

ОВЧИННИКОВА Ирина Георгиевна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ХАЛКОНО-ПОДАНДОВ И РОДСТВЕННЫХ ИМ
СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург
2007

Работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений Института органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения РАН (г. Екатеринбург)

Научный руководитель	кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Федорова Ольга Васильевна
Официальные оппоненты	доктор химических наук, профессор Сосновских Вячеслав Яковлевич, УрГУ, Екатеринбург
	доктор химических наук, профессор Ким Дмитрий Гымнанович, ЮУрГУ, Челябинск
Ведущая организация	ИОФХ им. А.Е.Арбузова КНЦ РАН

Защита состоится «17» декабря 2007 года в «15⁰⁰» час. на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском государственном техническом университете по адресу: ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х-420

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург, К-2, Уральский государственный технический университет. Ученому секретарю совета института тел. (3432)3754574, e-mail:orgchem@mail.ustu.ru

Автореферат разослан «17» ноября 2007 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Т.А. Поспелова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы: Нециклические аналоги краун-эфиров (поданды) образуют липофильные комплексы с ионами и нейтральными молекулами, что позволяет рассматривать их как потенциальные физиологически активные соединения, способные легко проникать через биологические мембраны и взаимодействовать с определенными ферментами, например, ферментами микобактерии туберкулеза (МБТ). Факторами, повышающими селективность взаимодействия «субстрат-рецептор» могут быть: модификация подандов фрагментами азагетероциклов, а также введение в эти системы оптически активных центров. В этом отношении особый интерес представляют халконо-поданды - соединения, имеющие наряду с полиэфирным, пропеноновый фрагмент, удобный для формирования различных карбо- и гетероциклов, в том числе хиральных. Однако, реакции циклизации пропенонового фрагмента (в том числе фотоиндуцируемые) в этих соединениях практически не исследованы.

Цель работы: разработка методов синтеза халконо-подандов, изучение их реакций с нуклеофилами, а также некоторых фотохимических превращений. Синтез мембраноактивных ингибиторов ферментов микобактерии туберкулеза на основе халконо-подандов и родственных им соединений.

Научная новизна: Разработаны методы синтеза халконо-подандов с различной длиной оксиэтиленового фрагмента. Впервые показано, что присутствие нанooksида алюминия значительно повышает селективность реакции Вильямсона. Впервые исследованы процессы фотоиницированного [2+2]циклоприсоединения в *орто*-замещенных халконо-подандах и показано, что при облучении кристаллов реакция протекает межмолекулярно и стереоспецифично с образованием олигомеров стереорегулярного строения, содержащих циклобутановые звенья α -труксиллового типа. В растворах, осуществлен фотоиндуцируемый темплатный синтез краун-эфиров с циклобутановым фрагментом γ -труксинового типа (*анти*-, «голова к голове»).

Исследованы реакции гетероциклизации халконо-подандов и родственных им соединений, впервые синтезированы поданды с оксадиазолиновыми, тетразиновыми, фторхинолоновыми и пиридиниевыми фрагментами. Осуществлен мультикомпонентный синтез 1-ацил-2-пиразолинил-, а также 2-пирролил-содержащих подандов, выход которых повышается с 10 до 50% в присутствии оксида самария или нанooksида алюминия. Впервые обнаружена различная реакционная способность терминальных групп исследуемых подандов, обусловленная координацией молекулы реагента подандом. Показано, что, варьируя соотношение поданд - реагент можно получать различные продукты: дизамещенные симметричные поданды либо несимметричные поданды – перспективные комплексообразователи органических молекул.

Показана высокая эффективность ультразвукового воздействия на синтез гидразоно-подандов; нуклеофильное замещение атома фтора F-7 в 4-хинолон-3-карбоновых кислотах гликолями, полиоксиэтилендиаминами и полиэтиленполиаминами, алкилирование никотинамида гликолями; а также на комплексообразование подандов с катионами.

В качестве соединений, имитирующих лауриновую кислоту - природный субстрат фермента *betaketoacyl acyl carrier protein synthase III (KAS III)*, отвечающего за процесс удлинения жирных и миколовых кислот оболочки микобактерии, получены поданды с фрагментом имидазолидинона и их аналоги.

Практическая ценность работы: Разработаны доступные методы синтеза полиэфирных матриц, удобных для формирования карбо- и гетероциклов: халконо-, формил- и уреидо-подандов. Предложены методы стереоселективного фотоиндуцированного синтеза циклобутан-содержащих краун-эфиров и их нециклических аналогов, удобные способы синтеза подандов, включающих фторхинолоновые, пиридиниевые, оксадиазолиновые, тетразиновые, пиррольные, пиразолиновые и имидазолидиноновые фрагменты. Разработаны сонохимические методы синтеза гидразоно-подандов, а также их координационных соединений и солей в гетерогенной фазе. Найдены синтетические модели сидерофоров - соединений, осуществляющих транспорт катионов железа через клеточные мембраны бактерий. Создан синтетический подход, позволяющий повышать туберкулостатическую активность и специфичность антибактериальных препаратов при снижении токсичности. Получены потенциальные противотуберкулезные препараты, представляющие интерес для практической медицины.

Апробация диссертационной работы:

Основные результаты работы доложены на V Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство», (Москва, 1998 г.), Всероссийской конференции «Химия твердого тела и функциональные материалы», (Екатеринбург, 2000 г.), XX Международном Чугаевском Совещании по координационной химии (Ростов-на-Дону, 2001 г.), XVI Уральской конференции по спектроскопии, (Екатеринбург, 2003 г.), II и III Международных симпозиумах «*Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures* (Казань, 2002 г. и 2004 г.), 7 Международном Семинаре «*Scientific Advances in Chemistry: Heterocycles, Catalysis and Polymers as Driving Forces*», (Екатеринбург, 2004 г.), Всероссийской научной конференции «Природные макроциклические соединения и их синтетические аналоги» (Сыктывкар, 2007 г.), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 статей, 10 тезисов докладов на российских и международных конференциях, получено 2 патента.

Работа выполнялась в рамках подпрограммы “Создание новых лекарственных средств методами химического и биологического синтеза” ФЦНТП “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники гражданского назначения” по направлению 05. “Направленный синтез и создание базовых структур для новых лекарственных средств”; при поддержке РФФИ (гранты 00-03-32789, 02-03-32332, 04-03-96011-урал, 06-03-08144-офи, 06-03-33172, 07-03-96113-урал, МНТЦ (проект № 0708), а также Президиума РАН (проект «Дизайн новых супрамолекулярных структур, содержащих гетероциклические фрагменты»).

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа общим объемом 194 страницы состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам функционализации подандов азотсодержащими гетероциклами и некоторым их физико-химическим свойствам, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, приложения, содержит 31 таблицу и 43 рисунка. Список литературы включает 124 ссылки.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

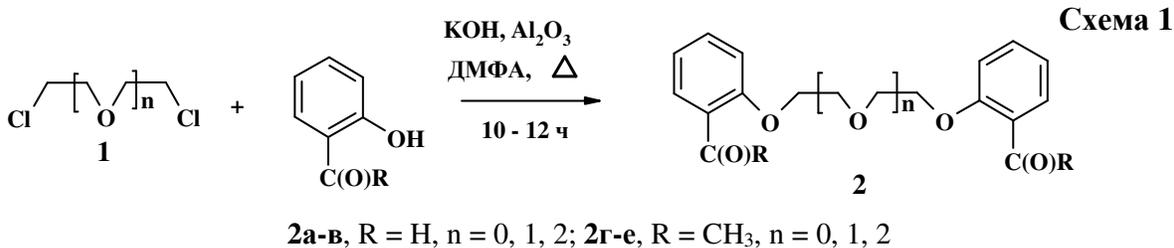
С целью разработки мембраноактивных ингибиторов ферментов МБТ использовались два подхода: 1) создание транспортных форм известных фармакофоров; 2) имитация природного субстрата фермента МБТ.

Для достижения цели работы нами были намечены следующие задачи: 1) синтез подандов содержащих фрагменты карбо- и гетероциклов; 2) изучение влияния объемного оксиэтиленового или фенилоксиэтиленового заместителя на реакционную способность, рецепторные свойства и биологическую активность новых соединений.

1. Формирование гетероцикла на фенилоксиэтиленовой матрице

1.1. Синтез карбонил-замещенных подандов. Реакции конденсации

Применение наноксида алюминия позволило оптимизировать известный метод синтеза формил-подандов **2а-в**, а также разработать метод синтеза ацетил-подандов **2г-е** (схема 1). При этом, за счет повышения селективности реакции Вильямсона, выходы **2а-е** увеличиваются в 2-3 раза, время реакции сокращается в 2 раза и отпадает необходимость проведения реакции в среде инертного газа (таблица 1).

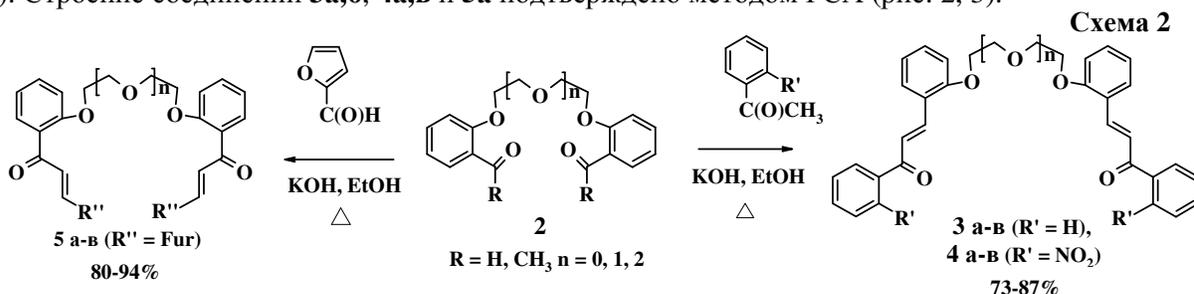


Выражаю искреннюю благодарность в.н.с., к.х.н. Русинову Геннадию Леонидовичу за постоянное внимание, ценные советы и консультации по этой работе

Таблица 1. Влияние нанooksида алюминия на выходы продуктов 2а-е

№	R	n	Выход, % (без нанooksида)	Выход, % (в присутствии нанooksида)	№	R	n	Выход, % (в присутствии нанooksида)
2а	H	0	25	64	2г	CH ₃	0	68
2б	H	1	18	50	2д	CH ₃	1	57
2в	H	2	12	45	2е	CH ₃	2	54

Впервые по реакции альдольной конденсации Кляйзена-Шмидта взаимодействием формил-подандов с ацетофеноном, либо ацетил-подандов с фурфуролом получены орто-замещенные халконоподанды **3**, **4**, **5** с различной длиной оксиэтиленового фрагмента (схема 2). Строение соединений **3а,б**, **4а,в** и **5а** подтверждено методом РСА (рис. 2, 3).



