

*На правах рукописи*



**Филатова Елена Сергеевна**

**ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ  
С УЧАСТИЕМ СН-АКТИВНЫХ ПОДАНДОВ**

02.00.03 – Органическая химия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»

**Научный руководитель:** академик РАН, доктор химических наук, профессор  
**Чарушин Валерий Николаевич**

**Официальные оппоненты:** **Островский Владимир Аронович,**  
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота инженерно-технологического факультета;

**Газизов Альмир Сабирович,**  
доктор химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», старший научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, филиал «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь

Защита состоится «10» апреля 2019 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=288331>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Поспелова Татьяна Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Несмотря на постоянное обновление арсенала лекарственных антибактериальных средств, проблема распространения лекарственно устойчивых бактерий, и особенно микобактерий не решена до сих пор. Поэтому чрезвычайно востребованными остаются исследования, позволяющие создавать туберкулостатики с новым механизмом действия, в частности, ингибиторы определенных ферментов микобактерий. Возрастает ценность соединений, способных к адресной доставке фармакофора к определенному рецептору или непосредственно в очаг патологического процесса. Замещенные 1,4-дигидропиримидины известны как ингибиторы дигидрофолатредуктазы бактерий; в этом ряду обнаружены вещества с выраженным противотуберкулезным действием. С другой стороны, известно, что за счет наличия гибкого полиэфирного спейсера поданды обладают повышенной проникающей способностью через липофильные мембраны и могут обеспечить доставку фармакофора через многослойные мембраны микобактерии туберкулеза. Так, известны поданды с фрагментами нитрендипина или монастрола, которые рассматриваются в качестве *twin drugs* и демонстрируют значительное повышение эффективности и избирательности действия в сравнении с мономерными молекулами.

Таким образом, при объединении в одной молекуле дигидропиримидинового фармакофора и транспортного спейсера могут быть получены туберкулостатики, обладающие мишень-специфичной активностью и транспортными свойствами. Это открывает перспективу создания малотоксичных туберкулостатиков, отличающихся от известных противотуберкулезных препаратов механизмом действия. Поданды с терминальными гетероциклическими фрагментами получают в основном многостадийными способами путем последовательного конструирования гетероцикла и его дальнейшим сочетанием с полиэфирной матрицей. В то же время, мультикомпонентная конденсация Биджинелли позволяет получать подобные структуры из простых и доступных исходных реагентов в одну стадию. Реакция Биджинелли с участием формил- и уреидо-подандов подробно исследована, однако поданды, имеющие терминальные СН-активные группы, до сих пор не были вовлечены в реакцию Биджинелли, а их арсенал ограничен. Поэтому разработка методов получения СН-активных подандов и исследование их поведения в реакции Биджинелли, ведущей к образованию подандов с остатками дигидропиримидинов представляется весьма **актуальной**.

**Цель работы:** исследовать поведение СН-активных подандов в реакции Биджинелли и разработать методы синтеза дигидропиримидинсодержащих подандов.

В соответствии с настоящей целью поставлены следующие **задачи**:

- разработать или оптимизировать методы получения СН-активных подандов;
- исследовать особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов, а также модельного *o*-метоксиацетоацетанилида;

- синтезировать поданды с фрагментами дигидропиримидинона, дигидропиримидинтиона, тетраоло[1,5-*a*]дигидропиримидина;
- исследовать туберкулостатическую активность полученных подандов и выявить корреляции между длиной полиэфирного спейсера, структурой гетероциклического фармакофора и величиной проявляемого эффекта.

**Научная новизна и теоретическая значимость.** Разработаны общие методы синтеза подандов с СН-активными группами, основанные на взаимодействии бифункциональных ароматических или алифатических полиэфирсодержащих аминов и олигоэтиленгликолей с 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-оном.

Впервые осуществлена реакция Биджинелли с участием СН-активных подандов и синтезированы симметричные дигидропиримидинсодержащие поданды, которые могут рассматриваться в качестве «*twin drugs*», поскольку они демонстрируют повышенную эффективность в сравнении с мономерными аналогами. Впервые получены поданды, содержащие различные терминальные группы – дигидропиримидиновую и гидроксильную (разнозамещенные поданды). Последние представляют интерес для создания *twin drugs* с различными фармакофорными группами.

Показано, что применение полифосфорной кислоты в иммобилизованной на TiO<sub>2</sub>–SiO<sub>2</sub> форме повышает хемоселективность реакции Биджинелли с участием полиэфирсодержащих ацетоацетамидов, что приводит к увеличению выходов продуктов реакции примерно в 2 раза, а их выделение становится более удобным.

Впервые получены поданды с аминокротонатными фрагментами, причем выход последних в присутствии наноразмерного оксида TiO<sub>2</sub>–SiO<sub>2</sub> повышается на 20% в сравнении с обычными условиями реакции.

Впервые исследована асимметрическая реакция Биджинелли с участием подандов в присутствии коммерчески доступных *L*-пролина, 4-гидроксипролина, *D*-винной кислоты, а также 4-гидроксипролинсодержащего поданда. Лучшие значения энантиомерного избытка (*ee*) достигнуты при использовании в качестве хирального индуктора 4-гидроксипролина - 20%.

Показано, что помимо строения дигидропиримидинового цикла на туберкулостатическую активность влияет присутствие и длина полиэфирного фрагмента, найдены соединения, обладающие значительной туберкулостатической активностью.

**Практическая значимость работы.** Разработан эффективный способ синтеза СН-активных подандов с терминальными ацетоацетанилидными, ацетоацетамидными и 3-оксобутаноильными группами путем взаимодействия 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она с соответствующими ароматическими, алифатическими аминоподандами либо олигоэтиленгликолями при нагревании в толуоле.

Найдено, что при действии ацетоуксусного эфира на алифатические аминоподанды образуются соединения с терминальными аминокротонатными группами, представляющие интерес как промежуточные вещества в реакциях гетероциклизации.

Разработан мультикомпонентный метод синтеза дигидропиримидин- и дигидротетразолопиримидинсодержащих подандов с различной длиной полиэфирного спейсера, заключающийся в циклоконденсации соответствующих СН-активных подандов, ароматических и гетероциклических альдегидов, мочевины, тиомочевины или 5-аминотетразола.

Найдены соединения, обладающие высокой туберкулоостатической активностью в опытах *in vitro*, в том числе в отношении лабораторных штаммов микобактерий H<sub>37</sub>Rv, *M. Avium*, *M. Terraе* и клинического штамма с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Наиболее активный поданд с терминальными дигидропиримидинтионовыми группами и 3 атомами кислорода в полиэфирном фрагменте, имеющий острую токсичность более 1200 мг/кг, рекомендован для исследования терапевтического эффекта на зараженных животных.

**Методология и методы диссертационного исследования основаны** на анализе литературных данных, направленном органическом синтезе, приемах гетерогенного катализа и УЗ-воздействии. Для установления строения органических соединений использован комплекс физико-химических методов: ИК, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопия, элементный анализ, хроматомасс-спектрометрия, РСА, ВЭЖХ, выполненные в Центре коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП СОАС) при ИОС им. И. Я. Постовского УрО РАН.

**Степень достоверности результатов** обеспечена применением современных стандартных методов исследования, а также воспроизводимостью результатов экспериментов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах ЦКП СОАС.

**Положения, выносимые на защиту:**

- метод получения СН-активных подандов с концевыми ацетоацетанилидными или ацетоацетамидными группами;
- метод синтеза аминокротонатсодержащих подандов реакцией алифатических аминоподандов с ацетоуксусным эфиром;
- методы получения дигидропиримидиновых подандов с помощью мультикомпонентной реакции Биджинелли;
- получение разноразмещенных подандов в кислотно-катализируемой циклоконденсации 3-оксобутаноилсодержащих подандов с ароматическими и гетероароматическими альдегидами, мочевиной, тиомочевиной и 5-аминотетразолом;
- результаты изучения строения синтезированных соединений;
- исследование туберкулоостатической активности синтезированных гетероциклсодержащих подандов.

**Личный вклад автора.** Сбор и систематизация литературных данных по реакциям ацетоацетилирования, а также по методам получения гетероциклсодержащих подандов, проведение экспериментов, интерпретация и обобщение полученных данных. Постановка

задач, обсуждение результатов и подготовка публикаций проводились совместно с научным руководителем и соавторами работ.

