

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

Научный доклад об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) по теме
«Галогенсодержащие гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот
в синтезе N,S-гетероциклов»

04.06.01 – «Химические науки»

02.00.03 — «Органическая химия»

Квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь»

Исполнитель:

Комендантова Анна Сергеевна



(подпись)

Научный руководитель:

с.н.с., к.х.н. Волкова Ю.А.



(подпись)

Заведующий лабораторией:

И.В. Заварзин





(подпись)

Москва 2018 г.

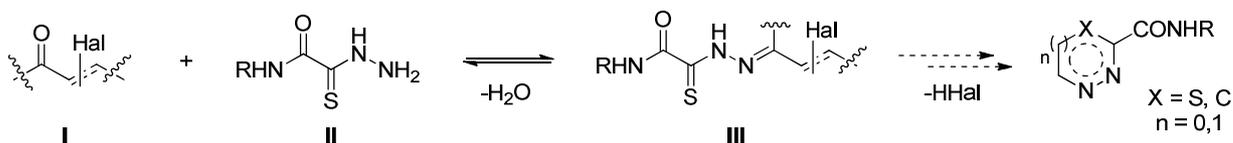
Представлены результаты работы, выполненной в Лаборатории химии стероидных соединений №22 под руководством с.н.с., к.х.н. Волковой Юлии Алексеевны и посвященной галогенсодержащим гидразонам тиогидразидов оксаминовых кислот в синтезе N,S-гетероциклов.

Функционализированные гидразоны – это эффективные субстраты в синтезе гетероциклов. Они обладают широким спектром реакционной способности. Прежде всего, они способны 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 продуктов. Кроме того, функциональная группа зачастую может выполнять роль уходящей группы, открывая путь к диаза- и винильным интермедиатам.

Гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот - это уникальный субстрат, полученный из гидразидов оксаминовых кислот и карбонильных соединений, зарекомендовавший себя в синтезе азотсодержащих гетероциклов, однако, о реакционной способности галогензамещенных гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот, которые являются еще более перспективными с этой точки зрения, данные отсутствуют.



Таким образом, целью настоящей работы стало изучение синтетического потенциала галогенсодержащих гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот как мультиреакционноспособных интермедиатов в синтезе карбоксамидзамещенных N,S-гетероциклических соединений.



В рамках поставленной цели были выделены следующие задачи:

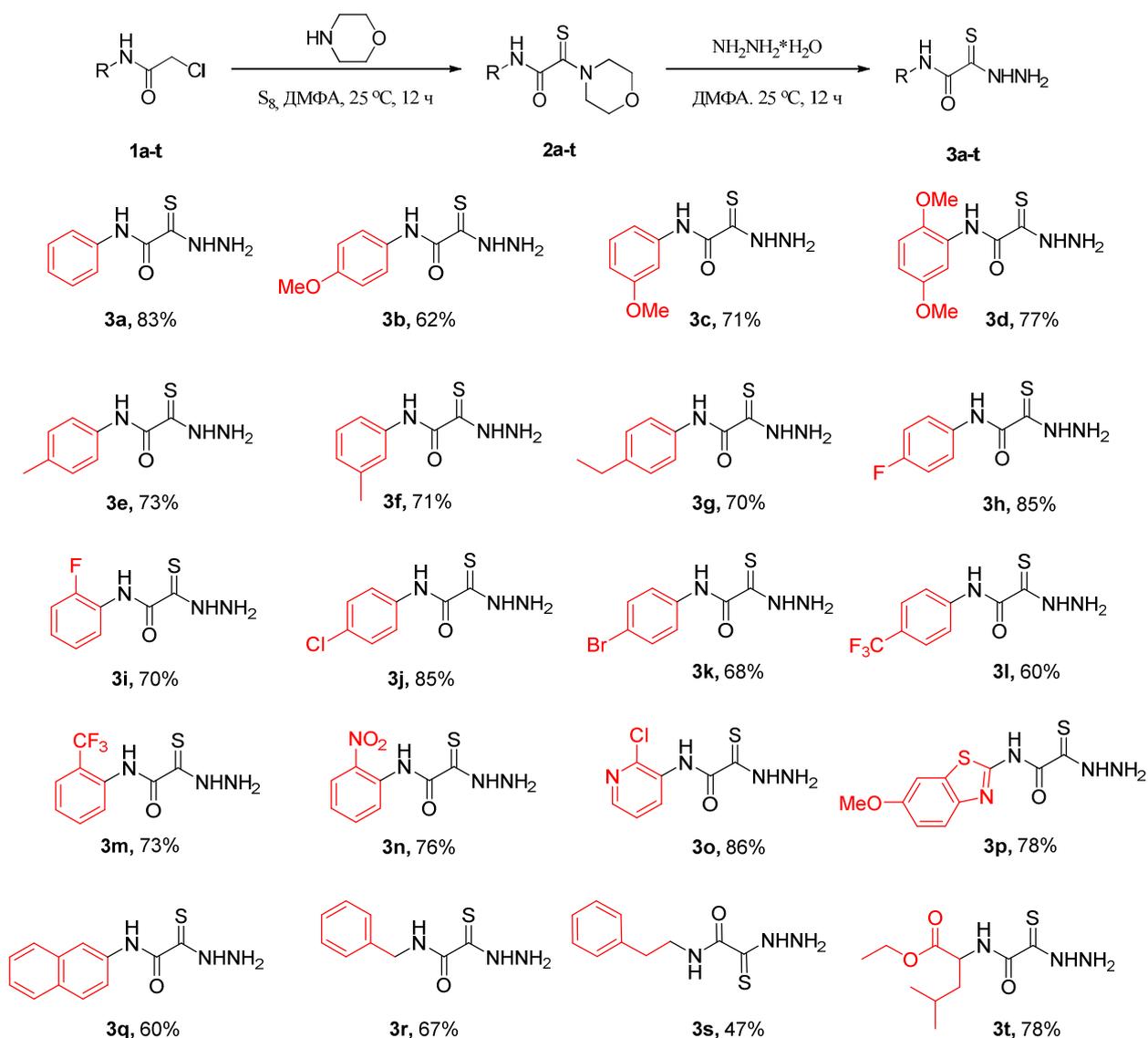
- Отработка синтетических подходов к галогензамещенным ГТОК на основе галогенкарбонильных соединений и тиогидразидов оксаминовых кислот
- Изучение гетероциклизации α -галогензамещенных ГТОК
- Изучение гетероциклизации β -галогензамещенных ГТОК

- Разработка на основе α -галогензамещенных ГТОК методов синтеза 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазолинов и 3,4-дикарбонилпиразолов.

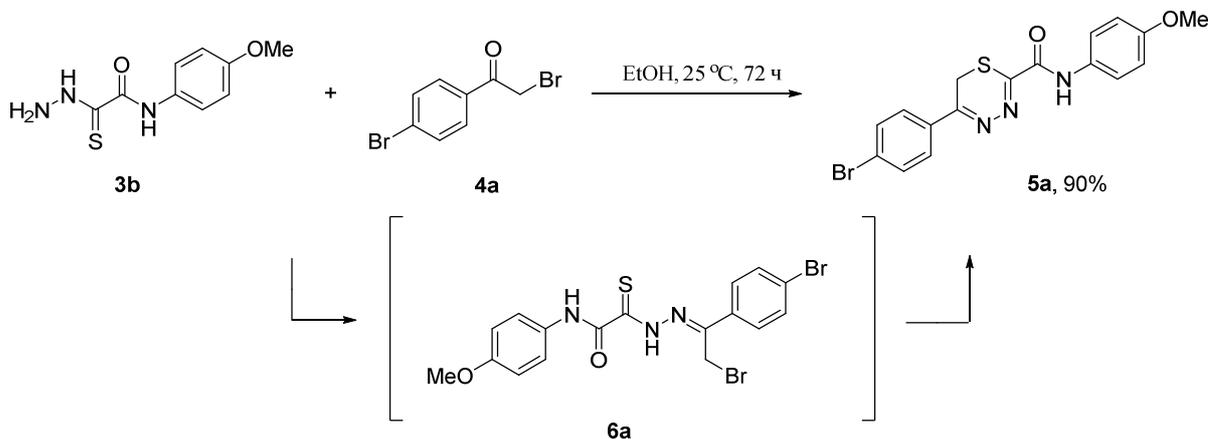
- Изучение реакционной способности β -хлор- α,β -непредельных ГТОК с помощью современных физико-химических методов и разработка хемоселективного метода синтеза 3-карбоксамидпиридазинов.