1.2 Фотохимические превращения халконо-подандов в твердой фазе и в растворах. Синтез циклобутансодержащих краун-эфиров и их нециклических аналогов

Известно, что стереоселективность перциклических реакций, используемых для получения циклобутансодержащих макроциклов и их аналогов, в значительной мере определяется типом изомерии пропенонового фрагмента (*E*-изомер), а также геометрией реагирующих молекул, обеспечивающей максимальное сближение активированных этиленовых групп. Причем, для успешного прохождения реакции фотоиндуцируемого [2+2]циклоприсоединения (ФЦП) расстояние между ними должно составлять 3.6 - 4.2 Å.

Исследование процессов предорганизации халконо-подандов к реакциям фотоиндуцируемого [2+2]циклоприсоединения

Исследование геометрической изомерии халконо-подандов **3-5** в твердом состоянии и в растворах показало, что все они характеризуются *транс*-конфигурацией двойной связи пропенонового фрагмента, поскольку вицинальные КССВ α, β -протонов составляют 16.4-15.6 Гц. Конформация пропенонового фрагмента **3-5** зависит от длины оксиэтиленового фрагмента и от характера концевых (гетеро)ароматических заместителей, однако, общим свойством халконо-подандов является существование пропенонового фрагмента в растворах преимущественно в той же конформации, что и в твердой фазе. В частности по данным РСА и спектроскопии ЯМР ¹H халконо-поданды **3** в твердом состоянии (рис. 1) и в растворе характеризуются *транс-s-цис* конформацией пропенонового фрагмента, благоприятной для прохождения реакций ФЦП. В растворах согласно результатам двумерных 2D-NOESY и ¹H –

^{13}C (HSQC и HMBC) экспериментов, при переходе от соединения **3a** к соединениям **3б,в** происходит конформационный переход из структуры **A** в структуру **Б** в результате вращения вокруг связи $\text{C}_1\text{-C}_\beta$ (рис. 1).

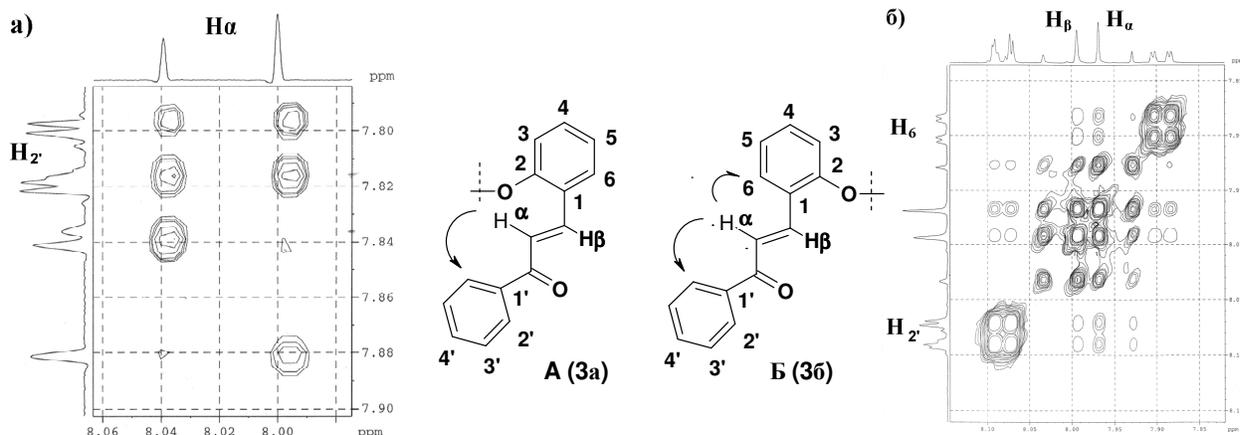


Рис. 1. Stereoorientation пропенового фрагмента в соединениях **3a** (а) и **3б** (б).

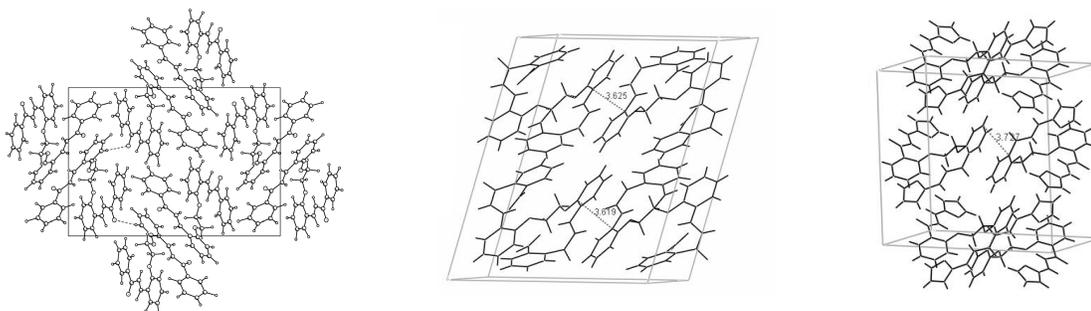


Рис. 2. Примеры упаковок халконо-подандов **3a**, **4a**, **5a** (слева направо) (РСА)

Кристаллическая упаковка *орто*-замещенных халконо-подандов **3-5** является промежуточной между стопочной и лестничной с элементами полной (**3a,б**) или частичной сендвичевой зоны перекрытия сопряженных участков соседних молекул (рис. 2). Отмечена антипараллельная укладка халконовых фрагментов соседних молекул халконо-подандов **3-5** по типу “голова к хвосту”, а также сближение активированных этиленовых связей в соединении **3б** до 3.69 Å, а **3a** до 4.17 Å. Таким образом, из всех исследованных халконо-подандов **3-5**, только соединение **3б** предорганизовано к межмолекулярному ФЦП в кристаллах (рис. 3), для внутримолекулярного ФЦП халконо-подандов **3-5** в растворах необходим дополнительный фактор предорганизации.

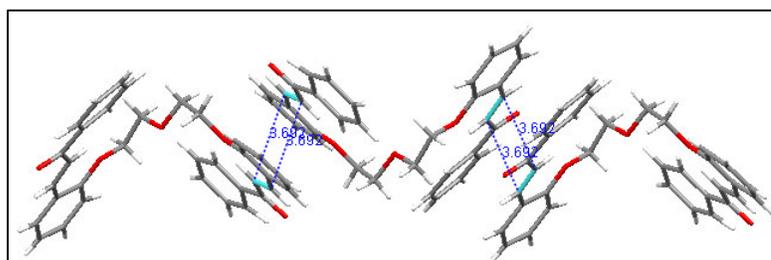


Рис. 3. Упаковка кристалла соединения **3б** (по данным РСА)

Действительно, при облучении видимым светом монокристаллов 1,5-бис-[2-(1-(1-фенилпропен-1-он-3-ил)-фенокси)]-3-оксапентана **3б** в результате межмолекулярного ФЦП получен олигомер **6** стереорегулярного строения с циклобутановым фрагментом α -труксилловой структуры (схема 3). Строение олигомера **6** подтверждается характером фрагментации циклобутанового кольца в масс-спектре электронного удара и наличием в ЯМР ^1H спектре (рис. 4) сигналов протонов четырехчленного цикла, представляющих собой характерную для *син*-“голова к хвосту” изомера симметричную спиновую систему (AA'BB') в форме двух дублетов дублетов с вицинальными КССВ $^3J_{1,2} = 10.8$ и $^3J_{2,3} = 7.6$ Гц в области δ 5 м.д.

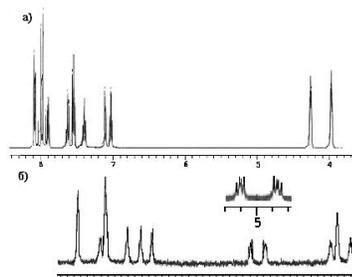
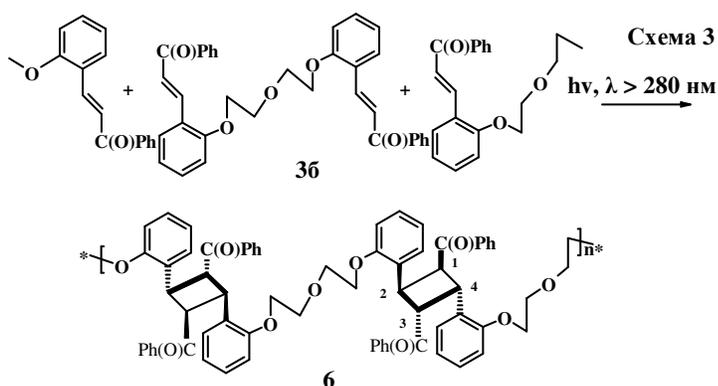


Рис. 4. ^1H ЯМР – спектры (а) халконо-поданда **3б**(б) циклобутан-содержащего олигомера **6**

Наличие в спектре только одного набора химических сдвигов протонов свидетельствует об образовании олигомера с одним типом стереоизомерии, а отсутствие химических сдвигов протонов концевых халконовых групп позволяет примерно оценить количество звеньев (n) в олигомерных цепочках (более 100).

Обнаружено, что облучение видимым светом растворов халконо-подандов **3а,б,в** сопровождается реакциями *E* – *Z* изомеризации, а также внутри и межмолекулярного [2+2]циклоприсоединения с образованием трудно разделяемой смеси стереоизомеров. С целью повышения регио и стерео-селективности процесса, нами был осуществлен темплатный синтез с использованием катиона калия. В этих условиях халконоподанды **3** претерпевают стереоселективное внутримолекулярное фотоиндуцируемое [2+2]циклоприсоединение (ФЦП), с образованием краун-эфиров **7** в виде рацематов, содержащих циклобутановый фрагмент γ -труксинового типа (*анти*-“голова к голове”) (схема 4). Значительная разница в скоростях образования соединений **7** (**7б** образуется в пять раз быстрее чем **7а** и **7в**) обусловлена оптимальным соотношением радиуса K^+ и длины оксиэтиленовой цепочки соединения **3б**, а также тем, что его пропеноновый фрагмент имеет более реакционноспособную к процессам ФЦП конформацию **Б** (рис. 1, стр. 7).

