

**Российская Академия Наук
Сибирское отделение
Новосибирский Институт органической
химии
имени Н.Н. Ворожцова**

**КРАТКИЙ ОТЧЕТ
НИОХ СО РАН**

**о научной и научно-организационной
деятельности**

за 2015 год



Новосибирск 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Кадровый состав	5
Дирекция	5
Ученый Совет	5
Научно-исследовательские подразделения	6
НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТА	9
Основные научные направления деятельности Института	9
Лаборатория изучения механизмов органических реакций	10
Лаборатория азотистых соединений	16
Лаборатория гетероциклических соединений	30
Лаборатория галоидных соединений	39
Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций	48
Лаборатория промежуточных продуктов	
Лаборатория терпеновых соединений	62
Лаборатория физических методов исследования	70
Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа	89
Лаборатория микроанализа	95
Группа металлокомплексного катализа	100
Группа определения состава и строения органических веществ	103
Отдел медицинской химии	108
Лаборатория физиологически активных веществ	108
Лаборатория медицинской химии	122
Лаборатория фармакологических исследований	127
Отдел химии материалов	132
Лаборатория органических светочувствительных материалов	141
Группа функциональных материалов	148
Группа синтеза катализаторов полимеризации	155
Группа органических материалов для электроники	157
Основные научные и прикладные результаты, полученные в ходе выполнения НИР по различным проектам	168
Краткий перечень публикаций за 2015 год	171
Краткий перечень грантов, публикаций Института 2015 год	171
НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА	186
Деятельность Учёного Совета	186
Рост и подготовка научных кадров	190
Общая характеристика изобретательской и патентно-лицензионной работы	191

Международные научные связи	192
Совместные лаборатории НГУ - ННЦ	199
Научно-образовательный лекторий «Актуальные проблемы органической химии»	202
Преподавательская деятельность	203
Олимпиада по органической химии для старшеклассников и студентов г. Новосибирска	207
Выставочная деятельность	207
Конкурс научных работ сотрудников Института	207
Конкурс молодых ученых	209
Награды Института и отдельных ученых	210

Кадровый состав

На 31 декабря 2015 года в Институте работало 420 человек, из них 184 научных работника, в том числе: 33 доктора наук, 100 кандидатов наук, 51 научный сотрудник без ученой степени. Должностной состав: 1 директор, 2 зам. директора по научной работе, 1 зам. директора по общим вопросам, 1 главный инженер, 1 ученый секретарь, 12 зав. лабораториями, 5 руководителей тематических групп, 1 зав. отделом, 8 главных, 14 ведущих, 59 старших, 44 научных, 45 младших научных сотрудников, 1 инженер-исследователь, 5 молодых специалистов (окончившие учебные заведения в 2015г.), 33 аспиранта (в т.ч. 22 аспиранта НИОХ СО РАН).

Дирекция

Директор Института - проф., д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская

Заместители Директора по научной работе:

д.х.н. В.В. Шелковников

д.х.н. А.Я. Тихонов

Ученый секретарь – к.х.н. И.А. Халфина

Заместитель директора по общим вопросам – Е.М. Ядрышников

Главный инженер – А.А. Исаков

Ученый Совет

Багрянская Е.Г.	д.ф.-м.н	директор института, председатель
Халфина И.А.	к.х.н.	ученый секретарь
Ткачев А.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Григорьев И.А.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Зибарев А.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Резников В.А.	д.х.н.	главный научный сотрудник
Тихонов А.Я.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Шелковников В.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Штейнгарц В.Д.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Шубин В.Г.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Волчо К.П.	д.х.н.	главный научный сотрудник
Олейник И.И.	д.х.н.	руководитель группы
Салахутдинов Н.Ф.	д.х.н.	заведующий отделом
Толстикова Т.Г.	д.б.н.	заведующая лабораторией
Шульц Э.Э.	д.х.н.	заведующая лабораторией
Мажукин Д.Г.	к.х.н.	старший научный сотрудник
Тихова В.Д.	к.х.н.	заведующий лабораторией
Малыхин Е.В.	к.х.н.	руководитель группы
Маматюк В.И.	к.х.н.	ведущий научный сотрудник
Морозов С.В.	к.х.н.	заведующий лабораторией
Тормышев В.М.	к.х.н.	руководитель группы
Чибиряев А.М.	к.х.н.	старший научный сотрудник
Бредихин Р.А.	к.х.н.	председатель Совета молодых ученых

Научно-исследовательские подразделения института и их руководители

В структуру научных подразделений Института входят 2 отдела, 14 лабораторий и 5 групп:

Отдел медицинской химии

Руководитель - проф., д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Лаборатория физиологически активных веществ

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Лаборатория медицинской химии

Заведующая лабораторией - проф., д.х.н. Э.Э. Шульц

Лаборатория фармакологических исследований

Заведующая лабораторией - проф., д.б.н. Т.Г. Толстикова

Отдел химии материалов

Руководитель - д.х.н. В.В. Шелковников

Лаборатория органических светочувствительных материалов

Заведующий лабораторией - д.х.н. В.В. Шелковников

Группа функциональных материалов

Руководитель группы – к.х.н. Е.В. Малыхин

Группа синтеза катализаторов полимеризации

Руководитель группы – д.х.н. И.И. Олейник

Группа органических материалов для электроники

Руководитель группы – к.х.н. Е.А. Мостович

Лаборатории и группы

Лаборатория изучения механизмов органических реакций

И.о. заведующего лабораторией – к.х.н.А.Ю. Воробьев

Лаборатория азотистых соединений

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. И.А. Григорьев

Лаборатория галоидных соединений

И.о. заведующего лабораторией - д.х.н. Т.В. Меженкова

Лаборатория гетероциклических соединений

Заведующий лабораторией - д.х.н. А.В. Зибарев

Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. Е.В. Третьяков

Лаборатория микроанализа

Заведующая лабораторией - к.х.н. В.Д. Тихова

Лаборатория промежуточных продуктов

Заведующий лабораторией - д.х.н. А.Я. Тихонов

Лаборатория терпеновых соединений

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. А.В. Ткачев

Лаборатория физических методов исследования

Заведующая лабораторией - проф., д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская

Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа

Заведующий лабораторией - к.х.н. С.В. Морозов

Группа металлокомплексного катализа

Руководитель группы - к.х.н. В.М. Тормышев

Группа определения состава и строения органических веществ

Руководитель группы - к.х.н. М.М. Митасов

НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТА

Основные научные направления деятельности Института

Основные направления фундаментальных и прикладных исследований, утверждённые Уставом

Институт проводит фундаментальные и прикладные исследования по следующим направлениям:

- изучение механизмов реакций органических соединений, молекулярных перегруппировок, строения и свойств соединений и активных промежуточных частиц, включая квантово-химические методы расчета структуры и свойств веществ;
- методы синтеза ароматических, фторорганических, гетероциклических и гетероатомных (содержащих атомы азота, серы и др.) соединений, включая стабильные радикалы, полимеры, мономеры;
- разработка аналитических и инструментальных методик установления структуры и строения органических соединений, а также контроля объектов окружающей среды;
- синтез, изучение свойств и формирование органических, гибридных и полимерных материалов. Разработка научных основ технологий получения практически важных веществ и препаратов;
- методы и технологии выделения, химическая природа, реакционная способность и биологическая активность растительных метаболитов. Направленные синтетические трансформации, изучение фармакологических свойств и механизма действия биологически активных агентов природного и синтетического происхождения.

В рамках этих направлений в научных подразделениях Института ведутся исследования по различным проектам и программам.

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Лаборатория изучения механизмов органических реакций

И.о. заведующего лабораторией – к.х.н. Алексей Юрьевич Воробьев

Проект V.44.1.13. Механизмы ионных, ион-радикальных и радикальных органических реакций. Экспериментальное и теоретическое исследование строения и реакционной способности интермедиатов.

Изучение реакции электрофильного фторирования ароматических и гетероциклических соединений в твёрдой фазе

Фторированные ароматические и гетероциклические соединения находят широкое применение в качестве лекарств, пестицидов, красителей, жидких кристаллов, полимеров и др. Большинство известных фторирующих реагентов, используемых в реакции электрофильного фторирования органических соединений, небезопасны, токсичны и не обладают достаточной селективностью. Как правило, фторирование ароматических и гетероциклических соединений, а также очистка фторированных продуктов осуществляется с применением растворителей, многие из которых горючи и экологически не приемлемы. В последнее время проблема защиты окружающей среды приобретает все большее значение, что требует развития селективных и экологически приемлемых методов фторирования. Данная работа направлена на поиск селективных и экодружественных методов фторирования ароматических и гетероароматических соединений с использованием нового класса «переносчиков F^+ » – NF-реагентов и проведением реакций в твердой фазе.

Взаимодействие (растирание) резорцина с эквимольным количеством F-TEDA-BF₄ в агатовой ступке в течение 30 мин привело к образованию смеси 4-фтор- и 4,6-дифторрезорцинов с общим выходом 18%. Твердофазное фторирование 3,4-диметифенола в тех же условиях неожиданно привело к образованию в качестве основного продукта 3,4-диметил-4-фторциклогексадиенона, а из 2-нафтола под действием эквимольного количества F-TEDA-BF₄ были получены 1-фтор-2-нафтол и 1,1-дифтор-2(1*H*)-нафталинона с выходами 29% и 21%. Увеличение количества фторирующего реагента до 2,2 эквивалентов привело к количественному выходу 1,1-дифтор-2(1*H*)-нафталинона. Аналогично, твердофазное фторирование 6-бром- и 7-бромнафтолов-2 избытком F-TEDA-BF₄ привело к образованию соответствующих бромзамещенных 1,1-дифтор-2(1*H*)-нафталинонов (Схема 1).

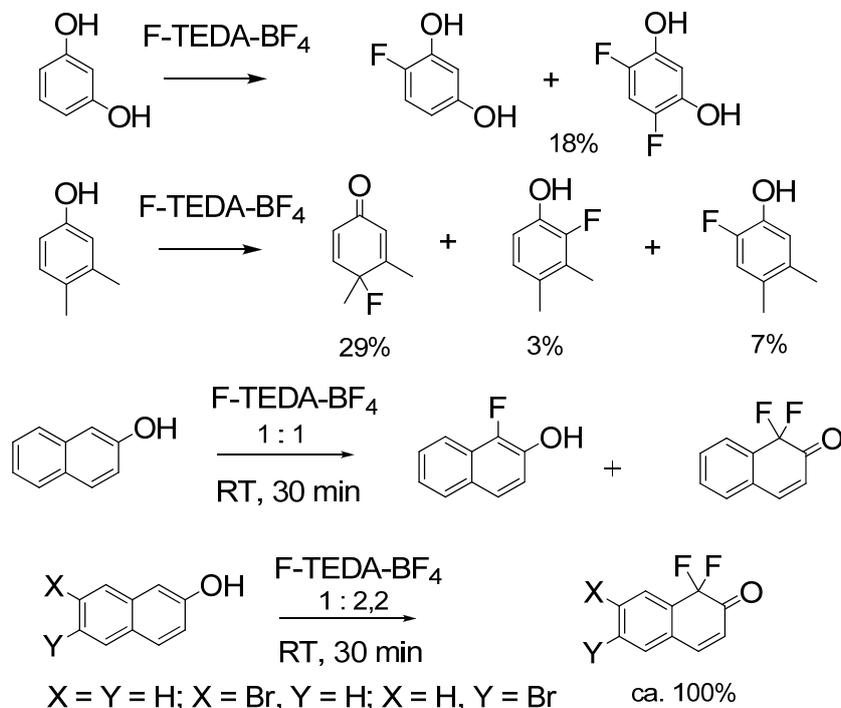


Схема 1. Превращение фенолов и нафтолов под действием F-TEDA-BF₄ в условиях твердофазного синтеза

Применение найденного метода для фторирования эстрона (использовали эквимолярное количество F-TEDA-BF₄) привело к образованию, в основном, фторированного diketона наряду с небольшими количествами 2-фтор- и 4-фторэстронов (Схема 2).

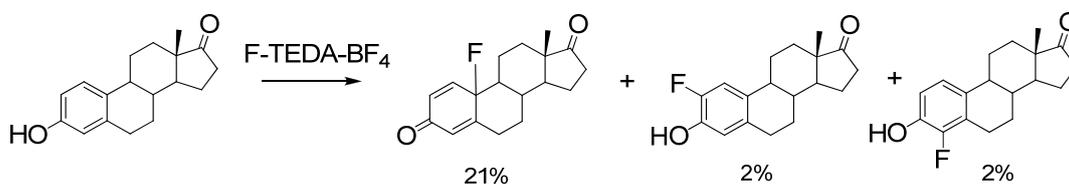


Схема 2. Взаимодействие эстрона с F-TEDA-BF₄

Изучено влияние природы катиона щелочного металла на реакцию эстрона в реакции фторирования. Установлено, что выход фторированных продуктов изменялся в ряду K₂CO₃ > Li₂CO₃ > Na₂CO₃ ~ Rb₂CO₃.

Фторирование реагентом F-TEDA-BF₄ гидрохлоридов 7-пиперазинил-4-оксо-6-фтор-1-R-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот (R = этил, циклопропил) в отсутствие растворителя протекает более гладко, чем фторирование исходных кислот, экстракция реакционных смесей хлороформом позволила получить соответствующие 4,7-диоксо-6,8,8-трифтор-1-R-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты с выходами 73% и 55% соответственно.

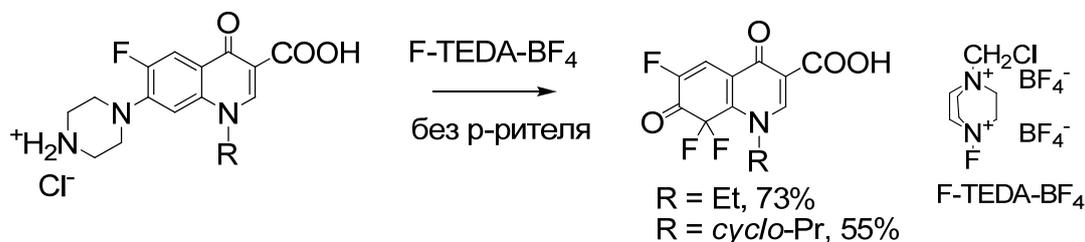


Схема 3. Фторирование реагентом F-TEDA-BF₄ гидрохлоридов 7-пиперазинил-4-оксо-6-фтор-1-R-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот

Изучение химического поведения 2-метилenorборнена в сверхкислых средах

2-Метилenorборнен (MNB) используется для получения полимеров. Катализатором полимеризации могут служить сильные кислоты. В этом процессе в качестве инициатора полимеризации обычно предполагается 2-метилenorборненильный катион **A** (Схема 5).



Схема 4. Образование из 2-метилenorборнен изомерных карбокатионов **A** и **B** в кислой среде

До наших исследований надежных данных о существовании, строении и реакционной способности данного катиона получено не было. Доказательством существования катиона **A** было бы его генерирование в условиях “долгой жизни” карбокатионов. Методом ЯМР ¹H и ¹³C было изучено химическое поведение MNB в сверхкислых средах CF₃SO₃H, FSO₃H и FSO₃H-SbF₅ при низкой температуре. В последней, наиболее кислой среде, катион **A** удалось генерировать. В менее кислых средах он тоже образуется (в небольшом количестве), но одновременно зафиксировано образование катиона **B** и протекание процесса олигомеризации MNB.

Изучение реакции некаталитического бромирования соединений ароматического ряда молекулярным бромом

Реакция бромирования соединений ароматического ряда молекулярным бромом обычно осуществляется в присутствии катализаторов. Квантовохимическими расчётами было показано, что в реакции бромирования бензола реакционная способность нескольких сближенных друг с другом молекул (кластера) брома кардинально превышает таковую одиночной молекулы. Очевидно, что вероятность образования кластеров гораздо выше в концентрированных растворах. Эти результаты были подтверждены экспериментально: было установлено, что бензол быстро

бромируется в среде жидкого брома в отсутствие каких-либо катализаторов.

Изучение реакции внутримолекулярного электрофильного замещения у карбонильного атома углерода

К настоящему времени реакции внутримолекулярного электрофильного замещения у атома углерода изучены для таких групп, как алкильные и арильные. Значительный интерес вызывают реакции внутримолекулярного электрофильного замещения у карбонильного атома углерода. Необычность таких реакций обусловлена тем, что в данном случае карбокатионный центр атакует атом углерода, несущий частичный положительный заряд. Возможность протекания подобных процессов предполагалась в литературе, однако до сих пор нет надёжных данных об их реализации.

Для изучения этого вопроса были синтезированы соединения-предшественники карбокатионов с ацильными группами в бета-положении к катионному центру и методом многоядерного магнитного резонанса изучено их химическое поведение в кислых средах. Было установлено, что 9-ацетил-9-гидрокси-10,10-диметил-9,10-дигидрофенантрен в кислых средах претерпевает реакцию фрагментации с образованием 9,10-диметилфенантрена. В отличие от этого, 1-ацетил-1-гидрокси-2,2-диметилаценафтен превращается в карбокатионы феналенильного типа, причём в суперкислой среде образуется долгоживущие дикатионы.

Программа «УМНИК» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере. «Разработка органических полупроводниковых материалов на основе фторированных нафталинонов»

Выявлены основные закономерности и особенности взаимодействия ряда фторированных нафталинонов с 1,3-циклопентадиеном в реакции Дильса-Альдера. Синтезированы новые производных тетрафена путем введения фторированных нафталинонов в реакцию Дильса-Альдера с циклическими диенами (Схема 5). Показано, что ативность диенов в реакции Дильса-Альдера с 1,1-дифторнафталин-2(1H)-оном: 1,3-дифенилизобензофуран > 1,3-циклопентадиен > 1,3-циклогексадиен, 2,3-диметилбутадиен-1,3 >> фуран, антрацен, 9,10-диметилантрацен. При этом соотношение экзо/эндо продуктов реакции 1,1-дифторнафталин-2(1H)-она с 1,3-циклопентадиеном слабо зависит от полярности среды.

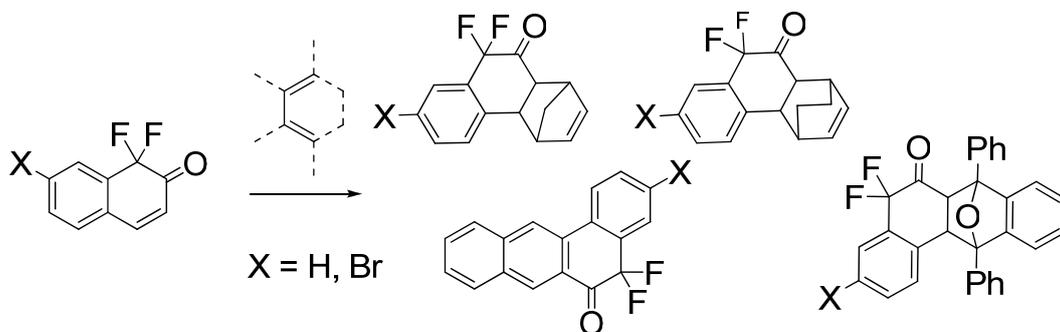


Схема 5. Реакция Дильса-Альдера фторированных нафталинонов с сопряженными диенами

Лаборатория азотистых соединений

Заведующий лабораторией – проф., д.х.н. Игорь Алексеевич Григорьев

Проект V.44.5.8. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Молекулярный дизайн и синтез митохондриальнонаправленных нитроксильных радикалов, обладающих повышенной устойчивостью к восстановлению в живых системах

Ранее было установлено, что синтезированный нами 4-трифенилфосфониоацетиамидо-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (**mT**) (Рис. 1.1.) проявляет высокую противоопухолевую и антигипертензивную активности, что связано с его способностью накапливаться в митохондриях и катализировать диспропорционирование супероксидного радикала. Нами синтезированы и исследованы два новых радикала, 3-[(2-(трифенилфосфонио)ацетиамидо)метил]-проксила (**mCP1**) и 3-[2-(трифенилфосфонио)ацетиамидо]-проксила (**mCP2**). Проведённое совместно с американскими коллегами из Университета Вандербилт (Теннесси, США) исследование показало, что оба этих радикала в клетках восстанавливаются медленнее, чем **mT**, поэтому клетки после инкубации с ними дают более интенсивные сигналы ЭПР.

Проведено специальное исследование реакционной способности различных нитроксильных радикалов (НР). В качестве метода измерения выбрана известная методика, основанная на способности супероксидного радикала восстанавливать цитохром С. Измерения показали, что скорости реакции с супероксидом для **mT**, **mCP1** и **mCP2** относятся как 62 : 19 : 8.

Разработка методов синтеза новых нитроксильных радикалов со спиросциклическими фрагментами с использованием межмолекулярной и внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Впервые изучена возможность использования межмолекулярной реакции несопряжённых диенов и альдонитронов для синтеза алкенилнитронов и пригодность последних для последующего превращения их в нитроксильные радикалы. Показано, что длина спейсера между алкенильным и нитронным фрагментами играет ключевую роль для протекания внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Использование 1,4-пентадиена позволило впервые получить по этой схеме нитроксильный радикал изохинолинового ряда со спиросциклическим фрагментом.

Молекулярный дизайн и синтез алкоксиаминов на основе новых нитроксильных радикалов

Для изучения влияния водородных связей и координации с ионами металлов на константы гомолиза алкоксиаминов был синтезирован 2,4-диметил-5,5-диэтил-2-(2-пиридил)-2,5-дигидроимидазол-1-оксил и на его основе получена серия новых алкоксиаминов различного строения, содержащих функциональные группы, способные к образованию внутримолекулярных водородных связей и координационных соединений с металлами.

Синтез парамагнитных и флуоресцентных производных бисфосфонатов

Показано, что при взаимодействии аминопирена (или аминафталина) с ортоэтилформиатом и триэтилфосфитом образуются соответствующие флуоресцентные бисфосфонаты (Схема 1). Предложен и альтернативный способ получения бисфосфонатов, содержащих флуоресцентный фрагмент. Для этого тетраалкил((диметиламино)метил)ен)бисфосфонат подвергали металлизации с помощью гидроксида натрия, а затем прибавляли бромметилнафталин или бромметилпирен. В результате происходит селективное алкилирование по положению 1.

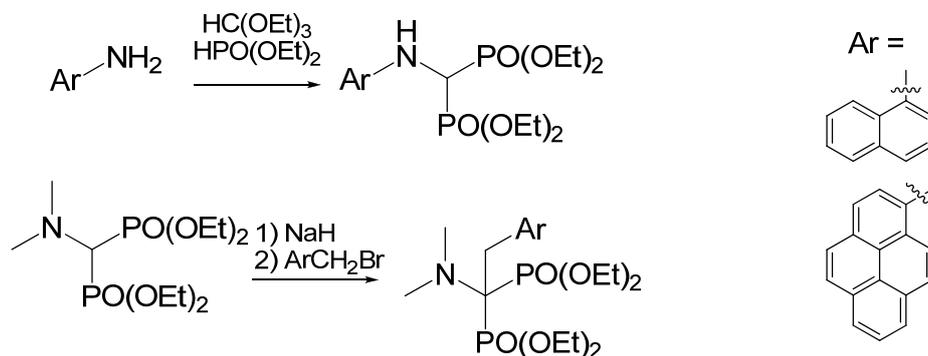


Схема 1. Подходы к получению бисфосфонатов, содержащих флуоресцентный фрагмент

Синтез спин-меченых производных спиропиранов

Путем взаимодействия парамагнитных *N*-иминиевых солей производных 3-имидазолина с салициловым альдегидом и 2-гидроксинафтаальдегидом был получен ряд парамагнитных производных спиропирана. Изучены обратимые фотопревращения этих соединений из «спиропирановой» в «мероцианиновую» (открытую) форму (Схема 2). Для синтезированных соединений показана зависимость ЭПР и УФ-спектров от pH-среды.

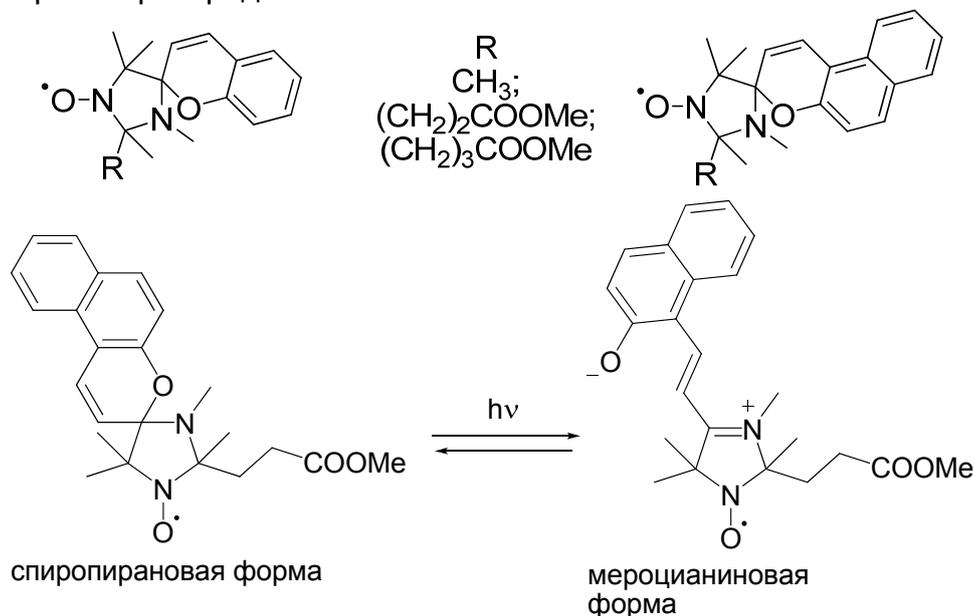


Схема 2. Примеры парамагнитных производных спиропирана и их фотопревращений

Проект РФФ № 14-14-00922 Исследования структуры и функций протеинов и нуклеиновых кислот методами магнитного резонанса с использованием новых подходов

Разработка новых методов введения спиновой метки, пригодных для адресного мечения нативной РНК.

Целью работ, описываемых в этом разделе, являлись молекулярный дизайн и синтез специальных бифункциональных спиновых меток для адресного введения в нуклеиновые кислоты. Метка должна обратимо пришиваться одним концом к олигонуклеотиду, комплементарному к целевому фрагменту нативной РНК, после образования дуплекса ковалентно пришиваться другим концом к ближайшему нуклеиновому основанию нативной РНК. Разрыв связи с олигонуклеотидом и денатурация, как ожидается, приведут к образованию специфично спин-меченой нативной РНК.

Синтез новых спиновых меток, обладающих улучшенными характеристиками (большее время спиновой релаксации, жёсткая пришивка).

Ранее нами было показано, что нитроксильные радикалы пирролинового и пирролидинового рядов со спироциклогексановыми фрагментами в окружении нитроксильной группы не уступают по временам спиновой релаксации аналогичным радикалам пиперидинового ряда и при этом превосходят по устойчивости к восстановлению не только все пиперидиновые нитроксильные радикалы, но и нитроксильные радикалы пирролинового и пирролидинового рядов с традиционным 2,2,5,5-тетраметильным окружением нитроксильной группы. В 2015 г нами были синтезированы новые спиновые метки пирролинового и пирролидинового рядов со спироциклическими фрагментами в окружении N-O группы.

Синтезированы спиновые метки пирролинового и пирролидинового рядов со спиро-циклогексановыми фрагментами в окружении нитроксильной группы; одна из них использована для получения спин-меченого дуплекса ДНК.

Подходы к спиновым меткам для исследований *in cellulo*

Согласно недавно опубликованным данным, устойчивость нитроксильных радикалов может быть повышена настолько, что время жизни внутри живых клеток может составлять многие часы. [Jagtap, A. P.; Krstic, I.; Kunjir, N. C.; et al. *Free Radical Res.* **2015**, *49*, 78-85.] Это открывает небывалые перспективы для исследования взаимодействия биомолекул непосредственно в живых системах.

Исследовано влияние электронных и стерических факторов заместителей в окружении нитроксильной группы на кинетические и термодинамические параметры окислительно-восстановительных реакций с её участием. Показано, двухпараметровые уравнения с использованием стерических констант Фуджиты (E_s) и индуктивных констант Гаммета (σ) хорошо описывают как кинетику восстановления нитроксильных радикалов аскорбиновой кислотой, так и равновесие в системах нитроксильный радикал - изотопно-меченый гидроксилламин. Полученные данные показывают, что устойчивость нитроксильных радикалов к восстановлению определяется не стерической доступностью нитроксильного фрагмента, а относительной стабилизацией нитроксида и гидроксилламина.

Проект РФФ № 15-13-20020 Алкоксиамины с контролируемой реакционной способностью – новая платформа для разработки лекарственных препаратов, средств диагностики заболеваний и создания современных полимерных материалов

Синтез алкоксиаминов, способных к образованию водородных связей и комплексообразованию.

Конденсацией 3-гидроксиамино-3-этилпентанона-2 с ацетилпиридином и ацетатом аммония получен нитроксильный радикал, взаимодействие которого с этиловым эфиром 2-бром-2-фенилуксусной кислоты по методу Матяшевского приводило к образованию диастереомерной смеси алкоксиаминов. Строение одного из диастереомеров подтверждено данными РСА. Восстановление действием литийалюмогидрида приводит к образованию спирта, в молекуле которого по данным ИК-спектроскопии наблюдается образование сильной внутри-молекулярной водородной связи.

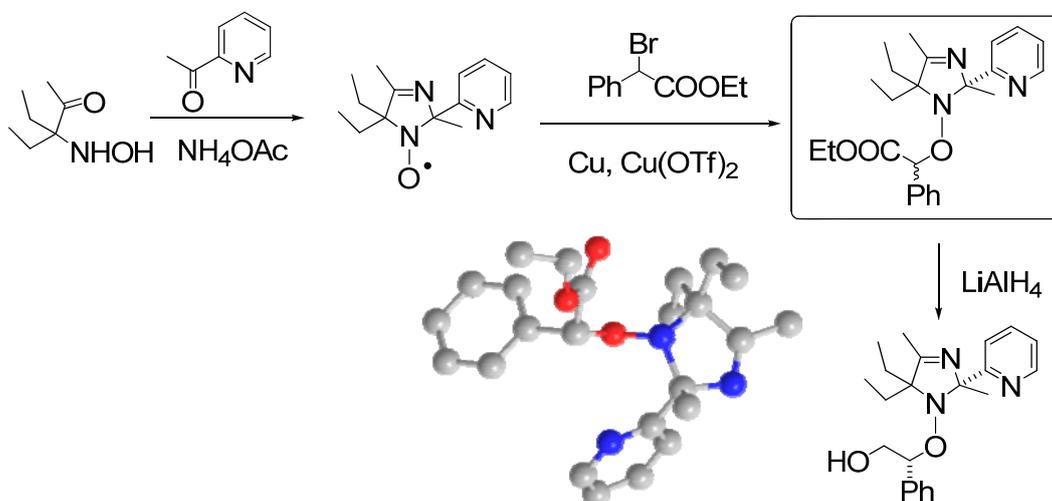


Схема 3. Синтез алкоксиаминов, способных к образованию водородных связей

Проект РФФИ 15-03-04980-а. Новые спиновые метки для изучения строения и механизмов функционирования живых систем

Синтез новых спиновых меток

Синтезирована серия новых спиновых меток на основе нитроксильных радикалов пирролинового и пирролидинового рядов с объёмными заместителями или спироциклическими фрагментами в окружении нитроксильной группы; некоторые из этих меток использованы для синтеза спин-меченых олигонуклеотидов и аминокислот (Рис. 1).

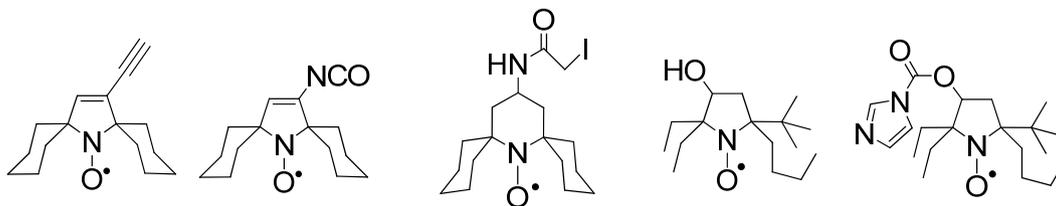
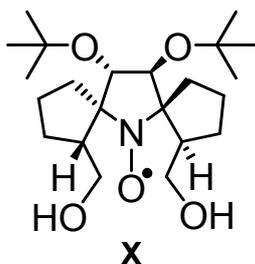


Рис. 1. Новые спиновые метки на основе нитроксильных радикалов пирролинового и пирролидинового рядов

Синтез и исследование пространственно-затруднённых нитроксильных радикалов с использованием внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения



Существенно усовершенствованы методики проведения отдельных стадий в синтезе представленного пространственно-затрудненного нитроксильного радикала **X**. [D.A. Morozov, et al. *J. Org. Chem.* 2012, **77** (23), pp. 10688-10698.], что позволило увеличить его суммарный выход в 1,5 раза с 10-12% до 18%

Синтез рН-чувствительных меток с повышенным рК

Синтезирован ряд спиновых меток (Рис. 2) с рН-зависимыми спектрами ЭПР, в том числе две спиновые метки с рК около 7, способные эффективно пришиваться по аминогруппе и две спиновые метки, ЭПР-спектры которых отличаются высокой чувствительность к изменениям рН в широком диапазоне (от 1 до 5 единиц рН).

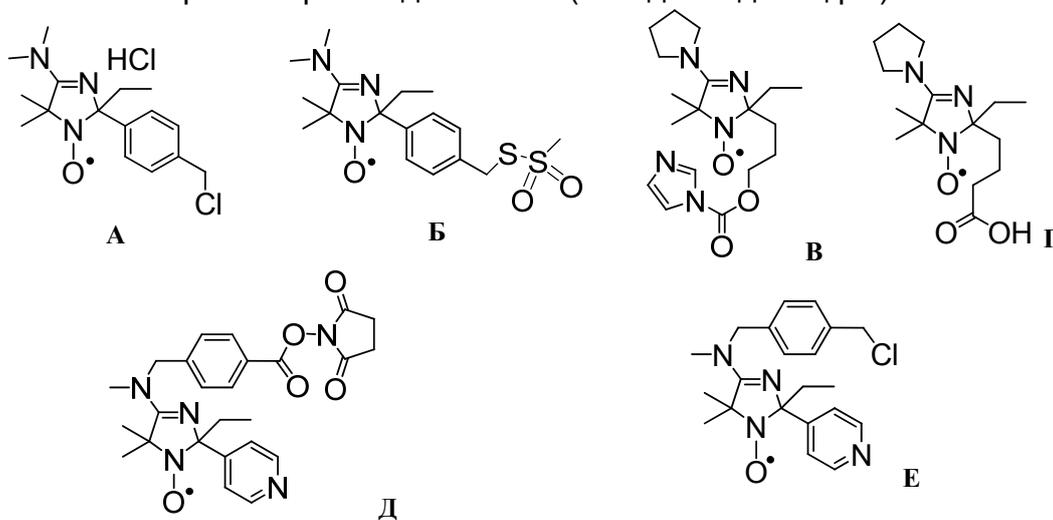


Рис. 2. Образцы рН-чувствительных спиновых меток

Так, радикал **A** является удобной рН-чувствительной спиновой меткой (рК 5.77), способной легко алкилировать, например, тиольный фрагмент. Обработка этого радикала метантиосульфатом натрия даёт тиосульфонатную метку **B** с хорошим выходом (образец передан для проведения совместных исследований коллегам из

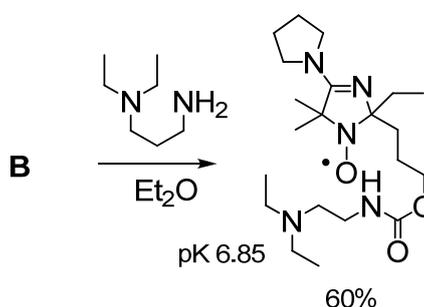
Государственного Университета Северной Каролины, Райли, США и из Вайсмановского Института, Реговот, Израиль).

Спиновая метка **B** (pK 6.8) способна селективно ацилировать первичные амины, тогда как спин-меченую карбоновую кислоту **Г**, отличает высокое значение pK 7.5.

Радикалы **Д** (pK 2.19 и 4.86) и **Е** (pK 2.48 и 4.67) – ацилирующая и алкилирующая спиновые метки соответственно, отличающиеся расширенным диапазоном чувствительности к изменениям pH за счёт наличия двух основных центров. Спиновые зонды такого типа впервые были описаны нами [I.A.Kirilyuk, et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 1269-1274.] и широко применяются для исследования поверхностей различных материалов. Их синтез открывает новые возможности, поскольку эти радикалы могут быть ковалентно пришиты к поверхности.

Подходы к синтезу спин-меченых липидов.

Для получения спин-меченых липидов и исследования мембран значительный интерес представляет спиновая метка **B**. В реакции **B** с N,N-диэтилпропилендиамином получен с хорошим выходом целевой амин с pK 6.85, т.о. метка чувствительна к изменениям pH в физиологическом диапазоне.



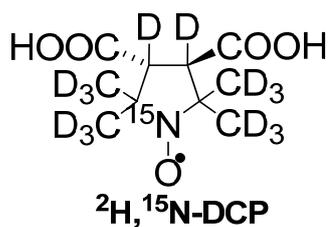
Синтез 2,2,5,5-тетраалкил-замещённых нитроксильных радикалов пирролинового и пирролидинового рядов, обладающих высокой устойчивостью к восстановлению.

Предложен новый удобный способ синтеза 5,5-диалкил-1-пирролин-1-оксидов из производных аминокислот, карбонильных соединений и активированных алкенов через трехкомпонентный домино-процесс. Показано, что такие нитроны можно использовать в синтезе пространственно-затруднённых нитроксильных радикалов пирролидинового ряда, обладающих высокой устойчивостью к восстановлению.

Модификация гидроксиметильных групп в спироциклических фрагментах в окружении нитроксильной группы

Установлено, что реакции нитроксильных радикалов, содержащих спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановые фрагменты, с метансульфохлоридом в присутствии основания или с тетрабромуглеродом в присутствии трифенилфосфина и имидазола приводят к гибели нитроксильной группы и циклизации с образованием трициклических производных изоксазола.

Проект РФФИ 13-04-01258-а. Развитие методов функциональной спектроскопии и томографии ЭПР для неинвазивного исследования микроокружения миокардиальной ткани



Разработан новый нитроксильный спиновый зонд для оксиметрии, отличающийся высокой чувствительностью к концентрации кислорода и малой зависимостью ширины линии от концентрации спинового зонда. Последняя особенность достигнута с помощью введения двух одноимённо заряженных карбоксилатных функций в молекулу изотопно-меченого нитроксила, обеспечивающих снижение обменных взаимодействий из-за кулоновского отталкивания. Синтез зонда $^2\text{H}, ^{15}\text{N}\text{-DCP}$ проводили по модифицированным литературным методикам из дейтерорастворителей и хлористого аммония, обогащённого изотопом ^{15}N (>98%). Использование последнего позволяет добиться достаточной интенсивности сигналов при более низких концентрациях за счёт снижения числа спектральных линий, а обогащение дейтерием снижает общую ширину линий, повышая чувствительность.

Проект РФФИ 115-03-05250-а Контролируемая радикальная полимеризация как метод получения самоорганизующихся в тонких пленках блок-сополимеров с регулируемой морфологией пор

Синтез циклических алкоксиаминов

Установлено, что нагревание 15-(метансульфонил)окси-7-азадиспиро[5.1.5.3]гексадекан-7-оксила в апротонных биполярных растворителях приводит к циклизации с образованием 7'-окса-1'-азадиспиро[циклогексан-1,2'-бицикло[2.2.1]гептан-6',1"-циклогексана] (Схема 4), строение которого подтверждено спектральными данными и доказано с помощью РСА (Рис. 3). Образование этого необычного циклического алкоксиамина, по-видимому, является результатом восстановления нитроксильного фрагмента продуктами термической деструкции растворителя и последующего внутримолекулярного замещения мезилатного фрагмента кислородом гидроксиламино-группы.

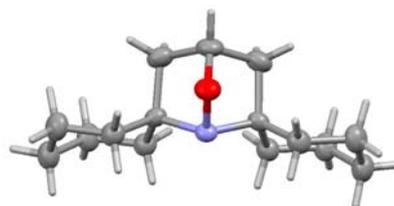
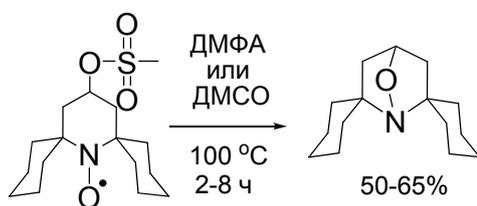
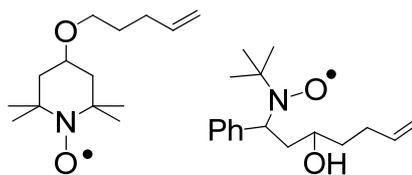


Рис. 3.

Синтез нитроксильных радикалов с кратной связью в боковой цепи

Для исследования возможности получения блок-сополимеров с этиленом были синтезированы и переданы на испытания нитроксильные радикалы, содержащие в структуре молекулы терминальную кратную связь.



Проект РФФИ 14-03-31904 мол_а Молекулярный дизайн, синтез и исследование магнитных свойств би- и полирадикалов 3-имидазолинового ряда. Получение жидкокристаллических и полимерных материалов на их основе

Синтез сопряжённых производных, содержащих два фрагмента 4*H*-имидазол-3-оксида

Разработаны методы синтеза соединений, содержащих два фрагмента 4*H*-имидазол-3-оксида (Рис. 4), связанные по положению непосредственно или через *p*-фениленовый мостик.

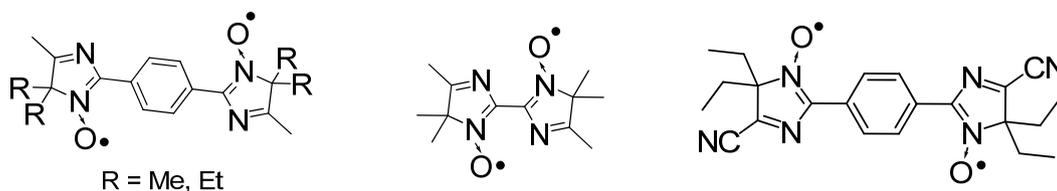
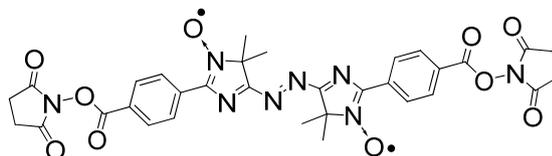


Рис. 4. Структуры полученных соединений

Синтез функциональных производных 5,5'-(дiazендиил-1,2)-бис-(4,4-диметил-4*H*-имидазол-3-оксидов)

Получено производное 5,5'-(дiazендиил-1,2)-бис-(4,4-диметил-4*H*-имидазол-3-оксида), способное ковалентно связываться с аминогруппами



Проект РФФИ 14-03-31077 мол_а Химические свойства 1-амино-1,1-бисфосфонатов и их применение в синтезе фармакофорных структур и меток для биомедицинских исследований

Подобраны условия для селективного алкилирования (диалкиламино)метиленабис(фосфонатов) по атому углерода и по аминогруппе, что открывает большие возможности для синтеза различных новых amino-бисфосфонатов.

Проект РФФИ 14-03-31707 мол_а Изучение химического поведения нитронов в реакции Вильсмайера-Хаака

Показано, что взаимодействие циклических нитронов с реагентом Вильсмайера приводит к различным внутри- или меж-молекулярным перегруппировкам, сопровождающимся, в конечном счете, отщеплением кислорода нитронной группы.

Взаимодействие 2,2,5,5-тетраметил-4-(нитрометил)-2,5-дигидроимидазол-1-оксила с реагентом Вильсмайера приводит к димеризации с образованием нитроксильного бирадикала – фуроксана, который, в свою очередь, может быть трансформирован в диоксим-бирадикал. Изучены электрохимические характеристики этих бирадикалов и установлено, что производное фуроксана может представлять интерес в качестве переносчика электронов в фотovoltaике.

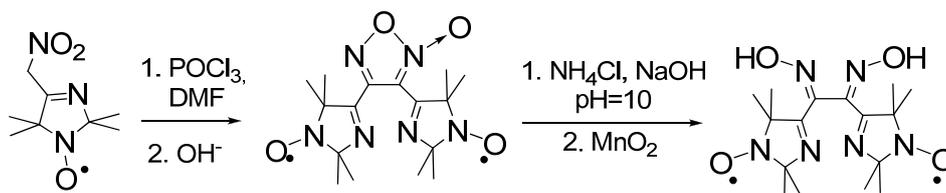


Схема 5

Проект МК-5840.2014.3 Конкурс 2014 года по государственной поддержке молодых российских ученых-кандидатов наук: Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов как новый подход в синтезе стерически-затрудненных нитроксильных радикалов

Синтез нитроксильных радикалов – предшественников алкоксиаминов

Усовершенствована схема синтеза оптически активного нитроксильного радикала **X** (см. выше) для биофизических исследований посредством использования ацильной защиты гидроксильной группы в спироциклических фрагментах предварительно защищали ацилированием, следствие чего являлось увеличение выхода целевого радикала и упрощение процедуры очистки промежуточных соединений. Суммарный выход радикала **X** в расчете на исходный амин 95%.

Синтез спиновых меток

Взаимодействие радикала **X** с избытком карбонилдиимидазола приводит к образованию бифункциональной спиновой метки, которая представляет значительный интерес для связывания с аминогруппами с образованием конформационно-жестких фрагментов. Подобный эффект находит применение в структурной биологии для точного определения расстояний и взаимной ориентации фрагментов больших биомолекул [Fleissner, M.R., et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2011, **108**(39),

16241.]. В результате взаимодействия с этилендиамином образуется циклическая структура, в которой нитроксильный фрагмент стерически труднодоступен, вследствие чего, вероятно, существенно превосходит по устойчивости исходный радикал **X** (Схема 6).

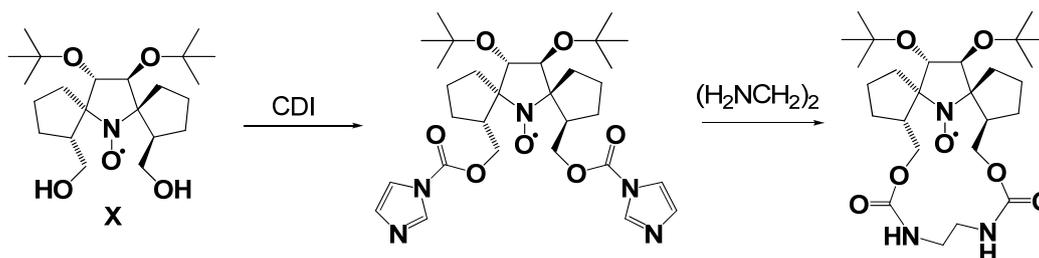


Схема 6

Лаборатория гетероциклических соединений

Заведующий лабораторией – д.х.н. Андрей Викторович Зибарев

Проект V.44.5.8. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Синтез новых гетероспиновых AP солей, координационных соединений и КПЗ на основе халькоген-азотных соединений – потенциальных компонентов полифункциональных молекулярных материалов

Синтезированы и структурно охарактеризованы (РСА) новые гетероспиновые $S_1 = S_2 = 1/2$ AP соли, содержащие атом молибдена в катионе. Экспериментальными (магнитометрия) и теоретическими (неэмпирические квантово-химические расчеты) методами изучены магнитные свойства солей. Обнаружена сложная магнитная структура с доминированием антиферромагнитных обменных взаимодействий над ферромагнитными взаимодействиями со слабым участием в них спин-орбитальных эффектов на атомах молибдена (рис. 1).

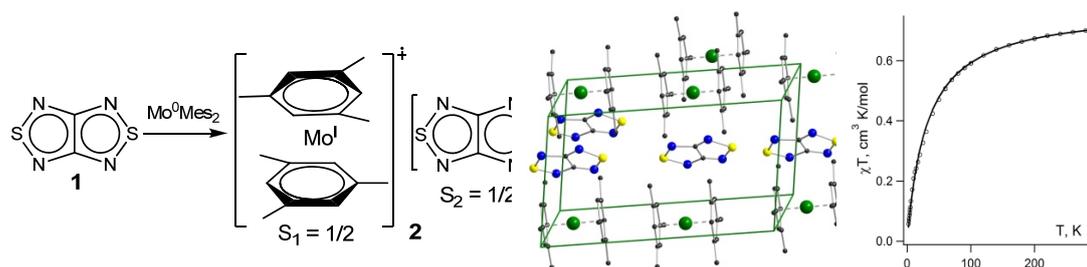


Рис. 1. Синтез новой гетероспиновой AP соли (слева), элементарная ячейка ее кристалла по данным РСА (в центре) и температурная зависимость ее молярной магнитной восприимчивости (справа; точки – экспериментальные данные, сплошная кривая – их теоретическая аппроксимация).

Разработка методов синтеза и изучение поведения карбонильных производных 2,6-метанобензоксадиазоцинов в апротонных диполярных растворителях

Синтезированы ацетилпроизводные 2,6-метанобензоксадиазоцинов и изучено их поведение в средах различной природы, в частности, в апротонных диполярных растворителях. Показано, что разрушение их мостиковых структур может приводить к генерированию дигидропиримидинов – биологически активных соединений. Подобные процессы представляют значительный интерес, т.к. могут протекать в живых организмах.

Разработка методов синтеза тридентатных лигандов, содержащих пиримидиновый цикл с пиридинскими и пирозолильными заместителями

Из легкодоступных 4,6-дихлор-2-(пиридин-2-ил)пиримидинов синтезированы ранее неописанные 4-азидо-, 4,6-диазидо- и 4-азидо-6-хлор-2-(пиридин-2-ил)пиримидины. Проведена дополнительная селективная функционализация полученных соединений с использованием как реакций нуклеофильного замещения атома хлора, так и химических превращений азидогруппы. Синтезирована новая серия гибридных *N,N,N'*-тридентатных лигандов (рис. 4).

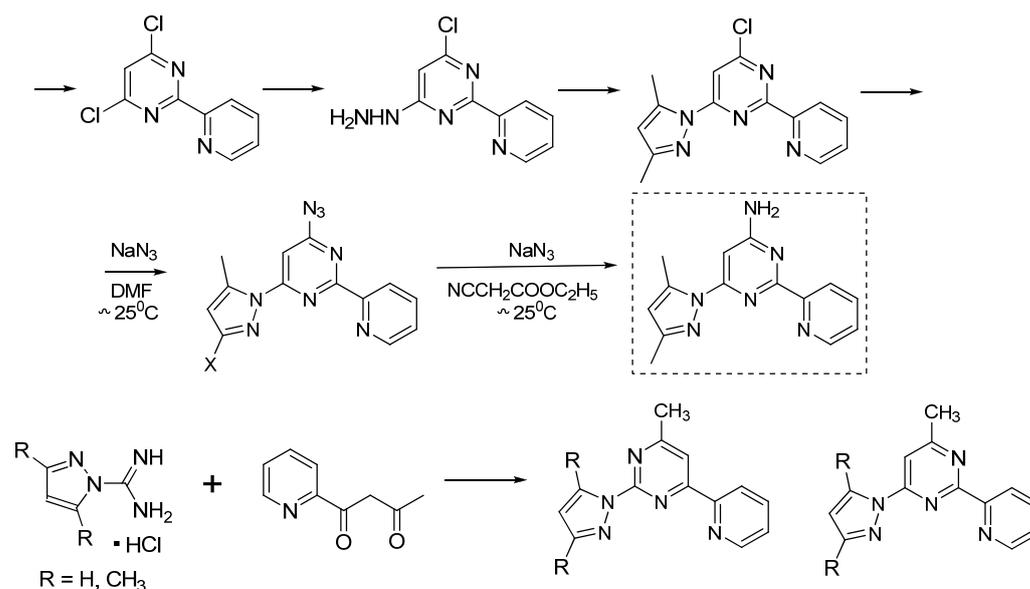


Рис. 4. Синтез новых *N,N,N'*-тридентатных лигандов, содержащих пиримидиновый цикл с пиридинскими и пирозолильными заместителями.

Разработка методов синтеза азидопиримидинов, содержащих трифторметильную группу, изучение азидо-тетразольной таутомерии в этом ряду

Впервые изучено азидо-тетразольное равновесие в ряду 2- и 4-азидопиримидинов, содержащих сильный акцепторный заместитель –

трифторметильную группу. Целевые соединения получены нитрозированием 2-гидразино-4-трифторметилпиримидина или реакцией NaN_3 с 2-хлор-4-трифторметил-6-(4-хлорфенил)пиримидином. Обнаружено трехкомпонентное равновесие 5-трифторметилтетразоло[1,5-а]пиримидин \rightleftharpoons 2-азидо-4-трифторметилпиримидин \rightleftharpoons 7-трифторметилтетразоло[1,5-а]пиримидин с соотношением 51.9 : 46.0 : 2.1 %, соответственно, в диметилсульфоксиде; и двухкомпонентное равновесие 5-трифторметилтетразоло[1,5-а]пиримидин \rightleftharpoons 2-азидо-4-трифторметилпиримидин с соотношением 2.9 : 97.1 %, соответственно, в хлороформе. Для 2-азидо-4-трифторметил-6-(4-хлорфенил)пиримидина в хлороформе регистрируется только азидный таутомер, в диметилсульфоксиде находящийся в равновесии с 5-(трифторметил)-7-(4-хлорфенил)тетразоло[1,5-а]пиримидином с соотношением 98.6 : 1.4 %, соответственно (рис. 5).

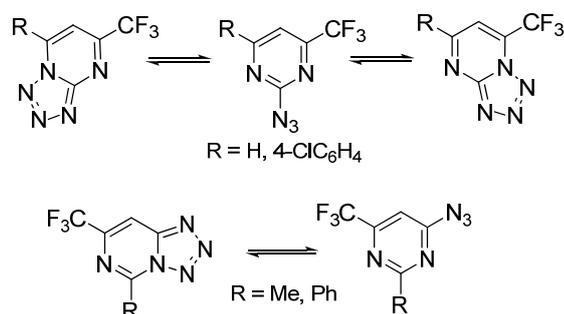


Рис. 5. Азидо-тетразольная таутомерия синтезированных азидопиримидинов, содержащих трифторметильную группу.

Проект РФФИ 15-03-08970 1,2,3-Бензодихалькогеназолильные стабильные радикалы: производные теллура и родственные катион-радикалы, бирадикалы и трирадикалы

Электрофильной циклизацией C,N-дисиблированных азатиенов под действием SeCl_2 или нуклеофильной циклизацией N-сиблированных азатиенов под действием CsF получены 3,1,2,4-бензотиаселенадиазин и его производные, замещенные по карбоциклу, представляющие новую гетероциклическую систему. Аналогично были получены бензоаннелированные дитиadiaзины и тритиadiaзепины. Термолизом синтезированных соединений получены и охарактеризованы спектроскопией ЭПР в сочетании с квантово-химическими расчетами полифторированные 2,1,3-бензотиаселеназолильные радикалы, недоступные иными методами. Реакция тиаселенадиазин с PPh_3 приводит к хиральным иминофосфоранам, недоступным по классическим реакциям Штаудингера и Кирсанова, а гидролиз тиаселенадиазинов дает 2,2'-диаминодифенилдиселениды – перспективные предшественники разнообразных фторированных Se,N гетероциклов (рис. 6).

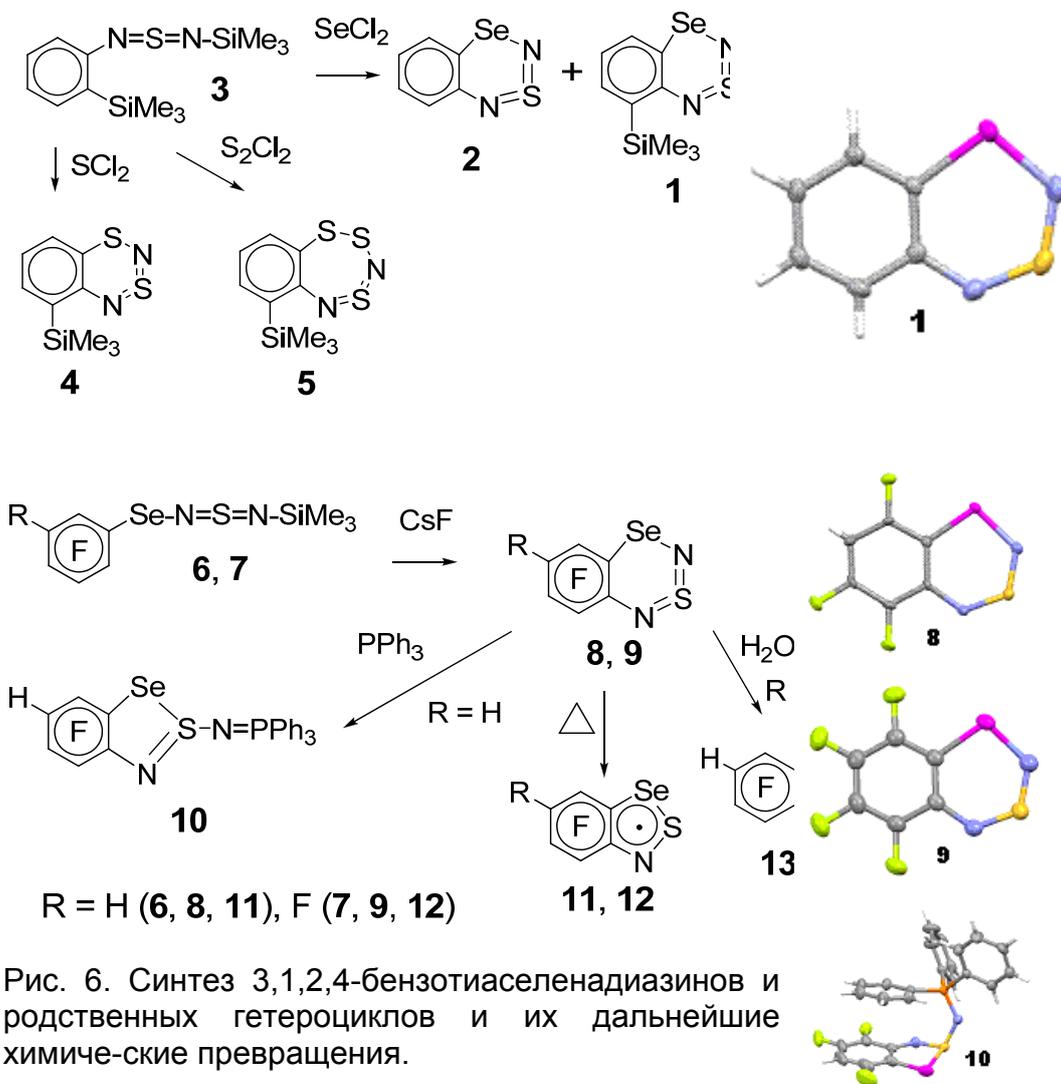


Рис. 6. Синтез 3,1,2,4-бензотиаселенадиазинов и родственных гетероциклов и их дальнейшие химические превращения.

Проект РФФИ 14-03-31653. Новая реакция 1,2,5-халькогенадиазолов – координация заряженных нуклеофилов к атомам халькогенов.

Опубликован обзор, в котором обобщены ранее полученные данные по координации анионов к атомам халькогенов 1,2,5-халькогенадиазолов (халькоген: S, Se и Te) и показано, что реакция имеет потенциально общий характер, охватывая разнообразные анионы и все три халькогена.

Изучено взаимодействие цианидного и трет-бутилатного анионов с 1,2,5- и 2,1,3-бензохалькогенадиазолами и получены новые продукты. Выращиваются кристаллы синтезированных соединений для PCA.

Наиболее интересный / важный результат – координация цианид-аниона к 1,2,5-халькогенадиазолам.

Leverhulme Trust's Project IN-2012-094 «Chalcogen-nitrogen compounds for electronics and spintronics»

Селективным гидролизом [1,2,5]селенадиазоло[3,4-с][1,2,5]селенадиазола получен ранее неизвестный 3,4-диамино-1,2,5-селенадиазол, из которого реакцией Кернера-Хинсберга впервые синтезированы 1,2,5-селенадиазоло[3,4-*b*]пиразины, строение которых подтверждено РСА. Электрохимическим восстановлением 1,2,5-селенадиазоло[3,4-*b*]пиразинов получены их долгоживущие анион-радикалы, охарактеризованные ЭПР в сочетании с квантово-химическими расчетами методом UB3LYP/6-31+G(d) (рис. 7).

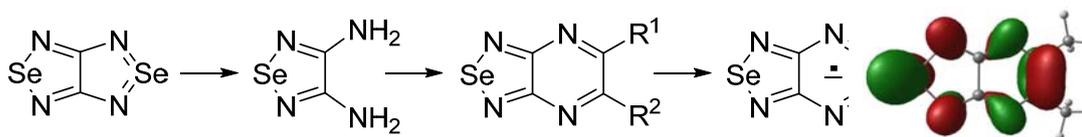


Рис. 7. Синтез 1,2,5-селенадиазоло[3,4-*b*]пиразинов из 3,4-диамино-1,2,5-селенадиазола реакцией Кернера-Хинсберга, их электрохимическое восстановление в долгоживущие анион-радикалы и структура полужантой π-МО последних ($R^1 = R^2 = \text{CH}_3$) по данным квантово-химических расчетов методом UB3LYP/6-31+G(d).

Deutsche Forschungsgemeinschaft's Project BE 3716/3-1. New tellurium-nitrogen π-heterocycles: Syntheses, structures and potential applications as molecular magnets and conductors.

Синтезированы и структурно охарактеризованы первые гиперкоординированные комплексы 1,2,5-теллурадиазолов и N-гетероциклических карбенов.

Japanese Society for the Promotion of Science's Core-to-Core Project Organic electronics of highly correlated systems

Совместным усилием НИОХ СО РАН и ИОХ РАН в последнем проведен Core-to-Core / Leverhulme Trust 3rd Joint Workshop on Organic Electronics of Highly Correlated Molecular Systems.

Наиболее интересный / важный результат – семинар имел такой успех, что было решено в 2016 г. провести два семинара вместо одного: в апреле в Ст. Эндрюсе (Соединенное королевство) и в сентябре в Новосибирске (Россия).

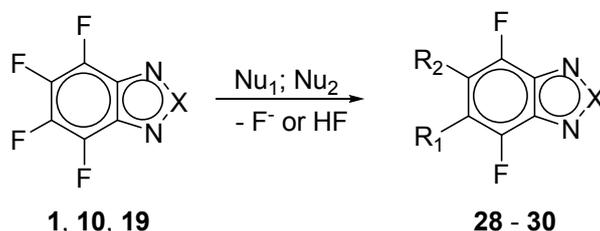
Президентский грант МК-4411.2015.3. Синтез и исследование свойств нового класса молекулярных парамагнетиков – гетероспиновых халькоген-азотных π-гетероциклических анион-радикальных солей.