**Апробация диссертационной работы:** основные результаты работы доложены на XVI Молодежной школе-конференции по органической химии (Пятигорск, 2013), VIII Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых по химии «Менделеев 2014» (Санкт-Петербург, 2014), XXIV и XXV Российских молодежных научных конференциях «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2014, 2015), Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), II научно-технической конференции магистрантов, аспирантов и молодых ученых (Екатеринбург, 2014), II и III междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике (Новый Свет, 2015; Севастополь, 2017), I международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2017).

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ 8922.2016.3), Российского научного фонда (проект 15-13-00077), РФФИ (проект 16-29-10757-офи\_м).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 9 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

**Структура и объем диссертационной работы.** Диссертационная работа изложена на 106 страницах, содержит 15 таблиц, 18 рисунков, 86 схем, список использованной литературы состоит из 127 библиографических ссылок. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), а также списка сокращений и условных обозначений, заключения и списка литературы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** показаны актуальность работы, научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования. **В обзоре литературы (глава 1)** описываются методы синтеза и свойства гетарилсодержащих подандов, а также способы ацетоацетилирования аминов. Глава 2 (**обсуждение результатов**) посвящена синтезу и исследованию СН-активных подандов и полученных на их основе дигидропиримидин- и дигидротетразолсодержащих полиэфиров. **В экспериментальной части (глава 3)** описаны объекты исследования, использованное оборудование, методы синтеза, характеристики полученных соединений, методики проведения биологических исследований.

## Глава 1. Обзор литературы

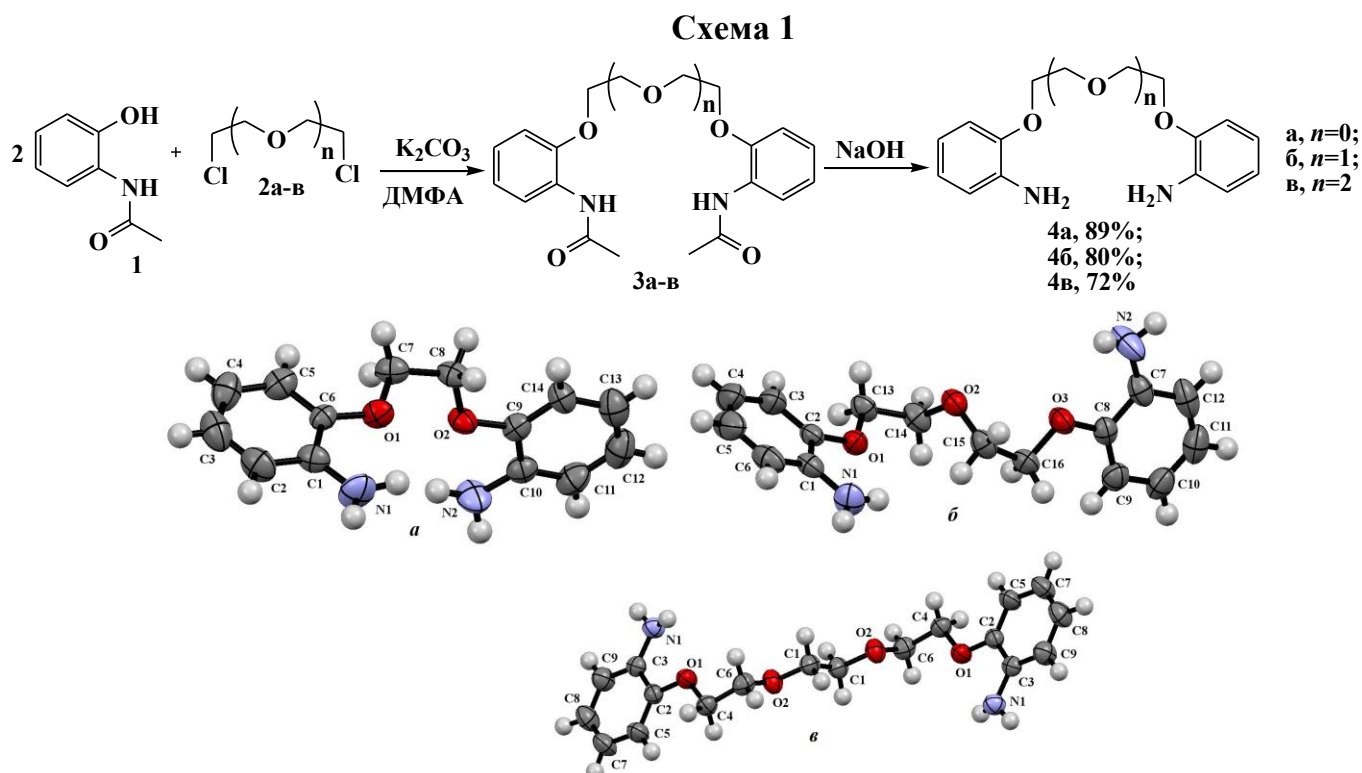
Проведенный анализ литературных данных показал, что гетарилсодержащие поданды, особенно дигидропиримидиновые, представляют собой весьма перспективный класс соединений с широким спектром практически полезных свойств. Наиболее перспективным методом синтеза таких соединений является мультикомпонентная реакция Биджинелли, позволяющая формировать дигидропиримидиновые фрагменты непосредственно на полиэфирной матрице в одну стадию. Самым удобным и безопасным реагентом для ацетоацетилирования аминов и спиртов является 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-он.

## Глава 2. Результаты и обсуждение

### 2.1. Разработка методов получения СН-активных подандов

#### 2.1.1. Синтез и исследование аминоподандов и ацетоацетанилидных подандов на их основе

Известен метод получения аминоподандов **4а-в** путем гидрирования соответствующих динитроподандов. Нами разработан метод синтеза соединений **4а-в** взаимодействием 2-гидроксиацетанилида **1** с хлорзамещенными гликолями **2** и последующим гидролизом ацетильной группы (схема 1).



**Рис. 1.** Структуры соединений **4а** (*а*), **4б** (*б*) и **4в** (*в*) по данным РСА

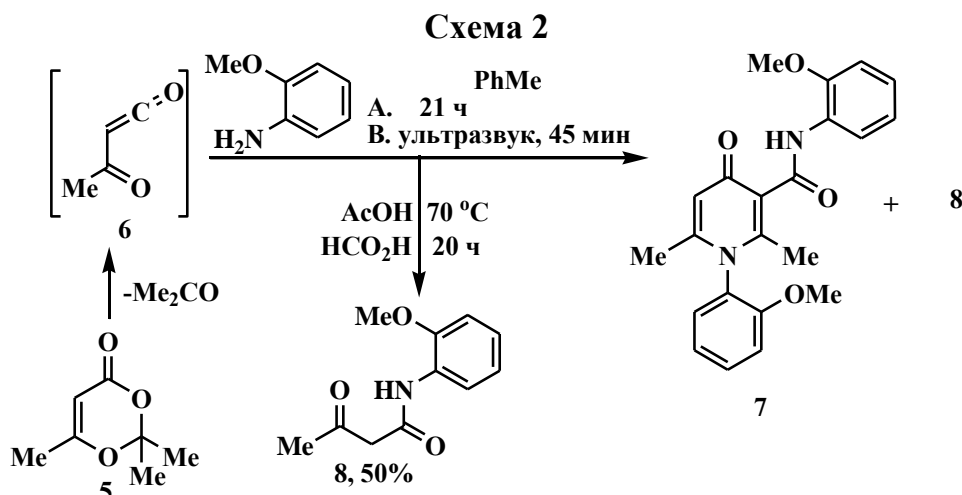
Поскольку конформационное поведение подандов обуславливает некоторые особенности их реакционной способности<sup>1</sup>, было проведено рентгеноструктурное

<sup>1</sup> И.Г. Овчинникова, М.С. Валова, Е.Г. Маточкина и др. // *Изв. АН сер. хим.* 2014, 7, 1552-1577.

исследование кристаллов соединений **4а-в** (рис. 1), а также сравнение их ИК-спектров в твердом виде и в растворах. Из данных ИК-спектроскопии и РСА следует, что для поданда **4а** характерно образование псевдоциклической структуры за счет внутримолекулярных водородных связей ВМВС, причем она сохраняется и в растворах, а поданды **4б** и **4в** в твердом виде и в растворах существуют в S-образной конформации и участвуют преимущественно в формировании межмолекулярных водородных связей.

