с формированием пиразолкарбоксамиды **14d**.

Ацетилпиразолы **17a-j** с фторированным заместителем были также получены, но однореакторным способом при кипячении 1,3-дикетонатов лития **3a-j** с эквимольным количеством NH₂NH₂·2HCl в EtOH (схема 4). Метод оказался применим также к 5- R^F -фуран-3(2*H*)-онам **4a,b**. Этот путь является альтернативой существующим подходам к синтезу R^F -ацилпиразолов на основе реакций [3+2]-циклоприсоединения². Стоит заметить, что избыток бинуклеофила приводил к образованию симметричных бис(пиразолил)-кетазинов **18a-d** как результат конденсации с участием ацетильной группы пиразолов **17a-c,g**.



3,4,17: R^F = CF₃ (a), C₂F₅ (b), C₃F₇ (c), C₄F₉ (d), C₆F₁₃ (e), C₈F₁₇ (f), F₃CO(CF₂)₂ (g), HCF₂ (h), H(CF₂)₂ (i), H(CF₂)₄ (j).
18: R^F = CF₃ (a), C₂F₅ (b), C₃F₇ (c), F₃CO(CF₂)₂ (d).
i: NH₂NH₂·2HCl (1 или 3 экв.), EtOH, Δ.

Схема 4

Направление гетероциклизации нефторированных 1,2,4-трикетонатов в аналогичных реакциях с NH₂NH₂·2HCl определялось природой заместителя. Как и в отсутствие кислоты, CO₂Et-β-дикетон **10d** был склонен к формированию пиразола, но уже с ацетильной группой – продукта **16d**, тогда как на основе *Th*-аналогов **10c, 11b** впервые получен пиридазин-4(1*H*)-он **19c** (схема 5). В свою очередь, трансформации *t*-Bu- и *Ph*-производных **10a,b, 11a, 12a** приводили к смеси продуктов 1,3- и 1,4-присоединения **16a,b** и **19a,b**, соотношение которых зависело от строения трикетонного остова.

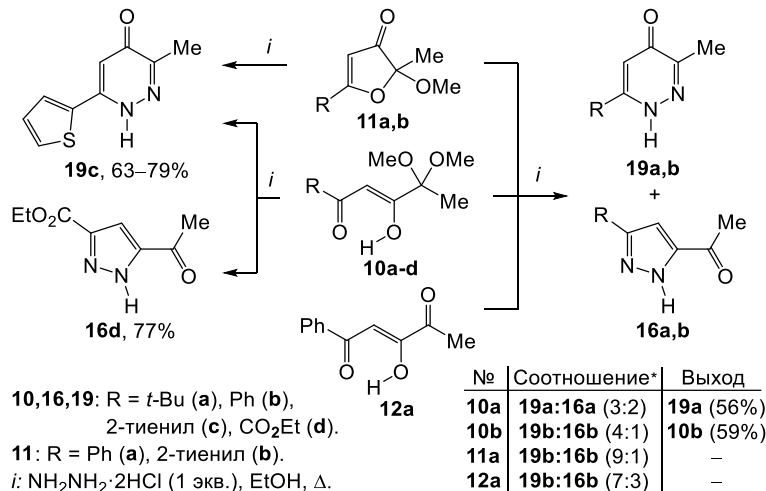
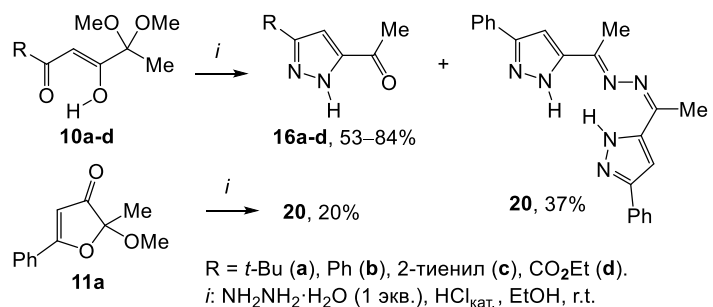


Схема 5

1,2-диазины **19**. Сместить селективность в сторону образования пиразолов **16** удалось при проведении реакций с NH₂NH₂·H₂O в присутствии HCl в комнатных условиях (схема 6). В этом случае α-ацеталь-β-дикетоны **10a-d** циклизовались только по β-дикетонному остову, давая *NH*-пиразолы **16a-d**.

Исходя из *Ph*-дикетона **10b** также получен *Ph*-бис(пиразолил)кетазин **20**, который был единственным



R = *t*-Bu (a), Ph (b), 2-тиенил (c), CO₂Et (d).
i: NH₂NH₂·H₂O (1 экв.), HCl_{кат.}, EtOH, r.t.

Схема 6

² Mykhailiuk, P. K., Angew. Chem. Int. Ed., 2015, 54, 6558–6561.

выделенным продуктом превращений фуранона **11a**.

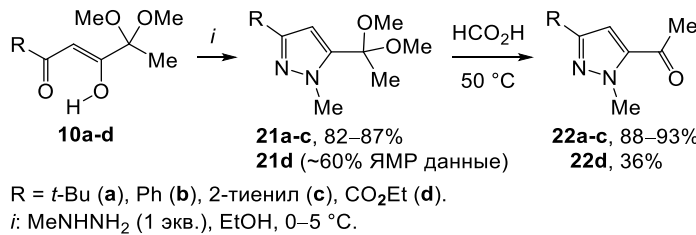
Вероятно, конкуренция между β - и γ -дикетонным остовом вызвана тем, что при нагревании в присутствии сильной кислоты значительно повышается лабильность ацетальной группы и реакционная способность 1,2-дизэлектрофильного фрагмента. Для производных 1,2,4-трикетонных с электронодонорными заместителями наблюдается преимущественная нуклеофильная атака по С-атому ацетальной группы, тогда как с понижением температуры равновесие реакции сдвигается в сторону образования ацетилпиразолов.

2.2.2 Трансформации под действием замещенных гидразинов

2.2.2.1 Реакции с метилгидразином

В отличие от R^F -производных 1,2,4-трикетонных, нефторированные аналоги успешно взаимодействовали с MeNHNH_2 в разных условиях. Характер данных превращений был близок к тому, что мы наблюдали под действием незамещенного гидразина.

В отсутствие кислоты β -дикетоны **10a-c** циклизовались при 25 °С в изомерные ацетальные пиразолы, но при понижении температуры до 0–5 °С селективно формировались 5-региоизомеры **21a-c** (схема 7). Однако для CO_2Et -производного **10d** отмечено образование двух региоизомеров, в основном, структуры **21d**. Обработка соединений **21** муравьиной кислотой была применена к получению 5-ацетилпиразолов **22a-d**.



R = *t*-Bu (**a**), Ph (**b**), 2-тиенил (**c**), CO_2Et (**d**).
i: MeNHNH_2 (1 экв.), EtOH, 0–5 °С.

Схема 7

В присутствии кислоты происходила активация α -дикарбонильного фрагмента производных 1,2,4-трикетонных **10a-c**, **11a**, **12a** к нуклеофильной атаке (схема 8). Высокая хемоселективность превращений в пиридазин-4-оны **23a,c** обнаружена для *t*-Bu- и *Th*-1,3-дикетонных **10a,c**, в то время как фенильные производные **10b**, **11a** и **12a** вовлекались в циклоконденсации по трем электрофильным центрам с образованием смеси азгетероциклов **23b** и **24** с преобладанием 1,2-диазина. В отличие от реакций с $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$, снижение температуры не исключало первичную атаку бинуклеофила по ацетальному атому углерода. В этих условиях CO_2Et - β -дикетон **10d** реагировал хемоселективно, образуя за одну стадию и с бóльшим выходом 5-ацетилпиразол **22d**. Структуры изомерных азгетероциклов подтверждены данными РСА (рисунок 4).

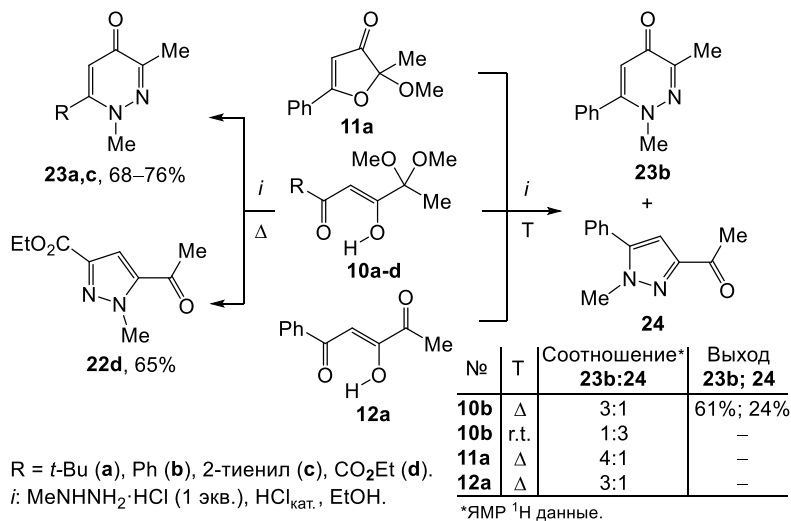


Схема 8

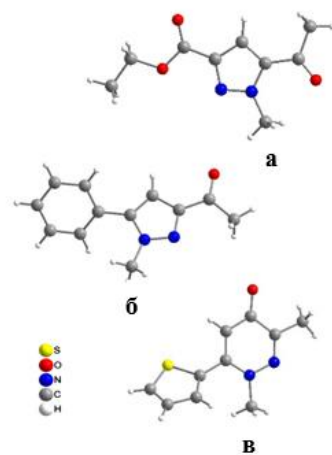


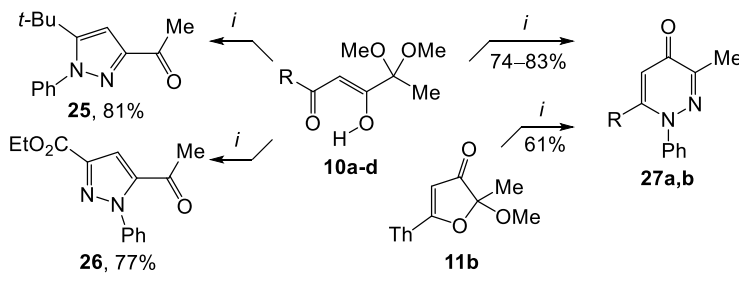
Рисунок 4 – Строение продуктов **22d** (а), **24** (б), **23c** (в)

Как и с NH_2NH_2 , стабильность ацетальной группы β -дикетонных определяла направление гетероциклизации в реакциях с MeNHNH_2 . В отсутствие кислоты формирование одного региоизомерного пиразола наблюдалось для всех заместителей, кроме фторсодержащих. Схожий ацетилпиразол образовывался при гетероциклизации 2,4-дикетоэфира с

протонированным MeNHNH_2 , направляющей силой чего является электроноакцепторное влияние CO_2Et -группы. Как и в случае с NH_2NH_2 , действие кислоты изменяло первоначальную атаку метилгидразина по α -дикарбонильному фрагменту *t*-Bu, Ph, Th-производных 1,2,4-трикетоннов, определяя конкуренцию между пиридазином и ацетилпиразолом.