Предложен и экспериментально реализуется новый подход к созданию гетероспиновых солей на основе халькоген-азотных π-гетероциклических анион-радикалов, основанный на использовании новых структурных блоков – халькоген-азотных гетероциклов, аннелированных с макроциклическими полиэфирами, способными инкапсулировать парамагнитные ионы металлов. Синтезированы 2,1,3-бензотиа/селенадиазолы, аннелированные с макроциклическим полиэфиром 18-краун-6, и проведено их электрохимическое восстановление в долгоживущие анион-радикалы, охарактеризованные ЭПР.

Предложен и экспериментально реализуется еще один новый подход к гетероспиновым анион-радикальным солям, основанный на использовании в качестве структурных блоков комплексов 1,2,5- и 2,1,3-бензо- халькогенадиазолов с ацетилацетонатами переходных металлов.

Договор о сотрудничестве № 79/12 между НИОХ СО РАН и НИУ-ТГУ «Создание методов синтеза аза-гетаренов, включая полифторированные, на основе глиоксаля, изучение их химических свойств и биологической активности, поиск применения синтезированных веществ в биомедицине и (или) материаловедении функциональных молекулярных материалов»

Синтезированы новые функциональные производные полифторированных хиноксалинов и 2,1,3-бензотиа/селенадиазолов, в том числе обладающие двумя функциональными группами, в частности метоксильной и диметиламинной (рис. 8).



Соединение	X	Nu ₁	Nu ₂	R ₁	R ₂	Выход, %
28	H ₂ C=CH ₂	Me ₂ NH	NaOMe	Me ₂ N	MeO	44
29	S	Me ₂ NH	NaOMe	Me ₂ N	MeO	56
30	Se	Me ₂ NH	NaOMe	Me ₂ N	MeO	64

Рис. 8. Синтез производных полифторированных хиноксалинов и 2,1,3-бензотиа/селенадиазолов с двумя функциональными группами.

Обнаружено, что введение первого нуклеофила происходит региоселективно – в положение 6 хиноксалина и положение 5 тиа/селенадиазола. Региоселективный характер замещения подтвержден и объяснен квантово-химическими расчетами (см. пример на рис. 9).

Изучена активность синтезированных соединений по отношению к клеткам рака человека, Обнаружено, что они токсичны по отношению к клеткам Нер2 (карцинома) и U937 (лейкемия), вызывая при этом, что важно, апоптоз клеток (см, пример на рис. 10).

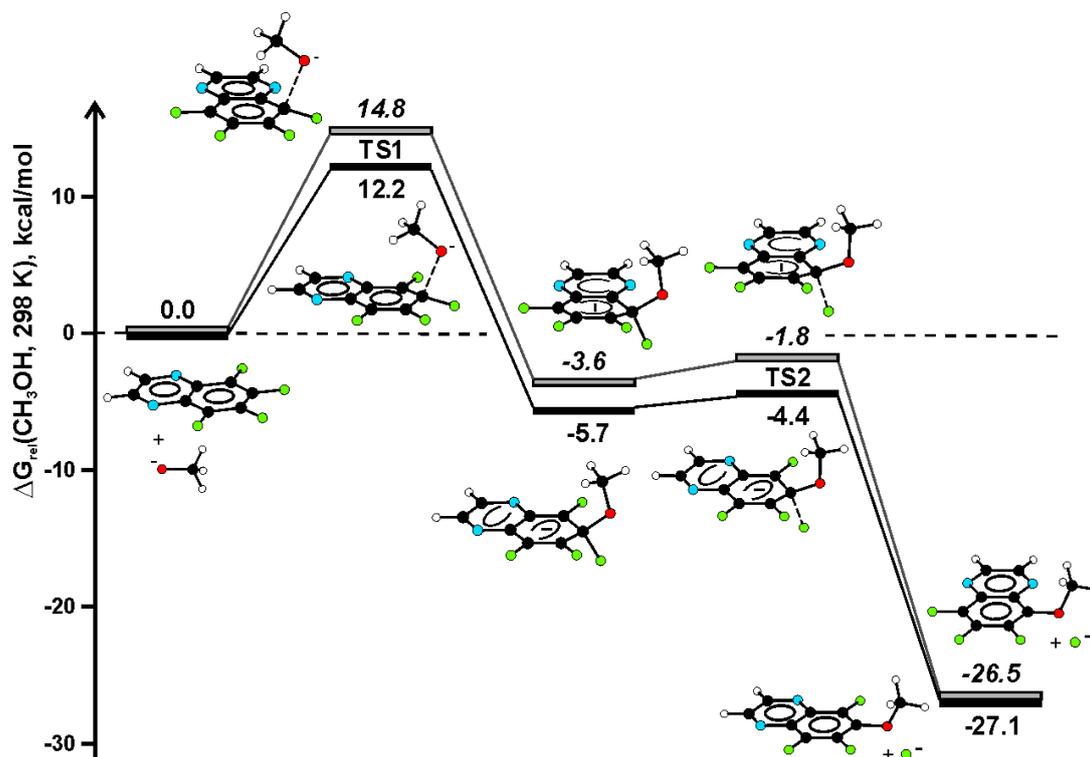


Рис. 9. Относительные свободные энергии Гиббса (ΔG_{rel} , ккал.моль⁻¹) стационарных точек поверхности потенциальной энергии реакции тетрафторхиноксалина с MeO^- в $MeOH$, рассчитанные методом M06-2X/6-31+G(d,p) для $T = 298$ Кс учетом растворителя в рамках модели поляризованного континуума.

С – черный, Н – белый, N – синий, О – красный, F – зеленый.

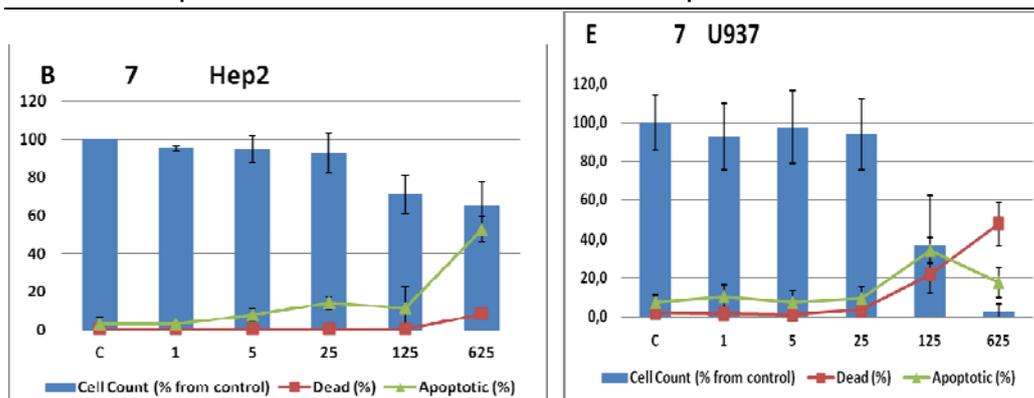


Рис. 10. Обработка клеток Нер2 и U937 раствором 6,7-бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалина в концентрациях 1-625 ммоль в течение 72 ч, приводящая к их апоптозу и некрозу.

Лаборатория галогидных соединений

И.о. заведующего лабораторией – д.х.н. Татьяна Владимировна Меженкова

Проект V.44.5.8. «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные»

Изучение поведения перфториндана, перфторированных 1-алкил-, 1,1-диалкил- и 1-фенилинданов в системе CO-SbF₅

Впервые осуществлено карбонилирование перфториндана, перфтор-1-метил- и перфтор-1-этилинданов окисью углерода в среде SbF₅. Показано, что перфториндан в среде SbF₅ реагирует с окисью углерода при комнатной температуре и атмосферном давлении, присоединяя две молекулы CO с образованием дифторангидрида перфториндан-1,1-дикарбоновой кислоты. При гидролизе дифторангидрида получается 1-Н-перфториндан-1-карбоновая кислота, по-видимому, в результате декарбоксилирования перфториндан-1,1-дикарбоновой кислоты.

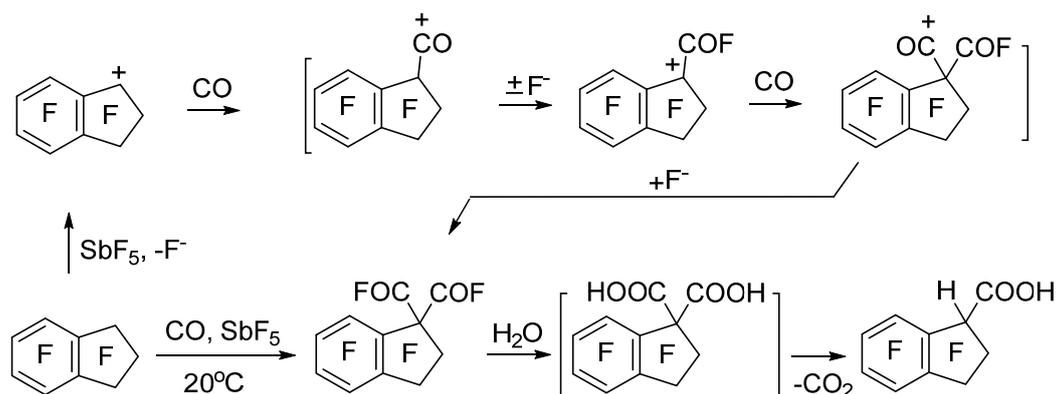


Схема 1

В реакции перфтор-1-метилиндана и перфтор-1-этилиндана с CO-SbF₅ происходит присоединение одной молекулы CO по атому углерода, связанному с перфторалкильной группой. В результате получают фторангидриды перфтор-1-алкилиндан-1-карбоновых кислот, из которых при обработке метанолом образуются соответствующие эфиры. Перфторированные 1,1-диалкил- и 1-фенилинданы в реакцию с CO-SbF₅ не вступают.

В ряду фторуглеродов карбонилирование окисью углерода в среде SbF₅ было известно лишь для перфторбензоциклобутена и его перфторалкилпроизводных.

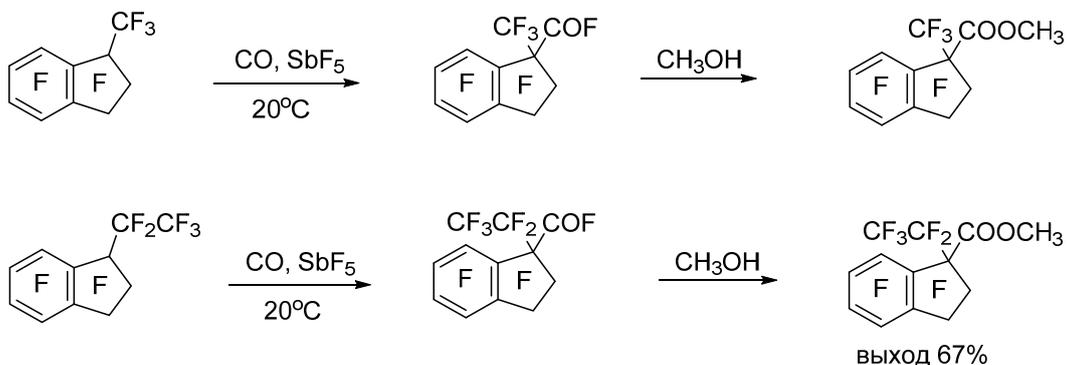


Схема 2

Изучение влияния основания на протекание реакций полифторарилцинкорганических соединений с электрофильными реагентами

Найдено, что добавление фторидов калия и цезия к перфторароматическим цинкорганическим соединениям при проведении реакций последних с перфтораренами приводит к большей конверсии цинкорганического реагента и получению продуктов с более высокими выходами, чем в отсутствие фторидов.

Так, при взаимодействии цинкорганического реагента C_6F_5ZnX ($X = Cl, C_6F_5$) с октафтортолуолом получается перфтор-4-метилдифенил. Показано, что полная конверсия цинкорганического реагента достигается при проведении реакции в присутствии KF или CsF , тогда как в отсутствие фторида конверсия не превышает 50%.



Схема 3

Изучено влияние KF в реакциях перфторарилцинкорганических соединений с перфтордифенилом с целью синтеза перфтортерфенилов. Показано, что нагревание цинкорганического реагента C_6F_5ZnX ($X = Cl, C_6F_5$) с перфтордифенилом при $120-130^\circ C$ в присутствии KF приводит к образованию перфтор-пара-терфенила с выходом 28%, а в отсутствие KF реакция практически не идет. Из реагента 4- $CF_3C_6F_5ZnX$ ($X = Cl, 4-CF_3C_6F_5$) с перфтордифенилом в аналогичных условиях в присутствии KF получен перфтор-4-метил-пара-терфенил с выходом 65%. Без KF выход этого терфенила составляет 30%.

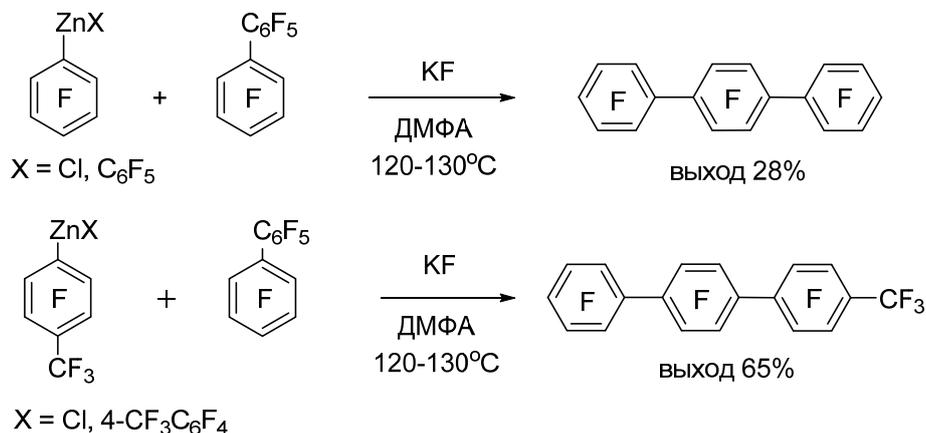


Схема 4

Изучение реакций полифторарентиолов с элементарным бромом при нагревании в жидкой фазе

Найдена селективная замена тиольной группы на атом брома в реакциях полифторарентиолов с Br₂ при 185-240°C в запаянных ампулах.

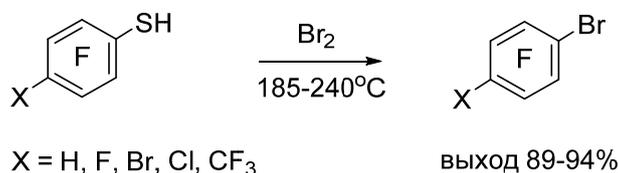


Схема 5

Изучение взаимодействия полифторароматических сульфонилгалогенидов с алкинами

Разработан метод получения винилполифторарилсульфонов взаимодействием полифтораренсульфонилбромидов с алкинами (гексином-1, фенилацетиленом, дифенилацетиленом) в условиях микроволнового нагрева (80-100°C).

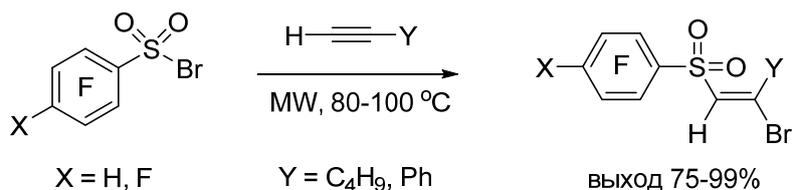


Схема 6

Изучение реакций полифторированных 2,4- и 2,5-циклогексадиенонов с различными замещенными фенолами, резорцинами, бисфенолами и другими бинуклеофильными реагентами

Изучено взаимодействие пентафтор-6-хлорциклогекса-2,4-диенона с тетрафторрезорцином и тетрафтор-*m*-фенилендиамином и последующее восстановление образующихся продуктов. Показано, что в зависимости от условий реакция может протекать по одной или

по обеим функциям бинуклеофильного реагента с образованием бисфенолов и аминифенолов с 2 или 3 ароматическими ядрами.

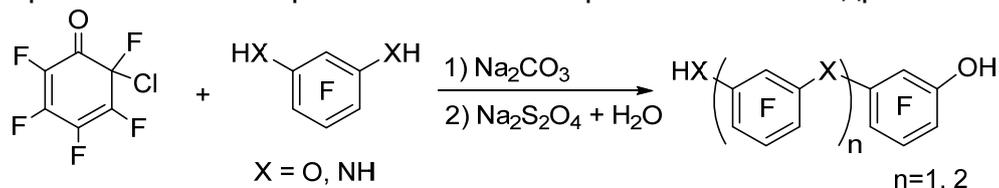


Схема 7

Взаимодействие тетрафторрезорцина и дигидроксиперфтор-трифенилового эфира с перфтор-*m*-ксилолом приводит к образованию перфторированных тетраоксаликс[4]аренов – макроциклических полифениловых эфиров, наряду с небольшим количеством линейных полифениловых эфиров. В случае тетрафторрезорцина показано, что реакция протекает через первичный синтез перфторированного 3-арилокситетрафторфенола, нагревание которого в присутствии основания приводит к смеси макроцикла и линейного полифенилового эфира. Взаимодействие последнего с тетрафторрезорцином также дает тетраоксаликс[4]арен (Схема 8).

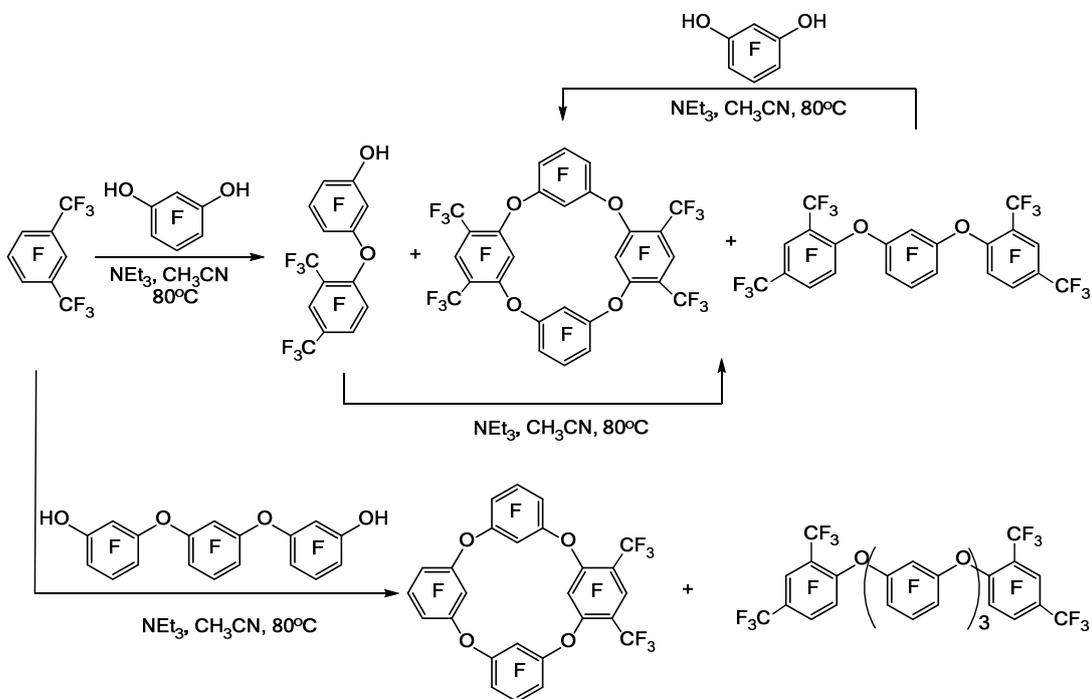


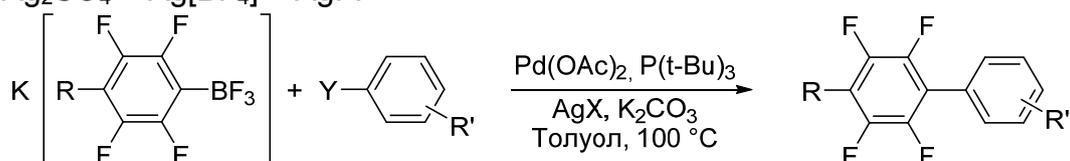
Схема 8

Структура полученных полифторированных тетраоксаликс[4]аренов подтверждена данными РСА. Эти соединения представляют интерес в качестве матрицы для изучения процессов образования комплексов типа «гость – хозяин».

Применение низконуклеофильных полифторорганических производных бора в реакциях кросс-сочетания, катализируемых переходными металлами, для модификации органических (в том

числе, природных) соединений с целью синтеза полезных продуктов

В отличие от углеводородных аналогов, соли слабонуклеофильных полифторарилтрифторборатов в стандартных условиях кросс-сочетания с C-электрофилами (реакция Сузуки-Мияура) практически не реагируют. Ранее нами найдено, что реакция значительно ускоряется в присутствии Ag_2O . Исследование на модельных реакциях выявило слабую зависимость реакционной способности $K[4-RC_6F_4BF_3]$ от заместителя $R = H, Bu, F, MeO, EtO, PrO, i-PrO, BuO, t-BuO, CH_2=CHCH_2O, PhCH_2O, PhCH_2CH_2O, PhO,$ пиразол-1-ил, пиррол-1-ил, индол-1-ил) в кросс-сочетании с арилгалогенидами ArY (4- $BrC_6H_4CH_3$, 4- IC_6H_4F , 3- IC_6H_4F). Эффективность промотора AgX уменьшается в ряду $Ag_2O > AgNO_3 \sim Ag_2SO_4 > Ag[BF_4] > AgF$.



$R = H, Bu, F, MeO, EtO, PrO, i-PrO, BuO, t-BuO, CH_2=CHCH_2O, PhCH_2O, PhCH_2CH_2O, PhO,$ пиразол-1-ил, пиррол-1-ил, индол-1-ил

выход 20-99%

$R' = 3-F, 4-F, 4-CH_3 \quad Y = Br, I \quad AgX = Ag_2O, AgNO_3, Ag_2SO_4, Ag[BF_4], AgF$

Схема 9

Грант РФФИ 15-03-08869а. Создание перспективных фторированных веществ и функциональных материалов на основе полифторароматических соединений.

Разработаны подходы к получению мономеров этиленового ряда, содержащих полифторированные аренсульфонильные группы. Одним из подходов является синтез 2-гидроксиэтилполифторарилсульфидов, окисление данных сульфидов пероксидом водорода в 2-гидроксиэтилполифторарилсульфоны, и затем элиминирование воды из полученных таким путём сульфонов действием оксида фосфора(V). Другой подход к получению винилполифторарилсульфонов базируется на реакции радикального присоединения полифтораренсульфонилбромидов к непредельным соединениям.

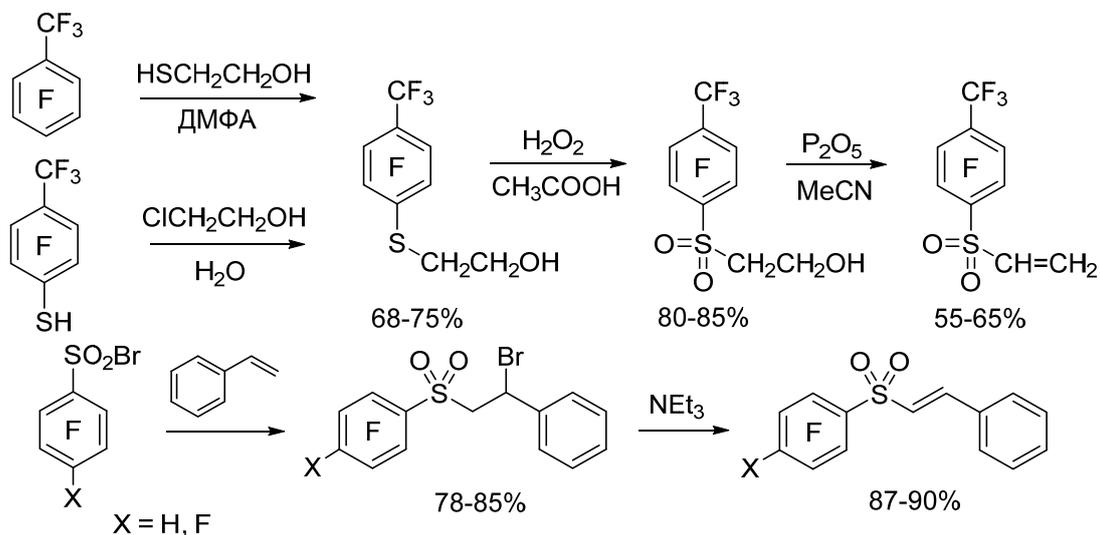


Схема 10

Осуществлён синтез полифторароматических цинкорганических соединений из перфтораренов, бром- и хлорполифтораренов. Эти соединения представляют собой равновесную смесь полифторарилцинкгалогенида и бис(полифторарил), их раствор стабилен в отсутствии влаги в течение долгого времени. Разработан метод получения симметричных и ранее труднодоступных несимметричных полифторированных диариллов взаимодействием полифторароматических цинкорганических соединений с полифтораренами в ДМФА при нагревании.

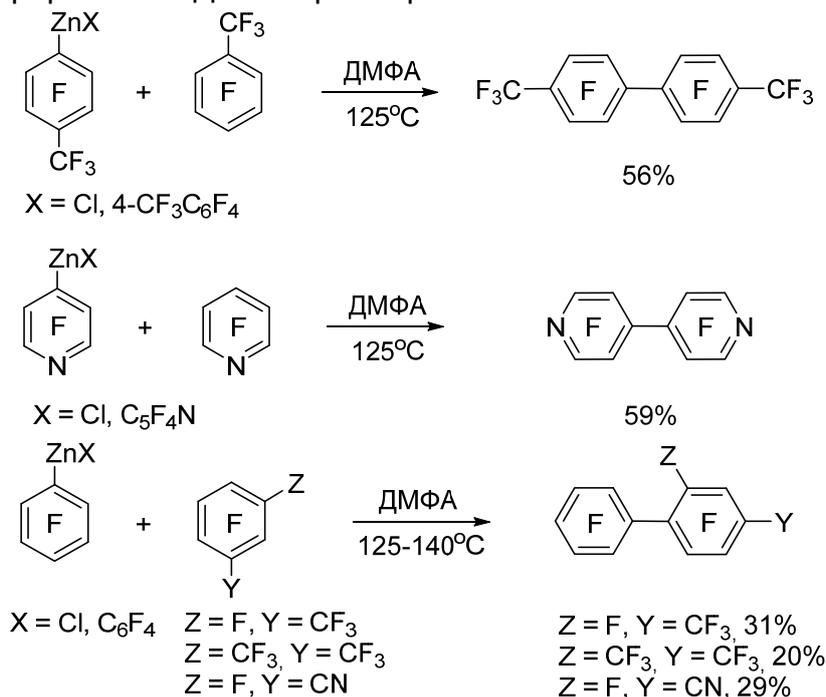


Схема 11

Впервые действием гидросульфида калия на полифтордифенилы получены меркаптопроизводные полифтордифенилов и на их основе предложен метод получения хлорполифтордифенилов. При

взаимодействии нафтафтордифенил-4-тиола и октафтордифенил-4,4'-дитиола с хлором в проточной системе в условиях радикального хлорирования (300-400°C) образуются 4-хлорнафтафтордифенил и 4,4'-дихлороктафтордифенил соответственно. Использование в качестве хлорирующего агента пятихлористого фосфора вместо хлора позволило не только снизить температуру реакции и проводить её в замкнутой системе, но и существенно повысить выход 4,4'-дихлороктафтордифенила.

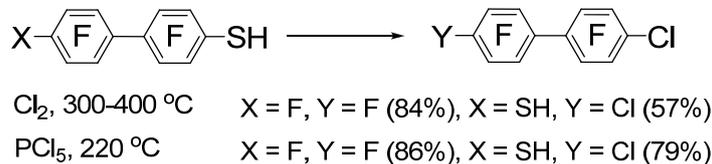


Схема 11

Изучено взаимодействие полифторированных 3-арилорксифенолов ($\text{ArO} = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{F}_4\text{O}$, $\text{C}_6\text{F}_5\text{O}$, $3\text{-(C}_6\text{F}_5\text{O)C}_6\text{F}_4\text{O}$, $3\text{-(3-(C}_6\text{F}_5\text{O)C}_6\text{F}_4\text{O)C}_6\text{F}_4\text{O}$) с пентафтор-6-хлор-циклогекса-2,4-диеноном и последующее восстановление продуктов реакции. Показано, что данная процедура позволяет получать неизвестные ранее полифторированные арилорксифенолы и на их основе линейные *мета*-сочлененные полифениловые эфиры с различным числом ароматических ядер (2-5), представляющие интерес в качестве термостабильных материалов.

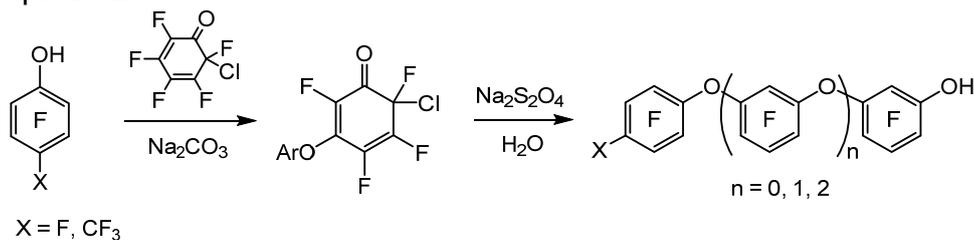


Схема 12

Совместный проект ИК-НИОХ-НГУ "Лаборатория новых функциональных органических материалов ФЕН НГУ" (Тема: Модификация солей полифторированных арилтрифторборатов замещением атомов фтора углеводородными заместителями.)

Исследованы реакции солей $\text{M}[\text{C}_6\text{F}_5\text{BF}_3]$ ($\text{M} = \text{K}, \text{Li}, \text{Bu}_4\text{N}$) с литийорганическими соединениями RLi ($\text{R} = \text{Me}, \text{Bu}, \text{PhC}\equiv\text{C}, \text{Ph}$). Установлено, что действие метиллития на $\text{K}[\text{C}_6\text{F}_5\text{BF}_3]$ в эфирных растворителях (эфир, 1,2-диметоксиэтан, диглим) приводит к замещению атомов фтора в *пара*- и *орто*-положениях к атому бора. Соотношение изомеров $\text{K}[4\text{-MeC}_6\text{F}_4\text{BF}_3] : \text{K}[6\text{-MeC}_6\text{F}_4\text{BF}_3]$ составляет 1:0.10. Аналогичная реакция с бутиллитием дает бораты $\text{K}[4\text{-BuC}_6\text{F}_4\text{BF}_3] : \text{K}[6\text{-BuC}_6\text{F}_4\text{BF}_3]$ в пропорции 1:0.18. В отличие от этого, в реакции с фениллитием изомеры $\text{K}[4\text{-PhC}_6\text{F}_4\text{BF}_3]$ и $\text{K}[6\text{-PhC}_6\text{F}_4\text{BF}_3]$ получаются примерно в равном соотношении.

Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. Евгений Викторович Третьяков

Проект V.44.5.8. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные

Разработан способ получения полифторированных по бензольному кольцу 2-замещенных индолов, 2-аминоарилкетонов и 2,2-диметил-2,3-дигидрохинолинонов, включающий в себя Pd-катализируемое кросс-сочетание 2-йодполифторанилинов с 1-алкинами и последующую трансформацию образующихся 2-алкиниланилинов под действием *пара*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA) в среде алифатического спирта.

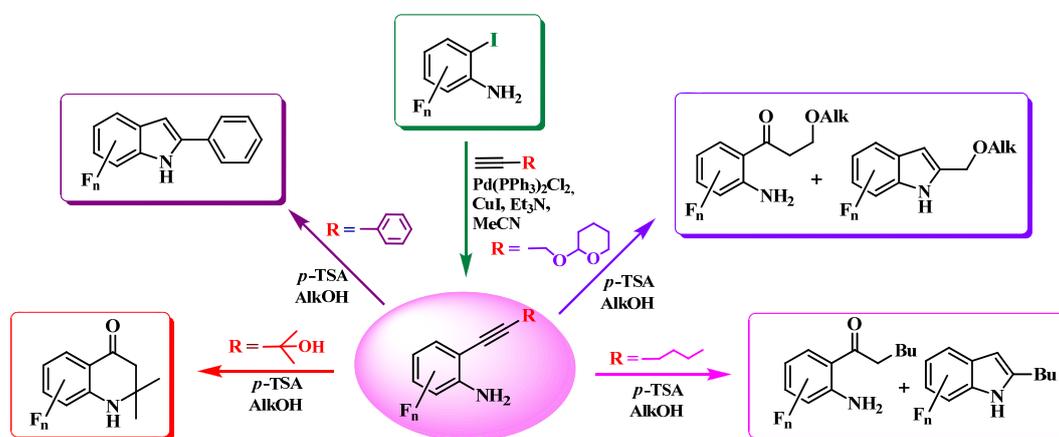


Рис. 1.

Изучена ориентация аминдегалогенирования полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов **1a–g** в реакции с жидким и водным аммиаком, бутиламином. Установлено, что 5,7-дифтор-2-хлорхинолин (**1c**), 5,6,8-трифтор-2-хлорхинолин (**1b**) и 5,7,8-трифтор-2-хлорхинолин (**1a**) образуют преимущественно продукты замещения атома хлора, а 5,7-дифтор-2,6-дихлорхинолин (**1d**), 5,6,7,8-тетрафтор-2-хлорхинолин (**1e**) и 6,7-дифтор-2-хлорхинолин (**1g**) – продукты замещения атомов фтора из различных положений бензольного кольца.

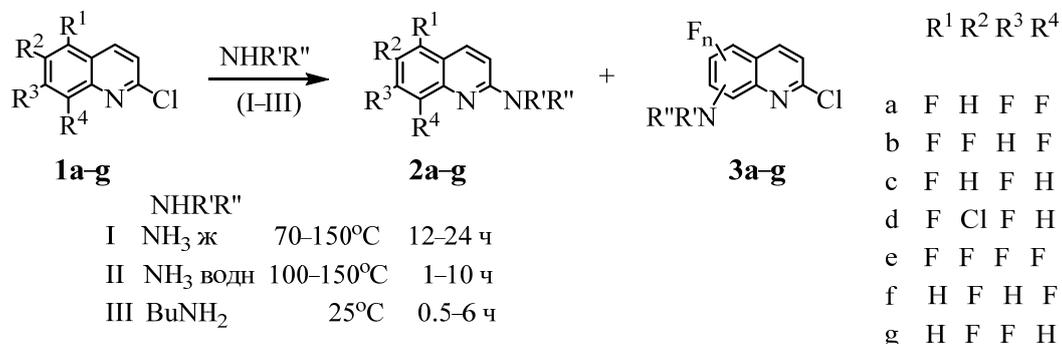


Схема 1

Показано, что ориентация замещения галогена определяется совокупностью электронных эффектов гетероцикла и атомов галогенов в зависимости от их местоположения, а также природой нуклеофила.

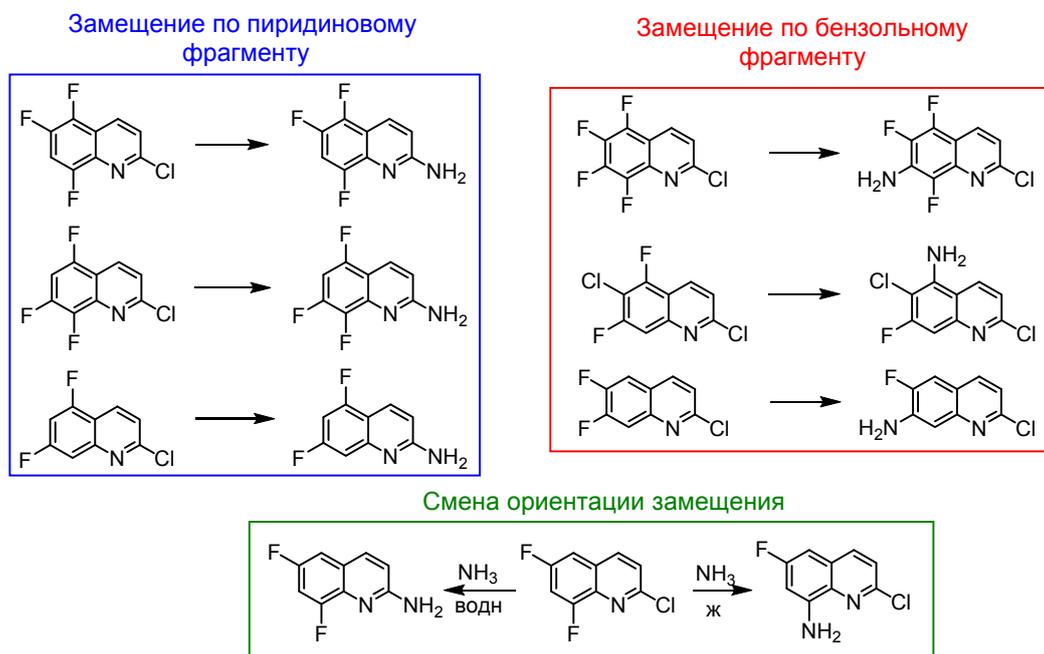


Рис. 2.

При переходе от жидкого аммиака к водному или бутиламину для всех изученных субстратов возрастает доля продуктов аминодехлорирования относительно продуктов аминодехлорирования. Для 6,8-дифтор-2-хлорхинолина (**1f**) выявлена смена преимущественного замещения фтора с образованием 8-амино-6-фтор-2-хлорхинолина (**3f**) на замещение хлора с образованием в качестве основного продукта 2-амино-6,8-дифторхинолина (**2f**).

Методами V3LYP и CAM-V3LYP, с базисным набором 6-31+G* выполнены расчеты путей замещения галогена на аминогруппу при взаимодействии полифторированных 2-хлорхинолинов с аммиаком. По данным расчетов процесс является одностадийным, найденные

переходные состояния близки по структуре к σ -комплексам. Их относительные энергии согласуются с экспериментально наблюдаемой региоселективностью реакций.

Изучено взаимодействие 2-*X*-трифтор-1,4-бензохинонов ($X = \text{F}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3$) с трифенилфосфаном, гексафтор-1,4-нафтохинона с трифенилфосфаном и фторарилфосфанами $\text{PR}_1\text{R}_2\text{Ph}$ (где $\text{R}_1 = \text{Me}, \text{Ph}$; $\text{R}_2 = \text{Ph}, 3,5\text{-}, 2,5\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$) в различных растворителях. Показано, что в условиях реакции реализуется конкуренция процессов нуклеофильного трифенилфосфанодефторирования и восстановления хинона, причем вклад первого нарастает с увеличением полярности растворителя.

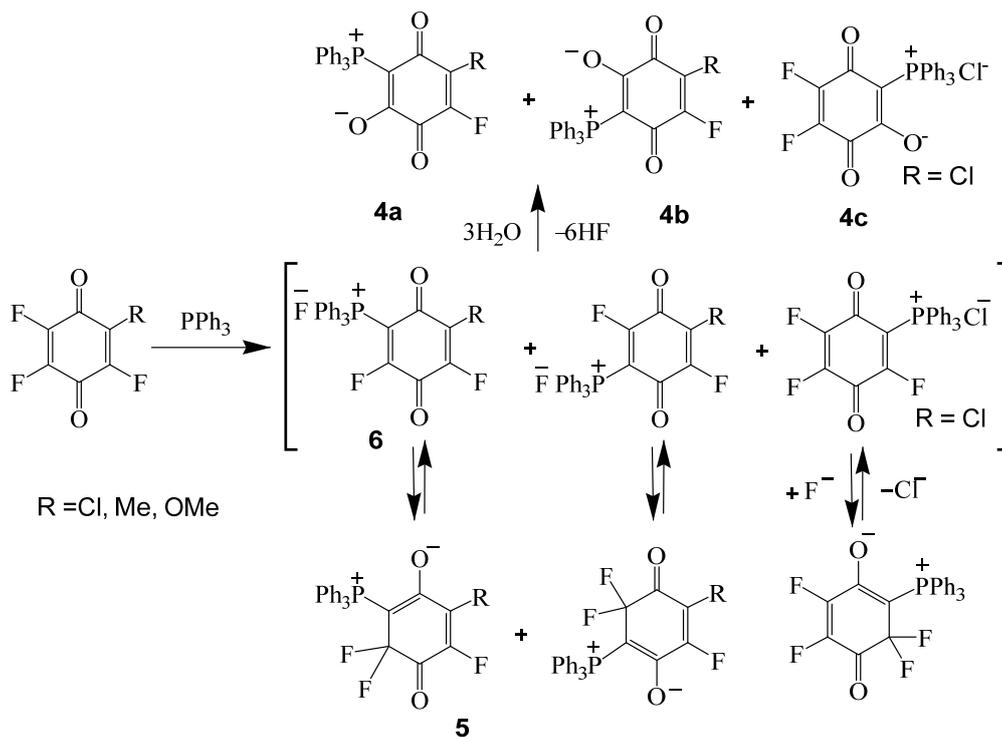


Схема 2

Проведение реакции без защиты от атмосферной влаги или обработка смеси продуктов водой приводят к образованию в качестве продуктов фосфанодефторирования цвиттерионных трифенилфосфонийхинониленолятов **4a-c**. Посредством спектроскопии ЯМР ^{19}F и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ зафиксированы аддукты **5**, соответствующие ковалентному связыванию противоионов первично возникающих (1,4-бензохинонил-2)-трифенилфосфоний фторидов **6**. Установлена чрезвычайно высокая чувствительность этих аддуктов к влаге с образованием в качестве продуктов гидролиза указанных выше бетаинов. Показано, что в случае 2-*R*-трифтор-1,4-бензохинонов (где $\text{R} = \text{Cl}, \text{Me}, \text{OMe}$) реализуются конкуренция процессов замещения структурно неэквивалентных атомов фтора с преимущественным замещением атома фтора в положении **6**.

Разработан эффективный способ синтеза полифункциональных дигидро-1,4-бензотиазинов, –тиазиноксидов и –диоксидов. На примере реакций 4-бензил-5,7,8-трифтор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]тиазин-1-оксида (**7**), -диоксида (**8**), 4-бутил-5,7,8-трифтор-*N,N*-диметил-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]тиазин-6-карбоксамид-1,1-диоксида (**9**) с метиламином и этилендиамином показано, что в соединениях с остовами 3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]тиазин-6-карбоксамид-1,1-диоксида и -1,1-диоксида наиболее активным в отношении нуклеофильной атаки является положение 8, а при использовании бифункционального нуклеофила вслед за этим может происходить гетероциклизация по соседнему положению 7. На примере взаимодействия 4-((2-хлорэтил)сульфонил)-2,3,5,6-тетрафтор-*N,N*-диметилбензамида (**10**) с гидразин-гидратом развиваемый подход впервые использован для построения остова 4-амино-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]тиазина.

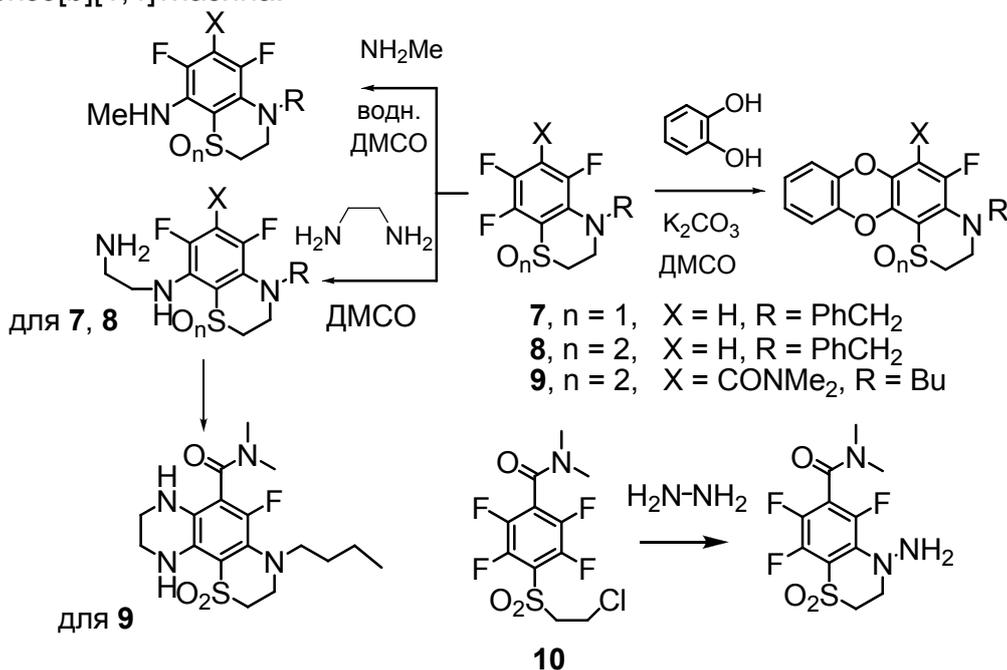


Схема 3

Исследование биологической активности полученных фосфорсодержащих производных 1,4-нафтохинона выявило их цитотоксическая активность по отношению к раковым клеткам человека в культуре: клеткам аденокарциномы человека (MCF-7), клеткам миеломы человека (RPMI 8226) и эпителиальным раковым клеткам гепатоцеллюлярной карциномы HEPG2 человека (HEP). Изучены мутагенная и антиоксидантная активности хинонов и установлено, что они не проявляют мутагенных свойств и способствуют снижению спонтанного или инициированного перекисью водорода мутагенеза.

Первичное тестирование фторсодержащих 2,2-диметил-2,3-дигидрохинолинонов выявило соединения, обладающие наибольшей в ряду аналогов избирательной цитотоксичностью по отношению

к раковым клеткам миеломы человека (RPMI), а также высокую антиоксидантную и антимутогенную активность этих соединений на фоне достаточно низкой общей токсичности по отношению к нормальным клеткам фибробластов мыши (LMTK) и китайского хомячка (AG).

Таким образом, в ходе выполнения НИР открыты эффективные методы синтеза полифункциональных фторированных ароматических соединений и хинонов, представляющие практический интерес в биомедицине и катализе:

- фосфорсодержащие фторированные производные 1,4-нафтохинона, проявившие способность выступать в качестве эффективных ингибиторов роста раковых клеток и антиоксидантов;
- фторированные по бензольному кольцу 2-замещенные хинолины, потенциально способные образовывать хелатные комплексы с металлами, представляющие интерес в качестве новых флуоресцентных индикаторов при определении катионов металлов в живом организме;
- полифторированные 2-аминоарилкетоны – универсальные «строительные блоки» для синтеза фторсодержащих азогетероциклов, в том числе демонстрирующих избирательной цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам миеломы человека (RPMI) и высокую антиоксидантную и антимутогенную активность;
- фторированные дигидро-1,4-бензотиазины, –тиазиноксиды и –диоксиды, представляющие по данным электронного скрининга высокий интерес для фармакологических испытаний.

Проект V.44.1.13. Механизмы ионных, ион-радикальных и радикальных органических реакций. Экспериментальное и теоретическое исследование строения и реакционной способности интермедиатов

Исследования направлены на разработку эффективных путей синтеза функционализированных циандигидродифенилов и циандифенилов как универсальных базовых соединений для жидких кристаллов, OLED и биологически активных веществ с широким спектром действия с использованием долгоживущих анионных форм ароматических нитрилов.

В 2015 году исследована реакция кросс-сочетания дианиона терефталонитрила (ДА) с ароматическими нитрилами на примере взаимодействия с полным рядом монофторированных бензонитрилов **11a-c**. Показано, что в реакциях динатриевой соли ДА с фторбензонитрилами в среде жидкого аммиака во всех случаях реализуется цианарилрование дианионом пара-положения исходного фторбензонитрила с образованием соответствующих

4,4'-дициандифенилов **12a-c**, выходы продуктов возрастают при переходе от 4- к 2-фторбензонитрилу (таблица 1).

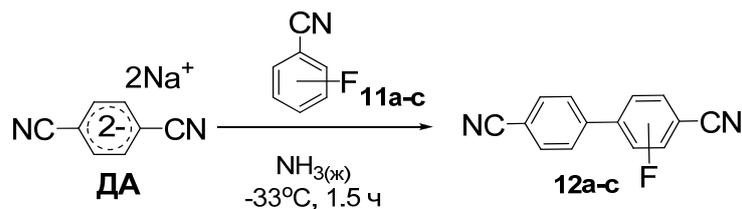


Схема 4

Таблица 1

№	Нитрил	Продукт	Выход (ЯМР), % (выделено, %)
1	11a	12a	68 (53)
2	11b	12b	45 (32)
3	11c	12c	40 (35)

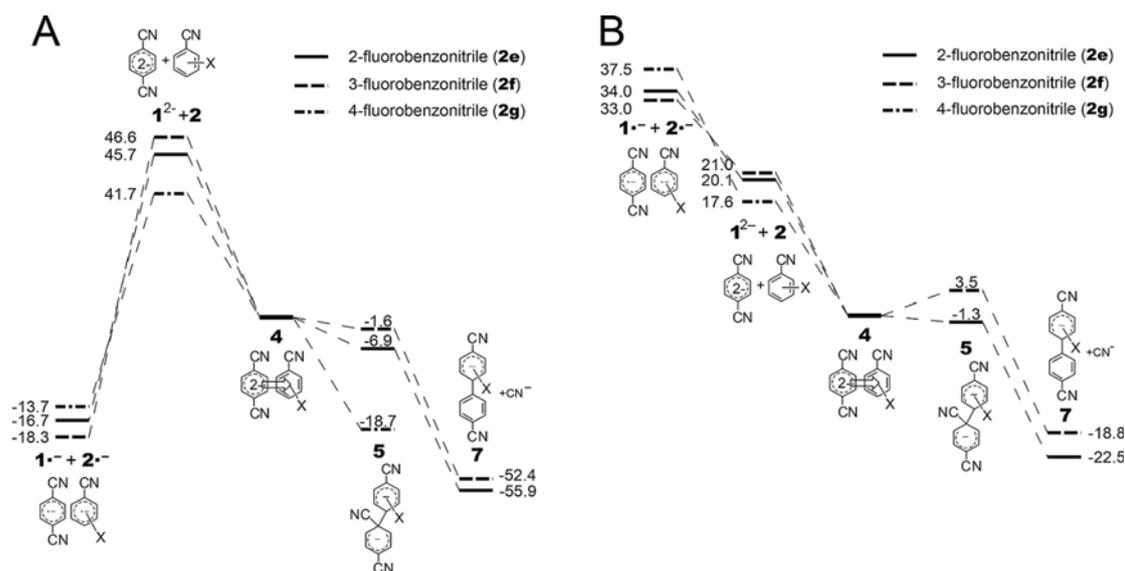


Рис. 3. Относительные энергии интермедиатов реакции **ДА+11a-c** по данным MP2/6-31+G(d) расчета (GAMESS US) в газе (А) и аммиаке (В)

Результаты квантовохимического расчета (MP2/6-31+G(d)) строения и энергий анионных интермедиатов как для газовой фазы, так и полярного растворителя с характеристиками аммиака качественно подобны и согласуются с экспериментальными данными о выходах продуктов кросс-сочетания для 2- и 3-фторбензонитрила. Выявлено образование КПЗ, которое существенно понижает энергию исходных ДА и фторбензонитрила, дальнейшая трансформация КПЗ

в димерный дианион термодинамически выгодна, особенно с учетом последующего децианирования дианиона, которое за счет ароматизации обеспечивает значительный выигрыш в энергии, а также делает реакцию необратимой.

Изучена возможность образования AP в ряду пентафтор-, 2,3,5,6-тетрафторанилина и 4-аминонафтордифенила в облученных алкановых растворах, синтезированные и специально очищенные образцы были переданы в ИХКГ для проведения исследований методом ОД ЭПР. Интерпретация полученных результатов проведена с привлечением результатов квантовохимических расчетов, выполненных группой квантовой химии ЛФМИ НИОХ. Обнаружено, что AP 4-аминонафтордифенила относительно стабилен, удалось зарегистрировать его ОД ЭПР спектр в неполярных растворах. Напротив, AP пентафтор- и 2,3,5,6-тетрафторанилина имеют крайне малые времена жизни. AP пентафторанилина удалось зафиксировать методом TR MFE и получить его константы СТВ. Время жизни анион-радикала несколько наносекунд, энергия активации его распада $3.6 \pm 0,3$ ккал/моль.

С целью интерпретации экспериментально наблюдаемых закономерностей нуклеофильного замещения атомов галогенов аминогруппой во фторированных 2-хлорхинолинах методами ВЗЛР и САМ-ВЗЛР, с базисным набором 6-31+G* выполнены расчеты путей замещения галогена на аминогруппу при взаимодействии полифторированных 2-хлорхинолинов с аммиаком. По данным расчетов процесс является одностадийным, найденные переходные состояния близки по структуре к σ -комплексам. Их относительные энергии согласуются с экспериментально наблюдаемой региоселективностью реакций.

На примере 6,8-дифтор-2-хлорхинолина показано, что чем ниже диэлектрическая проницаемость среды, тем ниже барьер активации для замещения по 8-му положению и меньше разница таковых по положениям 2 и 8, расчетная тенденция совпадает с экспериментальной.

Грант РФ 15-13-20020. Алкоксиамины с контролируемой реакционной способностью – новая платформа для разработки лекарственных препаратов, средств диагностики заболеваний и создания современных полимерных материалов

В 2015 году совместно с группой металло-комплексного катализа был разработан простой в процедурном отношении и эффективный метод синтеза аддуктов **13a,b**, в структуре которых содержится триарилметильный фрагмент, присоединенный к алкоксиаминам различного структурного типа (Схема 5).

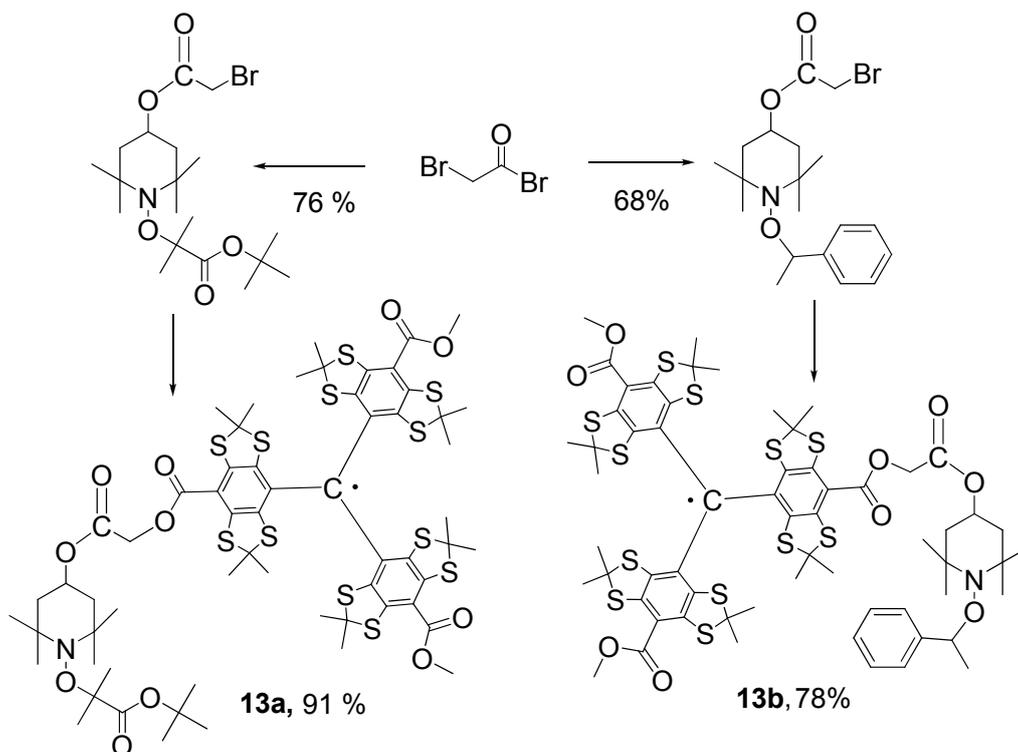


Схема 5

В ЛФМИ впервые показана возможность гомолиза таких алкоксиамин-тритильных радикалов с образованием соответствующих тритил-нитроксильных систем. Такие слабосвязанные бирадикальные системы могут находить применение в качестве зондов в полимерной химии и в биологии, а также при разработке технологий квантовых вычислений.

Грант РФФИ 14-03-00108. Разработка подходов к синтезу полифторированных аренов, гетероаренов, хинонов и потенциально биоактивных соединений на их основе

Разработан способ получения фторированных йодбензолов **14** и их производных – фторсодержащих терминальных аминифенилацетиленов **15**. Показано, что кросс-сочетание фторированных *o*-йоданилинов и этинильных производных **15** дает соответствующие 2-аминотоланы **17**, способные вступать в гетероциклизацию с образованием полифторированных 2-арлиндолов.

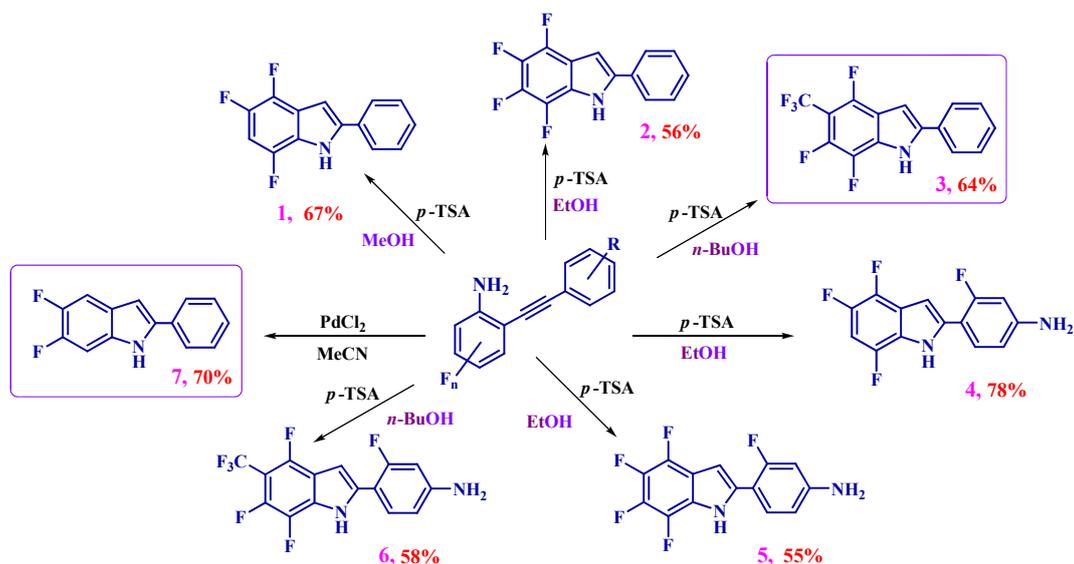
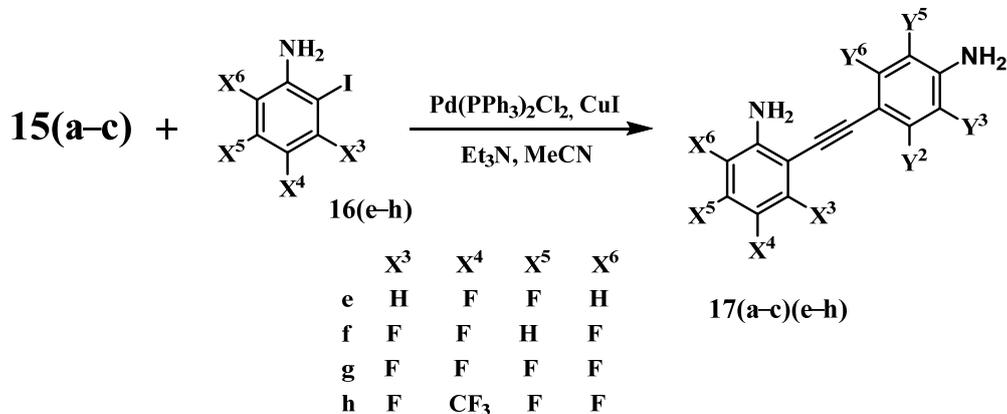
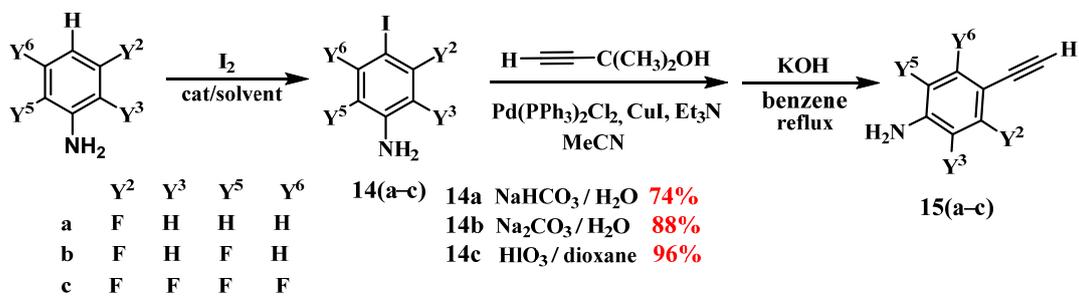


Схема 6

Показано, что при действии нитрующей смеси на изомерные дифтор-2-хлорхинолины образуются 5-нитро- и/или 8-нитропроизводные 2-хлорхинолинов, а более фторированные хинолины в реакцию нитрования не вступают. Восстановление нитродифторхинолинов действием железа в спирте дает с высокими выходами соответствующие аминихинолины, недоступные аминодегалогенированием фторированных 2-хлорхинолинов.