### Исследование реакции ацетоацетилирования модельного *o*-анизидина

В качестве ацетилирующего агента в синтезе подандов **9а-в** был выбран 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-он (диоксинон) **5**, поскольку реакции с его участием, как правило, проходят быстро и стехиометрически, не требуют катализаторов и дают только легколетучие побочные продукты. Для подбора оптимальных условий ацетоацетилирования аминоподандов **4а-в** с помощью 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она **5** в качестве модельного соединения был использован ароматический амин – *o*-анизидин (схема 2).



**Таблица 1.** Зависимость выхода соединений **7** и **8** от условий реакции

Условия реакции	Растворитель	Время	Выход, %	
			<b>7</b>	<b>8</b>
110°C	толуол	21ч	13	13
УЗ	толуол	45 мин	19	10
70°C	AcOH : HCO <sub>2</sub> H (1000:3)	20 ч	-	50

Целевой амид **8** образуется при нагревании соединения **5** и *o*-анизидина в толуоле (схема 2). При этом по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H в реакционной смеси, наблюдается образование побочного пиридона **7** (рис.2), который может формироваться в результате конденсации одной молекулы соединения **8**, *o*-анизидина и ацетилкетена **6**, генерируемого из 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она **5**. Соотношение продуктов **7** и **8** составило 1:1 при температуре реакции 110 °С, а при ультразвуковой обработке примерно 2:1 (таблица 1). При проведении реакции в смеси уксусной и муравьиной кислот ацетоацетанилид **8** получен с выходом 50%, при этом образования соединения **7** не наблюдалось.



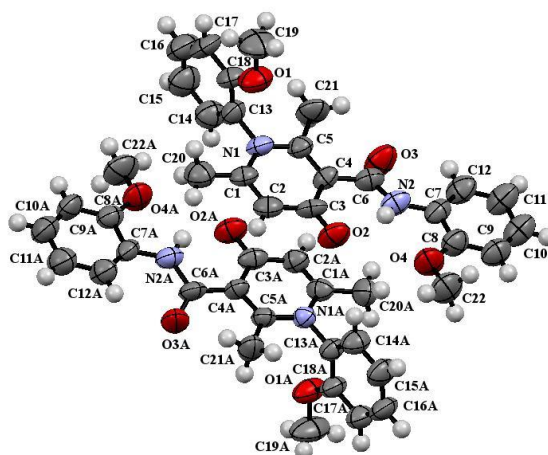


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **7** по данным РСА

Показано, что в условиях, оптимальных для синтеза модельного соединения **8** (AcOH, HCOOH, 70 °С), поданды **4а–в** вступают в реакцию с диоксином **5**, однако по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  выходы целевых соединений **9а–в** не превышают 5–7%. Поэтому поданды **9а** и **9б** были синтезированы при нагревании аминосоединений **4а**, **4б** с реагентом **5** в толуоле при 90 °С в отсутствие катализатора (схема 3).

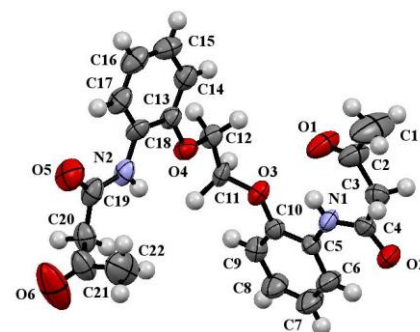
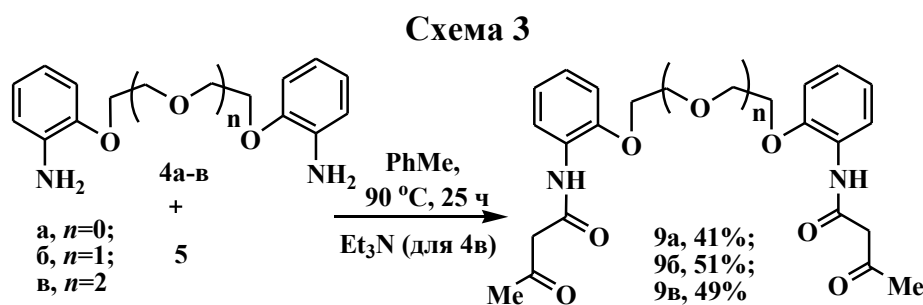


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **9а** по данным РСА

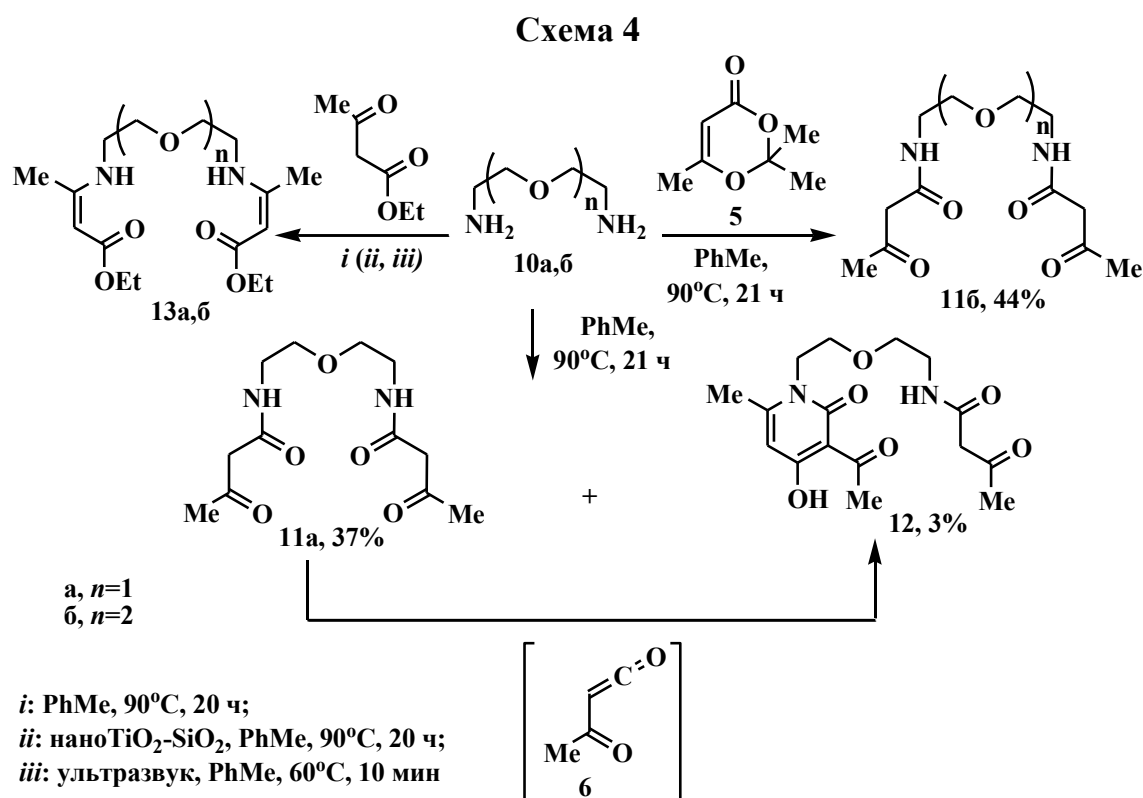
Аминоподанд **4в** в этих условиях не реагирует с диоксином **5**, однако при добавлении каталитических количеств уксусной кислоты целевой поданд **9в** легко образуется; аналогичные результаты получены для триэтиламина. При этом образования продуктов конденсации, аналогичных пиридону **7**, не было зафиксировано.

Снижение выхода поданда **9а** в сравнении с подандами **9б** и **9в** можно объяснить различиями конформационного поведения исходных полиэфиров **4б,в** и **4а**, для которого характерна псевдоциклическая структура, удерживаемая ВМВС, что может затруднять подход ацетоацетилирующего агента к аминогруппам.

Подтверждением образования подандов **9а–в** является появление характерного сигнала метиленовых протонов и амидной группы NH в области  $\delta$  3.59–3.63 и 9.40–9.44 м. д., соответственно. Структура соединения **9а** однозначно подтверждена данными РСА (рис. 3). Установлено, что после ацетоацетилирования молекула поданда **9а** приобретает S-образную конформацию.

### 2.1.2. Синтез ацетоацетамидсодержащих подандов

При взаимодействии алифатических аминоподандов **10a,б** с ацетоуксусным эфиром при температуре 90°C в толуоле были получены поданды с аминокротонатными фрагментами **13a,б** с выходом 54%. При ультразвуковом облучении (60 °C) полиэфир **13a,б** образуется за 10 мин (вместо 21 ч при нагревании) с выходом 55%. (схема 4). В присутствии катализатора наноразмерного оксида TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> выход продукта **13a** повышается до 74% (таблица 2).



