Комендантова Анна Сергеевна

«Галогенсодержащие гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот в синтезе *N,S*-гетероциклов»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное учреждение науки Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47
Тел.: (499) 137-13-79
E-mail: sci-serc@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института http://zioc.ru/
15 октября 2018 года

Дата приема к защите 18 октября 2018 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru
18 октября 2017 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи

КОМЕНДАНТОВА

АННА СЕРГЕЕВНА

ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИЕ ГИДРАЗОНЫ ТИОГИДРАЗИДОВ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ В СИНТЕЗЕ *N,S*-ГЕТЕРОЦИКЛОВ

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2018

Работа выполнена в лаборатории химии стероидных соединений №22
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: **Волкова Юлия Алексеевна**
к.х.н, с.н.с. лаборатории №22 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Шихалиев Хидмет Сафарович**
д.х.н., проф. кафедры органической химии
химического факультета ФГБОУ ПО
Воронежского Государственного университета

Зубков Федор Иванович
к.х.н., доцент кафедры органической химии
факультета физико-математических и
естественных наук ФГАОУ ВО
Российского университета дружбы народов

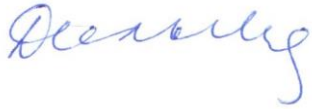
ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГБОУ ПО
«Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева»

Защита диссертации состоится «21» декабря 2018 г. в $11^{\underline{00}}$ часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института http://zioc.ru

Автореферат разослан _____ октября 2018 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук  Дильман А. Д.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Одной из наиболее актуальных фундаментальных научных проблем в области органической химии в течение десятилетий остается разработка новых методологий синтеза гетероциклических соединений. В соответствии с требованиями современного органического синтеза оптимальная методология должна приводить к сериям высокофункционализированных соединений атом-экономичным путем в мягких условиях из коммерчески доступных реагентов. При этом существенным аспектом наряду с конструированием гетероциклического ядра является одновременное введение в него боковых фармакофорных или реакционноспособных групп. С этой точки зрения, одним из наиболее перспективных подходов является разработка «гибких» (полифункциональных, мультиреакционноспособных) субстратов, обладающих потенциалом для варьирования получаемых гетероциклических структур. В частности, особого внимания заслуживают функционализированные гидразоны, легкодоступные из карбонильных соединений и гидразидов.

Функционализированные гидразоны обладают широким спектром реакционной способности. Прежде всего, они могут выступать в роли электрофилов и нуклеофилов, а также подвергаться различным типам радикальных, окислительных или восстановительных трансформаций. Особый интерес гидразоны представляют как источник диазаполиеновых интермедиатов для реакций циклоприсоединения. Наличие в них подвижных протонов может способствовать образованию диполей и обеспечивать стабилизацию гетероциклических продуктов. Кроме того, функциональная группа зачастую может выполнять роль уходящей группы, открывая путь к диаза- и винильным интермедиатам. Примечательно, что реакционной способностью гидразонов можно управлять за счет подвижной системы двойных связей и свободных пар электронов, способствующих передаче электронных эффектов от имеющихся в молекуле заместителей на электрофильные и нуклеофильные центры.

Анализ литературных данных по гетероциклизациям *N*-тиоацилгидразонов, строения $R^1R^2C{=}NNH(C{=}S)R^3$, где $R^3 \neq NHX$ показал, что многие аспекты химии этих соединений не изучены, а имеющиеся данные часто носят фрагментарный характер. В особенности это относится к гидразонам тиогидразидов оксаминовых кислот (ГТОК) и их галогензамещенным производным. До настоящего момента ГТОК нашли применение в синтезе лишь 1,3,4-тиадиазолов и пиразолов, а данные о реакционной способности галогензамещенных ГТОК в литературе отсутствовали. Большой синтетический потенциал последних в области химии гетероциклов определяется сочетанием в них конкурентных *N-H* и *C=S* нуклеофильных

центров, а также гидразоновой связи наряду с *C-Hal* электрофильным центром. Подобная комбинация функциональных фрагментов в одной молекуле делает возможным не только внутримолекулярные циклизации через непосредственное взаимодействие между электрофилами и нуклеофилами, но и перециклические трансформации с участием гетеродиеновой системы, а также окислительные и радикальные циклизации. Кроме того, использование галогензамещенных ГТОК может быть эффективным способом построения гетероциклических систем с амидным заместителем.

В связи с этим, в рамках реализации синтетического потенциала функционализированных гидразонов, как предшественников азот- и серосодержащих гетероциклов, актуальным является изучение реакционной способности галогензамещенных ГТОК. Развитие этого направления позволит решить ряд важных вопросов фундаментального характера, касающихся проблем протекания альтернативных вариантов циклизации в молекулах полифункциональных соединений и осуществления направленного синтеза в условиях конкуренции нескольких реакций или превращений.

Цели работы. (1) Изучение синтетического потенциала галогенсодержащих ГТОК как мультиреакционноспособных интермедиатов в синтезе карбоксамидзамещенных азот- и серосодержащих гетероциклических соединений. (2) Разработка на основе α-галогензамещенных ГТОК методов синтеза 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов и 3,4-дикарбонилпиразолов. (3) Изучение реакционной способности β-хлор-α,β-непредельных ГТОК с помощью современных физико-химических методов и разработка хемоселективного метода синтеза 3-карбоксамидпиридазинов. (4) Получение новых веществ с заданной биологической активностью путём модификации природных соединений гетероциклическими остатками с использованием галогенсодержащих ГТОК, в качестве субстратов.

Научная новизна работы. В настоящей работе впервые систематически в качестве субстратов в синтезе гетероциклов были изучены галогенсодержащие ГТОК, генерируемые из тиогидразидов оксаминовых кислот и соответствующих галогенкарбонильных соединений в кислых условиях.

Показано, что в зависимости от природы боковых заместителей и условий проведения реакции α-галогензамещенные ГТОК являются эффективными предшественниками в синтезе 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов и 3-карбоксамидпиразолов. В результате чего разработаны новые эффективные методики синтеза 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов из α-бромкетонов и тиогидразидов оксаминовых кислот, а так же 3,4-дикарбонилпиразолов из 1,3-дикарбонильных соединений, тиогидразидов оксаминовых кислот и галогенирующих

агентов. Получены серии ранее неизвестных 5-арил-2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов и 3,4-дикарбонилпиразолов.

Впервые в качестве субстратов в синтезе гетероциклов были изучены *β*-хлор-*α,β*-непредельные ГТОК. Показано, что в кислых условиях они претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию в 3-карбоксамидпиридазины, в то время как в основных, в присутствии окислителя, приводят к 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазолам. В результате чего разработан новый общий метода синтеза 3-карбоксамидпиридазинов из *β*-хлорвинилальдегидов и тиогидразидов оксаминовых кислот. Получена серия ранее неизвестных пиридазинов.

С помощью комплекса физико-химических методов впервые установлены основные закономерности поведения *β*-галогензамещенных *α,β*-непредельных ГТОК в растворе, позволяющие рассматривать их как синтетический эквивалент 2,3-диазагексатриенового синтона.

Впервые получена серия карбоксамидзамещенных 1,3,4-тиадизиновых производных стероидов андростанового ряда. Проведенная оценка их антипролиферативной активности в отношении клеток рака предстательной железы указывает на микромолярную активность соединений, превосходящую активность препарат сравнения Бикалутамид. Получена серия карбоксамидзамещенных пиридазиновых производных эстранового и андростанового рядов, которые показали высокую антипролиферативную активность по отношению к эстраген-зависимой и эстраген-независимой линиям клеток рака молочной железы, превосходящую препарат Цисплатин.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что установлены закономерности протекания альтернативных вариантов циклизаций в молекулах *α*- и *β*-галогензамещенных ГТОК, позволившие осуществить направленный синтез четырех классов гетероциклов в условиях конкуренции нескольких гетероциклизаций. Разработанные удобные методы синтеза карбоксамидзамещенных 1,3,4-тиадиазинов, пиразолов и пиридазинов, значительно расширяющие круг гетероциклов, доступных из функционализированных гидразонов. В ходе работы найдено, что *β*-галогензамещенные *α,β*-непредельные ГТОК могут выступать как источник 2,3-диазагексатриенового синтона, активного в реакциях *6π*-электроциклизации. Перспективность разработанных методов синтеза гетероциклов была продемонстрирована получением 1,3,4-тиадиазиновых, пиразольных и пиридазиновых производных стероидов. Большинство из синтезированных гетероциклических производных стероидов проявили себя как высокоэффективные

антипролиферативные агенты, ингибирующие рост гормонально-зависимых клеток рака молочной и предстательной желез на микромолярном уровне.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и ИК-спектроскопии. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Основные результаты работы были представлены на российских и международных конференциях и конгрессах: IV Всероссийская конференция по органической химии, ИОХ РАН (Россия, Москва, 2015), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии, WSOC-2016 (Россия, Москва, 2016), Международный молодежный научный форум «Ломоносов-2016», Инновации в химии/Органическая химия (Россия, Москва, 2016), I Всероссийская молодёжная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (Россия, Москва, 2016), Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016 International Conference “Modern Trends in Organic Chemistry” 9th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (Dombay, Russia, 2016), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2017 (Россия, Москва, 2017), Международный молодежный научный форум «Ломоносов-2017», Инновации в химии/Органическая химия (Россия, Москва, 2017), VII Молодежная конференция ИОХ РАН (Россия, Москва, 2017), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2018 (Россия, Москва, 2018), Международная научная конференция "Органические и гибридные функциональные материалы и аддитивные технологии" ChemTrends-2018, (Россия, Москва, 2018).

Публикации по теме работы. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 12 тезисов докладов российских и международных конференций.

