

На правах рукописи

ВАЛОВА Марина Сергеевна

**ХАЛКОНО-ПОДАНДЫ В РЕАКЦИЯХ С АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ И
АМИНОАЗОЛАМИ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений ФГБУН Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

Научный руководитель – кандидат химических наук
Федорова Ольга Васильевна

Официальные оппоненты: **Ким Дмитрий Гымнанович**,
доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО
«Южно-Уральский государственный университет
(национальный исследовательский университет)», г.
Челябинск, профессор кафедры теоретической и
прикладной химии;

Газизов Альмир Сабирович,
доктор химических наук, ФГБУН Институт органической
и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского
научного центра Российской академии наук, г. Казань,
старший научный сотрудник лаборатории
элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика

Ведущая организация – «Институт технической химии Уральского отделения
Российской академии наук» – филиал Федерального
государственного бюджетного учреждения науки
Пермского федерального исследовательского центра
Уральского отделения Российской академии наук,
г. Пермь

Защита состоится «04» декабря 2017 г. в 14:00 ч на заседании диссертационного
совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени
первого Президента России Б. Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург,
ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО
«Уральский федеральный университет имени первого Президента России
Б. Н. Ельцина»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?id=51&rid=273210>

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Халконы (1,3-диарилзамещенные α,β -непредельные кетоны) привлекают внимание синтетиков из-за возможности легкого формирования на их основе разнообразных карбо- и азагетероциклов, обладающих ценными фотофизическими свойствами и широким спектром биологической активности. Особый интерес представляют халконо-поданды, в которых полиэфирным фрагментом соединены две халконовые группы, гетероциклизация последних может привести к биологически активным соединениям, обладающим транспортной функцией. Описана каскадная *one pot* циклизация халконо-поданда с енамином, сопровождающаяся образованием семи новых связей и формированием пиридинсодержащего краунофана. Разработаны методы синтеза пирролил- и пиразолинилсодержащих подандов на основе халконо-подандов. Однако совершенно не использован синтетический потенциал халконо-подандов для формирования подандов, имеющих шестичленные гетероциклы, в частности в реакциях с такими C,C- и N,N-бинуклеофилами, как ацетоуксусный эфир (АУЭ) или аминоказолы. Известно, что замещенные халконы в реакции с АУЭ дают соответствующие циклогексеноны, а при взаимодействии с 3-аминотриазолом (5-аминотетразолом) – азоло[1,5-*a*]дигидропиримидины. Авторы, как правило, ограничиваются выделением основного продукта, хотя наличие в структуре халконов двух реакционных центров, способных взаимодействовать с амбидентными нуклеофилами, например с аминоказолами, теоретически может приводить к большому количеству разнообразных соединений. При этом, практически нет работ по систематическому исследованию влияния среды, температуры и катализатора на направление этих реакций. При переходе к более сложным субстратам – халконо-подандам, следует ожидать еще большего разнообразия продуктов реакций за счет вероятности образования разномещенных подандов, терминальные группы которых способны к дальнейшим превращениям. В связи с этим углубленное исследование процессов взаимодействия халконо-подандов и модельного 3-(2-этоксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (2-этокси-халкона) с АУЭ и аминоказолами с последующей разработкой методов получения подандов, имеющих циклогексеноновые или азоло[1,5-*a*]дигидропиримидиновые фрагменты являются **актуальным и перспективным.**

Цель работы: исследовать поведение халконо-подандов в реакциях с АУЭ и аминоказолами и разработать методы синтеза циклогексенон- и азоло[1,5-*a*]дигидропиримидинсодержащих подандов.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие основные **задачи:**

- изучить влияние условий (температуры, природы растворителя и катализатора в том числе гетерогенного) на направление и глубину реакции модельного 2-этоксигалкона с АУЭ и аминоксололами;
- осуществить синтез циклогексенон- и азоло[1,5-*a*]дигидропиримидин-содержащих подандов;
- исследовать влияние полиэфирного фрагмента на реакционную способность халконовой группы, а также биологическую активность целевых гетероциклических подандов;
- изучить возможность формирования краунофанов при взаимодействии халконо-подандов с бинуклеофилами.

Научная новизна работы и теоретическая значимость. Найдены некоторые общие закономерности реакций халконо-подандов с АУЭ и аминоксололами, в частности, склонность к формированию разнозамещённых подандов, функциональные группы которых способны к дальнейшим превращениям. Взаимодействие халконо-поданда с одной молекулой аминоксолола приводит к каскадному формированию несимметричных краунофанов, содержащих в цикле азоло[1,5-*a*]дигидропиримидиновый фрагмент. Среди продуктов взаимодействия халконо-подандов с АУЭ выделены разнозамещённые поданды, имеющие наряду с циклогексеноновым и формильный фрагмент, который является результатом ретроальдольного распада халконовой группы.

Выявлены отличия в поведении замещённых халконов в реакциях с исследованными бинуклеофилами. При переходе от модельного 2-этоксигалкона к халконо-подандам селективность реакции с АУЭ практически не меняется, тогда как в реакции с аминоксололами региоселективность присоединения по Михаэлю повышается – увеличивается вероятность формирования азоло[1,5-*a*]пиримидинового цикла.

Впервые показано, что оксиды металлов и кремния, в том числе наноразмерные, являются эффективными катализаторами реакции Робинсона с участием замещённых халконов в основных условиях. Реакция протекает как в органическом растворителе, так и непосредственно на поверхности оксида металла (сорбция-нагрев-десорбция).

Впервые показано, что варьирование температуры, природы катализатора и растворителя, концентрации исходных реагентов может кардинально менять направление реакции 2-этоксигалкона с аминоксололами. Выделены разнообразные продукты, имеющие азоло[1,5-*a*]пиримидиновый цикл (ароматический или частично гидрированный) с хорошими выходами. Впервые получены продукты атаки эндоциклического N⁴ атома азота 3-аминотриазола по β-углеродному атому модельного халкона, имеющие азоло[4,3-*a*]пиримидиновый цикл. Впервые при взаимодействии 2-этоксигалкона с 5-аминотетразолом выделены 1,4,5-замещённые 1,2,3-триазолы.

Показано, что введение полиэфирного фрагмента увеличивает туберкулостатическую активность 6,7-дигидротриазоло[1,5-*a*]пиримидинов и циклогекс-3-ен-1-карбоксилатов.

Практическая значимость работы. Разработан эффективный способ синтеза замещенных эфиров циклогексанкарбоновой кислоты взаимодействием АУЭ с замещенными халконами (в том числе халконо-подандами) в присутствии наноксидов металлов и основания.

Разработаны методы синтеза краунофанов, функционализированных фрагментами азоло[1,5-*a*]дигидропиримидина, а также подандов с фрагментами азоло[1,5-*a*]дигидропиримидина или азоло[1,5-*a*]пиримидина. Выявлены новые синтетические возможности реакции 2-этоксихалкона с аминоказолами, в частности, предложен новый подход к синтезу 1,4,5-замещенных 1,2,3-триазолов.

Получены соединения, обладающие люминесцентными свойствами, которые можно использовать в качестве сенсоров на органические основания. Найдено соединение с высокой туберкулостатической активностью, рекомендованное для углубленного изучения, а также же эффективный ингибитор α -глюкозидазы.

На защиту выносятся: результаты исследования взаимодействия 2-этоксихалкона и халконо-подандов с АУЭ и аминоказолами. Новые катализаторы реакции Робинсона. Методы оптимизации синтеза и исследование физико-химических и биологических свойств новых гетероцикл-содержащих подандов и макрогетероциклов. Оригинальный метод синтеза 1,4,5-замещенных 1,2,3-триазолов.

Личный вклад автора. Автором составлен литературный обзор по теме диссертации. Описанные в работе результаты получены в ходе химических экспериментов лично автором или при его непосредственном участии. Автор принимал участие в анализе полученных результатов и их обобщении, в расшифровке спектральных данных и формулировке основных выводов по теме диссертации, а также при написании научных статей и представлении полученных результатов на научных конференциях.

Методология, методы исследования. Для получения соединений использованы классические и современные методы синтетической химии, приемы гетерогенного катализа, УЗ-воздействие. Для установления строения органических соединений и исследования их свойств использован комплекс физико-химических методов: ИК спектроскопии (DRA), ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопия, в том числе двумерные эксперименты 2D ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HCCQ и HMBC, ВЭЖХ, методы УФ- и флуоресцентной спектроскопии, выполненные в Центре коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП САОС) при ИОС УрО РАН. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах. Свойства поверхности гетерогенных катализаторов исследовали методами ИК спектроскопии и обратного титрования.

Степень достоверности результатов обеспечена применением современных методов исследования и хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах ЦКП СОАС.

Апробация диссертационной работы: основные результаты работы доложены на Демидовских чтениях на Урале (первом российском научном форуме), (Екатеринбург, 2006), международной конференции «*Advanced Science in Organic Chemistry*» (Sudak, 2006), X, XI, XVI молодежных конференциях по органической химии (УФА, 2007, Екатеринбург 2008, Пятигорск, 2013), XXIII, XXIV Международных Чугаевских конференциях по координационной химии (Одесса, 2007, С-Петербург, 2009), IV Всероссийской конференции «*Енамины в органическом синтезе*» (Пермь, 2007), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008), Международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» (С-Петербург, 2008), ВНКСФ-17 (Екатеринбург, 2011), XXII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2012), Международной конференции по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов (Туапсе, 2016).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 5 статей в сборниках научных трудов, 13 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Работа выполнялась при финансовой поддержке Президента РФ (Программа поддержки ведущих научных школ, гранты НШ-3656-2014.3, НШ-8922.2016.3), Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №12-03-90039-Бел_а, 14-03-90021-Бел_а, №13-03-12188-офи_м, 16-29-10757-офи_м), а также Президиума УрО РАН, проекты №12-П-234-2003, №13-3-НП-661.