**Таблица 2.** Зависимость выхода соединений **13a,б** от условий реакции

Условия реакции	Cat	Время	Выход, %
90 °C	-	20ч	54
90 °C	nanoTiO <sub>2</sub> -SiO <sub>2</sub>	20ч	74
УЗ, 60 °C	-	10 мин	55

Соединения **11a,б** получены взаимодействием соединений **10a,б** с диоксиноном **5** без катализатора. При этом установлено, что ацетоацетамидсодержащие полиэфиры **11a,б** способны к дальнейшим превращениям.

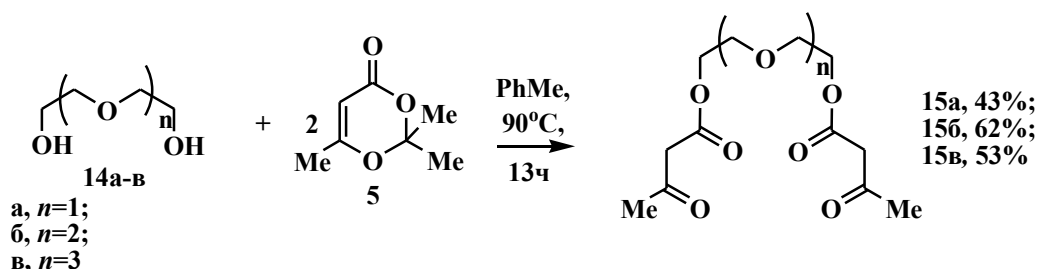
Так, при получении поданда **11a** одна из концевых ацетоацетамидных групп реагирует с ацетилкетеном **6**, генерируемым из диоксинона **5**, образуя соединение **12**, содержащее 2-пиридоновый фрагмент. Этот побочный продукт легко отделяется от целевого соединения **11a** перекристаллизацией.

<sup>2</sup> Образцы наноксидов любезно предоставлены к.т.н. Мурашкевич А.Н. (БГТУ, г. Минск). Автор выражает благодарность за сотрудничество.

### 2.1.3. Синтез подандов с фрагментом 3-оксобутаноила

В литературе описан метод получения соединений **15а-в** путем конденсации ди-, три- или тетраэтиленгликолей **14а-в** с дикетеном под действием ацетата натрия в тетрагидрофуране<sup>3</sup>. Для снижения опасностей, связанных с работой с высокотоксичным дикетеном, и большими объемами растворителей, используемых для выделения и очистки продуктов реакции, в работе предложен альтернативный вариант синтеза подандов с фрагментом 3-оксобутаноила **15а-в** с помощью 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она **5**. Взаимодействием соединений **14а-в** с диоксиноном **5** в толуоле были получены СН-активные поданды **15а-в** с хорошими выходами (схема 5).

Схема 5



## 2.2. Синтез подандов, содержащих фрагменты 3,4-дигидропиримидин-2-(1*H*)-она, его тиоаналога и 4,7-дигидро-1,2,4-тетразоло[1,5-а]пиримидина

Среди методов получения дигидропиримидинов мультикомпонентная реакция Биджинелли представляет значительный интерес, поскольку возможность варьирования трех исходных компонентов циклоконденсации открывает путь к разнообразным производным дигидропиримидинового ряда.

### 2.2.1 Ацетоацетанилидсодержащие поданды в качестве СН-активного компонента реакции Биджинелли

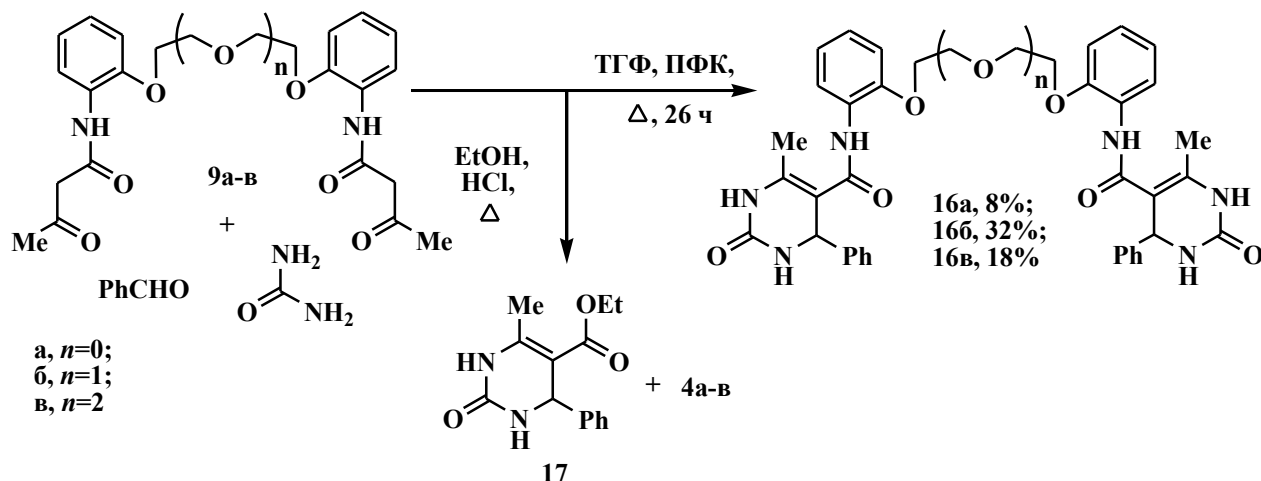
Первоначальные попытки синтеза подандов **16а-в** в условиях классической реакции Биджинелли (EtOH, HCl, кипячение) не привели к образованию целевых продуктов **16**. Было установлено, что при кипячении исходных подандов **9а-в** с мочевиной и бензальдегидом идёт их гидролиз до аминосоединений **4а-в** соответственно (схема 6). В реакционной массе обнаружены также сигналы, соответствующие дигидропиримидинону **17<sup>4</sup>**: дублет протона 4-СН при 5.14 м. д., сигналы протонов этокси группы при 1.09 (т) и 3.98 м. д. (к), а также сигналы двух групп NH при 7.74 (д) и 9.19 м. д. (уш. с). Это свидетельствует о превращении отщепившегося ацетоацетильного фрагмента в ацетоуксусный эфир в среде этилового спирта, а также о дальнейшей его конденсации с альдегидом и мочевиной.

<sup>3</sup>Li Gong-Yong, Che Chi-Ming. *Organic Letters*. 2004, 6, 1621-1623.

<sup>4</sup>О.В. Федорова, М.С. Жидовинова и др. *Изв. АН сер. хим.* 2003, 11, 2389-2390.

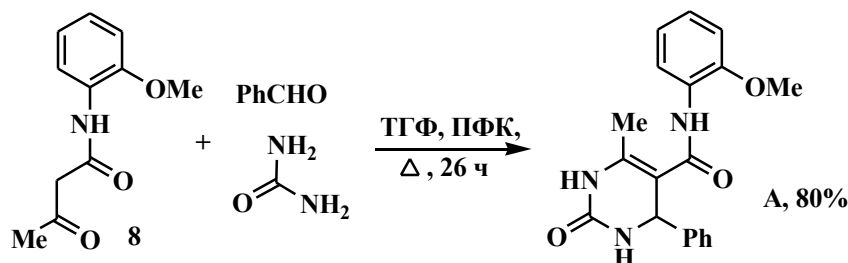
Согласно литературным данным мультикомпонентная реакция Биджинелли лучше проходит в тетрагидрофуране, а эффективными катализаторами синтеза являются полифосфорная кислота (ПФК) или ее эфиры (ПФЭ)<sup>5</sup>.

Схема 6



Исследование синтеза модельного соединения - *N*-метоксибензил-(4-фенил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропириминил)-5-карбоксамид **A** показало, что в присутствии ПФК, при 65 °С в ТГФ *o*-метоксиацетоацетанилид **8** гладко превращается в целевой дигидропиримидин **A** с выходом 80% (технический продукт) (схема 7). В дальнейшем использование данных условий для проведения исследуемой реакции с участием полиэфиrow **16a-в**, **18a-в** и **19-22** также оказалось оправданным.

Схема 7



Циклоконденсация ацетоацетанилидсодержащих подандов **9a-б** с  $n=0,1$  с бензальдегидом и мочевиной в ТГФ при катализе ПФК завершается в течение 26 ч с образованием целевых дигидропиримидинсодержащих полиэфиrow **16a-б**, соответственно (схема 6), для поданда **16в** время реакции было увеличено до 66 ч. Разработанный метод позволяет легко выделять соединения **16a-в**.