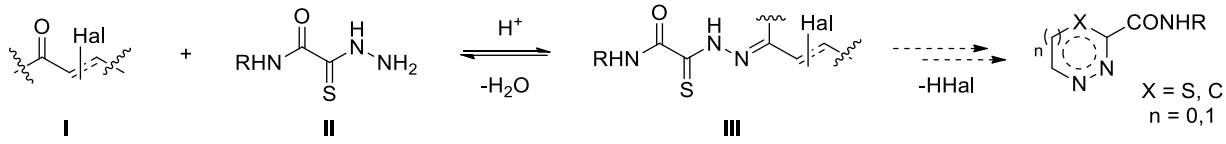
Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, посвященного применению функционализированных гидразонов в синтезе *N,S,O*-гетероциклов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Материал диссертации изложен на 192 страницах машинописного текста, включает 15 таблиц, 20 рисунков и 103 схемы. Библиография насчитывает 350 ссылок.

Благодарности. Глубокую благодарность и признательность автор выражает заведующему лабораторией химии стероидных соединений д.х.н. Заварзину Игорю Викторовичу за ценные научные замечания, предоставленные рекомендации и всестороннюю поддержку, к.х.н. Колотыркиной Наталье Георгиевне за регистрацию масс-спектров высокого разрешения (HRMS), Фахрутдинову Артему Николаевичу за регистрацию спектров ЯМР, Борисовой Ирине Александровне за регистрацию ИК спектров, к.х.н. Менчикову Леониду Геннадиевичу за проведение DFT-рассчетов, д.х.н. Лысенко Константину Александровичу (ИНЭОС РАН) за проведение рентгено-структурного анализа, к.б.н. Щербакову Александру Михайловичу (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») за проведение биологических испытаний, к.х.н. Комкову Александру Владимировичу и Щетининой Марине Анатольевне за совместно выполненные исследования, к.х.н. Чернобуровой Елене Ивановне, д.х.н. Ширинян Валерику Зармиковичу за интересные предложения и помощь в постановке экспериментов. Отдельные слова благодарности заведующей аспирантурой к.х.н. Веселе Ирине Васильевне за помощь, советы и поддержку по ходу обучения.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 18-33-00913 (мол_а).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа посвящена изучению в качестве субстратов в синтезе *N,S*-гетероциклов галогенсодержащих ГТОК **III**, генерируемых из тиогидразидов оксаминовых кислот **II** и галогенкарбонильных соединений **I** в условиях катализа кислотами (Схема 1). Ключевые этапы работы включали разработку методов синтеза карбоксамидзамещенных 1,3,4-тиадизинов, пиразолов и пиридазинов, а также направленную модификацию природных соединений.



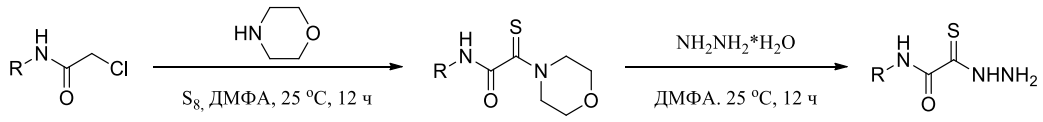
I II III

Схема 1. Синтез *N,S*-гетероциклов из галогенсодержащих ГТОК.

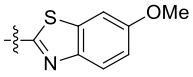
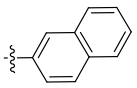
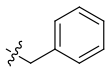
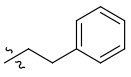
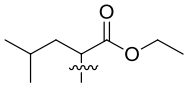
1. Синтез тиогидразидов оксаминовых кислот

В рамках подготовительного этапа была получена представительная серия исходных соединений - тиогидразидов оксаминовых кислот **3a-t** (Таблица 1).

Таблица 1. Синтез тиогидразидов оксаминовых кислот **3a-t**.[а,б,в]



1a-t **2a-t** **3a-t**

№		R	Выход **3**, %	№		R	Выход **3**, %
1	**3a**	C_6H_4	83				
2	**3b**	*p*-$MeOC_6H_4$	95	15	**3o**		86
3	**3c**	*m*-$MeOC_6H_4$	71				
4	**3d**	*o,m*-di$MeOC_6H_3$	77				
5	**3e**	*p*-MeC_6H_4	73	16	**3p**		78
6	**3f**	*m*-MeC_6H_4	71				
7	**3g**	*p*-EtC_6H_4	70				
8	**3h**	*p*-FC_6H_4	85	17	**3q**		60
9	**3i**	*o*-FC_6H_4	70				
10	**3j**	*p*-ClC_6H_4	85	18	**3r**		67
11	**3k**	*p*-BrC_6H_4	68				
12	**3l**	*p*-$CF_3C_6H_4$	60	19	**3s**		47
13	**3m**	*o*-$CF_3C_6H_4$	73				
14	**3n**	*o*-$NO_2C_6H_4$	76	20	**3t**		36

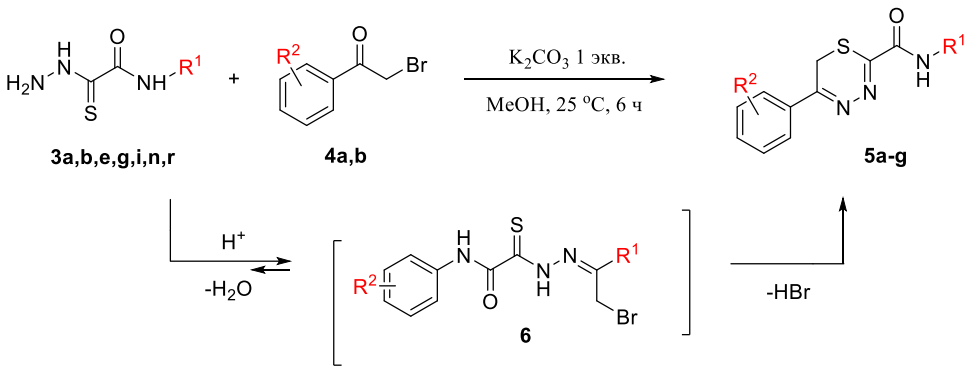
[а] Условия реакции: 1) хлорацетамид **1** (10.0 ммоль), сера (2 г, 62.5 ммоль), морфолин (7 мл) в 7 мл ДМФА; 2) морфолиновое производное **2** (9.5 ммоль), $NH_2NH_2{*}H_2O$ (1.6 мл) в 10 мл ДМФА. [б] Выходы указаны на две стадии. [в] Выходы определены после перекристаллизации.

Их синтез был реализован из хлорацетамидов **1a-t** по литературной методике, включавшей обработку последних морфолином в условиях реакции Вильгеродта-Киндлера и замещение морфолинового остатка в соединениях **2a-t** гидразином. Метод носит общий характер для арил-, гетарил- и алкилзамещенных хлорацетамидов. Выходы тиогидразидов оксаминовых кислот **3a-t** варьировались в диапазоне 36-95%.

2. Синтез 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов

На первом этапе работы в качестве галогенкарбонильных соединений, вводимых в конденсацию с тиогидразидами оксаминовых кислот, были использованы коммерчески доступные *α*-бромацетофеноны. Выбор объектов исследования был обусловлен тем, что их конденсация с тиогидразидами оксаминовых кислот могла стать эффективным подходом к получению ранее неописанных в литературе 5-арил-2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов – потенциальных продуктов внутримолекулярной циклизации *α*-бромзамещенных ГТОК.

Из 2-бром-4′-бромацетофенона (**4a**) конденсацией с тиогидразидами **3b,e,g**, содержащими *MeO-, Me- и Et*-заместители в *napa*-положении арильного кольца, были получены 1,3,4-тиадиазины **5a-c** (Схема 2). Выходы продуктов составили 65-92%. Проведение аналогичной реакции с 2-гидразинил-*N*-фенил-2-тиоксоацетамидом **3a** привело к 1,3,4-тиадиазину **5d** с выходом 88%. Все реакции проводили в оптимизированных условиях при комнатной температуре в метаноле в присутствии 1 экв. K_2CO_3. Важно отметить, что реакция протекает также в присутствии кислот и в отсутствии внешних добавок. Образование *α*-бромзамещенных ГТОК **6**, как предшественников 1,3,4-тиадиазинов, было экспериментально подтверждено на примере соединения **5a**.



5a, R^1 = *p*-$MeOC_6H_4$, R^2 = *p*-Br, 92%
5b, R^1 = *p*-MeC_6H_4, R^2 = *p*-Br, 65%
5c, R^1 = *p*-$EtOC_6H_4$, R^2 = *p*-Br, 70%
5d, R^1 = C_6H_5, R^2 = *p*-Br, 88%
5e, R^1 = *o*-FC_6H_4, R^2 = *p*-Br, -%
5f, R^1 = *p*-$NO_2C_6H_4$, R^2 = *p*-Br, -%
5g, R^1 = CH_2Ph, R^2 = *p*-Br, -%
5h, R^1 = *p*-MeC_6H_4, R^2 = *o*-MeO, -%

Схема 2. Синтез 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов.

Использование бензил-, толил-, 2-фторфенил- и 2-нитрофенилзамещенных тиогидразидов **3e,i,n,r** в реакциях с α-бромацетофенонами **4a,b** оказалось безрезультатным. Попытки выделить аналитически чистые образцы 1,3,4-тиадиазинов **5e-h**, содержащих одновременно только электроноакцепторные или только электронодонорные группы в ароматическом остатке карбоксамидного заместителя и арильном заместителе, оказались безуспешными. Продукты **5e-h** были неустойчивыми и разлагались в условиях реакции, при очистке колоночной хроматографией и при хранении в растворе.

Анализ полученных результатов и сопоставление их с литературными данными по стабильности 1,3,4-тиадиазинов, позволил предположить, что введение карбоксамидного остатка во 2-е положение дестабилизирует гетероциклическую систему. Процессы раскрытия и перегруппировки 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов могут промотироваться кислотами, в том числе HBr, выделяющейся в ходе гетероциклизации. В частности, было найдено, что реакция тиогидразида **3b** и α-бромацетофона **4a** в уксусной кислоте не останавливается на стадии образования 1,3,4-тиадиазина **5a**, а приводит к продукту его перегруппировки - пиразолу **7** (Схема 3).