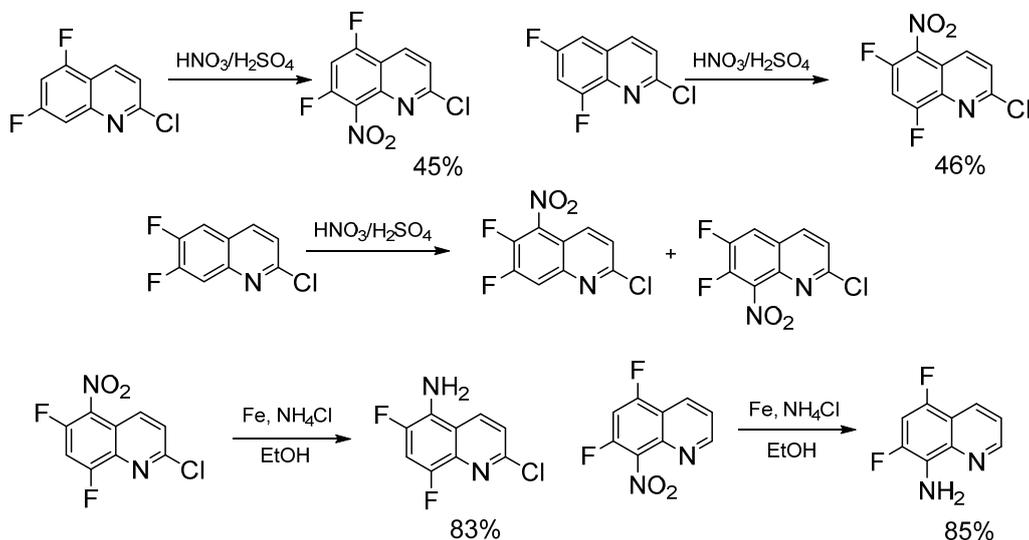


Схема 7

Грант РФФИ 14-29-08134. Развитие физических и химических основ создания сверхбыстродействующих электрооптических модуляторов излучения с низким полуволновым напряжением на базе донорно-акцепторных хромофор-полимерных материалов с оптической нелинейностью в ближней ИК области

Реализован синтез новых азосоединений сочетанием диазотированного 4-амино-2,3',4'-трициандифенила с β -нафтолом, 3-гидрокси-2-нафтойной и салициловой кислотами, анилином и его алкилированным производным, 2-толуидином, 2,6-ксилидином. В ряду полученных азосоединений 4-((4-(N,N-дибутиламино)фенил)дiazенил)дифенил-2,3',4'-трикарбонитрил (**18**) по своим физическим и физико-химическим характеристикам в наибольшей степени подходит для создания электрооптических модуляторов. С использованием данного азосоединения были изготовлены серии экспериментальных образцов поляризованных пленок с разной концентрацией красителя в матрице полистиролметилметакрилата.

Исследованы термическая устойчивость и нелинейно-оптический отклик приготовленные образцы в сравнении с известными композициями: DR1-полистиролметилметакрилат, краситель DR13, ковалентно присоединенный к полиимиду. Показана высокая термостойкость красителя **18**, который не выцветает и не разлагается при длительном воздействии температуры 140–150 °C в условиях приложенного электрического поля.

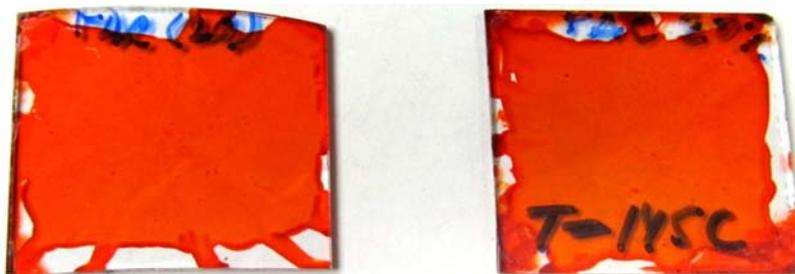


Рис. 3. Изображения плёнок красителя **18** в концентрации 20% до (слева) и после (справа) высокотемпературной поляризации.

Показано, что интенсивность сигнала генерации второй гармоники красителя **18** сравнима с интенсивностью сигнала красителя DR1 и более чем в 2 раза превосходит интенсивность красителя DR13. Поляризованные пленки дают сигнал генерации второй гармоники, который сохраняется длительное время; практически не ослабевает в течение 5 суток после полинга.

Таким образом, краситель **18** демонстрирует высокие и стабильные значения электрооптического отклика, что ставит его в один ряд с лучшими красителями для электрооптических модуляторов в ближней ИК области.

Лаборатория промежуточных продуктов

Заведующий лабораторией - д.х.н. Алексей Яковлевич Тихонов

Проект V.44.1.13: Механизмы ионных, ион-радикальных и радикальных органических реакций. Экспериментальное и теоретическое исследование строения и реакционной способности интермедиатов.

Изучение реакций нуклеофильного присоединения к активированной кратной связи (реакция Михаэля) в растворе: влияние заместителей в субстрате и нуклеофиле на изменения активационных параметров и на скорость определяющую стадию.

Показано, что изменения величин внутренней энтальпии $\delta\Delta H_{int}^\ddagger$ образуют две линейные зависимости со значениями изменений свободной энергии активации $\delta\Delta G^\ddagger$ или величин ρ из уравнения Гаммета для Ad_N реакций в растворе с нейтральными и заряженными нуклеофилами; линейность между этими величинами показывает, что влияние заместителей в реагентах на механизмы Ad_N реакций управляется величиной изменений внутренней энтальпии, если одна из стадий реакции является скоростью определяющей;

Выявлено, что отклонения от установленных зависимостей $\delta\Delta H_{int}^\ddagger$ от $\delta\Delta G^\ddagger$ и $\delta\Delta H_{int}^\ddagger$ от ρ указывают на изменение структуры

переходного состояния в Ad_N реакциях на основе вариации их активационных параметров.

Проект V.44.5.8. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Разработка методов синтеза новых органических парамагнетиков, содержащих одну или две хелатообразующие группировки в гетероциклическом ядре в непосредственной близости от радикального центра с целью получения гетерокомплексов с переходными металлами и лантаноидами.

На основе фенола разработан технологичный многостадийный способ получения алкилароматического 1,2-гидроксиламинокетона, содержащего в *орто*-положении арильного заместителя бензилоксигруппу (Схема 1).

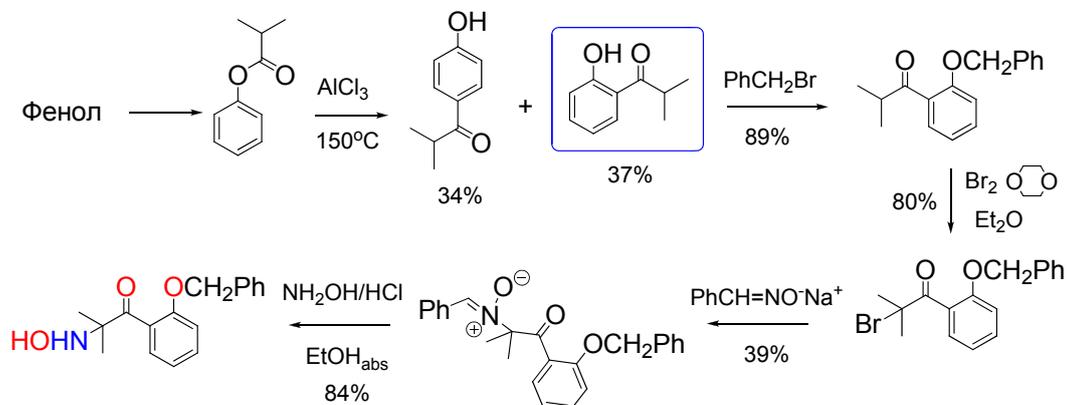
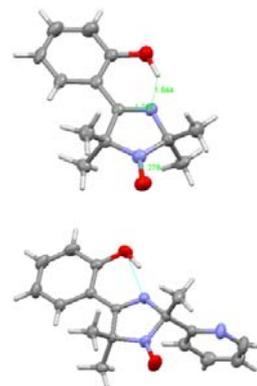


Схема 1. Синтез ключевого гидроксиламинокетона

Конденсацией полученного гидроксиламинокетона с карбонильными соединениями получены нитроксильные радикалы ряда 2,5-дигидроимидазола, гидрогенолизом которых с последующим окислением продуктов реакции получены стабильные нитроксиды, содержащие в 4-м положении гетероцикла *орто*-гидроксифенильный фрагмент, строение которых доказано методом РСА (Схема.2).



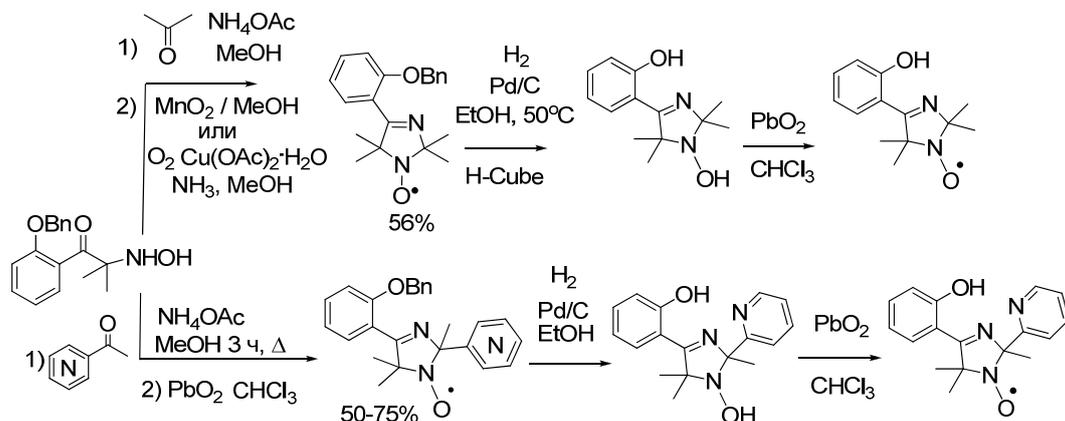


Схема 2. Конденсация ключевого гидроксиламинокетона с алифатическими и гетероароматическими кетонами, снятие защитной группы

Показано образование тридентатных моно- и биядерных комплексов 2-(*o*-пиридил) замещенного радикала с гексафторацетилацетонатом и ацетатом меди соответственно. Структура полученных комплексов охарактеризована методом PCA (Схема 3).

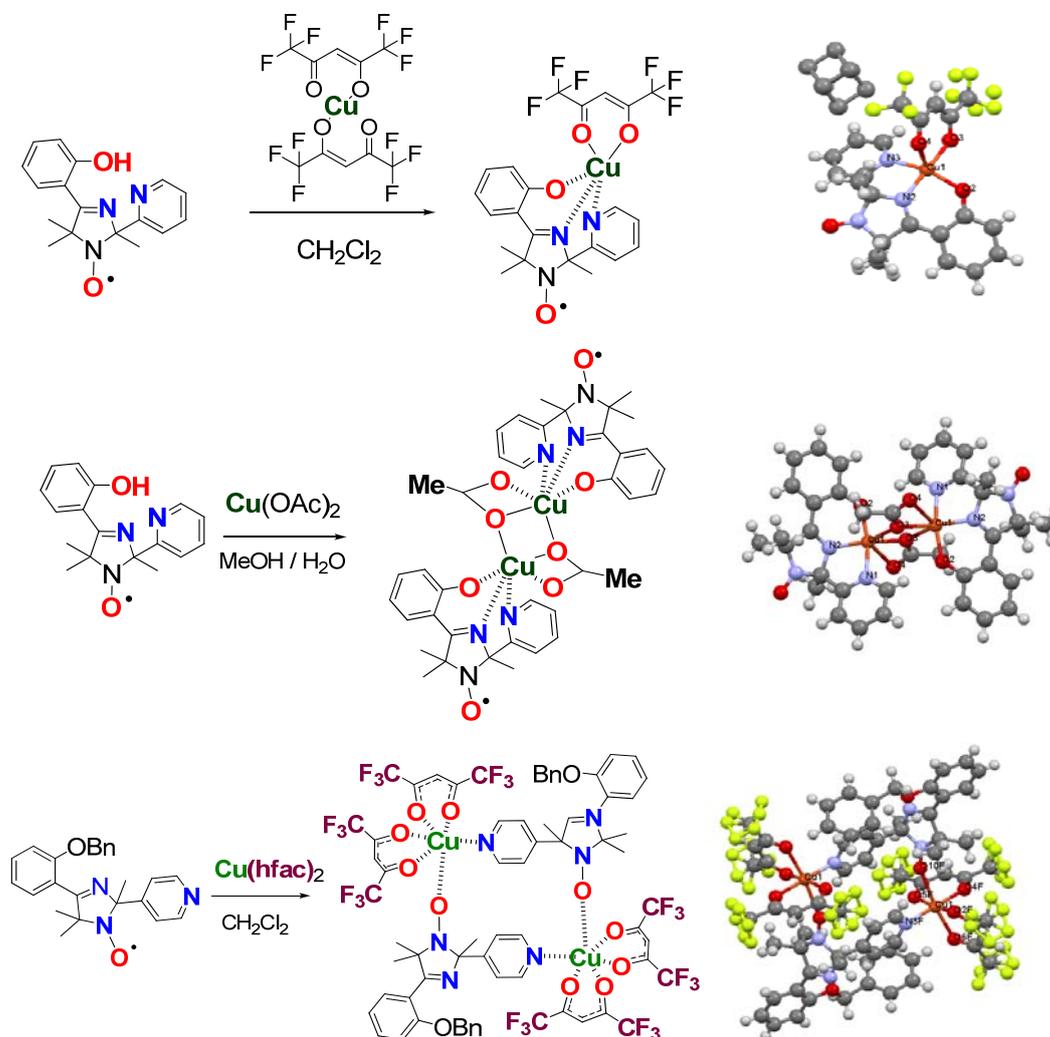


Рис. 3. Взаимодействие парамагнитных оснований Шиффа и их бензилоксипроизводных с гексафторацетилацетонатом и ацетатом меди

Разработка методов получения аннелированных имидазо[1,2-b]-изоксазолов - предшественников производных пиридина.

Конденсацией 1,2-гидроксиламинооксимов, полученных на основе циклооктанона и циклододеканона, с ацетилацетоном получены соответствующие имидазоизоксазолы. При непродолжительном нагревании последних с избытком 10% раствора щелочи были выделены спиросоединения с выходами 65% и 85% соответственно (Схема 4).

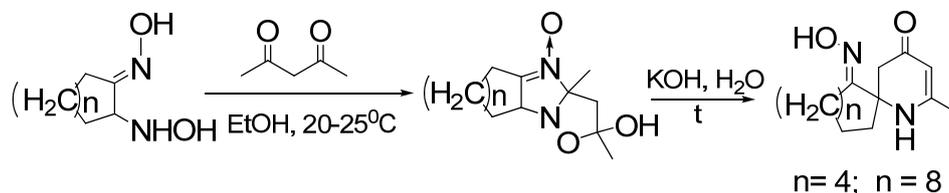


Схема 4. Синтез имидазоизоксазолов и спироциклических соединений

При нагревании спиросоединений в полифосфорной кислоте при 60-70 °С происходило раскрытие алифатического цикла с образованием амидов ω-(4-оксо-1,4-дигидропиридил-2)алканкарбоновых кислот (Схема 5), из которых были получены соответствующие кислоты и сложные эфиры.

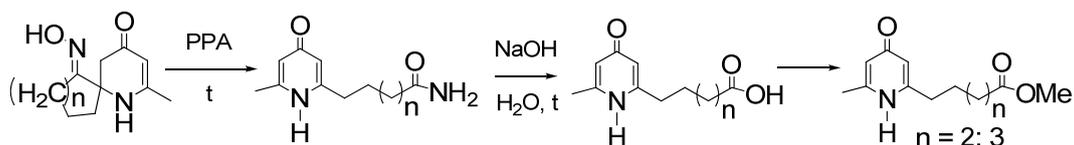


Схема 5 Получение амидов, сложных эфиров и ω-(4-оксо-1,4-дигидропиридил-2)алканкарбоновых кислот.

Изучение влияния строения 2H-бензимидазол-1,3-диоксидов на их фотохромные свойства. Синтез 2H-бензимидазол-1,3-диоксидов и их фотохромные свойства.

Показано, что взаимодействие бензофуроксанов с электроноакцепторными заместителями со спиртами в присутствии хлорной либо серной кислоты приводит с хорошими выходами к 2H-бензимидазол-1,3-диоксидам. В эту реакцию вступают бензофуроксаны, имеющие в ароматическом ядре нитрогруппу, атомы галогенов или комбинацию нитро-группы и атома галогена с образованием соответствующих 2H-бензимидазол-1,3-диоксидов. При использовании 1-гексанола образуются два изомерных продукта, так как возможна перегруппировка промежуточно образующегося карбокатиона. Установлено, что при наличии второй гидроксильной группы в молекуле реагента может происходить кислотно-катализируемая дегидратация, тогда как карбонильная группа кетона в условиях реакции сохраняется (Схема 6).

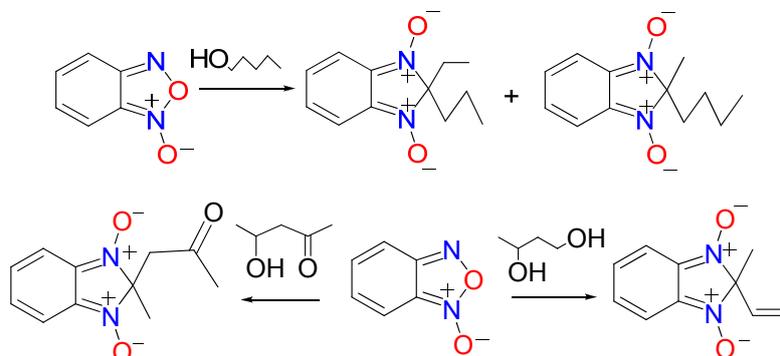
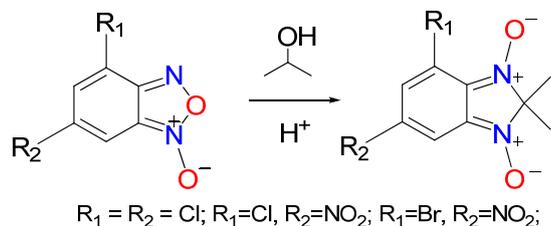


Схема 6. Взаимодействие бензофуроксанов со спиртами с образованием 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов

Таким образом, исходя из бензофуроксанов и спиртов, в том числе функционально замещенных, можно получать большой ряд 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, которые представляют интерес в качестве биологически активных соединений.

Установлено, что нагревание 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов ведет к образованию бензоксадиазинов, которые на солнечном свете легко превращаются в исходные 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды. Дальнейшее нагревание бензоксадиазинов ведет к образованию моно-*N*-оксидов-2*H*-бензимидазола (Схема 7). На основании данных РСА сделано заключение о том, что при нагревании бензоксадиазинов теряется атом кислорода находящийся в бензоксадиазиновом цикле.

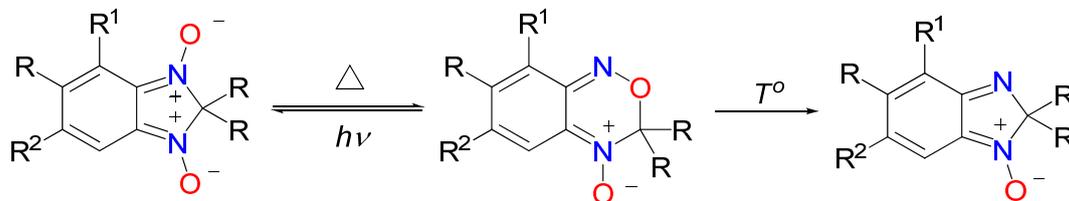


Схема 7. Термические превращения 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов

Переход бензоксадиазина в 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид при действии солнечного света наблюдается как в растворе, так и в кристаллическом виде (Рис. 1).

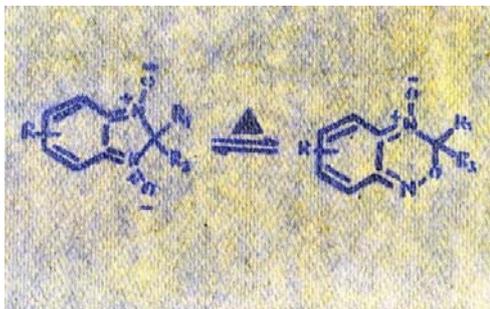


Рис. 1.
 Фотохимическое превращение бензоксадиазина (желтый цвет), нанесенного на бумагу, в 2H-бензимидазол-1,3-диоксид (синий цвет) под действием солнечного света

Найдены закономерности определяющие направление перегруппировки и потери атома кислорода при нагревании в зависимости от строения исходных бензоксадиазин.

Проект РФФИ 15-03-02741-а. Новый класс стабильных гибридных феноксил-нитроксильных радикалов на основе фенолпроизводных 4H-имидазол-N-оксидов: от синтетических антиоксидантов до парамагнитных материалов для органической электроники

Разработаны эффективные синтетические подходы к получению нового класса сопряженных стабильных гибридных радикалов – феноксил-нитроксидов. Синтез последних был осуществлен окислением двуокисью свинца 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-арилзамещенных 4H-имидазол-3-оксидов. Структура полученных радикалов подтверждена набором спектральных характеристик (ИК-, УФ-, масс-спектра высокого разрешения, ЭПР-), а также данными РСА.

Отмечена тенденция существования радикалов в разных валентных таутомерных формах в зависимости от их агрегатного состояния (в твердом виде или в растворе). Изучены особенности ЭПР-спектров и магнитные свойства новых радикалов.

Показано, что введение заместителя (донорного, а в большей степени, электроноакцепторного характера) в *пара*-положении 5-арильного заместителя оказывает стабилизирующее влияние на устойчивость гибридного радикала в растворе. К подобному результату приводит и введение атома кислорода к sp^2 атому азота гетероцикла (замена иминной группы на нитронную). Экранирование парамагнитного центра при замене гем-диметильной группы на спироциклический фрагмент циклогексана несущественным образом сказывается на стабильности гибридного радикала.

Установлено, что наличие атомов галогена в фенольном фрагменте молекулы 4H-имидазола не приводит к стабилизации хиноидной структуры, вследствие чего гибридный радикал из данных соединений не образуется. Напротив, введение 2-х мезомерных заместителей (фенильных групп) в *орто*-положения к фенольному заместителю делает возможным генерирование персистентных

гибридных радикалов в условиях реакции окисления 4*H*-имидазол-3-оксидов.

Открыта новая реакция декарбонилирования бромкетона производного стерически затрудненного фенола, протекающая при комнатной температуре при действии бензальдоксимат-аниона. Гидролизом продукта реакции, нитрона, был получен дважды экранированный, неизвестный ранее фенол-гидроксиламин, перспективный синтетический блок для разработки новых полифункциональных антиоксидантов.

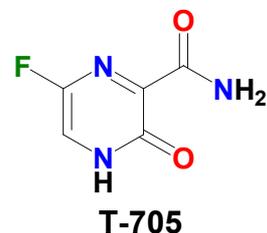
Последовательным окислением продукта конденсации 2-гидроксиламинокетона с триальдегидом, 2,4,6-триформилфенолом, был синтезирован новый тип гибридных феноксил-нитроксидов, содержащих в своем составе несколько фрагментов 4*H*-имидазола.

Впервые получен и охарактеризован методами РСА и ЭПР-спектроскопии стабильный квартетный трис(нитронилнитроксильный)-радикал, содержащий функциональную фенольную группировку.

Продемонстрировано, что реакция Сузуки арил(гетарил)борных кислот с *пара*-иодарилпроизводным 4*H*-имидазол-оксида в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия может служить удобным методом функционализации арильного заместителя гибридных феноксил-нитроксидов.

Разработка методики и синтез 3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамида (Договор № 106-15)

Пиразинкарбоксамид (**T-705**) проявил широкий спектр противовирусной активности, а после тестирования на моделях летальной инфекции геморрагической лихорадки Эбола, приобрел особый статус и внесен в список ВОЗ в качестве перспективного препарата для лечения этой особо опасной инфекции, однако эффективная доза препарата достигается при приеме более 1,5 г. в день.



В связи с этим работы по синтезу и фармакологическим свойствам производных пиразинона продолжаются.

3-Гидрокси-2-пиразинкарбоксамид (или 3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбоксамид)

Выполнен синтез 3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамида (или 3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбоксамида) (**1**), базирующийся на реакции конденсации 2-аминомалондиамида (**2**) с глиоксалем или его производными (схема 1).

2-Аминомалондиамид (**2**) является доступным соединением, его предшественником является малоновый эфир (**3**). При

взаимодействии соединения (3) с хлористым сульфурилом с выходом 76% получен диэтиловый эфир 2-хлормалоновой кислоты (4), реакция которого с аммиаком в метаноле приводит к 2-аминомалондиамиду (2) с хорошим выходом. Наиболее предпочтительным способом получения пиазинкарбоксамида (1) является конденсация 2-аминомалондиамида (2) с водным раствором глиоксаля при охлаждении, при этом первоначально образуется натриевая соль 3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамида, которая хорошо растворяется в воде, а последующее подкисление водного раствора соли уксусной кислотой приводит к целевому 3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамиду (1).

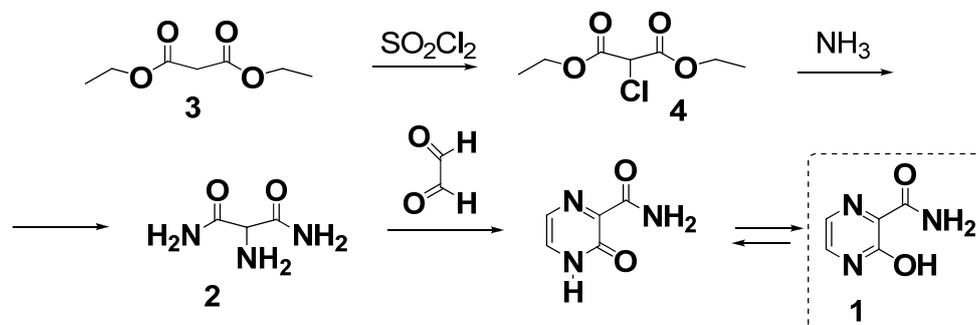


Схема 8. Схема синтеза 3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамида из малонового эфира

Разработка метода синтеза 2-метокси-2,6,6-триметил-гептан-3,5-диона (Договор № 81)

Синтез 2-метокси-2,6,6-триметил-гептан-3,5-диона (5) был осуществлен на использовании доступного ацетиленового спирта, 2-метил-3-бутин-2-ола по следующей схеме 9.

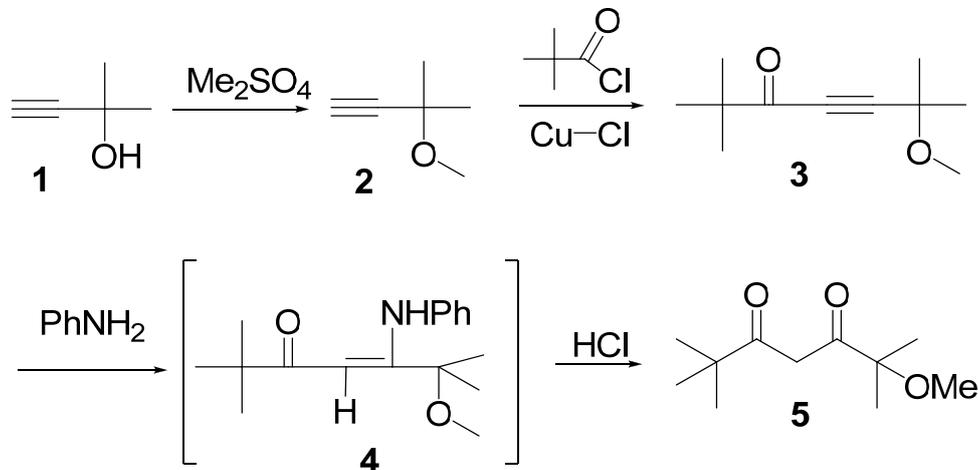


Схема 9

Лаборатория терпеновых соединений

Заведующий лабораторией – д.х.н., профессор Алексей Васильевич Ткачёв

Проект V.44.5.8. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Изучение микроволновой активации в реакции эпоксида 3-карена и аминокислот.

Изучено взаимодействие эпоксида 3-карена с аминокислотами (глицином, пролином, антралиновой кислотой) в условиях микроволнового излучения в СВЧ-реакторе. Установлено что при температуре до 120 °С в условиях микроволнового облучения реакция не происходит, при увеличении температуры до 140 °С образуется сложная смесь продуктов и наблюдается осмоление реакционной смеси. В отличие от свободных аминокислот, реакция гидрохлоридов алкиловых эфиров аминокислот в условиях микроволнового излучения при температуре 130 °С гладко приводит к целевым соединениям – 4-N-замещённым производным 4-амино-каран-3-ола. (Схема 1).

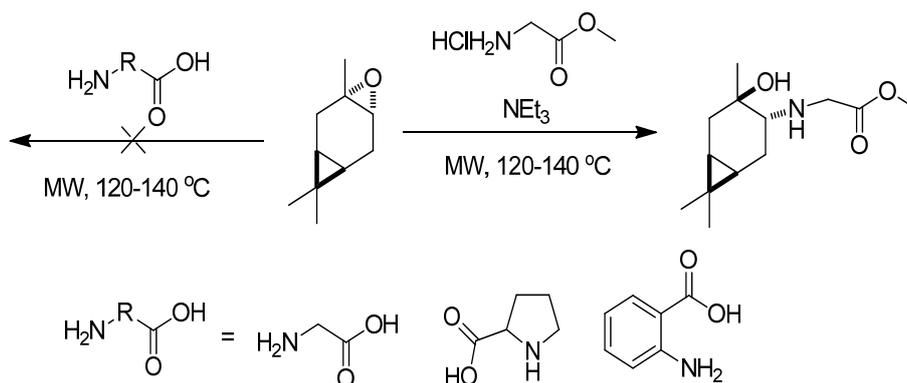


Схема 1. Реакция эпоксида (+)-3-карена с аминокислотами и их производными в условиях микроволновой активации.

Изучение стереоселективности образования аминифосфоновых кислот на основе производных природных терпеновых соединений.

Изучено поведение α -аминооксимов ряда 3-карена и α -пинена и их *O*-метильных эфиров с диметилфосфитом и различными карбонильными соединениями в условиях реакции Кабачника-Филдса (Схема 2). Установлено, что сами α -аминооксимы неактивны, в то время как *O*-метильные эфиры α -аминооксимов дают искомые α -аминофосфонаты. Лучшие результаты получаются при использовании микроволновой активации с использованием

в качестве катализатора так называемой «кислой окиси алюминия». Установлено, что в случае микроволновой активации в условиях охлаждения реакционной смеси (в диапазоне температур +70°C–0°C) с понижением температуры для некоторых реакций наблюдается увеличение выхода и повышение стереоселективности. Показано, что в условиях микроволновой активации удаётся также ввести в реакцию Кабачника-Филдса α -аминооксими с незащищённой оксимной группой, которые при «обычном» нагреве неактивны реагируют, а в условиях микроволновой активации превращаются в соответствующие α -аминофосфонаты. С использованием описанного подхода синтезированы ряд новых аминокфосфонатов – перспективных хиральных лигандов и биологически активных веществ.

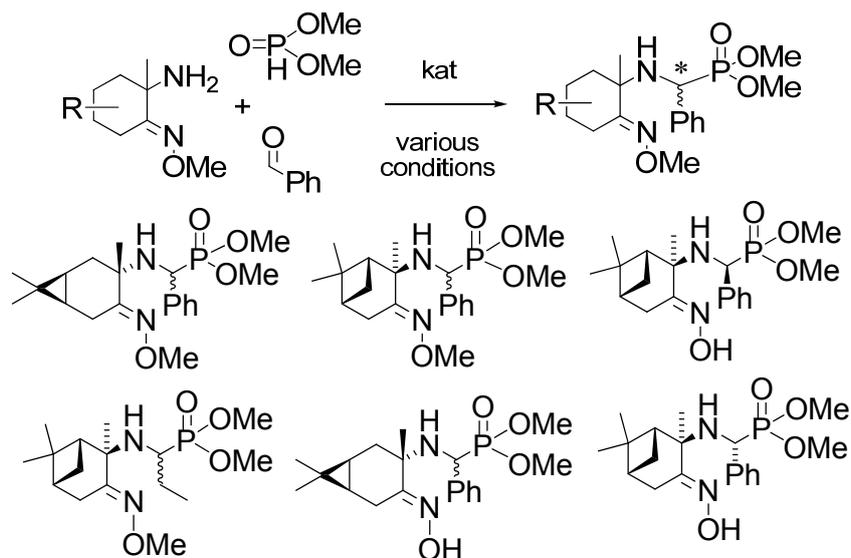


Схема 2. Трёхкомпонентная конденсация α -аминооксимо с диметилфосфитом и бензальдегидом с формированием нового асимметрического центра и структуры полученных аминокфосфонатов

Разработка синтетических методов получения пиридинов, конденсированных с циклическими монотерпенами на основе альфа-замещенных оксимо терпенового ряда и 1,2-непредельных карбонильных соединений.

Изучена возможность синтеза терпен-содержащих конденсированных пиридинов из *O*-ацильных производных α -аминооксимо и α -*N*-ациламинооксимо ряда 3-карена и α -пинена с различными α,β -непредельными карбонильными соединениями и их аналогами при катализе иодидом меди I (Схема 3). Установлено, что при использовании *O*-ацильных производных α -*N*-ациламинооксимо в ходе реакции образуются конденсированные пиридины, в то время как при использовании *O*-ацильных производных самих α -аминооксимо субстраты претерпевают фрагментацию Бекмана с образованием ациклических побочных продуктов вместо желаемых пиридинов. Показано, что наилучшим растворителем для исследованной конденсации при температуре 80-90°C является диметилсульфоксид,

а наилучшим амином (основанием) – диизопропиламин. В результате проведённого синтетического исследования получены новые хиральные гибридные производные, содержащие в структуре молекулы замещённое пиридиновое ядро, конденсированное с фрагментом монотерпеновой молекулы. Все вновь полученные хиральные конденсированные терпен-пиридиновые гибриды представляют интерес как перспективные хиральные лиганды для координационной химии переходных металлов.

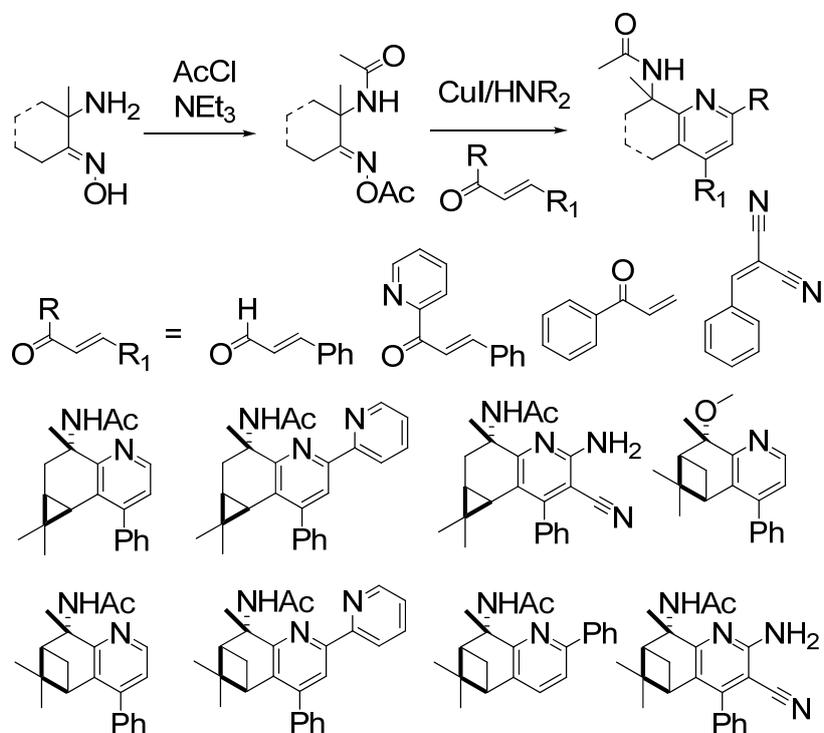


Схема 3. Синтез хиральных терпен-пиридиновых гибридов конденсацией *O*-ацильных производных α -*N*-ациламинооксимов с α,β -непредельными карбонильными соединениями ароматического ряда.

Разработка синтетических подходов к получению хиральных симметричных терпен-содержащих *N*-центрированных лигандов и изучение их комплексообразующих свойств.

Изучены различные варианты взаимодействия оксима пинокарвона с 1,2-циклопентадионом, 1,2-циклогексадионом, 1,2-циклогептадионом и соответствующими енаминами. Установлено, что в реакции двукратного избытка оксима пинокарвона по отношению к дикарбонильному соединению или енамину и хлориду железа(III) при температуре 130-135°C получают C_2 -симметричные соединения 2,2'-бипиридинного типа, а в реакции эквимольных количеств оксима пинокарвона, карбонильного соединения и хлорида меди (II) при температуре 100-110°C в реакцию вступает только одна из карбонильных групп дикарбонильного соединения с образованием монопиридинных производных. Таким образом, варьируя условия протекания реакции можно селективно синтезировать C_2 -

симметричных лиганды 2,2'-бипиридинного типа (Схема 4) – перспективных хиральных лигандов для координационной химии.

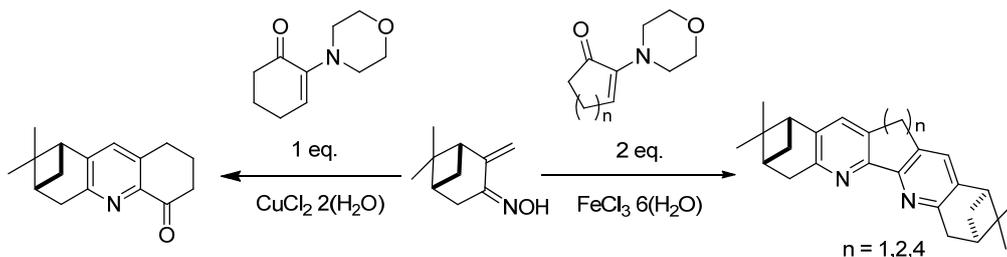


Схема 4. Синтеза хиральных конденсированных пиридинов

Разработка методов синтеза терпеновых производных альфа-, альфа'-диаминометаксиллола и построение макроциклических производных на их основе.

Изучены реакции нитрозохлоридов монотерпенов (3-карена, α -пинена и лимонена) с α, α' -диамино-*m*-ксилолом. Показано, что в ходе реакции образуются два типа производных – диаминомонооксимы и диаминодиоксимы (бис- α -аминооксимы). Разработаны синтетические приёмы, позволяющие селективно получать бис- α -аминооксимы без примесей диаминомонооксимов (Схема 5).

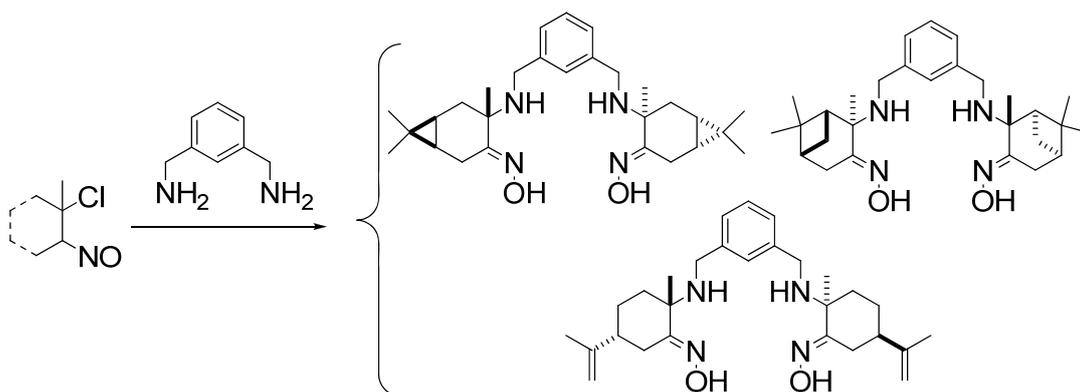


Схема 5. Синтеза бис- α -аминооксимов ряда α, α' -диаминометаксиллола

Полученные бис- α -аминооксимы исследованы как исходные вещества в процессах сборки макроциклов. Исследованы варианты шивки полученных соединений по оксимным группам под действием хлористого метилена в условиях межфазного катализа. Показано, что в зависимости от различных факторов (температуры, концентрации, природы основания и катализатора межфазового переноса) образуются смеси макроциклических соединений. Разработаны методы синтеза новой группы хиральных полигетероатомных макроциклических соединений симметрии C_2 и D_2 , содержащих в молекуле соответственно 2 и 4 монотерпеновых фрагмента (Схема 6).

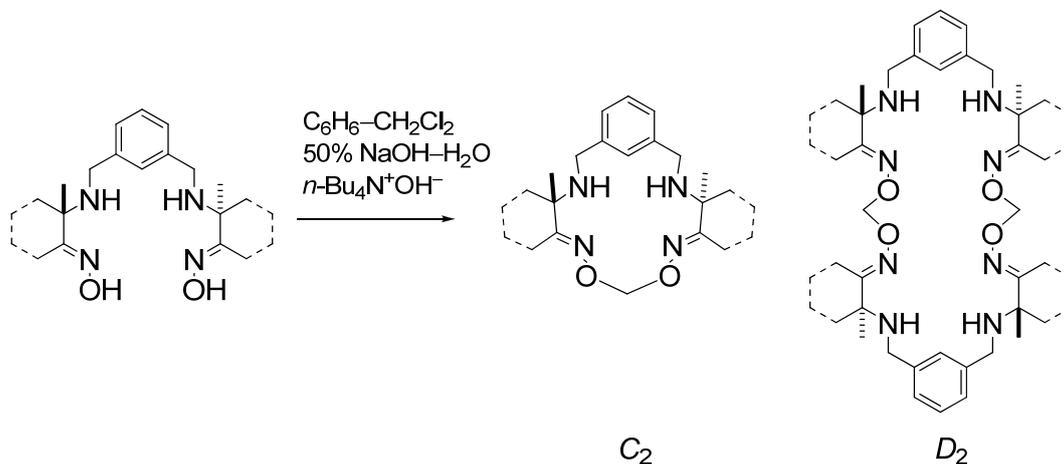


Схема 6. Синтез макроциклических соединений C_2 - и D_2 -симметрии.

Проект V.46.5.4. Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды

Создание системы поиска информации по составу летучих веществ хвойных деревьев флоры Сибири.

Создана электронная база данных (доступна по адресу <http://web.nioch.nsc.ru/siboils/>) эфирномасличной флоры Южной Сибири, включающая информацию об исследованных летучих веществах хвойных деревьев флоры Сибири (сосна сибирская, сосна обыкновенная, лиственница сибирская, пихта сибирская, ель сибирская). База содержит сведения примерно о 900 образцах, собранных в ходе экспедиционных исследований на территории Южной Сибири и включает информацию о месте сбора растительного сырья (с указанием точных географических координат для привязки к спутниковым снимкам, высоты над уровнем моря и экологической приуроченности мест произрастания популяции), выходах и физико-химических характеристиках эфирного масла, полученного методом пародистилляции свежесобранного сырья, хроматографические профили эфирных масел с указанием содержания основных компонентов, фотографии растений и экологических сообществ.

Изучение распространенности моноциклических сесквитерпеноидов в растениях Южной Сибири.

Сесквитерпеновый углеводород гермакрен D является важнейшим промежуточным терпеновым соединением в растительных объектах. Разработана методика анализа энантиомерной чистоты гермакрена D и определение энантиомеров гермакрена D в образцах эфирных масел растений Южной Сибири методом двумерной газовой хромато-масс-спектрометрии с использованием основной колонки –

капилляра с полисилоксановой фазой, а второй колонки – с хиральным селектором CYCLODEX-B.

Использование физических методов активации (микроволновой, ультразвуковой, механохимической) для интенсификации процессов экстракции растительных метаболитов алкалоидоносных растений.

Цель исследования – использование альтернативных методов экстракции для изучения химического состава мака Куваева. При микроволновой экстракции растительного сырья мака Куваева метанолом за 40 мин выход экстракта составил 13.1%, выход фракции, содержащей алкалоиды (28 компонентов, в т.ч. методом хромато-масс-спектрометрии идентифицированы **амуренсинин, протопин**) — 0.27%, Экстракция в аппарате Сокслета в течение 3-х дней дает выход экстрактивных веществ 12.6%, выход суммы алкалоидов — 0.04%.

Впервые использован метод УЗ-экстракции для выделения сумм алкалоидов из различных вегетативных органов софоры желтоватой *Sophora flavescens* Ait. (Soland.). Найдены оптимальные условия УЗ-активации экстракционного процесса: при УЗ-экстракции за 6 мин выход суммы алкалоидов составил 1.70%, в случае традиционной экстракции — 1.31% за 24 ч. Методом хромато-масс-спектрометрии идентифицированы алкалоиды, содержащиеся в корнях, траве, семенах и околоплодниках софоры желтоватой. Основные алкалоиды – **матрин и каулофиллин**.

Выполнен анализ методом хромато-масс-спектрометрии летучих соединений, полученных методом гидродистилляции из семян и из листьев чингиля серебристого (*Halimodendron halodendron* Voss.), В составе летучих соединений *листьев* идентифицировано 51 соединение, превалируют окисленные моно- и сесквитерпеноиды (50.6%), основными компонентами являются фитол (11.7%), линалоол (11.0%), β -Е-дамасценон (7.8%), α -терпинеол (6.5%), гексагидрофарнезилацетон (4.7%). В составе летучих соединений *семян* идентифицировано 42 соединения, превалируют эфиры кислот C14-C18 и алканы (45.2%), основными компонентами являются гексагидрофарнезилацетон (10.7%) и сквален (9.3%). Также присутствуют фитол (4.2%), β -ионон (3.7%).

Изучен компонентный состав экстрактов надземной части *Alcea nudiflora* (Lindl.) Boiss после микроволновой экстракции растворителями различной полярности. Выбранные условия микроволнового воздействия способствуют более полному извлечению компонентов. Извлечения, полученные как с этиловым спиртом, так и с МТБЭ, обогащены фитолом и стеринами (до 27% от веса фракции). Впервые обнаружены фенолкарбоновые кислоты в экстрактивных компонентах при микроволновой экстракции надземной части шток-розы гладкоцветковой.

Проект РФФИ 13-03-00600-а (этап 2015 года) Исследование вторичных метаболитов терпеновой природы – ключевых промежуточных продуктов важнейших биологически активных веществ в растениях флоры Сибири.

Как итог работы по проекту подготовлена к изданию монография А.В.Ткачев, Д.Л.Прокушева, Д.В.Домрачев «Дикорастущие эфирномасличные растения Южной Сибири». Книга представляет собой Атлас эфирномасличных растений юга Западной Сибири и включает данные о распространённости эфирномасличных растений в Южной Сибири и на сопредельных территориях, газохроматографические профили летучих веществ с перечнем основных компонентов, идентифицированных по данным газовой хромато-масс-спектрометрии, а также указания на точные места сбора сырья, использованного для приготовления образцов. Приводимые для каждого вида экспериментальные данные сопровождаются литературной справкой о степени изученности летучих веществ обсуждаемого таксона. Монография предназначена для научных работников и инженеров-исследователей, занимающихся вопросами изучения составов растительных экстрактов различного назначения, состава летучих растительных метаболитов, хроматографического профилирования растительного сырья, а также для аспирантов, стажеров и студентов старших курсов высших учебных заведений, интересующихся фармакогнозией, анализом растительного сырья и фитопрепаратов.

Созданная электронная база данных «Эфирномасличные растения Южной Сибири» (Электронная база данных "Эфирномасличные ..."). Ссылка выглядит так: <http://web.nioch.nsc.ru/siboils/> и подготовленная к изданию монография «Дикорастущие эфирномасличные растения Южной Сибири», содержащая атлас хроматографических профилей летучих компонентов дикорастущих растений являются уникальными и не имеют аналогов в мировой практике изучения дикорастущей эфирномасличной флоры и систематизации результатов исследований такого рода.

Проект РФФИ 15-03-10133-к. Научный проект проведения экспедиционных исследований по приготовлению экстрактов из растительного сырья на месте сбора с целью консервации изучаемых вторичных метаболитов для дальнейшего прецизионного лабораторного исследования.

В ходе организованных и проведённых экспедиционных исследований подготовлены экстракты из ряда хеморастысячелистников и полыней, выявленных на месте как потенциальные источники прохамазуленовых соединений, в местах произрастания, которые ранее с этой точки зрения не были обследованы - горные степные и полупустынные районы (Кемеровская область (Кузнецкий Алатау), Республика Алтай и Республика Тува); подготовлены

экстракты из образцов сырья кедра сибирского (*Pinus sibirica*) для исследования в лабораторных условиях состава цембранных производных; собраны образцы растительного сырья и подготовлены гербарные образцы для депонирования в Гербарии Центрального сибирского ботанического сада СО РАН (размещение гербарных образцов изученного сырья (*voucher specimen*) абсолютно необходимо для последующей публикации материалов исследований в международных научных журналах).

Проект РФФИ 15-03-03828-а (этап 2015 года) Новые подходы к синтезу производных природных терпенов: пиридинов, бипиридинов, фенантролинов и фотолюминисцирующих комплексов на их основе.

Изучена возможность синтеза хиральных пиридинов из *O*-ацилированных α -ациламинооксимов ряда 3-карена, α -пинена с различными α,β -непредельными карбонильными соединениями и их аналогами при катализе иодидом меди(I). В качестве α,β -непредельных карбонильных соединений были использованы: коричный альдегид, бензилиден-динитриломалонат, α,β -непредельные кетоны.

Изучено взаимодействие оксима пинокарвона с 1,2-циклопентадионом, 1,2-циклогексадионом, 1,2-циклооктадионом и/или енаминами из них. Было установлено, что при использовании двухкратного избытка оксима пинокарвона, хлорида железа(III) пентагидрата в качестве катализатора и температуре 130-135 °С получают C_2 -симметричные соединения 2,2'-бипиридинового типа, а при использовании эквимольных количеств оксима пинокарвона и карбонильного соединения и хлорида меди(II) и температуре реакции 100-110 °С в реакцию вступает только одна из карбонильных групп дикарбонильного соединения. Таким образом, варьируя условия протекания реакции можно селективно синтезировать C_2 -симметричные лиганды 2,2'-бипиридинового типа.

Синтезированы комплексы $[ZnLCl_2]$, $[Cd_2L_2Cl_4]$, где L – хиральный дигидрофенантролин, содержащий фрагменты (-)- α -пинена. Методом РСА определены кристаллические структуры. Структура $[ZnLCl_2]$ построена из молекул одноядерного комплекса. Структура $[Cd_2L_2Cl_4]$, состоит из молекул двухъядерного комплекса. Свободный лиганд L проявляет яркую синюю люминесценцию ($\lambda_{max} = 427$ нм в твердом состоянии). Комплексы $[ZnLCl_2]$ и $[Cd_2L_2Cl_4]$, показывают более слабую люминесценцию ($\lambda_{max} = 404$ и 401 нм в твердом состоянии соответственно). В кристаллическом состоянии полосы возбуждения и люминесценции L, и $[ZnLCl_2]$, $[Cd_2L_2Cl_4]$ существенно сдвинуты в красную область спектра относительно растворов, а кинетика люминесценции становится неэкспоненциальной. Эти процессы объяснены миграцией экситонов и захватом возбуждения "дефектными" центрами.

Получены соединения комплексы $[Ag(HL^)] 0.5H_2O$, где HL^- -анионы хиральных N-производных аминокислоты на основе (+)-3-карена. Соединение $[Ag(HL)] 0.5H_2O$ проявляет слабую зеленую фотолюминесценцию ($\lambda_{max} = 530$ нм).

Лаборатория физических методов исследования

Заведующая лабораторией – д.ф.-м.н., проф. Елена Григорьевна Багрянская

Проект V.44.1.13. Изучение реакций катион-радикалов (КР), образующихся в облученных жидких эфирах методами квантовой химии.

В рамках совместной работы с ИКХГ СО РАН по изучению реакций КР, образующихся в облученных жидких эфирах, выполнено квантовохимическое исследование возможных превращений КР циклического эфира – ТГФ, а также модельного ациклического эфира – моноглима. Расчеты проводили методами теории функционала плотности (ДФТ) с функционалами B3LYP, BHHLYP, M06-2X и базисными наборами 6-31+G* и 6-311+G*. Для учета влияния окружения использовали континуальную модель поляризуемого континуума (PCM) с модельным растворителем ТГФ, диэлектрическая проницаемость которого близка к таковой для глимов.

Рассмотрена возможность отщепления молекулы водорода от КР ТГФ. Обнаруженные на путях мономолекулярного отщепления H_2 из альфа-бета положений высокие энергетические барьеры – 48.5 ккал/моль в случае первичного отрыва альфа-протона и 58.3 ккал/моль, если первым отрывается бета-протон – указывают на низкую вероятность реализации такого процесса в условиях экспериментов, проводимых методом времени разрешенного магнитного эффекта (ВМЭ) (Рис. 1).

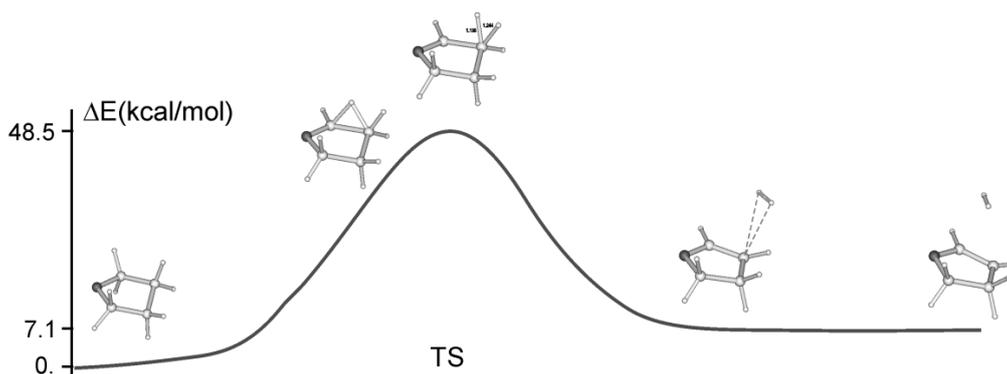


Рис. 1. Путь отщепления молекулы водорода от КР ТГФ

С целью интерпретации экспериментальных данных метода ВМЭ, для всех рассмотренных частиц рассчитаны константы

сверхтонкого взаимодействия (СТВ) с протонами. Ввиду технических сложностей, работа была сосредоточена на изучении других, ациклических, представителей класса эфиров – облученных жидких диметилловых эфиров этиленгликолей (глимов), а не ТГФ. Понимание путей химической трансформации КР этих соединений является важным, например, для поиска способов повышения радиационной стойкости глимов с целью их использования как компонентов аккумуляторных батарей в условиях высокого радиационного фона.

В результате квантовохимического анализа ППЭ КР моноглима обнаружен практически безбарьерный путь трансформации первичных КР с образованием КР метилвинилового эфира и молекулы метилового спирта. Реакция включает перенос протона с метиленовой группы на дальний атом кислорода с последующим разрывом С-О связи и катализируется в растворе атомом кислорода одной из соседних молекул. Моделирование экспериментальных кривых ВМЭ на основе рассчитанных констант СТВ позволило описать их основные особенности. Результаты работы опубликованы.

Проект V.44.1.13. Изучение механизмов передачи спин-спинового взаимодействия ^{19}F - ^{19}F в полифторированных карбокатионах инденильного типа

Гептафторинденильный катион является модельным соединением для теоретического исследования интермедиатов в реакциях электрофильного замещения в полифторированных бензоциклоалкенах. В то же время он имеет долгое время жизни в сверхкислых условиях, что позволяет регистрировать его ЯМР-спектры, параметры которых отражают особенности строения изучаемого соединения. Хорошее соответствие экспериментальных данных и значений из квантово-химического расчета дает возможность интерпретировать ЯМР-спектры, а также распространять выработанный подход на другие полифторированные бензоциклоалкенильные катионы. Для этого были зарегистрированы и интерпретированы с помощью метода функционала электронной плотности (DFT) и метода поляризационного пропагатора второго порядка (SOPPA) ^{19}F и ^{13}C ЯМР-спектры. Показано, что для достижения высокой точности расчетных данных следует учитывать влияние среды.

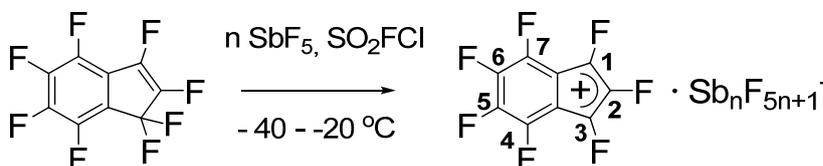


Рис. 3. Исследование химических сдвигов ^{19}F и ^{13}C в гептафторинденильном катионе.

Даже в случае учета взаимодействия с простым анионом SbF_6^- было достигнуто хорошее соответствие рассчитанных и экспериментальных значений ^{19}F и ^{13}C химических сдвигов. Также

было достигнуто увеличение точности теоретических величин констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) J_{CF} и J_{FF} при учете влияния протоиона. Разложение этих констант на вклады Рэмзи позволило найти ряд корреляций с химическими сдвигами и особенностями электронного строения катиона.

Проект V.44.1.13. Синтез, функциональная модификация электрохимически активных репортерных групп для электрохимических ДНК-сенсоров. Создание модельного олигонуклеотидного электрохимического геносенсора для генотипирования социально-значимых болезней (на примере гепатита С). Результаты 2015 г.

Реакцией S-нуклеофильного присоединения β -тиопропионовой кислоты к нафтохинону и бензохинону синтезированы электрохимические метки для модификации олигонуклеотидов — 3-[(1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)тио] пропионовая и 3-[(3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)тио]пропионовая кислоты.

Для тестирования соединений в качестве электрохимических меток были синтезированы их аминокпроизводные, моделирующие связывание с электрохимически неактивной молекулой. Методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) в сочетании с компьютерным моделированием вольтамперных кривых изучено электрохимическое восстановление (ЭХВ) хинонов в MeCN, смесях MeCN : H₂O с различным содержанием воды и в воде.

Для тестирования редокс-активных меток была проведена модификация олигонуклеотида, состоящего из 27 нуклеотидных оснований, сукцинимидными производными:



Вольтамперные кривые, записанные последовательно на каждом из электродов, демонстрируют наличие редокс-пиков адсорбированных олигонуклеотидов с электрохимическими метками NQ (электрод 1), BQ (электрод 2) и отсутствие электрохимического отклика на электроде 3 с немеченым олигонуклеотидом.

Проект V.44.1.13. Разработка новых подходов к исследованию структуры и функций биополимеров (белков, РНК и ДНК) методами магнитного резонанса (ЯМР и ЭПР). Исследование магнитно-резонансных свойств новых тритильных и нитроксильных радикалов и их применение в качестве спиновых зондов для функциональной ЭПР –томографии мелких животных.

Измерены константы скорости восстановления ряда нитроксильных радикалов (НР) аскорбиновой кислотой, электрохимические потенциалы восстановления и константы равновесия в системе НР – стандартный гидроксилламин, 1-гидрокси-

3-карбокситетраметилпирролидин, содержащий изотоп ^{15}N . Установлено, что все указанные величины, характеризующие окислительно-восстановительные свойства НР описываются линейными двухпараметровыми уравнениями с использованием стерических констант Фуджиты (E_s) и индуктивных констант Гаммета (σ_I). Примечательно, что не только кинетические параметры (константы скорости), но и термодинамические параметры (константы равновесия) демонстрируют чёткую связь со стерическими требованиями заместителей. Методами корреляционного анализа исследовано влияние строения НР на их окислительно-восстановительные свойства. Чёткая зависимость констант равновесия от E_s показывает, что эффект объёмных заместителей связан не с "экранированием" нитроксильной группы, а со стабилизацией или дестабилизацией НР и соответствующих гидроксиламинов

Измерены времена электронной спиновой релаксации серии НР пиперидинового, пирролинового, имидазолинового и имидазолдинового рядов с различными объёмными заместителями в трегалозе с целью определения оптимальной структуры для использования в качестве спиновых меток для PELDOR исследований при комнатной температуре. Обнаружено, что значения релаксации T_1 и T_2 для всех радикалов в X-диапазоне и в Q-диапазоне не отличаются в пределах погрешности эксперимента. Показано, что структура радикалов существенно не влияет на фазовую релаксацию НР, иммобилизованных в трегалозе, и оказывает влияние только на спин-решеточную релаксацию T_1 . Измеренные времена фазовой релаксации свидетельствуют о применимости НР для измерения расстояний методом дипольной ЭПР спектроскопии до 2.5 нм при комнатной температуре путем иммобилизации в трегалозе. Аналогичные измерения были проведены при иммобилизации радикалов в матрице сахарозы. Измеренные величины оказались меньше на 100-200 нс чем аналогичные при иммобилизации в трегалозе. Этот эффект, скорее всего, связан с неравномерным распределением радикалов в матрице сахарозы и образованием кристаллических кластеров.

Методом импульсного ЭПР в X-диапазоне измерены времена фазовой релаксации T_2 при комнатной температуре для ряда тритильных радикалов в жидких растворах и трегалозе. На основании анализа зависимости электронной спиновой релаксации от вязкости растворителя и величины магнитного поля сделан вывод о том, что основным механизмом релаксации является модуляция анизотропии g-фактора. Показано что, для измерения расстояний в биополимерах методами дипольной ЭПР спектроскопии при комнатных температурах оптимальным является использование X-диапазона.

Проект V.44.1.13. Развитие методов функциональной спектроскопии и томографии ЭПР для изучения микроокружения биологических тканей и органов.

Методом томографии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) в спектрально-пространственных координатах с использованием специально разработанных спиновых зондов на основе нитроксильных радикалов (НР) впервые получены изображения оксигенации и рН миокардиальной ткани изолированного и перфузируемого крысиного сердца при региональной ишемии, вызванной окклюзией левой коронарной артерии, и последующей реперфузии. Полученные изображения показывают дефицит кислорода и ацидоз ишемической ткани. При реперфузии оксигенация ишемической области восстанавливается не полностью. Используемые в работе спиновые зонды на основе НР продемонстрировали высокую функциональную чувствительность и отсутствие токсического действия. Таким образом, спектрально-пространственная томография ЭПР открывает возможность для неинвазивного исследования и визуализации функциональных параметров живых тканей и органов. Результаты работы опубликованы в одном из лучших мировых изданий по магнитному резонансу, *Magnetic Resonance in Medicine* (IF 3.57).