2.2.2.2 Реакции с арилгидразинами

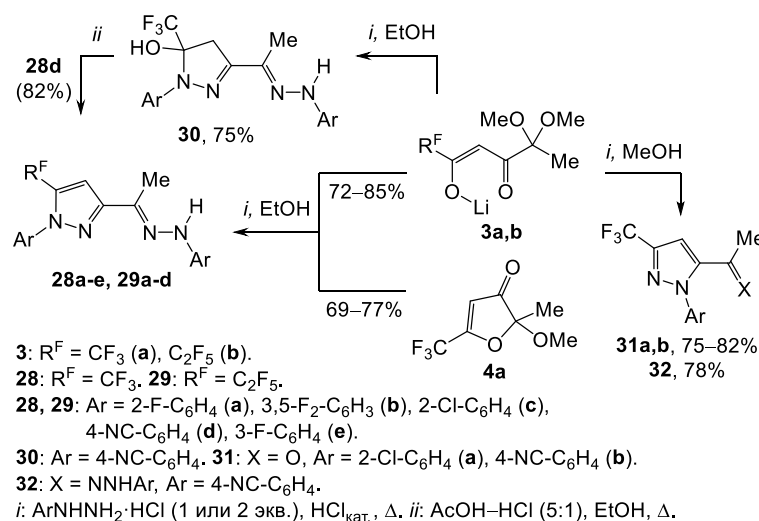
Нефторированные α -ацеталь- β -дикетонны **10a-d** и фуран-3-он **11b** реагировали с фенилгидразином в кислой среде с высокой селективностью. Однако характер этих превращений зависел от природы заместителя, так как в случае Ph- и Th-производных **10b,c** и **11b** формировались пиридазин-4(1H)-оны **27a,b**, а в реакциях CO_2Et - и *t*-Bu-аналогов **10a,d** – ацетилпиразолы **25** и **26**, но разного изомерного ряда (схема 9). Примечательно, что впервые в кислых условиях наблюдалось формирование *t*-Bu-пиразола **25** вместо пиридазина.



10: R = *t*-Bu (a), Ph (b), 2-тиенил (c), CO_2Et (d).
27: R = Ph (a), 2-тиенил (b).
i: $\text{PhNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (1 экв.), $\text{HCl}_{\text{кат}}$, EtOH, Δ .

Схема 9

Перфторалкилзамещенные производные 1,2,4-трикетоннов **3a,b** и **4a** вступали в реакции с гидрохлоридами арилгидразинов (схема 10). Для достижения полной конверсии исходных



3: $\text{R}^F = \text{CF}_3$ (a), C_2F_5 (b).
28: $\text{R}^F = \text{CF}_3$, **29**: $\text{R}^F = \text{C}_2\text{F}_5$.
28, 29: Ar = 2-F- C_6H_4 (a), 3,5-F₂- C_6H_3 (b), 2-Cl- C_6H_4 (c), 4-NC- C_6H_4 (d), 3-F- C_6H_4 (e).
30: Ar = 4-NC- C_6H_4 . **31**: X = O, Ar = 2-Cl- C_6H_4 (a), 4-NC- C_6H_4 (b).
32: X = NNHAr, Ar = 4-NC- C_6H_4 .
i: $\text{ArNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (1 или 2 экв.), $\text{HCl}_{\text{кат}}$, Δ . *ii*: AcOH-HCl (5:1), EtOH, Δ .

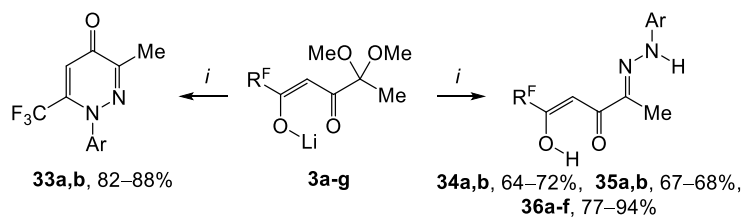
Схема 10

соединений при кипячении в EtOH требовалось использование двукратного избытка нуклеофила и катализ HCl. Единственными продуктами оказались 5- R^F -пиразолы **28a-e**, **29a-d** с арилгидразонным остатком. Лишь из CF_3 - β -дикетоната лития **3a** и *n*-цианофенилгидразина выделяли 5-гидроксипиразолин **30**, который затем дегидратировали.

Можно предположить, что β -дикетонаты лития **3a,b**, подверженные внутримолекулярной циклизации в присутствии HCl (схема 1), вовлекались в реакции преимущественно в фурановой

форме, о чем также свидетельствовало появление сигналов этих гетероциклов в спектрах ЯМР ^{19}F реакционных масс. Возможность трансформации фурана **4a** в пиразолы **28a-e** подтверждает эту гипотезу (схема 10). Замена EtOH на MeOH способствовала повышению устойчивости диметилацетальной группы в условиях кислотного катализа, поэтому литиевая соль **3a** реагировала также по β -дикетонному фрагменту, но образуя региоизомерные 3- CF_3 -пиразолы **31a,b** и **32** (схема 10).

Использование MeCN открыло третий реакционный путь, ведущий к CF_3 -пиридазин-4(1H)-онам **33a,b** (схема 11). При удлинении фторалкильного заместителя реакции соединений **3b-g** завершались образованием β -дикетогидразонов **34-36**.

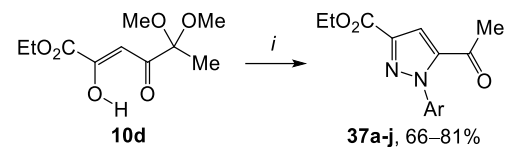


3: $\text{R}^F = \text{CF}_3$ (a), C_2F_5 (b), C_3F_7 (c), C_4F_9 (d), C_6F_{13} (e), C_8F_{17} (f), $\text{F}_3\text{CO}(\text{CF}_2)_2$ (g).
33: R = 4- CO_2H - C_6H_4 (a), 4-CN- C_6H_4 (b). **34**: $\text{R}^F = \text{C}_2\text{F}_5$, **35**: $\text{R}^F = \text{F}_3\text{CO}(\text{CF}_2)_2$.
34,35: Ar = 2-Cl- C_6H_4 (a), 4-NC- C_6H_4 (b). **36**: Ar = 4-(CO_2H)- C_6H_4 , $\text{R}^F = \text{C}_2\text{F}_5$ (a), C_3F_7 (b), C_4F_9 (c), C_6F_{13} (d), C_8F_{17} (e), $\text{F}_3\text{CO}(\text{CF}_2)_2$ (f).
i: $\text{ArNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (1 экв.), $\text{HCl}_{\text{кат}}$, MeCN, Δ .

Схема 11

Продукты **34-36** были устойчивы к последующей циклизации в условиях кипячения с AcOH и HCl , а также микроволнового излучения. Интересно, что только MeCN как апротонный и полярный растворитель был способен стабилизировать промежуточные продукты расщепления ацетальной группы и направлять первичную атаку ArNHNH_2 на данный электрофильный центр.

В отличие от 1,3-дикетоната лития **3а**, CF_3 -фуран-3(2*H*)-он **4а** реагировал с арилгидразинами в MeOH и MeCN , образуя сложную смесь продуктов, среди которых в различных соотношениях обнаружены 3- CF_3 - и 5- CF_3 -региоизомерные пиразолы.



Ar = $\text{R}_n\text{-C}_6\text{H}_{5-n}$; R = 4-CN (**a**), 4-F (**b**), 4- CF_3 (**c**), 4- NO_2 (**d**), 4- SO_2NH_2 (**e**), 2-F (**f**), 2-Cl (**g**), 3-F (**h**), 3-Cl (**i**), 3,5- F_2 (**j**).
i: $\text{ArNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (1 экв.), EtOH , Δ

Схема 12

Высокая региоспецифичность взаимодействия ацетальзамещенного 2,4-дикетоэфира **10d** с теми же арилгидразинами позволила осуществить синтез серии пиразол-3-карбоксилатов **37a-j** (схема 12).

Для изомерных продуктов реакций с арилгидразинами выполнен PCA (рисунок 5).

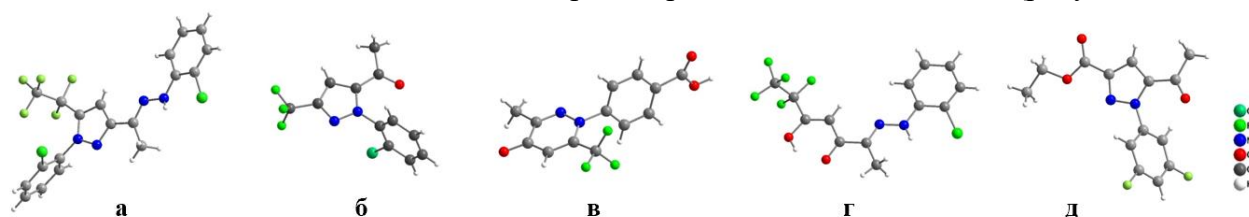


Рисунок 5 – Молекулярное строение соединений **28c** (а), **31a** (б), **33a** (в), **34a** (г), **37j** (д)

Установленные ранее закономерности гетероциклизаций для *t*-Bu-, CO_2Et -, *Ph*-, *Th*-производных сохранялись в реакциях с арилгидразинами. При этом для R^F - β -дикетонатов лития и R^F -фуранонов под действием гидразинов с электронодефицитными арильными группами показана возможность направлять первоначальную нуклеофильную атаку по одному из трех электрофильных центров, меняя природу растворителя.

2.2.2.3 Реакции с метилкарбазатом и гидразинопиридином

Метилкарбазат при действии на *t*-Bu-, *Ph*-, *Th*-1,3-дикетоны **10a-c** обеспечивал образование 3-ацетилпиразол-1-карбоксилатов **38a-c** (схема 13, рисунок 6). Обработка данных соединений щелочью при нагревании представляет собой третий синтетический подход к *NH*-пиразолам **16a-c**, в дополнение к прямому синтезу из 1,2,4-трикарбонильных производных **10a-c** в системе $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HCl}_{\text{кат}}$ (схема 6) и двухстадийному способу получения через выделение промежуточных ацеталь-замещенных пиразолов (схема 3). Он продемонстрирован на примере *t*-Bu-производных **38a** и **16a** (схема 13).

В случае CO_2Et -аналога **10d** в реакциях с метилкарбазатом и R_nNHNH_2 впервые реализована циклизация по 1,4-дикетонному остову до пиридазин-4-она **39** и пиридазин-1-иум-5-олата **40** соответственно (схема 13, рисунок 6). При этом образование гетероцикла **39** сопровождалось гидролизом и декарбоксилированием CO_2Me -фрагмента.