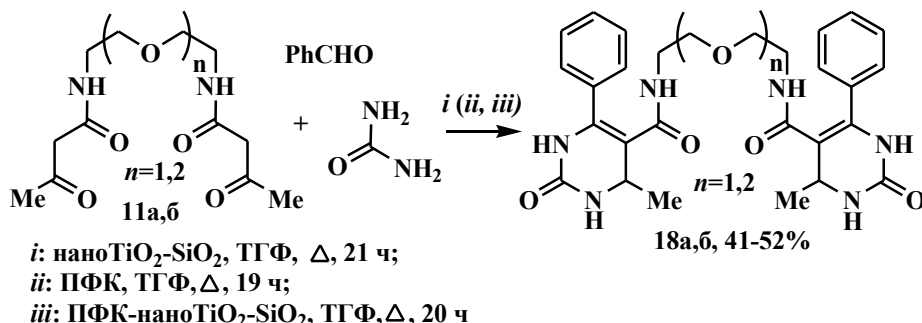
### 2.2.2. Ацетоацетанилидсодержащие поданды в качестве *CN*-активного компонента реакции Биджинелли

Вовлечение в реакцию Биджинелли ацетоацетанилидсодержащих подандов **11a,б** (схема 8) в присутствии ПФК приводит к целевым подандам **18a** и **18б**, выходы которых

<sup>5</sup> F. S. Falsone, C. O. Kappe. *ARKIVOC*. 2001, ii, 122-134.

составили 18 и 27% (таблица 3), соответственно, при этом, процесс отличается сложностью выделения и очистки целевых продуктов.

Схема 8



**Таблица 3.** Зависимость выхода продуктов **18a,б** от природы катализатора

Катализатор	Выход, %	
	<b>18a</b>	<b>186</b>
ПФК	18	27
наноTiO <sub>2</sub> -SiO <sub>2</sub>	11	-
ПФК - наноTiO <sub>2</sub> -SiO <sub>2</sub>	41	52

Замена кислотного катализатора (ПФК) на гетерогенный (наноразмерный оксид TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub>, синтезирован в БГТУ, г. Минск, 220 м<sup>2</sup>/г) не привела к желаемому увеличению выходов продуктов **18a,б**, однако значительно упростила процесс выделения целевого дигидропиримидинового поданда **18a**.

Известно, что использование полифосфорной кислоты, закрепленной на поверхности оксидов (в особенности оксида кремния) приводит к повышению выходов продуктов кислотно-катализируемых реакций, а также способствует упрощению выделения продуктов реакции. При работе осуществлено закрепление ПФК<sup>6</sup> на наноразмерном оксиде TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub>; в его присутствии наблюдается увеличение более чем в 2 раза выхода целевых продуктов **18a** и **186**, а их выделение становится более удобным.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **18a,б** присутствуют сигналы протонов двух групп NH дигидропиримидинового цикла в области 7.46–7.47 и 7.56–7.58 м. д. соответственно, сигналы амидных протонов в области ~8.53 м. д. Протоны при С-4 дигидропиримидинового цикла в соединениях **18a,б** дают характерный сигнал в области ~5.23 м. д.

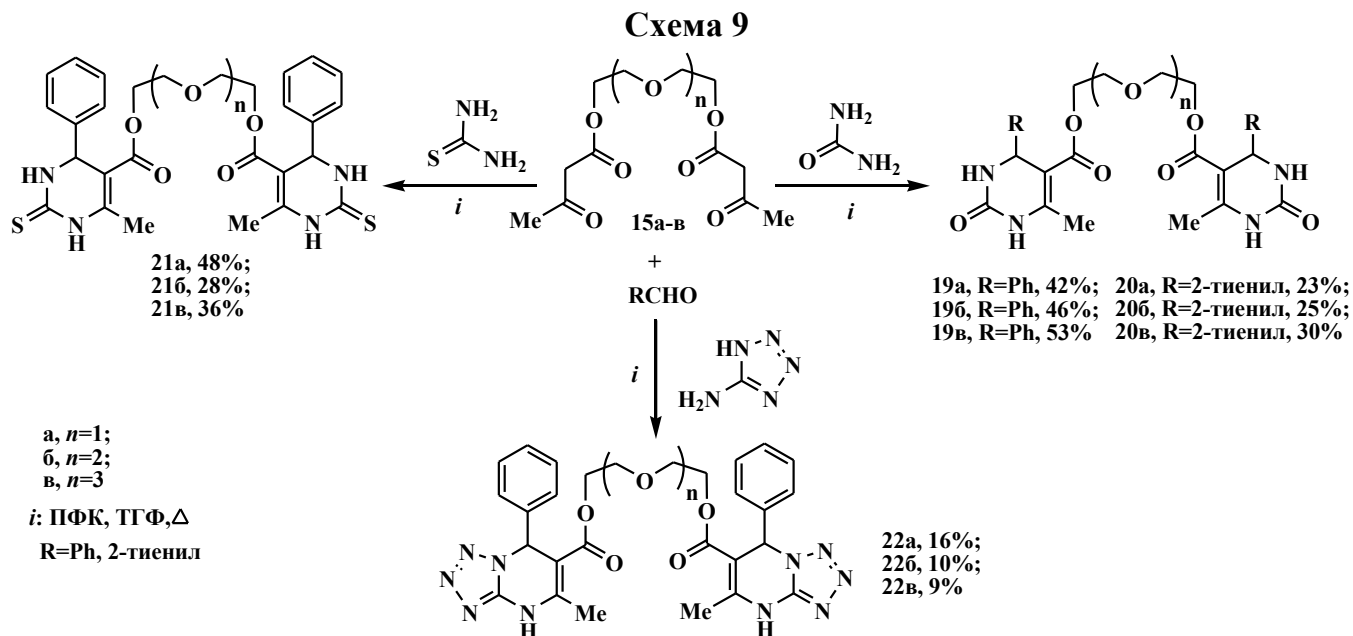
### 2.3.3. 3-Оксобутаноилсодержащие поданды в качестве СН-активного компонента реакции Биджинелли

Далее в мультикомпонентную реакцию Биджинелли в качестве строительных блоков были введены 3-оксобутаноилсодержащие поданды **15a-в**. Для синтеза соединений **20a-в** бензальдегид был заменен на гетероциклический 2-тиофенальдегид, а для циклоконденсации полиэфиров **21a-в** и **22a-в** в роли изостеров мочевины использовали тиомочевину и 5-аминотетразол, соответственно. Применение тиомочевины, а также ароматического альдегида, несущего в своей структуре серу как гетероатом, обусловлено проявлением

<sup>6</sup>N. Montazeri, K. Pourshamsian, R. Kalantarian, M. M. Kio. *Asian J. Chem.* 2012, 24, 3751-3753.

различной биологической активности, в том числе туберкулостатической среди гетероциклических систем, полученных на их основе<sup>7,8</sup>.

Поданды **20-22(а-в)** получены нагреванием (65°C) исходных компонентов в ТГФ в присутствии ПФК с удовлетворительными выходами (схема 9).



Химические сдвиги протонов СН- и NH-групп в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H дигидротетразоло[1,5-а]пиримидиновых подандов **22а-в** отличаются от химических сдвигов протонов СН- и N(1)H в спектрах полиэфиров **19а-в** на 1.4 и 2.1 м. д., соответственно. Примечательно также слабopольное смещение сигналов протонов N(3)H и N(1)H дигидропиримидинтионового цикла в подандах **21а-в** ( $\delta \sim 9.66$  и  $10.36$  м. д.), в сравнении с сигналами тех же протонов в соединениях **19а-в**, которые регистрируются в области  $\delta 7.72-7.75$  и  $9.21-9.22$  м. д. соответственно.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C подандов **19-21** в сильном поле присутствуют сигналы углеродных атомов метильного заместителя ( $\sim 17.5$  м. д.), полиэфирного фрагмента (62.5-69.7 м. д.), а также атома С-5 ( $\sim 99.8$  м. д.). Характеристичным сигналом в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C подандов **21а-в** является синглет в области 174.3 м. д., соответствующий атому углерода тиокарбонильной группы (C=S).