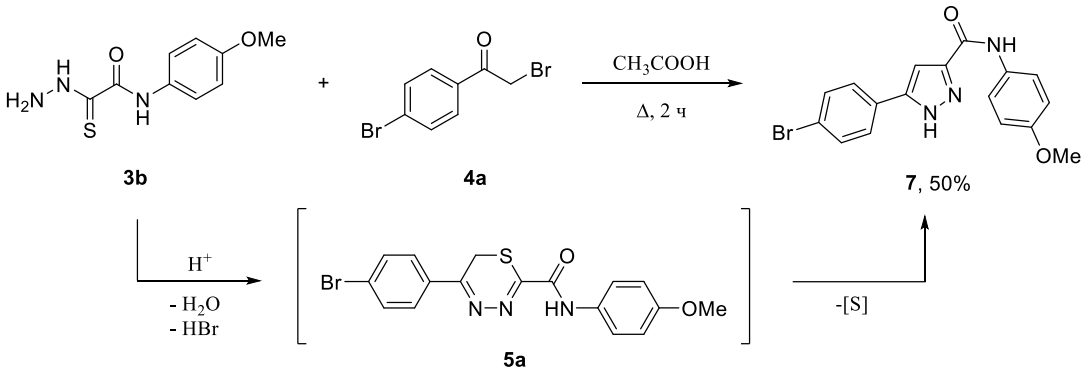


Схема 3. Синтез пиразола **7**.

3. Синтез функционализированных 3,4-дикарбонилпиразолов

Отталкиваясь от обнаруженной способности 2-карбоксамидзамещенных 1,3,4-тиадиазинов перегруппировываться в пиразолы, на следующем этапе работы мы разработали метод синтеза 3,4-дикарбонилпиразолов из тиогидразидов оксаминовых кислот и 1,3-дикарбонильных соединений, основанный на галогенировании промежуточно-генерируемых ГТОК *in situ* (Схема 4).

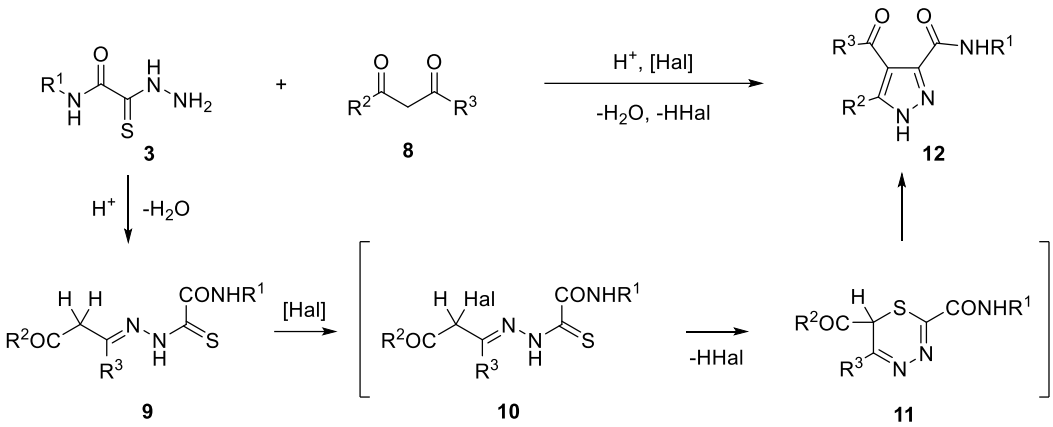


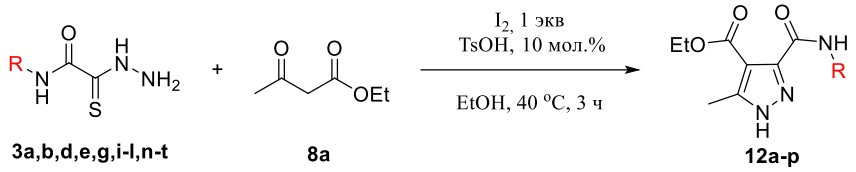
Схема 4. Общая схема синтеза 3,4-дикарбонилпиразолов.

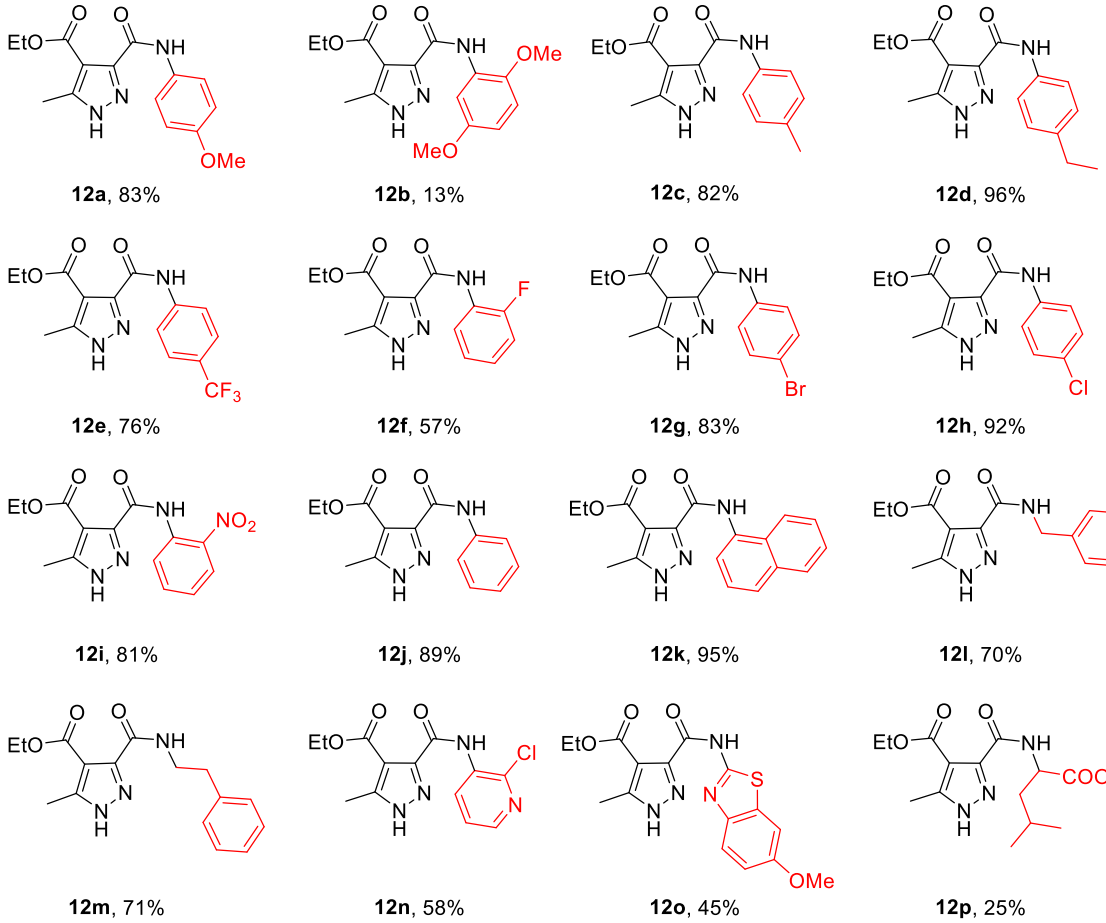
В ходе оптимизации условий проведения реакции, включавшей варьирование растворителя, температурного режима и галогенирующих агентов, было найдено, что лучшее соотношение время реакции/выход продукта достигается в этаноле при 40 ºС в присутвии каталитических количеств TsOH при использовании I_2 в качестве галогенирующего агента.

Методика была распространена на широкие серии 1,3-дикарбонильных соединений и тиогидразидов оксаминовых кислот (Таблицы 2,3). Изучение реакции ацетоуксусного эфира (**8a**) с функционализированными тиогидразидами **3** показало, что гетероциклизация носит общий характер для тиогидразидов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в ароматическом фрагменте амидного остатка (Таблица 2). Пиразолы **12a-i**, содержащие *MeO-, Me-, Et-, Cl-, Br-, CF_3-, NO_2*-функциональные группы были получены приемущественно с выходами 76-96%. Незначительное снижение выхода, связанное с осмолением реакционной смеси, наблюдалось для пиразола **12f**, полученного из 2-гидразинил-*N*-(2'-фторофенил)-2-тиоксоацетамида (**3i**). Кроме того, фенил- и нафтиламинкарбоксамидзамещенные пиразолы **12j,k** были синтезированы с выходами 89% и 95% соответственно. Из тиогидразидов **3r,s**, содержащих *N*-бензил- и *N*-фенилэтилкарбоксамидные заместители, с выходами 70% и 71% были получены пиразолы **12l,m**.

Гетероциклические производные **3o,p** также оказались эффективными реагентами; пиридин- и бензотиазолзамещенные пиразолы **12n,o** были выделены с выходами 58% и 45%, соответственно. Было показано, что не только арил-, но и алкилзамещенные тиогидразиды могут быть вовлечены в гетероциклизацию. Из тиогидразида **3t** с выходом 25% был получен пиразол **12p**, содержащий остаток природной аминоксилоты - лейцина.