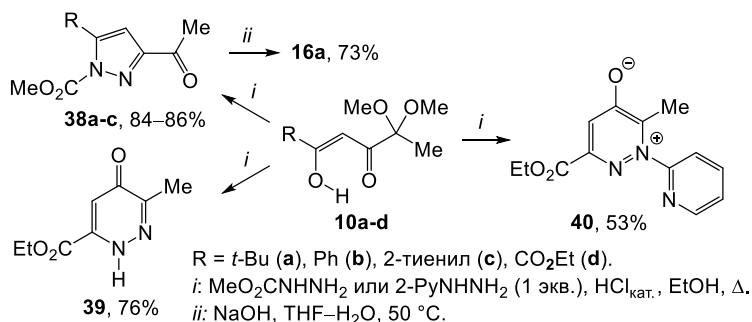


Схема 13

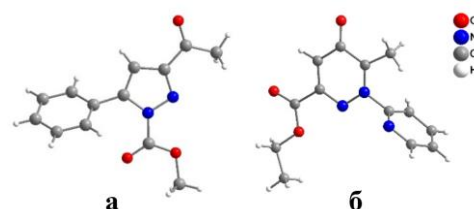


Рисунок 6 – Строение пиразола **38b** (а) и мезоионного соединения **40** (б) по данным PCA

Отличительной особенностью гидразинов с акцепторными заместителями является гетероциклизация 2,4-дикетоэфира с участием γ -дикарбонильного фрагмента в пиридазины.

С *t*-Bu-, *Ph*-, *Th*- β -дикетонами взаимодействовал только карбазат, давая региоизомеры, аналогичные *N*-метилированному пиразолу **24**, полученному в кислых условиях.

2.2.3 Установление строения продуктов реакций с гидразинами

Состав и структурные различия изомерных продуктов конденсации между производными 1,2,4-трикетонов и гидразинами устанавливали комплексно, используя помимо РСА спектральные и другие физико-химические методы. Выделены характеристичные сигналы в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , а также ^{19}F для фторсодержащих соединений (рисунок 7). При этом обнаружены следующие особенности: нефторированные *N*-незамещенные ацетилпиразолы **16b-d** проявляются в виде двух *NH*-таутомеров, в отличие от фторсодержащих аналогов **17**, существующих в виде 3- R^F -региоизомеров. Для β -дикетогидразонов **34-36** характерны два набора сигналов, соответствующие дикето- и енольной формам ($\sim 10:90\%$).

В случае 5- C_2F_5 -пиразола **28c** атомы фтора CF_2 -группы диастереотопны в связи с возникновением атропоизомерии, вызванной препятствиями при вращении арильного фрагмента вдоль $\text{C}-\text{N}$ связи (рисунок 5а), и проявляются в виде АВХ-системы в спектре ЯМР ^{19}F .

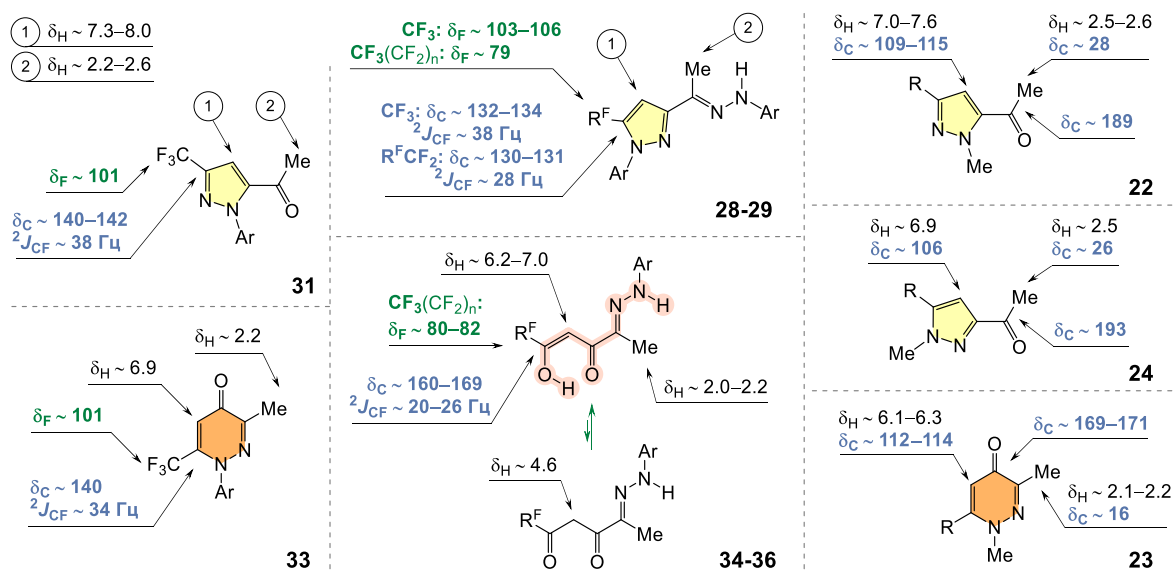


Рисунок 7 – Сигналы ЯМР, характерные для производных 1,2,4-трикетонов в $\text{DMSO}-d_6$, [м.д.]

2.2.4 Трансформации под действием амидинов

В отличие от фуран-3(2*H*)-онов, *Ph*-1,2,4-трикетон **12a** и α -ацеталь- β -дикетоны **5a,b**, **10b,d** способны взаимодействовать с гуанидином и бензамидином как 1,3-бинуклеофилами и циклизоваться по β -дикарбонильному фрагменту при кипячении в MeCN под действием $\text{V}(\text{OEt})_3/\text{Et}_3\text{N}$ с образованием функционализированных пиримидинов **41-47** (схема 14).

Обнаружено, что ацетальная группа в пиримидинах с длинным фторалкильным остатком (**44a,b**) или фенильным заместителем (**43b**, **45b**) становится менее устойчива и частично гидролизуется в условиях реакции. При этом независимо от природы *R*-заместителя 2-аминопиримидины **41**, **42a** подвергались гидролизу труднее, чем фенильные аналоги, требуя нагревания с более сильной

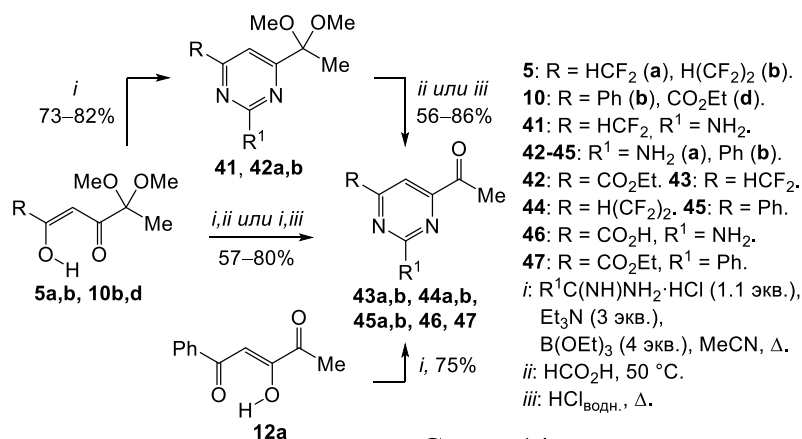


Схема 14

соляной кислотой вместо муравьиной. В случае ацетала **42a** гидролизу подвергалась и CO_2Et -группа, что привело к 2-амино-4-ацетилпиримидин-3-карбоновой кислоте **46**. Синтез 2-амино-4-ацетил-6-фенилпиримидина **45a** был осуществлен непосредственно из трикетона **12a**, поскольку использование 1,3-дикетона **10b** приводило к трудноразделимой смеси продуктов в процессе гидролиза.

2.2.5 Трансформации под действием 1,2-диаминов

При действии (гет)ароматических 1,2-диаминов в кислых условиях CF_3 - и C_2F_5 -фуран-3(2*H*)-оны **4a,b** претерпевали превращения по скрытому α -дикарбонильному фрагменту, образуя конденсированные пиазины **48**, **51** (схема 15, рисунок 8). Установлено, что удлинение фторалкильной цепи способствует конкурентной атаке NH_2 -группы *o*-фенилендиамина (*o*-ФДА), направленной на С-5 атом, что влечет за собой расщепление фурановой системы и формирование бензимидазола **49**. Регионаправленное присоединение 3,4-диаминопиридина реализовано при температуре 0–5 °С.

Присоединение *o*-ФДА по α -кетоэфирной части CO_2Et - β -дикетона **10d** привело к хиноксалин-2-ону **50(A)** (схема 15, рисунок 8), для которого в растворе характерна кольчаточная изомерия до пирроло[1,2-*a*]хиноксалина **50(B)** с участием концевой кето-группы и N-атома енаминонового фрагмента.

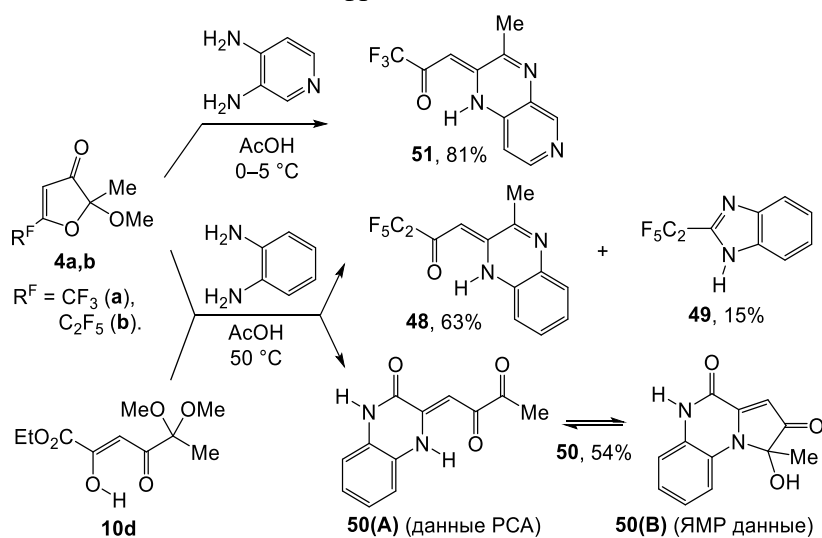


Схема 15

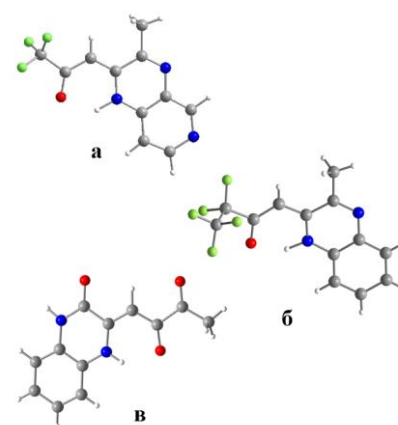


Рисунок 8 – Молекулярная структура (аза)хиноксалинов **51** (а), **48** (б), **50** (в)

2.2.6 Трансформации под действием *N,O*-бинуклеофилов

Как и с *o*-ФДА, во взаимодействии с 2-аминофенолом CO_2Et - β -дикетон **10d** вступал по α -кетоэфирному фрагменту, давая бензоксазин **52**, в котором несмотря на кислую среду сохранялась ацетальная группа (схема 16). Его обработка более сильной кислотой обеспечивала гидролиз защитной группы, в результате чего получен бензо[*b*][1,4]оксазин **53**, функционализированный α -дикетонным фрагментом.