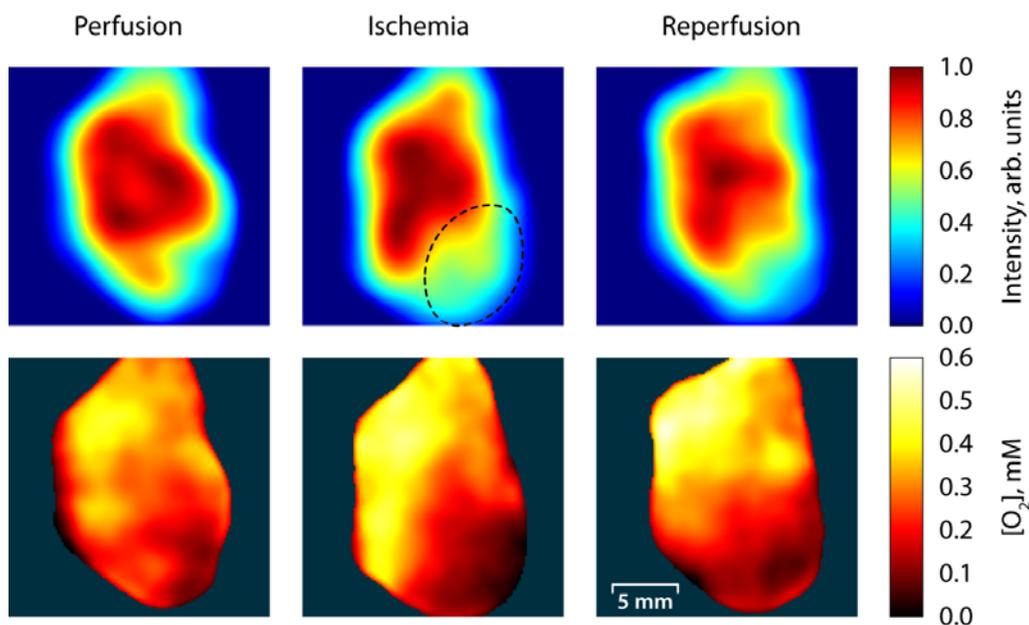
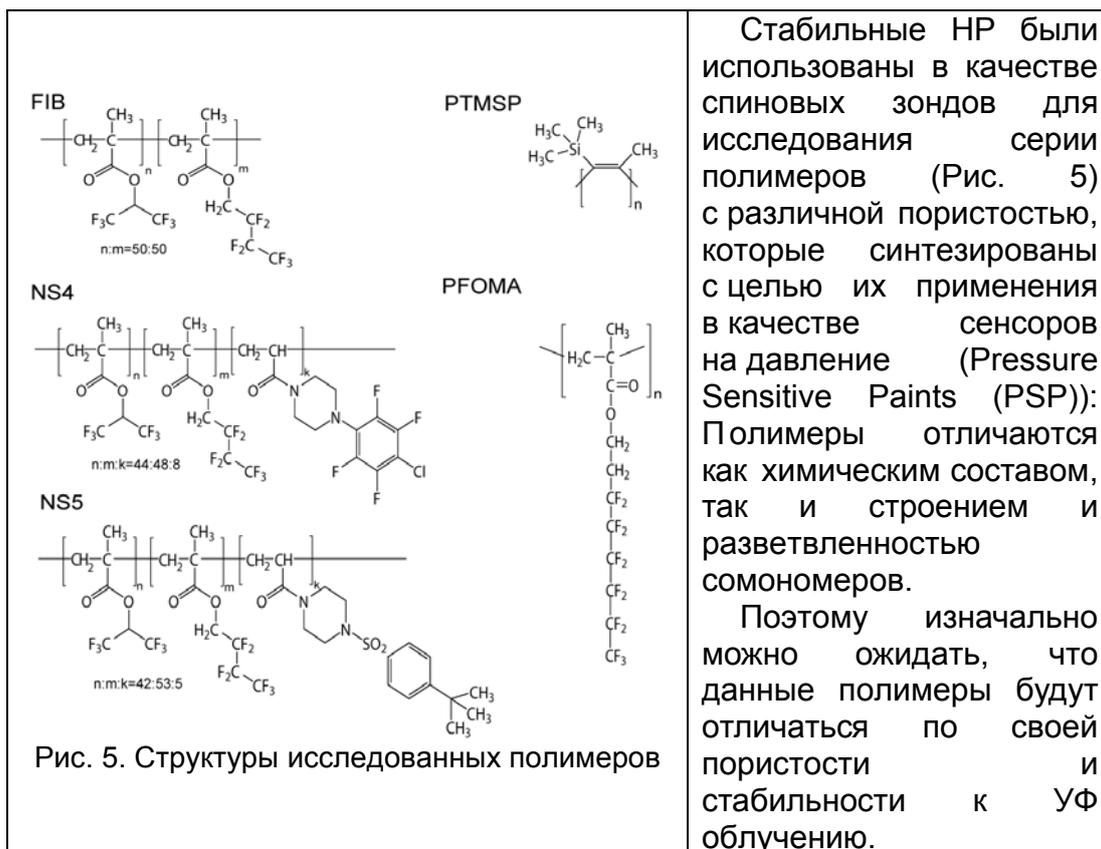


Рис 4. Спектрально-пространственные томограммы ЭПР изолированного и перфузируемого сердца крысы. Верхний ряд: интегральная интенсивность сигнала ЭПР при перфузии, ишемии и реперфузии. Ожидаемая область ишемии обозначена пунктирной линией. Нижний ряд: карты оксигенации миокарда, полученные в результате обработки спектральных данных ЭПР томограмм.

Изучение супрамолекулярных сред (пористых полимеров, металл-органических каркасов) методами магнитного резонанса (ЭПР и ЯМР).



Стабильные НР были использованы в качестве спиновых зондов для исследования серии полимеров (Рис. 5) с различной пористостью, которые синтезированы с целью их применения в качестве сенсоров на давление (Pressure Sensitive Paints (PSP)): Полимеры отличаются как химическим составом, так и строением и разветвленностью сомономеров. Поэтому изначально можно ожидать, что данные полимеры будут отличаться по своей пористости и стабильности к УФ облучению.

НР были инкорпорированы в поры полимеров после синтеза полимеров методом газофазной сорбции. По мобильности нитроксильных радикалов, детектируемой методом ЭПР, получали информацию о размерах пор и деградации полимеров под действием УФ-излучения. Результаты, полученные методом ЭПР, хорошо согласуются с данными других методов, в частности ИК-спектроскопии.

Стабильность полимеров под воздействием УФ облучения является важным показателем для их применения, а для люминесцентных преобразователей давления (ЛПД) фотостабильность имеет самое непосредственное значение при практическом использовании. Было проведено два вида экспериментов с УФ облучением. В первом из них пустая полимерная пленка без радикала подвергалась воздействию излучения ртутной лампы (в течение 2 ч), затем радикал TEMPO адсорбировали в поры полимера и его подвижность изучали методами ЭПР спектроскопии (эксперимент "облучение-адсорбция"). Во втором типе эксперимента сначала производилась сорбция радикала TEMPO, а затем ЭПР сигнал детектировался после 2 ч УФ облучения (эксперимент "адсорбция-облучение").

Результаты экспериментов ("облучение-адсорбция") показали, что полимерные пленки NS5 и PTMSP теряют свою сорбционную способность под действием УФ облучения. Форма линии спектров радикалов TEMPO, адсорбированных в поры полимеров FIB и NS4 после УФ облучения, совпадает со спектрами для образцов, которые не подвергались воздействию УФ излучения, но интенсивность спектра ЭПР заметно падает. Таким образом, пленки FIB и NS4 сохраняют свою пористость (размер пор) после облучения, но количество пор значительно снижается. Полимер PFOMA не проявляет изменений в пористой структуре после УФ облучения. Это подтверждается отсутствием видимых изменений в спектрах ЭПР. В результате можно разделить пленки на три группы: (i) трудно разлагаемые (FIB, NS4); (ii) легко разлагаемые (PTMSP, NS5); (iii) устойчивые к УФ облучению (PFOMA).

Ранее нами было показано, что обратимые структурные переходы в металлорганических каркасах MIL-53, можно исследовать методом ЭПР спектроскопии и спинового зонда. Оказалось, что структурные перестройки оказывают влияние как на форму так и на интенсивность сигнала ЭПР. В данном проекте проведены поисковые исследования по изучению методом ЭПР спиновых зондов структурных перестроек в металл-органических каркасах (МОК) вызванных внешним воздействием. Были синтезированы МОК: Psp581, Psp596, Zif-7. Методом сорбции из газовой фазы в данные системы были внедрены спиновые зонды (радикал TEMPO) в концентрации 1 молекула на 1000 единичных ячеек каркаса. Для полученных образцов ожидалось увидеть структурные перестройки под воздействием температуры.

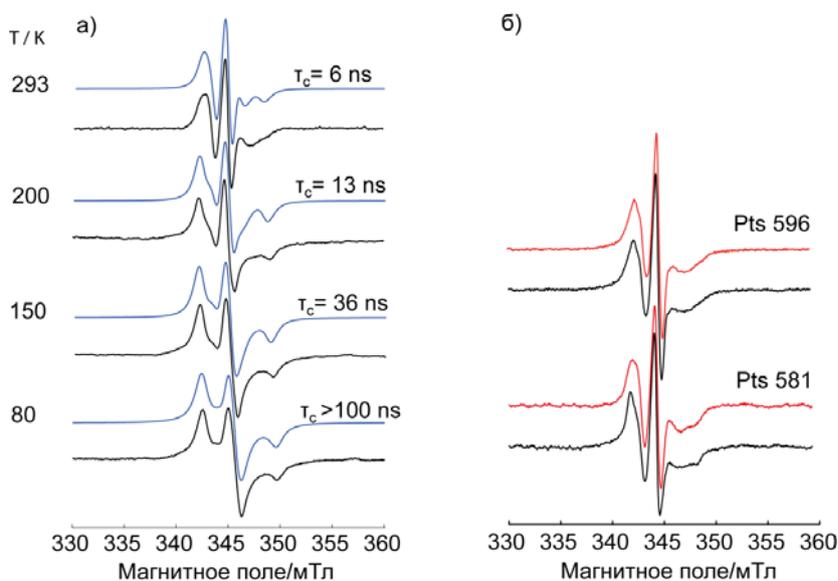


Рис. 6. а) Форма линии спектров ЭПР в X- диапазоне (~ 9.7 GHz) для TEMPO@Pts581 в зависимости от температуры. Эксперимент – черный цвет, моделирование – синий цвет. б) Форма линии спектров ЭПР в X- диапазоне (~ 9.7 GHz) для TEMPO@Pts596 и TEMPO@Pts581 при 300K в зависимости от температурной предыстории образца. Спектры после прогрева до 456 K – красный цвет, после охлаждения до 80 K – черный цвет.

С использованием метода ЭПР показано, что спиновый зонд претерпевает изотропные переориентации в каркасе. Также спектры ЭПР исследовали в зависимости от температурной предыстории образца. Было найдено, что форма линии спектров при воздействии температуры не изменяются.

Проект V.44.1.13. Изучение свойств нитроксильных радикалов ковалентно-связанных с циклодекстринами в качестве селективных тушителей флуоресценции.

Исследовано тушение флуоресценции метилового оранжевого (МО), триптофана (Trp), акридинового желтого (АУ), 8-Анилино-1-нафталинсульфоновой кислоты (ANS) при образовании комплекса с **НР-ЦД-3** (Рис. 7). Для увеличения концентрации флуорофоров, находящихся в комплексе, эксперименты проводились при максимально достигаемой концентрации **НР-ЦД-3 - 5 mM**, в условиях избытка “молекул-хозяина”. Образование комплекса с метилированным ЦД также приводит к существенным изменениям в кинетических зависимостях. Симуляция кинетики с учетом трех экспонент позволяет получить хорошее согласие расчета и эксперимента.

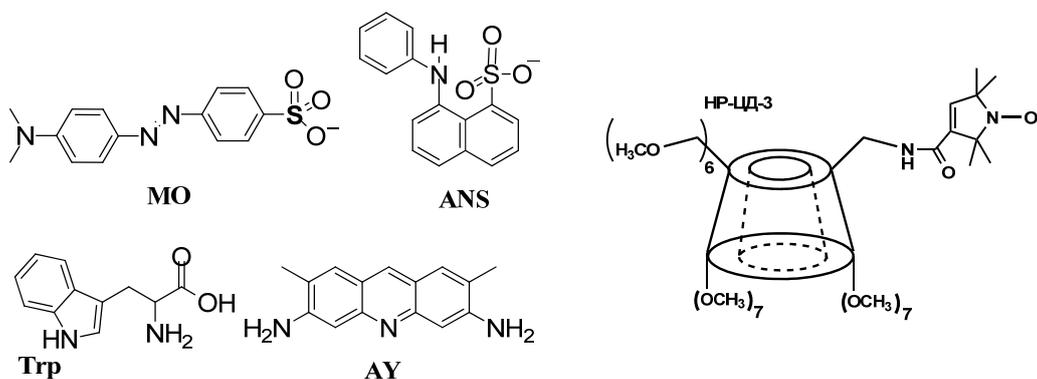


Рис. 7

Таким образом, анализ временных зависимостей показал, что **НР-ЦД-3** эффективно тушит флуоресценцию только на характерных временах порядка нескольких нс. Это связано с тем, что в исследуемых комплексах существует равновесие между формами с радикальным фрагментом вне полости и прикрывающим полость ЦД. Характерная скорость обмена между двумя этими формами 10^{-10} - 10^{-11} с.

Триптофан (Trp) входит в число 20 важнейших природных аминокислот, из которых преимущественно состоят белки всех живых организмов. 90% всей флуоресценции в белках при возбуждении в УФ области определяется флуоресценцией Trp, поэтому изучение его тушения является интересной задачей с биологической точки зрения. В присутствии 5 mM **НР-ЦД-3** наблюдается тушение флуоресценции на ~30% (рис. 22). По всей видимости, это связано с тем, что в присутствии 5 mM **НР-ЦД-3** только 30% молекул Trp образует

комплекс, а остальные 70% находятся в водном растворе. Похожая ситуация наблюдается для акридинового желтого (AY), в присутствии 5 мМ НР-ЦД-3 наблюдается тушение флуоресценции на ~10%. Более эффективное тушение флуоресценции наблюдается для 8-анилино-1-нафталинсульфоновой кислоты (ANS): на 60% в присутствии 5 мМ НР-ЦД-3. Предположительно, более эффективное тушение флуоресценции ANS связано с большей константой комплексообразования с НР-ЦД-3. Константа комплексообразования с немодифицированным ЦД в H₂O составляет: $\log(K) \approx 3-3.2$ для Тгр и AY; $\log(K) \approx 3.5$ для ANS. Ковалентное присоединение нитроксильного радикала и метилирование ЦД могут приводить к понижению константы комплексообразования.

Необходимо отметить, что использование для синтеза НР-ЦД метилированного ЦД позволило значительно повысить качество очистки продукта и наработать необходимое для всех экспериментов количество вещества. В 2016 году планируется продолжить начатые исследования. Для увеличения эффективности тушения флуоресценции Тгр и других флуорофоров будут синтезированы комплексы НР-ЦД на основе неметилированного ЦД. Планируется изучить влияние метилирования на тип равновесия в НР-ЦД и эффективность тушения флуоресценции. Планируется исследовать возможность использования НР-ЦД для тушения собственной флуоресценции в белках.

Проект V.46.5.4. Изучение механизмов реализации генетической информации в процессе синтеза биополимеров и полифенолов в тканях растений, имеющих природный полиморфизм по ферментным локусам, контролирующим процесс лигнификации.

Растения пшеницы (*Triticum aestivum* L.) с окрашенным стеблем были обнаружены в потомствах от скрещивания озимого сорта мягкой пшеницы Новосибирская 9 с линиями – производными сорта *T. aestivum* 'Chinese Spring'. Они имели окрашенные стебли различной интенсивности, с оттенками от красного до коричневого цвета. С помощью физико-химических методов (спектрофотометрия, ВЭЖХ-анализ) изучали экстрагированные из стеблей (соломин) ароматические компоненты. В ряде образцов обнаружены антоциановые пигменты. Отмечено появление дополнительных антоциановых пигментов по сравнению со стандартным образцом и с родительскими формами.

Фракция растворимых ароматических соединений, не относящихся к антоцианам, представлена у всех образцов, как окрашенных, так и неокрашенных. Это производные кумаровой и кофейной кислот. Вероятно, эти вещества влияют на интенсивность окраски. Гликозиды флавоноидов лютеолина и апигенина придают соломе характерный желтый цвет. После экстракции всех низкомолекулярных компонентов коричневые образцы сохранили

отличие по окраске от нормы. Дальнейшие исследования полимеров клеточных стенок (в первую очередь лигнина) позволят определить причину коричневой окраски соломины, сохранившейся после экстракции низкомолекулярных ароматических соединений.

Проект V.48.1.4. Разработка методов направленной трансформации растительных метаболитов с целью создания соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях. Создание научных основ развития сырьевой базы растительных метаболитов.

Исследования осуществляли в сотрудничестве с Лабораторией физиологически активных веществ. Все соединения получали для первичного изучения их физиологической активности и отбора наиболее перспективных веществ для дальнейшего более углубленного исследования.

Методом ^1H и ^{13}C ЯМР с использованием различных одномерных и двумерных методик записи спектров установлено строение новых соединений, полученных взаимодействием 1,3-диазаадамantan-6-онов с широким набором монотерпеноидных альдегидов различного строения, включая альдегиды, содержащие 4-х, 5-и и 6-и-членные циклы, бициклический фрагмент и другие заместители.

Установлено строение ряда вторичных аминов, сочетающих аминоксадамantanовый остов и монотерпеноидные фрагменты разнообразного строения (алифатические, циклические и бициклические).

Изучено строение соединений с гексагидрохроменовым остовом, полученных из монотерпеноида (-)-вербенона и ароматических альдегидов, содержащих метокси- и гидроксигруппы, путем присоединения двух молекул альдегида к монотерпеноиду

Установлено строение большого набора новых соединений, полученных при взаимодействии изопулегола и его пространственного изомера неопулегола с гетероароматическими альдегидами фуранового и тиофенового типа с различными заместителями в разных положениях ароматического цикла.

Методом ЯМР надежно установлено стереохимическое строение всех изученных соединений.

Проект РФФИ № 14-14-00922. Исследования структуры и функций протеинов и нуклеиновых кислот методами магнитного резонанса с использованием новых подходов.

Получены и исследованы спиновые метки нового типа и нового предназначения. Синтезирован ряд новых спиновых меток на основе нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спироциклогексановыми фрагментами в окружении нитроксильной группы, в

том числе метка, пригодная для пришивки к терминальному дезоксирибозному фрагменту ДНК на коротком спейсере, и иодацетамидная метка, прочно связывающаяся с тиольными группами белков; данные метки будут использованы в дальнейших исследованиях.

Методами корреляционного анализа исследовано влияние строения нитроксильных радикалов на их окислительно-восстановительные свойства. Показано, что для окислительно-восстановительных реакций нитроксидов не только кинетические параметры (константы скорости), но и термодинамические параметры (константы равновесия) прекрасно описываются линейными двухпараметровыми уравнениями с использованием стерических констант Фуджиты (E_s) и индуктивных констант Гаммета (σ) заместителей.

Измерены времена электронной спиновой релаксации серии нитроксильных радикалов пиперидинового, пирролинового, имидазолинового и имидазолидинового рядов с различными объемными заместителями в трегалозе с целью определения оптимальной структуры для использования в качестве спиновых меток для PELDOR исследований при комнатной температуре.

Методом импульсного ЭПР в X-диапазоне измерены времена фазовой релаксации при комнатной температуре для ряда тритильных радикалов в жидких растворах. На основании анализа зависимости электронной спиновой релаксации от вязкости растворителя и величины магнитного поля сделан вывод о том, что основным механизмом релаксации является модуляция анизотропии g-фактора. Показано что, для измерения расстояний в биополимерах методами дипольной ЭПР спектроскопии при комнатных температурах оптимальным является использование X-диапазона.

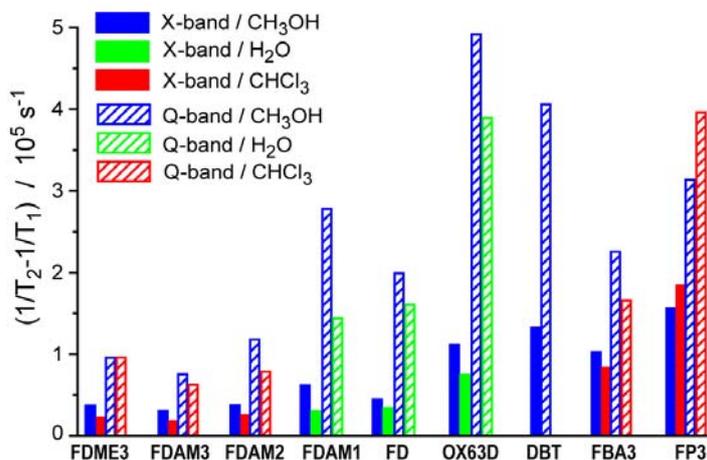


Рис. 8. Времена электронной релаксации исследованных тритильных радикалов при комнатной температуре в X и Y-диапазонах.

Осуществлен дизайн последовательностей и проведен синтез комплементарных олигонуклотидов, формирующих модельный ДНК-

комплекс, содержащий повреждение структуры ДНК (AP-сайт), распознаваемое ферментом репарации APE1. В синтезированный комплекс по 5'-концевым нуклеотидам с помощью методики, разработанной ранее, введены спиновые метки на основе тритильных радикалов. Методом молекулярной динамики проведено моделирование ДНК-комплексов, содержащих концевые нитроксильные и тритильные радикалы, присоединенные при помощи двух типов линкеров (пиперазинового и короткого NH-линкера). Анализ траектории позволил определить расстояние между неспаренными спинами в структуре модифицированного ДНК-дуплекса и типичные расположения ДНК-модифицирующих остатков. Полученные данные хорошо согласуются с данными ЭПР-спектроскопии.

Отработаны процедуры иммобилизации спин-меченых биообъектов нуклеиновой природы с использованием различных подходов для проведения структурных исследований методом ЭПР при физиологических условиях. Показана высокая эффективность анионообменного сорбента Nucleosil при исследовании структуры спин-меченых нуклеиновых кислот методом импульсного ЭПР.

Аналог мРНК - производное нонарибонуклеотида рUUCGUAAAA с нитроксильными метками, присоединенными к 5'-фосфату и к атому C8 остатка аденозина в 6-м положении, было использовано для исследования таких комплексов рибосом человека с помощью спектроскопии двойного электрон-электронного резонанса (ДЭЭР, англ. DEER/PELDOR). Модельные 80S и 40S рибосомные комплексы были собраны с участием тРНК^{Phe}, которая направляла триплет UUC аналога мРНК, кодирующий фенилаланин (Phe), в пептидильный (P) участок рибосомы и тем самым предопределяла расположение соседнего триплета GUA, кодирующего валин (Val), в аминокатионном (A) участке. Это позволяло точно задавать расположение несущих метки нуклеотидов аналога мРНК на рибосоме или её малой субчастице так, что одна метка оказывалась на первом нуклеотиде кодона, расположенного в P-участке, а вторая – на третьем нуклеотиде кодона в A-участке. Расстояние между спиновыми метками в аналоге мРНК было измерено в соответствующих комплексах с 40S субчастицами и 80S рибосомами. Результаты настоящей работы впервые показывают, что спектроскопия DEER/PELDOR может быть с успехом применена для измерения внутримолекулярных расстояний в многокомпонентных супрамолекулярных комплексах, какими являются сложнейшие молекулярные машины клетки - рибосомы, и для оценки динамических свойств лигандов, связанных с молекулярными машинами.

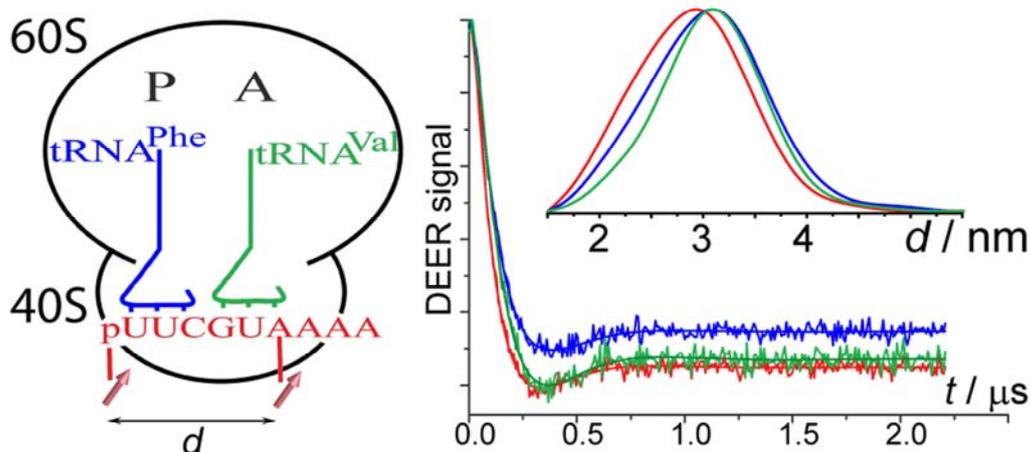


Рис. 9. Структура рибосомного комплексу і результати вимірювань в таких комплексах отримані методом імпульсної ЕПР спектроскопії.

С целью получения изотопно-меченого лактапина RL2 была отработана методика культивирования клеток продуцентов лактапина RL2 на питательной среде, содержащей в качестве источников углерода и азота изотопы ^{13}C и ^{15}N . В результате, из биомассы клеток продуцентов выделен и очищен изотопно-меченый $[\text{U-}99\%-\text{}^{13}\text{C}, \text{}^{15}\text{N}]$ рекомбинантный аналог лактапина RL2. С использованием ЯМР спектра тройного резонанса $^1\text{H}-^{15}\text{N}\{^{13}\text{C}\}$ HSQC, была показана идентичность полученного образца с образцами лактапина RL2 и $[\text{U-}99\%-\text{}^{15}\text{N}]$ -лактапина RL2 полученными ранее. В 2D ЯМР спектре $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HSQC лактапина дисперсия сигналов, в целом, меньше, чем в соответствующих спектрах упорядоченных белков, но выше, чем в полностью неупорядоченных. Для проверки возможности отнесения сигналов основной цепи лактапина RL2, с использованием 3D-экспериментов были зарегистрированы дополняющие друг друга спектры (HNCO, HN(CA)CO, HNCA, HN(CO)CA, CBCA(CO)NH, CBCANH), а также ^{15}N -TOCSY, ^{15}N -NOESY. Использование их в совокупности позволило к настоящему времени провести отнесение большинства сигналов основной цепи и определить соответствующие химические сдвиги атомов H_N , H_α , H_β , C' , C_α , C_β , N . Из спектра $\text{H}_\text{N}\text{H}_\alpha$ было измерено также большинство констант спин-спинового взаимодействия $^3\text{J}(\text{H}_\text{N}-\text{H}_\alpha)$. Для предсказания элементов вторичной структуры в аминокислотной последовательности лактапина RL2 использовали метод CSI (Chemical Shift Index) для атомов H_α , C' , C_α , C_β . В результате практически все ненулевые индексы CSI отнесены к β -складчатым мотивам в структуре исследуемого белка, что также согласуется с данными КД-спектроскопии, согласно которым распределение элементов вторичной структуры следующее: альфа-спираль - 10%, бета-складки - 30%, повороты и изгибы - 20%, петли и неупорядоченная структура - 40%.

Разработан бимодальный резонатор Q-диапазона (30-34 ГГц), необходимый для повышения чувствительности импульсного Двойного Электрон-Электронного Резонанса (ДЭЭР). В этом методе необходимо производить накачку спиновой подсистемы и регистрацию ЭПР сигнала в разных участках спектра на разных микроволновых частотах. Бимодальный резонатор позволяет производить и накачку, и регистрацию в оптимальных условиях, что существенно повысит чувствительность метода.

Проект РФФИ № 13-03-00427. Структурно нежесткие органические системы: потенциальные поверхности и физико-химические свойства.

Завершено исследование поверхностей потенциальной энергии (ППЭ) анион-радикалов (АР) симметричных фторзамещенных пиридинов и пиримидинов в газовой фазе и полярном растворителе, показавшее, что пересечение термов и псевдовращение имеют место и в рядах азотистых гетероциклов. В целом, пиримидины менее жестки структурно в сравнении с пиридинами, строение их ППЭ более разнообразно. Наименьшие барьеры псевдовращения имеют место для АР 4-фторпиридина (4.9 ккал/моль) и 4,5,6-трифторпиримидина (2.8 ккал/моль). Для последнего можно ожидать проявления спектрального обмена в спектрах ЭПР. Влияние растворителя, как правило, приводит к уплощению желоба псевдовращения, исключения связаны с особенностями электронного строения конкретных стационарных структур ППЭ.

Полученные результаты о структурной нежесткости ион-радикалов циклических органических молекул обобщены в обзорной статье L.N. Shchegoleva, I.V. Beregovaya, Potential Energy Surface as a Key to Understanding the Structure and Properties of Short-Living Radical Ions of Cyclic Organic Molecules, (опубликовано в Int. J. Quant. Chem.). Продемонстрировано, что пересечение термов электронных состояний и сложное строение ППЭ присущи широкому кругу циклических органических ион-радикалов. Спектральные и химические свойства этих частиц могут быть интерпретированы на основе исследования их ППЭ относительно простыми методами квантовой химии (ROHF, MP2, DFT). Эти методы неприменимы для описания системы в окрестности точки конического пересечения, но, как показывает сравнение с экспериментом, позволяют удовлетворительно описать электронное и пространственное строение стационарных структур желоба псевдовращения и оценить высоту разделяющих их барьеров.

РФФИ 15-03-05250. Контролируемая радикальная полимеризация как метод получения самоорганизующихся в тонких пленках блок-сополимеров с регулируемой морфологией пор.

Получены следующие важнейшие результаты:

(1) Проведена большая работа по поиску синтетических подходов к синтезу циклических алкоксиаминов. Показано, что все применяемые

методы не дают желаемой циклической структуры. Синтезированы нитроксильные радикалы, пригодные для использования в качестве сомономеров при полимеризации этилена.

(2) Проведен синтез новых комплексных соединений с варьируемыми заместителями в салицилиденовой части лиганда, изучена их каталитическая активность. Определены молекулярно-массовые характеристики полиэтиленов, полученных с использованием данных катализаторов. Проведен теоретический расчет активности катализаторов в зависимости от их структуры. Исследовано влияние нитроксильных радикалов на каталитическую активность катализаторов полимеризации этилена. Показано, что последняя снижается, но незначительно, в присутствии нитроксила TEMPO.

(3) Разработаны подходы к синтезу коммерчески недоступных мономеров: (i) содержащих фторированные заместители, (ii) циклокетенацеталей, используемых для радикальной полимеризации с раскрытием цикла.

(4) Синтезированы блок- и блок-подобные сополимеры метил метакрила и стирола с использованием имидазолинового нитроксильного радикала и радикала коммерчески доступного нитроксила SG1 в качестве контролирующих агентов, изучена кинетика сополимеризации. Из полученных блок-сополимеров получены тонкие пленки, структура которых изучена методом атомно-силовой микроскопии. Показано, что введение сомономера в один из блоков мешает наноструктурированию блок-сополимеров.

РФФИ 13-06-12026 офи_м. Древние технологии на Шелковом пути (по итогам междисциплинарных исследований материалов I в. до н. э. - I в. н. э. из погребальных комплексов хунну).

Были проанализированы девять образцов лаковых изделий из 22-го и два образца лака из 31-го Ноин-Улинских курганов. Пять образцов лака являются фрагментами колесницы, остальные лаковые изделия были из погребения. Образцы из 31-го кургана представляют собой фрагменты двух лаковых чашечек.

Анализ лаковых покрытий проводился методами СЭМ-ЭДС, ИК-спектроскопией и пиролизической хромато-масс-спектрометрией. Метод СЭМ-ЭДС использовался для установления степени сохранности лаковых пленок и элементного анализа пигментов и наполнителей. ИК-спектроскопия дает представление о характере лака, степени его деструкции и загрязнения. Пиролизическая хромато-масс-спектрометрия является наиболее информативным методом для характеристики органических составляющих лаковых пленок.

В составе лаковых покрытий идентифицированы компоненты урушиола (алкилпирокатехины), высыхающего масла (вероятнее

всего, тунгового), компонентов дитерпеновой смолы (канифоли) и конденсированные ароматические углеводороды (фрагменты сажи).

Основа лакового покрытия стенок кузова колесницы изготовлена с добавлением умбры, о чем свидетельствуют соединения железа и марганца в ее составе. Красная отделка внешних сторон кузова сделана киноварью. Спицы колес колесницы изготовлены похожим образом.

Пигментом лака столешницы, спиц ручного зонта и чашечек являются окислы железа. Узоры на чашечке сделаны киноварью. Поверхность сеточки для волос покрывает сульфид свинца. Вероятно, она была декорирована пигментом на основе оксидов или каких-либо других соединений свинца, однако, в захоронении этот пигмент превратился в черный сульфид свинца. Коричневый цвет лакового предмета с орнаментом обусловлен потемневшей киноварью, желтый цвет вырезанных линий орнамента – аурипигментом.

Проект РФФИ № 15-03-00193 А. Молекулярный дизайн, синтез и изучение противовирусной активности производных каркасных терпеноидов - нового класса агентов против вируса гриппа.

В рамках проекта с помощью методов ЯМР было установлено и подтверждено строение новых производных каркасных терпеноидов.

Проект РФФИ №14-03-31408 мол_а “Получение новых полусинтетических производных дезоксихолево́й кислоты модификацией колец А и С стероидного осто́ва. Фундаментальные аспекты: поиск зависимости «Структура – биологическая активность»

В рамках проекта с помощью методов ЯМР было установлено и подтверждено строение новых производных дезоксихолево́й кислоты.

Проект РФФИ № 13-03-00810 А. Изучение фундаментальных закономерностей реакционной способности природных фенолов на примере усниновой кислоты. Получение новых хиральных производных.

В рамках проекта с помощью методов ЯМР было установлено и подтверждено строение новых производных усниновой кислоты.

Проект РФФИ 14-03-31279 мол_а Исследование интермедиатов электрофильных реакций полифторированных соединений в сверхкислых средах методами ЯМР-спектроскопии.

Данный проект включает в себя как синтез ряда новых полифторированных π-сопряженных карбокатионов, квантово-химический расчет параметров ЯМР-спектров и интерпретацию

экспериментальных данных на их основе, так анализ и систематизацию этих данных с учетом ранее выполненной работы. Предполагается синтезировать следующие перфторированные катионы: бензильный, инденильный, 2-нафтилметильный, дикатионы фторсодержащих нафталинов. Предполагается выработать общий подход к расчету химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия на ядрах фтора и углерода, основанный на квантово-химической теории, который даст интерпретацию сведениям, получаемым из эксперимента. Этот подход также может быть использован для предсказания параметров ЯМР в спектрах ^{13}C и ^{19}F .

Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа

Заведующий лабораторией – к.х.н. Сергей Владимирович Морозов

Проект V.44.5.8. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Подготовка к печати обзора по терапевтическому действию H_2S -доноров и перспективным конъюгатам, содержащие H_2S -выделяющиеся фрагменты.

Совместно с Новосибирским НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина подготовлен к печати обзор «Органические соединения – доноры сероводорода с кардиопротекторными свойствами». В обзоре обобщены современные литературные данные о роли сероводорода в сердечно-сосудистой системе и данные о защитном потенциале сероводорода при инфаркте миокарда, ишемии-реперфузии, аритмии, фиброзе, сердечной недостаточности. Систематизированы сведения о природных и синтетических органических соединениях – донорах сероводорода, действие которых на сердечно-сосудистую систему обусловлено их способностью генерировать сероводород. Особое внимание уделено данным по синтезу гибридных структур, представляющих конъюгаты молекул известных лекарственных средств или природных биологически активных веществ с молекулами – донорами сероводорода, которые перспективны для лечения различных сердечно-сосудистых патологий. Список литературы содержит более 130 ссылок.

Разработка методов синтеза спин-меченых функционализированных производных токоферола, тролокса, дигидрохверцетина, пирролидина и пиперидина.

Для получения спин-меченых соединений использованы биологически активные соединения с хромановым остовом (тролокс, моносукцинат дигидрохверцетина), лупановым и урсановым остовами

(урсоловая, бетулоновая, бетулиновая кислоты), а также природная аминокислота кинуренин, обладающие широким спектром фармакологической активности. Для введения спиновой метки были выбраны стабильные нитроксильные радикалы (НР) ряда пиперидина и пирролидина, которые широко используются для биомедицинских и биофизических исследований и функционализации природных и синтетических биологически активных веществ.

При взаимодействии тролокса с янтарным ангидридом в CH_2Cl_2 в присутствии основания был получен сукцинат тролокса, взаимодействие которого с аминами, содержащими спиновую метку, в соотношении 1:1 или 1:2 привело к спин-меченым амидам (Схема. 1).

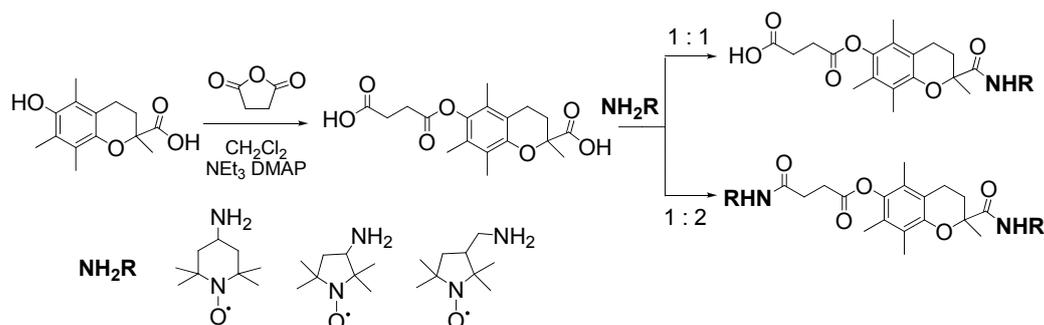


Схема 1. Получение сукцината тролокса и его взаимодействие со спин-мечеными аминами

Восстановлением тролокса LiAlH_4 в тетрагидрофуране был получен соответствующий спирт, при дальнейшем взаимодействии которого с избытком янтарного ангидрида (соотношение 1:2,5) был получен дисукцинат тролокса **5** (выход 77%) и далее взаимодействием со спин-меченым амином – спин-меченый диамид дисукцината тролокса (Схема 2).

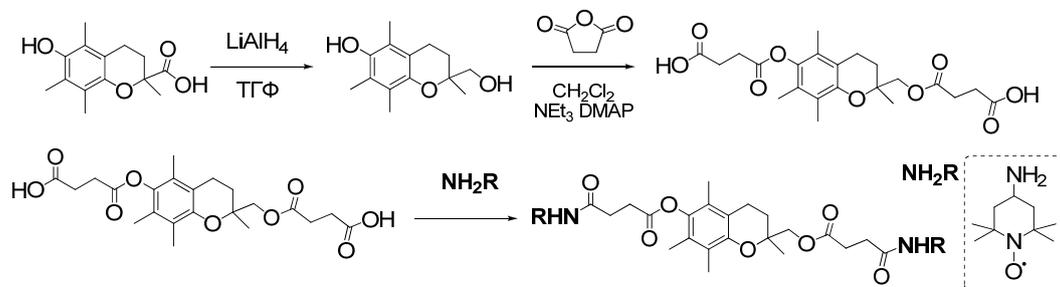


Схема 2. Получение спин-меченого диамида дисукцината тролокса

Установлено, что полученные спин-меченые амиды тролокса и сукцината тролокса (Рис. 1) не обладают генотоксичностью, а их антиоксидантная активность сопоставима с исходными соединениями. Спин-меченые диамиды сукцината тролокса также не обладают генотоксичностью и проявляют противоопухолевую активность (IC_{50} 27-75 μM) в отношении культур опухолевых клеток человека MT-4, SEM-13 и U-937, превышающую в ряде случаев в 1,5-2 раза исходную активность тролокса.

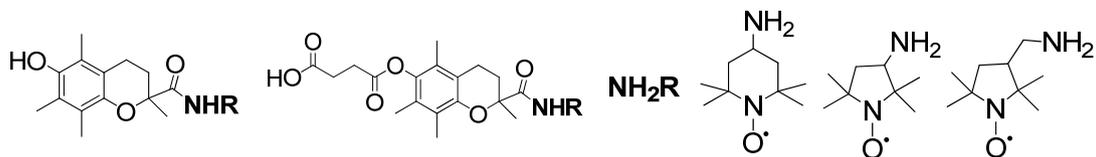


Рис. 1. Структуры соединений, для которых была изучена антиоксидантная активность

Полученные ковалентно-связанные спин-меченые соединения с хромановым остовом являются слабо растворимыми в воде соединениями. С целью расширения спектра возможного применения спин-меченых производных биологически активных соединений нами были получены водорастворимые аммониевые соли нитроксильных радикалов и тролокса и моносукцината дигидрохверцетина (Схема 3)

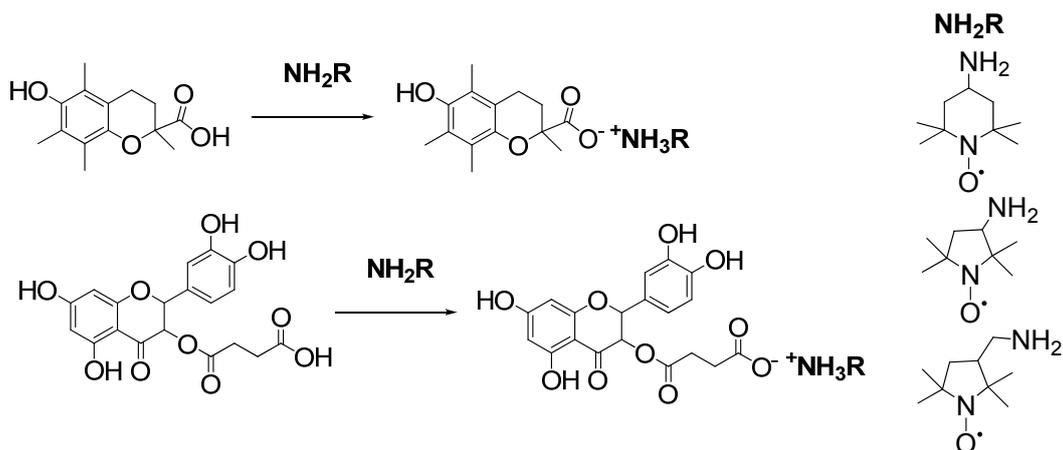


Схема 3. Получение аммонийных солей тролокса и его производных

С использованием стабильного радикала DPPH показано, что аммонийные соли тролокса и моносукцината дигидрохверцетина сохраняют высокую антиоксидантную активность тролокса и дигидрохверцетина, а растворимость в воде увеличивается на 1÷1.5 порядка.

Разработка способов получения окисленной целлюлозы для создания на ее основе полифункциональных гемостатических материалов местного действия.

Разработаны газофазный и жидкофазный (гексан) способы получения окисленной целлюлозы (ОЦ) в виде марли и порошка с использованием в качестве окислителя оксида азота (IV). Содержание карбоксильных групп в полученных образцах монокарбоксилцеллюлозы составило 20 – 21%, содержание связанного азота не превышало 0,5 мас. %. Для полученных образцов ОЦ в виде марли и порошка выявлена высокая гемостатическая активность по уменьшению времени остановки кровотечения в экспериментах на белых крысах линии Wistar, сопоставимая с зарубежным гемостатическим материалом «Surgicel». Жидкофазный метод окисления целлюлозы с использованием микроволнового воздействия запатентован.

Проект V.46.5.4. Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды.

Исследование состава и хроматографических профилей стойких органических загрязнителей (СОЗ) и полиароматических соединений (ПАУ) в поверхностных водах и донных осадках в промышленных районах Монголии в бассейне р. Селенги

Методом ГХ/МС получены данные о хроматографических профилях, составе и содержании ПАУ, ХОП и ПХБ, поступающих в экосистему бассейна р. Селенги в зонах расположения крупнейших промышленных центров Монголии (гг. Улан-Батор, Эрдэнэт, Заамар, Дархан). Полученные данные соответствуют результатам работ 2009-2012гг.

Исследование состава и хроматографических профилей слабополярных и неполярных соединений спиртовых экстрактов листьев березы (*Betula Pendula*). Разработка методики и исследование состава моносахаридов листьев березы (*Betula Pendula*) методом газовой хромато-масс-спектрометрии.

Получены хроматографические профили и проведена детальная индивидуально-групповая идентификация нативных тритерпеноидов и жирных кислот в листьях березы повислой *Betula pendula*. В группе тритерпеноидов основными являются тритерпеноиды с даммарановым остовом, в группе жирных кислот – пальмитиновая кислота. В группе даммарановых тритерпеноидов идентифицированы папириферовая кислота и ее деацилированное производное. Определено содержание тритерпеноидов и жирных кислот в процессе созревания листьев *Betula pendula*.

Разработана методика определения содержания моносахаридов в листьях березы *Betula pendula* в виде триметилсилиловых производных. Установлены интервал измеряемых концентраций (0.1-3.0% на а.с.с.), предел обнаружения (0,03% на а.с.с.) и оценена погрешность ($\pm 20\%$). Получены хроматографические профили моносахаридов в процессе созревания листьев березы повислой и показано, что основными нативными углеводами являются фруктоза, глюкоза, галактоза и инозитол.

Проект РФФИ 15-29-02676 офи_м Закономерности регуляции численности непарного шелкопряда в лесных экосистемах: от молекулярных механизмов к управлению численностью (НИОХ СО РАН – соисполнитель)

Изучение вариабельности по химическому составу тритерпеноидов в листьях березы повислой, произрастающей в зоне бореальных лесов Приобья.

Договор №130-15.

Известно, что береза повислая в условиях Западной Сибири является основным кормовым растением для непарного шелкопряда *Lymantria dispar* L, гусеницы которого способны дефолиировать большие площади лесных насаждений берез и других древесных видов растений. Молодые листья характеризуются низкой жесткостью, высоким содержанием аминокислот и воды, что делает их привлекательными для питания филлофагами и может способствовать нарастанию их численности. Методом ГХ/МС получены хроматографические профили тритерпеноидов листьев березы, собранных на территории Новосибирской области, и определено их суммарное содержание. При анализе полученных данных выявлена значительная вариабельность по составу и содержанию тритерпеноидного комплекса в листьях березы *B. Pendula*.

IV Совместный российско-монгольско-японский проект по гранту японского научного общества «Исследование донных отложений речных дельт» (2013-2015гг.)

В рамках совместной российско-монгольско-японской экспедиции в 2015г. было проведено детальное обследование донных осадков бассейна р. Селенги на территории России от п. Новоселенгинск до оз. Байкал. Особое внимание было уделено обследованию дельты р. Селенги.

В 2015г. методом хромато-масс-спектрометрии с использованием детектирования по индивидуальным характеристичным ионам определено содержание хлорорганических пестицидов (ХОП), полихлорированных бифенилов (ПХБ), полициклических ароматических соединений (ПАУ) в 15 образцах донных осадков, отобранных в 2014г. в трех зонах бассейна р. Селенги и оз. Байкал на территории России: I – р. Селенга от п. Новоселенгинск до с. Мурзино; II – дельта р. Селенги; III – оз. Байкал.

Основные результаты

- Показано, что интервалы содержания ХОП, ПХБ, ПАУ в донных отложениях в зонах I, II, III составляют (нг/г): 3.6–9.1, 0.6–4.5, 11.6–30.8; 2.5–5.8, 0.8–1.6, 3.9–49.4; 5.2–8.0, 1.7–2.0, 14.5–40.1 соответственно.
- Анализ полученных данных позволят выявить распределение СОЗ в бассейне и дельте р. Селенги и оз. Байкал и роль дельты как естественного биогеохимического фильтра оз. Байкал.
- Определены основные источники поступления СОЗ в экосистему бассейна р. Селенга на территории России: ХОП – сельскохозяйственная деятельность и трансграничный перенос, ПХБ – фоновый уровень, ПАУ поступают преимущественно за счет

пиролитических процессов, связанных со сжиганием угля, нефтепродуктов и древесины.

Руководитель гранта и проекта

доцент Кавахигаши Масаюки (Kawahigashi Masayuki)

Городской университет Токио, Япония

Координатор проекта с монгольской стороны

проф. Оюунцэцэг Болормаа (Oyuntsetseg Bolormaa),

Монгольский государственный университет

Координатор проекта с российской стороны

д.х.н. Хахинов Вячеслав Викторович,

Бурятский государственный университет

Лаборатория микроанализа

Проект V.46.5.4. Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды.

Изучение возможностей использования метода ИСП-АЭС с микроволновой плазмой для анализа металлов и халькогенов (Te,Se) в сложных металлоорганических соединениях. Выбор условий пробоподготовки.

Применимость метода атомно-эмиссионной спектроскопии для анализа новых синтетических органических веществ исследована недостаточно, т.к. в составе большинства таких соединений содержатся только органогенные элементы (CHNO), не определяемые данным методом. Однако развитие химии функциональных материалов привело к синтезу органических соединений с различными гетероэлементами (например, халькогенами) и металлами, для определения которых требуются селективные и точные методы.

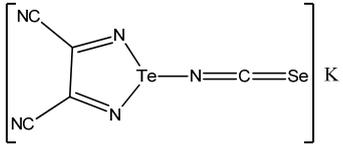
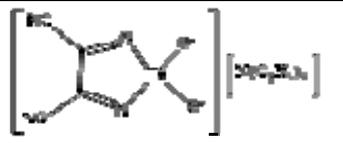
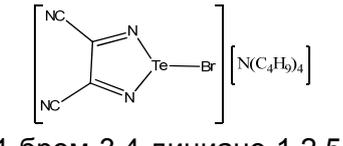
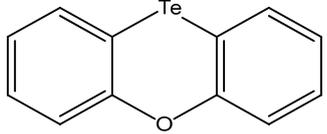
Целью работы является адаптация метода атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой (на спектрометре Agilent 4100) для анализа металлов и халькогенов в новых органических веществах и материалах.

Важной стадией определения элементов органического вещества является пробоподготовка – полное разложение соединения. На примере одного из халькогенсодержащих веществ были исследованы три способа пробоподготовки: сжигание в колбе, наполненной кислородом – по Шенигеру (1); кислотное разложение с использованием микроволновой печи автоклавного растворения Milestone ETHOS One (2) или нагревательного блока HotBlock™ Digestion System, Agilent 4107 (3). Для теллура оптимальным оказался

способ разложения в микроволновой системе, для селена был выбран способ разложения в колбе с кислородом, т.к. он занимает меньше времени, а сходимость и воспроизводимость анализов такие же, как при микроволновом разложении.

Было установлено, что построение градуировочных графиков для халькогенов нельзя проводить по стандартным образцам состава раствора исследуемых ионов (например, ГСО), из-за влияния матричного эффекта, возникающего в результате пробоподготовки. Поэтому градуировка проводилась по растворам, полученным после разложения в соответствующих условиях стандартных органических веществ высокой чистоты, содержащих искомые элементы, например для определения теллура использовали $C_{10}H_{20}N_2S_4Te$, с содержанием Te – 30,1%, для определения селена $(C_6H_5)_2Se_2$, с содержанием Se – 50.6 %.

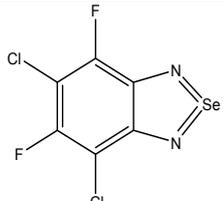
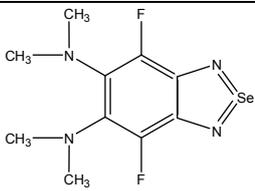
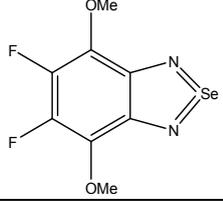
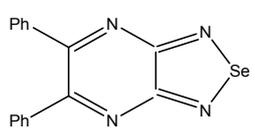
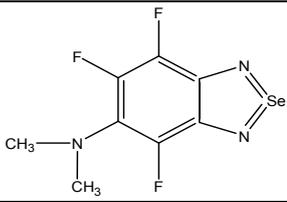
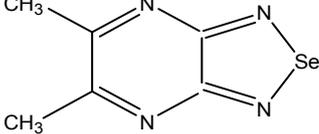
Таблица 1. Результаты определения массовой доли теллура в ТОС (P=0,95; n=4) с использованием трех способов пробоподготовки

Вещество	Содержание Te в веществе, %	
	Расчет	Найдено
 1-изоселеноцианато-3,4-дициано-1,2,5-теллурадиазолид калия	34.0	33.8 ± 0.6
 1,1-дибром-3,4-дициано-1,2,5-теллурадиазолид тетрабутиламмония	14.6	14.4 ± 0.3
 1-бром-3,4-дициано-1,2,5-теллурадиазолид тетрабутиламмония	23.0	23.2 ± 1.0
 феноксателлурин	43.1	43.7±0.2

С использованием разработанных методов был выполнен анализ халькогенов в многоэлементных органических веществах, содержащих азот, бром, серу, калий, фтор, имеющих разную структуру

и элементный состав. Полученные результаты представлены в таблицах 1 и 2. Проведена предварительная метрологическая оценка разрабатываемых методик. Показано, что метод является удобным, быстрым и достаточно точным для анализа основного состава (кроме элементов-органогенов – С,Н,Н,О) синтетических и природных органических соединений.

Таблица 2. Результаты определения массовой доли селена (%) в органических веществах после пробоподготовки – сжигание в колбе заполненной кислородом (n = 5-10, P = 0,95).

Вещество		Содержание Se, %	
Структура	Название	Расчет	Найдено
	5,7-дифтор-4,6-дихлор-2,1,3-бензоселендиазол	27,42	27,58±0,23 (n = 10)
	4,7-дифтор-N ⁵ N ⁵ N ⁶ N ⁶ -тетраметил-2,1,3-бензоселендиазол-5,6-диамин	25,87	25,64± 0,15 (n = 6)
	4,7-диметокси-5,6-дифтор-2,1,3-бензоселендиазол	28,29	28,14±0,47 (n = 8)
	5,6-дифенил-[1,2,5]-селендиазоло[3,4-ε]пирозин	23,40	23,42± 0,23 (n = 6)
	4,6,7-трифтор-N,N-диметил-2,1,3-бензоселендиазол-5-амин	28,19	27,94± 0,17 (n = 6)
	5,6-диметил-[1,2,5]-селендиазоло[3,4-ε]пирозин	37,05	37,30± 0,49 (n = 5)

Как видно из таблицы 1, в числе анализируемых присутствует образец, в состав которого одновременно с Те входит Se . Известно, что определение каждого из этих элементов при одновременном

присутствии представляет непростую задачу, так как их химические свойства достаточно близки. В данной работе показана возможность успешного решения этой проблемы для анализа Te,Se-содержащих органических веществ с использованием метода МП-АЭС.

В качестве пробоподготовки применено разложение смесью конц. HNO_3 и HClO_4 в нагревательном блоке в течение 60 мин при 130-

140⁰С. Единственное вещество, содержащее одновременно Se и Te –

1-изоселеноцианато-3,4-дициано-1,2,5-теллурадиазолид калия – было использовано в качестве стандартного для построения градуировочного графика (с содержанием Te – 34.0%, Se – 21.0%). Вещество синтезировано в НИОХ СО РАН, состав и строение установлены методами элементного анализа, РСА, мультядерной ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения; чистота 99.9%. С применением полученных градуировочных графиков выполнено определение Se и Te в 4-х образцах модельной смеси: 3,4-дициан-1,2,5-теллурадиазол + дифенилдиселенид (табл. 3). Измерение выполняли, используя аналитическую линию селена – 196.026 нм, Te – 214.281 нм.

Таблица 3. Результаты одновременного определения массовой доли Te (%) и Se (%) в органических соединениях

Вещество (смесь)	Введено, % X	Найдено, % X ₁	Δ_{abc} X-X ₁
3,4-дициано- 1,2,5-теллурадиазол + дифенилдиселенид	Te 14.9	Te 14.9	0
	Se 14.6	Se 15.3	+0.7
	Te 15.5	Te 15.3	-0.2
	Se 14.1	Se 14.4	+0.3
	Te 13.7	Te 12.8	+0.9
	Se 15.8	Se 15.7	-0.1

Таким образом, разработаны методики определения селена и теллура в многоэлементных синтетических органических соединениях, сочетающая атомно-эмиссионное определение элементов с разными способами их пробоподготовки: сжигание в колбе с кислородом для селенорганических соединений и кислотным разложением теллурсодержащих органических соединений. Такие элементы как азот, сера, бром, калий, фтор, входящие в состав исследуемых соединений, не оказывают мешающего влияния на количественное определение халькогена. Показана возможность одновременного определения селена и теллура. Статистическую обработку проводили

по результатам, полученным при разложении 4-6 навесок каждого вещества. Погрешность определения составляет не более 0.5% абс.

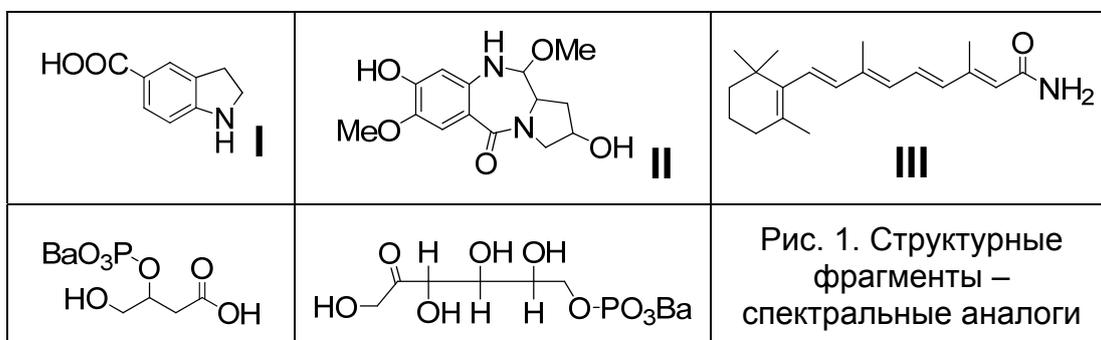
Исследование гуминовых кислот ископаемых и погребенных почв комплексом инструментальных методов и использование компьютерной системы ИК ЭКСПЕРТ для анализа их ИК-спектров.

Цель данной работы – выявление и сравнительный анализ крупных ИК-характеристичных блоков, которые предположительно входят в состав макромолекул ГК различного возраста, на основе компьютерного анализа фрагментного состава органических соединений, ИК спектры которых наиболее похожи на таковые исследуемых образцов ГК. Сопоставление гуминовых кислот ряда палеопочв в пределах одного региона позволяет связать информацию об изменениях этого компонента гумуса с колебаниями условий формирования палеопочв.

В качестве объектов исследования использованы гуминовые кислоты, выделенные из пяти ископаемых легкосуглинистых почв – (палеопочв) – озёрных котловин Чулымо-Енисейской впадины степной зоны Хакасии возраста от 850 до 3500 лет (по ^{14}C -датированию).

Результатом данной работы являются списки возможных фрагментов структур, предположительно присутствующих в основных компонентах предъявленных образцов, а также индивидуальные соединения из базы данных, обладающие достаточно близкими ИК спектрами по отношению к спектрам образцов. Эти индивидуальные соединения могут служить в качестве своеобразных ориентиров, подсказок при дальнейшей работе с образцами – выделении индивидуальных компонент смесей и/или применении других спектральных или химических методов анализа.

Было проведено сравнение структур ближайших спектральных аналогов и выделенных фрагментов ГК палеопочв с результатами, полученными в предыдущих исследованиях. Так, например, три структуры (I-III) ближайших спектральных аналогов для образцов возраста 850, 940 и 2800 лет совпадают с таковыми для ряда образцов ГК почв и торфов, исследованных ранее. Особенно часто встречается сложная гетероциклическая структура II, вполне укладывающаяся в теоретическое представление о ГК как о сложной полифункциональной системе.



IV	V	
-----------	----------	--

В поисковом ответе для образцов возраста 1940 и 3500 лет получены весьма необычные ближайšie спектральные аналоги (IV-V), причем доказана высокая неслучайность их появления, а именно – это структуры фосфатных моноэфиров и их соединений с барием и/или кальцием. Наличие фосфатных моно- и диэфиров в ГК было подтверждено ранее методом ЯМР ^{31}P . Эти данные также согласуются и с результатами определения фосфора, образец возраста 1940 лет содержит наибольшее количество фосфора (0.77%) из всех исследованных.

После проведения процедуры разложения структур поискового ответа на десятивершинные фрагменты для исследуемых образцов было выявлено следующее количество фрагментов с неслучайностью появления в поисковом ответе более 0.9 – для образца 850 лет – 32 фрагмента, для образца 940 лет – 5 фрагментов, образца 1940 лет – 123 фрагмента, образца 2800 лет – 61 фрагмент, образца 3500 лет – 122 фрагмента. Наиболее часто встречающимися фрагменты представлены на Рис. 2:

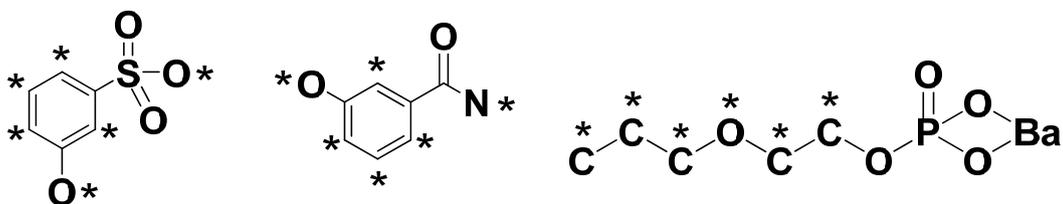


Рис. 2. Характерные структурные фрагменты

Следует так же отметить, что выявленный нами ранее, характерный для ГК торфов и ряда почв, фрагмент структуры птеридина ни разу не встретился в ГК палеопочв, что может свидетельствовать о недостаточной устойчивости во времени такого рода структур с большим содержанием азота.

Таким образом, новый подход к идентификации полос поглощения ИК-спектра с использованием программы ИК-ЭКСПЕРТ позволяет получать дополнительную информацию о структуре ГК без расходования и разрушения образца, а накопление сравнительных данных о ГК различного генезиса и возраста будет способствовать выявлению структурных перестроек в гуминовых кислотах как в зависимости от условий формирования, так и во времени.

Группа металлокомплексного катализа

Проект V.44.5.8. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Найдены эффективные методы препаративного синтеза ряда монофункциональных тритильных радикалов. Полученные одноосновные карбоновые кислоты представляют ценность в качестве готовых спиновых меток и синтонов, ориентированных на получение мультиспиновых систем. Найден удобный в применении и чрезвычайно эффективный прием, позволяющий снимать проблему недостаточной реакционной способности тритил-содержащих карбоновых кислот в реакциях со стерически экранированными аминами и спиртами.