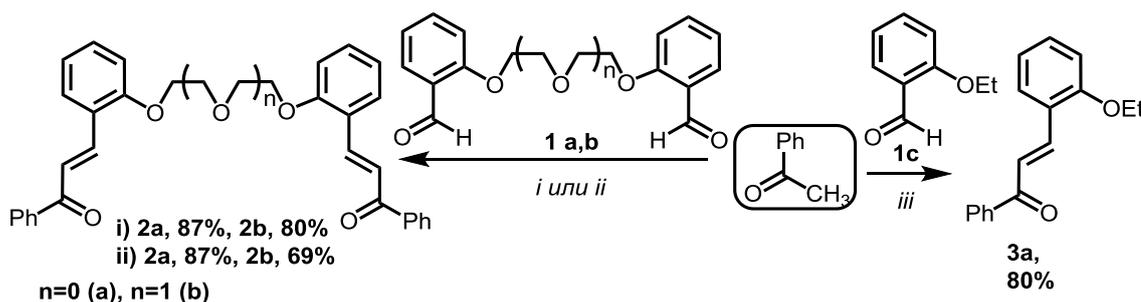
Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа общим объемом 142 страницы состоит из введения, обзора литературы, посвященного синтезу халконов (α,β -непредельных кетонов) и их реакциям с амбидентными C,C- и N,N-бинуклеофилами, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, приложения, содержит 13 таблиц, 74 схемы и 31 рисунок. Список литературы включает 155 ссылки.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследованы халконо-поданды: 1,2-бис-[2-(1-(1-фенилпроп-2-ен-1-он-3-ил)-фенокси)]-этан (**2a**) и 1,5-бис-[2-(1-(1-фенилпроп-2-ен-1-он-3-ил)-фенокси)]-3-оксапентан (**2b**), в качестве модельного соединения использовали: (*E*)-3-(2-этоксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он **3a** (2-этокси-халкон) (схема 1).

1. Синтез халконо-подандов и 2-этокси-халкона

Халконо-поданды **2a,b** и 2-этокси-халкон **3a** синтезированы по реакции Кляйзена-Шмидта. Использование ультразвукового воздействия (УЗ) позволило уменьшить время реакции для халконо-подандов **2a,b** с 3 часов до 30 минут (Схема 1).



i) KOH, EtOH, перемешивание, 20-25 °C

ii) УЗ, 30 мин, KOH, EtOH

iii) перемешивание 6 ч, KOH, EtOH, ледяная баня

Схема 1

2. Взаимодействие халконо-подандов с АУЭ в условиях гетерогенного катализа

Удобным модельным соединением для углубленного изучения реакционной способности халконовой группы в подандах является 2-этокси-халкон **3a** (R=OEt), однако, его реакция с АУЭ в литературе не описана. Известно, что халкон **3b** (R=H) взаимодействует с АУЭ в присутствии Ва(OH)₂ в этаноле при нагревании с образованием целевого циклогексенона **6b**¹ с выходом 80%.

В аналогичных условиях для 2-этоксихалкона **3a** (R=OEt) нами отмечено снижение хемоселективности процесса – выход продукта **6a** составляет 28 %, при этом образуются заметные количества промежуточных соединений - продукта присоединения по Михаэлю **4a** и продукта внутримолекулярной циклизации **5a** (Схема 2). При использовании в качестве катализатора KOH и *t*-BuOK наблюдается процесс декарбоксилирования соединения **5a**, приводящий к значительным количествам побочного продукта **7a**, который формируется через интермедиат А (таблица 1 п. 2-4, схема 2). Поэтому нами были изучены гетерогенные катализаторы, в частности, оксиды Al, Mg, Ti-Si, в том числе наноразмерные². Катализаторы обладают активными центрами различной природы и могут повышать хемоселективность реакций с участием

¹ Garcia-Raso A., and all. // Synthesis. 1982. p. 1037-1041.

² Оксиды синтезировали золь-гель методом на кафедре химии, технологии электрохимических производств и материалов электронной техники факультета химической технологии и техники БГТУ (Минск). Автор благодарит за сотрудничество к.х.н. Алисиенок О.А. и проф. д.т.н. Мурашкевич А.Н.

карбонилсодержащих соединений, особенно, протекающих с отщеплением молекулы ВОДЫ.

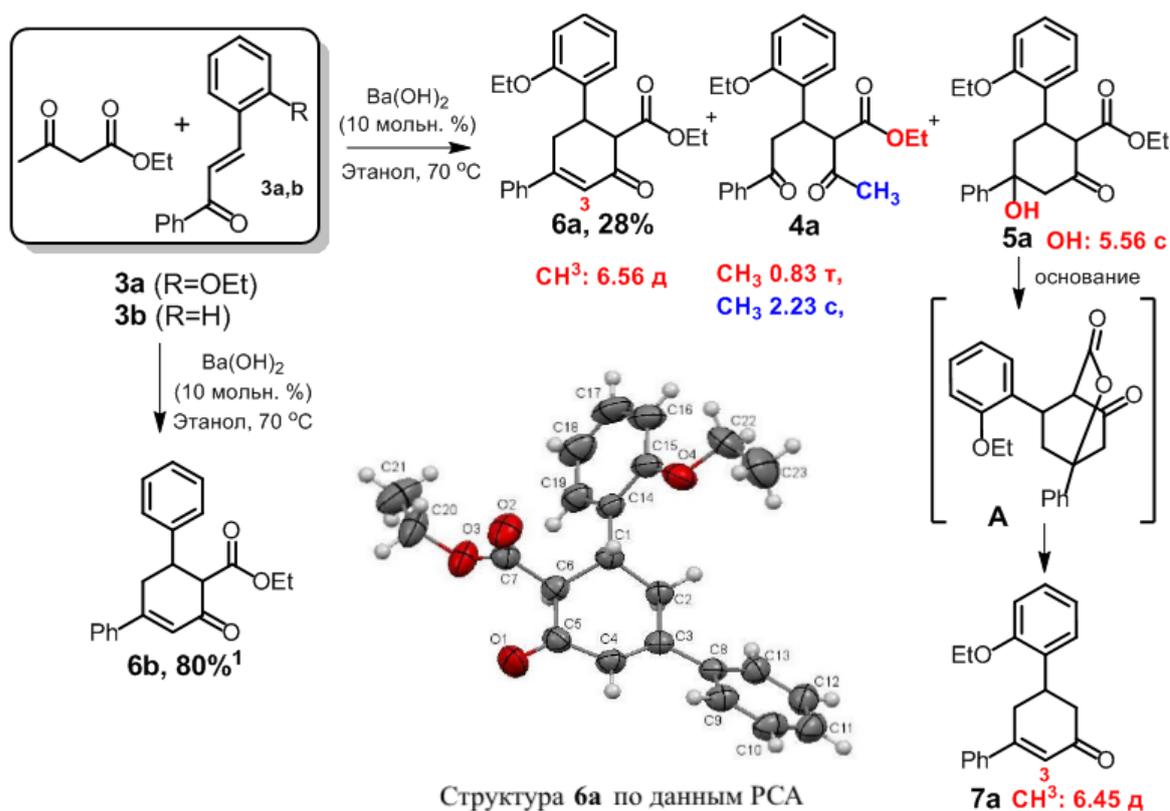


Схема 2

Таблица 1 - Соотношение (%) продуктов взаимодействия халкона 3a с АУЭ по данным спектроскопии ¹H ЯМР

N	Условия реакции			3a	4a	5a	6a	7a
	Катализатор, количество (моль)	T, °C	Время, ч					
1	Ba(OH) ₂ (0.1)	60	3	0	4	50	36	11
2	KOH, (1.0)	60	3	0	0	0	58	42
3	<i>t</i> -BuOK, (1.0)	60	3	9	2	2	43	43
4	<i>t</i> -BuOK (1.0)	25	48	0	0	8	69	23
5	Al ₂ O ₃ , (0.1)	60	3	100	0	0	0	0
6	Al ₂ O ₃ , (0.1), KOH (1.0)	60	3	38	0	0	47	15
7	Al ₂ O ₃ (0.1), <i>t</i> -BuOK (1.0)	25	48	0	0	0	80	20
8	SiO ₂ -TiO ₂ (40% TiO ₂) (0.1)	60	3	100	0	0	0	0
9	SiO ₂ -TiO ₂ (40% TiO ₂) (0.1), <i>t</i> -BuOK (1.0)	25	48	0	0	26	57	17
10	MgO (0.1)	25	170	50	40	10	0	0

Как видно из таблицы 1 гидроксид бария и наноразмерный MgO катализируют первую стадию реакции – присоединение по Михаэлю, и в меньшей степени вторую стадию – внутримолекулярную циклизацию и дегидратацию (таблица 1, п. 1, 10).

Вторую стадию реакции Робинсона катализируют оксиды Al и Ti-Si, частично подавляя процесс декарбоксилирования. При совместном использовании оксидов алюминия или кремния-титана и KOH (*t*-BuOK) соотношение продуктов **6a:7a** увеличивается в пользу соединения **6a** (таблица 1 п. 6, 7, 9). Исследование процессов сорбции АУЭ на оксид Al методом ИК спектроскопии позволило объяснить полученные результаты дезактивацией молекулы АУЭ в ходе сорбции: при сорбции наблюдается изменение частотных характеристик колебаний связей обеих карбонильных групп $\nu_{C=O}$ (исчезают полосы 1743 и 1718 cm^{-1}) и изменения в области колебаний фрагмента C-O-C. Кроме того, происходит низкочастотный сдвиг и увеличение интенсивности полос колебаний $\nu_{C=C}$ енольной формы сорбата (с 1650 и 1636 до 1622 cm^{-1}). Изменения свидетельствуют о наличии донорно-акцепторных взаимодействий групп C=O и COO с активными центрами поверхности наноксид алюминия (M^{+n} , -OH), что приводит к формированию поляризованных хелатоподобных структур (рис. 1).