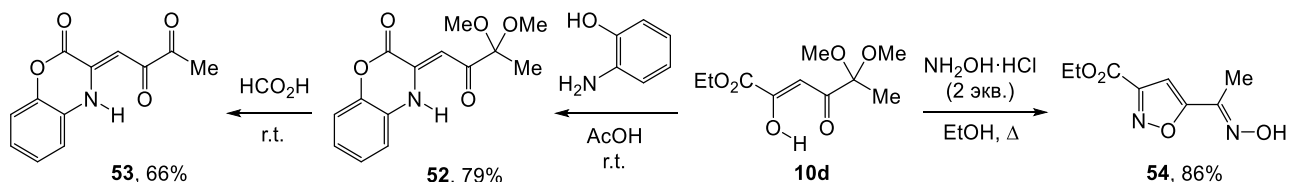


Схема 16

Удалось также осуществить гетероциклизацию β -дикетона **10d** под действием двойного избытка $NH_2OH \cdot HCl$ и получить изоксазол-3-карбоксилат **54** с оксимной группой (схема 16).

На основании проведенных исследований можно отметить направляющую роль заместителей производных 1,2,4-трикетонов в реакциях гетероциклизации под действием бинуклеофилов. В случае электронодонорных групп (*t*-Bu, Ph, Th) первоначальная атака наблюдается по α -дикарбонильному фрагменту, тогда как в присутствии R^F - и

CO_2Et -заместителей хемо- и региоселективность превращений становятся управляемыми в том числе за счет природы бинуклеофила и условий реакций.

2.3 Способы модификации соединений на основе производных 1,2,4-трикетонов

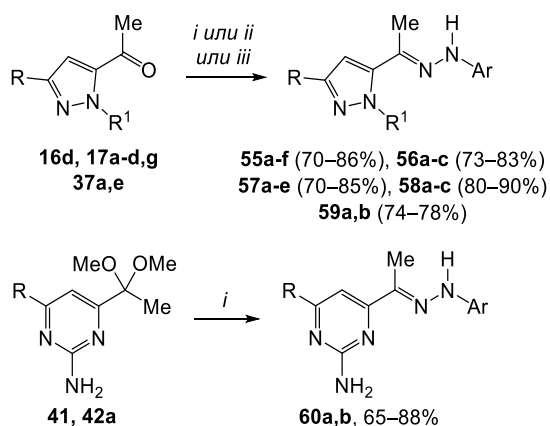
Преимуществом азагетероциклических и ациклических структур, полученных на основе производных 1,2,4-трикетонов, является их полифункциональный характер, что создает большие возможности для их последующих модификаций.

2.3.1 Реакции конденсации функционализированных азагетероциклов

2.3.1.1 Синтез гетарилзамещенных гидразонов

Ацетильная группа пиразолов легко вовлекалась в реакции конденсации с (гет)арилгидразинами. Взаимодействием *NH*-производных **16d**, **17a,b**, а также *N*-ариллированных пиразол-3-карбоксилатов **37a,e** с гидрохлоридами арилгидразинов, содержащих атомы фтора, фторалкильную либо сульфамидную группу, при кипячении в EtOH получен широкий ряд пиразолилзамещенных арилгидразонов **55**, **56**, **59** (схема 17). В реакциях R^F -пиразолов **17a-d,g** и *n*-гидразинобензойной кислотой высокие выходы продуктов **57a-e** достигнуты при умеренном нагревании в AcOH. Аналогично синтезированы соединения **58a-c**, в которых сочетаются пиразольный и пиридинилгидразоновый фрагменты.

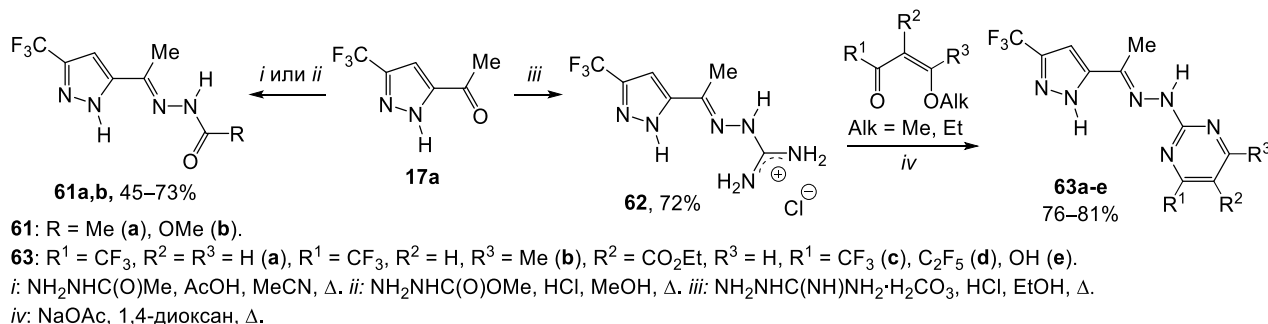
Предложенная методика успешно применена к трансформации диметилацетальной группы 2-аминопиридинон **41**, **42a** в арилгидразонный фрагмент гетероциклов **60a,b** (схема 17).



R = CO₂Et, R¹ = H (**16d**), 4-CN-C₆H₄ (**37a**), 4-SO₂NH₂-C₆H₄ (**37e**).
17: R¹ = H, R = CF₃ (**a**), C₂F₅ (**b**), C₃F₇ (**c**), C₄F₉ (**d**), F₃CO(CF₂)₂ (**g**).
R = HCF₂ (**41**), CO₂Et (**42a**).
55: R¹ = H, R = CF₃, Ar = R²_n-C₆H_{5-n}; R² = 2-F (**a**), 3-F (**b**), 4-F (**c**), 3,5-F₂ (**d**), 4-CF₃ (**e**), F₅ (**f**).
56: R¹ = H, Ar = 4-SO₂NH₂-C₆H₄, R = CF₃ (**a**), C₂F₅ (**b**), CO₂Et (**c**).
57: R¹ = H, Ar = 4-CO₂H-C₆H₄, R = CF₃ (**a**), C₂F₅ (**b**), C₃F₇ (**c**), C₄F₉ (**d**), F₃CO(CF₂)₂ (**e**).
58: R¹ = H, Ar = 2-пиридил, R = CF₃ (**a**), C₂F₅ (**b**), CO₂Et (**c**).
59: R = CO₂Et, R¹ = Ar = 4-CN-C₆H₄ (**a**), 4-SO₂NH₂-C₆H₄ (**b**).
60: Ar = 4-SO₂NH₂-C₆H₄, R = HCF₂ (**a**), CO₂Et (**b**).
i: ArNHNH₂·HCl, EtOH, Δ.
ii: 4-CO₂H-C₆H₄-NHNH₂, AcOH, 60 °C.
iii: 2-PyNHNH₂, AcOH_{кат.}, EtOH Δ.

Схема 17

Кроме этого, на основе CF_3 -пиразола **17a**, ацетогидразида и метилкарбазата получены гидразонопиразолы **61a,b**, содержащие ацетильный и карбоксилатный заместители при аминогруппе, а использование соли аминокваина в качестве нуклеофила привело к формированию гидразона **62**, в котором амидиновый фрагмент находится в протонированной форме (схема 18).



61: R = Me (**a**), OMe (**b**).
63: R¹ = CF₃, R² = R³ = H (**a**), R¹ = CF₃, R² = H, R³ = Me (**b**), R² = CO₂Et, R³ = H, R¹ = CF₃ (**c**), C₂F₅ (**d**), OH (**e**).
i: NH₂NHC(O)Me, AcOH, MeCN, Δ. *ii*: NH₂NHC(O)OMe, HCl, MeOH, Δ. *iii*: NH₂NHC(NH)NH₂·H₂CO₃, HCl, EtOH, Δ.
iv: NaOAc, 1,4-диоксан, Δ.

Схема 18

Поскольку амидины способны вступать во взаимодействие с 1,3-диэлектрофильными реагентами, образуя пиридины, осуществлена последующая гетероциклизация соединения **62**. При кипячении в 1,4-диоксане с NaOAc и синтетически доступными фторсодержащими

β -алкоксиенонами, 2-этоксиметилден-3-оксоэфирами и диэтилэтоксиметилденмалонатом получена серия бис-гетероциклических систем **63a-e**, в которых пиримидиновое кольцо, содержащее разные заместители, связано с пиразольным циклом через гидразоновый линкер.

Спектры ЯМР фторсодержащих ^1H , ^{13}C и ^{19}F пиразолилгидразонов **55-58**, **61-63** содержат сигналы, соответствующие 3- R^F -региоизомерной структуре пиразольного цикла. Среди азагетероциклов **55-63** только соединение **61a** представлено в двух формах (~ 75:25%) за счет *Z,E*-изомерии ацетамидного остатка относительно $\text{C}=\text{N}$ связи.

2.3.1.2 Синтез (тио)семикарбазонов

Показано, что (тио)семикарбазоны **64-67** могут быть синтезированы путем модификации не только ацетильного заместителя, но и гидразонной группы пиразолов (схема 19). Для первого подхода, обеспечившего образование продуктов **64**, **65a**, **66a** с незамещенным (тио)амидным фрагментом, а также CF_3 - и CO_2Et -пиразолилзамещенных тиосемикарбазонов **65b-e** и **67** с арильным остатком, требовалось кипячение ацетилпиразолов **16d**, **17a,b**, **26**, **37b,e** с (тио)семикарбазидами в условиях кислотного катализа. Второй способ предполагал проведение реакций конденсации между R^F -гидразонпиразолами **14e,f** и изотиоцианатами, благодаря чему получены соединения **65f-n** и **66b,c**.

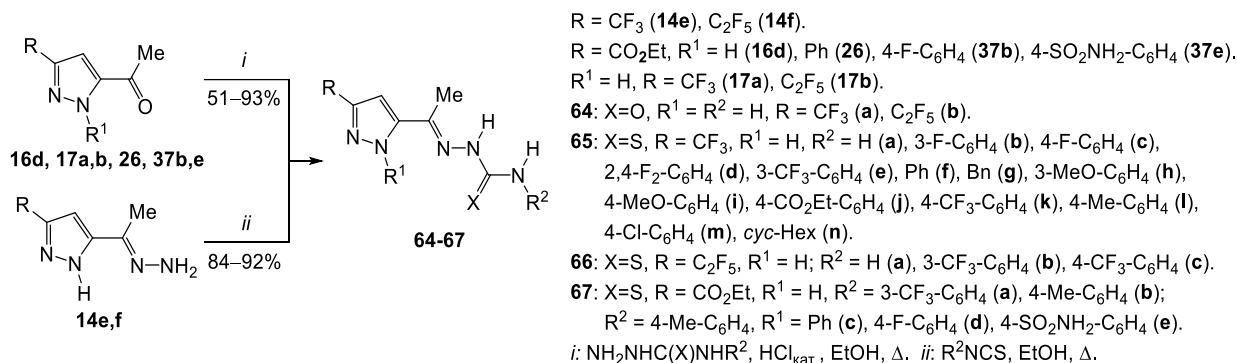


Схема 19

2.3.1.3 Синтез бис-пиразолов

Следующим направлением модификации стало трифторацетилирование ацетильной группы фторсодержащих и нефторированных пиразолов **16d**, **17a,b**, **22c** под действием LiH . Образующие пиразолилзамещенные литиевые 1,3-дикетонаты **68a-d** без дополнительной очистки успешно вводили в реакции циклоконденсации с участием гидразинов для получения бипиразолов **69a-e** с варьируемыми заместителями.