- Получение новых веществ с заданной биологической активностью путём модификации природных соединений гетероциклическими остатками с использованием галогензамещенных ГТОК.

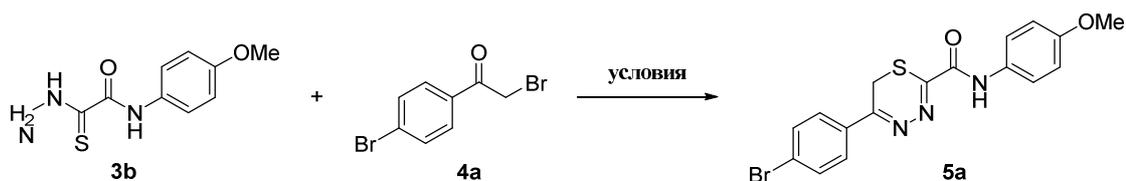
В рамках подготовительных работ была синтезирована широкая серия тиогидридов оксаминовых кислот, которые могут быть получены из хлорацетамидов в две стадии, через образование морфолинового производного. Синтетическая последовательность носит общий характер для ароматических, гетероароматических и алифатических субстратов.



На первом этапе работы наши усилия были сфокусированы на изучении гетероциклизации α -галогензамещенных гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот. Используя в качестве галогенкарбонильных соединений в их синтезе коммерчески доступные бром-ацетофеноны, мы показали, что гидразон **3a**, генерируемый из тиогидразида **3b** и *p*-бром-ацетофенона при длительном выдерживании в этаноле, ожидается, циклизуется в тиадиазин **5a** с практически количественным выходом.



Для сокращения времени реакции нами была проведена оптимизация, сначала мы пытались увеличить скорость реакции за счет увеличения температуры, но эти попытки привели к сильному осмолению реакционной смеси. Тогда мы решили использовать добавки, и действительно, присутствие тозил-он ускорило реакцию, но конверсия достигалась за 48 часов. Максимальная скорость конверсии была достигнута при использовании поташа в метаноле. При комнатной температуре уже за 6 часов достигается выход 92%. Использование других оснований оказалось менее эффективным.

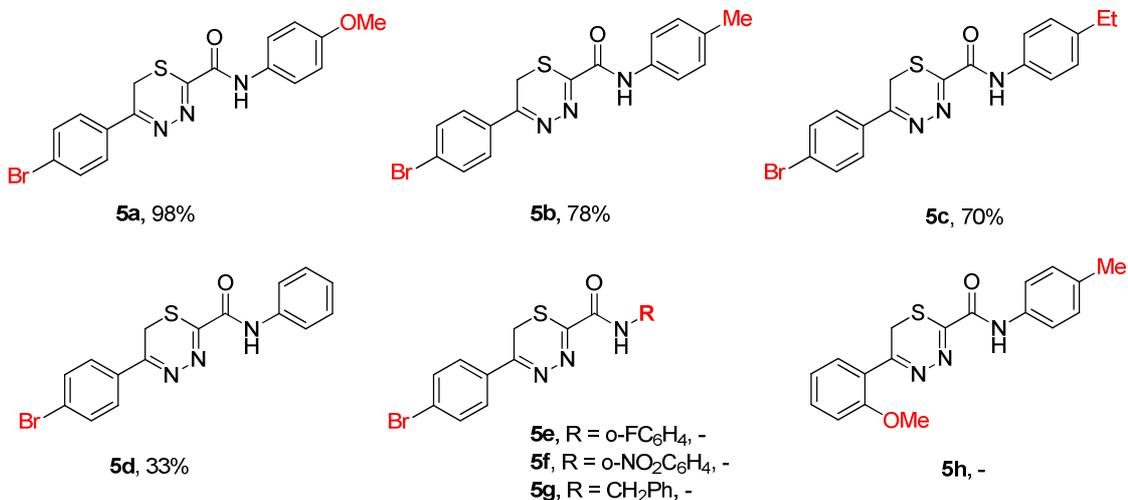
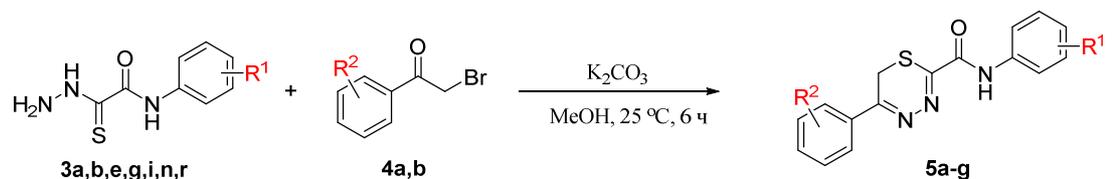


№	Растворитель	Добавки	T, °C	Время, ч	Выход 5a , %
1	EtOH	-	25	72	90
2	EtOH	-	78	7	<5
3	EtOH	TsOH, 10 мол.%	25	48	78
4	EtOH	TsOH, 10 мол.%	35	24	18
5	EGME ^A	TsOH, 10 мол.%	120	2	-
6	MeOH	K ₂ CO ₃ , 1 экв.	25	6	92
7	MeOH	K ₂ CO ₃ , 1 экв.	65	0,5	39 ^B
8	MeOH	KOH, 1 экв.	25	48	59

9	MeOH	Et ₃ N, 1 экв.	25	48	63
10	MeOH	DBU, 1 экв.	25	48	5
11	MeOH	Cs ₂ CO ₃ , 1 экв.	25	48	- ^г

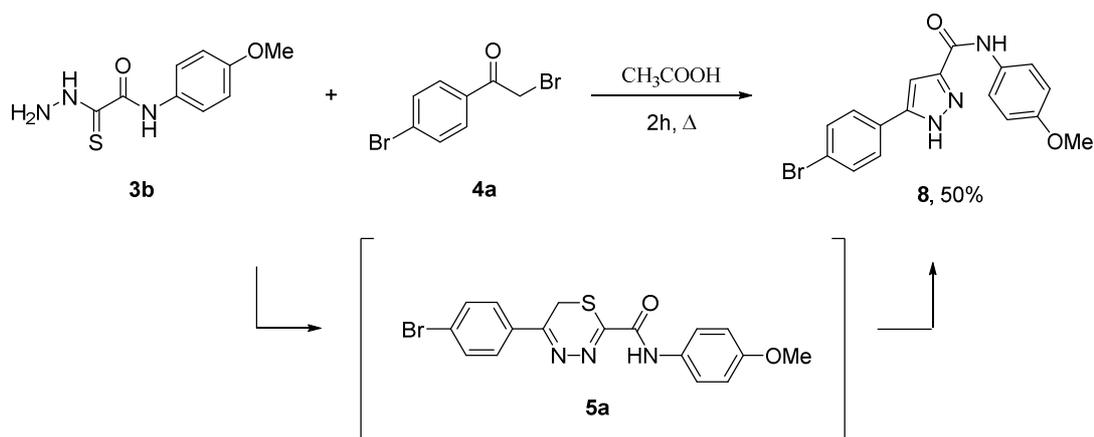
^а Условия реакции: α-бромацетофенон **4a** (100 мг, 0.36 ммоль), тиогидразид **3b** (90 мг, 0.39 ммоль) в 2 мл указанного растворителя. ^б Выходы определены методом колоночной хроматографии. ^в Выход определен методом ¹H ЯМР с использованием CH₂Br₂ в качестве внутреннего стандарта. ^г Реакция приводила к образованию тиоимина **7** в качестве основного продукта. ^д EGME – монометилловый эфир этиленгликоля.