В ЯМР ^1H спектрах краун-эфиров **7** сигналы протонов циклобутанового кольца проявляются в виде характерной для данного пространственного изомера (*анти*-“голова к

голове”) симметричной спиновой системы (AA'BB') в области δ 5 – 4 м.д. (рис. 5). В ЯМР ^{13}C спектрах соединений **7** сигналы sp^3 -углеродов C_1 и C_2 четырехчленного цикла лежат в области δ 41 – 46 м.д. Структуры **7a,б** подтверждены методом PCA (рис. 5).

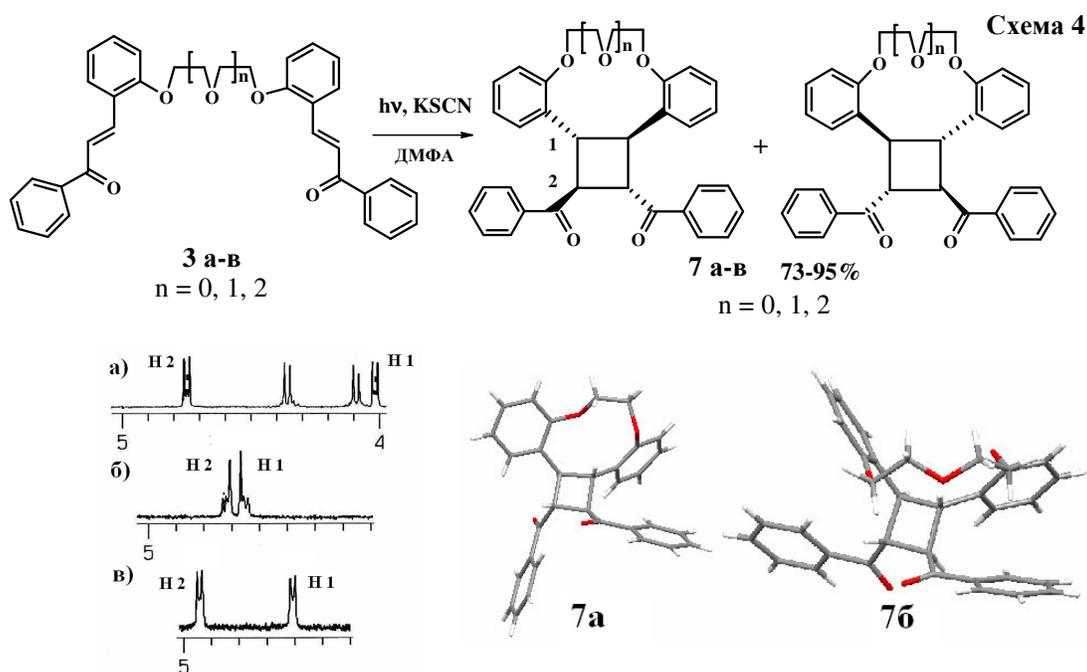
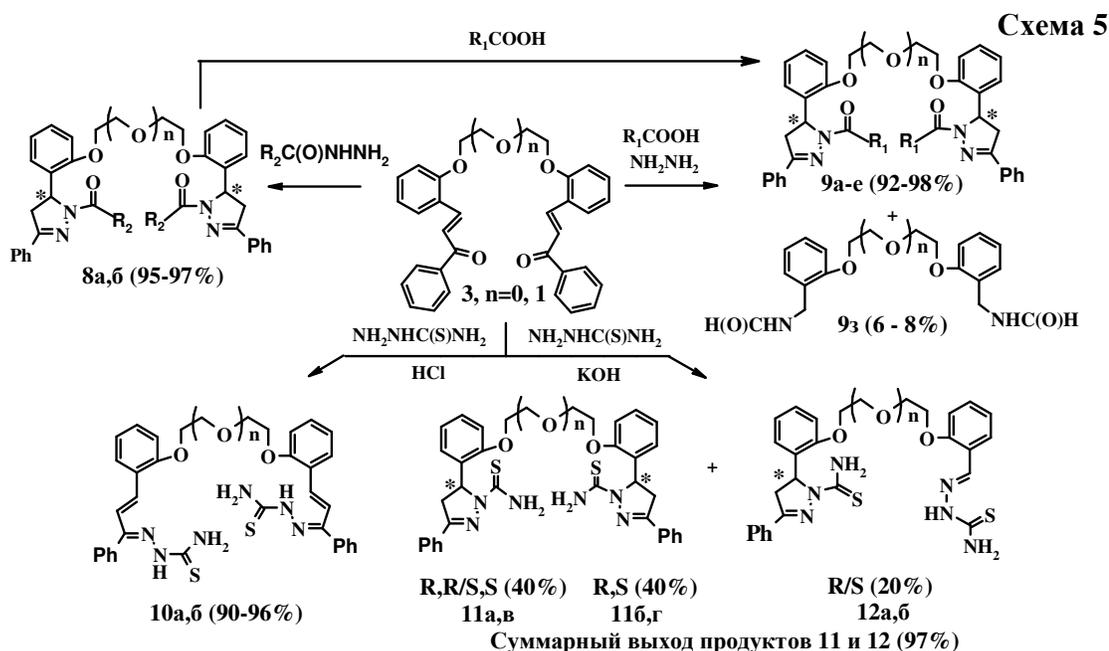


Рис. 5. Фрагменты ^1H ЯМР – спектров циклобутанов **7а** (а), **7б** (б), **7в** (в) и кристаллическая структура краун-эфиров **7а** и **7б** (по данным PCA)

1.3 Синтез N-замещенных 2-пиразолинил-содержащих подандов

Впервые конденсацией халконо-подандов с производными гидразина или трехкомпонентно с гидразин гидратом и алифатическими карбоновыми кислотами получены поданды с фрагментом N-ацил и N-тиокарбамоил-2-пиразолина (схема 5). Все реакции проходили регио-специфично, что связано с существенным различием природы двух электрофильных центров енонового фрагмента. Электронодонорные заместители в *орто*- и *пара*-положениях ароматического кольца в циннамоильном фрагменте халконов обычно способствуют ускорению реакций. Однако, поскольку объемный фенилоксиэтиленовый фрагмент затрудняет подход к реакционным центрам молекулы, продолжительность реакций увеличивалась с 4 - 6 часов до 40 - 50 часов. Применение кислотного катализа (HCl) оказалось наиболее эффективным для синтеза N-изоникотиноильных производных пиразолинов **8**. Основной катализ (KOH) оказался предпочтительным для синтеза N-тиокарбамоильных производных **11**, **12**. В условиях кислотного катализа соединения **11**, **12** получить не удалось, так как реакция останавливалась на образовании интермедиата – гидразона **10a,б**.



8a ($n = 0$, $R_2 = 4\text{-Py}$), **8б** ($n = 1$, $R_2 = 4\text{-Py}$); **9a** ($n = 0$, $R_1 = \text{H}$), **9б** ($n = 1$, $R_1 = \text{H}$), **9в** ($n = 0$, $R_1 = \text{CH}_3$), **9г** ($n = 1$, $R_1 = \text{CH}_3$), **9д** ($n = 0$, $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$), **9е** ($n = 1$, $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$); **10a** ($n = 0$), **10б** ($n = 1$); **11a,б** ($n = 0$), **11в,г** ($n = 1$); **12a** ($n = 0$), **12б** ($n = 1$).

Было найдено, что для достижения высоких выходов продуктов **8**, **9** и **11** необходимо использование соотношения поданд : реагент 1 : 3. Для соединений **11**, даже при избытке реагента, наряду с целевыми продуктами наблюдалось образование несимметричных подандов **12a,б** (рис. 6 (Б)), продуктов частичного гидролиза. Соединения **8**, **9** и **11** представляют собой смесь двух диастереомеров (энантиомерной смеси $R,R/S,S$ (рис. 6 (A₁)), а также *мезо*-формы (A₂)) в соотношении 1 : 1 (схема 5). Диастереомеры **9в,г** были разделены дробной перекристаллизацией и охарактеризованы методом РСА (рис. 6).

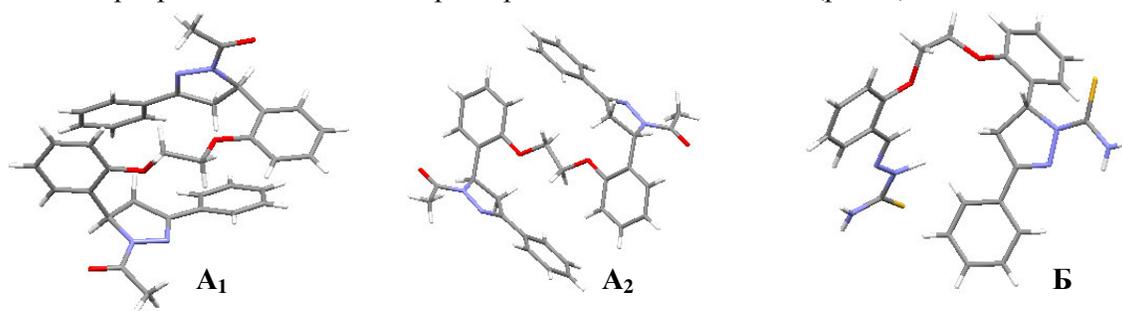


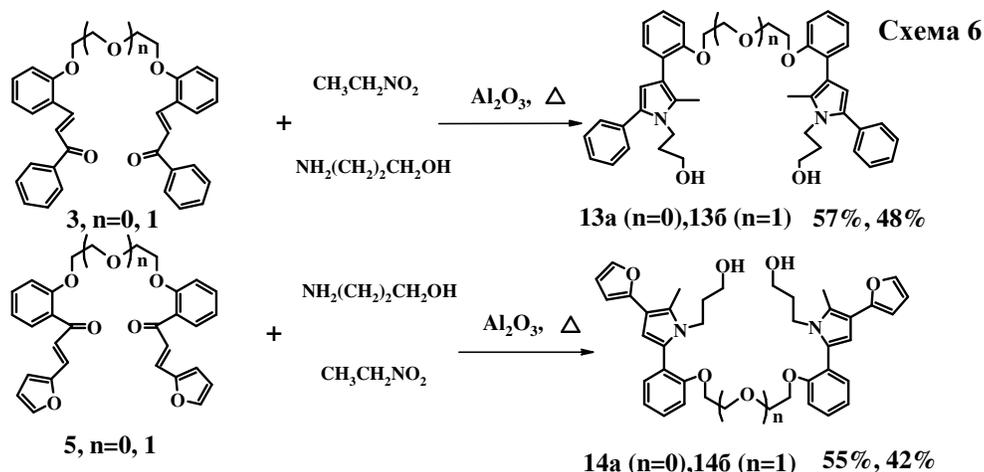
Рис. 6. Кристаллические структуры соединений **9в** (смесь R,R - и S,S -изомеров (A₁), *мезо*-форма (A₂)) и **12a** (Б). По данным РСА

По данным ЯМР ^1H и РСА соединения **8**, **9**, **11**, **12** находятся, как в твердом состоянии и в растворах, в более стабильной *s-транс* форме относительно связи $\text{N}_1\text{-C}(\text{O})$, предположительно, вследствие отталкивания одноименно заряженных атомов азота пиразолинового цикла и кислорода карбонильной группы. Напротив, в форме *s-цис* изомеров

образуются поданды **9** в результате переацилирования соединений **8** алифатическими карбоновыми кислотами.