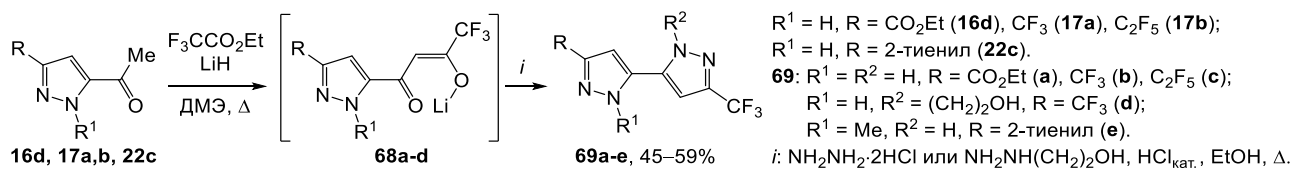


Схема 20

2.3.2 Трансформации 1,3-дикетогидразонов

Устойчивость к внутримолекулярной циклизации, характерная для β -дикетогидразонов **34**, **36**, побудила нас изучить их поведение в реакциях с бинуклеофилами.

Для β -дикетобензойных кислот **36a,b,f** под действием незамещенного гидразина обнаружены неселективные превращения до моно- и бис-пиразольных продуктов (схема 21). При кипячении с $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot 2\text{HCl}$ в спирте вслед за гетероциклизацией происходило кислотнокатализируемое замещение арилгидразонной группы на гидразонную, сопровождаемое реакцией конденсации с участием второй молекулы, что дало бис(пиразолил)кетазины **18b-d** как основные продукты и гидразонпиразолы **14g,h** как побочные. Лишь при нагревании C_2F_5 -производного **36a** с гидразингидратом в AcOH был получен ожидаемый продукт **57b**, вероятно, вследствие конкурирующего ацилирования NH_2 -группы пиразола **14** до соответствующего гидразона **70**.

Структурные особенности соединений **14h** и **70** установлены методом РСА (рисунок 9).

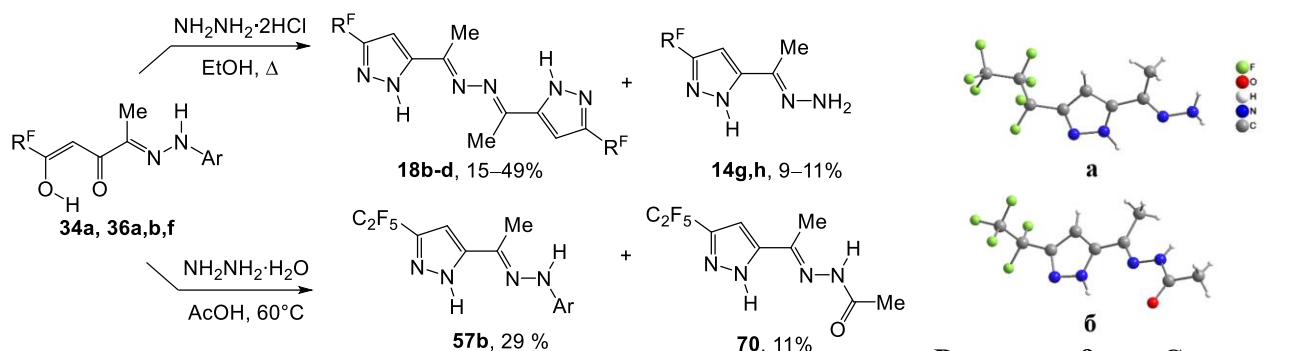


Рисунок 9 – Строение пиразолов **14h** (a) и **70** (б)

Схема 21

В то же время циклизация 1,3-дикетогидразона **34a** под действием *o*-хлорфенилгидразина протекала региоселективно и приводила к 3-С₂F₅-пиразолу **71** вследствие атаки по С-центру вблизи фторалкильной группы (схема 22).

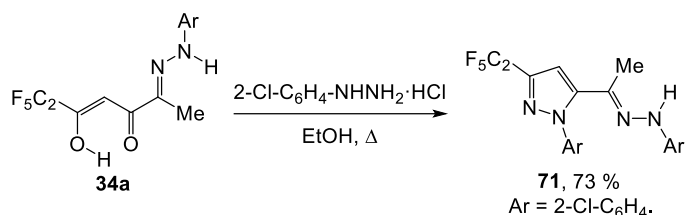
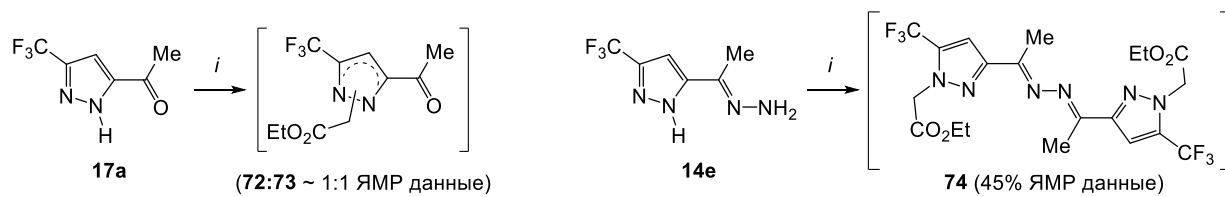


Схема 22

2.3.3 Реакции *N*-алкилирования функционализированных пиразолов

Пиразолы, содержащие функциональные заместители не только в боковой цепи, но и при атоме азота, представляют особый интерес для последующих трансформаций. С учетом схожих свойств атомов азота в пиразольном цикле исследован вопрос направленного введения карбоксилатных групп в структуру несимметричных CF₃-пиразолов.

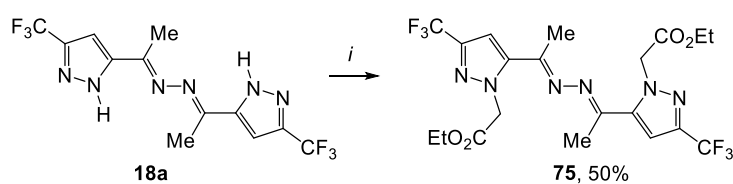
С помощью спектроскопии ЯМР ¹⁹F установлено, что алкилирование ацетилпиразола **17a** ICH₂CO₂Et под действием K₂CO₃ протекает по обоим атомам азота и дает эквимольную смесь 3-CF₃- и 5-CF₃-региоизомеров **72** и **73** (схема 23). В тех же условиях при замене ацетильной группы на гидразонную пиразол **14e** подвергался не только алкилированию по атому азота вблизи CF₃-заместителя, но и переаминированию под действием второй молекулы с образованием симметричного 5,5'-(CF₃)₂-бис(пиразолил)замещенного кетазина **74**.



i: ICH₂CO₂Et (1.1 экв.), K₂CO₃ (1.5 экв.), MeCN, Δ.

Схема 23

Исходя из этого, при алкилировании *NH*-бис(пиразолил)кетазина **18a** ожидали получить соединение **74**, но основным продуктом реакции оказался 3,3'-(CF₃)₂-региоизомерный кетазин **75** (схема 24, рисунок 10). В ходе оптимизации условий реакции установлено, что использование NaH и смеси диметоксиэтан–MeCN обеспечивает лучшую селективность образования (>70%) и препаративный выход продукта **75** (50%).



i: ICH₂CO₂Et (2.2 экв.), NaH (2.2 экв.), ДМЭ–MeCN, Δ.

Схема 24

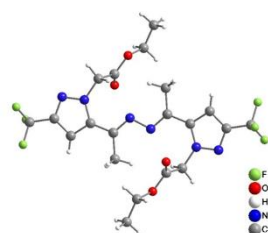


Рисунок 10 – Строение бис-пиразола **75**

Взаимодействием пиразолилгидразона **14e** с ацетоном получено производное **76**, содержащее азиновый фрагмент, что делает его структуру схожей с кетазином **18a** (схема 25). В отличие от соединения **18a**, предпочтительным нуклеофильным центром в пиразоле **76** являлся атом азота, ближайший к CF_3 -группе. Реакция замещения, инициируемая K_2CO_3 , сопровождалась гидролизом и переаминированием гидразонных групп, приводя к 5,5'-(CF_3)₂-бис(пиразолил)кетазину **74**. Также наблюдалось образование следовых количеств несимметричного 3,5'-(CF_3)₂-кетазина **77**. Пространственное строение азинов определено с использованием спектроскопии ЯМР 1H , ^{19}F ($CDCl_3$) и данных PCA (рисунок 11).

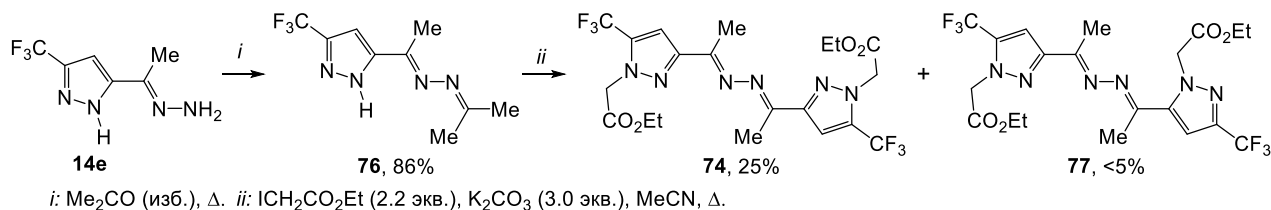
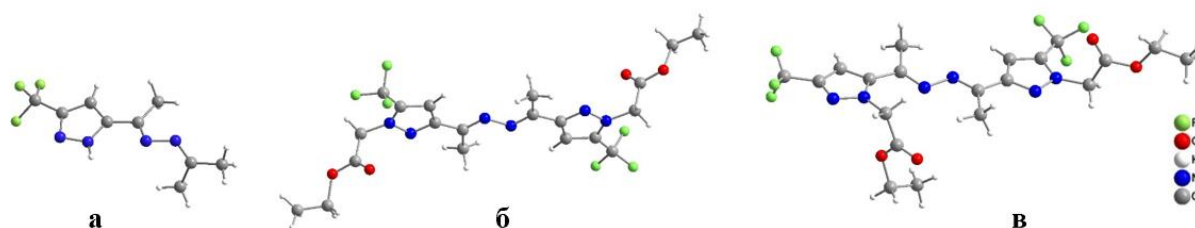


Схема 25

Рисунок 11 – Молекулярное строение азинов **76** (а), **74** (б), **77** (в)

Принимая во внимание возможность регионаправленного *N*-алкилирования, нами изучены превращения пиразолилгидразонов **58a**, **61a,b**, у которых в составе гидразонного фрагмента содержится пиридинильный остаток и функциональные заместители, способные выступать в роли направляющих групп (схема 26). В случае бис-гетероцикла **58a** использование $NaNH$ вместо K_2CO_3 позволило предотвратить образование региоизомерных пиразолов. Исходя из эквимольной смеси **58a** и ICH_2CO_2Et получен 5- CF_3 -пиразол **78**, тогда как увеличение мольного отношения эфира к количеству пиразола способствовало дальнейшему алкилированию атома азота пиридинового цикла с образованием дизамещенного продукта **79**. Превращения азолов **61a,b** также оказались селективными и давали 5- CF_3 -замещенные региоизомеры **80a,b**.