Разработанную методику мы распространили на серию тиогидразидов. В ходе изучения границ применимости метода, нами было найдено, что наилучшие результаты достигаются, если в ацетофеноне присутствует ЭА заместитель, а в тиогидразиде ЭД. В результате чего были получены тиадиазины **5a-c** с выходами от 70 до 92%, а так же фенильнозамещенный тиадиазин **5d** с выходом 33%. Попытка получить продукт при использовании ЭА заместителя в тиогидразиде или ЭД заместителя в бромацетофеноне приводила к невилированию процесса.

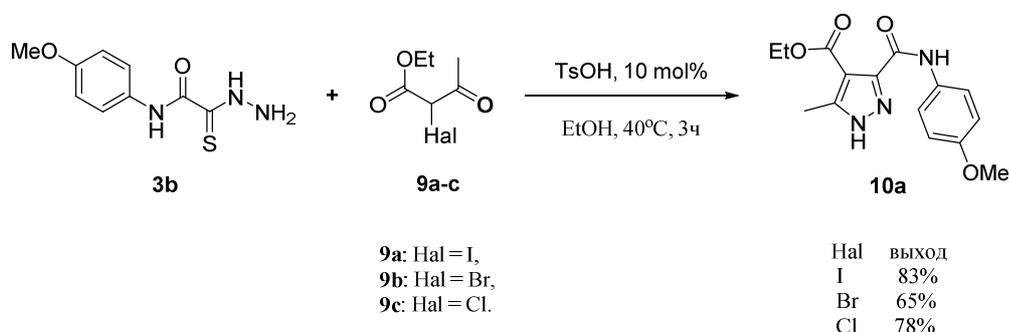


^а Условия реакции: α-бромацетофенон **4** (100 мг, 0.36 ммоль), тиогидразид **3** (90 мг, 0.39 ммоль) в 2 мл растворителя. ^б Выходы определены методом колоночной хроматографии.

Изучая природу нестабильности тиадиазинов мы выяснили, что реакция тиогидразида **3b** и α-бромацетофена **4a** в уксусной кислоте не останавливается на стадии образования тиадиазина, а приводит к продукту его перегруппировки - пиразолу **7** в качестве основного продукта. Обнаруженная рециклизация тиадиазина в пиразолы была развита в следующей части работы.



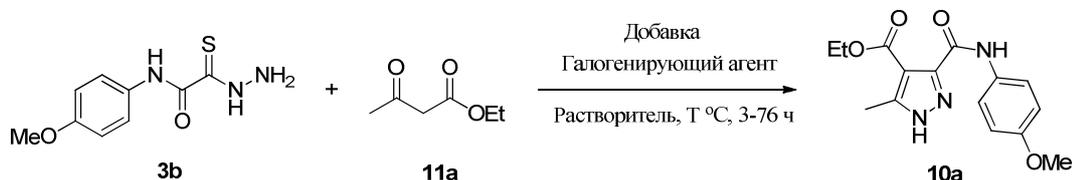
Мы продолжили изучение взаимодействия тиогидразидов оксаминовых кислот с α -галогенкарбонильными соединениями различной функциональности, и обнаружили, что образование пиразола как основного продукта возможно при использовании в качестве галогенкарбонильной компоненты α -галогенацетоуксусных эфиров.



При проведении реакции в этаноле при комнатной температуре, тиогидразид **3b** взаимодействовал с галогенацетоуксусными эфирами и через промежуточный гидразон был получен целевой продукт **9a**, однако, такая методология не удобна, так как затруднителен синтез исходных соединений. Поэтому нами был разработан one-pot метод синтеза с использованием АУЭ и галогенирующего агента.

Так, в ходе модельного эксперимента, при комнатной температуре из тиогидразида **3b** и АУЭ в этаноле сначала получается гидразон, который затем one-pot галогенируется йодом и циклизуется в продукт. Благодаря такому подходу, нам удалось получить целевой пиразол с количественным выходом за 76 часов.

С целью сократить время реакции нами была проделана оптимизация, включающая в себя перебор растворителей, галогенирующих агентов и температурного режима. Самыми оптимальными мы считаем выдерживание реакционной смеси при 40°C в этаноле с добавлением тозил-он, за 3 часа реакция протекает с выходом 83%.

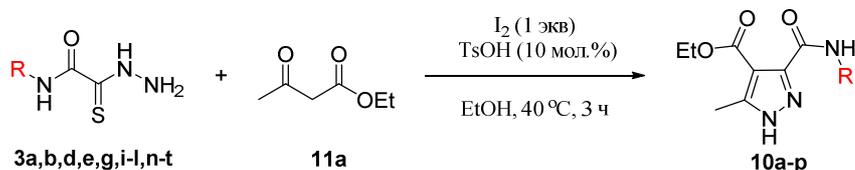


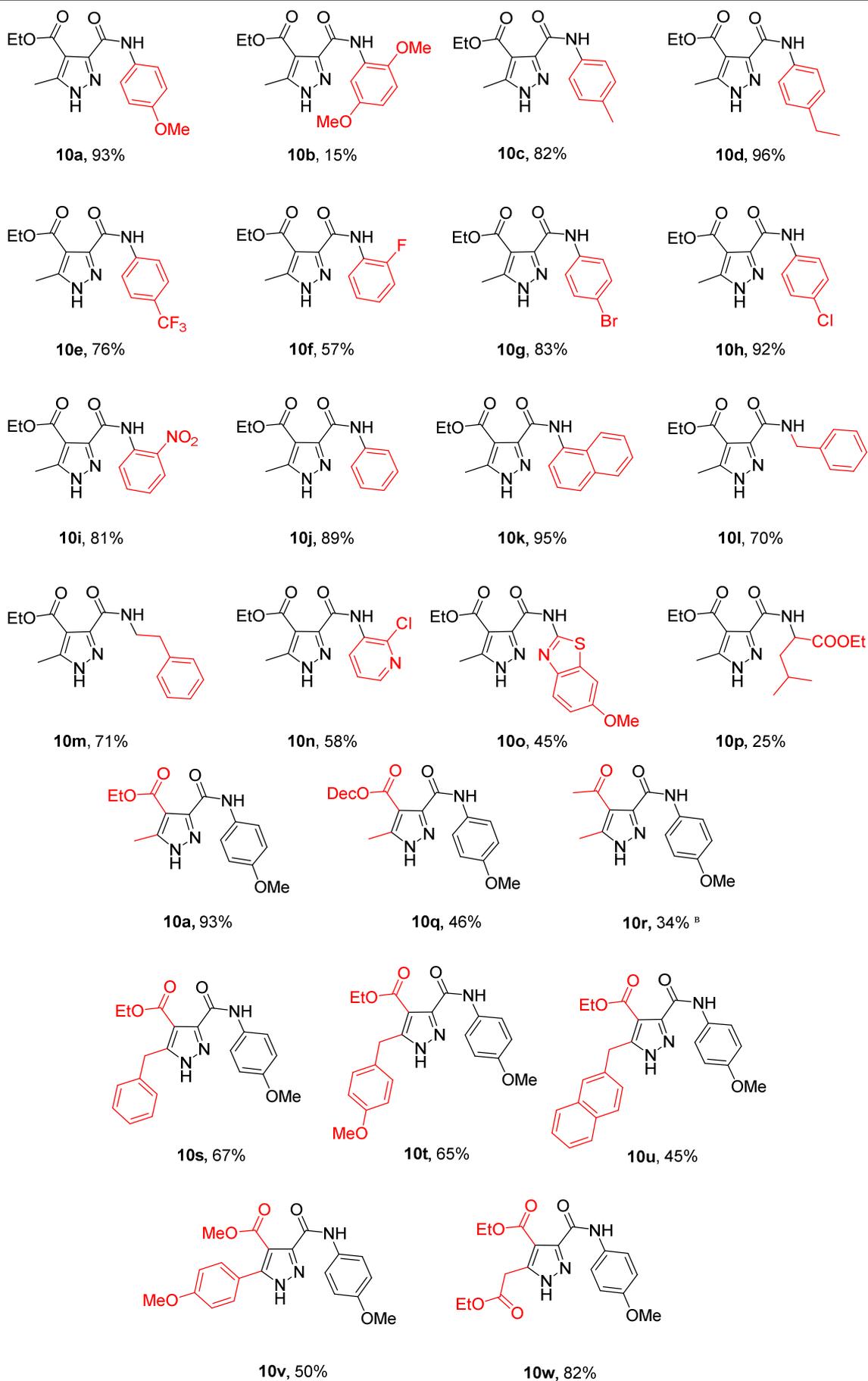
№	[Hal], 1 экв.	Добавка, 10 мол.%	Растворитель	T, °C	t, ч	Выход 10a , %
1	I ₂	-	EtOH	25	76	93
2	I ₂	TsOH	EtOH	25	48	92
3	I ₂	TsOH	CHCl ₃	25	48	13 ^б
4	I ₂	TsOH	CH ₂ Cl ₂	25	48	12 ^б
5	I ₂	TsOH	MeCN	25	48	18 ^б
6	I ₂	TsOH	диоксан	25	48	16 ^б
7	I₂	TsOH	EtOH	40	3	83
8	I ₂	TsOH	EtOH	78	2	-
9	I ₂	TsOH	EGME	120	2	-
10	Br ₂	TsOH	EtOH	25	48	54
11	Br ₂	TsOH	EtOH	40	6	39
12	NBS	TsOH	EtOH	25	48	67 ^б