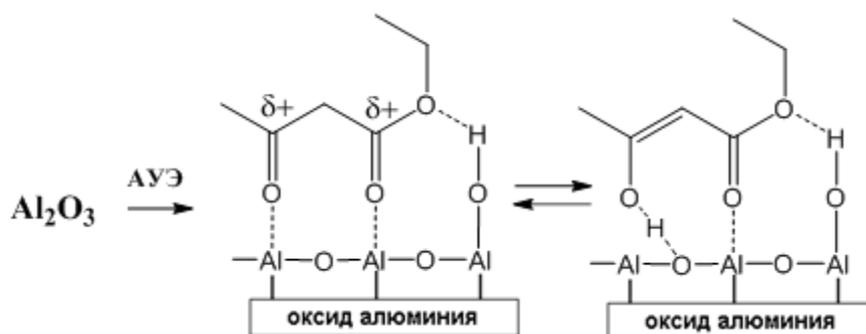


Рисунок 1 - Схема взаимодействия АУЭ с оксидом алюминия.

Сорбция интермедиата **5a** на Al_2O_3 с целью выяснения способа его координации с поверхностью приводит к полной конверсии **4a** в соединение **6a**.

Соединение **4a**, согласно данным ^1H ЯМР реакционных смесей в DMCO-d_6 , образуется в виде двух диастереомеров с *RS(SR)*- и *RR(SS)*-конфигурацией в соотношении 43:57. Тогда как для кетоспирта **5a** и енона **6a** наблюдается только по одному набору резонансных сигналов протонов в ^1H ЯМР спектрах. По-видимому, в результате кето-енольной таутомерии в основных средах происходит переход в термодинамически более устойчивый *RS(SR)*-изомер с экваториальным расположением арильных и сложноэфирной групп по данным PCA (схема 2).

Результаты, полученные для модельного соединения **3a**, были использованы для синтеза и идентификации подандов **8 – 14** (схемы 3, 4).

Взаимодействие халконо-подандов **2** с АУЭ в присутствии сильных оснований в этаноле приводит к образованию продуктов **8a,b** и разноразмещенных подандов **9a,b**. Побочные продукты для соединения **8a** были выделены методом препаративной ВЭЖХ. В частности, разноразмещенные поданды **10a** и **11a**, содержащие формильную группу, образованную в результате ретроальдольного распада халконового фрагмента.

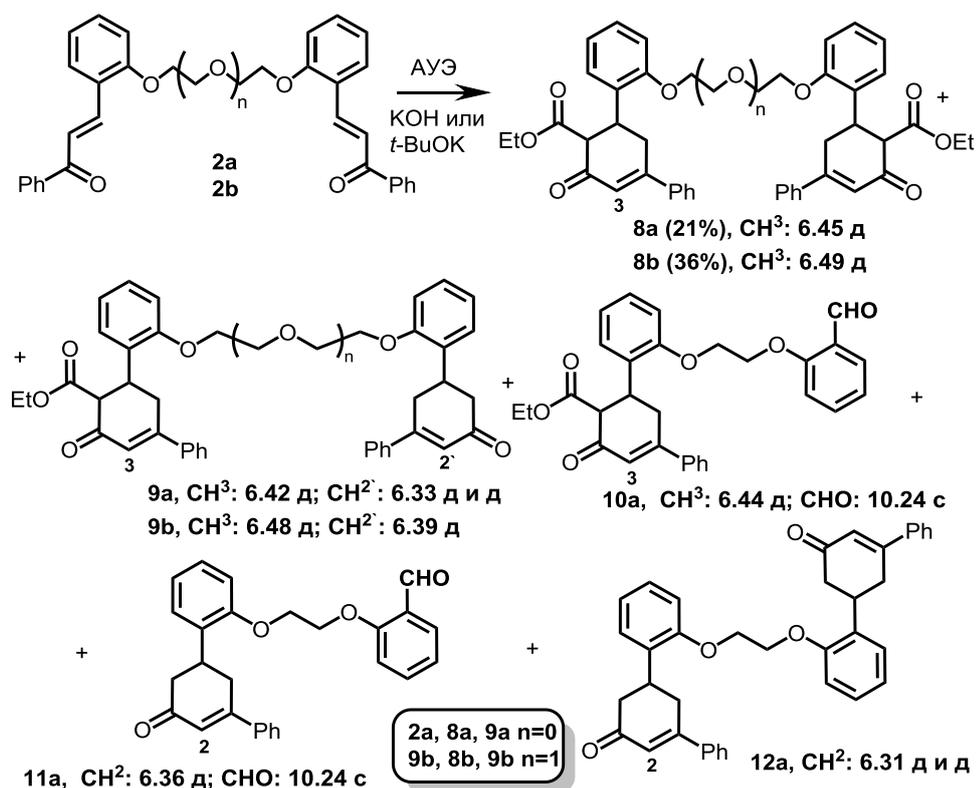


Схема 3

Выделено 5 основных фракций с временами удерживания 8.3, 9.3, 21.6, 25.6, 30.0 минут, которые были отнесены к соединениям **10a**, **11a**, **12a**, **9a** и **8a** соответственно (схема 3) по данным ИК спектроскопии и 1H ЯМР.

В присутствии гидроксида бария промежуточные соединения **13b** и **14b** получены с выходами 10-12% при перемешивании в течении месяца при комнатной температуре. УЗ воздействие позволило сократить время реакции до 40 минут, а выход соединения **14b** повысить до 19% (схема 4).

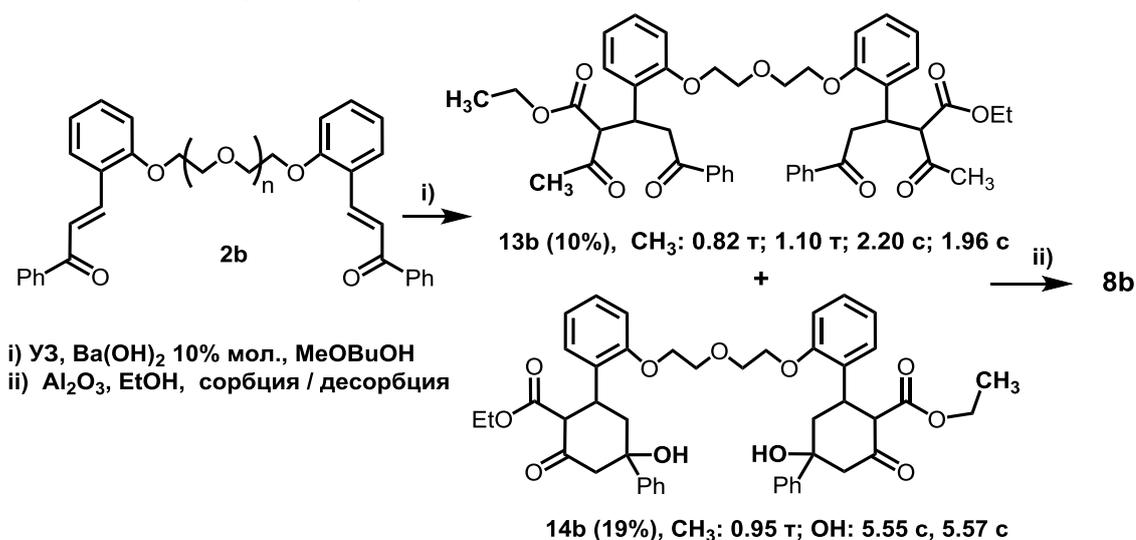


Схема 4

При сорбции смеси, состоящей из подандов **2b**, **13b** и **14b**, на Al_2O_3 происходит полное превращение соединений **13b**, **14b** в поданд **8b**. Исходный халконо-поданд **2b** остается в неизменном виде, то есть Al_2O_3 катализирует вторую стадию реакции – циклизацию Робинсона и дегидратацию.

Таким образом, предложено два способа использования гетерогенных катализаторов в реакции Робинсона с участием замещенных халконов. Первый – проведение реакции в органических растворителях. В этаноле в основных условиях в присутствии оксида алюминия хемоселективность реакции Робинсона с участием халкона **3a** повышается, а содержание циклогексенона **6a** в реакционной смеси увеличивается до 80%.

Второй способ – сорбция интермединатов реакции Робинсона (**5a** или смеси **13b**, **14b**) на поверхность катализатора с последующим нагреванием и десорбцией. Сочетание первого и второго способов – синтез интермединатов в этаноле, а затем их сорбция-нагревание-десорбция – позволило достичь количественного выхода модельного соединения **6a** (из **5a**) и 45%-ного выхода поданда **8b**.

3. Взаимодействие замещенных халконов с аминоазолами

При переходе от АУЭ к аминоазолам, обладающим несколькими нуклеофильными центрами, вероятность образования побочных продуктов в реакции с халконами увеличивается. Теоретически реакция может протекать через образование интермединатов **B**, **C**, **D**, **E** по механизму 1,4-присоединения и интермедината **F** по механизму 1,2-присоединения (схема 5).