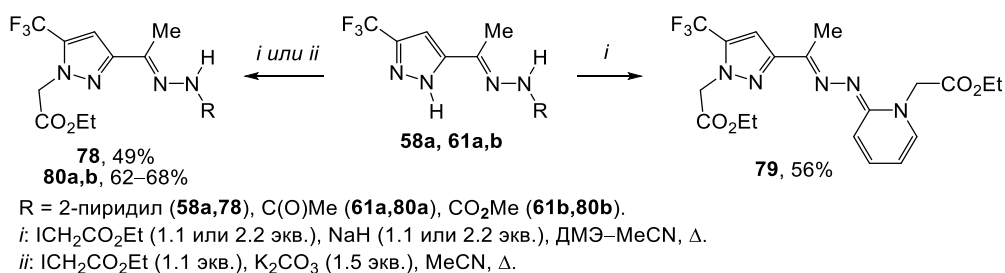


Схема 26

Хотя переаминирование наблюдалось как побочный процесс, его направленное использование позволило получить кетазин **74**, содержащий 5- CF_3 -пиразольные фрагменты, с достаточно высоким выходом в результате кипячения пиразола **80a** с дигидрохлоридом гидразина в $EtOH$ (схема 27).

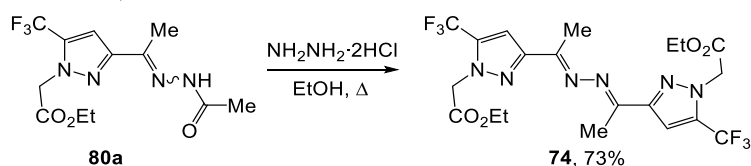


Схема 27

С учетом потенциала карбоксилатных лигандов в координационной химии нами успешно проведен щелочной гидролиз региоизомерных бис(пиразолил)карбоксилатов **74** и **75**, до соответствующих кетазинов **81** и **82**, содержащих карбоксильные группы (схема 28).

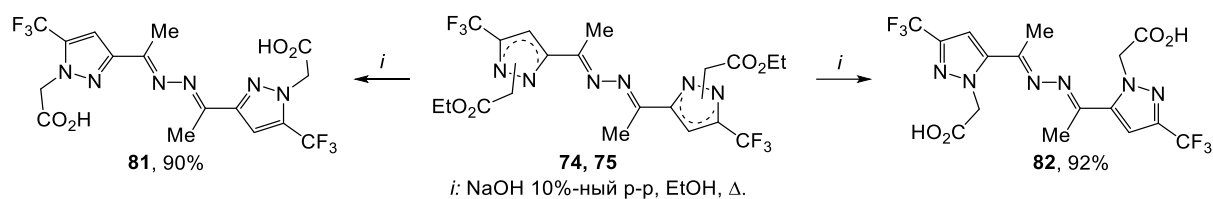


Схема 28

Для исследованных нами *NH*-пиразолов **14e**, **17a**, **18a**, **58a**, **61a,b** и **76** характерно существование исключительно в виде 3- CF_3 -региоизомеров. При этом селективность их *N*-алкилирования этил-2-иодацетатом в первую очередь определялась природой функционального заместителя, а не влиянием трифторметильной группы.

2.3.4 *S,N*-Модификации пиразолилтиосемикарбазонов

Присутствие тиосемикарбазонной группы в пиразолах **65a,h-l** приводило к тому, что алкилирование протекало по другому пути (схема 29). При проведении реакций между соединениями **65i-k** и ICH_2CO_2Et в присутствии $EtN(i-Pr)_2$ формировались тиазолидин-4-оны **83b-d**. В случае тиосемикарбазонов **65a,h,k,l** выбор альтернативных условий, нагревание с $BrCH_2CO_2Et$ и NaOAc в уксусной кислоте, позволил сократить побочные процессы и более эффективно провести синтез аналогичных продуктов **83a,d-f** с выходом 75–79%.

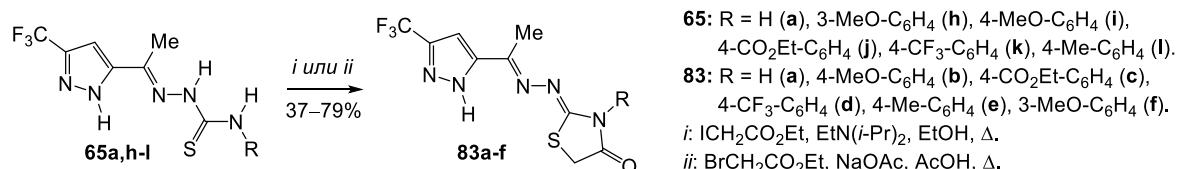


Схема 29

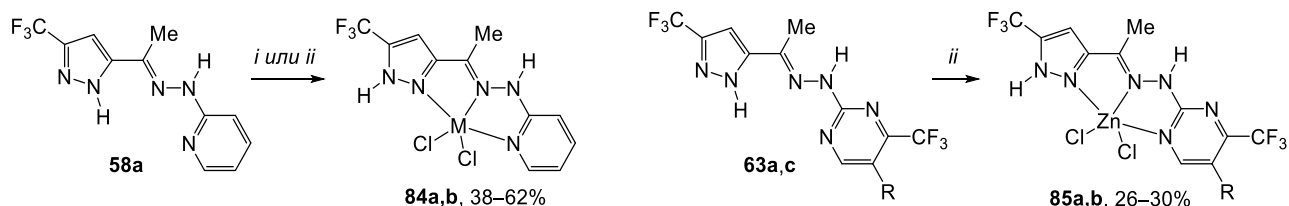
Анализ 1D и 2D ЯМР спектров позволил однозначно установить строение гетероциклов **83a-f**. Отличительной особенностью соединения **83a** является появление в спектрах ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F трех форм, соответствующих геометрическим изомерам относительно связей C=N.

2.4 Исследование свойств производных 1,2,4-трикетонов

2.4.1 Комплексообразующие свойства бис-гетероциклических производных 1,2,4-трикетонов

Азотсодержащие гетероциклы, включая пиразолы, широко применяются при конструировании координационных соединений переходных металлов, способных проявлять магнитные, люминесцентные и каталитические свойства.

В этой связи изучены координационные свойства соединений **58a**, **63a,c**, сочетающих пиразольный фрагмент с гидразиноазинным заместителем (схема 30). При взаимодействии с хлоридами цинка(II) и меди(II) получены моноядерные комплексы **84**, **85**. Строение и состав новых комплексов исследованы методами ИК-спектроскопии и ЭА, кроме того, для цинковых производных нам удалось вырастить монокристаллы (рисунок 12). Можно видеть, что в координации с центральным атомом участвуют два атома хлора и три атома азота лиганда.



84: M = Zn (**a**), Cu (**b**). **63a**, **85a**: R = H. **63c**, **85b**: CO₂Et (**b**). *i*: $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, MeOH, r.t. *ii*: $ZnCl_2 \cdot 2H_2O$, MeCN, 80 °C.

Схема 30

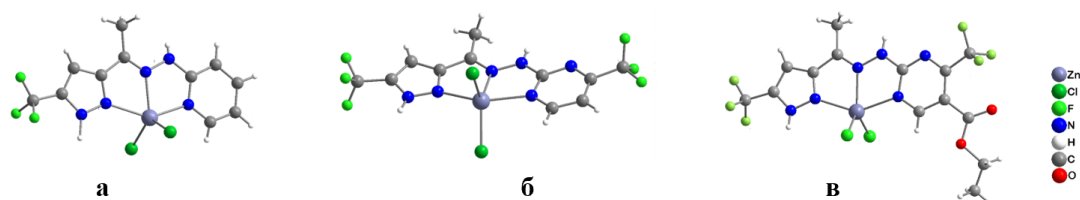


Рисунок 12 – Молекулярное строение комплексов **84a** (а), **85a** (б) и **85b** (в)

Изучены фотофизические свойства лигандов **58a**, **63a** и их комплексов Zn(II) **84a**, **85a** в твердом состоянии и в MeCN. Для комплекса **84a** с пиридиновым фрагментом обнаружена флуоресценция с временем жизни 2.64 нс и абсолютным квантовым выходом 12%.

Карбоксилатные бис-пиразолы рассмотрены в качестве полидентатных лигандов для ионов лантаноидов(III), известных люминесцентными свойствами. Взаимодействием бис(пиразолил)кетазина **82** с нитратами Tb(III) и Eu(III) в присутствии оснований и последующей кристаллизацией из *N,N*-диметилацетамида получены биядерные дискретные комплексы **86a,b**, охарактеризованные с помощью PCA (схема 31, рисунок 13). Состав соединений **86a,b** включает четыре молекулы дикарбоксилатного бис-пиразола, а также молекулы *N,N*-диметилацетамида в качестве солигандов. Оба комплекса **86a,b** проявляли характерную металл-центрированную люминесценцию, а лиганд выполнял роль «антенны», обеспечивая сенсбилизацию люминесценции Ln(III) ионов. При этом квантовые выходы не превышали 5%, а время послесвечения было весьма длительным и составляло до 1000 мкс.

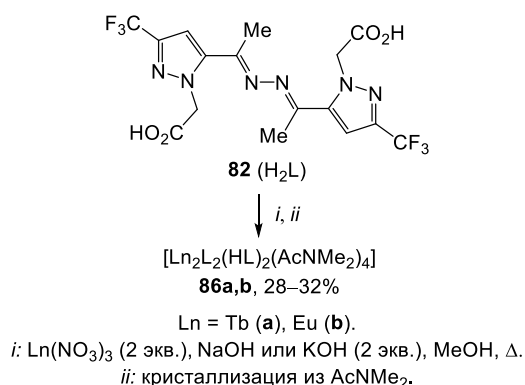


Схема 31

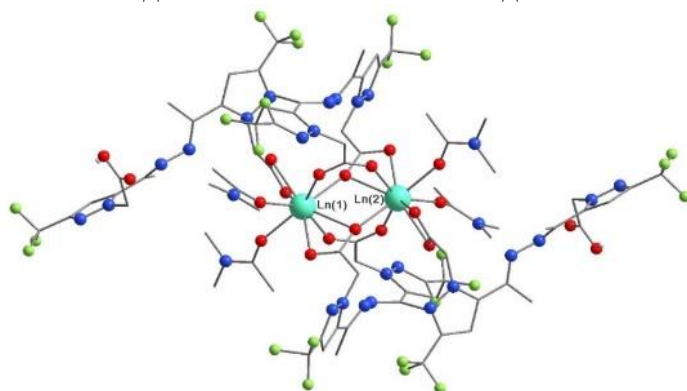


Рисунок 13 – Строение комплексов **86a,b**

2.4.2 Свойства 1,3-дикетонов с гидразобензойным фрагментом как присадок

Фторорганические соединения перспективны для трибологии благодаря высокой стабильности и способности улучшать свойства смазочных материалов.