^а Условия реакции: тиогидразид **3b** (100 мг, 0.44 ммоль), АУЭ (**11a**) (75 мг, 0.58 ммоль) в 3 мл соответствующего растворителя. ^б Выходы определены методом колоночной хроматографии. ^в Выход определен методом ¹H ЯМР с использованием CH₂Br₂ в качестве внутреннего стандарта.

Разработанную методику мы распространили на широкую серию субстратов. На слайде представлены примеры варьирования тиогидразидной компоненты. Реакция носит общий характер, так как в нее одинаково хорошо вступают тиогидразиды с ЭД и ЭА заместителями. Отдельно мне хотелось бы отметить, что помимо фенил и нафталин – замещенных тиогидразидов, в реакцию вступают бензил и фенилэтановые производные, соответствующие пиразолы были получены с выходами 70 и 71%. Так же были получены гетероциклические производные с умеренными выходами. Помимо этого, в реакцию удалось ввести производное аминокислоты – лейцин, соответствующий пиразол **9п**, был выделен с выходом 25%.

Далее мы наработали серию, варьируя дикарбонильные соединения, реакция носит общий характер для различных АУЭ, следует отметить, что в реакцию так же вступает ацетилацетон, соответствующий кетон **9г** был получен с выходом 34%. Анизолзамещенное производное так же вступает в реакцию, продукт **9х**, содержащий одновременно амидный, арильный и сложноэфирный остаток был получен с выходом 50%.

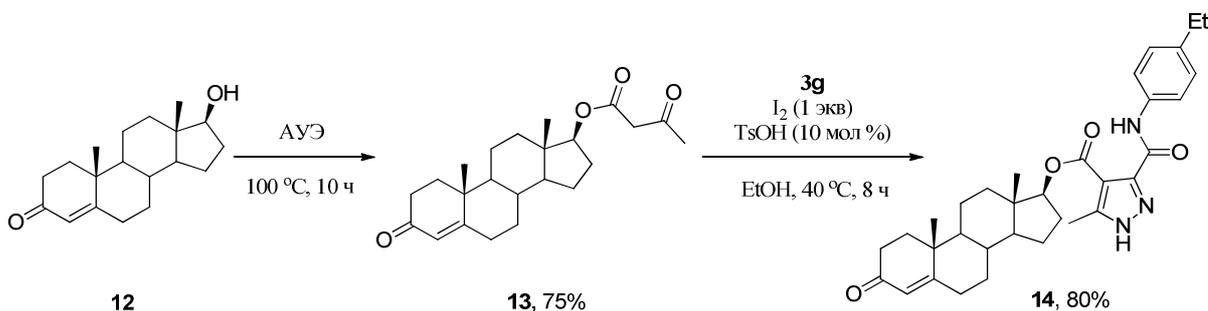




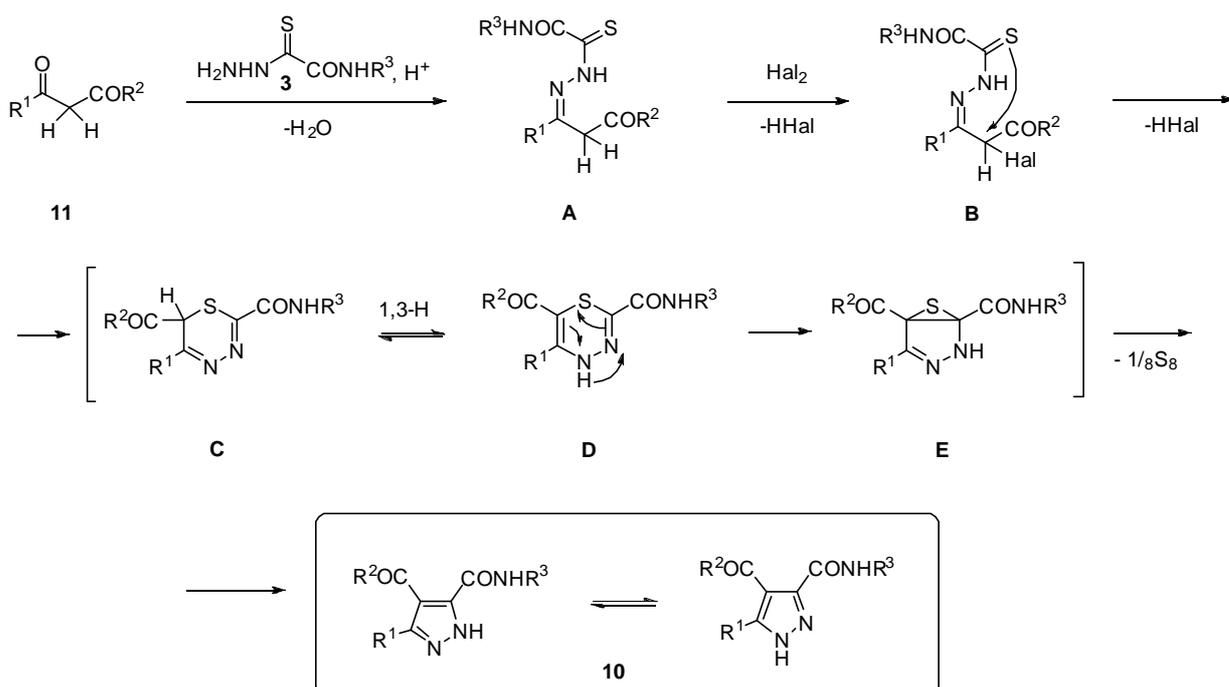
^a Условия реакции: тиогидразид **3** (1 ммоль), АУЭ (**11a**) (170 мг, 1.3 ммоль) в 5 мл этанола при 40 °С в течение 3 часов. ^B Выходы определены методом колоночной хроматографии.

Различно замещенные кетоэфиры были введены в циклизацию и дали целевые пиразолы с выходами от 45 до 87%. Метод так же эффективен в случае трикарбонильных соединений, соответствующий продукт из эфира ацетондикарбоновой кислоты был получен с выходом 82%

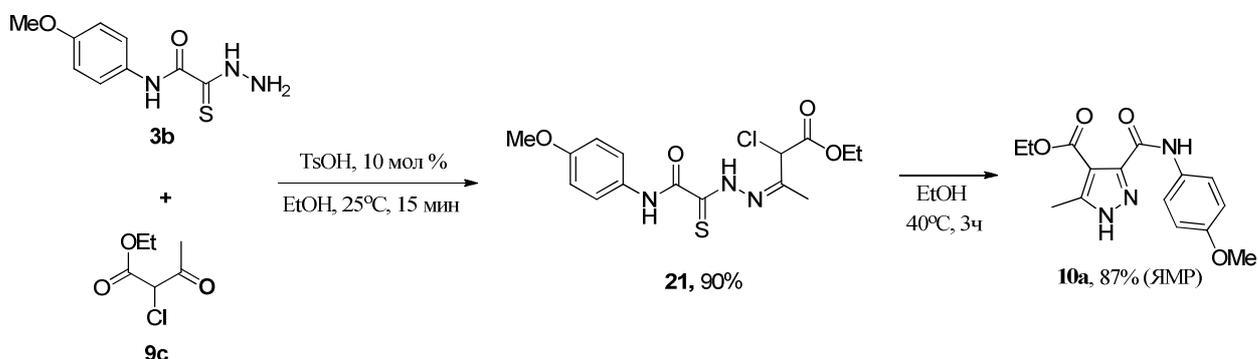
Практическая значимость метода была продемонстрирована его использованием для модификации мужского полового гормона - тестостерона. Переэтерификацией по 17-ОН группе было получено производное **13**, которое гладко вступало в гетероциклизацию с тиогидразидом **3f** в отработанных условиях с образованием стероидного пиразола **14**. Продукт был выделен с выходом 80%. Для достижения полной конверсии время реакции увеличили до 8 часов относительно общей методики.