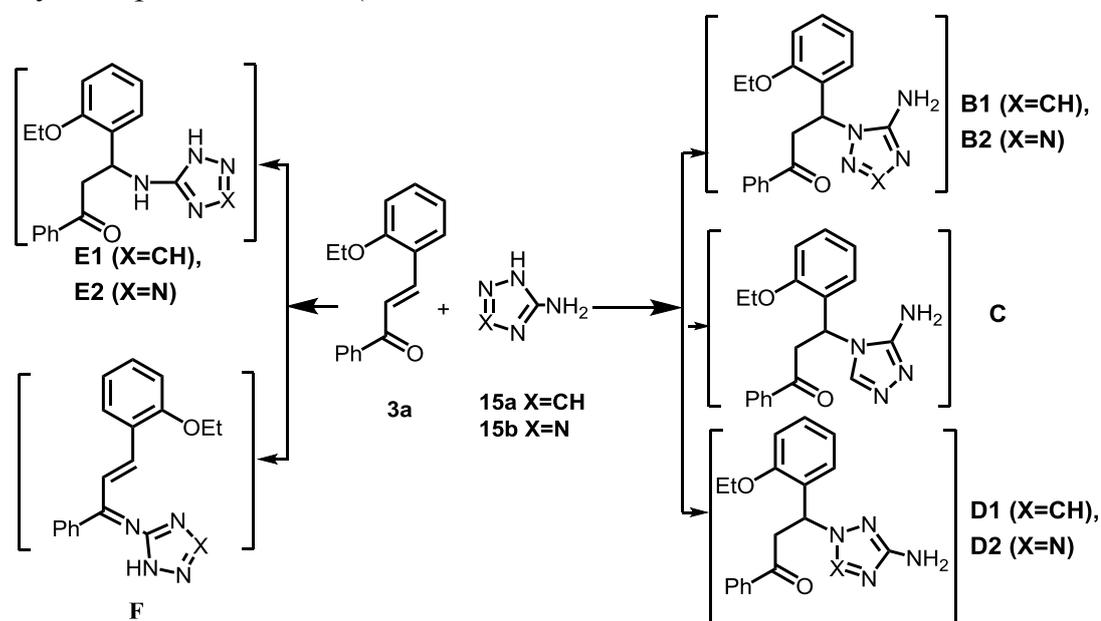


Схема 5

Однако в литературе отмечается региоспецифичность при формировании азоло[1,5-*a*]пиримидинового цикла в реакциях халконов с аминоазолами. Так, были описаны продукты, образующиеся только через интермединат **B**. Необходимо отметить, что интермединат **F** может давать такие же продукты, что и интермединаты **B**, однако,

литературные данные по исследованию реакций первичных и вторичных аминов с халконами свидетельствуют о прохождении реакции исключительно через 1,4-присоединение.

Нами впервые показано, что, варьируя температуру, природу катализатора и растворителя, можно стимулировать формирование и других вышеуказанных интермедиатов. Проведён анализ реакционных смесей 2-этоксихалкон (**3a**) / аминоазол / катализатор методами ВЭЖХ или ^1H ЯМР спектроскопии, выделены и охарактеризованы основные продукты реакций, в которых варьировали температуру, природу катализатора и растворителя, концентрацию халкона **3a**.

3.1. Взаимодействие 2-этоксихалкона с 3-аминотриазолом **15a**

При комнатной температуре основными продуктами реакции **3a** с 3-аминотриазолом (**15a**) являются 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины **16**, **17a**, **18a**, **19a** (схема 6, таблица 2). Впервые выделены 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидины **17b**, **18b**, **19b** (схема 6, таблица 2), которые формируются через интермедиат **C**. В основных условиях зафиксированы значительные количества интермедиата **D1** (соединение **20**).

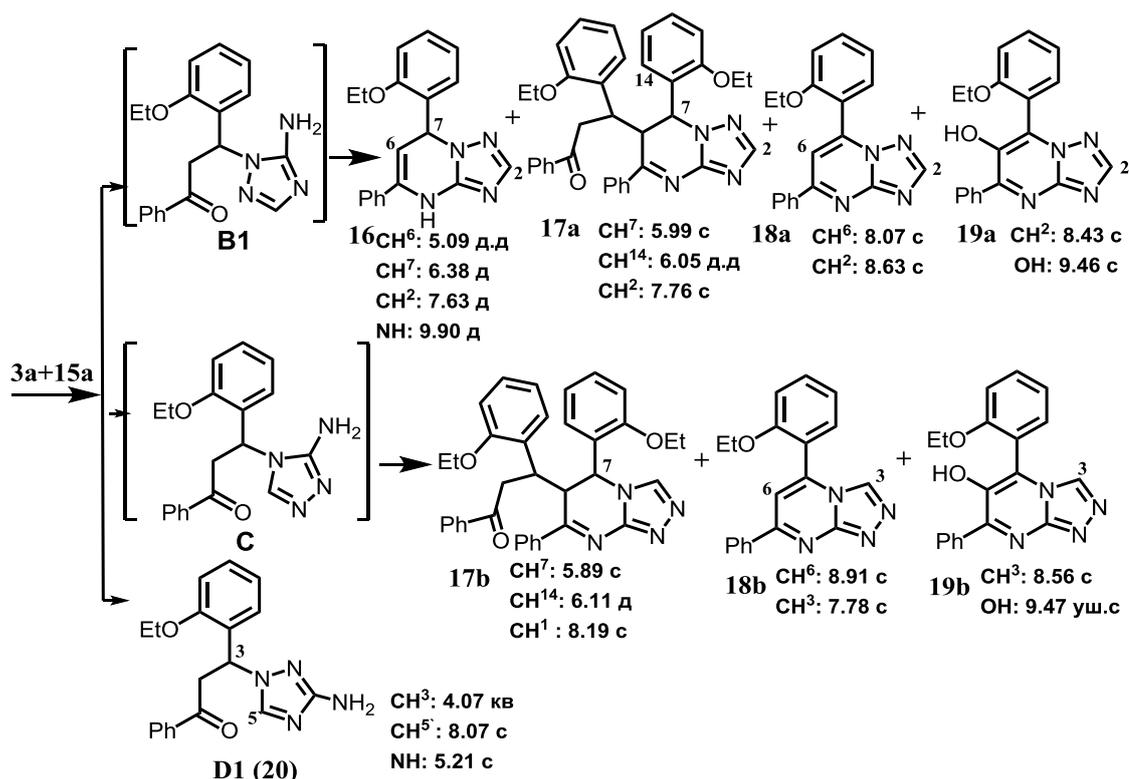


Схема 6

Апротонный растворитель (ДМФА) смещает равновесие в сторону образования ароматических азолопиримидинов **18a**, **19a**, тогда как протонный (этанол) способствует образованию интермедиатов **20** и дигидропиримидиновых продуктов **17a,b**. (таблица 2). При повышении температуры до 55-65 °С в этаноле достигнут 70%-ный выход

дигидропиримидина **16**. Структура соединений **17a** (рис. 2), **17b** и **18b** доказана с помощью РСА.

Таблица 2 -Соотношение (%) продуктов в реакционной смеси халкон (**3a**)-3-амино-1,2,4-триазол-катализатор-растворитель, 20-25 °С, 500 ч, по данным ВЭЖХ

Растворитель	EtOH				ДМФА			
Катализатор	<i>t</i> -BuOK	Et ₃ N	----	HCl	<i>t</i> -BuOK	Et ₃ N	----	HCl
Продукты	Содержание продуктов в реакционной среде (%)							
3a	21	35	70	36	2	25	35	16
16	6	9	1	3	12	3	2	6
17a	12	8	5	5	-	3	3	1
17b	-	6	-	3	-	-	-	-
18a	15	12	4	8	65	20	18	18
18b	-	5	2	8	-	6	3	9
19a	10	8	5	17	20	17	15	26
19b	-	2	1	6	-	4	1	7
20	25	11	9	8	-	17	14	11

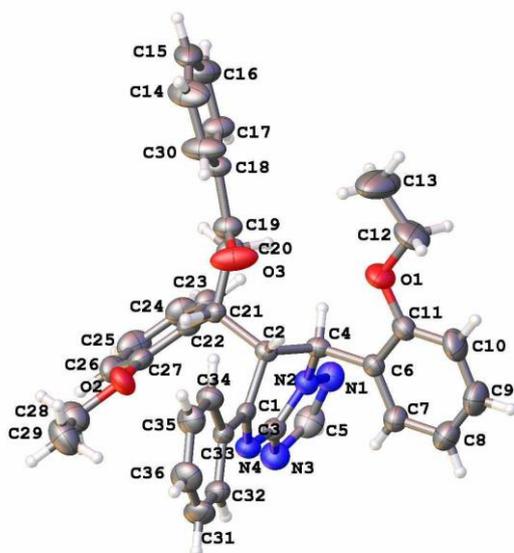


Рисунок 2. Кристаллическая структура соединения 2*R**,4*S**,21*S**-17a

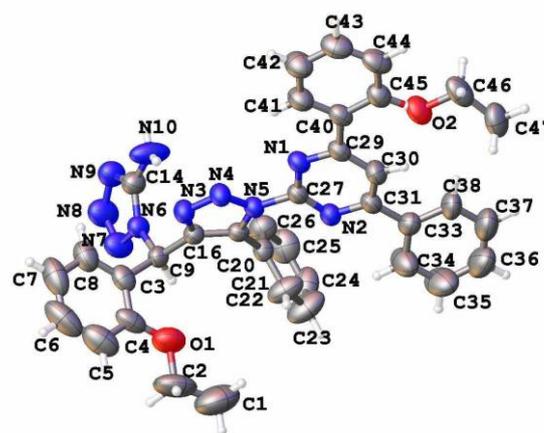


Рисунок 3. Кристаллическая структура соединения **26** по данным РСА

3.2. Взаимодействие 2-этоксихалкона с 5-аминотетразолом

При переходе от 3-аминотриазола **15a** к 5-аминотетразолу **15b** (схема 7) региоселективность присоединения по Михаэлю повышается, основными продуктами являются соединения **22**, **23**, **24**, формирующиеся через интермедиат **B2** (Схема 7, таблица 3). Для соединения **23** отмечена высокая диастереоселективность формирования – оно выделено преимущественно в виде (*R**,*S**,*S**)-изомера (по данным РСА и ¹H ЯМР), также как и для соединения **17a** (рис. 2).