Таблица 2. Синтез 3,4-дикарбонилпиразолов. Варьирование тиогидразидов оксаминовых кислот.[а,б]

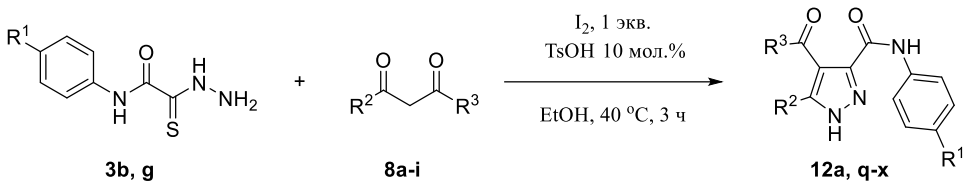




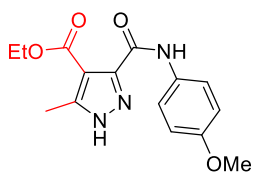
[а] Условия реакции: тиогидразид оксаминовой кислоты **3** (1 ммоль), ацетоуксусный эфир (**8a**) (170 мг, 1.3 ммоль), йод (254 мг, 1 ммоль), TsOH (22 мг, 0.1 ммоль) в 5 мл этанола при 40 °C в течение 3 часов. [б] Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Варьирование 1,3-дикарбонильных соединений показало, что реакция носит общий характер для эфиров ацетоуксусной кислоты и функционализированных 1,3-дикетонов (Таблица 3). Из этилового и децилового эфиров ацетоуксусной кислоты **8a,b** с выходами 83% и 46% были получены пиразолы **12a,q**. Вовлечение в реакцию ацетилацетона (**8c)** позволило получить пиразол **12r**, содержащий одновременно кето- и карбоксамидную-группы, с выходом 34%. Кроме того, было найдено, что разработанная гетероциклизация позволяет получать 5-алкил-, 5-бензил- и 5-арилзамещенные пиразолы. Использование в реакции функционализированных этиловых эфиров 3-оксо-бутановой кислоты **8d-f**, содержащих, фенильный, 4-метоксифенильный и нафталиновый заместители, привело к пиразолам **12s-u** с выходами 45-69%.

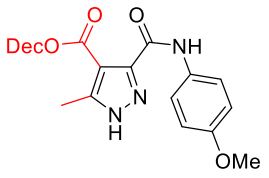
Таблица 3. Синтез 3,4-дикарбонилпиразолов. Варьирование 1,3-дикарбонильных соединений.[а,б]



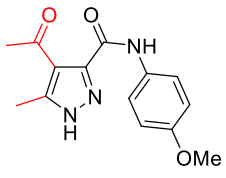
3b, g **8a-i** **12a, q-x**



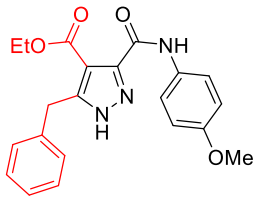
12a, 83%



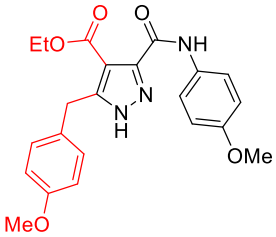
12q, 46%



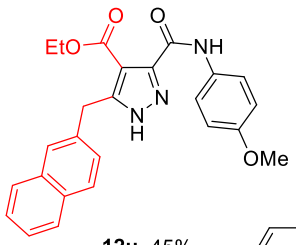
12r[в], 34%



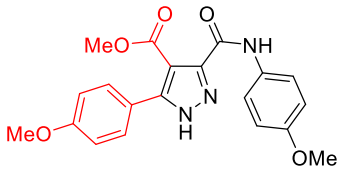
12s, 69%



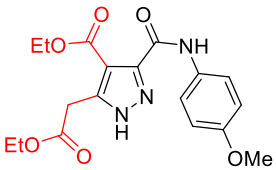
12t, 65%



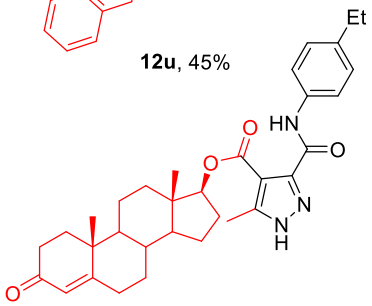
12u, 45%



12v, 50%



12w, 81%



12x, 80%

[а] Условия реакции: тиогидразид оксаминовой кислоты **3** (1 ммоль), 1,3-дикарбонильное соединение **8** (170 мг, 1.3 ммоль), йод (254 мг, 1 ммоль), TsOH (22 мг, 0.1 ммоль) в 5 мл этанола при 40 °C в течение 3 часов. [б] Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.[в] Получен по модифицированной методике из 3-бромопентан-2,4-диона.

Из метилового эфира 3-(4'-метоксифенил)-3-оксопропановой кислоты (**8g**) был синтезирован 5-(4'-метоксифенил)замещенный пиразол **12v**, выход которого составил 50%. Примечательно, что метод может быть использован для получения трикарбонильных производных пиразола; продукт **12w** был получен из эфира ацетондикарбоновой кислоты **8h** с выходом 81%. Практическая значимость метода была продемонстрирована его использованием для модификации мужского полового гормона - тестостерона. Стероидный пиразол **12x** был выделен с выходом 80%.

Все вышеописанные реакции проводили с использованием 1 ммоль тиогидразидов оксаминовых кислот, однако, они легко могут быть масштабированы на граммовые количества. Так, пиразол **12c** был получен с выходом 83% (1.1 г) из 5.7 ммоль (1 г) тиогидразида оксаминовой кислоты **3b**.

Анализ спектров ^{1}H ЯМР серии 3,4-дикарбонилпиразолов **12** показал, что соединения **12c,l,m,q,u** существуют в растворе в виде смеси *NH*-изомеров, обусловленных миграцией протона между атомами азота пиразольного цикла. Структура соединения **12a** была подтверждена данными рентгено-структурного анализа (Рисунок 1).

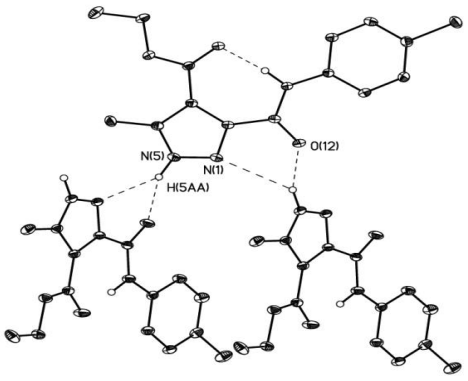


Рисунок 1. Общий вид рентгеновской структуры соединениий **12c** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

Важно отметить, что рециклизации тиадиазинов в пиразолы были ранее известны в литературе. Однако они требуют высоких температур и эквимолярного количества сильных кислот или их ангидридов. Уникальность разработанной реакции связана с тем, что она приводит к труднодоступным 3,4-дикарбонилпиразолам напрямую из карбонильных соединений и *N*-тиоацилгидразидов, минуя стадию выделения 1,3,4-тиадиазинов. Кроме того, реакция протекает в мягких условиях.

4. Синтез функционализированных 3-карбоксамидпиридазинов

На следующем этапе работы нами была изучена реакционная способность *β*-галогензамещенных *α,β*-непредельных ГТОК. В ходе первичного эксперимента (Схема 5), было найдено, что *β*-хлорвинилальдегид **14a**, полученный из кетона **13a** обработкой реактивом Вильсмеера-Хаака (реакция 1), в условиях кислого катализа вступает в реакцию с тиогидразидом **3b** с образованием *β*-галогензамещенного *α,β*-непредельного гидразона **15.** Последний при кипячении в этаноле претерпевает циклизацию в 3-карбоксамидпиридазин **16a** (реакция 2).

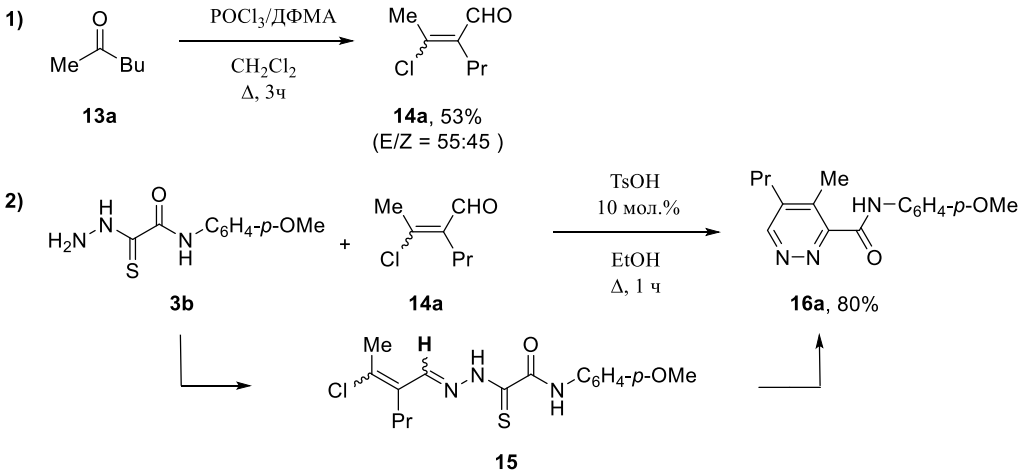


Схема 5. *β*-Галогензамещенные *α,β*-непредельные ГТОК в синтезе пиридазинов.

Примечательно, что, хотя реакции гетероциклизации *N*-тиоацилгидразонов изучаются уже давно и плодотворно, примеры их трансформаций, приводящих к шестичленным азагетероциклам, представлены преимущественно синтезом тиадиазинов и триазинов. Синтез пиридазинов из *N*-тиоацилгидразонов ранее в литературе описан не был.