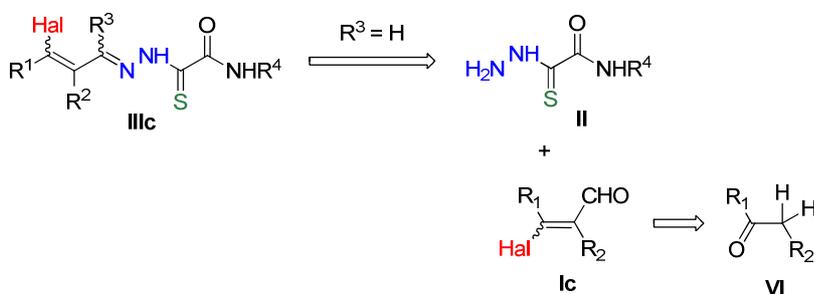
На основании полученных результатов и литературных данных, мы предполагаем представленный на слайде механизм. Тиогидразид вступает в конденсацию с дикарбонильным соединением с образованием гидразона, который затем легко галогенируется по метиленовому фрагменту. Галогенированный гидразон подвергается сигматропной перегруппировке с образованием пиразола и экстррузией молекулярной серы.



Экспериментально этот механизм подтвержден двумя факторами: 1) реакция протекает с экстразией молекулярной серы, которая была выделена в эквимольном количестве колоночной хроматографией; 2) показано, что α -галогензамещенный гидразон **8c** циклизуется в соответствующий пиразол **9a**.



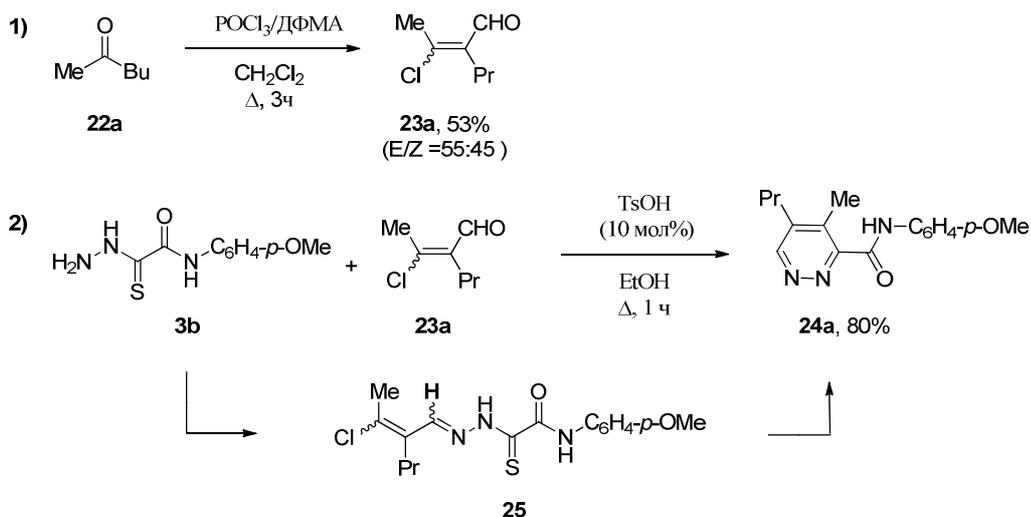
На следующем этапе работы интерес представляло изучение реакционной способности β -галогензамещенных α,β -непредельных ГТОК. Большой синтетический потенциал этих соединений определяется уникальным сочетанием в них гидразоновой связи и тионной группы наряду с винилгалогенидным центром. Ретросинтетический анализ целевых структур показал, что β -галогензамещенные α,β -непредельные гидразоны могут рассматриваться как продукты конденсации тиогидразидов оксаминовых кислот с β -хлорвинилальдегидами, которые в свою очередь доступны из енолизуемых кетонов по реакции Вильсмейера-Хаака.

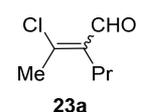
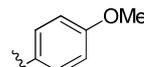
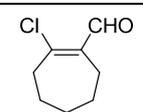
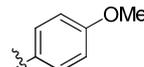
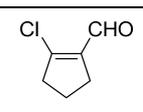
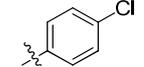


В ходе первичного эксперимента, было найдено, что β -хлорформилэтилен **16a**, полученный из кетона **15a** обработкой реактивом Вильсмейера-Хаака, в условиях кислого катализа вступает в реакцию с тиогидразидом **3b** с образованием гидразона **18**, который при кипячении в этаноле претерпевает циклизацию в пиридазин **17a**.

Далее была проведена оптимизация реакции гетероциклизации, независимо для кетонов ациклического и циклического строения, ввиду их различной стабильности. Было найдено, что реакция не чувствительна к природе растворителя и может проводиться как при комнатной температуре, так и при нагревании. При этом нами были отобраны три методики, которые можно использовать, в зависимости от стабильности или растворимости промежуточных соединений. А именно было предложено использовать

кипячение в 2-метоксиэтаноле и этаноле в течение 5-15 минут, либо для других субстратов – продолжительное выдерживание в этаноле при комнатной температуре.

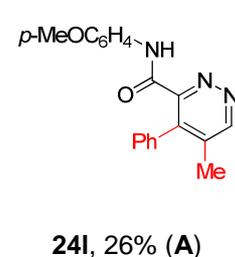
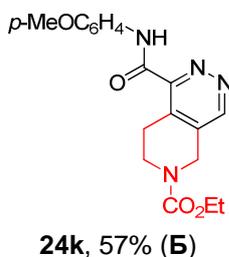
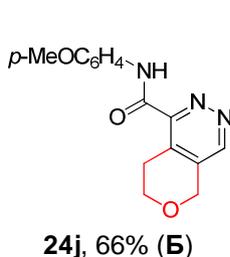
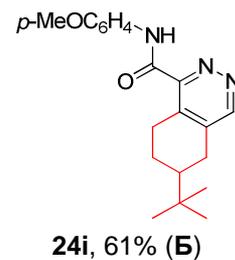
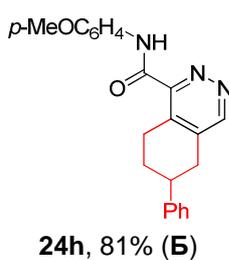
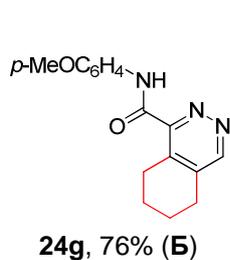
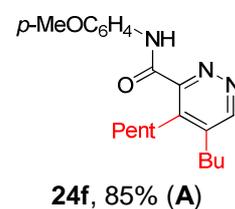
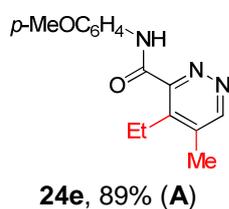
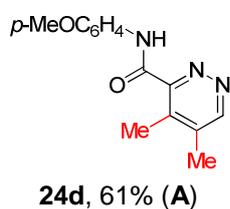
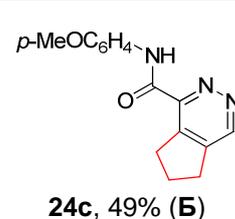
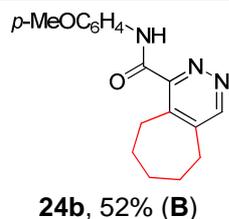
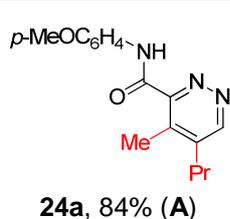
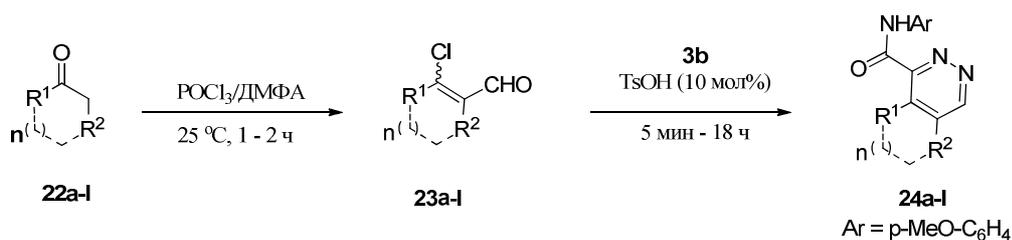