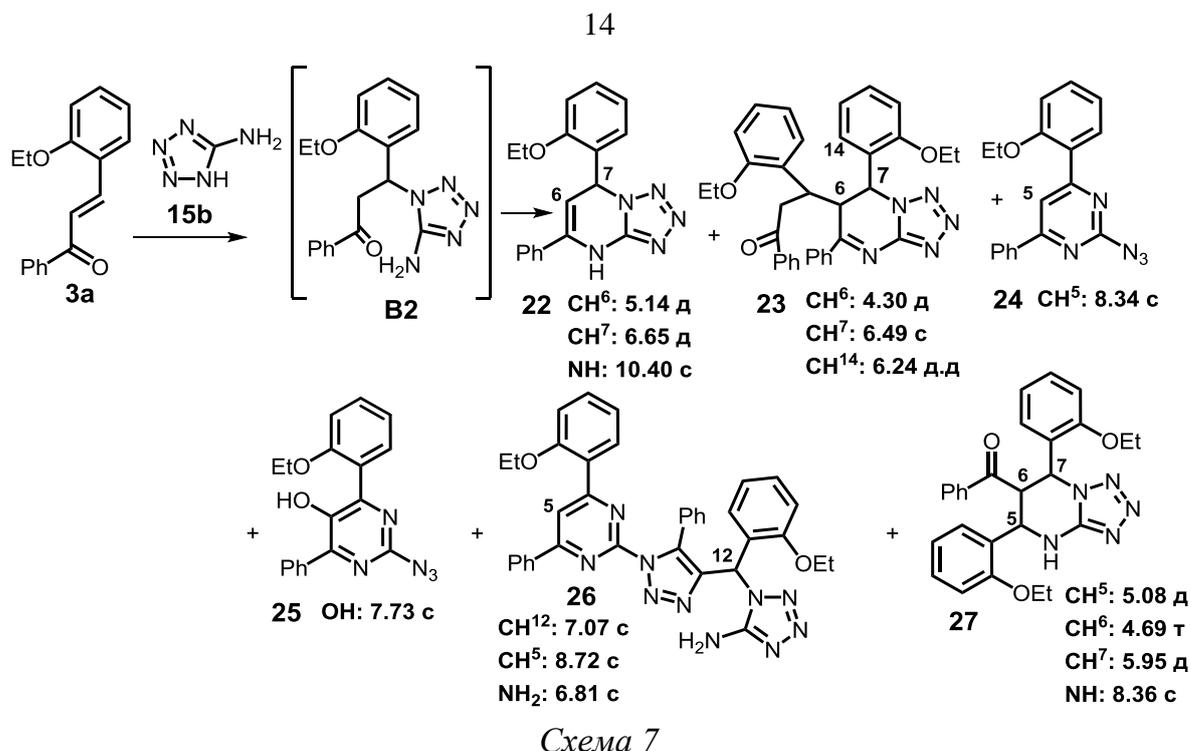


Таблица 3 -Соотношение (%) продуктов взаимодействия халкона **3a** с 5-амино-тетразолом при 20-25°C за 500 ч по данным ВЭЖХ

Растворитель	EtOH				ДМФА			
	<i>t</i> -BuOK	Et ₃ N	-	HCl	<i>t</i> -BuOK	Et ₃ N	-	HCl
Катализатор								
Продукты	Содержание основных продуктов в реакционной среде (%)							
3a	23	39	74	38	16	34	70	33
22	24	28	9	6	47	42	21	44
23	23	20	10	24	1	3	2	2
24	6	3	1	7	12	9	1	10
25	1	-	-	2	4	-	-	6
26	11	4	4	8	3	1	1	1
27	5	-	-	-	2	-	-	-

4,7-Дигидротетразолопиримидин **22** более устойчив к окислению, нежели его триазольный аналог **16**. В растворах ДМФА содержание соединения **22** увеличивается в 4 раза, а содержание пиримидинов **24**, **25** уменьшается в 5 раз. Протонный растворитель – этанол частично смещает равновесие в сторону образования продукта **23** (10-24%). При нагревании в этаноле (60-70 °C) в присутствии *t*-BuOK или KOH происходит преимущественное образование дигидропиримидина **22** (44-63%).

Реакция халкона **3a** с 5-аминотетразолом **15b** обладает рядом особенностей, активная группа N₃ соединения **24** выступает в качестве 1,3-диполя и при взаимодействии с интермедиатом **B2** образует оригинальный 1,4,5-замещенный 1,2,3-триазол **26** (схема 8, рис. 3). Данный продукт образуется с выходами 10-12% в этаноле с *t*-BuOK при комнатной температуре в течение трех недель или при нагревании в течение 18 часов в ДМФА (70-80 °C) в присутствии KOH.

В ДМФА при 100-110 °С наблюдается формирование значительного количества другого 1,4,5-замещенного 1,2,3-триазола **28** (с выходом 38%), который является продуктом взаимодействия азидной таутомерной формы **24** с интермедиатом **E2** (схема 8). Необходимо подчеркнуть, что соединение **28**, структура которого подтверждена с использованием двумерной ЯМР спектроскопии (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC)³, в отличие от остальных продуктов реакции плохо растворимо в этилацетате, что упрощает его выделение. При нагревании в ДМФА с *t*-BuOK или KOH в реакционной массе преобладает пиримидин **24** (40-45% по данным ^1H ЯМР). Из-за высокой реакционной способности азидо-группы пиримидин **24** был выделен из реакционной массы с выходом лишь 10-12%. Окисление дигидропиримидина **22** 4%-ным раствором H_2O_2 в растворе ДМФА позволило получить пиримидин **24** с выходом 36%.

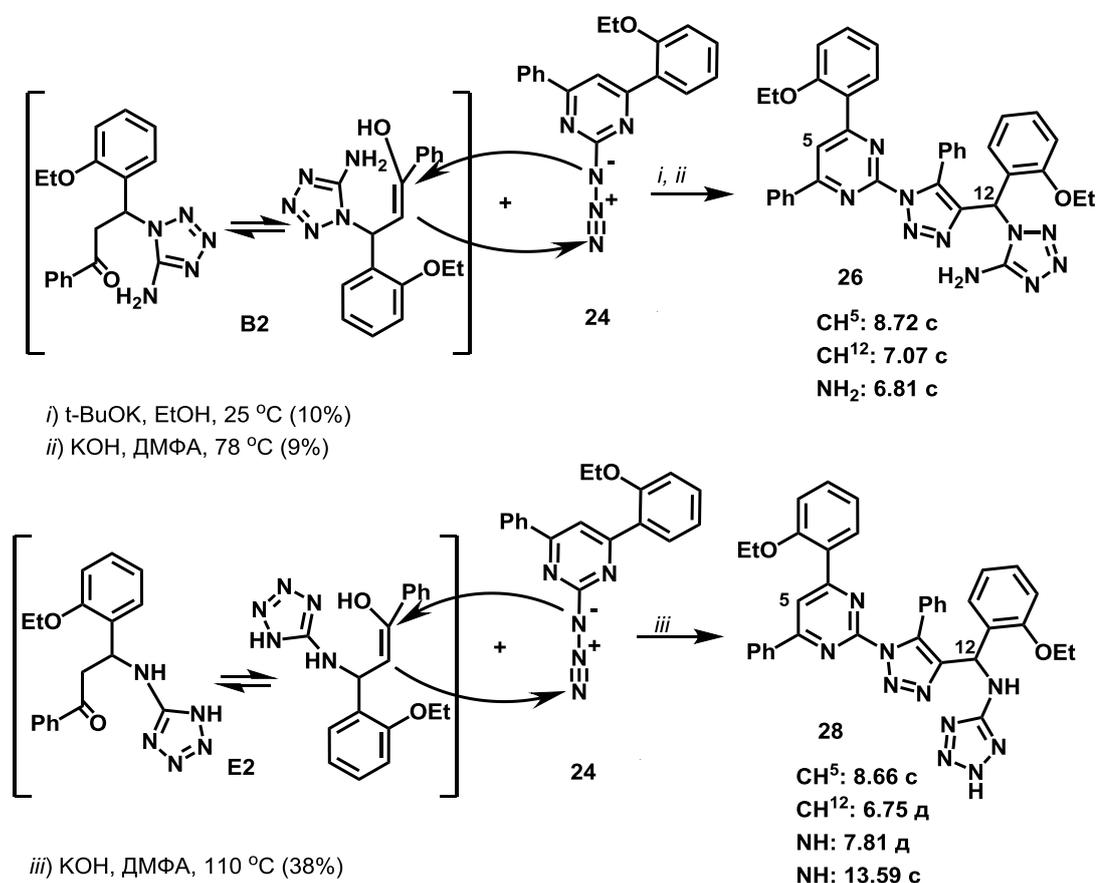


Схема 8

Нагревание реакционных смесей выше 100 °С в течение 3-18 ч в ДМФА в сильно основных условиях (*t*-BuOK, KOH) приводит к понижению выхода основных продуктов реакции, из-за ретроальдольного распада халкона **3а**. В результате, в реакционной массе появляются 2-этоксibenзальдегид **1с** и ацетофенон **29**, что запускает целый каскад мультикомпонентных реакций и приводит к формированию соединений **30** и **31** (схема

³ Исследования проводились совместно с к.х.н. Кодессом М. И. и Маточкиной Е. Г.

9). Ретроальдольный распад халкона происходит и без нагревания, в пользу этого заключения свидетельствует образование соединения **27**. Структура соединений **27** и **31** доказана с помощью РСА.