### Образование разномещенных подандов

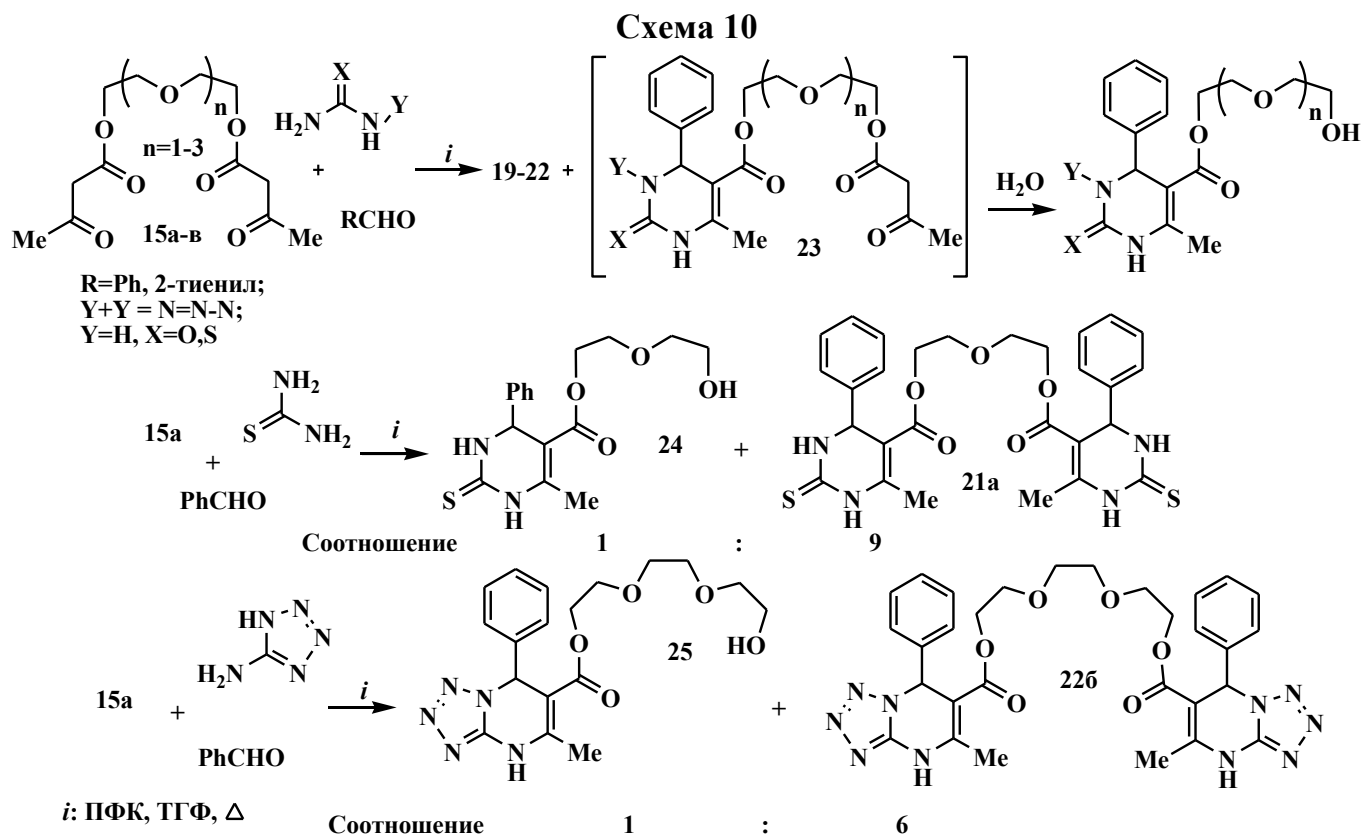
Обращают на себя внимание сравнительно низкие выходы подандов **16, 18, 19, 20-22**, что можно объяснить наличием объемного полиэфирного фрагмента в исходных полиэфирах **9, 11, 15** и склонностью подандов к формированию монозамещенных продуктов<sup>9</sup>. Для соединений **21а** и **22б** предпринято детальное исследование состава реакционной массы. Оказалось, что наряду с соединением **21а** и **22б** в реакционных массах присутствует заметное количество разномещенных подандов **24** и **25**, соответственно, которые были

<sup>7</sup> Rajasekaran. S., Gopal Krishna Rao at al. *Int. J. PharmTech. Res.* 2011, 3, 626-631.

<sup>8</sup> A. Crespo, A. E. Maatougui, P. Biagini at al. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 1031-1036.

<sup>9</sup> О.В. Федорова, И.Г. Овчинникова и др. *ХТС.* 2014, 7, 1027-1039.

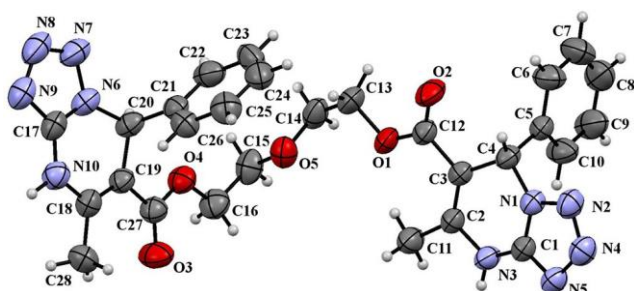
выделены методом колоночной хроматографии (схема 10). По-видимому, поданды **24** и **25**, являются продуктами гидролиза монозамещенных подандов **23**, в которых только одна из СН-активных групп вступила в реакцию Биджинелли. Соединения **24** и **25** были охарактеризованы с помощью данных ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, а также масс-спектрометрически (LCMS) по пику молекулярного иона. Так, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  монозамещенного поданда **24** присутствуют сигналы сложноэфирной и тиаомидной групп при 165.0 и 174.3 м. д., соответственно, сигнал четвертичного атома углерода (С-6) и ароматических групп СН (в интервале 126.2-145.2 м. д.), сигнал третичного атома углерода (С-4) при 100.6 м. д., сигналы углеродных атомов полиэфирного фрагмента в области 53.8-72.1 м. д., а также сигналы метильного заместителя (17.1 м. д.). Судя по данным  $^1\text{H}$  ЯМР монозамещенные поданды, аналогичные соединениям **24** и **25** присутствуют в реакционных массах подандов **20-22**.



### **Оптическая изомерия в ряду дигидропиримидиновых и тетразолодигидропиримидиновых подандов**

Наличие двух асимметрических атомов углерода с идентичными заместителями в подандах **16**, **18** и **19-22** предполагает образование двух диастереомеров — энантиомерной смеси (*R,R* и *S,S*) и мезо-формы (*R,S* = *S,R*). По данным хиральной ВЭЖХ поданды **19-22** состоят из рацемической смеси *S,S*- и *R,R*- энантиомеров и мезо-формы с соотношением 1:2:1 (двух диастереомеров с соотношением 1:1). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  реакционных масс подандов **22a,б** обнаружено удвоение сигналов  $\text{CH}_3$ - и  $\text{C}(7)\text{-H}$ -протонов, обусловленное

образованием двух диастереомеров. Отнесение сигналов двух диастереомеров подандов **22a** и **22б** было сделано при сравнении спектров их диастереомерных смесей и чистого (R,R/S,S)-диастереомера (для соединения **22a**) и *мезо*-формы (для поданда **22б**), структуры которых были подтверждены РСА и представлены на рисунках 4 и 5, соответственно. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  подандов **16(a-в)**, **18a,б**, **19-21**, **22в** не обнаружено удвоения сигналов основных групп, наблюдаемого ранее для подобных соединений.<sup>10</sup> В протонных спектрах указанных соединений отмечено только незначительное уширение некоторых сигналов.



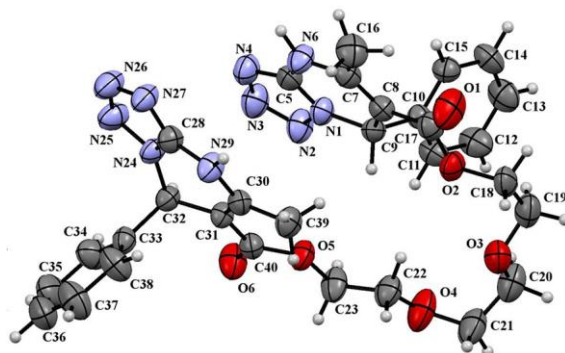
**Рис.4.** Молекулярная структура диастереомера *R,R/S,S* поданда **22a**

В результате перекристаллизации диастереомерной смеси поданда **19a** из смеси ДМФА—EtOH (1:3) получены centrosymmetric кристаллы, рентгеноструктурное исследование которых показало их принадлежность к диастереомеру *R,R/S,S* (рис. 6). Таким образом, поданды **16**, **18-22** существуют в виде смеси двух диастереомеров (трех стереомеров), которые, судя по данным ВЭЖХ, можно разделить хроматографически.