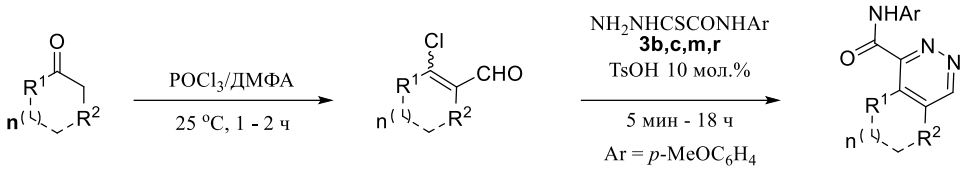
Оптимизация обнаруженной гетероциклизации была проведена независимо для кетонов ациклического и циклического строения в связи с существенной разностью в их реакционной способности. По совокупности результатов были предложены три методики, которые могут быть использованы в зависимости от стабильности или растворимости исходных и промежуточных соединений. А именно, кратковременное кипячение в 2-метоксиэтаноле (EGME) (методика А) или этаноле (методика Б) эффективное для стабильных и плохо растворимых соединений, либо продолжительное выдерживание в этаноле при комнатной температуре (методика С), подходящее для лабильных субстратов.

Изучение границ применимости методологии синтеза 3-карбоксамидпиридазинов из енолизируемых карбонильных соединений показало, что она носит общий характер для различных алкилкетонов (Таблица 4). Симметрично и несимметрично замещенные диалкилкетоны **13** были введены в реакцию с реагентом Вильсмеера-Хаака, а затем с тиогидразидом **3b**, в результате чего пиридазины **16a,c,d** были получены с высокими выходами (84-89%). Исключение составил пиридазин **16b**, выход которого не превысил 61%, в связи с низкой температурой кипения промежуточного *β*-хлорвинилальдегида **14b**. В случае циклических кетонов наблюдалось незначительное снижение выходов пиридазинов **16e-i** (49-81%), связанное с лабильностью получаемых из них *β*-хлорвинилальдегидов.

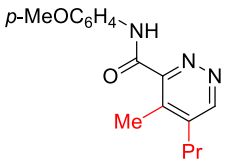
Отдельно следует отметить, что помимо алифатических кетонов в реакцию были введены производные тетрагидропиранона **14j** и тетрагидропиридина **14k**, в результате чего продукты **16j** и **16k** были получены с выходами 66% и 57% соответственно. Отдельно следует отметить, что из пропиофенона **14l** в две стадии с выходом 26% был получен 4-фенил-3-карбоксамидпиридазин **16l**.

Варьирование тиогидразидной компоненты реакции показало, что тиогидразиды оксаминовых кислот **3c,j,m,r** как с электронодонорными (*OMe, Me*), так и с электроноакцепторными (*CF_3, Cl*) заместителями в *орто-*, *мета-* и *пара*-положениях арильного остатка амидного фрагмента вступают в гетероциклизацию с *β*-хлорформилэтиленами с образованием пиридазинов **16n-s** (Таблица 4). При этом выходы целевых продуктов от природы заместителей в тиогидразидах существенно не зависели. Кроме того, продукт **16s** с бензиламидным заместителем был получен с выходом 84%.

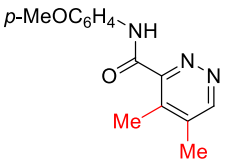
Таблица 4. Синтез 3-карбоксамидпиридазинов.[а,б,в]



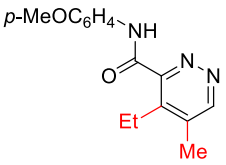
13a-l **14a-l** **16a-l**



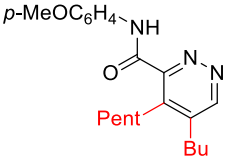
16a, 84% (**А**)



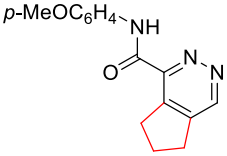
16b, 61% (**А**)



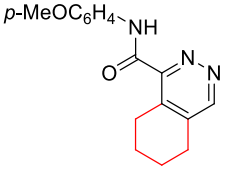
16c, 89% (**А**)



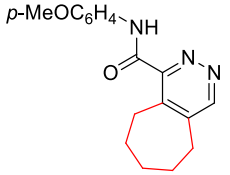
16d, 85% (**А**)



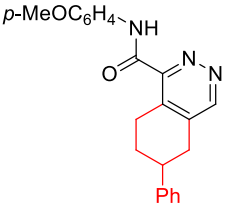
16e, 49% (**Б**)



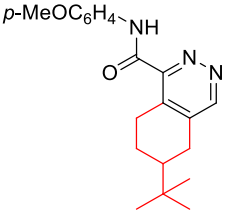
16f, 76% (**Б**)



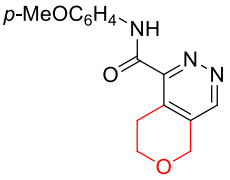
16g, 52% (**В**)



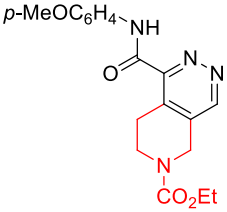
16h, 81% (**Б**)



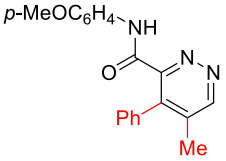
16i, 61% (**Б**)



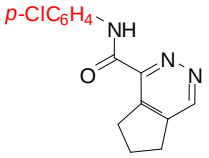
16j, 66% (**Б**)



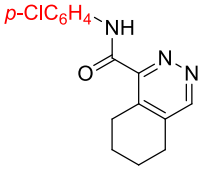
16k, 57% (**Б**)



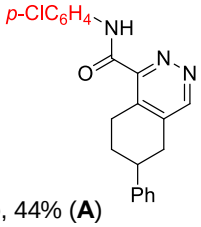
16l, 26% (**А**)



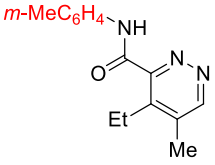
16n, 45% (**А**)



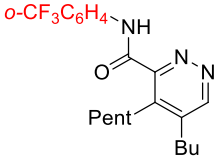
16o, 32% (**А**)



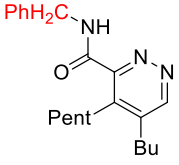
16p, 44% (**А**)



16q, 87% (**А**)



16r, 77% (**А**)



16s, 84% (**А**)

[а] Условия реакций: (**А**) *β*-хлорвинилальдегид **14** (0.22 ммоль), тиогидразид оксаминовой кислоты **3** (0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в EGME (2.5 мл) при 120 °C в течение 5-10 мин; (**Б**): *β*-хлорвинилальдегид **14** (0.22 ммоль), тиогидразид оксаминовой кислоты **3** (0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в этаноле (2.5 мл) при кипячении в течение 5 мин - 2 ч; (**В**) *β*-хлорвинилальдегид **14** (0.22 ммоль), тиогидразид оксаминовой кислоты **3** (0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в этаноле (2.5 мл) при комнатной температуре в течение 12 ч. [б] Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии. [в] Выходы указаны для второй стадии гетероциклизации.

Образование 3-карбоксамидпиридазинов было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **16b** (Рисунок 2).

Изучение закономерностей протекания гетероциклизации с использованием комплекса современных физико-химических методов было проведено на модельных субстратах – *β*-хлорциклогексенальдегиде **14f** и тиогидразиде **3b** (Схема 6), поскольку экспериментально было найдено, что стереохимия *β*-хлорвинильного остатка на скорость гетероциклизации существенным образом не влияет.

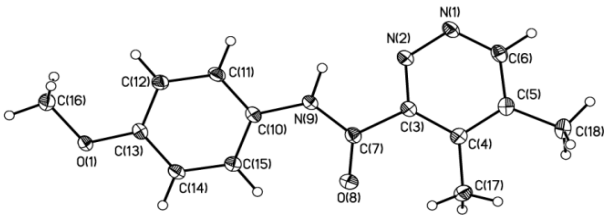


Рисунок 2. Общий вид рентгеновской структуры соединения **16b** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

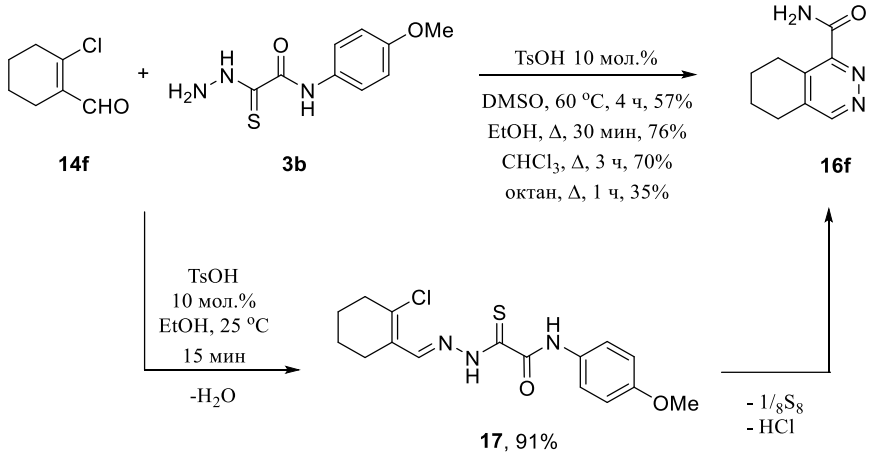


Схема 6. Модельная реакция.

Было показано, что пиридазин **16f** является основным продуктом их конденсации независимо от природы растворителя. В неполярных и полярных, апротонных и протонных растворителях, таких как октан, $CHCl_3$, EtOH и ДМСО выходы **16f** составили 35-76%. Результат реакции также не зависел от облучения светом, присутствия в реакционной среде кислорода воздуха и радикального перехватчика ТЕМРО, что позволило исключить окислительный и радикальный механизмы гетероциклизации.