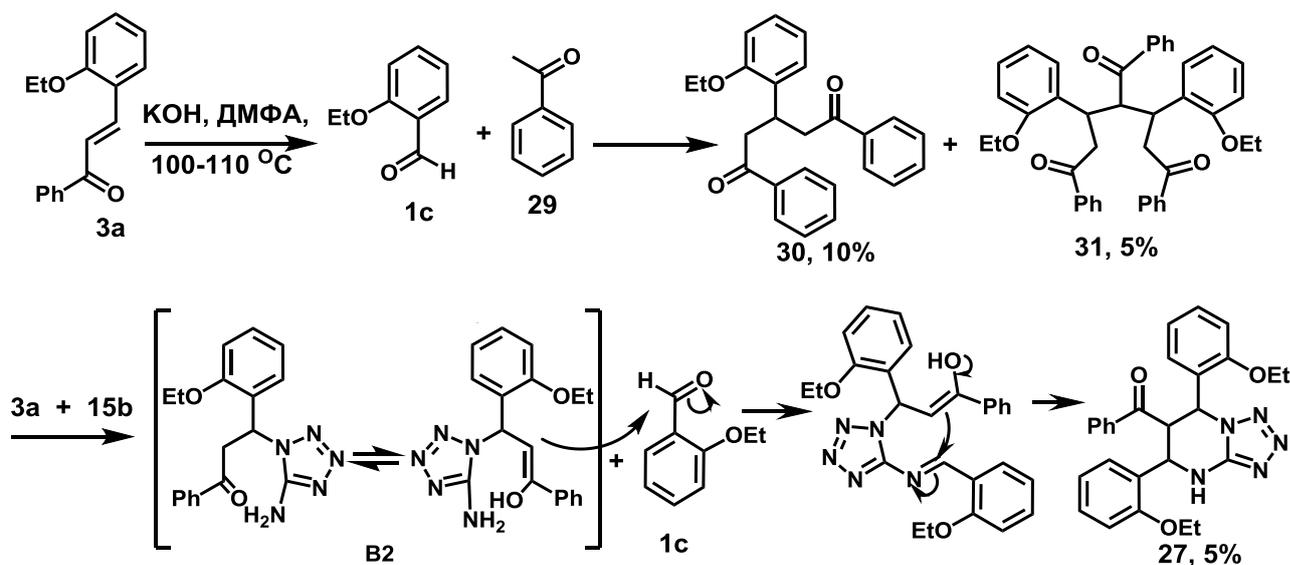


Схема 9

Оказалось, что соотношение продуктов реакции халкона **3a** с аминоазидами зависит от концентрации исходного халкона, причем при нагревании эта зависимость сохраняется. Концентрации халкона **3a** 0.15-0.05 г/мл в этаноле способствуют формированию аддуктов Михаэля **17a** и **22**. Высокая концентрация халкона **3a** в реакционной среде (0.2-1.0 г/мл) наиболее благоприятна для образования дигидропиримидинов **16** и **22**.

Таблица 4 – Условия получения соединений **16**, **17a**, **18a**, **19a**, **22-24**, **26**, **28**

Формула	№	Условия				Выход, %
		C _{3b} , г/мл	Растворитель/ катализатор	Темпе- ратура, °C	Вре- мя, ч	
	16 X=CH	0.2-1.0	этанол/ <i>t</i> -BuOK	22-25 55-65	1200 18	95 70
	22 X=N	0.2-1.0	этанол/ <i>t</i> -BuOK	70-80	3	63
	18a X=CH	0.2	DMF/KOH	22-25	500	65
	24 X=N	окисление 21 4% H ₂ O ₂ , HCl, DMF, 36 ч				36
	17a X=CH	0.05- 0.15	этанол/KOH	22-25	120	27
	23 X=N	0.05- 0.15	этанол/ <i>t</i> -BuOK	22-25	500	12

Таблица 4 – Условия получения соединений 16, 17а, 18а, 19а, 22-24, 26, 28
(продолжение)

Формула	№	Условия				Выход, %
		C _{3b} , г/мл	Растворитель/ катализатор	Темпе- ратура, °С	Вре- мя, ч	
	19a	0.05-0.2	ДМФА/КОН	60-90	36	20
	26	0.2	ДМФА/КОН	70-80	18	12
	28	0.2	ДМФА/КОН	110	18	38

3.3. Взаимодействие халконо-поданда 2b с 3-аминотриазолом

При взаимодействии халконо-поданда **2b** с 3-аминотриазолом при использовании как кислотного, так и основного катализатора при температуре 70-80 °С наблюдается образование четырех основных продуктов **32-35** (схема 10, таблица 5).

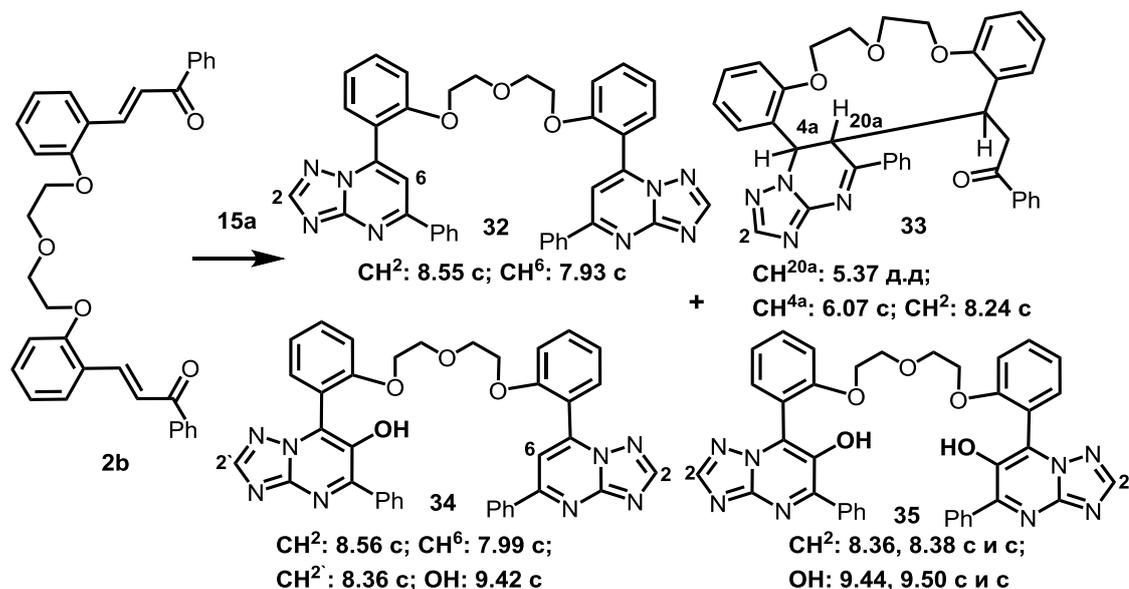


Схема 10

Интересной особенностью реакции является склонность к образованию окисленных продуктов (**32**, **34** и **35**). Единственным дигидропроизводным, устойчивым к окислению, оказался краунофан **33**, стабилизированный в 6,7-дигидроформе (схема 10).

Таблица 5 - Соотношение (%) продуктов взаимодействия халкона **2b** с 3-амино-1,2,4-триазолом за 500 ч при 20-25 °С по данным ВЭЖХ

№	Катализатор	Растворитель	Выход, %				
			2b	32	33	34	35
1	КОН	EtOH	2	53	18	12	10
2	КОН	DMF	6	74	12	4	3
3	Et ₃ N	DMF	6	50	7	25	12
4	-	DMF	2	35	6	42	11
5	HCl	DMF	4	19	4	50	22

При использовании основных катализаторов наблюдается образование ароматического пиримидина **32** (53-74%), тогда как в кислых условиях или в отсутствие катализатора равновесие смещается в сторону образования 6-оксизамещенных подандов **34** и **35**. Структура соединений **32**, **33** (рис. 4), **34**, **35** доказана с помощью РСА.

3.4. Взаимодействие халконо-поданда **2b** с 5-аминотетразолом

В реакции халконо-поданда **2b** с 5-аминотетразолом формируются три основных продукта **36**, **37**, **38**, соотношение которых зависит от природы растворителя: в этаноле преобладает соединение **36**, которое выделено с выходом 46%. Его структура доказана методом РСА (рис. 5). Гидрокси-замещенные поданды, аналогичные соединениям **34** и **35**, обнаружены в следовых количествах. В растворах ДМФА формируются преимущественно окисленные формы – соединение **38**, о наличии которого можно судить по присутствию азидо-группы в области 2100 см⁻¹ в ИК спектрах реакционных масс. Однако выделить соединение **38** в чистом виде не удалось из-за высокой реакционной способности его азидной группы.

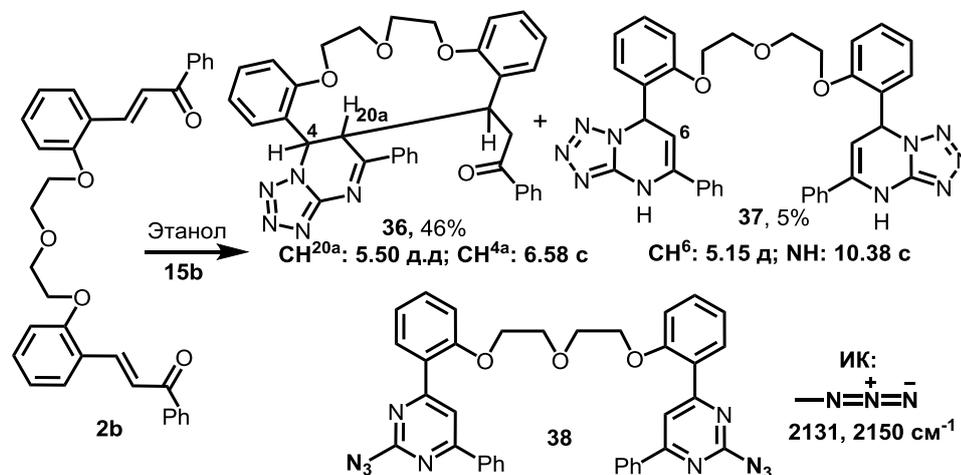


Схема 11

3.5. Возможный механизм формирования краунофанов **33** и **36** и оптимизация методов их синтеза

Мы наблюдали значительное увеличение выхода краунофанов **33** и **36** в сравнении с их немакроциклическими аналогами **17a** и **23**. Это явление мы объясняем способностью халконо-подандов к внутримолекулярной координации молекулы аминоазола, что приводит к пространственной сближенности терминальных халконовых групп. При этом, затрудняется подход молекулы реагента ко второй терминальной группе халконо-поданда, но облегчается проведение внутримолекулярной конденсации с образованием краунофана **33** или **36**. Отмечено преимущественное образование соединений **33** и **36** в виде R^*,S^*,R^* -диастереомеров (рис. 4 и 5), для краунофана **36** выделен и минорный R^*,S^*,S^* -диастереомер, строение которого подтверждено данными РСА.