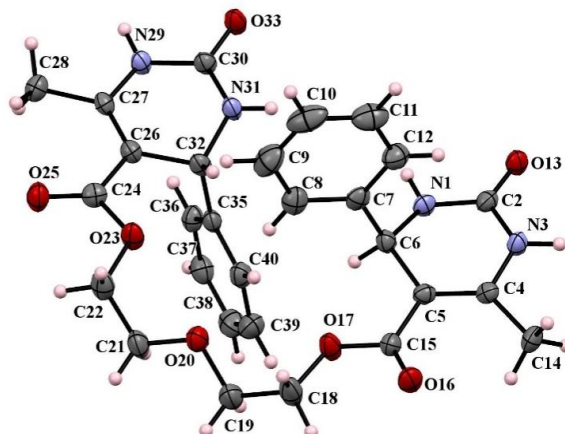
Энантиомерночистые поданды, имеющие мочевинные и тиомочевинные фрагменты, представляют отдельный интерес как возможные  $C_2$ -симметричные хиральные индукторы.

### 2.3. Стереоселективный синтез дигидропиримидинтионсодержащего поданда **21a**

С целью выявления более активного стереоизомера **21a** начаты исследования стереоселективной реакции Биджинелли с участием СН-активного поданда **15a**, бензальдегида и тиомочевины. В качестве хирального индуктора использовали *L*-пролин, *D*-винную кислоту, 4-гидроксипролин, а также его производные - соединение **27** и 4-



**Рис.5.** Молекулярная структура *мезо*-формы поданда **22б** по данным РСА



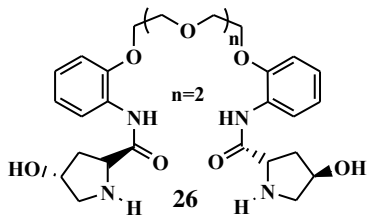
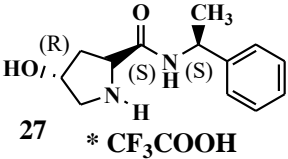
**Рис.6.** Молекулярная структура диастереомера *R,R/S,S* поданда **19a**

<sup>10</sup> M.S. Zhidovina, O.V. Fedorova, G.L. Rusinov, I.G. Ovchinnikova. *Molecular Diversity*. 2003, 6, 323-326.



гидроксипролинсодержащий поданд **26** (таблица 4). Лучшие значения *ee* достигнуты для 4-гидроксипролина – 20 %.

**Таблица 4.** Результаты энантиоселективного синтеза поданда **21a**  
(растворитель ТГФ, катализатор ТФУК)

№	Оксид, 20 мол %	Хиральный индуктор, 20 мол %	t, °C	Время, ч	Выход, %	De, %	Ee, %
1	-	L-пролин	40	40	47	2.6	12.3
2	-	L-пролин	23	48	—*	6.8	9.6
3	SiO <sub>2</sub> -TiO <sub>2</sub>	L-пролин	23	48	37	4.1	12.6
4	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	L-пролин	23	48	42	3.8	10.5
5	CuO	L-пролин	23	48	37	3.8	9.6
6	SiO <sub>2</sub>	L-пролин	23	48	—*	12.8	4.1
7	NiO	L-пролин	23	48	32	2.3	5.9
8	-		23	48	33	3.6	8.9
9	-	D-винная кислота	23	48	12	5.2	1.7
10	-		23	48	29	4.1	3.6
11	-	4-гидроксипролин	23	48	30	7.1	18.6
12	-	4-гидроксипролин	23	72	40	8.4	20
13	SiO <sub>2</sub> -TiO <sub>2</sub>	4-гидроксипролин	23	72	23	6.7	16.3
14	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	4-гидроксипролин	23	72	8	10.8	14.3
15	CuO	4-гидроксипролин	23	48	3	66.3	5.2

\*Не определено

#### 2.4. Исследование туберкулостатической активности подандов **16, 19-21**

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) для подандов **16a-в** и **19-21** в опытах *in vitro* были определены в Уральском НИИ фтизиопульмонологии (к.м.н. Кравченко М.А.) в отношении типичного лабораторного штамма микобактерий H<sub>37</sub>Rv, атипичных лабораторных штаммов микобактерий *M. Avium*, *M. Terraе*, а также клинического штамма микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (таблицы 5 и 6).

**Таблица 5.** Туберкулостатическая активность подандов **19-20** в сравнении с модельными соединениями **A** и **17**

№	n	Формула	МИК/мкг·мл <sup>-1</sup> (H <sub>37</sub> Rv)
<b>16a</b>	0		12
<b>16б</b>	1		12
<b>16в</b>	2		12
<b>A</b>			6
<b>19a</b>	1		12
<b>19б</b>	2		12
<b>19в</b>	3		3.1
<b>17</b>			>100
<b>20a</b>	1		12.5
<b>20б</b>	2		12.5
<b>20в</b>	3		12.5

**Таблица 6.** Туберкулостатическая активность подандов **21a-в** в сравнении с **28**

№	n	Формула	МИК, мкг/мл			
			H <sub>37</sub> Rv	<i>M. Avium</i>	<i>M. Terraе</i>	МЛУ
<b>21a</b>	1		<b>1.5</b>	<b>1.5</b>	<b>0.7</b>	<b>1.5</b>
<b>21б</b>	2		3.1	3.1	1.5	3.1
<b>21в</b>	3		6.2	6.2	6.2	6.2
<b>28</b>			50	Не определено		

В ряду дигидропиримидиновых подандов **19a-в** (X=O, R=Ph) и **21a-в** активность в отношении штамма H<sub>37</sub>Rv зависит от наличия и длины полиэфирного фрагмента. Для **19a-в** активность возрастает при удлинении полиэфирного фрагмента, тогда как для дигидро-

пиримидинтионовых подандов **21a-в** наблюдается обратная зависимость - туберкулостатическая активность возрастает при уменьшении длины полиэфирного фрагмента. Замена фенильного заместителя в положении 4 на 2-тиенильный приводит к потере туберкулостатической активности подандов **20a-в**. Увеличение туберкулостатической активности при уменьшении длины полиэфирного фрагмента в ряду подандов **21a-в** подтверждается и для атипичных штаммов *M. Avium*, *M. Terraе* и клинического штамма микобактерий туберкулеза с МЛУ.

Изучение острой токсичности поданда **21a** (Уральский НИИ фтизиопульмонологии, к.б.н. Кравченко М.А.) показало, что его ЛД<sub>50</sub> (доза, вызывающая гибель 50% животных) для мышей составила >1200 мг/кг, что в 6 раз ниже токсичности изониазида (200 мг/кг) (таблица 7).

**Таблица 7.** Острая токсичность подандов **21a** в сравнении с изониазидом и пиразиномидом

Соединение	МИК, мкг/мл	LD <sub>50</sub> , мг/кг
<b>21a</b>	1.5	>1200
Изониазид	0.1	200
Пиразинамид	12.5	1680

В результате проведенных исследований соединение **21a** рекомендовано в качестве соединения-кандидата для исследования терапевтического эффекта при лечении зараженных животных специалистами Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии.

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ РАБОТЫ:

1. Разработан общий метод синтеза СН-активных подандов путем взаимодействия бифункциональных ароматических или алифатических полиэфирсодержащих аминов, а также олигоэтиленгликолей с 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-оном.

2. Установлены особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов

- наличие полиэфирного фрагмента влияет на реакционную способность СН-активных групп, давая наряду с дизамещенными дигидропиримидиновыми подандами вещества с различными терминальными группами - дигидропиримидиновой и гидроксильной;

- введение полиэфирного фрагмента в дигидропиримидинон **17** или дигидропиримидинтион **28** приводит к появлению заметной туберкулостатической активности, которая зависит от длины полиэфирного фрагмента;

- иммобилизация ПФК на поверхности наноразмерных оксидов TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> приводит к повышению хемоселективности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов

с концевыми ацетоацетамидными группами, причем выходы целевых дигидропиримидиновых подандов увеличиваются более чем в 2 раза;

3. Асимметрический синтез поданда **21a** в присутствии 4-гидрокси-*L*-пролина приводит к значениям *ee* - 20%, в то время как при использовании в качестве хирального индуктора поданда с остатками 4-гидрокси-*L*-пролина значения *ee* уменьшаются в два раза.