Кроме того, было найдено, что образование пиридазина **16f** сопровождается экструзией молекулярной серы, выделенной колоночной хроматографией. Материальный баланс реакции с учетом выделяющейся 1/8 S_8 предполагает образование HCl в качестве еще одного из продуктов реакции. Мониторинг изменения pH водных экстрактов модельной реакции подтвердил это предположение. Было найдено, что pH снижается до сильнокислого (вплоть до 2.1) по мере протекания гетероциклизации. Кроме того, модельная реакция может быть остановлена на стадии образования *β*-галогензамещенного *α,β*-непредельного гидразона **17**. При этом продукты нуклеофильного присоединения тиогидразида **3b** к двойной связи *β*-

хлорвинилальдегида **14f** не были зафиксированы, что согласуется с низкой реакционной способностью хлорвинильного центра в реакциях нуклеофильного присоединения.

Экспериментальное и теоритичекое изучение структуры тиогидразона **17** в растворах показало, что он может претерпевать сложные изомеризационные превращения (Схема 7). В частности, анализ спектров ЯМР гидразона **17** в ДМСО-d_6 показал, что через 30 минут после растворения для него могут быть зафиксированы три изомера: *E*-**17**-тион и *Z*-**17**-тион и **17**-тиадиазолин. Другие изомеры тиогидразона **17**, в первую очередь *Z/E*-**17**-тиолы, детектировать методом ЯМР-спектроскопии не удалось, поскольку они являются короткоживущими относительно временной шкалы метода ЯМР.

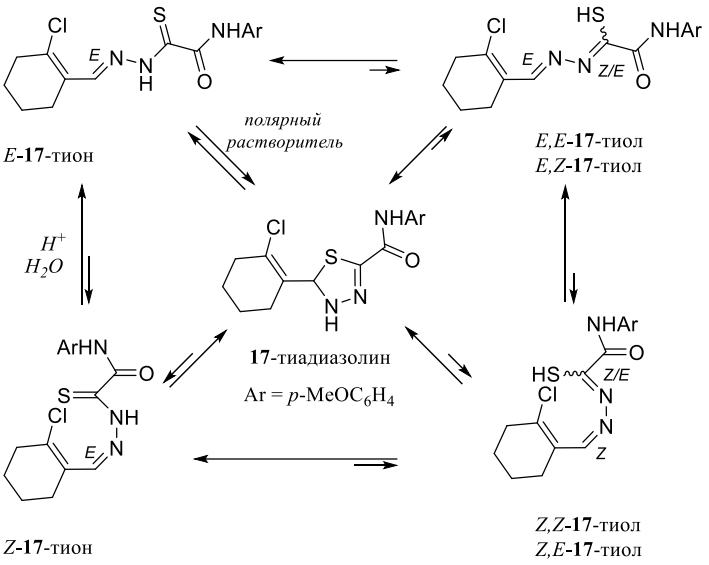


Схема 7. Изомеризационное равновсие *β*-хлорвинилгидразона **17**.

В ходе ^{1}H ЯМР-мониторингов раствора тиогидразона **17** в ДМСО-d_6 и $CDCl_3$ было показано, что последний самопроизвольно превращается в пиридазин **16f**. Было найдено, что реакция носит автокаталитический характер и промотируется кислотами. В то же время в присутвии оснований, таких как Et_3N, K_2CO_3 и DBU, образование пиридазина **16f** подавлялось. В частности, проведение реакции на воздухе в присутствии 1 экв. Et_3N в хлороформе привело к 1,3,4-тиадиазолу **18** – продукту окислительной ароматизации **17**-тиадиазолина, с выходом 40% (Схема 8).

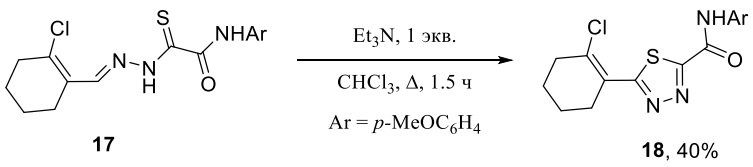
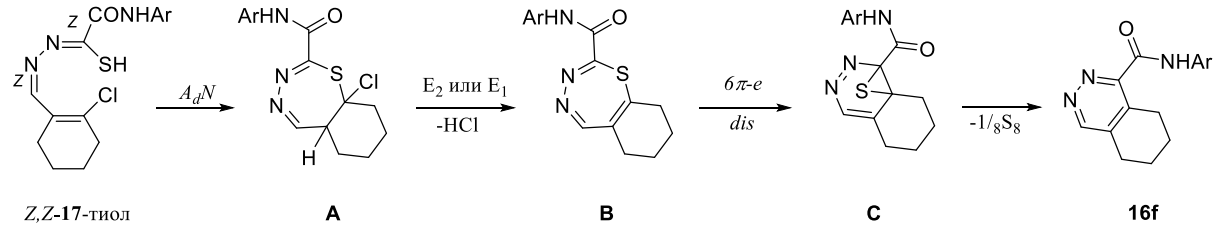


Схема 8. Синтез 1,3,4-тиадиазола **18**.

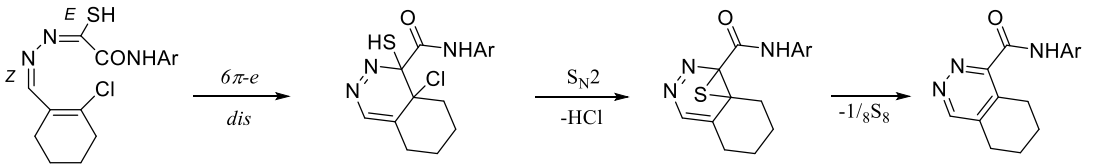
На основании литературных данных, экспериментальных закономерностей и DFT расчетов, наиболее вероятными механизмами гетероциклизации гидразона **17** в пиридазин **16g** могут считаться Ad_N и *6π*-электроциклический(Схема 9).

Ad_N циклизация



Z,Z-**17**-тиол **A** **B** **C** **16f**

Электроциклическая циклизация



Z,E-**17**-тиол **D** **E** **16f**

Схема 9. Возможные механизмы гетероциклизации гидразона **17** в пиридазин **16f**.

Их сопоставление показало, что электроциклический вариант является более предпочтительным. Короткоживущие *Z*-**17**-тиолы могут рассматриваться как аналоги 2,3-диазагексатриенового синтона. 6π-Электронные системы *Z,E*- и *Z,Z*-**17**-тиолов образованы хлорвинильным фрагментом и парой *C=N* связей. Дисротаторные электроциклизации таких систем могут приводить к дигидропиридазинам, элиминирование из которых HCl и $1/8S_8$ сопровождается образованием пиридазина.

4. Модификация природных соединений

В заключительной части работы интерес представляло изучить прикладной аспект найденных гетероциклизаций, связанный с возможностью их применения для направленной функционализации природных соединений. Мы обратились к применению разработанных методов синтеза *N,S*-гетероциклов в синтезе новых гетеростероидов - перспективных антипролиферативных агентов.

4.1. Синтез и оценка антипролиферативной активности стероидных 1,3,4-тиадиазинов

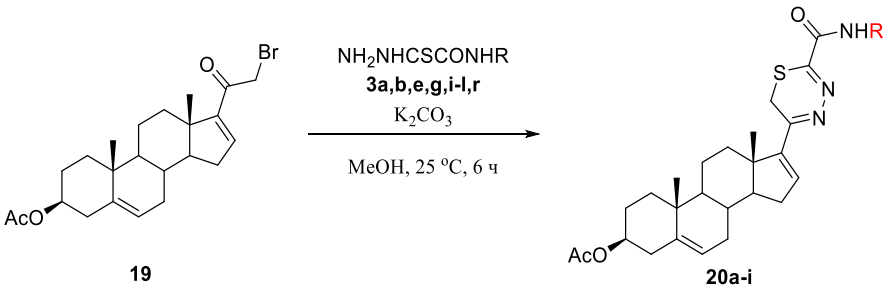
Распространение на стероидные объекты разработанной нами методики получения 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов из α-бромкетонов и тиогидразидов оксаминовых кислот (Глава 2) было реализовано с использованием в качестве галогенкарбонильной компоненты гетероциклизации 21-бром-3α-ацетат-5,16-дегидропрегненалона **19**. Выбор стероида был обусловлен несколькими факторами: во-первых, наличие в его структуре C_{16}-C_{17} двойной связи могло способствовать стабилизации 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазольного цикла за счет сопряжения π-систем, а во-вторых, гетероциклические производные стероидов

андростанового ряда, содержащие 1,3,4-тиадиазольный заместитель в 17-положении, в литературе описаны не были, хотя могут быть перспективными антипролиферативными агентами в отношении клеток гормонально-зависимого рака предстательной железы.

В ранее отработанных условиях (Глава 2) в реакцию с *N*-арил-тиогидразидами оксаминовых кислот **3**, содержащими заместители различной природы (*Me, Et, MeO, F, Cl, Br, CF_3*), ввели 21-бром-3*α*-ацетат-5,16-дегидропрегненалон **19** (Таблица 5). В результате проведения реакций в метаноле с 1 экв. K_2CO_3 при комнатной температуре в течение 6 часов была получена широкая серия 1,3,4-тиадиазиновых производных дегидропрегненалона **20a-i**. Выходы продуктов варьировались в диапазоне 65-90% и не зависели существенным образом от природы заместителей в арильном остатке карбоксамидной группы. Все соединения оказались стабильными при +25 °C вплоть до нескольких месяцев.

Оценка антипролиферативной активности соединений **20a-i** в отношении опухолевых клеток андрогензависимого рака предстательной железы 22Rv1 показала, что практически все они проявляют активность с IC_{50} (IC_{50} – половина максимальной ингибирующей концентрации) ниже 10 μM и превосходят препарат сравнения Бикалутамид, назначаемый для лечения рака предстательной железы (Таблица 5).