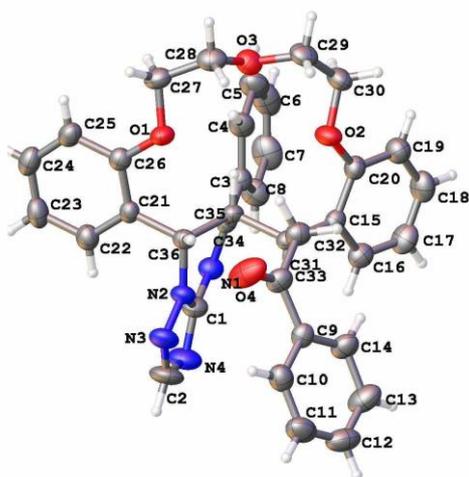


Рисунок 4. Кристаллическая структура краунофана R^*,S^*,R^* -**33** по данным РСА

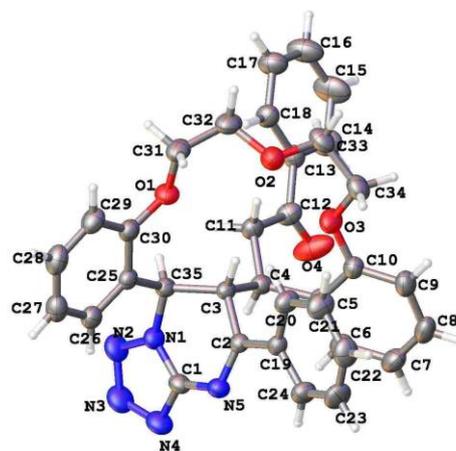


Рисунок 5. Кристаллическая структура краунофана R^*,S^*,R^* -**36** по данным РСА

Образование краунофанов **33** и **36** может протекать через каскад реакций межмолекулярного (образование интермедиата **J**) и внутримолекулярного присоединения по Михаэлю с циклизацией на заключительном этапе (схема 12).

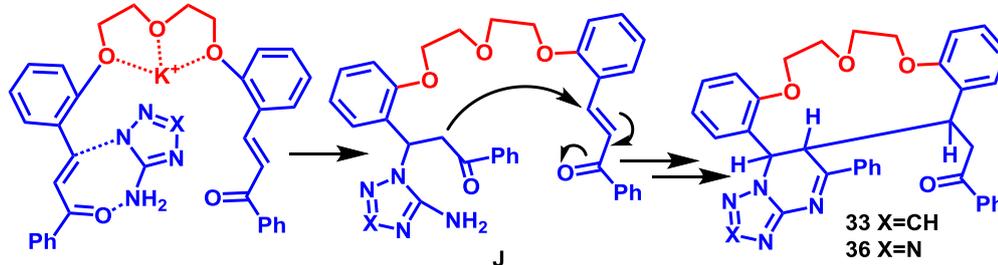


Схема 12

Механизм внутримолекулярной циклизации подтвержден нами на примере образования аддукта **17a**. Теоретически реакция может протекать по двум направлениям: путь **I** описывается в литературе⁴, как взаимодействие халкона **3a** и

⁴ Lipson V.V., Ignatenko I.V., Desenko S.M., Shishkin O.V., et al. // *Journal of Heterocyclic Chem.* 2003. V. 40. p. 1081

дигидропиримидина **16**. Путь **II** – это присоединение второй молекулы халкона к интермедиату **B1** с образованием интермедиата **G** и последующей атакой аминогруппы по углероду карбонильной группы, приводящей вследствие циклизации к аддукту Михаэля **17a**. Нами был выделен и охарактеризован промежуточный тетрагидротриазолопиримидин **21**, который в ампуле спектрометра ЯМР в ДМСО- d_6 за 24 часа трансформировался в соединение **17a** в виде R^*,S^*,S^* -изомера, хотя теоретически возможно образование четырех диастереомеров. Полученные результаты свидетельствуют в пользу **II** пути (схема 13).

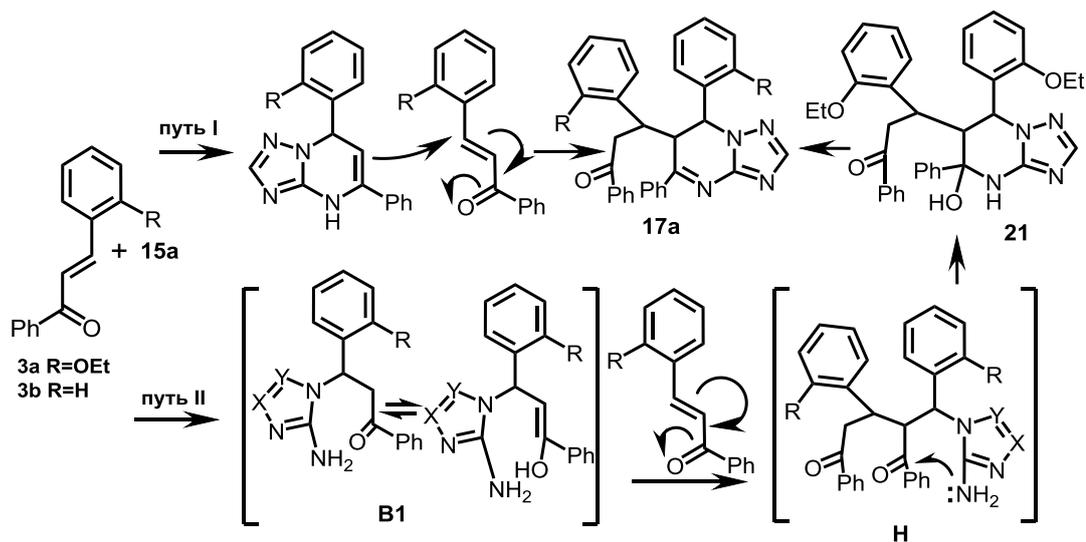


Схема 13

Методы синтеза и выделения краунофанов **33**, **36** были оптимизированы. Проведение реакции халконо-поданда **2b** с аминотриазолом **15a** в смеси растворителей (ДМФА: H_2O =6:1) позволило увеличить выход краунофана **33** до 79%. В реакции халконо-поданда **2b** с 5-аминотетразолом **15b** в этаноле в присутствии *t*-BuOK удалось выделить соединение **36** с выходом 46%.

Таким образом, показано, что при переходе от 2-этоксихалкона к халконо-поданду региоселективность реакции с аминазолами повышается. Это позволило получить поданды с фрагментом азоло[1,5-*a*]пиримидина с хорошими выходами и разработать методы синтеза краунофанов, содержащих в цикле азоло[1,5-*a*]дигидропиримидиновый фрагмент.

4. Люминесцентные свойства замещенных азолопиримидинов

Ароматический азолопиримидин **18a** и соответствующий поданд **32** обладают люминесценцией с относительным квантовым выходом 30-42%. Введение гидроксильной группы в 6-е положение азолопиримидинов **18a** и **32** тушит люминесценцию. Однако добавление *t*-BuOK или первичного амина в растворы соединений **19a** и, особенно, поданда **35** приводит к снятию тушения люминесценции. Это свойство можно использовать для создания сенсоров на органические основания.

5. Исследование биологической активности полученных соединений

Туберкулостатическая активность некоторых соединений исследована в опытах *in vitro* в Уральском НИИ фтизиопульмонологии (к.м.н. Кравченко М.А.). Определены минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в отношении лабораторного штамма *M. tuberculosis* (H₃₇Rv). Установлено, что введение ионофорного полиэфирного фрагмента способствует увеличению туберкулостатической активности: для циклогексенонсодержащего поданда **8a** в 4 раза (МИК 1.5 мкг/мл), для краунофанов **33** и **36** в два раза (МИК 6.25 мкг/мл). Среди соединений, не имеющих полиэфирного фрагмента, наибольшей туберкулостатической активностью обладает производное 5-амино-тетразола **24**. Это же соединение является новым эффективным ингибитором α-глюкозидазы с ферментативной активностью 367.71±16, определенной *in vitro* (m±SEM, %) относительно акарбозы (68.16±1.76). Исследования проведены в лаборатории фармакологии антиоксидантных средств НИИ фармакологии ВолгГМУ (к.х.н. Д.А. Бабков).

Таблица 6
Туберкулостатическая
активность

Соединение	МИК, мкг/мл
4a	12.50
5a	12.50
5b	3.12
6a	6.25
6b	3.12
8b	1.56
16	12.5
17a	12.5
18a	12.5
19a	3.15
23a	12.5
24	0.75
26	12.5
33	6.25
36	6.25
Изониазид	0.1
Пиразинамид	12.0

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ:

1. Разработаны методы синтеза циклогексенон- и азоло[1,5-*a*]пиримидинсодержащих подандов.
2. Показано, что присутствие полиэфирного фрагмента влияет на реакционную способность халконовых групп. За счет координации молекулы аминоксолола или АУЭ халконо-поданды склонны к образованию разномещённых подандов и формированию продуктов внутримолекулярной циклизации - несимметричных краунофанов, содержащих в цикле дигидроазолопиримидиновый фрагмент.
3. Показано, что введение полиэфирного фрагмента улучшает фотофизические свойства азолопиримидинов, увеличивает туберкулостатическую активность 6,7-дигидротриазоло[1,5-*a*]пиримидинов и циклогекс-3-ен-1-карбоксилатов.
4. Впервые показано, что оксиды металлов и кремния, в том числе наноразмерные, являются эффективными катализаторами реакции Робинсона в основных условиях. Реакция протекает как в органическом растворителе, так и непосредственно на поверхности оксида металла (сорбция-нагрев-десорбция).
5. Впервые показано, что реакция 2-этоксихалкона с аминоксололами чрезвычайно чувствительна к условиям реакции - температуре, свойствам катализатора, природе и

даже количеству растворителя. Поэтому, варьируя эти условия, можно из одинакового набора реагентов целенаправленно получать разнообразные продукты, например, оригинальные 1,4,5-замещенные 1,2,3-триазолы.