С учетом высокой адгезии 1,3-дикетонов к стальной поверхности, *R^F*-β-дикетоны **36b-e** (*R^F*: C₃F₇, C₄F₉, C₆F₁₃, C₈F₁₇) исследованы в качестве антифрикционных присадок к пластичной смазке «Литол-24». В ходе испытаний по схеме «шар-диск» установлено, что добавка 1–2 мас.% кислот **36b-e** снижает коэффициент трения в диапазоне нагрузок 10–60 Н. Наибольшую эффективность проявил C₈F₁₇-β-дикетон **36e** (таблица 1). При содержании 2 мас.% коэффициент трения при 10 Н снижался в 4.7 раз, а при 60 Н предотвращалось заклинивание трибометра.

Таблица 1 – Значения коэффициента трения для индивидуальной смазки и композитов

№	Состав используемой смазки	Значения коэффициента трения при нагрузках			
		10 Н	20 Н	30 Н	60 Н
1	«Литол-24»	0.043	0.060	0.077	— ^a
2	2% по массе – соединения 36e , остальное – «Литол-24»	0.009	0.043	0.064	0.094
3	1% по массе – соединения 36e , остальное – «Литол-24»	0.030	0.052	0.076	0.104

^a Происходит остановка вращательного модуля (заклинивание).

2.4.3 Биологическая активность производных 1,2,4-трикетонов

Среди производных 1,2,4-трикетонов наибольший интерес для изучения биологической активности представляли пиразолилзамещенные тиосемикарбазоны **65-67** и тиазолидин-4-оны **83**, сочетающие два фармакофорных фрагмента.

Для ряда арилтиосемикарбазонов **65b-h** на основе CF_3 -пиразола исследована **цитотоксичность *in vitro*** в отношении раковых клеток карциномы легкого человека A549 и эпидермоидной карциномы гортани человека Нер-2. Соединение **65e**, содержащее CF_3 -группу не только в пиразольном, но и в бензольном кольце, оказывало сильное противоопухолевое действие (CC_{50} 15–28 мкМ) на обе клеточные культуры, в несколько раз превосходя *доксорубицин* (CC_{50} 83–87 мкМ) и *камптотецин* (CC_{50} 416–436 мкМ). Выраженный эффект, сопоставимый с препаратами сравнения, имели также монофторзамещенные арилтиосемикарбазоны **65b** (CC_{50} 78–281 мкМ) и **65c** (CC_{50} 148–165 мкМ).

Для тиосемикарбазонов **65a,h,k,l** и тиазолидинонов **83a,d-f** на их основе проведена серия экспериментов на раковых клетках аденокарциномы гортани человека Нер-2 и карциномы шейки матки HeLa, а также на дермальных фибробластах человека DF-1. Наиболее перспективными оказались тиосемикарбазоны **65k** (IC_{50} ~ 4.83 мкМ) и **65l** (IC_{50} ~ 6.15 мкМ) для линии Нер-2 и соединение **65h** (IC_{50} ~ 4.33 мкМ) для линии HeLa. Они обладали высокой противоопухолевой активностью на уровне *камптотецина* (IC_{50} ~ 1.66–3.01 мкМ) и низкой токсичностью к здоровым клеткам. В целом соединения **65** были менее токсичны для нормальных фибробластов, чем их циклические аналоги **83**.

Испытаны тиосемикарбазоны **65k, 66b,c, 67a-d**, в которых варьируются заместители не только в арильном фрагменте, но и в пиразольном ядре. Показано, что *N*-замещенные пиразолы **67c,d** нетоксичны в отношении клеток аденокарциномы желудка и нормальных фибробластов легкого эмбриона человека, в отличие от *NH*-производных. Заметим, что максимальный индекс селективности установлен для соединения **67b** ($SI = 111$).

Таким образом, изменение природы заместителей в арильном фрагменте и пиразольном ядре позволяет регулировать степень выраженности и избирательность цитотоксического эффекта тиосемикарбазонов **65–67**.

Дополнительно соединения **67c,d** исследованы в качестве **противовирусных агентов** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) на культуре клеток MDCK. Соединение **67c** характеризовалось умеренной активностью (IC_{50} 24 мкМ), уступающей препарату сравнения рибавирин (IC_{50} 36±5 мкМ), и имело наибольший индекс селективности ($SI = 30$).

Острая токсичность и анальгетическая активность соединений **65a-l, 83a,c-e** оценены *in vivo* на крысах линии SD и мышах CD-1. Большинство соединений были малотоксичными. Исключением стали тиосемикарбазон **65a** и его циклический аналог **83a**, вызывавшие гибель мышей при дозе 150 мг/кг. В тесте «горячая пластина» в дозе 15 мг/кг выраженное антиноцицептивное действие проявили тиосемикарбазоны **65c,d,g-l**, при этом наиболее активным соединением оказался **65l**. Он превосходил препараты сравнения в тесте на крысах и проявлял сопоставимую активность на мышах (таблица 2).

Все тиосемикарбазоны **65b-h,j,l** проявили **антиоксидантные свойства** на уровне препарата сравнения *тролокса* и выше в тесте АБТС. Однако циклизация тиосемикарбазонного фрагмента в тиазолидиноновый цикл приводила к утрате антирадикальной активности у соединений **83d,f**.

Таблица 2 – Оценка анальгетического действия соединения **65l**

№	Увеличение латентного периода, %	
	1 ч	2 ч
65l	132 ^{a,*}	112.7 ^{a,**}
	42 ^{b,**}	43 ^{b,**}
Анальгин	72.3±24.2 ^{a,c}	83.3±12.1 ^{a,c}
	41.0±8.5 ^{b,d}	25.5±2.1 ^{b,d}
Диклофенак	55.9±14.6 ^{a,e}	76.5±15.6 ^{a,e}
	32 ^{**}	37 ^{**}

^aОпыты на крысах SD. ^bОпыты на мышах CD-1. ± SEM: ^cдля 3-х независимых экспериментов (НЭ); ^dдля 2-х НЭ; ^eдля 4-х НЭ. * $p < 0.001$; ** $p < 0.0001$.

Таблица 3 – Антимикробная активность некоторых производных 1,2,4-трикетонов

№	Активность в отношении штаммов (МИК, мкМ)		
	<i>T. rubrum</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i>
64b	21.9	10.9	21.9
65a	12.4	6.2	49.8
66a	41.5	20.7	83
84b	н/т	31	15.5
Флуконазол	10.2	5.1	10.2

антибактериальную активность в отношении *N. gonorrhoeae* (МИК 19.3 мкМ), превосходя исходный лиганд **58a** (МИК 29 мкМ) и *спектиномицин* (МИК 48.1 мкМ). Близкий уровень антигонококковой активности демонстрировал тиосемикарбазон **65a** (МИК 62.1 мкМ).

Исследование антимикотической активности разных классов производных 1,2,4-трикетонов показало, что большинство соединений не проявляют выраженного действия в отношении тест-штаммов грибов. Тем не менее, некоторые дерматофиты были чувствительны к действию R^F -(тио)семикарбазонов **64b**, **65a**, **66a** и комплекса меди(II) **84b** (таблица 3). Также комплекс **84b** проявлял высокую

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основе конденсации Кляйзена коммерчески доступных α -дикарбонильных соединений разработан универсальный подход к синтезу α -ацеталь- β -дикетонов, их β -дикетонатов лития, фуран-3(2*H*)-онов, в которых варьируется (полифтор)алкильный, (гет)арильный и этоксикарбонильный заместитель (R^F , *Alk*, *Ar*, *CO₂Et*). Показана применимость этого метода для получения нефторированных 1,2,4-трикетонов.

2. Установлено, что направления гетероциклизации производных трикетонов с *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами определяются преимущественно природой заместителя (R^F , *Alk/Ar*, *CO₂Et*), а не строением трикарбонильной системы. При этом найдены следующие закономерности:

- В отсутствие кислоты с незамещенным гидразином исследуемые соединения претерпевают 1,3-гетероциклизацию до функционализированных *NH*-пиразолов. В кислой среде хемоселективность превращений сохраняется для R^F - и *CO₂Et*-замещенных производных и снижается для *Alk*- и *Ar*-аналогов, образующих ацетилпиразолы в комнатных условиях и альтернативные продукты 1,4-циклизации – пиридазин-4(1*H*)-оны при нагревании.

- Для реакций с замещенными гидразинами отмечено:

- Результат гетероциклизации R^F -производных в кислой среде определяется природой растворителя и длиной полифторалкильной цепи при β -дикарбонильном фрагменте, что позволяет изменять направление первоначальной нуклеофильной атаки $AgNHNH_2$ по одному из трех электрофильных центров трикетонного остова: при использовании метанола либо этанола реализуется региоселективный синтез соответственно 3- R^F - или 5- R^F -пиразолов, тогда как ацетонитрил способствует формированию *CF₃*-пиридазин-4(1*H*)-онов и R^F - β -дикетогидразонов.

- Циклоконденсации *Alk*- и *Ar*-производных в отсутствие кислоты протекают только по β -дикарбонильному остову, обеспечивая избирательность синтеза *N*-метил-3-*R*-пиразолов. Добавление кислоты способствует формированию изомерных продуктов, 5-*R*-пиразолов и/или пиридазин-4(1*H*)-онов, в зависимости от природы гидразина и температуры.

- Ацетальзамещенный *CO₂Et*- β -дикетон селективно реагирует с метил- и арилгидразинами, образуя 5-ацетилпиразол-3-карбоксилаты. Однако возможна его циклизация по γ -дикарбонильному остову в производные пиридазина под действием более жестких бинуклеофилов.

- Показано, что в отличие от фуран-3(2*H*)-онов, 1,2,4-трикетоны и α -ацеталь- β -дикетоны вступают в реакции с амидами по β -дикарбонильному фрагменту, приводя к функционализированным пиримидинам.

- Установлено, что R^F -фуран-3(2*H*)-оны реагируют с (гет)ароматическими 1,2-диаминами по скрытому α -дикетонному фрагменту, образуя конденсированные пиразины. Циклизации *CO₂Et*-замещенного α -ацеталь- β -дикетона с *o*-фенилендиамином,

o-аминофенолом и гидроксиламином дают соответственно хиноксалин-2-он, бензоксазин и изоксазол, формирующиеся за счет первоначальной атаки по карбонильной группе при CO_2Et -заместителе.

3. Показано, что функционализированные азагетероциклические и ациклические соединения, синтезированные на основе производных 1,2,4-трикетонов, имеют широкие возможности для химических модификаций:

- Найдено, что вовлечение ацетилпиразолов в реакции конденсации открывает путь к синтезу производных с варьируемой структурой: гетарилгидразонов, (тио)семикарбазонов, бипиразолов.

- Обнаружено, что под действием незамещенного гидразина β -дикетогидразоны могут подвергаться реакции не только циклоконденсации, но и переаминирования.

- Для несимметричных CF_3 -пиразолов выявлена возможность изменения региоселективности *N*-алкилирования этил-2-иодацетатом. Модификация гидразонного заместителя преимущественно приводит к 5- CF_3 -пиразолам, тогда как 3- CF_3 -региоизомер образуется только в случае бис(пиразолил)кетазина.

- Установлено, что CF_3 -пиразолилтиосемикарбазоны являются удобными предшественниками для получения тиазолидин-4-онов.