Таблица 5. Синтез и оценка антипролиферативной активности стероидных 1,3,4-тиадиазинов **20a-i**.[а,б,в]



19 **20a-i**

№	Соединение	R	Выход, %	IC_{50} (22Rv1), μM	№	Соединение	R	Выход, %	IC_{50} (22Rv1), μM
1	**20a**	C_6H_5	85	3.0	6	**20f**	p-ClC_6H_4	90	3.7
2	**20b**	p-MeC_6H_4	73	6.1	7	**20g**	p-BrC_6H_4	88	НА
3	**20c**	p-EtC_6H_4	76	6.6	8	**20h**	p-$CF_3C_6H_4$	70	6.2
4	**20d**	p-$MeOC_6H_4$	90	3.1	9	**20i**	$CH_2C_6H_4$	79	2.1
5	**20e**	o-FC_6H_4	65	6.6	10	Бикалутамид			НА

[а] Условия реакции: 21-бром-3*α*-ацетат-5,16-дегидропрегненалона **19** (122 мг, 0.28 ммоль), тиогидразид оксаминовой кислоты **3** (0.30 ммоль), K_3CO_3 (39 мг, 0.28 ммоль) в 1.5 мл метанола. [б] Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии. [в] НА – не активен при концентрациях ниже 25 μM.

Самым активным соединением в серии стероидных 1,3,4-тиадиазолов было бензильное производное **20i**, которое обладало IC_{50} = 2.1 μM (Таблица 5, строка 9).

Высокая ингибирующая активность была также обнаружена для фенил- и 4-метоксифенил замещенных соединений **20a,d** (Таблица 5, строки 1,4), для которых IC_{50} составили 3.0 и 3.1 μM. Для соединений с *Me, Et, F, Cl и* CF_3-группами IC_{50} варьировались в диапазоне 3.7-6.6 μM. Продукты **20a**,**d**,**j** оказавшиеся наиболее активными в серии изученных соединений, представляют интерес для более глубоких биологических исследований.

4.2. Синтез и оценка антипролиферативной активности стероидных пиридазинов

Методология синтеза 3-карбоксамидзамещенных пиридазинов (Глава 3) была распространена на широкую серию стероидов андростанового и эстранового рядов, в результате чего были получены стероидные пиридазины аннелированные по кольцам A и D (Схемы 10-13). На первом этапе работы из 3-кето-17α-метил-17β-гидроксиандростана по реакции Вильсмейера-Хаака был синтезирован 3-хлор-2-формиландростан **22** (Схема 10). Хлорформилирование сопровождалось миграцией 18-CH_3 группы и элиминированием 17-OH группы в результате перегруппировки Вагнера-Меервейна. Последующая гетероциклизация с тиогидразидами оксаминовых кислот протекала легко, в результате чего были получены аннелированные по кольцу A 18-нор-5α-андроста-2,13-диен[3,2-d]пиридазины **23a-c**.

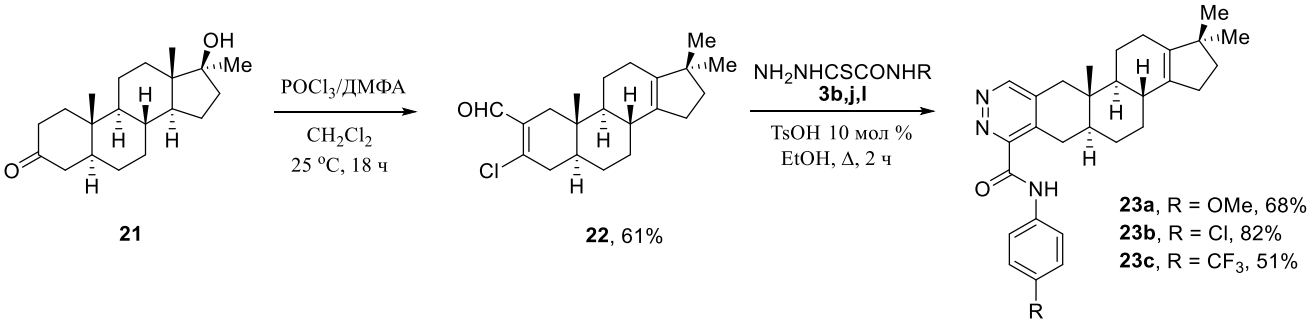


Схема 10. Синтез 18-нор-5α-андроста-2,13-диен[3,2-d]пиридазинов **23a-c**.

Чтобы избежать побочных процессов на стадии хлорформилирования в качестве исходного реагента был использован 3-кето-17β-гидроксиандростан **24**. Обработкой **24** $POCl_3$ в ДМФА в течение 22 часов с выходом 61% был получен 3-хлор-2-формиландростан **25** (Схема 11). Реакция сопровождалась формилированием 17-OH группы, однако на следующей стадии гетероциклизация с тиогидразидом **3j** проходила с одновременным высвобождением последней. Выход 17β-гидрокси-5α-андроста-2-ен[3,2-d]пиридазина **26** составил 67%.

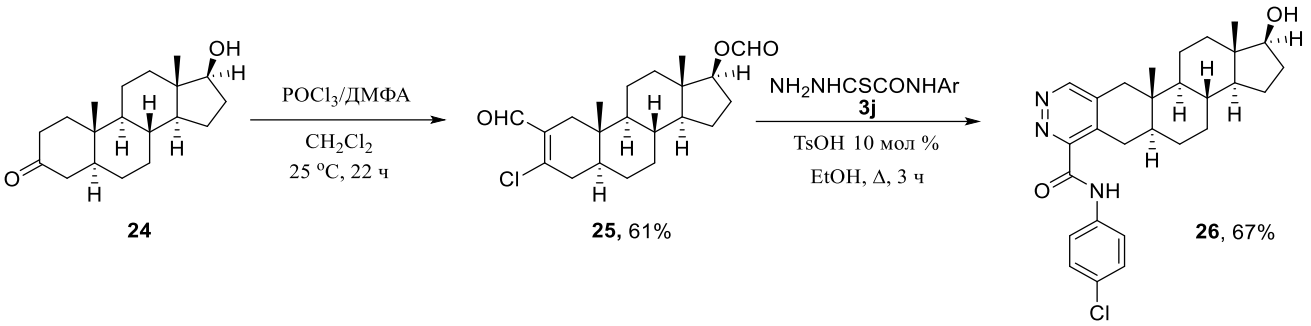


Схема 11. Синтез 17β-гидрокси-5α-андроста-2-ен[3,2-d]пиридазина **26**.

Кроме того, был реализован синтез стероидных пиридазинов, аннелированных по D-кольцу. Из 3β-ацетоксиандростена **27** с выходом 65% был получен 17-хлор-16-формилстероид **28**, который затем был вовлечен в реакцию с тиогидразидами **3a,c,h,l** (Схема 12). Пиридазины **29a-d** были получены с выходами 75-92%.

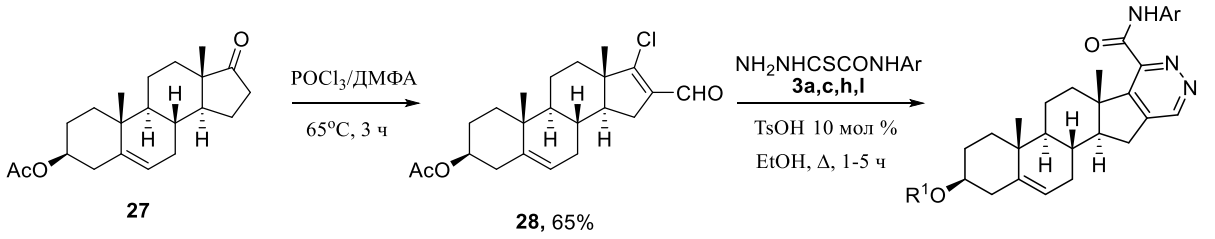


Схема 12. Синтез андрост-5-ен [16,17-d] пиридазинов **29a-d**.

Вовлечение в реакцию 17-хлор-16-формил-$\Delta^{1,3,5(10)}$,16-эстратриенола **31**, продукта хлорформилирования эстрона **30**, позволило получить $\Delta^{1,3,5(10)}$-эстратриен[16,17-d]пиридазины **32a,b** с выходами 83 и 91%, соответственно (Схема 13). Полная конверсия **31** была достигнута за 2 часа при кипячении в присутствии 10 мол.% TsOH.

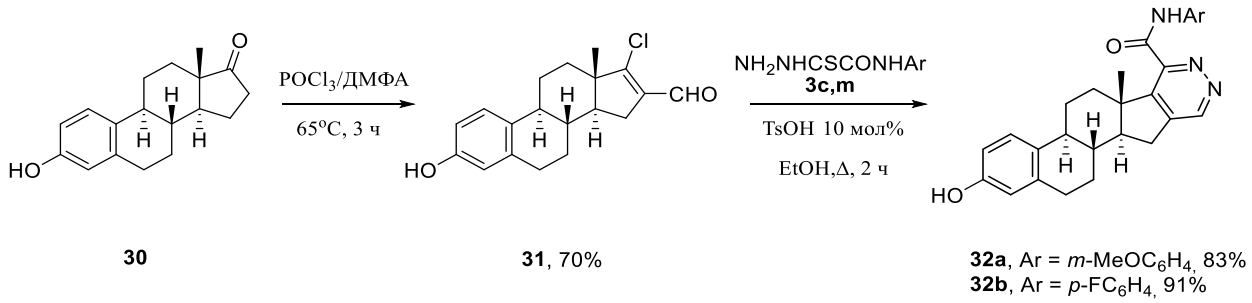


Схема 13. Получение пиридазиновых производных эстранового ряда **32a,b**.