Исследование широкой серии тритильных радикалов показало, что наибольшие времена релаксации T_1 и T_2 демонстрируют представители TAM типа трис(2,2,6,6-тетраметилбензо[1,2-d;4,5-d']бис[1,3]дитиол-4-ил)метил, например Finland trityl. Последние отличаются наиболее простым в структурном отношении остовом и, как следствие, наибольшей синтетической доступностью, что делает спиновые метки на основе указанных TAM наиболее перспективными для селективного двойного спин-мечения биологических мишеней и последующего изучения их геометрических (структурных) характеристик методами импульсного ЭПР. Показано, что точность измерения межспинового расстояния в дважды спин-меченых олигонуклеотидах методами двойного электрон-электронного резонанса (DEER) определяется природой спиновых меток. При этом наибольшая точность достигается при использовании спиновых меток на основе Finland TAM.

Найден подход к получению нового представителя TAM, отличающегося природой заряда (гексакатион) и водорастворимостью в широком диапазоне pH. Исследование характеристик TAM, ранее полученного в форме трикатиона, показало его высокую чувствительность к кислороду, что позволяет рассматривать указанный тритил, как зонд, высокоперспективный в приложениях оксиметрии к задачам материаловедения и *in vitro* биологии.

Грант РФФИ 15-13-20020. Алкоксиамины с контролируемой реакционной способностью – новая платформа для разработки лекарственных препаратов, средств диагностики заболеваний и создания современных полимерных материалов.

Разработан эффективный метод синтеза тритил-меченых алкоксиаминов. Метод основан на введении фрагмента $\text{OCH}_2(\text{CO})$ в качестве линкера, соединяющего исходные OH- и CO_2H -группы, или

линкера $\text{NHCH}_2(\text{CO})$ при пришивке тритильной метки к аминоксоксиаминам.

Грант РФФИ Разработка спиновых меток с оптимизированными свойствами и их применение в структурных исследованиях биомолекул методами дипольной ЭПР спектроскопии.

Разработан эффективный метод синтеза водорастворимой спиновой метки, содержащей структурный блок ТАМ и малеимидную функциональную группу, специализированную на селективной пришивке к тиольным группам модифицированных ДНК и цистеиновым фрагментам белков

Грант РФФИ 14-03-93180 Международное сотрудничество в области химии: Динамическая поляризация ядер наночастицами и кластерами.

Разработаны методы синтеза диамагнитных аналогов тритилзамещенных хелатирующих лигандов. С их использованием были синтезированы комплексные соединения $\text{Cu}(\text{II})$ и $\text{Zn}(\text{II})$. Созданы предпосылки для для направленного синтеза мультиспиновых систем с фиксированной геометрией и заданным значением спина.

Грант Р41 EB002034 национального Института Здоровья США – совместно с Университетом Чикаго (США) Center for Electron Paramagnetic Resonance Imaging in vivo Physiology.

Предложен метод синтеза ТАМ **16H** - производного базового тритильного радикала **TR**. Метод основан на введении $\text{OCH}_2(\text{COO}-t\text{-Bu})$ заместителей при карбоксильных группах исходной трикислоты с последующим снятием защитных трет-бутильных групп (Схема 1).

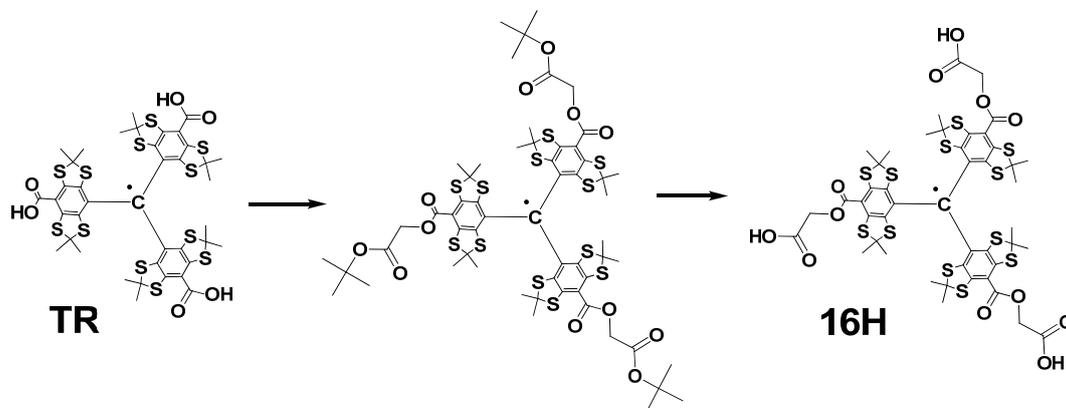
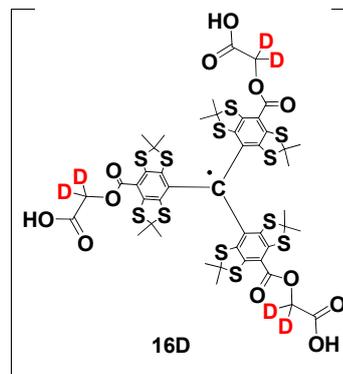


Схема 1. Синтез ТАМ **16H** - производного базового радикала **9**.

Метод может быть положен в основу синтеза соответствующего дейтероаналога **16D**, в ЭПР спектре которого ожидается регистрация аномально узкого синглетного сигнала (75-90 mG) с полным устранением СТВ с α -протонами $\text{OCH}_2(\text{CO})$ -заместителей.



Группа определения состава и строения органических веществ

Проект V.46.5.4. Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды

Использование современных физико-химических методов анализа для исследования состава промышленных средств для очистки оборудования по переработке пластмасс для последующей разработки оригинальных рецептур

Проведено исследование составов двух зарубежных композиционных чистящих средств. Установлено, что чистящее абразивное средство «CORATEX» фирмы Sant-Gobain Abrasing GMB является щелочной водно-углеводородной дисперсией неорганических наполнителей (окиси алюминия и стеклянного порошка), органических веществ (неионогенного ПАВ, загустителя - полисахарида) и ряда функциональных добавок. Безабразивное средство «INTERCOR VP 1026» немецкой компании Buchem chemie + Technik GmbH представляет собой водный раствор смеси полиэтиленгликолей и ингибитора коррозии. На основании проведенного исследования чистящего средства CORATEX, обзора литературных и патентных данных с учётом доступных информационных материалов разработан оригинальный состав абразивного очистителя; отработаны способы смешивания компонент для достижения воспроизводимой стабильной однородной дисперсии; составлен лабораторный регламент; наработаны опытные образцы для промышленных испытаний. Испытания опытных образцов на предприятиях Новосибирской области и Сибирского Федерального округа показали высокую эффективность очистки оборудования и экономическую целесообразность их использования.

Группой осуществлена разработка методов анализа композиционных импортных материалов различного назначения с целью определения возможности их «импортозамещения»

Модификаторы строительных бетонов

Исследован состав модифицирующих добавок: ускорителей схватывания и отверждения бетонов, воздухововлекающей добавки, высокоэффективного замедлителя схватывания с пластифицирующим эффектом.

Установлено, что основой водных растворов ускорителей с противоморозным эффектом «Sika Rapid 22 и «Sika Antifreez LS» фирмы Sika является смесь тиоцианата и формиата натрия с функциональными добавками неорганических и органических веществ; ускоритель схватывания для «набрызг-бетонов» Meuco SA 187 фирмы BASF является водной суспензией солей алюминия с функциональными добавками; воздухововлекающая добавка фирмы ADING представляет собой водный раствор солей смоляных кислот и малеинизированных смоляных кислот; высокоэффективный замедлитель схватывания с пластифицирующим эффектом «Суперпласт Ультра» является водным раствором смеси (или сополимера) полиметиленафталинсульфонатов и лигносульфонатов с функциональными добавками.

Реагенты для биохимического анализа

Проведен анализ двух моющих растворов для автоматического анализатора Taurus (Acid Detergent и Alkaline Detergent) и трёх моющих растворов для коагулометров Clean II и Cellclean CL-50 (фирмы Sysmex, Wash-R-Emulsion и Instrumentation Laboratory).

Установлено, что «Acid Detergent» представляет собой водный раствор гликолевой кислоты и полиэтиленгликоля; Alkaline Detergent является щелочным водным раствором смеси неионогенного ПАВ (оксиэтилированного алифатического спирта), анионноактивного ПАВ (алкансульфоната натрия) и метилглициндиуксусной кислоты (Trilon M); моющие растворы: Clean II - водный раствор неионогенного ПАВ (оксиэтилированного алкилфенола), глицина и функциональных добавок; Cellclean CL-50 - щелочной раствор гипохлорита натрия; Wash-R-Emulsion- водная силиконовая эмульсия с добавлением неионогенного ПАВ (оксиэтилированного алифатического спирта).

Пропитки, грунтовки, смазки для различных поверхностей

Проведен сравнительный анализ состава модификаторов поверхности бетонов на основе модифицированных силикатов (Ashford Formula, C2 Hard, KEMA Impregnator Pow и ML), промышленных силикатов: кремнезоль 30%-ный щелочной, полисиликат лития, Моносил и средства на полимерной основе для упрочнения и обеспыливания бетонных полов «Kleber».

Установлено, что основой модификаторов Ashford Formula и КЕМА является водный раствор силиката натрия, модификаторов С2 Hard и ML -силикаты натрия и лития; средство «Kleber» представляет собой сополимер стирола и 2-этилгексилакрилата в ароматическом растворителе.

Проведен анализ композиционного средства, используемого для инъекционного смолоукрепления горных и угольных пород, состоящей из трёх компонент. По результатам проведенного анализа: изоцианатная компонента - смесь изомерных дифенилметандиизоцианатов и полиметилениполифенилизоцианата, гидроксилсодержащая компонента - смесь полипропиленгликоля и пластификатора 2,2,4-триметилпентан-1,3-диол диизобутирата со следами катализатора третичного амина, вспенивающая компонента - водный раствор бикарбоната натрия.

Исследованы состав средств защиты и ухода за пресс-формами при переработке пластмасс в аэрозольной упаковке. Бессиликоновые органические разделители ЕКО-22 и С 150 представляют собой растительные масла, близкие по составу оливковому или буковому (ЕКО-22) и горчичному или рапсовому (С 150), в составах идентифицированы изопропанол (ЕКО-22) и неионогенный ПАВ (оксиэтилированная олеиновая кислота с добавлением циклогексана (С 150)); в составе бессиликонового очистителя идентифицированы N-этил-2-пирролидон с добавлением эфиров дипропиленгликоля и этиленгликоля.

Водно-полимерная закалочная среда

Проведено сравнительное исследование механизма охлаждения листовых заготовок из базовых алюминиевых сплавов в воде, в водном растворе высокомолекулярного полиэтиленоксида (ПЭО) и Синтанола ДС-10 (НПАВ) при разной концентрации и разной температуре среды и импортной закалочной среды на основе полиалкиленгликолей (ПАГ марки «AQUA QUENCH AQ 260»). Показано, что средняя скорость охлаждения в среде ПЭО-НПАВ при суммарной концентрации 1-1,15% в критическом интервале температур (400-260°С) не ниже регламентируемой американским руководством AMS3025 для сред ПАГ с концентрацией 20% для аналогичных полуфабрикатов. Разработана и передана на предприятие филиал ОАО «Компания Сухой» НАЗ им. В.П. Чкалова методика приготовления, контроля концентрации и корректировки состава среды; проведена работа над новой редакцией Производственной инструкции ПИ 2.442-90.

На основе разработанных подходов к анализу композиционных материалов различного назначения проведено исследование средств для очистки промышленного оборудования по переработке пластмасс, разработана рецептура оригинальных очистителей, опытные образцы очистителей испытаны в промышленных условиях, показавших эффективность и экономическую целесообразность их использования

(бюджетная тема). По результатам работы оформлено два отчета: «Исследование чистящей эмульсии «Coratex»» (инв. №3287) и «Исследование средства Intercor VP 1026 для очистки материальных цилиндров и шнеков термопластавтоматов, экструдеров и выдувных машин» (инв. №3289). Создано новое высокоэффективное средство «Экстраклин» для очистки оборудования по переработке пластмасс при переходе с одного цвета на другой, смене полимерного материала и при удалении технологического нагара. Чистящее средство нетоксично, не содержит абразивных материалов и растворителей, безопасно для оборудования. Выпущена опытная партия средства «Экстраклин» и организованы промышленные испытания на ряде предприятий России.

Исследованы составы композиционных материалов различного назначения: модификаторов свойств строительных бетонов (ускорителей и замедлителей отверждения, воздухововлекающей и противоморозной добавок); реагентов для автоматических биохимических анализаторов; модификаторов поверхности бетонов на силиконовой и полимерной основе; композиционного средства для инъекционного смолоукрепления горных и угольных пород; средства для защиты и ухода за пресс-формами для переработки пластмасс.

Продолжена работа по водо-полимерной закалочной среде: проведено сравнительное исследование механизма охлаждения листовых заготовок из алюминиевого сплава в растворе ПЭО-ПАВ и в импортной закалочной среде «AQUA QUENCH AQ 260», методики приготовления, контроля концентрации и корректировки состава среды переданы на предприятие. Совместно с ФГУП «ВИАМ» завершено исследование механизма закалки листовых заготовок и штамповок из базовых алюминиевых сплавов в водно-полимерной среде, обеспечивающей снижение закалочных напряжений и уменьшения коробления деталей. Разработаны технологические рекомендации и изменения в производственную инструкцию ПИ 1.2.442-90 для осуществления малодеформационной закалки деталей и полуфабрикатов из алюминиевых сплавов, что позволит уже в 2016 году дать «зеленый свет» применению этой технологии на предприятиях авиационной промышленности России.

Отдел медицинской химии

Лаборатория физиологически активных веществ

Проект V.48.1. Разработка методов направленной трансформации растительных метаболитов с целью создания соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях. Создание научных основ развития сырьевой базы растительных метаболитов

Разработка методов синтеза производных монотерпенового ряда, содержащих в своем остове 2-замещенные бензимидазольные, бензоксальольные и бензтиазольные фрагменты

Фрагмент бензимидазола широко распространен во многих биоактивных молекулах и его можно считать важным структурным блоком для конструирования лекарственных препаратов, Производные бензимидазола могут проявлять гипоклемические, противоязвенные, притивовирусные и антидиабетические свойства.

В данной работе в качестве объектов исследования были выбраны каркасные монотерпеноиды, содержащие кетонную группу – камфора и фенхон. Были обнаружены необычные реакции взаимодействия пространственно затрудненных кето-групп природных соединений с орто-замещенными ароматическими аминами, приводящие к разрыву бициклического остова природного соединения с образованием бензимидазольных, бензоксальольных и бензтиазольных продуктов. Во всех случаях происходит образование смеси изомеров в соотношении 7:3 (Схема 1). Нами было показано, что эти реакции проходят при нагреве реакционной смеси без растворителя с использованием в качестве катализатора безводного хлористого цинка. Как правило, основной способ получения 2-замещенных бензимидазолов, бензоксальолов и бензтиазолов включает в себя обработку орто-замещенными аминами карбоновыми кислотами, хлорандиридами кислот или альдегидами в присутствии минеральной кислоты. Ранее в литературе примеров образования бензимидазолов (тиазолов и оксальолов) из кетонов не было описано.

Полученные нами соединения, содержащие в своем остове ароматический гетероцикл и замещенный циклопентановый фрагменты, изучены нами в качестве противоязвенных агентов. Изучение противоязвенной активности проводилось на модели индометациновой язвы (индометацин в дозе 25мг/кг). В качестве препарата сравнения использовалось широко распространенное проиязвенное средство – нольпаза.

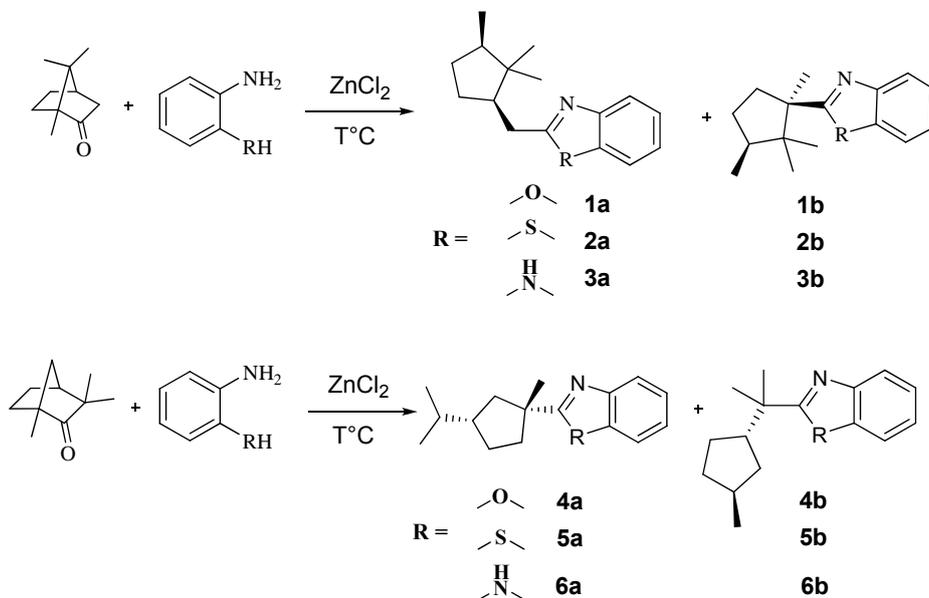


Схема 1.

Полученные результаты показали, что наибольшую активность проявили бензимидазольные производные 3а и 6а. При этом активность соединений превышает таковую у препарата сравнения в 3 и более раз. В связи с выявленной высокой противоязвенной активностью, нами были отработаны методики синтеза целевых соединений, оптимизированы условия выделения и очистки.

Кроме того, было проведено изучение регенерирующей активности соединения 6а. Регенерирующую активность определяли по стандартным методикам на ранах различной этиологии - ранах резанных и ранах, вызванных химическим ожогом. На основании первичных исследований можно предположить о способности стимулировать репаративную регенерацию ткани соединением 6а, ускоряя по сравнению с контролем, заживление, как резанных ран, так и химического ожога, на 4 и 2 дня, соответственно.

Разработка методов синтеза новых полусинтетических производных дезоксихолевой кислоты взаимодействием ее эпоксипроизводных с N- и S-нуклеофилами

Нами была синтезирована С-3β-эпокси-12-оксо-5β-холан-24-овая кислота (2), полученная взаимодействием метилового эфира 3,12-диоксо-5β-холан-24-овой кислоты (1) с диметилсульфоксилидом серы. С целью получить 3,12-диэпоксипроизводное, была проведена реакция с использованием трехкратного избытка диметилсульфоксилида серы в ДМСО. Однако в данных условиях даже при увеличении времени реакции до 5 дней, данное превращение приводило к образованию единственного продукта 2. (схема 2).

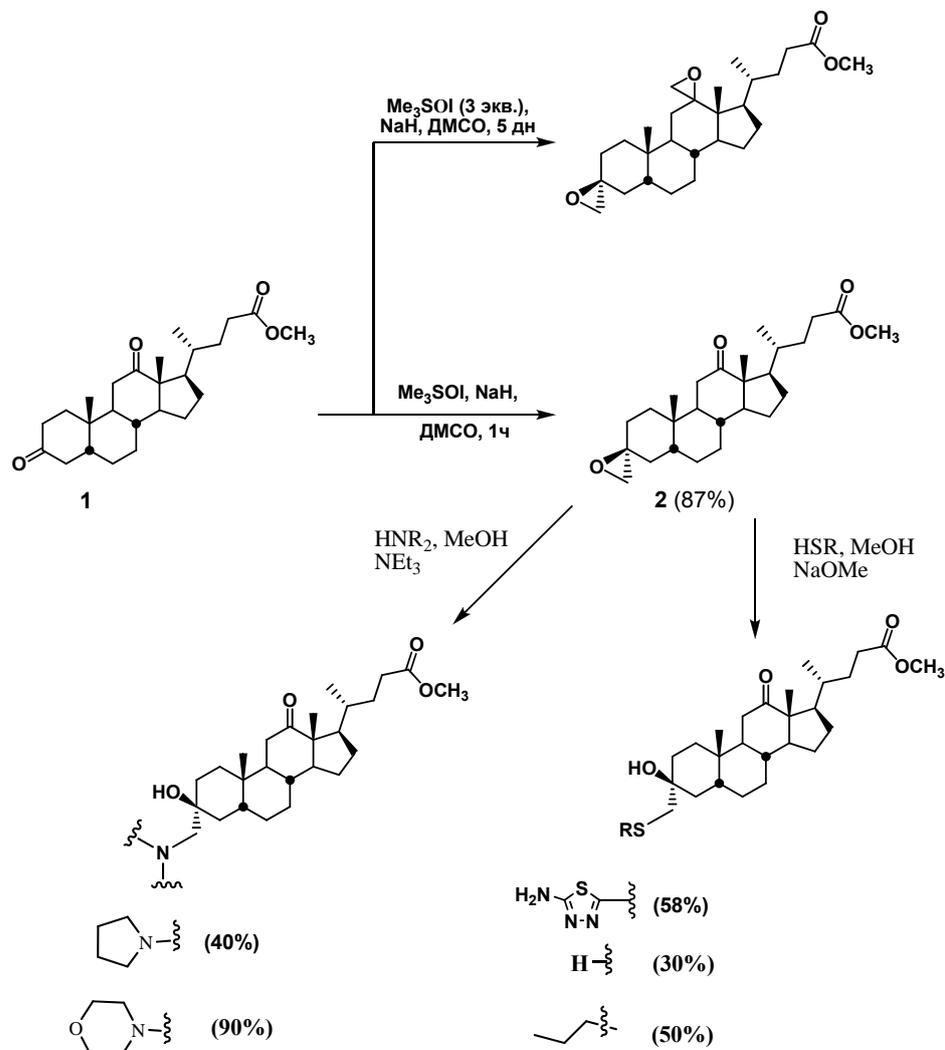


Схема 2

Изучение реакции раскрытия эпексидного цикла соединени 2 нуклеофильными агентами проводили с использованием S- и N-нуклеофилов (схема 2). Раскрытие эпексида S-нуклеофилами проводили в метаноле и присутствии NaOMe, что приводило к образованию единственного продукта. Реакционные смеси просты в обработке, и продукты зачастую не требуют очистки колоночной хроматографией. Подобранные условия проведения реакции хорошо зарекомендовали себя в случае всех используемых S-нуклеофилов. Раскрытие эпексида N- нуклеофилами проводили в метаноле с добавлением NEt_3 в качестве катализатора.

Изучение каталитических реакций монотерпеноидов пинанового и пара-ментанового рядов с алифатическими карбонильными соединениями (альдегидами и кетонами) с целью обнаружения новых анальгетических агентов

Известно, что взаимодействие монотерпеноидов пинанового, каранового и пара-ментанового рядов с ароматическими альдегидами в присутствии кислотных катализаторов, предпочтительно,

монтмориллонитовых глин, может приводить к образованию хиральных гетероциклических соединений. Многие из полученных соединений проявляют значительную биологическую активность, включая нейропротекторную.

Целью настоящих исследований стало изучение возможности использования в вышеупомянутых превращениях в качестве карбонильной компоненты кетонов, вместо ранее применявшихся альдегидов.

В качестве базового монотерпеноидного соединения использовали диол **1** с пара-ментановым остовом (схема 3), который ранее успешно применялся для получения обладающих высокой анальгетической активностью гетероциклических соединений реакцией с ароматическими альдегидами. Как катализатор использовали глину K10.

Изучена возможности использования вместо ароматических альдегидов соответствующих кетонов, а именно, ацетофенонов. Оказалось, что, независимо от характера заместителя в ароматическом кольце кетона, реакция происходит медленно и приводит к образованию в качестве гетероциклических продуктов исключительно соединений с дополнительной двойной связью, причем с очень низким выходом.

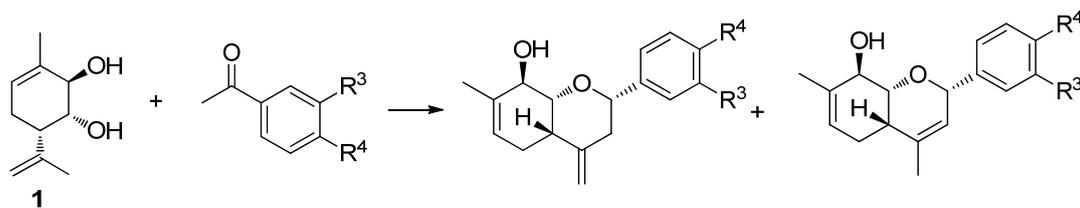
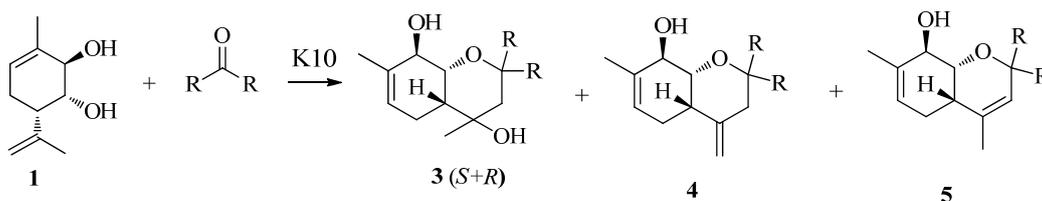


Схема 3

В отличие от ароматических кетонов, использование их алифатических аналогов позволило синтезировать набор целевых гетероциклических соединений (схема 4), содержащих дополнительно или гидроксильную группу, или двойную связь.

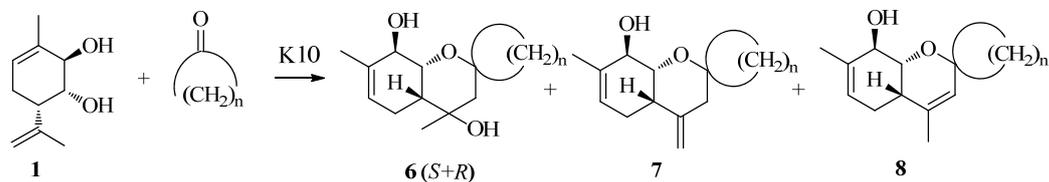


R=Me **3** 30% (*S+R*)=1:1; **4** 33%; **5** 11%
R=Et **3** 21% (*S+R*)=2:1; **4** 20%; **5** 20%

Схема 4

Хотя основными продуктами были соединения **4** и **5**, содержащие дополнительную двойную связь, в существенных количествах удалось выделить и гетероциклические соединения с гидроксильной группой.

Очень интересные соединения, содержащие спироциклический заместитель, были получены при взаимодействии диола **1** с циклическими кетонами (схема 5). Оказалось, что соотношение продуктов определяется размером цикла. Наибольший выход соединения типа **6** наблюдался в случае использования циклопентанона, тогда как уменьшение или увеличение размера цикла способствовало предпочтительному образованию соединения типа **7** и **8**.



n=4	6 31% ($S+R$)=1:1.5;	7 14%;	8 20%
n=5	6 54% ($S+R$)=1:2;	7 11%;	8 22%
n=6	6 8% ($S+R$)=0.1:1;	7 30%;	8 29%
n=7	7 11%;	8 11%	
n=11	7 15%;	8 9%	

Схема 5.

Синтез новых производных камфоры и труксилловой кислоты и установление их строения

Разработка новых эффективных нетоксичных анальгетических средств, которые не вызывают привыкание является важным направлением для медицинской химии. Нами выполнен синтез и показана анальгетическая активность новых структурных гибридов α -труксилловой кислоты и природных бициклических монотерпеноидов – камфоры и борнеола. Борнеол и (+)-камфора были выбраны в качестве исходных монотерпеноидов в связи с их высокой биологической активностью и коммерческой доступностью.

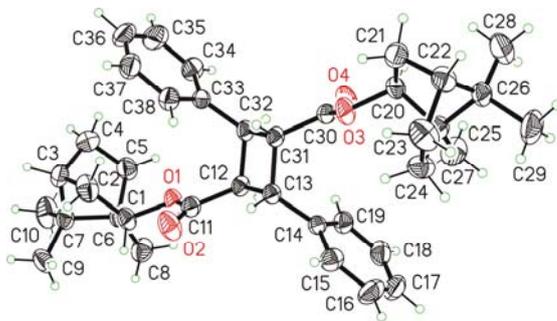


Рис. 1. Рентгено-структурные данные соединения **7b**

Целевые соединения **7a-e** были синтезированы ацилированием различных аминов и спиртов α -труксилловой кислотой (схема 6). Соединение **7f** получено сочетанием Микояма используя алкили пиридиновую соль.

Анальгетическая активность всех синтезированных соединений была исследована в тестах укусыные корчи и горячая платина. Соединения **7b** и **7f**, содержащие циклобутановый и природные фрагменты в дозе 10 мг / кг показали анальгетическую активность в тесте укусыные корчи, в то время как α -труксилловая кислота не проявила анальгетической активности в данном тесте.

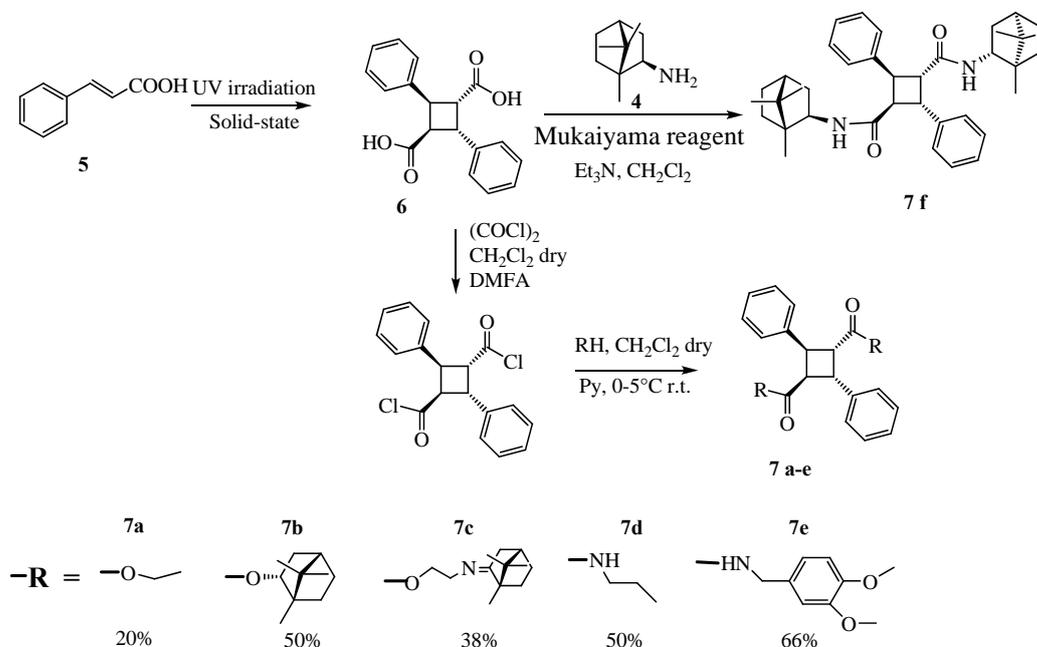


Схема 6

Грант РФФ: № 15-13-00017. Создание новых препаратов для борьбы с резистентными штаммами вируса гриппа путем направленных трансформаций природных терпеноидов

В результате проведенных исследований осуществлен синтез химических библиотек на основе монотерпеноидов, а именно: соединений, содержащих (1*R*,4*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)этанаминовый фрагмент, соединенный с гетероатомными заместителями; новых соединения на основе камфоры и борнеола; соединений, сочетающие замещенный 7-гидроксикумариновый и монотерпеноидный фрагменты; большой набор гетероциклических веществ с гексагидрохроменовым остовом, в том числе содержащих атом фтора.

Получены данные о токсичности и противовирусной активности большинства синтезированных соединений, что позволило идентифицировать первые соединения-лидеры и сформулировать некоторые зависимости "структура-активность".

Показано, что некоторые новые иминопроизводные камфоры демонстрируют высокую активность против и ремантадин-устойчивого штамма вируса гриппа, и штамма вируса гриппа, резистентного к ингибитору нейраминидазы осельтамивиру. Таким образом, описываемая группа соединений обладает широким спектром противовирусной активности, включая способность подавлять репликацию различных лекарственно-устойчивых штаммов.

Начато изучение механизма противовирусного действия иминопроизводных камфоры. Обнаружено, что механизм противовирусного действия этого типа соединений не связан с ингибированием протонного канала M2 – традиционной мишенью для

амантадина и ремантадина. Благодаря другому механизму действия, вещества изучаемого класса способны эффективно ингибировать штаммы вируса, устойчивые к адамантановым производным. Показано, что производные триметилбицикло[2.2.1]гептана способны напрямую ингибировать вирусный гемагглютинин, препятствуя слиянию вирусной оболочки с клеточной мембраной. Молекулярное моделирование взаимодействия триметилбицикло[2.2.1]гептановых лигандов с молекулой гемагглютинина демонстрирует, что наиболее вероятный сайт их локализации расположен в районе пептида слияния, отвечающего за фузогенную активность гемагглютинина.

Грант РФФИ: № 13-03-00206а. Получение новых хиральных гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов параментанового ряда. Фундаментальные закономерности и синтетический потенциал.

Впервые изучено взаимодействие монотерпеноидного диола, получаемого из вербенона, с разнообразными ароматическими альдегидами, в том числе и содержащими гетероароматические заместители. Показано, что реакции приводят к образованию хиральных гетероциклических продуктов различных структурных типов. Синтезирован большой набор новых соединений взаимодействием монотерпеноида изопулегола и его пространственного изомера неопулегола с гетероароматическими альдегидами.

Впервые изучена анальгетическая активность полученных гетероциклических производных монотерпеноидов, выявлены зависимости структура-активность. Найден новый тип высокоперспективных анальгетических агентов, сочетающих высокую активность, пролонгированное действие и низкую острую токсичность.

Грант РФФИ: № 14-08-00210а. Создание фундаментальных основ каталитического синтеза аминов из нитросоединений с использованием сверхкритических спиртов.

Впервые изучено восстановление нитротолуолов в соответствующие толуидины в реакторе проточного типа катализируемым Al_2O_3 гидридным переносом с сверхкритического изопропанола. Использование этой системы позволяет получать из доступных нитросоединений практически ценные продукты за короткие времена контакта, без использования взрывоопасного водорода и без применения дорогостоящих катализаторов на основе благородных металлов.

Начатое изучение превращений алифатических нитросоединений, протекающих в сверхкритическом изопропаноле в реакторе проточного типа в присутствии Al_2O_3 , позволило обнаружить уникальный процесс, ведущий к образованию аминов с более короткой, чем у исходных веществ, алифатической цепочкой.

Грант РФФИ: № 15-03-01092а. Азаадамантаны на основе монотерпеноидов: синтез и биологические свойства.

Взаимодействием диметилбиспидинона **1**, получаемого из уротропина, и альдегидов монотерпенового ряда осуществлен синтез новых соединений, сочетающих диазаадамантовый и монотерпеноидный фрагменты (схема 7). В результате изучения анальгетической активности полученных продуктов обнаружено, что соединение **2**, синтезированное из монотерпеноида (-)-миртеналя, превосходит по эффективности препарат сравнения диклофенак натрия. Соединение **2** обладает низкой острой токсичностью, не вызывает повреждения слизистой желудка, а его анальгетический эффект, как минимум, частично, опосредуется каннабиноидной системой с вовлечением CB₁ рецепторов.

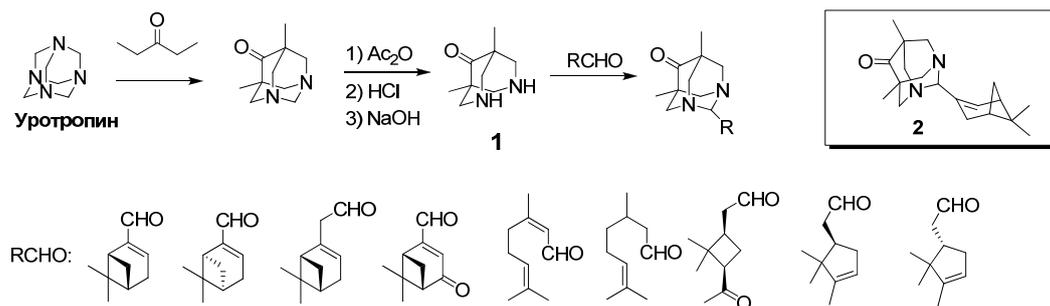


Схема 7.

Грант РФФИ: № 15-03-00193а. Молекулярный дизайн, синтез и изучение противовирусной активности производных каркасных терпеноидов – нового класса агентов против вируса гриппа.

Впервые синтезирована библиотека иминопроизводных на основе камфоры. Были получены имины содержащие бициклический природный фрагмент, имино и спиртовую группу, простые и сложные эфиры иминоспиртов. Получены соединения, содержащие иминную и дополнительную азотную группу – первичные и третичные амины. Получен набор ароматических и гетероароматических иминов на основе камфоры, соединение, содержащее два фрагмента природного остова и восстановленные аминоспирты. Все соединения изучены нами в качестве ингибиторов вируса гриппа. Исследования на штамме A/California/07/09 (H1N1)pdm09 показали высокую активность синтезированных соединений в качестве ингибиторов вируса гриппа. Противовирусная активность десяти из 24 соединений выше в сто и более раз, чем препаратов сравнения – римантадина, амантадина и дейтифорина. Показано, что наибольшую активность проявило соединение, содержащее иминоспиртовую группу – продукт взаимодействия камфоры и аминоэтанола, индекс селективности (терапевтический индекс) этого соединения лидера - 500. Некоторые соединения, показавшие высокие SI для A(H1N1)pdm09, были тестированы на их антивирусную активность для псевдотентивируса с поверхностными белками вируса гриппа. Параллельно было исследовано антивирусное действие тех же соединений в отношении

псевдолентивируса с поверхностным белком вируса везикулярного стоматита.

Грант РФФИ: № 13-03-00810а. Изучение фундаментальных закономерностей реакционной способности природных фенолов на примере усниновой кислоты. Получение новых хиральных производных

В ходе выполнения проекта нами изучены особенности реакционной способности усниновой кислоты. Разработаны методы избирательного метилирования её гидроксильных групп. Разработаны методы направленного введения в различные части молекулы фармакофорных фрагментов. Синтезирован большой набор новых хиральных гетероциклических соединений различных структурных типов, включая соединения со структурными фрагментами, тиоэфиров, сульфонов, тиазолов, хальконов, флаванонов, флаванолов, дигидрофлаванолов. Изучены возможности энантиоселективного окисления полученных тиоэфиров на основе усниновой кислоты в сульфоксиды. Впервые синтезированы селен- и фосфорсодержащие производные усниновой кислоты. Синтезирована библиотека производных усниновой кислоты, содержащих четвертичный атом азота. Разработаны методы дериватизации усниновой кислоты путём образования новых С-С связей. Показано, что многие синтезированные соединения представляют значительный интерес с точки зрения изучения их физиологической активности. Показано существенное влияние абсолютной конфигурации этих соединений на их биологическую активность. В результате изучения зависимости "структура-активность" идентифицированы несколько соединений, обладающих высокими противотуберкулёзными, противовирусными или цитотоксическими свойствами и перспективных для дальнейшего углубленного изучения.

Грант РФФИ: № 15-33-20198 мол-вед. Разработка фундаментальных основ создания анальгетиков новых структурных типов исходя из монотерпеноидов.

Разработаны необходимые методики и осуществлен синтез большого набора новых производных монотерпеноидов всех планируемых к получению в рамках настоящего проекта структурных типов, а именно соединений с пара-ментановым остовом, хроменовым остовом, производных камфоры, продуктов, сочетающие монотерпеноидный и адамантановый фрагменты, а также показана возможность получения промышленно важного дигидрокарвона из оксима карвона гидрированием в присутствии наноструктурированных золотосодержащих катализаторов. Разработана каталитическая методика получения индивидуального гераниала кинетическим разделением природного монотерпеноида цитраля. Среди синтезированных соединений обнаружены производные с хроменовым и борнанным остовом, не уступающие в опытах *in vivo*

по своей активности препарату сравнения диклофенаку, как на модели висцеральной боли, так и на модели термического раздражения.

Грант РФФИ: № 14-03-31589 мол-а. Разработка фундаментальных основ для синтеза новых хиральных гетероциклических галогенсодержащих соединений на основе монотерпеноидов

Получен набор новых фторсодержащих соединений на основе изопулегола и ароматических, алифатических и гетероциклических альдегидов. Установлено, что наличие донорных заместителей в ароматическом кольце, а также использование гетероциклических альдегидов (тиофен-2-карбальдегиды и фурфурола) приводит к увеличению выхода целевых продуктов. Использование алифатических альдегидов (циклогексанкарбальдегид, бутеналь) приводит к снижению выхода целевых фторсодержащих продуктов и увеличению доли их ОН-содержащих аналогов. Впервые синтезирован набор фторсодержащих продуктов на основе неизопулегола, стереоизомера изопулегола. Обнаружено, что взаимное расположение гидроксильной и изопропенильной группы в исходном монотерпеноиде не оказывает существенного влияния на протекание реакции с альдегидами в присутствии эфира трехфтористого бора и воды. Найдены условия для проведения реакции пара-мента-6,8-диен-2,3-диола с 3-метокси-4-гидроксibenзальдегидом, обнаружено, что для получения фтор-гексагидрохромена не требуется использование защиты для фенольной группы альдегида.

Грант РФФИ: № 14-03-31408 мол-а. Получение новых полусинтетических производных дезоксихолевой кислоты модификацией колец А и С стероидного остова. Фундаментальные аспекты: поиск зависимости «структура – биологическая активность».

Получен набор новых производных дезоксихолевой кислоты модификацией природного остова различными гетероатомсодержащими функциональными группами. Ключевыми соединениями для синтеза были выбраны производные дезоксихолевой кислоты, содержащие 3-эпоксиспиро и 2-гидроксиметиленовую группы в остове природного соединения. Показано, что 2-гидроксиметиленовая группа вступает в реакцию с различными аминами (первичными ациклическими диаминами и аминспиртами, вторичными аминами) с формированием α -аминометиленовый фрагмент. В случае с аминспиртами было установлено, что в зависимости от условий проведения реакции (соотношения реагентов, катализатор, растворитель) наряду в гидроксиметиленовой группой, в реакцию вступает сложноэфирная группа с образованием, соответствующим амидов. Синтез 3-эпоксиспиропроизводных был осуществлен взаимодействием карбонильной группы с метидами серы. Показано, что конфигурация образующегося оксиранового кольца зависит от природы иллада (диметилсульфоилд или диметилсульфоксиилд). Подобраны

условия раскрытия эпоксидного цикла действием различных S- и N-нуклеофилов. Реакция протекает стереоселективно, с высокими выходами и хорошей чистотой образующихся продуктов, которая позволяет исключить из очистки колоночную хроматографию. Были исследованы противоопухолевые и противовоспалительные свойства полученных соединений.

Грант РФФИ: № 15-03-31408к. Научный проект проведения экспедиции по исследованию метаболитов растений флоры Сибири, как основа для создания лекарственных и профилактических препаратов.

Проведены экспедиционные работы с целью поиска и сбора опытных партий высших растений и лишайников, изучения их химического состава, и наработки природных метаболитов – стартовых соединений для дальнейших химических трансформаций с целью получения противоопухолевых, гиполипидемических, противотуберкулезных препаратов. Для получения (+)-усниновой кислоты были собраны лишайники *Cladonia arbuscula* и лишайники рода *Usnea*. Для получения (-)-усниновой кислоты был собран лишайник *Cladonia stellaris*. Для получения алкалоида берберина собирали барбарис сибирский (*Berberis sibirica*)

Совместная лаборатория НГУ-НИОХ «Лаборатория новых медицинских препаратов» при кафедре фундаментальной медицины МедФ НГУ

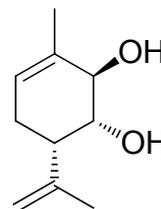
Проведены исследования по дизайну новых биологически активных соединений взаимодействием монотерпеноидов с карбонильными соединениями. Исследована противоопухолевая активность полученных соединений. Продолжены работы по изучению закономерностей каталитических превращений природных соединений и их производных. Проведена разработка псевдовиральных систем и начато использование их для поиска новых противовирусных препаратов.

У.М.Н.И.К. Договор №3669 ГУ1/2014 (код 0005378) о предоставлении гранта на выполнение научно-исследовательских работ от 6 октября 2014 г. на тему «Разработка нового соединения с высокой анальгетической активностью»

Синтезированы четыре целевых изомера Варалгола. Чистота и химическое строение полученных продуктов контролировалась современными физическими методами, такими, как ЯМР и хромато-масс-спектрометрия. Также методом препаративной ВЭЖХ были получены индивидуальные (R)- и (S)-изомеры (2S,4aR,8R,8aR)-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диола. Все полученные соединения были исследованы на наличие анальгетической активности на модели *in vivo* «Укусные корчи». Было установлено, что для дальнейших фармакологических исследований наиболее перспективным является изомер Варалгола -

(2S,4aR,8R,8aR)-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол, получаемый на основе эпоксида (-)-цис-вербенола. Найден способ получения наиболее активного индивидуального (S)-изомера продукта методом перекристаллизации.

**Государственный контракт
№ 13411.1008799.13.141 от 1 июля 2013 г.
«Доклинические исследования лекарственного
средства – производного р-ментанового ряда для
лечения болезни Паркинсона»**



- Разработана лабораторная методика получения диола, проведен синтез 200 г вещества.
- Совместно с Лабораторией микроанализа разработана и валидирована методика количественного определения диола методом титрования.
- Совместно с Лабораторией экологических исследований и хроматографического анализа разработана и валидирована методика количественного определения примесей диола методом ГЖХ.
- Разработана и валидирована методика извлечения диола из плазмы крови и его количественного определения методом ГХ-МС, совместно с ООО «ИФАР» осуществлено изучение фармакокинетики субстанции диола и готовой лекарственной формы.
- Совместно с Лабораторией фармакологических исследований идентифицированы мажорные метаболиты диола, изучены их противопаркинсоническая активность и острая токсичность.
- Разработана и валидирована методика количественного определения метаболитов диола методом ГХ-МС.

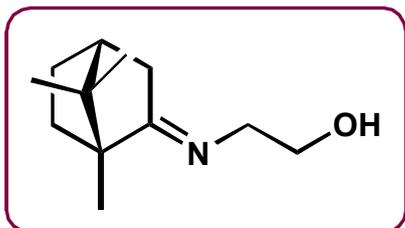
Государственный контракт: № 14.604.21.0018 от 17 июля 2014 г. на выполнение научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы «Разработка ингибиторов ферментов репарации ДНК в качестве прототипов лекарственных препаратов для социально значимых заболеваний»

Модификацией природных соединений различных структурных типов разработан ряд эффективных ингибиторов Tdp1, ключевого фермента репарации ДНК, с целью повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Государственный контракт: № 14411.2049999.19.055 от 18 августа 2014 года «Доклинические исследования лекарственного средства, содержащего нейротоксин ботулина, для лечения жизнеугрожающих аритмий», шифр «2.1 Аритмия 2014»

На очередном этапе выполнения государственного контракта по доклиническим испытаниям нового лекарственного средства была разработана готовая лекарственная форма препарата (ГЛФ), методы контроля качества ГЛФ и производственный процесс получения ГЛФ. Поставленные на данном этапе задачи по теме НИОКР решены успешно в полном объеме.

Государственный контракт: № 14411.2049999.19.085 от 22 октября 2014 г. «Доклинические исследования противовирусного лекарственного средства на основе иминопроизводного природного монотерпеноида»



На очередном этапе выполнения контракта разработана аналитическая методика количественного определения камфецина в плазме крови и проведена валидация методики по следующим характеристикам: специфичность, линейность, правильность, предел количественного определения, перенос пробы, стабильность.

Количественное определение препарата проводили методом газовой хромато-масс спектрометрией (ГХ/МС).

Для разработанной аналитической методики хроматографические условия были подобраны экспериментально.

При валидации аналитической методики было показано, что разработанная аналитическая методика пригодна для количественного определения камфецина, присутствие других компонентов плазмы крови не препятствует количественной оценке. Установлен нижний предел количественного определения камфецина – 0.1 мкг/мл. Подтверждена линейность методики в диапазоне концентраций от 0.1 мкг/мл до 2 мкг/мл, коэффициент корреляции линейной зависимости составляет 0.9935.

Результаты обратного расчета концентраций калибровочных растворов варьируются в пределах от 86,2 % до 111,8 %, что ниже критического значения данного показателя

(100±15 % от теоретического значения, на пределе количественного определения допускается отклонение от теоретического значения 100±20 %). Следовательно, разработанный метод пригоден для количественного определения камфецина в рассматриваемом диапазоне.

При оценке прецизионности полученные значения коэффициентов вариации варьируются от 3,65 % до 11,74 %. Так как полученные значения коэффициента вариации и процента отклонения от теоретического значения ниже критических величин, можно заключить, что методика точна и прецизионна.

Результаты исследования стабильности образцов плазмы крови, содержащих камфецин, показали, что хранение образцов в течение 24 ч при комнатной температуре не приводит к деградации определяемого вещества - камфецина.

Лаборатория медицинской химии

Проект V.48.1.6. Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на базе растительных алкалоидов, высших терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов.

1. На основе катализируемой соединениями меди реакции циклоприсоединения различных диазидов к диалкинам из природного лабданоида ламбертиановой кислоты получены оригинальные макрогетерополицикланы с дитерпеновым остовом. Взаимодействие 16,17-бисалкинилзамещенного лабда-13,14-диена с 1,5-диазидопентаном, 1,10-диазидодеканом, 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этаном или 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном в присутствии медного купороса и аскорбата натрия в качестве восстанавливающего агента в системе хлористый метилен-вода синтезированы оптически-активные би-, тетра- и гекса(1,2,3-триазилил)содержащие макроциклические соединения, сочлененные по положениям C-(16,17) лабданового остова. Установлено, что выход и состав целевых макроциклических соединений зависит от природы азида. Более высокий выход целевых би-(1,2,3-триазилил)содержащих макрогетероциклов наблюдается в реакции с 1,5-диазидопентаном и 1,10-диазидогексаном в условиях сильного разбавления (выход 14, 17 составил 53-68%). Для кислородсодержащих би-(1,2,3-триазилил)содержащих макрогетероциклов **19**, **22** в этих условиях выход составил 32-38%. Изучение процессов комплексообразования некоторых макроциклических соединений с ионами металлов: Hg^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , и анионом F^- проводили методами ^1H ЯМР и УФ (метод молярных отношений) спектроскопии. Показано, что макрогетероцикланы лабданового типа избирательно связывают ионы Hg^{2+} .

2. Впервые исследовано замещение гидроксильной группы аллильных спиртов трициклических дитерпеноидов азотсодержащими нуклеофилами в присутствии кислот Бренстеда и Льюиса. Синтезирован ряд 7 α -амино-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты 7- и (или) 14-аминозамещенных производных метилового эфира 15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты на основе Au(I)-катализируемой реакции прямого аминирования метилового эфира 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизоопимаровой кислоты анилинами, сульфамидами и *трет*-бутилкарбаматом. Получены данные по влиянию структуры анилина, природы каталитической системы и растворителя на направление реакции. Строение выделенных минорных продуктов указывает на то, что реакции метил 14 α -

гидроксидигидроизопимарата с производными анилина, бензолсульфамидом и *трет*-бутилкарбаматом в приведенных условиях протекают через образование карбокатионного интермедиата. Параллельно целевому пути (аминирование) в зависимости от строения реагента и растворителя могут протекать как реакции с С-Н и О-Н нуклеофилами так и скелетные перегруппировки. Результаты этого раздела частично приняты в печать в виде статьи: М.А. Timoshenko, Yu.V. Kharitonov, М.М. Shakirov, I.Yu. Bagryanskaya, Е.Е. Shults. Synthetic Studies on Tricyclic Diterpenoids: Direct Allylic Amination Reaction of Isopimaric Acid Derivatives. Chemistry Open, 2015. DOI: 10.1002/open.201500187.

3) Выполнены селективные трансформации изопимаровой кислоты по кислотной функции. Осуществлен синтез новых гетероциклических производных изопимаровой кислоты по кислотной функции на основе 5-(азидометил)-2-(додекагидрофенантрен-1-ил)оксазола. CuAAC реакцией азида с различными алкинами (арилацетилены, терминальными алкинами и диалкинами из эфиров аминокислот) синтезированы бигетероциклические или тригетероциклические ансамбли по положению С-4 изопимаровой кислоты.

4) Синтезировано два типа 1,2,3-триазолилпсораленов. Соединения, содержащие 1,2,3-триазолильный заместитель в положении С-3 синтезировали из 3-(триметилсилилэтинил)-фурокумарина. Реакцией Соногаширы трифлата ореозелона с триметилсилилацетиленом [Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N, PhH, 80°C, 10 ч] синтезировали 3-(триметилсилилэтинил)фурокумарин (выход 67%), который использовали далее в региоселективном синтезе 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. Триметилсилилзащищенные алкины являются ценными интермедиатами в синтезе гибридных молекул посредством CuAAC-реакции; при этом необходимой стадией для генерирования терминального алкина является предварительное снятие триметилсилильной защитной группы. Мы осуществили синтез производных псоралена, содержащих в положении С³ 1*H*-1,2,3-триазольный фрагмент, реакцией 3-(триметилсилил)этинилфурокумарина с 4-(2-азидоэтил)фенолом, 4-(азидометил)фенолами или 4-(азидоалкил)-3,5-(ди-*трет*-бутил)фенолами "прямой" катализируемой солями меди(I) реакции циклоприсоединения органических азидов к триметилсилилалкинам. Реакцию проводили путем обработки 3-(триметилсилилэтинил)фурокумарина соответствующим азидом (1.1-1.3 экв) в токе аргона в присутствии триэтиламина (1 экв) и каталитического количества бромистой меди(I) (15 мол%) в ДМФА при 95-100°C. После колоночной хроматографии на силикагеле выделяли соответствующие 1,4-дизамещенные триазолы с выходом 62-71%. Выбор 4-(азидоалкил)фенолов обусловлен возможностью дальнейших превращений с участием гидроксильной группы фенола. В последнее время 4-(азидометил)- и 4-(азидоэтил)фенолы нашли значительное применение в комбинаторном создании лекарств, синтезе новых

материалов, а также в биоконъюгации. Азиды являются новыми, ранее не описанными в литературе соединениями. Их синтезировали по реакции 4-(2-бромметил)фенолов или 4-(хлоралкил)-3,5-(ди-*трет*-бутил)фенолов с азидом натрия в ДМФА.

Соединения, содержащие 1,2,3-триазолильный заместитель в положении С-2 синтезировали на основе 2-азидоорезелона, который получали по ранее описанной методике [А.В. Липеева и др. // Химия гетероциклических соединений. 2013. № 4. С. 591-601]. На основе 2-азидоорезелона синтезированы бифурокумарин (выход 76%) (реакцией циклоприсоединения 2-азидоорезелона к 3-этинил-2-изопропилпсоралену) и кумарин–дигидрофурокумариновые гибриды (CuAAC-реакцией 2-азидоорезелона с 6-циано-7-этинилкумарином или 6-метоксикарбонил-7-этинилкумарином) (выход 67-78%). Установлено, что фурукумарин-кумариновые гибриды обладают значительной антикоагулянтной активностью.

5) Реакцией Хека метиленлактонов эвдесманового типа (изоалантолактона, 4,15-эпоксиизоалантолактона, 4,15-(2,2-дихлорциклопроп-1-ил)изоалантолактона и алантолактона) с 8-бромксантинами (8-бромкофеином, 8-бромтеобромином, 1-(*n*-бутил)-8-бромтеобромином, 8-бромтеофиллином, 7-(бензил)-8-бромтеофиллином и 7-(*n*-бутил)-8-бромтеофиллином) синтезирована группа 13(2,6-диоксо-2,3-дигидро-1Н-пурин-8-ил)эвдесманолитов. На примере реакции изоалантолактона с 8-бромкофеином найдены условия селективного образования (*E*)-13-эвдесма-4(15),11(13)-диен-8 β ,12-олида или его эндоциклического изомера - 13-норметилэвдесма-4(15),7(11)-диен-8 α ,12-олида. Установлено, что стереохимический результат реакции метиленлактонов с 8-бромксантинами зависит от природы реагирующих компонентов и условий реакции. Изоалантолактон, эпоксиизоалантолактон и дихлорциклопропил-изоалантолактон характеризуются высокой активностью в реакции Хека с 8-бромксантинами. При взаимодействии метиленлактонов с 8-бромтеофиллином наблюдается значительное образование продукта реакции Михаэля. Получены данные по влиянию состава каталитической системы, основания и добавок на селективность реакции. Результаты исследования цитотоксичности соединений выявили весьма перспективные противоопухолевые агенты.

Таким образом, с использованием методов и подходов металлокомплексного катализа, осуществлены селективные превращения ряда растительных метаболитов в перспективные биологически активные соединения.

6) Исследования в рамках Федеральной целевой программы “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы. Лот 2014-14-582-0002: «Разработка опор из композитных материалов и технических решений для ультракомпактных высоковольтных линий (УКВЛ) на различные классы напряжений (35 кВ, 110 кВ)»”

Одним из современных, интенсивно прогрессирующих путей повышения эффективности строительных конструкций является использование нового класса строительных материалов – полимерных композиционных материалов. Это определяется постоянно увеличивающейся за последние годы номенклатурой конструкций из композиционных материалов. Такие преимущества композитных материалов по сравнению с традиционными (металлом, бетоном и деревом), как устойчивость к коррозии и гниению, низкое водопоглощение, диэлектрические свойства и низкий удельный вес достаточно очевидны.

Сравнительно недавно композиты стали использоваться при производстве стоек опор воздушных линий электропередачи. В рамках выполнения технических требований, предъявляемых к опорам из композитных материалов для ВЛ возникает необходимость создания **связующего**, которое в ходе эксплуатации конструкции позволит обеспечить: (а) повышение надёжности; (б) создание конструкции с более высокой механической прочностью и теплофизическими свойствами; (в) устойчивость к природным климатическим воздействиям, особенно важна защита от воздействия солнечной радиации; (г) выполнение требований к огнестойкости при действии низового пожара. Были созданы 16 композиций эпоксидных смол с комбинациями серосодержащих добавок (ТАБ, дисульфид СО-4 и γ-меркаптана) и каликсарена. В ходе работы были наработаны образцы соединений в необходимых Заказчику количествах (от 50 до 150 г.) и переданы по акту на испытания.

Грант РФФИ № 14-13-00822. Новые селективные превращения растительных алкалоидов, высших терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов в условиях металлокомплексного катализа. Возобновляемое сырьё как источник агентов для лечения особо опасных заболеваний

Грант РФФИ № 15-03-06546 Биологически активные гетероциклические системы и макроциклические соединения на основе новых селективных превращений производных растительных дитерпеноидов, сесквитерпеновых лактонов, алкалоидов и кумаринов

Федеральная целевая программа Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы. Лот 2014-14-582-0002: «Разработка опор из композитных материалов и технических решений для ультракомпактных высоковольтных линий (УКВЛ) на различные классы напряжений (35 кВ, 110 кВ)»

Лаборатория медицинской химии проводила совместные научно-исследовательские работы со следующими отечественными и зарубежными организациями:

Институт биоорганической химии национальной академии наук Беларуси;

Международный научно-производственный холдинг "Фитохимия"
«Фитохимия» МОН РК;

ООО "ЭЛЕКТРОМАШ" (г. Новосибирск);

Институт фармакологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск.

Лаборатория фармакологических исследований

Проект V.48.1.5. Развитие современных подходов к фармакологическим исследованиям перспективных для медицины агентов, полученных на основе целенаправленного органического синтеза.

Изучение особенностей взаимодействия агентов и молекулярных мишеней с использованием программы PASS. Создание баз данных перспективных соединений, прогнозирование фармакологической активности библиотек новых соединений

С целью создания баз данных перспективных фарммолекул с помощью методов компьютерного молекулярного моделирования была проведена работа по изучению молекулярных механизмов действия различных соединений.

Изучены особенности взаимодействия димерных кумаринов (Рис. 1) и фактора свертывания Ха. Установлено существенное влияние молекул воды в сайте связывания на энергию взаимодействия и характер нековалентных связей между кумаринами и аминокислотными остатками фактора свертывания.

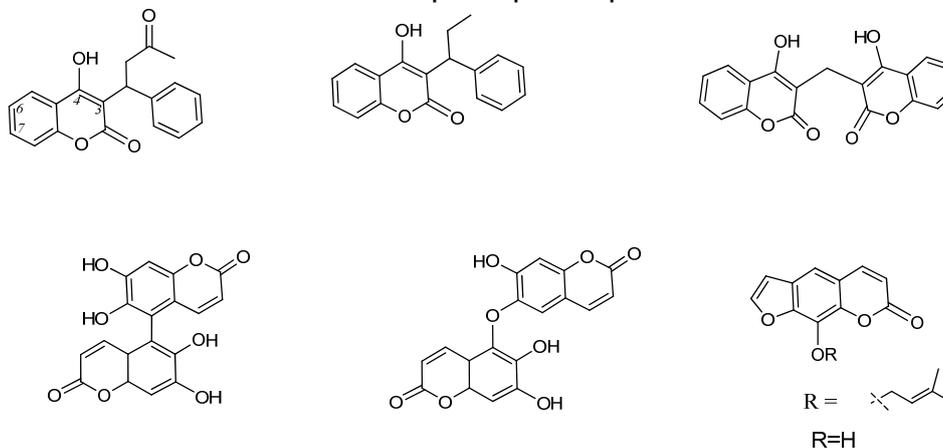


Рис. 1.

Выполнен компьютерный скрининг молекулярных механизмов противоопухолевого действия некоторых диеновых кислот. Установлена их потенциальная способность к ингибированию топоизомераз. Показано, что (5Z,9Z)-11-фенилундека-5,9-диеновая и (5Z,9Z)-5,9-эйкосадиеновая кислоты легко взаимодействуют с более

емкими белковыми сайтами Топо-изомеразы I, а их липофильная часть является подходящим местом для гидрофобного контакта с Arg364 сайтом (рис. 2А и 2В).



Рис. 2 – Молекулярный докинг взаимодействия (5Z,9Z)-11-фенилундека-5,9-диеновой (А) и (5Z,9Z)-5,9-эйкосадиеновой (В) кислот с активным сайтом Топо-изомеразы I.

Изучение противовоспалительных и противоязвенных свойств новых производных высших терпеноидов и сесквитерпеновых лактонов

Одним из наиболее широко используемых противоязвенных средств, подавляющих секрецию HCl, является производное бензимидазола, омепразол, фармакологический эффект которого связан с необратимым ингибированием протонной помпы (H^+/K^+ -АТФазы) в обкладочных клетках слизистой оболочки желудка.

С целью разработки новых противоязвенных препаратов, обладающих более выраженной биологической активностью и меньшей токсичностью, были изучены 24 новых, ранее не описанных, производных бензимидазола.

Антиульцерогенную активность полученных соединений оценивали на модели индометациновой язвы желудка. В качестве препарата сравнения использовали омепразол.