4. Дигидропиримидинтионсодержащий поданд с коротким спейсером **21a** рекомендован в качестве соединения-кандидата для исследования терапевтического эффекта при лечении зараженных животных специалистами Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** автор видит в развитии методов синтеза дигидропиримидинсодержащих подандов, в том числе энантиомерночистых, которые могут представить интерес в качестве биологически активных соединений, а также хиральных индукторов органических реакций. Отдельный интерес представляет разработка новых методов синтеза разноразмещенных подандов, которые могут быть использованы для создания гетеродимерных структур, содержащих две различные фармакофорные группы (*twin drugs*) и имеющих транспортный полиэфирный фрагмент в молекуле.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

**Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК**

1. **Филатова, Е.С.** Синтез и структура подандов, функционализированных фрагментом 4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидина. Разноразмещенные дигидропиримидиновые поданды [Текст] / Е.С. Филатова, О.В. Федорова, П.А. Слепухин, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин. // Химия гетероциклических соединений. – 2018. - Т. 54. № 10. – С. 971-976. (0.69 п.л. / 0.23 п.л.). *Scopus*.

2. Федорова, О.В. Мультикомпонентные реакции в синтезе дигидропиримидинсодержащих подандов, обладающих туберкулостатической активностью [Текст] / О.В. Федорова, **Е.С. Филатова**, Ю.А. Титова, М.А. Кравченко, И.Д. Медвинский, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин. // Изв. АН. Сер. хим. – 2018. - № 4. – С. 743-746. (0.46 п.л. / 0.15 п.л.). *Scopus, Web of Science*.

3. Корякова, О.В. ИК-спектроскопическое и рентгеноструктурное исследование 1,2-бис(2-аминофенокси)-этана, 1,5-бис(2-аминофенокси)-3-оксапентана и 1,8- бис(2-аминофенокси)-3,6-диоксооктана [Текст] / О.В. Корякова, М.Л. Исенев, **Е.С. Филатова**, О.В. Федорова. // Журнал структурной химии. – 2017. - Т. 58. № 1. – С. 43-49. (0.81 п.л. / 0.2 п.л.). *Scopus, Web of Science*.

4. **Филатова, Е.С.** Синтез и туберкулостатическая активность подандов с дигидропиримидиновыми фрагментами [Текст] / Е.С. Филатова, О.В. Федорова, Ю.А. Титова, П.А. Слепухин, М.А. Кравченко, С.Н. Скорняков, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин. // Изв. АН. Сер. хим. – 2016. - № 5. – С. 1360-1364. (0.58 п.л. / 0.2 п.л.). *Scopus, Web of Science*.

5. **Радионова, Е.С. (Филатова, Е.С.)** Синтез подандов с дигидропиримидиновыми фрагментами на основе полиэфиров с концевыми ацетоацетамидными группами [Текст] / Е.С. Радионова, О.В. Федорова, Ю.А. Титова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин. // Химия гетероциклических соединений. – 2015. - Т. 51. № 5. – С. 478-482. (0.58 п.л. / 0.2 п.л.). *Scopus*.

6. **Радионова, Е.С. (Филатова, Е.С.)** Диарилзамещенные полиэферы с фрагментом ацетоацетанилида в синтезе дигидропиримидинсодержащих подандов [Текст] / Е.С. Радионова, Ю.А. Титова, М.Л. Исенов, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин. // Химия гетероциклических соединений. – 2014. - Т. 50. № 7. – С. 1083-1089. (0.81 п.л. / 0.2 п.л.). *Scopus*.

#### *Другие публикации*

7. **Филатова, Е.С.** Мультикомпонентная реакция Биджинелли в синтезе дигидропиримидин-содержащих подандов, обладающих туберкулоостатической активностью [Текст] / Е.С. Филатова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин // Тезисы докладов I международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». – Екатеринбург. – 2017. – С. 31. (0.12 п.л. / 0.06 п.л.).

8. Федорова, О.В. Мультикомпонентные реакции в синтезе дигидропиримидинсодержащих подандов, обладающих туберкулоостатической активностью [Текст] / О.В. Федорова, **Е.С. Филатова**, Ю.А. Титова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин // Тезисы докладов междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике «МОБИ-ХимФарма2017». – Севастополь. – 2017. – С. 72. (0.12 п.л. / 0.02 п.л.).

9. **Филатова, Е.С.** Новые туберкулоостатики в ряду дигидропиримидинсодержащих подандов [Текст] / Е.С. Филатова, О.В. Федорова, Ю.А. Титова, Л. Русинов, В.Н. Чарушин // Тезисы докладов междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии «МОБИ-Хим2015». – Новый Свет. – 2015. – С. 181. (0.12 п.л. / 0.05 п.л.).

10. **Радионова, Е.С. (Филатова, Е.С.)** Поданды с дигидропиримидиновым фрагментом на основе 3-оксобутаноатсодержащих полиэфиров [Текст] / Е.С. Радионова, О.В. Федорова, Ю.А. Титова // Тезисы докладов XXV молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 2015. – С. 421-422. (0.35 п.л. / 0.12 п.л.).

11. **Радионова, Е.С. (Филатова, Е.С.)** Исследование взаимодействия аминоксодержащих подандов с ацетоуксусным эфиром и его циклическим аналогом [Текст] / Е.С. Радионова, Ю.А. Титова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин // Тезисы докладов II научно-технической конференции магистрантов, аспирантов и молодых ученых. – Екатеринбург. – 2014. – С. 213. (0.12 п.л. / 0.04 п.л.).

12. **Радионова, Е.С. (Филатова, Е.С.)** Новые подходы к синтезу дигидропиримидинсодержащих подандов [Текст] / Е.С. Радионова, Ю.А. Титова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин // Материалы Уральского научного форума «Современные проблемы органической химии». – Екатеринбург. – 2014. – С. 191. (0.12 п.л. / 0.04 п.л.).

13. **Радионова, Е.С. (Филатова, Е.С.)** Синтез замещенных ацетоацетанилидов и их подандов [Текст] / Е.С. Радионова, Ю.А. Титова, О.В. Федорова // Тезисы докладов XXIV молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 2014. – С. 385. (0.12 п.л. / 0.04 п.л.).

14. **Радионова, Е.С. (Филатова, Е.С.)** Изучение процесса самоконденсации замещенного ацетоацетанилида [Текст] / Е.С. Радионова, Ю.А. Титова, О.В. Федорова, М.Л. Исенов, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин // Тезисы докладов VIII всероссийской конференции с международным участием молодых ученых по химии «Менделеев 2014». – Санкт-Петербург. – 2014. – С. 307-308. (0.23 п.л. / 0.08 п.л.).

15. **Радионова, Е.С. (Филатова, Е.С.)** Синтез и исследование подандов с фрагментом ацетоацетанилида [Текст] / Е.С. Радионова, Ю.А. Титова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин // Материалы XVI молодежной школы-конференции по органической химии. – Пятигорск. – 2013. – С. 117. (0.12 п.л. / 0.02 п.л.).

Автор выражает глубокую признательность и благодарность руководителю, директору ИОС УрО РАН, академику В.Н. Чарушину за поддержку и содействие в выполнении работы; к.х.н. О.В. Федоровой и к.х.н. Г.Л. Русинову за всестороннюю помощь и постоянное участие в выполнении работы; к.х.н. Ю.А. Титовой и к.х.н. И.Г. Овчинниковой за ценные советы и консультации, а также участие в обсуждении результатов; к.х.н. М.И. Кодесу, М.А. Ежиковой, Е.Г. Маточкиной, к.х.н. Л.Н. Баженовой, И.В. Щур, Л.М. Сомовой за проведение физико-химических исследований; к.х.н. О.В. Коряковой и к.х.н. М.С. Валовой за проведение ИК исследований; к.х.н. П.А. Слепухину за проведение рентгеноструктурных исследований; К.А. Чистякову за проведение ВЭЖХ исследований; к.б.н. М.А. Кравченко (Уральский НИИ фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург) за проведение биологических исследований *in vitro* и исследование острой токсичности; д.т.н. А.Н. Мурашкевич (БГТУ, г. Минск) за предоставленные образцы наноксидов; к.х.н. С.В. Кочеткову (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва) за предоставленные хиральные индукторы; сотрудникам лаборатории гетероциклических соединений ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН и кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ за ценные советы и дискуссии по работе.