6. Показано, что азолопиримидинсодержащие поданды могут рассматриваться в качестве сенсоров на основаниях, в том числе органические.

Перспективы исследований в данной области автор видит в дальнейшей разработке методов синтеза подандов и краунофанов, содержащих азоло(дигидро)пиримидиновый фрагмент, в том числе энантиомерно чистых, которые могут представить интерес в качестве биологически активных соединений, а также хиральных индукторов органических реакций. Отдельный интерес представляет разработка новых методов синтеза 1,4,5-замещенных производных 1,2,3-триазола, а также создание оригинальных ингибиторов α -глюкозидазы из класса замещенных тетраолопиримидинов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. **Валова, М. С.** Дигидроазолопиримидиновые краунофаны. Синтез и туберкулостатическая активность / И. Г. Овчинникова, **М. С. Валова**, О. В. Федорова, А. А. Тумашов, М. А. Кравченко, И. Д. Медвинский, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин // Макрогетероциклы. – 2016. – №3. – С. 301-306 (0,69 п.л./0,2 п.л.).

2. **Валова, М. С.** Синтез производных оксоциклогексенкарбоновых кислот и их подандов в условиях гетерогенного катализа / **М. С. Валова**, О. В. Корякова, И. Н. Ганебных, А. Н. Мурашкевич, О. В. Федорова // ЖОрХ – 2014. – Т.50. – Вып. 10. – С. 1448-1455 (0,92 п.л./0,4 п.л.).

3. **Валова, М. С.** Особенности гетероциклизации (*E*)-3-(2-этоксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она с аминоксололами / И. Г. Овчинникова, **М. С. Валова**, Е. Г. Маточкина, М. И. Кодесс, А. А. Тумашов, П. А. Слепухин, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин // Изв. РАН. Серия химическая – 2014. – №7. – С. 1552-1576 (2,89 п.л./0,96 п.л.).

4. **Валова, М. С.** Активные центры поверхности наноразмерных композитов SiO₂-TiO₂ / **М. С. Валова**, О. В. Корякова, А. И. Максимовских, О. В. Федорова, А. Н. Мурашкевич, О. А. Алисиенок // Ж. прикл. Спектр. – 2014. – Т.81. – №3. – С. 402-407 (0,69 п.л./0,3 п.л.).

5. **Валова, М. С.** Особенности гетероциклизации халконо-подандов с 3-амино-1,2,4-триазолом / И. Г. Овчинникова, **М. С. Валова**, Е. Г. Маточкина, М. И. Кодесс, А. А. Тумашов, П. А. Слепухин, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин // Изв. РАН. Серия химическая – 2011. – № 5. – С. 941-950 (1,16 п.л. /0,37 п.л.).

6. **Валова, М. С.** Каталитическое действие наноразмерных оксидов металлов в реакции Биджинелли / О. В. Федорова, **М. С. Валова**, Ю. А. Титова, И. Г. Овчинникова, А. Н. Гришаков, М. А. Уймин, А. А. Мысик, А. Е. Ермаков, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин // Кинетика и катализ. – Т. 52. – 2011. – С. 234-241 (0,92 п.л./0,4 п.л.).

Тезисы докладов и другие публикации

7. **Валова, М. С.** Синтез краун-соединений с дигидроазолопиримидиновым фрагментом в цикле / И. Г. Овчинникова, **М. С. Валова**, О. В. Федорова // VI международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов. Тезисы докладов. Туапсе, 2016. – С. 89. (0,12 п.л./0,03 п.л.).

8. **Валова, М. С.** Реакция с управляемой селективностью с участием халконо-подандов / **М. С. Валова**, И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова // XVI Молодежная конференция по органической химии. Тезисы докладов. Пятигорск. 2013. – С. 36. (0,12 п.л./0,05 п.л.).

9. **Валова, М. С.** Орто-алкоксизамещенные халконы в реакции с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом / **М. С. Валова**, И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов. В кн.: «Актуальные проблемы органического синтеза и анализа». Екатеринбург, 2012. – С. 61-69 (0,52 п.л./0,25 п.л.)

10. **Валова, М. С.** Исследование процессов координации наноксидов металлов с органическими кислотами методом ИК спектроскопии / А. И. Максимовских, О. В. Корякова, **М. С. Валова**, О. В. Федорова // XXII Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Тезисы докладов. Екатеринбург, 2012. – С. 349-350 (0,12 п.л./0,05 п.л.).

11. **Валова, М. С.** Физико-химические свойства поверхности наноразмерных оксидов металлов / **М. С. Валова**, О. В. Федорова // XVII Всероссийская конференция студентов-физиков и молодых ученых (ВНКСФ-17). Тезисы докладов. Екатеринбург, 2011. – С. 423. (приглашенный доклад) (0,12 п.л./0,08 п.л.).

12. **Валова, М. С.** Флюоресценция краун-эфиров / Г. А. Ким, И. Г. Овчинникова, **М. С. Валова** // XVII Всероссийская конференция студентов-физиков и молодых ученых (ВНКСФ-17). Тезисы докладов. Екатеринбург, 2011. – С. 318-319 (0,12 п.л./0,03 п.л.).

13. **Валова, М. С.** Исследование взаимодействия халконов и халконо-подандов с С- и N-нуклеофилами / **М. С. Валова**, И. Г. Овчинникова, О. Н. Забелина, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов // XIV Молодежная конференция по органической химии. Тезисы докладов. Екатеринбург, 2011. – У-77 (0,12 п.л./0,05 п.л.).

14. **Валова, М. С.** Исследование взаимодействия ацетоуксусного эфира с халконами и халконо-подандами / **М. С. Валова**, И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова, О. Н. Забелина, О. В. Корякова, Г. Л. Русинов // В сб.: «Актуальные проблемы органического синтеза и анализа». Екатеринбург, 2010. – С. 215-223 (0,46 п.л./0,12 п.л.).

15. **Валова, М. С.** Темплатный синтез несимметричных пиримидин-содержащих краун-эфиров / О. В. Федорова, И. Г. Овчинникова, **М. С. Валова**, Г. Л. Русинов // XXIV Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Тезисы докладов. Санкт-Петербург, 2009. – С. 534 (0,12 п.л./0,03 п.л.).

16. **Валова, М. С.** Халконо-поданды в реакциях с N-нуклеофилами / И. Г. Овчинникова, **М. С. Валова**, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов // Международная конференция по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями». Тезисы докладов. Санкт-Петербург, 2008. – С. 164 (0,12 п.л./0,03 п.л.).

17. **Валова, М. С.** Новые подходы к синтезу несимметричных гетероциклсодержащих краун-эфиров / **М. С. Валова**, И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова, О. В. Корякова, Г. Л. Русинов // XI Молодежная конференция по органической химии. Тезисы докладов. Екатеринбург, 2008. – С. 47 (0,12 п.л./0,05 п.л.).

18. **Валова, М. С.** Синтез гетероциклических соединений на основе халконоподандов / **М. С. Валова**, О. В. Федорова, И. Г. Овчинникова, И. Н. Ганебных, О. В. Корякова, Г. Л. Русинов // Всероссийская конференция «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», 22-26 сентября 2008. Сборник статей. Саратов, 2008. – С. 60-62 (0,35 п.л./0,1 п.л.).

19. **Валова, М. С.** Синтез дигидропиримидинсодержащих краун-эфиров / **М. С. Валова**, И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова, О. В. Корякова, П. А. Слепухин, Г. Л. Русинов. XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов. Москва, 2007. – Т. 5. – С. 130 (0,12 п.л./0,05 п.л.).

20. **Валова, М. С.** Изучение механизма каталитического действия наноразмерных оксидов в мультикомпонентных реакциях / О. В. Федорова, И. Г. Овчинникова, **М. С. Валова**, Г. Л. Русинов, О. В. Корякова, В. Н. Чарушин. IV Всероссийская конференция «Енамины в органическом синтезе». Тезисы докладов. Пермь, 2007. – С. 292-296 (0,25 п.л./0,05 п.л.).

21. **Валова, М. С.** Исследование процессов координации наноксидов металлов с карбонилсодержащими соединениями / О.В. Федорова, В.Г. Харчук, И.Г. Овчинникова, **М. С. Валова**, Г. Л. Русинов, М. А. Уймин, А. Е. Ермаков // XXIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Тезисы докладов. Одесса, 2007. – С. 705 (0,05 п.л./0,02 п.л.).

22. **Валова, М. С.** Новые пиримидин содержащие краун-эфиры и поданды / **М. С. Валова**, И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова, О. В. Корякова, И. Н. Ганебных, Г. Л. Русинов. X молодежная конференция по органической химии. Тезисы докладов. Уфа, 2007. – С. 122 (0,11 п.л./0,05 п.л.).

23. **Валова, М. С.** Синтез халконо-подандов – нового класса аналогов сидерофоров // **М. С. Валова**, О. В. Федорова, И. Г. Овчинникова, О. В. Корякова, Г. Л. Русинов. Международная конференция «Advanced Science in Organic Chemistry». Тезисы докладов. Судак, 2006. – С. 25 (0,11 п.л./0,05 п.л.).

24. **Валова, М. С.** ИК спектроскопическое исследование реакции взаимодействия ацетоуксусного эфира с замещенными халконами / **М. С. Валова**, О. В. Федорова, И. Г. Овчинникова, О. В. Корякова, Г. Л. Русинов // Демидовские чтения на Урале (первый российский научный форум). Тезисы докладов. Екатеринбург, 2006. – С. 207-208 (0,23 п.л./0,1 п.л.).