По результатам обследования желудков экспериментальных животных вычисляли индекс противоязвенной активности (ПА).

В результате были выявлены соединения, индекс ПА которых сравним с индексом омепразола (3,8) или превышает его (Рис. 3). Структуры наиболее активных соединений отображены в таблице 1.

Отметим, что производные бензимидазола с замещенным циклопентановым фрагментом обладают более выраженной противоязвенной активностью по сравнению с производными, имеющими незамещенный фрагмент. Также, вероятно, наличие двойной связи при метильной группе в циклопентановом фрагменте способствует снижению активности соединения.

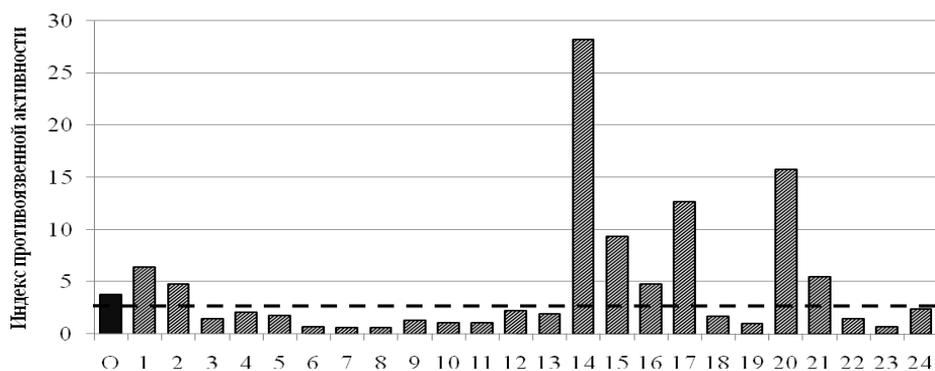


Рис. 3. Индекс противоязвенной активности новых производных бензимидазола по сравнению с референсным препаратом (О – омепразол).

Таблица 1. Структуры производных бензимидазола, обладающих наиболее выраженной противоязвенной активностью.

Соединение	№	Противоязвенная активность (ПА)
	1	6,4
	2	4,8
	14	28,2
	15	9,4
	16	4,8
	Омепразол	3,8

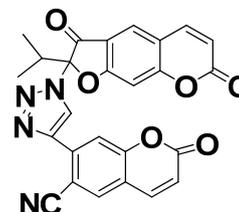
Поиск перспективных антикоагулянтов и антиагрегантов в ряду бензофурановых и кумариновых производных

Ряд вновь синтезированных бискумаринов был изучен на наличие антикоагуляционной активности, которую оценивали по величине протромбинового времени (ПВ). Данный показатель является основным критерием при оценке терапевтического действия варфарина (ВФ) и, соответственно, других производных кумарина. В результате скрининга были выявлены 2 производных, показавшие увеличение ПВ по сравнению с интактным контролем, и обнаруживающие эффект аналогичный ВФ в дозе 2 мг/кг.

Необходимый результат был получен при введении агентов в дозе 100 и 200 мг/кг.

Т.к. крысы достаточно хорошо переносят однократные высокие дозы варфарина, тогда как многократное введение малых доз вызывает гибель животных была проведена оценка выживаемости животных при многократном пероральном введении новых агентов. Проведенный эксперимент показали различия в биодоступности тестируемых веществ от ВФ, что, скорее всего, связано с их более сложной химической структурой.

Среди тестируемых соединений можно выделить L452, которое, вероятно, обладает лучшей биодоступностью по сравнению с ВФ и другими бискумариновыми производными. Структура L452 приведена на рисунке 3. Для изучаемых соединений LD_{50} составила > 3000 мг/кг.



L452

Поиск фармакологически перспективных ЭПР и ЯМР-томографических средств

Включение лекарственных молекул (ЛМ) в межмолекулярные комплексы с водорастворимым полисахаридом арабиногалактаном (АГ), выделяемым из древесин лиственниц *Larix sibirica* и *Larix gmelinii*, позволяет значительно (иногда многократно) повысить их фармакологическую активность при пероральном приеме, либо снизить дозы при сохранении базового действия.

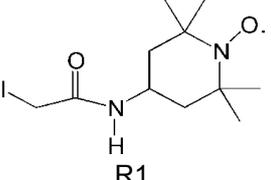
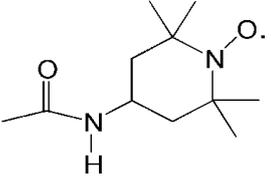
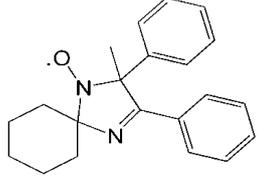
Целью настоящей работы являлось исследование возможного механизма повышения мембранной проницаемости лекарственных молекул из растворов их комплексов (ЛМ-АГ). Поскольку макромолекулы АГ не имеют характеристических групп, позволяющих их «выслеживание» в организме, для их функционализации применили метод т.н. «спиновых меток». В качестве моделей ЛМ использовали ряд стабильных нитроксильных радикалов R1-R3 (см. таблицу 2), синтезированных в лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН.

Получение ковалентно связанного аддукта R1-O-АГ (I) осуществлялось механохимической обработкой смеси радикала R1 с АГ в присутствии NaOH в планетарной мельнице АГО-2. Межмолекулярные комплексы R2-АГ (II) и R3-АГ (III), в которых молекулы не связаны ковалентно, также получали механохимической обработкой смесей компонентов в массовых соотношениях 1/50. Растворимость R2, R3, а также молекулярная масса АГ определялись по стандартным методикам.

Для полученных образцов были проведены исследования на животных. В водных растворах и биологических образцах наблюдали характерные для нитроксильных радикалов спектры ЭПР,

отличающиеся степенью асимметрии. Так для (I) отношение интенсивностей крайних линий составляет 1.4, что свидетельствует о заторможенном вращении радикала связанного с макромолекулой АГ. В растворе (II) наблюдается полностью симметричный, изотропный спектр, указывающий на "свободное" состояние RII. Спектр раствора (III) представляет собой триплет на фоне широкого пика, указывающий на присутствие свободного радикала и межрадикальных агломератов.

Таблица 2. Свойства аддуктов и комплексов R-АГ.

Структура	Растворимость радикала исходного/в комплексе с АГ, г/л	Количество парамагнитных центров в 1 макромолекуле АГ
 R1	не определялись	1.5
 R2	> 6 / > 6	1.6
 R3	0.0002 / 0.19	1.1

Было обнаружено, что комплекс (I) при прохождении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) подвергается пресистемному метаболизму, вероятно из-за гидролиза эфирной связи между остатком радикала R1- и макромолекулой АГ. Высвободившийся радикал R1-ОН абсорбируются в кровотоке и выводится через мочу. При этом (I) в крови и моче не наблюдаются.

В то же время, при внутрибрюшинном введении (I), когда вещества поступают в кровотоке, минуя механизм абсорбции из ЖКТ, в крови и моче животного обнаруживается исходный (I). Полученные данные указывают, что макромолекулы спин-меченого АГ не абсорбируются в ЖКТ, в противоположность низкомолекулярному радикалу R1-ОН. В то же время, (I) может существовать в кровотоке, если он вводится внутрибрюшинно, а не через ЖКТ. Учитывая, что присоединение ~ 1 молекулы радикала R1, к макромолекуле АГ (14-17 кДа), вероятно, не может существенно изменить ее способности проникать через биологические мембраны ЖКТ, можно заключить, что АГ не способен в заметной степени попадать в кровотоке из ЖКТ при

пероральном введении и, тем самым, не может служить средством целевой доставки ЛМ к чувствительным рецепторам.

Показано, что радикал R2, обладающий достаточной водорастворимостью (см. таблицу 2), независимо от присутствия АГ успешно абсорбируется из ЖКТ и выходит с мочой. При этом практически нерастворимый радикал R3 при пероральном введении почти не абсорбируется и в следовом количестве обнаруживается в моче. Этот же радикал, введенный в составе комплекса (III), абсорбируется полнее, таким образом, его биодоступность значительно повышается, о чем свидетельствует его повышенная концентрация в моче.

Гистохимическое и патоморфометрическое изучение влияния новых высокоактивных соединений на органы-мишени

Была отработана модель хронического остеомиелита и изучение влияния на воспалительный процесс производного бетулоновой кислоты – Бетамида. Показано, что ежедневное введение бетамида в дозе 50 мг/кг крысам в течение 3 месяцев на фоне остеомиелита, индуцированного инокуляцией золотистого стафилококка в проксимальный конец большеберцовой кости, предотвращает генерализацию воспалительного процесса, формирование обширных зон некроза и инфильтрации, остеокластическую резорбцию кости и формирование секвестров, что в свою очередь предотвращает хронизацию воспалительного процесса и способствует его разрешению. Кроме того, применение бетамида способствует более раннему и более выраженному образованию рыхлой волокнистой соединительной и грубоволокнистой костной тканей, по сравнению с группами без применения бетамида, что свидетельствует о позитивном влиянии препарата на репаративные процессы в кости; вызывает более быстрое наступление фазы функциональной адаптации, способствуя более быстрому завершению репаративного эндохондрального остеогистогенеза с образованием зрелой костной ткани.



Рис. 4а. Проксимальный конец большеберцовой кости крысы через 1 мес после инокуляции Золотистого стафилококка. Деформация кости за счет сформированной костной мозоли.



Рис. 4б. Проксимальный конец большеберцовой кости крысы через 1 мес после инокуляции Золотистого стафилококка и введения бетамида в дозе 50 мг/кг. Уменьшение деформации кости за счет сформированной костной мозоли



Рис. 4в. Проксимальный конец большеберцовой кости крысы через 2 мес после инокуляции Золотистого стафилококка. Деформация кости за счет сформированной костной мозоли.



Рис. 4г. Проксимальный конец большеберцовой кости крысы через 2 мес после инокуляции Золотистого стафилококка и введения Бетамида. Деформация кости за счет сформированной костной мозоли. В области трепанационного отверстия имеется казеозное содержимое желтого цвета.



Рис. 4д. Проксимальный конец большеберцовой кости крысы через 3 мес после инокуляции Золотистого стафилококка. Деформация кости за счет сформированной костной мозоли.



Рис. 4е. Проксимальный конец большеберцовой кости крысы через 3 мес после инокуляции Золотистого стафилококка и введения бетамида. Незначительная деформация кости за счет сформированной костной мозоли.

По сравнению с известными средствами для лечения остеомиелита β -аланиламид бетулоновой кислоты не обладает гепатотоксичностью, нефротоксичностью, не вызывает аллергических реакций и нарушение эндокринных функций, а также может применяться в качестве монотерапии.

Определение фармакокинетических параметров для препаратов-кандидатов

Были определены фармакокинетические параметры наноаэрозольной формы ибупрофена. Данные приведены в таблице 3. После установления корректности работы измерительных систем при внутрибрюшинном и пероральном введении ибупрофена определили основные фармакокинетические параметры и вид фармакокинетической кривой для наноаэрозольной формы

ибупрофена. Определены одни из самых главных параметров - время достижения максимальной концентрации, которое составило 20 минут, что превосходит скорость традиционных форм доставки ибупрофена в 2 раза.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры наноаэрозольной формы ибупрофена

Параметры	Единица измерения	Значение
Lambda_z	1/min	0.011
t1/2	min	61.86
Tmax	min	20
Cmax	µg/ml	0.184
Tlag	min	0
Clast_obs/Cmax		0.33
AUC 0-t	µg/ml*min	15.7
AUC 0-inf_obs	µg/ml*min	21.07
AUC 0-t/0-inf_obs		0.75
AUMC 0-inf_obs	µg/ml*min ²	1930.85
MRT 0-inf_obs	min	91.63
Vz/F_obs	(µg)/(µg/ml)	0.01
Cl/F_obs	(µg)/(µg/ml)/min	0.0001

Время нахождения высокой концентрации в крови, которое в несколько раз превысило аналогичные параметры для иных форм доставки ибупрофена. Среднее время удерживания препарата в крови составило 91.63 мин. Следует отметить, что такой показатель как C_{max} находился в близких пределах (0.18 мкг/мл) значениям при других способах доставки (см. таблицу 3).

Вид фармакокинетической кривой при наноаэрозольном способе введения существенно отличается от кривых при внутривенном и пероральном способе введения (см. рисунок 5). Основным отличием является снижение концентрации до 0.15 мкг/мл на 40-й минуте с частичным восстановлением до 0.16 мкг/мл к 60-й минуте.

Такой тип кривой на рисунке 10 можно объяснить поэтапной абсорбцией наноаэрозоля в легких. Первый пик повышения концентрации ибупрофена, связан с проникновением наноаэрозоля в периферические отделы легких, где происходит его абсорбция и частичный метаболизм. Падение концентрации ибупрофена может быть связано с тем, что аэрозольные лекарственные формы оказывают большое влияние на чувствительность реснитчатого эпителия дыхательных путей, нарушая естественный клиренс частиц и вызывая спазм мелких бронхов.

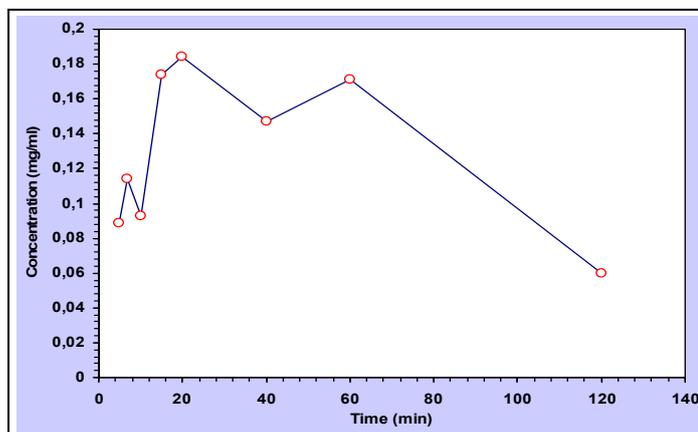


Рис. 5. Фармакокинетическая кривая зависимости концентрации от времени при введении ибупрофена в форме наноаэрозоля.

Это приводит к оседанию и растворению наноаэрозоля в верхних отделах полости рта и в бронхиальном дереве. Последующий метаболизм препарата осуществляется всасыванием через желудочно-кишечный тракт, что соответствует следующему пику подъема концентрации на рисунке 5. Падение концентрации наноаэрозоля ибупрофена при дальнейшей экспозиции связано с тем, что в периферическом отделе легких имеются защитные механизмы, ограничивающие абсорбцию макромолекул, например, захват макрофагами. При этом следует подчеркнуть, что растворы солей, кислот, щелочей, сахаров с концентрацией более 2% угнетают функцию ресничек мерцательного эпителия, не обеспечивают эвакуацию слизи и других элементов из дыхательных путей. На процессы абсорбции в периферических отделах легких большое влияние оказывает рН вдыхаемых аэрозолей: резко кислые и щелочные растворы угнетают всасывание лекарственных веществ.

При определении фармакокинетических параметров после часовой экспозиции наблюдается снижение концентрации ибупрофена в сыворотке крови. Для выяснения скорости восстановления концентрации были проведены дополнительные исследования, целью которых было определение в крови концентрации наноибупрофена после часовой экспозиции и восстановительного периода через 1-5, 23 и 27 часов с последующей 20-ти минутной экспозицией наноаэрозоля. Данные приведены на рисунке 6.

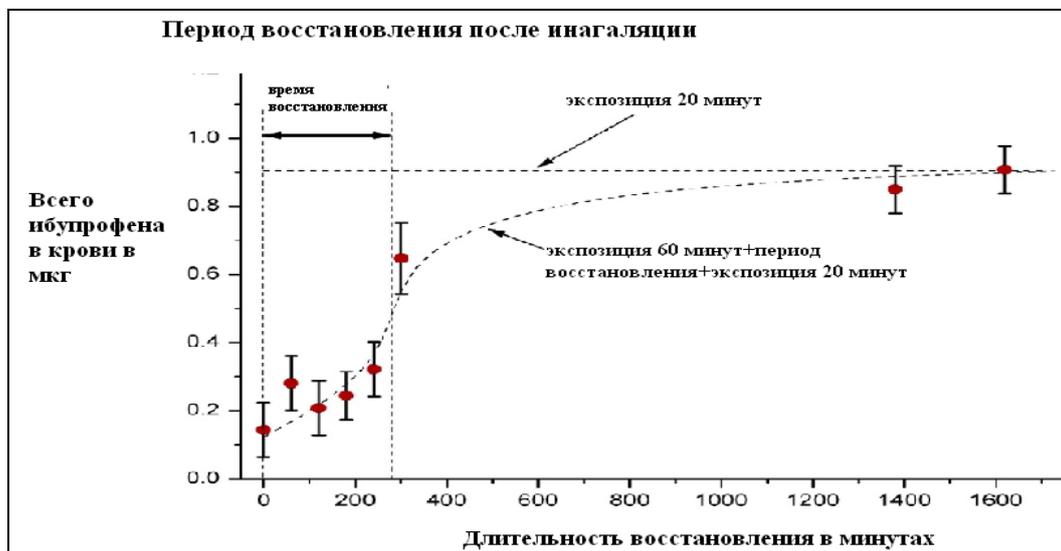


Рис. 6. Динамика поступления в кровь наноибупрофена.

На основании проведенных исследований установлено, что максимальная концентрация ибупрофена в крови достигается после однократной 20-ти минутной экспозиции наноаэрозоля и сохраняется в крови в течение суток. После 20-ти минутной экспозиции на фоне часовой ингаляции наноаэрозоля и последующих восстановительных периодов в 1-5 часов C_{\max} ибупрофена в крови не достигается.

Лишь после 23-27 часового восстановительного периода наблюдается достижение максимальной концентрации ибупрофена, что является лимитирующим фактором и определяет целесообразность повторного введения, не ранее, чем через указанный выше временной интервал. Из этого следует, что рациональная кратность приема наноаэрозольной формы ибупрофена в эффективной дозе, составляет один раз в сутки.

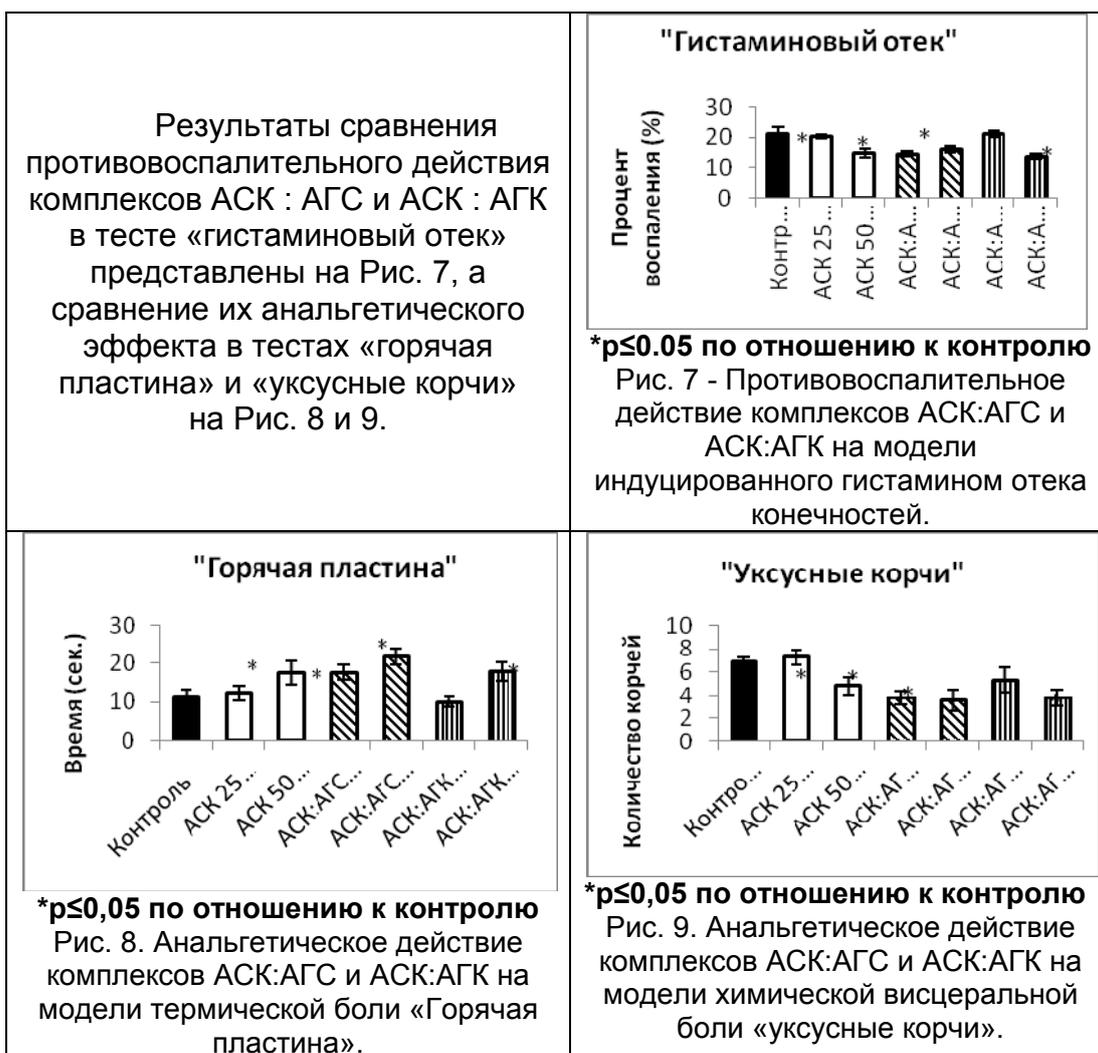
Таким образом, при анализе фармакокинетических параметров введения наноаэрозольной формы ибупрофена следует вывод, что терапевтическое действие его сверх малых доз ($2,4 \cdot 10^{-3}$ мг/кг) обусловлено высокой скоростью достижения максимальной концентрации и продолжительностью сохранения в крови в течение 27 часов. Определение фармакокинетики наноаэрозольной формы ибупрофена позволило объяснить эффективность сверх малых доз и установить рациональную кратность приема препарата.

Изучение фармакологической активности новых соединений

Нестероидные противовоспалительные средства являются одними из наиболее популярных лекарственных агентов, доступных на современном фармацевтическом рынке. Тем не менее, они обладают некоторыми побочными эффектами. Наиболее серьезный из них это раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта. Перспективным методом преодоления такого побочного действия может служить образование супрамолекулярных комплексов данных фармаконов с полисахаридом лиственницы

арабиногалактаном (АГ). Нами представлены данные по сравнению противовоспалительной и анальгетической активности комплексов ацетилсалициловой кислоты (АСК) с двумя различными арабиногалактанами. Один из них — это АГ полученный из древесины канадских лиственниц (КАГ), а другой выделяется из лиственницы Сибирской (САГ).

Были проведены сравнение противовоспалительного и анальгетического действия комплексов АСК с САГ и КАГ. Данные комплексы были получены механохимическим способом в группе механохимии органических соединений ИХХТМ СО РАН. Массовое соотношение АСК:САГ и АСК:КАГ 1:10.



Результаты обоих анальгетических тестов «Горячая пластина» и «Уксусные корчи» показали, что комплекс ацетилсалициловой кислоты с сибирским арабиногалактаном имел достоверный положительный эффект в сравнении с чистой АСК, поскольку он проявлял свое действие в дозе 250 мг/кг, тогда как чистая АСК не была активна эквивалентной дозе (25 мг/кг). С другой стороны, комплекс с АГК не проявил каких-либо различий в анальгетической активности по

сравнению с чистой АСК. В тесте «гистаминовый отек» были получены аналогичные данные, показывающие, что комплекс АСК с АГС в дозах 250 и 500 мг/кг значительно уменьшил процент воспаления, в то время как комплекс с АГК проявил аналогичный эффект лишь в большей из доз, так же как и чистая АСК.

Применению большинства НПВС, начиная от салициловой кислоты и её производных, в значительной мере сопутствует негативное ульцерогенное действие.

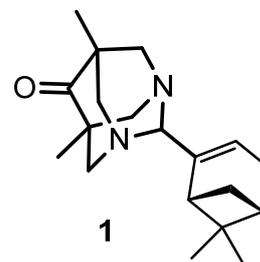
Поиск противовоспалительных средств без побочного ульцерогенного действия стал актуальным. Нами была проведена конденсация аминоксодержащих антиоксидантов и противовоспалительных средств с известными НПВС, содержащими в своей структуре карбонильную группу, что привело к новым соединениям, которые не обладают заметным ульцерогенным действием. В качестве исходных НПВС использовали ацетисалициловую, мефенамовую, *o*-аминобензойную кислоты, индометацин, диклофенак. Отметим, что в случае эфиров галловой кислоты было обнаружено, что они проявляют высокую противовоспалительную активность, и обладают выраженным противовоспалительным эффектом.

Ранее при сравнительных изучениях *l*-тирозола и экстракта родиолы розовой наблюдался в равной степени их противовоспалительный эффект с угнетением воспаления на 35-50% в течение суток. Наша проверка *l*-тирозола на воспалительной модели на лапках мышей, индуцированной гистамином, показала его высокий противовоспалительный эффект, значительно превышающий действие аспирина. Что касается аспирина, то его действие, как НПВС, эффективно проявляется только при высокой фармацевтической дозе.

Было обнаружено, что в случае использована модель «индометациновой язвы» (25 мг/кг, *per os*) применении *l*-тирозола приводит к снижению число язв.

Грант РФФИ: 15-03-01092А. Азаадамантаны на основе монотерпеноидов: синтез и биологические свойства.

С использованием классических *in vivo* тестов "горячая пластина" и "уксусные корчи" впервые изучена анальгетическая активность диазаадамантанов содержащих монотерпеновые фрагменты. Нами обнаружена высокая анальгетическая активность у соединения, полученного из (-)-миртеналя (**1**), показано, что использование его энантиомера



ведет к резкому снижению анальгетического эффекта, а добавление СН₂-группы между аминальным положением и бициклическим фрагментом или введение кето-группы в пинановый остов приводит к полному исчезновению активности.

В ходе биологических экспериментов обнаружение небольшого, но достоверного снижения двигательной активности животных в тесте "открытое поле" позволило предположить, что в механизм анальгетического действия исследуемого агента могут быть вовлечены опиоидная или каннабиноидная системы. Изучение анальгетической активности агента в присутствии селективного антагониста CB1 рецепторов римонабанта и антагониста опиоидных рецепторов налоксона показало, что анальгетический эффект сохраняется только во втором случае. Исходя из этих данных, можно предположить, что анальгетический эффект изучаемого соединения, как минимум, частично, опосредуется каннабиноидной системой с вовлечением CB1 рецепторов, тогда как взаимодействие с опиоидной системой не является принципиально важным для проявления анальгетической активности этим соединением.

Следует отметить у соединения (1) в отличие от индометацина отсутствует ulcerогенная активность.

Отдел химии материалов

Лаборатория органических светочувствительных материалов

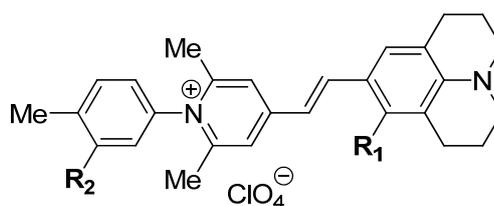
Заведующий лабораторией – д.х.н. Владимир Владимирович Шелковников

Проект № V.45.3.10. Разработка методов синтеза органических и гибридных соединений для создания новых функциональных наноструктурированных материалов

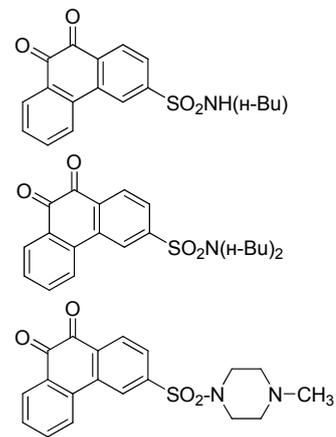
Синтез фотоактивных соединений для сенсорных, оптоэлектронных и биохимических приложений. Разработка методов синтеза хромофоров ряда пирилоцианинов, полифторхалконов, тиоксантенов и селеноксантенов. Изучение люминесцентных свойств

С целью создания сенсоров, чувствительных к взрывчатым веществам и продуктам их восстановления – ароматическим аминам исследовано взаимодействие синтезированных ранее

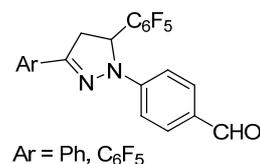
пирилоцианинов, производных юполидина, с *p*-толуидином и 2,4-диаминотолуолом. Показано, что пирилоцианины проявляют себя как люминесцентные реперы для сенсорного определения ароматических аминов. Полученные в результате пиридоцианиновые красители обладают довольно интенсивной флуоресценцией в области 635-650 нм.



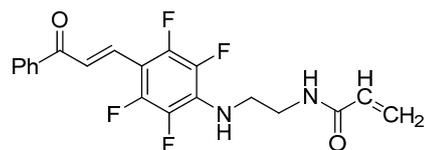
Найдено, что сульфонил-амид-моноалкильные производные фенантренхинона обладают большей растворимостью по сравнению с исходным фенантренхиноном. На их основе получены фотополимерные материалы оптического качества толщиной 4-10 мкм. В данных материалах проведена запись голографических дифракционных решеток, измерена их угловая селективность. Установлено, формирование голограмм происходит с дифракционной эффективностью порядка 5 % при толщине слоя порядка 4 мкм, что соответствует ширине угловой селективности на полувысоте 35°.



Проведен синтез формильных производных полифтортриарилпиразолинов -гетероциклических аналогов аминозамещенных бензальдегидов в качестве донорных блоков для дальнейшего получения несимметричных полиметиновых нелинейно-оптических хромофоров.



Изучены реакции полифторхалконов с этилендиамином в различных растворителях. Ацилированием свободной аминогруппы акрилоилхлоридом в присутствии поташа получен с высоким выходом целевой фотоактивный акрилоильный мономер.



Разработка методов синтеза, получение и исследование фотополимерных, гибридных, голографических и анодированных материалов

Успешно реализован оригинальный подход к синтезу солей селенения на примере Se-оксидов производных селеноксентен-9-она и диарилселенидов. Установлено, что диселеносалициловая кислота реагирует с ароматическими углеводородами (бензол, *m*-ксилол) в 90 %-ной серной кислоте с образованием селеноксентенонов. Последние при окислении *m*-хлорнадбензойной кислотой гладко превращаются в соответствующие Se-оксиды, а образования селенонов не происходит. При взаимодействии полученных селеноксидов с гептилфениловым эфиром в смеси метансульфокислота – фосфорный ангидрид (10 : 1) и последующей обработке водным раствором гексафторфосфата калия были получены гексафторфосфаты селеноксентения.

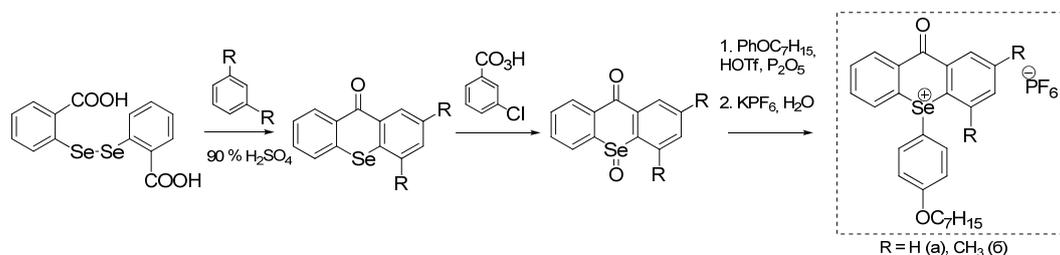


Схема 1

Данный метод синтеза селениевых солей распространен также на получение производных триарилселения на примере дифенилселенида и его метоксильных производных. Предложенный нами метод синтеза арилзамещенных селениевых солей реакцией диарилселеноксидов с активированными ароматическими соединениями представляется более простым и удобным по сравнению с известным в литературе.

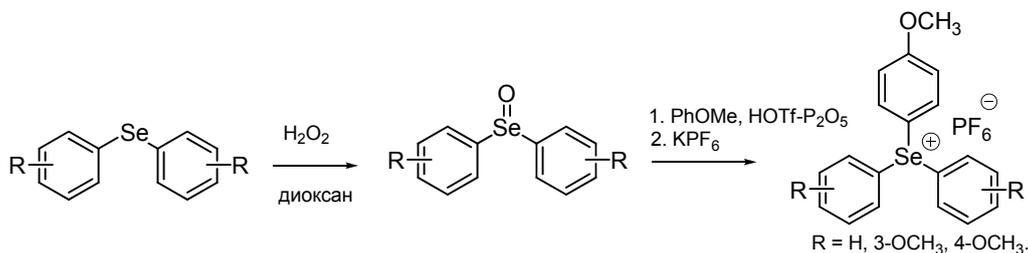


Схема 2

Результат важен для практического применения синтезированных соединений в качестве фотоинициаторов полимеризации, как по радикальному, так и катионному механизму.

Разработан метод синтеза мономеров на основе дитиаза-спироалканов для получения полимерных покрытий с высоким значением показателя преломления (по предварительным оценкам > 1,6). Полученные мономеры имеют перспективу практического использования в оптических элементах различного назначения в виде пленок с высоким показателем преломления.

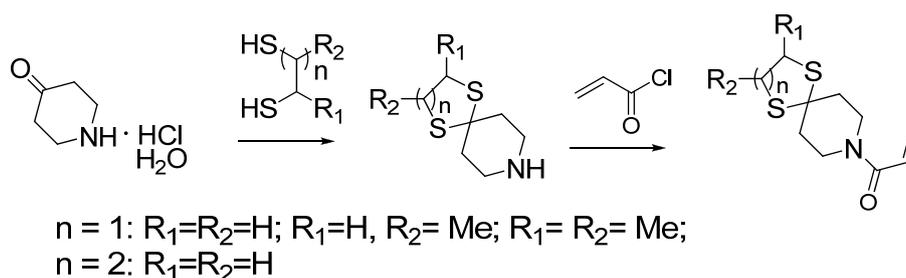


Схема 3

Проведено исследование тиол-еновой фотополимеризации гибридной композиции, полученной на основе тетраакрилатного мономера и тиол-силоксанового олигомера методом ИК-спектроскопии. Определена степень конверсии двойных связей тетраакрилатного мономера при фотополимеризации композиции на

воздухе и в атмосфере SF₆. Показано, что использование тиол-силоксанового олигомера эффективно подавляет кислородное ингибирование фотополимеризации. Показано, что выбор различного соотношения тетраакрилатного мономера и тиол-силоксанового олигомера в исходной композиции позволяет гибко менять термомеханические свойства сшитого фотополимерного материала.

Обнаружен эффект усиления селективного цветового окрашивания спектров интерференционного отражения при двойном электрохимическом и химическом осаждении металлических наночастиц в поры анодированного оксида алюминия (АОА). Достигнута селективная окраска плёнок АОА с высоким индексом отражения в широком диапазоне цветовых тонов. Дополнительное химическое осаждение благородных металлов приводит к повышению интенсивности селективного отражения и увеличению интерференционного контраста в отраженном свете. Перераспределение химически осажденных наночастиц серебра к поверхности электрохимически металлизированной медью поры АОА было установлено с помощью метода электронной микроскопии. Оптические спектры отражения при различных углах (10⁰-85⁰) металлизированной плёнки АОА измерены и эффективный показатель преломления (n≈1.6) и толщина пленки рассчитаны, исходя из условия интерференции света в тонкой пленке. Эффект повышения интерференционного контраста отраженного света объяснен более эффективным разделением двух отражающих поверхностей.

Грант РФФИ № 14-29-08134. Развитие физических и химических основ создания сверхбыстродействующих электрооптических модуляторов излучения с низким полуволновым напряжением на базе донорно-акцепторных хромофор-полимерных материалов с оптической нелинейностью в ближней ИК области.

В 2015 году коллективом проекта осуществлена разработка методов синтеза полиметиновых красителей, поглощающих в ближней ИК области спектра, с введением функциональных заместителей, позволяющих проводить ковалентное связывание с полимером.

В качестве нового донорного блока полиметинового хромофора использована серия соединений, которая представляет собой альдегидные производные полифторированных триарилпиразолинов и которые можно рассматривать как гетероциклические аналоги ароматических диалкиламинов.

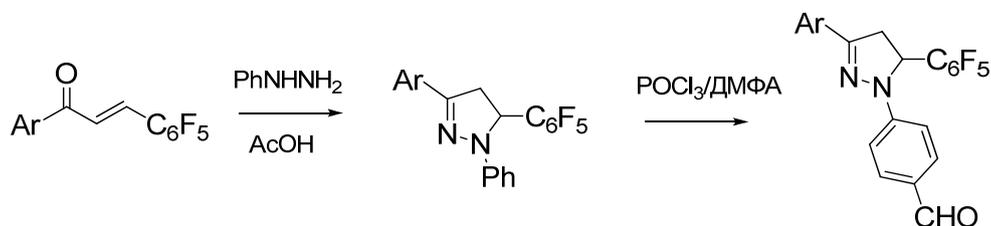


Схема 4

Продолжены работы по синтезу новых высокополярных хромофоров на основе несимметричных стироловых тиофлавилиевых красителей, поглощающих в ближней ИК области спектра. Для повышения растворимости органического красителя в полимере в структуру тиофлавилиевого блока несимметричного красителя вводили две объемные *tert*-бутильные группы. Длинноволновые максимумы поглощения полученных красителей находятся в области 700-800 нм.

Конденсацией перхлоратов 4-метил-6-*tert*-бутил-тиохромилия с триарилпиразолинсодержащими альдегидами получены хромофоры с высокой интенсивностью поглощения в ближней ИК-области 690-740 нм.

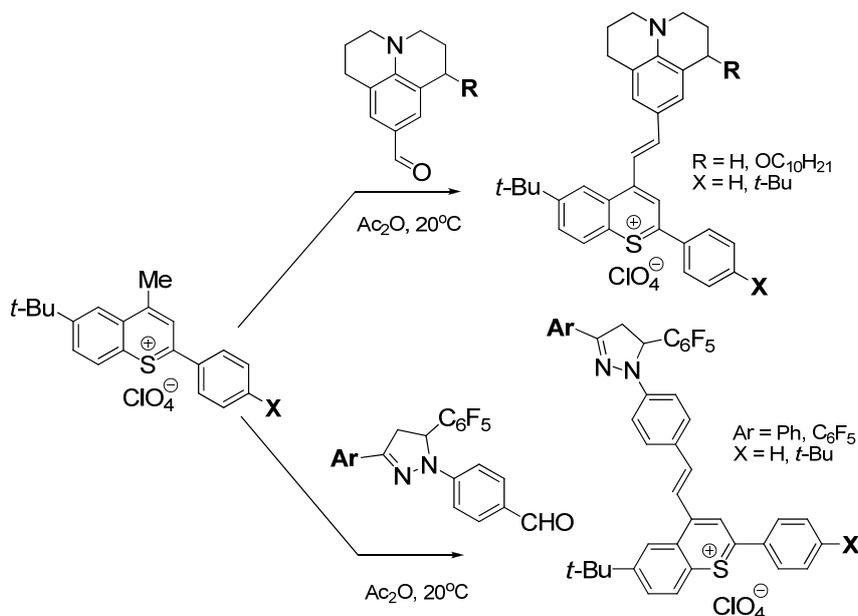


Схема 5

Из альдегидов на основе полифтортриарилпиразолинов в качестве донорного блока и производных изофорона с цианогруппами в акцепторной части синтезированы биполярные хромофоры нейтрального типа. Замена *пара*-атома фтора донорной пиперидиногруппой облегчает конденсацию и приводит к образованию соответствующего хромофора с максимумом поглощения 511 нм.

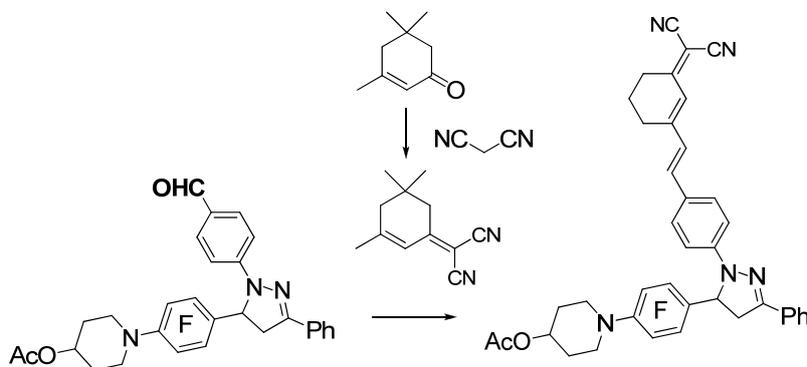


Схема 6

Получены пленки хромофор-полимер заданной толщины (2-4 мкм) в матрице сополимера полистиролметилметакрилата с температурой стеклования 130°C для последующего электрополинга. Концентрация красителей от 5 до 25% от веса полимера.

НИР № 3892ГУ1/2014 по программе «УМНИК-2014»

Разработан гибридный органо-неорганический фотополимерный материал (ГФМ), в состав которого входит тетрафункциональный акрилатный мономер 1-[4-({4-[2,3-бис(проп-2-еноилокси)пропокси]фенил}-сульфанил)фенокси]-3-(проп-2-еноилокси)пропан-2-илпроп-2-еноат (А), способный к реакции полимеризации под действием УФ-излучения, и тиол-силоксановый олигомер 5,7,7-триметокси-3,3-дифенил-5-(3-сульфанилпропил)-2,4,6-триокса-3,5,7-трисиладекан-10-тиол) (Т), способный к торможению ингибирующего действия кислорода на фотополимеризацию.

Исследованы кинетические зависимости реакции фотополимеризации методом голографической записи элементарных фазовых голограмм под действием излучения непрерывного DPSS лазера (375 нм) с интенсивностью 7 мВт/см². Величины модуляции коэффициента преломления (n_1) рассчитаны в соответствии с уравнением Когельника. Установлено, что при соотношении функциональных блоков 15А:1Т достигается максимальный эффект предотвращения кислородного ингибирования, а при повышении концентрации тиол-силоксанового олигомера в фотополимерной композиции выше 7%, наблюдается уменьшение скорости фотополимеризации.

Показатель преломления фотополимеризованного ГФМ немного увеличивается по сравнению с показателем преломления исходной фотополимерной композиции, при различном соотношении акрилатного и тиол-силоксанового компонента показатель преломления ГФМ практически не изменяется.

Проведено исследование термомеханических свойств сшитых гибридных пленок. Определены модули упругости фотополимерных пленок при комнатной температуре (1160 – 1880 МПа) и температуры стеклования (78 - 133°C) в зависимости от соотношения силоксан-тиольных и акрилатных звеньев. Было выявлено, что с ростом доли акрилатного олигомера в ГФК возрастает модуль упругости и увеличивается температура стеклования материала. Полученные фотополимерные гибридные пленки проявляют высокую термическую устойчивость к разложению как в инертной ($T_{10\%}, > 321^\circ\text{C}$), так и в окислительной атмосферах ($T_{10\%}, > 314^\circ\text{C}$).

ГРУППА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Проект V.45.3.10 Разработка методов синтеза органических и гибридных соединений для создания новых функциональных наноструктурированных материалов, № гос. регистрации: 01201374261

На основе оригинальных полигалогенароматических диаминов-мономеров синтезирована серия новых полиимидов и охарактеризовано влияние структуры мономеров на их характеристики. Определены полимеры, которые благодаря наличию атомов хлора обладают улучшенными характеристиками (растворимостью, оптической прозрачностью) по сравнению с существующими перфторированными аналогами и могут быть использованы в качестве матриц для электрооптических материалов. Результаты фундаментальные, представляют интерес как первый шаг к прикладным НИР.

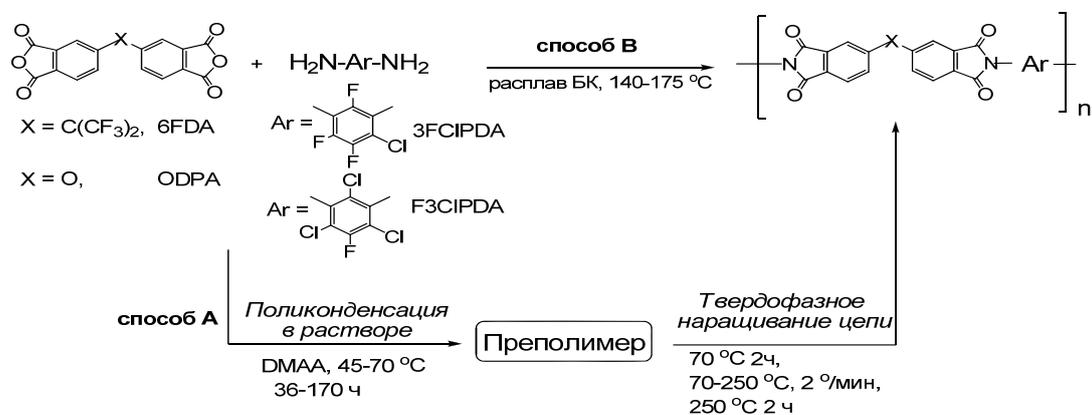
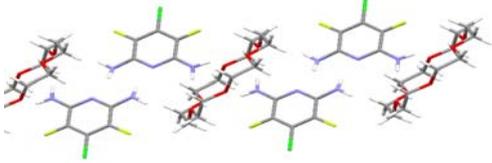
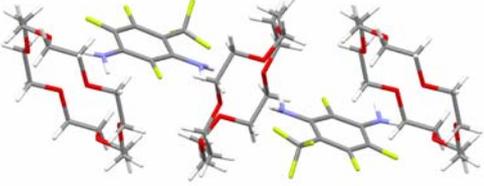
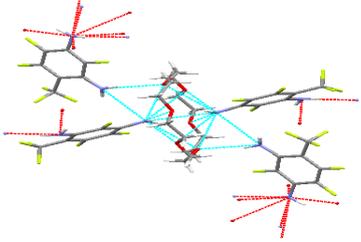
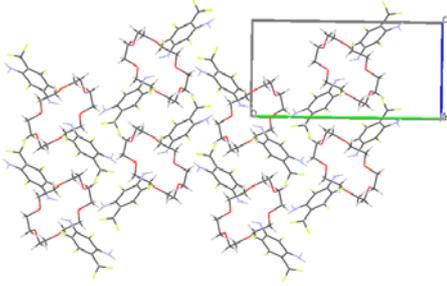
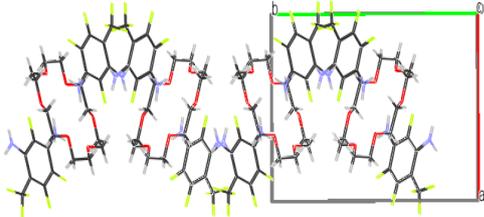
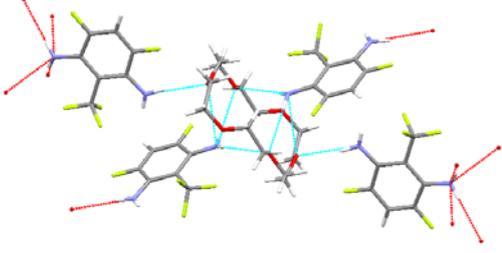
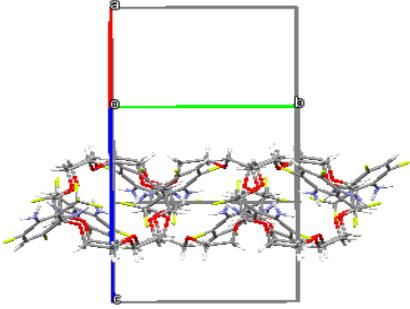
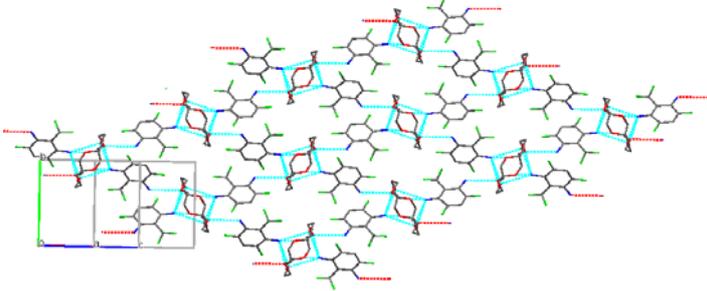


Схема 1. Способы синтеза полиимидов

Синтезирована группа объектов для установления закономерностей в инженерии кристаллов – ассоциаты диаминов полифтор(гет)аренов и 18-краун-6 эфира стехиометрии 2:1 соответственно. Ассоциаты представляют собой супрамолекулярные ансамбли. Размерность и строение ансамблей зависит от природы ароматического остова и расположения заместителей, отличных от аминогрупп. Принципиально то обстоятельство, что структурообразующим элементом супрамолекулярной архитектуры всех полученных ассоциатов арилендиамин:краун стехиометрии 2:1 является водородная связь: в ассоциатах 2,4-диамино-3,5,6,α,α,α-гексафтортолуола и 2,6-диамино-3,5,α,α,α-пентафтортолуола с 18-краун-6 реализуется синтон $\text{C}_{\text{краун}}-\text{O}\dots\text{H}-\text{N}_{\text{амин}}$, в ассоциате 2,6-диамино-4-хлор-3,5-дифторпиридина он дополняется синтоном $\text{N}_{\text{арен}}\dots\text{H}-\text{N}_{\text{амин}}$.

	
<p>Рис. 1а. Стержень ассоциата 2,6-диамино-4-хлор-3,5-дифторпиридина и 18-краун-6 стехиометрии 1:1</p>	<p>Рис. 1б. Стержень ассоциата 2,6-диамино-4-хлор-3,5-дифторпиридина и 18-краун-6 стехиометрии 2:1</p>
	
<p>Рис. 2а. Стержень ассоциата 2,4-диаминогексафтортолуола и 18-краун-6 стехиометрии 1:1</p>	<p>Рис. 2б. Узел 2D ансамбля ассоциата 2,4-диаминогексафтортолуола и 18-краун-6 стехиометрии 2:1</p>
	
<p>Рис. 3а. Плоскость ассоциата 2,4-диаминогексафтортолуола и 18-краун 6 стехиометрии 2:1 (вид сверху)</p>	<p>Рис. 3б. Плоскость ассоциата 2,4-диаминогексафтортолуола и 18-краун 6 стехиометрии 2:1 (вид сбоку)</p>

	
<p>Рис. 4в. Узел 2D ансамбля 2,6-диамино-3,5,α,α,α-пентафтортолуола и 18-краун-6 стехиометрии 2:1</p>	<p>Рис. 4б. Плоскость ассоциата 2,6-диамино-3,5,α,α,α-пентафтортолуола и 18-краун-6 стехиометрии 2:1 (вид сбоку)</p>
	
<p>Рис. 5а. Плоскость ассоциата 2,6-диамино-3,5,α,α,α-пентафтортолуола и 18-краун-6 стехиометрии 2:1 (вид сверху)</p>	

Проект V.46.5.4 Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды.

Методами ГХ-МС и ВЭЖХ проведен сравнительный анализ гексанового и МТБЭ-экстрактов сырья. В МТБЭ-экстракте обнаружены урсоловая, олеаноловая, бетулиновая, ацетилурсоловая, ацетилолеаноловая тритерпеновые кислоты, в гексановом только основные компоненты – урсоловая и олеаноловая, (общее содержание до 5,3% веса экстракта). Попутно идентифицированы более 100 нейтральных и кислых липофильных компонентов, в том числе полипренолы, долихолы, тритерпеновые спирты, алифатические спирты и кислоты, стерины. Содержание β-ситостерина – до 6,9% от веса экстрактов, что значительно выше, чем в листьях и жоме плодов облепихи. Содержание тритерпеноидов и стеринов (до 19% от веса экстрактов) и полиизопреноидных спиртов (до 4,2%) позволяет считать облиственленные побеги облепихи перспективным растительным сырьем. Предложенная схема экстракции позволяет включить в технологическую цепочку полярные растворители для исчерпывающего извлечения БАВ.

Грант РФФИ № 15-03-02729-а. Дизайн супрамолекулярных ансамблей функционализированных полифтораренов с краун-эфирами и исследование механизмов управления их хемосенсорными свойствами.

Исполнителями проекта был разработан оригинальный метод аминодифторирования различных полифтораренов действием жидкого безводного аммиака, выполняющего роль реагента и растворителя одновременно. Метод характеризуется технологичностью, универсальностью, высокой селективностью, малым количеством побочных соединений, простотой выделения целевых продуктов из реакционной массы, что обеспечивает их высокий выход и чистоту.

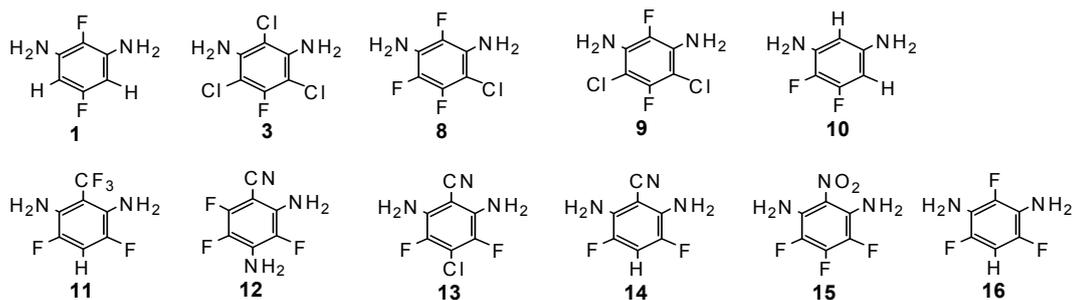


Рис. 6. Структуры арилендиаминов, полученных аминированием полигалогенаренов

Получена и изучена методом РСА новая группа объектов в инженерии кристаллов — ассоциаты 18-краун-6 с полигалогензамещенными, частично фторированными, а также содержащими циан- и нитрогруппы *мета*-фенилендиаминами, которые являются супрамолекулярными водородносвязанными 1D-ансамблями за счет синтона $S_{\text{краун}}\text{-O}\dots\text{H-N}_{\text{амин}}$. Установлено, что природа и расположение заместителей в ароматическом кольце влияют на основную супрамолекулярную характеристику ансамбля — длину его звена; предложена интерпретация эффектов заместителей, учитывающая их электроотрицательность и геометрические размеры.

В результате проведенных исследований расширена группа зигзагообразных 1D ансамблей, для которых справедлива обратная линейная зависимость между удельной энтальпией плавления сокристаллов и длиной звена стержня (супрамолекулярной структурной единицей). В корреляцию вовлечены частично фторированные фенилендиамины (2-3 атома фтора в кольце) и полихлорфторсодержащие (1-3 атома хлора). В целом, для группы полигалогенированных *мета*-(гет)ариленидиаминов (13 объектов) найдена зависимость: $\Delta H_U = 475 \pm 35 - (23 \pm 2)l_U$ с коэффициентом корреляции $R = 0.954$ и стандартным отклонением $SD = 5.7$ (рис. 9). Отметим, что это один из немногих примеров количественных соотношений между геометрическими параметрами супрамолекулярной структуры сокристаллов и их термодинамическими характеристиками.

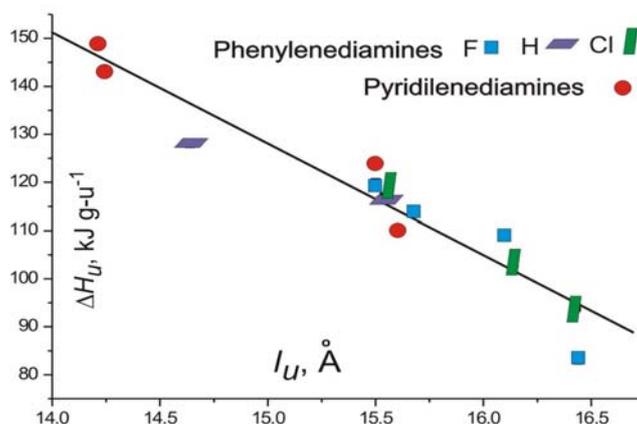


Рис. 7. Линейная зависимость между мольной энтальпией плавления кристаллических ассоциатов *мета*-(гет)арилендиаминов с 18-краун-6 и длиной звена стержня.

Проект РФФИ № 14-29-08134-офи-м. Развитие физических и химических основ создания сверхбыстродействующих электрооптических модуляторов излучения с низким полуволновым напряжением на базе донорно-акцепторных хромофор-полимерных материалов с оптической нелинейностью в ближней ИК области.

Апробирован новый технологический подход к получению функционализированных полиимидов и сополиимидов – одностадийная высокотемпературная поликонденсация в расплаве бензойной кислоты, которая обеспечивает сохранение функции (карбоксильной группы), отвечающей за последующее присоединение хромофора. Способ вполне технологичен и может быть масштабирован. Предложен удобный инструмент управления физическими характеристиками матриц - комбинирование сомономеров различного строения (жестких, содержащих гибкие линкеры, функционализированных) в основной цепи полимера. Варьирование соотношения мономеров в совокупности с поэтапным наращиванием полимерной цепи позволяет получать сополимерные матрицы с прогнозируемыми характеристиками. Результат можно использовать в прикладных НИР, аналогичные исследования в России не ведутся.

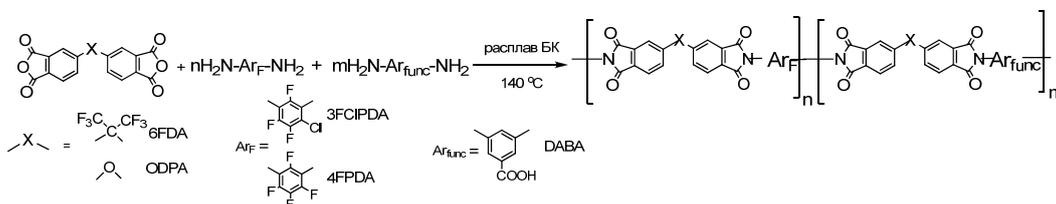


Схема 2. Синтез сополиимидных матриц

Проект РФФИ № 15-04-06575-а Физиологические механизмы устойчивости хвойных к биогенному повреждению в изменяющихся экологических условиях.

Таблица 1. Соотношение связанных кислот в МТБЭ –экстрактах флоры сосны при поранении, поранении в сочетании с воздействием грибного экстракта в сравнении с нативной флорой ($\% \times 10^2$ от веса сырья).

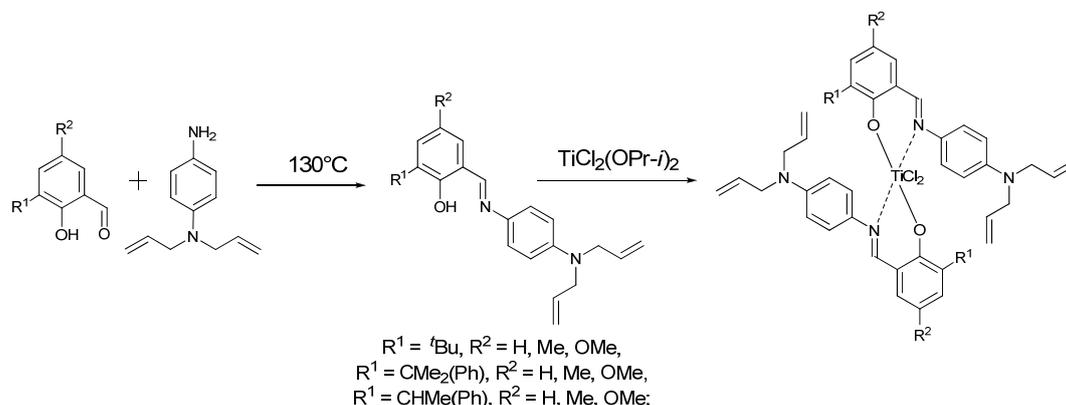
Вещество/образец	Нативная флора	Повреждение	Повреждение+инъекция	Хвоя
Миристиновая C ₁₄	1.04	4.83	2.67	4.8
Пальмитиновая C ₁₆	10.8	103.56	60.81	26.21
Маргариновая C ₁₇	4.41	2.86	1.79	1.82
Стеариновая C ₁₈	2.39	20.4	1.20	5.09
Олеиновая C _{18:1}	152.3	49.37	49.86	60.21
Пиноленовая				15.12
Линолевая C _{18:2}	131.45	74.32	48.99	47.11
Линоленовая C _{18:3}	37.8	134.03	94.62	6.08
Дегидроабетиновая	6.80	9.18	4.93	0.79
Эйкозановая	3.51	2.65	1.79	2.62
11,14-Эйкозодиеновая	6.3	4.62	5.24	1.90
5,11,14-Эйкозатриеновая	26.15	11.97	8.42	17.33
7,11,14-Эйкозатриеновая	7.92	3.26	2.21	5.86
Гедолеиновая	4.86	1.84	0.92	1.82
Бегеновая C ₂₂	6.12	7.48	5.84	4.32
Тетракозановая	1.89	6.73	2.71	1.80
Гексакозановая	0.72	1.90	1.06	
Пимаровая	5.04	5.78	3.54	
Сандаракопимаровая	6.39	2.58	5.61	
Изопимаровая	4.95	2.31	5.15	
Левопимаровая (+пальюстровая?)	5.76	0.68	1.66	
Абиетиновая	2.07	5.85	3.36	
Неоабиетиновая	1.17	2.04		
Пинифоловая	2.16	3.13	1.56	17.90
7-гидроксиабета-8,11,13-триен-18-овая	0.99	0.68	2.81	
7,13,15-абietetриеновая	0.81	3.06	1.01	
15-гидрокси-дегидро-абетиновая	0.50	2.11	0.83	
7-оксодегидро-абетиновая	0.45	2.45	0.55	
15-гидрокси-7-оксо-дегидроабетиновая	0.50	1.7	0.51	

Методом хроматомасс-спектрометрии изучено изменение состава липофильных вторичных метаболитов флоэмы сосны при повреждении коры и в ходе эксперимента, моделирующего фунгальное заражение. Полученные данные, систематизированные и статистически обработанные в течение 4 лет эксперимента могут способствовать разработке методик диагностики состояния древостоев и получению противогрибковых препаратов на основе липофильных компонентов, характеризующих иммунный ответ растения на фунгальное заражение. Для сравнения проведен анализ свободных, связанных кислот и нейтральных компонентов образца хвои сосны со здорового дерева без повреждений коры.

Группа синтеза катализаторов полимеризации

Проект V.44.5.8. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные

Разработан удобный способ синтеза новых салицилальдарил-иминных лигандов, содержащих 4-(*N,N*-диаллиламино)фенилимино-группу и варьируемый ансамбль заместителей в положениях 3 и 5 альдегидного фрагмента, взаимодействием 5-метил-, 5-метокси-замещенных салициловых альдегидов, содержащих в положении 3 *tert*-бутильную, 2-фенилпропан-2-ильную или 1-фенилэтильную группы, с *p*-(*N,N*-диаллиламино)анилином без растворителя в открытой системе при 130°C. Взаимодействием полученных салицилальдарилиминов с $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ с высокими выходами синтезированы новые бисарилиминные комплексы дихлорида титана(VI).