№	β-Хлорформил-этилен	R ³	Растворитель	T, °C	Время реакции	Выход продукта, ^б %
1			Толуол	25	18 ч	80
2			CHCl ₃	25	18 ч	54
3			CH ₃ CN	25	18 ч	74
4			EtOH	25	18 ч	49
5			EGME	25	18 ч	83
6			EtOH	78	1 ч	80
7			EGME	124	5 мин	84
8			EtOH	25	18 ч	52
9			EtOH	78	1 ч	31
10	23b		EGME	124	5 мин	20
11			EtOH	25	18 ч	0 ^в
12			EtOH	78	5 мин	49

^а Условия реакции: β-хлорформилэтилен **22** (0.22 ммоль), тиогидразид оксаминовой кислоты **3b** (0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в 2.5 мл растворителя. ^б Выходы определены методом колоночной хроматографии. ^в Промежуточный тиогидразон был плохо растворим в этаноле при комнатной температуре.

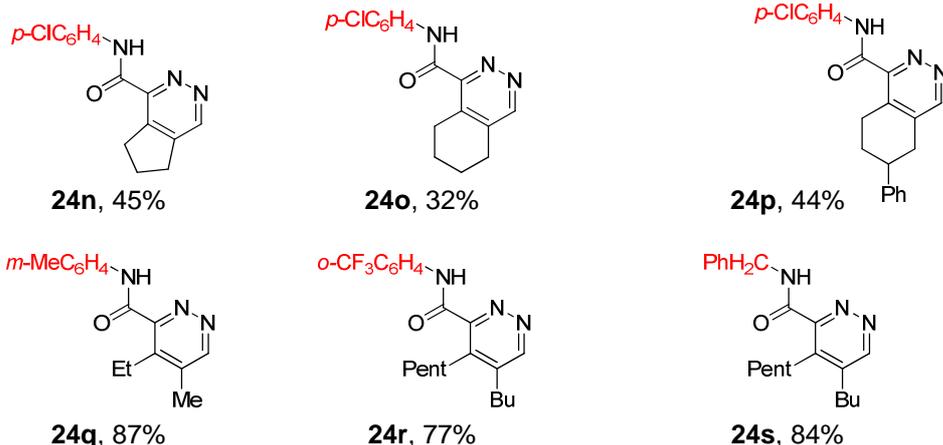
Изучение границ применения методологии превращения енолизируемых карбонильных соединений в пиридазины показало, что она носит общий характер. Как симметрично, так и несимметрично замещенные диалкилкетоны были введены в реакцию с соответствующими гидразидами, в результате чего были получены продукты 17 а-д с высокими выходами. В случае циклических кетонов наблюдалось незначительное снижение выхода, связанное с лабильностью промежуточных хлорвинилальдегидов. Отдельно следует отметить, что помимо алкилкетонов в реакцию были введены

производные тетрагидрапиранона и тетрагидрапиридина, в результате чего продукты 17k и 17l были получены с хорошими выходами.



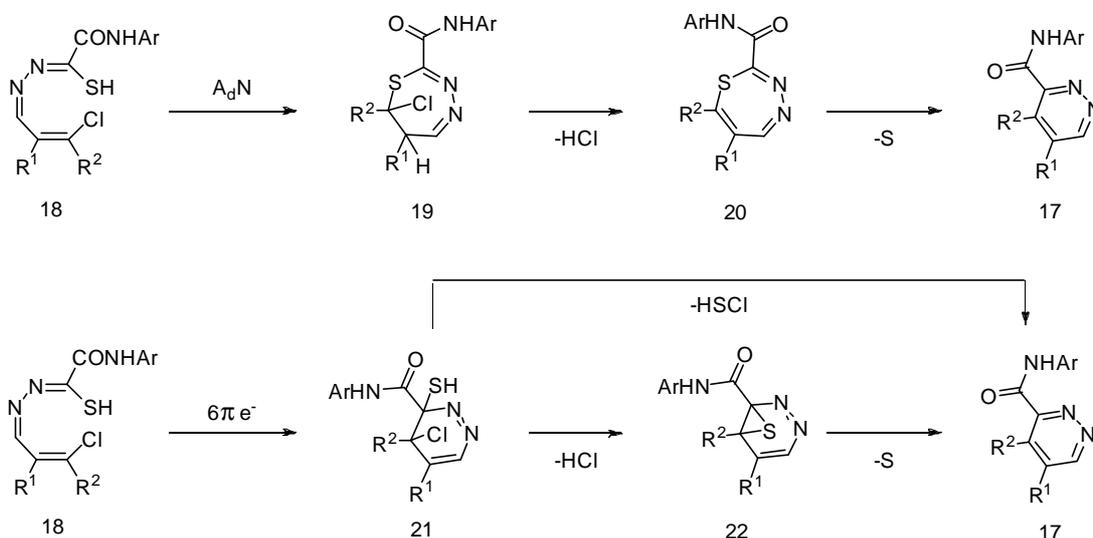
^a Условия реакций: (A) β-хлорвинил альдегид **23** (0.22 ммоль), тиогидразид **3b** (50 мг, 0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в EGME (2.5 мл) при 120 °C в течение 5-10 мин; (B): β-хлорвинил альдегид **23** (0.22 ммоль), тиогидразид **3b** (50 мг, 0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в этаноле (2.5 мл) при кипячении в течение 5 мин - 2 ч; (B) β-хлорвинил альдегид **23b** (0.22 ммоль), тиогидразид **3b** (50 мг, 0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в этаноле (2.5 мл) при комнатной температуре в течение ночи. ^b Выходы определены методом колоночной хроматографии. ^c Выходы указаны для второй стадии с учетом чистоты β-хлорвинил альдегидов.

Варьирование гидразидов в рамках предложенной методики показало, что гидразиды как с донорными, так и с акцепторными заместителями по арильному остатку так же легко вступают в реакцию гетероциклизации, при этом выходы целевых продуктов от природы заместителя не зависели. Кроме того нам удалось получить бензильно замещенный пиридазин 17г с высоким выходом.



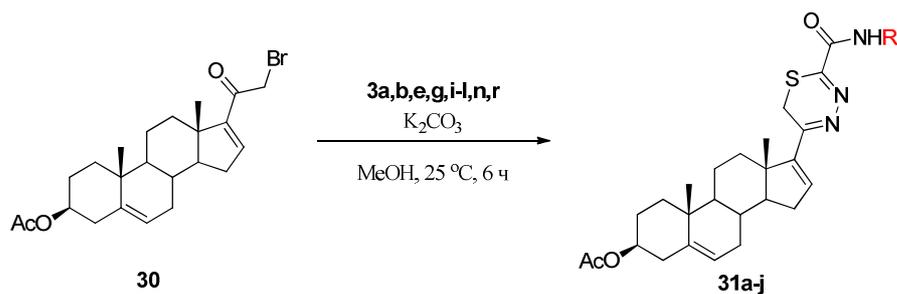
^a Условия реакции: β -хлорвинил альдегид **23** (0.22 ммоль), тиогидразид **3** (0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в EGME (2.5 мл) при 120 °C в течение 5-10 мин. ^b Выход определен методом колоночной хроматографии. ^c Выходы указаны для второй стадии с учетом чистоты β -хлорвинил альдегидов.

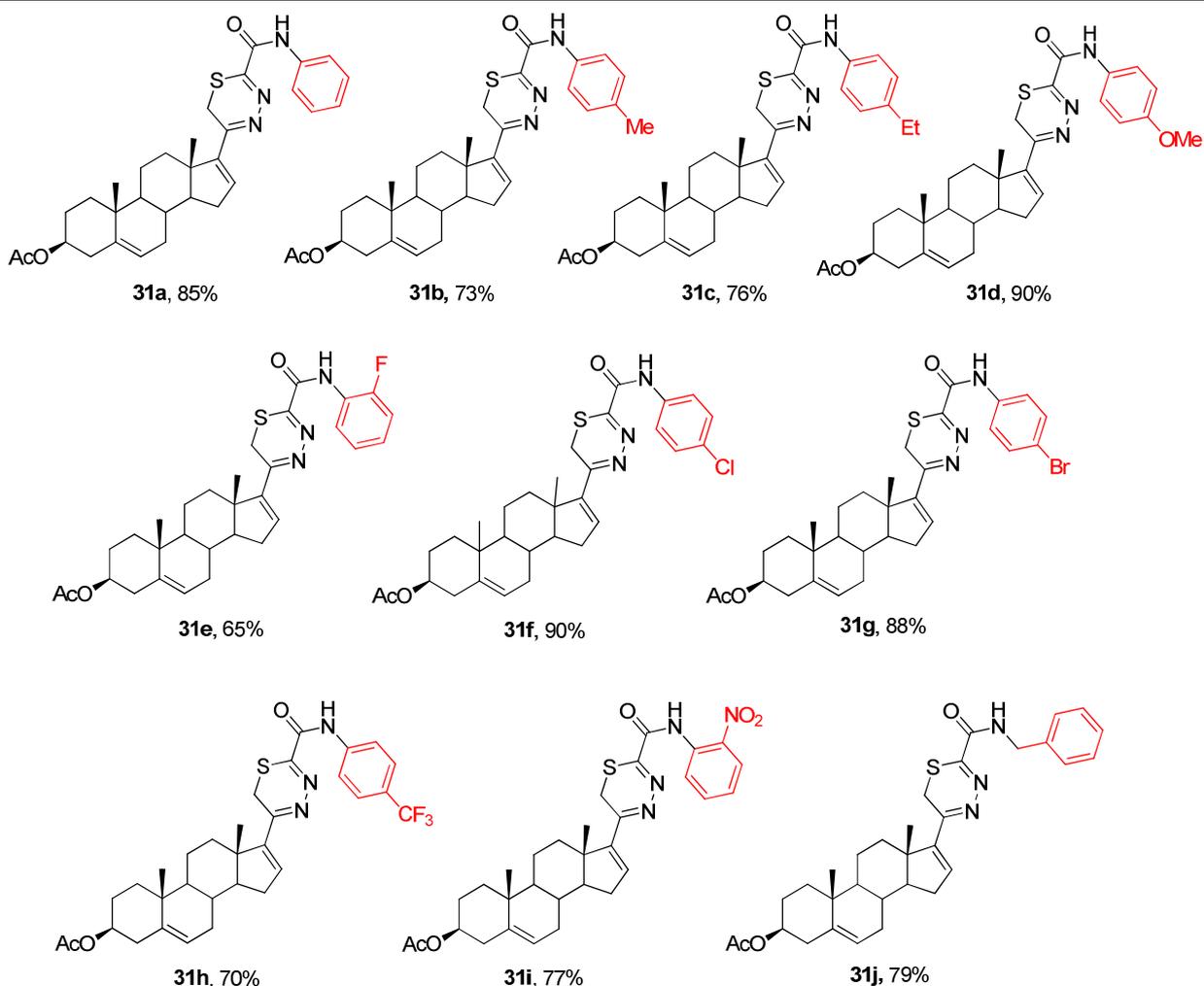
На основании литературных данных для обнаруженной циклизации можно предложить 2 механизма. Реакция может протекать по нуклеофильному пути, при этом SH атакует по двойной связи с образованием 7-членного цикла **19**, элиминирование из которого последовательно HCl и серы должно приводить к пиридазину. С другой стороны, в рамках электроциклического механизма можно говорить об образовании дигидропиридазина **21**, элиминирование из которого молекулы HCl может приводить к тирану **22**, финальная окислительная ароматизация которого дает пиридазин. Нами было проведено комплексное исследование, включающее ЯМР-мониторинг, УФ-спектрофотометрию, pH-эксперименты и квантово-химические расчеты, что позволяет говорить об электроциклическом варианте как о наиболее вероятном. Ключевые факторы, которые привели к этому выводу: реакция не зависит от природы растворителя, носит автокаталитический характер и катализируется кислотами, на нее не оказывает влияния УФ-облучение, так как реакция протекает по дисротаторному пути, на протекание реакции не влияет кислород воздуха.



Для демонстрации практической значимости разработанных методик, мы обратились к их использованию для направленной модификации природных соединений, а именно – стероидов. Поскольку стероиды, имеющие гетероциклический фрагмент являются перспективными структурами для разработки на их основе противораковых препаратов нового поколения. Модификация стероидного каркаса гетероциклическими фрагментами приводит к их производным, которые могут рассматриваться как аналоги ингибиторов 17- α -гидроксилаз - одной из мишеней в противораковой терапии рака предстательной железы.

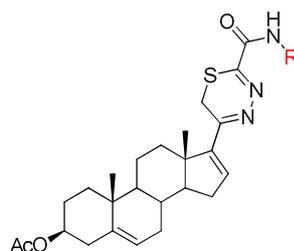
Распространение на стероидные объекты разработанной нами методики получения тиadiaзинов из α -бромкетонов и тиогидразидов оксаминовых кислот было реализовано с использованием в качестве галогенкарбонильной компоненты бромацетата дегидропрегненалона. Нами была получена широкая серия 1,3,4-тиadiaзиновых производных дегидропрегненалона 24 а-ж. Выходы продуктов варьировались в диапазоне 65-90% и не зависели существенным образом от природы заместителей в арильном остатке карбоксамидной группы.





^a Условия реакции: 21-бром-3 α -ацетат-5,16-дегидропрегненалона **30** (122 мг, 0.28 ммоль), тиогидразид оксаминовой кислоты **3** (0.30 ммоль), K₂CO₃ (39 мг, 0.28 ммоль) в 1.5 мл метанола. ⁶ Выходы определены методом колоночной хроматографии.

Полученные соединения были направлены на биологические испытания в отношении линии опухолевых клеток рака предстательной железы. Практически все тестируемые соединения проявили активность с IC₅₀ ниже 10 μ M и превзошли препарат сравнения Бикалутамид, назначаемый для лечения рака предстательной железы. Самым активным соединением в серии стероидных тиадиазинов было бензильное производное **24j**, которое показало IC₅₀ = 2.1 μ M.



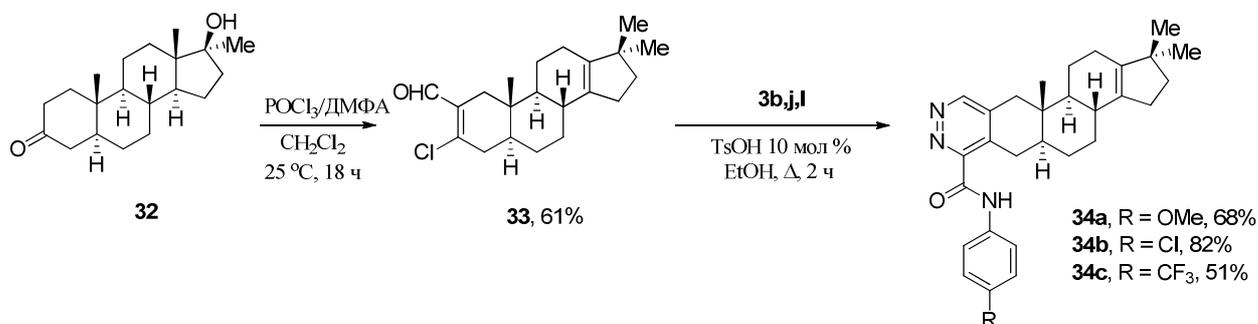
№	Соединение	R	IC ₅₀ , μ M	№	Соединение	R	IC ₅₀ , μ M
1	31a		3.0	6	31f		3.7

2	31b		6.1	7	31g		HA
3	31c		6.6	8	31h		6.2
4	31d		3.1	9	31j		2.1
5	31e		6.6	10	Бикалутамид		HA

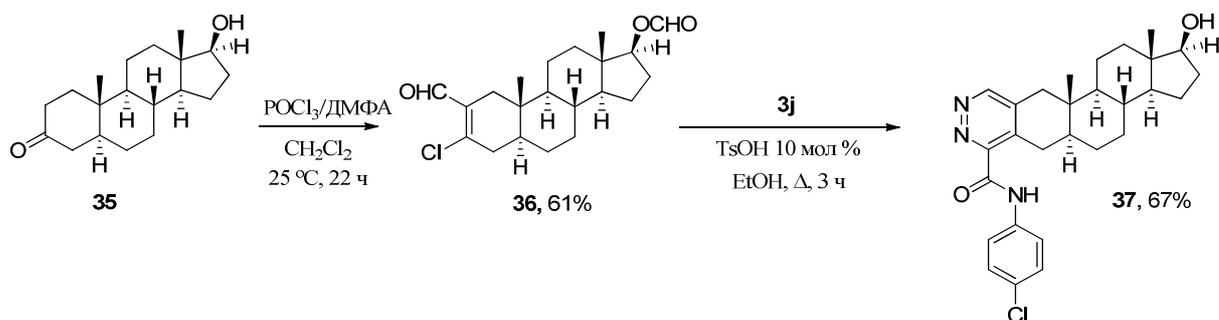
*HA – не активен при концентрациях ниже 25 μ M.

Разработанная нами методология получения 3-карбоксамидзамещенных пиридазинов была распространена на широкую серию стероидов андростанового и эстранового рядов, в результате чего были получены стероидные пиридазины аннелированные по кольцам A и D.

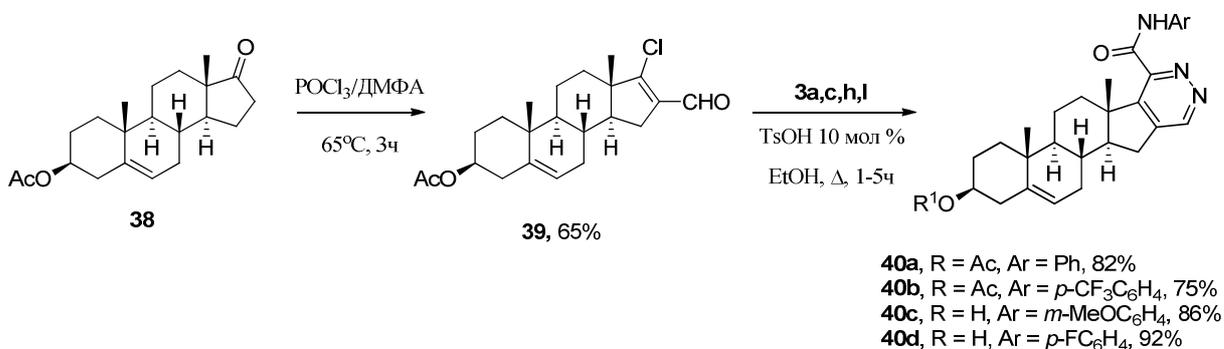
Из 3-кето-17 α -метил-17 β -гидроксиандростана по реакции Вильсмейера-Хаака был синтезирован хлорформиландростан 26. Хлорвинилирование сопровождалось миграцией 18-CH₃ группы и элиминированием 17-ОН группы. Последующая гетероциклизация с тиогидрамидами оксаминовых кислот протекала легко, в результате чего были получены пиридазины 27a-c, аннелированные по кольцу A.



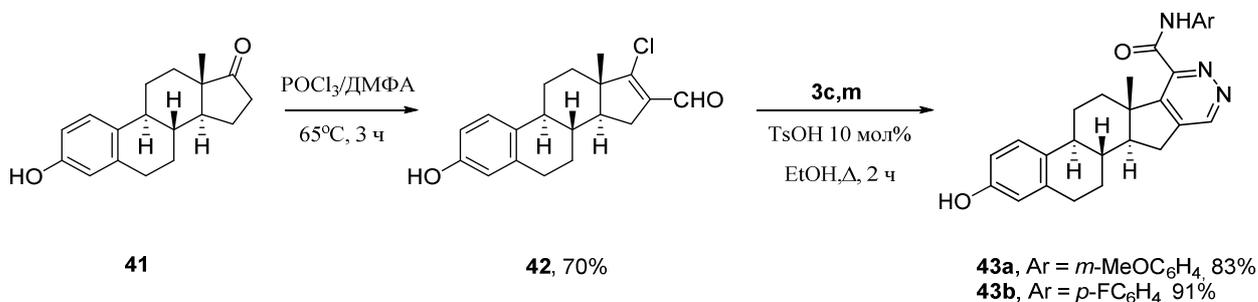
Чтобы избежать побочных процессов на стадии хлорформилирования в качестве исходного реагента был использован 3-кето-17 β -гидроксиандростан 28. Реакция сопровождалась формилированием 17-ОН группы, однако, на следующей стадии гетероциклизация с тиогидразидом 3j высвобождалась. Выход пиридазина 30 составил 67%.



Далее был реализован синтез стероидных пиридазинов аннелированных по D-кольцу. Из ацетоксиандростена с выходом 65% был получен хлорформилстероид 32, который затем был вовлечен в реакцию с тиогидразидами 3a,c,h,l. Пиридазины 33a-d были получены с выходами 75-92%. Интересно отметить, что защитная ацетатная группа 3-ОН может быть сохранена или снята в зависимости от pH реакционной смеси на стадии гетероциклизации.



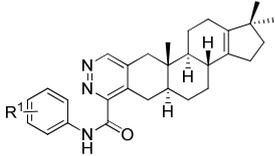
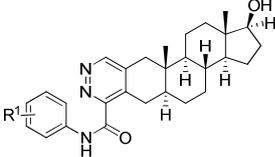
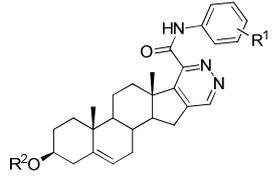
Вовлечение в реакцию стероида 35, продукта хлорформилирования эстрона, позволило получить пиридазины 36a,b с выходами 83 и 91%, соответственно.



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. В качестве препарата сравнения был использован химиотерапевтический препарат - Цисплатин.

В отношении эстрагензависимой линии клеток MCF-7 соединением лидером является пиридазин, модифицирующий D-кольцо стероида, с трифторометильным заместителем, который проявил активность на уровне 4.9 мкрмоль, что превосходит препарат сравнения.

Эстроген-независимая линия раковых клеток MDA-MB231 была менее чувствительна к стероидным пиридазинам, однако, в качестве соединения лидера можно выделить пиридазин, модифицирующий Д-кольцо стероида, с фенильным заместителем по карбоксамидному остатку, который проявляет активность на уровне 7.9 мкрмоль, превосходящую Цисплатин.

№	Соединение	R ¹	R ²	IC ₅₀ , μM		
				MCF-7	MDA-MB231	
1	34a		-	12.4± 1.1	NA	
2	34b		-	15.8± 1.2	20.3± 1,3	
3	34c		-	9.5± 0.7	20.6± 1.0	
4	37		-	7.6± 0.9	12.8± 0.7	
5	40a		H	Ac	6.5± 0.9	7.9± 0.7
6	40b		m-OMe	H	NA	NA
7	40c		p-F	H	NA	NA
8	40d		p-CF ₃	Ac	4.9± 0.8	NA
9	43a		m-OMe	-	16.5± 0.9	NA
10	Цисплатин			6.2 ± 0.9	13.1 ± 1.1	

*NA – не активен при концентрациях ниже 25 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 3-карбоксамид-1,3,4-тиадицинов из α-бромкетонов, разработаны новые методы синтеза 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.