4. Исследованы прикладные свойства производных 1,2,4-трикетонов:

- Продемонстрирована универсальность бис-гетероциклических гидразонов и азинов как лигандов для построения комплексов Zn(II), Tb(III) и Eu(III), проявляющих люминесценцию, и комплекса Cu(II), обладающего антимикробной активностью.

- Выявлено, что перфторалкил-1,3-дикетоны с гидразонобензойным фрагментом служат эффективными антифрикционными добавками к смазке «Литол-24».

- Установлен широкий фармакологический потенциал пиразолилтиосемикарбазонов, представленный выраженным противоопухолевым, анальгетическим и антирадикальным действием, умеренной антибактериальной активностью и приемлемой токсичностью.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные результаты демонстрируют перспективность использования производных 1,2,4-трикетонов как исходных реагентов для синтеза азагетероциклов. Возможность хемо- и региоселективного формирования гетероциклического каркаса, а также варьирования направлений циклизации открывает доступ к разным классам соединений. Наличие нескольких реакционных центров несомненно делает функционализированные азагетероциклы перспективными «строительными блоками» для дальнейшей химической модификации и направленного дизайна новых молекулярных систем с практически значимыми свойствами. Самостоятельный интерес представляет развитие методов модификации пиразолилтиосемикарбазонов, ориентированных на улучшение профиля биоактивности. Не менее перспективны дальнейшие исследования функционализированных пиразолов и бис-пиразолов в качестве лигандных платформ для получения новых люминесцентных комплексов d- и f-металлов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. **Edilova, Y.O.** Switching N-alkylation regioselectivity of trifluoromethylated pyrazoles guided by functional group tuning / **Y.O. Edilova**, Y.S. Kudyakova, E.A. Osipova, P.A. Slepukhin, Y.V. Burgart, V.I. Saloutin, D.N. Bazhin // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – V. 26, № 21. – 10335. (2.08 п.л./0.30 п.л.) (Q1, WOS, Scopus).
2. Кудякова, Ю.С. Пиразолилбензойные кислоты на основе полифторалкилсодержащих ацеталь-1,3-дикетонатов лития / Ю.С. Кудякова, **Ю.О. Эдилова**, Е.А. Осипова, П.А. Слепухин, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, Д.Н. Бажин // Известия АН. Серия химическая. – 2025. – Т. 74, № 7. – С. 2102–2113. (1.39 п.л./0.20 п.л.) [Kudyakova, Y.S. Pyrazolyibenzoic

- acids based on polyfluoroalkylated lithium 1,3-diketones bearing acetal groups / Y.S. Kudyakova, **Y.O. Edilova**, E.A. Osipova, P.A. Slepukhin, Y.V. Burgart, V.I. Saloutin, D.N. Bazhin // Russian Chemical Bulletin. – 2025. – V. 74. – Pp. 2102–2113. (1.39 п.л./0.20 п.л.) (Q3, WOS, Scopus)].
3. **Edilova, Y.O.** Fluorine-containing polydentate bis(heterocycles) based on di- and triketone analogs in the synthesis of Zinc(II) complexes / **Y.O. Edilova**, Y.S. Kudyakova, M.S. Valova, N.V. Loseva, P.A. Slepukhin, V.I. Saloutin, D.N. Bazhin // Russian Journal of Coordination Chemistry. – 2024. – V. 50, № 10. – Pp. 855–865. (1.27 п.л./0.18 п.л.) (WOS Q4, Scopus Q3).
 4. **Эдилова, Ю.О.** Построение полифункциональных пиримидинов с использованием углеродного остова 1,2,4-трикетонов / **Ю.О. Эдилова**, Е.А. Осипова, Ю.С. Кудякова, П.А. Слепухин, В.И. Салоутин, Д.Н. Бажин // Известия АН. Серия химическая. – 2024. – Т. 73, № 7. – С. 1968–1976. (1.04 п.л./0.17 п.л.) [**Edilova, Y.O.** Polyfunctionalized pyrimidines based on 1,2,4-triketones / **Y.O. Edilova**, E.A. Osipova, Y.S. Kudyakova, P.A. Slepukhin, V.I. Saloutin, D.N. Bazhin // Russian Chemical Bulletin. – 2024. – V. 73. – Pp. 1968–1976. (1.04 п.л./0.17 п.л.) (Q3, WOS, Scopus)].
 5. **Edilova, Y.O.** Exploring three avenues: chemo- and regioselective transformations of 1,2,4-triketone analogs into pyrazoles and pyridazinones / **Y.O. Edilova**, E.A. Osipova, P.A. Slepukhin, V.I. Saloutin, D.N. Bazhin // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – V. 24, № 18. – 14234. (3.12 п.л./0.62 п.л.) (WOS, Scopus).
 6. **Edilova, Y.O.** Heteroannulated enaminketones derived from 1,2,4-triketone analogs / **Y.O. Edilova**, Y.S. Kudyakova, P.A. Slepukhin, V.I. Saloutin, D.N. Bazhin // Russian Journal of General Chemistry. – 2023. – V. 93, № Suppl. 1. – Pp. S10–S18. (1.04 п.л./0.21 п.л.) (WOS, Scopus).
 7. **Edilova, Y.O.** Expanding 1,2,4-triketone toolbox for use as fluorinated building blocks in the synthesis of pyrazoles, pyridazinones and β -diketohydrazones / **Y.O. Edilova**, Y.S. Kudyakova, M.A. Kiskin, Y.V. Burgart, V.I. Saloutin, D.N. Bazhin // Journal of Fluorine Chemistry. – 2022. – V. 253. – 109932. (1.50 п.л./0.25 п.л.) (WOS, Scopus).
 8. Бажин, Д.Н. Фторсодержащие аналоги 1,2,4-трикетонов, открывающие новые возможности в гетероциклической и координационной химии / Д.Н. Бажин, Ю.С. Кудякова, **Ю.О. Эдилова**, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Известия АН. Серия химическая. – 2022. – Т. 71, № 7. – С. 1321–1341. (2.43 п.л./0.49 п.л.) [Bazhin, D.N. Fluorinated 1,2,4-triketone analogs: new prospects for heterocyclic and coordination chemistry / D.N. Bazhin, Y.S. Kudyakova, **Y.O. Edilova**, Y.V. Burgart, V.I. Saloutin // Russian Chemical Bulletin. – 2022. – V. 71. – Pp. 1321–1341. (2.43 п.л./0.49 п.л.) (WOS, Scopus)].
 9. Салоутин, В.И. Синтез и структура медных гомолептических комплексов на основе фторсодержащих функционализированных 1,3-дикетонов / В.И. Салоутин, Я.В. Бургарт, **Ю.О. Эдилова**, П.А. Слепухин, Ю.С. Кудякова, Д.Н. Бажин // Известия АН. Серия химическая. – 2021. – Т. 70, № 5. – С. 839–846. (0.92 п.л./0.15 п.л.) [Saloutin, V.I. Synthesis and structure of homoleptic copper complexes based on fluorinated functionalized 1,3-diketones / V.I. Saloutin, Y.V. Burgart, **Y.O. Edilova**, P.A. Slepukhin, Y.S. Kudyakova, D.N. Bazhin // Russian Chemical Bulletin. – 2021. – V. 70. – Pp. 839–846. (0.92 п.л./0.15 п.л.) (WOS, Scopus)].
 10. Кудякова, Ю.С. Влияние природы фторсодержащего заместителя на синтез функционализированных 1,3-дикетонов / Ю.С. Кудякова, А.Я. Оноприенко, **Ю.О. Эдилова**, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, Д.Н. Бажин // Известия АН. Серия химическая. – 2021. – Т. 70, № 4. – С. 745–752. (0.92 п.л./0.15 п.л.) [Kudyakova, Y.S. Effect of the nature of a fluorinated substituent on the synthesis of functionalized 1,3-diketones / Y.S. Kudyakova, A.Y. Onoprienko, **Y.O. Edilova**, Y.V. Burgart, V.I. Saloutin, D.N. Bazhin // Russian Chemical Bulletin. – 2021. – V. 70. – Pp. 745–752. (0.92 п.л./0.15 п.л.) (WOS, Scopus)].

Патенты:

11. Патент РФ № 2796025. Фторсодержащие 1,3-дикетоны с гидразонобензойным заместителем в качестве антифрикционных присадок к пластичным смазкам / Т.И.

Горбунова, **Ю.О. Эдилова**, Ю.С. Кудякова, В.И. Салоутин, Д.Н. Бажин; патентообладатель ИОС УрО РАН. – заявл. 06.09.2022; опубл.: 16.05.2023, Бюл. № 14. (1.16 п.л./0.23 п.л.)

12. Патент РФ № 2772460. Фторсодержащие пиразолилтиосемикарбазоны с противоопухолевой активностью / Ю.С. Кудякова, **Ю.О. Эдилова**, А.А. Штро, А.В. Галочкина, Ю.В. Николаева, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, Д.Н. Бажин; патентообладатель ИОС УрО РАН. – заявл. 10.08.2021; опубл.: 20.05.2022, Бюл. № 14. (1.16 п.л./0.15 п.л.)
13. Патент РФ № 2741549. Способ получения 1-[5-(перфторалкил)-1Н-пиразол-3-ил]этанонов / Ю.С. Кудякова, **Ю.О. Эдилова**, А.Я. Оноприенко, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, Д.Н. Бажин; патентообладатель ИОС УрО РАН. – заявл. 30.04.2020; опубл.: 26.01.2021, Бюл. № 3. (1.16 п.л./0.19 п.л.)

Другие публикации:

14. **Эдилова Ю.О.**, Осипова Е.А., Салоутин В.И., Бажин Д.Н. Функционализированные пиразолы и пиридазины на основе 1,2,4-трикетонов // Сборник научных трудов Всероссийской междисциплинарной молодежной научной конференции с международным участием «XII Информационная школа молодого ученого», 23–26 сентября 2024 года, г. Екатеринбург, С. 341–353. (0.58 п.л./0.15 п.л.)
15. **Эдилова Ю.О.**, Кудякова Ю.С., Салоутин В.И., Бажин Д.Н. Синтез и области применения функционализированных пиразолов на основе 1,2,4-трикетонов // Сборник тезисов VIII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 300-летию Российской академии наук, 9–13 сентября 2024 года, г. Пермь, С. 178. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
16. **Эдилова Ю.О.**, Кудякова Ю.С., Салоутин В.И., Бажин Д.Н. Трикарбонильные «билдинг-блоки» в синтезе тиосемикарбазонов с пиразольным фрагментом // Сборник тезисов VIII Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (MOSM2024)», 9–13 июня 2024 года, г. Екатеринбург, R-173. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
17. **Эдилова Ю.О.**, Кудякова Ю.С., Салоутин В.И., Бажин Д.Н. Сульфаниламидные производные азаетероциклов на основе 1,2,4-трикетонов // Сборник тезисов 6-ой Российской конференции по медицинской химии «МедХим-Россия 2024», 1–4 июля 2024 года, г. Нижний Новгород, С. 318. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
18. **Edilova Y.O.**, Saloutin V.I., Bazhin D.N. Chemo- and regioselectivity control in the condensation reactions of 1,2,4-triketone analogs with hydrazines // Book of Abstracts «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023), 24–28 September 2023, Yerevan (Armenia), P. 143. (0.06 п.л./0.02 п.л.)