Данные изучения кинетики полимеризации этилена в присутствии полученных комплексов и метилалюмоксана при температуре и 40°C свидетельствуют о формировании активных каталитических систем (99-179 кг_{ПЭ}/г_{Тi}×МПа×ч), способных вызывать образование сверхвысокомолекулярного полиэтилена с ММ (1.1-2.5)×10⁶ а.е.м. и степенью кристалличности 84-85%.

Группа органических материалов для электроники

Проект V.45.3.10: «Разработка методов синтеза органических и гибридных соединений для создания новых функциональных наноструктурированных материалов».

Разработан новый мономер на основе тиено[3,4-*b*]пиразина с донорными заместителями в пиразиновом ядре рисунок 2.

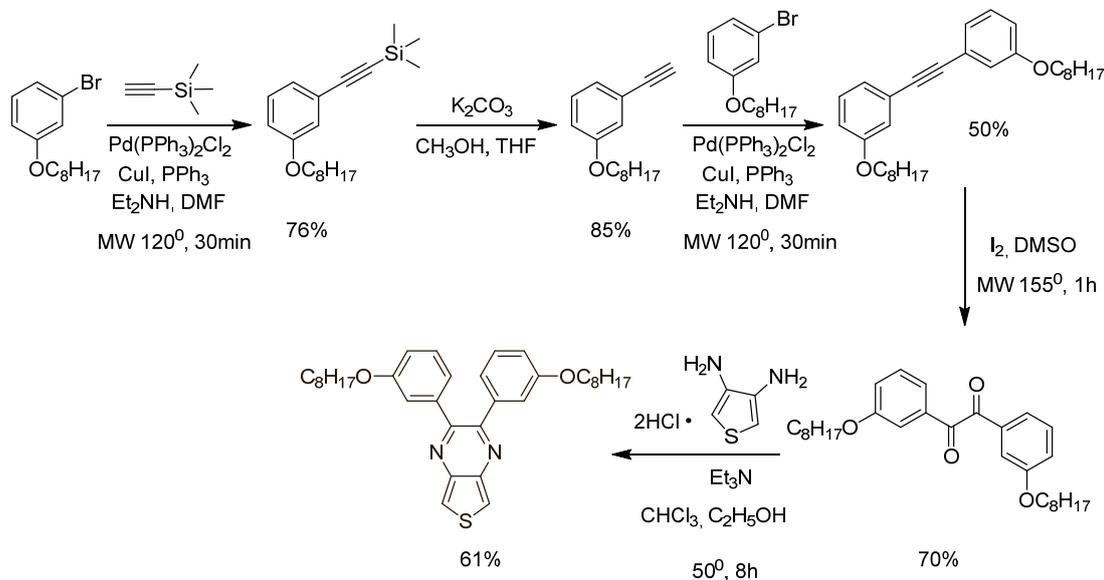
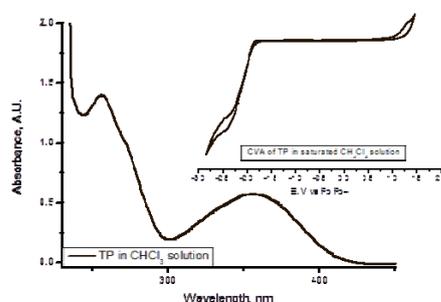


Схема 1. Синтез базового строительного блока для сопряженных полимеров на основе тиено[3,4-*b*]пиразина.

Изучены его оптические и электрохимические свойства, показавшие достаточную химическую стабильность данного соединения. Спектр оптического поглощения и данные электрохимического эксперимента представлены на Рис. 1. (справа)



Изучены химические свойства полученного мономера, а именно – полимеризация его с арилдигбромидами путем Pd-катализируемой CН-активации (Схема 2). Оптимизирован метод получения ряда сопряженных полимеров под действием микроволновой активации и изучены их спектральные и электрохимические свойства.

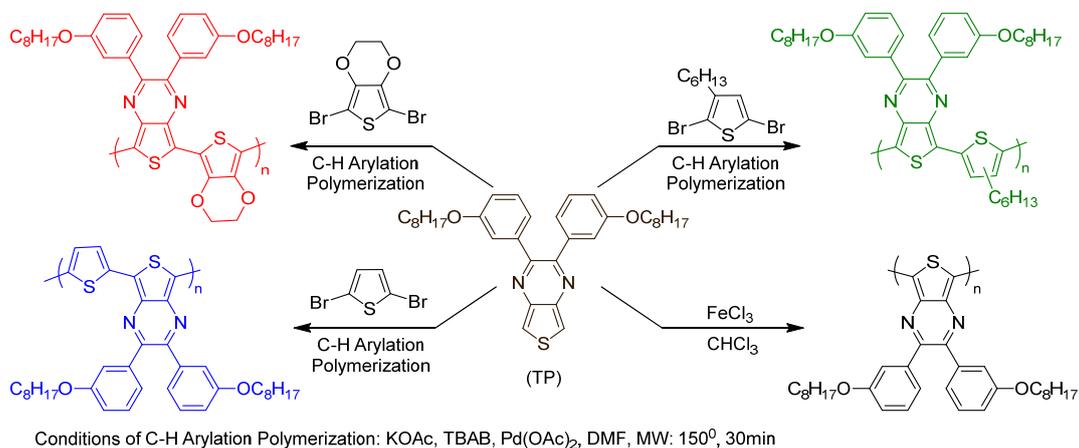


Схема 2

Все синтезированные полимеры обладают разницей в энергиях ВЗМО/НСМО < 2 эВ, что делает эти полимеры потенциальным материалом для получения солнечных элементов на основе объемных гетеропереходов.

Проект РФФИ 15-03-02741. Новый класс стабильных гибридных феноксил-нитроксильных радикалов на основе фенолпроизводных 4Н-имидазол-N-оксидов: от синтетических антиоксидантов до парамагнитных материалов для органической электроники.

Оптимизирован метод синтеза соединений ряда 5,7-ди-(тиофен-2-ил)тиено[3,4-*b*]пиазинов. Динитросоединение **4** обрабатывалось хлоридом олова (II) в смеси этанола и концентрированной соляной кислоты, однако вместо диамина-основания **1** из реакционной среды путем вымораживания был выделен комплекс **5** его дигидрохлорида с четыреххлористым оловом (Схема 3), значительно более устойчивый на воздухе и, как следствие, пригодный к длительному хранению.

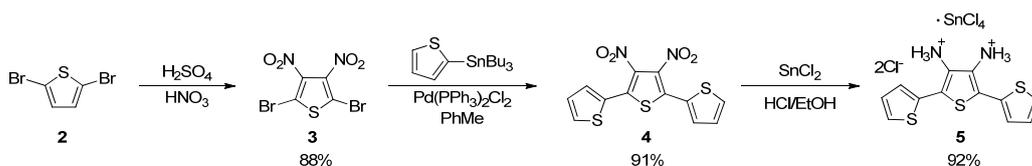
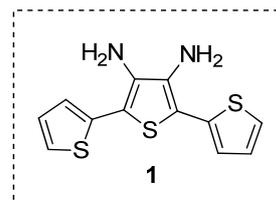


Схема 3. Синтез [2,2':5',2''-тритиофен]-3',4'-диамина дигидрогексахлоростаннана.

Наработана библиотека 2-моноарил-замещенных 5,7-ди-(тиен-2-ил)тиено[3,4-*b*]пиазинов, включающая 7 соединений (схема 4).

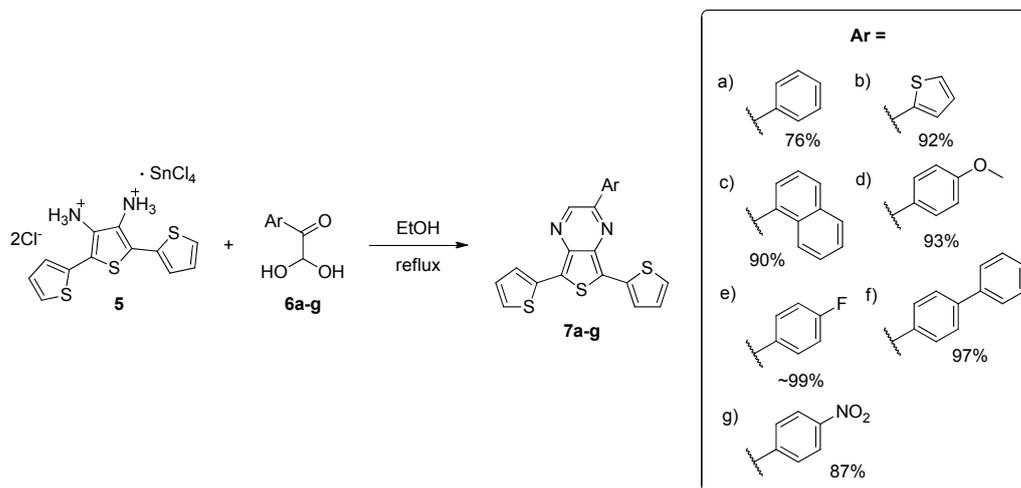


Схема 4. Синтез 2-моноарил-замещенных 5,7-ди-(тиен-2-ил)-тиено[3,4-*b*]пиразинов.

Полученные соединения планируется далее использовать в качестве акцепторных мономеров для синтеза узкощелевых сопряженных полимеров, а также для исследования реакций по 3-му положению гетероциклического остова.

Программа У.М.Н.И.К. Разработка органических полупроводниковых материалов для полевых и светоизлучающих транзисторов

<p>В ходе выполнения работы были проведены исследования органических полупроводниковых материалов на основе кристаллов тиофен-фениленовых олигомеров. Структурные формулы исследуемых соединений представлены на рис. 2.</p>	<p>Рис. 2.</p>
<p>На рис. 3 представлены данные ЦВА для исследуемых соединений в растворе CH₂Cl₂. Как видно из представленных данных в пределах стабильности растворителя восстановление наблюдается только для соединения 2, поэтому разницу энергий НОМО-LUMO оценивали из спектра поглощения данного вещества (Рис. 4).</p>	<p>Рис. 3.</p>

Результаты представлены в таблице 1. Полученные значения энергии высшей занятой молекулярной орбитали хорошо согласуются с работой выхода для Au (5,1-5,4 eV) и графита (5 eV), что немаловажно для изготовления электронных устройств.

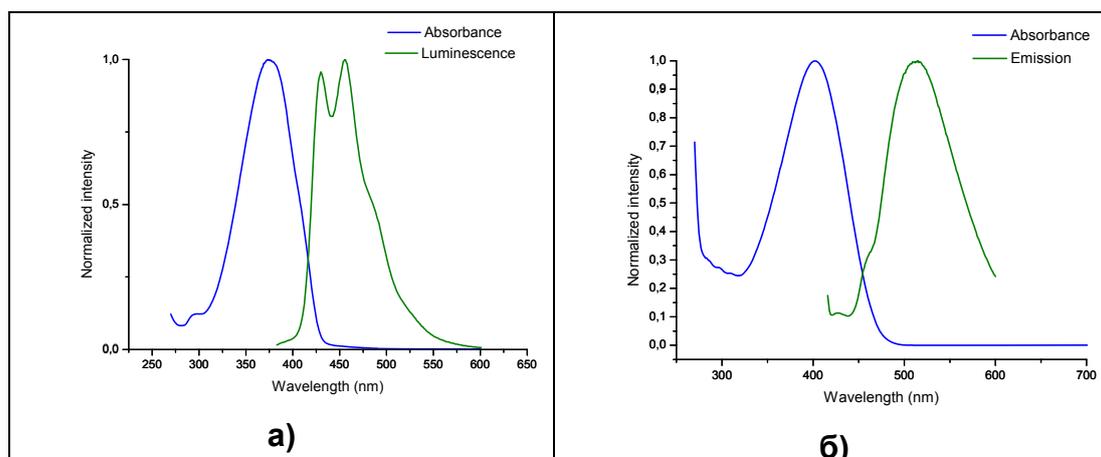


Рис. 4. Спектры поглощения и флуоресценции соединений 1 (а) и 2 (б) в растворе тетрагидрофурана.

Таблица 1. Уровни энергии граничных орбиталей (Homo-Lumo) для соединений 1 и 2. E_g - энергетический зазор из ЦВА, $E_{g, opt}$ - рассчитанный из крайней полосы поглощения УФ - спектра.

	E_{homo}, eV	E_{lumo}, eV	E_g, eV	$E_{g, opt}, eV$
1	-5,30	-	-	2,88
2	-5,50	-2,82	2,68	2,66

Получены кристаллы соединения **1** и **2**. Исследование кристаллов проводили с использованием оптического микроскопа, оснащенного поляризаторами и ультрафиолетовой подсветкой с длиной волны 405нм.

На рис. 5 представлены оптические микроизображения монокристаллических пленок **1**, выращенных из смеси растворителей. Следует отметить, что образование кристаллических пленок наблюдалось преимущественно на дне раствора. Кристаллы имеют неоднородную поверхность и характерные дефекты в виде ступеней роста (Рис. 5а, б, в). На рис. 5г. представлено оптическое микроизображение кристалла, изображенного на рис. а при облучении УФ лазером (длина волны 405 нм). Следует отметить, что из-за сильной анизотропии и волноводного эффекта фотолюминесценция, как и в случае других тиофен-фениленовых олигомеров, наблюдается преимущественно по краям кристалла.

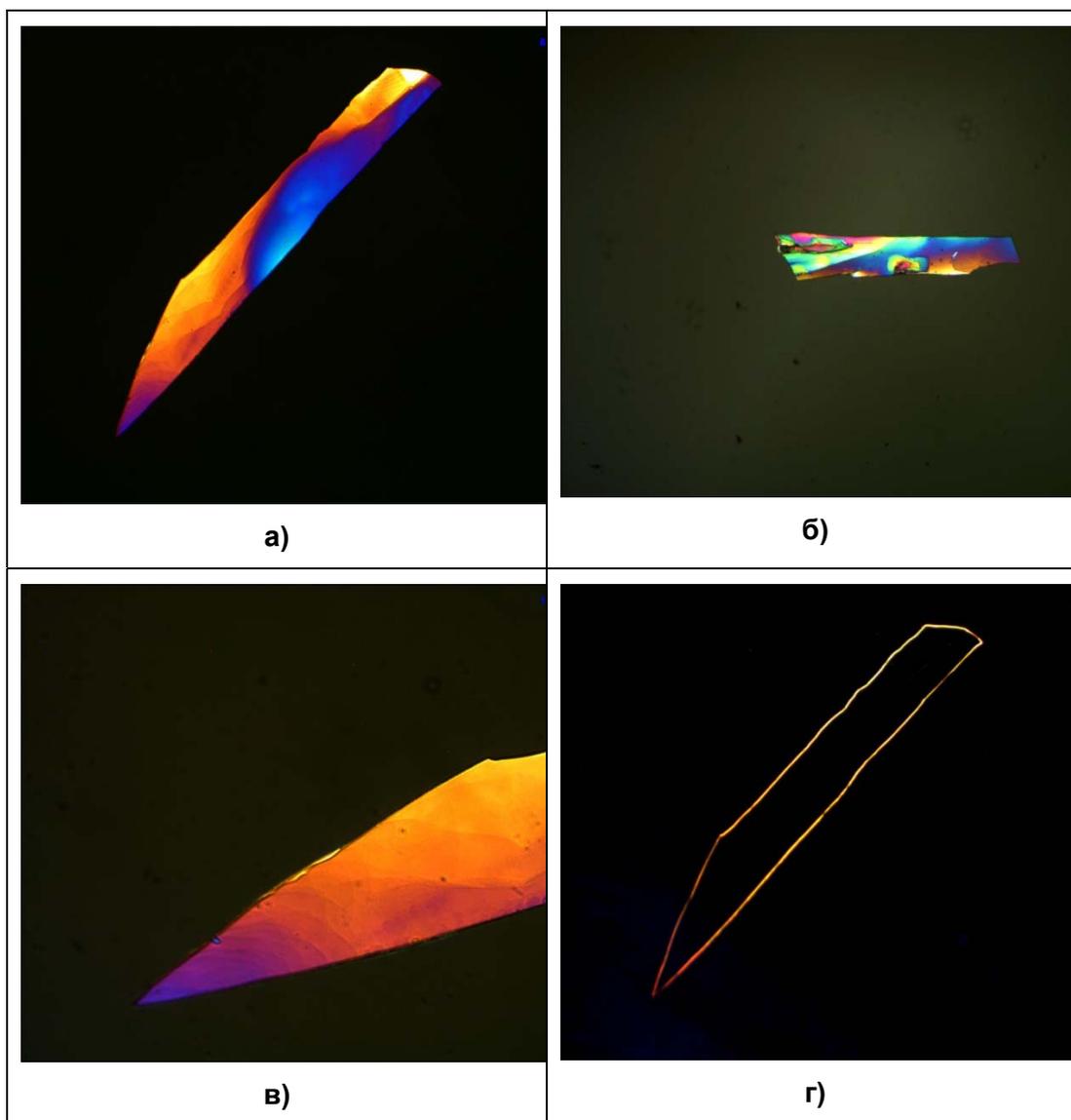


Рис. 5. Оптические микроизображения кристаллов соединения 1 а)-в) с использованием скрещенных поляризаторов, г) при облучении лазером с длиной волны 405нм.

Для исследования полупроводниковых свойств полученных кристаллов использовался метод органических полевых транзисторов (ОПТ). Были изготовлены транзисторы в геометрии с верхним затвором и верхними электродами.

На рис. 6 представлены выходные вольтамперные характеристики органического полевого транзистора на основе кристалла соединения 1. Кристаллы ведут себя как полупроводники р-типа. Наблюдаются практически идеальные выходные характеристики с отсутствием контактных эффектов, и на данных графиках можно выделить 2 участка – линейная область (при низких V_{sd}) и область насыщения ($I_{sd} = const$).

Другими, немаловажными показателями работы ОПТ являются передаточные характеристики. На рис. 7. представлены передаточные характеристики транзистора на основе кристалла соединения 1 в линейном режиме (а) и в режиме насыщения (б). Дырочная подвижность, измеренная для полученного транзистора, составляет $0,05 \text{ cm}^2/\text{V}\cdot\text{s}$, что наблюдается как в линейном режиме, так и в режиме насыщения, что свидетельствует о высоком качестве полученного транзистора и незначительном влиянии контактного сопротивления.

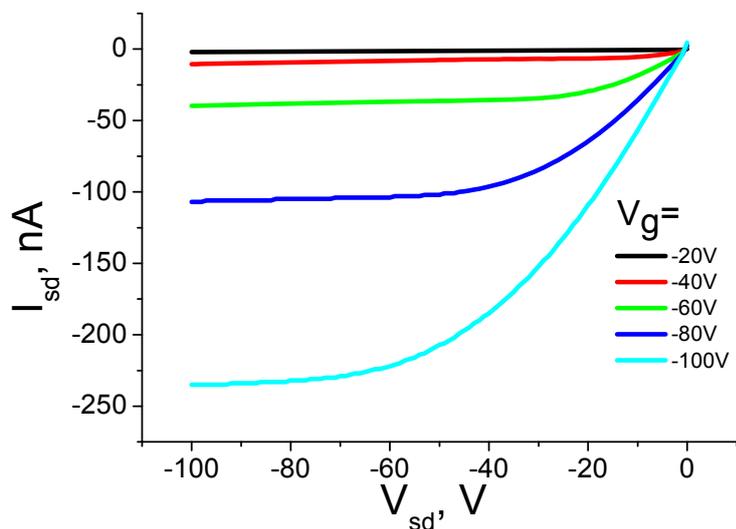


Рис. 6. Выходные вольтамперные характеристики ОПТ на основе кристалла соединения 1 при различных напряжениях на затворе (V_g), V_{sd} и I_{sd} – напряжение и ток на стоке соответственно.

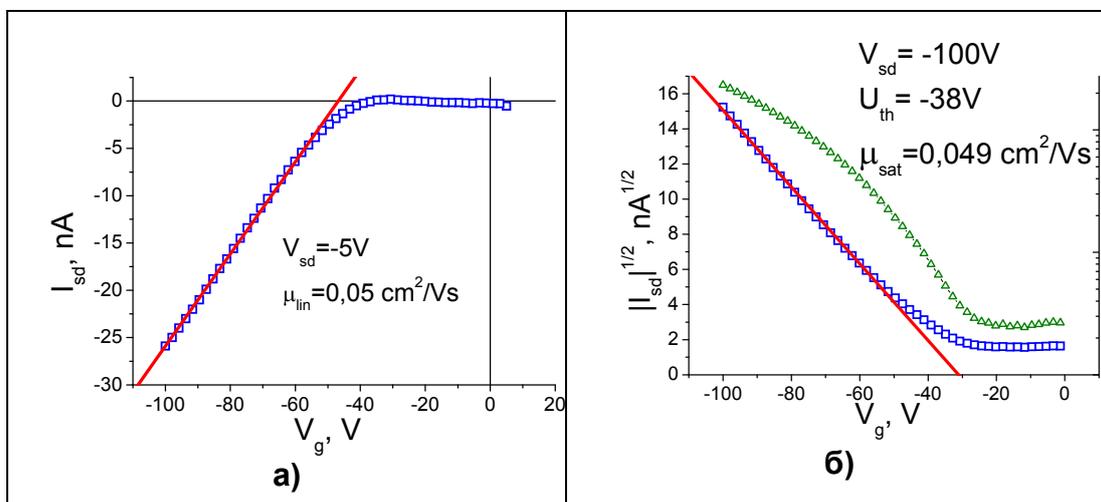
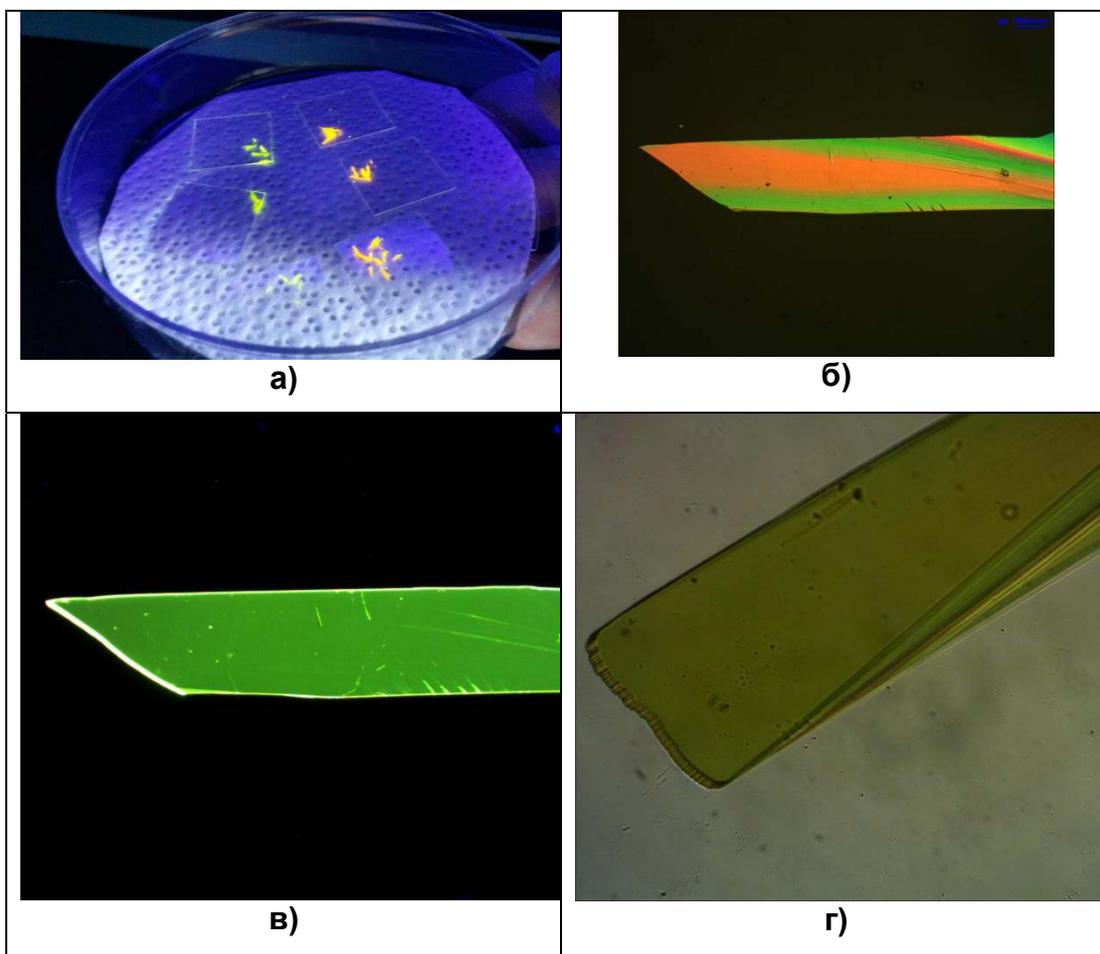


Рис. 7. Передаточные вольтамперные характеристики транзистора на основе кристалла соединения 1, а) в линейном режиме $V_{sd} = -5\text{V}$ б) в режиме насыщения $V_{sd} = -100\text{V}$, слева – зависимость квадратного корня из тока от напряжения на затворе, справа – зависимость тока в логарифмических координатах, I_{sd} , V_g и V_{sd} ток через канал транзистора и напряжение на затворе и стоке соответственно.

Таким образом, достигнутая в данной работе дырочная подвижность для кристаллов, выращенных из раствора находится в пределах лучших образцов, опубликованных для ряда ТФО имеющих большее количество ароматических колец и выращенных методом физического парового транспорта

Вторая часть работы посвящена исследованию кристаллов соединения **2**. В случае олигомера **2** во время роста из смеси растворителей наблюдалось образование одновременно (!) двух типов кристаллов, имеющих форму пластин и иголок (Рис. 8а). Кристаллы имеют разную окраску и фотолюминесценцию: в случае иголок – оранжевую (тип I), в случае пластин – желтую (тип II) (Рис. 8б-з). Пластины имеют достаточно однородную структуру, в то время как иголки имеют многочисленные дефекты в виде впадин и сростков (Рис. 8 ж,з). Однако, следует отметить, что они являются монокристаллами, т.к. наблюдается одновременное погасание в скрещенных поляризаторах. При облучении пластин УФ лазером (405 нм) фотолюминесценция наблюдается не только по краям кристалла, но и в объеме, что является более перспективным с точки зрения светоизлучающих свойств.



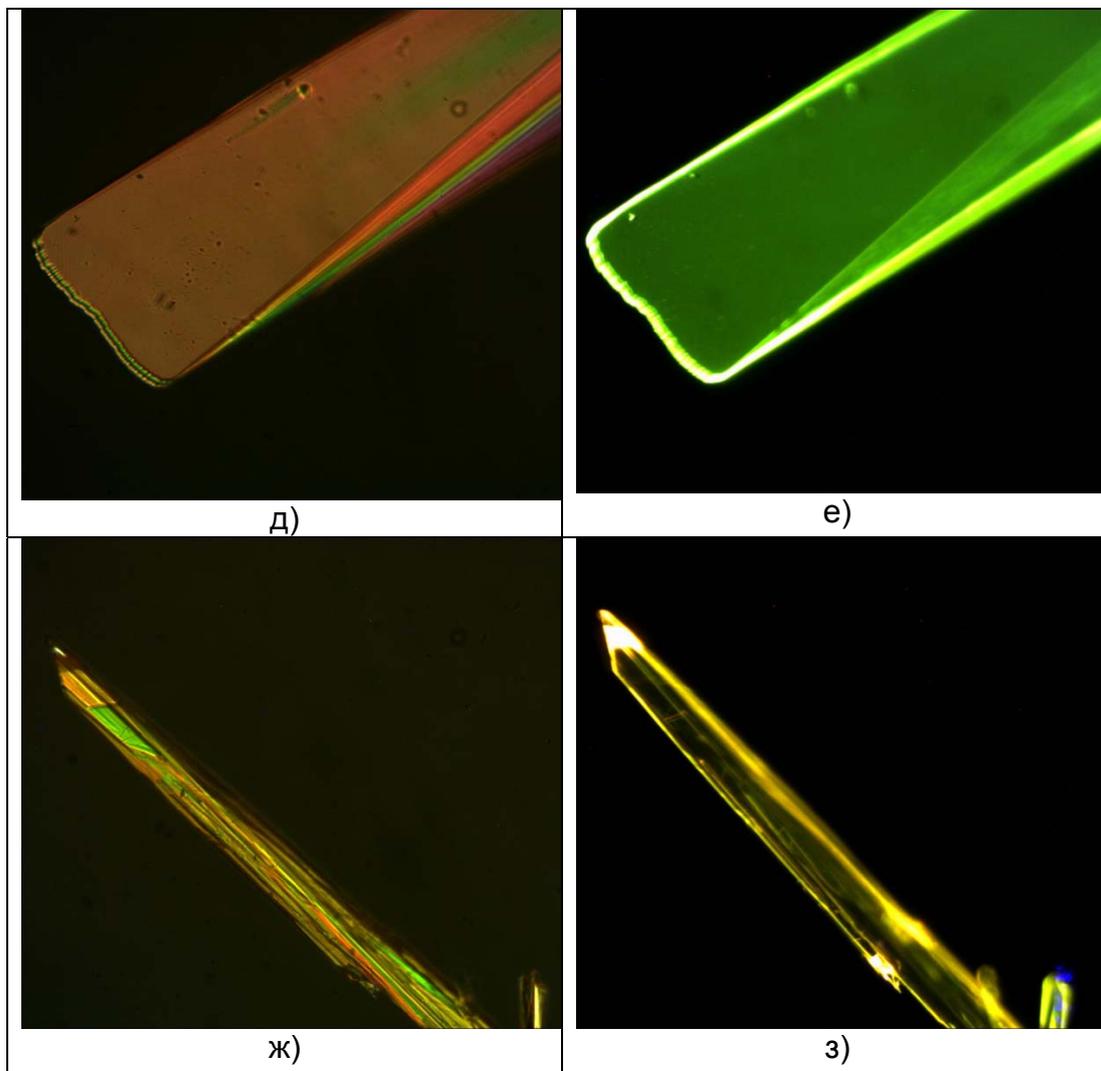


Рис. 8. а) Фотография кристаллов соединения **2**, извлеченных непосредственно из ростового эксперимента.

Оптические микроизображения кристаллов соединения **2** б), д), ж) – с использованием скрещенных поляризаторов в), е), з) – при облучении лазером с длиной волны 405 нм, г) – пластины в проходящем свете.

В результате ростового эксперимента, методом РСА было показано, что происходит образование двух полиморфных модификаций соединения **2**, причем они являются конформационными полиморфами. Это достигается благодаря неплоской структуре молекул, и разным углам скручивания, которые меньше в случае одной из фаз.

Для исследования полупроводниковых свойств кристаллов соединения **2** были изготовлены образцы монокристаллических органических полевых транзисторов в геометрии с верхним затвором и верхними электродами. Для обеих полиморфных модификаций было изготовлено несколько серий транзисторов, однако полупроводниковых свойств у обоих типов кристаллов не выявлено.

Это, по всей видимости, связано с слишком короткой цепью сопряжения в молекулах соединения 2.

Так же, были проведены исследования изменения фотолюминесценции кристаллов соединения 2 под воздействием внешних стимулов. Было установлено, что отжиг при температуре $\sim 250^{\circ}\text{C}$ в течение 5 мин, а также растирание в ступке одного из полиморфов (оранжевый) приводит и изменению цвета ФЛ на желто-зеленый (Рис. 9).

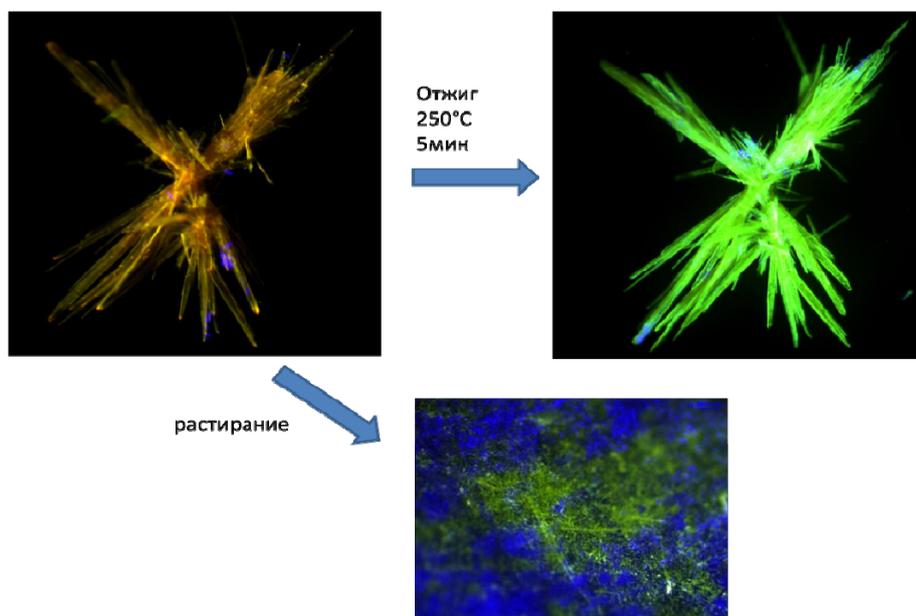


Рис. 9. Изменение фотолюминесценции кристаллов полиморфа I при механическом воздействии и температурном.

Несмотря на то, что полупроводниковых свойств для кристаллов соединения 2 добиться не удалось, установленные уникальные оптические свойства делают данные материалы интересными не только с точки зрения практического применения, но и, во-первых, с фундаментальной точки зрения (установление связи структура-свойства) а во-вторых это полезно с точки зрения дизайна новых систем с конформационной нестабильностью и обладающих светоизлучающими свойствами.

Основные научные и прикладные результаты, полученные в ходе выполнения НИР по различным проектам

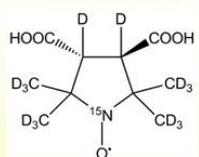


Визуализация оксигенации и pH в сердце крысы



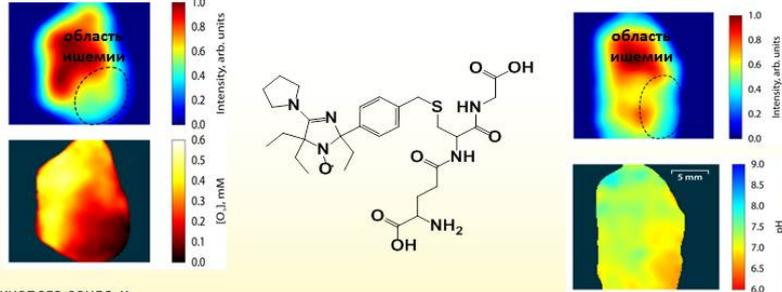
Методом томографии электронного парамагнитного резонанса в спектрально-пространственных координатах с использованием спиновых зондов на основе нитроксильных радикалов впервые были получены изображения оксигенации и pH миокардиальной ткани изолированного и перфузируемого крысиного сердца при региональной ишемии, вызванной окклюзией левой коронарной артерии, и последующей реперфузии. Полученные изображения показывают дефицит кислорода и значительный ацидоз ишемической ткани. При реперфузии оксигенация ишемической области восстанавливается не полностью. Используемые в работе спиновые зонды продемонстрировали высокую функциональную чувствительность и отсутствие токсического действия.

Новый нитроксильный радикал, синтезированный в НИОХ СО РАН



Двумерное распределение спинового зонда и оксигенация в изолированном сердце крысы во время региональной ишемии.

Организации-соисполнители: НГУ, ННИИПК. Руководитель проекта – к.х.н. Д.А. Комаров



Двумерное распределение спинового зонда и pH в изолированном сердце крысы во время локальной ишемии.

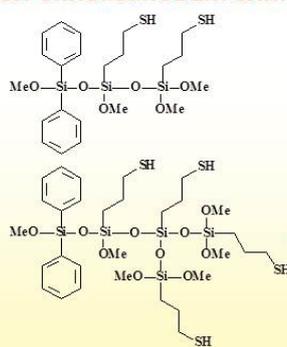
Magnetic Resonance in Medicine, 2015

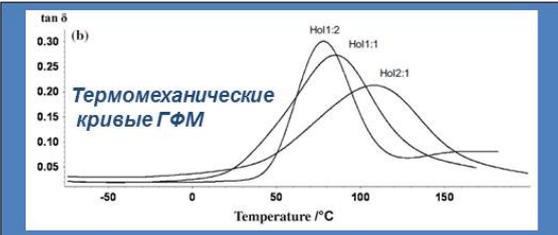


Разработка методов синтеза гибридных фотополимерных материалов на основе тиол-силоксановых и акрилатных олигомеров и исследование их термомеханических свойств

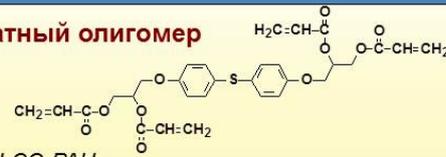
Проведен синтез тиол-силоксановых и тетраакрилатных олигомеров и на их основе получен гибридный фотополимерный материал (ГФМ) перспективный для применения в оптических технологиях. Показано, что гибридный фотополимерный материал обладает высокой устойчивостью к термическому разрушению как в инертной ($T_{10\%}$ более 321 °С), так и окислительной атмосфере ($T_{10\%}$ более 314 °С). Термомеханические свойства гибридного материала плавно варьируются в зависимости от соотношения в исходной композиции тиолсилоксановых и тетраакрилатных олигомеров.

Тиол-силоксановый олигомер





Тетраакрилатный олигомер

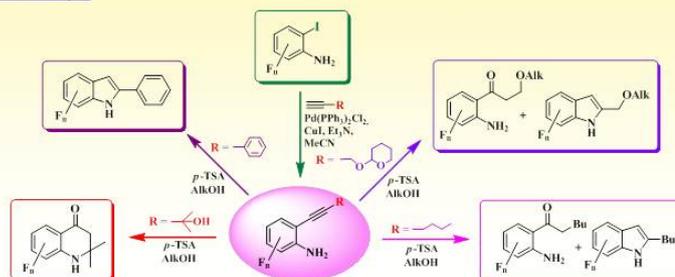


Организации-соисполнители: НГУ, ТГУ, МТЦ СО РАН. Руководитель – д.х.н. В.В. Шелковников

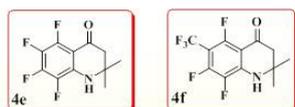
Journal of Materials Science, 2015



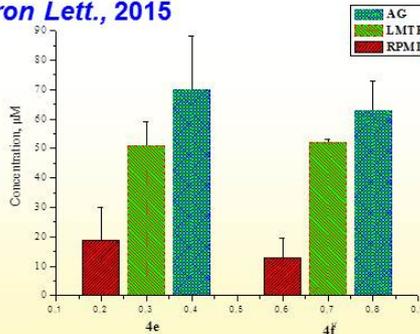
Фторированные азотистые гетероциклы – эффективные ингибиторы роста раковых клеток и антиоксиданты



Tetrahedron Lett., 2015



Результаты тестирования выявили высокую цитотоксическую активность ряда соединений по отношению к **раковым клеткам** миеломы человека (**RPMI**) и высокую антиоксидантную и антимутогенную активность на фоне низкой общей токсичности по отношению к **нормальным клеткам** фибробластов мыши (**LMTK**) и китайского хомячка (**AG**).



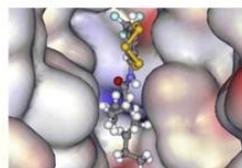
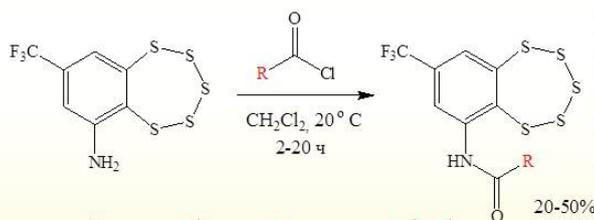
J. Fluorine Chem., 2015

Руководители проекта: д.х.н. В.Д. Штейнгарц (НИОХ), д.х.н. Е.В. Третьяков (НИОХ), д.х.н. Г.А. Невинский (ИХБФМ)

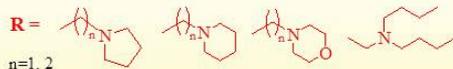


Новый класс ингибиторов тирозил-ДНК фосфодиэстеразы (Tdp1) на основе производных бензопентадиепина

Тирозил-ДНК фосфодиэстераза (Tdp1) является ферментом репарации ДНК клетки и перспективной мишенью для противоопухолевой терапии. Синтезирован новый класс ингибиторов этого фермента на основе производных бензопентадиепина с активностью IC50 – 0.2±0.6 мкМ. Исследование цитотоксичности этих соединений показало, что все соединения вызывают апоптоз в линии MCF-7 и Hep G2 клеток.



2-(diethylamino)-N-(8-(trifluoromethyl)benzo[1,2,3,4,5]pentathien-4-yl)acetamide (3d), novel TDP1 inhibitor, IC50 = 0.22 µM



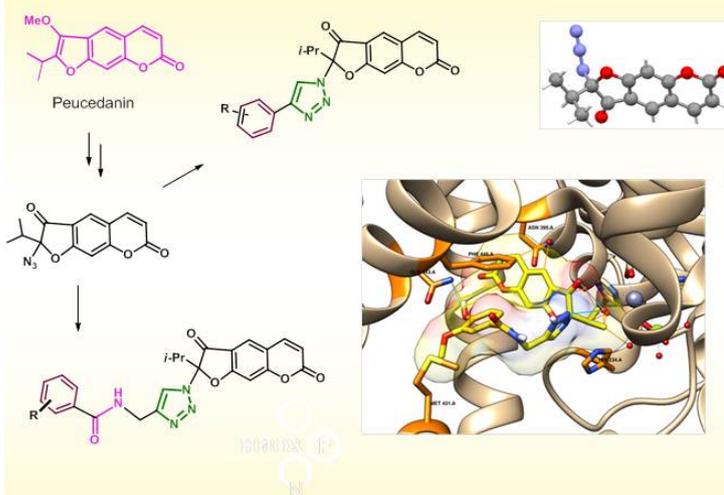
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015

Организации-соисполнители: ИХБФМ СО РАН, НГУ, АлтГУ.

Руководители: профессор, д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов (НИОХ СО РАН), чл.-кор., профессор, д.х.н. О.И. Лаврик (ИХБФМ СО РАН)



Бифункциональные гибриды типа арил(ариламидометил) – фурукумарин с 1*H*-1,2,3-триазольным линкером



Разработан подход к синтезу бифункциональных гибридов типа арил(ариламидометил) – фурукумарин с 1*H*-1,2,3-триазольным линкером, проявивших свойства ингибиторов фосфодиэстеразы PDE-4B *in vitro*. Гибриды типа ариламидометил – фурукумарин проявили также цитотоксические, анальгетические и противовоспалительные свойства.

Руководитель проекта: д.х.н., проф. Э.Э. Шульц

- *Eur. J. Med. Chem.*, 2015
- *ЖОрХ*, 2015
- Патент № 2549574 РФ. Опубликовано Бюлл. изобр. №12 от 27.04.2015 г.



Совершенствование технологии очистки промышленного оборудования по переработке пластмасс в целях повышения эффективности производства



Чистящее средство «ЭкстраКлин»

- Средство на водной основе
- Вспенивание полимерного материала
- Не содержит абразивных компонент и органических растворителей

Преимущества использования:

- Универсальность по отношению к различным полимерным материалам
- Простота нанесения средства на поверхность полимерных гранул
- Высокая эффективность, минимальное время очистки и экономичный расход
- Дополнительная антикоррозионная защита
- Высокая эффективность при смене цвета изделий независимо от цветов
- Безопасность для работающего персонала и используемого оборудования



Руководитель – к.х.н. М.М. Митасов

КРАТКИЙ ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ИНСТИТУТА В 2015 ГОДУ

№ п./п.	Наименование	Кол-во
1.	Учебники и учебные пособия	6
2.	Главы в монографиях	2
3.	Обзоры, опубликованных в международных журналах	4
4.	Обзоры, опубликованных в отечественных журналах	3
5.	Статьи, опубликованных в международных журналах	103
6.	Статьи, опубликованных в отечественных периодических журналах (входящих в перечень ВАК рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов)	57
7.	Статьи, опубликованные в журналах, не вошедших в перечень ВАК, а также в сборниках трудов	26
8.	Тезисы пленарных и устных докладов, представленных сотрудниками на международных конференциях	129
9.	Тезисы пленарных и устных докладов, представленных сотрудниками на отечественных конференциях	24
10.	Тезисы стендовых докладов, представленных сотрудниками на международных конференциях	101
11.	Тезисы стендовых докладов, представленных сотрудниками на российских конференциях	13

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ В ЖУРНАЛАХ С IF более 1

Название	Авторы	Источник	IF	DOI
1. Electron paramagnetic resonance of switchable copper-nitroxide-based molecular magnets: An indispensable tool for intriguing systems	M. V. Fedin, S. L. Veber, E. G. Bagryanskaya, V. I. Ovcharenko	Coordination Chemistry Reviews, V. 289-290, 2015, Pp 341-356, Special Issue	12,239	10.1016/j.ccr.2014.11.015
2. Isoinversion Behavior in the Enantioselective Oxidations of Pyridylmethylthiobenzimidazoles to Chiral Proton Pump Inhibitors on Titanium Salalen Complexes	E. P. Talsi, T. V. Rybalova, K. P. Bryliakov	ACS Catal., 2015, 5 (8), pp 4673-4679	9,312	10.1021/acscatal.5b01212
3. Diaryldichalcogenide	O. Mallow,	Chem. Sci.,	9,211	10.1039/C4SC

radical cations	M. A. Khanfar, M. Malischewski, P. Finke, M. Hesse, E. Lork, T. Augenstein, F. Breher, J. R. Harmer, N. V. Vasilieva, A. V. Zibarev, A. S. Bogomyakov, K. Seppelb, J. Beckmann	2015,6(1), 497-504.		02964J
4. Quantification of superoxide radical production in thylakoid membrane using cyclic hydroxylamines	M. Kozuleva, I. Klenina, I. Mysin, I. Kirilyuk, V. Opanasenko, I. Proskuryakov, B. Ivanov	Free Radical Biology and Medicine, V. 89, 2015, Pp 1014-1023	5,736	10.1016/j.freeradbiomed.2015.08.016
5. FTIR Study of Thermally Induced Magnetostructural Transitions in Breathing Crystals	S. L. Veber, E. A. Suturina, M. V. Fedin, K. N. Boldyrev, K. Y. Maryunina, R. Z. Sagdeev, V. I. Ovcharenko, N. P. Gritsan, E. G. Bagryanskaya	Inorg. Chem., 2015, 54 (7), pp 3446-3455	4,762	10.1021/ic5031153
6. Synthesis and Properties of the Heterospin ($S_1 = S_2 = 1/2$) Radical-Ion Salt Bis(mesitylene)molybdenum(I) [1,2,5]Thiadiazolo[3,4-c][1,2,5]thiadiazolidyl	N. A. Pushkarevsky, N. A. Semenov, A. A. Dmitriev, N. V. Kuratieva, A. S. Bogomyakov, I. G. Irtegova, N. V. Vasilieva, B. E. Bode, Ni. P. Gritsan, L. S. Konstantinova, J. D. Woollins, O. A. Rakitin, S. N. Konchenko V.I. Ovcharenko, A. V. Zibarev	Inorg. Chem., 2015, 54 (14), pp 7007-7013	4,762	10.1021/acs.inorgchem.5b01033
7. The effect of sterical shielding on the redox properties of imidazoline and imidazolidine nitroxides	I. A. Kirilyuk, A. A Bobko, S. V. Semenov, D. A. Komarov, I. G. Irtegova, I. A. Grigor'ev, E. G. Bagryanskaya	J. Org. Chem., 2015, 80 (18), pp 9118-9125	4,721	10.1021/acs.joc.5b01494
8. Conformational Flexibility of Fused Tetracenedione Propellers Obtained from One-Pot Reductive Dimerization of Acetylenic	S. F. Vasilevsky, D. S. Baranov, V. I. Mamatyuk, D. S. Fadeev, Yu. V. Gatilov, A. A. Stepanov,	J. Org. Chem., 2015, 80 (3), pp 1618-1631	4,721	10.1021/jo502543b

Quinones	N. V. Vasilieva, I. V. Alabugin			
9. Spatial distribution of phases during gradual magnetostructural transitions in copper(II)–nitroxide based molecular magnets	M. V. Fedin, S. L. Veber, E. G. Bagryanskaya, G. V. Romanenko, V. I. Ovcharenko	Dalton Trans., 2015,44, 18823-18830	4,197	10.1039/C5DT03441H
10. New NIR-emissive tetranuclear Er(III) complexes with 4-hydroxo-2,1,3-benzothiadiazolate and dibenzoylmethanide ligands: synthesis and characterization	T. S. Sukhikh, D. A. Bashirov, N. V. Kuratieva, A. I. Smolentsev, A. S. Bogomyakov, V. A. Burilov, A. R. Mustafina, A. V. Zibarev, S. N. Konchenko	Dalton Trans., 2015, 44(12), 5727-5734	4,197	10.1039/C4DT03878A
11. Structural specifics of light-induced metastable states in copper(II)-nitroxide molecular magnets	I. Yu Barskaya, S. L. Veber, S. V. Fokin, E. V. Tretyakov, E. G. Bagryanskaya, V. I. Ovcharenko, M. V. Fedin	Dalton Trans., 2015,44, 20883-20888	4,197	10.1039/C5DT03683F
12. The properties of capillary columns with sorbents based on poly-(1-trimethylsilyl-1-propyne) modified with nitrous oxide	Yu. V. Patrusheva, E. Y. Yakovlevaa, I. K. Shundrina, D. P. Ivanov, T. S. Glazneva	Journal of Chromatography A, V. 1406, 7 August 2015, Pages 291-298	4,169	10.1016/j.chroma.2015.06.013
13. Doubly Spin-Labeled RNA as an EPR Reporter for Studying Multicomponent Supramolecular Assemblies Original Research Article	A. A. Malygin, D. M. Graifer, M. I. Meschaninova, A. G. Venyaminova, O. A. Krumkacheva, M. V. Fedin, G. G. Karpova, E. G. Bagryanskaya	Biophysical Journal, V. 109, N 12, 15 December 2015, Pp 2637-2643	3,972	10.1016/j.bpj.2015.10.042
14. Broad range of inhibiting action of novel camphor-based compound with anti-hemagglutinin activity against influenza viruses <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	V. V. Zarubaev, A. V. Garshinina, T. S. Tretiak, V. A. Fedorova, A. A. Shtro, A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, N. F. Salakhutdinov	Antiviral Research, V. 120, 2015, Pp 126-133	3,938	10.1016/j.antiviral.2015.06.004
15. Selective carvone hydrogenation to dihydrocarvone over titania supported gold catalyst	Yu. S. Demidova, E. V. Suslov, O. A. Simakova, I. L. Simakova, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, D. Yu. Murzin	Catalysis Today, Volume 241, Part B, 1 March 2015, Pages 189-194	3,893	10.1016/j.cattod.2014.03.053
16. Part 10: chemically triggered alkoxyamine C–ON bond homolysis in	G. Audran, M. B. Ibanou, P. Bremond,	RSC Adv., 2015, V.5, N 93, Pp 76660-	3,840	10.1039/C5RA13899J

ionic liquid solvents	J-P. Joly, S. R. Marque	76665		
17. Targeting polyethylene waxes: 9-(2-cycloalkylphenylimino)-5,6,7,8-tetrahydrocycloheptapyridylnickel halides and their use as catalysts for ethylene polymerization	Z. Sun, F. Huang, M. Qu, E. Yue, I. V. Oleynik, I. I. Oleynik, Y. Zeng, T. Liang, K. Li, W. Zhang, Wen-Hua. Sun	RSC Adv., 2015, V. 5, N. 93, Pp 77913- 77921	3,840	10.1039/C5RA 15806K
18. Effect of structure and acidity of acid modified clay materials on synthesis of octahydro-2 <i>H</i> -chromen-4-ol from vanillin and isopulegol	M. N. Timofeeva, V. N. Panchenko, A. Gil, S. V. Zakusin, V. V. Krupskaya, K. P. Volcho, M. A. Vicente	Catalysis Communication s, V. 69, , Pp 234-238	3,699	10.1016/j.catco m.2015.07.005
19. Synthesis of octahydro-2 <i>H</i> -chromen-4-ol from vanillin and isopulegol over acid modified montmorillonite clays: Effect of acidity on the Prins cyclization	M. N. Timofeeva, K. P. Volcho, O. S. Mikhalchenko, V. N. Panchenko, V. V. Krupskaya, S. V. Tsybulya, A. Gilg, Mi. A. Vicente, N. F. Salakhutdinov	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, V. 398 Pp 26-34	3,615	10.1016/j.molc ata.2014.11.01 6
20. Heterogeneous catalysis for transformation of biomass derived compounds beyond fuels: Synthesis of monoterpenoid dioxinols with analgesic activity	A. Torozova, P. Mäki-Arvela, A. Aho, N. Kuma, A. Smeds, M. Peurla, R. Sjöholm, I. Heinmaa, D. V. Korchagina, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, D. Yu. Murzin	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, Volume 397, February 2015, Pages 48-55	3,615	10.1016/j.molc ata.2014.10.02 3
21. Prins cyclization: Synthesis of compounds with tetrahydropyran moiety over heterogeneous catalysts	M. Stekrova, P. Mäki-Arvela, N. Kumar, E. Behravesch, A. Aho, Q. Balme, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, D. Yu. Murzin	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, V. 410, 15 December 2015, P 260- 270	3,615	10.1016/j.molc ata.2015.09.02 1
22. The β -phosphorus hyperfine coupling constant in nitroxide: part 3: titration of water by electron paramagnetic resonance	G. Audran, L. Bosco, P. Brémond, T. Butscher, J-M. Franconi, S. R. A. Marque, P. Mellet,	Org. Biomol. Chem., 2015,13(48), 11393-11400	3,562	10.1039/C5OB 01867F

	E. Parzy, M. Santellia, E. Thiaudiere			
23. 11-Phenylundeca-5Z,9Z-dienoic Acid: Stereoselective Synthesis and Dual Topoisomerase I/II α Inhibition	V. A. D'yakonov, L. U. Dzhemileva, A. A. Makarov, A. R. Mulyukova, D. S. Baev, E. K. Khusnutdinova, T. G. Tolstikova, U. M. Dzhemilev	CURRENT CANCER DRUG TARGETS, 2015, V. 15, N 6, Pp 504-510	3,522	10.2174/15680 096156661505 06093155
24. Electrical potential near hydrated surface of ordered mesoporous molecular sieves assessed by EPR of molecular pH-probes	E. G. Kovaleva, L. S. Molochnikov, E. L. Golovkina, M. Hartmann, I. A. Kirilyuk, I. A. Grigoriev	Microporous and Mesoporous Materials, Volume 203, February 2015, Pages 1-7	3,453	10.1016/j.micr omeso.2014.1 0.010
25. Synthesis of 1H-1,2,3-triazole linked aryl(arylamidomethyl) - dihydrofurocoumarin hybrids and analysis of their cytotoxicity	A. V. Lipeeva, M. A. Pokrovsky, D. S. Baev, M. M. Shakirov, I. Y. Bagryanskaya, T. G. Tolstikova, A. G. Pokrovsky, E. E. Shults	European Journal of Medicinal Chemistry, V.100, 2015, Pp 119-128	3,447	10.1016/j.ejme ch.2015.05.01 6
26. Discovery of a new class of antiviral compounds: Camphor imine derivatives	A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, A. V. Shernyukov, Yu. V. Gatilov, Yu. V. Razumova, V. V. Zarubaev, T. S. Tretiak, A. G. Pokrovsky, O. I. Kiselev, N. F. Salakhutdinov	European Journal of Medicinal Chemistry, V. 105, 13 November 2015, Pp 263- 273	3,447	10.1016/j.ejme ch.2015.10.01 0
27. Room-Temperature Electron Spin Relaxation of Triarylmethyl Radicals at the X- and Q-Bands	A. A. Kuzhelev, D. V. Trukhin, O. A. Krumkacheva, R. K. Strizhakov, O. Yu. Rogozhnikova, T. I. Troitskaya, M. V. Fedin, V. M. Tormyshev, E. G. Bagryanskaya	J. Phys. Chem. B, 2015, 119 (43), pp 13630- 13640	3,302	10.1021/acs.jp cb.5b03027
28. Triarylmethyl Labels: Toward Improving the Accuracy of EPR Nanoscale Distance Measurements in DNAs	G. Yu. Shevelev, O. A. Krumkacheva, A. A. Lomzov, A. A. Kuzhelev, D. V. Trukhin, O. Yu. Rogozhnikova, V. M. Tormyshev, D. V. Pyshnyi, M. V. Fedin,	J. Phys. Chem. B, 2015, 119 (43), pp 13641- 13648	3,302	10.1021/acs.jp cb.5b03026

	E. G. Bagryanskaya			
29. Probing Microenvironment in Ionic Liquids by Time-Resolved EPR of Photoexcited Triplets	M. Yu. Ivanov, S. L. Veber, S. A. Prikhod'ko, N. Yu. Adonin, E. G. Bagryanskaya, M. V. Fedin	J. Phys. Chem. B, 2015, 119 (42), pp 13440-13449	3,302	10.1021/acs.jp cb.5b06792
30. Radical Cationic Pathway for the Decay of Ionized Glyme Molecules in Liquid Solution	K. S. Taletskiy, V. I. Borovkov, L. N. Schegoleva, I. V. Beregovaya, A. I. Taratayko, Y. N. Molin	Journal of Physical Chemistry B, 2015, V. 119, N 45, Pages 14472-14478	3,302	10.1021/acs.jp cb.5b06086
31. Asynchrony between host plant and insects-defoliator within a tritrophic system: The role of herbivore innate immunity	V. V. Martemyanov, S. V. Pavlushin, I. M. Dubovskiy, Yu. V. Yushkova, S. V. Morosov, E. I. Chernyak, V. M. Efimov, T. Ruuholas, V. V. Glupov	PLoS ONE. 2015, Vol. 10. No. 6 Article Number e0130988	3,234	10.1371/journal.pone.0130988
32. Leaf surface lipophilic compounds as one of the factors of silver birch chemical defense against larvae of gypsy moth	V. V. Martemyanov, S. V. Pavlushin, I. M. Dubovskiy, I. A. Belousova, Yu. V. Yushkova, S. V. Morosov, E. I. Chernyak, V. V. Glupov	PLoS ONE. 2015, Vol. 10. No. 3, Article Number: e0121917	3,234	10.1371/journal.pone.0121917
33. Neurometabolic Effect of Altaian Fungus <i>Ganoderma lucidum</i> (Reishi Mushroom) in Rats Under Moderate Alcohol Consumption	O. B. Shevelev, A. E. Akulov, A. S. Dotsenko, G. V. Kontsevaya, M. A. Zolotykh, L. A. Gerlinskaya, S. G. Veprev, T. N. Goryachkovskaya, N. A. Zhukova, N. A. Kolchanov, S. E. Pel'tek, M. P. Moshkin	Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2015, V. 39, N 7, pp 1128-1136.	3,205	10.1111/acer.12758
34. Enhanced spin capturing polymerization: Numerical investigation of mechanism	S. V. Nikitin, D. A. Parkhomenko, M. V. Edeleva, E. G. Bagryanskaya	Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, V. 53, N 21, 2015, Pp 2546-2556	3,113	10.1002/pola.27723
35. [1,2,5]Selenadiazolo[3,4-b]pyrazines: Synthesis from 3,4-Diamino-1,2,5-selena-diazole and Generation of Persistent	L. S. Konstantinova, I. E. Bobkova, Yu. V. Nelyubina, E. A. Chulanova, I. G. Irtegova, N. V. Vasilieva,	European Journal of Organic Chemistry, V. 2015, N 25, pages 5585-	3,065	10.1002/ejoc.201500742