1.4 Трехкомпонентный синтез пирролил-содержащих подандов

Разработаны методы синтеза подандов **13** и **14** взаимодействием халконо-подандов **3**, **5** с нитроэтаном и аминопропанолом (схема 6).



Установлено, что проведение реакции в ТГФ или диоксане на свету приводит к продуктам реакции ФЦП и ингибированию образования целевых пирролил-содержащих подандов. При взаимодействии без растворителя образуются плохо разделяемые смеси и выходы целевых продуктов составляют лишь 10%. В присутствии SiO_2 , Al_2O_3 , и, особенно, Sm_2O_3 или нанooksида Al_2O_3 (в соотношении соединение **3** : оксид металла 5:1) отмечено увеличение выхода целевых продуктов в пять раз (схема 6, таблица 2).

Таблица 2. Влияние оксидов металлов на выход целевого продукта **13a**

Оксид металла	Растворитель	Время, ч	Выход, %
-	ТГФ (100 мл)	> 60	-
-	-	36	11
SiO_2	-	26	23
Al_2O_3	-	26	43
Sm_2O_3	-	26	54
нанooksид алюминия	-	26	57

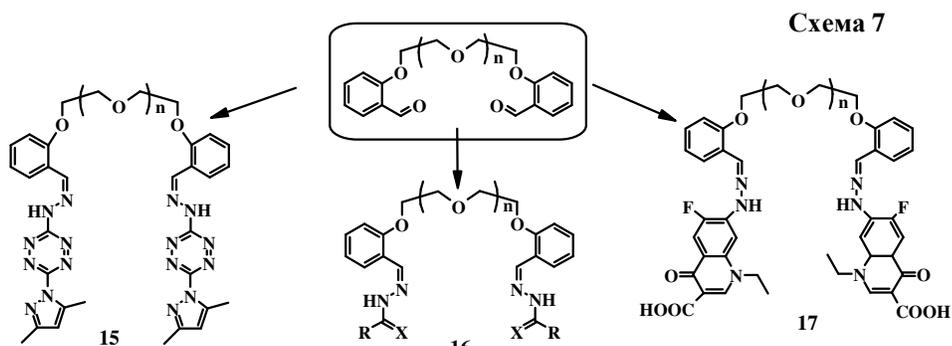
Рис. 7. Предорганизация молекул реагентов на поверхности Al_2O_3 по данным ИК-спектроскопии

Оказалось, что предорганизация исходных реагентов на поверхности оксидов значительно ускоряет стадию образования михаэлевского аддукта в результате присоединения C-нуклеофила (рис. 7). Образование пирролил-содержащих подандов фиксировалось в ЯМР ^1H спектрах сигналами протонов фенильных и фурильного заместителей в области δ 6.2 – 7.7 м.д., синглетным сигналом протона в четвертом

положении пиррольного кольца в области δ 6.1 м.д. и мультиплетными сигналами протонов алифатической спиртовой группы в области δ 4.3 м.д. (-OH), 3.7 – 3.9 м.д., 3.1 – 3.2 м.д. и 1.4 – 1.6 м.д. (-CH₂)₃-).

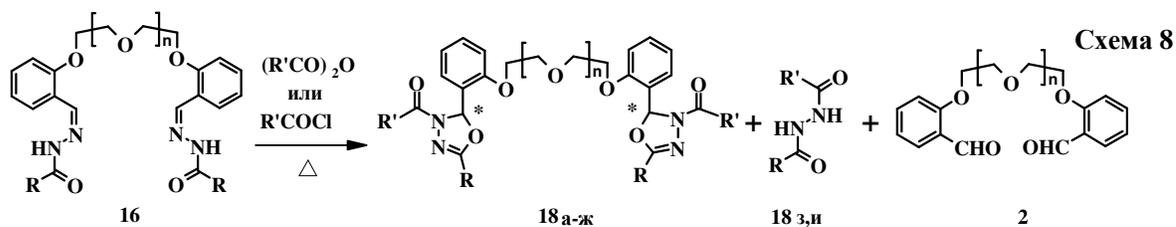
1.5 Синтез гидразоно-подандов и их внутримолекулярная гетероциклизация

Разработан сонохимический способ гетерофазного синтеза гидразоно-подандов **15** – **17** в воде без катализатора (схема 7), характеризующийся практически количественными выходами 98-99% и аналитической чистотой целевых продуктов. В качестве нуклеофильных агентов использовались гидразиды бензойной, изоникотиновой и никотиновой кислот, а также 3-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-6-гидразино-1,2,4,5-тетразин, 7-гидразино-4-оксо-6-фтор-1-этил-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновая кислота, тио- или семикарбазид. Введение оксиэтиленового фрагмента приводит к стабилизации *анти*-изомера. Так, для поданда **16з** содержание *син*-изомера составляет 84%, а *анти*-изомера - 16 % по данным ¹H ЯМР спектроскопии.



15 а(n=0), б(n=1), в(n=2); **16** а(n=0, R=-Ph, X=O), б(n=1, R=-Ph, X=O), в(n=2, R=-Ph, X=O), г(n=0, R=3-Py, X=O), д(n=1, R=3-Py, X=O), е(n=2, R=3-Py, X=O), ж(n=0, R=4-Py, X=O), з(n=1, R=4-Py, X=O), и(n=2, R=4-Py, X=O), к(n=0, R=-NH₂, X=O), л(n=1, R=-NH₂, X=O), м(n=2, R=-NH₂, X=O) н(n=0, R=- NH₂, X=S), о(n=1, R=- NH₂, X=S), п(n=2, R=- NH₂, X=S); **17**а(n=0), б(n=1), в(n=2).

В результате исследования внутримолекулярной гетероциклизации гидразоно-подандов **16** в соответствующие N-ацил-1,3,4-оксадиазолины **18** установлено, что присутствие оксиэтиленового фрагмента влияет на увеличение времени реакции по сравнению со стандартными условиями (5 – 6 часов) и на сдвиг равновесия в сторону образования побочных продуктов **18з,и**, а также соединения **2** (схема 8).



18а (n=0, R=4-Py, R'=CH₃), **б** (n=0, R=4-Py, R'=Ph), **в** (n=1, R=4-Py, R'=CH₃), **г** (n=1, R=4-Py, R'=Ph), **д** (n=0, R=Ph, R'=CH₃), **е** (n=1, R=Ph, R'=CH₃), **ж** (n=1, R=Ph, R'=Ph), **18з** (R=4-Py, R'=C(O)Me), **18и** (R=4-Py, R'=C(O)Ph).

С целью оптимизации метода рассмотрены три системы (реагент, катализатор, растворитель)

на примере синтеза соединений **18в,г**: 1) стандартная, где соответствующий ангидрид (хлорангидрид) является и реагентом и растворителем; 2) ангидрид (хлорангидрид) - Et₃N - ДМФА; 3) ангидрид (хлорангидрид) - Et₃N - пиридин. Установлено, что использование третьей системы позволяет уменьшить время реакции в два раза со значительным увеличением выхода целевого продукта (табл. 3).

Таблица 3. Условия реакции и выходы продуктов **18в,г**

№	Система	Время, ч	Выход, %
18в	Ac ₂ O	12	10
	Ac ₂ O, Et ₃ N – ДМФА	10	52
	Ac ₂ O, Et ₃ N – пиридин	6	70
18г	PhCOCl	12	15
	PhCOCl, Et ₃ N – ДМФА	9	55
	PhCOCl, Et ₃ N – пиридин	6	78

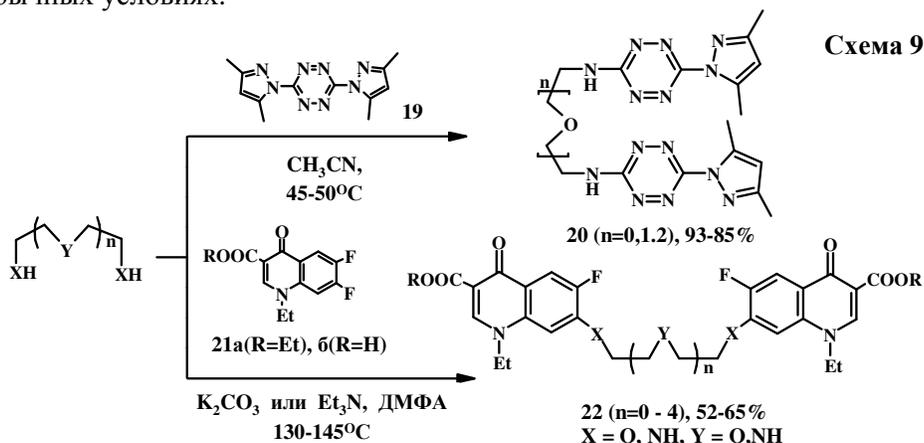
Образование подандов **18** характеризуется исчезновением в спектрах ЯМР ¹H сигнала протона NH группы в области 12 м.д., а также сильнопольным сдвигом сигнала метинового протона от δ 8.8-9.0 м.д. до δ 7.3-7.5 м.д. Кроме того, в ИК спектрах исчезают полосы поглощения валентных колебаний NH группы в высокочастотной области. Наличие двух диастереомеров (энантиомерной смеси *R,R/S,S* и *мезо*-формы) фиксировалось двумя наборами сигналов протонов в ЯМР ¹H спектрах.

2. Формирование гетероциклов непосредственно на полиэфирной матрице поданда

2.1. Функционализация подандов с терминальными нуклеофильными группами. Сонохимический синтез фторхинолоновых подандов

Замещением диметилпиразольной группы в третьем положении тетразинового кольца соединения **19** или подвижного атома фтора F-7 1-этил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (**21б**) или ее этилового эфира (**21а**) полиоксиэтилендиаминами, полиоксиэтиленгликолями и полиэтиленполиаминами осуществлен синтез аминотетразиновых **20а-в** и фторхинолоновых подандов **22а-м**, соответственно (схема 9). Для смещения реакции в сторону образования дизамещенных подандов использовался избыток реагента. В случае подандов **22** выявлена зависимость скорости реакции от природы нуклеофильных концевых групп исходных полиэфиров и стабильности промежуточного σ-комплекса (устойчивость которого обусловлена эффектом сопряжения с оксо-группой в 4 положении хинолонового цикла). Скорость реакции с *N*-нуклеофилами в три раза выше, чем с *O*-нуклеофилами (таблица 4). Выявлено сонохимическое прототирование исследуемых реакций, проводимых как в гомогенных, так и в гетерогенных условиях (ускорение реакции в

10 – 15 раз). Кроме того, под воздействием ультразвука, наблюдалось попутное омыление промежуточных продуктов **22к-м**, т.е. возможно совмещение двух стадий. Под воздействием ультразвука становится возможной реакция гликолей непосредственно с кислотой **21б**, не идущей в обычных условиях.



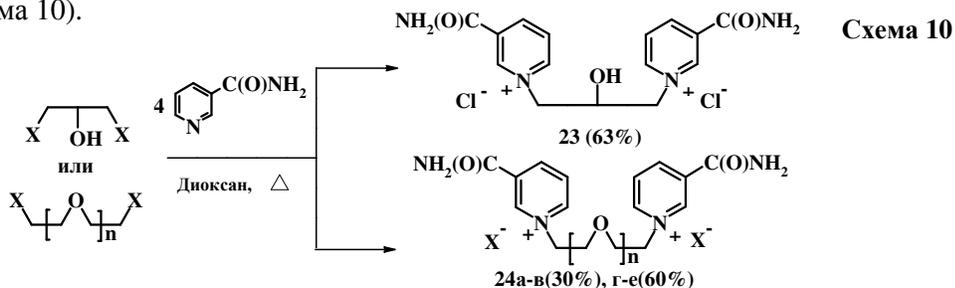
20a (n=0), **б** (n=1), **в** (n=2); **22a** (n=0, R=H, X=N, Y=O), **б** (n=1, R=H, X=N, Y=O), **в** (n=2, R=H, X=N, Y=O), **г** (n=0, R=H, X=N, Y=NH), **д** (n=1, R=H, X=N, Y=NH), **е** (n=2, R=H, X=N, Y=NH), **ж** (n=0, R=H, X=O, Y=O), **з** (n=1, R=H, X=O, Y=O), **и** (n=2, R=H, X=O, Y=O), **к** (n=0, R=Et, X=O, Y=O), **л** (n=1, R=Et, X=O, Y=O), **м** (n=2, R=Et, X=O, Y=O).

Таблица 4. Влияние ультразвука на скорость реакции образования фторхинолоновых подандов **22**

Соединение	Реагент	Время реакции / выход	
		Стандартные условия	Сонохимическое воздействие
22к-м	HO-CH ₂ -(CH ₂ -O-CH ₂) _n -CH ₂ -OH	28 – 30 ч / 52%	2 ч / 85%
22ж-н	HO-CH ₂ -(CH ₂ -O-CH ₂) _n -CH ₂ -OH	-	2.30 ч / 80%
22а-е	H ₂ N-CH ₂ -(CH ₂ -Y-CH ₂) _n -CH ₂ -NH ₂	8 – 10 ч / 65%	0.50 ч / 92%

2.2. Функционализация подандов с терминальными электрофильными группами. Синтез пиридиновых подандов под воздействием ультразвука и высокого давления

Осуществлена кватернизация никотинамида дихлор- и дитозил-замещенными гликолями. Установлено, что для предотвращения образования монозамещенных подандов и увеличения выхода дизамещенных подандов **23**, **24**, также необходим двукратный избыток реагента (схема 10).



24a (X=Cl, n=0), **б** (X=Cl, n=1), **в** (X=Cl, n=2), **г** (X=OTs, n=0), **д** (X=OTs, n=1), **е** (X=OTs, n=2)

Обнаружена высокая эффективность ультразвукового воздействия на реакцию N-алкилирования никотинамида с увеличением скорости реакции в 18 раз, и повышением

выхода продуктов **23**, **24** (табл. 5). Показано, что действие высокого давления (5 кбар) на процесс взаимодействия никотинамида с β,β' -дихлордиэтиловым эфиром позволяет проводить ее в этаноле.

Таблица 5. Влияние ультразвука и высокого давления на реакцию кватернизации никотинамида дихлор- и дитозилзамещенными гликолями

	Особые условия		Т, С ⁰	Растворитель (мл)	Время (мин)	Соотношение реагентов	Выход (%)
	Давление кбар	Ультразвук, частота, кГц					
24д	-	-	100	Диоксан (20)	180	*НА/ДДЭГ 4:1	60
24д	-	22	90	Диоксан (20)	10	*НА/ДДЭГ 2:1	75
24б	-	-	80	Этанол (20)	180	*НА/хлорекс 4:1	0
24б	5	-	70	Этанол (1)	180	*НА/хлорекс 2:1	68

*НА – никотинамид, ДДЭГ – дитозилат диэтиленгликоля

2.3. Синтез имидазолидинон-содержащих аналогов лауриновой кислоты

Лауриновая кислота является природным субстратом фермента *betaketoacyl acyl carrier protein synthase III (KAS III)*, ответственного за синтез миколовых кислот, осуществляющих барьерную функцию оболочки микобактерии. Получены аналоги лауриновой кислоты в ряду замещенных имидазолидинонов, поскольку расчетная прочность комплексов * некоторых из них с «рецептором» превысила таковую для лауриновой кислоты.

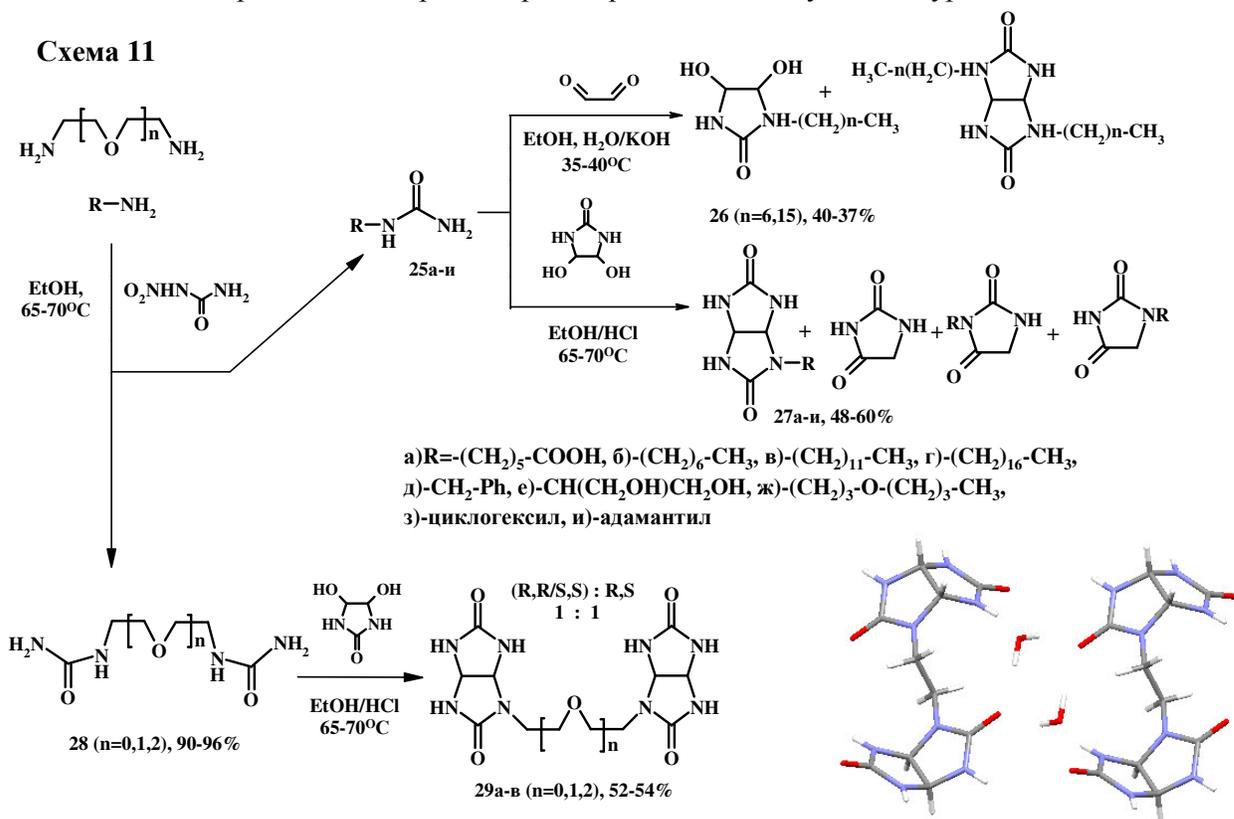


Рис. 8. Элементарная ячейка молекулярной упаковки соединения **29а** (мезо-форма) (РСА)

* Расчеты проведены методом AutoDock специалистами ВНИИТФ (г. Снежинск) в рамках проекта МНТЦ 0708

Использование нитромочевины в качестве электрофильного агента позволило осуществить синтез N-замещенных мочевин **25а-з** и уреидо-подандов **28а-в** с выходами 90-98 %. Данный подход оказался наиболее удобным для получения хорошо растворимых в воде уреидо-подандов **28**. В условиях реакции конденсации с глиоксалем (основный катализ), или с 4,5-дигидрокси-имидазолидин-2-оном (кислотный катализ) были получены N-замещенные имидазолидиноны **26а,б** и гликолурилы **27а-з**, а также гликолурило-поданды **29а-в** с выходами 40 – 60 % (схема 11). Было отмечено влияние рН среды на выход целевых продуктов. Увеличение кислотности среды от рН 5 до рН 2 способствовало образованию побочных продуктов – гидантоина и его N-замещенных аналогов и, как следствие, понижению выходов соединений **27** и **29**. Соединения **27а-н** и **29а-в** в ^1H ЯМР спектрах характеризовались наличием синглетных сигналов протонов NH групп в области 7.0 – 7.5 м.д и мультиплетных сигналов протонов, связанных с узловыми атомами углерода 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона в области 5.0 – 5.5 м.д. Магнитно неэквивалентные геминальные протоны, связанные с C α углеродным атомом алкильного заместителя, расположенные вблизи от оптически активного центра, регистрировались в виде двух мультиплетов в области 3.0 – 3.6 м.д.

Образование двух диастереомеров для каждого из подандов **29** определялось двумя наборами сигналов протонов в ЯМР ^1H спектрах. Характерной особенностью N-замещенных гликолурилов является их способность к образованию сольватов с молекулами растворителя, например, с молекулами воды (рис. 8).

3. Особенности реакционной способности подандов

Согласно данным РСА для молекул орто-замещенных подандов характерна конформация со сближенными терминальными гетероароматическими группами за счет невалентных взаимодействий ($\pi - \pi$ и водородных) (рис. 9А). Результаты расчетов 3D QSAR** также подтверждают наличие в структуре подандов полости, готовой к координации с ионами металлов или нейтральными молекулами (в растворах) (рис 9Б).

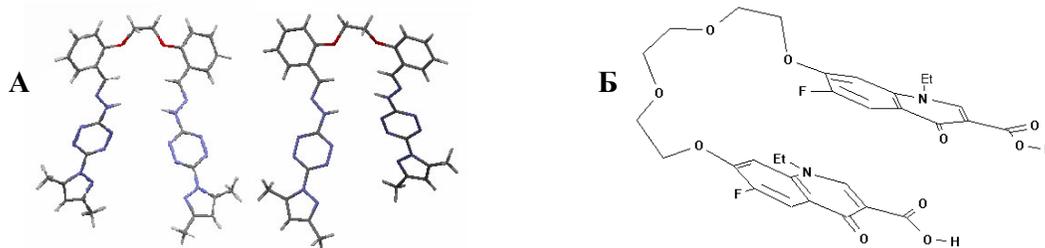
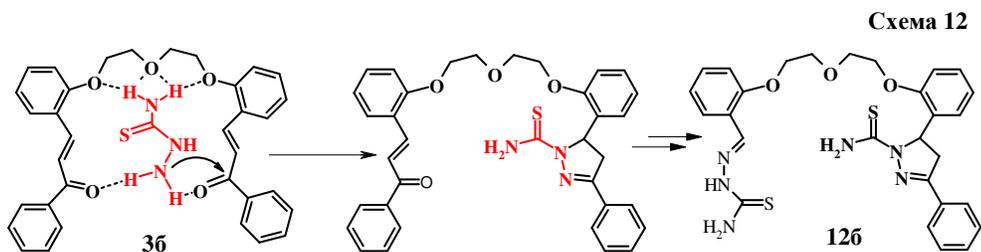


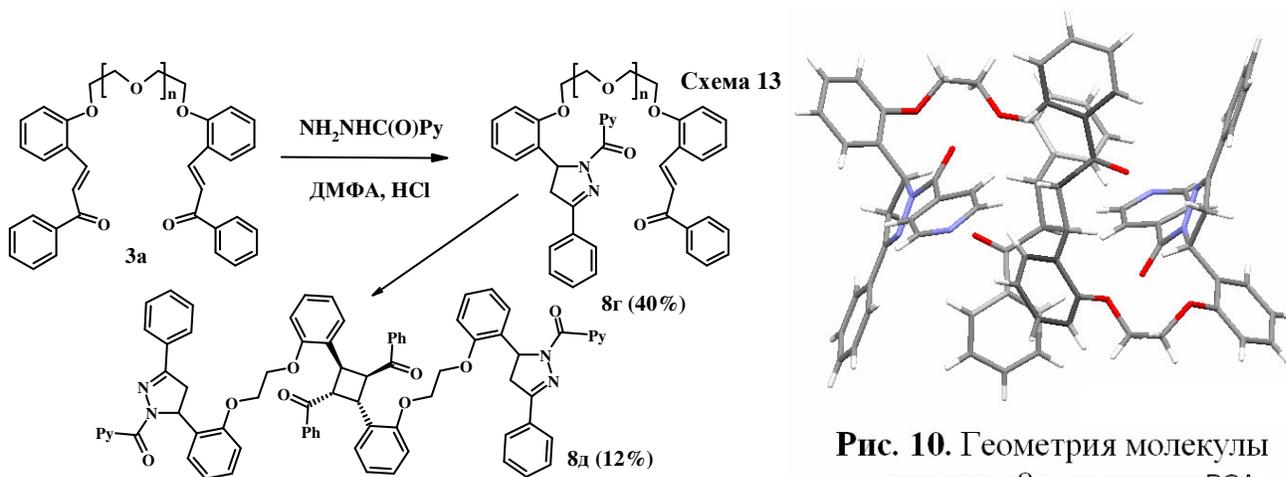
Рис. 9. Геометрия молекул гидразоно-поданда **15а** (РСА) с левой и правой спиралевидной конфигурацией полиэфирного фрагмента (А). Полукольцевое расположение атомов полиэфирной цепи соединения **22в** (расчетные данные) (Б)

** Расчеты выполнены в ЧелГУ (г. Челябинск) к.х.н. Потемкиным и к.х.н. Гришиной М.А.

Это позволяет предположить механизм взаимодействия молекул реагента с подандами. По-видимому, первоначально наблюдается встраивание молекулы реагента в полость поданда с дальнейшим взаимодействием ее с одной из терминальных групп лиганда, после чего вступает во взаимодействие вторая концевая группа (схема 12).



Эти особенности поведения подандов в растворах значительно уменьшают скорости реакций, способствуют стабилизации интермедиатов, обычно не фиксируемых для “малых” молекул, например, **10а,б** (стр. 10), образованию монозамещенных продуктов, особенно при соотношении реагентов 1 : 2, как например, в случае синтеза пиридиновых подандов **24** (стр. 14). Кроме того, появляется возможность получать различные продукты, варьируя соотношение реагентов в исследуемых реакциях. Так при соотношении халконо-поданд : гидразид изоникотиновой кислоты 1 : 3 получены целевые поданды **8а,б** с высокими выходами (схема 5, стр. 10), тогда как при соотношении этих же реагентов 1 : 2, отмечено преимущественное образование интермедиата **8г**, который димеризуется на свету в циклобутан-содержащий пиразолиновый диподанд **8д** (рис. 10), с *син*-“голова к хвосту” типом изомерии четырехчленного цикла (схема 13). Необходимо отметить, что геометрия циклобутанового фрагмента соединения **8д** подтверждает предположение (стр. 9), что в реакцию ФЦП в растворах поданды **3** вступают в форме более реакционноспособного конформера **Б** (рис. 1, стр. 7).



4. Исследование координационных и мембранотропных свойств подандов

Разработан удобный сонохимический способ синтеза координационных соединений гидразоно-подандов **15**, **16**. Получены комплексы $L : Cu^{2+} : SO_4^{2-}$ (или $2Cl^-$) в соотношении 1:1:1 по данным элементного анализа (схема 14).

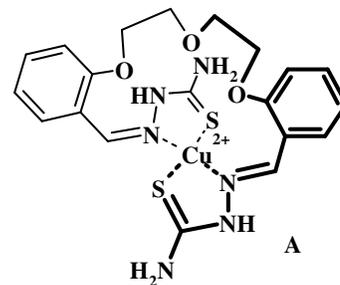
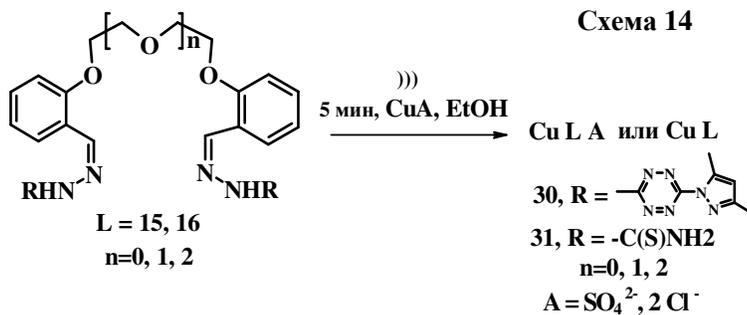


Рис. 11. Предполагаемая структура комплекса

В ИК спектрах координационных соединений **30** и **31** отмечено незначительное перераспределение интенсивностей полос поглощения, ответственных за колебания фрагмента С-О-С, что свидетельствует о существовании псевдоциклической структуры со сближенными концевыми группами (рис. 9), которые вносят основной вклад в процесс координации катиона. Это подтверждается значительными изменениями полос поглощения терминальных групп лигандов в ИК спектрах медных комплексов **30** и **31** (таблица 6). Таким образом соединения **15а,б** и **16 н-п** представляют собой тетрадентатные лиганды, способные, за счет хелатного эффекта, образовывать с ионами переходных металлов устойчивые комплексы с пятичленными циклами (рисунок 11).

Таблица 6. Основные характеристики ИК спектров соединений **15а,б**, **30а,б**, **16н-п** и **31а-в**

№	Полосы поглощения основных функциональных групп, cm^{-1}				
	Тетразин. цикл	Пиразол. цикл	C=N	N-C=S	NH
15а,б	1060, 1030, 960	1550, 1470, 1405	1568 - 1600		3190
30а,б	1080, 1030, 990	1570, 1500, 1420	1620		уширение полосы
16н-п			1680	1530, 1270	3410, 3270, 3150
31а-в			1620 - 1630	1560, 1295	уширение полос

Кроме того, координационные соединения *орто*-замещенных гидразоно-подандов **30** и **31** (рис. 9, 11) могут быть хиральными и существовать в виде рацемических смесей [Ф. Феггле, Э. Вебер. Химия комплексов «гость – хозяин» // Москва: «Мир», 1988. С. 125 - 141], Подтверждением этого являются результаты рентгеноструктурного исследования комплекса **33** (схема 15, рис. 12), продукта взаимодействия 1,5-бис[2-(4',4',4'-трифторо-1'-метил-3'-оксо-бут-1'-ениламино) фенокси]-3-оксапентана **32** с ионами $Cu(II)^{***}$.

***Работа выполнена в рамках совместного проекта РФФИ с к.х.н. Н.С. Болтачевой и д.х.н. В.И. Филяковой

Соединение **33** представляет устойчивый комплекс, содержащий два шестичленных цикла, образованных в результате внутримолекулярного валентного связывания иона меди (II) концевыми группами лиганда. Благодаря стереотопному эффекту оксиэтиленового фрагмента *орто*-замещенного поданда, комплекс представляет собой энантиомерную смесь двух антиподов (рис. 12), которые формируют стопки супрамолекулярной архитектуры кристалла за счет π -дативной связи между ионом меди и средним мостиковым атомом кислорода оксиэтиленового фрагмента.

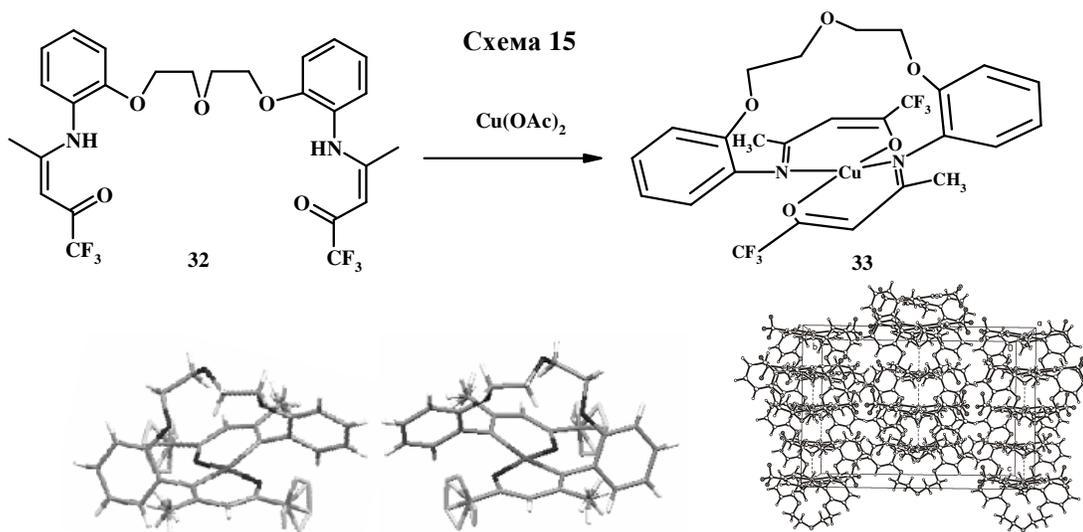


Рис. 12. Геометрия молекулы (два антипода) и молекулярная упаковка комплекса **33** (РСА)

Исследование мембранотропных свойств гидразоно-подандов **15** и **16** показало, что эти лиганды отличаются высокой транспортной активностью в сравнении с модельными соединениями **34** и **35** (рис. 13, 14) по отношению к ионам металлов, особенно к ионам K^+ , Cu^{2+} , Fe^{3+} , играющим важную роль в метаболизме микобактерий туберкулеза (МБТ). Лиганды **16** и **20б** обнаружили высокую селективность к ионам Fe(III), моделируя поведение сидерофоров – природных соединений, осуществляющих транспорт катионов железа в микроорганизмах (рис. 13, 14).

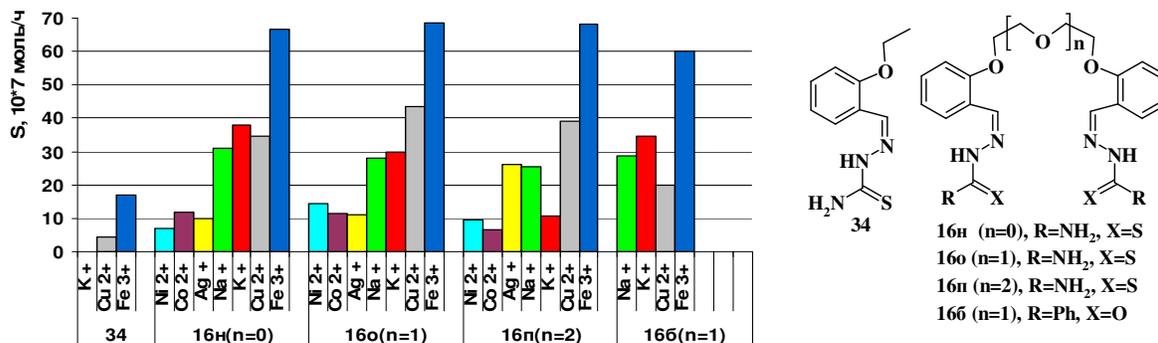


Рис. 13. Скорость переноса соединениями **16н-п,б** катионов через модельную мембрану, (10^7 моль \cdot ч⁻¹)

При переходе от лигандов **15** к **20** наблюдается исчезновение способности к переносу ионов K^+ , Cu^{2+} . Это, очевидно, связано с отсутствием *орто*-эффекта заместителя (т.е. способности более полного обертывания лиганда вокруг катиона) и уменьшением хелатного эффекта концевых донорных групп. В случае лиганда **20** взаимодействие с катионом идет по азоло-азиновому координационному узлу по данным ИК-спектроскопии.

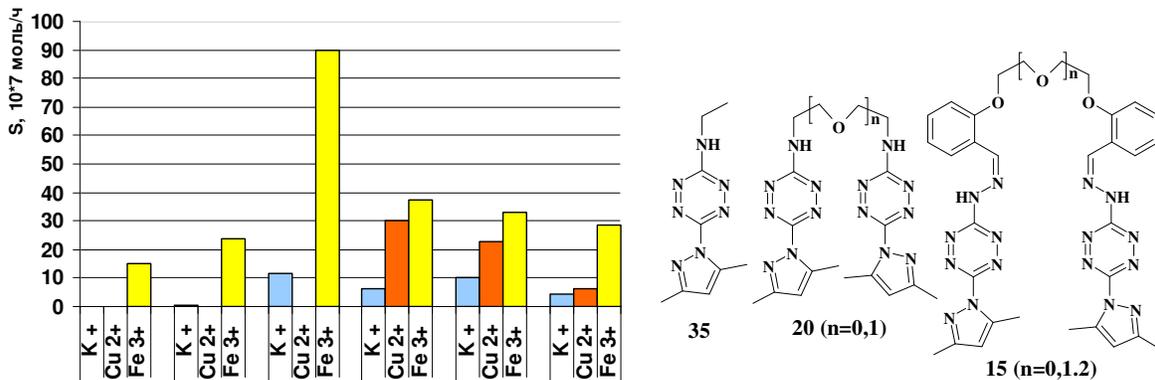
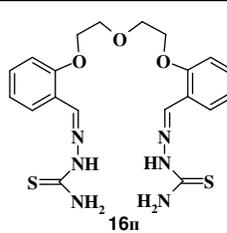


Рис. 14. Скорость переноса соединениями **15а-в**, **20а,б** катионов через модельную мембрану, ($10^7 \text{ моль} \cdot \text{ч}^{-1}$)

Методом изомолярных серий и методом насыщения определены константы устойчивости для комплексов соединения **16п** с катионами Cu^{2+} , Ag^+ и Fe^{3+} в хлороформе. Обнаружена обратная зависимость между прочностью комплекса лиганда с катионом металла и скоростью его транспорта через модельную мембрану (таблица 7). Увеличение стабильности комплекса способствует тому, что он задерживается в фазе мембраны.

Таблица 7. Характеристика комплексных соединений лиганда **16п** с пикратами меди(II), серебра (I) и железа (III)

Катион	Состав комплекса $M^{n+} : 16п : Pi^-$	$K_{уст} \cdot 10^{-6}$	Скорость переноса, $10^7 \text{ моль} \cdot \text{ч}^{-1}$
Ag^+	1:1:1	0.28	26.3
Cu^{2+}	1:2:1	0.13	39.0
Fe^{3+} а)	-	-	68



а) Из-за отсутствия точек перегиба на кривых, описывающих зависимость величины оптической плотности раствора от концентрации $A = f(C_x)$, как для изомолярных серий, так и для метода насыщения, стабильного комплекса определенного состава не обнаружено

Таким образом, наличие *орто*-эффекта и конформационной гибкости оксиэтиленового фрагмента в сочетании с хелатным эффектом концевых групп подандов, делает их лучшими ионофорами, нежели их аналоги **34** и **35**, не содержащие полиэфирного спейсера.

5. Исследование фармакологических свойств подандов

Методом 3D-QSAR**** показана возможность синтезированных подандов взаимодействовать с интегральным пептидом мембранного канала МБТ (рис. 15) и конкурировать с ним за связывание ионов металлов. Обнаружена корреляция между реальной туберкулостатической активностью подандов и их рецепторной способностью - более активны конформеры с кольцевым расположением подандной цепи (рис. 9 (Б)).

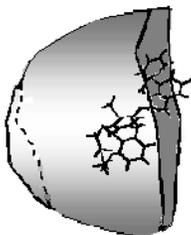


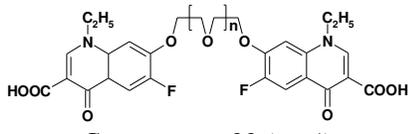
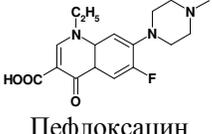
Рис. 15. Модель рецептора представляет собой канал с уширенной входной частью

Исследование туберкулостатической (ТА) активности синтезированных соединений показало, что фенилоксиэтиленовый фрагмент является ключевым в проявлении активности и специфичности новых соединений, тогда как оксиэтиленовый фрагмент придает специфичность и в меньшей степени активность в отношении микобактерий туберкулеза. В частности, введение фенилоксиэтиленового фрагмента приводит к появлению заметной туберкулостатической активности в соединениях, не имеющих ярко выраженных фармакофорных групп, например, в формил- и ацетил-подандах **2а-е**. Присутствие фенилоксиэтиленового фрагмента в гидразоно-подандах **16**, помимо повышения активности и специфичности приводит к расширению спектра антимикобактериального действия (появляется активность в отношении атипичных и устойчивых штаммов МБТ), а также снижает токсичность известных фармакофоров, в частности, изониазида (с 200 до 1000-2000 мг/кг). Утрата фенильных фрагментов в тетразиновых подандах (при переходе от соединений **15** к соединениям **20**) приводит к потере транспортных свойств относительно ионов Cu(II) и резкому снижению туберкулостатической активности от 0.15 до 12.5 мкг/мл.

Введение транспортного оксиэтиленового фрагмента в молекулу пefлоксацина приводит к значительному повышению активности и специфичности в отношении микобактерий туберкулеза (таблица 8).

**** Расчеты выполнены в ЧелГУ (г. Челябинск) к.х.н. Потемкиным и к.х.н. Гришиной М.А.

Таблица 8. Антибактериальная активность соединений **22** и пefлоксацина

Тест-микроб	Ингибирующий уровень, мкг/мл	
	 Соединение 22 (n =4)	 Пefлоксацин
<i>M. tuberc. H₃₇R_v</i>	0,8	4,0
<i>S. aureus</i>	50-200	1,0
<i>S. epidermides</i>	25-200	1,0
<i>E. coli</i>	25-50	0,25-2,0
<i>P. aeruginosa</i>	50-200	4,0
<i>E. cloacae</i>	12,5	1,0-2,0
<i>K. pneumoniae</i>	50,0	0,25-1,0
<i>P. mirabilis</i>	12,5	0,12-1,0
<i>S. marcescens</i>	6,2	1,0-4,0

Известно, что цетилпиридиний хлорид обладает бактерицидной активностью, однако, соединения **23**, **24**, в которых алкильный заместитель заменен оксиэтиленовым, приобретают специфичность к МБТ.

С другой стороны, введение гетероциклического фрагмента в молекулу поданда также приводит к повышению ТА. Замыкание в гидразоно-подандах **16** оксадиазолинового цикла увеличивает активность в соединениях **18** в 2-4 раза от 0.8-0.4 до 0.4-0.2 мкг/мл. Превращение N-замещенных мочевины и уреидо-подандов в соответствующие имидазолидиноны и гликолурилы ведет к появлению активности 12.5 – 3.1 мкг/мл (**29а-в**) и 3.1 мкг/мл (**27ж**). Замыкание на матрице халконо-подандов **3а-в** пирозольного, и, особенно пиррольного цикла (**9**, **13**), увеличивает ТА в 5 – 10 раз до 12.5 и 0.8 мкг/мл, соответственно.

ВЫВОДЫ:

1. Впервые получены поданды, содержащие фрагменты гетероциклов: пирролина, пиррола, оксадиазолина, имидазолидинона, тетразина, пиридина и хинолина. Систематически изучены свойства новых соединений
2. Развита подходы к синтезу халконо-подандов, а также их предшественников (ацил- и формил- подандов) и родственных соединений (уреидо-подандов).
3. Исследованы фотохимические превращения халконо-подандов в твердой фазе и в растворах. Разработаны методы стереоселективного темплатного синтеза циклобутан-содержащих краун-эфиров и стереоспецифичного синтеза их нециклических аналогов.
4. Впервые показано, что наноксид алюминия повышает селективность таких процессов, как реакция Вильямсона (получение формил- и ацил-подандов), а также реакция получения пирролил-содержащих подандов.
5. Впервые показано, что под воздействием ультразвука реакции получения координационных соединений и органических солей гетероциклсодержащих подандов, а

также гидразоно-подандов (в воде), протекают практически количественно с образованием аналитически чистых целевых продуктов.

6. Показано, что склонность *орто*-замещенных подандов к координации катионов и нейтральных молекул является причиной различной реакционной способности терминальных групп подандов, а также высокой активности и специфичности подандов в отношении микобактерий туберкулеза при низкой токсичности.

7. Получены соединения, перспективные в качестве противотуберкулезных препаратов для практической медицины.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях

статьи:

1. Федорова О.В., Овчинникова И.Г., Русинов Г.Л. Сонохимический синтез координационных соединений гидразоно-подандов // Журнал общей химии. – 1995. - Т. 65. - № 4. - С. 655-656.
2. Федорова О.В., Мордовской Г.Г., Русинов Г.Л., Зуева М.Н., Овчинникова И.Г. Поиск соединений с туберкулостатической активностью среди синтетических ионофоров – подандов // Химико-фармацевтический журнал. – 1996. - № 10. - С. 6-7.
3. Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Корякова О.В. Катионтранспортные и комплексообразующие свойства гидразоно-подандов // Журнал общей химии. – 1996. - Т. 66. - № 8. - С. 1384-1386.
4. Федорова О.В., Русинов Г.Л., Мордовской Г.Г., Зуева М.Н., Кравченко М.А., Овчинникова И.Г., Чупахин О.Н. Синтез и туберкулостатическая активность подандов с фторхинолоновым фрагментом // Химико-фармацевтический журнал. – 1997. - № 7. - С. 21-23.
5. Федорова О.В., Мордовской Г.Г., Русинов Г.Л., Зуева М.Н., Кравченко М.А., Овчинникова И.Г., Чупахин О.Н. Синтез и туберкулостатическая активность подандов с фрагментом семи- или тиосемикарбазона // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. - № 2. - С. 11-12.
6. Федорова О.В., Русинов Г.Л., Гришина М.А., Потемкин В.А., Овчинникова И.Г., Попова В.А., Жидовинова М.С., Чупахин О.Н. Синтез и исследование мембраноактивных противотуберкулезных препаратов. В книге «Химия и технологии органических веществ», Екатеринбург, УрО РАН. - 2002. - С. 321-340.
7. Потемкин В.А., Гришина М.А., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Овчинникова И.Г., Ишметова Р.И. Теоретическое исследование противотуберкулезной активности мембранотропных подандов // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. - № 9. - С. 17-21.
8. Овчинникова И. Г., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Зуева М. Н., Мордовской Г. Г. Синтез и антибактериальная активность N-алкилпиридиниевых подандов // Химико-фармацевтический журнал. - 2003. - № 11. - С. 38 – 40.
9. Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Слепухин П.А., Русинов Г.Л. Фотоиндуцируемый темплатный синтез циклобутансодержащего краун-эфира // Известия. АН, Серия химическая. – Рег. № 9608.
10. Boltachova N.S., Fedorova O.V., Ovchinnikova I.G., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Dyachenko O.A., Rusinov G.L., Filyakova V.I., Charushin V.N. Fluorinated lithium 1,3-diketones as reagents to modify podands and crown-ethers // Journal of Fluorine Chemistry. – 2007. - 128.- P. 762 – 768.

патенты:

11. Чупахин О.Н., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Мордовской Г.Г., Хоменко А.Г., Голышевская В.И., Зуева М.Н., Овчинникова И.Г. Замещенные ди(формиларил)полиэфиры

или их координационные соединения или их фармацевтически приемлемые аддитивные соли, способ их получения и фармацевтическая композиция на их основе. Патент РФ № 2137750, БИ 1999. - № 26.

12. Chupakhin O.N., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Mordovskoi G.G., Khomenko A.G., Golyshevskaya V.I., Zueva M.N., Ovchinnikova I.G. Selective antimycobacterial preparations, method for producing the same and pharmaceutical compositions. European Patent № 1081131. Bulletin № 10, 2001.

тезисы докладов:

13. Чупахин О.Н., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Мордовской Г.Г., Хоменко А.Г., Голышевская В.И., Чекрышкина Л.А., Трухина В.И., Чиркова М.А., Зуева М.Н., Овчинникова И.Г., Филатова Е.В. Предклинические испытания нового противотуберкулезного препарата // Тезисы докладов V Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 1998. С. 636.

14. Федорова О.В., Овчинникова И.Г., Русинов Г.Л., Корякова О.В. Взаимодействие медных порошков с полидентантными лигандами под воздействием ультразвука // Тезисы докладов Всероссийской конференции «Химия твердого тела и функциональные материалы». - Екатеринбург, 2000. С. 358.

15. Федорова О.В., Русинов Г.Л., Мордовской Г.Г., Зуева М.Н., Овчинникова И.Г. Координационные соединения подандов – потенциальные антимикобактериальные препараты // Тезисы докладов XX Международного Чугаевского Совещания по координационной химии. - Ростов-на-Дону, 2001. С. 449-450.

16. Ovchinnikova I.G., Rusinov G.L., Zhidovinova M.S., Chupakhin O.N. Tetrazine podands as new siderophores and amino-acids transporters // Abstracts of the Second International Symposium of Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures. - Kazan, 2002. P. 154.

17. Корякова О.В., Федорова О.В., Овчинникова И.Г., Русинов Г.Л. ИК спектроскопическое исследование замещенных тетразинов // XVI Уральская конференция по спектроскопии. - Екатеринбург, 2003. С. 184-185.

18. Fedorova O.V., Zhidovinova M.S., Ovchinnikova I.G., Rusinov G.L., Chupakhin O.N. Multicomponent synthesis of azaheterocycles and heterocycle-containing podands. Sonochemical approach // Abstracts of the 7th International Seminar «Scientific Advances in Chemistry: Heterocycles, Catalysis and Polymers as Driving Forces. - Ekaterinburg, 2004. P. 174.

19. Ovchinnikova I.G., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Valova M.S., Zhidovinova M.S. Multicomponent reactions in synthesis ofazole-containing podands. Abstracts of the Third International Symposium of Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures. - Kazan, 2004. P. 130.

20. Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Чупахин О.Н., Кравченко М.А., Соколов В.А. Потенциальные противотуберкулезные препараты среди тетразинзамещенных подандов // Материалы научно-практической конференции “Актуальные вопросы мониторинга эпидситуации и деятельности противотуберкулезной службы”. - Екатеринбург, 2004. С. 228-230.

21. Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Слепухин П.А. Темплатный синтез циклобутансодержащих краун-эфиров // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Природные синтетические соединения и их синтетические аналоги». - Сыктывкар, 2007. С. 95.

22. Русинов Г.Л., Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Слепухин П.А., Чарушин В.Н. Стереоспецифическое фотоиндуцируемое [2+2] циклоприсоединение в ряду халконоподандов // Тез. докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Москва, 2007. Т. 5. С. 110.