Для всех синтезированных соединений с использованием МТТ-теста была проведена оценка антипролиферативной активности. Оценка проводилась в отношении линии клеток рака молочной железы MCF-7, чувствительной к эстрогенам, а также эстроген-независимой

линии рака молочной железы MDA-MB-231. Линия клеток MCF-7 была наиболее чувствительной к ряду соединений **23** и соединению **26**. При этом в ряду пиридазинов, аннелированных по кольцу А, 19-норандростен **23b** с R = Cl оказался самым малоактивным с IC_{50} = 15.8 ± 1.2 μM. Его аналог с метоксильным заместителем в ароматическом остатке **23a** продемонстрировал IC_{50} = 12.4 ± 1.1 μM, а пиридазин **23c** с CF_3 группой проявлял самую высокую антипролиферативную активность с IC_{50} = 4.9 ± 0.8 μM, превосходящую препарат сравнения – Цисплатин (IC_{50} = 6.2 ± 0.9 μM). Для соединения **26** IC_{50} составила 7.6 ± 0.9 μM. Среди стероидных пиридазинов, аннелированных по D-кольцу, можно отметить соединение **29a** с фенильным заместителем в амидном остатке Оно обладало IC_{50} = 6.5 ± 0.9 μM, что сопоставимо с Цисплатином. Примечательно, что структурно близкие аналоги соединения **29b**, имеющие свободную 3-ОН группу, были неактивны. Пиридазин эстранового ряда **32a** оказался слабоактивным с IC_{50} = 16.5 ± 0.9 μM.

Эстроген-независимая линия раковых клеток MDA-MB231 была менее чувствительна к стероидным пиридазинам по сравнению с эстроген-зависимой линией MCF-7. Среди изученных соединений только **23b,c**, **26** и **29a** обладали токсичностью с IC_{50} менее 25μM. Для соединений **23b,c** IC_{50} составили 20.3 и 20.6 ± 1.0 μM соответственно. Аннелированный по А-кольцу хлорзамещенный андрост[3,2-d]пиридазин **26** показал высокую антипролиферативную активность (IC_{50} = 12.8 ± 0.7 μM), сравнимую с Цисплатином (IC_{50} = 13.1 ± 1.1 μM). Самой высокой активностью обладал пиридазин эстранового ряда **29a**, аннелированный по D-кольцу, для котороко IC_{50} составил 7.9 ± 0.7 μM.

Подводя общий итог выполнения работы, можно отметить следующие наиболее важные моменты: (1) нами впервые изучена реакционная способность галогенсодержащих ГТОК, а также некоторые закономерности их изомеризации и получения из галогенкарбонильных соединений и тиогидразидов оксаминовых кислот; (2) показана их высокая перспективность как мульти-реакционноспособных интермедиатов в синтезе карбоксамидзамещенных азот- и серосодержащих гетероциклических соединений; (3) отработана методика синтеза 5-арил-2-карбоксамид-1,3,4-тиадизинов из α-бромкетонов; разработаны новые методы синтеза функционализированных 3,4-дикарбонилпиразолов и 3-карбоксамидпиридазинов из 1,3-дикарбонильных соединений и β-хлорвинилальдегидов, соответственно; (4) для всех изученных реакций показана возможность их применения в направленной модификации стероидных соединений, в результате чего получены новые гетеростероиды с высокой антипролиферативной активностью.

Выводы

1. Впервые показана эффективность использования галогенсодержащих гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот в синтезе *N,S*-гетероциклов.
2. Найдено, что в зависимости от природы заместителей и условий проведения реакции α-галогензамещенные гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот являются эффективными предшественниками в синтезе 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов и 3-карбоксамидпиразолов.
3. Впервые направленным синтезом из α-бромкетонов и тиогидразидов оксаминовых кислот были получены 5-арил-2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазины.
4. Разработана *one-pot* методика хемоселективного синтеза 3,4-дикарбонилпиразолов из 1,3-дикарбонильных соединений, тиогидразидов оксаминовых кислот и галогенирующих агентов. Продемонстрировано, что реакция носит общий характер для эфиров ацетоуксусной кислоты и 1,3-дикетонов, а также может быть использована для модификации природных соединений.
5. Впервые показано, что β-галогензамещенных α,β-непредельные гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот в кислых условиях претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию в 3-карбоксамидпиридазины, а в основных в присутствии окислителя приводят к 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазолам.
6. Предложена стратегия синтеза 3-карбоксамидпиридазинов из енолизируемых кетонов и тиогидразидов оксаминовых кислот, основанная на последовательности реакций хлорформилирования по Вильсмайеру-Хааку и иминировании, образовавшегося β-хлорвинилальдегида, тиогидразидами оксаминовых кислот. Показана ее эффективность в получении широкого круга пиридазинов из алифатических кетонов.
7. С помощью комплекса физико-химических методов исследования впервые показано, что β-галогензамещенные α,β-непредельные гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот могут рассматриваться, как аналоги 2,3-диазагекстриенового синтона.
8. Впервые осуществлён синтез стероидных 1,3,4-тиадизинов андростанового ряда. Продемонстрирована их высокая антипролиферативная активность в отношении гормонально-зависимой линии раковых клеток предстательной железы.
9. Получена широкая серия стероидных пиридазинов, аннелированных по A- и D-кольцам стероидного каркаса. Показана их высокая антипролиферативная активность в отношении гормонально-зависимой линии раковых клеток молочной железы.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. V. Komkov, A. S. Komendantova, L. G. Menchikov, E. I. Chernoburova, Y. A. Volkova and I. V. Zavarzin, A Straightforward Approach Towards Multifunctionalized Pyrdazines *via* Imination/Electrocyclization. *Org. Lett*., **2015**, 17, 3734-3737.

2. A. S. Komendantova, A. V. Komkov, Y. A. Volkova, I. V. Zavarzin, Efficient Synthesis of 4- and 5-Substituted 2-Aminopyrimidines by Coupling of *β*-Chlorovinyl Aldehydes and Guanidines. *Eur. J. Org. Chem*., **2017**, 29, 4260-4264.

3. M. Scherbakov, A. V. Komkov, A. S. Komendantova, O. Andreeva, V. Z. Shirinian, A. Hajra, I. V. Zavarzin, Y. A. Volkova, Steroidal Pyrimidines and Dihydrotriazines as Novel Classes of Anticancer Agents against Hormone-Dependent Breast Cancer Cells. *Front. Pharmacol*., **2018**, 8:979.

4. A. S Komendantova, A. N. Fakhrutdinov., L. G. Menchikov, A. Y. Sukhorukov, I. V. Zavarzin, Y.A. Volkova, Cyclization of *β*-Chlorovinyl Thiohydrazones into Pyridazines: A Mechanistic Study. *Eur. J. Org. Chem*., **2018**. https://doi.org/10.1002/ejoc.201801118

5. А. В. Комков, А. С. Комендантова, Л. Г. Менчиков, Е. И. Чернобурова, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин, Новый метод синтеза функционализированных пиридазинов. // *IV Всероссийская Конференция по органической. химии. Россия, Москва, ИОХ РАН*, **2015**, с. 55.

6. А. С. Комендантова, Л. Г. Менчиков, Е. И. Чернобурова, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин, Изучение механизма гетероциклизации *α,β*-непредельных гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот в пиридазины. // *IV Всероссийская Конференция по органической. химии. Россия, Москва, ИОХ РАН*, **2015**, с. 164.

7. А. С. Комендантова, Л. Г. Менчиков, Е. И. Чернобурова, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин, *α,β*-Непредельные гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот в синтезе функционализированных пиридазинов. // *Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2016. Россия, Красновидово*, **2016**, с. 136.

8. А. С. Комендантова, Ю. А. Волкова, Эффективный синтез *N*-арилпиридазин-3-карбоксамидов и изучение механистических аспектов их образования. // *Международный молодежный научный форум Ломоносов-2016. Росссия, Москва, МГУ*, **2016**, с. 501.

9. А. С. Комендантова, А. В. Комков, Л. Г. Менчиков, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин, Синтез и изучение механизма циклизации *β*-хлор-*α,β*-непредельных гидразонов в функционализированные пиридазины. // *I-ая Всероссийская молодёжная школа-конференция "Успехи синтеза и комплексообразования". Россия, Москва, РУДН*, **2016**, с. 43.

10. Y. Volkova, A. Komendantova, M. Kozlov, A. Komkov, A. Scherbakov, L. Menchikov, E. Chernoburova, I. Zavarzin, Access to Pyridazines *via* Modified Thiohydrazides. // *9th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry "Modern Trends in Organic Chemistry". Russia, Dombay*, **2016**, p.110.

11. А. С. Комендантова, А. В. Комков, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин, Изучение реакции гетероциклизации *β*-хлорформилэтиленов с гуанидином в пиримидины. // *Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2017 Россия, Красновидово,* **2017**, с. 134.

12. А. С. Комендантова, Л. Г. Менчиков, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин, Механизм гетероциклизации *α,β*-непредельных гидразонов тиагидразидов: нуклеофильный или электроциклический процесс? // *Международный молодежный научный форум Ломоносов-2017, Россия, Москва, МГУ*, **2017**, с. 538.

13. А. С. Комендантова, Л. Г. Менчиков, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин, Особенности гетероциклизации *α,β*-непредельных гидразонов тиогидразидов в пиридазины. // *VII Молодежная конференция ИОХ РАН. Россия, Москва, ИОХ РАН,* **2017**, с. 107.

14. А. С. Комендантова, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин, Разработка нового метода синтеза функционализированных пиразолов. // *Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2018,* **2018**, с. 126.

15. A. S. Komendantova, Y. A. Volkova, I. V. Zavarzin, Investigation on the reactivity of oxamic acid thiohydrazides towards halo carbonil compounds: developments and new perspectives. // *International Conference "Organic & Hybrid Functional Materials and Additive Technologies ChemTrends-2018, Russia, Mocsow, IOC RAS,* **2018**, p. 75.

16. M. A. Kozlov, A. S. Komendantova, Y. A. Volkova, I. V. Zavarzin, Synthesis of poly-functionalized pyridazines from thiohydrazides. // *International Conference "Organic & Hybrid Functional Materials and Additive Technologies ChemTrends-2018, Russia, Mocsow, IOC RAS,* **2018**, p. 76.