Radical Anions	P. S. Camacho, S. E. Ashbrook, G. Hua, A. M. Z. Slawin, J. D. Woollins, A. V. Zibarev, O. A. Rakin	5593, September 2015		
36. Synthesis of 2-X-, 3-X-4,4'-Dicyanobiphenyls (X = CH ₃ , OCH ₃ , F) by Cross-Coupling of the Terephthalonitrile Dianion with Substituted Benzonitriles	R. Yu. Peshkov, E. V. Panteleeva, L. N. Shchegoleva, I. Yu. Bagryanskaya, T. V. Rybalova, N. V. Vasilieva, V. D. Shteingarts	European Journal of Organic Chemistry, V. 2015, N 20, pp 4524-4531, July 2015	3,065	10.1002/ejoc.201500295
37. Synthesis and biological evaluation of novel tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors with a benzopentathiepine moiety	A. Zakharenko, T. Khomenko, S. Zhukova, O. Koval, O. Zakharova, R. Anarbaev, N. Lebedeva, D. Korchagina, N. Komarova, V. Vasiliev, J. Reynisson, K. Volcho, N. Salakhutdinov, O. Lavrik	Bioorganic & Medicinal Chemistry, V. 23, N 9, 2015, Pp 2044-2052	2,793	10.1016/j.bmc.2015.03.020
38. The short way to chiral compounds with hexahydrofluoreno[9,1-bc]furan framework: Synthesis and cytotoxic activity	S. Yu. Kurbakova, I. V. Il'ina, O. S. Mikhailchenko, M. A. Pokrovsky, D. V. Korchagina, K. P. Volcho, A. G. Pokrovsky, N. F. Salakhutdinov	Bioorganic & Medicinal Chemistry, V. 23, N 7, 2015, Pp 1472-1480.	2,793	10.1016/j.bmc.2015.02.013
39. Synthesis and biological activity of novel deoxycholic acid derivatives	I. I. Popadyuk, A. V. Markov, O. V. Salomatina, E. B. Logashenko, A. V. Shernyukov, M. A. Zenkova, N. F. Salakhutdinov	Bioorganic & Medicinal Chemistry, V. 23, N 15, 2015, Pp 5022-5034	2,793	10.1016/j.bmc.2015.05.012
40. Anti-arthritis agents: Progress and potential	S. S. Laev, N. F. Salakhutdinov	Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015, V. 23, N 13, Pp. 3059-3080	2,793	10.1016/j.bmc.2015.05.010
41. Weakly nucleophilic potassium aryltrifluoroborates in palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura reactions: relative reactivity of K[4-RC ₆ F ₄ BF ₃] and the role of	V. V. Bardin, A. Yu. Shabalin, N. Yu. Adonin	Beilstein J. Org. Chem. 2015, 11, 608-616.	2,762	10.3762/bjoc.11.68

silver-assistance in acceleration of transmetallation				
42. Structure and Stability of Pentafluoroaniline and 4-Aminononafluorobiphenyl Radical Anions: Optically Detected Electron Paramagnetic Resonance, Time-Resolved Fluorescence, Time-Resolved Magnetic Field Effect, and Quantum Chemical Study	V. I. Borovkov, Ir. V. Beregovaya, L. N. Shchegoleva, S. V. Blinkova, D. A. Ovchinnikov, L. Yu. Gurskaya, V. D. Shteingarts, V. A. Bagryansky, Yu. N. Molin	J. Phys. Chem. A, 2015, 119 (31), pp 8443-8451	2,693	10.1021/acs.jpca.5b02617
43. tert-Butyl Carbocation in Condensed Phases: Stabilization via Hyperconjugation, Polarization, and Hydrogen Bonding	E. S. Stoyanov, G. D. Gomes	JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY A, V. 119, N 32, Pp 8619-8629	2,693	10.1021/acs.jpca.5604657
44. Reaction of 1-substituted benzimidazoles with acylacetylenes and water: ring-opening versus ring-expansion and isotopic effect of deuterium	K. V. Belyaeva, L. V. Andriyankova, L. P. Nikitina, I. Yu. Bagryanskaya, A. V. Afonin, I. A. Ushakov, A. G. Mal'kina, B. A. Trofimov	Tetrahedron, 2015, V. 71, N 19, Pp 2891-2899	2,641	10.1016/j.tet.2015.03.056
45. Synthesis and some properties of 2H-benzimidazole 1,3-dioxides	E. Chugunova, V. Samsonov, T. Gerasimova, T. Rybalova, I. Bagryanskaya	Tetrahedron, V. 71, N 39, 30 September 2015, Pp 7233-7244	2,641	10.1016/j.tet.2015.03.096
46. Dual reactivity of secondary phosphines and their chalcogenides towards 1-(vinyloxy)alkylferrocenes: the switch between α - and β -addition	A. V. Artem'ev, L. A. Oparina, N. K. Gusarova, O. V. Vysotskaya O. A. Tarasova, Yu. V. Gatilov, A. I. Albanov, B. A. Trofimov	Tetrahedron, 2015, V. 71, N 13, Pp 1998-2003	2,641	10.1016/j.tet.2015.02.011
47. Hydrogen-Bonding Effects for the C-ON Bond Homolysis and Reformation Reactions of Alkoxyamines	E. G. Bagryanskaya, P. Brémond, T. Butscher, S. R. A. Marque, D. Parkhomenko, V. Roubaud, D. Siri, S. Viel	Macromolecular Chemistry and Physics, V.216, N 5, pp 475-488, March 2015	2,616	10.1002/macp.201400438
48. Polysaccharide arabinogalactan from larch <i>Larix sibirica</i> as carrier for molecules of salicylic and	Yu. S. Chistyachenko, A. V. Dushkin, N. E. Polyakov, M. V. Khvostov,	Drug Delivery, 2015, Vol. 22, No. 3, Pages 400-407	2,558	10.3109/10717544.2014.884655

acetylsalicylic acid: preparation, physicochemical and pharmacological study	T. G. Tolstikova, G. A. Tolstikov, N. Z. Lyakhov			
49. A synthesis, <i>in silico</i> , <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> study of thieno[2,3-b]pyridine anticancer analogues	H. J. Arabshahi, M. Rensburg, L. I. Pilkington, C. Y. Jeon, M. Song, L. Gridel, E. Leung, D. Barker, M. Vuica-Ross, K. P. Volcho, A. L. Zakharenko, O. I. Lavrikev, J. Reynisson	MedChemCom m, 2015, V. 6, N 11, Pp 1987-1997	2,495	10.1039/c5md 00245a
50. Synthesis of new betulinic acid-peptide conjugates and <i>in vivo</i> and <i>in silico</i> studies of the influence of peptide moieties on the triterpenoid core activity	A. I. Govdi, N. V. Sokolova, I. V. Sorokina, D. S. Baev, T. G. Tolstikova, V. I. Mamatyuk, D. S. Fadeev, S. F. Vasilevsky, V. G. Nenajdenko	MedChemCom m, 2015, V.6, N 1, pp. 230-238.	2,495	10.1039/c4md 00236a
51. Stereoselective synthesis of 11-phenylundeca-5Z,9Z-dienoic acid and investigation of its human topoisomerase I and II alpha inhibitory activity	V. A. D'yakov, L. U. Dzhemileva, A. A. Makarov, A. R. Mulukova, D. S. Baev, E. K. Khusnutdinova, T. G. Tolstikova, U. M. Dzhemilev	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, V. 25, N 11, 2015, Pp 2405-2408	2,420	10.1016/j.bmcl. 2015.04.011
52. One-electron electrochemical oxidation and reduction of the first C(sp ²)-coupled nitronyl nitroxide diradical	L. A. Shundrin, I. G. Irtegova, N. V. Vasilieva, E. V. Tretyakov, E. M. Zueva, V. I. Ovcharenko	Tetrahedron Letters, V. 56, N 10, 4 March 2015, Pp. 1207-1210.	2,379	10.1016/j.tetlet .2015.01.134
53. Synthesis of 1-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones or 1-hydroxy-1,6-dihydropyridine-2,5-diones from N-hydroxy-N-(2-oxoalkyl)amides	I. V. Kulakov, E. B. Nikolaenkova, Yu. V. Gatilov, A. Ya. Tikhonov, A. S. Fisyuk	Tetrahedron Letters, V. 56, N 44, 28 October 2015, Pp 5980-5981	2,379	10.1016/j.tetlet .2015.09.030
54. The <i>p</i> -toluenesulfonic acid-catalyzed transformation of polyfluorinated 2-alkynylanilines to 2-aminoarylketones and indoles	L. Politanskaya, V. Shteingarts, E. Tretyakov, A. Potapov	Tetrahedron Letters, V. 56, N 39, 23 September 2015, Pp 5328- 5332	2,379	10.1016/j.tetlet .2015.07.078
55. 1,1'-Dihydroxy-2,2'-biimidazoles: a new	A. Ya. Tikhonov, B. A. Selivanov,	Tetrahedron Letters,	2,379	10.1016/j.tetlet .2014.11.056

synthesis and crystal structure	Yu. V. Gatilov	Volume 56, Issue 1, 1 January 2015, Pages 159-161		
56. Direct synthesis of fused 1,2,5-selenadiazoles from 1,2,5-thiadiazoles	L. S. Konstantinova, E. A. Knyazeva, A. A. Nefyodov, P. S. Camacho, Sh. E. M. Ashbrook, J. D. Woollins, A. V. Zibarev, O. A. Rakitin	Tetrahedron Letters, V. 56, N 9, 25 February 2015, Pp 1107-1110.	2,379	10.1016/j.tetlet.2015.01.106
57. Unique shortening of carbon chain during reduction of aliphatic nitro compounds to amines in the presence of supercritical isopropanol on alumina	V. P. Sivcev, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, V. I. Anikeev	The Journal of Supercritical Fluids, V.103, 2015, Pp 101-104	2,371	10.1016/j.supflu.2015.04.029
58. Synthesis and thermomechanical properties of hybrid photopolymer films based on the thiol-siloxane and acrylate oligomers	V. V. Shelkovnikov, L. V. Ektova, N. A. Orlova, L. N. Ogneva, D. I. Derevyanko, I. K. Shundrina, G. E. Salnikov, L. V. Yanshole	Journal of Materials Science, December 2015, V. 50, N 23, pp 7544-7556	2,371	10.1007/s10853-015-9265-9
59. Противоязвенные агенты: химический аспект решения проблемы	Л. Н. Порога, Н. Ф. Салахутдинов	Успехи химии. 2015. Т. 84. № 1. С. 98-120.	2,318	10.1070/RCR4430
60. Naphtho[4,3,2,1-lmn][2,9]phenanthrolines: Synthesis, characterization, optical properties and light-induced electron transfer in composites with the semiconducting polymer MEH-PPV	D. S. Baranov, A. G. Popov, M. N. Uvarov, M. S. Kazantsev, E. A. Mostovich, E. M. Glebov, L. V. Kulik	Synthetic Metals, V. 201, Pp. 43-48, MAR 2015.	2,252	10.1016/j.synthmet.2015.01.012
61. Novosibirsk Free Electron Laser-Facility Description and Recent Experiments	G. N. Kulipanov, E. G. Bagryanskaya, E. N. Chesnokov, Y. Y. Choporova, V. V. Gerasimov, Y. V. Getmanov, S. L. Kiselev, B. A. Knyazev, V. V. Kubarev, S. E. Peltek, V. M. Popik, T. V. Salikova, M. A. Scheglov, S. S. Seredniakov, O. A. Shevchenko, A. N. Skrinsky,	Terahertz Science and Technology, IEEE Transactions on, 2015, Vol. 5, N 5, pp. 798 - 809	2,177	10.1109/TTHZ.2015.2453121

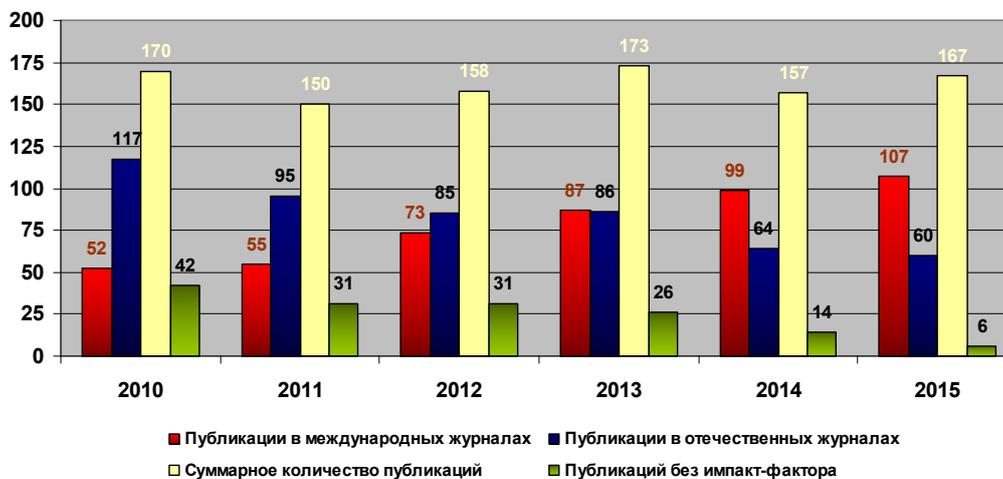
	S. L. Veber, N. A. Vinokurov			
62. Virus inhibitory activity of methanol extracts of Halimodendron halodendron Voss	G. Z. Baisalova, N. A. Pankrushina, R. S. Erkasov, M. S. Shengene, K. K. Kulanova, A. D. Spanbayev, R. S. Orazbaeva	PLANTA MEDICA, 2016, V. 81, N 16, Pp 1507-1507 Аннотация к встрече: PW-52	2,152	10.1055/s-0035-1565676
63. Chapter Fourteen - Development and Application of Spin Traps, Spin Probes, and Spin Labels	E. G. Bagryanskaya, O. A. Krumkacheva, M. V. Fedin, S. R. Marque	Methods in Enzymology, V. 563, 2015, Pp 365-396. Electron Paramagnetic Resonance Investigations of Biological Systems by Using Spin Labels, Spin Probes, and Intrinsic Metal Ions, Part A	2,088	10.1016/bs.mie.2015.06.004
64. Tetra- and polynuclear cadmium(II) complexes with 3,5-bis(pyrimidin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-4-amine. Synthesis, polymorphism, lone pair- π interactions and luminescence	M. B. Bushuev, Yu. V. Gatilov, V. P. Krivopalov, O. P. Shkurko	Inorganica Chimica Acta, 2015, V. 425, pp. 182-188	2,046	10.1016/j.ica.2014.10.017
65. Selective mono- and diamination of some polyhalogenbenzenes in anhydrous ammonia	V. I. Rodionov, T. A. Vaganova, E. V. Malykhin	Journal of Fluorine Chemistry, V. 180, December 2015, Pp 98-102	1,948	10.1016/j.jfluchem.2015.09.003
66. An effective two-step synthesis, fluorescent properties, antioxidant activity and cytotoxicity evaluation of benzene-fluorinated 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-ones	L. V. Politanskaya, I. P. Chuikov, E. V. Tretyakov, V. D. Shteingarts, L. P. Ovchinnikova, O. D. Zakharova, G. A. Nevinsky	Journal of Fluorine Chemistry, V. 178, October 2015, Pp 142-153	1,948	10.1016/j.jfluchem.2015.07.006
67. Triphenylphosphano-defluorination of Fluoranil and its Derivatives	S. I. Zhivetyeva, G. A. Selivanova, L. I. Goryunov, I. Yu. Bagryanskaya, V. D. Shteingarts	Journal of Fluorine Chemistry, V. 180, December 2015, Pages 21-32	1,948	10.1016/j.jfluchem.2015.08.018
68. Reactions of Aryl Benzoates with Potassium Aryloxides: Solvent Effects on Reaction Pathway and	I. A. Khalfina	International Journal of Chemical Kinetics, V.47, N 5, pp 302-	1,517	10.1002/kin.20909

Kinetics		314, May 2015		
69. Chemical Composition of <i>Pinus sibirica</i> (Pinaceae)	A. D. Rogachev, N. F. Salakhutdinov	Chemistry & Biodiversity, Volume 12, Issue 1, pages 1-53, January 2015	1,515	10.1002/cbdv.201300195
70. A Physicochemical and Pharmacological Study of the Newly Synthesized Complex of Albendazole and the Polysaccharide Arabinogalactan from Larch Wood	Yu. S. Chistyachenko, E. S. Meteleva, M. Y. Pakharukova, A. V. Katokhin, M. V. Khvostov, A. I. Varlamova, I. I. Glamazdin, S. S. Khalikov, N. E. Polyakov, I. A. Arkhipov, T. G. Tolstikova, V. A. Mordvinov, A. V. Dushkin, N. Z. Lyakhov	Current Drug Delivery, 2015, V. 12, N 5, Pp 477-490	1,478	10.2174/1567201812666150518094739
71. Synthesis and properties of novel random copolymers made from N-acryloyl piperazine-based monomers and fluoroalkylmethacrylates	I. K. Shundrina, A. D. Bukhtoyarova, V. V. Russkikh, D. A. Parkhomenko, V. V. Shelkovnikov	Polymer Bulletin, November 2015, V. 72, N 11, pp 2783-2796	1,438	10.1007/s00289-015-1435-z
72. Synthesis and analgesic activity of stereoisomers of 2-(3(4)-hydroxy-4(3)-methoxyphenyl)-4,7-dimethyl-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-2H-chromene-4,8-diols	A. Pavlova, O. Mikhailchenko, A. Rogachev, I. Il'ina, D. Korchagina, Yu. Gatilov, T. Tolstikova, K. Volcho, N. Salakhutdinov	Medicinal Chemistry Research, 2015, V 24, N 11, pp 3821-3830	1,402	10.1007/s00044-015-1426-5
73. Synthesis and analgesic activity of new compounds combining azaadamantane and monoterpene moieties	K. Ponomarev, A. Pavlova, E. Suslov, O. Ardashov, D. Korchagina, A. Nefedov, T. Tolstikova, K. Volcho, N. Salakhutdinov	Medicinal Chemistry Research, 2015, V. 24, N 12, pp 4146-4156	1,402	10.1007/s00044-015-1464-z
74. Synthesis and activity of (+)-usnic acid and (-)-usnic acid derivatives containing 1,3-thiazole cycle against <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	O. B. Bekker, D. N. Sokolov, O. A. Luzina, N. I. Komarova, Yu. V. Gatilov, S. N. Andreevskaya, T. G. Smirnova, D. A. Maslov, L. N. Chernousova,	Medicinal Chemistry Research, 2015, V. 24, N 7, pp 2926-2938	1,402	10.1007/s00044-015-1348-2

	N. F. Salakhutdinov, V. N. Danilenko			
75. Compounds Combining Aminoadamantane and Monoterpene Moieties: Cytotoxicity and Mutagenic Effects	E. V. Suslov, K. Yu. Ponomarev, A. D. Rogachev, M. A. Pokrovsky, A. G. Pokrovsky, M. B. Pykhtina, A. B. Beklemishev, D. V. Korchagina, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov	Medicinal Chemistry, V. 11, N 7, Pp 629 - 635	1,363	10.2174/1573406411666150518110053
76. Syntheses of α -cyano substituted oximes from terpenic hydrocarbons <i>via</i> nitroso chlorides: X-ray structures of 3-cyanocaran-4-one oxime, 2-cyanopinane-3-one oxime and 1-cyano- <i>p</i> -menth-8-en-2-one oxime	S. N. Bizyaev, Yu. V. Gatilov, A. V. Tkachev	Mendeleev Communications, V. 25, N 2, 2015, Pp 93-95	1,340	10.1016/j.mencom.2015.03.003
77. Novel long-lived π -heterocyclic radical anion: a hybrid of 1,2,5-thiadiazole- and 1,2,3-dithiazolidyls	E. A. Chulanova, I. G. Irtegovaya, N. V. Vasilieva, I. Yu. Bagryanskaya, N. P. Gritsan, A. V. Zibarev	Mendeleev Communications, V. 25, N 5, September-October 2015, Pp 336-338	1,340	10.1016/j.mencom.2015.09.005
78. Reaction of α , β -alkynylketones with β -amino alcohols: pseudoephedrine-assisted cleavage of triple bond via formal internal redox process	S. F. Vasilevsky, M. P. Davydova, V. I. Mamatuyk, N. V. Pleshkova, D. S. Fadeev, I. r V. Alabugin	Mendeleev Communications, V. 25, N 5, 2015, Pp 377-379	1,340	10.1016/j.mencom.2015.09.021
79. [2 σ ; + 2 σ + 2 π]-Cycloaddition of quadricyclane to partially methylated chlorosilylalkenes	P. P. Chapala, M. V. Bermeshev, V. G. Lakhtin, A. M. Genaev, A. N. Tavtorkin, E. Sh. Finkelshtein	Mendeleev Communications, V.25, N 5, 2015, Pp 344-345	1,340	10.1016/j.mencom.2015.09.008
80. isomerization of verbenol oxide to a diol with para-menthane structure exhibiting anti-Parkinson activity	A. Torozova, P. Maki-Arvela, N. Kumar, A. Aho, A. Smeds, M. Peurla, R. Sjöholm, I. Heinmaa, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, D. Y. Murzin	Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis, 2015, V. 116, N 2, pp 299-314	1,170	10.1007/s11144-015-0903-7
81. Inherent Microporosity and Photostability of Fluoroacrylic Polymer	A. M. Sheveleva, I. K. Shundrina, S. L. Veber,	Applied Magnetic Resonance,	1,167	10.1007/s00723-014-0640-5

Films Studied by Electron Paramagnetic Resonance of Nitroxide Spin Probes	A. D. Buhtjarova, V. V. Russkih, V. V. Shelkovnikov, M. V. Fedin, E. G. Bagryanskaya	2015, V.46, N 5, pp 523-540		
82. Electrostatic Properties of Nanostructured Silica Assessed by EPR of Molecular pH Labels	E. G. Kovaleva, L. S. Molochnikov, V. A. Osipova, D. P. Stepanova, V. A. Reznikov	Applied Magnetic Resonance, December 2015, V. 46, N 12, pp 1367-1382	1,167	10.1007/s00723-015-0704-1
83. Modern Trends in the Development of EPR/ESR	E. Bagryanskaya, H. Lee, Cz. Rudowicz, H. Ohta	Applied Magnetic Resonance, September 2015, V. 46, N 9, pp 965-966	1,167	10.1007/s00723-015-0719-7
84. Novel covalently linked pyrene-aryl azide systems: synthesis of 1-(4-azidobenzoyloxy)pyrene	I. I. Barabanov, A. V. Polukhin, V. V. Korolev, L. V. Kuibida, A. A. Nefedov	Mendeleev Communications, V. 25, N 4, July-August 2015, Pp 260-261	1,154	10.1016/j.mencom.2015.07.008
85. The First Synthesis of (4S,5R,6R)-5,6-Dihydroxy-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-ene-1-carboxylic Acid	O. V. Ardashov Yu. S. Demidova, D. V. Korchagina, K. P. Volcho, I. L. Simakova, N. F. Salakhutdinov	Helvetica Chimica Acta, V. 98, N 10, Pp 1442-1455	1,138	10.1002/hlca.201500125
86. Interaction of 1,3,2,4-Benzodithiadiazines with Aromatic Phosphines and Phosphites	T. D. Grayfer, A. Yu. Makarov, I. Yu. Bagryanskaya, I. G. Irtegova, Yu. V. Gatilov, A. V. Zibarev	Heteroatom Chemistry, V. 26, N 1, pp 42-50, January 2015.	1,076	10.1002/hc.21209
87. An Expedient Access to γ -Ketophosphine Chalcogenides via the Chemo- and Regioselective Addition of Secondary Phosphine Chalcogenides to β , γ -Ethylenic Ketones	A. V. Artem'ev, S. F. Malysheva, N. A. Belogorlova, N. I. Protzuk, A. I. Albanov, I. Yu. Bagryanskaya, E. Yu. Schmidt, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov	HETEROATOM CHEMISTRY, V. 26, N 6, 2015, Pp 455-462	1,076	10.1002/hc.21281
88. Experimental and Theoretical Study of $[2\sigma + 2\sigma + 2\pi]$ -Cycloaddition of Quadricyclane and Ethylenes Containing Three Silyl-Groups	M. Bermeshev, P. Chapala, V. Lakhtin, A. Genaev, M. Filatova, A. Peregudov, K. Utegenov, N. Ustynyuk, E. Finkelshtein	Silicon, 2015 V. 7, N 2, Pp: 117-126, SI	1,069	10.1007/s12633-014-9263-6

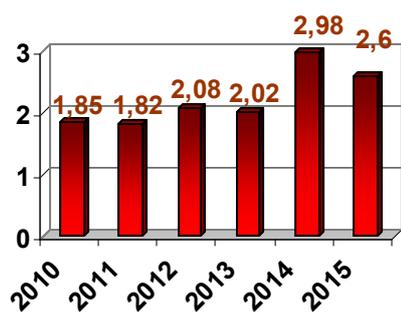
Публикации Института в международных и отечественных журналах в 2010 – 2015 гг.



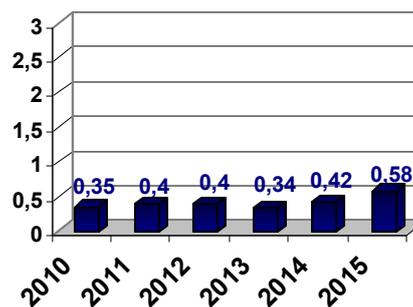
Суммарный импакт-фактор публикаций Института в международных и отечественных журналах в 2010-2015 гг.



Среднее значение импакт-факторов публикаций Института, зарегистрированных на Web of Science в 2010-2015 гг.



■ Среднее значение импакт-фактора публикации в международном журнале



■ Среднее значение импакт-фактора публикации в российском журнале

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА

Деятельность Ученого Совета

За отчетный 2015 год было проведено **16 заседаний Ученого Совета**, на которых рассматривались следующие основные вопросы:

- ◆ Итоги научно-исследовательской и организационной деятельности НИОХ СО РАН
- ◆ Планирование научно-исследовательской работы НИОХ СО РАН
- ◆ О проведении научных мероприятий
- ◆ О работе с научной молодежью в Институте
- ◆ О признании научно-исследовательской деятельности отдельных ученых и коллективов исследователей
- ◆ О системе стимулирования эффективности научной работы сотрудников Института
- ◆ Структурные изменения в Институте
- ◆ Кадровые и квалификационные дела

Рост и подготовка научных кадров

На 31 декабря 2015 года в Институте работало **420** человек, средний возраст сотрудников составил 46,4 лет, доля исследователей в возрасте до 39 лет включительно – 46,0%.

Доля сотрудников с ученой степенью среди сотрудников Института 31,7%, среди научных сотрудников 72,3%, доля аспирантов среди научных сотрудников 17,9%.



В отчетном году сотрудниками НИОХ защищены

1 докторская диссертация – **Малыхин Е.В.** «Ароматическое нуклеофильное замещение в среде жидкого аммиака: синтезы, механизмы реакций, приложения» по специальности 02.00.03 «органическая химия»,

5 кандидатских диссертаций

Бородина (Соболева) Е.А., Живетьева С.И., Волкова А.Н. по специальности 02.00.03 «органическая химия»,

Пархоменко Д.А. по специальности 01.04.17 «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества»

Маренина (Фомина) М.К. по специальности 14.03.06 «фармакология, клиническая фармакология».

В 2015 году в аспирантуру НИОХ СО РАН зачислены **6** человек: Подпругин Алексей Сергеевич, Куранов Сергей Олегович, Грищенко Станислав Юрьевич, Прима Дарья Олеговна, Бирюкова Марина Сергеевна, Плешкова Надежда Владимировна

Преподавательская деятельность сотрудников

В преподавательскую деятельность в 2015 г. были вовлечены 33 штатных сотрудников Института и 9 аспирантов (27% от общего числа научных сотрудников), из них на должности профессора – 6 человек, на должности доцента – 5 человека, на должности старшего преподавателя – 11 человек, на должности преподавателя – 3 человека, на должности ассистента – 5 человек, остальные преподаватели-почасовики.

Научные сотрудники НИОХ СО РАН – руководители дипломных и курсовых работ студентов различных вузов Новосибирска в 2015 г.

Помимо перечисленных выше преподавателей, читающих лекции, ведущих семинары, практикумы, ряд сотрудников НИОХ принимали участие в педагогической деятельности в качестве руководителей студентов при выполнении ими дипломных работ (для получения квалификации специалиста или степени бакалавра и магистра).

Студенты НГУ, проходившие дипломную практику в НИОХ и защитившие диплом в 2015 году

№	Научный руководитель	ФИО дипломника, название работы, квалификация, Вуз
1	д.х.н., г.н.с., ЛФАВ Волчо Константин Петрович	Назимова Екатерина Владимировна “Изучение взаимодействия спиртов пара- ментанового ряда с гетероароматическими альдегидами”, Специалист, ФЕН НГУ,
2	к.х.н., н.с., ЛГС Бредихин Роман Андреевич	Усатенко Дарья Олеговна “Изучение взаимодействия полифтораренсульфонилбромидов с неопределенными соединениями” Специалист, ФЕН НГУ
3	д.х.н., проф., г.н.с., ЛИМОР Бородкин Геннадий Иванович	Трофимова Дарья Владимировна "Синтез и исследование фотохимических свойств 7-гидрокси-1,1-дифтор-2(1H)- нафталинона и его эфиров" Специалист, ФЕН НГУ
4	к.х.н., доцент, с.н.с. ЛПП Мажукин Дмитрий Геннадьевич	Peng (Пен) / Shuanshuan (Шуаншуан), “Разработка методов синтеза стабильных нитроксильных радикалов ряда 2,5- дигидроимидазола, содержащих при атоме C ⁴ гетероцикла гидроксирильную группу” Магистрант, ФЕН НГУ
5	к.х.н., с.н.с., ЛФАВ Хоменко Татьяна Михайловна	Одарченко Татьяна Игоревна “Синтез новых ингибиторов фермента Tdp1 на основе кумаринов” Бакалавр, ФЕН НГУ
6	к.ф.-м.н., вед. инж. ЛФМИ Крумкачева Олеся Анатольевна	Кужелев Андрей Андреевич “Применение тритильных радикалов для структурных исследований биополимеров методом импульсного ЭПР” Специалист, ФЕН НГУ
7	к.х.н., н.с. ЛФМИ Еделева Мария Владимировна	Канагатов Бекет Байдакбаевич “Снижение температуры получения гомо- и блок-сополимеров методом радикальной контролируемой полимеризации в присутствии нитроксидов” Специалист, ФЕН НГУ
8	к.х.н., н.с. ЛФМИ Комаров Денис Александрович	Городецкий Артем Александрович “Визуализация оксигенации и рН ишемического сердца крысы методом томографии ЭПР” Магистрант, ФФ НГУ

Кроме дипломных работ в 2015 году под руководством научных сотрудников НИОХ СО РАН студентами НГУ, НГТУ, НГПУ и НХТК выполнено около **80** курсовых работ. На базе Института проходили научно-исследовательскую стажировку **6** студентов Китайско-российского института и **3** студента Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева (Казахстан).

**Стипендии имени академика Н.Н. Ворожцова для студентов
химического отделения ФЕН НГУ в 2015 г.:**

В 2015 г. состоялось награждение лучших студентов ФЕН НГУ II курса, показавших наилучшие результаты в изучении органической химии в 2014-2015 учебном году. Дирекция НИОХ установила **две стипендии имени Н.Н. Ворожцова**, каждая в размере двух базовых стипендий НГУ (4600) рублей, и присудила их следующим номинантам:

- **Макарову Эдгару Михайловичу;**
- **Родину Богдану Александровичу.**

**Олимпиада по органической химии для
старшеклассников и студентов г. Новосибирска**

Усилиями сотрудников НИОХ СО РАН, преподавателей кафедры органической химии НГУ и Совета научной молодежи НИОХ СО РАН при поддержке руководства Института была проведена очередная, **VII Олимпиада по органической химии** для старшеклассников и студентов города Новосибирска. Общее количество участников – 18 человек, студенты I-III курса НГУ и НГПУ, учащиеся 11 класса СУНЦ НГУ.

По результатам олимпиады были определены победители, которые были награждены ценными призами.

<i>Место</i>	<i>Участник</i>	<i>Курс</i>	<i>Баллы</i>
I	Родин Б.	2	369
II	Гуляк Е.	2	356
II	Макаров Э.	2	340
III	Валуев И.	2	309
III	Лубов Д.	2	305

Научно-образовательный лекторий «Актуальные проблемы органической химии»

В 2015 году в Институте продолжал работу научный семинар, на котором с докладами выступали приглашенные специалисты, освещавшие актуальную тематику исследований в органической химии и в смежных областях знания за последние годы:

№	ТЕМА ЛЕКЦИИ	Лектор
1	Advanced Concepts for Catalysis in Synthesis and Flow Chemistry	Prof. Thomas Wirth (Cardiff University, Cardiff, Wales, UK)
2	Динамическая поляризация ядер	Д.ф.-м.н. К.Л. Иванов (Международный томографический центр СО РАН)
3	Electron Paramagnetic Resonance at THz Frequencies Using Synchrotron Radiation	Dr. Joscha Nehr Korn (Institute for Silicon Photovoltaics, Helmholtz-Zentrum Berlin, Germany)
4	Карбокатионы: перспективы исследования при использовании твердых суперкислот /Доклад по результатам работы в Калифорнийском университете США/	Проф., д.х.н. Е.С. Стоянов (НАОХ СО РАН)

Общая характеристика изобретательской деятельности НАОХ СО РАН в 2015 г.

Подано заявок:

На изобретения – 8

БД – 1

Получено положительных решений – 16

Получено патентов – 16

Ноу-хау – 3

Лицензионный договор на использование изобретения – 1

Поддерживается в силе – 96 патентов

Прекращено поддержание в силе – 8 патентов

Международные научные связи Института в 2015 г.

Зарубежные научные командировки

В течение 2015 года состоялось **24** зарубежных командировок, в том числе по странам:

Страна	Всего	Кратко-срочные (до 6 мес.)	Сроком от 6 мес. до 1 года	Более 1 года	Цели командировки	
					Научная работа	Конференции
Германия	8	8			2	6
Япония	3	3			2	1
Республика Беларусь	1	1				1
Великобритания	2	2				2
Узбекистан	1	1				1
Китай	1	1			1	
Италия	4	4				4
Грузия	1	1				1
Израиль	3	3				3
Иран	1	1				1
Итого	25	25	нет	нет	5	20

Сотрудничество с зарубежными научными центрами

Двухсторонний проект, поддержанный Немецким научно-исследовательским обществом (DFG):

Тема: «Новые теллур-азотные π-гетероциклы: синтез, строение и возможное применение как молекулярных магнетиков и проводников» (совместно с университетом Бремена, ФРГ; соруководители: проф. Й. Бекманн и д.х.н. А.В. Зибарев), 2013-2015 гг. *Project BE 3716/3-1*

Результат: Выполнены совместные исследования, опубликована 1 статья в международном рецензируемом журнале, и тезисы 2 докладов на международной конференции.

Двухсторонний проект, поддержанный Японским обществом содействия науке:

Тема: «Органическая электроника сильно коррелированных систем» (совместно с университетом Нагоя, Япония; соруководители: проф. К. Авага и д.х.н. А.В. Зибарев) 2013-2015 гг. *Core-to-Core Project*.

Результат: проведен Core-to-Core / Leverhulme Trust 3rd Joint Workshop on Organic Electronics of Highly Correlated Molecular Systems. Организаторы - ИОХ РАН и НИОХ СО РАН.

Двухсторонний проект, поддержанный частным фондом Leverhulme Trust:

Тема: «Халькоген-азотные соединения для электроники и спинтроники» (совместно с университетом Сент-Эндруса, Соединенное Королевство; соруководители проф. Дж.Д. Вуллинс и д.х.н. А.В. Зибарев), 2012-2016 гг.

Результат: Выполнены совместные исследования, опубликованы 2 статьи в международных рецензируемых журналах, и тезисы докладов на 2 международных конференциях.

Грант Национального Института Здоровья США:

Тема: "Center for Electron Paramagnetic Resonance Imaging in vivo Physiology"

(совместно с университетом Чикаго (США); соруководители проекта проф. Howard J. Halpern и к.х.н. В.М.Тормышев), 2015-2016 гг. *Грант 5P41EB002034*

Результат: Реализованы эффективные подходы к значительному улучшению методики синтеза узколинейного (в спектре ЭПР) водорастворимого низкотоксичного тритильного радикала типа ОХ63.

Двухсторонний российско-американский проект, поддержанный РФФИ и ННФ США:

Тема: "Международное сотрудничество в области химии: Динамическая поляризация ядер наночастицами и кластерами" (с ИХКиГ СО РАН и университетом Алабамы (США), руководитель проекта к.х.н. В.М. Тормышев) 2014-2016 г. *Проект № 14-03-93180 МСХ_а*

Результат: Разработаны методы получения ряда монофункциональных производных тритильных радикалов с различными типами базового остова.

Грант по приоритетному направлению деятельности РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований в небольших группах под руководством ведущих российских и зарубежных ученых»:

Тема: «Алкоксиамины с контролируемой реакционной способностью – новая платформа для разработки лекарственных препаратов, средств диагностики заболеваний и создания современных полимерных материалов» (с Марсельским университетом, руководители проекта - проф. Марк Сильван), 2015-2017 гг. *Грант № 15-13-20020*

Результат: Научный отчет представлен в РНФ

Совместный российско-монгольско-японский проект по гранту японского научного общества:

Тема: «Исследование донных отложений речных дельт» (совместно с Городским университетом Токио, с Монгольским государственным университетом и Бурятским государственным университетом, руководитель проекта – доц. Кавахигаши Масаюки), 2013-2015 гг.

Результат: В 2015 г. методом хромато-масс-спектрометрии с использованием детектирования по индивидуальным характеристичным ионам определено содержание хлорорганических пестицидов (ХОП), полихлорированных бифенилов (ПХБ), полициклических ароматических соединений (ПАУ) в 15 образцах донных осадков, отобранных в 2014 г. в трех зонах бассейна р. Селенги и оз. Байкал на территории России.

Совместный российско-казахский междисциплинарный интеграционный проект:

Тема: "Исследование химических превращений растительных метаболитов флоры Республики Казахстан и регионов Сибири Российской Федерации с целью разработки лекарственных препаратов" (с АО Международный научно-производственный центр "Фитохимия" МОН РК, г. Караганда, Казахстан, руководители проекта: от СО РАН - зав. лаб., д.х.н. Э.Э.Шульц, от МОН РК – директор АО НПЦ "Фитохимия" акад. МОН РК С.М. Адекенов), 2014-2016 гг.

Результат: Выделение сесквитерпеноидов, алкалоидов, флавоноидов и тритерпеноидов из растений, установление строения и химическая модификация. В 2015 г. опубликованы 2 совместных статьи в журналах: «Chemistry Heterocycl. Compounds. 2015, 51(2), 146-152» и «Chemistry of Natural Compounds (2015), 51(3), 464-471». По материалам исследования представлено два доклада (пленарный и стендовый) на международной научно-практической конференции

“Достижения и перспективы развития фитохимии”, г. Караганда, Казахстан

Совместный проект фундаментальных исследований Национальной академии наук Беларуси и Сибирского отделения РАН:

Тема: “Химические модификации растительных метаболитов терпеновой и поликетидной природы с целью получения новых политаргетных биомолекул с противовоспалительным и противоопухолевым действием” (Институтом биоорганической химии НАНБ, руководители - академик НАН РБ Лахвич Ф.А. / зав. лабораторией медицинской химии., д.х.н., профессор Шульц Э.Э.), 2015-2017 гг. *Проект № 12, Постановление Президиума СО РАН от 29.06.2015 № 115.*

Результат: В результате выполнения НИР будут разработаны подходы для направленной гибридизации природных терпеноидов, с введением фармакофорных фрагментов природных аминокислот, алкилполиаминов; установлена противовоспалительная и противоопухолевая активность; выполнен QSAR-анализ связи структура-активность, рекомендованы кандидаты для дальнейших доклинических исследований.

По результатам исследования направлена в печать статья.

Международный проект STN:

Тема: «STN Agreement» (с Chemical Abstract Service, США и FIZ – Карлсруэ, ФРГ). Исполнитель - вед. инж. **Л.С.Филатова.**

Результаты:

1. Для сотрудников институтов СО РАН и ВУЗов (НИОХ, ЦСБС, КГПУ, ОГУ, ТГУ) проведены 225 поисков информации в международных БД (Chemical Abstracts, Registry, Casreact, Reaxys, Scopus, Espacenet, WOS, и др.).

2. Обеспечены тестовые и оформлены бесплатные доступы НИОХ к разнообразным информационным ресурсам по химии:

- ❖ Информационно-поисковая система SciFinder;
- ❖ Полнотекстовые ресурсы ряда зарубежных издательств (ACS, Nature, Science, Taylor & Francis, OUP, CUP, SAGE, Bentham Science, и др.).

Грант на научную стажировку в Германии в 2015-2016 г для ученых и преподавателей вузов (DAAD):

Тема: «Studying of exchange interaction in family of C(sp²)-coupled nitronyl nitroxide and iminonitroxide diradicals». Руководитель - Prof. M. Baumgarten, Институт Макса-Планка полимерных материалов, г. Майнц, Германия, 25.09.2015-15.12.2015 г. Грант DAAD 50015739.

Результат: Создание высокоспиновых молекул и полимерных материалов, молекулярный дизайн магнитно-активных сенсоров.

Прием зарубежных ученых и специалистов

В течение 2015 года Институт посетили 11 иностранных ученых и специалистов.

№ п. п	Фамилия, И.О.	Страна, научный центр, должность	Срок пребывания, цель
1.	Шаймерденова Ж.Р. Shaimerdenova J.Zh.	Казахстан, АО Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», н.с.	26.06.2015 – 10.07.2015; Работа в лаборатории и библиотеке, участие в конференции. Выполнение совместных исследований в рамках соглашения о сотрудничестве.
2.	Байсаров Г.М. Baisarov G.M.	Казахстан, АО Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», н.с.	26.06.2015 – 10.07.2015 Работа в лаборатории и библиотеке, участие в работе 2-ой Российской конференции по медицинской химии. Выполнение совместных исследований в рамках соглашения о сотрудничестве
3	Майкл К. Боуман Michael K. Bowman	США, Университет Алабамы, профессор	08 июня – 29 июля 2015 26 сентября-05 октября 2015 Проведение совместных работ по исследовательской программе
4	Поль Люсьен Бремон Paul Lucien Bremond	Франция, Университет Экс-Марсель, профессор	20 марта – 26 марта 2015 года Участие в Молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии 2015»
5	Томас Вирт Thomas Wirth	Великобритания, Университет г. Кардифф, профессор	10.06.2015 Чтение лекций

6	Сильван Марк Sylvan Marque	Франция, Университет Экс-Марсель, профессор	03 марта – 10 апреля 2015 г. Участие в конференции, обсуждение планов совместных работ 01 сентября – 22 декабря 2015 г. Работа по Гранту «РНФ15-13-20020 – группы под руководством зарубежных ученых»
7	В.Ю. Кириллов	Казахстан, Казахский научно-исследовательский институт лесного хозяйства и агролесомелиорации Республики Казахстан, зам. генерального директора по науке	26-30 ноября 2015 г. Освоение техники параллельной двойной экстракции для извлечения летучих веществ из растительного сырья
8	X. Li	Китай, Университет г. Тяньцзинь, профессор, директор Национального научно-исследовательского центра инженерной технологии дистилляции NERCDDT при Университете г. Тяньцзинь, директор компании “National PeiYang Distillation Tech. Eng. Limited Company”	19 мая 2015 г. Ознакомительная экскурсия
9	L. Zhang	Китай, Университет г. Тяньцзинь, профессор	19 мая 2015 г. Ознакомительная экскурсия
10	H. Li	Китай, Университет г. Тяньцзинь, доцент	19 мая 2015 г. Ознакомительная экскурсия
11	Xin Gao	Китай, Университет г. Тяньцзинь, доцент	19 мая 2015 г. Ознакомительная экскурсия

Участие в работе международных организаций

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Должность, ученая степень	Членство в международных научных организациях
1.	БАГРЯНСКАЯ Елена Григорьевна	директор д.ф.-м.н.	Представитель РФ в Международном обществе магнитного резонанса (ISMAR), вице-президент Международного общества ЭПР (International EPR Society), вице-президент Азиатско-Тихоокеанского общества ЭПР (APES), президент Российского общества ЭПР

2.	ЗИБАРЕВ Андрей Викторович	зав. лаб. д.х.н.	Член Royal Society of Chemistry, United Kingdom
3	ТКАЧЕВ Алексей Васильевич	зав. лаб. д.х.н.	Член международного общества "Isoprenoid Society"
4	ШУЛЬЦ Эльвира Эдуардовна	зав. лаб. д.х.н.	Иностраный член Национальной академии наук Республики Казахстан (избрана 28.02.2013 г.)
5	ТИХОВА Вера Дмитриевна	зав. лаб. к.х.н.	Член Международного общества исследователей гуминовых веществ (IHSS).
6	ТОРМЫШЕВ Виктор Михайлович	рук. группы к.х.н.	Член комиссии Scientific Advisory Board, специализирующейся на координации работ в области использования спектроскопии ЭПР и стабильных радикалов для решения задач в области биологии и медицины.
7	ПАНКРУШИНА Наталья Алексеевна	с.н.с. к.х.н.	Член Международного общества изучения лекарственных растений «Society for Medicinal Plant Research Gesellschaft fiir Arzneipflanzenforschung – GA»

Совместные лаборатории НГУ - ННЦ

Руководитель – д.х.н. А.В. Зибарев

Создание методов синтеза аза-гетаренов, включая полифторированные, на основе глиоксаля, изучение их химических свойств и биологической активности, поиск применения синтезированных веществ в биомедицине и (или) материаловедении функциональных молекулярных материалов

Синтезированы новые функциональные производные полифторированных хиноксалинов и 2,1,3-бензотиа/селенадиазолов, в том числе обладающие двумя функциональными группами, в частности метоксильной и диметиламинной (рисунок 1). Обнаружено, что введение первого нуклеофила происходит региоселективно – в положение 6 хиноксалина и положение 5 тиа/селенадиазола. Региоселективный характер замещения подтвержден и объяснен квантово-химическими расчетами.

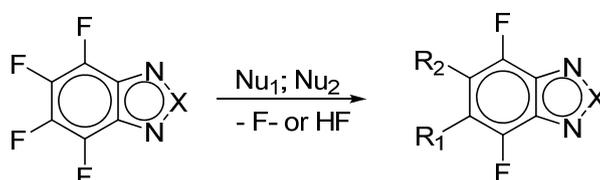


Рис. 1. Синтез производные полифторированных хиноксалинов и 2,1,3-бензотиа/селенадиазолов с двумя функциональными группами.

Изучена активность синтезированных соединений по отношению к клеткам рака человека, Установления токсичность по отношению к клеткам Hep2 (карцинома) и U937 (лейкемия), вызывающая, что важно, апоптоз клеток.

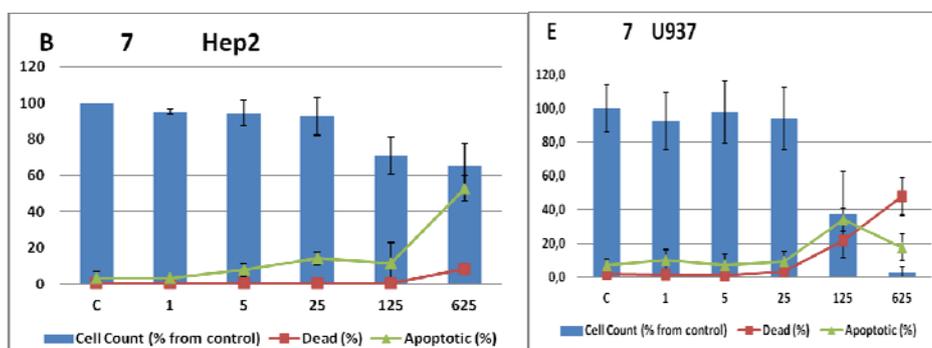


Рис. 2. Обработка клеток Hep2 и U937 раствором 6,7-бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалина в концентрации 1-625 ммоль в течение 72 ч, приводящая к их апоптозу и некрозу.

Совместная лаборатория НГУ-НИОХ

«Лаборатория новых медицинских препаратов»

Руководитель – профессор, д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Проведены исследования по дизайну новых биологически активных соединений взаимодействием монотерпеноидов с карбонильными соединениями. Исследована противоопухолевая активность полученных соединений. Продолжены работы по изучению закономерностей каталитических превращений природных соединений и их производных. Проведена разработка псевдовирусных систем и начато использование их для поиска новых противовирусных препаратов.

Совместная лаборатория НГУ-НИОХ

«Лаборатории строения, свойств и механизмов реакций органических соединений»

Руководитель – профессор, д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская

Проведены исследования по дизайну новых биологически активных соединений взаимодействием монотерпеноидов с карбонильными соединениями. Исследована противоопухолевая активность полученных соединений. Продолжены работы по изучению закономерностей каталитических превращений природных соединений и их производных. Проведена разработка псевдовирусных систем и начато использование их для поиска новых противовирусных препаратов.

Совместная лаборатория НГУ-НИОХ

«Лаборатории химии свободных радикалов»

Руководитель – профессор, д.х.н. В.А. Резников

Изучено влияние антиоксиданта SkQ1 и мелатонина на развитие нейродегенеративных изменений в мозге преждевременно стареющих крыс линии OXYS. Показано, что регулярное введение мелатонина предотвращает возрастные повреждения нейронов и улучшает структуру и функционирование нервной ткани, SkQ1 уменьшает степень повреждения митохондриальной ДНК и замедляет развитие пассивного поведения. Оба препарата могут быть использованы для профилактики развития болезни Альцгеймера.

Методом двухпараметровых корреляций с индуктивными константами Гаммета и стерическими константами Фуджиты изучено

влияние объёмных заместителей в окружении нитроксильной группы на окислительно-восстановительные свойства нитроксильных радикалов. Показано, что эффект объёмных заместителей связан не с "экранированием" нитроксильной группы, а со стабилизацией или дестабилизацией нитроксильных радикалов и соответствующих гидроксиламинов.

Показано, что устойчивость нитроксильных радикалов к восстановлению повышает эффективность тушения супероксидного радикала в митохондриях. Такие радикалы проявляют высокую антигипертензивную активность.

Синтезирован олигонуклеотид, содержащий две спиновых метки на разных концах цепи. Он использован для исследования взаимодействия РНК с рибосомами с использованием ПЭЛДОР. Исследовано взаимодействие некоторых рибосомальных белков с РНК. Оптимизированы методики применения спиновых меток на основе тритильных радикалов для измерения расстояний с помощью ПЭЛДОР. Методом спиновых зондов подтверждено неоднородное распределение компонентов биологических мембран в теле липидного бислоя. Показано, что углеводы образуют монослой на поверхности биологических мембран. Синтезированы новые нафто[4,3,2,1-*lmn*][2,9]фенантролины и исследованы перспективы их применения в органической фотовольтаике.

Выставочная деятельность

Выставка «ТЕХНОПРОМ – 2015», г. Новосибирск, 4-5 июня 2015 г.
Разработки: Чистящие средства для полимерных машин: «КЛИНОК», «ЭКСТРАКЛИН».

18-я Международная специализированная выставка химической промышленности и науки «ХИМИЯ-2015», г. Москва, 27-29 октября 2015 г. Разработки: Чистящие средства для полимерных машин: «КЛИНОК», «ЭКСТРАКЛИН».



Конкурс научных работ сотрудников Института

14-15 декабря 2015 г. в Институте проходил конкурс научных работ сотрудников НИОХ СО РАН. На конкурс было представлено 6 работ.

- **Первая премия имени академика Н.Н. Ворожцова** была присуждена коллективу авторов: Багрянскому В.А., **Береговой И.В.**, Блинковой С.В., Боровкову В.И., Вьюшковой М.М., Гурской Л.Ю., Летягину Г.А., Молину Ю.Н., Овчинникову Д.А., Штейнгарцу В.Д., Щеголевой Л.Н., за работу «*Потенциальные поверхности как ключ к пониманию строения и свойств короткоживущих анион-радикалов полифторароматических молекул*».

Две вторые премии были присуждены:

- коллективу авторов - Вагановой Т.А., Варламенко В.С., Гражданникову А.Е., Клименко Л.И., Козловой Л.П., Коломниковой В.И., Колесниковой И.В., Кукиной Т.П., Малышину Е.В., Митасову М.М., Обут С.М., Покровскому Л.М., Попову С.А., Сальниковой О.И., Толстикovu Г.А., Хохриной Е.А., Чибиряеву А.М., Шевцову С.А., Шеремет О.П., Шмидт Э.Н., **Шпатову А.В.**, Шульц Э.Э., Suk Woo Kang, Sang Min Kim, Vyung Hun Um, за работу «Новые технологии переработки лесотехнических отходов с получением биоактивных продуктов и изучение состава экстрактивных веществ побеговой системы ряда хвойных растений»;
- коллективу авторов - Антимоновой А.Н., Баеву Д.С., Гатилову Ю.В., Григорьеву И.А., Жуковой Н.А., Иртеговой И.Г., Кошелевой Н.В., Морозову С.В., Петренко Н.И., **Полиенко Ю.Ф.**, Попову С.А., Сорокиной И.В., Толстикovu Г.А., Толстиковой Т.Г., Черняк Е.И., Шакирову М.М., Шпатову А.В., Шульц Э.Э., Юшковой Ю.В., Абдуллаеву Н.Д., Виноградовой В.И., Захаровой О.Д., Невинскому Г.А., Покровскому А.Г., Покровскому М.А., Сагдуллаеву Ш.Ш., Синицыной О.И., Фроловой Т.С., Шерман К.М., за работу «Спин-меченые природные соединения: синтез и биологическая активность».

Три третьих премий были присуждены:

- коллективу авторов - **Виноградову А.С.**, Краснову В. И., Платонову В.Е., за работу «Полифторароматические цинкорганические соединения. Получение и реакции с электрофильными реагентами»;
- коллективу авторов - **Самсонову В. А.**, Савельеву В. А., Гатилову Ю. В., Багрянской И. Ю., Рыбаловой Т. В., Чугуновой Е. А., Герасимовой Т. А., Барановой С. С., за работу «Синтез и свойства производных 2Н-бензимидазол-1,3-диоксидов»;
- коллективу авторов - **Крысину А П.**, Никуличевой О.Н., Фадеевой В.П., Покровскому Л.М., Нефёдову А.А., Шундриной И.К., Селиванову Б.А. Яковлеву О.И., Жарковой Т.Ф., Волосской Т.В., Почуевой Л.И., за работу «Термически пришивающиеся фенольные антиоксиданты, как новый подход в решении проблемы модификации свойств полимеров».

Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН

С 1 по 3 декабря 2015 г. в НИОХ СО РАН состоялся Конкурс молодых ученых. На Конкурс было подано 40 работ (3 научных сотрудника, 3 младших научных сотрудника, 1 инженер, 16 аспирантов НИОХ и НГУ, 17 студентов и магистрантов НГУ) все они были рассмотрены членами экспертного жюри и допущены к конкурсу. Выступление участников проходило в течение 3 дней (5 заседаний).

По результатам тайного голосования жюри

Стипендия им. акад. Н.Н. Ворожцова и Диплом I степени были присуждены **Сергею Александровичу Добрынину** (ЛАС), инженеру-исследователю, аспиранту НГУ

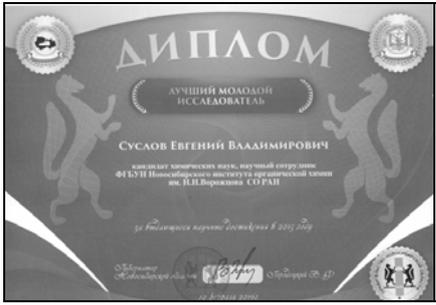
Повышенную стипендию и Дипломы II степени получили: А.С. Соколова, Д.Г. Трофимов, М.Е. Миронов, Е.А. Свиридов, А.А. Кужелев, А.В. Липеева, К.Ю. Пономарев, М.А. Тимошенко, Д.И. Деревянко, И.И. Попадюк,

Повышенную контрактную надбавку и Дипломы III степени получили: М.С. Казанцев, С.С. Патрушев, С.В. Никитин, А.В. Ластовка, Н.М. Куприкова, М.Е. Рахманова, Е.И. Кузнецов, Е.А. Соболева, М.А. Баженов, К.И. Баскакова, Ю.В. Юшкова, И.В. Курзенков, Н.С. Ли-Жуланов

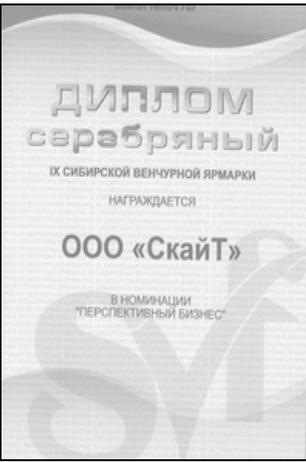
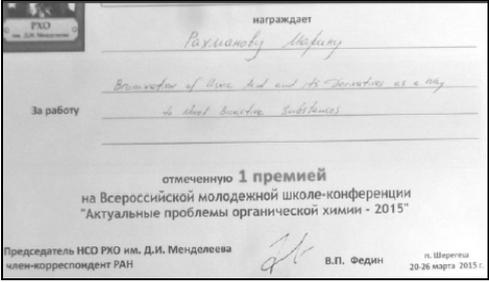
ПРЕМИИ им. Владимира Петровича Мамаева за лучшие работы в области химии гетероциклических соединений были присуждены:

- ✓ **Добрынину Сергею Александровичу**
- ✓ **Тимошенко Марии Александровне.**

Награды Института и отдельных ученых

<p style="text-align: center;">Н.с. ЛГетС к.х.н. Семенов Николай Андреевич – победитель конкурса 2015 года на право получения гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых российских ученых – кандидатов наук в номинации «Химия, новые материалы и химические технологии» за работу «Синтез и исследование свойств нового класса молекулярных парамагнетиков - гетероспиновых халькоген-азотных пи- гетероциклических анион- радикальных солей» (грант МК-4411.2015.3)</p>	 <p style="text-align: center;">СВИДЕТЕЛЬСТВО МК-4411.2015.3 Николай Андреевич Семенов является победителем конкурса 2015 года на право получения гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых - кандидатов наук в области знания Химия, новые материалы и химические технологии</p>
<p style="text-align: center;">Н.с. ГРОМ, к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич – победитель программы УМНИК – 2015, проект «Разработка органических полупроводниковых материалов для полевых и светоизлучающих транзисторов»</p>	 <p style="text-align: center;">ФОНД СОДЕРЖАНИЯ НАУКИ или Фонд традиционной поддержки ДИПЛОМ Победитель программы «Участие в конкурсе научно-инновационного конкурса» (УМНИК) Казанцев Максим Сергеевич Руководитель проекта Генеральный директор И.М. Карпов С.Г. Петков</p>
<p style="text-align: center;">М.н.с. ГФМ Фролова Татьяна Сергеевна победитель программы УМНИК-2015 проект «Разработка нового электрооптического материала на основе высокофторированного полиимида»</p>	 <p style="text-align: center;">ФОНД СОДЕРЖАНИЯ НАУКИ ДИПЛОМ победителя программы «УМНИК» Фролова Татьяна Сергеевна Руководитель проекта Генеральный директор И.М. Карпов С.Г. Петков</p>
<p style="text-align: center;">Н.с. ЛФАВ, к.х.н. Суслов Евгений Владимирович награжден Губернатором Новосибирской области Дипломом «Лучший молодой исследователь» за выдающиеся научные достижения в 2015 году</p>	 <p style="text-align: center;">ДИПЛОМ ЛУЧШИЙ МОЛОДОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ СУСЛОВ ЕВГЕНИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ кандидат химических наук, научный сотрудник ФГБУН Новосибирского института органической химии им. В.Д. Баранова, СО РАН 24 февраля 2016 года 2016 год Новосибирск</p>

<p>Н.с. ЛИМОР, к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич отмечен Благодарственным письмом Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области за интеллектуальный вклад в проведение заключительного этапа Всероссийской олимпиады школьников по химии</p>	
<p>Зав. ЛМХ, д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна награждена Памятной медалью «100 лет профессору А.Н. Косту» за выдающиеся достижения в химии гетероциклических соединений</p>	
<p>Зав.ЛФИ, д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна награждена Почетной грамотой Президиума СО РАН за многолетний добросовестный труд, большой вклад в развитие фундаментальных и прикладных исследований в области фармакологии и медицинской химии, плодотворную научную, научно- организационную, педагогическую деятельность и в связи с юбилеем</p>	
<p>Зав. ЛАС, д.х.н., проф. Григорьев Игорь Алексеевич награжден Медалью "Памяти академика Н.М. Эмануэля" за достижения в области химической и биохимической физики</p>	

<p>Директор НИОХ СО РАН, д.ф.-м. н. проф. Багрянская Елена Григорьевна награждена Правительством Новосибирской области Свидетельством «Надёжный работодатель» II степени за обеспечение условий эффективного труда работников и успехи в производственной деятельности в 2014 году</p>	 <p>Правительство Новосибирской области СВИДЕТЕЛЬСТВО «НАДЕЖНЫЙ РАБОТОДАТЕЛЬ» II степени Награждается Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. И.И. Воровцова Сибирского отделения Российской академии наук, город Новосибирск, временное исполняющая обязанности директора БАГРЯНСКАЯ ЕЛЕНА ГРИГОРЬЕВНА, за обеспечение условий эффективного труда работников и успехи в производственной деятельности в 2014 году Губернатор Новосибирской области <i>В.А. Горюнов</i> Новосибирск, 2015</p>
<p>В.н.с. ГСКП, д.х.н. Олейник Иван Иванович награжден СЕРЕБРЯНЫМ ДИПЛОМОМ IX Сибирской венчурной ярмарки Международного форума технологического развития ТЕХНОПРОМ 2015 за совместный инновационный проект НИОХ СО РАН и ООО «Скайт» «Разработка технологической платформы получения высокопрочных нитей из сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ)»</p>	 <p>ДИПЛОМ серебряный IX СИБИРСКОЙ ВЕНЧУРНОЙ ЯРМАРКИ НАГРАЖДАЕТСЯ ООО «Скайт» В НОМИНАЦИИ «ПЕРСПЕКТИВНЫЙ БИЗНЕС»</p>
<p>Лаб. ЛФАВ Рахманова Марина Евгеньевна отмечена 1 премией Новосибирского отделения РХО им. Д.И. Менделеева за лучший доклад «Bromination of Usnic Acid and its Derivatives as a Way of Novel Bioactive Substancy» на Всероссийской молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии 2015»</p>	 <p>награждает <i>Рахманову Марину</i> <i>Bromination of Usnic Acid and its Derivatives as a way</i> За работу <i>to novel bioactive substances</i> отмеченную 1 премией на Всероссийской молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии - 2015» Председатель НСО РХО им. Д.И. Менделеева член-корреспондент РАН <i>В.П. Федин</i> н. Шереметьев 20-26 марта 2015 г.</p>
<p>М.н.с. ЛФАВ Пономарев Константин Юрьевич отмечен 2 премией Новосибирского отделения РХО им. Д.И. Менделеева за доклад «Synthesis and Analgesic Activity of New Compounds Combining Azaadamantane and Monoterpene Fragments» на Всероссийской молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии 2015»</p>	 <p>НОВОСИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РХО им. Д.И. Менделеева награждает <i>Пономарева Константина</i> <i>Synthesis and Analgesic Activity of New Compounds</i> За работу <i>Combining Azaadamantane and</i> <i>Monoterpene Fragments</i> отмеченную 2 премией на Всероссийской молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии - 2015» Председатель НСО РХО им. Д.И. Менделеева член-корреспондент РАН <i>В.П. Федин</i> н. Шереметьев 20-26 марта 2015 г.</p>

<p>М.н.с. ЛИНИРР Пешков Роман Юрьевич отмечен 3 премией Новосибирского отделения РХО им. Д.И. Менделеева за доклад «One-Pot Synthesis of 4'-alkil-4-цианобипhenyls of the Basis of Terephthalonitrile Dianion and Neutral Aromatic Nitrile Cross-coupling» на Всероссийской молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии 2015»</p>	
<p>М.н.с. ЛФАВ Попадюк Ирина Игоревна отмечена 3 премией Новосибирского отделения РХО им. Менделеева за доклад «Synthesis of Methyl C-β3 -epoxy- 12-oxocholan-24-oate and ItsβSynthesis of Methyl C-3 Reactions with S- and N-nucleophiles» на Всероссийской молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии 2015»</p>	
<p>Зав. ЛФМИ, в.н.с., к.х.н. Маматюк Виктор Ильич награжден Почетной грамотой Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области за особые заслуги в разработке метода ядерного магнитного резонанса в исследовании строения органических соединений, многолетнюю плодотворную научную деятельность</p>	

*Краткий отчет о деятельности Института за 2015 год
подготовлен на основании материалов полного отчета*

*Ответственный за выпуск
зам.директора НИОХ СО РАН Д.А. Абашев*

Оформление и компьютерная верстка

И.А. Трубицын

*Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН*