

**Федеральное агентство научных организаций
(ФАНО России)**

*Новосибирский Институт органической химии
имени Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской Академии Наук*

КРАТКИЙ ОТЧЕТ
о научной и научно-организационной
деятельности за 2016 год



Новосибирск 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Кадровый состав	5
Дирекция	5
Ученый Совет	5
Научно-исследовательские подразделения	6
Основные направления деятельности Института	9
НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	11
Отдел медицинской химии	11
Лаборатория физиологически активных веществ	11
Лаборатория медицинской химии	25
Лаборатория фармакологических исследований	37
Отдел физической органической химии	45
Лаборатория магнитной радиоспектроскопии	45
Группа изучения механизмов органических реакций	62
Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов	66
Лаборатория галоидных соединений	74
Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций	86
Лаборатория гетероциклических соединений	108
Группа синтеза катализаторов полимеризации	113
Лаборатория азотистых соединений	114
Группа металлокомплексного катализа	124
Лаборатория микроанализа	132
Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа	133
Группа функциональных материалов	139
Группа органических материалов для электроники	142
Лаборатория промежуточных продуктов	152
Лаборатория терпеновых соединений	158

Лаборатория органических светочувствительных материалов	164
Технологический отдел (ТО)	173
Основные научные и прикладные результаты, полученные в ходе выполнения НИР по различным проектам	176
Краткий перечень публикаций за 2016 год	183
НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА	200
Деятельность Учёного Совета	200
Рост и подготовка научных кадров	201
Научно-образовательный семинар	206
Патентно-лицензионная деятельность	207
Международные научные связи	207
Совместные лаборатории НГУ - ННЦ	216
Выставочная деятельность	218
Конкурс научных работ сотрудников Института	219
Награды Института и отдельных ученых	221

Кадровый состав

На 31 декабря 2016 года в Институте работало 420 человек, из них 151 научных работника, в том числе: 32 доктора наук, 95 кандидатов наук, 24 научный сотрудник без ученой степени.

Должностной состав: 1 директор, 2 зам. директора по научной работе, 1 зам. директора по общим вопросам, 1 зам. директора по инновационной деятельности, 1 главный инженер, 1 ученый секретарь, 12 зав. лабораториями, 4 руководителей тематических групп, 2 зав. отделом, 10 главных, 13 ведущих, 54 старших, 43 научных, 50 младших научных сотрудников, 1 инженер-исследователь, 8 молодых специалистов (окончившие учебные заведения в 2016 г.), 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. Е.В. Третьяков

к.х.н. Е.В. Суслов

Ученый секретарь – к.х.н. Р.А. Бредихин

Заместитель директора по общим вопросам – Е.М. Ядрышников

Главный инженер – А.А. Исаков

Ученый Совет

Багрянская Е.Г.	проф., д.ф.-м.н.	директор, председатель УС
Бредихин Р.А.	к.х.н.	учёный секретарь, секретарь УС
Бардин В.В.	д.х.н.	зам. председателя УС
Третьяков Е.В.	д.х.н.	зам. председателя УС
Тормышев В.М.	доц., к.х.н.	зам. председателя УС
Волчо К.П.	проф. РАН, д.х.н.	главный научный сотрудник
Зибарев А.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Кириллюк И.А.	к.х.н.	ведущий научный сотрудник
Мажукин Д.Г.	доц., к.х.н.	заведующий лабораторией
Малыхин Е.В.	доц., д.х.н.	руководитель группы
Маматюк В.И.	к.х.н.	рук. ЦКП
Меженкова Т.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Салахутдинов Н.Ф.	д.х.н.	заведующий отделом
Тихова В.Д.	к.х.н.	заведующий лабораторией
Тихонов А.Я.	доц., д.х.н.	главный научный сотрудник
Ткачев А.В.	проф., д.х.н.	заведующий лабораторией
Толстикова Т.Г.	проф., д.б.н.	заведующая лабораторией
Шелковников В.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Шульц Э.Э.	проф., д.х.н.	заведующая лабораторией

Научно-исследовательские подразделения института и их руководители

В структуру научных подразделений Института входят 2 отдела, центр спектральных исследований, 14 лабораторий и 6 групп:

- 1.1 Отдел медицинской химии (ОМХ)
Руководитель отдела - д.х.н. **Нариман Фаридович Салахутдинов**
 - 1.1.1 Лаборатория физиологически активных веществ (№5-ЛФАВ)
Зав. лабораторией - д.х.н. **Нариман Фаридович Салахутдинов**
тел. 8(383)330-97-33, внутр. тел. 3-75, факс: +7 (383) 330-97-52
e-mail: anvar@nioch.nsc.ru
 - 1.1.2. Лаборатория медицинской химии (№13-ЛМХ)
Зав. лабораторией – д.х.н, профессор - **Эльвира Эдуардовна Шульц**
тел. (383)330-85-33, внутр. тел. 2-35, 3-20, 2-09
e-mail: schultz@nioch.nsc.ru
 - 1.1.3 Лаборатория фармакологических исследований (№14-ЛФИ)
Зав. лабораторией – д.б.н, профессор **Татьяна Генриховна Толстикова**
тел. 8(383)330-07-31; вн. тел. 2-49
e-mail: tolstiktg@nioch.nsc.ru
Страница: [ЛФИ](#)
- 1.2. Отдел физической органической химии (ОФОХ)
Руководитель отдела - д.ф.-м.н., профессор **Елена Григорьевна Багрянская**
 - 1.2.1 Лаборатория магнитной радиоспектроскопии (№26-ЛМР)
Зав. лабораторией - д.ф.-м.н., профессор **Елена Григорьевна Багрянская**
тел. (383) 330-88-50, внутр. тел. 3-81
e-mail: egbagryanskaya@nioch.nsc.ru
 - 1.2.2 Группа изучения механизмов органических реакций (№28-ГИМОП)
Руководитель группы – к.х.н - **Алексей Юрьевич Воробьев**
тел. 8(383)330-93-86, внутр. тел. 3-30
e-mail: vor@nioch.nsc.ru

- 1.2.3 [Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов](#) (№29-ЛАЭСМ)
Зав. лабораторией – д.х.н. **Леонид Анатольевич Шундрин**
тел. 8(383)330-94-32; вн. тел. 3-63, 4-36
e-mail: shundrin@nioch.nsc.ru
- 1.2.4 [Центр спектральных исследований](#) (№30-ЦСИ)
Руководитель Центра – к.ф.-м.н. **Дмитрий Николаевич Половяненко**
тел. 8(383) 330-96-61; вн. тел. 3-29
e-mail: dpolo@nioch.nsc.ru
- 1.3 [Лаборатория галоидных соединений](#) (№3-ЛГС)
Зав. лабораторией - д.х.н. **Татьяна Владимировна Меженкова**
тел. (383) 330-69-43, вн. тел. 2-90
e-mail: mtv@nioch.nsc.ru
- 1.4 [Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций](#) (№6-ЛИНИРР)
Зав. лабораторией - д.х.н. **Евгений Викторович Третьяков**
тел. (383) 330-91-71, вн. т.3-48
e-mail: tretyakov@nioch.nsc.ru
- 1.5 [Лаборатория гетероциклических соединений](#) (№7-ЛГЦС)
Зав. лабораторией - д.х.н. **Андрей Викторович Зибарев**
тел. (383) 330-96-64, вн. тел. 3-61, 3-95
e-mail: zibarev@nioch.nsc.ru
- 1.7 [Группа синтеза катализаторов полимеризации](#) (№8-ГСКП)
Руководитель - д.х.н. **Иван Иванович Олейник**
тел. (383) 330-95-24, , вн. тел 2-86
e-mail: oleynik@nioch.nsc.ru
- 1.6 [Лаборатория азотистых соединений](#) (№9-ЛАС)
Зав. лабораторией - д.х.н., профессор **Игорь Алексеевич Григорьев**
тел. 8(383) 330-73-87, вн. тел 4-40, 2-74
e-mail: grig@nioch.nsc.ru
- 1.8 [Группа металло-комплексного катализа](#) (№11-ГМК)
Руководитель - к.х.н. **Виктор Михайлович Тормышев**
тел.8 (383) 330-49-81, , вн. тел 3-00
e-mail: torm@nioch.nsc.ru
- 1.9 [Лаборатория микроанализа](#) (№9-ЛМА)
Зав. лабораторией - к.х.н. **Вера Дмитриевна Тихова**
тел. 8(383) 330-65-54, вн.тел. 3-33, 2-39
e-mail: tikhova@nioch.nsc.ru
- 1.10 [Группа определения состава и строения органических веществ](#) (№15-ГОССОВ)
Руководитель - к.х.н. **Михаил Михайлович Митасов**

тел. (383) 330-67-50, , вн. тел 3-98

e-mail:mitasov@nioch.nsc.ru

- 1.11 [Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа](#) (№17-ЛЭИиХА)
Заведующий - к.х.н **Сергей Владимирович Морозов**
тел.: (383) 330-66-62, тел. вн.: 3-26
email:moroz@nioch.nsc.ru
Страница: [ЛЭИХА](#)
- 1.12 [Группа функциональных материалов](#) (№16-ГФМ)
Руководитель группы - д.х.н. **Евгений Васильевич Малыхин**
тел. 8(383)330-67-48; вн. тел. 2-64
e-mail:malykhin@nioch.nsc.ru
- 1.13 [Группа органических материалов для электроники](#) (№18-ГРОМ)
Руководитель - к.х.н. **Евгений Алексеевич Мостович**
тел. (383) 330-73-87, , вн. тел 4-11
e-mail:johnson@nioch.nsc.ru
- 1.14 [Лаборатория промежуточных продуктов](#) (№27-ЛПП)
Зав.лабораторией - к.х.н., доцент **Дмитрий Геннадьевич Мажукин**
тел. (383) 330-68-52, вн. т. 2-56
e-mail: dimok@nioch.nsc.ru
- 1.15 [Лаборатория терпеновых соединений](#) (№31-ЛТС)
Заведующий - д.х.н., профессор **Алексей Васильевич Ткачев**
тел. (383) 330-88-52, вн. тел. 2-17
e-mail: atkachev@nioch.nsc.ru Страница: [ЛТС](#)
- 1.16 [Лаборатория органических светочувствительных материалов](#) (№35-ЛОСМ)
Зав. лабораторией - д.х.н. **Владимир Владимирович Шелковников**
тел. (383) 330-89-96, вн. тел. 2-93
e-mail: vsh@nioch.nsc.ru

Основные направления деятельности Института

Основные направления фундаментальных и прикладных исследований, утверждённые Уставом

- 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.

Опытное химическое производство (ОХП)

Структура опытного химического производства ОХП в совокупности с кадровым и материальным обеспечением, позволяют мобильно комплектовать аппаратные схемы, разрабатывать технологии химических процессов тонкого органического синтеза и переработки растительного сырья, вести поиск и разрабатывать первичную технологическую документацию на процессы и продукты, осваивать и производить коммерческий выпуск химической продукции и реактивов по заказам.

Совместная работа научно-исследовательских и производственных подразделений в содружестве с другими Институтами СО РАН обеспечила реализацию ряда перспективных научных и прикладных разработок Института.

ОХП непрерывно расширяет ассортимент традиционной наукоемкой продукции - химических реактивов для исследований, промышленного использования и материаловедения, поставляемых преимущественно на экспорт. Значительное внимание в работе ОХП уделено обеспечению научных исследований Института.

Опытное химическое производство (ОХП)

Нечепуренко Иван Васильевич Начальник ОХП
30-73-93, 3-89, chempro@nioch.nsc.ru

Технологический отдел (ТО)

Попов Сергей Александрович снс(ктн), руководитель отдела
330-67-48, 2-94, spopov@nioch.nsc.ru

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Отдел медицинской химии

Руководитель отдела - д.х.н. Нариман Фаридович Салахутдинов

Лаборатория физиологически активных веществ

Зав. лабораторией - д.х.н. Нариман Фаридович Салахутдинов

Проект № 0302-2014-0005. 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

1. Разработка методов синтеза новых соединений ряда глиптинов, содержащих в своей структуре терпеноидный фрагмент

Глиптины - препараты для борьбы с сахарным диабетом 2-го типа, ингибирующие фермент ДПП-4 (дипептидил пептидазу-4). Эти препараты препятствуют разложению глюкагоно-подобного пептида 1 (ГПП-1), который вырабатывается в стенке кишечника в ответ на прием пищи и стимулирует секрецию инсулина, а также подавляет выработку гормона глюкагона. К разряду глиптинов, используемых в клинической практике, относятся, в том числе, соединения структурного класса цианопирролидинов, содержащие в качестве заместителя фрагмент адамантана (например, вилдаглиптин). Целью настоящей работы был синтез цианопирролидинов в которых адамантановый фрагмент заменён на фрагмент природного каркасного соединения, а именно различные производные борниламинов.

В качестве исходного соединения для синтеза 1-(2-хлороацетил)пирролидин-2-карбонитрила был выбран *L*-пролин (1), как доступное коммерчески доступное соединение.

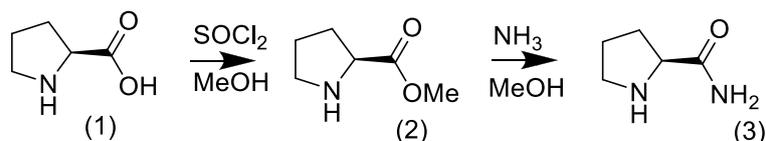


Схема 1. Превращение *L*-пролина (1) в амид *L*-пирролидин-2-карбоновой кислоты (3)

Ацилирование *L*-пролинамида 3 хлороацетилхлоридом в присутствии триэтиламина в качестве основания приводит к образованию 1-(2-хлороацетил)пирролидин-2-карбоксамида 4. Целевой 1-(2-хлороацетил)пирролидин-2-карбонитрил 5 был получен дегидратацией амида 4 под действием трифторуксусного ангидрида.

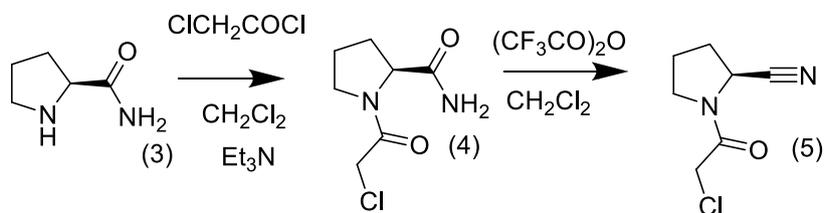


Схема 2. Получение ключевого субстрата (нитрила **5**) из *L*-пролинамида **3**.

Борнильный фрагмент в качестве структурного блока потенциальных ингибиторов ДПП-4 был выбран нами в связи с тем, что он имеет некоторое структурное подобие с адамантовым фрагментом, присутствующим в вилдаглиптине, структура которого была взята за основу. Реакция (+)-камфоры **6** и гидрохлорида гидроксилamina в присутствии основания в водно-спиртовой среде позволяет получить оксим (+)-камфоры **7** с количественным выходом. При восстановлении боргидридом натрия в метаноле в присутствии хлорида никеля был получен экзо-борниламин **8** с выходом 50%. Экзо-борнил амин **11** был получен по аналогичной схеме из соединения **9** - (-)-энантиомера камфоры.

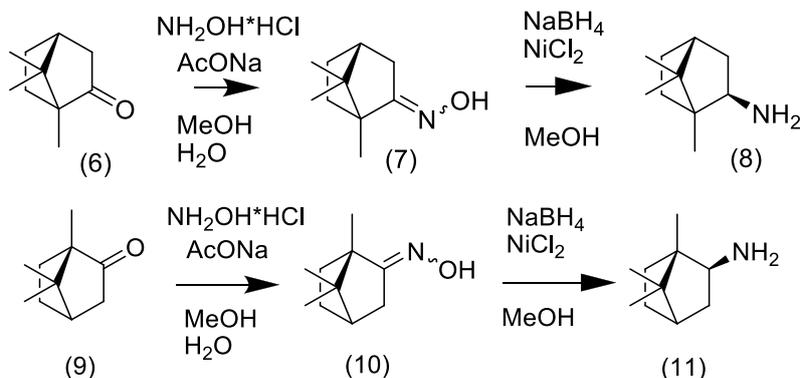


Схема 3. Получение из камфоры диастереомерных экзо-борниламинов **8** и **11**

Для синтеза кетоамина **14** использовали следующую схему. Энантиомер **6** окисляли диоксидом селена в уксусном ангидриде. Соединение **12** вводили в реакцию с солянокислым гидроксилaminом в присутствии ацетата натрия в этаноле. Реакция протекает за небольшой промежуток времени, с образованием монооксима камфорохинона **13**, который затем восстанавливали цинковой пылью в щелочной среде в целевой кетоамин **14**. При восстановлении камфорохинона **13** алюмогидридом лития в диэтиловом эфире **15** был получен аминспирт с выходом 60%.

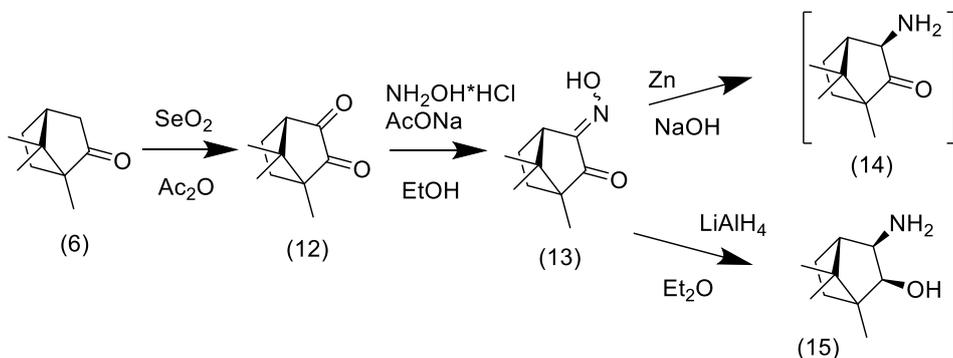


Схема 4. Получение из (+)-камфоры **6** аминопроизводных **14** и **15**

Для синтеза конъюгатов цианопирролидинового фрагмента и борниламинов были подобраны условия реакции, позволяющие сохранить структуры функционализированных терпеновых фрагментов, химическая лабильность которых зачастую препятствует успешному проведению реакции. Так, алкилирование полученных аминов **8**, **11**, **14**, **15** осуществляли действием карбонитрила **5** в хлористом метилена в присутствии карбоната калия в течение нескольких суток.

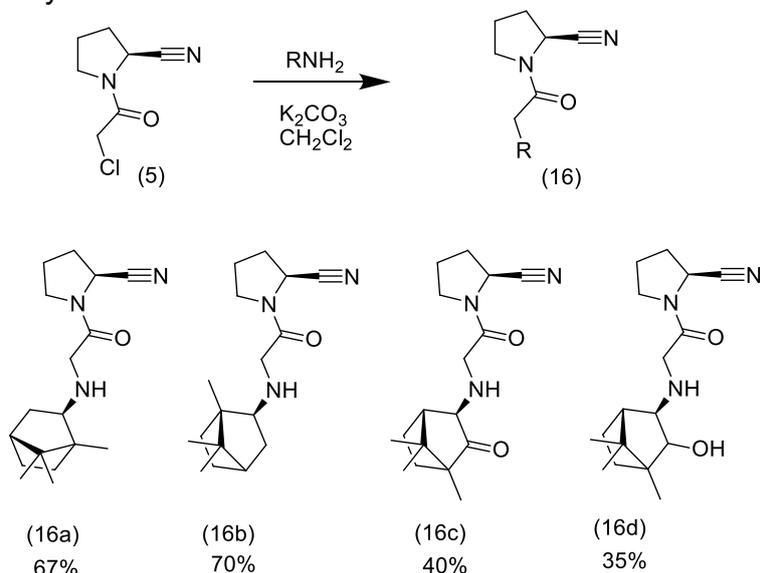


Схема 5. Взаимодействие полученных аминов с 1-(2-хлороацетил)пирролидин-2-карбонитрилом **5**

Полученные соединения **16a-d** были протестированы в лаборатории института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН на способность ингибировать фермент ДПП-4 *in vitro*. По результатам скрининга ингибирующей активности можно сделать вывод о том, что все борнильные производные проявили ингибирующую способность на уровне микромолярных концентраций. При этом лучшую активность проявило соединение **16a**, полученное из (+)-камфоры.

Таким образом, нами были синтезированы новые соединения класса цианопирролидинов, содержащие в своей структуре

борнильные фрагменты. Полученные соединения проявили ингибирующий эффект в отношении фермента ДПП-4, выявлена зависимость биологической активности от структуры терпенового фрагмента.

2. Разработка методов синтеза новых амидов мороновой кислоты.

Мороновая кислота – тритерпеновая кислота олеананового типа, обладает широким спектром биологической активности (противомаларийная, противовирусная) [Rios, M. Y. Et all // *Planta Med.* 2001, 67, 443–446.; Cao, S. Et all // *Nat. Prod.* 2004, 67, 986–989.; Kurokawa, M. Et all. *Exp. Ther.* 1999, 289, 72–78]. В результате работы были синтезированы ряд амидов мороновой кислоты, включая пиперазиновые производных.

Синтез полусинтетических производных мороновой кислоты, и последующее их исследование осложняются тем, что данный тритерпеноид не имеет надежных сырьевых источников. Ранее нами была отработана схема получения мороновой кислоты **18** из доступного растительного метаболита, основного компонента коры березы – бетулина **17**.

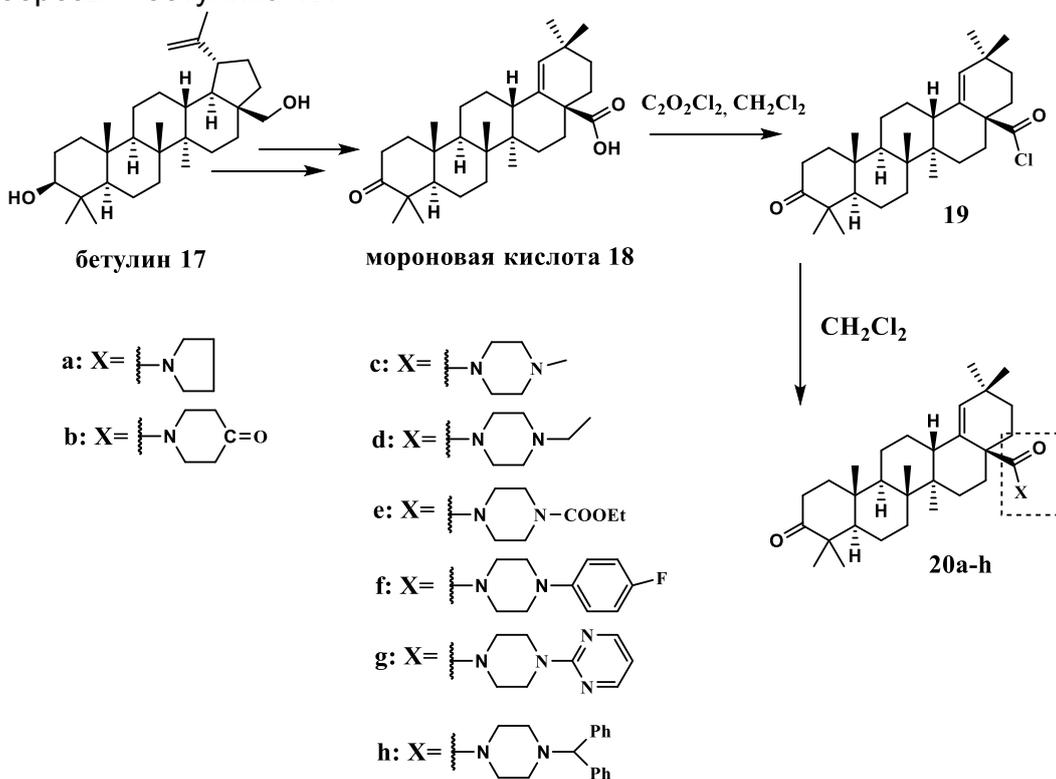


Схема 6. Основная схема получения из бетулина **17** мороновой кислоты **18** и её амидов **20a-h**

В продолжение исследований по получению новых полусинтетических производных растительных метаболитов, на данном этапе нами были синтезированы амиды мороновой кислоты с

различными вторичными аминами, включая пиперазиновые производные.

3. Создание методов синтеза новых соединений класса терпеноадамантанов и их аналогов

В настоящее время одним из основных подходов к решению задачи поиска химических соединений, обладающих выраженной биологической активностью, является синтез структур, содержащих известные фармакофорные группы. Этот подход позволяет прогнозировать фармакологические свойства веществ еще на стадии планирования их синтеза. Фармакофорными фрагментами, представляющими большой интерес для исследования, являются различные монотерпеноиды, у которых выявлен широкий спектр биологического действия. Адамантильный радикал является широко используемым фармакофором, который содержат в своем составе некоторые хорошо зарекомендовавшие себя лекарственные препараты: «Мидантан», «Глудантан», «Адапромин», «Мемантин», «Ремантадин» и другие. Целью настоящей работы является направленный синтез новых соединений класса терпеноадамантанов для последующего испытания на наличие биологической активности.

Взаимодействием цитронеллала (**21**) с гидрохлоридами 1- (**22**) и 2- (**23**) аминоадамантанов в метаноле при комнатной температуре в присутствии триэтиламина нами были получены соответствующие имины **24** и **25** с выходами 66 и 45% (схема 7). Реакция гидроксцитронеллала (**26**) с гидрохлоридами **22** и **23** привела соответствующим основаниям Шиффа **27** и **28** с выходами 86 и 93% соответственно.

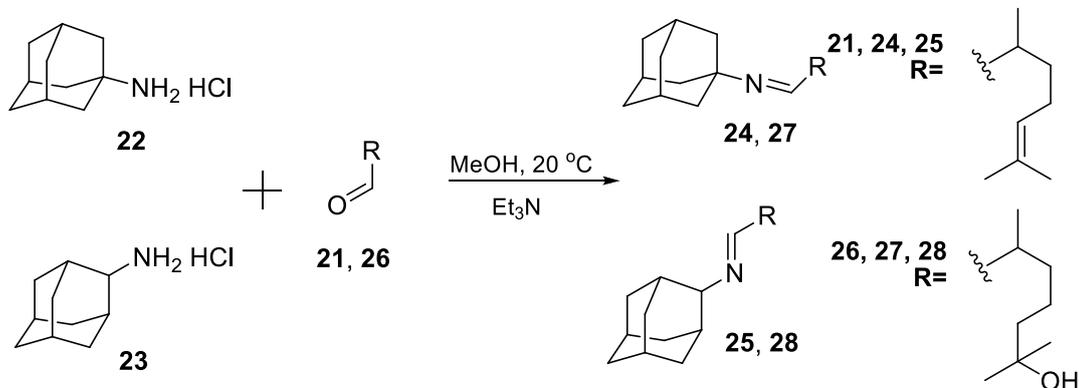


Схема 7. Получение хиральных оснований Шиффа из аминоадамантанов

Озонолиз является одним из дешевых и эффективных способов получения альдегидов из непредельных соединений. Мы получили оптически активные кето-альдегиды озонолизом (+)- α -пинена (**29**) и (-)- α -пинена (**30**) по известной методике (схема 8) [Barton, D.H.R., Fontana, G. Radical Chemistry Based On (+)-Cis-Pinonic And (+)-Pinonic Acids // Synth. Commun. – 1996. – V. 26. – N. 10. – P. 1953-

1968.]. Соответствующие кето-альдегиды **31** и **32** был получены с выходами 26 и 46%.

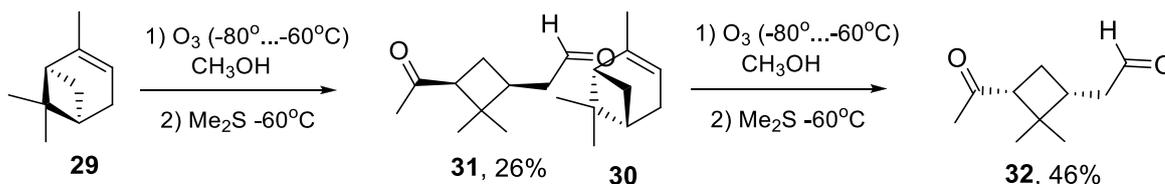


Схема 8. Синтез оптически активных кето-альдегидов **31** и **32** из (+)-и (-)- α -пиненов

Кето-альдегиды **31** и **32** были введены в реакции сочетания с гидрохлоридами 1- (**22**) и 2-аминоадамантанов (**23**), при этом были получены устойчивые имины с высокими выходами. Так, из гидрохлорида амина **22** и дикарбонильного соединения **31** в течение 2.5 часов в растворе метилового спирта в присутствии триэтиламина было получено основание Шиффа **33** с выходом 76%, а из соединений **22** и **32** в течение 3 ч в аналогичных условиях –имин **34** с выходом 87%. При взаимодействии соединений **31** и **32** с гидрохлоридом 2-аминоадамантана (**23**) время до полного расходования исходных реагентов составило ~ 1 ч. Из реакционных смесей были выделены имины **35** и **36** с выходами 67% и 81% (схема 9).

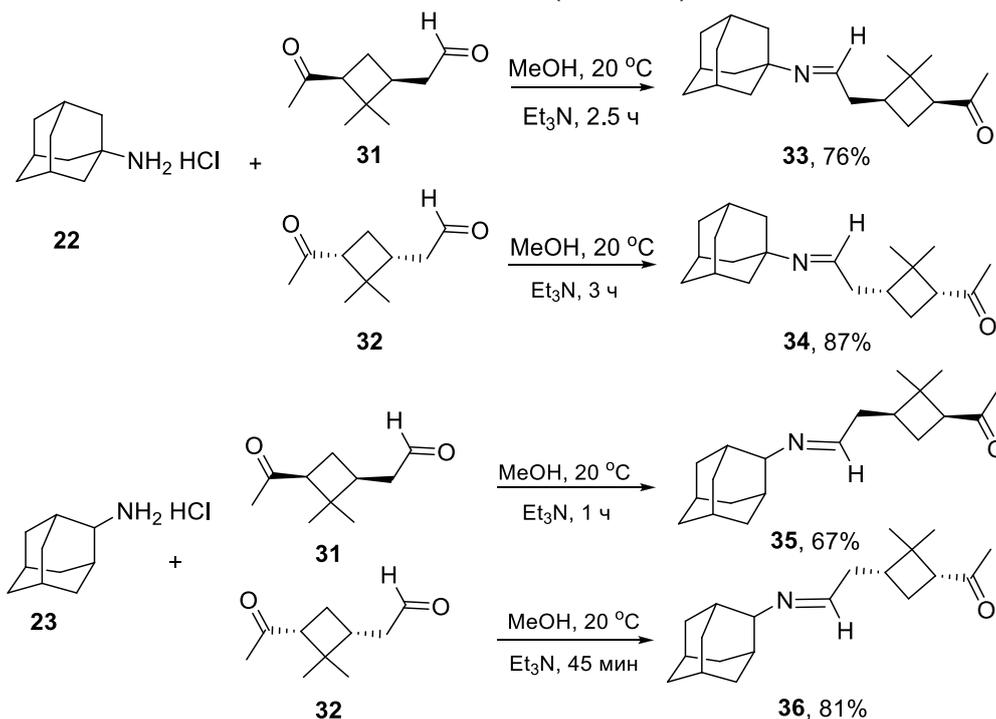


Схема 9. Получение оснований Шиффа из аминоадамантанов **22** и **23** и кето-альдегидов **31** и **32**.

Таким образом, нами синтезирован ряд иминов сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты.

Следующим этапом нашей работы стал синтез соединений на основе аминадамантанов и кетона монотерпенового ряда – карвона. Была предложена и успешно апробирована следующая схема: (-)-карвон **38** восстановили в спирт **39**, из которого было получено бромпроизводное **40**. Реакция последнего с гидрохлоридом 2-аминоадамантана **23** приводила к получению амина **41** с выходом 31% после колоночной хроматографии (схема 11).

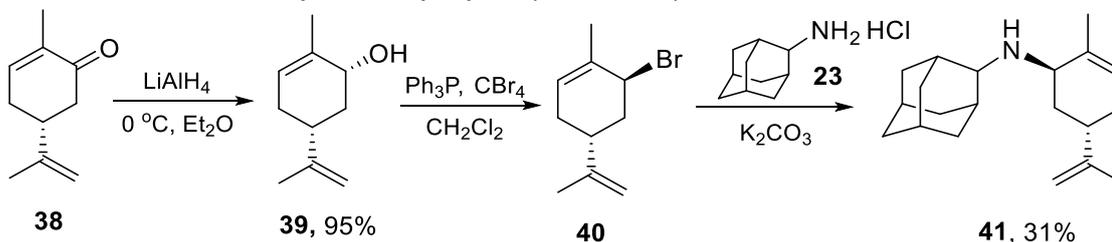


Схема 11. Превращение карвона **38** в амин **41**

Взаимодействие соединений **46** и **44** проводили в запаянной ампуле в муфельной печи при температуре 220°C в течение 7 часов. Выход целевого амина **48** составил 15% (схема 13).

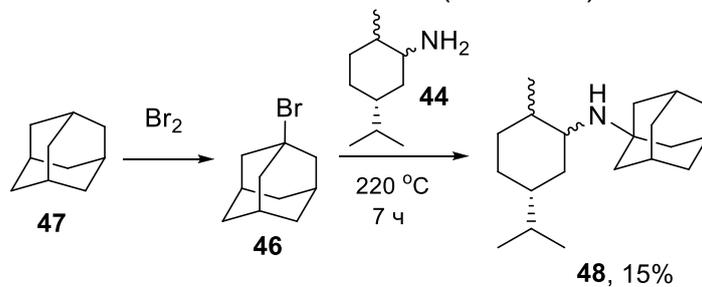


Схема 13. Получение 1-бромадамантана **46** и его реакция с амином **44**

Ранее нами было показано, что соединения, содержащие иминогруппу у камфорного остова, проявляют высокую противовирусную активность, наряду с низкой токсичностью. Так продукт взаимодействия камфоры и аминоэтанола, названный нами камфецин, проявляет широкий спектр активности против вируса гриппа, при этом действует на ранних стадиях вирусной репликации. Максимальную активность данное соединение проявило против эпидемиологически опасного штамма вируса гриппа A(H1N1)pdm09. В продолжение данного направления исследования: синтеза производных бициклических монотерпеноидов, обладающих противовирусной активностью – в 2016 году осуществлен синтез сложноефирных производных борнеола.

В качестве исходного субстрата нами был выбран природный (-)-борнеол (**49**), способ выделения которого из доступного сырья был отработан в НИОХ СО РАН ранее (патент РФ 2011/2464035). Нами разработана эффективная методика синтеза хлорацетата **50** и хлорпропионата борнеола **51** взаимодействием хлорангидридов соответствующих кислот с природным спиртом **49**. Методика

отличается легкостью проведения, очистка галогенэфиров может быть проведена путем вакуумной перегонки.

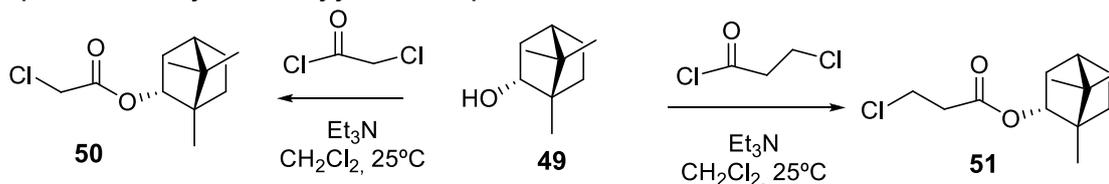


Схема 14. Образование сложных эфиров борнеола под действием хлорангидридов кислот

Соединения **50** и **51** затем вводили в реакцию со вторичными аминами с образованием соответствующих аминоэфиров, метилирование которых йодистым метилом в ацетонитриле приводило к целевым четвертичным аммонийным солям **52** и **53** (схема 10).

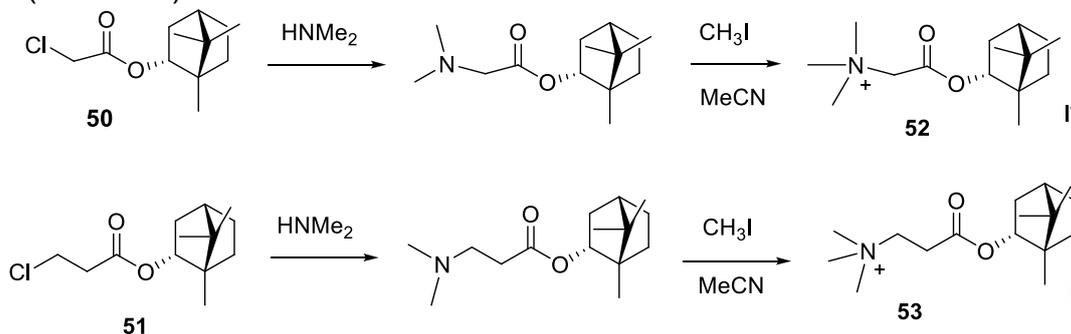


Схема 15. Получение аммонийных солей, содержащих этерифицированную борнеолом карбоксильную функцию

С целью выявления влияния типа противоиона в органических четвертичных солях на биологическую активность целевых соединений нами были синтезированы бромиды и хлориды – аналоги соли **52** (схема 16).

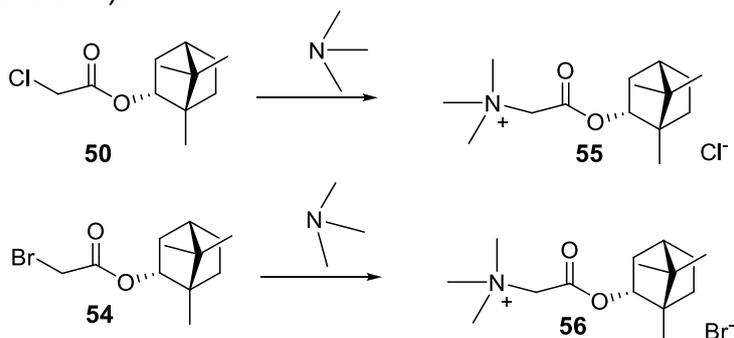


Схема 16. Алкилирование триметиламина галогенэфирами **50** и **54** с образованием четвертичных аммонийных солей **55** и **56**

Ранее нами было показано, что для проявления противовирусной активности наличие иминогруппы у норборнанового остова является одним из ключевых факторов. С целью выявления фармакофорных групп среди полученных нами соединений в данной работе были синтезированы иминопроизводные камфоры, содержащие

четвертичный атом азота. Синтез иминов был проведен по описанной нами ранее методике [Sokolova, A.S.; Yarovaya, O.I.; Shernyukov, A.V.; Gatilov, Yu.V.; Razumova, Yu.V.; Zarubaev, V.V.; Tretiak, T.S.; Pokrovsky, A.G.; Kiselev, O.I.; Salakhutdinov, N.F. Eur. J. Med. Chem. 2015, 105, 263]. Целевые соли (**57-61**) получены взаимодействием иминоаминов с соответствующими галогеналканами. При этом с целью выявления влияния экранированности четвертичного атома азота и влияния противоиона выделены и описаны соли (**58**) и (**59**). Сравнение активности иминосолей (**57**) и (**60**) позволит сделать вывод о влиянии длины алифатической цепочки между фармакофорными группами.

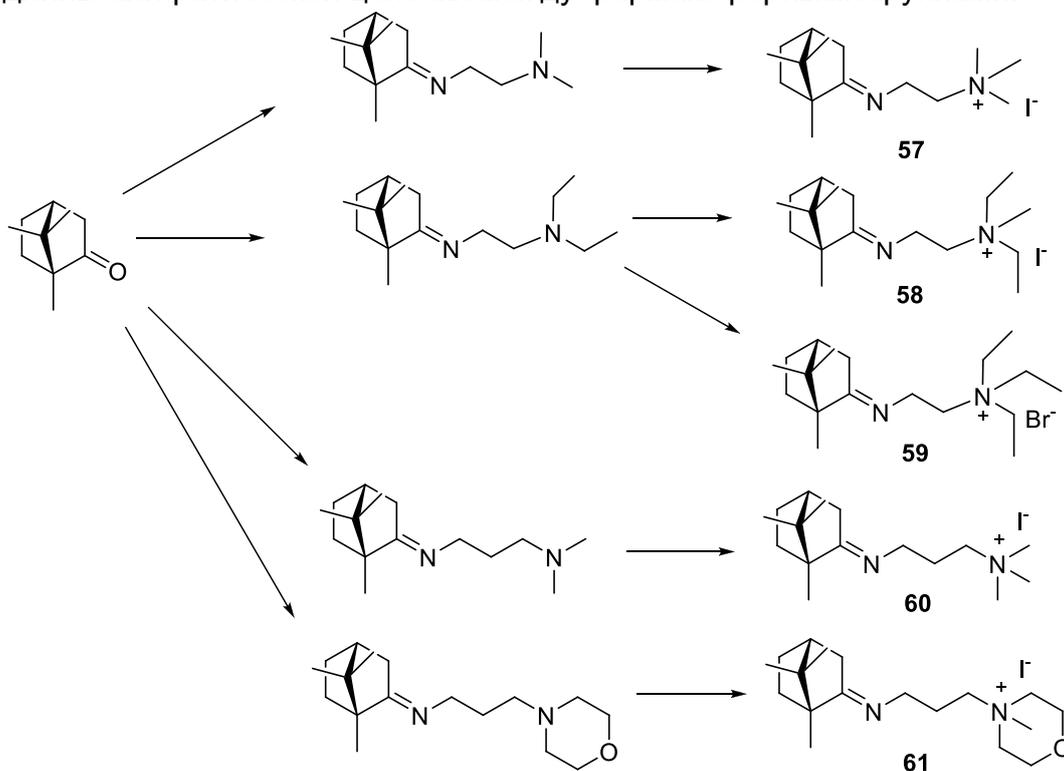


Схема 17. Библиотека полученных для испытаний четвертичных аммонийных солей **57-61**

Противовирусная активность синтезированных веществ изучалась на модели гриппозной инфекции клеток MDCK, вызванной штаммом вирусом гриппа A/Puerto Rico/8/34, резистентным к противовирусным препаратам адамантанового типа – амантадину и ремантадину. На первой стадии биологических экспериментов определяли 50% цитотоксическую дозу (CTD50) каждого препарата в культуре клеток MDCK. Далее оценивали противовирусную активность каждого препарата и определяли 50% эффективную дозу (EC50). Ключевой характеристикой биологической активности исследуемых соединений является индекс селективности (SI), определяющийся как отношение концентрации вещества, которая вызывает гибель 50% здоровых клеток, к концентрации, которая необходима для достижения 50%-ного уровня ингибирования вирусной репродукции при помощи данного вещества (CTD50/EC50). Это соотношение отражает эффективность и безопасность исследуемого соединения. Принято считать, что

соединения, индекс селективности которых превышает 10, проявляют изучаемую активность. Было показано, что все синтезированные вещества не проявляют цитотоксичности в культуре клеток, СТД50 соединений превышает 500 мкг/мл. Практически все описанные вещества проявили активность в качестве противовирусных агентов, ЕС50 солей 15-25 мкг/мл. При этом было показано, что четвертичная соль на основе борнеола (**52**) проявила активность в дозе 0.1-0.07 мкг/мл, таким образом, терапевтический индекс для этого соединения равен 500. Данное вещество было принято в синтезированной группе соединением-лидером.

5. Научно-технологические исследования по выделению и синтезу производных лупанового ряда. Оптимизация получения препарата «Бетамид».

Разработана новая эффективная экологически адаптированная технология получения N-[3-оксо-20(29)лупен-28-оил]-3-аминопропионовой кислоты (препарата Бетамид). Используются принципиально новые схемы обработки полупродуктов, что позволило практически полностью исключить потери хлорорганических растворителей и их выбросы в атмосферу, общее количество растворителей уменьшено в 4-5 раз, сокращено количество промежуточных операций, снижена трудоемкость и продолжительность процесса ~ в 2 раза.

Технология апробирована в пилотных условиях. Подготовлен ВРЕМЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ № ВР-730912-16 ПОЛУЧЕНИЯ N-[3-оксо-20(29)лупен-28-оил]-3-аминопропионовой кислоты (ПРЕПАРАТА БЕТАМИД). Разработанная технология представляет интерес для препаративного получения ряда азотсодержащих производных тритерпеноидов.

Проект РФФИ № 15-13-00017. «Создание новых препаратов для борьбы с резистентными штаммами вируса гриппа путем направленных трансформаций природных терпеноидов»,

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

Осуществлен синтез большого количества хиральных производных монотерпеноидов различных структурных типов, в том числе гетероциклических, получены гетероциклические производные на основе дитерпеноидадегидроабиетиламина. При изучении активности большинства полученных соединений против резистентных штаммов вирусов гриппа и их цитотоксичности обнаружены соединения, обладающие высоким индексом селективности, что делает перспективными дальнейшие химические модификации, направленные на повышение их активности. Изучение механизма противовирусного действия иминопобутронов показало, что наибольшую активность они проявляют при добавлении в инфицированную клеточную культуру на ранних этапах вирусной

репродукции. Показано, что основным механизмом противовирусного действия иминопроизводного камфорыкамфецина является ингибирование процесса слияния мембран. Получены камфецин-резистентные штаммы вируса гриппа и показано, что приобретение вирусом гриппа камфецин-резистентности приводит к снижению его патогенности для мышей.

Проект РФФ № 16-13-10074. Поиск новых ингибиторов фермента Tdp1 системы репарации ДНК направленной модификацией природных соединений

Руководитель – проф. РАН, д.х.н. К.П. Волчо

В результате проведенных исследований осуществлен направленный синтез большого набора производных природных соединений трех структурных типов: усниновой кислоты, монотерпеноидов и холевых кислот. Направление модификации определялось как полученными ранее результатами, так и данными компьютерного докинга. Тестирование значительной части синтезированных соединений на способность ингибировать фермент репарации ДНК Tdp1 позволило выявить активные соединения в каждой из групп и сформулировать первые зависимости структура-активность. Обнаружено, что абсолютная конфигурация полученных продуктов может оказывать значительное влияние на их анти-Tdp1 активность. Начато изучение цитотоксичности наиболее перспективных соединений, показано, что большинство из исследованных веществ демонстрируют умеренную или низкую цитотоксичность, что может облегчить их дальнейшее использование в коктейлях с известными противоопухолевыми препаратами. Продемонстрирована способность разработанного ингибитора Tdp1 многократно усиливать цитотоксичность противоопухолевого препарата камптотецина на опухолевой линии клеток с повышенной экспрессией гена Tdp1. Тем самым получено наглядное подтверждение правильности и высокой перспективности выбранного направления исследований.

Проект РФФИ № 16-03-00210а. Поиск новых противопаркинсонических агентов на основе селективных трансформаций монотерпеноидов пара-ментанового ряда

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

Впервые продемонстрирована возможность синтеза эпоксидоврегиоселективной основно-катализируемой циклизацией диацетатов 1,2-диолюв.Продемонстрирована возможность использования эпоксида, полученного из монотерпеноидногодиола с пара-ментановым остовом, в реакции присоединения азот-центрированных нуклеофилов. Среди полученных продуктов идентифицировано соединение, демонстрирующее высокую

противопаркинсоническую активность на релевантной животной модели.

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

Руководитель – проф. РАН, д.х.н. К.П. Волчо

Впервые продемонстрировано, что система, включающая в себя реактор проточного типа, оксид металла (алюминия, титана или циркония) в качестве гетерогенного катализатора и алифатический спирт, может эффективно использоваться для восстановления ароматических нитро-групп в амино-группы. Выявлены основные факторы, влияющие на селективность протекающих превращений, продемонстрирована возможность получения в одну стадию различных типов продуктов в зависимости от состава сверхкритического флюида и температуры реакции. Показана применимость разработанной системы для восстановления галоген-замещенных нитробензолов и полинитроароматических соединений. При изучении превращений алифатических нитросоединений, протекающих в сверхкритическом изопропанол в реакторе проточного типа в присутствии Al_2O_3 , обнаружен уникальный процесс, ведущий к образованию аминов с более короткой, чем у исходных веществ, алифатической цепочкой.

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

Руководитель - к.х.н. О.В. Ардашов

Проведена работа по модификации гидроксикетона с параментановым остовом – 6-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон путём окисления моноэфиров 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола. Изучена возможность вовлечения в качестве карбонильных компонентов в реакции с монотерпеноидами пара-ментанового и пинанового рядов алифатических и ароматических кетонов, вместо ранее использовавшихся альдегидов, осуществлен синтез новых производных хиральных полигидрохроменов с длинными алифатическими заместителями. Проведено взаимодействие борнеола с хлорангиридами галогенсодержащих карбоновых кислот, и последующее взаимодействие с нуклеофилами. Осуществлен синтез новых производных адамантана, таких, как сложных эфиров и аминов, содержащих монотерпеновые фрагменты. Проведены исследования по восстановлению непредельных карбонильных соединений монотерпенового ряда (вербенон, цитронеллаль и др.) и их оксимов в присутствии различных гетерогенных катализаторов для получения ценных продуктов. Проведено изучение анальгетической активности

синтезированных соединений *in vivo* на мышах в опытах «горячая пластина» и «уксусные корчи», моделирующих, соответственно тактильную и висцеральную боли. Наибольшую анальгетическую активность проявили соединения с хромановым остовом.

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

Руководитель - к.х.н. О.И. Яровая

Проведен синтез библиотеки эфиров борнеола, при этом основное внимание было уделено получению соединений, содержащих в своем остове природных бициклический фрагмент и насыщенный азотсодержащий гетероцикл. При этом варьировался как тип гетероцикла, так и длина алифатического линкера между фармакофорными группами. Указанная библиотека была протестирована в качестве агентов, обладающих активностью против вируса гриппа и активных в отношении входа вируса Марбург в клетку с применением псевдовирусной системы на основе капсида вируса везикулярного стоматита. Среди низкотоксичных производных борнеола обнаруживается шесть веществ, являющихся относительно специфическими ингибиторами Marb-GP – опосредованной инфекции (SC>10). При этом наибольшую вирусспецифическую активность проявило соединение, имеющее в своем остове метилпиперидиновый фрагмент. Следует отметить, что вирусспецифическая активность данного агента превышает таковую у препарата сравнения в два раза

Проект РФФИ № 16-33-00414 «мол_а». Модификация гетероциклическими фрагментами остовов природных соединений растительного и животного происхождения и изучение биологических свойств полученных веществ

Руководитель - м.н.с. асп. Попадюк И.И.

В ходе проведенных исследований была отработана методика получения 1,2,4-оксадиазольных производных глицирретовой и дезоксихолевой кислот, модификацией нативной карбоксильной группы, и синтезирована библиотека целевых соединений, содержащих алифатические и ароматические заместители в оксадиазольном цикле. Проведен первичный скрининг противоопухолевой активности *in vitro* серии производных дезоксихолевой кислоты. Выявлено, что цитотоксичность полученных гетероциклических производных напрямую зависит от гидрофильности стероидного остова. Некоторые из синтезированных соединений были протестированы *in vivo* на модели гистаминового отека. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности полученных соединений в качестве противоопухолевых агентов и указывают на целесообразность расширения поиска производных с другими видами биологической активности.

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

Разработан лабораторный регламент на производство лекарственного средства, содержащего нейротоксинботулина, для лечения жизнеугрожающих аритмий разработан в соответствии с требованиями ОСТ 64-02-003-2002, ГОСТ Р 52249-2009, ГФ XIII изд., т. 1, проекта ФСП на производство лекарственного средства, содержащего нейротоксинботулина, для лечения жизнеугрожающих аритмий. Применяется в качестве лекарственного средства для инъекций в эпикардальные подушки для профилактики и лечения жизнеугрожающих аритмий.

Проведено исследование антиаритмических свойств препарата, содержащего ботулинический нейротоксин типа А и химически модифицированный хитозан, у группы экспериментальных животных из 6 минисвиней на модели, воспроизводящей фибрилляцию желудочков, вызванную ишемией миокарда. Для этого была оптимизирована методика лигирования нисходящей ветви левой коронарной артерии. Развивавшийся в результате перевязки коронарной артерии, острый инфаркт миокарда левого желудочка у животных контрольной группы приводил к фибрилляции желудочков и летальному исходу у всех животных в течение 20-30 минут. Исследуемый препарат вводили экспериментальным животным за 48 часов до выполнения лигирования артерии. Терапевтическая доза препарата для мини-свиней составила 0,0165 нг/кг. В качестве препаратов «золотого стандарта» использовали антиаритмические препараты I и III классов, которые вводили перед перевязкой коронарной артерии. Эквивалентные дозы препаратов новокаинамида (Ia класс), лидокаина (Ib класс) и кордарона (III класс) были рассчитаны исходя из площади поверхности тела и составили 3,75 мг/кг, 2 и 0,9 мг/кг для соответственно. Исследуемый препарат на основе ботулинического нейротоксина типа А эффективно препятствовал развитию желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков в исследуемой дозе. На основании полученных данных исследуемый препарат следует одновременно относить к I и III классам антиаритмических препаратов.

Отчёт по гос.контракту в целом успешно принят государственной комиссией, собрано досье для подачи в ФАПРМкомитет РФ для получения разрешения на клинические испытания.

Лаборатория медицинской химии

Зав. лабораторией – д.х.н, профессор - Эльвира Эдуардовна Шульц

Проект 0302-2014-0007. Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на базе растительных алкалоидов, высших терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов.

Растительные фуранолабданоиды представляют значительный интерес для создания новых биологически активных агентов. В этом ряду обращают внимание растительные гликозиды фломизоиковой кислоты **1**, выделенные из растений родов *Phlomis* sp. и *Eremostachys* sp. Известно, что присутствие гидрофильных углеводных остатков в молекуле терпеноида обеспечивает лучшую растворимость, абсорбционные и фармакологические свойства. Введение гликозидных остатков в молекулу включает гликозилирование с использованием гликозильных доноров и является трудоемким и не всегда успешным.

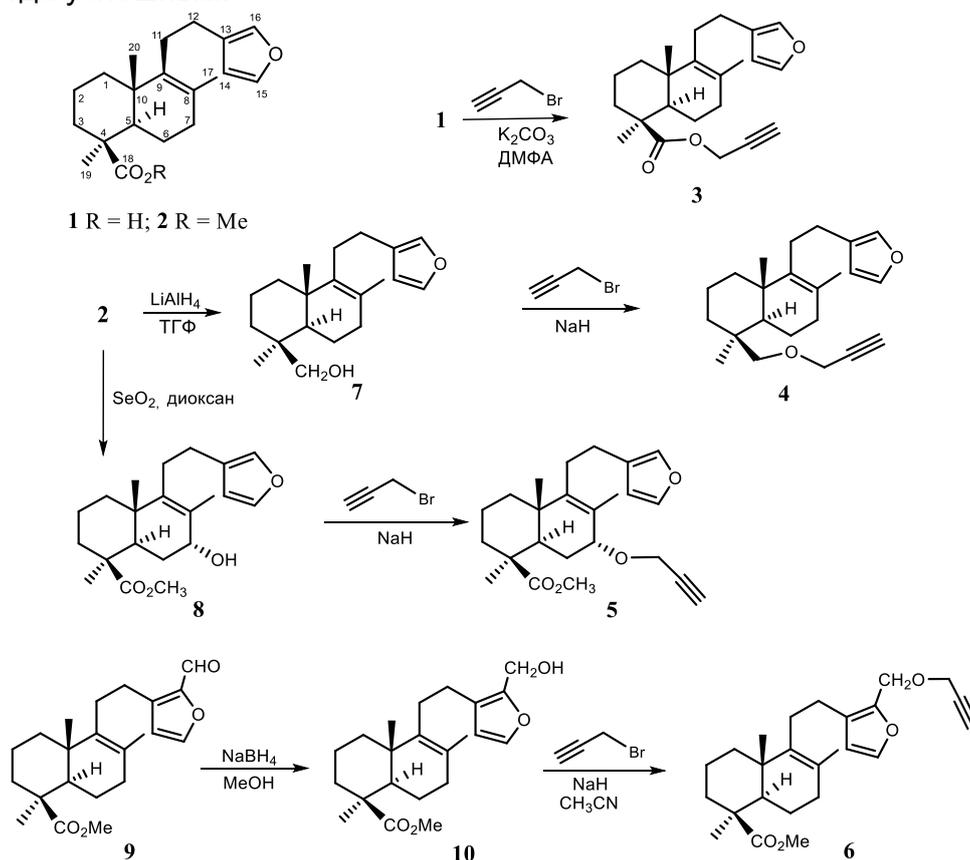


Схема 1. Синтез алкиниллабданоидов.

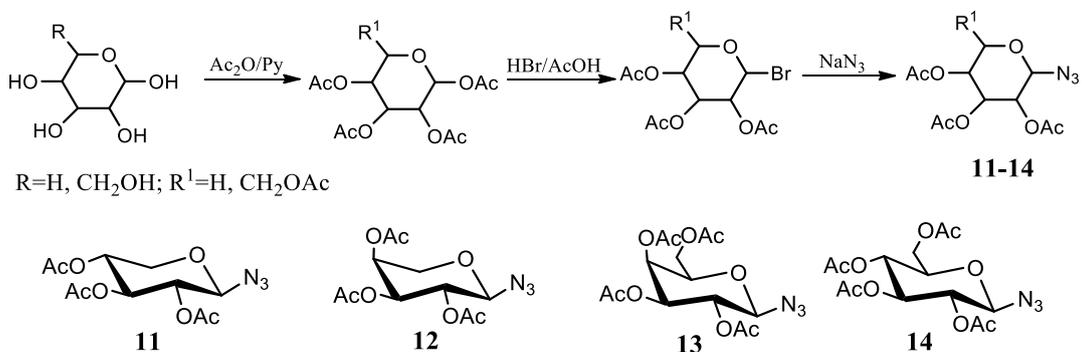
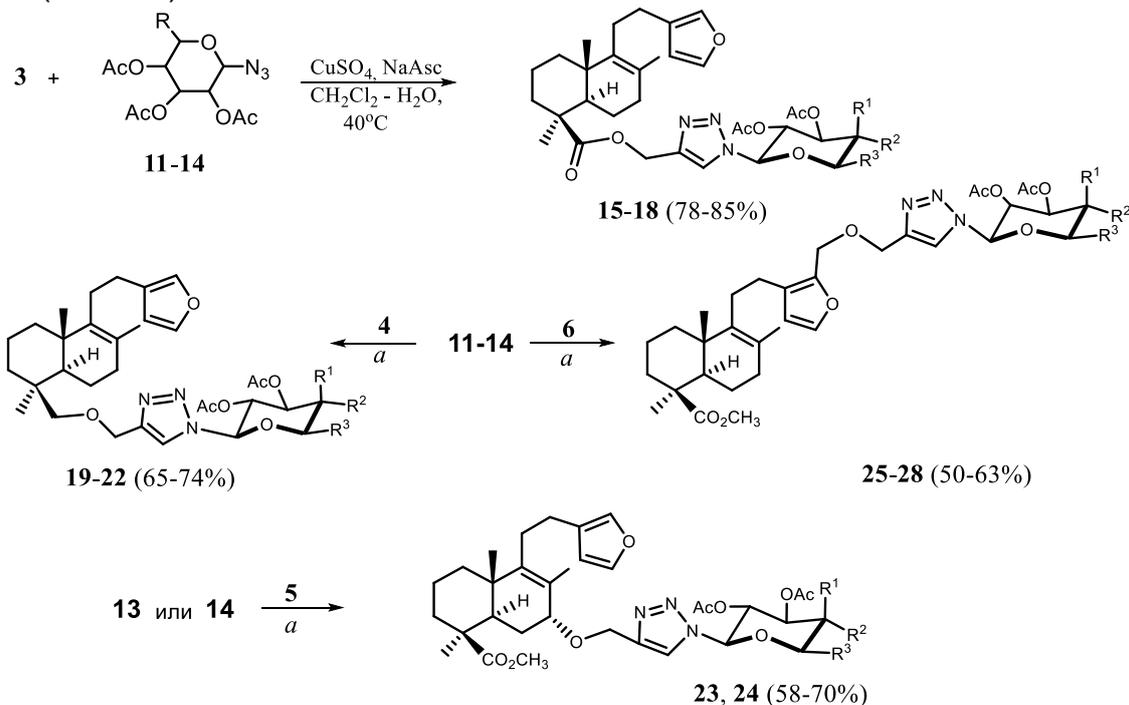


Схема 2. Синтез гликозилазидов.

В настоящей работе нами осуществлен синтез оригинальной серии гликозилированных триазилилзамещенных производных фуранолабданоидов CuAAC-реакцией гликозилазидов с алкинильными производными фломизоиковой кислоты **1** или ее метилового эфира **2**. Синтез алкинилзамещенных производных фломизоиковой кислоты **3-6** приведен на схеме 1. Азиды **11-14** получали из D-(+)-ксилозы, L-арабинозы, α-D-глюкозы и D-галактозы (схема 2).



(a) CuSO₄, NaAsc, CH₂Cl₂ - H₂O, 40°C.

R¹ = R³ = H; R² = OAc (**15**, **19**, **25**); R¹ = OAc, R² = R³ = H (**16**, **20**, **26**); R¹ = OAc, R² = H,

R³ = CH₂OAc (**17**, **21**, **23**, **27**); R¹ = H, R² = OAc, R³ = CH₂OAc (**18**, **22**, **24**, **28**)

Схема 3. Cu-катализируемая реакция лабданоидных алкинов с азидами сахаров.

Реакцию алкиниллабданоидов **3-6** с гликозиламидами **11-14** проводили при нагревании эквимольных количеств реагентов в водном хлористом метиле (1:10 v/v) в присутствии пентагидрата сульфата меди (II) (0.20 экв) и аскорбата натрия (1 экв) (схема 3).

Таким образом, предложен удобный способ синтеза N-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов лабданоидов на основе Cu-катализируемой реакции циклоприсоединения азидов сахаров к алкинилзамещенным производным 8(9),13,14-лабдатриена.

Замещенные по С-6 стероидные соединения представляют важную группу биологически активных соединений. Нами впервые осуществлена модификация доступного стероидного сапогенина диосгенина **29** по атому С-6 с введением 4-арил-1,2,3-триазолильных заместителей. Синтез новых производных выполнен по схеме 4. В результате синтезировали оригинальную группу 6-(4-арил-1,2,3-триазол-1ил)спиростанов **39-46**.

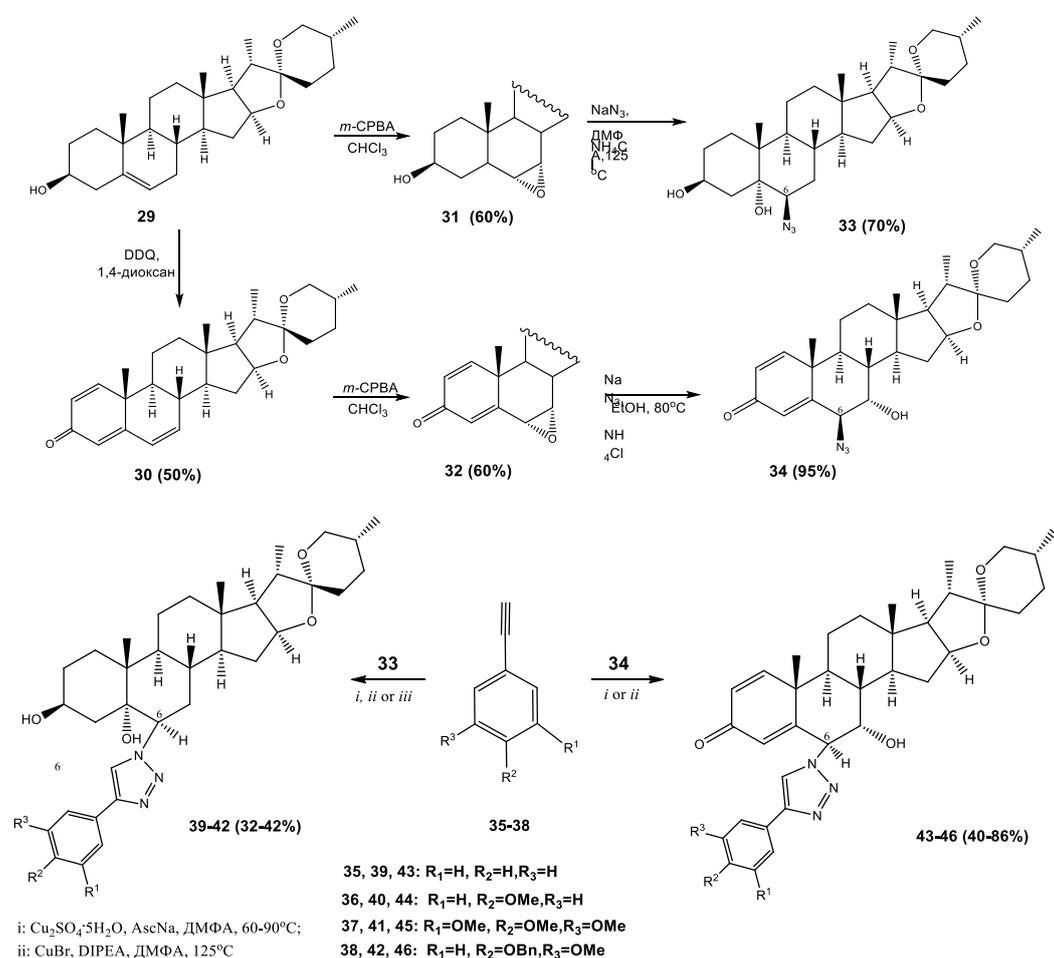


Схема 4. Синтетические модификации диосгенина.

Спироциклические кетоны, несущие в своей структуре 1,3-диоксандионовый или 1,3-пиримидинтрионовый фрагменты, и замещенные по циклогексаноновому кольцу различными

ароматическими или гетероароматическими заместителями представляют интерес как фармакологически ценные соединения. Эффективным методом синтеза подобных спирокетонов является реакция [4+2]-циклоприсоединения фурилзамещенных силиксидиенов с диенофилами, полученными на основе циклических C-H-кислот и ароматических или гетероароматических альдегидов. Синтезированные ранее таким образом спиродиоксантрионы, и спиропиримидинтетраоны проявили себя как эффективные ингибиторы вирусного фермента интегразы ВИЧ-1, ответственного за интеграцию провирусной ДНК в геном клетки-хозяина. Эта стадия необходима для репродукции вируса, поэтому ингибиторы интегразы ВИЧ-1 считаются наиболее перспективными противовирусными препаратами нового поколения.

Нами реализован синтез новых оптически активных аналогов спироментинов (схема 5). Соединения спиро[5,5]ундекан-1,5,9-трионной структуры помимо вышеотмеченной анти-ВИЧ активности, в последнее время привлекли внимание в качестве соединений-лидеров при поиске селективных противоопухолевых агентов. В этом ряду обращает внимание группа спироментинов – соединения, содержащие биарильные заместители в циклогексаноновом фрагменте. Эти соединения проявляют антипролиферативную активность по отношению к солидным опухолям. Для синтеза лабданоидных аналогов спироментинов мы использовали реакции Сузуки *p*-бромфенилзамещенных спирокетонов **58** с метоксизамещенными арилборными кислотами **54**. Результатом этих реакций стало получение лабданоидных спироцикланонов **60** с выходом 85, 39, 38 и 62% соответственно.

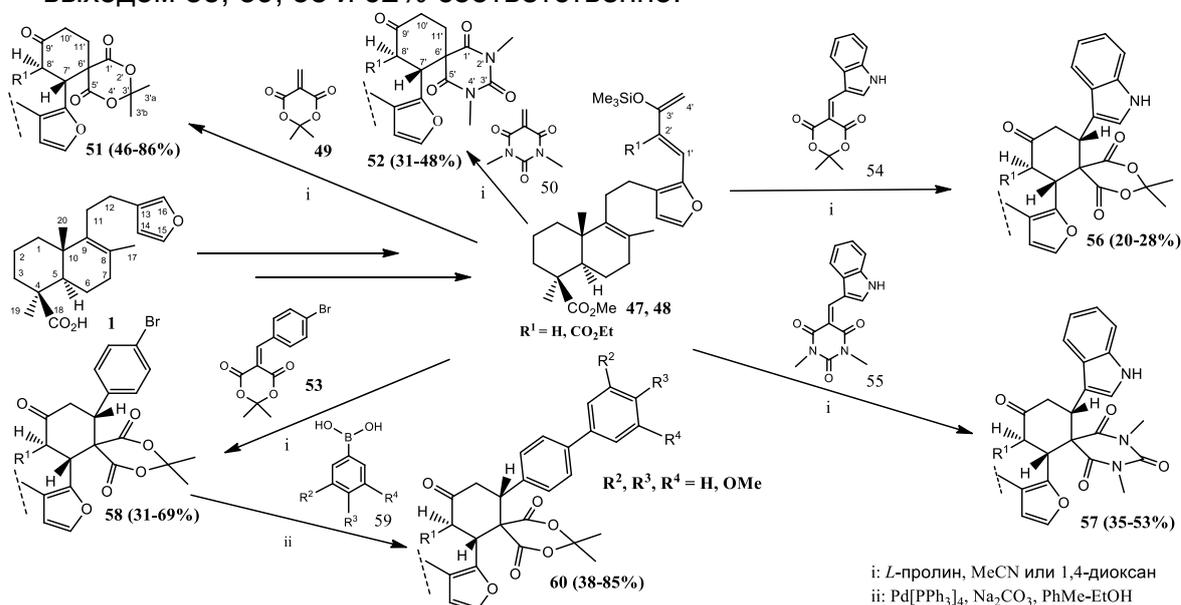
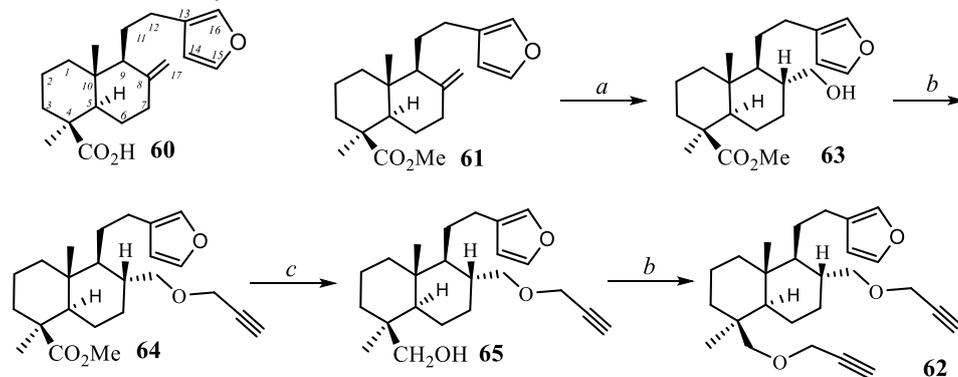


Схема 5. Синтез оптически активных аналогов спироментинов.

Природные и синтетические макроциклические дитерпеноиды представляют важную группу соединений с необычными характеристиками и ценными биологическими свойствами. В

обширном ряду макроциклических производных таксоидов, найдены селективные цитотоксические агенты по отношению к клеткам рака груди LCC6-WT, индуцирующие полимеризацию тубулина аналогично паклитакселу. Природные гликотерпеноиды (гликофаны) - сифонозиды проявляют цитотоксическую активность, обусловленную индукцией апоптоза опухолевых клеток человека. В качестве подхода к получению макроциклических, а также димерных дитерпеноидов привлекает внимание Cu-катализируемая реакция циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC-реакция).

Фуранодитерпеноиды – фломизоиковая кислота **1** и ламбертиановая кислота **61** могут рассматриваться в качестве идеального скаффолда для создания макроциклов в связи с низкой токсичностью и биодоступностью. Нами осуществлен синтез и изучена цитотоксическая активность макроциклических соединений, включающих лабдановый остов, два 1,2,3-триазольных цикла сочлененных по положениям C-17 и C-18 метиленовыми или оксаметиленовыми звеньями на основе метилового эфира ламбертиановой кислоты **61**. Синтез 17,18-дипропаргилоксилабда-13,15-диена **62** приведен на схеме 6.



Реагенты и условия: (a): B_2H_6 (из $NaBH_4$ и $BF_3 \cdot OEt_2$), ТГФ, затем $NaOH-H_2O_2$, $20^\circ C$, 16 ч;
 (b): $BrCH_2C\equiv CH$, $NaNH_2$, ДМФА, $0^\circ C$, затем $25^\circ C$, 20 ч;
 (c): $LiAlH_4$, ТГФ, $60^\circ C$, 4 ч.

Схема 6. Синтез 17,18-диалкиниллабданоида **62**.

Реакцию терпеноидного диалкина **62** с 1,10-диазидодеканом **66** и 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном **67** проводили в среде хлористый метилен-вода (63:1) в условиях сильного разбавления (0.01 М раствор диалкина **62**) в присутствии медного купороса и аскорбата натрия (схема 7). В реакции диалкина **62** с диазидом **67** помимо продукта макроциклизации **69** (выход 29%) получали циклодимер **70** (выход 41%).

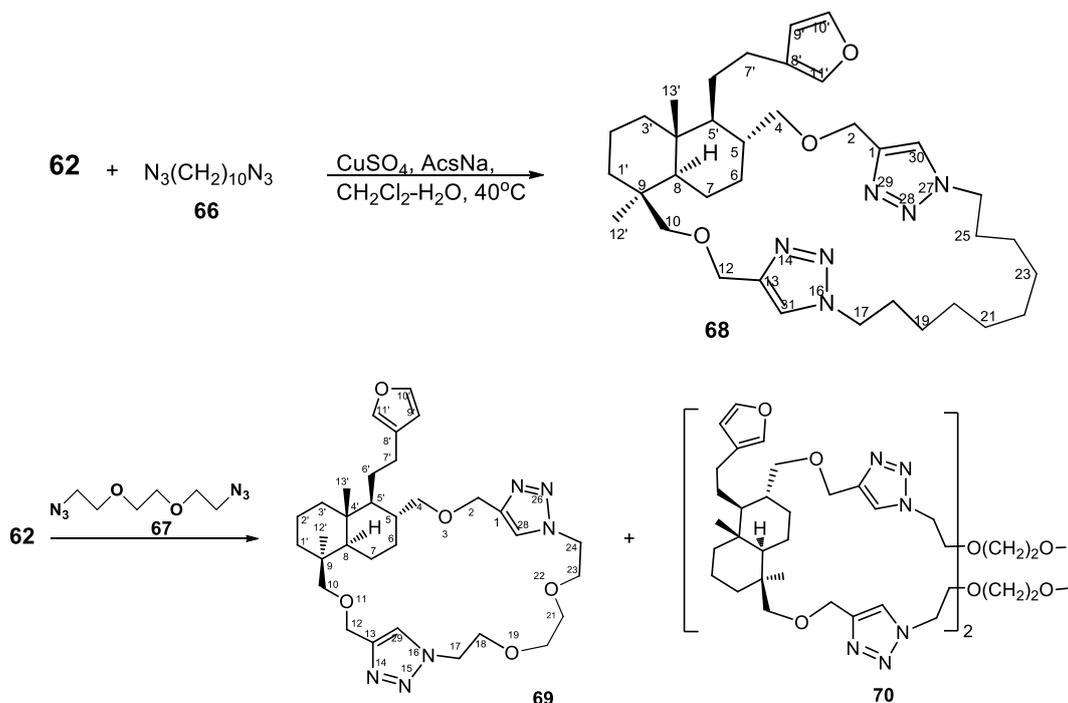


Схема 7. Синтез бис(триазилил)макроциклов **68,69** и тетратриазилилмакроцикла **70**

Найдено, что макроциклическое соединение **68** обладает значительной цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам человека. Это соединение ингибирует жизнеспособность опухолевых клеток меланомы (MEL-8) и моноцитной лимфомы человека (U-937) в микромолярных концентрациях. На клетках меланомы человека его активность сравнима с активностью доксорубина. Соединение **68** значительно превышает активность ламбертиановой кислоты **60** и диацетиленового лабданоида **62**. Макрогетероцикл **69** также обладает большей цитотоксичностью по сравнению с исходным фуранолабданоидом **60**; для него характерна избирательная цитотоксичность к опухолевым клеткам U-937.

Ранее мы показали, что взаимодействие ореозелона **97** с *p*-толуолсульфохлоридом дает 2-тозилореозелон, который проявил высокую активность в катализируемой соединениями палладия реакции десульфирования кросс-сочетания. В настоящей работе на основе реакции кросс-сочетания 2-тозилореозелона с терминальными алкинами (фенилацетиленом **98**, 4-фторфенилацетиленом **99** и 2,3,4-триметокси-фенилацетиленом **100**) синтезировали 2-(арилэтинил)фурукумарины **101-103** (схема 8).

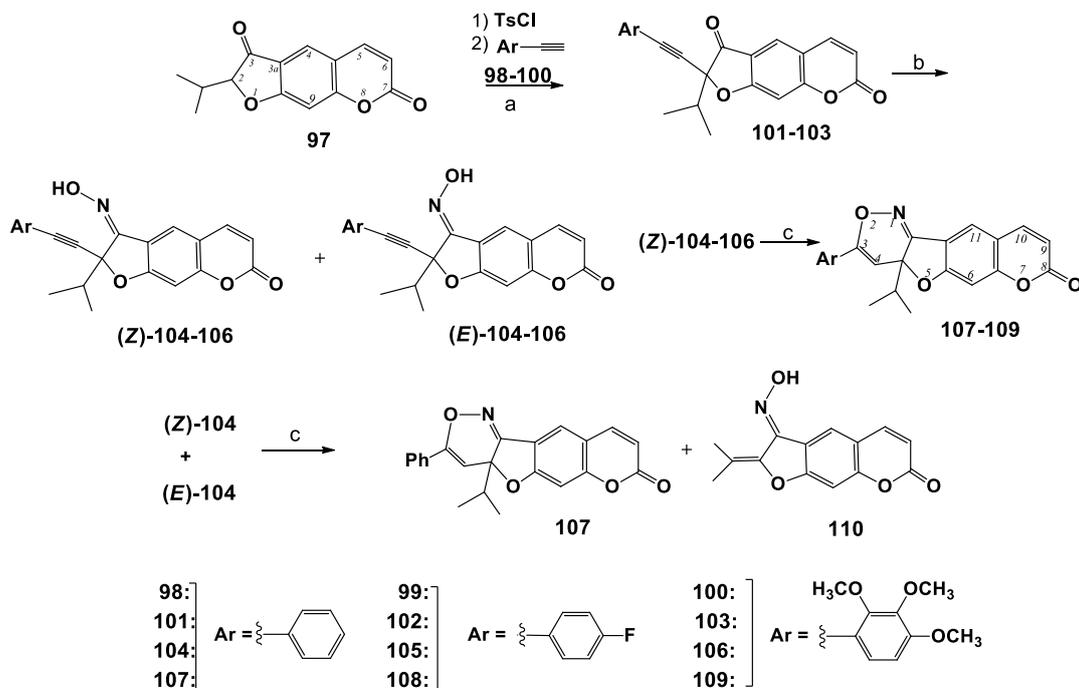


Схема 8. Синтез оксазиноаннелированных фурукумаринов **107-109**.
 (a) TsCl, Pd(PPh₃)₂Cl₂, THF, 60°C, 4 h, then Et₃N, **2-4**, 60°C, 6 h, 62-72%;
 (b) NH₂OH·HCl, 10%-aq. NaOH, EtOH, rt, then 60°C, 8 h, 42-51%; (c)
 AuCl₃, MeCN, 30°C, 7 h, 36-40%.

Обработка 2-(алкинил)ореозелонов **101-103** избытком гидрохлорида гидроксиламина в водно-этанольном растворе (добавление 10%-ного водного раствора, pH~7) в условиях работы [37] дает смесь (Z,E)-3-(гидроксиимино)фурукумаринов **104-106** в соотношении (Z:E) = 1:0.5 (по данным спектра ¹H ЯМР). Перекристаллизацией смеси из этилацетата выделяли (Z)-оксимы **104-106** (выход 45-51%). Циклоизомеризация β,γ-алкинильных (Z)-оксимов под действием AuCl₃ (10% моль) в MeCN приводит к аннелированным оксазинам **107-109** (выход 36-40%). Мы показали, что при введении в реакцию смеси (E/Z)-оксимов 2-(фенилэтинил)ореозелона **104**, только (Z)-изомер претерпевает циклоизомеризацию: (E)-изомер превращается в (E)-3-(гидроксиимино)-2-(пропан-2-илиден)фурукумарин **110** (схема 8).

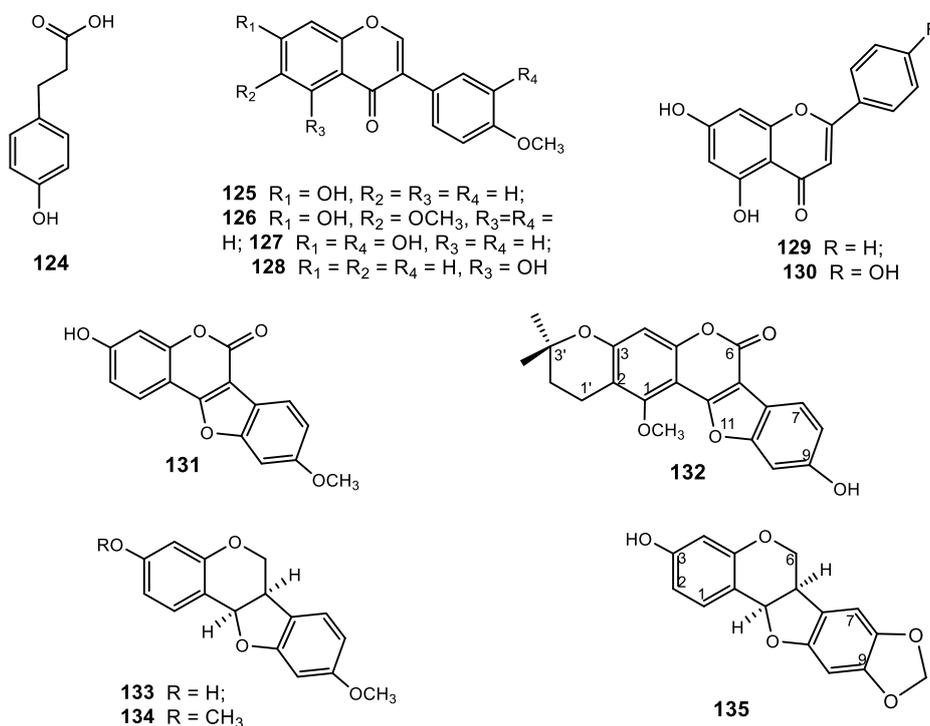
Известно, что 3,6-дигидроксазиновый фрагмент присутствует в структуре различных биологически активных природных соединений. В результате скрининг псораленов, аннелированных по положениям C-2,3 выявлены соединения – потенциальные кандидаты для создания препаратов против воспалительного фенотипа муковисцидоза. Ранее мы показали, что 2-замещенные псоралены из ореозелона обладают анальгетической активностью. Нами получены данные по противовоспалительной и анальгетической активности хроменофуруоксазинов **107-109** Противовоспалительную активность изучали на модели гистаминового воспаления. Мы нашли, что в дозе

10 мг/кг оксазиноаннелированные фурукумарины обладают противовоспалительной активностью, сравнимой с эффектом противовоспалительного агента индометацина, использованного в эффективной дозе 20 мг/кг.

Наблюдаемые корреляции между противовоспалительной и анальгетической активностью обусловили наш интерес в исследовании механизма действия этих соединений *in silico*. Анализ результатов молекулярного докинга выявил корреляцию между энергией связывания и противовоспалительной активностью (в эксперименте гистамин-индуцированного воспаления) оксазиноаннелированных фурукумаринов. Для соединений **107** и **108** выявлен значительный аффинитет связывания с фосфодиэстеразой 4В (расчетная энергия связывания с этими соединениями значительно ниже, чем с ингибитором ролипрамом).

Нами продолжены исследования по изучению компонентного состава и выделению фенольных соединений из растений. При изучении экстрактивных веществ дальневосточного вида солодки бледноцветковой *Glycyrrhiza pallidiflora* (секция ложные солодки) были выделены следующие индивидуальные компоненты **124-144** (рисунок 5).

Для соединений **125-127**, **133**, **134**, **142** и **144** изучена цитотоксическая активность (МТТ-тест) по отношению к лимфоидным опухолевым клеткам человека (СЕМ-13, МТ-4, U-937). Наибольшей цитотоксичностью (~3-8 μM) в отношении лимфоидных опухолевых клеток обладал изофлавоноид калусозин **127**.



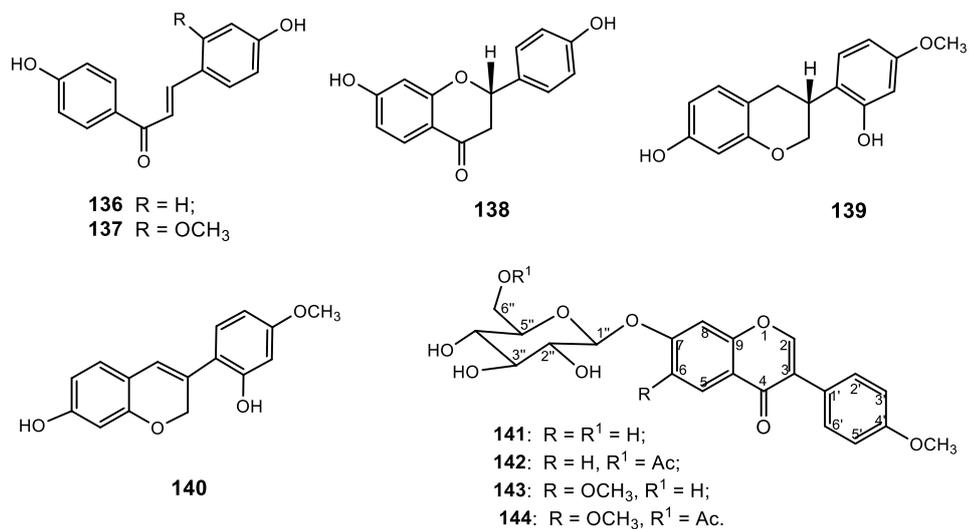


Рис. 5. Экстрактные вещества корней солодки бледноцветковой *Glycyrrhiza pallidiflora*

Растения рода *Aconitum* (семейство Ranunculaceae) представлены в регионах Восточной Сибири видами *A. chinense*, *A. koreanum*, *A. napellus*. Их экстракты используются в народной медицине в качестве болеутоляющих, антиаритмических и антиревматоидных средств. Основными экстрактивными веществами растений рода *Aconitum* являются дитерпеновые алкалоиды аконитанового типа, многие из которых являются весьма токсичными. Особенно это относится к С-19 алкалоидам, в особенности содержащим две эфирные группировки (например, аконитин, мезаконитин и гипаконитин). Поэтому исследование состава и изучение направленных превращений доступных алкалоидов растений рода *Aconitum* представляется актуальным. Нами получены суммы алкалоидов двух видов дальневосточных аконитов - *A. koreanum*, *A. napellus*. Начато разделение. Структура трех алкалоидов делькозина **145**, 18-О-метилгигактонина **146** и зонгорина **147** (рисунок 6) подтверждена данными РСА.

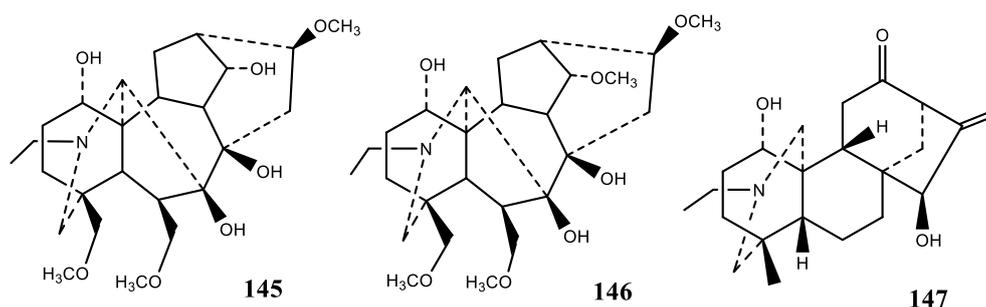


Рис. 6. Алкалоиды дальневосточных видов аконитов. Соединения наработаны для проведения трансформаций

Проект 0302-2015-0003 Комплексной программы СО РАН № II.2.
"Совместные проекты фундаментальных исследований НАН
Беларуси и СО РАН. Проект № 12. Химические модификации
растительных метаболитов терпеновой и поликетидной природы
с целью получения новых политаргетных биомолекул с
противовоспалительным и противоопухолевым действием

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что в последнее время резко возрос интерес к синтезу и изучению биологической активности новых производных бетулиновой **1** и бетулоновой **2** кислот. В настоящее время Бетамид **3** представляет собой перспективное для использования средство с противоопухолевой активностью, снижающее гепато- и нефротоксические эффекты цитостатической полихимиотерапии. Учитывая высокую перспективность соединений **2**, **3** в отчетный период проведено масштабирование процесса их получения. В результате разработан эффективный способ получения бетулоновой кислоты из коры березы *Betula pendula*, включающий 4 стадии с общим выходом 51% (по отношению к содержанию бетулина) (чистота >90%).

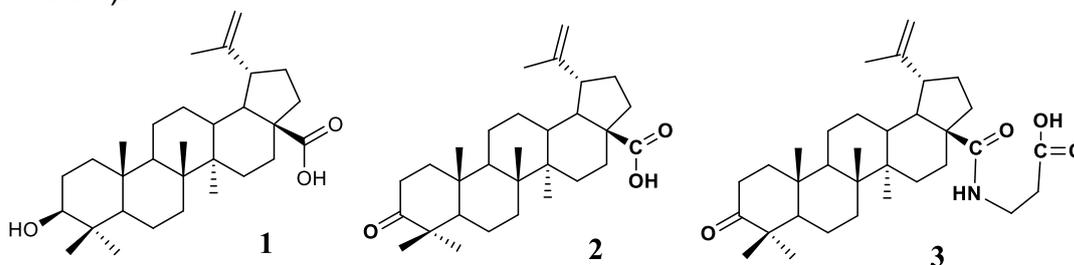


Рис. 7. Перспективные производные бетулина.

Амиды **5a,b**, содержащие в положении C-28 фрагменты тетраметилпиперидина, получены по схеме 9. Следует отметить, что амид **5a** обладает значительной цитотоксической активностью в отношении клеток СЕМ-13, МТ-4, U-937, МСF-7, МDА-MВ-231, МЕL-8, ВТ-474 (МТТ-тест, GI_{50} 0.021-2.2 мкМ соответственно). В настоящее время проводятся исследования механизма противоопухолевого действия соединения.

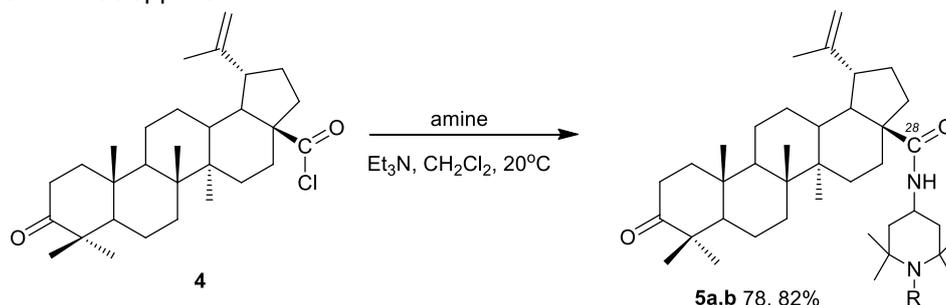


Схема 9. Синтез амидов бетулоновой кислоты.

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

Руководитель д.х.н., проф. Э.Э. Шульц

Реакцией Хека метиленлактонов эудесманового типа (изоалантолактона, 4,15-эпоксиизоалантолактона, 4,15-(2,2-дихлорциклопроп-1-ил)изоалантолактона и алантолактона) с 8-бромксантинами (8-бромкофеином **5**, 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-1H-пурин-8-ил)эвдесманолидов. На примере реакции изоалантолактона **9** с 8-бромкофеином **10** найдены условия селективного образования (*E*)-13-эвдесма-4(15),11(13)-диен-8 β ,12-олида **11** или его эндоциклического изомера - 13-норметилэвдесма-4(15),7(11)-диен-8 α ,12-олида **12** (схема 10).

Установлено, что стереохимический результат реакции метиленлактонов с 8-бромксантинами зависит от природы реагирующих компонентов и условий реакции. Изоалантолактон, эпоксиизоалантолактон и дихлорциклопропилизоалантолактон характеризуются высокой активностью в реакции Хека с 8-бромксантинами. При взаимодействии метиленлактонов с 8-бромтеофиллином наблюдается значительное образование продукта реакции Михаэля. Показана эффективность использования каталитической системы Pd(OAc)₂-кофеин. Изучено ингибирование ацетилхолинэстеразы гибридными соединениями типа эудесманолид-ксантин *in vitro*. В ряду нового типа бисгетероциклов ксантины, содержащие бутильный и 2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуранилиденметильный заместители в положениях C-7 и C-8 ксантинового остова проявили связывание в микромолярной концентрации.

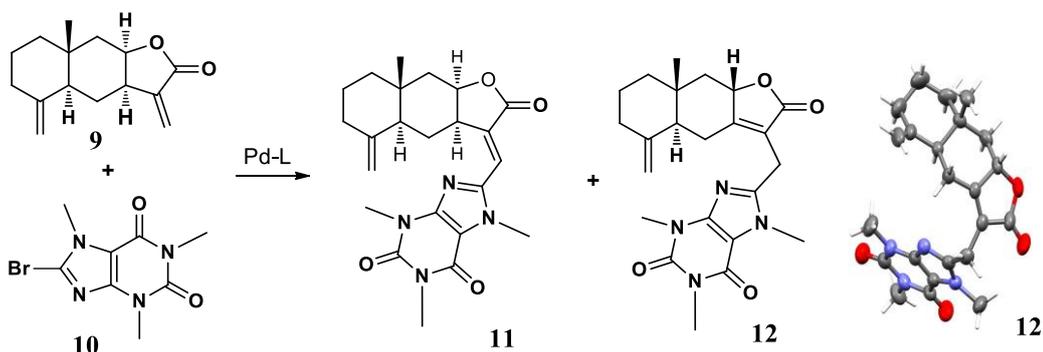


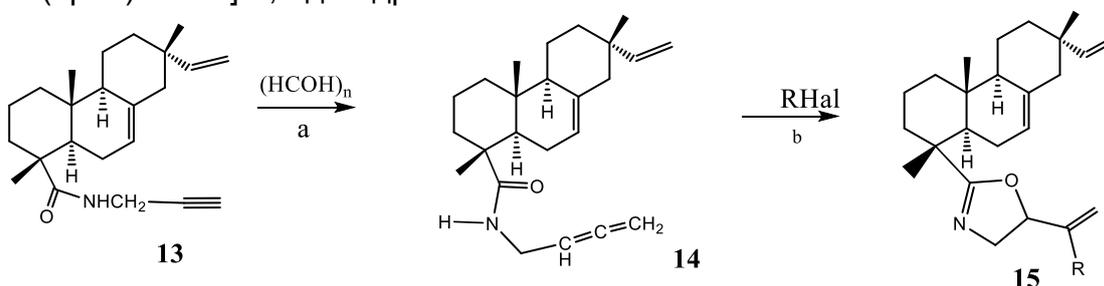
Схема 10. Синтез новой группы бисгетероциклов посредством реакция Хека метиленлактонов эудеманового типа и 8-бромксантинами.

роект РФФИ № 15-03-06546. Биологически активные гетероциклические системы и макроциклические соединения на

основе новых селективных превращений производных растительных дитерпеноидов, сесквитерпеновых лактонов, алкалоидов и кумаринов

Руководитель д.х.н., проф. Э.Э Шульц

Осуществлены новые превращения изопимаровой кислоты по карбоксильной функции. Cu(I)-катализируемая реакция пропаргиламида изопимаровой кислоты **13** с параформальдегидом (1.6 экв) в присутствии диизопропиламина (1.4 экв) приводит к N-(бута-2,3-диенил)карбоксамиду изопимаровой кислоты **14** (схема 11). Исследована реакция кросс-сочетания дитерпеноидного аллена **14** с иод(бром)аренами [4-цианоидбензол, 3-трифторметилиодбензол, иодбензол, 2-иоданизол, 3-иоданизол, 4-броманизол, 4-гидрокси-5-метокси-3-формилюидбензол] и 2-иодпиразином в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия (0.05 моль%) и оснований в ДМФА. Синтезированы оптически активные 2-фенантренил-5-[1-(арил)винил]-4,5-дигидрооксазолы **15**.



a) CuI , $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$, диоксан; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Arl}(\text{ArBr})$, $\text{Ce}_2\text{CO}_3(\text{K}_2\text{CO}_3)$, Solvent, 80°C .

Схема 11. Синтез 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-(1-арилвинил)-4,5-дигидрооксазолов

Найдено, что при взаимодействии терпеноидного N-(бута-2,3-диенил)карбоксамиды **14** с N-Вос-2-иод-анилином **16** в ДМФА в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 мол %) и Cs_2CO_3 при 80°C образуется смесь трех индолодитерпеноидов: 3-метилениндолина **17** (выход 40%), индола **18** (выход 15%) и 2-метилениндолина **19** (выход 2%) (схема 12).

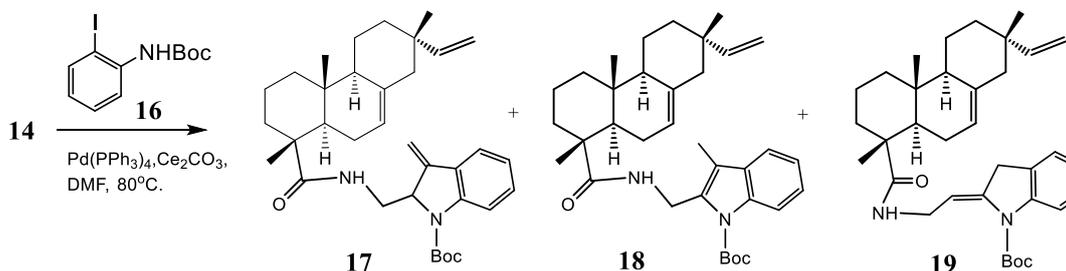


Схема 12. Взаимодействие N-(бута-2,3-диенил)карбоксамиды **14** с N-Вос-2-иод-анилином **16**.

Лаборатория фармакологических исследований

Зав. лабораторией – д.б.н, профессор Татьяна Генриховна Толстикова

Проект 0302-2014-0006. Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний

В рамках сотрудничества лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН с рядом лабораторий НИОХ СО РАН – медицинской химии, физиологически активных веществ, изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций, гетероциклических соединений; кафедры органической химии и технологии органических веществ факультета химических технологий СибГТУ, института органической химии УНЦ РАН за 2016 год осуществлен прогноз биологической активности методами QSAR 131 соединения.

В результате молекулярного докинга иминов камфоры в предполагаемую область связывания гемагглютинаина был выявлен специфический гидрофобный сайт связывания этих соединений. Было установлено, что имины камфоры с самыми короткими алифатическими фрагментами обладают максимальной аффинностью к гемагглютинуину, а также максимальной противовирусной активностью в экспериментальном исследовании (рис. 1).

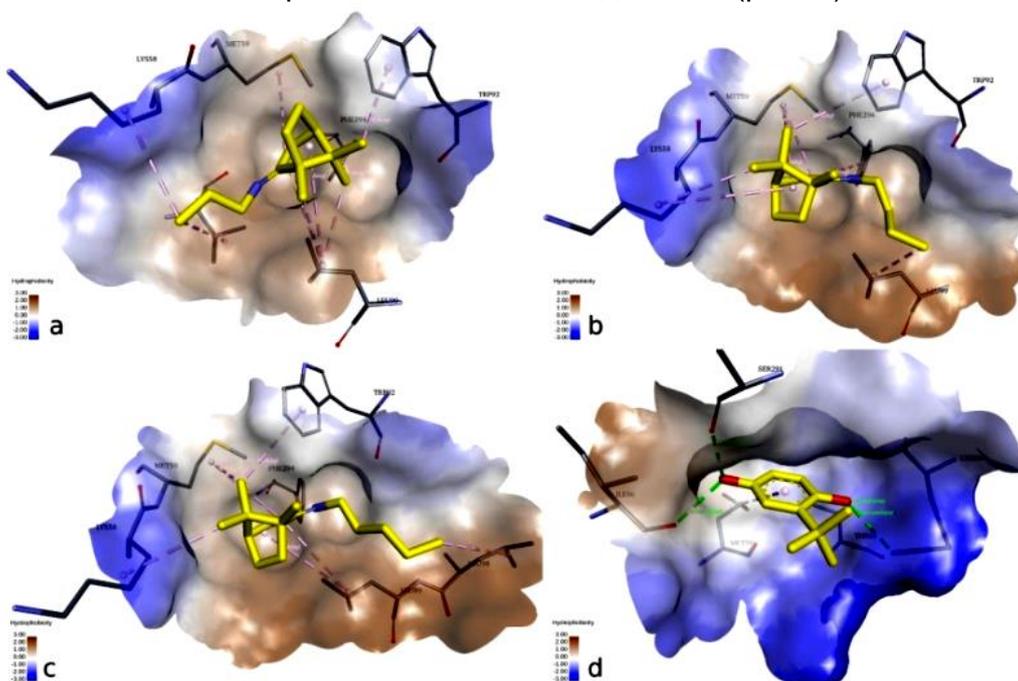


Рис. 1. Взаимодействия иминов камфоры 2 (а), 3 (b), 4 (с) со специфическим гидрофобным сайтом связывания гемагглютинаина вируса гриппа в сравнении с гидрофильным ингибитором

гемагглютини́на трет-бутилгидрохиноном (d). Гидрофобные взаимодействия показаны фиолетовыми пунктирными линиями, водородные связи – зелеными. Гидрофобные области рецепторной поверхности показаны кориневым цветом, гидрофильные – синим.

Поиск перспективных ЦНС-активных, обезболивающих агентов, среди кумариновых производных, производных, содержащих моно- и дитерпеновые фрагменты, а также в ряду полигетероциклических соединений.

Из лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций (ЛИНИРР НИОХ) (зав. лаб. д.х.н. Третьяков Е.В.) было предоставлено 4 производных: 5,7-дифторхинолин (Lv-1) ; 6,7-дифторхинолин (Lv-2); 6,8-дифторхинолин (Lv-3); 5,8-дифторхинолин (Lv-4) для изучения их влияния на ЦНС-систему. Проведен первичный скрининг по выяснению возможных рецепторных мишеней, в частности, влиянию агентов на ГАМК-ергическую, Н- и/или М – холинергическую системы. Найдено, что при действии соединений Lv-3 и Lv-4 на фоне ареколина, происходит увеличение продолжительности ареколинового тремора, стимуляция мускариновых рецепторов, т.е. проявляется М-холиномиметическое действие, близкое по активности к ацетилхолину или антихолинэстеразным средствам.

Оценка патоморфометрических изменений под влиянием новых высокоактивных соединений на органы-мишени

По данным маркетингового агентства DSM Group доля лекарственных препаратов, направленных на лечение «насморка или кашля», в России составляет 30% от всего рынка лекарственных средств. Россияне тратят на лекарства от респираторных заболеваний более 120 млрд. рублей каждый год. Ежегодно прирост составляет 15-25%.

Пусковым моментом в развитии острого риносинусита, как правило, является вирусная инфекция, при которой околоносовые пазухи поражаются почти в 90% случаев. Под воздействием вируса на мерцательный эпителий полости носа и околоносовых пазух эпителиальные клетки теряют реснички, эпителий становится рыхлым, развивается отек слизистой оболочки, воспаление. Разработка эффективных средств является актуальной проблемой.

В связи с этим, объектом гистохимических и патоморфометрических исследований была слизистая носа крыс на фоне экспериментального острого риносинусита (ОРС), вызванного интраназальным введением 7,5% раствора формалина в объеме 0,02 мл. В качестве исследуемого агента был использован R-GEL «Антинасморк», предоставленный фирмой ООО «Инновационные Технологии Здоровья», г. Новосибирск на основании научно-исследовательского договора.

Исследование животных **после втирания** по наружной поверхности спинки носа исследуемого препарата для всей семьи «R-

GEL «Антинасморк» через 15 мин показало уменьшение выраженности воспалительного процесса у всех животных. В частности, наблюдается уменьшение отека, воспалительно-клеточной инфильтрации, очищается полость носа от гнойного содержимого (рис. 2а, б). Через 30 минут после втирания препарата «R-GEL «Антинасморк» наблюдается лишь незначительная инфильтрация подслизистой лимфоцитами. Скопления сегментоядерных лейкоцитов, отека подслизистого слоя, выраженных признаков воспалительного процесса не обнаружено (рис. 3а, б).

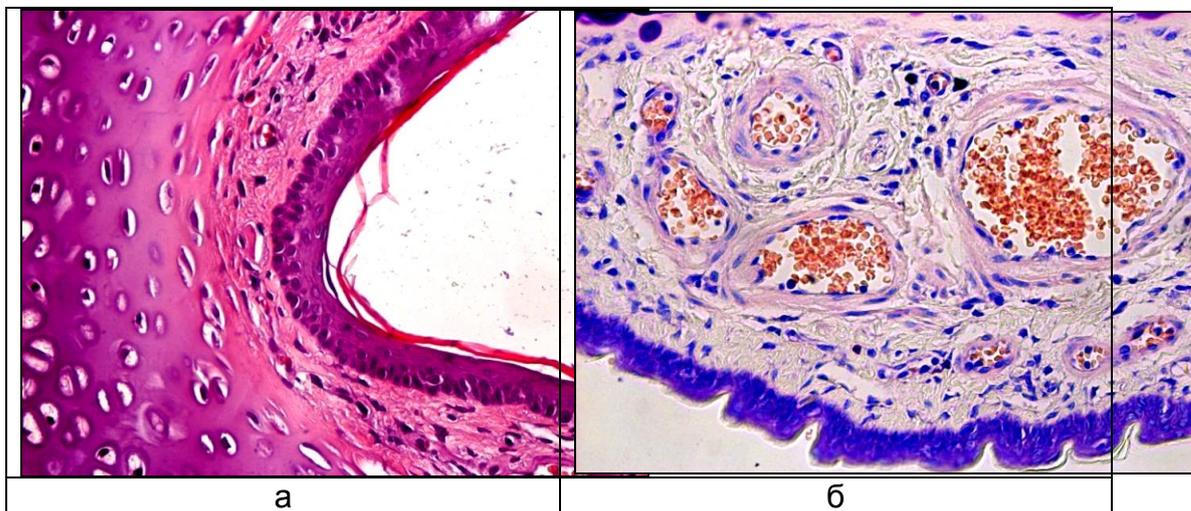


Рис. 2а, б. Слизистая оболочка носа через 15 мин после втирания препарата R – GEL «Антинасморк» на фоне формалина. Незначительный отек слизистой, полнокровие сосудов, инфильтрация лимфоцитами. Окраска а: гематоксилином и эозином, б: толуидиновым синим. Ув. 400.

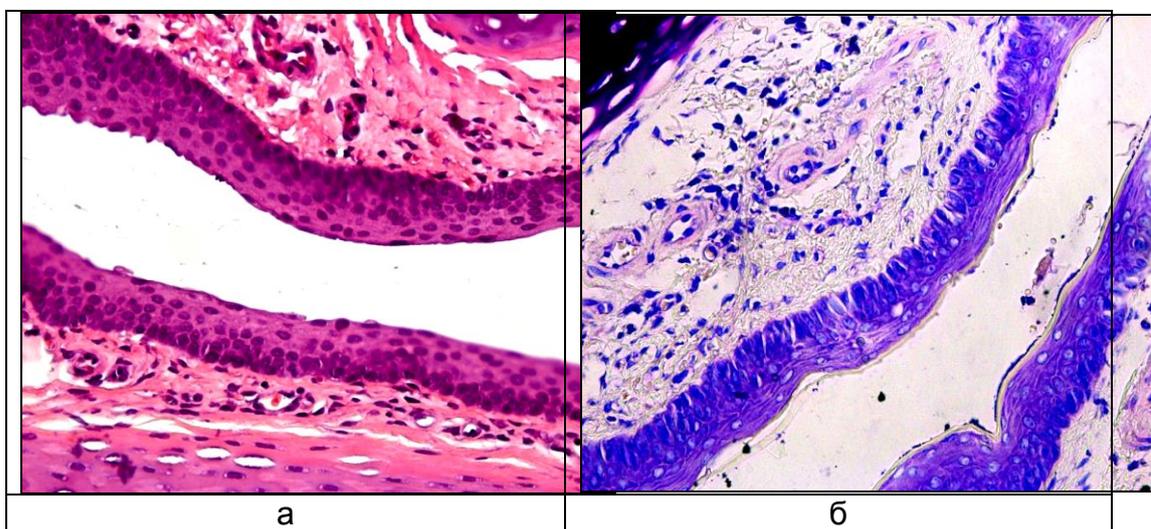


Рис.3а, б. Слизистая оболочка носа через 30 мин после втирания препарата R – GEL «Антинасморк» на фоне формалина. Сохраняется инфильтрация лимфоцитами. Окраска а: гематоксилином и эозином, б: толуидиновым синим. Ув. 400

Таким образом показано, что препарат «R – GEL Антинасморк» при втирании в наружный нос и проекцию челюстных пазух обладает противовоспалительным действием на слизистую оболочку полости носа, что проявляется выраженным противоотечным действием и купированием инфильтрации слизистой оболочки сегментоядерными лейкоцитами.

Изучение токсико-фармакологических свойств новых форм доставки лекарственных средств

Изучено противовоспалительное и анальгетическое действие комплекса арабиногалактана (АГ) с напроксеном (НАП) и определение его эффективной дозы. Комплекс синтезирован механохимическим способом в ИХТТМ СО РАН (группа механохимии органических соединений, рук. д.х.н. проф. Душкин А.В.) с массовым соотношением НАП : АГ 1:10.

По результатам проведенных экспериментов было установлено, что комплекс НАП : АГ в дозах 100 и 200 мг/кг (10 и 20 мг/кг напроксена, соответственно) проявляет выраженную противовоспалительную и анальгетическую активность, тогда как чистый напроксен проявлял такой эффект только в дозе 20 мг/кг. Расчеты ED₅₀ показали, что комплексообразование с АГ способствовало снижению эффективной дозы НАП, более чем в 1,5 раза. В результате 30-ти дневного эксперимента по определению ulcerогенного эффекта НАП и НАП:АГ было установлено, что указанные вещества в используемых дозах не оказывают токсического воздействия на слизистую желудка.

Изучение фармакологической активности новых соединений

Проведен скрининг на антиаритмическую, антигипертензивную и гипертензивную активности 40 соединений разных химических групп.

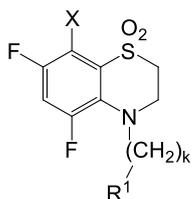
На основе договора о научно-исследовательских работ с Сибирским Государственным Университетом (проф. М.С. Товбис) была изучена антиаритмическая и антигипертензивная активность амидных производных пиразолов. Наиболее высокую активность показали N-(1-ацетил-3-(этоксиметил)-5-фенил-1Н-пиразол-4-у1)ацетамид и 2-хлоро-N-(1-ацетил-3-(этоксиметил)-5-фенил-1Н-пиразол-4-у1) ацетамид, проявившие в дозах 0,035-0,5 мг/кг на моделях хлоридкальциевой и адреналовой аритмий антиаритмическую активность.

Из лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ СО РАН (д.х.н. Е.В. Третьяков) было предоставлено 14 соединений – производных фторированных и 4-арил(гетарил)метилзамещенных бензотиазинов на исследование антиаритмической и гипертензивной активности. Для фторированных 4-фурфурил-3,4-дигидро-2*h*-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксидов: 8-тетрагидрофурфуриламино- (**1a**), 8-метиламино- (**1b**) и 8-циклопентиламино-4-фурфурил-5,7-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-

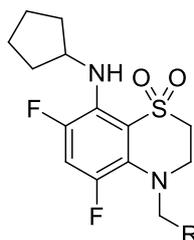
бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксида (**1c**) была установлена антиаритмическая активность.

Обнаружено, что введение препарата **1a** в дозе 0.5 мг/кг в виде раствора полностью предотвращает развитие хлоридкальцевой аритмии и восстанавливает показатели ЭКГ до нормы у 50% крыс, которым был введен адреналин. Снижение дозы препарата до 0.05 мг/кг приводит к увеличению эффективности на адреналиновой аритмии (90%) и к отсутствию таковой на хлоридкальцевой аритмии.

Введение исследуемого препарата **1b** в дозе 5 мг/кг блокирует развитие адреналовой аритмии у 50% исследуемых животных и развитие хлоридкальцевой аритмии у 40%. Препараты **1a** и **1b** в дозах, в три раза ниже дозы метопролола, имеют более выраженный антиаритмический эффект, чем препарат сравнения.



Общий структурный мотив соединений **1a-c**, обладающих высокой антиаритмической активностью



Общий структурный мотив соединений **2a-c**, обладающих высоким гипертензивным действием

Установлено, что через 10 мин после введения 4-фулфурил- (**2a**) или 4-бензил-8-циклопентиламино-5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксида (**2b**) начиналось повышение артериального давления, которое в течение 1 мин достигало своего максимального значения, равного соответственно 34 или 29% исходной величины (у крыс норма систолического давления 110–135 мм.рт.ст.). После достижения максимального значения артериальное давление оставалось повышенным еще в течение 5–10 мин. Увеличение дозы соединения до 10 мг/кг в этом эксперименте не приводило к достоверному большему повышению артериального давления у животных по сравнению с дозой 5 мг/кг. Снижение дозы до 0.5 мг/кг приводило к отсутствию эффекта.

Острую токсичность определяли на белых беспородных мышах массой 18–22 г при пероральном введении в дозах от 50 мг/кг до 1000 мг/кг. LD₅₀ для соединений **1a-c**, **2a** и **2b** составила более 1000 мг/кг.

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что производные фторированных 4-(2-фурилметил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксидов общей формулы **1** являются низко-токсичными соединениями, и в дозах 0.05, 0.5 и 5 мг/кг обладают высокой антиаритмической активностью на моделях хлоридкальцевой и адреналовой аритмии.

Производные 8-циклопентиламино-5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксида **2a,b** также обладают низкой токсичностью и демонстрируют мягкую гипертензивную активность в дозе 5 мг/кг, характеризуемую подъемом артериального давления на

29–34%. Препараты с аналогичным гипертензивным действием в настоящее время отсутствуют.

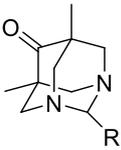
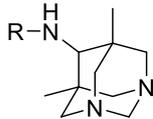
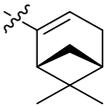
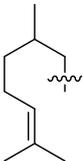
Проект РФФИ 15-03-01092А. Азаадамантаны на основе монотерпеноидов: синтез и биологические свойства

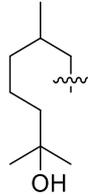
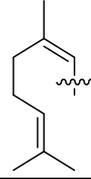
Руководитель Толстикова Т.Г.)

Показано, что диазаадамантаны, содержащие остаток (-)-миртеналя как в аминальном положении, так и в виде заместителя по вторичной амино-группе, проявляют высокую анальгетическую активность в обоих тестах. В случае производных цитронеллала анальгетическая активность соединений зависит от положения терпенового заместителя в молекуле диазаадамантана. Так гетероадамантан, содержащий остаток цитронеллала в аминальном положении, проявляет анальгетическую активность в обоих тестах, в то время как вторичный амин не проявил такой активности.

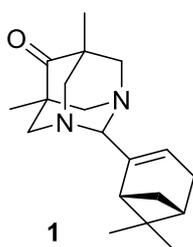
Интересно, что диазаадамантан, содержащий остаток цитраля в аминальном положении, активен в тесте тактильной боли «горячая пластинка» и практически не активен в тесте «уксусные корчи». В случае же диазаадамантана с остатком цитраля при вторичной аминогруппе, соединение активно в тесте висцеральной боли «уксусные корчи», но не оказывает влияние на тактильную боль.

Табл. 31. Анальгетическая активность некоторых синтезированных соединений

				
R	«Уксусные корчи»	«Горячая пластинка»	«Уксусные корчи»	«Горячая пластинка»
	Контроль / Агент (Ингибирование боли, %)	Контроль / Агент (Защита, %)	Контроль / Агент (Ингибирование боли, %)	Контроль / Агент (Защита, %)
	11.0 ± 0.7 / 5.4 ± 1.0 (51)^{***}	10.7 ± 1.4 / 21.1 ± 3.2 (97)[*]	11.2 ± 1.3 / 6.0 ± 1.7 (46)[*]	8.8 ± 0.9 / 16.6 ± 2.7 (89)[*]
	11.1 ± 1.0 / 7.6 ± 0.8 (32)[*]	12.5 ± 1.0 / 24.3 ± 3.2 (94)^{**}	8.0 ± 0.8 / 8.0 ± 1.6	15.1 ± 1.9 / 9.6 ± 1.3 ^(-64%)

	9.1 ± 0.9 / 4.8 ± 1.5 (47)*	10.5 ± 2.1 / 9.6 ± 1.1	8.0 ± 0.8 / 6.8 ± 1.6	15.1 ± 1.9 / 12.9 ± 1.4
	11.1 ± 1.0 / 9.4 ± 0.9	12.5 ± 1.0 / 22.9 ± 2.0 (83)***	9.1 ± 0.9 / 4.9 ± 1.2 (46)*	10.5 ± 2.1 / 8.9 ± 1.0
Диклофенак натрия	10.1 ± 1.9 / 5.0 ± 1.1 (50)***	9.6 ± 1.6 / 15.6 ± 2.4 (62)**	10.1 ± 1.9 / 5.0 ± 1.1 (50)***	9.6 ± 1.6 / 15.6 ± 2.4 (62)**

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ в сравнении с контролем



Изучено влияние антагонистов различных рецепторов нейромедиаторных систем на анальгетическую активность соединения **1**. Нами обнаружено, что введение (+)-SCH-23390 (антагонист D1-дофаминовых рецепторов), сульпирида (антагонист D2-дофаминовых рецепторов) бикикуллина (антагонист ГАМК), ондансетрона (антагонист серотониновых 5HT₃-рецепторов), йохимбина (селективный блокатор альфа 2-адренорецепторов) не приводило к исчезновению анальгетического эффекта соединения **1**, то есть эти рецепторы не задействованы в механизме анальгетического эффекта. Соединение **1** не воздействовало на вызванную введением большой дозы никотина (агонист Н-холинергических рецепторов) смертность животных. В то же время, введение скополамина (антагонист мускариновых рецепторов) приводило к исчезновению анальгетического эффекта соединения **1**, что может свидетельствовать о существенной роли М-холинергической системы, наряду с ранее обнаруженной важной ролью каннабиноидной системы, в анальгетическом действии этого соединения.

Совместный проект с «Национальным исследовательским центром «Курчатовский институт»

Исследование биodeградации образцов биоразлагаемых крепежных изделий из сополимера лактида с гликолидом и полилактида, наполненного гидроксиапатитом.

Имплантаты PLLA. При микроскопическом исследовании отмечалась выраженная хроническая пролиферативно-инфильтративная реакция зоны перелома с формированием мелких остеоидных очагов в грубоволокнистой соединительной ткани (рис. 4). Диффузно выявляются остатки имплантата в виде аморфной субстанции бледно-розового цвета, полнокровие. Отсутствие

выраженной инфильтративной и гранулематозной реакции является свидетельством биосовместимости имплантационного материала.

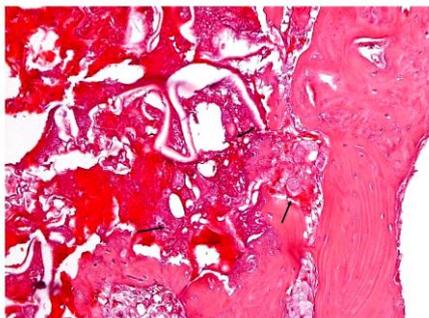


Рис. 4. Группа с имплантатами PLLA. Периферическая зона перелома. В грубоволокнистой соединительной ткани остеодные очаги с остатками имплантата в виде аморфной субстанции бледно-розового цвета. Окраска Г-Э. Ув. 100.

Группа с имплантатами PLLAc. У всех животных при внешнем осмотре в месте введения имплантатов выраженной воспалительной реакции не отмечается. После декальцинации имплантаты извлекались из канала с большим трудом. У двух животных они были очень плотно спаяны с каналом и надкостницей, вследствие чего их не удалось извлечь. Микроскопическое исследование: имплантационный канал образован плотной фиброзной капсулой, в петлях которой наблюдались остатки имплантатов в виде аморфной субстанции бледно-розового цвета (рис. 5). В имплантационном канале на фоне остеокластической резорбции кости появляются очаги костеобразования – остеиды.

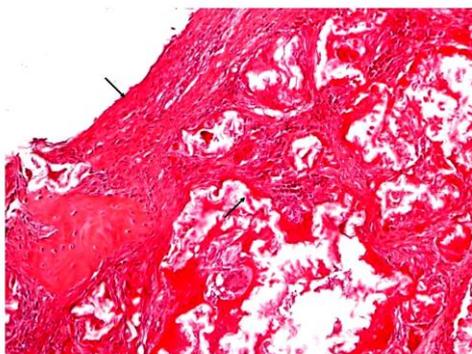


Рис. 5. Группа с имплантатами PLLAc. Плотная фиброзная капсула имплантационного канала, инфильтрированная лимфоцитами. Остеокластическая резорбция костной ткани и имплантационного материала. Окраска Г-Э. Ув. 100.

Таким образом можно сделать выводы, что в опытных группах на фоне введения имплантационного материала развиваются типичные репаративные процессы: на фоне остеокластической резорбции кости отмечается формирование остеидов, костных пластин с первичной костномозговой тканью. Эти процессы соответствуют переходу фазы резорбции в фазу реверсии и начальному периоду формирования костной ткани.

Введение имплантационного материала PLLAc сопровождается более выраженной остеокластической резорбцией с формированием имплантационного канала образованного плотной фиброзной тканью. Остеокластическая резорбция имплантационного материала и кости сопровождается выраженной лимфоцитарной инфильтрацией без признаков гранулематозного воспаления. Отсутствие гранулематозного воспаления у животных на фоне введения имплантатов PLLA и PLLAc свидетельствует о хорошей биосовместимости имплантационного материала.

Отдел физической органической химии

Руководитель отдела - д.ф.-м.н., профессор Елена Григорьевна Багрянская

Лаборатория магнитной радиоспектроскопии

Зав. лабораторией - д.ф.-м.н., профессор Елена Григорьевна Багрянская

Проект 0302-2014-0001. Механизмы ионных, ион-радикальных и радикальных органических реакций. Экспериментальное и теоретическое исследование строения и реакционной способности интермедиатов.

Развитие методов полимеризации контролируемой нитроксильными радикалами для синтеза блок-сополимеров А-В-А. Радикальная контролируемая полимеризация в присутствии нитроксидов (РКП НР) является одним из перспективных методов синтеза полимеров сложной структуры в мягких условиях. Традиционно инициаторами РКП являются молекулы алкоксиаминов, представляющие собой продукт рекомбинации нитроксильного и алкильного радикалов. За счет дизайна молекулы алкоксиамина можно получить полимерные молекулы различного строения, в частности, при введении нескольких нитроксильных заместителей удастся получить полимерные молекулы сложной архитектуры.

Для синтеза блок-сополимера типа АБА (где А и В обозначают полимерные блоки различной природы) в двух-стадийном процессе был синтезирован бис-алкоксиамин **5** согласно следующей методике.

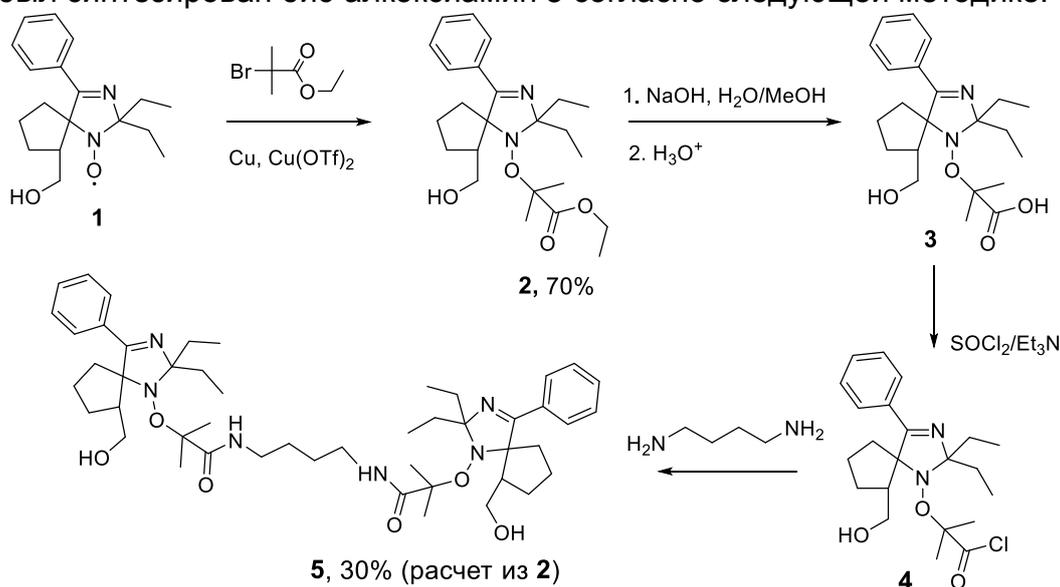


Схема 1. Схема синтеза бисалкоксиамина **5**

Исследована полимеризация бутил-акрилата, инициированная алкоксаминем **2** и бисалкоксаминем **5**. Показан контролируемый режим полимеризации до 35 % конверсии. При этом отметим, что при одинаковых соотношениях мономер/инициатор рост молекулярной массы с конверсией при использовании бисалкоксамина происходит в два раза быстрее, чем для моно-производного. Таким образом, два алкоксаминных заместителя в одной молекуле ведут себя независимо друг от друга.

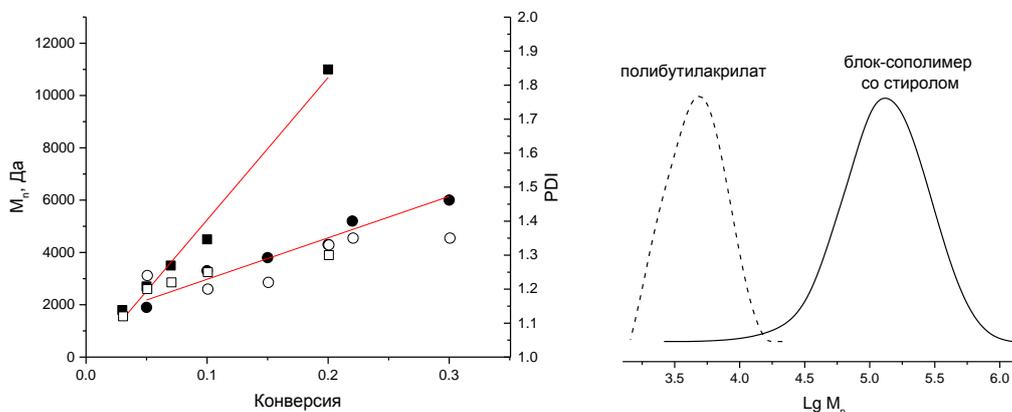


Рис. 1 Зависимость молекулярной массы и полидисперсности от конверсии мономера при полимеризации бутилакрилата, инициированной алкоксаминами **1** (●) и **5** (■)

Полученные макромолекулы были использованы в качестве высокомолекулярных инициаторов полимеризации стирола. Показано, что происходит реиницирование полимеризации с образованием блок-сополимеров (Рис. 1). Таким образом, был получен блок-сополимер состава АБ с использованием моно-алкоксамина и блок-сополимер поли-стирол-блок-поли-бутилакрилат-блок-полистирол состава АБА с использованием бис-алкоксамина.

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

Ранее была сделана работа по визуализации оксигенации и pH в изолированном перфузируемом сердце крысы (A.A. Gorodetsky et al. Functional electron paramagnetic resonance imaging of ischemic rat heart: monitoring of tissue oxygenation and pH, Magn Reson Med. 2015). Главным препятствием при проведении экспериментов ЭПР на изолированных сердцах стали технические ограничения имеющихся резонаторов L-диапазона спектрометра/томографа Bruker Elexsys. Нами был разработан собственный резонатор L-диапазона, предназначенный для работы с изолированными крысиными сердцами и имеющий автоматический контроль связи.

Была получена карта pH перфузируемого сердца крысы при региональной ишемии с использованием радикала стандарта (рис. 2).

На полученной карте видно, что рН здоровой миокардиальной ткани составляет 7,2–7,4, в то время как в ишемической области опускается до 6,7. Данный подход позволил уменьшить время записи томограммы до 22,5 мин, а так же увеличить пространственное разрешение до 0,6 мм.

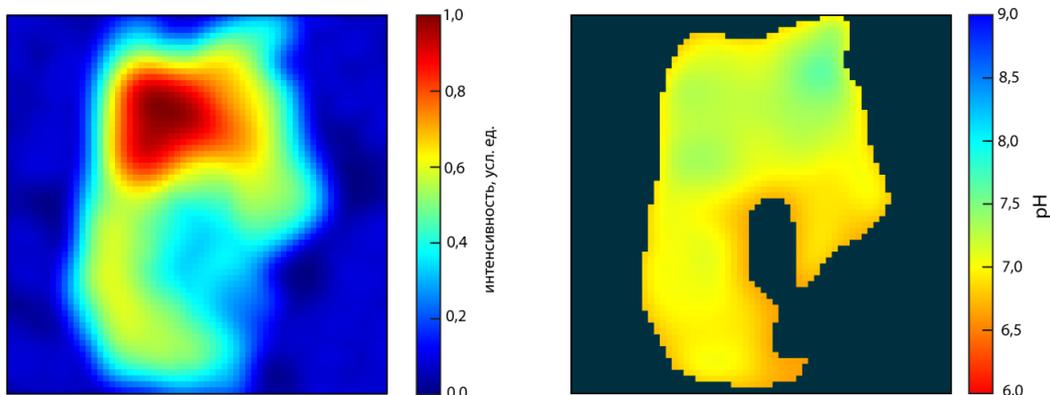


Рис. 2. Спектрально-пространственная томограмма ЭПР изолированного сердца крысы, перфузируемого в присутствии 1 мМ dRSG и 0,13 мМ DCP во время региональной ишемии. Справа приведено распределение спинового зонда в миокардиальной ткани, справа рассчитанная карта значений рН. Условия записи томограммы: 12 градиентов магнитного поля при 15-ти полярных углах; максимальный градиент магнитного поля, 15,38 Гс/см; общее время сканирования томограммы 22,5 минут.

Изучение супрамолекулярных сред на основе спин-меченных детергентов и нитроксильных радикалов методами магнитного резонанса (ЭПР и ЯМР).

Исследовались функциональные свойства эмульсии, которая образована 1 мМ детергента (±)-1 и 5 мМ нитроксильного радикала типа Proxyl (±)-2 (см. рис. 3). Основной целью применения таких эмульсий являлось возможность их использования в качестве контрастных реагентов для МТР. Поэтому задачей было исследовать спектры ЭПР, стабильность эмульсий при различных концентрациях и релаксивность (скорость ядерной спиновой релаксации воды при добавление эмульсии).

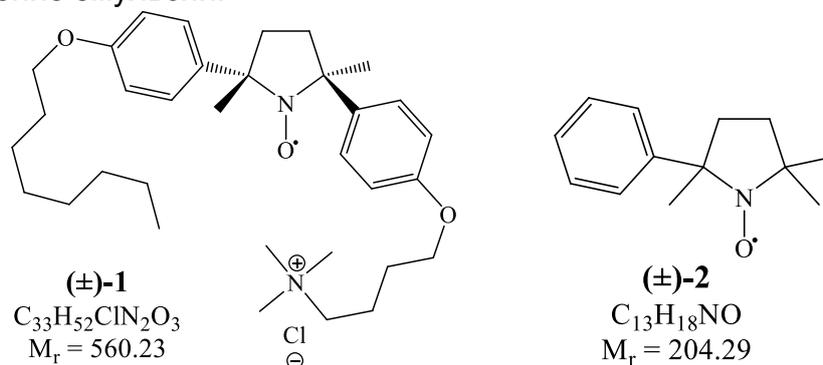


Рис. 3. Структуры детергента и нитроксильного радикала

Спектры эмульсии и её компонентов приведены на рис. 4. Значения второго интеграла эмульсии и отдельного радикала — 6,08 и 5,35 (в отн. ед.), разница составила ~12%. Магнитно-резонансные параметры спектров эмульсии и радикала одинаковы и составляют $a_N = 15,85$ и $g = 2,006$.

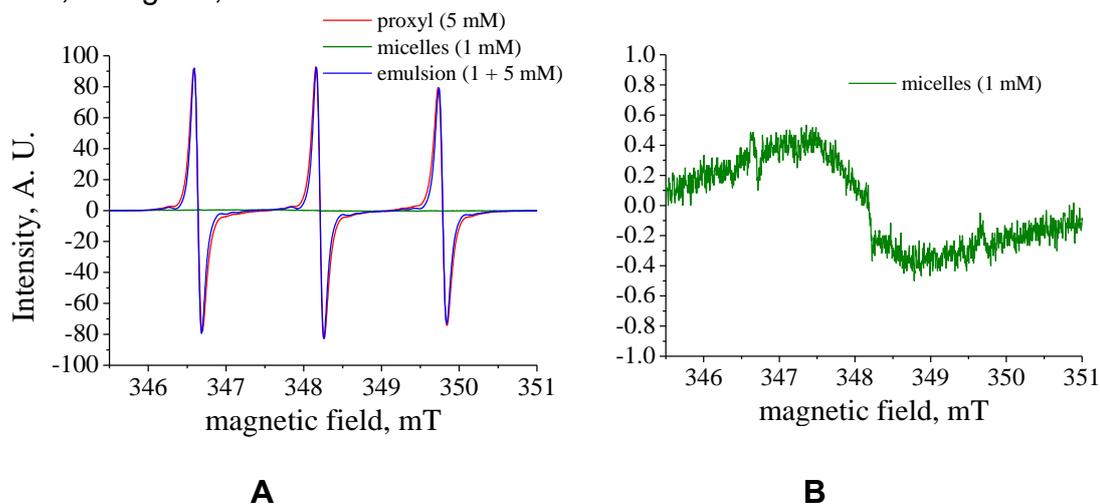


Рис. 4. А. Спектры ЭПР нитроксильного радикала (красная линия), детергента (зеленая линия) и эмульсии (синяя линия). **В.** Спектр эмульсии в увеличенном масштабе; относительные единицы соответствуют приведённым в части **А**.

Методом ЭПР получены кинетические кривые реакций эмульсии и радикала с разными концентрациями аскорбиновой кислоты. При реакции 1:1 и эмульсия, и радикал достаточно стабильны (рис. 5). При десятикратном избытке ситуация меняется: скорость реакции $k_{II} = 0,066 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

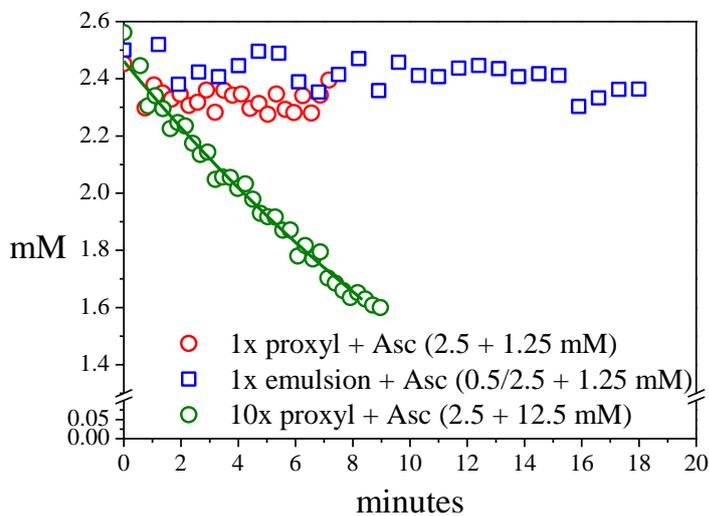


Рисунок 5. Кинетики реакций радикала и эмульсии с аскорбиновой кислотой. \circ и \square — кинетики радикала и эмульсии при реакции 1:1, \circ — кинетика с радикалом при десятикратном избытке. Зелёной линией обозначена кинетическая кривая псевдопервого порядка.

Кинетика гибели радикалов при большом избытке аскорбиновой кислоты показана на рис. 6. Соответствующие константы второго порядка: для радикала, $k_{II} = 0,026 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$, для эмульсии, $k_{II} = 0,104 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$.

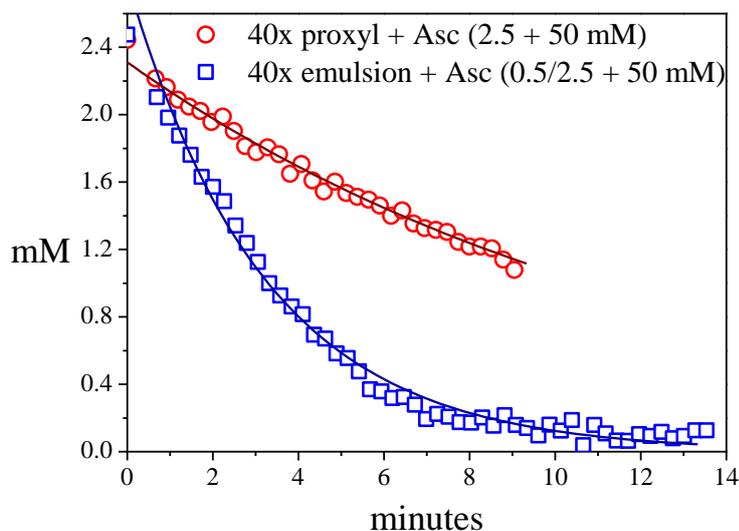


Рисунок 6. Кинетики реакций радикала (○) и эмульсии (□) с 40-кратным избытком аскорбиновой кислоты. Линиями обозначены соответствующие кинетические кривые псевдопервого порядка.

Нами были проведены измерения времени ядерной спиновой релаксации воды при различных концентрациях эмульсии и для сравнения релаксация в присутствии той же концентрации нитроксила (Таблица 1).

Таблица 1. Величины T_1 и T_2 ядерной спиновой релаксации для эмульсии 5, и 60 mM нитроксила **3**.

	2a	3	T_1, ms	T_2, ms
Концентрация детергента	10 mM	50 mM	371 ± 20	7 ± 2
Концентрация детергента	10 mM	5 mM	850 ± 50	640 ± 30
Концентрация нитроксила		60 mM	783 ± 50	130 ± 10
Концентрация нитроксила		5 mM	765 ± 50	605 ± 30

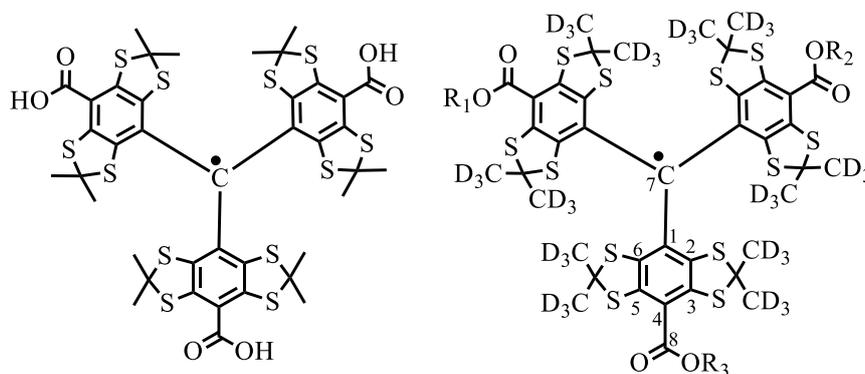
Как следует из измерений спектров ЭПР при высокой концентрации соединений **2** и **3** релаксировность определяется образованными наночастицами эмульсии, что приводит к существенному укорочению времени релаксации T_2 (эффект аналогичен механизму релаксации воды при добавление ферромагнитных наночастиц).

К сожалению, при малых концентрациях **2** и **3** раствор происходит распад эмульсии на отдельные молекулы и как результат релаксировность мала и определяется отдельными нитроксильными радикалами. Добавление эмульсии в кровь и в гомогенаты тканей животных *in vitro* или инъекция раствора в живую мышь *in vivo*

приводит к разбавлению и распаду наночастиц на отдельные молекулы соединений **2a** и **3**.

Изучение физико-химических свойств новых спиновых зондов

Объектами исследования была серия производных трис(8-карбоксил-2,2,6,6-тетраметилбензо[1,2-d;4,5-d']бис[1,3]дитиол-4-ил)метила, более известного под условным названием «финляндский» тритил (см. рисунок 7). Структуры изученных объектов отличались заместителями R₁, R₂ и R₃, природа которых указана в таблице 2.



Финляндский тритил

Рис. 7. Структура «финляндского» тритила. Структура дейтеропроизводных «финляндского» тритила с различными заместителями R₁, R₂, R₃ и принятой нумерацией атомов углерода

Таблица 2. Расшифровка заместителей в радикалах dCT, dAMT-1–3 и dMET

Название	R ₁	R ₂	R ₃
dCT	H	H	H
dAMT-1	H	H	-CH ₂ OCOCH ₃
dAMT-2	H	-CH ₂ OCOCH ₃ -CH ₂ OCOCH ₃	
dAMT-3	-CH ₂ OCOCH ₃ -CH ₂ OCOCH ₃ -CH ₂ OCOCH ₃		
dMET	-H ₂ C-H ₂ C-N  O		

Полное дейтерирование по позициям 36 протонов двенадцати экзоциклических метильных групп приводит к получению дейтероаналога «финляндского» тритила dCT (Рис. 1, R₁=R₂=R₃=H, в ЭПР спектре которого наблюдается единственный интенсивный сигнал, регистрируемый в виде чрезвычайно узкого синглета шириной 39 мГц, Рис. 8.

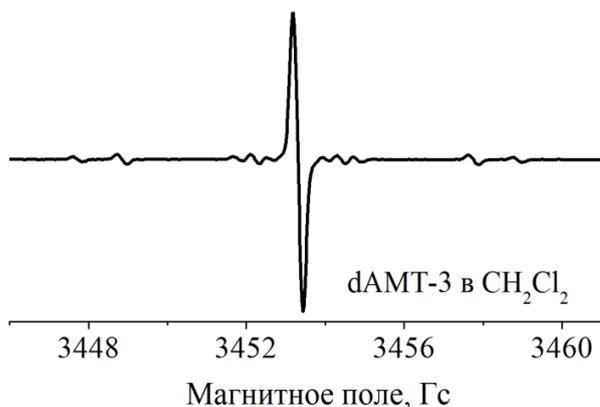


Рис. 8. Общий вид спектра ЭПР тритильного радикала dAMT-3. Спектры остальных радикалов, содержащих сложноэфирные группы при атомах C⁴, имеют аналогичный вид.

Малая ширина сигнала в сочетании с отсутствием в структуре изучаемого тритила атомов H, N, F или P, способных вызывать СТВ с неспаренным электроном, приводят к предельному упрощению спектра. Это позволяет с высокой надежностью регистрировать сигналы спутников от ядер ¹³C, измерить их интенсивности, измерить соответствующие константы СТВ и провести их отнесение. Распределение интенсивностей спутниковых сигналов выражается последовательностью 3:6:3:6:3 (сигналы перечислены в порядке их удаления от центрального синглета).

Очевидно, что указанное распределение отражает количество атомов углерода, представленных в молекуле тритила в конкретном структурном контексте: **3** атома C⁸:**6** C^{3,5}:**3** C⁴: **6** C^{2,6}: **3** C¹.

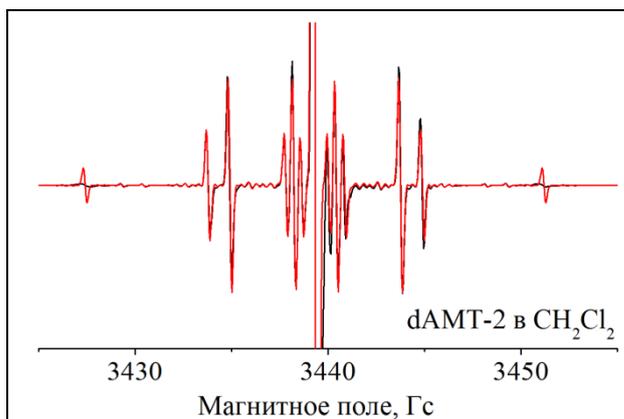


Рис. 9. Увеличенный по оси ординат в 20 раз спектр dAMT-2 (черная линия) и его моделирование (красная линия). Кроме расщеплений на одном атоме ¹³C можно также увидеть и групповые расщепления с очень слабой интенсивностью, связанной с малой вероятностью реализации СТВ на двух и более ядер ¹³C (<0,01%)

На примере представительного ряда ТАМ в настоящей работе показано, что константы СТВ с ядрами ¹³C практически не зависят от структуры и количества заместителей, присоединенных к тритильному ядру по карбоксильным группам последнего. Исследование показало отсутствие заметного влияния растворителя на величины а_n. Обнаружена аномально большая ширина спутниковых линий, соответствующих СТВ с ядром ¹³C центрального атома углерода тритильного радикала.

Изучение интермедиатов катионной полимеризации производных норборнена в кислых и сверхкислых средах.

Проведено изучение поведения метиленнорборнена (MNB) в жидких суперкислотах методом ЯМР. Метиленнорборнен является важным мономером для кислотнo-катализируемой полимеризации, а присущая ему склонность к полимеризации обуславливает значительную экспериментальную сложность при генерировании и изучении соответствующих карбокатионных интермедиатов. В ходе работы удалось найти приемы, позволяющие затормозить полимеризацию за счет химической модификации самого MNB, а также избегая большого избытка суперкислоты. Мы предполагаем, что эти приемы достаточно универсальны и окажутся эффективными при продолжении работы с другими мономерами.

Обнаружено, что под действием таких кислот, как $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, FSO_3H и $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5$, даже при низкой температуре (-100°C) образуются только олигомерные продукты, спектры ЯМР которых не поддаются расшифровке. По предварительным данным, доля олигомерных продуктов уменьшается при использовании не самого MNB, а его производных, в частности, трифторацетатов (MNB-TFA). При этом получают мономерные карбокатионы, которые, в свою очередь, подвергаются перегруппировкам. Нами однозначно установлена структура и пространственное строение образующихся частиц. Одна из них представляет собой 2-метилнорборненильный катион, являющийся простейшим третичным 2-норборненильным катионом (Схема 2). Что характерно, хотя ранее карбокатионы с этим скелетом активно изучались, и многие другие представители ряда норборненильных катионов известны, этот родоначальник ряда до сих пор не удавалось генерировать.

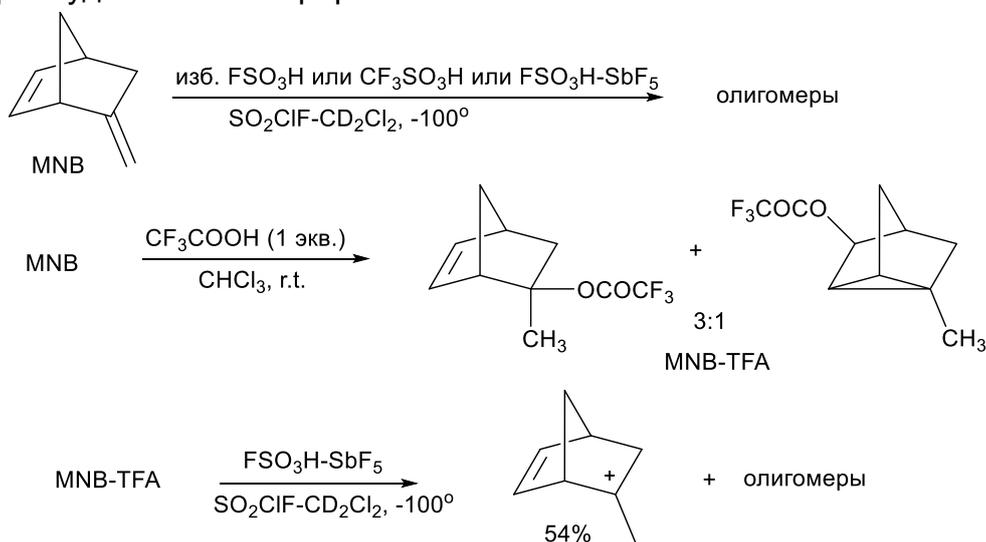


Схема 2. Поведение метиленнорборнена в кислой среде при варьировании условий.

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

Руководитель – д.ф.м.н., проф. Е.Г. Багрянская

1. Синтезирован большой ряд новых спиновых меток, имеющих преимущества по сравнению со спиновыми метками, широко применяемыми в настоящее время в структурной биологии. Среди полученных соединений имеются спиновые метки способные жёстко и специфично связываться с РНК и белками и при этом обладающие улучшенными параметрами спиновой релаксации и повышенной устойчивостью к действию биогенных восстановителей. В числе таких меток был синтезирован тетраэтильный пирролидиновый нитроксильный радикал, имеющий высокую стабильность и нацеленный на дальнейшее использование для исследования биополимеров в клетке, а также спиروزамещенный нитроксильный радикал, аналог спиновой метки широко используемой в структурных исследованиях нуклеиновых кислот, сохраняющий достоинства прототипа (жёсткая адресная пришивка к целевому нуклеотиду, позволяющая точно измерять расстояния), но отличающийся повышенным временем спиновой релаксации и повышенной устойчивостью к действию биогенных восстановителей. [J.Magn.Reson.266 (2016),1-7].

2. Получены и исследованы спиновые метки нового типа содержащие метантиосульфонатную функциональную группу, которая была использована для селективной пришивки по тиольным группам цистеиновых фрагментов белков и тиольным группам модифицированных ДНК., линкер переменной длины и природы (в том числе селективно дейтерированный в α -положении спиртовой части сложноэфирной группы) и CO₂R-группу в месте присоединения линкера к тритильному ядру. Аномально большие значения релаксационных времен T_1 и T_2 позволили успешно применить метку 2 для измерения межспиновых расстояний при комнатной температуре в дважды спин-меченых модельных пептидах [Z. Yang et al. J. Mag. Res. 2016, 269, 5—54] и в экспериментах с мембранными белками E. Coli. [B. Joseph et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 128, 11538-11542].

3. Проведено спин-мечение белка APE1 в системе 5 mM TrisHCl (pH 7.6) с последующей очисткой белка с использованием мембранного фильтра на 10 кДа (Centricone Millipore, США). Методом ЭПР измерено межспиновое расстояние в 12-звенном ДНК комплексе, содержащем повреждение структуры (AP-сайт). Показано, что наличие внутреннего AP-сайта в структуре двойной спирали ДНК приводит к уменьшению межспинового расстояния в комплексе длиной 12 нт с ожидаемого 5.2 нм до 4.8 нм, что свидетельствует об изгибе структуры ДНК.

Методом молекулярной динамики проведено моделирование структуры комплекса спин-меченого олигонуклеота, содержащего модельное структурное повреждение - апуриновый/апириимидиновый

сайт на основе тетрагидрофурана. Показано, что наличие возмущения структуры двойной спирали ДНК приводит к локальной деформации регулярной В-формы в месте нахождения тетрагидрофурана и незначительному изгибу двойной спирали. Такой изгиб приводит к сближению спиновых меток относительно полностью комплементарного комплекса.

4. Разработан подход для иммобилизации спин-меченых ДНК-комплексов в дисахаридах, позволяющий сохранить нативную структуру дуплекса и проводить дипольные ЭПР измерения при комнатной температуре. Подход, предполагает заморозку содержащего углевод-криопротектов водного раствора ДНК-комплекса в жидком азоте (80 К) и последующую его лиофилизацию в вакууме (< 1 мбар). Проведено измерение межспиновых расстояний методом импульсного ЭПР в образцах полученных таким способом для дважды тритил-меченого ДНК-комплекса, иммобилизованного в трегалозе, сахарозе и глюкозе. Показана, что в трегалозе удается достигнуть наибольших времен фазовой релаксации $T_2 = 2.2$ мкс и наименьшей ширины распределения. Таким образом, трегалоза является наиболее перспективным иммобилизатором для дипольных ЭПР исследований при комнатной температуре для нуклеиновых кислот [Kuzhelev, / J. Phys. Chem. Lett. 7, 2016, 2544–2548].

5. Матричные РНК (мРНК) вовлечены в образование сложных супрамолекулярных комплексов с рибосомами и малыми рибосомными субчастицами (соответственно 80S рибосомами и 40S субчастицами у млекопитающих), отвечающими за белковый синтез в клетках организмов всех царств. Аналог мРНК - олигорибонуклеотид UGUGUUCGACA, несущий нитроксильные метки, присоединенные к атому С5 5'-концевого остатка U и атому С8 3'-концевого остатка A, был использован для исследования таких комплексов рибосом человека с помощью спектроскопии двойного электронного резонанса (DEER)/импульсного двойного электрон-электронного резонанса (PELDOR). Комплексы 80S рибосом с аналогом мРНК были собраны с участием тРНК^{Phe}, которая направляла триплет UUC, кодирующий фенилаланин, в пептидильный (P) участок рибосомы и тем самым предопределяла расположение соседних триплетов – GAC, кодирующего аспартат, и GUA, кодирующего валин, в аминокатильном (A) участке и участке выхода тРНК из рибосомы (E) соответственно. В результате одна метка оказывалась на нуклеотиде, примыкающем к первому нуклеотиду кодона, расположенного в E-участке, а вторая – на нуклеотиде, непосредственно соседствующем с третьим нуклеотидом кодона, находящегося в A-участке. Расстояние между спиновыми метками было измерено в 5 модельных комплексах аналога мРНК с 80S рибосомами, различающихся наличием и/или природой тРНК в A-участке и/или E-участке. Определенные в настоящей работе расстояния между метками находились в хорошем соответствии с их ожидаемыми значениями, рассчитанными из доступных структур комплексов 80S рибосом с тРНК и мРНК, установленных с помощью крио-электронной микроскопии.

Полученные данные выявили кооперативный характер связывания молекул тРНК в А-, Р- и Е-участках рибосомы и позволили сделать однозначный вывод об отсутствии кодон-антикодонного взаимодействия в Е-участке 80S рибосомы.

6. Было обнаружено, что в исследуемом образце белок лактапин является негомогенным по цистеину, и в смеси содержатся как мономер, так и его симметричный гомодимер, примерно в равном соотношении. Сделан вывод, что в условиях близких к физиологическим в растворе RL2 в значительной степени неупорядочен, а большая часть цепи представляет собой coil-структуру, за исключением небольшого С-концевого фрагмента. Для исследования изменения структуры белка RL2, и возможного её большего упорядочивания, например, при его взаимодействии с гидрофобными фосфолипидными мембранами, были зарегистрированы ¹⁵N HSQC спектры при добавлении одного из самых используемых белковых фолдеров – трифторэтанола (TFE). При этом, чтобы зафиксировать мономер RL2, его цистеиновый остаток был модифицирован при помощи йодацетомидной метки. Обнаружено, что с увеличением концентрации TFE в смеси наблюдали значительные изменения спектров ¹⁵N HSQC, большинство сигналов сместилось в сильнополюсную область спектра и вышло за пределы зоны, в которой наиболее вероятны сдвиги coil-областей белка. Сделан вывод, что RL2 способен упорядочиваться при изменении внешних условий и делает перспективным дальнейшее изучение его структуры в растворе 30-50% TFE.

7. Показано преимущество использования тритильных радикалов в качестве ортогональных спиновых меток для нативных мембран. Из-за разницы спектров тритильного и нитроксильного радикалов удалось селективно зарегистрировать взаимодействие TAM-спин-меченным протеином и нитроксил-меченным лигандом в сложной нативной мембране. Показано, что несмотря на большой размер тритильной спиновой метки TAM, она не вызывает структурных искажений. Зарегистрировано узкое распределение по расстояниям при температуре 175 К, что является рекордом для структурных ЭПР исследований в мембранах. [Angewandte Chemie, 2016, V. 128, N 38, Pp 11710-11714]

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

Руководитель – д.ф.м.н., проф. Е.Г. Багрянская

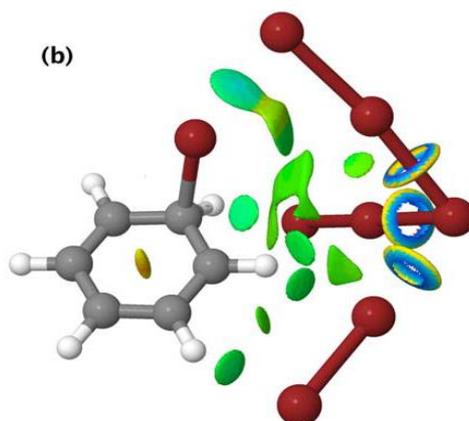
Для новых, коммерчески недоступных мономеров, в том числе полифторированные и циклокетенацетали, синтезированных в ранее при выполнении проекта, проведена реакция полимеризации в контролируемом режиме, синтезированы блок-сополимеры на основе данных мономеров и стирола. Проведен синтез бисалкоксамина на основе имидазолинового нитроксильного радикала, который успешно

применен для синтеза полибутилактата и получения блок-сополимера на его основе. Получены блок-сополимеры в том числе методом графт-полимеризации, содержащие деградируемые блоки. Проведено теоретическое исследование закономерностей активности феноскил иминовых катализаторов полимеризации этилена. Найдены корреляции, позволяющие предсказывать активность в зависимости от структуры. Проведена полимеризация этилена в присутствии нитроксильных радикалов, содержащих концевую двойную связь, показано включение нитроксильного заместителя в состав полимера.

Проект РФФИ 13-03-00427. Структурно нежесткие органические системы: потенциальные поверхности и физико-химические свойства

Руководитель – д.х.н. Щеголева Л.Н.

Вопреки общепринятым представлениям, отраженным в учебниках по органической химии, нами обнаружено, что электрофильное бромирование бензола может протекать при комнатной температуре и в отсутствие катализатора при условии высокой концентрации брома. Эта реакция некаталитического бромирования имеет рекордно высокий (5-й) порядок по бромю. Проведенные нами квантовохимические расчеты показывают, что ключевую роль в этом процессе играют хелатоподобные кластеры из особым образом ориентированных молекул брома.



Совместное использование современных методик ЯМР спектроскопии и квантово-химических расчетов позволило проанализировать спектры ЯМР ^{19}F и ^{13}C гептафторбензильного катиона и октафтортолуола, а также их аналогов, содержащих заместитель в пара-положении. Установлено, что методом DFT в приближении GIAO/PBE/L22 можно с удовлетворительной точностью предсказывать химические сдвиги нейтральных соединений, в случае катионов необходимо производить расчеты для их тесно связанной пары с анионом, $\text{Sb}_2\text{F}_{11}^-$. Константы спин-спинового взаимодействия $^{19}\text{F}-^{19}\text{F}$ and $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ вычисленные методами SOPPA and SOPPA(CCSD), получены с точностью, позволяющей использовать их для первичного моделирования изучаемых сильно связанных

спиновых систем. Дальнейшая процедура итерации этих моделей с экспериментальными спектрами позволила получить точные значения экспериментальных КССВ. Величины КССВ ядер фтора, находящихся в резонансных положениях к катионному центру, значительно увеличены по сравнению с нейтральными предшественниками. В соответствии с расчетами, наибольший вклад в это увеличение вносит парамагнитное спинорбитальное взаимодействие.

Проект РФФИ № 15-13-20020. Алкоксиамины с контролируемой реакционной способностью – новая платформа для разработки лекарственных препаратов, средств диагностики заболеваний и создания современных полимерных материалов. Руководитель – проф. Марк Сильван Раймонд Альберт

Впервые получены комплексы с алкоксиаминами. В процессе систематического изучения влияния комплексообразования на гомолиз алкоксиаминов выявлено 25-кратное увеличение скорости по сравнению с таковой исходного некоординированного алкоксиамина. Величину активационного эффекта можно регулировать путем изменения участвующей в координации функциональной группы, комплексообразователя (Zn^{2+} , Cu^{2+} и Tb^{3+}) и добавок пиридина в качестве конкурентного лиганда. Это первый в истории пример активации алкоксиаминов путем их координации ионами металлов, открывающий фактически новое направление в области контролируемой радикальной полимеризации.

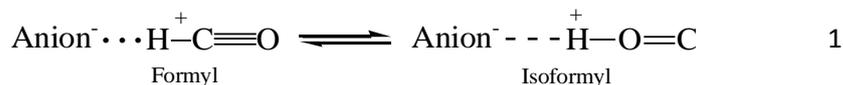
К числу важнейших результатов относится то, что алкоксиамин, несущий радикал тритильного типа, был впервые использован в процессе контролируемой радикальной полимеризации стирола. При этом подавляющая часть тритильных группировок сохранилась в ходе полимеризации (более 90%), что означает, что почти каждая полимерная цепь содержит присоединенный тритильный радикал, и, что присутствие стабильного радикала не приносит искажений или возмущений в кинетические особенности полимеризации. Фактически впервые удалось получить полимерные цепи, меченные стабильными тритильными группировками, что открывает новые пути приложений полимерных материалов, контроля их свойств и деформаций.

Для многих из полученных алкоксиаминов были определены энергии активации гомолиза; выявлены субстраты, имеющие энергию активации ниже, чем 130 кДж/моль. К таковым, например относятся алкоксиамины 1-3 (диэтил-(2,2-диметил-1-(трет-бутил-(1-(пиридил-4-этокси)амино)пропил) фосфонат и соответствующие пиридил-2- и пиридил-3-производные)). При использовании исследуемых молекул удалось выйти на контролируемый режим полимеризации стирола и метилметакрилата.

Проект РФФИ №16-03-00357. Устойчивые углеводородные катионы: Структура и Свойства

Руководитель – д.х.н. Е.С. Стоянов

1. Выполнена работа по протонированию CO сильнейшими твердыми карборановыми суперкислотами $\text{HCHB}_{11}\text{F}_{11}$ и $\text{HCHB}_{11}\text{Cl}_{11}$ (далее обозначаемые как $\text{H}\{\text{F}_{11}\}$ и $\text{H}\{\text{Cl}_{11}\}$ соответственно). Методом ИК спектроскопии совместно с квантово-химическими расчетами доказано, что при взаимодействии CO с карборановыми кислотами при комнатной температуре образуется смесь солей формил и изоформил катионов



а также смесь молекулярных соединений



в которых CO присоединяется к атому Н через атом С или О. Молекулярные соединения CO подобны Льюисовским соединениям образуемых CO с атомами и катионами металлов.

Равновесия (1) и (2) сильно сдвинуты влево.

Присоединение к Брендстовским центрам карборановых кислот (линейные полимеры с мостиковыми атомами водорода) молекул CO протекает в три стадии, которые хорошо прослеживаются при использовании сперва более слабой кислоты $\text{H}\{\text{Cl}_{11}\}$, затем более сильной $\text{H}\{\text{F}_{11}\}$:

1. В первый момент молекулы CO сорбируются на поверхностные Брендстовские центры кислоты $[\text{H}\{\text{Cl}_{11}\}]_n$ без разрыва мостиковых Н-связей (физическая сорбция).
2. Со временем (десять минут, несколько часов) происходит разрыв мостиковых Н-связей с образованием молекулярных соединений $\text{OC}-\text{H}\{\text{Cl}_{11}\}$ и $\text{CO}-\text{H}\{\text{Cl}_{11}\}$ без переноса протона на молекулу CO. Через эти поверхностные соединения диффундирование CO вглубь твердой фазы практически не происходит.
3. В равновесии с молекулярными соединениями образуется небольшая доля ионных соединений с переносом протона на молекулу CO:



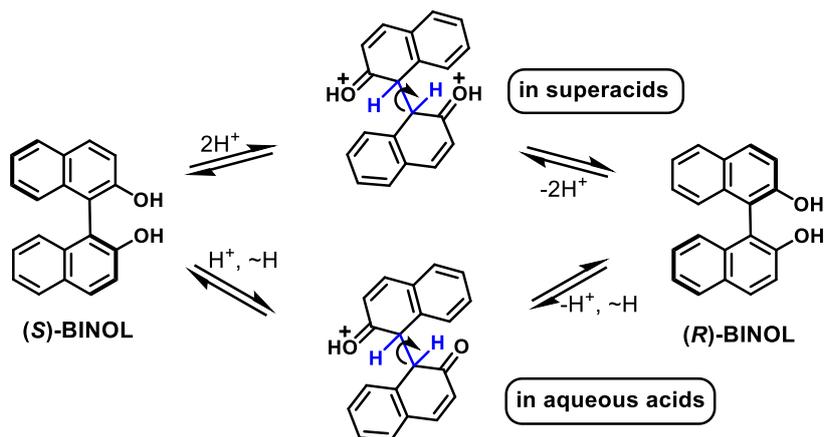
При взаимодействии CO с сильнейшей из известных на сегодня суперкислот, $\text{H}\{\text{F}_{11}\}$ сорбция CO по первой ступени не регистрируется, а обнаруживаются практически только ионные соединения $(\text{OC})\text{H}^+\{\text{F}_{11}^-\}$ с небольшой долей молекулярных соединений (равновесие 3 сильно сдвинуто вправо), которые образуют чистый продукт.

2. Получены простейшие карбокатионы C_2H_5^+ , C_3H_7^+ , $\text{cyclo-C}_5\text{H}_{10}^+$, метилциклопентил⁺, и др. в виде твердых солей карборановых кислот. Методами квантовой химии доказано, что развитая за последние 30-40 лет теория свехсопряжения (Hyperconjugation) объясняющая

стабильность карбокатионов, входит в противоречие с полученными экспериментальными данными. Подтвержден и дополнен новыми фактами предложенный нами ранее (на примере катиона трет-бутила) иной механизм действия сверхсопряжения, который согласуется с ИК спектрами полученных соединений и позволяет произвести их интерпретацию.

Показано, что в конденсированной фазе карбокатионы стабилизируются благодаря трем сопоставимым по значимости эффектам: сверхсопряжением с пересмотренным механизмом действия, поляризацией и межмолекулярными водородными связями.

3. Бинол (1,1'-би-2-нафтол) – один из простейших представителей молекул с осевой хиральностью – известен как популярный хиральный реагент. В кислой среде он подвержен рацемизации, причиной которой, как считалось ранее, является вращение вокруг одинарной связи $C(sp^3)-C(sp^2)$ в монопротонированной по атому C1 форме бинола. Нам удалось впервые экспериментально наблюдать процесс обращения конфигурации в протонированных формах бинола в условиях долгой жизни. Нами показано, что в действительности рацемизация обусловлена вращением вокруг связи $C(sp^3)-C(sp^3)$: либо в дипротонированной форме (образующейся в сверхкислой среде), либо в таутомерной монопротонированной кето-форме (в обычных водных кислотах).



Проект РФФ №16-13-10151. Ненасыщенные (винильные) карбокатионы в конденсированной фазе.

Руководитель – д.х.н. Е.С. Стоянов

1. Соли хлорониевых ионов, $R-Cl^+-R$ ($R = CH_3$ или CH_2Cl), их образование, термическая устойчивость и взаимодействие с хлорметанами.

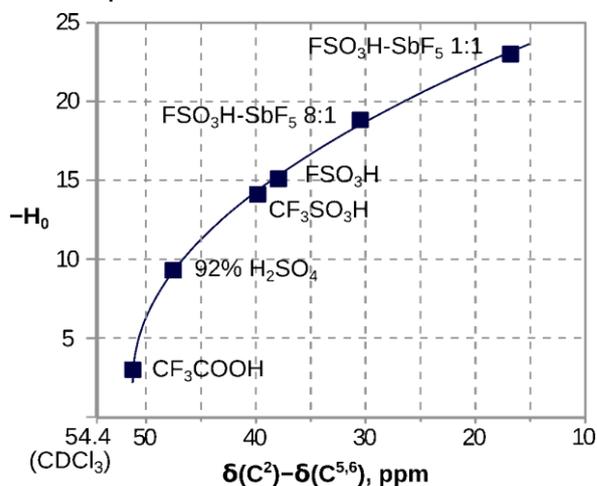
Соли хлорониевых ионов $R-Cl^+-R$ получены взаимодействием CH_3Cl/CD_3Cl или CH_2Cl_2/CD_2Cl_2 с карборановой кислотой $H(CHB_{11}Cl_{11})$ (сокращенно обозначаемый как $H\{Cl_{11}\}$). Вначале, взаимодействие приводит к образованию соединений $CH_3-\{Cl_{11}\}$ и $CH_2Cl-\{Cl_{11}\}$ или их дейтероаналогов, которые являются нейтральными аналогами

асимметричных хлорониевых катионов. Продолжение взаимодействия с хлоралканами приводит к образованию хлорониевых солей катионов $\text{CH}_3\text{-Cl}^+\text{-CH}_3$, $\text{ClCH}_2\text{-Cl}^+\text{-CH}_2\text{Cl}$, и $\text{ClCH}_2\text{-Cl}^+\text{-CH}_3$ и их дейтеро аналогов. Было установлено, что асимметричные катионы $\text{ClCH}_2\text{-Cl}^+\text{-CH}_3$ неустойчивы и при комнатной температуре медленно (в течение трех дней) диспропорционируют на симметричные катионы $\text{CH}_3\text{-Cl}^+\text{-CH}_3$ и $\text{CH}_2\text{Cl-Cl}^+\text{-CH}_2\text{Cl}$ соответственно. При повышенной температуре (150 °C), диспропорционирование завершается в течение 5 минут.

Изучены химические свойства диалкил галлониевых ионов (R_2Hal^+) и их нейтральных аналогов, метилкарборанов $\text{CH}_3\text{-Hal(CHB}_{11}\text{Hal}_{10})$, где $\text{Hal} = \text{F}, \text{Cl}$. Установлено, что хлорониевые соли $(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})_2\text{Cl}^+\{\text{CHB}_{11}\text{Cl}_{11}^-\}$ с карборановым анионом образуются и устойчивы при комнатной температуре, только если их состав отвечает $n \leq 3$. Температура, при которой хлорониевые ионы начинают распадаться на карбокатионы с выделением HCl , понижается с увеличением n от 1 до 3 и становится ниже комнатной при $n \geq 4$. Это вызвано усилением ионности связей в мостике $\text{C-Cl}^+\text{-C}$. С понижением стабильности хлорониевых катионов возрастает их способность к взаимодействию с хлороалканами с образованием олигомерных карбокатионов. Флюорониевые катионы значительно менее устойчивы, чем хлорониевые из-за высокой ионности связей $\text{C-F}^+\text{-C}$ группы. Получены косвенные свидетельства того, что соль $(\text{CH}_3)_2\text{F}^+(\text{CHB}_{11}\text{F}_{11}^-)$ существует. Однако катион $(\text{CH}_3)_2\text{F}^+$ разлагается до C_2H_5^+ и HF при температуре ниже комнатной. Он значительно более реакционноспособен, чем соответствующий хлорониевый катион и показывает химические свойства аналогичные тем, что характерны для $(\text{CH}_3)_2\text{Cl}^+$ при низких температурах.

2. Стабилизация карбокатионов CH_3^+ , C_2H_5^+ , $i\text{-C}_3\text{H}_7^+$, tert-Bu^+ и Cyclo-Pentyl^+ в твердой фазе: экспериментальные данные в сравнении с квантовохимическими расчетами. Сравнение экспериментальных ИК спектров простейших карбокатионов (со слабейшими по основности карборановыми противоионами $\text{CHB}_{11}\text{Hal}_{11}^-$, $\text{Hal} = \text{F}, \text{Cl}$), с рассчитанными ИК спектрами показывает их полную несовместимость. **Это означает, что развитая за последние десятилетия теория сверхсопряжения, которая объясняет стабилизацию карбокатионов, требует пересмотра.** Согласно теории, одна CH связь (помеченная как CH^*) от каждой CH_3/CH_2 группы подает свою σ -электронную плотность на пустую $2p_z$ орбиталь sp^2 атома углерода, в то время как σ -электронная плотность на других CH связях группы CH_3/CH_2 слегка возрастает. Из экспериментальных ИК спектров следует, что подача σ -электронов от CH^* связи на $2p_z$ орбиталь C -атома сопровождается равной оттяжкой электронной плотности от других CH связей. То есть, электроны подаются от всей σ -молекулярной орбитали CH_3/CH_2 группы. В результате, все валентные CH колебания группы испытывают низкочастотный сдвиг, и в ИК спектрах проявляются типичные групповые CH_3/CH_2 колебания.

3. Имеющиеся литературные сведения о степени протонирования нингидрина и индан-1,2,3-триона противоречивы. В частности, было предсказано образование трикатиона индантриона в сверхкислоте $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5$, и в то же время отсутствие протонирования в другой сверхкислоте $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. Путем комбинированного использования спектроскопии ЯМР и квантовохимических расчетов нами были



надежно установлены структуры частиц, образующихся при протонировании нингидрина в разных сверхкислых средах. Благодаря высокой чувствительности химических сдвигов ЯМР ^{13}C индантриона, это вещество может использоваться в качестве удобного ЯМР-индикатора кислотности для сильных и сверхкислот.

Группа изучения механизмов органических реакций

Руководитель группы – к.х.н - Алексей Юрьевич Воробьев

Проект 0302-2014-0001. Механизмы ионных, ион-радикальных и радикальных органических реакций. Экспериментальное и теоретическое исследование строения и реакционной способности интермедиатов.

Изучение реакционной способности пиридилий-*N*-иминов и их бензоаналогов по отношению к алкинам и алкенам

Из *N*-аминопиридилиевых солей **1а-г** нами были генерированы *in situ* и введены в реакцию с диметилацетилендикарбоксилатом соответствующие пиридилий-*N*-имины **2а-г**. Среди продуктов реакции были обнаружены не только ожидаемые продукты **3а-г**, но и пиазоло[1,5-а]пиадин **4** (Схема 1).

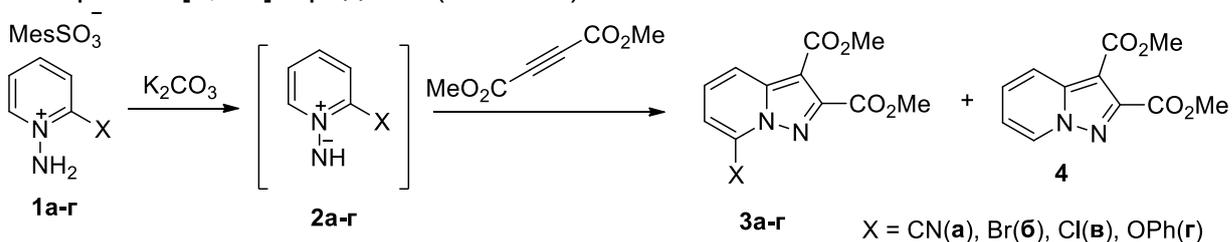


Схема 1. Взаимодействие пиридилий-*N*-иминов с ДМАД

Нами было изучено влияние растворителя на селективность этой реакции. Было обнаружено, что полярные растворители обычно уменьшают соотношение **3а-г/4**. Для *N*-имины **2а**, замещенного электроно-акцепторной CN-группой, основным продуктом был пиазоло[1,5-а]пиадин **4**. *N*-Имины с π-донорными заместителями (Br, Cl, OPh) приводили преимущественно к замещенным продуктам **3б-г**.

Введение в реакцию с ДМАД 1,2-диаминопиридиновой соли **6** приводит исключительно к пиадо[1,2-*b*][1,2,4]триазину **7** (Схема 2), тогда как из 2-фтор-*N*-аминопиридилиевой и 2-(*N*-морфолин)-*N*-аминопиридилиевой солей продукты циклоприсоединения наблюдают лишь в следовых количествах.

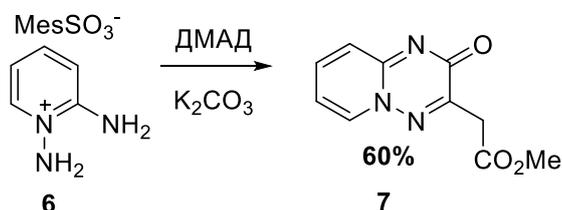


Схема 2. Продукты превращения соединений **2а-г** и **6** в условиях реакции.

Синтез 7-дейтеропиразоло- и 7-дейтеро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиридинов.

Известно, что α -протоны в катионе *N*-аминопиридиния подвержены быстрому дейтерообмену в тяжелой воде в присутствии основания. Эта интересная особенность до сих пор никак не находила практического применения. Мы решили установить круг возможных субстратов для получения дейтерированных *N*-аминопиридиниевых солей и для получения 7-D-пиразоло[1,5-а]пиридинов.

Количественный обмен при положениях C² и C⁶ в катионе *N*-аминопиридиния удалось провести в тяжелой воде, в присутствии карбоната калия, при 80°C за 5 минут. Дейтерообогащенный катион был использован для получения 7-D-пиразоло[1,5-а]пиридинов **10** (реакция с ДМАД) и **11** (реакция с этилфенилпропиолатом) (Рис. 1). При реакции дейтерообогащенного пиридиний-*N*-имина с этилпропиолатом был получен 2,7-дидейтеро-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиридин **12**.

В катионе 4-метил-*N*-аминопиридиния протоны метильной группы также подвержены обмену, причем их обмен протекает несколько быстрее, чем обмен при атоме C². Реакция соответствующего *N*-имина с ДМАД привела к продукту **13**. 4-Метоксигруппа значительно замедляет дейтерообмен в соответствующем катионе. Продукт реакции дейтерообогащенного 4-метоксипиридиний-*N*-имина с ДМАД **14** с дейтерообогащением ~ 70% при C⁷ был получен при проведении дейтерообмена исходного катиона в течение 1 часа.

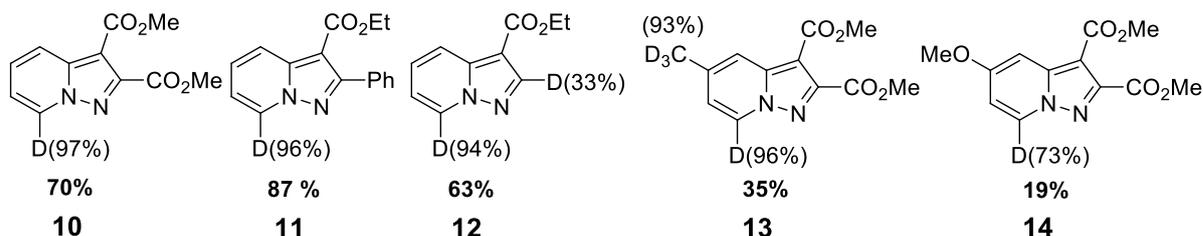


Рис. 1. Полученные 7-D-пиразоло[1,5-а]пиридины со степенью обогащения и выходом.

Дейтерообмен рассматриваемым методом невозможен для *N*-аминохинолинииевого и *N*-аминоизохинолинииевого катионов из-за образования ими нерастворимых в воде димеров в условиях реакции. 4-Метоксикарбонил-*N*-аминопиридиниевая соль также привела к нерастворимому в воде осадку, вероятно, из-за гидролиза сложноэфирной группы. Аналогичным путем были получены 7-дейтеро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиридины (Схема 3).

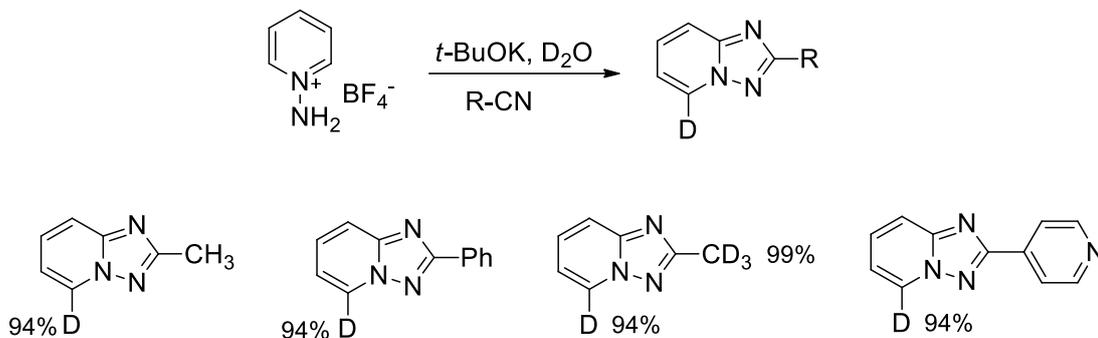


Схема 3. Примеры 7-дейтеро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиридинов, полученных посредством дейтериеобмена

Проект РФФИ 16-33-00944. 1,1-Дифтор-2(1H)-нафталиноны и гетероциклические аналоги: синтез, свойства и использование в реакциях циклоприсоединения

Руководитель – Заикин П. А.

Разработаны и оптимизированы методы синтеза замещенных 1,1-дифтор-2(1H)-нафталинонов в водных буферных растворах. Исследована влияние pH, состава буферного раствора на селективность фторирования 2,7-дизамещенных производных нафталина. В оптимизированных условиях осуществлен синтез библиотеки 5-, 6-, 7-замещенных-1,1-дифтор-2(1H)-нафталинонов.

Разработан метод твердофазного фторирования активных электронно-избыточных ароматических соединений нафталинового ряда. С целью получения 1,1,8-трифтор-2(1H)-нафталинонов осуществлено фторирование 2,7-нафталиндиола в отсутствие растворителя. Предложен подход к реализации «сухого» метода фторирования, основанный на использовании вакуумной сублимации для выделения и разделения продуктов топохимической реакции. Продемонстрирован активирующий эффект твердых карбонатов щелочных металлов, изучено влияние катиона металла на скорость и селективность твердофазного фторирования фенолов. Разработан метод получения 8,8-дифтор-4(1H),7(8H)-хинолиндионон путем фторирования коммерчески доступных фторхинолонов норфлоксацина и цiproфлоксацина реагентом F-TEDA-BF₄ в водной среде. Аналогично синтезированы 5,5-дифтор-6(5H)-хинолон и 7,7-дифтор-8(7H)-хинолон.

Изучено взаимодействие 1,1-дифтор-2(1H)-нафталинонов с 1,3-диариллизобензофуранами. Продемонстрирована обратимость присоединения и наличие равновесия при комнатной температуре. Выявлено влияние растворителя и заместителей в арильных группах на скорость и селективность циклоприсоединения. Предложен подход к конструированию конденсированной системы тетрафена, основанный на взаимодействии 1,1-дифтор-2(1H)-нафталинонов с «маскированным диеном» 1',1''-дигалоген-о-хинодиметаном с образованием замещенных 5,5-дифтортетрафен-6(5H)-онон.

Разработаны методы восстановительной ароматизации нафталинонов и тетрафенонов действием стехиометрических восстановителей (NaBH_4 и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$), а также водородом в присутствии нанесенных палладиевых катализаторов.

Проект 0302-2015-0005 Комплексной программы СО РАН.

Руководитель В.Г. Шубин

В результате проведенных исследований методом ЯМР впервые установлено, что 9-ацетил-9-гидрокси-10,10-диметил-9,10-дигидрофенантрен в кислотной системе $\text{HSO}_3\text{F}/\text{SO}_2\text{ClF}/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ при -100°C подвергается дегидроксилированию с образованием долгоживущего 10-ацетил-9,9-диметилфенантрониевого катиона. При повышении температуры раствора до -90°C в спектре ЯМР ^1H наблюдаются изменения, свидетельствующие об изомеризации этого катиона в 9-ацетил-9,10-диметилфенантрониевый ион. Последний в среде с меньшей кислотностью ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}-\text{CF}_3\text{COOH}$) подвергается дезацилированию с образованием 9,10-диметилфенантрена. 1-Ацетил-1-гидрокси-2,2-диметилаценафтен в кислой среде подвергается протонированию по кето-группе с последующим расширением пятичленного цикла.

Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов

Зав. лабораторией – д.х.н. Леонид Анатольевич Шундрин

Проект 0302-2014-0001. Механизмы ионных, ион-радикальных и радикальных органических реакций. Экспериментальное и теоретическое исследование строения и реакционной способности интермедиатов.

Квантово-химическое исследование механизма и закономерностей мономолекулярного распада анион-радикалов фторзамещенных бензоат-ионов в полярных средах. Интерес к АР фторсодержащих аренов связан с тем что мономолекулярный распад этих АР с отщеплением фторид-иона является ключевой стадией реакции восстановительного дефторирования полифтораренов. Последняя представляет путь к получению менее доступных малофторированных аренов, которые являются ценными стартовыми материалами для синтеза.

Нами найдены истинные переходные состояния отрыва F-иона из разных положений кольца и построены соответствующие сечения ППЭ. Рассчитанные барьеры фрагментации АР согласуются с экспериментальными данными .

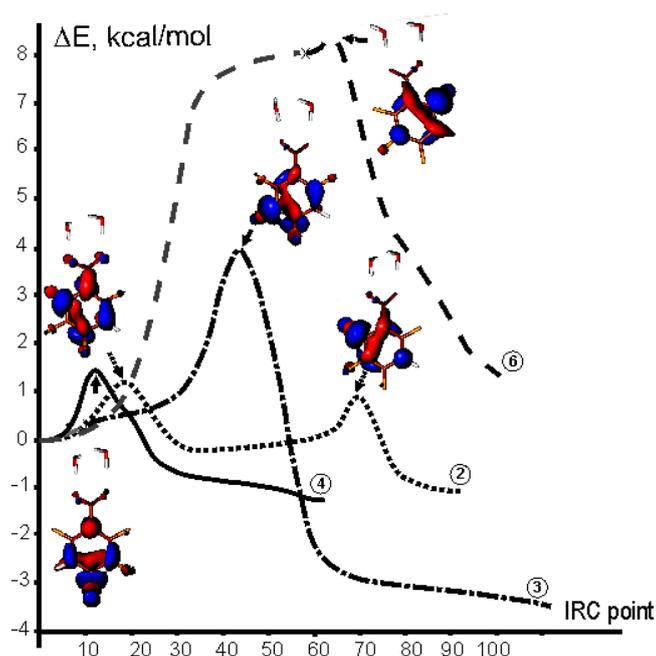


Рис. 1. Сечения ППЭ АР 2,3,4,6-тетрафторбензоата вдоль координат мономолекулярного отщепления фторид-иона из различных положений по отношению к группе CO_2^- . (соответствующие положения обозначены цифрой, помещенной в окружность) и вид ОЗМО в переходных состояниях.

Закономерности мономолекулярной фрагментации AP полифторзамещенных бензоатов детально рассмотрены на примере AP 2,3,4,6-тетрафторбензоата. Сечения потенциальной поверхности этого AP вдоль координат разрыва каждой из имеющихся связей C-F изображены на Рис. 1, здесь же показан вид ОЗМО для структур, отвечающих переходным состояниям. Как видно из рисунка, пути, соответствующие отщеплению фторид-иона из 2 и 4-го положений, имеют наиболее низкие энергетические барьеры. Отщепление фторид-иона из 2-го положения по отношению к группе CO₂⁻ (разрыв связи C₂-F) протекает, согласно полученным данным, по двустадийному механизму. На первой стадии происходит перенос плотности неспаренного электрона на связь C₂-F, который осуществляется путем движения по координате псевдовращения, о чем явно свидетельствует строение ОЗМО переходного состояния. Второй барьер на пути реакции обусловлен обходом π-σ пересечения.

Аналогичные описанным выше расчеты были проведены для полного ряда AP фторзамещенных бензоатов (Табл. 1).

Таблица 1. Экспериментальные значения констант скорости фрагментации AP фторзамещенных бензоат-ионов, полные энергии исходных AP и активационные барьеры мономолекулярного отщепления фторид-иона из различных положений AP (UCAM-B3LYP/6-31+G*).

Соединение	k_c , моль ⁻¹ с ⁻¹ [2]	E, a.e.	E ^a , ккал/моль				
			2 ^{a)}	3	4	5	6
2,3,5-F ₃ -C ₆ H ₂ CO ₂ ²⁻⁻	(6.5 ± 2.5) × 10 ⁵	-870.76450	7.0	5.8		13.6	
2,3,6-F ₃ -C ₆ H ₂ CO ₂ ²⁻⁻	(1.1 ± 0.5) × 10 ⁸	-870.75709	1.6	8.9			8.2
2,4,5-F ₃ -C ₆ H ₂ CO ₂ ²⁻⁻	(1.1 ± 0.8) × 10 ⁴	-870.76079	7.7, 8.6		1.3	8.5	
2,4,6-F ₃ -C ₆ H ₂ CO ₂ ²⁻⁻	(6.5 ± 2.5) × 10 ⁸	-870.75614	1.5 , 0.8		1.5		
3,4,5-F ₃ -C ₆ H ₂ CO ₂ ²⁻⁻	(2.0 ± 1.0) × 10 ⁴	-870.76553		6.7	0.4		
2,3,4-F ₃ -C ₆ H ₂ CO ₂ ²⁻⁻	-	-870.75539	1.8, 0.6	1.5	1.2		
2,3,4,5-F ₄ -C ₆ HCO ₂ ²⁻⁻	(1.7 ± 0.6) × 10 ⁸	-969.98325	7.2, 8.6	3.0	1.1	4.1	
2,3,4,6-F ₄ -C ₆ HCO ₂ ²⁻⁻	(1.2 ± 0.8) × 10 ⁹	-969.97884	1.2 , 0.8	3.7	1.5		8.4
2,3,5,6-F ₄ -C ₆ HCO ₂ ²⁻⁻	(2.1 ± 0.8) × 10 ⁷	-969.97831	4.0	6.7			
C ₆ F ₅ CO ₂ ²⁻⁻	(1.2 ± 0.8) × 10 ⁹	-1069.19992	7.6	4.5	1.2		

Согласно полученным данным, в большинстве случаев фрагментация AP протекает как одностадийный процесс. Двустадийный механизм реализуется только в случае отщепления фторид иона из *орто*-положения по отношению к группе CO₂⁻ в

объектах, одновременно замещенных по 2-му и 4-му положениям. В случае AP пентафторбензоата отщепления фторид иона из *орто*-положения происходит в одну стадию.

Данные табл. 1 могут быть сопоставлены с результатами химического восстановления полифторсодержащих бензойных кислот металлами в жидком аммиаке и водной среде. Образование только одного продукта при восстановлении цинком в жидком аммиаке в случае 3,4,5-трифтор, 2,3,4,5-тетрафтор и пентафторбензойной кислот объясняется низкими значениями активационных энергий разрыва связей C₄-F, полученными для соответствующих AP бензоатов (Табл. 1). Полученные значения активационных энергий отражают и другие выявленные экспериментально закономерности. Так результаты для AP 2,3,6-трифторбензоата и 2,3,4,6-тетрафторбензоата соответствуют тому факту, что из двух неэквивалентных *орто*-атомов фтора отщепляется тот, по соседству с которым находится еще один атом фтора, а соотношение значений активационных барьеров фрагментации из *орто*-положения $E^a(2,3) < E^a(2,3,5)$ и $E^a(2,3,6) < E^a(2,3,5,6)$ согласуются с выводом о стабилизации AP по отношению к данному каналу фрагментации при введении атома фтора в удаленное *мета* положение.

Синтез, функциональная модификация электрохимически активных репортерных групп для электрохимических ДНК-сенсоров.

Среди различных технологических подходов к ДНК-гибридизационному анализу электрохимический метод детекции гибридации ДНК на электродах или мультиэлектродных платформах (электрохимических микрочипах) получил очень широкое применение из-за более дешевого и мобильного оборудования по сравнению с оборудованием, предназначенным для флуоресцентного или масс-спектрометрического метода детекции. Кроме того, электрохимические сенсоры имеют преимущества из-за легкости их миниатюризации и интегрирования в компьютеризированные системы, особенно по сравнению с их оптическими аналогами. В связи с этим, синтез электрохимически активных репортерных групп (электрохимических меток) с различными и хорошо дискриминируемыми потенциалами в процессе измерения циклических вольтамперограмм является актуальной проблемой, поскольку набор таких меток может быть использован для одновременного электрохимического обнаружения различных сайт-специфических фрагментов ДНК в микрочиповых технологиях с электрохимической детекцией гибридации.

Нами создан электрохимический ДНК-сенсор (геносенсор) для тестирования работы новых электрохимических репортерных групп в составе олигонуклеотидных зондов. (Рис. 2). Геносенсор может работать в двух режимах электрохимического детектирования ДНК на поверхности рабочих электродов: адсорбционном и гибридизационном.

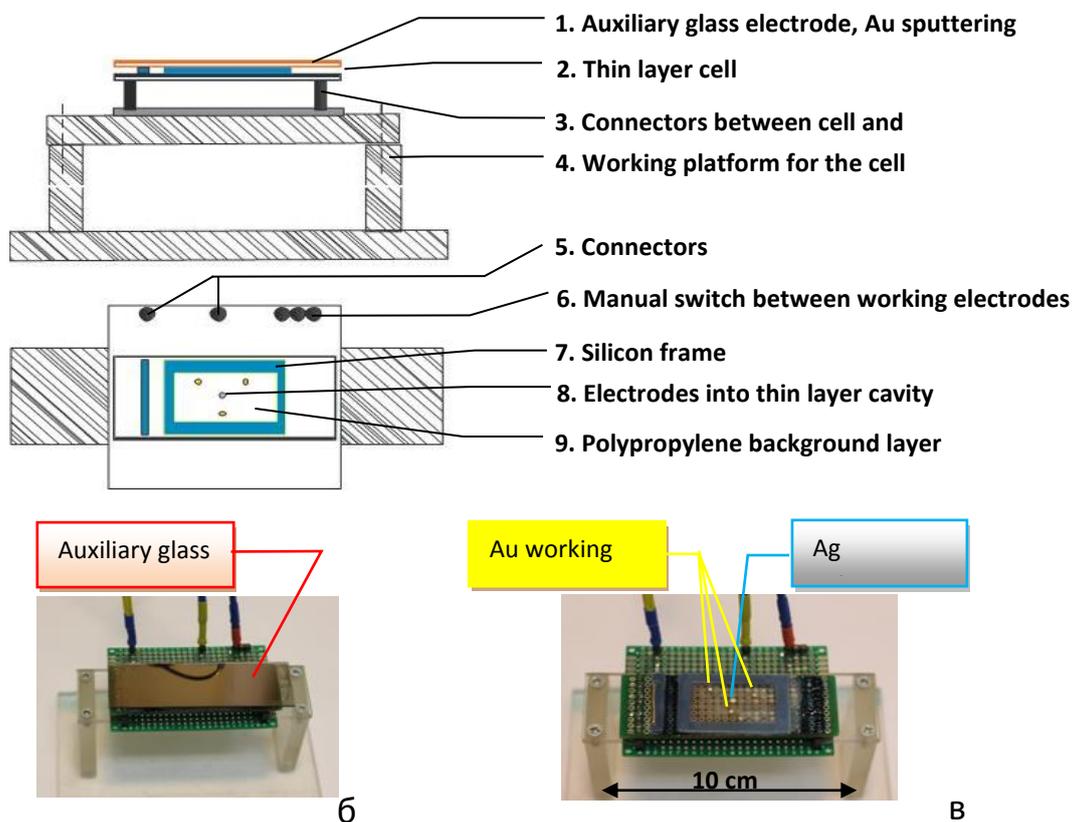


Рис. 2. Электрохимический геносенсор для ЦВА-детекции модифицированных олигонуклеотидов на Au электродах.

Реакцией 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов с β -тиопропионовой кислотой получены 3-[(3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)сульфонил]пропионая и 3-[(1,4-диоксо-1,4-дигидронафта-лен-2-ил)сульфонил]пропионая кислоты **6** и **7** (Схема 1), которые были использованы в качестве модификаторов олигонуклеотидов для придания им электрохимической активности, позволяющей провести их электрохимическое обнаружение на поверхности Au-электрода методом ЦВА.

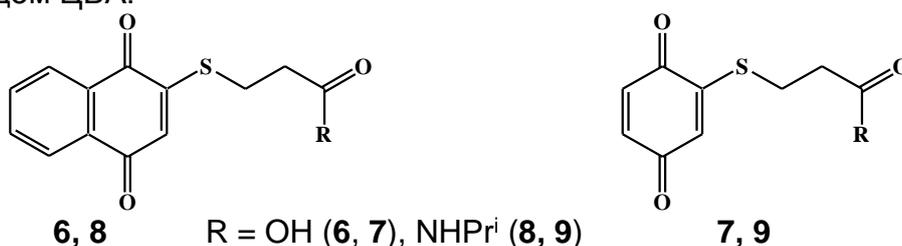


Схема 1. Модификаторы олигонуклеотидов для придания им электрохимической активности

Осуществлены модификация модельного (тестового) олигонуклеотида β -тиопропан-карбоксильными производными нафто- и бензохинона **6, 7** и детекция модифицированного олигонуклеотида, содержащего бензохиноновую и нафтохиноновую репортерные

группы, на золотых электродах разработанного нами электрохимического геносенсора методом циклической вольтамперометрии (Рис. 3).

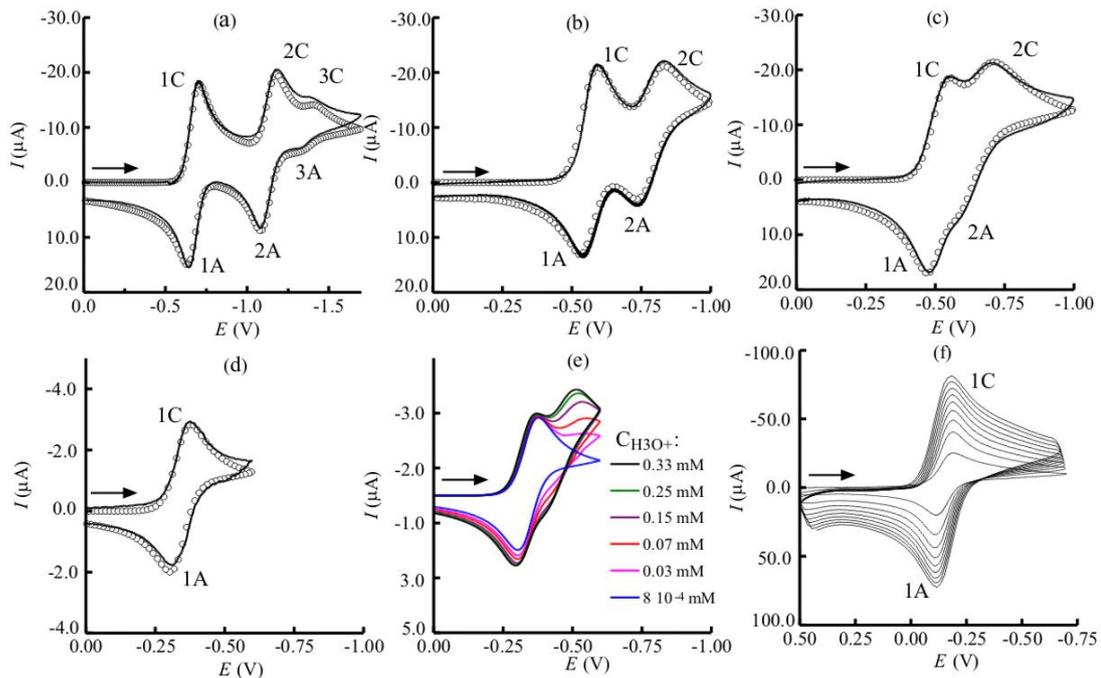


Рис. 3. Экспериментальные (сплошная линия) и моделированные (○) вольтамперные кривые нафтохинона **8** в MeCN (a), смесях MeCN/H₂O $m = 0.1$ (b), 0.244 (c), H₂O (d), вольтамперные кривые, моделированные с учетом протонирования анион-радикала и восстановления его протонированной формы (с различными концентрациями H₃O⁺) (e), вольтамперные кривые бензохинона **9** в H₂O при $\nu = 100, 300, 700, 900, 1100, 1300, 1500, 1700, 1900$ мВ с⁻¹ (f).

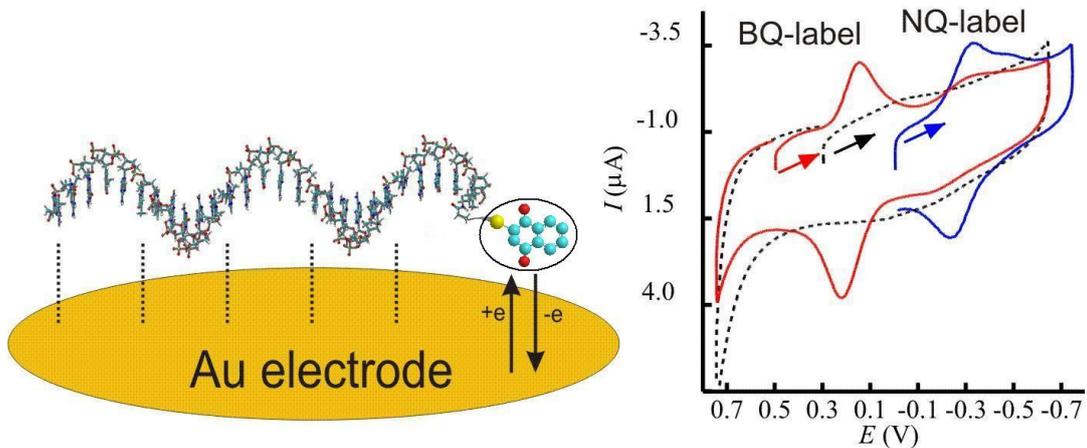


Рис. 4. Схема детекции модельного олигонуклеотида, модифицированного по 5'-концу нафтохиноновой репортерной группой на геносенсоре, работающем в режиме адсорбции (слева) и результаты детекции методом ЦВА олигонуклеотидов с нафтохиноновой (NQ) и бензохиноновой (BQ) метками (справа).

Адсорбированные на золотых микроэлектродах редокс-меченые олигонуклеотиды сохраняли стабильность и электрохимическую активность по меньшей мере в течение двух недель в инертной атмосфере, и электрохимический сигнал наблюдался без изменений после 80-90 циклов развертки потенциала.

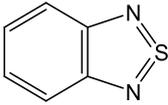
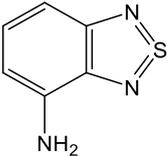
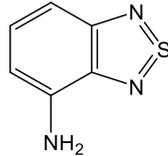
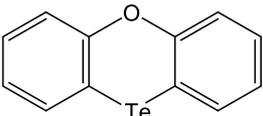
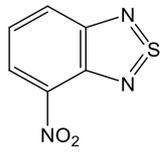
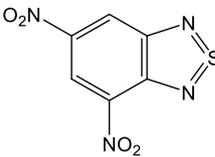
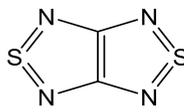
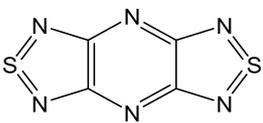
Проект 0302-2015-0004 Комплексной программы СО РАН. Теоретический дизайн, синтез, исследование структуры, спектроскопии и магнитных свойств комплексов *d*- и *f*-металлов с редокс-активными халькоген-азотными лигандами.

Посредством расчетов методами DFT впервые обнаружено, что в ряду 2,1,3-бензохалькогенадиазолов $C_6X_4N_2E$ ($X = H, F, Cl; E = S, Se, Te$) СЭ возрастает вместе с атомным номером X и E . Данный тренд связан с увеличением делокализации и заряда и спина в конечном анион-радикале (AP) – продукте присоединения электрона к исходной нейтральной молекуле. *Делокализация заряда*: при увеличении атомного номера X и E уменьшается различие в электроотрицательности атомов AP, что приводит к более равномерному распределению заряда между ними – т.е. к его лучшей пространственной делокализации. *Делокализация спина*: увеличение атомного номера X и E , естественно, не изменяет число центров, участвующих в делокализации свободного электрона, но АО и X и E , входящие в полузанятую π-МО AP становятся более протяженными / диффузными, увеличивая область пространства, в которой этот электрон делокализован.

Посредством расчетов методами DFT показано, что в ряду 2,1,3-бензохалькогенадиазолов (т.е. бензо-аннелированных 1,2,5-халькогенадиазолов) $C_6H_4N_2E$ ($E = S, Se, Te$) замещение атомов водорода в карбоцикле другими атомами и атомными группировками / функциональными группами позволяет тонко варьировать СЭ энергию ионизации (ЭИ) молекул (пример приведен в табл. 2). В результате, они становятся донорами (D) и акцепторами (A) электронной плотности по отношению друг к другу. Перенос электрона может быть как полным, приводящим к парамагнитным ион-радикальным солям, так и частичным, приводящим к новому типу комплексов с переносом заряда (КПЗ), в которых и D и A компоненты – производные 1,2,5-халькогенадиазольной гетероциклической системы.

Таким образом, с использованием квантово-химических методов теоретически сконструирована большая группа новых халькоген-азотных гетероциклов – перспективных редокс-активных лигандов для координационных соединений переходных металлов.

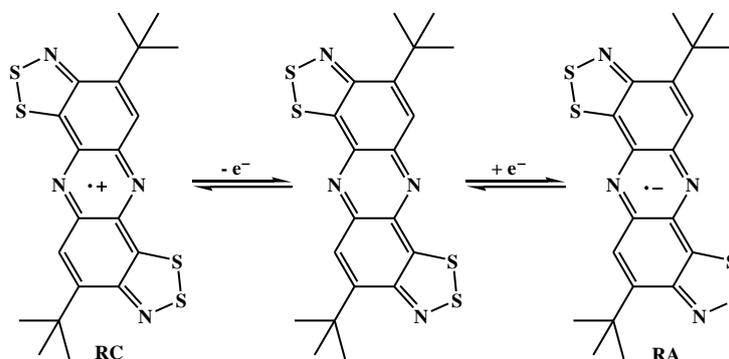
Таблица 2. ЭИ и СЭ (эВ) гетероциклов, рассчитанные методом (U)B3LYP/6-31+G(d) (дляTe: базис def2-SVPc ECP).

Доноры ^a				
ЭИ	8.71	7.44	7.29	6.81
СЭ	0.95	0.80	0.83	-0.09
Акцепторы				
ЭИ	9.26	9.84	9.99	9.56
СЭ	2.06	2.86	2.14	3.04

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

Руководитель д.х.н. А.Ю. Макаров

Методом циклической вольтамперометрии в ДМФА изучено электрохимическое окисление и восстановление 4,10-ди-*трет*-бутилбис([1,2,3]дитиазоло)[5,4-а:5',4'-h]феназина **1** (Рис. 5).



На циклических вольтамперограммах в катодной и анодной областях наблюдались два обратимых катодных пика диффузионной природы, связанные с электрохимическим восстановлением указанного соединения до анион-радикала и дианиона и окислением до катион-радикала и дикатиона, в соответствии с электродными процессами ЕЕ-типа. Помимо этого, как в анодной, так и в катодной области развертки потенциала на вольтамперограммах соединения **1** наблюдались пики восстановления и окисления не идентифицированных продуктов превращения окисленных и восстановленных форм соединения **1**, которых может быть предметом дальнейших исследований.

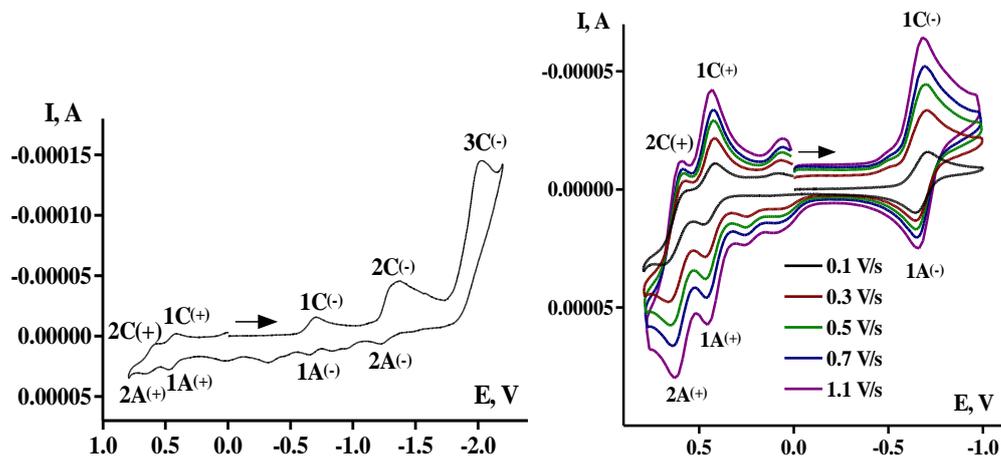


Рис. 5. Циклические вольтамперограммы электрохимического восстановления и окисления 4,10-ди-*трет*-бутилбис([1,2,3]дитиазоло)[5,4-а:5',4'-h]феназина в ДМФ – 0.1 М Et₄NCIO₄ на платиновом электроде отн. нас. к. э. Стрелка указывает начало и направление развертки потенциала.

Ион-радикалы охарактеризованы методом спектроскопии ЭПР (Рис. 6). Спектр ЭПР анион-радикала представляет собой квинтет с соотношением интенсивностей линий 1 : 2 : 3 : 2 : 1 и КСТВ с двумя эквивалентными ядрами ¹⁴N $a_N = 0.467$ мТ. В спектре также наблюдаются минорные линии, относящиеся к не идентифицированным парамагнитным продуктам превращения восстановленных форм соединения 1. Спектр ЭПР катион-радикала представляет септет с КСТВ от двух эквивалентных протонов ($a_H = 0.530$ мТ) и ядер ¹⁴N ($a_N = 0.503$ мТ) с дополнительной СТС от двух эквивалентных ядер ¹⁴N ($a_N = 0.063$ мТ).

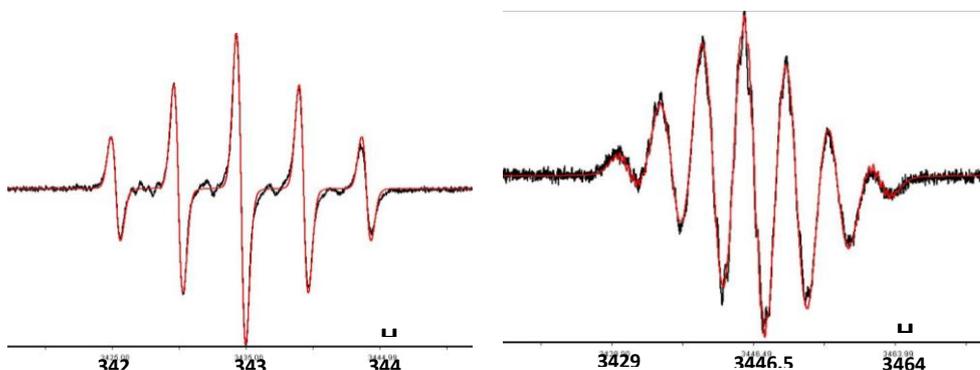


Рис. 6. Спектры ЭПР анион-радикала (слева) и катион-радикала (справа), полученных при электрохимическом восстановлении (и, соответственно, окислении) 4,10-ди-*трет*-бутилбис-([1,2,3]дитиазоло)[5,4-а:5',4'-h]феназина в ДМФ – 0.1 М Et₄NCIO₄ на платиновом электроде. Черным цветом показаны экспериментальные спектры, красным – результаты моделирования.

Лаборатория галогидных соединений

Зав. лабораторией - д.х.н. Татьяна Владимировна Меженкова

Проект 0302-2014-0002. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Изучение реакций водородсодержащих полифтораренов с бромом в присутствии основания. Получение бромполифтораренов

Поскольку связь С–Н полифтораренов имеет кислотный характер, можно ожидать, что их реакции с электрофильными реагентами будут катализироваться и основаниями. В связи с этим изучено взаимодействие пентафторбензола **18** и его производных, содержащих в *пара*-положении атом брома **19** или группу CF₃ **20**, с бромом в присутствии фторид-иона как основания. Найдено, что нагревание пентафторбензола с бромом и KF при 200°C приводит к образованию бромпентафторбензола **21**. В отсутствие KF реакция практически не идет. Замена KF на CsF приводит к заметному увеличению выхода соединения **21** (схема 1).

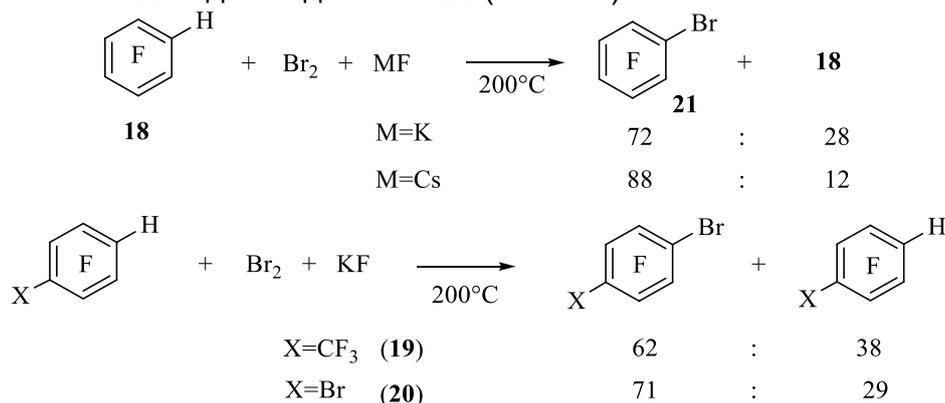


Схема 1. Взаимодействие полифторбензолов с элементарным бромом.

Разработка подходов к синтезу фторированных по ароматическому кольцу гидроксиалкиларилсульфидов и -сульфонов на основе базовых полифторароматических соединений

Фторированные по ароматическому кольцу гидроксиалкиларилсульфиды и -сульфоны представляют интерес для получения новых мономеров – винилполифторарилсульфидов и -сульфонов, а также могут служить строительными блоками в синтезе дендримеров. С целью получения 2-(полифторарилсульфенил)этанола изучено взаимодействие полифтораренов (гексафторбензол, хлорпентафторбензол, октафтортолуол) с 2-меркаптоэтанолом в присутствии основания.

Показано, что в случае гексафторбензола **22** образуется сразу сульфид **23** в результате замещения двух атомов фтора в *пара*-положениях, что объясняется, по-видимому, высокой реакционной способностью продукта монозамещения – 2-(пентафторфенилсульфенил)этанола **24**. При взаимодействии хлорпентафторбензола **25** с 2-меркаптоэтанолом, в основном, происходит замещение атома фтора в *пара*-положении к хлору с образованием 2-(4-хлортетрафторфенилсульфенил)этанола **26**. Реакционная смесь содержит также *орто*-изомер **27** и сульфид **28**. Октафтортолуол **29** под действием 2-меркаптоэтанолом превращается в 2-(4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторфенилсульфенил)этанол **30** (схема 2).

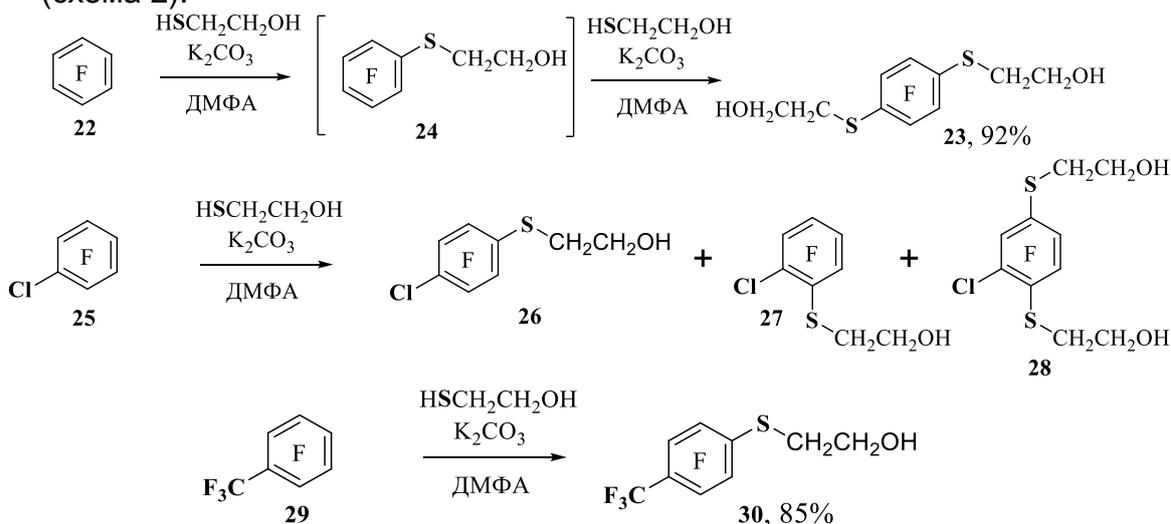


Схема 2. Взаимодействие полифтораренов с 2-меркаптоэтанолом.

Для синтеза сульфида **24** реализован подход, основанный на алкилировании пентафтортиофенола (**31**) 2-хлорэтанолом в присутствии основания. В аналогичной реакции перфтор-4-метилбензолтиола (**32**) с 2-хлорэтанолом гладко образуется сульфид **30** (схема 3).

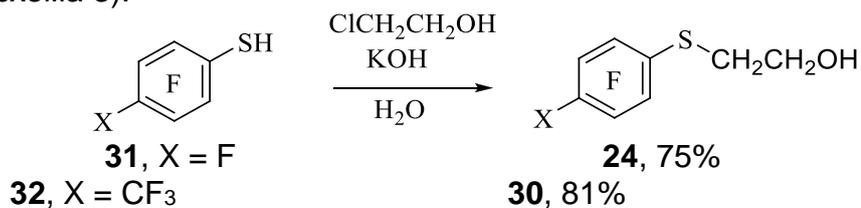


Схема 3. Реакция полифтортиофенолов с 2-хлорэтанолом в присутствии основания.

также неполная, а выход дифенила **45** составляет 16%. При взаимодействии **44** и **29** в присутствии CsF в аналогичных условиях дифенил **45** получается с выходом 18%. С перфтор-*мета*-ксилолом **46** соединения **44** реагируют в присутствии KF с образованием перфтор-2',3,4'-триметилдифенила **47**. Нагревание соединений **44** с пентафторбензонитрилом **48** при 85°C в течение 15 ч приводит к перфтор-3-метил-4'-цианодифенилу **49**. При взаимодействии в присутствии KF дифенил **49** получается с выходом 76% (схема 6).

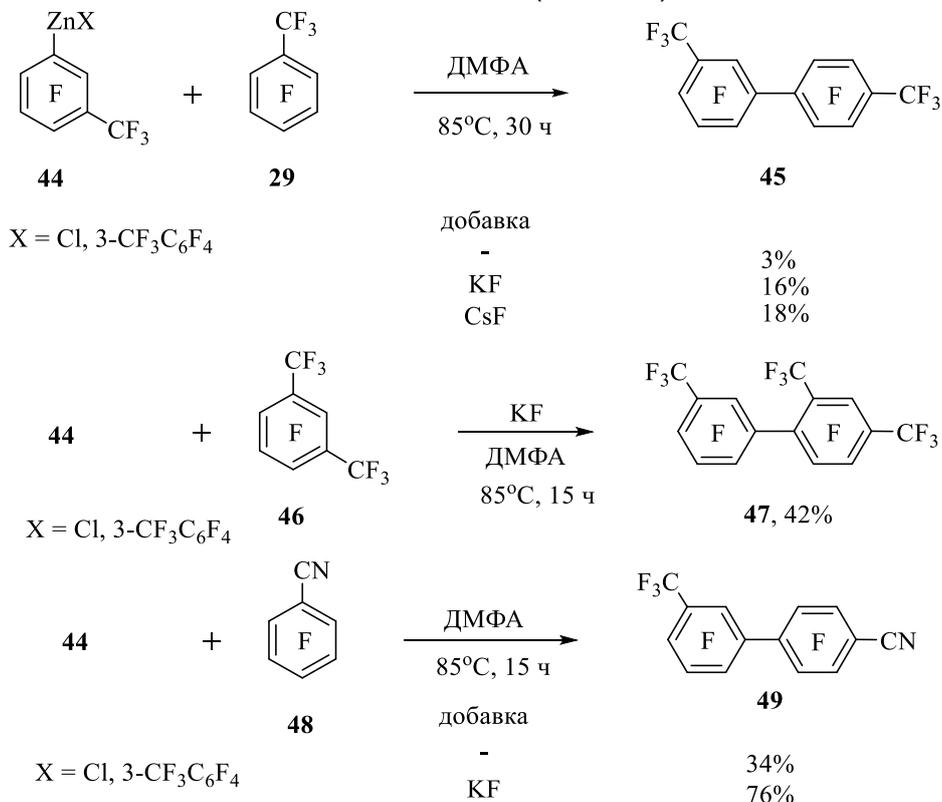


Схема 6. Взаимодействие цинкорганических соединений **44** с перфтораренами.

Таким образом, установлено влияние фторидов калия и цезия на протекание реакций полифторированных цинкорганических соединений с перфтораренами и синтезирован ряд новых несимметричных полифтордифенилов.

Исследование реакции перфторпропилбензола с пентафторбензолом в среде SbF₅ с целью синтеза перфтор-1,1-дифенилпропана и последующего изучения его скелетных превращений в среде пятифтористой сурьмы

Перфтор-1,1-дифенилпропан **50** получен с хорошим выходом из перфторпропилбензола **51** и пентафторбензола **18** в среде SbF₅ с последующей обработкой безводным HF, затем H₂O. Гидролиз реакционной смеси без предварительной обработки HF приводит к перфтор-1,1-дифенилпропан-1-олу **52** в качестве основного продукта, наряду с дифенилпропаном **50** и перфтор-4-(1-

фенилпропилиден)циклогекса-2,5-диен-1-оном **53**. Из соединения **50** под действием SbF_5 генерирован перфтор-1,1-дифенилпроп-1-ильный катион **A**, гидролиз которого, в основном, происходит по катионному центру, а также по атому углерода ароматического кольца, находящемуся в *пара*-положении к данному центру, при этом получают соединения **52** и **53** (схема 7).

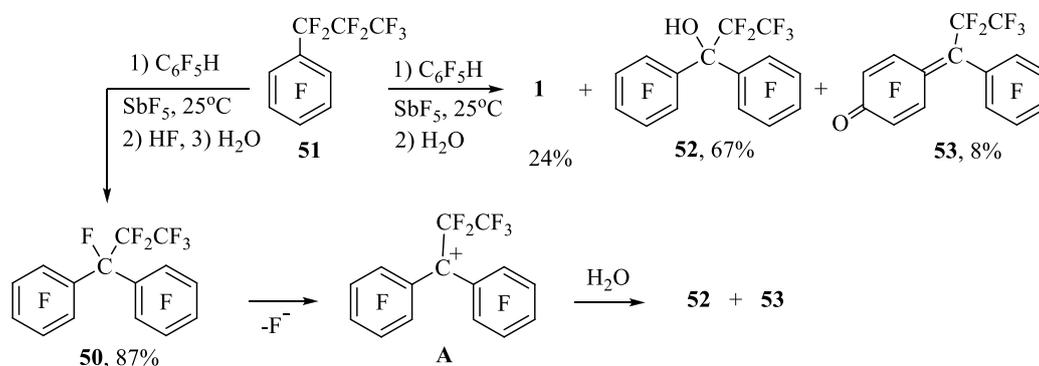


Схема 7. Синтез соединений **50**, **52** и **53** и генерация карбокатиона **A**.

При нагревании дифенилпропана **50** со SbF_5 происходит циклизация с формированием скелета флуорена, а после гидролиза реакционной массы получена смесь, содержащая перфтор-9-этилфлуорен-9-ол **54**, перфтор-9-этил-9*H*-флуорен **55**, перфтор-9-этил-1,2,3,4-тетрагидрофлуорен **56** и 9-этил-2,3,4,9-тетрагидрофлуорен-1-он **57**. Проведение реакции в аналогичных условиях в присутствии HF приводит к смеси соединений **54-57**, при этом относительное содержание **56** и **57** уменьшается по сравнению с экспериментом в отсутствие HF (схема 8).

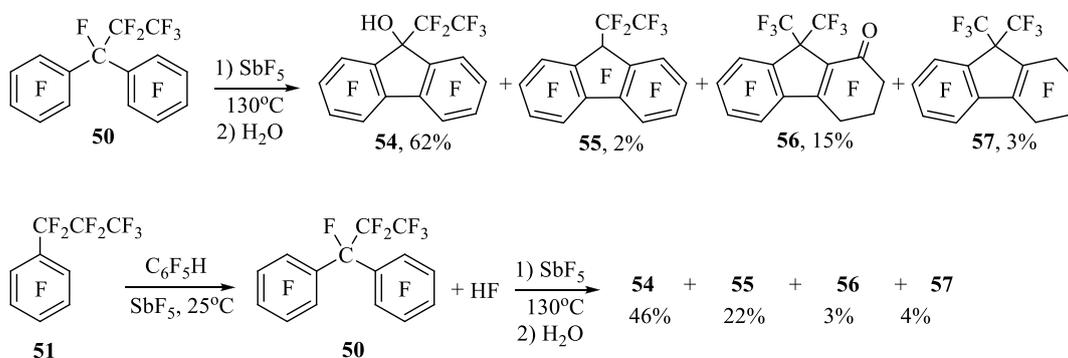


Схема 8. Продукты превращений дифенилпропана **1**.

Таким образом, впервые показана возможность образования полифторированных флуоренов из полифтордифенилалканов.

Изучение взаимодействия 2,3-дихлордекафтортетралина с цианоксусным эфиром с целью получения (2,3-дихлорнонафтортетралин-6-ил)уксусной кислоты и ее производных

Изучено взаимодействие 2,3-дихлордекафтортетралина **59**, синтезированного из тетралина **60**, с цианоксусным эфиром. Показано, что в ДМФА в присутствии K_2CO_3 образуется этил-(2,3-дихлорнонафтортетралин-6-ил)цианоацетат **61**, который под действием серной кислоты превращается в (2,3-дихлорнонафтортетралин-6-ил)уксусную кислоту **62**. Последняя при нагревании с PCl_5 хлорируется с образованием (2,3-дихлорнонафтортетралин-6-ил)дихлорацетилхлорида **63**, при гидролизе которого получается (2,3-дихлорнонафтортетралин-6-ил)дихлоруксусная кислота **64**. Хлорангидрид **63** под действием SbF_5 в результате декарбонилирования и обмена атомов хлора на фтор превращается в 2,3-дихлорперфтор-6-метилтетралин **65** (схема 9).

При дегалогенировании соединения **65** цинком в 1,4-диоксане получается перфтор-6-метил-1,4-дигидронафталин **66**, а в ДМФА образуются перфтор-2-метилнафталин **67** наряду с 1,2,4,5,6,8-гексафтор-3-(трифторметил)нафталином **68**. Дигидронафталин **66** под действием цинка в ДМФА превращается в метилнафталин **67** (схема 10).

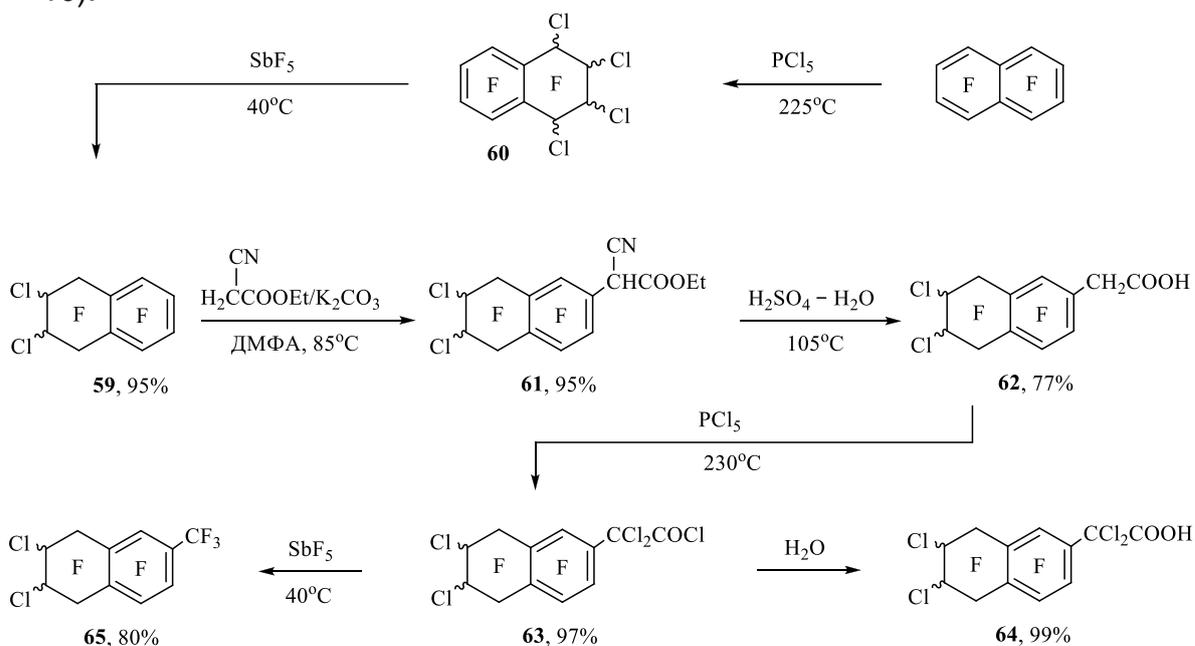


Схема 9. Синтез и превращения 2,3-дихлордекафтортетралина **59**.

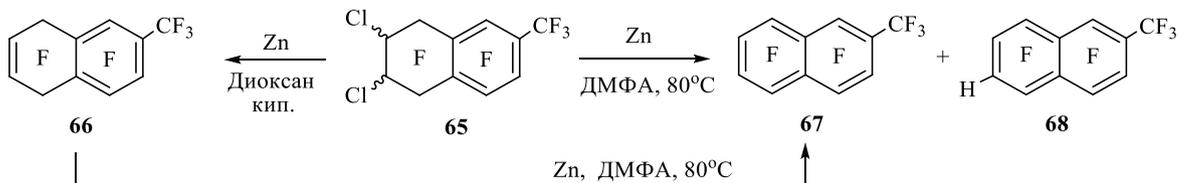


Схема 10. Синтетические трансформации 2,3-дихлорперфтор-6-метилтетралина **65**.

Таким образом, разработан способ получения (2,3-дихлорнонафтортетралин-6-ил)уксусной кислоты **62**, на основе которой осуществлен синтез труднодоступного перфтор-2-метилнафталина **67**. Последний представляет интерес в качестве предшественника перфтор(нафт-2-ил)метильного катиона – представителя неизвестных полифторированных нафтилметильных катионов.

Изучение реакций полифторированных ароматических соединений (перфтор-*m*-ксилол, пентафторнитробензол, пентафторбензонитрил) с резорцинами, бисфенолами и другими бинуклеофильными реагентами

Оксакаликсарены используются в супрамолекулярной химии в качестве матрицы для создания молекулярных рецепторов, образующих специфические комплексы типа «гость-хозяин» с различными катионами, анионами и нейтральными соединениями.

Ранее (2014, 2015 гг.) нами было показано, что взаимодействие бисфенола **69**, имеющего три ароматических ядра, с перфтор-*meta*-ксилолом **46** приводит к образованию перфторированного тетраоксакаликс[4]арената типа А₃В. В развитие этой работы нами было изучено взаимодействие пентафторнитробензола **70** и пентафторбензонитрила **48** с бисфенолом **69**. Показано, что основными продуктами также являются соответствующие перфторированные тетраоксакаликс[4]арены **71a,b** того же типа А₃В (схема 11).

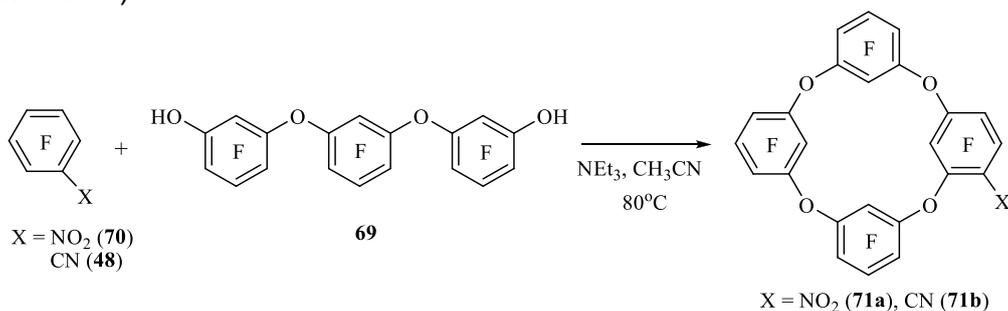


Схема 11. Синтез перфторированных тетраоксакаликс[4]аренов **71**.

Взаимодействие перфтор-*meta*-ксилола **46** с резорцином **72** приводит к образованию смеси оксакаликсаренов с различным количеством ароматических ядер в макроцикле, что свидетельствует о кинетическом контроле реакции. Степень и глубина

циклоолигомеризации в значительной степени варьируется с изменением условий. При большом разбавлении преимущественно образуется тетраоксакаликс[4]арен **74** ($n=1$). Основными промежуточными продуктами являются полифторированные полифениловые эфиры, а лимитирующим процессом – их взаимодействие с резорцином. Снижение температуры реакции до комнатной позволяет остановить ее на стадии образования трифенилового эфира **75** ($n=1$). Последующее нагревание соединения **75** с резорцином **72** приводит к смеси тетра- и гексаоксакаликсаренов **74** ($n=1$) и **76** ($n=2$), а с тетрафторрезорцином **77** – к преимущественному образованию тетраоксакаликс[4]арена **78** ($n=1$) (схема 12).

Таким образом, с хорошим выходом синтезирован тетраоксакаликсарен **78**, имеющий три различных ароматических ядра. В целом, созданный метод позволяет реализовать синтез полифторированных оксакаликсаренов заданного строения в однореакторном подходе.

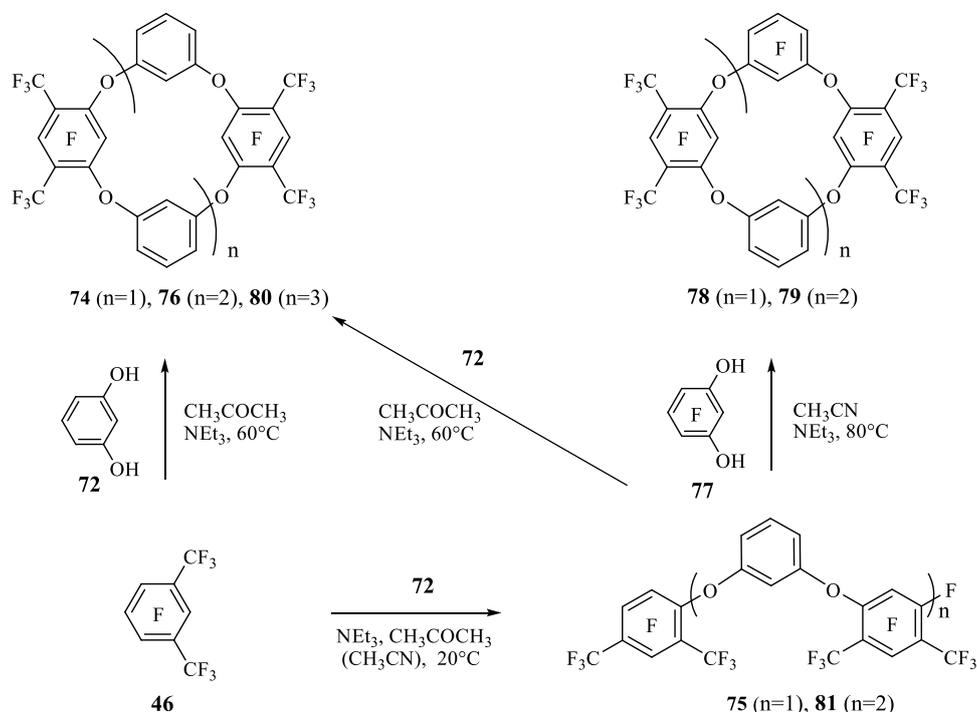
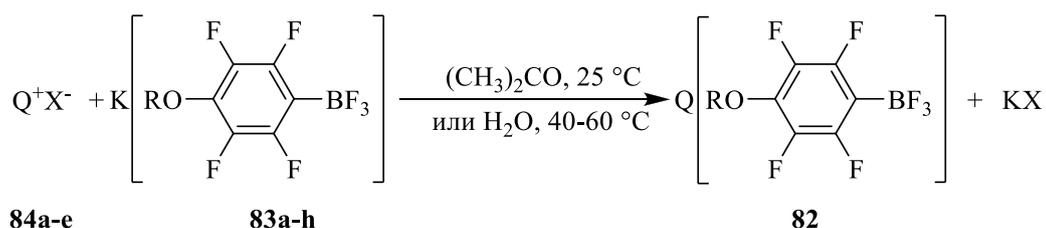


Схема 12. Синтез каликс[4]аренов **3** и **5**.

Дальнейшее развитие методов препаративного получения полифторорганил(фтор)боратов – «строительных блоков» в направленном органическом синтезе. Применение их в реакциях с фазовым переносом и / или в качестве компонентов ионных жидкостей

Для изучения возможности дальнейшего использования в качестве ионных жидкостей и материалов для межфазового переноса синтезированы соли полифторарилтрифторборатов **82**, содержащие имидазолиниевые катионы с разными алкильными заместителями: 1-

этил-3-метилимидазолиний (EMIM), 1-бутил-3-метилимидазолиний (BMIM), 1-метил-3-октилимидазолиний (OMIM), 1-бутил-2,3-диметилимидазолиний (BMMIM). Анионы солей содержали в арильной группе заместители RO в *para*-положении к атому бора. Группы R широко варьировались по своим стереоэлектронным характеристикам, включая оптически активные фрагменты борнеола и изопулегола. Соли синтезированы из полифторарилтрифторборатов калия **83a-h** реакцией обмена с Q⁺X⁻ **84a-e** в полярном растворителе (ацетон, ацетонитрил, метанол, вода). Лучшие результаты (выход, чистота продуктов) получены с использованием хлоридов Q⁺Cl⁻ в ацетоне (схема 13). Альтернативный подход, основанный на нуклеофильном замещении атома фтора в Q⁺[C₆F₅BF₃]⁻ действием RONA, также дал хорошие результаты.



Q = Et₄N (**84a**), EMMIM (**84b**), BMIM (**84c**), BMMIM (**84d**), OMIM (**84e**); X = Cl, Br

R = Me (**a**), Pr (**b**), t-Bu (**c**), PhCH₂CH₂ (**d**), PhCH₂ (**e**), Ph (**f**),  (**g**),  (**h**)

Схема 13. Синтез полифторарилтрифторборатов имидазолиниев.

Изучена растворимость солей **82** в воде и органических растворителях (углеводороды, бензол, этилацетат, эфир, диоксан, метанол, этанол, ацетон, ацетонитрил, хлоруглеводороды). Установлено, что соли – удобная матрица для создания ионных жидкостей с регулируемыми параметрами амфифильности (положение и характер заместителей в имидазолиниевых катионах), гидрофобности (заместители в полифторароматическом кольце), растворимости в воде и органических растворителях (сочетание заместителей в катионе и в анионе), т.е. стабильных материалов с контролируемо варьируемыми свойствами.

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

Руководитель В.Е. Платонов

Предложенный коллективом проекта метод введения атомов хлора и брома в полифторароматическое ядро успешно распространен на реакции полифтордифенилтиолов с бромом и его источниками, как в замкнутой, так и в проточной системе.

С целью получения труднодоступных иодполифтораренов предложен метод введения атома иода в полифторароматическое кольцо взаимодействием полифторарилцинкорганических соединений с иодом, который проиллюстрирован на ряде примеров, с сохранением карбонильной, сложноэфирной и нитрильной функции в полифторароматическом кольце.

Осуществлен синтез 1,4-дииодтетрафторбензола из *p*-тетрафторфенилендицинкабромида, полученного в реакции 1,4-дибромтетрафторбензола с цинком в присутствии SnCl₂.

Проект РФФИ 16-03-00348. Катионоидные перегруппировки и другие реакции в ряду полифторированных бензоциклоалкенов и алкилбензолов

Руководитель В.М. Карпов

При взаимодействии перфторбензоциклобутена с избытком C₆F₅H в среде SbF₅ с последующим гидролизом реакционной смеси образуются перфторированные 1,2-бис(бензоил)бензол, 7,8,8-трифенилбицикло[4.2.0]окта-1,4,6-триен-3-он, 2-(4-оксоциклогекса-2,5-диенилиден)-1,1-дифенилбензоциклобутен и 1-гидроксиперфтор-1,3,3-трифенилфталан. При длительной выдержке реакционной смеси с реагентом Ола (HF-пиридин) перфтор-1,1,2-трифенилбензоциклобутен, образующийся при взаимодействии перфторбензоциклобутена с C₆F₅H, изомеризуется в перфторированные 9,10-дифенил-9,10-, -1,10-, -2,10- и -1,4-дигидроантрацены.

Обнаружены катионоидные скелетные превращения перфтор-1,1-дифенилэтана. Оказалось, что нагревание последнего в избытке SbF₅ при 130°C с последующей обработкой реакционной смеси реактивом Ола (HF-пиридин) приводит к образованию перфтор-9-метилфлуорена и перфтор-9-метил-1,2,3,4-тетрагидрофлуорена.

Показано, что перфторизопропилбензол реагирует с окисью углерода в среде пятифтористой сурьмы при комнатной температуре и атмосферном давлении с образованием фторангида перфтор-2,2-диметил-2-фенилуксусной кислоты. Перфторированные этил- и пропил-бензолы, а также все перфторксилолы, *орто*- и *пара*-перфторизопропилтолуолы в реакцию с CO–SbF₅ не вступают.

В результате проведенного исследования получена качественно новая информация фундаментального характера о карбонилировании фторуглеродов в присутствии пятифтористой сурьмы, о катионоидных скелетных перегруппировках в ряду перфторбензоциклоалкенов и перфторалкилбензолов.

Проект РФФИ 16-33-00121. Изучение карбонилирования полифторированных алкил- и алкениларенов в системе CO-SbF₅

Руководитель Я.В. Зонов

Исследовано поведение перфторированных 1,1-R,R'- и 1,2-R,R'-бензоциклобутенов ($R, R' = CF_3, C_2F_5, CF(CF_3)_2, C_6F_5$) в системе CO–SbF₅. В результате найдено, что данные соединения в мягких условиях вступают в реакцию карбонилирования, причем этот процесс сопровождается трансформациями четырехчленного цикла первоначальных продуктов карбонилирования. Результат этой тандемной реакции в случае 1,2-диалкил- и 1,2-алкилфенилбензоциклобутенов зависит от температуры, так в мягких условиях карбонилирование сопровождается расширением четырехчленного цикла, что приводит к производным перфтор-1,3-R,R'-индан-2-онов, в более жестких условиях образуются соли 1,4-R,R'-изохроменильных катионов. Перфтор-1,1-диалкилбензоциклобутены не дают продуктов карбонилирования в системе CO-SbF₅, а в случае перфтор-1-фенил-1-этилбензоциклобутена также наблюдалось расширение алифатического цикла в пятичленный.

Изучено взаимодействие перфториндана, перфтортетралина и их производных, содержащих CF₃ или CH₃ в ароматическом фрагменте, с CO в среде SbF₅ и показана возможность получения продуктов карбонилирования полифторинданов с сохранением строения алифатического цикла. Перфториндан и его 4- и 5-трифторметильные производные в реакции с CO-SbF₅ присоединяют две молекулы CO с образованием дифторангидридов соответствующих перфториндан-1,1-дикарбоновых кислот. 4- и 5-метилноафторинданы, а также перфтортетралин и его производные, не содержащие заместителей в алифатическом фрагменте, продуктов карбонилирования не дают.

Гетероатомный аналог перфториндана – перфтордигидробензофуран также вступает в реакцию карбонилирования в системе CO–SbF₅, однако реакция останавливается после присоединения одной молекулы CO с образованием перфтордигидробензофуран-3-карбоновой кислоты.

Показано, что перфторированные 1-алкилинданы вступают в реакцию с CO–SbF₅, карбонилирование протекает селективно по замещенному алкильной группой атому углерода алифатического цикла с образованием фторангидридов соответствующих 1-алкилдан-1-карбоновых кислот.

Найдено, что перфторированные 1-алкилтетралины реагируют аналогичным образом, но с меньшей конверсией исходного соединения. Перфторированные 1-фенилиндан и 1-фенилтетралин не дают продуктов карбонилирования в системе CO-SbF₅, равновесие реакции карбонилирования смещено в сторону устойчивых перфтор-1-фенилбензоциклоалкенильных катионов.

Изучено поведение ряда полифторированных моно- и диалкилбензолов в системе CO-SbF₅ и впервые показана возможность карбонилирования с участием как полностью, так и частично фторированных алкильных заместителей. 4-X-перфтор-1-изопропилбензолы (X = F, Cl, H, CH₃) карбонируются по

перфторизопротильной группе, давая фторангидриды 2-(4-Х-фенил)изобутановых кислот. В отличие от этого перфторалкилбензолы с n-перфторалкильным заместителем ($\text{AlkF} = \text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3, \text{CF}_2\text{CF}_3, \text{CF}_3$) в реакцию карбонилирования в системе $\text{CO}-\text{SbF}_5$ не вступают. Полифторбензолы с моно- и дигалогенметильным заместителем активно вступают в реакцию карбонилирования с присоединением соответственно одной и двух молекул CO , давая производные фенилуксусной и фенилмалоновой кислот.

Полифторбензолы с неразветвленным полифторированным заместителем, содержащим атом водорода в альфа-положении ($\text{C}_6\text{F}_5\text{CHClCF}_2\text{CF}_3, \text{C}_6\text{F}_5\text{CHClCF}_3$), реагируют с $\text{CO}-\text{SbF}_5$, давая производные 2-фенилалкановых кислот.

В результате выполненных исследований получена качественно новая химическая информация фундаментального характера о реакции карбонилирования и катионоидных трансформациях полифторированных алкилароматических соединений.

Проект РФФИ 16-33-00511. Синтез полифторароматических альдегидов и получение на их основе новых фторсодержащих 1,4-дигидропиридинов – перспективных соединений для медицины

Руководитель А.С. Виноградов

Получены новые полифторарилцинкорганические соединения из 1,4-дибром- и 1,4-дихлор-2,3,5,6-тетрафторбензолов, включая бисцинкорганическое производное.

Разработан метод синтеза полифторароматических альдегидов на основе взаимодействия полифторарилцинкорганических соединений с реактивом Вильсмайера-Хаака, полученного из оксалилхлорида и ДМФА. Синтезированы новые полифторароматические альдегиды, содержащие O- и S-функциональные заместители, путём нуклеофильного замещения атома фтора в полифторароматическом альдегиде под действием ряда замещённых фенолов и аргентиолов.

На основе функционально замещённых полифторароматических альдегидов получены новые 4-полифторарил-1,4-дигидропиридины, содержащие в полифторароматическом фрагменте CF_3 -группу, атомы Br и Cl, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$ - и 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_4\text{S}$ -заместители. Из тетрафтортерефталевого альдегида впервые получен 1,4-бис(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-ил)-2,3,5,6-тетрафторбензол.

Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

Зав. лабораторией - д.х.н.Евгений Викторович Третьяков

Проект 0302-2014-0002. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Исследование реакции нитрования фторированных 2-замещенных хинолинов с целью последующего получения фторированных аминохинолинов

Изучена возможность получения фторированных по бензольному кольцу аминохинолинов путем нитрования соответствующих хинолинов с последующим восстановлением нитрогруппы. Исследованы превращения полифтор-2-хлорхинолинов под действием трех нитрующих систем: 1) смеси азотной и серной кислот, 2) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с азотной кислотой и 3) BF_3 с азотной кислотой в сульфолане.

Показано, что при действии смеси $\text{HNO}_3\text{--H}_2\text{SO}_4$ на 5,7-дифтор- (162) или 6,8-дифтор-2-хлорхинолин (163) образуются, соответственно, 8-нитро-5,7-дифтор- (165) или 5-нитро-6,8-дифтор-2-хлорхинолин (166) с выходами ~45%. 6,7-Дифтор-2-хлорхинолин (164) дает в этих условиях смесь изомерных 5-нитро- (167) и 8-нитро-6,7-дифтор-2-хлорхинолинов (168) в соотношении 1 : 3 (схема 1).

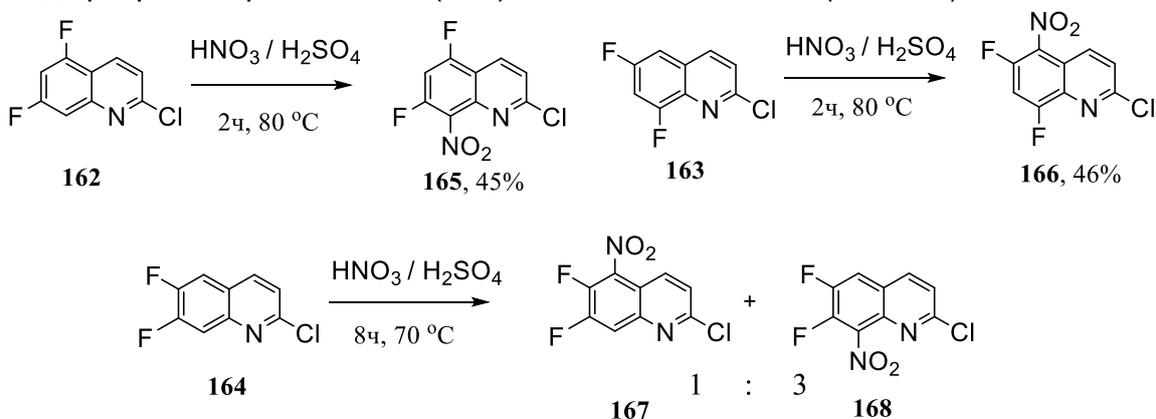


Схема 1. Получение фторированных нитро-2-хлорхинолинов

Тетрафтор- и изомерные трифтор-2-хлорхинолины в этих условиях неактивны. При ужесточении условий реакции происходит разрушение фторированного кольца и образуется 2,3-пиридиндикарбоновый ангидрид. При действии смеси $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и азотной кислоты (1:10) на 6,8-дифтор-2-хлорхинолин 163 или 5,7,8-трифтор-2-хлорхинолин 169 при малой степени конверсии обнаружены только продукты гидролиза и окисления – соответствующие хинолиноны. Напротив, применение смеси BF_3 с

азотной кислотой в сульфолане дает 5-нитро-6,8-дифтор-2-хлорхиолин **166** с выходом 57%. Нитрование хиолин-2-онов и последующее превращение их в 2-хлорнитрохиолины представляется перспективным методом синтеза соединений, содержащих три и более атомов фтора. Так при взаимодействии 5,7,8-трифторхиолин-2-она **170** со смесью азотной и уксусной кислот образуются 3-нитро- (**171**) и 6-нитро-5,7,8-трифторхиолин-2-оны (**172**) в соотношении 1 : 6. На примерах 8-нитро-5,7-дифторхиолина **165** и 5-нитро-6,8-дифтор-2-хлорхиолина **166** и показана принципиальная возможность их восстановления под действием железа в спирте в соответствующие аминохинолины **173** и **174** (схема 2).

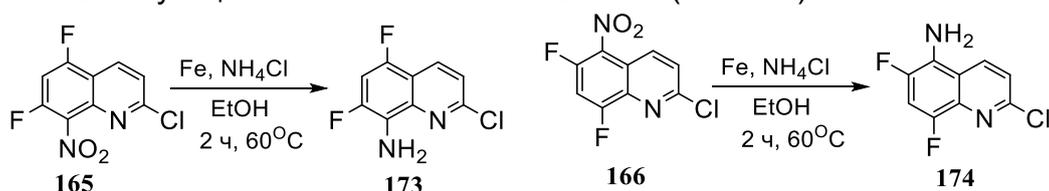


Схема 2. Получение фторированных амино-2-хлорхиолинов

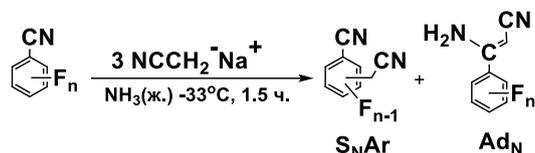
Таким образом, разработан перспективный подход к получению фторированных аминохинолинов, недоступных аминодифторированием полифторхиолинов.

Исследование взаимодействия цианметильного аниона с моно-, ди- и трифторбензонитрилами в жидком аммиаке и разработка на этой основе удобных направленных методов синтеза фторированных цианметилбензонитрилов и 3-амино-3-фенилакрилонитрилов

Исследовано взаимодействие полных рядов моно-, ди- и трифторбензонитрилов с цианметильным анионом, генерируемым действием амида натрия на ацетонитрил, в среде жидкого аммиака.

Обнаружено образование продуктов двух структурных типов: цианметилбензонитрилов (механизм S_NAr) и нитрилов β -аминокоричной кислоты (механизм AdN) в соотношении, возрастающем в пользу первых при накоплении активированных к замещению атомов фтора, а также при увеличении количества цианметильного аниона до 3-кратного мольного избытка.

Исключительно енаминонитрильные продукты образуются только в реакциях 3-фтор и 3,5-дифторбензонитрила, содержащих атом фтора в неактивированном *мета*-положении по отношению к цианогруппе. Для 2- и 4-фторбензонитрила зафиксированы продукты обоих структурных типов, в случае более фторированных субстратов доминирует замещение *орто*- и *пара*-атомов фтора в кольце (схема 3). Оба типа продуктов – цианметилбензонитрильный и енаминонитрильный – перспективны для применения в дальнейшем синтезе азгетероциклов.



субстраты									
S_{NAr}									
Ad_N									
субстраты									
S_{NAr}									
Ad_N									

Схема 3. Взаимодействие моно-, ди- и трифторбензонитрилов с цианметильным анионом

Показано, что цианметилбензонитрилы по мере образования количественно депротонируются цианметильным анионом и существуют в реакционной среде как цианбензильные анионы. Последние легко алкилируются первичными алкилиодидами и бромидами, превращаясь в α -алкил и α,α -диалкил производные. Это позволяет реализовать однореакторный синтез α -алкилированных цианметилбензонитрилов (схема 4).

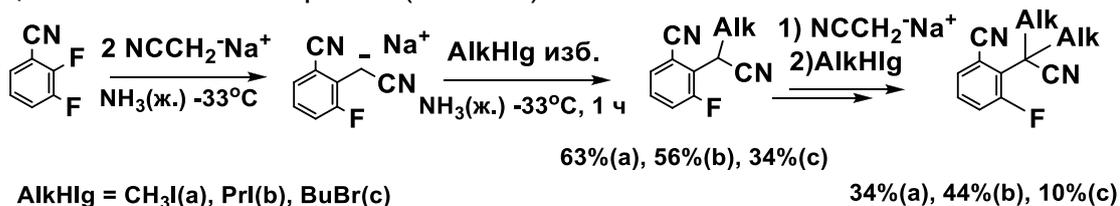


Схема 4. Алкилирование цианметилбензонитрилов.

Разработка метода синтеза этильных производных полифторированных ароматических соединений, предшественников фторсодержащих 2-арилиндолов – нового класса биологически активных соединений

Синтезированы полифторированные терминальные пара-аминофенилацетилены **178a-c**, которые далее вводили в реакцию Соногашира с полифторированными орто-иоданилинами **179a-d**,

приводящую к 2-(фенилэтинил)анилинам / 2-аминотоланам **180** (схема 5). Последние затем подвергали гетероциклизации в 2-ариндолы **181** (схема 6).

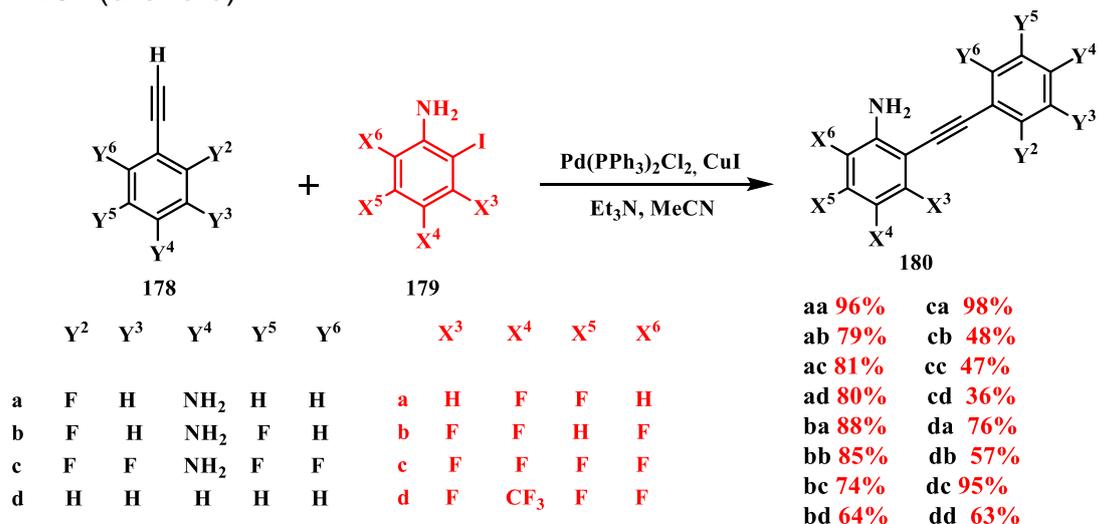


Схема 5. Синтез полифторированных 2-(фенилэтинил)анилинов / 2-аминотоланов.

Показано, что циклизация полифторированных 2-аминотоланов, содержащих шесть или менее атомов фтора, гладко протекает как в системе *p*-TSA/AlkOH, так и в системе PdCl₂/MeCN. Толаны с большим числом атомов фтора в присутствии *p*-TSA либо циклизуются гораздо медленнее, либо вообще не циклизуются. Действенным приемом стало проведение реакции в присутствии PdCl₂, или, что еще более эффективно, KOH, обеспечившее получение полифториндолов с приемлемыми выходами.

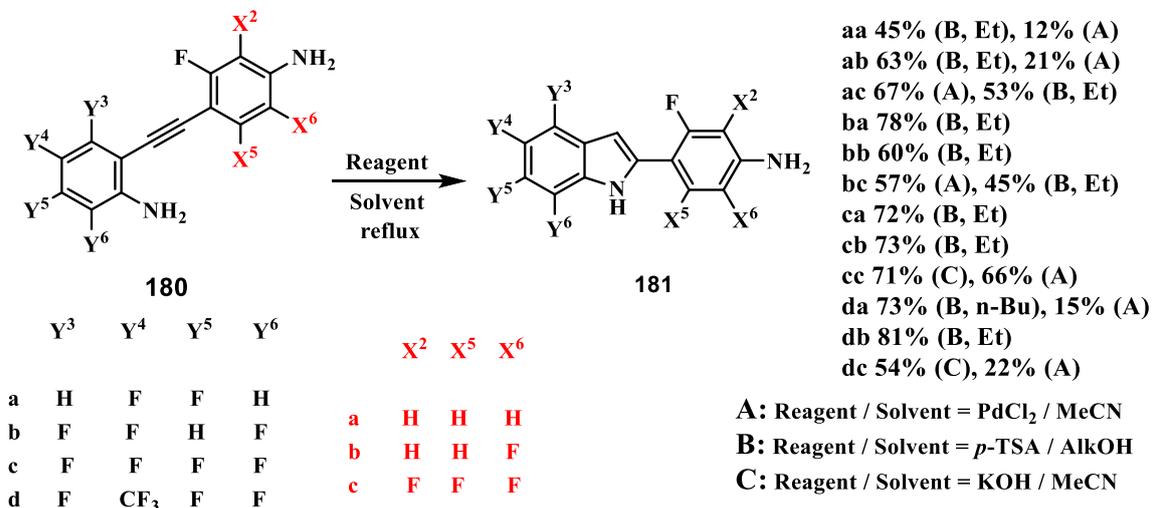


Схема 6. Гетероциклизация полифторированных 2-(фенилэтинил)анилинов / 2-аминотоланов **180** в 2-ариндолы **181**

Разработка подходов к получению циан-, фтор- и нитронил-замещенных стабильных органических радикалов и полифункциональных бирадикалов нитроксильного ряда, строение которых благоприятствует образованию гетероспиновых комплексов с высокими значениями обменных взаимодействий между парамагнитными центрами

Возможность получения фторированных 2-(4-цианфенил)-4,4,5,5-тетраметилимидаззолин-3-оксид-1-оксидов исследовалась путём превращения 4,4,5,5-тетраметилимидаззолин-3-оксид-1-оксида в анионную форму **135** и последующего вовлечения в реакцию с фторированными бензонитрилами (3,4-дифтор-, 2,4,6-трифтор-, пентафторбензонитрилом), активированными к ароматическому нуклеофильному замещению S_NAr .

Производное **135** генерировали добавлением $(Me_3Si)_2NLi$ к раствору радикала в ТГФ при $-90^\circ C$ и вовлекали в реакцию с выбранными фторбензонитрилами. В выбранных условиях синтетически значимой оказалась только реакция с участием пентафторбензонитрила **46**, приведшая к образованию целевого 2-цианотетрафторфенильного производного **182** с умеренными выходами 26-34% (схема 7). Помимо основного продукта из реакционных смесей также выделен минорный дирадикал **184**. Радикал **182** далее был подвергнут деоксигенированию под действием восстанавливающей системы $NaNO_2/AcOH$ с образованием иминонитроксила **183** с выходом 93%.

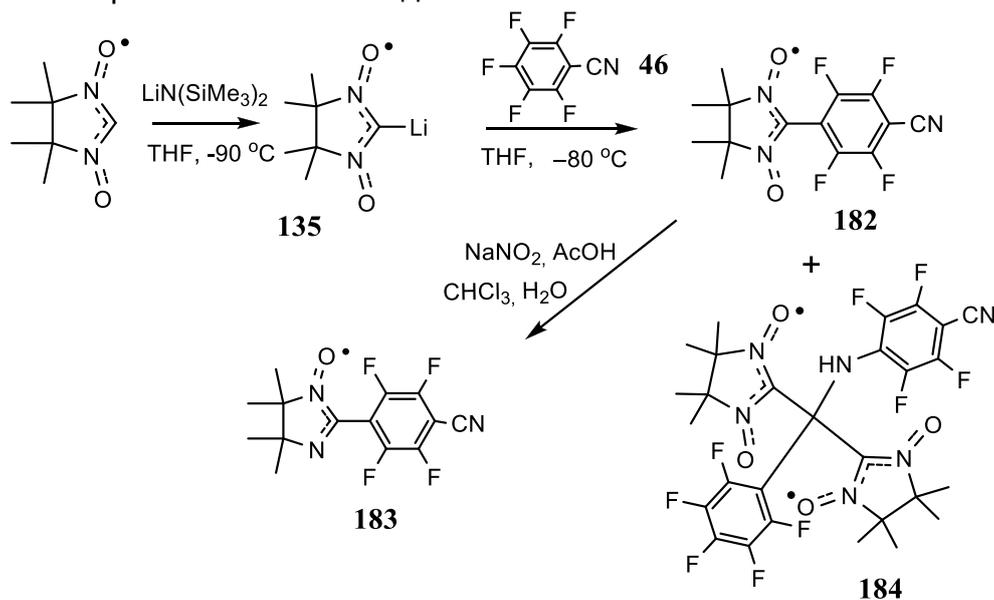


Схема 7. Взаимодействие пентафторбензонитрила **46** с литиевым производным ННР **135**.

Необходимо отметить уникальную особенность радикалов **182** и **183**, заключающуюся в образовании изоструктурных кристаллов (пространственная группа $Ibca$ орторомбическая). В кристалле молекулы располагаются на оси C_2 таким образом, что только $1/2$ часть молекулы является независимой.

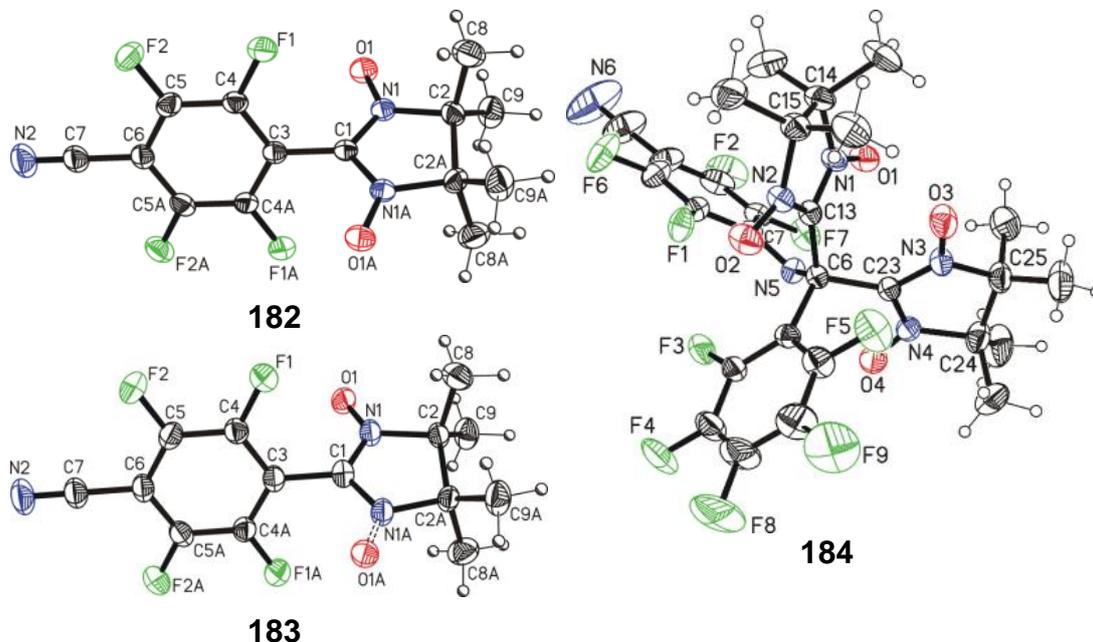


Рис. 1. Молекулярные структуры соединений **182-184** (данные PCA).

Фиксация бирадикала **184** указывает, что в изучаемой реакции реализуется конкуренция замещения *пара*-атома фтора и присоединения по цианогруппе. Схема, приведенная ниже, иллюстрирует предполагаемую последовательность превращений, способных привести к бирадикалу **184**.

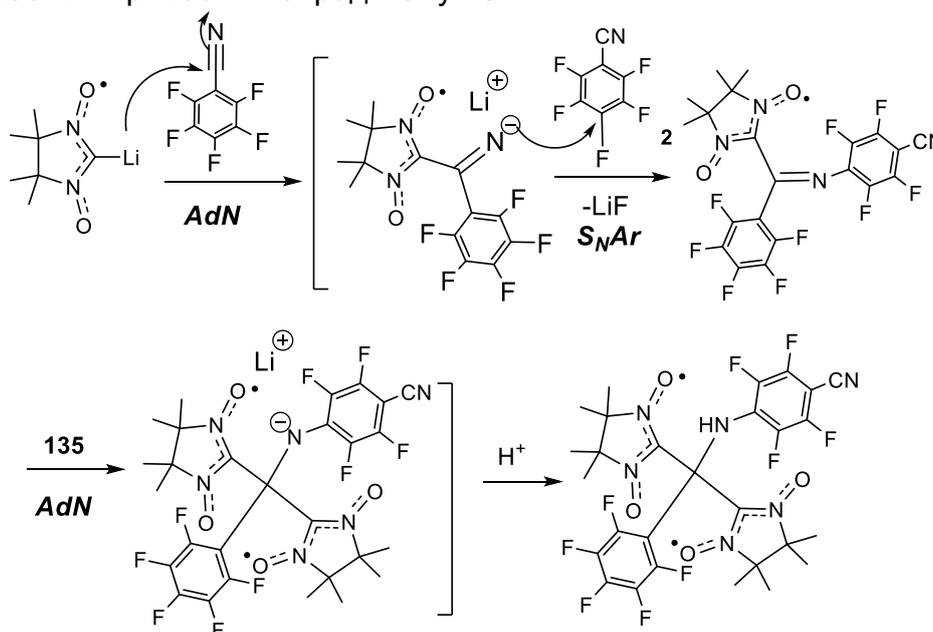


Схема 8. Предполагаемая последовательность превращений, приводящая к бирадикалу.

С целью интерпретации полученных экспериментальных данных проведены квантовохимические расчёты сечений поверхностей потенциальной энергии (ППЭ) вдоль координат реакции

конкурирующих процессов нуклеофильного замещения *пара*- или *орто*-атомов фтора в ароматическом кольце и присоединения **135** к углеродному атому цианогруппы пентафторбензонитрила.

Схемы полученных реакционных путей приведены на рисунке 2, результаты расчётов даны в таблице.

Таблица. Полные энергии предреакционных комплексов (E_{cplx} , а. е.), высоты энергетических барьеров реакций нуклеофильного замещения или присоединения (ΔE^A , ккал/моль), теплоты этих реакций (ΔE , ккал/моль).

Направление реакции	газовая фаза			PCM(THF)		
	E_{cplx}	ΔE^A ^a	ΔE ^b	cplx	ΔE^A	ΔE ^b
<i>C_{ortho}</i> -	-1361.52249	17.4	-15.2	-1361.53679	-	-38.7
<i>C_{CN}</i>		9.8	-6.8		8.8	-12.1
<i>C_{para}</i> -	-1361.50955	12.4	-24.9	-1361.52982	18.0	-45.5

^a Высоты энергетических барьеров определены как разности полных энергий структур, отвечающих переходным состояниям и предреакционным комплексам.

^b Теплоты реакций определены как разности полных энергий предреакционных комплексов и продуктов реакции.

Достаточно низкая величина энергетического барьера, полученная для присоединения **135** к углеродному атому циано-группы пентафторбензонитрила, может объяснить образование **184**; его низкий выход связан с обратимостью процесса. Наблюдение единственного продукта нуклеофильного замещения, по всей видимости, связано с заметным выигрышем в энергии, предсказываемым расчётами в случае замещения *пара*-атома фтора.

Таким образом, впервые показана возможность синтеза полифункциональных ННР замещением атома фтора в полифтораренах под действием парамагнитных С-нуклеофилов.

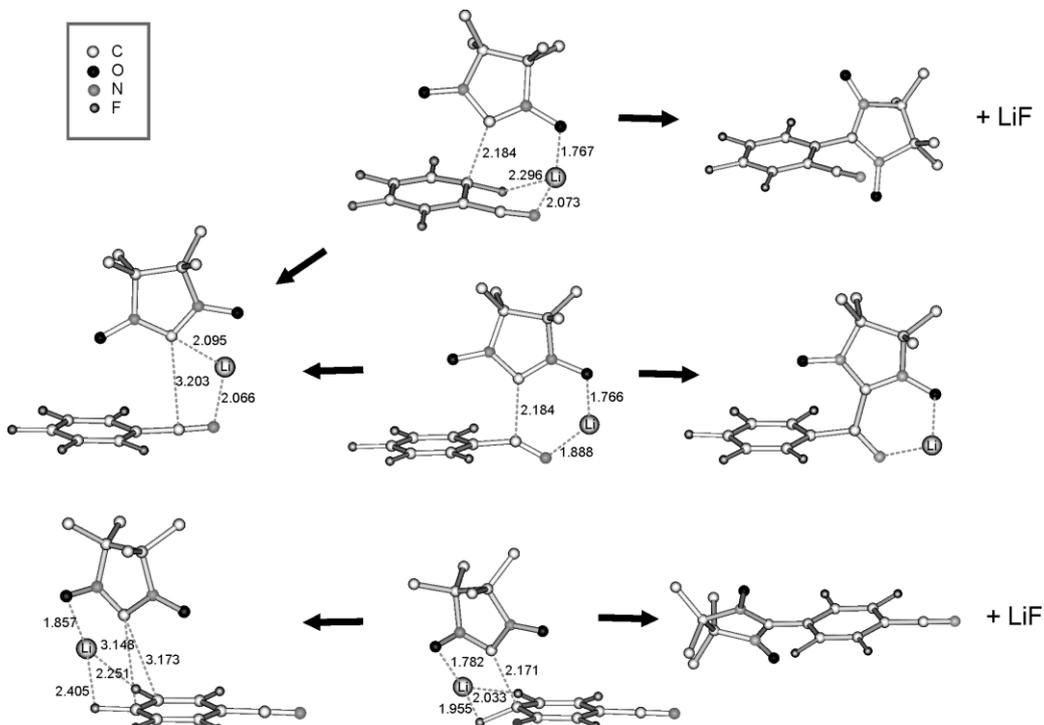


Рис. 2. Возможные реакционные пути взаимодействия пентафторбензонитрила с 1-Li по данным САМ-В3LYP/6-31+G* расчётов. Атомы водорода метильных групп не показаны дабы не загромождать рисунок. Стрелочки направлены от структур, соответствующих переходным состояниям к предреакционным комплексам (слева) и продуктам реакции.

Помимо замещения фтора изучено присоединение литийпроизводного ННР **135** по кратной связи нитронного фрагмента с последующим окислением аддукта. Этим способом получены полифункциональный замещенный ННР **185** и гибридный дирадикал 2- / 3-имидазолинового типа **186** (схема 9).

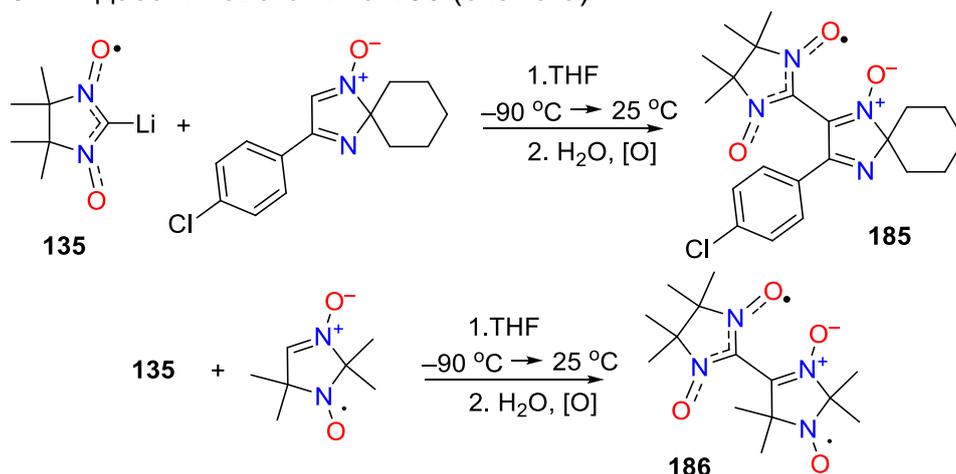


Схема 9. Синтез новых полифункциональных радикала **185** и дирадикала **186**.

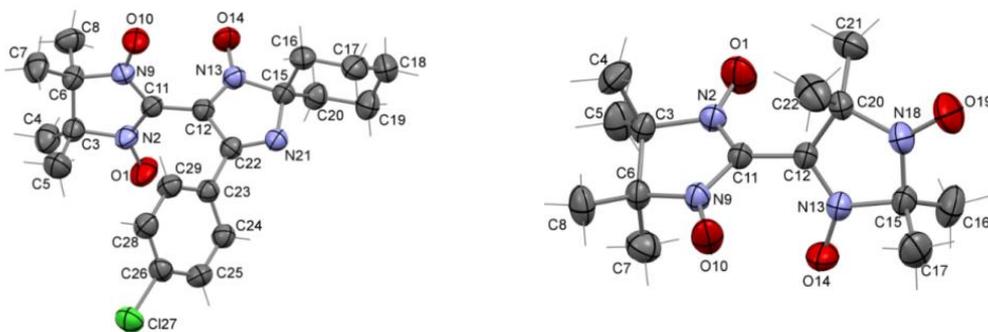


Рис. 3. Строение соединений **185** и **186** по данным РСА.

Расчеты дирадикала **186** методами CASSCF выявили слабые внутримолекулярные обменные взаимодействия ФМ типа с энергией порядка единиц К. Таким образом, обнаружен новый тип ФМ-связывающего мостика, направленная модификация которого может усилить обменные взаимодействия. Модельные расчеты данными методами также показали, что замена нитроксильной группы на двойную связь, уплощающая систему, способна привести к триплетному дирадикалу с энергией обменного взаимодействия, превышающей 10 К.

Второй изученный путь функционализации ННР – присоединение цианметильного аниона по группе CN. Этим способом, в частности, получен *Z*-3-амино-3-(4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил-2-ил)акрилонитрил **187** (схема 10), строение которого подтверждено РСА, ЭПР и магнитометрическими измерениями. Наилучший выход (33%) достигнут в реакции с участием калиевой соли в жидком аммиаке без добавления циклического полиэфира **18-краун-6**, литиевая и натриевая соли оказались менее продуктивны. В ТГФ выход целевого радикала составил лишь 7%. Кроме целевого парамагнитного β-енаминитрила **187**, из реакционных смесей, полученных в жидком аммиаке, выделен ранее описанный амид **188** с выходами 30–50%. Вероятно, этот продукт возникает в результате основно-катализируемого присоединения аммиака по цианогруппе с последующим гидролизом образующегося интермедиата при обработке реакционной смеси.

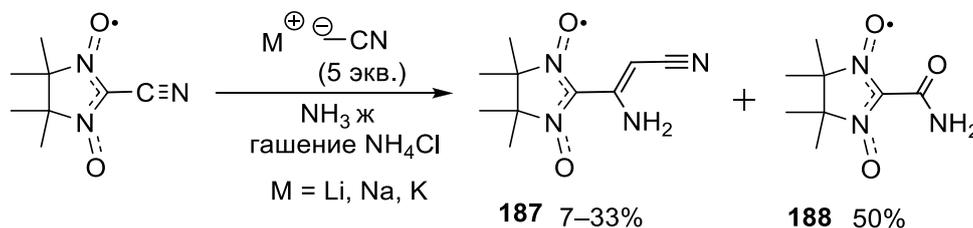


Схема 10. Функционализация ННР присоединением цианметильного аниона по группе CN.

Таким образом, впервые показана возможность присоединения *S*-центрированного нуклеофила по тройной связи C≡N ННР. Этот

результат демонстрирует синтетическую значимость использования анионов в жидком аммиаке для модификации ННР и открывает новые возможности функционализации парамагнитных материалов.

Проект 0302-2014-0001. Механизмы ионных, ион-радикальных и радикальных органических реакций. Экспериментальное и теоретическое исследование строения и реакционной способности интермедиатов.

Исследование реакционной способности и выявление синтетического потенциала долгоживущих анионных интермедиатов кросс-сочетания дианиона терефталонитрила с нейтральными цианаренами бензольного, дифенильного и нафталинового рядов

В развитие синтетического потенциала бисарильного кросс-сочетания с участием анионных восстановленных форм цианаренов исследован характер реакционной способности долгоживущих анионных интермедиатов кросс-сочетания дианиона терефталонитрила с цианаренами в отношении алкилирования, в том числе функционализированными алкилбромидами.

Преыдущими работами нашего коллектива установлено, что дианион терефталонитрила 1^{2-} , генерируемый восстановлением динитрила **1** щелочным металлом в среде жидкого аммиака, эффективно вступает в кросс-сочетание с неактивированными моноцианаренами (бензонитрилом, его Me-, MeO- и F- производными, 2- и 3-циандифенилами), образуя соответствующие 4,4'-дициандифенилы и дициантерфенилы с хорошими и высокими выходами. Была предложена рабочая схема реакции (Схема 11), ключевым интермедиатом которой служит комплекс с переносом заряда (КПЗ) между дианионом и неактивированным цианареном, который за счет кросс-сочетания и последующего необратимого децианирования трансформируется в долгоживущий интермедиат **2**.

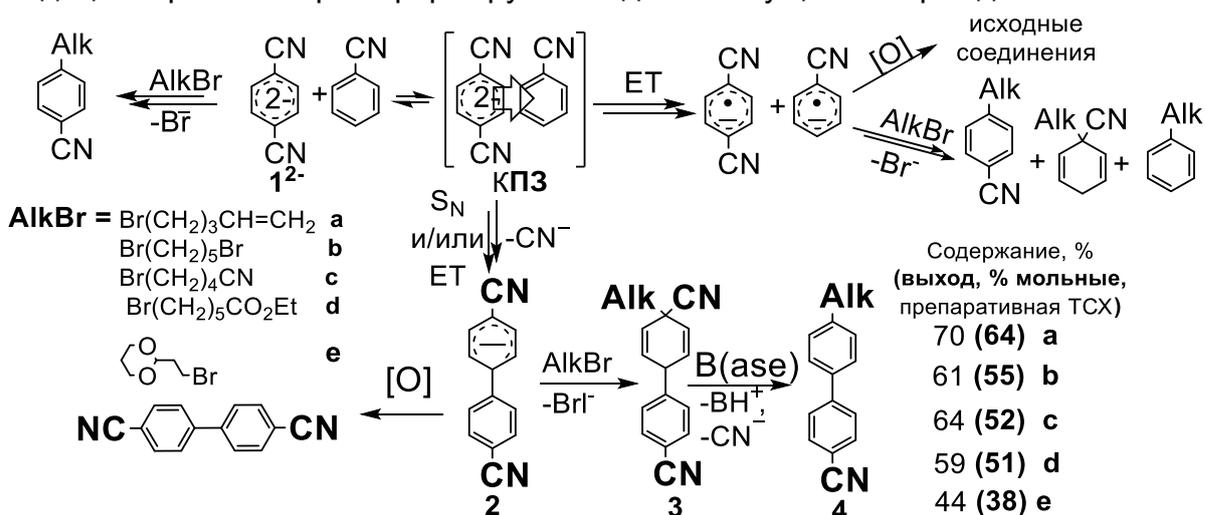
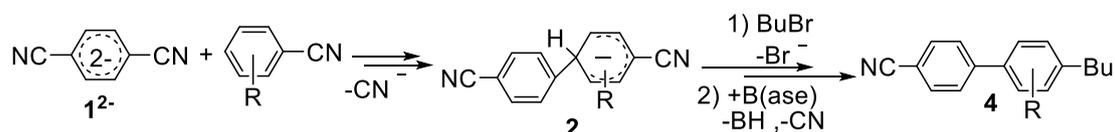


Схема 11. Синтез 4'-алкил-4-циандифенилов, модифицированных по алифатической цепи.

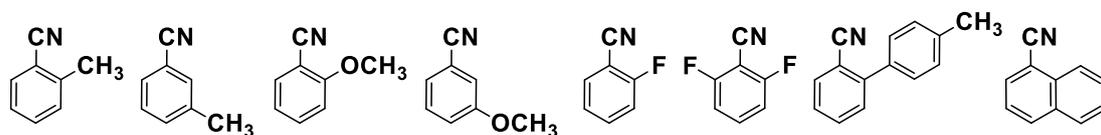
Была выявлена принципиальная возможность получения на основе единой реакционной схемы как 4,4'-дициандифенилов, так и 4'-алкил-4-циандифенилов варьированием способа гашения анионного интермедиата **2** (окисление либо алкилирование). Полученные данные позволяли надеяться на продуктивность использования этого подхода для разработки нового метода синтеза цианалкилбисаренов, универсального в отношении варьирования структуры ароматическом фрагмента и боковой цепи.

Для исследования реакционной способности аниона **2** по отношению к функционализированным алкилирующим реагентам использовали первичные алкилбромиды, ω -функционализированные двойной связью, атомом галогена, карбонитрильной, сложноэфирной и ацетальной группами. Выбор типа ω -функции в алкилбромиде был обусловлен необходимостью выяснения степени универсальности предлагаемого подхода, а также нацеленностью на потенциальную перспективность синтетических трансформаций полученных продуктов по введённым функциям.

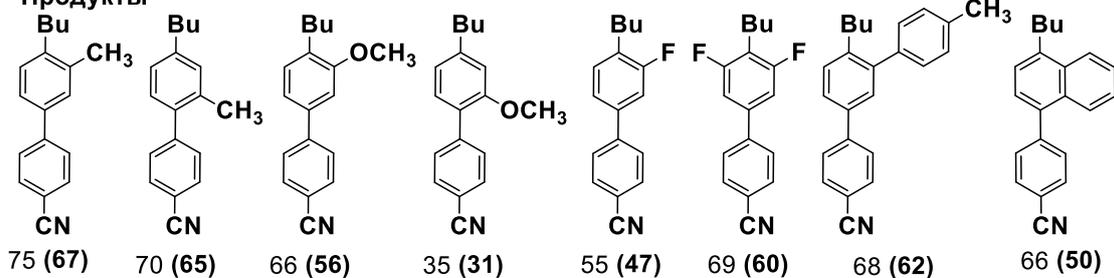
Анион **2** генерировали кросс-сочетанием динатриевой соли дианиона **1**²⁻ и бензонитрила. Известно, что по отношению к первичным алкилбромидам циклогексадиенильные анионы, генерированные из моноцианаренов в жидком аммиаке и подобные по структуре аниону **2**, проявляют преимущественно нуклеофильную реакционную способность, подвергаясь селективному алкилированию *ипсо*-положения по отношению к цианогруппе. В случае подобия характера реакционной способности для аниона **2** следовало ожидать селективного образования целевых 4'-алкил-4-циандифенилов. Действительно, гашение аниона **2** ω -функционализированными алкилбромидами (**a-e**) привело к алкилциандифенилам **4a-e** с хорошими выходами (схема 11). Кроме них, реакционные смеси содержали исходные терефтало- и бензонитрил (до 10%) и продукты восстановительного алкилирования их анионных форм (20% в сумме). 4,4'-Дициандифенил – продукт окисления непрореагировавшего аниона **2** – фиксировали в малых количествах (до 5%), следовательно, скорость алкилирования **2** достаточно высока, а выход целевых продуктов в основном определяется эффективностью стадии кросс-сочетания, ведущего к этому аниону. Высокая *ипсо*-селективность алкилирования аниона **2** наряду с отсутствием продуктов превращения по функциональным группам алкилирующих реагентов подтверждают доминирование нуклеофильной реакционной способности этого аниона над электронодонорной.



Субстраты



Продукты



Содержание в смеси по ЯМР и ГХ/МС (**выход**, препаративная ТСХ), % мольные

Схема 12. Синтез алкилцианбисаренов, модифицированных в ароматическом фрагменте.

Разработанный синтетический подход обеспечивает возможность варьирования как боковой алкильной цепи, так и структуры ароматического фрагмента. Это продемонстрировано широким набором превращений, в которых для генерирования долгоживущего интермедиата типа **2** в кросс-сочетание с дианионом **12⁻** вовлекались замещенные бензонитрилы, а также 4'-метил-2-циандифенил и 1-цианнафталин. Гашение образующихся таким путем бисарильных анионов типа **2** осуществляли бутилбромидом (схема 12). Во всех случаях получены целевые бутилцианбисарены **4** с хорошими выходами, определяющимися в первую очередь эффективностью стадии бисарильного кросс-сочетания. Строение продуктов типа **4** во всех случаях отвечает алкилированию анионов **2** по *ипсо*-положению к цианогруппе. Обнаруженная региоселективность согласуется с электронным строением этих анионов (ВЗМО, локализована преимущественно в *ипсо*-положении). Полученные данные свидетельствуют о том, что варьирование структуры ароматического фрагмента в анионах типа **2** не изменяет характер их реакционной способности по отношению к алкилированию, которое, очевидно, реализуется по механизму S_N2 .

Рассматриваемый тип кросс-сочетания выгодно характеризуют простота и доступность реагентов, возможность регенерации растворителя, достаточно удобное экспериментальное исполнение и непродолжительные времена превращения.

Изучение тандемной нуклеофильной циклизации полифторированных галогеналкилсульфидов, -сульфоксидов и -сульфонов под действием аммиака или первичных аминов

Соединения общей формулы **7** (замещенные 3,4-дигидро-2*H*-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксиды) ранее не были описаны в литературе. Нами показано, что они могут быть получены по схеме, включающей в себя две стадии. На первой стадии проводят синтез 4-замещенных 5,7,8-трифтор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксидов (**6**) путем взаимодействия (2-хлорэтилсульфонил)-2,3,5,6-тетрафторбензола (**5**) с небольшим избытком первичного амина в присутствии Et₃N в спирте, ацетоне или ацетонитриле. На второй стадии полученное трифторпроизводное **6** обрабатывали при нагревании избытком соответствующего амина RNH₂ в ДМСО при 90–120 °С и получали целевые препараты **7** с выходами 81–83%. Таким образом, ключевой находкой предложенной схемы служит тандемная реакция, включающая нуклеофильное замещение атома хлора под действием первичного амина и нуклеофильное замещение атома фтора с замыканием бензо[1,4]тиазинового цикла.

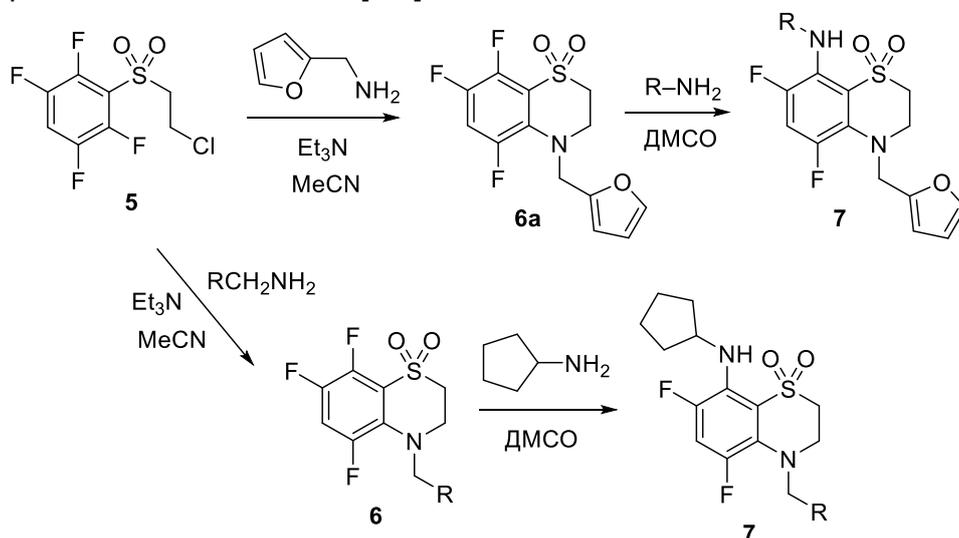


Схема 13. Синтез замещенных 3,4-дигидро-2*H*-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксидов.

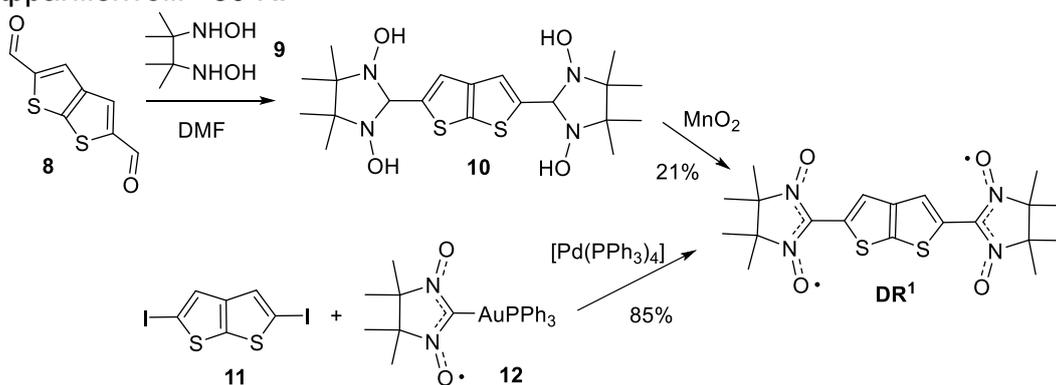
Биологическая активность соединений была изучена путем определения острой токсичности, антиаритмического эффекта и гипертензивного эффекта. Было найдено, что новые соединения – производные фторированных 4-(2-фурилметил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксидов общей формулы **7** в дозах 0.05, 0.5 и 5 мг/кг обладают высокой антиаритмической активностью на моделях хлоридкальцевой и адреналиновой аритмии. Соединения проявляют дозозависимый эффект на обеих моделях. Кроме того, было показано, что производные 8-циклопентиламино-5,7-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксида обладают низкой токсичностью и демонстрируют мягкую гипертензивную активность в дозе 5 мг/кг, характеризуемую подъемом артериального давления на 29–34%.

Препараты с аналогичным гипертензивным действием в настоящее время отсутствуют.

Исследование стабильных бирадикальных систем с варьируемым спейсером с использованием квантовой химии, спектроскопии и вольтамперометрии

В последние десятилетия в научной литературе наблюдается значительный интерес к новым магнитным материалам, обладающим молекулярной архитектурой. Один из эффективных способов формирования такой архитектуры предполагает получение комплексов переходных металлов с органическими парамагнитными лигандами. Особый интерес в качестве лигандов представляют бирадикалы, что связано с возможностью формирования в них обменного канала с заданной величиной и знаком обменного взаимодействия между неспаренными электронами, и с тем, что предварительно сформированный обменный канал в ходе комплексообразования может быть встроен в магнитный мотив вещества. Последнее требует получения рядов полифункциональных бирадикалов и выявления присущих им магнитно-структурных корреляций. В данной работе мы сконцентрировались на изучении нитронил-нитроксильных бирадикалов с мостиковыми фрагментами, представляющих собой сопряженные тиофеновые системы **DR**¹ – **DR**³.

Бирадикалы получали с высоким выходом путем кросс-сочетания комплекса золота с нитронилнитроксидом и диодпроизводных конденсированных тиофенов (Схема 14). Строение полученных соединений было установлено с использованием рентгеноструктурного анализа. По его данным углы между плоскостями нитронилнитроксильного фрагмента и сопряженной тиофеновой системы лежат в диапазоне 2.6–8.5°. Плоское строение бирадикалов способствует тому, что в бирадикалах кекулевского типа **DR**² и **DR**³ мостиковый фрагмент обеспечивает эффективное обменное взаимодействие парамагнитных центров. Так, по данным магнитных измерений, значение синглет-триплетного расщепления в составляет –130 К (2J/kB), а в **DR**⁴ с более протяженным мостиковым фрагментом –80 К.



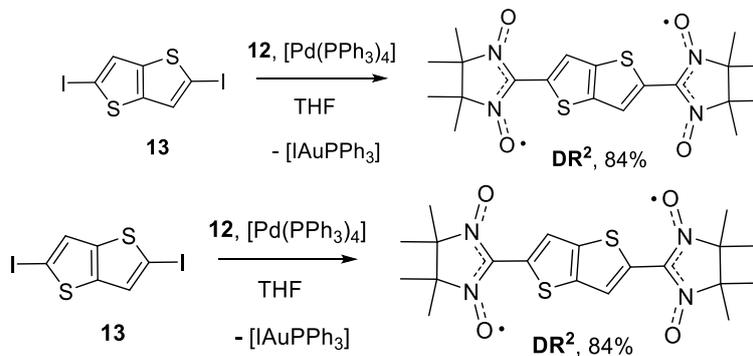


Схема 14. Структуры и синтез изученных нитронилнитроксильных бирадикалов

В некекулевском бирадикале DR^1 величина синглет-триплетного расщепления значительно меньше и составляет всего -7 К, что закономерно. Полученные синглетные бирадикалы $\text{DR}^1 - \text{DR}^3$ обладают высокой кинетической стабильностью и на кривых вольтамперометрии демонстрируют два одно-электронных обратимых пика окисления и двухэлектродный квази-обратимый пик восстановления. Наибольшее различие пиков окисления наблюдается в DR^2 , в котором реализуется наиболее сильное обменное взаимодействие антиферромагнитного характера (Рис. 4).

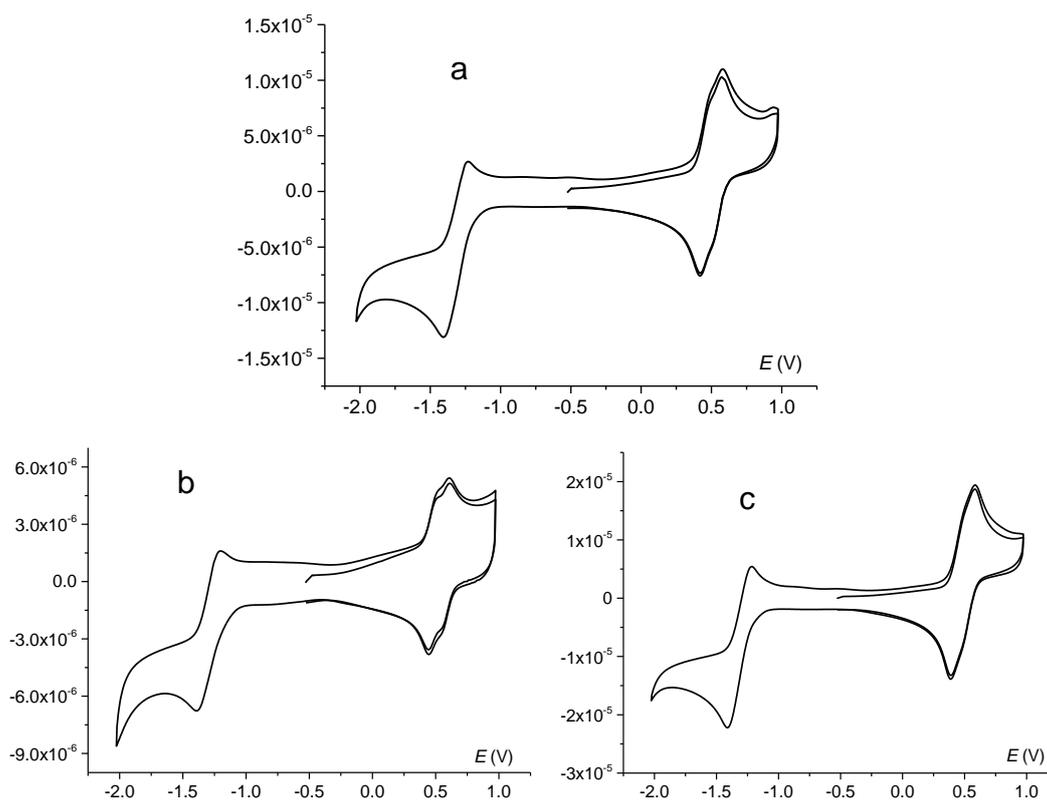


Рис. 4. Кривые циклической вольтамперометрии бирадикалов относительно Fc/Fc^+ (DR^1 (a), DR^2 (b), и DR^3 (c), зарегистрированы в CH_2Cl_2 , электролит Bu_4NPF_6 (0.1 M)).

Спектры ЭПР бирадикалов в замороженном толуоле показаны на Рис. 5. Надо сказать, что в случае DR^2 и DR^3 ширина спектра заметно больше, чем ожидаемая исходя из геометрии бирадикалов, а именно расстояния между парамагнитными центрами: 8.6 Å в DR^1 и 10.3 Å в DR^3 , согласно которым параметр $|D|$ должен составлять, соответственно, 4.4 мТл (для 8.6 Å) и 2.5 мТл (для 10.3 Å). Опять же это может свидетельствовать о заметной делокализации спиновой плотности в мостиковый фрагмент кекулевского типа, присутствующий в DR^2 и DR^3 .

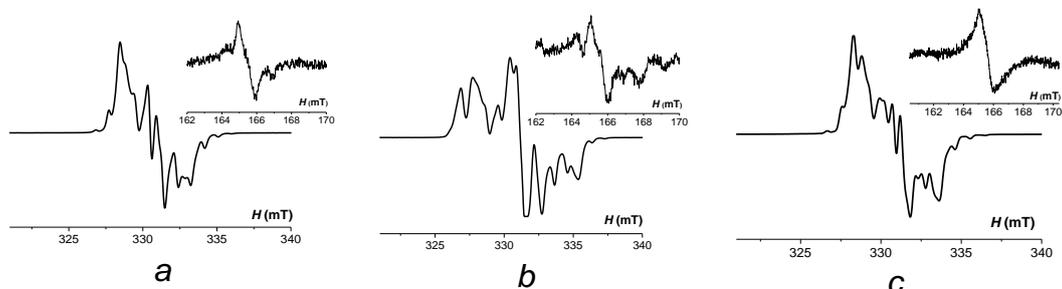


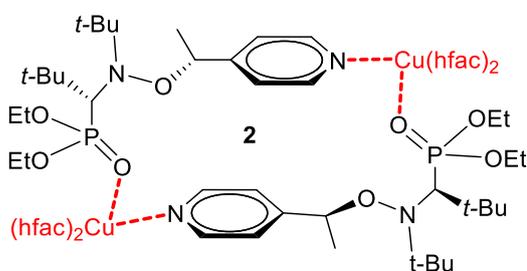
Рис. 5. Спектры ЭПР бирадикалов DR^1 (a), DR^2 (b) and DR^3 (c) в толуоле при 130 К (на вставках показаны сигналы в половинном поле).

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

Руководитель - Prof. Sylvain Marque (France)

Способность алкоксиаминов R_1R_2NOR претерпевать диссоциацию с образованием алкильных $R^•$ и нитроксильных $R_1R_2NO^•$ радикалов хорошо и давно известна после публикации результатов пионерского исследования Г.А. Ковтуна. Тем не менее, первое применение этого эффекта было описано лишь в 1985 году, когда Риццардо реализовал метод контролируемой радикальной полимеризации (Nitroxide Mediated Polymerization, NMP).

Нами впервые получены комплексы ионов металлов с алкоксиаминами, продемонстрирована активация алкоксиаминов за счет их координации ионами металлов; показано 25-кратное увеличение скорости гомолиза C—ON связи в алкоксиамине **2** по сравнению с гомолизом исходного некоординированного алкоксиамина. Величину активационного эффекта можно



регулировать путем изменения участвующей в координации функциональной группы, типа металла (Zn, Cu и др.) и добавок пиридина в качестве конкурентного лиганда.

Полученные результаты открывают путь к получению

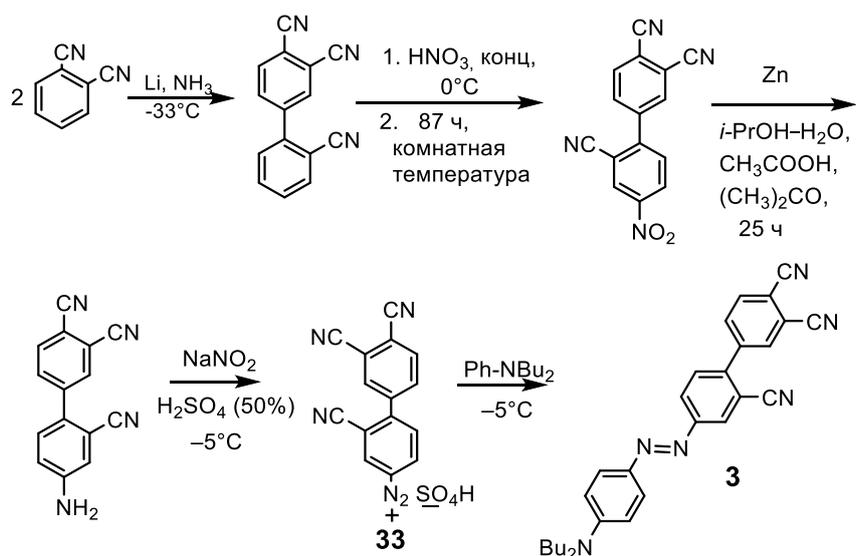
полимеров методами контролируемой радикальной полимеризации с участием металлокомплексов, новому подходу к активации и, наоборот, стабилизации инициаторов полимеризации, новым способам структурной и функциональной модификации полимеров, синтезу металлсодержащих наночастиц с нанесенным полимерным покрытием.

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»

Руководитель - д.ф.-м.н. А.И. Плеханов

В рамках, поставленных в проекте задач, наработано необходимое для дальнейших исследований количество 4-амино-2,3,4'-трицианодифенила последовательностью превращений по литературным методикам.

На основе (4-(4-(N,N-дибутиламино)фенил)дiazенил)дифенил-2,3,4'-трикарбонитрила (**3**) и разработаны методы создания электрооптического композитного материала с использованием коммерческого сополимера поли(стирол-со-метилметакрилата) (ПСММА). Обнаружена высокая термическая стабильность композиционного материала. Удалось достичь максимальной концентрации хромофора ~ 20% масс. С помощью генерации второй гармоники измерены нелинейно-оптические коэффициенты второго порядка тонких пленок композита. Для нового композитного материала максимальное значение коэффициента d_{33} составляет 50 пм/В. Достигнутый нелинейный отклик показывает перспективность азокхромофора **3** в качестве компонента для молекулярного дизайна нелинейно-оптических материалов с передовыми характеристиками.



Наличием в бирадикале редокс-активных ферроценового и нитроксильного фрагментов обусловлено появление на вольтамперных кривых одноэлектронных, обратимых волн окисления при 0.26 и 0.48 В, соответственно, относительно ферроцена. Полученное соединение служит первым примером бирадикала с 1,3-диаза[3]ферроценофановым остовом, наличие которого наделяет бирадикал способностью выступать в качестве магнитно-активного химического сенсора, чувствительному к pH среды и присутствию определенных анионов.

Была изучена реакция бис(иминофосфорана) **40** с ароматическими изоцианатами (схема 16). Было показано, что с данными изоцианатами получить продукты, аналогичные по структуре бирадикалу **43**, т.е. содержащие диазетидиновый цикл, не удается. Зато легко протекала реакция **40** с эквивалентным количеством ароматического изоцианата, завершавшаяся образованием устойчивых аза-Виттиговских аддуктов **44** с достаточно высоким выходами 50–65%. Фильтрация раствора **44** через слой SiO₂ дает 2-ариламино-1,3-диаза-[3]ферроценофаны **45** с выходами, достигающими 65%.

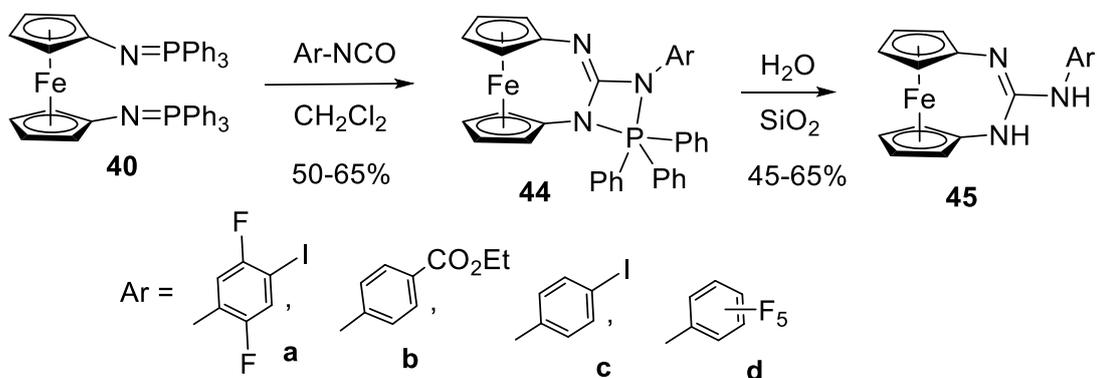


Схема 16. Синтез 1,3-диаза-[3]ферроценофанов **45**.

Грант РФФИ 16-33-00005. Синтез потенциальных ингибиторов роста раковых клеток и антиоксидантов путем функционализации и гетероциклизации полифторированных 1,4-нафтохинонов.

Руководитель - к.х.н. С.И. Живетьева

Было показано, что при взаимодействии гексафтор-1,4-нафтохинона **46** с трифенилфосфаном (PPh₃) в соотношении 1:1 в безводном бензоле реализуется конкуренция двух процессов: нуклеофильного замещения (трифенилфосфанодефторирования) и восстановления исходного хинона. Это аналогично установленному нами ранее поведению в этой реакции полифторированных 1,4-бензохинонов. В спектрах ЯМР ¹⁹F и ³¹P{¹H} раствора, образующегося сразу после смешения реагентов в условиях тщательной защиты реакционной массы от влаги, обнаружены сигналы, согласующиеся со структурой предполагаемого 3,3,5,6,7,8-гексафтор-4-оксо-2-(трифенилфосфоний)-3,4-дигидро-1-нафтолята **48**, и относящиеся к

бетаину 5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(трифенилфосфоний)-1,4-дигидро-2-нафтоляту **49** и известному ранее фосфорану PPh_3PF_2 **52** (54%, 38%, 8%, соответственно). Образование фосфорана **52** (как и фосфаноксида **53**) свидетельствует о параллельном фосфанодефторированию восстановлению хинона **46** под действием PPh_3 . Из анализа состава продуктов реакции можно заключить, что при действии PPh_3 в безводном бензоле гексафтор-1,4-нафтохинон **46** претерпевает фосфанодефторирование и восстановление в соотношении ~12:1. (схема 17).

Подтверждение образования бетаина **48** было получено в результате реакции хинона **46** с трифенилфосфаном и одним эквивалентом анилина. В качестве главного продукта реакции был выделен фосфобетаин **50** (~50%, выход 36%).

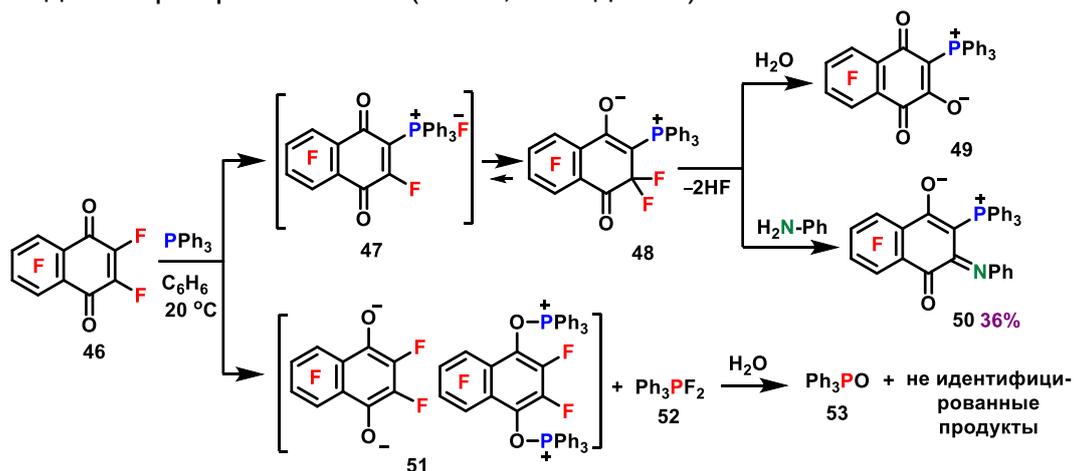


Схема 17. Реакция гексафтор-1,4-нафтохинона **46** с PPh_3 в безводном C_6H_6 с последующим гидролизом или обработкой анилином.

Оказалось, что реакция фосфанодефторирования гексафтор-1,4-нафтохинона **46** в метаноле при комнатной температуре протекает гладко даже при участии такого стерически затрудненного нуклеофила как трет-бутилдифенилфосфан **54a**. При этом с количественным выходом был выделен фосфониевый бетаин **54b** (схема 18). В отличие от этого, реакция хинона **1** с ди-трет-бутил(фенил)фосфаном **55a** и со фторированным фосфаном **56a** в подобных условиях приводила помимо бетаинов **55b** и **56b** к значительным количествам соответствующих фосфаноксидов **55c** и **56c** (~50%).

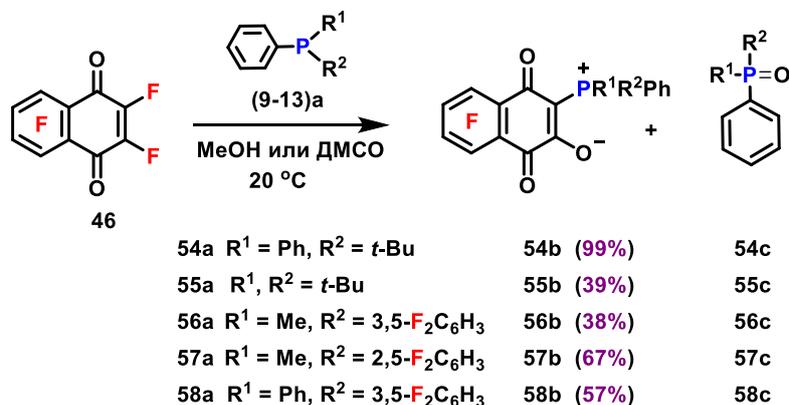
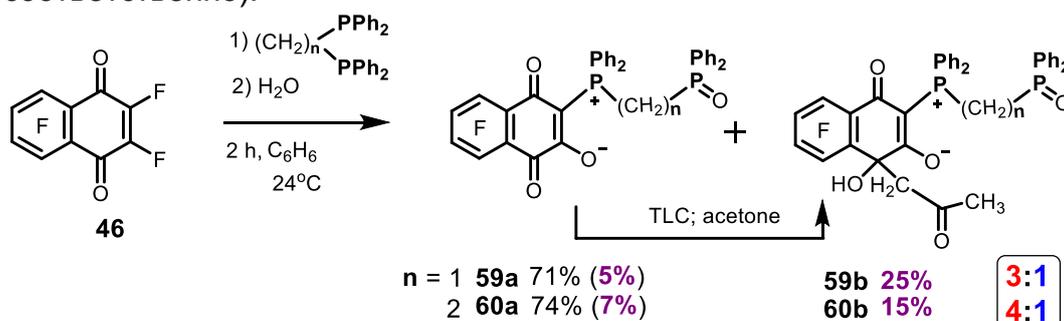


Схема 18. Взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона 46 с фосфанами типа PR¹R²Ph.

Было показано, что при использовании склонных к окислению фосфанов (**57a** и **58a**) целесообразно замещать метанол и бензол как растворители на ДМСО. Это, очевидно, приводит к увеличению скорости реакции фосфанодефторирования и, как следствие, к высоким выходам целевых фосфониевых бетаинов **57b** и **58b** (содержание в смеси составляло ~90% и 80%, выхода 67 и 57%, соответственно).



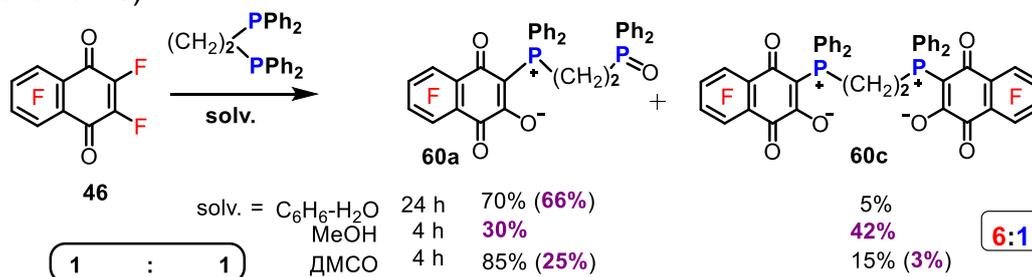
Фосфанодефторирование/восстановление

Схема 19. Взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона 46 с бис-дифенилфосфанами (PPh₂)(CH₂)_n(PPh₂), где n=1,2.

Было установлено, что циклизация по хинонному фрагменту гексафтор-1,4-нафтохинона **46** под действием бис-дифенилфосфанов типа PPh₂(CH₂)_nPPh₂, где n = 1,2 при соотношении 1:1 в безводном бензоле в атмосфере сухого аргона не реализуется. При этом оказалось, что в этих условиях гладко протекает монофосфанодефторирование гексафтор-1,4-нафтохинона **46**, с образованием в качестве основного продукта новых фосфониевых бетаинов (**59a, 60a**) (содержание в смеси ~70%) (схема 19).

Оказалось, что при проведении реакции гексафтор-1,4-нафтохинона **46** с фосфор-центрированными бинуклеофилами типа PPh₂(CH₂)_nPPh₂, где n = 1,2,5 при соотношении 1:1 в таких полярных растворителях как водный диоксан, метанол и ДМСО увеличивается выход целевых бетаинов (**59-61a**) (содержание в смеси ~70-85%). При

этом выяснилось, что реакция сопровождается образованием бис-фосфониевых бетаинов (**59-61с**), выходы которых существенно зависели от используемого полярного растворителя. Так, в случае $\text{PPh}_2(\text{CH}_2)\text{PPh}_2$ максимального значения 42% выходы соответствующего бис-фосфониевого бетаина достигали в MeOH (схема 20).



Фосфанодефторирование/восстановление

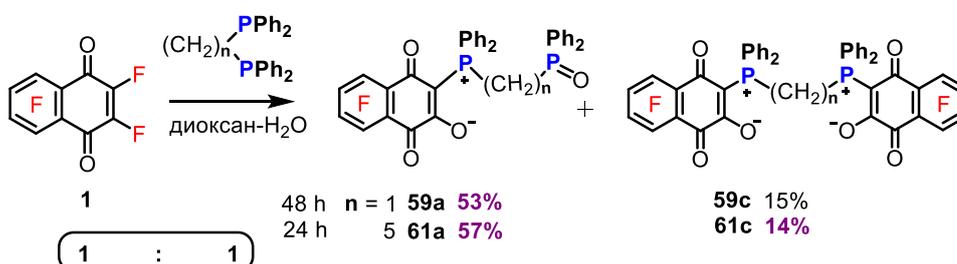


Схема 20. Взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона **46** с бис-дифенилфосфанами $\text{PPh}_2(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$, где $n=1,2,5$.

Данные первичного тестирования полученных полифторированных фосфорсодержащих бетаинов, производных гексафтор-1,4-нафтохинона, показали их высокую ростигибирующую активность по отношению к клеткам аденокарциномы человека (MCF-7), миеломы человека (RPMI 8226) и гепатоцеллюлярной карциномы HEPG2 человека (HEP). Помимо этого, полученные фторированные бетаины показали также высокую антимуtagenную и антиоксидантную активности.

Лаборатория гетероциклических соединений

Зав. лабораторией - д.х.н. Андрей Викторович Зибарев

Проект 0302-2014-0002. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Синтезированы новые КПЗ, охарактеризованные РСА (рис. 1). Для КПЗ выполнен анализ межмолекулярных взаимодействий между Д и А на их ПХ в кристалле с выделением электростатического, поляризационного, дисперсионного и обменного вкладов в полную энергию взаимодействий ($E_{tot} = E_{ele} + E_{pol} + E_{dis} + E_{ex}$), рассчитанную методами DFT. По данным квантово-химических расчетов методами DFT величина переноса заряда в них между Д и А не превышает $0.03e$.

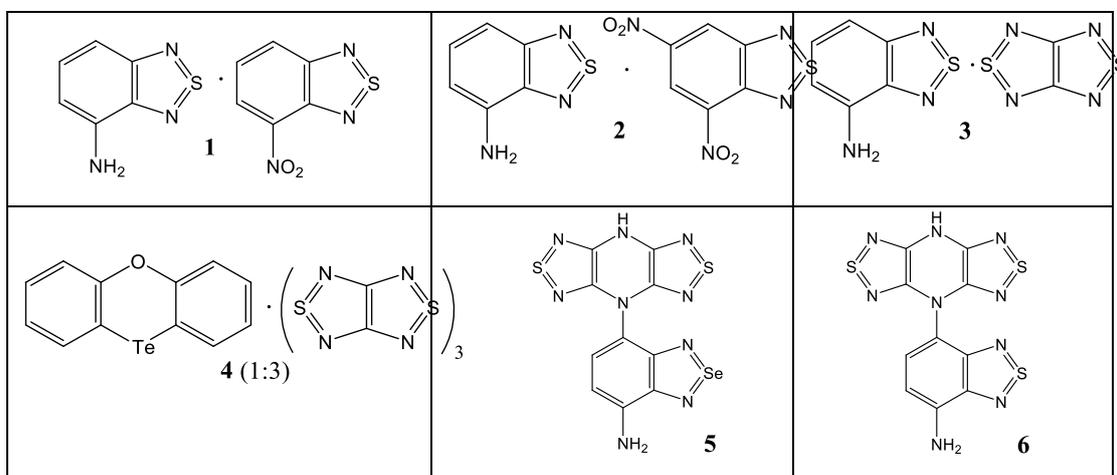


Рис. 1. КПЗ 1-4 и продукты присоединения 5 и 6.

При попытке увеличить перенос заряда, используя более сильные Д и А, открыта не имеющая прецедента реакция присоединения бензоселенадиазола к пиразину (схема 1). Строение продукта реакции подтверждено РСА, кристаллы вещества имеют необычную пористую структуру, содержащую «бесконечные» гексагональные каналы (рис. 2).

Для обнаруженного необычного взаимодействия между бис([1,2,5]тиадиазоло)[3,3-*b*;3'4'-*e*]пиразином и 4-амино-2,1,3-бензоселенадиазолом, приводящего не к ожидавшемуся КПЗ, а к продукту присоединения 5, методами DFT показано, что его механизм не включает предполагавшийся одностадийный согласованный 1,5-сигматропный сдвиг атома Н от Д к А, а является намного более сложным – реализующимся через четыре ПС (рис. 3).

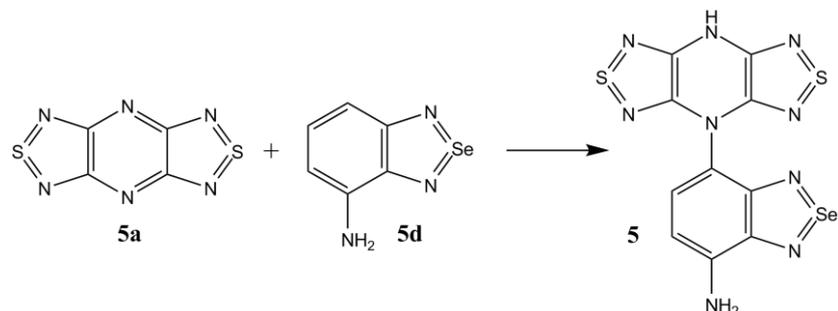


Схема 1. Образование соединения 5 при взаимодействии бис([1,2,5]тиадиазоло)[3,3-б;3'4'-е]пиримидина и 4-амино-2,1,3-бензоселенадиазола

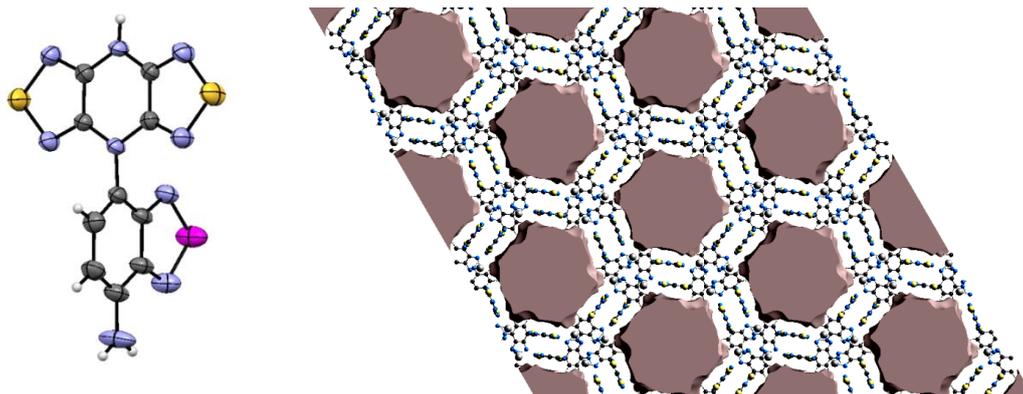


Рис. 2. Строение продукта присоединения и его необычная пористая кристаллическая структура по данным РСА.

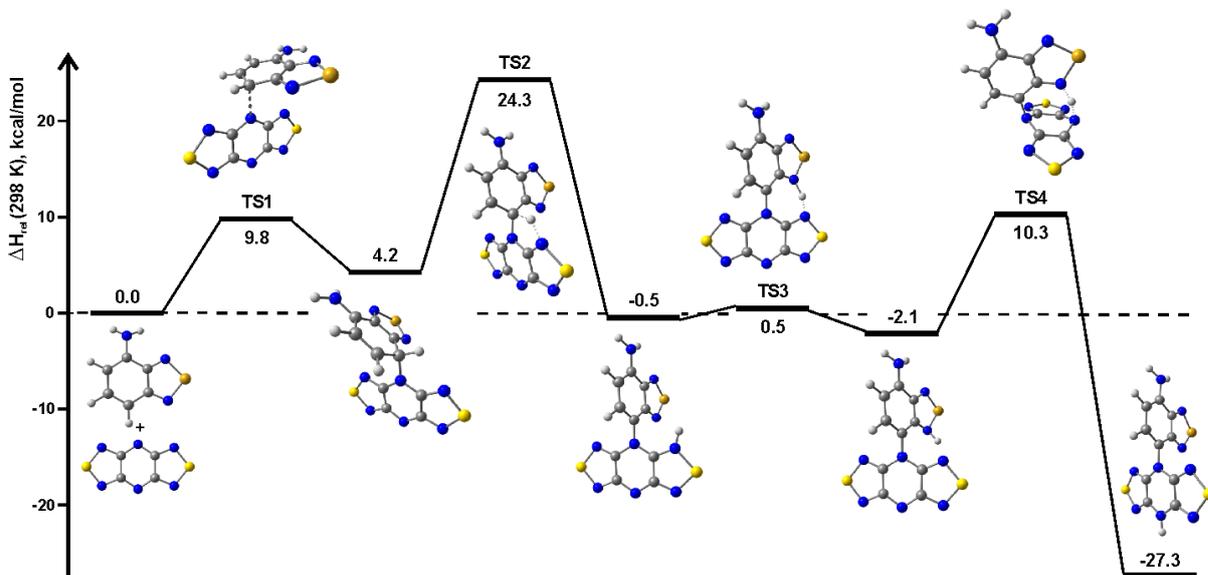


Рис. 3. Относительные энтальпии (ΔH_{rel} , ккал·моль⁻¹) стационарных точек на ППЭ реакции, приводящей к соединению 5, рассчитанные методами DFT для $T = 298$ К. Цветовой код атомов: С – черный, Н – белый, N – синий, S – желтый, Se – оранжевый.

Для расширения круга редокс-активных компонентов полифункциональных молекулярных материалов изучены

ациклические аналоги 1,2,5-триадиазолов – соединения R–N=S=N–R. В частности, методом ЦВА показано, что соединение $\text{Me}_3\text{Si-N=S=N-SiMe}_3$ образует долгоживущий АР, охарактеризованный методом ЭПР (рис. 4), в связи с чем может являться редокс-активным лигандом для соединений переходных металлов.

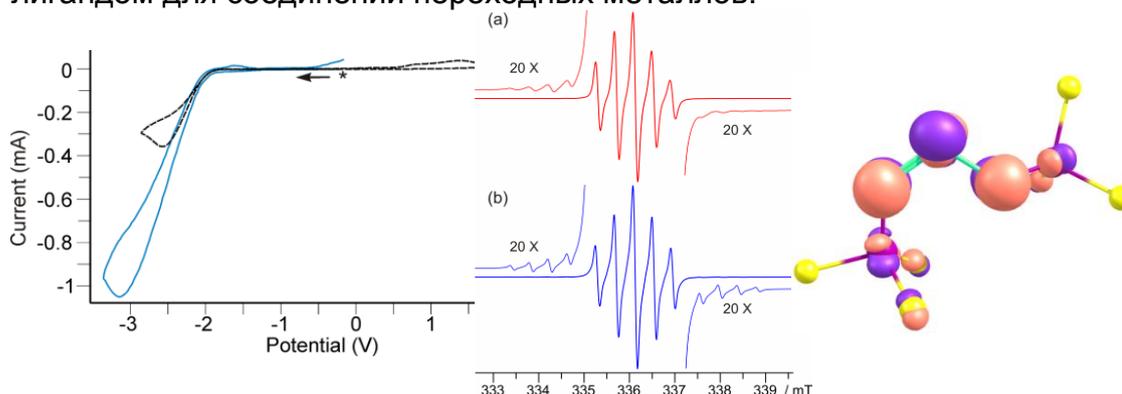


Рис. 4. ЦВА соединения $\text{Me}_3\text{Si-N=S=N-SiMe}_3$ (слева), экспериментальный (красный) и математически реконструированный (синий) спектр ЭПР его АР (в центре), и структура полузанятой МО АР по данным расчетов методами DFT (справа).

Соединение $\text{Me}_3\text{Si-N=S=N-SiMe}_3$ использовано для синтеза магнитоактивных координационных соединений лантанидов **7-9** (схема 2), охарактеризованных методами PCA и магнитометрии (совместная работа с ИНХ СО РАН) и проявивших АФ обменные взаимодействия.

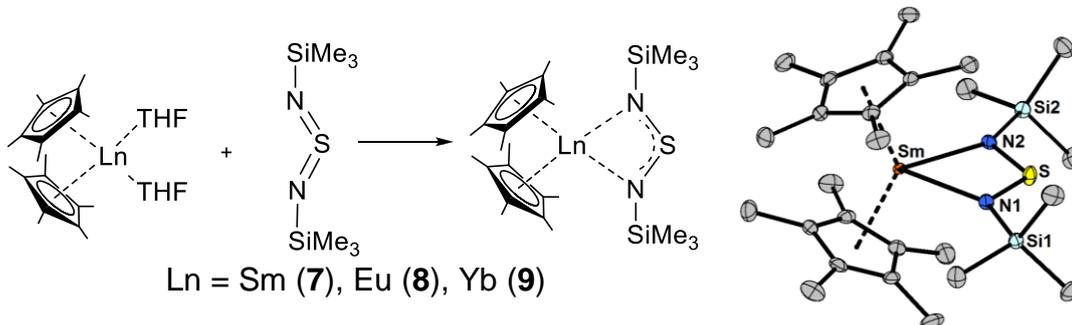


Схема 2. Синтез и структура координационных соединений лантанидов с редокс-активным лигандом $\text{Me}_3\text{Si-N=S=N-SiMe}_3$.

Из функционализированных (поли)фторированных 1,2-диаминобензолов получены новые бензимидазолы, бензотриазолы, 2,1,3-бензотиа(селена)диазолы, хиноксалины и 1,5-бензодиазепины (схема 3). Строение веществ было, среди прочего, подтверждено данными PCA (рис. 5).

Редокс-свойства синтезированных соединений $\text{C}_6\text{X}_4\text{N}_2\text{E}$ ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}$; $\text{E} = \text{S}, \text{Se}$) экспериментально изучены методом циклической вольтамперометрии. Обнаружено, что они образуют долгоживущие АР, охарактеризованные спектрами электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Отнесение экспериментальных констант сверхтонкого взаимодействия проведено на основании квантово-химических расчетов методами DFT. Таким образом, показано, что

данные соединения – перспективные редокс-активные лиганды для координационных соединений переходных металлов.

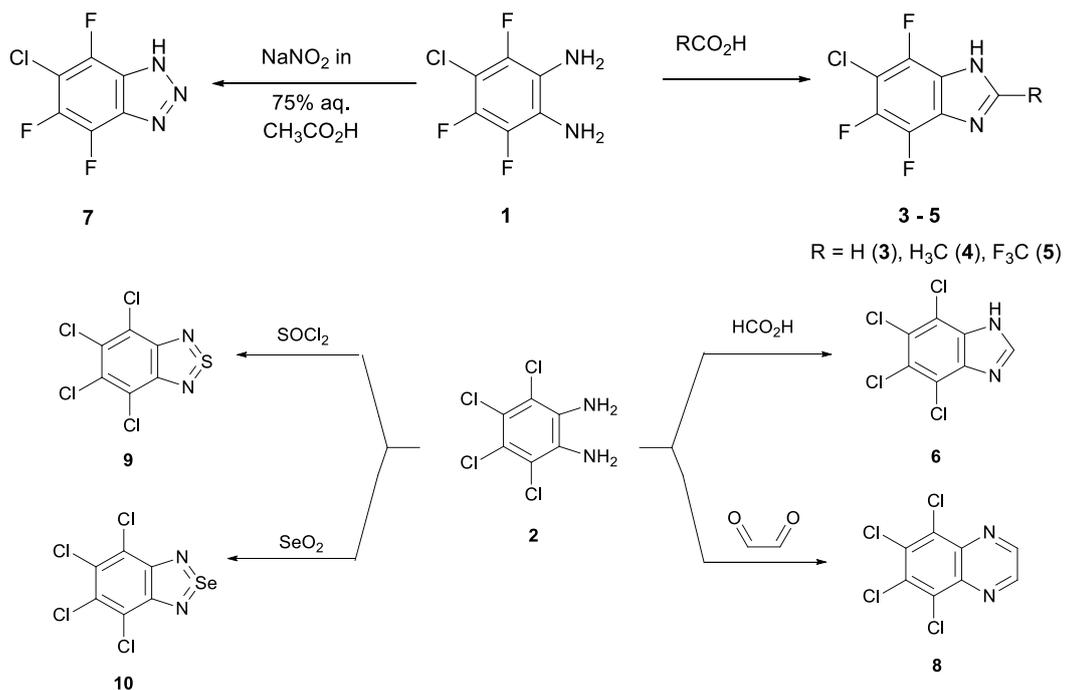


Схема 3. Синтез веществ.

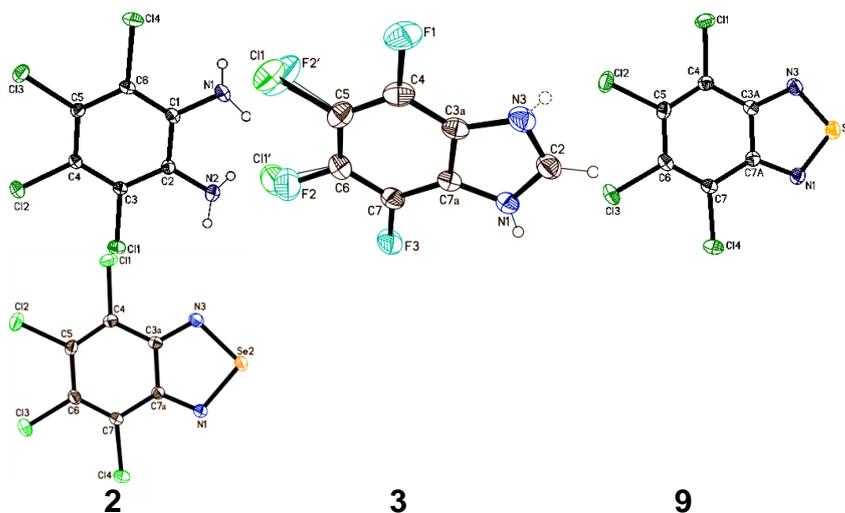


Рис. 5. Молекулярные структуры веществ.

Совместно с ИМББ СО РАН изучена цитотоксичность синтезированных гетероциклов по отношению к клеткам рака гортани (Her2), включая их способность вызывать апоптоз клеток. Найдено, что цитотоксичность и апоптозная активность существенно зависят от типа гетероциклической системы и заместителей. Обнаружено, что некоторые 1,3-бензодиазолы, 1,2,3-бензотриазолы и 2,1,3-бензоселенадизолы обладают высокой цитотоксичностью (IC₅₀) в сочетании со способностью вызывать сильный апоптоз уже в малых

концентрациях (рис. 6), особенно диазол **4** и селенадиазол **13**. Флуоресцентным методом доказано, что вещества проникали внутрь клеток.

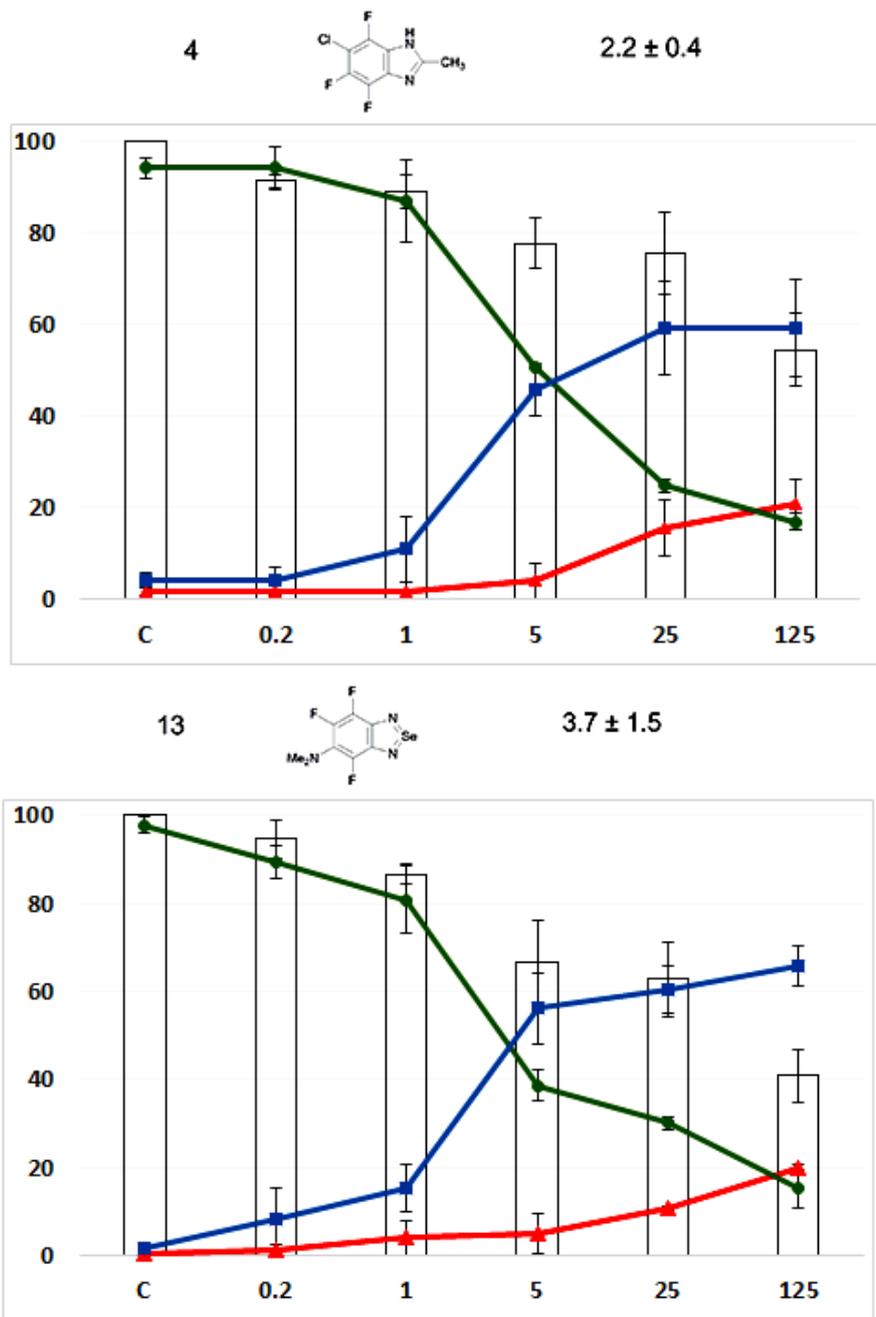


Рис. 6. Значения IC_{50} (μM) и цитотоксические эффекты веществ по отношению к клеткам Нер2. Ось y: клетки, %. Ось x: концентрация вещества 0.2-125 μM , С – контроль. Длительность эксперимента 48 ч, данные – среднее по 3 экспериментам.

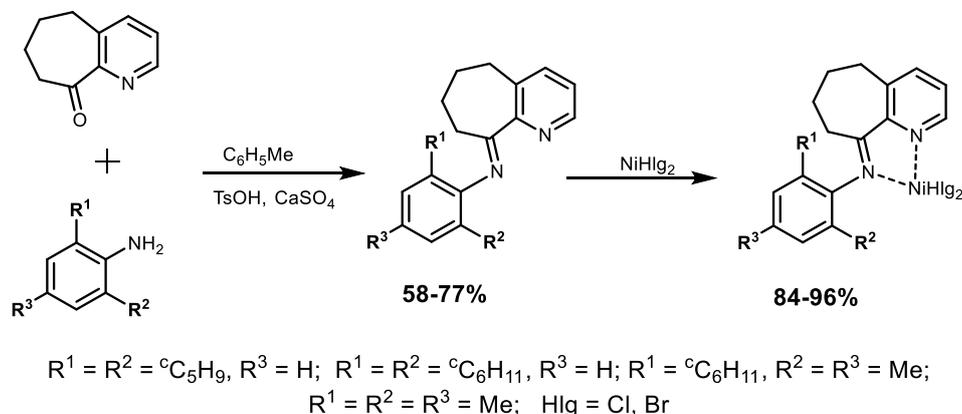
Таким образом, сочетание бензо-аннелированного аза-гетероциклического основа и заместителей F и Cl приводит к новым соединениям, с высокой цитотоксичностью и апоптозной активностью при низких концентрациях.

Группа синтеза катализаторов полимеризации

Руководитель - д.х.н. Иван Иванович Олейник

Проект 0302-2014-0002. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Разработан удобный способ синтеза новых бидентатных циклоалкиланнелированных иминопиридильных лигандов, содержащих варьируемый ансамбль заместителей в фенилиминогруппе, взаимодействием 5,6,7,8-тетрагидроциклогептапиридин-9-она с 2-циклоалкиланилинами. Взаимодействием полученных иминов с хлоридом и бромидом никеля с высокими выходами синтезированы новые комплексы дихлорида и дибромиды никеля.



Данные изучения кинетики полимеризации этилена в присутствии полученных комплексов, активированных метилалюмоксаном или диэтилалюминийхлоридом, свидетельствуют о формировании активных долгоживущих каталитических систем (6.27 тпэ/моль_{Ni}·ч), способных вызывать образование высокоразветвленного полиэтилена с молекулярной массой 1830-6780 а.е.м. Комплексы, содержащие циклоалкильный заместитель в фенилиминогруппе, демонстрируют большую активность по сравнению с аналогами без циклических заместителей. Бромидные комплексы активнее хлоридных, разветвленность полиэтилена - выше. При определенных условиях получают полиэтилены с т.пл. ниже комнатной и узким ММР – 1,38. Это открывает перспективу для разработки новых видов смазочных материалов.

Лаборатория азотистых соединений

Зав. лабораторией - д.х.н., профессор Игорь Алексеевич Григорьев

Проект 0302-2014-0002. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Молекулярный дизайн и синтез конъюгатов «нитроксильный радикал – УФ фильтр», изучение влияния структуры на их фотохимические свойства

Разработаны методы синтеза спин-меченых кинуренинов, полученные конъюгаты предложены в качестве альтернативы традиционному сочетанию антиоксидантов с УФ фильтрами в солнцезащитных препаратах. Благодаря спиновому обмену между НР и кинурениновой частями, время жизни триплетного состояния значительно сокращается по сравнению с индивидуальным кинуренином, однако квантовый выход триплетного состояния конъюгата увеличивается.

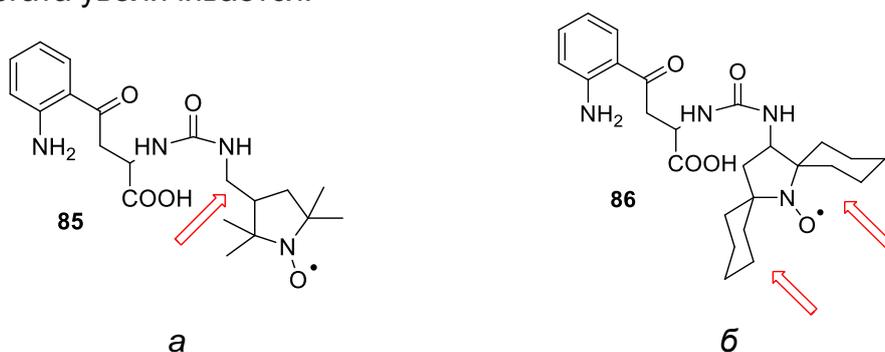


Схема 1. Удлинение спейсера (а) и экранирование НР группы объемными заместителями (б) между кинуренином и радикалом, приводящие к увеличению фотостабильности конъюгатов.

Выполнен синтез новых спин-меченых кинуренинов. Реализовано 2 подхода: 1) введение удлиненного линкера между кинурениновой и НР частями конъюгата и 2) экранирование НР фрагмента объемными заместителями (схема 1). Показано, что квантовые выходы фоторазложения в условиях анаэробного фотолиза для **85** и **86** составили 5.5×10^{-4} и 8.5×10^{-4} соответственно по сравнению с величинами в интервале 2.9×10^{-3} – 2.5×10^{-2} для ранее известных веществ. Аналогичные результаты получены в условиях аэробного фотолиза, свидетельствующие о том, что новые конъюгаты, по крайней мере, в 3 раза более фотостабильны.

Исследование трехкомпонентной реакции аминокислот, кетонов и активированных алкенов

Предложена и апробирована схема синтеза пирролидинов и 1-пирролин 1-оксидов из аминокислот или их эфиров, кетонов и активированных алкенов, позволяющая получать альдо- и кетонитроны уже содержащие заместители в положении 5 гетероцикла.

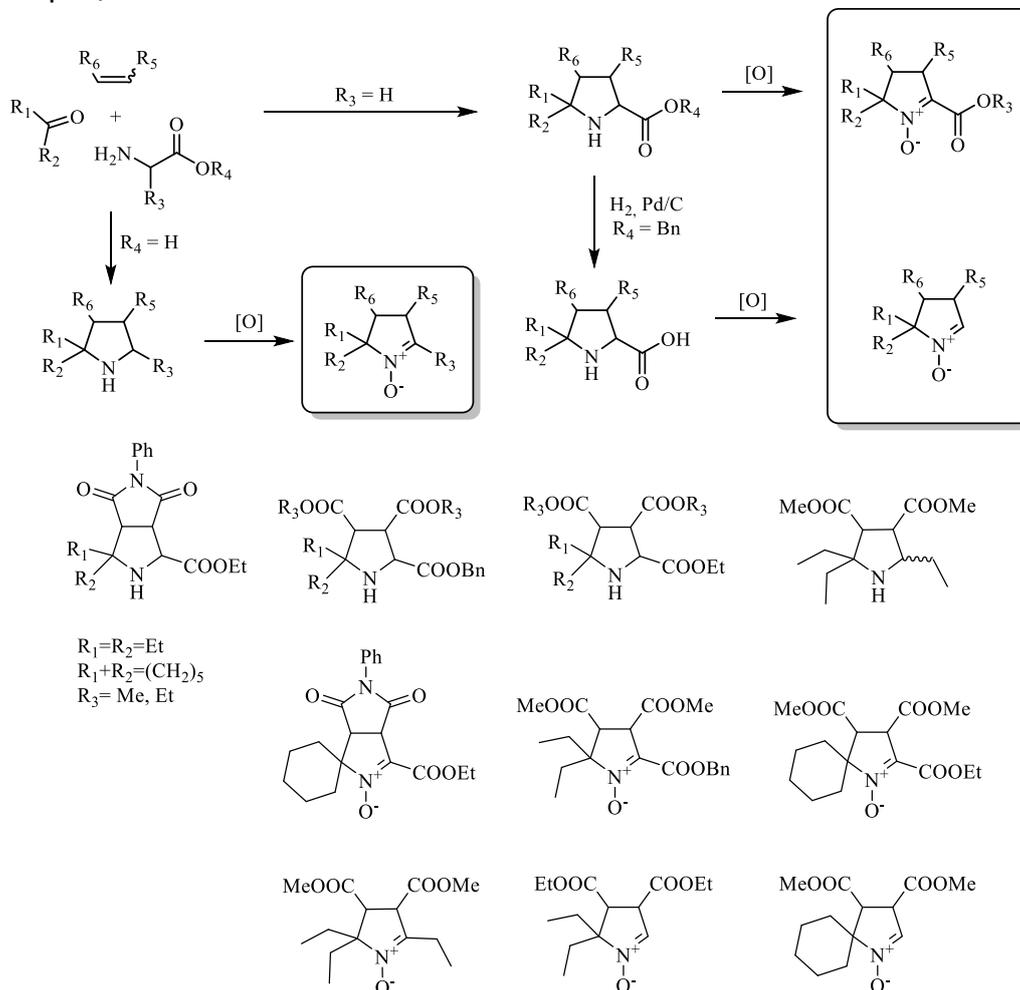


Схема 2. Синтез пирролидинов и 1-пирролин 1-оксидов заместителями в положении 5.

Для реализации подхода использованы циклогексанон и пентанон-3 (кетоны), этиловый и бензиловый эфиры глицина (аминокислоты), 2-аминобутиновая кислота и N-фенилмалеимид и диметил/диэтил фумарат (активированные алкены). В результате получены серии пирролидинов и 1-пирролин 1-оксидов со спироциклогексильным или этильными заместителями в положении 5 гетероцикла (схема 2).

Исследование реакции нитронов с несопряженными диенами

С использованием внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения синтезирован ряд новых нитронов, содержащих неактивированные алкенильные фрагменты различного типа, в частности производные 4*H*-имидазол-3-оксида с двумя этильными

группами в положении 4 гетероцикла. Найдено, что по сравнению с 4,4-диметил-производными реакция протекает с меньшими выходами и в более жестких условиях. Полученные циклоаддукты будут использованы в синтезе пространственно-затрудненных НР имидазолинового ряда (схема 3).

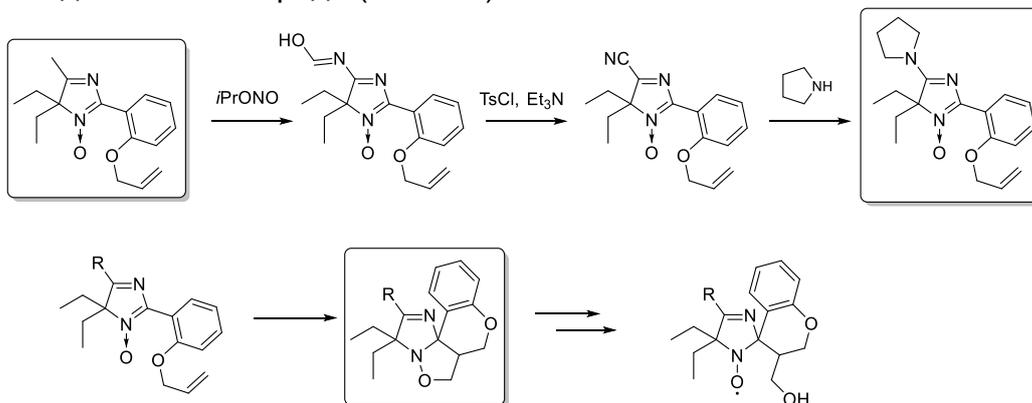


Схема 3. Синтез новых нитронов ряда имидазола

Изучено поведение алкенилнитронов в реакции внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения. Каскад превращений «1,3-диполярное циклоприсоединение – раскрытие цикла – окисление» использован в синтезе пространственно-затрудненного НР **88** ряда пиперидина, содержащего спироциклопентильные группы в ближайшем окружении радикального центра.

Показано, что раскрытие изоксазолидинового цикла целесообразно проводить с использованием *мета*-хлорнадбензойной кислоты, что сразу приводит либо к альдонитрону, либо к НР (схема 4). Наличие в конечных продуктах гидроксиметильных фрагментов создает перспективы их дальнейшей функционализации.

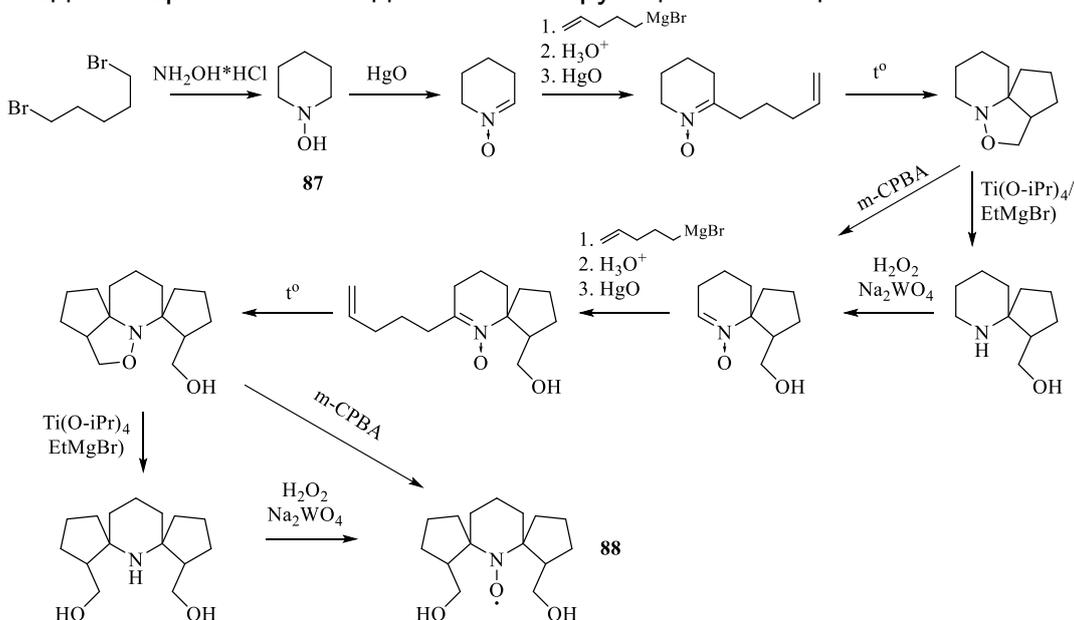


Схема 4. Синтез новых нитронов и НР ряда пиперидина.

Молекулярный дизайн и разработка методов синтеза 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксидов, содержащих в боковой цепи функциональные группы, пригодные для ковалентной пришивки

Синтезирован ряд производных 2,5-дигидроимидазол-1-оксида **89-94**, имеющих рН-зависимый спектр ЭПР и содержащих в боковой цепи функциональные группы, способные ковалентно связываться с биомолекулами, либо выступать в качестве отдельных спиновых зондов (схема 5). Измерены значения рК и Δa_N .

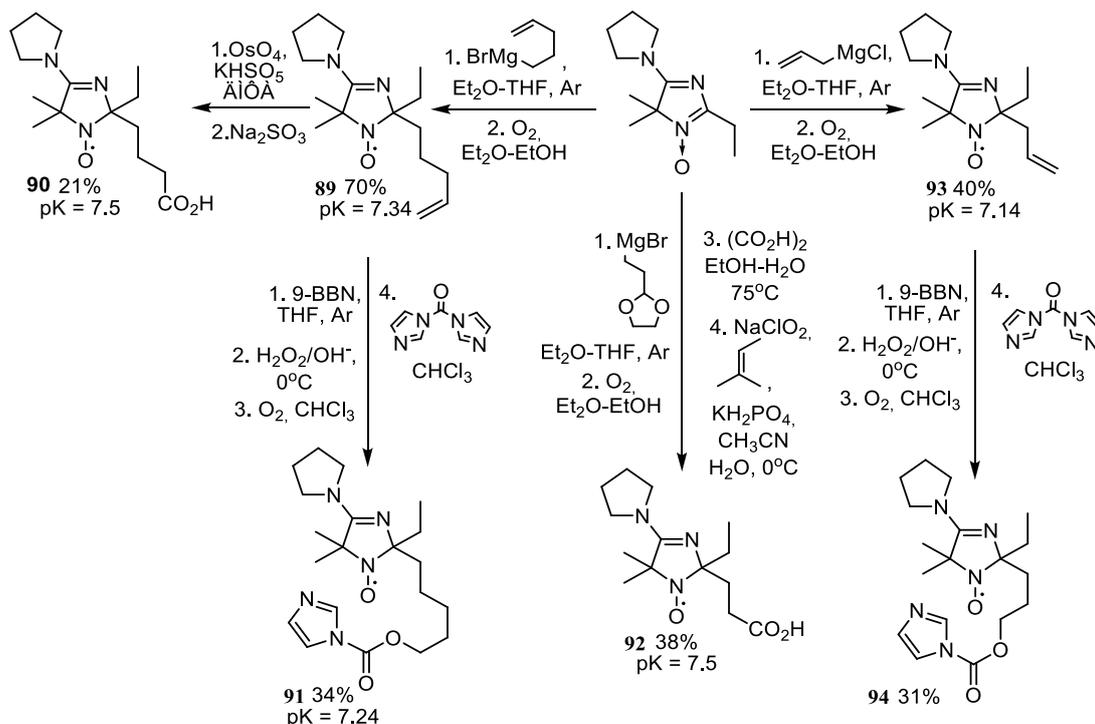


Схема 5. Синтез новых 2,5-дигидроимидазол-1-оксидов

Исследование реакций получения конъюгатов синтетических и природных антиоксидантов с биологически активными соединениями широкого действия (совместно с Лабораторией экологических исследований и хроматографического анализа)

Соединения с хромановым остовом α -токоферол, тролокс и их производные используют в синтезе различных биологически активных веществ, в частности, направленных на лечение заболеваний, связанных с окислительным стрессом. В качестве второй фармакофорной компоненты для синтеза конъюгатов выбран 1-аминоадамantan, обладающий активностью против вируса гриппа и являющийся ЦНС-активным соединением, используемым в терапии болезнью Паркинсона и Альцгеймера в средней стадии.

При взаимодействии моносукцината тролокса и моносукцината α -токоферола с 1-аминоадамantanом синтезированы конъюгаты **110-117**. Химическая модификация проведена по трем реакционным центрам хроманового остова исходных соединений: 1) по метильной

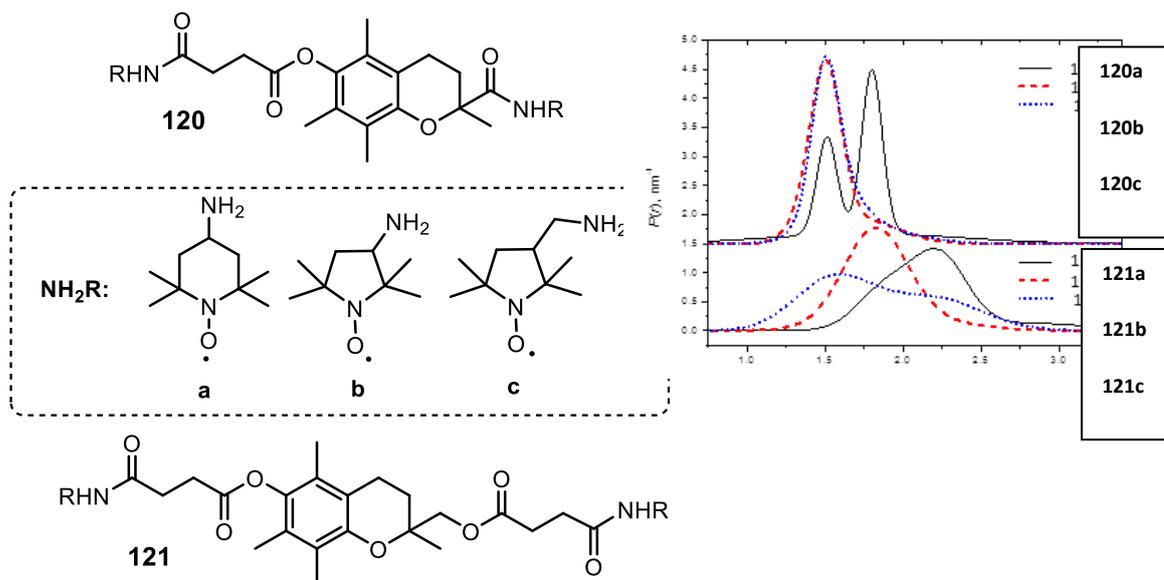


Схема 7. Межспиновые расстояния в соединениях **120a-c** и **121a-c**.

Для синтезированных спин-меченых антиоксидантов на основе тролокса и α -токоферола **122a-c–125a-c** (схема 8) проведено тестирование на наличие генотоксических и мутагенных свойств с помощью теста Эймса и SOS-хромотеста. Цитотоксическая активность определена с помощью МТТ-теста на раковых (MCF-7, RPMI 8226, HEP, SEM-13, U937, MT-4) и нормальных клетках (LMTK, AG-17) (совместная работа с ИХБФМ СО РАН и НИУ-НГУ).

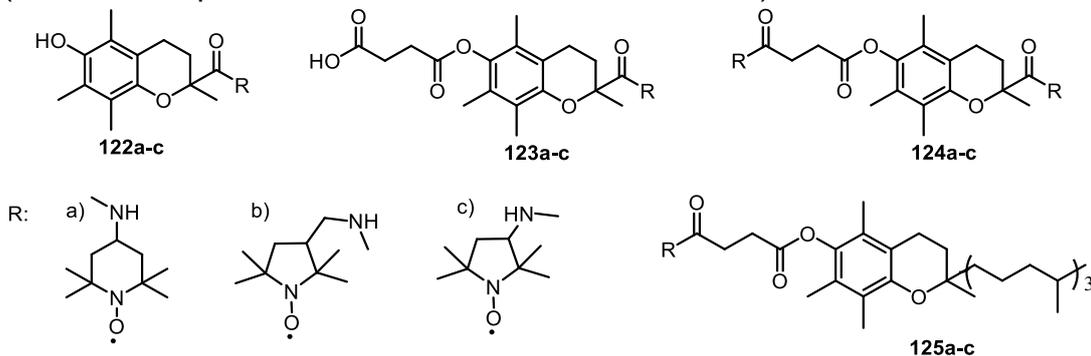


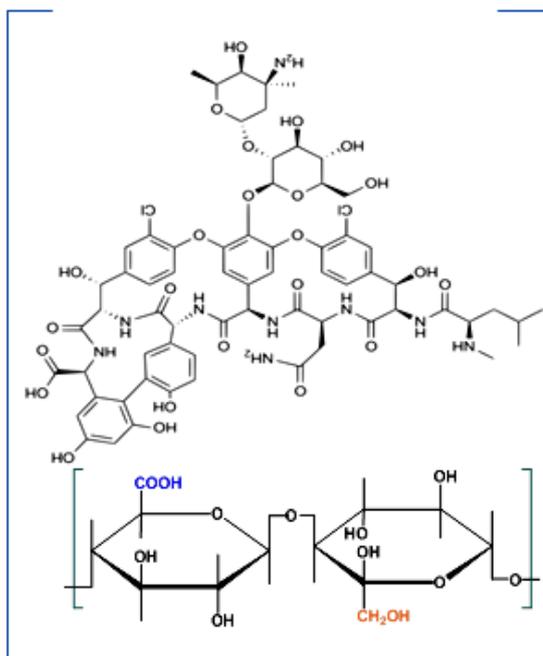
Схема 8. Спин-меченные антиоксиданты **122a-c–125a-c** на основе тролокса и α -токоферола.

Установлено, что соединения не обладают генотоксическими и мутагенными свойствами и проявляют антиоксидантный эффект в тесте Эймса на штамме *Salmonella typhimurium* TA102. Введение НР приводит к существенному увеличению селективности как по отношению к различным опухолевым клеткам, так и по отношению к нормальным клеткам; например, если α -токоферилсукцинат токсичен и для опухолевых, и для нормальных клеток, то его спин-меченые производные для нормальных клеток нетоксичны. В случае тролокса ситуация обратная: тролокс не проявляет цитотоксичности к

нормальным и опухолевым клеткам, а его спин-меченые производные токсичны для опухолевых клеток. Наиболее сильное влияние на селективную цитотоксичность проявляется при модификации тролокса и α -токоферилсукцината НР аминоксислотами и аминоксислотами. Введение двух НР в моносукцинат тролокса приводит к существенному увеличению токсичности как для опухолевых, так и для нормальных клеток. Поскольку α -токоферилсукцинат является митохондриально направленным агентом, его спин-меченые производные, нетоксичные для нормальных клеток, могут быть перспективными препаратами для лечения и диагностики методами МРТ раковых заболеваний.

Исследование процесса конъюгирования окисленной целлюлозы с антибиотиками (совместно с Лабораторией экологических исследований и хроматографического анализа).

Для создания перспективного полифункционального гемостатического средства для лечения и профилактики осложнений срединной стернотомии в кардиохирургии получен конъюгат **126** на основе современного антибиотика ванкомицина и окисленной целлюлозы. Подобраны условия



получения устойчивого супрамолекулярного комплекса (конъюгата) путем иммобилизации ванкомицина на окисленной целлюлозе.

Полученный образец является композицией, содержащей ОЦ, связанную с ванкомицином в соотношении 3:1 за счет межмолекулярных водородных связей. По результатам биологических испытаний *in vivo* и *in vitro* установлено, что полученное средство является нетоксичным, биосовместимым и обладает эффективным

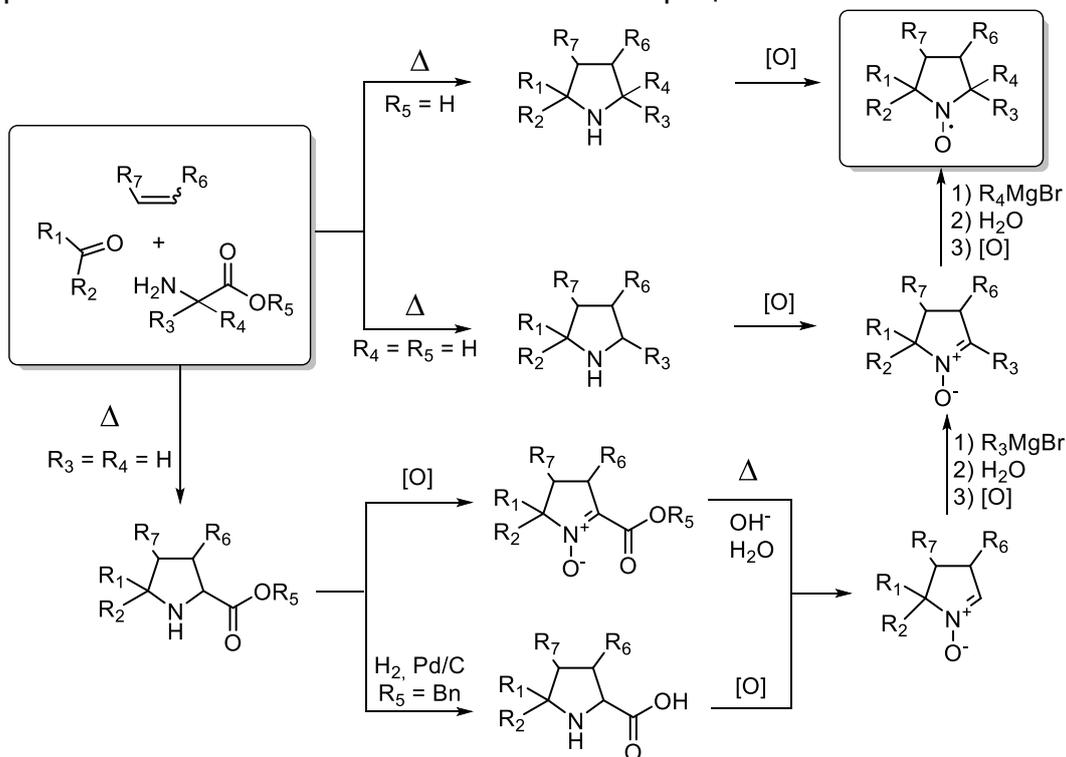
гемостатическим и бактерицидным действием.

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

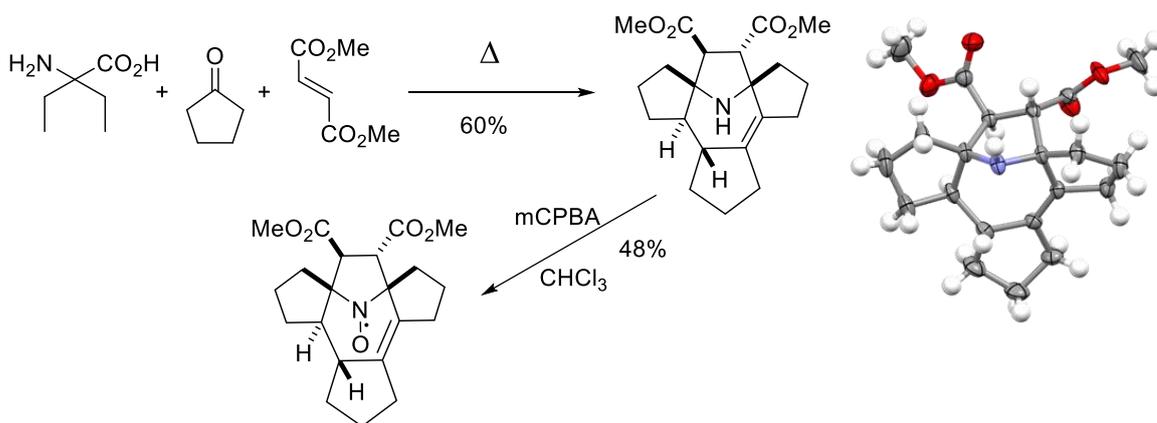
Руководитель - И.А. Кирилук

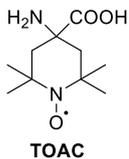
Разработан новый метод синтеза пространственно затруднённых нитроксильных радикалов пирролидинового ряда отличающихся очень высокой устойчивостью к восстановлению. Метод основан на

трёхкомпонентном домино-процессе, включающем генерацию азометинового ильда с последующим 1,3-диполярным циклоприсоединением к активированному алкену с образованием замещённых пирролидинов. Дальнейшие превращения с использованием металлоорганических соединений позволяют вводить различные заместители в положение 2 гетероцикла.

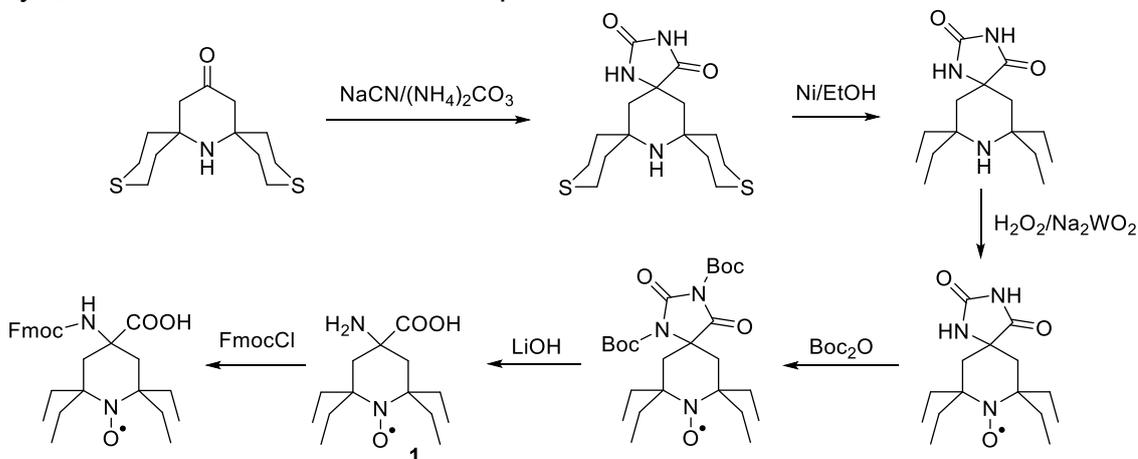


На примере циклопентанона продемонстрирована возможность построения 2,2,5,5-тетразамещённого пирролидина в одну стадию, причём последующее окисление приводит к образованию пространственно затруднённого нитроксильного радикала. Таким образом, метод имеет хорошие перспективы для дальнейшего улучшения и упрощения.

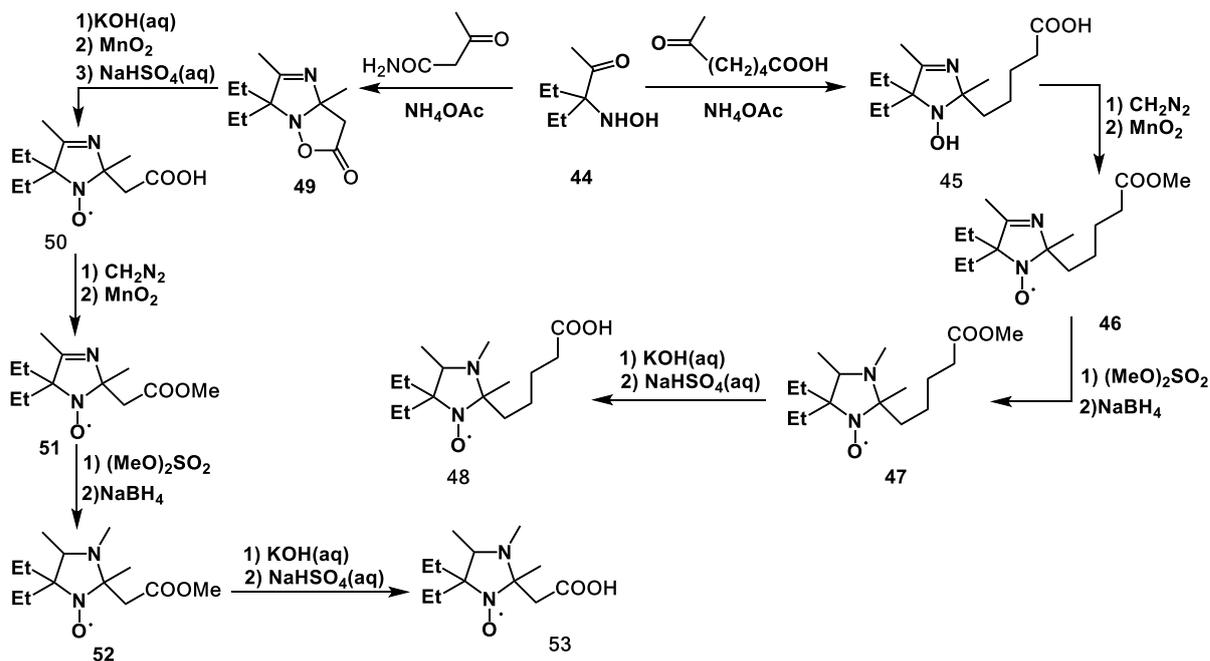




Впервые осуществлен синтез 9-флюоренилметоксикарбонильного производного 4-амино-4-карбокси-2,2,6,6-тетраэтилпиперидин-1-оксила (1) - пространственно затруднённого аналога спиновой метки TOAC, которая может встраиваться в пептидную цепь, без существенных искажений геометрии.



Синтезированы новые нитроксильные радикалы имидазолидинового ряда с карбоксильными группами в боковой цепи на линкере разной длины для исследования влияния спейсера на рК карбоновых кислот имидазолидинового ряда.



Изучено влияние окружения нитроксильной группы на релаксационные параметры нитроксильных радикалов иммобилизованных в трегалозной матрице при комнатной температуре. Показано, что окружение не влияет на время фазовой

релаксации, T_m , определяющее скорость затухания спинового эха. При этом спиро-циклопентановые производные демонстрируют существенно более высокие времена продольной спиновой релаксации T_1 , что может быть использовано в измерениях методом усиления релаксации (Relaxation enhancement).

Важнейшим результатом явилась разработка нового способа получения пространственно затруднённых нитроксильных радикалов пирролидинового ряда, отличающихся очень высокой устойчивостью в биологических системах. Этот метод позволяет синтезировать и пространственно затруднённые структуры со спироциклическими фрагментами в окружении нитроксильной группы, которые отличаются улучшенными релаксационными характеристиками и могут применяться для измерений при температурах выше 50 К. Новые радикалы будут использоваться для создания спиновых меток для адресного введения в биомолекулы, но могут представлять интерес и для других областей.

Группа металло-комплексного катализа

Руководитель - к.х.н. Виктор Михайлович Тормышев

Проект 0302-2014-0002. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Разработаны эффективные методы синтеза ряда монофункциональных тритилов **127-130**, используемых в качестве спиновых меток или реагентов, предназначенных для последующих синтетических трансформаций (схема 1).

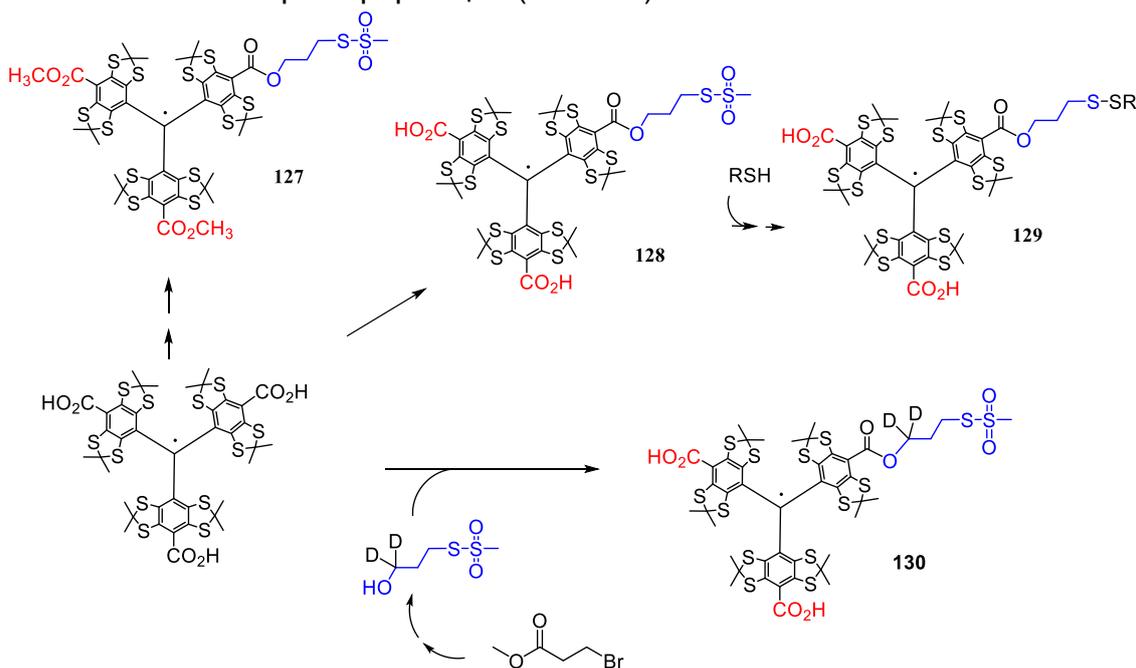


Схема 1. Функциональные метантиосульфатные производные с остовом Finland TAM.

Реализован эффективный прием, позволяющий получать одноосновную карбоновую кислоту **131** с остовом Finland TAM с переводом двух других карбоксильных функций в «скрытую форму» (схема 2).

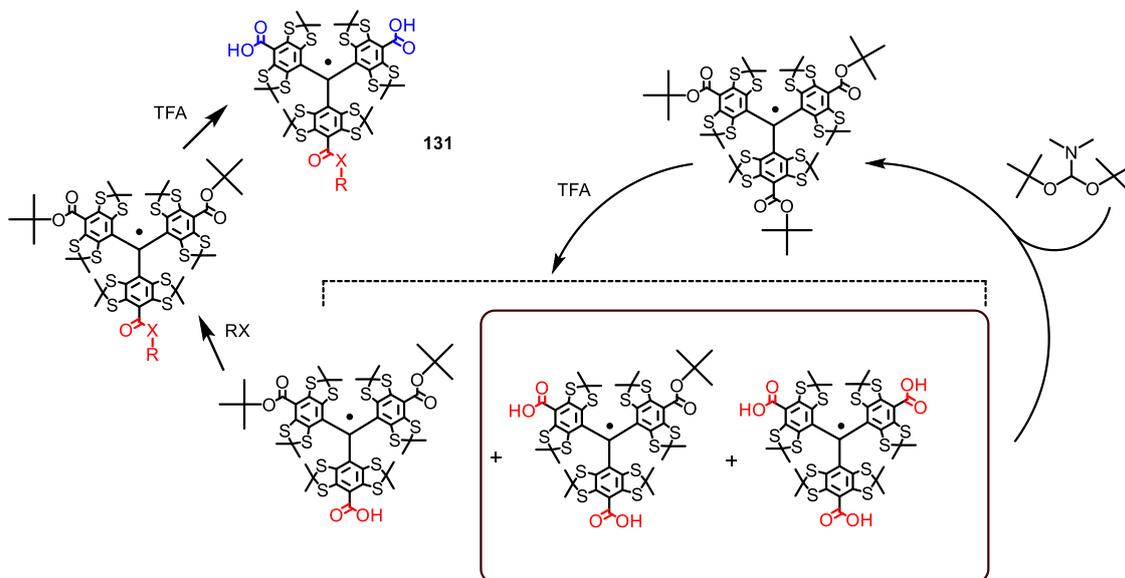


Схема 2. Синтез монофункционального ТАМ – одноосновной кислоты **131** с двумя карбоксильными группами в «скрытой форме».

Указанная особенность позволяет использовать полученный спиновый реагент для селективной функционализации разнообразных мишеней с последующей трансформацией защищенных карбоксильных функций в активную форму, что представляет особую ценность при получении водорастворимых мультиспиновых органических систем.

2. С использованием оригинальных методик получены спиновые метки, использованные далее для селективного мечения ОНД. В частности было показано, что спиновая метка с остовом типа Finland trityl **132**, присоединенная к 5'-концам 10-мерного дуплекса с помощью небольшого жесткого пиперазинового линкера, характеризуется достаточно высокими релаксационными временами T_m , что впервые позволило измерить с высокой точностью межспиновые расстояния в ДНК-дуплексе, иммобилизованном в трегалозной матрице при комнатной температуре. В дополнение к успешно примененному ранее методу электростатической иммобилизации на заряженной подложке этот прием создает методологическую основу использования методов импульсного ЭПР (DEER, DQC) в изучении нуклеиновых кислот.

Спиновые метки, несущие метантиосульфатную функциональную группу, продемонстрировали высокую селективность присоединения по тиольным группам цистеина в мутантных белках. Даже в случае нативных мембранных белков *E. coli* селективность пришивки спиновой метки (схема 3) оказалась достаточно высокой для детектирования взаимодействия мембранных белков с низкомолекулярным лигандом. Для надежной регистрации эффекта использована пара различающихся спиновых меток: тритильная для мембранных белков *E. Coli*, и нитроксильная (TEMPO) для лиганда –

цианокобаламина CNCb1. Методика отличается высокой селективностью и чувствительностью, а измеренные с высокой точностью межспиновые расстояния дают ценную информацию о строении комплекса. Метод применим для исследования внутренних мембран бактерий, а также мембран органелл и клеточных мембран эукариотических организмов.

132

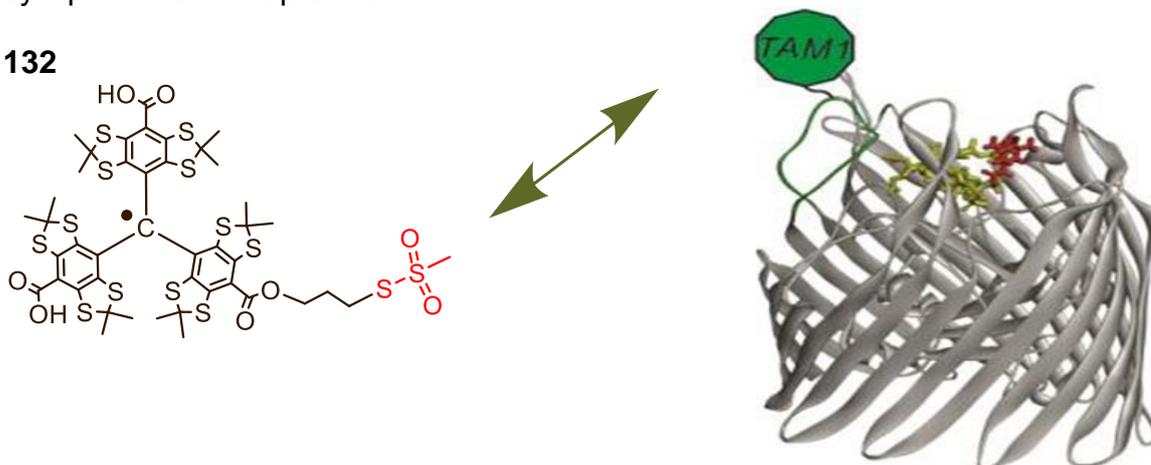


Схема 3. Детектирование взаимодействия мембранных белков с низкомолекулярными лигандами с использованием метода PELDOR и меток TAM и HP.

Предложен и реализован подход к синтезу спиновой метки с ядром Finland TAM **133** и малеимидной функциональной группой. Метка предназначена для исследования спин-меченых белков *in vivo* в интрацеллюлярных условиях (схема 4).

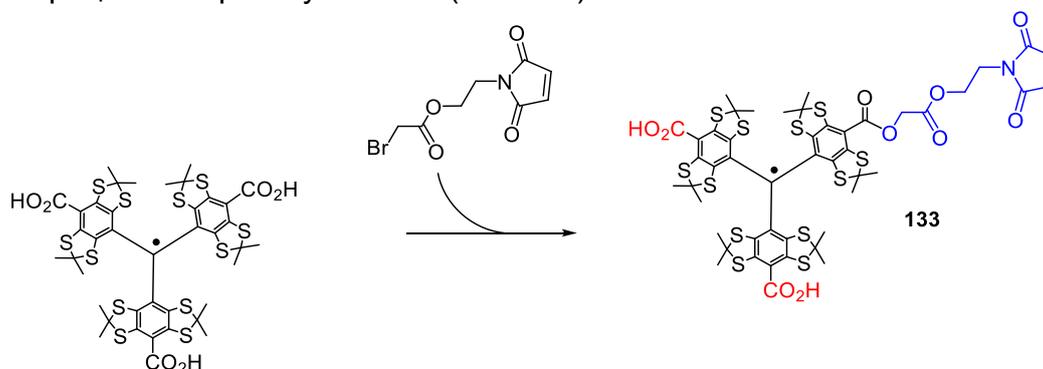


Схема 4. Синтез малеимидного производного с остовом Finland TAM.

3. Предложен и реализован подход к получению нового представителя TAM **134**, обеспечивающего устранение СТВ заменой ацетильного линкера на дидейтероацетильный. Получен ключевой синтон – трис-малеимидное производное (схема 5). Его дальнейшая модификация присоединением глутатиона выводит на TAM, перспективный как спиновый зонд в ЭПР-оксиметрии.

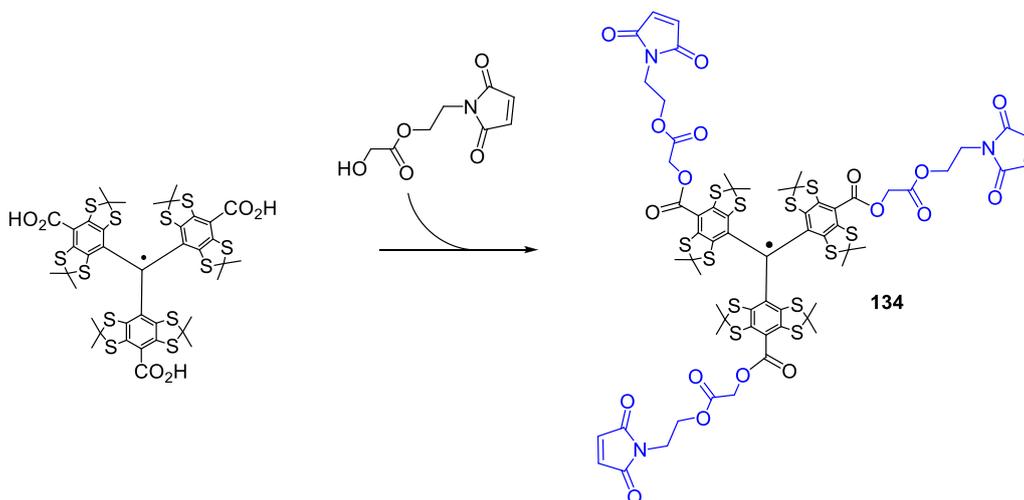


Схема 5. Синтез трис-замещенного малеимидного производного ТАМ.

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

В ходе выполнения проекта показана возможность получения новых тритильных радикалов, несущих алкоксиаминные группировки (см., например рис. 6)

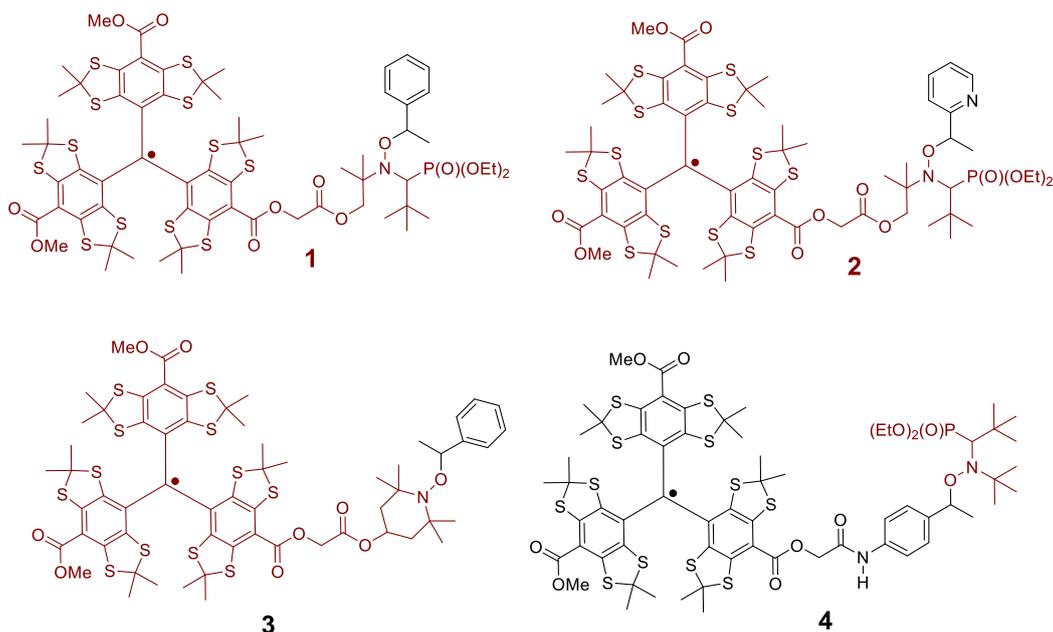


Рис. 1. Типичные представители тритиль-меченых алкоксиаминов.

Последние были успешно использованы в качестве уникальных инициаторов контролируемой радикальной полимеризации олефинов (КРП, G. Audran et al., *Polym. Chem.*, 2016, 42, 6490). Полученные производные отличаются способом присоединения тритильной

спиновой метки к алкоксиаминам, так в случае производных **1-3** метка пришта к нитроксильному фрагменту алкоксиамина, тогда как в соединении **4** – к его алкильному фрагменту. Примечательно, что спин-мечение алкоксиамина и способ присоединения спиновой метки не влияет на его способность полученного производного выполнять функцию инициатора КРП. При этом в развитии цепи участвует как алкильный, так и нитроксильный фрагменты.

На примере полимеризации стирола, осуществленной в присутствии алкоксиамина **3** показано, что тритильное ядро в ходе радикальной полимеризации практически не затрагивается (более 90% сохранения тритильного ядра), что означает, что почти каждая полимерная цепь содержит присоединенный тритильный радикал, и, что присутствие стабильного радикала не привносит искажений или возмущений в кинетические особенности полимеризации.

Расщепление связей С-О в сложных эфирах или С-NR в амидах с участием ферментов может рассматриваться в качестве метода активации алкоксиаминов, дополнительного по отношению к упомянутому выше методу термического гомолиза. Этот же прием можно использовать для модификации свойств нитроксильных, содержащих в качестве заместителей фрагменты с амидными или сложноэфирными функциями.

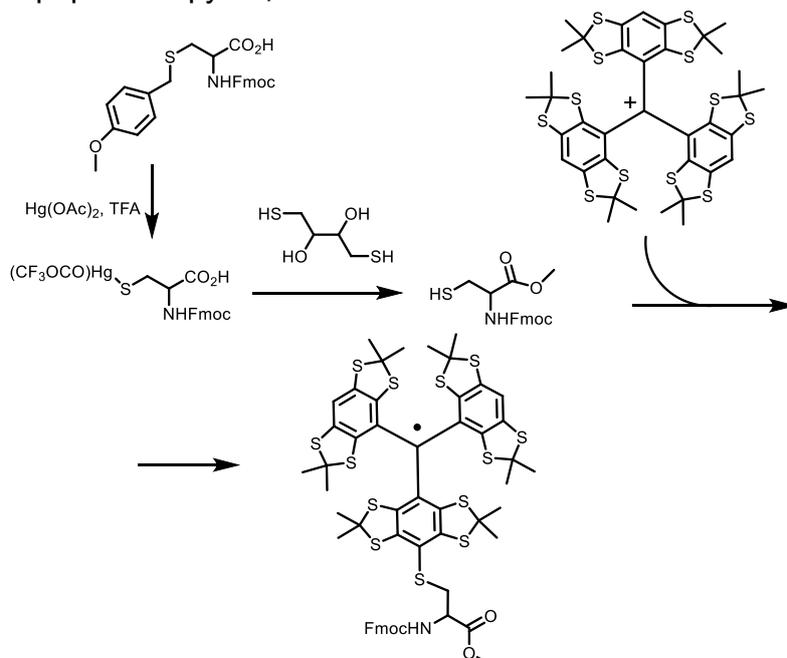


Рис. 2. Синтез спинмеченого Fmoc-защищенного цистеина

Контроль указанных превращений можно обеспечить методом регистрации спектров ЭПР реакционных смесей в режиме непрерывной развертки, что предполагает наличие соответствующих полифункциональных спиновых меток, например защищенной аминокислоты. С этой целью нами предложен и успешно реализован подход к синтезу спинмеченого цистеина (рис. 2).

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

Руководитель - к.х.н. В.М. Тормышев

Исследования были направлены на поиск синтетических подходов, выводящих на мультиспиновые системы (би-, три- и тетрадирадикалы), получаемые в виде серии псевдогомологических производных. Соединения отличаются количеством тритильных ядер, присоединенных односторонним образом к остоу, сформированному соответствующим полиолом – этиленгликолем, глицерином и пентаэритритом (рис. 3)

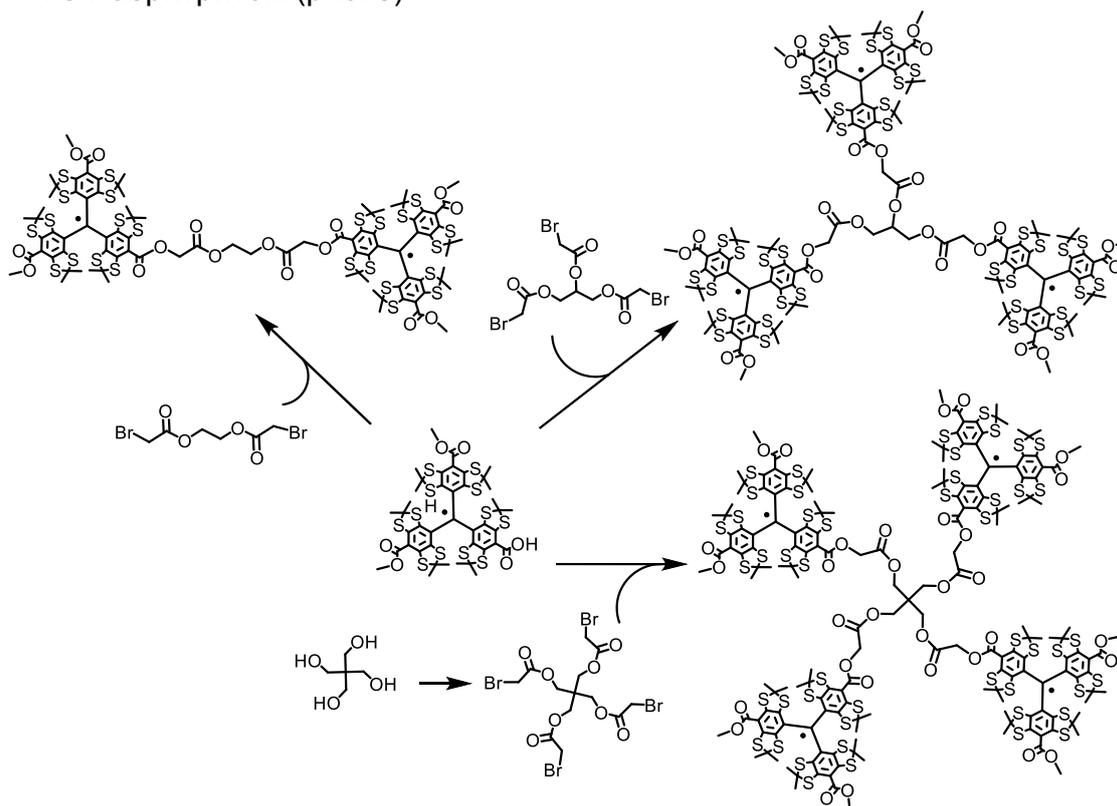


Рис. 3. Синтез липофильных форм мультиспиновых систем в виде псевдогомологичной серии би-, три- и тетрадирадикала

Для решения поставленной задачи использован предложенный нами ранее прием, позволяющий устранять проблему недостаточной реакционной способности весьма объемных тритил-содержащих карбоновых кислот в реакциях, предполагающих поэтапный рост стерических препятствий по мере последовательного развития многостадийного процесса. Метод предполагает введение коротких линкеров этерификацией исходного полиола бромангидридом бромуксусной кислоты.

Аналогичным образом решается задача получения полярных мультиспиновых ТАМ, предназначенных для исследования эффекта ДПЯ в водных средах. Применение описанного выше подхода,

дополненного в финале снятием защитных трет-бутильных групп позволило получить с высокими выходами би- и тетрадикал в виде тетра- и октакарбоновой кислоты соответственно (рис. 4)

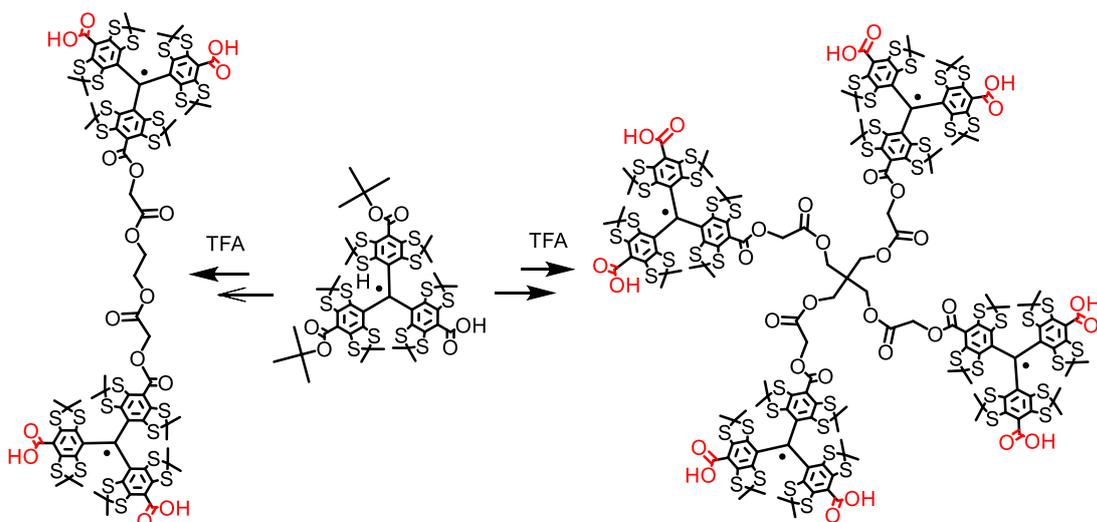


Рис. 4. Синтез полярных форм мультиспиновых систем: би-, и тетрадикала

С целью расширения круга спиновых меток и реагентов, предназначенных для функционализации разнообразных химических и биологических мишеней на основе Finland TAM синтезирован новый реагент с бромацетамидной функциональной группой (рис. 5).

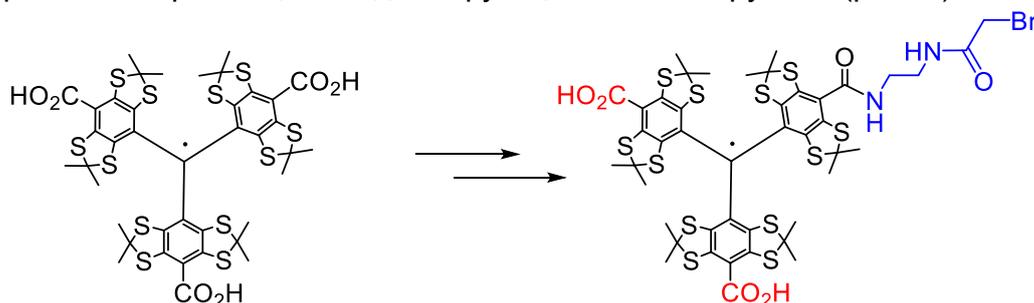


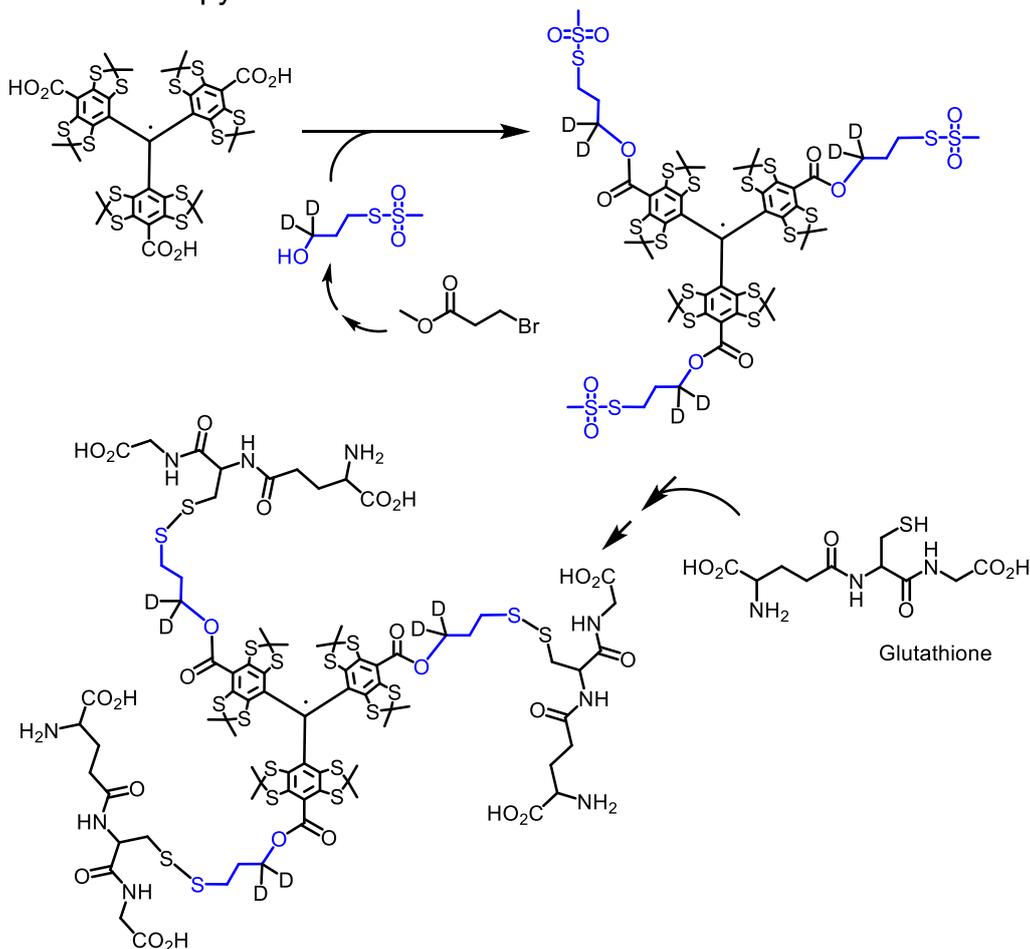
Рис. 5. Синтез реагента с бромацетамидной реакционной группой

Таким образом, разработаны методы синтеза различающихся по полярности мультиспиновых систем (би-, три- и тетрадикалов), содержащих в качестве носителя электронного спина тритильные фрагменты типа Finland TAM. Получен новый спин-содержащий реагент с бромацетамидной реакционной группой.

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

Руководитель – к.х.н. В.М. Тормышев

Предложен метод синтеза трис-замещенного производного Finland trityl. Метод предполагает введение трех метантисульфонатных групп, каждая из которых присоединена к ядру ТАМ с помощью линкера, дейтерированного по экзоциклической α -метиленовой группе:



Метод может быть положен в основу последующего синтеза соответствующего водорастворимого ТАМ, в спектре которого ожидается регистрация anomalно узкого синглетного сигнала (75-90 mG) с полным устранением СТВ с α -протонами OCH₂(CO)-заместителей. Таким образом, разработан метод синтеза ключевого синтона, предназначенного для последующего получения высокополярного водорастворимого производного ТАМ-глутатион с anomalно узким синглетным ЭПР-сигналом и с полным устранением СТВ с α -протонами OCH₂(CO)-заместителей.

Лаборатория микроанализа

Зав. лабораторией - к.х.н. Вера Дмитриевна Тихова

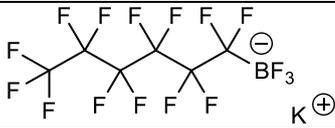
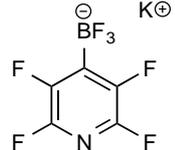
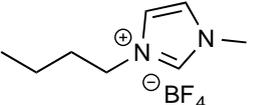
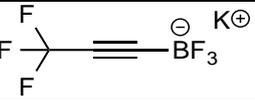
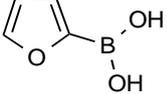
Проект 0302-2014-0004. Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды.

Использование атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой для определения содержания бора в синтетических органических соединениях (в том числе – с содержанием до 70% фтора).

Найдены условия прямого атомно-эмиссионного определения бора в органических соединениях, которые были использованы для количественного определения бора в алифатических и ароматических трифторборатах, эфирах и других борорганических соединениях.

Показано, что предложенный способ может применяться для быстрого определения бора во фторированных борорганических соединениях с содержанием фтора от 25 до 72 %. Абсолютная погрешность не превышает $\pm 0,3$ %. Определению не мешают азот, сера, фтор, ионы щелочных металлов, присутствующие в борорганических соединениях.

Таблица. Избранные примеры определения массовой доли бора в борорганических соединениях ($P = 0,95$; $n = 5$).

Вещество	Брутто-формула	Бор	
		Вычислено, %	Найдено, %
	$C_6BF_{16}K$	2,54	$2,54 \pm 0,01$
	C_5BF_7KN	4,21	$4,33 \pm 0,27$
	$C_8H_{15}BF_4N_2$	4,78	$4,77 \pm 0,09$
	C_3BF_6K	5,41	$5,45 \pm 0,09$
	$C_4H_5BO_3$	9,66	$9,68 \pm 0,10$

Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа

Заведующий - к.х.н Сергей Владимирович Морозов

Проект 0302-2014-0004. 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 биогеохимических закономерностей поступления, распределения и аккумуляции стойких органических загрязнителей и полиароматических соединений в бассейне р. Селенги на территории Монголии и Бурятии.

Методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) с использованием детектирования по индивидуальным характеристичным ионам получены данные о хроматографических профилях, составе и содержании полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), хлорорганических пестицидов (ХОП) и полихлорированных бифенилов (ПХБ), являющихся стойкими органическими загрязнителями (СОЗ) объектов окружающей среды. Отбор проб воды и донных осадков выполнен на территории Монголии в августе 2015г. в районе г. Дархан в реках Орхон, Хараа и Шарынгол в рамках международной российско-монгольско-японской экспедиции (БИП СО РАН, НИОХ СО РАН, Институт Геоэкологии АН МНР, Токийский столичный университет).

В результате проведенных исследований показано, что:

- интервалы содержания ХОП, ПХБ, ПАУ в зоне расположения крупнейшего промышленного центра Монголии (г. Дархан) в поверхностных водах составляют 0.3÷3.2, 0.7÷19.9, 0.8÷9.4 нг/л; в донных осадках – 1.8÷4.4, 1.0÷2.4, 6.3÷22.7 нг/г соответственно;
- полученные данные соответствуют результатам работ 2009-2014гг.;
- Анализ соотношений характерных ПАУ показывает, что они поступают в экосистему бассейна р. Селенга на территории Монголии преимущественно за счет пиролитических процессов, связанных со сжиганием угля, нефтепродуктов и древесины;
- В одном образце воды были обнаружены аномально высокие концентрации ПХБ и нефтепродуктов – 230нг/л и 560 мкг/л соответственно.

На рисунках приведены данные по содержанию основных СОЗ в природной воде и донных осадках в бассейне р. Селенги в основных промышленных районах Монголии в период с 2009 по 2015 гг.

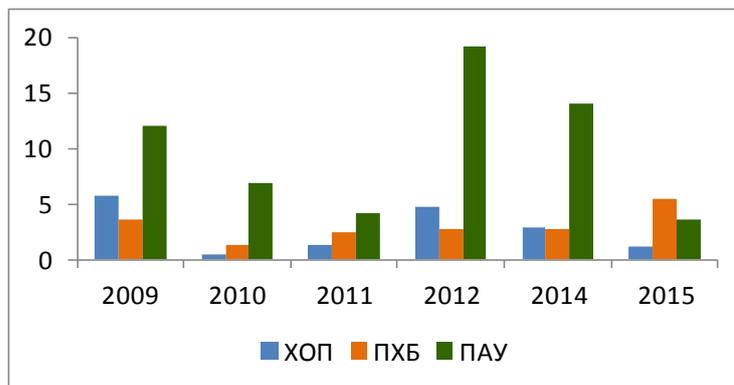


Диаграмма изменения содержания ХОП, ПХБ и ПАУ в природной воде бассейна р. Селенги на территории Монголии с 2009 по 2015 гг.

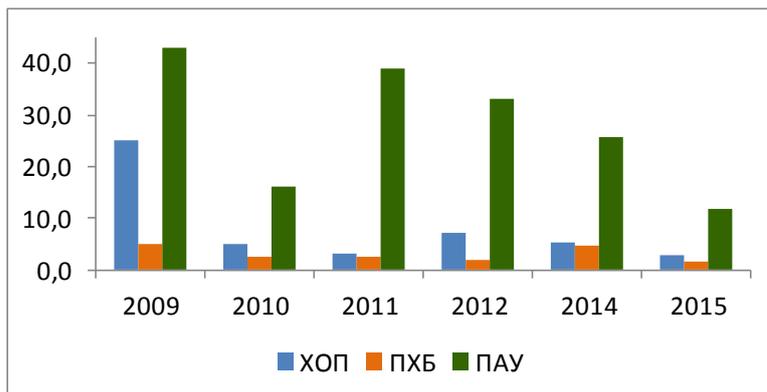


Диаграмма изменения содержания ХОП, ПХБ и ПАУ в донных осадках бассейна р. Селенги на территории Монголии с 2009 по 2015 гг.

Проведен анализ источников поступления ПАУ в экосистему дельты р. Селенга и оз. Байкал (донные осадки и поверхностные воды) по характерным соотношениям маркерных соединений. Показано, что ПАУ поступают преимущественно за счет пиролитических процессов, связанных со сжиганием угля, нефтепродуктов и древесины.

Исследование индивидуально-группового состава нативных тритерпеноидов соединений спиртового экстракта листьев березы (*Betula pendula*) и их динамики во время созревания листа.

Для исследования состава и динамики содержания вторичных метаболитов листьев *B. pendula* использовано сырье, собранное в Карасукском районе Новосибирской области летом 2012 и 2015 гг. Первый сбор листьев в 2012 г. проводили в момент начала распускания почек – наиболее оптимальную фазу листа для питания *L. dispar*. В последующем сбор проводили с интервалом 5 дней до 20 суток с момента распускания. Данный интервал развития листьев охватывает минимальные и максимальные наблюдаемые сроки отрождения гусениц *L. dispar* после зимней диапаузы, когда

насекомые приступают к питанию листьями. Сбор листьев в 2015г. проводили на 10 день с момента распускания листа.

Индивидуально-групповая идентификация компонентов метанольных экстрактов листьев проведена методом ГХ/МС по временам удерживания, полным масс-спектрам и характеристичным фрагментным ионам соединений с использованием библиотечных масс-спектров базы данных NIST 02 MS. Определение содержания тритерпеноидов выполнено методом ГХ/МС с использованием в качестве стандарта бетулина, основного тритерпеноида наружной коры березы.

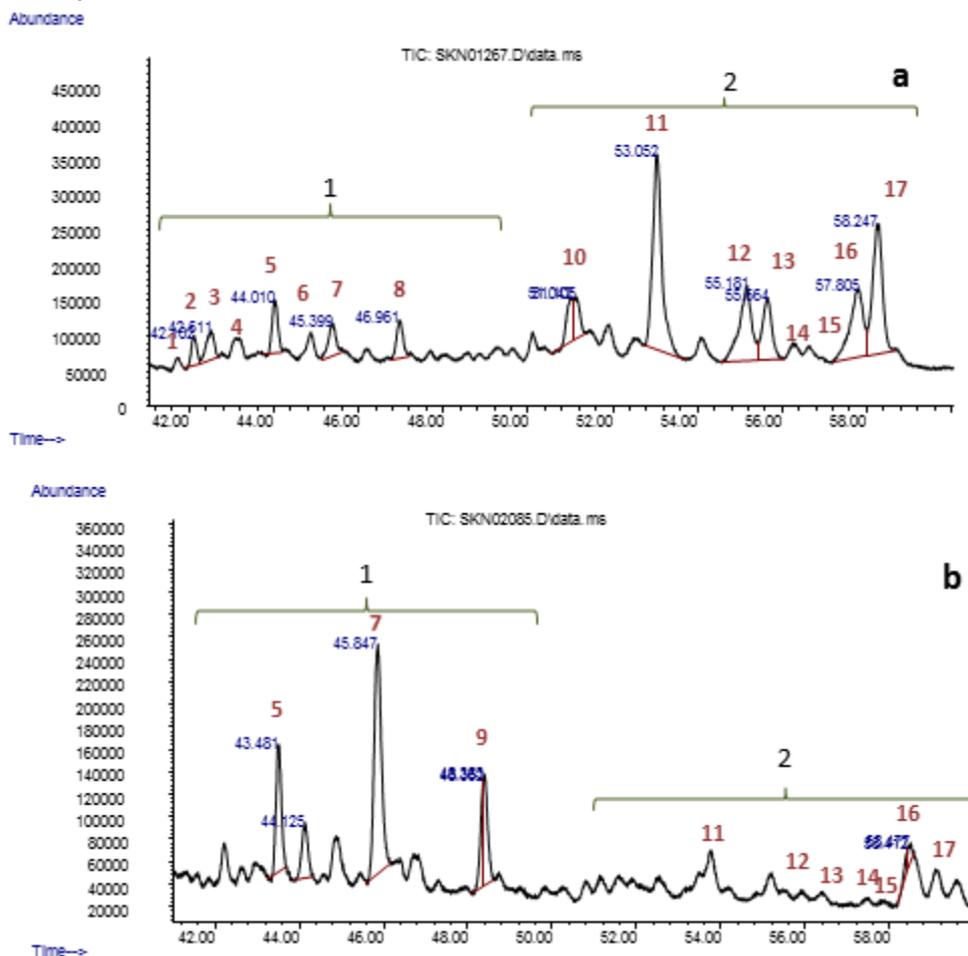


Рис. 1. Хроматографические профили исследуемых образцов листьев сбора 2012 г. (а) и 2015 г. (б). Диапазон времен удерживания 42-60 мин. Регистрация в режиме полного ионного тока.

При анализе хроматографических профилей установлено, что качественный и количественный состав тритерпеноидов листьев *B. pendula* сбора 2012 и 2015 гг. существенно различается. Соотношение сумм площадей пиков первого и второго диапазонов S1/S2 для которых составляет 1:2 и 3:1 для образцов 2012 и 2015 гг. сбора соответственно.

В результате исследования индивидуально-группового состава нативных тритерпеноидов спиртового экстракта листьев *Betulapendula*,

установлено, что их качественный и количественный состав существенно различается для образцов собранных в 2012 и 2015 г. Эпоксидаммараны–тритерпеноиды с даммарановым скелетом, являются преобладающими в листьях сбора 2012 г., в то время как с олеонановым остовом – в 2015 г.. Заметный вклад в тритерпеноидный состав листьев сбора 2015 г. вносят соединения с лупановым и урсановым остовами, доля которых в листьях сбора 2012 г. незначительна. Такие различия могут быть вызваны воздействием экологических факторов на процесс биосинтеза тритерпеновых соединений. Можно полагать, что такое изменение качественного состава тритерпеновых соединений листьев березы повлечет за собой изменение отклика со стороны филлофагов.

Грант РФФИ 16-34-00465 мол_а. Новый класс ионных гибридных антиоксидантов с хромановым остовом – перспективный прототип для создания лекарственных средств.

Руководитель проекта - Ю.В. Юшкова

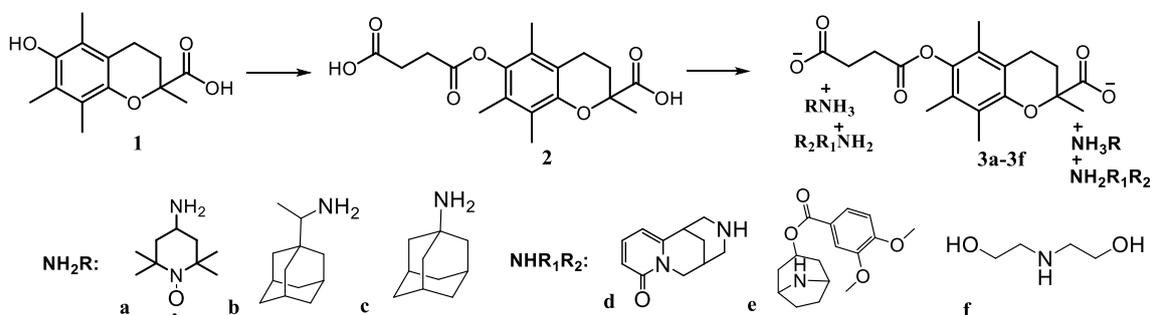


Схема 1.

Для ионных конъюгатов определена растворимость в воде по ГФ. Полученные данные показывают, что растворимость в воде солей на основе сукцинататролокса **3a**, **3c**, **3d**, **3f** возрастает в 10-260 раз по сравнению с тролоксом (0.1 г/л)

Для получения новых бисфосфоновых производных тролокса синтезировали амиды тролокса с пиперазином и этилендиамином, с их последующей конденсацией с тетраэтиловым эфиром этилиденбисфосфоновой кислоты **10** в соотношении 1:1 и 1:2, соответственно (схема 2).

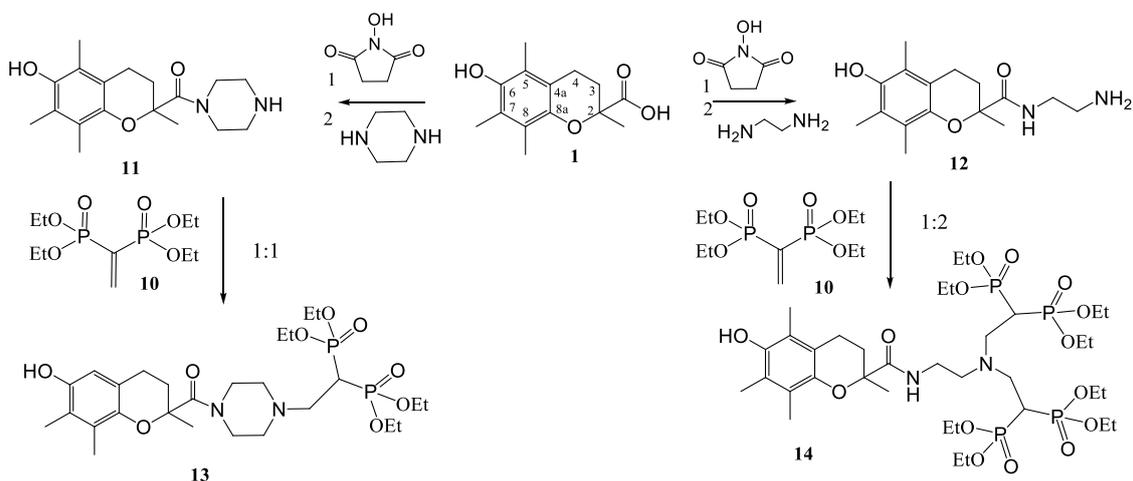


Схема 2.

Для синтезированных амидов тролокса с пиперазином **11** и этилендиамином **12** и бисфосфоновых производных на их основе **13**, **14** была определена антиоксидантная активность методом спектрофотометрии с применением стабильного радикала DPPH (2,2-дифенил-пикрилгидразила). Значения IC_{50} амидов тролокса **11**, **12** составили 0.098 и 0.078 мМ, а их бисфосфоновых производных **13**, **14** 0.092 и 0.064 мМ, что сопоставимо с данными для тролокса **1** (IC_{50} , мМ 0,058) и говорит о сохранении высокой антиоксидантной активности.

Фармакологический профиль цитизина и его производных очень широк – для них установлены нейрофармакологическая, противовоспалительная, аналептическая и антидиабетическая активности. Ионные гибриды на основе моно- и дicitизинзамещенных производных сукцинатадигидрохверцетина **18a-18f** и **20a-20f** получали добавлением соответствующих аминов **a-f** к соединениям **17** и **19** в EtOAc (схема 3).

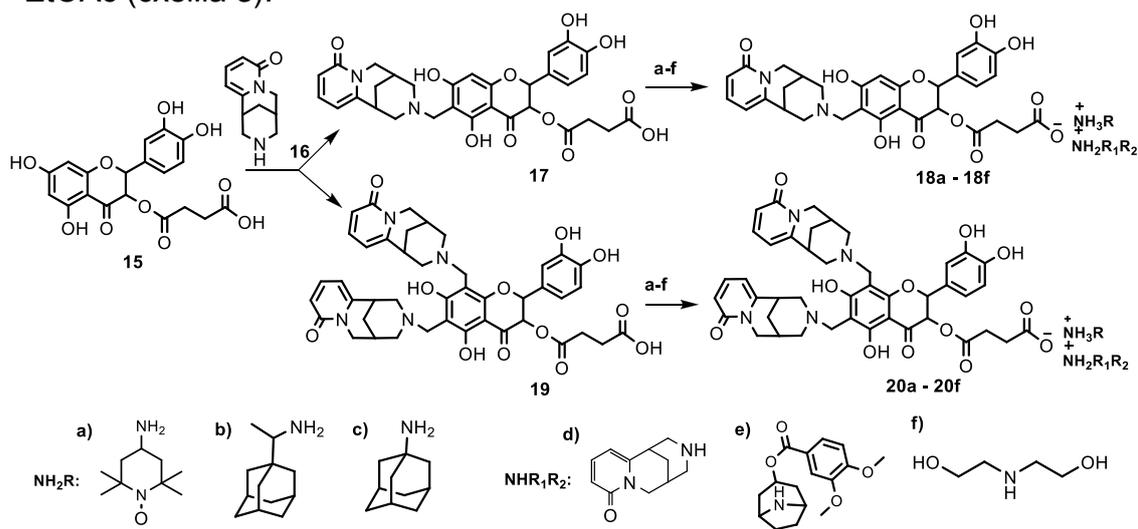


Схема 3.

Антиоксидантная активность соединений **18f**, **20b**, **20d** выражалась в виде значений IC_{50} и составила 0.88, 1.33 и 0.92 mM, что сопоставимо со значениями IC_{50} для дигидрокверцетина (0.59 mM), итаким образом, говорит о сохранении высокой антиоксидантной активности, характерной для соединений дигидрокверцетина.

Растворимость в воде полученных солей определена по ГФ. Растворимость в воде солей **18a-18f** возросла в 20-30 раз по сравнению с дигидрокверцетином, в то время как растворимость солей **20a-20f** не изменилась. Таким образом, впервые на платформе природного флавоноида дигидрокверцетина получены ионно-ковалентные конъюгаты, в которых фармакологически активные фрагменты связаны одновременно как ковалентными, так и ионными связями, являющиеся перспективными прототипами для разработки полифункциональных водорастворимых лекарственных препаратов с антиоксидантной и другими видами фармакологической активности.

Первичные биологические исследования были проведены для 12 соединений, 10 из которых это синтезированные ионные конъюгаты, а 2 – исходные соединения. Ионные биоконъюгаты были протестированы на наличие потенциальных генотоксических и мутагенных свойств с помощью бактериальных тест-систем, теста Эймса и SOS-хромотеста, позволяющих выявить негативные свойства новых соединений для живых организмов. По данным стандартных бактериальных тест-систем среди полученных конъюгатов мутагенных или генотоксических соединений не выявлено. Кроме того с использованием теста Эймса проведена оценка антиоксидантных свойств конъюгатов и показано, что наиболее активным в исследованном диапазоне концентраций является соединение **9e**, проявившее мощный антиокислительный эффект против t-BuO₂H.

Проведен скрининг цитотоксической активности синтезированных конъюгатов в МТТ-тесте на онкотрансформированных клеточных линиях U-87 MG (глиобластома) и MCF-7 (рак молочной железы), в качестве нормальных клеток использованы иммортализованные человеческие фибробласты (hTERT), полученные в Институте цитологии и генетики СО РАН. Наиболее активным среди протестированных соединений являются **9b**, **9a** по отношению к MCF-7 и **18c**, **18b** по отношению к U-87 MG. Выявлена специфичность цитотоксического эффекта исследуемых соединений по отношению к природе онкотрансформированной линии: соединения на основе сукцината- α -токоферола более эффективны против линии рака молочной железы, в то время как соединения на основе моноцитизинзамещенного сукцината дигидрокверцетина – против глиобластомы. Соединения с римантадиновым фрагментом проявили ярко выраженный цитотоксический эффект против обеих линий.

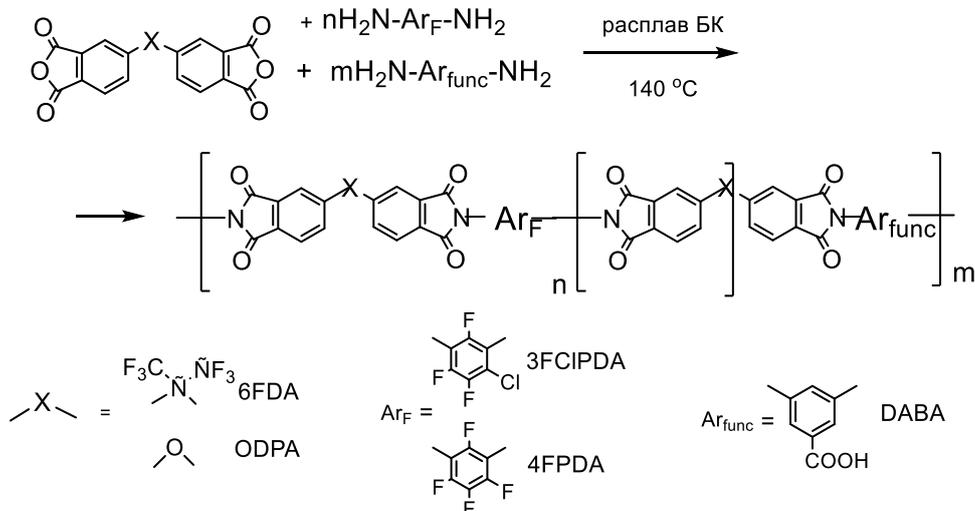
Группа функциональных материалов

Руководитель группы - д.х.н. Евгений Васильевич Малыхин

Проект 0302-2014-0003. Разработка методов синтеза органических и гибридных соединений для создания новых функциональных наноструктурированных материалов

Разработка методов введения в полифторароматические диамины-мономеры функциональных групп для ковалентного присоединения хромофоров. Поиск оптимальных приемов синтеза полиимидов и сополиимидов на основе функционализированных мономеров и изучение их физико-химических свойств.

Для разработки способа получения со-полиимидов использованы полигалогенароматические фенилендиамины 3FCIPDA, 4FPDA и 3,5-диаминобензойная кислота (DABA) в качестве модельного функционализированного сомономера, а также коммерчески доступные диангидридные мономеры – 2,2-бис(3',4'-дихлорфенил)гексафторпропан (6FDA) и оксидифталевый (ODPA) диангидриды, структуры которых представлены на схеме 1. Для сравнения физических характеристик синтезирован полиимид, не содержащий полифторароматических фрагментов.



Синтез сополимеров осуществлен в расплаве бензойной кислоты при 140 °С в два этапа. На первой стадии при взаимодействии 0.5 моля полифторароматического диамина с 1 молем диангирида получены ангидрид-терминированные олигоимиды. Полноту конверсии диаминов контролировали методом ЯМР ¹⁹F. Далее олигоимиды подвергали взаимодействию с 0.5 моля DABA. Характеристики полученных полимеров представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристики сополиимидов на основе полигалогенароматических диаминов и диаминобензойной кислоты.

Мономеры				Приведённая вязкость	Раств.		ТГА		Коп-во CO ₂ (% вес)	T _{стекл.} , ДСК		Оптические характеристики		
Диамин F	Диамин func	Ангидрид	Полиимиды		ДМАА	ТГФ	Термостабильность в T _{2%} (°C)	Термостабильность в T _{5%} (°C)		1 нагрев	2 нагрев	λ ₀ (nm)	Толщина (μm)	Прозрачность при 1350 nm (%)
3FCIPDA	DABA	6FDA	1	0.55	+++	227	311	3.7	307	321	388	50	98	
4FPDA	DABA	6FDA	2	0.56	+++	273	355	3.8	300	311	372	60	97	
3FCIPDA	DABA	ODPA	3	0.45	++-	216	347	5	292	315	368	20	91	
-	DABA	6FDA	4	0.61	+++	170	237	7.8	-	343				

Величины приведенной вязкости находятся в диапазоне, обеспечивающем формирование пленок микронной толщины. Оптические характеристики функционализированных сополиимидов ПИ1-ПИ-3 исследованы в диапазонах УФ – видимый – ближний ИК. Установлено, что λ₀ полигалогенсодержащих полиимидов ниже по сравнению с водородсодержащими аналогами (~400-440 нм). Прозрачность ПИ1 и ПИ2, синтезированных с использованием 6FDA, на длине волны 1350 нм лучше по сравнению с аналогом, полученным с использованием ODPA.

Разработка методов синтеза функционализированных полигалогенароматических моно- и диаминов; изучение влияния функциональных групп на возможность образования, стехиометрию, геометрические параметры и термодинамические характеристики кристаллических супрамолекулярных ансамблей аминоксоединений с краун-эфирами, перспективных для разработки хемочувствительных элементов аналитических устройств.

С использованием 18-краун-6-эфира и 2,5-дифтор- (6), 5-фтор-2,4,6-трихлор- (8), 2,5,6-трифтор-4-хлор- (13), 2,5-дифтор-4,6-дихлор- (14) и 4,5-дифтор- (15), 2,4,6-трифтор- (21) -1,3-фенилендиаминов синтезированы ассоциаты **A-6**, **A-8**, **A-13**, **A-14**, **A-15**, **A-21** соответственно (рис. 1).

Включение полифторфенилендиаминов в состав ассоциатов с краун-эфиром не изменяет существенно длины связей и валентные углы в молекулах. Во всех фенилендиаминных ассоциатах длины связей C_{ар}-C_{ар}, C_{ар}-F, C_{ар}-N, C_{ар}-Cl близки к средним значениям для ароматических соединений. В качестве примеров на рис. 2 изображено строение стержня **A-14**, типичное для ассоциатов пергалогенированных фенилендиаминов, и стержня **A-6**, характерное для ассоциатов частично фторированных фенилендиаминов.

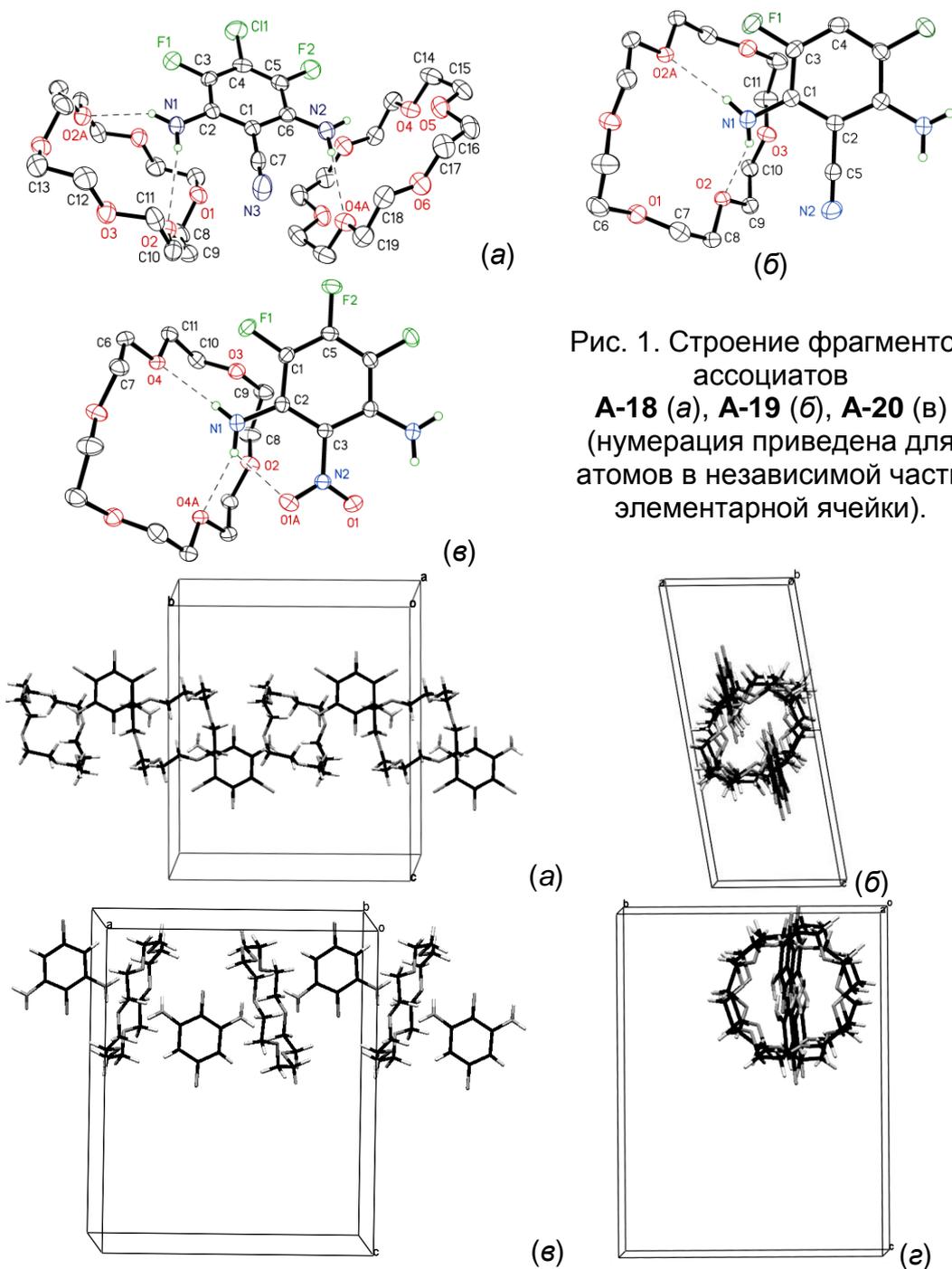


Рис. 1. Строение фрагментов ассоциатов **A-18** (а), **A-19** (б), **A-20** (в) (нумерация приведена для атомов в независимой части элементарной ячейки).

Рис. 2. Стержень ассоциата **A-14**: вид (а) сбоку, (б) с торца; стержень ассоциата **A-6** вид (в) сбоку, (г) с торца.

Группа органических материалов для электроники

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

Проект 0302-2014-0003. Разработка методов синтеза органических и гибридных соединений для создания новых функциональных наноструктурированных материалов

Молекулярный дизайн и изучение физико-химических свойств сопряженных олигомеров и сополимеров на основе аннелированных гетероциклических систем для применения в органической электронике.

Интерес представляют новые полупроводниковые люминесцентные материалы, которые могут быть использованы в таких электронных устройствах как органические светодиоды, органические светотранзисторы и лазеры. Однако дизайн и синтез таких соединений нетривиальная задача, т.к. обычно органические соединения характеризует плотная упаковка молекул, что, в свою очередь, приводит к гашению люминесценции за счет агрегационных эффектов. Одним из подходов, который приводит к увеличению квантового выхода люминесценции является использование линейных молекул олигомерного строения. Примером таких молекул являются тиофен/фурановые со-олигомеры. Более того, замена атома серы на атом кислорода (например введение в молекулу фуранового, а не тиофенового остова) приводит к дополнительному увеличению эффективности люминесценции. Таким образом, целью данной части работы является изучение физико-химических свойств и теоретическое моделирование кислород- и серасодержащих аннелированных линейных молекул.

Разработан и осуществлен синтез ряда модельных молекул показанных на рисунке 1:

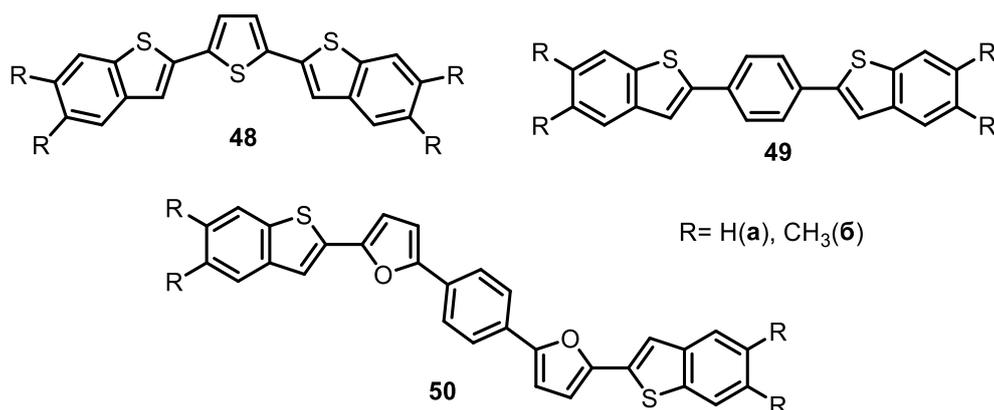


Рис. 1. Исследуемые модельные соединения 48-50а,б.

Для синтеза исследуемых соединений была разработана и использована следующая цепочка превращений (Схема 1):

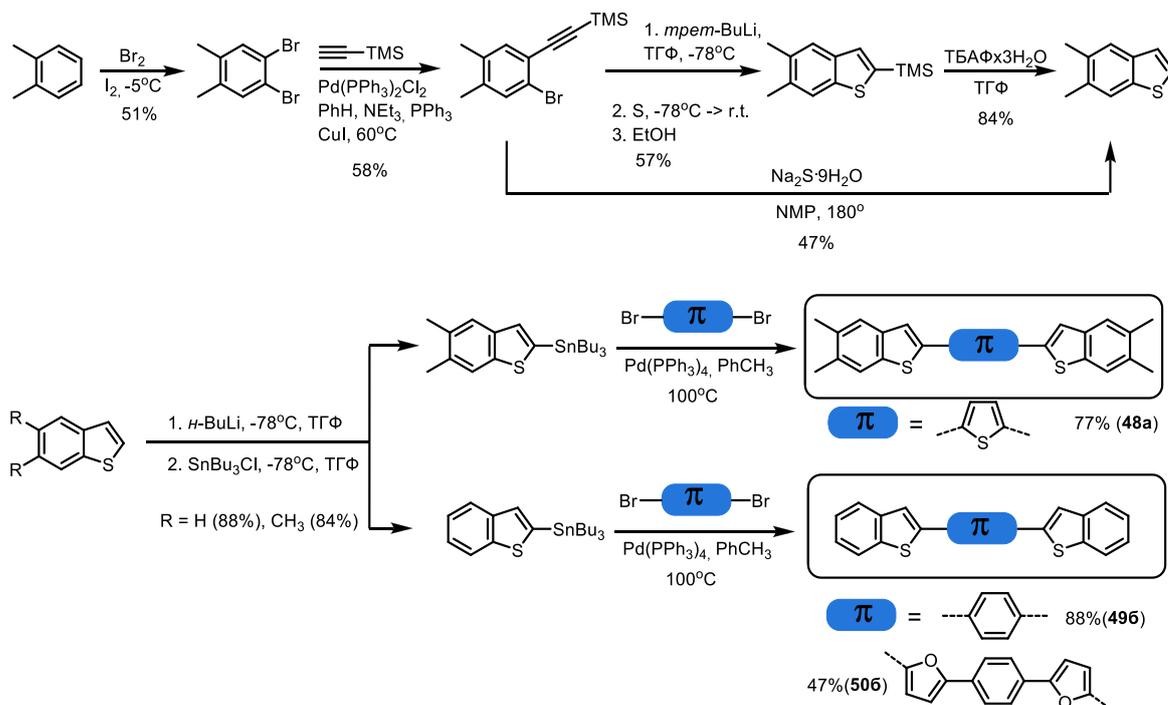


Схема 1. Конструирование фуран- и тиофен-фениленовых олигомеров со-олигомеров.

Следует отметить, что на стадии замыкания бензотиофенового цикла был также опробован альтернативный одностадийный синтез 5,6-диметилбензо[*b*]тиофена путем нагревания исходного алкина с $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в полярном апротонном растворителе – NMP при 180°C . Выход бензо[*b*]тиофена в реакции составил 47%, что сопоставимо с суммарным выходом по двум стадиям для металлорганического пути синтеза, однако менее трудозатратно.

Для изучения оптических свойств исследуемых соединений была использована УФ и флуоресцентная спектроскопия в растворе и в твердом виде. Спектральные характеристики приведены на рис. 2:

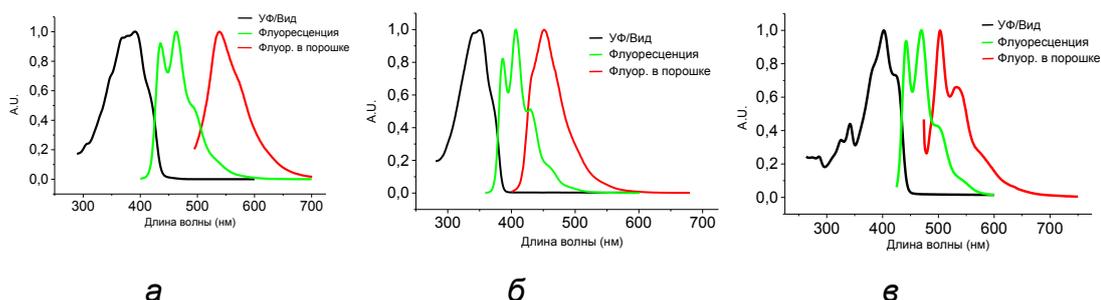


Рис. 2. Спектры поглощения и флуоресценции соединений **48a** (а), **496** (б) и **506** (в) в растворе (CHCl_3) и в порошке.

Сдвиг Стокса составляет 73, 57, и 68 нм для соединений **48a**, **496** и **506** соответственно. Для порошковой флуоресценции наблюдается размывание тонкой структуры спектра и сильный батохромный сдвиг

максимума полосы эмиссии относительно флуоресценции в растворе [90 нм (**48a**), 50 нм (**49b**) 60 нм (**50b**)] вследствие агрегации молекул в твердой фазе. Однако для соединения **50b** тонкая структура проявляется и для твердой фазы.

Фотографии кристаллов и флуоресценции приведены на рис. 3: слева изображены кристаллы в скрещенном поляризаторе, а справа – при возбуждении синим лазером (405 нм).

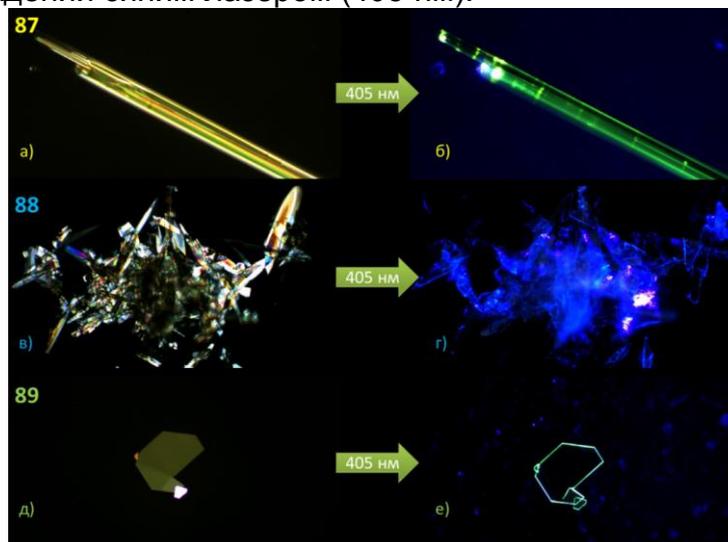


Рис. 3. Микрофотографии кристаллов соединений **48a**, **49b** и **50b** в скрещенных поляризаторах (а), (в) и (д) и при облучении лазером 405 нм (б), (г) и (е).

Следует обратить внимание, что для соединения **50b** характерен так называемый волноводный эффект, когда излучение при возбуждении происходит по краям и дефектам кристалла. Соединения **48a**, **49b** и **50b** были охарактеризованы методом циклической вольтамперометрии (рис. 4).

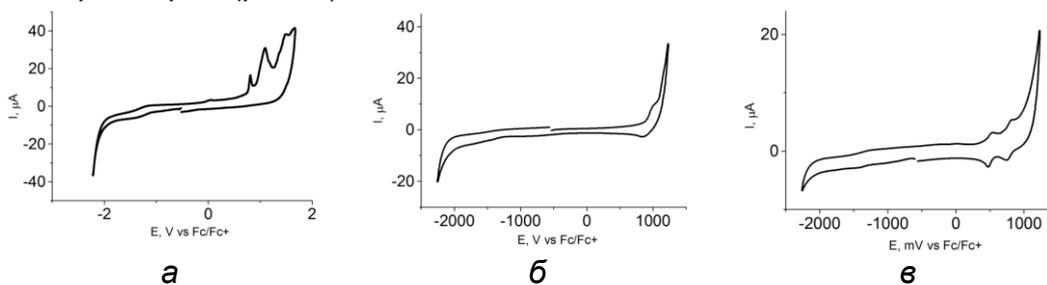


Рис. 4. Электрохимические кривые окисления-восстановления для олигомеров **48a** (а), **49b** (б) и **50b** (в), полученные в 0,1М растворе ТВАРF₆ в CH₃CN в шкале относительно ферроцена.

Как видно из формы кривых окисления-восстановления окисление соединений **48a** и **49b** происходит необратимо, т.к. отсутствует обратный пик катодного тока для полуволны окисления. Однако для соединения **50b** наблюдается обратимые первый и второй пик окисления, что говорит об образовании стабильного катион-радикала

при первом окислении и дальнейшем его обратимом окислении в дикатион (рис. 5).

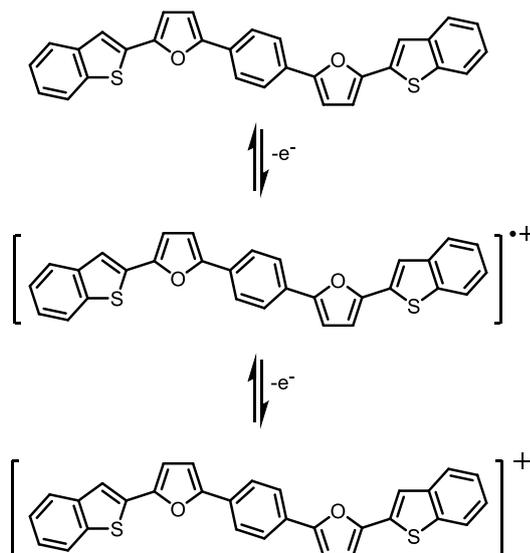


Рис. 5. Схема обратимого окисления соединения **506**.

Энергии ВЗМО и НСМО были определены из спектра оптического поглощения и данных электрохимического потенциала окисления. На рис. 6 приведены уровни ВЗМО и НСМО для исследуемых соединений относительно золотого и графитового электродов.

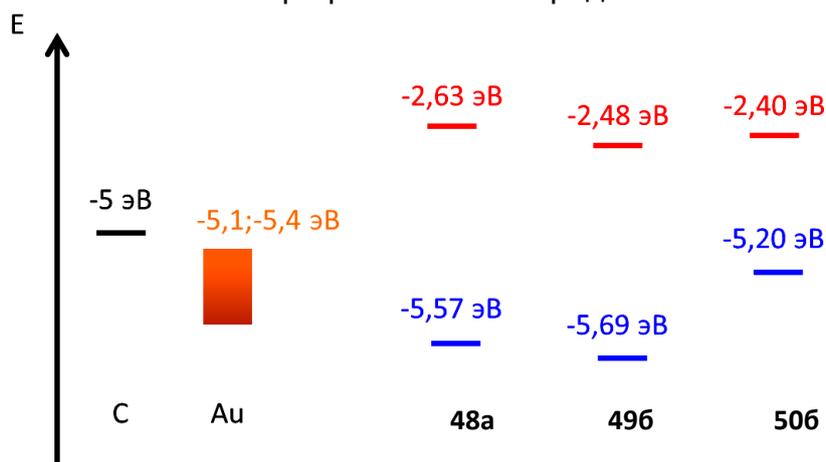


Рис. 6. Уровни энергии ВЗМО и НСМО исследуемых соединений.

Для роста кристаллов был использован метод парового физического транспорта. Однако пригодные для РСА кристаллы были получены только для соединения **506**. Строение его кристаллической решетки показано на (рис. 7). Соединение **506** кристаллизуется в триклинной сингонии с параметрами элементарной ячейки: $a = 6,241(3)$; $b = 7,450(4)$; $c = 24,296(11)$; $\alpha = 90.26(2)^\circ$; $\beta = 96,84(2)^\circ$; $\gamma = 90,08(2)^\circ$.

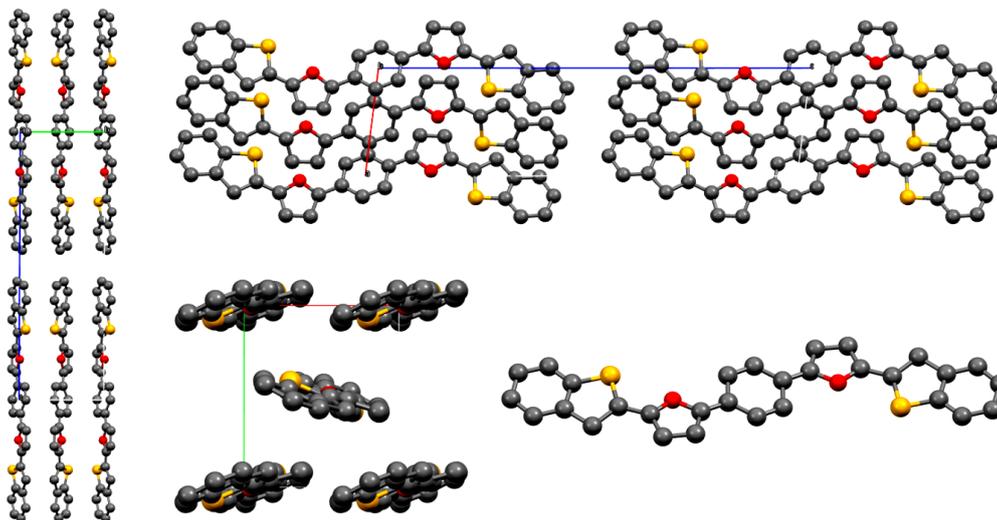


Рис. 7. Структура элементарной ячейки соединения 506.

Для соединения **506** была определена дырочная подвижность его монокристалла в полевом транзисторе, которая оказалась равной $\sim 0,1 \text{ см}^2\text{В}^{-1}\text{с}^{-1}$. Подобный порядок величины дырочной подвижности является достаточно характерным для данного класса соединений.

Проект РФФИ №16-33-60011. Фенилен/фурановые олигомеры для органической электроники.

Руководитель - к.х.н. М.С.Казанцев

Основное внимание было сосредоточено на получении со-олигомеров (рис. 8) на основе 1,4-бис(5-фенилфуран-2-ил)бензола (BPFB), а также BPFB с различными терминальными заместителями.

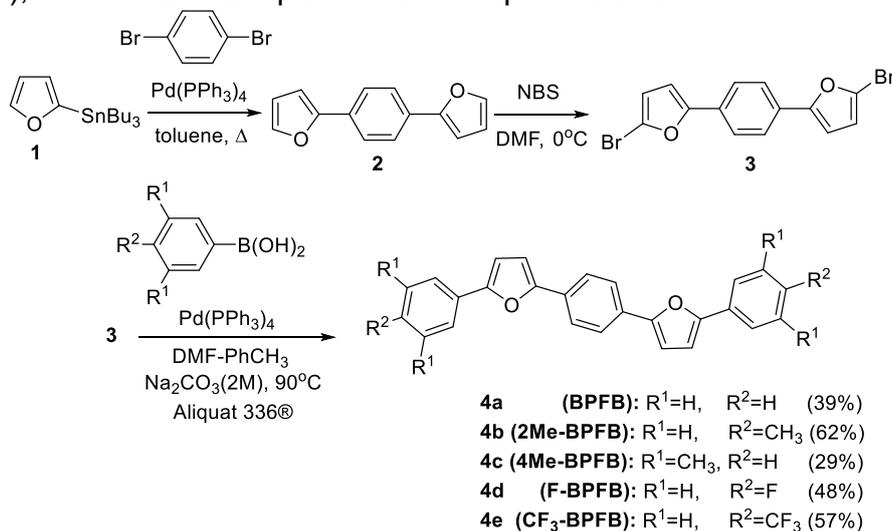


Рис. 8. Структуры и схема синтеза фуран/фениленовых со-олигомеров на основе 1,4-бис(5-фенилфуран-2-ил)бензола (BPFB).

Все соединения демонстрируют квазиобратимые пики окисления (рис. 9), причем циклирование потенциала в области первого пика

окисления дает обратимый пик, что свидетельствует об электрохимической стабильности при многократных циклах окисления/восстановления, что крайне благоприятно для транспорта зарядов.

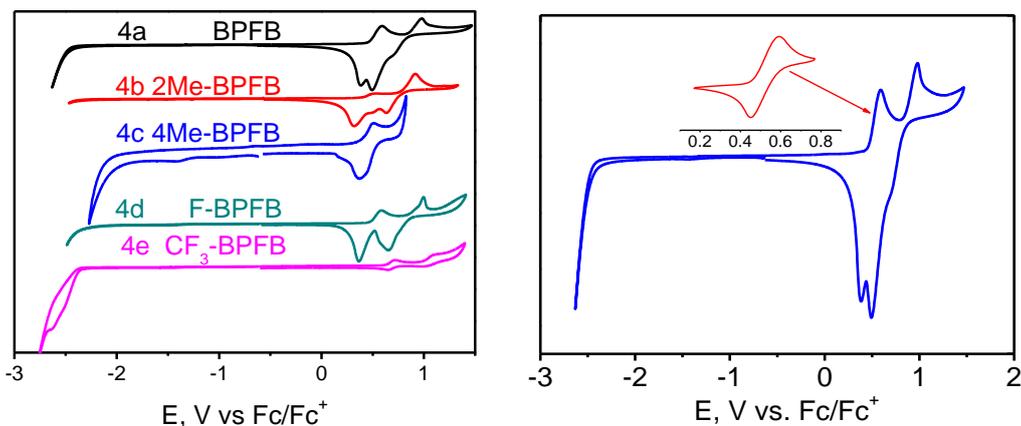


Рис. 9. а) Циклические вольтамперограммы соединений 4а-е в растворе CH_2Cl_2 ; Первый пик окисления для соединения 4а (справа).

Для всех исследуемых соединений (Таблица 1) уровень высшей занятой молекулярной орбитали (E_{homo}) расположен достаточно близко к работе выхода электронов для графита ($\sim 5\text{eV}$), который использовался в качестве электродов для изготовления органических полевых транзисторов.

Таблица 1. Уровни энергии граничных орбиталей для соединений 4а-е. E_{homo} и E_{lumo} – энергия высшей занятой и низшей свободной молекулярных орбиталей соответственно, E_{g} – энергетический зазор, рассчитанный из спектров поглощения.

	E_{homo} , eV	E_{lumo} , eV	E_{g} , eV
4а	-5,26	-2,26	3,00
4b	-5,19	-2,20	2,99
4c	-5.19	-2.20	2.99
4d	-5.28	-2.25	3.02
4e	-5.43	-2.47	2.96

Методом РСА установлены структуры всех исследуемых соединений, причем показано, что структура кристаллов соединения 4а выращенных как из раствора, так и методом физического парового транспорта совпадает. Молекулы имеют типичную паркетную упаковку за счет межмолекулярных С-Н...π взаимодействий. Ключевое различие заключается в различных углах наклона молекул относительно граней кристалла. В случае соединения 4а характерен практически прямой угол ($\sim 88^\circ$) между длинной осью молекулы (соединяющий атомы углерода концевых фениленовых групп) и

плоскостью кристалла. Однако, в случае ВРФВ замещенного метильными группами, наблюдается существенный наклон – 28 и 36° для соединения 4b и 4c соответственно (рис. 10).

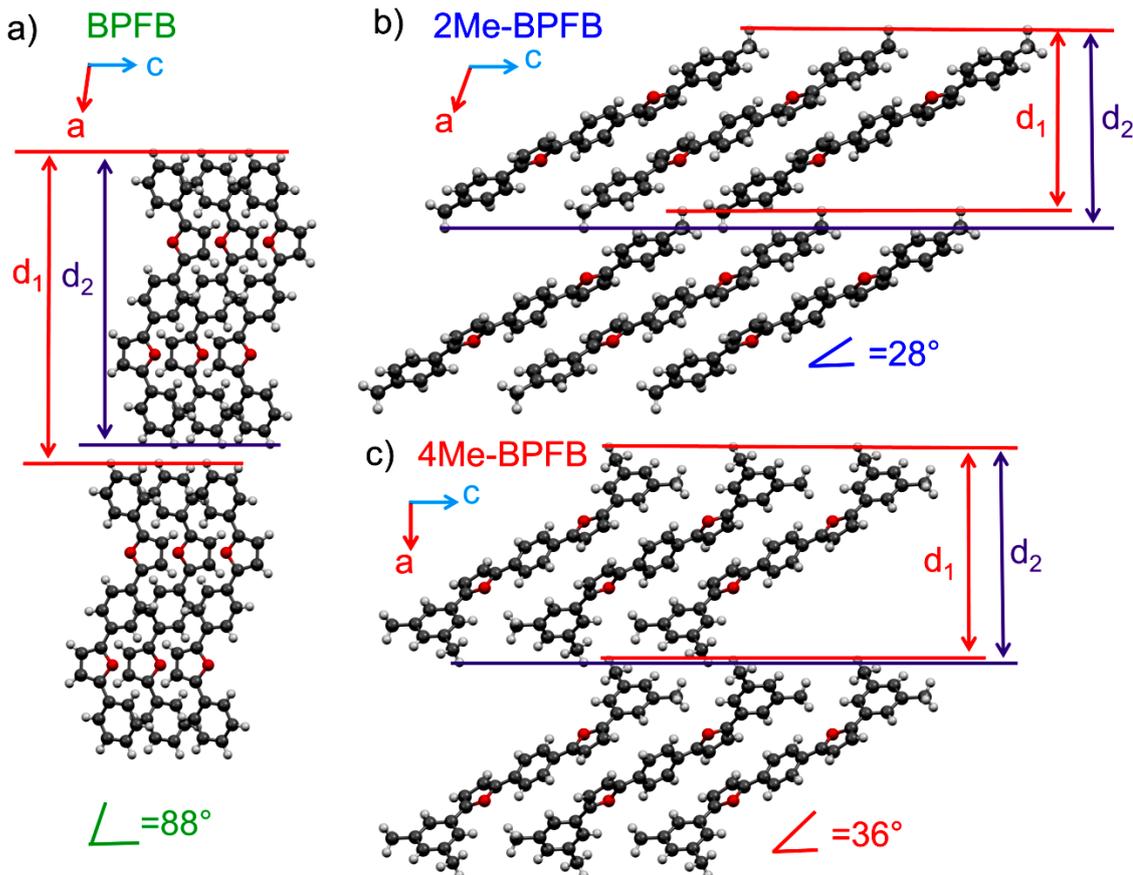


Рис. 10. Кристаллическая структура со-олигомеров: а) 4а, ВРФВ, б) 4b, 2Me-ВРФВ и с) 4с, 4Me-ВРФВ; вид вдоль оси b. Красные плоскости соответствуют одинаковым атомам водорода соседних слоев; фиолетовые плоскости соответствуют толщине слоя (d_2).

Таблица 2. Данные оптической спектроскопии для исследуемых соединений. PL QY – квантовый выход фотолюминесценции, λ_{abs} , и λ_{em} – максимумы спектров поглощения и излучения соответственно.

	Раствор			Монокристалл	
	λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm	PL QY, %	λ_{em} , nm	PL QY, %
BPFV	376	410, 434	91	493	60, 45 ^b
2Me-BPFV	379	413, 438	86	502	76 ^b
4Me-BPFV	379	413, 438	89	495, 521	80 ^b
F-BPFV	374	407, 432	89	-	-
CF ₃ -BPFV	382	418, 442	86	-	-

^bКристаллы, выращенные методом ФПТ

В растворе со-олигомеры 4 интенсивно флуоресцируют с квантовым выходом ~90%. Большая жесткость молекул ВРФВ и высокий кв. выход в растворе являются хорошими предпосылками для получения высокоэффективных твердых светоизлучающих

материалов. И, действительно, в случае кристаллов соединений 4b и 4c, квантовый выход составляет 77 и 80% соответственно (Таблица 2).

Для исследования полупроводниковых характеристик полученных монокристаллов были изготовлены органические полевые транзисторы в геометрии с верхним затвором и верхними электродами (рис. 11a). В качестве материалов электродов истока (source) и стока (drain) использовалась графитовая суспензия, которая, как было показано, дает наилучший контакт с органическим полупроводниковым слоем [Appl.Phys.Lett., 2003, 82, 1739]. Для примера на рисунке 11b представлено оптическое микроизображение полупроводникового кристалла соединения 4a с нанесенными электродами стока и истока (до нанесения слоя подзатворного диэлектрика).

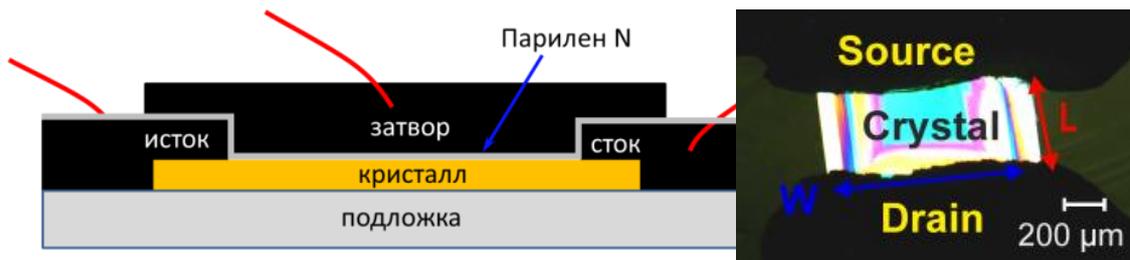
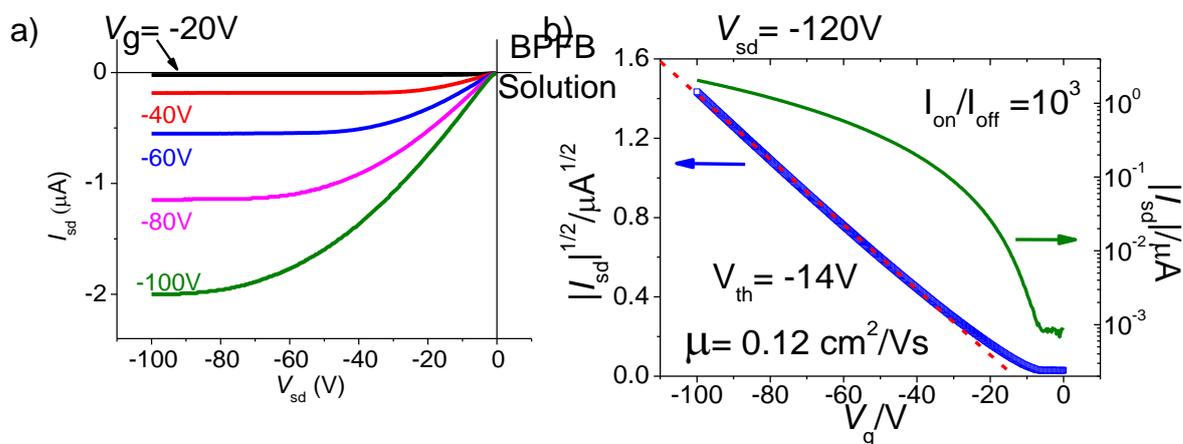


Рисунок 11. а) Схема органического полевого транзистора с верхним затвором и верхними электродами, б) кристалл соединения 4a из раствора с нанесенными электродами стока и истока (до нанесения париленового диэлектрика).

Выходные вольтамперные характеристики (рис. 12) соответствуют проводимости р-типа и имеют линейный вид в области низких напряжений сток-исток, что свидетельствует о пренебрежимо малых эффектах связанных с плохим контактом полупроводника и электродов. Для кристаллов соединения 4a, как выращенных из раствора так и методом ФПТ дырочная подвижность составляет $\sim 0.1 \text{ cm}^2/\text{Vs}$, что примерно в два раза выше чем у кристаллов аналогичных тиофен/фениленовых со-олигомеров исследовавшихся в качестве активного слоя в униполярных транзисторах [J.Mater.Chem.C, 2014, 2, 965-980].



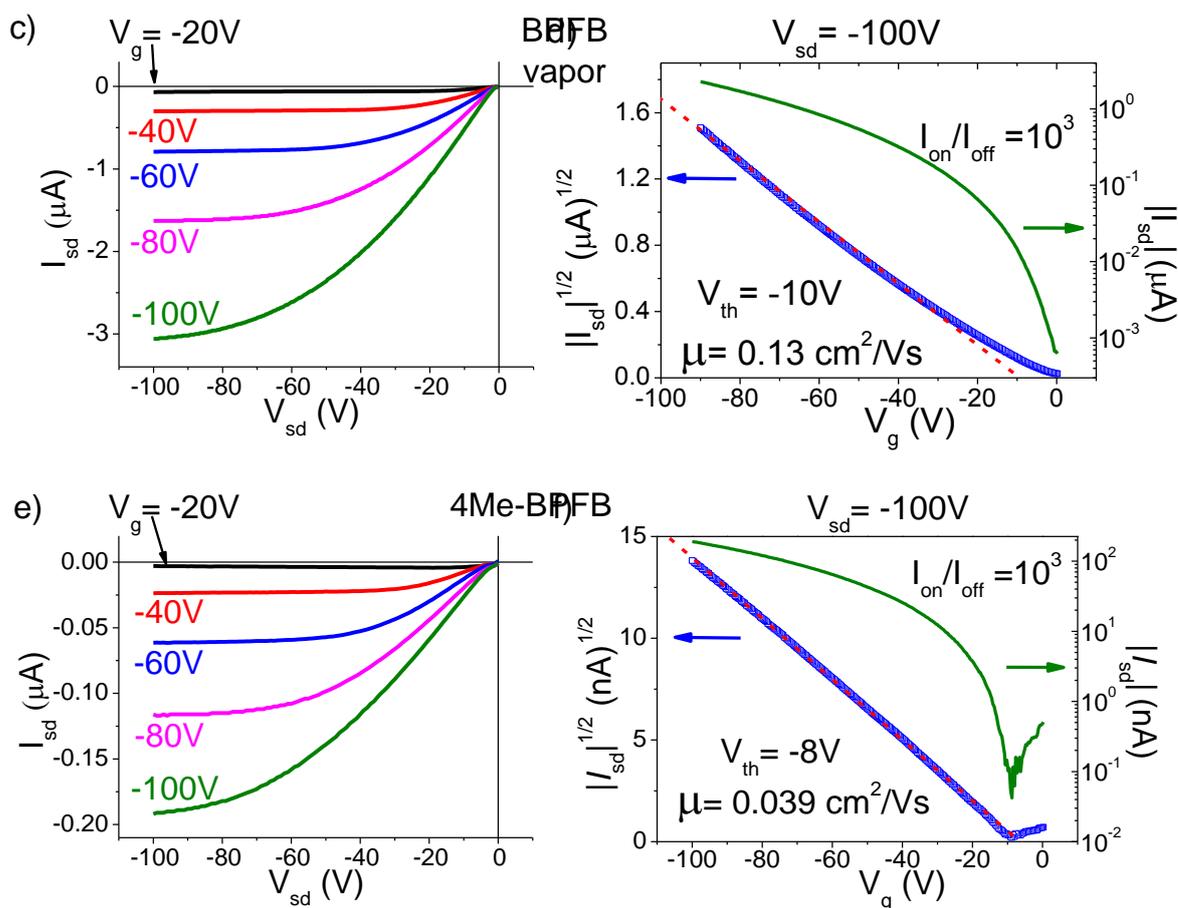


Рис. 12. Выходные (слева) и передаточные (справа) вольтамперные характеристики органических полевых транзисторов на основе кристаллов: а,б) BPFB из раствора; с,д) BPFB, выращенных методом ФПТ; е,ф) 4Me-BPFB, выращенных методом ФПТ. μ - подвижность носителей заряда, V_{sd} , V_{th} и V_g – напряжение сток-исток, пороговое напряжение и напряжение на затворе, соответственно, I_{on}/I_{off} – соотношение токов в включенном и выключенном состоянии.

Для соединения 4b ни одно устройство из серии 6 образцов не продемонстрировало полевого эффекта, однако кристаллы соединения 4с, показывают подвижность на уровне 0,04 cm^2/Vs . Таким образом, можно сделать вывод, что наклон молекул относительно базальной плоскости кристалла улучшает эффективность люминесценции, но приводит к ухудшению полупроводниковых характеристик. Причем данный эффект не коррелирует со стерическим эффектом заместителей, т.к. относительно небольшая метильная группа в *p*-положении концевых фенилов приводит к полной утрате подвижности, в то время как более стерически-затрудненный 4Me-BPFB показывает приемлемые полупроводниковые характеристики.

Таким образом, фуран/фениленовые со-олигомеры являются перспективными материалами для органической оптоэлектроники.

Подход, предполагающий варьирование концевых заместителей оправдан и позволяет существенным образом влиять на кристаллическую структуру и взаимное расположение молекул в кристалле, что напрямую определяет опто-электронные свойства полученных материалов, и является перспективным подходом для достижения оптимального баланса между эффективностью люминесценции и подвижностью зарядов.

Проект РФФИ №16-03-00082 А. Новые способы синтеза малых молекул поликонденсированной структуры – перспективных материалов для органической электроники.

Руководитель - Д.С. Баранов

В ходе работы были исследованы новые подходы к синтезу нескольких типов поликонденсированных малых молекул ряда антрадиофена, а также ди- и тетраазааналогов перилена и бензопирена. Исходя из 1-иодоантрахинона в несколько стадий была синтезирована молекула в которой два тиенилантрадиофендионовых фрагмента связаны бис-этилареновым мостиком в общую систему сопряжения. Подход к синтезу алкилзамещенных диазааналогов перилена и бензопирена из 1,5- и 1,4-дииодоантрахинонов, разработанный нами ранее, впервые апробирован в синтезе новых аналогичных конденсированных гетероциклов, содержащих более перспективные с точки зрения органической электроники заместители, такие как тиофеновые и 4-(фениламино)фенильные. Найден новый путь к синтеза тетраазааналогов перилена и бензопирена, содержащих алкильные заместители, обеспечивающие высокую растворимость. В основе подхода лежит конденсация гуанидина с 1,5- и 1,4-дииодоантрахинонами, приводящая к образованию пентациклических тетраазапериленовой и тетраазабензопиреновой структурам соответственно.

Лаборатория промежуточных продуктов

Зав.лабораторией - к.х.н., доцент Дмитрий Геннадьевич Мажукин

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 две или три хелатообразующие группировки в гетероциклическом ядре, имеющем радикальный центр, с целью получения мультиспиновых гетерокомплексов с переходными металлами и лантанидами

При синтезе парамагнитных оснований Шиффа ряда имидазола найдено, что выход 2-гидроксиламинокетона **138**, ключевого синтона для конденсаций с гетарилкарбонильными соединениями, может быть заметно повышен при проведении кислотно-катализируемого гидролиза промежуточного нитрона. Этот результат позволил наработать кетон **138** и провести его реакцию с 2-ацетилпиразином, приводящую после окисления циклического гидроксиламина к радикалу **139** с высоким выходом (схема 1).

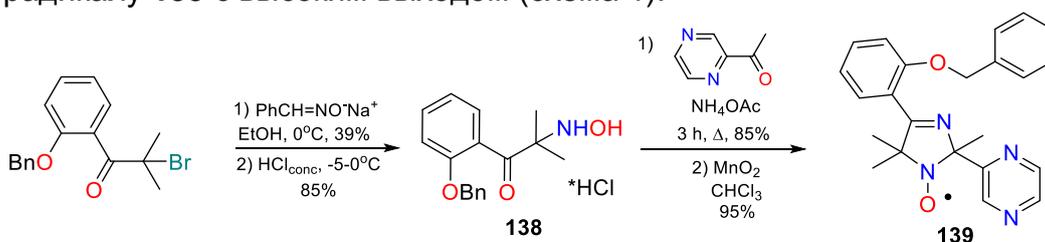


Схема 1. Синтез бензилоксипроизводных НР ряда 3-имидазолина с 2-дiazинильным фрагментом.

При изучении взаимодействия бензилоксипроизводного 2-(2-пиридил)-2,5,5.-триметил-2,5-дигидроимидазол-1-оксида **140** с $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ в метаноле обнаружено беспрецедентно легкое отщепление бензильного фрагмента от исходного НР с образованием трехъядерного медного комплексанового типа **141** (схема 2).

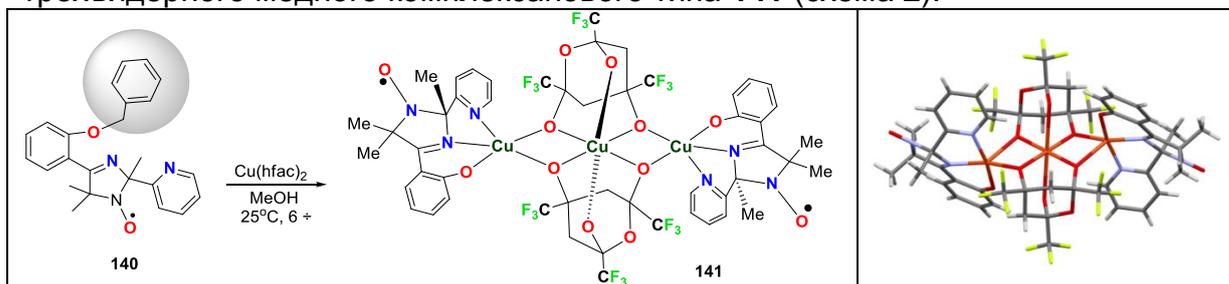


Схема 2. Дебензилирование защищенной формы парамагнитного основания Шиффа **140** с образованием комплекса **141** и структура комплекса по данным РСА.

3. Разработка методов направленного синтеза перспективных агентов поляризации ядер в современных приложениях метода ДПЯ.

Разработаны направленные методы синтеза дирадикалов ряда 3-имидазолина **143**, содержащих две фенольные группы (схема 3), и диспироциклических дирадикалов ряда пирролидина **144**, содержащих два карбоксильных фрагмента (схема 4). Оба типа радикалов перспективны также в синтезе парамагнитных жидких кристаллов при ацилировании мезогенными синтонами.

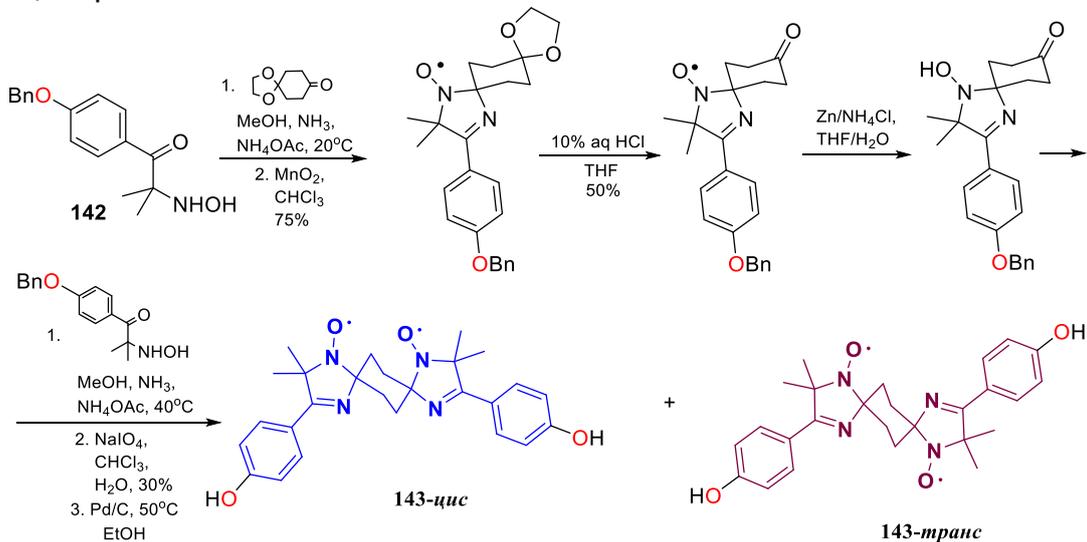


Схема 3. Синтез диспироциклических дирадикалов **143** с двумя фенольными группами

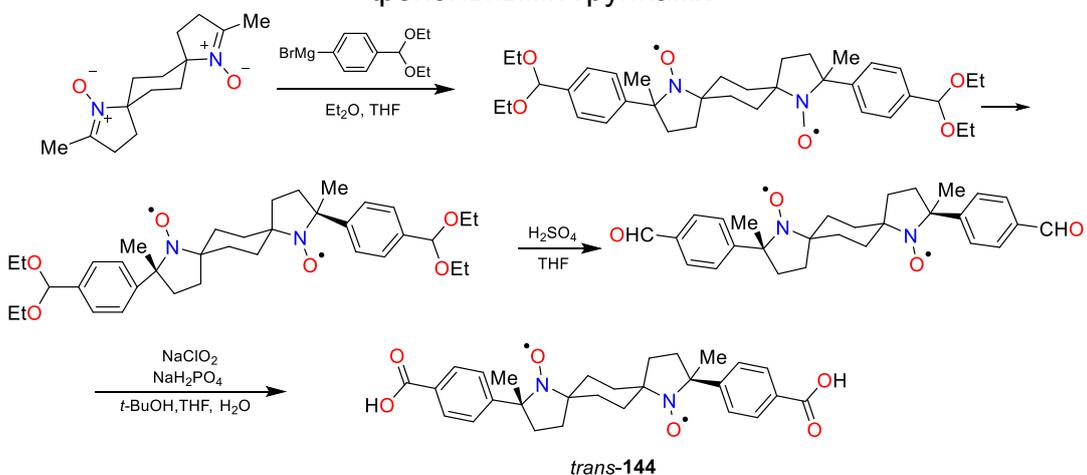


Схема 4. Синтез диспироциклических дирадикалов **144** с двумя карбоксильными группами.

4. Разработка методов функционализации 1-гидрокси-2-оксо-1Н-4,5,6,7-тетрагидробензимидазола

Функционализация кетонов часто основана на присоединении электрофильных реагентов, например, С-центрированных, по α-атому енолят-аниона. При изучении функционализации полученных ранее

кетонов **145** ($R=Ph$, $CH_2CH_2CH_3$) – производных 2-оксотетрагидробензимидазолов – обнаружено, что их взаимодействие с реактивом Вильсмайера-Хаака-Арнольда приводит к соответствующим 2-хлор-3-формилпроизводным. При проведении реакции в ДМФА с треххлористым фосфором образуется продукт нормальной атаки хлориминиевого катиона – дигидропроизводное **146**. При использовании хлорокиси фосфора параллельно происходит дегидрирование и образуется 4-хлор-5-формилбензимидазол **147** (схема 5).

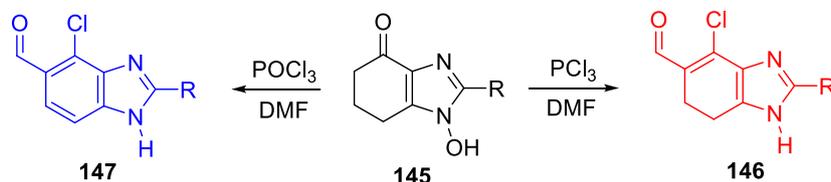


Схема 5. Реакция Вильсмайера-Хаака-Арнольда 1-гидрокси-2-оксо-1H-4,5,6,7-тетрагидробензимидазолов.

Соединения **146** и **147** – перспективные синтетические блоки для получения разнообразных гетероциклических систем (схема 6).

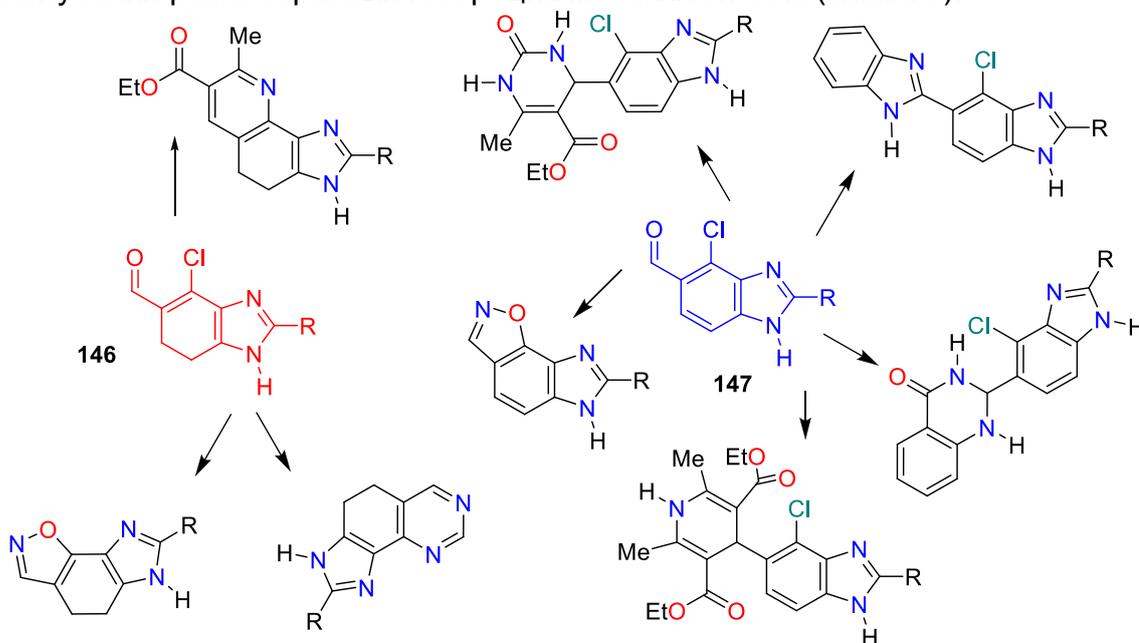
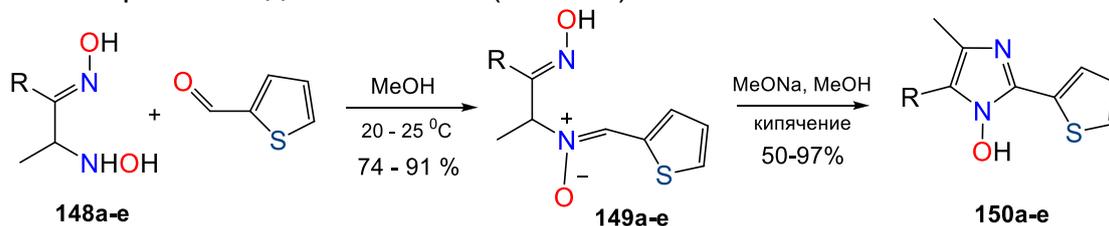


Схема 6. Примеры гетероциклизации производных 4-хлор-5-формилбензимидазола.

5. Изучение реакции циклизации α -тиенилнитронов с целью получения производных 2-тиенилимидазола - потенциальных биологически активных веществ.

Взаимодействием 1,2-гидроксиламинооксимов **148a-e** с тиофен-2-карбальдегидом в метаноле синтезированы неизвестные ранее α -(тиенил-2)нитроны **149a-e** с выходом 74-91%. Кипячение α -(тиенил-

2)нитронов **149a-e** в метаноле в присутствии метилата натрия привело к 5-R-1-гидрокси-2-(тиенил-2)-1*H*-имидазолам **150a-e** с выходом 50-97% в хемоселективной реакции (схема 7). Хемоселективность циклизации с образованием 5-R-замещенных имидазолов подтверждена независимым синтезом альтернативного продукта, 1-гидрокси-5-метил-4-фенил-2-(тиенил-2)-1*H*-имидазола **151**, изомерного соединению **150d** (схема 8).



R = Me (**a**), R = thienyl-2 (**b**), R = furyl-2 (**c**), R = Ph (**d**), R = 4-FC₆H₄ (**e**).

Схема 7. Синтез 5-R-1-гидрокси-2-(тиенил-2)-1*H*-имидазолов.

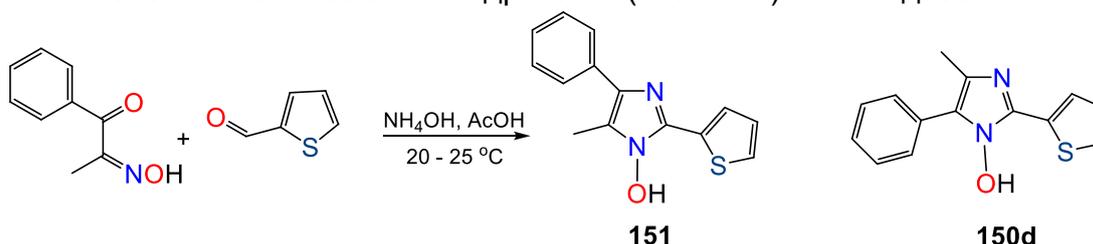


Схема 8. Синтез 1-гидрокси-5-метил-4-фенил-2-(тиенил-2)-1*H*-имидазола **151**.

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

Руководитель проекта к.х.н. Д.Г. Мажукин

Предложен механизм для открытой ранее новой реакции декарбонилирования бромкетона производного стерически затрудненного фенола. На примере взаимодействия бромкетона с метоксид-анионом в дейтерометаноле установлены кинетические закономерности и продукты реакции, предложен общий интермедиат процесса. На основе продукта реакции с анти-бензальдоксимом, нитрона, был наработан фенол-гидроксиламин, взаимодействие которого с моно- и диальдегидами привело к новым полифункциональным антиоксидантам, соответствующим фенолонитронам.

Исследована реакция Сузуки-Мияура арилборных кислот с *пара*-иодарилпроизводным гибридного феноксил-нитроксида и его предшественником, 4*H*-имидазол-оксидом в присутствии палладий органических реагентов, показано, что в результате кросс-сочетания и последующего окисления бифенильные гибридные радикалы

образуются с выходом ~80%. Структура феноксил-нитроксидов доказана методом РСА и ЭПР-спектроскопией.

На основе 2-фенольных производных 2,5-дигидроимидазола с алкильными заместителями при атоме С-4 гетероцикла впервые получены и надежно охарактеризованы гибридные радикалы, образующие в растворе и в твердой фазе комплексы с переносом заряда (так называемые *ауто*-КПЗ). Селективным окислением 4-этил-2,5-дигидроимидазола кислородом воздуха в присутствии каталитических количеств Cu(II) был получен 4-ацетил-4*H*-имидазол-*N*-оксид, гладко образующий соответствующий стабильный гибридный радикал при окислении двуокисью свинца.

Разработаны эффективные синтетические подходы к получению 1-гетарилсодержащих 2-гидроксиламинокетонов ряда фурана и тиофена. Предварительные результаты указывают на перспективность их использования для получения новых гибридных радикалов, с возможностью их последующей функционализации в электроактивные парамагнитные системы, диады (D-A) и триады (A-D-

Инициативный небюджетный проект между ЛПП и ИРИХ СО РАН.

Руководители проекта, г.н.с. А.Я. Тихонов и акад. РАН Б.А. Трофимов

Известно, что оксим циклогексанона легко образует 4,5,6,7-тетрагидроиндол, реагируя с ацетиленом в системе КОН/ДМСО, т.е. оксимный фрагмент трансформируется в пиррольный цикл (реакция Трофимова).

Можно было ожидать, что взаимодействие оксима 3,4-дигидрофеназин-1(2*H*)-она **10** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО приведет к феназину **11**, конденсированному с пиррольным кольцом. Однако эта реакция пошла по иному направлению: вместо пирролофеназина **11** образуется 1-аминофеназин **12** с выходом 32% (Схема 9). Аминофеназин **12** образуется в системе КОН/ДМСО в тех же условиях и без ацетилена, хотя и с заметно меньшей скоростью: конверсия оксима **10** составила ~ 50% по данным ЯМР ¹H.

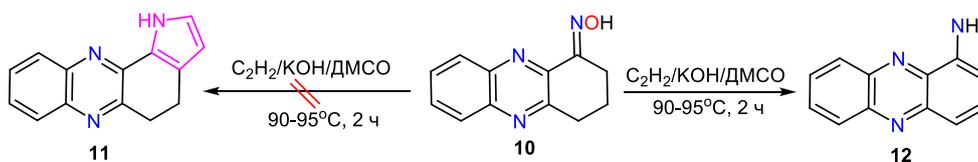


СХЕМА 9.

Ожидаемые пирролы **14 - 16**, наряду с амином **17**, образуются при взаимодействии оксима дигидроциннолин-5(6)-она **13** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО, интересно, что при этом наблюдается новое направление реакции с образованием феналеноподобного трициклического соединения **18** и **19** (Схема 10).

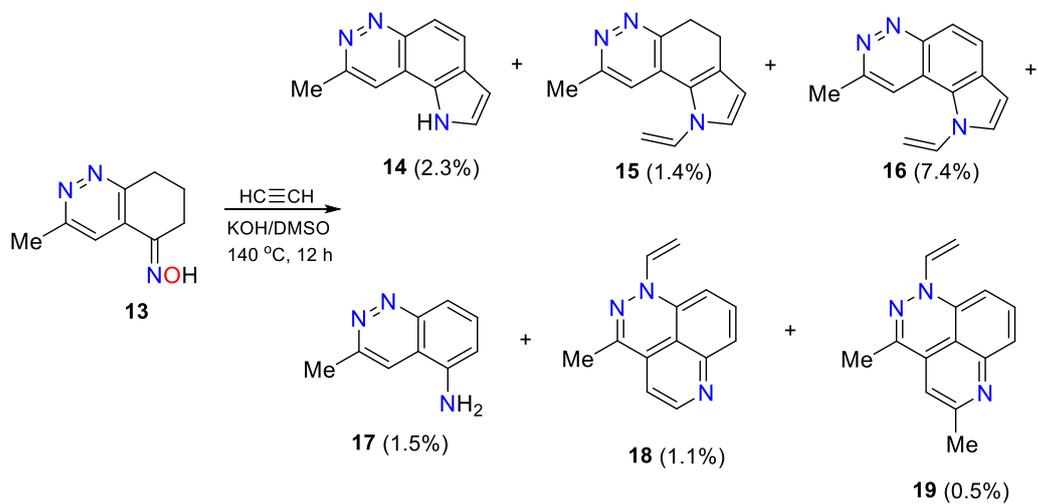


СХЕМА 10.

Лаборатория терпеновых соединений

Зав.лабораторией - д.х.н., профессор Алексей Васильевич Ткачев

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 хиральных пиридинов на основе α -замещенных оксимов терпенового ряда и 1,2-непредельных карбонильных соединений.

Изучена реакция O-ацил- α -аминооксимов и N,O-диацил- α -аминооксимов терпенового ряда с различными α,β -непредельными карбонильными соединениями и показано, что она – удобный метод построения хиральных терпен-аннелированных пиридинов. На основе этой реакции разработаны методы синтеза различных хиральных пиридинов – перспективных три- и тетрадентатных лигандов для координационной химии (схема 1).

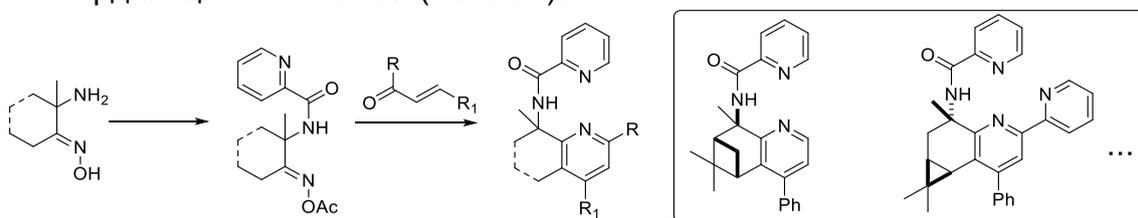


Схема 1. Синтез хиральных терпен-аннелированных пиридинов из O-ацил- α -аминооксимов или N,O-диацил- α -аминооксимов терпенового ряда и α,β -непредельных карбонильных соединений.

Разработка синтетических методов построения хиральных лигандов на основе α -аминооксимов монотерпенов, содержащих фрагмент антрацена в качестве хромофора.

Изучены различные варианты введения антраценового люминесцентного фрагмента в молекулы терпеновых лигандов. Найдено, что наиболее рациональным является восстановительное аминирование антрацен-9-альдегида **152** (схема 2).

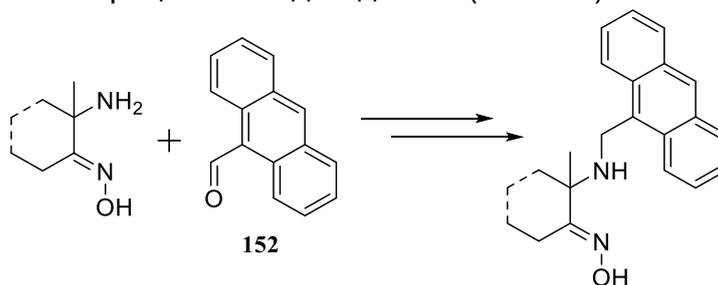


Схема 2. Синтез хиральных лигандов с антраценовым хромофором на основе α -аминооксимов монотерпенов.

Показано, что таким способом можно получать хиральные хелатирующие люминесцентные лиганды, в которых первичным источником хиральности является молекула природного терпена (пинен, карен, лимонен и т.п.). Полученные соединения обладают синей люминесценцией, которая значительно усиливается при добавлении солей цинка.

Синтез, изучение пространственного строения и физико-химических свойств новых хиральных биспинопиридинов с линкерной группой переменной длины.

Разработан общий метод построения хиральных биспинопиридинов на основе природного монотерпенового углеводорода α -пинена **153** с различными линкерными группами, обеспечивающими как «жесткое» сочленение фрагментов (бис-пинопиридин с ядром 4,5-диазафлуорена **155**) без возможности поворота пиридиновых фрагментов относительно друг друга, так и «мягкое» (бис-пинопиридин с ядром 5,6-дигидро-1,10-фенантролина **156**) – при котором α, α' -бипиридиновый фрагмент сохраняет внутримолекулярную динамику (схема 3).

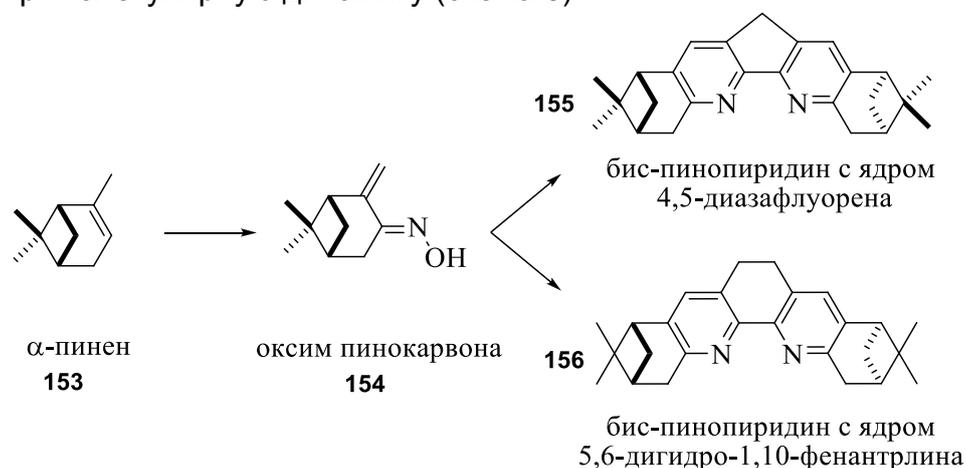


Схема 3. Синтез новых хиральных биспинопиридинов с линкерной группой переменной длины.

Молекулярная структура и свойства лигандов и комплексов Zn(II) и Cd(II) на их основе изучена методами PCA, ЯМР и спектрополяриметрии в сочетании с расчетами методами DFT.

Разработка синтетических подходов к построению хиральных высокосимметричных полигетероатомных производных монотерпенов.

Разработан метод сборки хирального D_2 -симметричного тетрапинопиридина **157** с фрагментом структуры 9,9'-ди-4,5-диазафлуоронилидена с использованием природного α -пинена **153** в качестве исходной молекулы и оксима пинокарвона **154** как ключевого промежуточного соединения (схема 4).

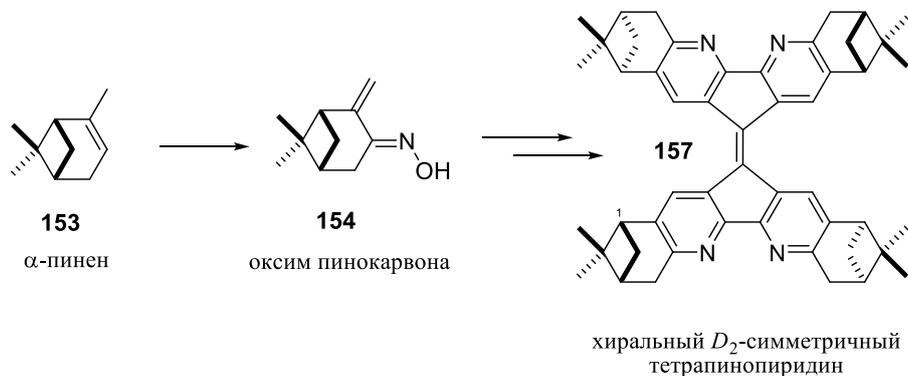


Схема 4. Синтез нового хирального D_2 -симметричного тетрапинопиридина с фрагментом структуры 9,9'-ди-4,5-диазафлюоронилидена.

Полученное соединение имеет интенсивную оранжево-красную окраску, сильную синюю люминесценцию и представляет собой перспективный тетраденатный лиганд для координационной химии, включая синтез хиральных координационных полимеров.

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

Разработка методов химического профилирования прохамазуленовых соединений в растительном сырье.

Для уточнения данных по содержанию прохамазуленовых сесквитерпеновых лактонов разработан протокол анализа, который включает ряд процедур экстракции, хроматографического разделения и спектроскопических исследований. Разработанный протокол включает дробную экстракцию растительного сырья, тестирование получаемых экстрактов на предмет присутствия прохамазуленовых соединений с использованием разработанного экспресс-метода обнаружения прохамазуленовых соединений, фракционирование экстрактов, давших положительную пробу, с использованием инструментальной жидкостной хроматографии и ЯМР.

Разработанный протокол был применён к анализу экстрактов и фракций экстрактов трёх видов полыни, дающих эфирное масло с высоким содержанием хамазулена (*Artemisia pontica*, *Artemisia jacutica* и *Artemisia macrocephala*). Выполнено сравнительное исследование химической природы и содержания прохамазуленовых соединений, содержащихся в сибирских хеморасах полыни Понтийской (*Artemisia pontica*), полыни якутской (*Artemisia jacutica*) и полыни крупноголовой (*Artemisia macrocephala*), установлена химическая природа молекул основных прохамазуленовых соединений этих полыней. Методами молекулярной спектроскопии изучено строение молекул прохамазуленовых соединений сибирских полыней. Показано, что за

образование хамазулена в ходе паро- и гидродистилляции растительного сырья в случае полыни якутской (*Artemisia jacutica*) и полыни крупноголовой (*Artemisia macrocephala*) отвечают сесквитерпеновые лактоны ряда 6,12-гвайянолида – арборесцин в случае полыни якутской и смесь арборесцина и арглабина – в случае полыни крупноголовой (*Artemisia macrocephala*). В случае полыни Понтийской (*Artemisia pontica*) предшественниками хамазулена при гидродистилляции является смесь сесквитерпеновых лактонов группы 6,12-гвайянолида в виде конъюгатов с сахарами.

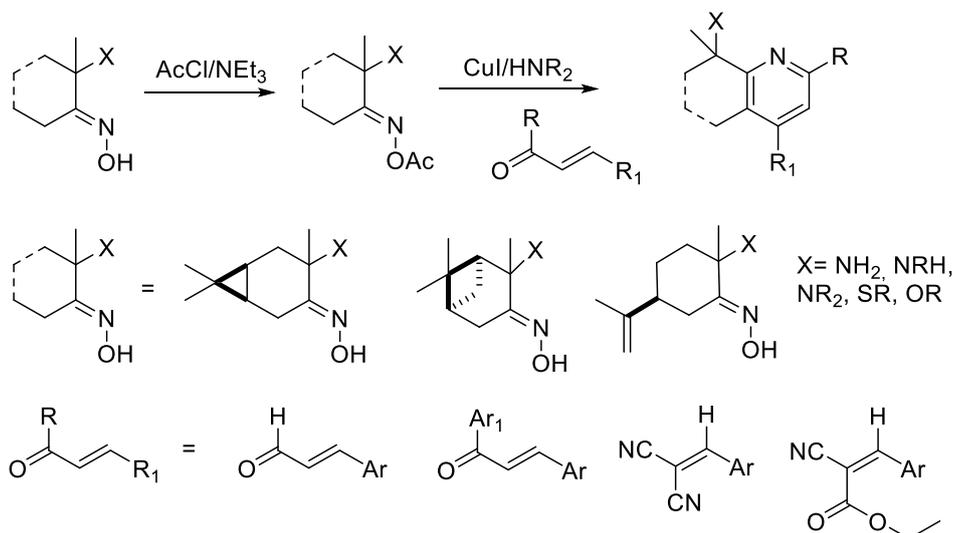
Совершенствование подходов к хроматографическому профилированию дикорастущих маков.

Изучены различные варианты химического профилирования растительных алкалоид-содержащих экстрактов с использованием комплекса хроматографических, хромато-спектроскопических и спектральных методов. На примере дикорастущих маков Флоры Сибири разработан новый подход к получению характеристических хроматографических, хромато-спектроскопических и спектральных профилей различных групп вторичных метаболитов, которые могут использоваться в качестве химических «отпечатков пальцев» при определении подлинности растительного сырья и качестве фитопрепаратов. Новый подход состоит в приготовлении экстрактов растительного сырья по стандартизованным методикам для минимизации образования артефактов и сохранения нативных компонентов сырья с дробным извлечением определенных групп растительных метаболитов (восков, триглицеридов, стероидов и их эфиров, алкалоидов, флавоноидов, фосфолипидов и проч.) и получение их профилей с использованием (1) газовой хромато-масс-спектрометрии, (2) высокоэффективной жидкостной хроматографии, (3) спектроскопии ЯМР.

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

Руководитель проекта – к.х.н. А.М.Агафонцев

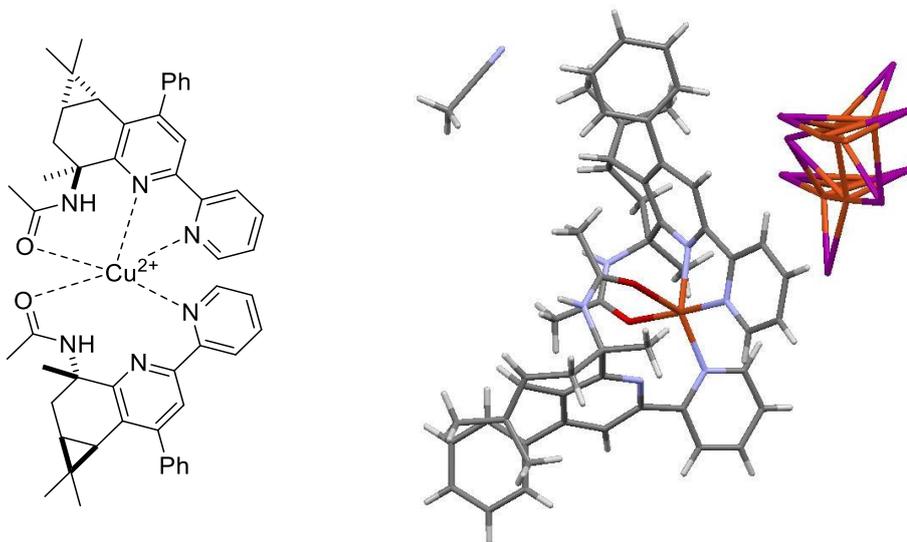
Изучена возможность синтеза хиральных пиридинов из O-ацилированных α -ациламинооксимов ряда 3-карена, α -пинена с различными α,β -непредельными карбонильными соединениями и их аналогами при катализе иодидом меди (I). В качестве α,β -непредельных карбонильных соединений были использованы: коричневый альдегид, бензилиден-динитриломалонат, α,β -непредельные кетоны, арилвинилкетоны. На основе полученных данных была оптимизирована методика проведения этой реакции и на основе O-ацилированных α -ациламинооксимов был синтезирован широкий круг оптически активных пиридинов и 2,2'-бипиридинов:



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 получаются C₂-симметричные соединения 2,2'-бипиридинного 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 C₂-симметричные лиганды 2,2'-бипиридинного типа.

Синтезированы комплексы цинка и кадмия с синтезированными производными бипиридина и дигидрофенантролина, содержащие фрагменты (-)- α -пинена. Установлено что с цинком образуются одноядерные комплексы, а с кадмием получают или двухъядерные комплексы или линейные координационные полимеры. Изучена люминесценция комплексов и свободных лигандов в твердом состоянии.

Получены первые результаты исследования комплексообразующих свойств бипиридина с фрагментов карана и установлено, что при его взаимодействии с иодидом меди получен комплекс состава [CuL'L']₂[Cu₄I₆](CH₃CN). Оказалось, что две молекулы полидентантного лиганда L в составе полученного комплекса координируют по-разному и разным числом донорных функций: одна молекула координируется двумя атомами азота бипиридинового фрагмента и кислородом амидной группы, а другая – атомом кислорода амидной группы и одним из азотов бипиридинового фрагмента. В результате комплекс имеет симметрию C₁ с необычным десятичленным хелатным циклом:



Проект РФФИ № 16-33-00696 мол_а. Изучение подходов к синтезу и функционализации новых хиральных терпеносодержащих аминокислот и их фосфорных аналогов.

Руководитель проекта к.х.н. К.С.Маренин

Изучено взаимодействие нитрозохлоридов монотерпенов, (+)-3-карена и (-)- α -пинена, с рядом оптически активных аминокислот и разработан метод синтеза новых «гибридных» соединений содержащих фрагмент терпена и хиральной аминокислоты. Исследована диастероселективность взаимодействия нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- α -пинена с рацемическими аминокислотами и их производными. Обнаружено, что в зависимости от природы реагентов селективность в реакции варьируется в широких пределах, от отсутствия селективности до 100% диастереомерного избытка.

Изучена применимость аминоксимов терпенов как аминокислотный компонент в реакции Кабачника-Филдса. Установлено что α -аминоксимы терпенов со свободной оксимной группой могут быть введены в реакцию лишь в условиях микроволнового облучения с охлаждением реакционной смеси, однако их O-метилированные производные способны вступать в реакцию в обычных условиях с образованием эфиров соответствующих α -аминофосфоновых кислот. Предложен метод синтеза производных терпен-содержащих альфа-аминофосфоновых кислот и синтезированы первые представители этого ряда.

Лаборатория органических светочувствительных материалов

Зав.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, и оптоэлектронных приложений. Разработка методов синтеза хромофоров ряда пирилоцианинов, полифторхалконов. Изучение люминесцентных свойств.

Пирилоцианиновые красители являются перспективным типом чувствительных к аминам люминесцентных хромофоров [В. К. Höfelschweiger 2005]. Смещение спектра люминесценции и значительное повышение интенсивности свечения исходного соединения связано с образованием в качестве продукта реакции между пирилоцианиновым красителем и амином люминесцирующего пиридоцианинового красителя. Исследовано взаимодействие пирилоцианинов с юлолидиновым циклом в донорной части молекулы **22а-с**, адсорбированных на силикагеле, с 4-метиланилином и 4-метил-1,3-фенилендиамином с образованием пиридоцианиновых красителей **23а-f**. Измерены спектрально-люминесцентных свойств соединений **23а-f** и проведено сравнение их с имеющимися данными для исходных красителей **22а-с**.

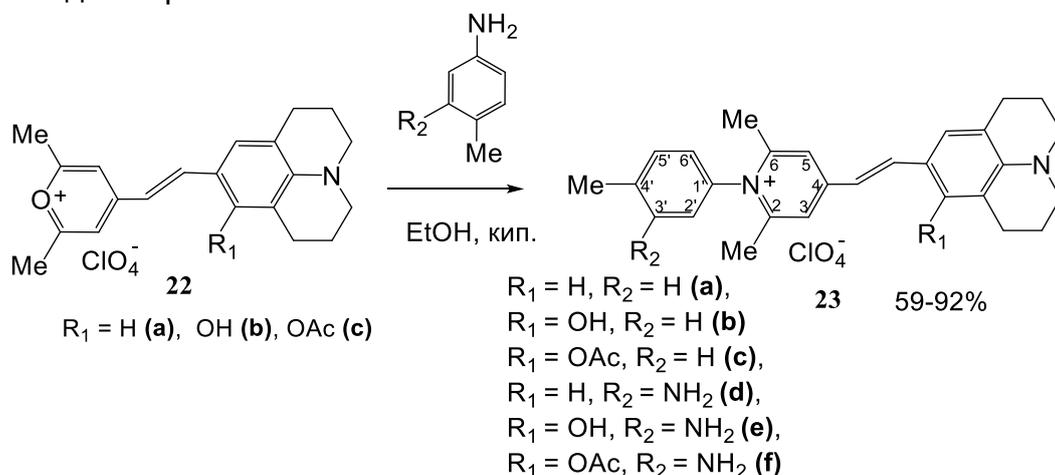


Схема 1. Синтез юлолидинозамещенных пиридоцианиновых красителей.

Для выяснения минимальной концентрации пиридоцианонового красителя, необходимой для наблюдения люминесцентного отклика, была построена зависимость интегральной интенсивности свечения люминесцентного пятна красителя **23а**, адсорбированного на силикагеле, от его концентрации в исходной пробе и аналогичная

зависимость интенсивности свечения в пятне в результате реакции **22a** и 4-метил-1,3-фенилендиамин, взятых в равной концентрации, на силикагеле рис. 1.

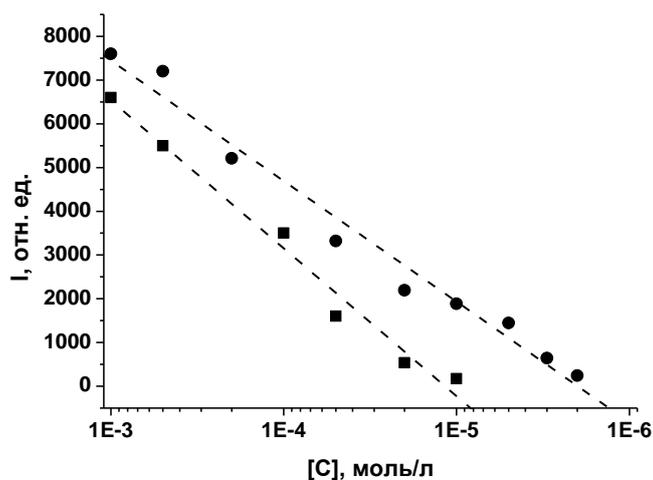


Рис. 1. Зависимость интенсивности свечения люминесцентного пятна красителя **23a** от концентрации в пробе (точки); зависимость интенсивности свечения пятна в результате реакции пирилоцианинового красителя и 2,4-диаминотолуола (1:1) (квадраты).

Исходя из полученных данных минимальная концентрация пиридоцианинового красителя **23a** в пробе, наблюдаемая по люминесценции при УФ возбуждении в пятне на сорбенте, составляет 10^{-6} М. Однако, экспериментальная минимальная концентрация ароматического амина, определяемая непосредственно по люминесценции продукта реакции 4-метил-1,3-фенилендиамин с адсорбированным красителем и 4-метил-1,3-фенилендиамином, больше этого значения на порядок и находится на уровне 10 ppm.

Методы синтеза и образцы нелинейных электро-оптических хромофоров ряда пирилоцианинов.

Полифтортриарилпиразолины обладают повышенной фотостабильностью относительно соединений, не содержащих фтор, а наличие пентафторфенильных групп предоставляет широкие возможности для функционализации хромофоров. В связи с этим нами синтезирован ряд полифтортриарилпиразолинов **25**, **28**, содержащих пиперидиновые фрагменты различного строения в полифторированных кольцах (схема 2). Показано, что замещение фтора на остаток пиперидина может быть осуществлено на различных стадиях синтеза: в молекуле исходного полифторхалкона, в полученном из него триарилпиразолине **26**, а также в конечном продукте – альдегиде **27** (схема 2).

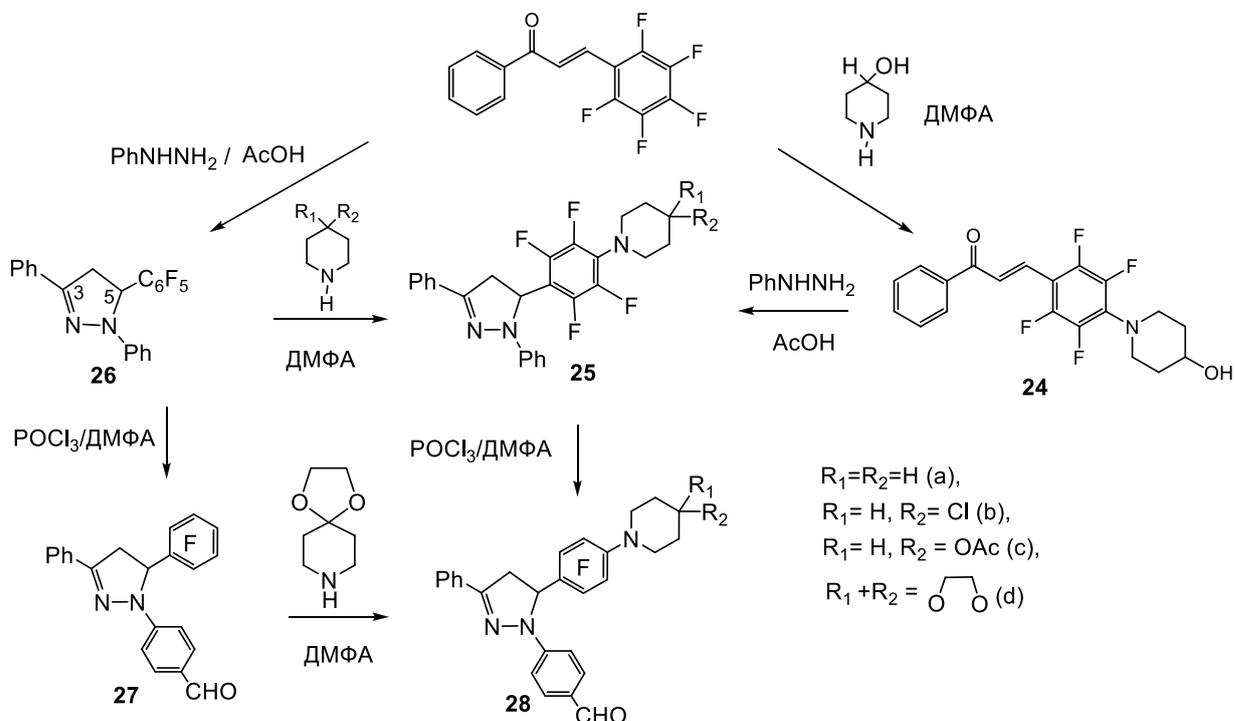


Схема 2. Синтез формилзамещенных полифтортриарилпиразолинов.

Пентафторфенилсодержащий альдегид **27** ввели в реакцию с перхлоратом 4-метил-6-*трет*-бутилтиофлавилия **29**, что привело к получения биполярного хромофора солеобразного типа – перхлората 6-*трет*-бутил-4-[(*E*)-2-{4-[(5*S*)-5-(пентафторфенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}проп-2-ен-1-ил]-2-фенилтиохромилия (**30**). Хромофор **30** обладает хорошей растворимостью, однако имеет низкую температуру плавления (до 100°C), что препятствует применению красителя в электрооптических устройствах.

Попытка использовать альдегид **27** для получения биполярного хромофора нейтрального типа оказалась неудачной, по-видимому, из-за электроноакцепторного влияния перфторфенильной группы, снижающего реакцию способность карбонильной функции. В связи с этим мы использовали в синтезе хромофора пиперидинозамещенный альдегид **28а**. В качестве акцепторного блока применяли производное трицианзамещенного пиррола **31**, полученного реакцией этилпирувата с димером малонитрила. На заключительной стадии проводили алкилирование амидной группы в красителе **32** и получали целевой хромофор **33** (схема 3).

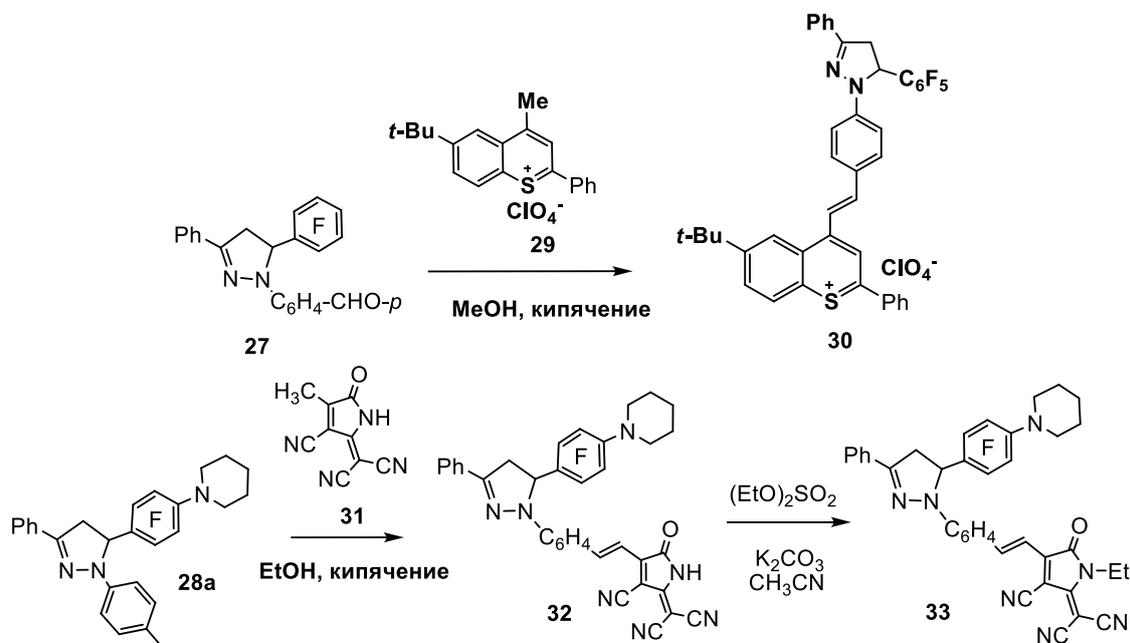


Схема 3. Синтез bipolarных хромофоров.

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

Цель работы заключалась в выявлении среди целенаправленно синтезированных ранее красителей ксантенового и тиоксантенового ряда, содержащих в качестве заместителей тяжелые атомы брома и йода, наиболее эффективного сенсibilизатора голографической записи в фотополимерных материалах в области возбуждения синглет-триплетных переходов.

В качестве исходной композиции использовали фотополимерную композицию (ФПК), состоящую из: полимерной матрицы – поливинилацетата (ПВА), мономера – акрилоилморфолина и сшивающего мономера – 1,4-бисакрилоилпепиразина (БАП). В данной композиции была использована система фотоинициирования, состоящая из гетероциклического донора, красителя-сенсibilизатора: тиоэритрозина триэтиламмониевого и йодониевой соли. Помимо основных компонентов исходная ФПК содержала растворители.

В качестве красителя-сенсibilизатора была использована триэтиламмониевая соль тиоэритрозина. Данный краситель является эффективным сенсibilизатором фотохимических процессов при прямом возбуждении запрещенных синглет-триплетных электронных переходов красителя. ФПК, сенсibilизированная триэтиламмонийной солью тиоэритрозина, позволяла проводить запись голограмм на запрещенных S-T переходах с чувствительностью порядка 300 мДж/см² к излучению с длиной волны 633 нм. Структура красителя-сенсibilизатора и спектр поглощения фотополимерных слоев, сенсibilизированных данным красителем, приведены на рис. 2.

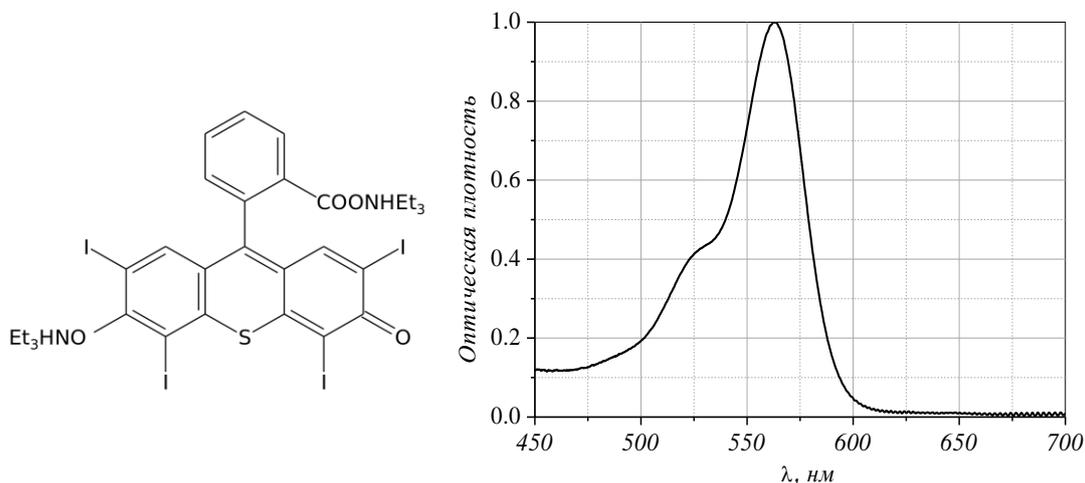


Рис. 2. Структура соли тиоэритрозина с триэтиламиноном (слева) и её УФ-спектр (справа).

Найдено, что чувствительность оптимизированного фотополимерного материала, сенсibilизированного тиоэритрозинном составляет $180 \text{ мДж}\cdot\text{см}^{-2}$ к излучению с длиной волны 633 нм и $480 \text{ мДж}\cdot\text{см}^{-2}$ к излучению с длиной волны 658 нм, а также $1.3\text{-}1.7 \text{ Дж}\cdot\text{см}^{-2}$ к излучению с длиной волны 690 нм. Стоит отметить, что чувствительность обычных фотополимерных материалов во время записи на разрешенных переходах лишь немного выше, чем чувствительность приготовленного фотополимерного материала. Тем не менее, разработанный фотополимер обладает меньшим поглощением (в 10-100 раз), что позволяет осуществлять голографическую запись без искажений, вызванных поглощением регистрирующей среды. Низкое поглощение фотополимера позволило записать семь наложенных отраженных голограмм на запрещенных переходах красителя.

Данные об оптических свойствах фотополимерных пленок на основе мономерных дитиоаза-спироалканов. Получение образцов полимерных покрытий с высоким значением показателя преломления.

Для решения технологических задач изготовления оптических компонент с уникальными оптическими параметрами либо компонент компактного формата требуются материалы, обладающие большими значениями коэффициентов преломления, более 1.6. Как правило, подобные полимерные материалы с высоким показателем преломления, состоят из молекул, содержащих в своей структуре атомы серы, селена, хлора и т.п.

Взаимодействием дитиоазаспироаминов с хлористым акрилоилом нами был получен ряд соединений (38-41), в структуре которых присутствовали тяжелые гетероатомы серы: перспективные дитиоазоспироакрилатные мономеры.

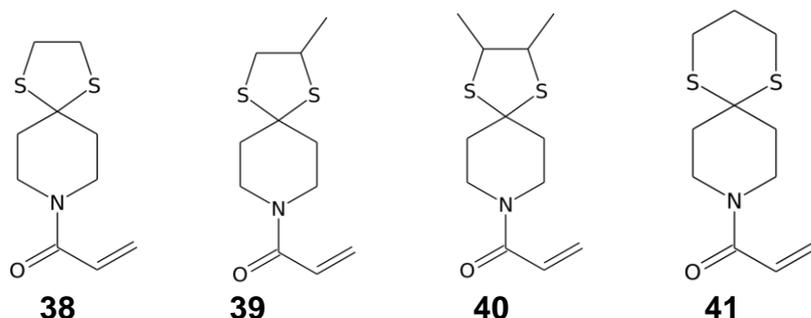


Рис. 3. Структуры мономеров, содержащих атомы серы, полученных нами.

Для оценки влияния двух атомов серы в циклической структуре мономера, были дополнительно синтезированы пиперидоновый акрилатный мономер (**42**) и диоксiazоспироакрилатный мономер (**43**).

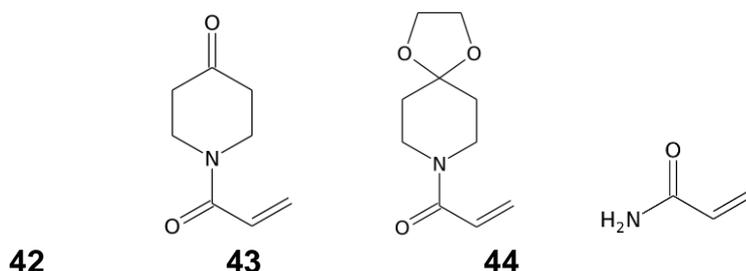


Рис 4. Структуры мономеров, полученных с целью сравнения.

Для приготовления полимерных слоев растворы дитиозоспироакрилатных мономеров (**39-41**) в хлороформе наносили на предметные стекла и медленно удаляли растворитель при непрерывном воздействии интенсивного УФ излучения, что приводило к образованию тонких пленок оптического качества. В качестве источника УФ излучения использовали УФ люминесцентную лампу со спектром излучения 360-380 нм.

Для соединения **38** пленки оптического качества были получены путем нагреванием мономера до температуры плавления 84-85°C на предметном стекле и последующим растеканием расплава по поверхности стекла. Далее образцы подвергали медленному охлаждению, сопряженному с непрерывным воздействием УФ излучения.

Были измерены коэффициенты преломления мономеров (**34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44**), коэффициенты преломления полимерных пленок полученных из соединений: **38-41**. Кроме того, по структурным формулам соединений, были рассчитаны оценочные значения коэффициентов преломления с использованием программного обеспечения: ACDLabs10 ChemSketch. Измеренные и расчетные значения приведены в таблице 1.

Таблица 1. Значения показателей преломления исследованных соединений.

№	Название	n_D^{25}	n_D^{25}	n_D
---	----------	------------	------------	-------

		(мономер)	(полимер)	(расчет)
34	N-акрилоилморфолин	1.5086±0.0006	-	1.477±0.02
35	N-акрилоилтиоморфолин	1.5608±0.0002	-	1.537±0.02
36	(2-фенил-1,3-дитиолан-4-ил) метилакрилат	-	-	1.591±0.02
37	1,5-дитиоспиро[5.5]ундекан-3-ил метакрилат	-	-	1.558±0.03
38	1-(1,4-дитиа-8-азаспиро[4.5]-декана-8-ил)проп-2-ен-1-он	1.637±0.004	1.6396±0.0008	1.613±0.03
39	1-(2-метил-1,4-дитиа-8-азаспиро[4.5]декана-8-ил)проп-2-ен-1-он	1.579±0.0002	1.6458±0.0005	1.599±0.03
40	1-(2,3-диметил-1,4-дитиа-8-азаспиро[4.5]декана-8-ил)проп-2-ен-1-он	1.5936±0.008	1.6362±0.0003	1.587±0.03
41	1-(1,5-дитиа-9-азаспиро[5.5]-ундекана-9-ил)проп-2-ен-1-он	1.64±0.005	1.638±0.0002	1.601±0.03
42	1-акрилоилпиперидин-4-он	1.5249±0.0002	-	1.5±0.02
43	1-(1,4-диокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)проп-2-ен-1-он	1.5125±0.0001	-	1.523±0.03
44	акриламид	1.498±0.003	-	1.433±0.02

Значения коэффициентов преломления полученных полимеров (из соединений **38-40**) находятся в диапазоне 1.636-1.646, что заметно больше значений показателей преломления других полимеров используемых для изготовления оптических компонентов.

Таким образом, измерены показатели преломления ряда впервые синтезированных дитиа-азаспироакрилатных мономеров, а так же из мономеров, содержащих в своей структуре атомы кислорода, вместо серы. Исследованные мономеры полимеризуются по свободно радикальному механизму. Так же, измерены показатели преломления полимерных пленок полученных из дитиа-азаспироакрилатных мономеров. Значения коэффициентов преломления полученных мономеров и полимеров находятся в диапазоне 1.636-1.646, что является перспективным для использования этих соединений в элементах полимерной оптики и т.п.

Фотополимерные образцы пленок гибридного тиол-силоксан-акрилатного материала. Данные о его термических свойствах. Характеристики записи оптических микроструктур с его использованием.

Для создания оптических элементов в интегральной и дифракционной оптике интерес представляют фоточувствительные полимерные материалы. В настоящее время для этой цели активно разрабатываются гибридные органо-неорганические композиции, причем часто в качестве мономерных групп используют акрилатные, способные к фотополимеризации по свободно-радикальному механизму.

Недостатком такого способа полимеризации является ингибирование кислородом воздуха, которое особенно сказывается для тонкоплёночных образцов. Ингибирование происходит вследствие образования пероксидных радикалов, которые являются ловушками свободных радикалов и прерывают процесс. Известно, что применение тиольных соединений в акрилатных фотополимерных композициях помогает исключить эффект кислородного ингибирования, т.е. провести так называемое тиол-еновое фотоотверждение.

Нами проведен синтез исходных структурных блоков гибридного ФПМ на основе тетраакрилатного производного дигидроксидифенилсульфида (**45**), тиол-силоксанового олигомера (**46**) и фотоинициатора – сульфониевой соли на основе производного диэтилтиоксантен-9-она (**CCDT**, **47**) (рис. 5). Гибридная фотополимерная композиция представляет собой раствор компонентов в хлороформе или ацетоне в определенных мольных соотношениях.

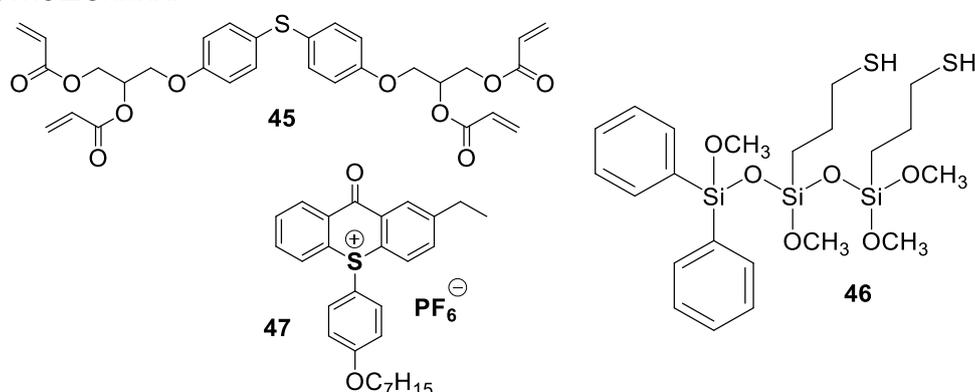


Рис. 5. Структуры компонентов ФПК: мономер 1-[4-({4-[2,3-бис(проп-2-еноилокси)пропокси]фенил}-сульфанил)фенокси]-3-(проп-2-еноилокси)пропан-2-илпроп-2-еноат (**45**), тиол-силоксановый олигомер 3-[3-(3-меркаптопропил)-1,1,3,5-тетраметокси-5,5-дифенилтрисилоксанил]пропан-1-тиол (**46**) ССДТ (**47**).

В результате исследования воздействия СИ на слои гибридного материала на основе ГФК (**45** : **46** 2:1) толщиной от 50 до 200 мкм выявлено, что его полимеризация происходит при дозах 3-100 Дж/см³. При экспонировании через рентгеношаблон был получен ряд микроструктур с аспектным соотношением до 1:12 (Рис. 6). Из проведенного исследования можно заключить, что гибридный фотополимерный материал, устойчив к действию СИ и обладает перспективой создания на его основе высокоаспектных микроструктур.

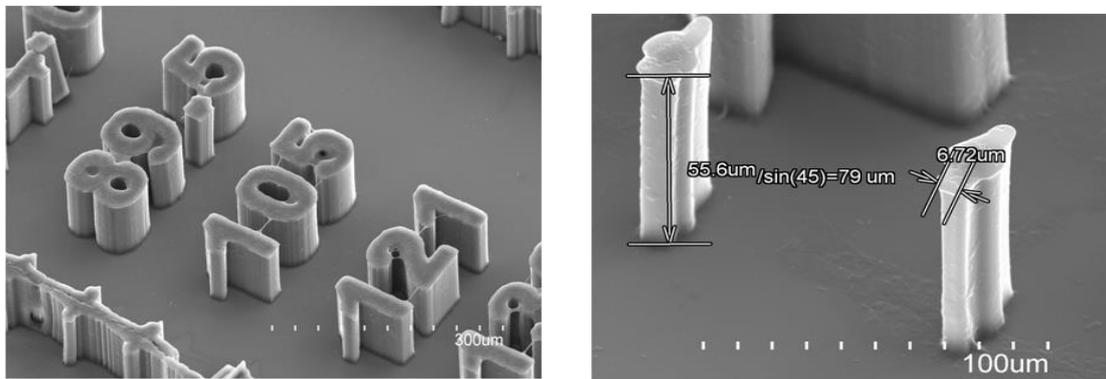


Рис. 6. Микрофотографии микроструктур, полученные на гибридном фотополимерном материале с помощью электронного микроскопа HITACHI S3400N.

Технологический отдел (ТО)

Руководитель отдела ктн С.А. Попов

Проект 0302-2014-0002. Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные.

Синтез новых производных хроманового типа, тритерпеноидов, функционализированных азот- и серосодержащими гетероциклами

Производные дитиолтионов – доноров H_2S , в частности, 5-(4-метоксифенил)-3-(1,2-дитиол)-3-тион **99a** (ADT), проявляют заметную антиоксидантную активность, такую как связывание свободных радикалов и ингибирование образования перекисей липидов. Нестероидные противовоспалительные препараты, комбинированные с донорами NO, перспективны как хемопревентивные средства. В связи с этим интересны гибридные производные, в частности тритерпеноидные.

Синтезированы сложноэфирные конъюгаты 3-О-ацилпроизводных урсоловой кислоты с 5-(4-гидроксифенил)-3-(1,2-дитиол)-3-тионом (ADTON) **101** и **103** с различным положением серосодержащего заместителя относительно остова тритерпеноида (схема 1).

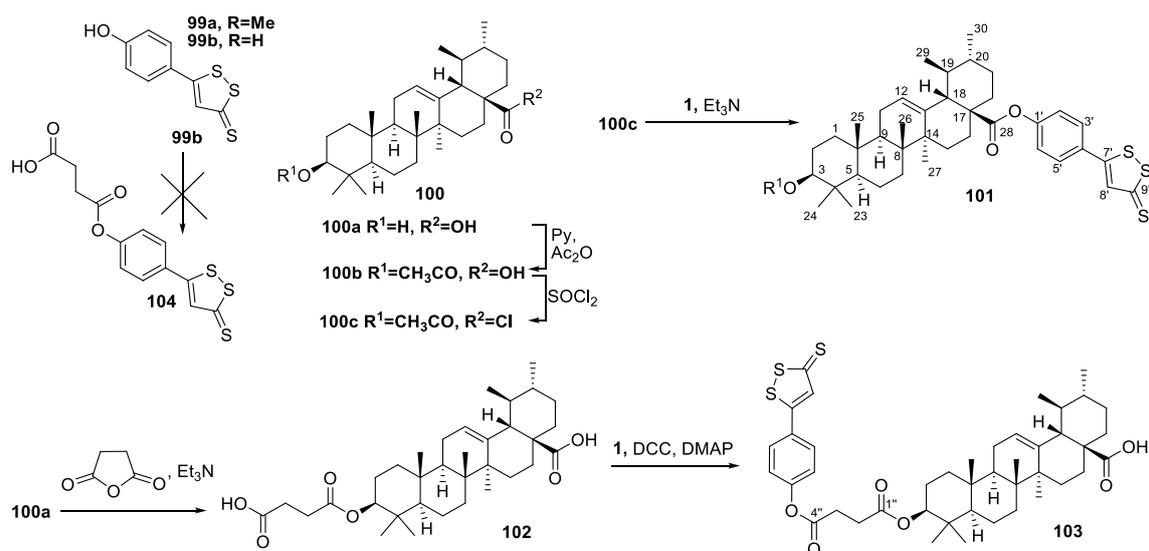


Схема 1. Синтез сложноэфирных конъюгатов 3-О-ацилпроизводных урсоловой кислоты с 5-(4-гидроксифенил)-3-(1,2-дитиол)-3-тионом (ADTON).

Аналогично синтезирован ряд новых конъюгатов урсоловой кислоты **105-109** с различным количеством заместителей, донирующих NO (фрагментов 1,2,5-оксадиазол-2-оксида / фуросана), и их положением относительно урсанового остова (схема 2).

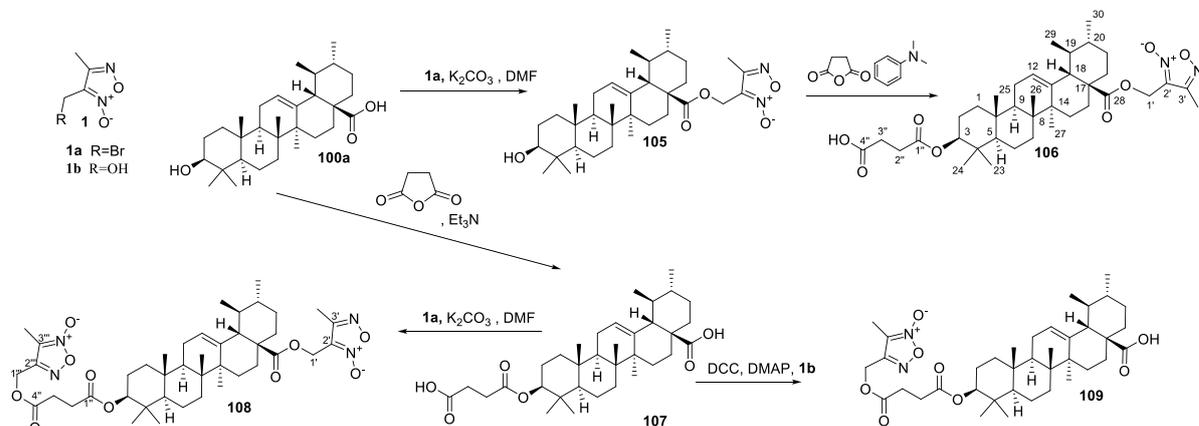


Схема 2. Синтезных конъюгатов урсоловой кислоты с заместителями, донирующими NO.

Полученные гибридные соединения тритерпеноидов с донорами H_2S и NO представляют интерес в качестве противовоспалительных и хемопреventивных средств.

Нестероидные противовоспалительные препараты, комбинированные с донорами NO (NO-NSAID), в течение последних лет привлекают значительное внимание исследователей и рассматриваются как перспективные хемопреventивные средства. По сравнению с обычными нестероидными противовоспалительными препаратами (NSAID), NO-NSAID обладают низкой токсичностью и меньшими побочными эффектами, в частности, такими как поражения желудочно-кишечного тракта и почек. Нами получены новые гибриды урсоловой кислоты и производных фуроксанов с различным положением гетероциклического фрагмента относительно терпенового остова.

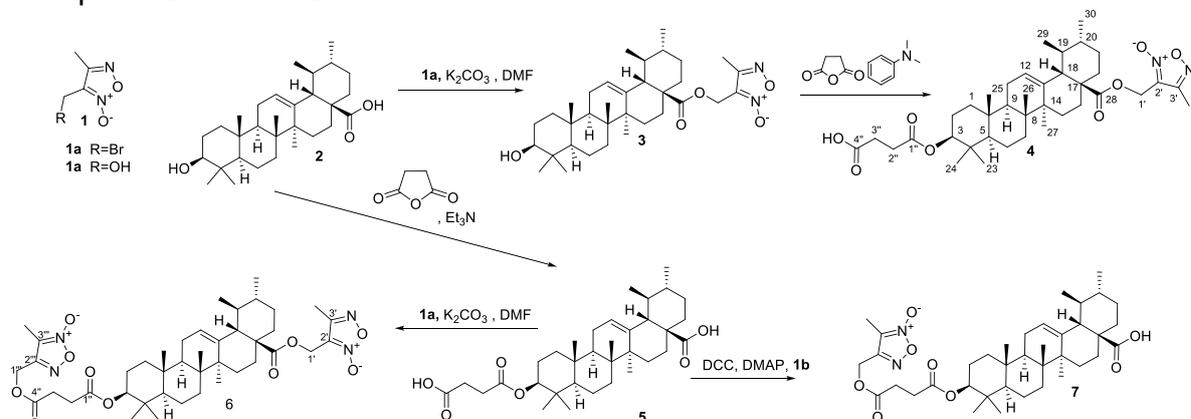


Схема 3. Синтез конъюгатов урсоловой кислоты с 1,2,5-оксадиазол-2-оксидом (фуороксаном).

Гибридные соединения, включающие структурные фрагменты со свойствами доноров H_2S и нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAID), активно изучаются в качестве противовоспалительных и хемопреventивных средств]. Производные дитиолтионов, являющиеся донорами H_2S , в частности, 5-(4-

метоксифенил)-3-1,2-дителиол-3-тион **1a** (ADT), проявляют заметную антиоксидантную активность (связывание свободных радикалов, ингибирование образования перекисей липидов). Десметиланетолтретион **1b**(ADTON), известный как метаболит ADT, используют в качестве синтона для получения новых перспективных производных конъюгатов с NSAID. Для доступных тритерпеноидов, таких как урсоловая кислота (UA) **2a** и ее синтетических производных, также опубликован ряд данных по противовоспалительной, антиоксидантной и противоопухолевой активности. Нами были синтезированы сложноэфирные конъюгаты 3-О-ацилпроизводных UA с 5-(4-гидроксифенил)-3-1,2-дителиол-3-тионом (ADTON) с различным положением серосодержащего заместителя относительно остова тритерпеноида.

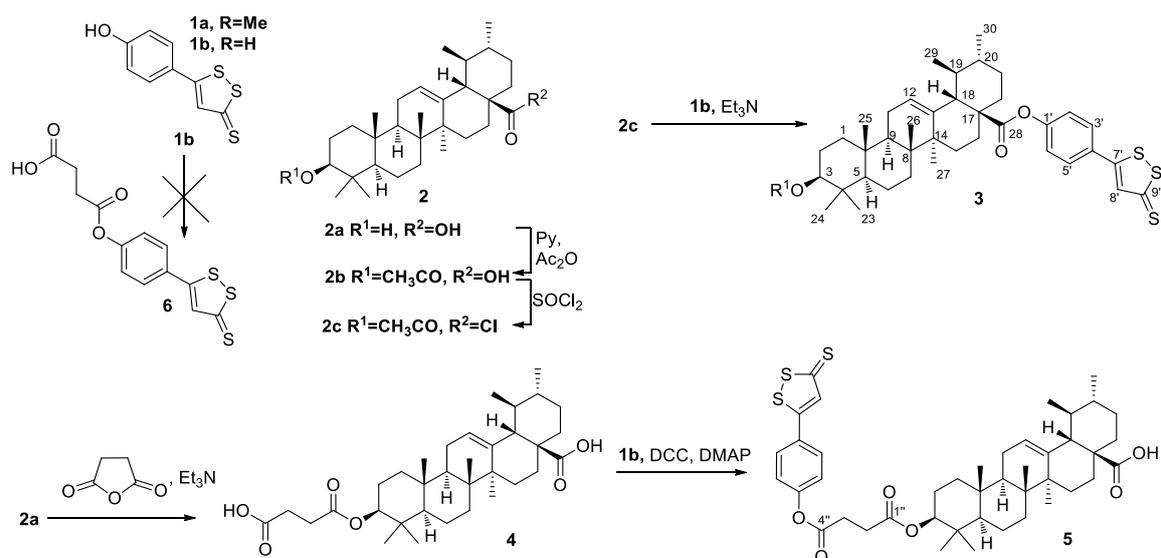


Схема 4. Синтез сложноэфирных конъюгатов урсоловой кислоты с серосодержащими заместителями.

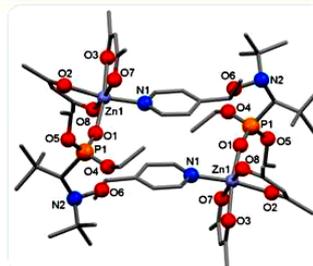
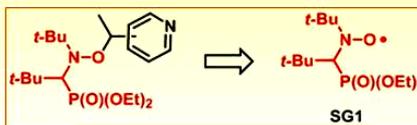
Основные научные и прикладные результаты, полученные в ходе выполнения НИР



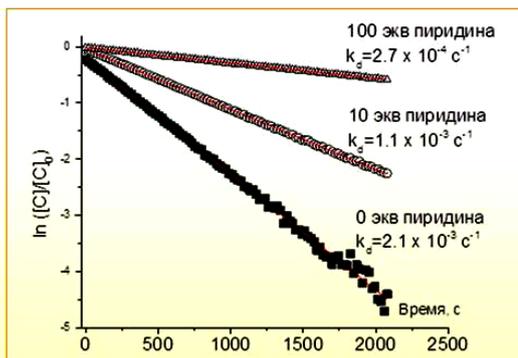
РАДИКАЛЬНАЯ КОНТРОЛИРУЕМАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ: Новый способ эффективной активации гомолиза алкоксиаминов

Изучение поведения в растворе комплексов, полученных сотрудниками, выявило случаи

25 кратного! увеличения скорости реакции гомолиза связи NO–C по сравнению с не связанным в комплекс алкоксиамином. Показана возможность управления скоростью гомолиза в зависимости от концентрации добавленного конкурирующего лиганда.



Полученный результат может найти применение при промышленном производстве полимеров с заданными свойствами для создания стабильных катализаторов полимеризации, активных при низких температурах.



C–ON bond homolysis of alkoxyamines triggered by paramagnetic copper(II) salts.
S. R. A. Marque and coll. Inorg. Chem. Front., 2016, 3, 1464–1472.



Детектирование взаимодействия мембранных белков с низкомолекулярными лигандами с использованием метода PELDOR и ортогонального мечения тритильным и нитроксильным радикалами

Для исследования взаимодействия низкомолекулярных объектов с клеточными мембранами впервые использован метод двойного электрон-электронного резонанса (PELDOR), в качестве спинового зонда выступает **тритильный радикал, синтезированный в НИОХ СО РАН**

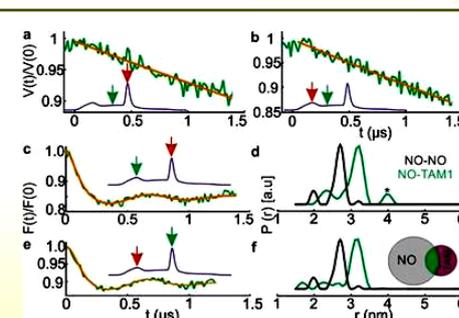
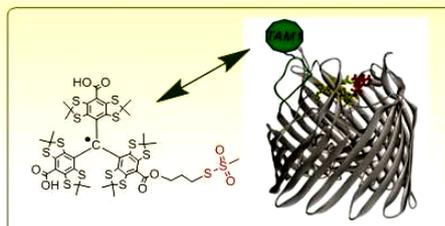
Для надежной регистрации эффекта и использована пара различающихся по химической природе спиновых меток: метка тритильного типа для селективного спин-мечения мембранных белков *E. Coli* и нитроксильная метка типа TEMPO для лиганда – цианокобаломина CNCb1.

Методика отличается высокой селективностью и чувствительностью, а надежно измеренные межспиновые расстояния дают ценную информацию о строении комплекса. Метод применим для исследования внутренних мембран бактерий, а также мембран органелл и клеточных мембран эукариотических организмов.

Selective High-Resolution Detection of Membrane Protein–Ligand Interaction in Native Membranes using Trityl–Nitroxide PELDOR

*B. Joseph, V. M. Tormyshev,
O. Yu. Rogozhnikova, D. Akhmetzyanov,
E. G. Bagryanskaya, T. F. Prisner*

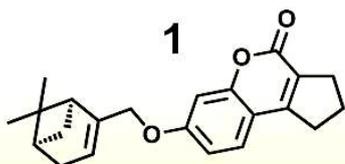
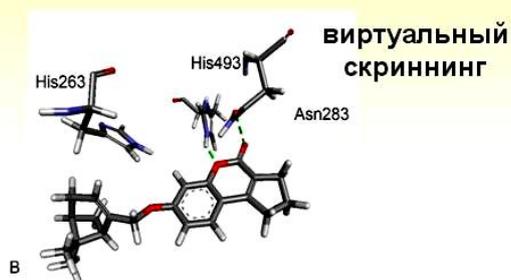
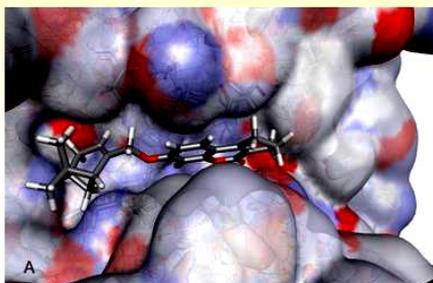
Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 128, 11538–11542



Кинетика PELDOR в Q-диапазоне при температуре 50 К в спин-меченных мембранах и полученное распределение межспиновых расстояний по результатам PELDOR. Накачка – на нитроксильную метку (NO), регистрация – на тритильном радикале (TAM1).



Новые ингибиторы Tdp1, сочетающие кумариновый и монотерпеновый фрагменты



Обнаружена **высокая ингибирующая активность** (IC_{50} 0.68 мкМ) в отношении фермента репарации ДНК тирозил-ДНК фосфодиэстеразы I в сочетании с **низкой собственной цитотоксичностью** (CC_{50} > 100 мкМ)

Соединение 1 в концентрации 5 мкМ **усиливает** цитотоксичность препарата камптотецина по отношению к раковым клеткам **в 8 раз**

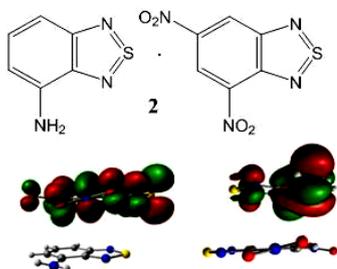
T. Khomenko et. al. *Bioorg. & Med. Chem.* 24 (2016) 5573–5581



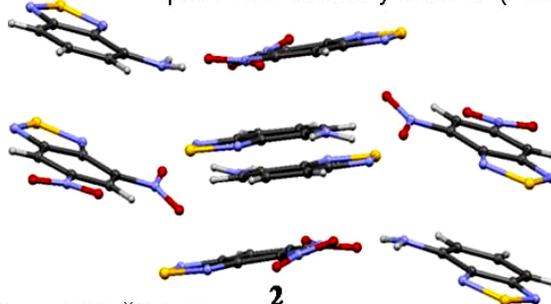
Новый тип комплексов с переносом заряда, в которых и донор и акцептор – производные 1,2,5-халькогенадiazольной π-гетероциклической системы

E. A. Chulanova et. al., *Chem. Eur. J.*, 2017, V. 23, Is.4, 852–864.
DOI: 10.1002/chem.201604121

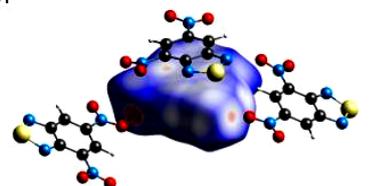
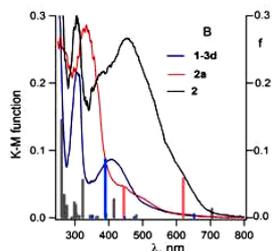
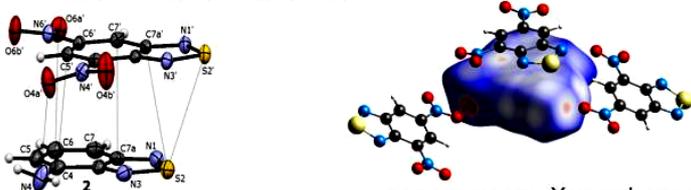
Структура комплексов



Кристаллическая упаковка (PCA)



π-СТЭКИНГ взаимодействия

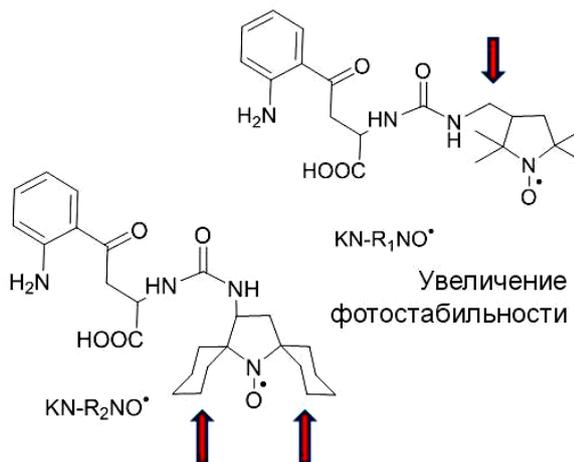
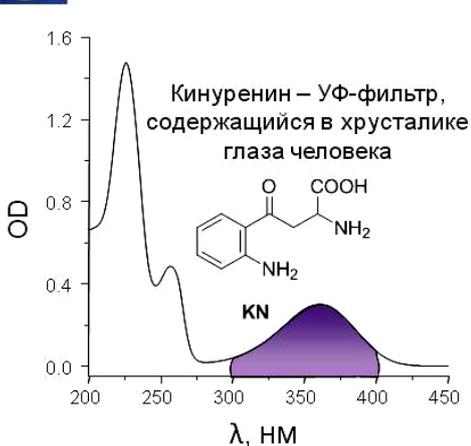


поверхность Хиршфельда (цветовой код означает силу взаимодействия)

Организации-соисполнители: Бременский университет (Германия), МГУ, НГУ, ИХКИГ СО РАН, Юргу
Руководители проекта: д.х.н. А.В. Зибарев, д.х.н. Н.П. Грицан, д.х.н. О.А. Ракитин, Prof. J. Beckmann



Влияние структурных факторов на фотостабильность спин-меченых кинуренинов



Организации-соисполнители:
 НГУ, ННИИПК, МТЦ СО РАН
Руководители проекта:
 д.х.н. И.А. Григорьев,
 к.х.н. С.В. Морозов,
 д.х.н. Ю.П. Центалович

Экранирование нитроксильной группы объемными заместителями и удлинение спейсера между кинуренином и радикалом приводит к увеличению фотостабильности

Yu.F. Polienko, et. al. / *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2016, V. 322-323, P 76-84 doi:10.1016/j.jphotochem.2016.03.007



Методика определения бора в синтетических органических соединениях с использованием метода атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой.

Результаты испытаний на органических соединениях разных классов

Рассчитано	Найдено	В
	2,54	2,54
	2,99	2,90
	3,46	3,54
	3,95	3,89
	4,21	4,33
	4,78	4,77
	5,15	5,00
	8,51	8,51
	9,66	9,68

Руководитель проекта: к.х.н. В.Д.Тихова



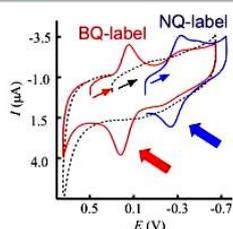
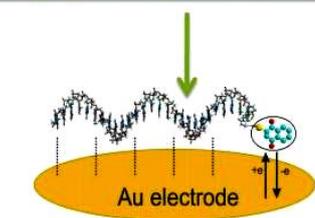
**Активные ОВР-метки
на основе бензохинона и нафтохинона
для электрохимического определения
модифицированных олигонуклеотидов
на Au электродах**

Л.А.Шундрин с соавт.

Tetrahedron Letters
57, 2016, 392-395

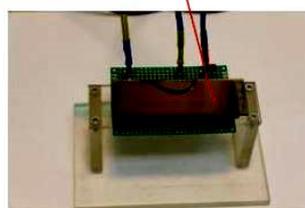


**Руководитель проекта:
д.х.н. Л.А. Шундрин**

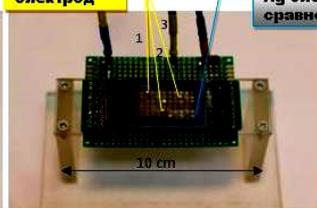


Введение простых по строению меток придает олигонуклеотиду электрохимические свойства, что позволяет идентифицировать его в смесях и находить комплементарные участки РНК и ДНК

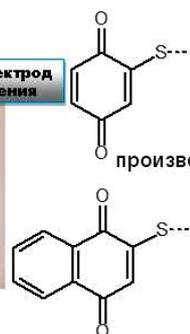
Стекланный электрод



Аu рабочий электрод



Аu электрод сравнения



Электрохимическая ячейка для детектирования олигонуклеотидов на Au электродах



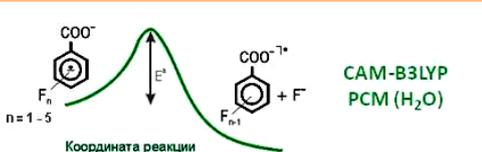
**Механизм Распада Анион-Радикалов
Фторированных Бензоатов, в Зависимости
от Положения Атомов Фтора**



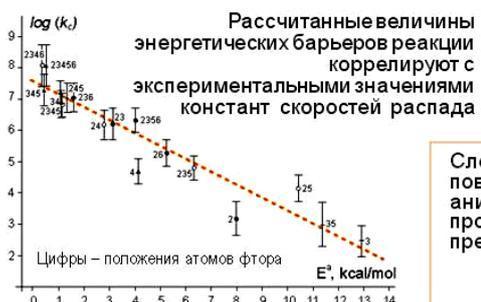
Journal of Fluorine Chemistry
188, 2016, 171-176



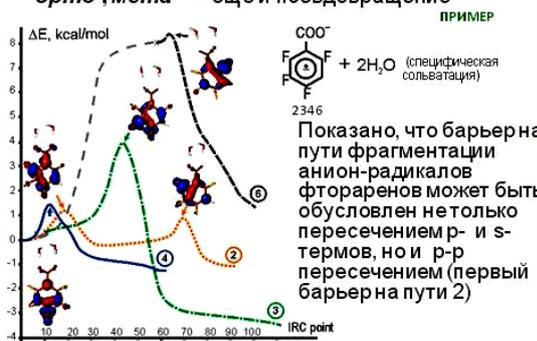
Л.Н.Щеголева, Л.И.Березина, Л.А.Шундрин



Методом расчетов (DFT) изучен механизм фрагментации анион-радикалов с отщеплением фторид-иона. Получены сечения поверхностной потенциальной энергии вдоль координат реакции, локализованы переходные состояния



Механизм фрагментации зависит от положения уходящего атома фтора.
пара- координата реакции включает растяжение и внеплоскостное отклонение связи C-F
орто-, мета- - еще и псевдотвращение



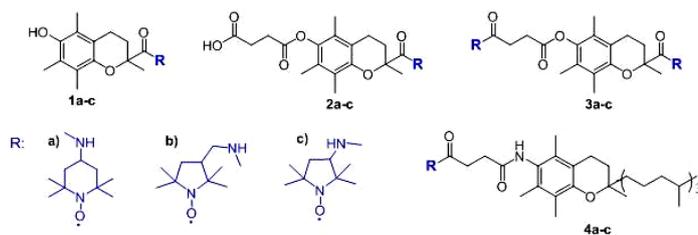
Сложное многоямное строение потенциальных поверхностей ведет к многоканальной фрагментации анион-радикалов и объясняет наблюдение нескольких продуктов при восстановительном дефторировании предшественников – фторсодержащих бензойных кислот



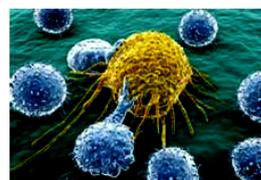
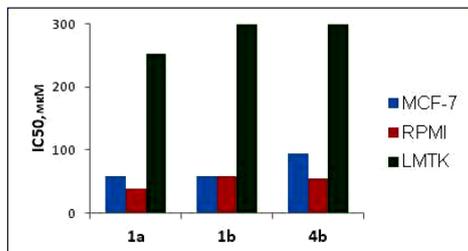
Руководитель проекта: д.х.н. Л.Н. Щеголева



Конъюгаты тролокса, сукцината тролокса и сукцината α -токоферола с нитроксильными радикалами – эффективные ингибиторы роста раковых клеток и антиоксиданты



Синтезирован новый класс спин-меченых антиоксидантов с хромановым остовом, которые могут быть использованы как ЭПР контрастирующие агенты для фармакокинетических и фармакодинамических исследований



Результаты тестирования выявили высокую цитотоксическую активность ряда соединений по отношению к раковым клеткам миеломы (RPMI) и аденокарциномы молочной железы (MCF-7) человека, высокую антиоксидантную активность, отсутствие генотоксических и мутагенных свойств на фоне низкой токсичности по отношению к нормальным клеткам фибропластов мыши (LMTK) **European Journal of Medicinal Chemistry, 2016**

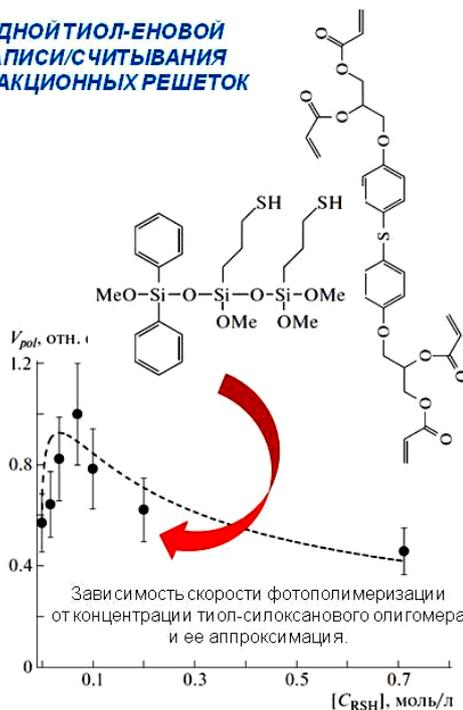
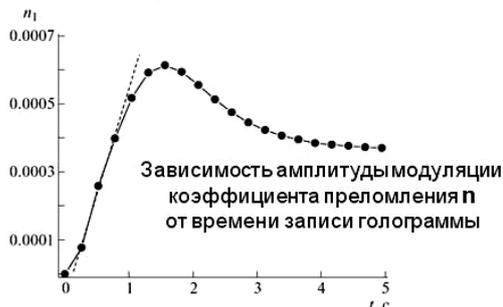
Руководители проекта: к.х.н. С.В. Морозов; д.х.н., проф. И.А. Григорьев
Организации-соисполнители: ИХБФМ СО РАН, НГУ



КИНЕТИКА ФОТОПОЛИМЕРИЗАЦИИ ГИБРИДНОЙ ТИОЛ-ЕНОВОЙ КОМПОЗИЦИИ, ИЗМЕРЕННАЯ МЕТОДОМ ЗАПИСИ/СЧИТЫВАНИЯ ПРОПУСКАЮЩИХ ГОЛОГРАФИЧЕСКИХ ДИФРАКЦИОННЫХ РЕШЕТОК

Изучена кинетика тиол-еновой фотополимеризации гибридной композиции, полученной на основе тетраакрилатного мономера и тиол-силоксанового олигомера методом голографической записи элементарных фазовых пропускающих дифракционных решеток.

Впервые показано проявление экстремальной зависимости скорости фотополимеризации от концентрации тиол-силоксанового олигомера. Вычислены параметры кинетической модели и проведена оценка отношений кинетических констант тиол-еновой фотополимеризации.

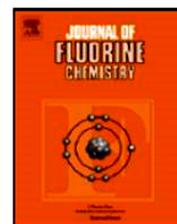
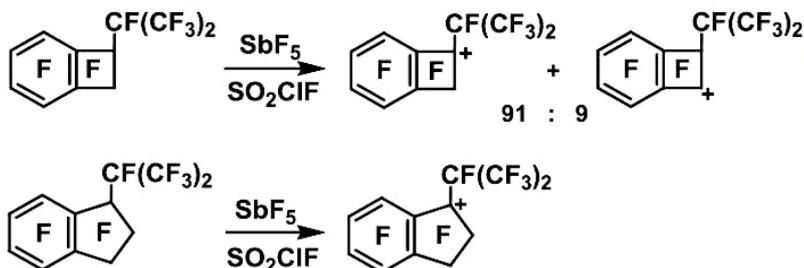


В. В. Шелковников с соавт.
ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ. Серия Б
2016, т. 58, № 5, с. 1–11

Руководитель проекта: д.х.н. В.В. Шелковников



*Парадоксальная устойчивость перфторированных
изопропилбензо-цикло-бутенильного и -инданильного катионов,
содержащих перфтор-изопропильную группу у катионного центра.*



T.V. Mezhenkova, V.M. Karpov,
I.V. Beregovaya, Ya.V. Zonov,
I.P. Chuikov, V.E. Platonov
Journal of Fluorine Chemistry,
2016, V. 192, P. 31-40

В среде SbF_5 из перфтор-1-изопропилбензоциклобутена преимущественно, а из перфтор-1-изопропил-индана исключительно образуются катионы с перфторизопропильной группой у катионного центра. Вычисленные методом DFT (B3LYP/6-31G*) относительные стабильности изомерных катионов, содержащих атом фтора или перфторалкильную группу у катионного центра, согласуются с экспериментальными данными.

Руководитель проекта: д.х.н. Т.В.Меженкова



**Asia-Pacific EPR/ESR Symposium 2016,
28 August - 2 September 2016, Irkutsk, Russia**





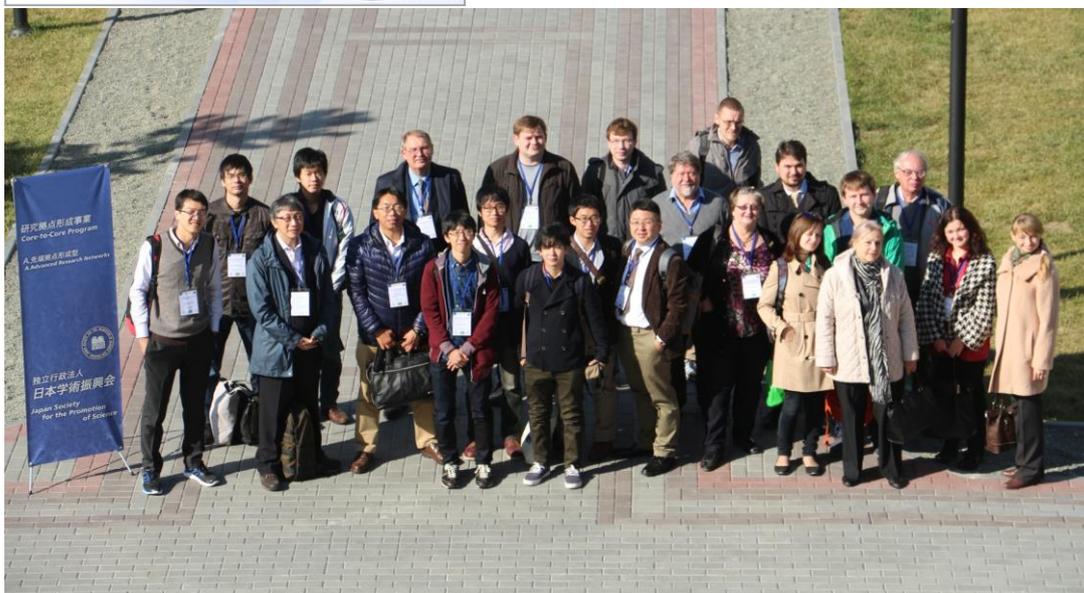
Core-to-Core / Leverhulme Trust

研究拠点形成事業
Core-to-Core Program



Joint Workshop on Organic Electronics
of Highly-Correlated Molecular Systems

26 - 30 September 2016, Novosibirsk, Russia



КРАТКИЙ ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ИНСТИТУТА В 2016 ГОДУ

№ п./п.	Наименование	Кол-во
1.	Учебники и учебные пособия	1
2.	Главы в монографиях	5
3.	Обзоры, опубликованных в международных журналах	2
4.	Обзоры, опубликованных в отечественных журналах	4
5.	Статьи, опубликованных в международных журналах	131
6.	Статьи, опубликованных в отечественных периодических журналах (входящих в перечень ВАК рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов)	61
7.	Статьи, опубликованные в журналах, не вошедших в перечень ВАК, а также в сборниках трудов	2
8.	Тезисы пленарных и устных докладов, представленных сотрудниками на международных и российских конференциях	75
9.	Тезисы стендовых докладов, представленных сотрудниками на международных и российских конференциях	60

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ В ЖУРНАЛАХ С IF более 1,5

АВТОРЫ	НАЗВАНИЕ	ЖУРНАЛ	IF
1. B. Joseph, V.M. Tormyshev, O.Yu. Rogozhnikova, D. Akhmetzyanov, E.G. Bagryanskaya, T.F. Prisner	Selective High-Resolution Detection of Membrane Protein–Ligand Interaction in Native Membranes using Trityl-Nitroxide PELDOR	Angewandte Chemie, 2016, V. 128, N 38, Pp 11710-11714	11,709
2. E.S. Babaylova, A.A. Malygin, A.A. Lomzov, D.V. Pyshnyi, M. Yulikov, G. Jeschke, O.A. Krumkacheva, M.V. Fedin, G.G. Karpova, E.G. Bagryanskaya	Complementary-addressed site-directed spin labeling of long natural RNAs	Nucl. Acids Res. (19 September 2016), 44(16): 7935-7943	9,202
3. A.A. Kuzhelev, G. Yu Shevelev, O.A. Krumkacheva, V.M. Tormyshev, D.V. Pyshnyi, M.V. Fedin, E.G. Bagryanskaya	Saccharides as Prospective Immobilizers of Nucleic Acids for Room-Temperature Structural EPR Studies	J. Phys. Chem. Lett., 2016, V. 7, N 12, pp 2544-2548	8,539
4. L.G. Kudryashova, M.S. Kazantsev V. A. Postnikov, V.V. Bruevich, Y.N. Luponosov, N.M. Surin, O.V. Borshchev, S.A. Ponomarenko, M.S. Pshenichnikov, D.Yu. Paraschuk	Highly Luminescent Solution-Grown Thiophene-Phenylene Co-Oligomer Single Crystals	ACS Appl. Mater. Interfaces 2016, 8 (16), pp 10088-10092	7,145
5. K. Suzuki, Y. Takemoto, S. Takaoka, K.Taguchi. Y. Uchida, D.G. Mazhukin, I.A. Grigor'ev, R. Tamura	Chiral all-organic nitroxide biradical liquid crystals showing remarkably large positive magneto-LC effects	Chem. Commun 2016,52(20), 3935-3938	6,567
6. D.F. Avgustinovich, M.K. Marenina, S.Ya. Zhanaeva, M.V. Tenditnik, A.V. Katokhin, K.S. Pavlov, A.Yu. Sivkov, G.B. Vishnivetskaya, M.N. Lvova, T.G. Tolstikova, V.A. Mordvinov	Combined effects of social stress and liver fluke infection in a mouse model	Brain, Behavior, and Immunity 2016, V. 53, Pp 262-272	5,874
7. E. A. Chulanova, E.A. Pritchina, L. A. Malaspina, S. Grabowsky, F. Mostaghimi, J. Beckmann, I. Yu. Bagryanskaya, M. V. Shakhova, L. S. Konstantinova, O.A. Rakitin, .N. P. Gritsan ,A. V. Zibarev	New Charge-Transfer Complexes with 1,2,5-Thiadiazoles as Both Electron Acceptors and Donors Featuring an Unprecedented Addition Reaction	Chemistry - A European Journal	5,771

8. S.N. Konchenko, S.V. Klementieva, N.P. Gritsan, M.M. Khusniyarov, A. Witt, A.A. Dmitriev, E.A. Suturina, N.D. Hill, T.L. Roemmele, T. Michael, R.T. Boere, P.W. Roesky, A.V. Zibarev	The first lanthanide complexes with a redox-active sulphur diimide ligand: synthesis and characterization of $[\text{Ln}(\text{ncp})_2(\text{rn})_2\text{s}]$, Ln = sm, eu, yb; r = sime3	Chemistry - A European Journal	5,771
9. A.M. Agafontsev, T.A. Shumilova, P.A. Panchenko, S. Janz, O.A. Fedorova, E.A. Kataev	Utilizing a pH-Sensitive Dye in the Selective Fluorescent Recognition of Sulfate	CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL V. 22, N 42, October 10, 2016, Pp 15069-15074	5,771
10. S.E. Tolstikov, E.V. Tretyakov, D.E. Gorbunov, I.F. Zhurko, M.V. Fedin, G.V. Romanenko, A.S. Bogomyakov, N.P. Gritsan, D.G. Mazhukin	Reaction of Paramagnetic Synthon, Lithiated 4,4,5,5-Tetramethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-oxyl 3-oxide, with Cyclic Aldonitrones of the Imidazole Series	Chemistry - A European Journal 2016, V. 22, N 41, Pp 14598-14604	5,771
11. G. Audran, E.G. Bagryanskaya, P. Bremond, M.V. Edeleva, S.R.A. Marque, D.A. Parkhomenko, O.Yu. Rogozhnikova, V.M. Tormyshev, E.V. Tretyakov, D.V. Trukhin, S.I. Zhivetyeva	Trityl-based alkoxyamines as NMP controllers and spin-labels	Polym. Chem. 2016, 42(7), 6490-6499	5,687
12. G. Audran, P.I Bremond, S. R. A. Marque, T. Yamasaki	C-ON Bond Homolysis of Alkoxyamines, Part 11: Activation of the Nitroxyl Fragment	J. Org. Chem. 2016, 81 (5), pp 1981-1988	4,785
13. G. Audran, E. Bagryanskaya, I. Bagryanskaya, P. Bremond, M. Edeleva, S.R. Marque, D. Parkhomenko, E. Tretyakov, S. Zhivetyeva	C-ON bond homolysis of alkoxyamines triggered by paramagnetic copper(II) salts	Inorg. Chem. Front., 2016 2016,3, 1464-1472	4,532
14. A.M. Sheveleva, M.Yu. Ivanov, I.K. Shundrina, A.D. Bukhtoyarova, E.G. Bagryanskaya, M.V. Fedin	Continuous Wave and Time-Resolved Electron Paramagnetic Resonance Study of Photoinduced Radicals in Fluoroacrylic Porous Polymer Films	J. Phys. Chem. C 2016, 120 (27), Pp 14767-14773	4,509
15. A.S. Poryvaev, A.M. Sheveleva, D.I. Kolokolov, A.G. Stepanov, E.G. Bagryanskaya, M.V. Fedin	Mobility and Reactivity of 4-Substituted TEMPO Derivatives in Metal-Organic Framework MIL-53(Al)	J. Phys. Chem. C 2016, 120 (19), pp 10698-10704	4,509

16. M.V. Fedin, G. Yu Shevelev, D. V Pyshnyi, V.M. Tormyshev, G. Jeschke, M. Yulikov, E.G. Bagryanskaya	Interaction of Triarylmethyl Radical with DNA Termini Revealed by Orientation-Selective W-band Double Electron-Electron Resonance Spectroscopy	Phys. Chem. Chem. Phys 2016,18, 29549-29554	4,449
17. H. Chen, A.G. Maryasov, O. Rogozhnikova, D.V. Trukhin, V.M. Tormyshev, M. Bowman	Electron spin dynamics and spin-lattice relaxation of trityl radicals in frozen solutions	Phys. Chem.Chem. Phys., 2016,18, 24954-24965	4,449
18. M.B. Bushuev, D.P. Pishchur, E.B. Nikolaenkova, V.P. Krivopalov	Compensation effects and relation between the activation energy of spin transition and the hysteresis loop width for an iron(II) complex	Phys. Chem. Chem. Phys 2016,18(25), 16690-16699	4,449
19. E.S. Stoyanov	The salts of chloronium ions R-Cl ⁺ -R (R = CH ₃ or CH ₂ Cl): formation, thermal stability, and interaction with chloromethanes	Phys. Chem. Chem. Phys. 2016, 18 (18), 12896-12904	4,449
20. A.A. Gabrienko, A.V. Ewing, A.M. Chibiryaev, A.M. Agafontsev, K.A. Dubkov, S.G. Kazarian	New insights into the mechanism of interaction between CO ₂ and polymers from thermodynamic parameters obtained by in situ ATR-FTIR spectroscopy	Phys. Chem. Chem. Phys 2016, 18(9), 6465-6475	4,449
21. E.S. Stoyanov, S.E. Malykhin	Carbon monoxide protonation in condensed phases and bonding to surface superacidic Bronsted centers	Phys. Chem. Chem. Phys., 2016,18(6), 4871-4880	4,449
22. O.A. Efremova, Yu.A. Vorotnikov, K.A. Brylev, N.A. Vorotnikova, I.N. Novozhilov, V. Kuratieva, M.V. Edeleva, D.M. Benoit, N. Kitamura, Yu.V. Mironov, Mi.A. Shestopalov, A.J. Sutherland	Octahedral molybdenum cluster complexes with aromatic sulfonate ligands	Dalton Trans. 2016,45, 15427-15435	4,177
23. K.A. Vinogradova, V.P. Krivopalov, E. B. Nikolaenkova, N. V. Pervukhina, D.Yu. Naumov, E.G. Boguslavsky, M.B. Bushuev	Mixed-valence copper(I,II) complexes with 4-(1H-pyrazol-1-yl)-6-R-pyrimidines: from ionic structures to coordination polymers	Dalton Trans 2016, 45 (2), 515-524	4,177

24. M.B. Bushuev, D.P. Pishchur, V.A. Logvinenko, Yu.V. Gatilov, I.V. Korolkov, I.K. Shundrina, E.B. Nikolaenkova, V.P. Krivopalov	A mononuclear iron(II) complex: cooperativity, kinetics and activation energy of the solvent-dependent spin transition	Dalton Trans. 2016,45(1), 107-120	4,177
25. O.P. Korobeinichev, M.B. Gonchikzhapov, A.A. Paletsky, A.G. Tereshchenko, I.K. Shundrina, L.V. Kuibida, A.G. Shmakov, Y. Hu	Counterflow flames of ultrahigh-molecular-weight polyethylene with and without triphenylphosphate	Combustion and Flame 2016, V. 169, July 2016, Pp 261-271	4,168
26. S.V. Nikitin, V.V. Nikitin, I.I. Oleynik, I.V. Oleynik, E.G. Bagryanskaya	Activity of phenoxy-imine titanium catalysts in ethylene polymerization: A quantum chemical approach	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical V. 423, November 2016, Pp 285-292	3,958
27. E.P. Talsi, T.V. Rybalova, K.P. Bryliakov	Ti-Salalen Mediated Asymmetric Epoxidation of Olefins with H ₂ O ₂ : Effect of Ligand on the Catalytic Performance, and Insight into the Oxidation Mechanism	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 2016, V. 421, 2016, Pages 131-137	3,958
28. Yu.S. Demidova, E.V. Suslov, O.A. Simakova, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, I.L. Simakova, D.Yu. Murzin	Selective one-pot carvone oxime hydrogenation over titania supported gold catalyst as a novel approach for dihydrocarvone synthesis	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical V. 420, August 2016, Pp 142-148	3,958
29. M.N. Timofeeva, V.N. Panchenko, K.P. Volcho, S.V. Zakusin, V.V. Krupskaya, A. Gil, O.S. Mikhailchenko, M.A. Vicente	Effect of acid modification of kaolin and metakaolin on Bronsted acidity and catalytic properties in the synthesis of octahydro-2H-chromen-4-ol from vanillin and isopulegol	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical V. 414, April 2016, Pp 160-166	3,958
30. A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, D.S. Baev, A.V. Shernyukov, A.A. Shtro, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov	Aliphatic and alicyclic camphor imines as effective inhibitors of influenza virus H1N1	European Journal of Medicinal Chemistry	3,902

<p>31. O.D. Zakharova, T.S. Frolova, Yu.V. Yushkova, E.I. Chernyak, A.G. Pokrovsky, M.A. Pokrovsky, S.V. Morozov, O.I. Sinitsina, I.A. Grigor'ev, G.A. Nevinsky</p>	<p>Antioxidant and antitumor activity of trolox, trolox succinate, an α-tocopheryl succinate conjugates with nitroxides</p>	<p>European Journal of Medicinal Chemistry 2016, V. 122, Pages 127-137</p>	<p>3,902</p>
<p>32. T.N. Drebuschak, V.A. Drebuschak, N.A. Pankrushina, E.V. Boldyreva</p>	<p>Single-crystal to single-crystal conformational polymorphic transformation in tolbutamide at 313 K. Relation to other polymorphic transformations in tolbutamide and chlorpropamide</p>	<p>CrystEngComm 2016,18, 5736-5743</p>	<p>3,849</p>
<p>33. A.A. Gorodetsky, I.A. Kirilyuk, V.V. Khramtsov, D.A. Komarov</p>	<p>Functional electron paramagnetic resonance imaging of ischemic rat heart: Monitoring of tissue oxygenation and pH</p>	<p>Magnetic Resonance in Medicine 2016,V. 76, N 1, Pp 350-358</p>	<p>3,782</p>
<p>34. E.V. Parkhomchuk, D.G. Gulevich, A.I. Taratayko, A.M. Baklanov, A.V. Selivanova, T.A. Trubitsyna, I.V. Voronova, P.N. Kalinkin, A.G. Okunev, S.A. Rastigeev, V.A. Reznikov, V.S. Semeykina, K.A. Sashkina, V.V. Parkhomchuk</p>	<p>Ultrasensitive detection of inhaled organic aerosol particles by accelerator mass spectrometry</p>	<p>Chemosphere V. 159, September 2016, Pp 80-88</p>	<p>3,698</p>
<p>35. A D Rogachev, S O Kuranov, N F Salakhutdinov А.Д. Рогачев, С.О. Куранов, Н.Ф. Салахутдинов</p>	<p>Chemical approach to the design of effective antidiabetic agents Противодиабетические соединения: эффективный подход к разработке препаратов</p>	<p>Успехи химии 2016, 85 (12)</p>	<p>3,687</p>
<p>36. P Shkurko, T G Tolstikova, V F Sedova О.П. Шкурко, Т.Г. Толстикова, В.Ф. Седова</p>	<p>3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one and its analogues as a platform for the design and synthesis of new biologically active compounds Дигидропиримидин-2(1H)-он и его аналоги как платформа для конструирования и синтеза новых биологически активных соединений</p>	<p>Успехи химии 2016, Т. 85, N 10, С.1056-1096</p>	<p>3,687</p>

37. A.Zakharenko, O. Luzina, O.Koval, D. Nilov, I. Gushchina, N. Dyrkheeva, V. Svedas, N. Salakhutdinov, O. Lavrik	Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors: usnic acid enamines enhance the cytotoxic effect of camptothecin	J. Nat. Prod. 2016, 79 (11), pp 2961-2967	3,662
38. A.V. Shernyukov, A.M. Genaev, G.E. Salnikov, H.S. Rzepa, V.G. Shubin	Noncatalytic bromination of benzene: A combined computational and experimental study	Journal of Computational Chemistry V. 37, N 2, 15 January 2016, Pp 210-225	3,648
39. M.A. Timoshenko, Yu.V. Kharitonov, M.M. Shakirov, I.Yu. Bagryanskaya, E.E. Shults	Synthetic Studies on Tricyclic Diterpenoids: Direct Allylic Amination Reaction of Isopimaric Acid Derivatives	ChemistryOPEN V. 5, N 1, pp 65-70, February 2016	3,585
40. G. Audran, L. Bosco, P. Nkolo, R. Bikanga, P. Bremond, T. Butscher, S.R. A. Marque	The β -phosphorus hyperfine coupling constant in nitroxides: 6. Solvent effects in non-cyclic nitroxides	Organic & Biomolecular Chemistry 2016,14 (15), 3729-3743	3,559
41. G. Audran, P. Bremond, J.-P.. Joly, S.R. A. Marque, T. Yamasakia	C-ON bond homolysis in alkoxyamines. Part 12: the effect of the para-substituent in the 1-phenylethyl fragment	Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 3574-3583	3,559
42. S.A. Popov, L.P. Kozlova, L.M. Kornaukhova, A.V. Shpatov	Simple and efficient process for large scale preparation of betulonic acid from birch bark extracts	Industrial Crops and Products, V. 92, 15 December 2016, Pp 197-200	3,449
43. M.S. Kazantsev, E.S. Frantseva, L.G. Kudriashova, V.G. Konstantinov, A.A. Mannanov, T.V. Rybalova, E.V. Karpova, I.K. Shundrina, G.N. Kamaev, M.S. Pshenichnikov, E.A. Mostovich, D.Yu. Paraschuk	Highly-emissive solution-grown furan/phenylene co-oligomer single crystals	SC Adv 2016,6(95), 92325-92329	3,289
44. G.I. Borodkin, I.R. Elanov, Yu.V. Gatilov, V.G. Shubin	Promotional effect of ionic liquids in electrophilic fluorination of methylated uracils	RSC Advances 2016, V. 6, N 5, Pp 60556-60564	3,289

45. T.S. Sukhikh, D. A. Bashirov, D. Ogienko, N. Kuratieva, P. S. Sherin, M.I. Rakhmanova, E. A. Chulanova, N. P. Gritsan, S.N.Konchenko, A. V. Zibarev	Novel luminescent β -ketoimine derivative of 2,1,3-benzothiadiazole: synthesis, complexation with Zn(II) and photophysical properties in comparison with related compounds	RSC Adv 2016, 6(50), 43901-43910	3,289
46. Yu.A. Vorotnikov, O.A. Efremova, N.A. Vorotnikova, K.A. Brylev, M.V. Edeleva, A.R. Tsygankova, A.I. Smolentsev, N. Kitamura, Yu.V. Mironov, M.A. Shestopalov	On the synthesis and characterisation of luminescent hybrid particles: Mo ₆ metal cluster complex/SiO ₂	RSC Adv 2016,6(49), 43367-43375	3,289
47. G. Audran, L. Bosco, P. Bremond, T. Butscher, J-M. Franconi, K. Kabitaev, S.R-A. Marque, P. Mellet, E. Parzy, M. Santelli, E. Thiaudiere, S. Viel	β -Phosphorus hyperfine coupling constant in nitroxides: 5. Solvent effect	RSC Adv. 2016,6(7), 5653-5670	3,289
48. A.V. Artem'ev, E.P. Doronina, M.I. Rakhmanova, A.O. Sutyryna, I.Yu. Bagryanskaya, P.M. Tolstoy, A.L. Gushchin, A.S. Mazur, N.K. Gusarova, B.A. Trofimov	Luminescent CuI thiocyanate complexes based on tris(2-pyridyl)phosphine and its oxide: from mono-, di- and trinuclear species to coordination polymers	New J. Chem 2016,40, 10028-10040	3,277
49. O.Yu. Mazurkov, A.S. Kabanov, L.N. Shishkina, A.A. Sergeev, M.O. Skarnovich, N.I. Bormotov, M.A. Skarnovich, A.S. Ovchinnikova, K.A. Titova, D.O. Galahova, L.E. Bulychev, A.A. Sergeev, O.S. Taranov, B.A. Selivanov, A.Y. Tikhonov, E.L. Zavjalov, A.P. Agafonov, A.N. Sergeev	New effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14	J. Gen. Virol 2016, V. 97, N 5, Pp: 1229-1239	3,192

50. A.A. Lomzov, E.A. Sviridov, A.V. Shernuykov, G.Yu. Shevelev, D.V. Pyshnyi, E.G. Bagryanskaya	A Study of a DNA Duplex by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Molecular Dynamics Simulations. Validation of Pulsed Dipolar Electron Paramagnetic Resonance Distance Measurements using Triarylmethyl-Based Spin Labels	J. Phys. Chem. B 2016, 120 (23), pp 5125-5133	3,187
51. G. Audran, L. Bosco, P. Bremond, T. Butscher, S.R.A. Marque, S. Viel	Intramolecular Hydrogen Bond Reverting the Solvent Effect on Phosphorus Hyperfine Coupling Constants of β -Phosphorylated Nitroxides	ChemPhysChem 2016, V.17, N 23, Pp.3954-3663	3,138
52. F. Gaston, N. Dupuy, S. R. A. Marque, M. Barbaroux, S. Dorey	FTIR study of ageing of γ -irradiated biopharmaceutical EVA based film	Polymer Degradation and Stability V. 129, July 2016, Pp 19-25	3,120
53. B.A. Trofimov, L.V. Andriyankova, L.P. Nikitina, K.V. Belyaeva, A.G. Mal'kina, I.Yu. Bagryanskaya, A.V. Afonin, I.A. Ushakov	(Imidazol-2-yl)methyl-1,3-propanediones: Regioselective C–H Functionalization of the Imidazole Ring by Acylacetylene/Aldehyde Pairs	EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 2016, V. 2016, N 6, Pp 1199-1204	3,068
54. O.S. Patrusheva, V.V. Zarubaev, A.A. Shtro, Ya.R. Orshanskaya, S.A. Boldyrev, I.V. Ilyina, S.Yu. Kurbakova, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov	Anti-influenza activity of monoterpene-derived substituted hexahydro-2H-chromenes	Bioorganic & Medicinal Chemistry 2016, V. 24, N 21, Pages 5158-5161	2,923
55. T. Khomenko, A. Zakharenko, T. Odarchenko, H.J. Arabshahic, V. Sannikova, O. Zakharova, D. Korchagina, J. Reynisson, K. Volcho, N. Salakhutdinov, O. Lavrik	New inhibitors of tyrosyl-DNA phosphodiesterase I (Tdp 1) combining 7-hydroxycoumarin and monoterpenoid moieties	Bioorganic & Medicinal Chemistry 2016, V. 24, N 21, Pp 5573-5581	2,923
56. M.Y. Ivanov, V.A. Nadolinny, E.G. Bagryanskay, Yu.A. Grishin, M.V. Fedin, S.L. Veber	Bismuth germanate as a perspective material for dielectric resonators in EPR spectroscopy	Journal of Magnetic Resonance V. 271, October 2016, Pp 83-89	2,889

57. Z. Yang, M.D. Bridges, C.J. Lopez, O.Yu. Rogozhnikova, D.V. Trukhin, E.K. Brooks, V. Tormyshev, H.J. Halpern, W.L. Hubbell	A Triarylmethyl Spin Label for Long-Range Distance Measurement at Physiological Temperatures Using T ₁ Relaxation Enhancement	Journal of Magnetic Resonance V. 269, August 2016, Pp 50-54	2,889
58. A.A. Kuzhelev, R.K. Strizhakov, O.A. Krumkacheva, Y.F. Polienko, D.A. Morozov, G.Yu. Shevelev, D.V. Pyshnyi, I.A. Kirilyuk, M.V. Fedin, E.G. Bagryanskaya	Room-Temperature Electron Spin Relaxation of Nitroxides Immobilized in Trehalose: Effect of Substituents Adjacent to NO-group	Journal of Magnetic Resonance V. 266, May 2016, Pages 1-7	2,889
59. R.Yu. Peshkov, E.V. Panteleeva, W. Chunyan, E.V. Tretyakov, V.D. Shteingarts	One-pot synthesis of 4'-alkyl-4-cyanobiaryls on the basis of the terephthalonitrile dianion and neutral aromatic nitrile cross-coupling	Beilstein Journal of Organic Chemistry 2016, V.12, Pp 1577-1584	2,697
60. L.Yu. Gurskaya, D.S. Belyanskaya, D.S. Ryabukhin, D.I. Nilov, I.A. Boyarskaya, A.V. Vasilyev	Reactions of N,3-diarylpropiolamides with arenes under superelectrophilic activation: synthesis of 4,4-diaryl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-ones and their derivatives	Beilstein J. Org. Chem 2016, 12, 950-956	2,697
61. O.S. Mikhalchenko, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov	A practical way to synthesize chiral fluoro-containing polyhydro-2H-chromenes from monoterpenoids	Beilstein J. Org. Chem 2016, 12, 648-653	2,697
62. A.D. Rogachev, O.I. Yarovaya, S.V. Ankov, M.V. Khvostov, T.G. Tolstikova, A.G. Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov	Development and validation of ultrafast LC-MS/MS method for quantification of anti-influenza agent camphene in whole rat blood using dried blood spots and its application to pharmacokinetic studies	Journal of Chromatography B Volumes 1036-1037, 15 November 2016, Pages 136-141	2,687
63. L.A. Oparina, A.V. Artem'ev, O.V. Vysotskaya, O.A. Tarasova, V.A. Shagun, I.Yu. Bagryanskaya, B.A. Trofimov	Unexpected acid-catalyzed ferrocenylmethylation of diverse nucleophiles with vinyloxymethylferrocene	Tetrahedron 2016, V. 72, N 29, Pp 4414-4422	2,645

<p>64. A.V. Artem'ev, S.F. Malysheva, N.K. Gusarova, N.A. Belogorlova, B.G. Sukhov, A.O. Sutyryna, E.A. Matveeva, S.F. Vasilevsky, A.I. Govdi, Yu.V. Gatilov, A.I. Albanov, B.A. Trofimov</p>	<p>Reaction of elemental phosphorus with α-methylstyrenes: one-pot synthesis of secondary and tertiary phosphines, prospective bulky ligands for Pd(II) catalysts</p>	<p>Tetrahedron V. 72, N 4, 28 January 2016, Pp 443-450</p>	<p>2,645</p>
<p>65. V.P. Sivcev, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, V.I. Anikeev</p>	<p>Unusual transformations of aliphatic nitro compounds in a flow reactor in high-pressure isopropanol on alumina. Part 2. Formation of esters</p>	<p>The Journal of Supercritical Fluids V. 107, January 2016, Pages 179-181</p>	<p>2,579</p>
<p>66. Marenin K.S., Gatilov Yu.V., Agafontsev A.M., Tkachev A.V.</p>	<p>Stereoselectivity of formation of monoterpene – amino acids hybrid molecules in the reaction of monoterpene nitroso chlorides with α-amino acid derivatives</p>	<p>Steroids,</p>	<p>2,510</p>
<p>67. Yu.F. Polienko, O.A. Snytnikova, V.V. Yanshole, E.I. Chernyak, S.V. Morozov, I.A. Grigor'ev, Yu.P. Tsentelovich</p>	<p>Effect of the spacer length and nitroxide sterical shielding upon photostability of spin-labeled kynurenines</p>	<p>Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry V. 322-323, 15 May-1 June 2016, Pp 76-84</p>	<p>2,477</p>
<p>68. L.S. Konstantinova, I.V. Baranovsky, I.G. Irtegorova, I.Y. Bagryanskaya, L.A. Shundrin, A.V. Zibarev, O.A. Rakitin</p>	<p>Fused 1,2,3-Dithiazoles: Convenient Synthesis, Structural Characterization, and Electrochemical Properties</p>	<p>Molecules 2016, 21(5), 596, Special Issue "Sulfur-Nitrogen Heteroaromatics"</p>	<p>2,465</p>
<p>69. E.V. Tretyakov, R.Yu. Peshkov, E.V. Panteleeva, A.S. Scrypnik, D.V. Stass, G.V. Romanenko, V.I. Ovcharenko</p>	<p>Addition of Cyanomethyl Anion to the Cyano Group of 2-Cyano-4,4,5,5-tetramethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-oxide-1-oxyl, a Nitronyl Nitroxide</p>	<p>Tetrahedron Letters V. 57, N 21, 25 May 2016, Pp 2327-2330</p>	<p>2,347</p>

70. V.I. Supranovich, A.Yu. Vorob'ev, G.I. Borodkin, Yu.V. Gatilov, V.G. Shubin	Study on selectivity in the reaction of 2-substituted pyridinium-N-imines with dimethyl acetylenedicarboxylate	Tetrahedron Letters V. 57, N 10, 9 March 2016, Pp 1093-1096	2,347
71. L.A. Shundrin, I.G. Irtegov, N.V. Vasilieva, I.A. Khal'fina	Benzoquinone and naphthoquinone based redox-active labels for electrochemical detection of modified oligonucleotides on Au electrodes	Tetrahedron Letters V. 57, N 3, 20 January 2016, Pp 392-395	2,347
72. V.V. Bardin	Synthesis of bis(pentafluorophenyl)-phenylhalogenogermanes and bis(pentafluorophenyl)dihalogenogermanes, $(C_6F_5)_2GeXY$ (X = Ph, Y = Br, Cl; X = Y = F, Cl, Br)	Journal of Organometallic Chemistry 2016, V. 822, Pp 46-52	2,336
73. D.V. Trukhin, O.Yu. Rogozhnikova, T.I. Troitskaya, V.G. Vasiliev, M.I. K. Bowman, V.M. Tormyshev	Facile and High-Yielding Synthesis of TAM Biradicals and Monofunctional TAM Radicals	Synlett 2016, 27(06), Pp 893-899	2,323
74. A.A. Onischuk, T.G. Tolstikova, S.V. An'kov, A.M. Baklanov, S.V. Valiulin, M.V. Khvostov, I.V. Sorokina, G.G. Dultseva, N.A. Zhukova	Ibuprofen, Indomethacin and Diclofenac Sodium Nanoaerosol: Generation, Inhalation Delivery and Biological Effects in Mice and Rats	Journal of Aerosol Science V. 100, October 2016, Pp 164-177	2,278
75. E. Karpova, V. Vasiliev, V. Mamatyuk, N. Polosmak, L. Kundo	Xiongnu burial complex: A study of ancient textiles from the 22nd Noin-Ula barrow (Mongolia, first century AD)	Journal of Archaeological Science V. 70, June 2016, Pp 15-22	2,255
76. T.V. Mezhenkova, V.M. Karpov, I.V. Beregovaya, Ya.V. Zonov, I.P. Chuikov, V.E. Platonov	Generation of perfluorinated 1-alkylbenzocyclobuten-1-yl and 1-alkylindan-1-yl cations. On paradoxical stabilizing influence of an electron-withdrawing perfluoroisopropyl group on the relative stabilities of the cations	Journal of Fluorine Chemistry 2016, V. 192, Part A, Pp 31-40	2,213

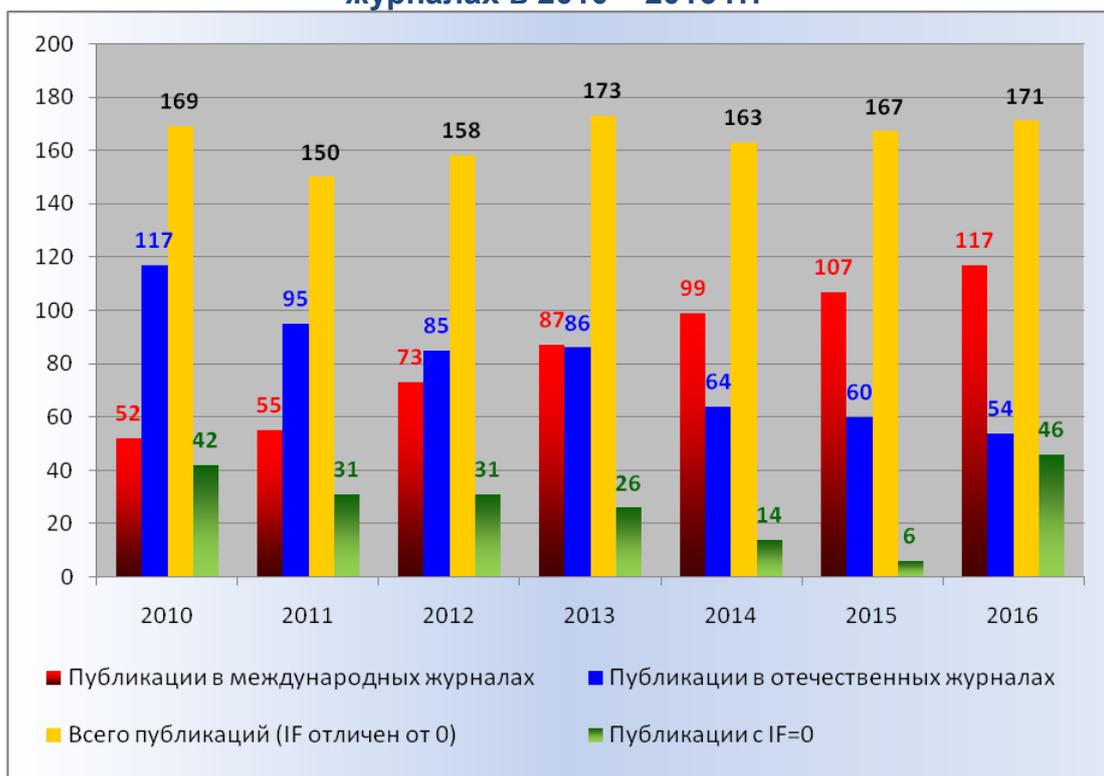
77. S.I. Zhivetyeva, O.D. Zakharova, L.P. Ovchinnikova, D.S. Baev, I.Yu. Bagryanskaya, V.D. Shteingarts, T.G. Tolstikova, G.A. Nevinsky, E.V. Tretyakov	Phosphonium betaines derived from hexafluoro-1,4-naphthoquinone: Synthesis and cytotoxic and antioxidant activities	Journal of Fluorine Chemistry V. 192, Part A, December 2016, Pp 68-77	2,213
78. L.V. Politsanskaya, V.D. Shteingarts, E.V. Tretyakov	General and efficient synthesis of polyfluorinated 2-aminotolans and 2-arylindoles	Journal of Fluorine Chemistry 2016, V. 188, August 2016, Pp 85-98	2,213
79. Ya.V. Zonov, V.M. Karpov, T.V. Mezhenkova, T.V. Rybalova, Yu.V. Gatilov, V.E. Platonov	Transformations of perfluorinated 1,2-dialkyl-, 1,1- and 1,2-alkylphenylbenzocyclobutenes to indan-2-one and isochromene derivatives under the action of CO/SbF ₅	Journal of Fluorine Chemistry 2016, V. 188, August 2016, Pp 117-125	2,213
80. D.E. Mashkantsev, I.V. Beregovaya, L.N. Shchegoleva	Position-dependent fragmentation mechanism for radical anions of fluorinated benzoates	Journal of Fluorine Chemistry 2016, V. 188, August 2016, Pp 171-176	2,213
81. T.F. Mikhailovskaya, A.G. Makarov, N.Yu. Selikhova, A.Yu. Makarov, E.A. Pritchina, I.Yu. Bagryanskaya, E.V. Vorontsova, I.D. Ivanov, V.D. Tikhova, N.P. Gritsan, Y.G. Slizhov, A.V. Zibarev	Carbocyclic functionalization of quinoxalines, their chalcogen congeners 2,1,3-benzothia/selenadiazoles, and related 1,2-diaminobenzenes based on nucleophilic substitution of fluorine	Journal of Fluorine Chemistry V. 183, March 2016, Pp 44-58	2,213
82. D.S. Fadeev, I.P. Chuikov, V.I. Mamatyuk	A study of NMR parameters of para-substituted polyfluorinated benzyl cations and their precursors	Journal of Fluorine Chemistry V. 182, February 2016, Pp 53-60	2,213
83. T.A. Korolenko, T.P. Johnston, F.V. Tuzikov, N.A. Tuzikova, A.B. Pupyshev, V.K. Spiridonov, N.V. Goncharova, I.V. Maiborodin, N.A. Zhukova	Early-stage atherosclerosis in poloxamer 407-induced hyperlipidemic mice: pathological features and changes in the lipid composition of serum lipoprotein fractions and subfractions	Lipids in Health and Disease 15:16, 22 January 2016	2,137

84. T.E. Kokina, L.A. Glinskaya, A.V. Tkachev, V.F. Plyusnin, Yu.V. Tsoy, I.Yu. Bagryanskaya, E.S. Vasilyev, D.A. Piryazev, L.A. Sheludyakova, S.V. Larionov	Chiral zinc(II) and cadmium(II) complexes with a dihydrophenanthroline ligand bearing (-)- α -pinene fragments: synthesis, crystal structures and photophysical properties	Polyhedron 2016, V. 117, 15 October 2016, Pp 437-444	2,108
85. A.V. Artem'ev, N.K. Gusarova, I.Yu. Bagryanskaya, Yu.V. Gatilov, A.O. Sutyrina	First heteroleptic diselenophosphinate and thioselenophosphinate nickel(II) complexes with N-donor co-ligands	Polyhedron V. 111, 17 June 2016, Pp 79-85	2,108
86. S.P. Babailov, P.A. Stabnikov, I.V. Korolkov, N.V. Pervukhina, O.S. Koshcheeva, I.P. Chuikov	Structure and Paramagnetic Properties of Tris-Pivaloyltrifluoroacetate Thulium(III) Complexes with 18-Crown-6 by X-Ray Analysis and NMR	Polyhedron V.105, 17 February 2016, Pp 178-185	2,108
87. B. Epel, G. Redler, C. Pelizzari, V.M. Tormyshev, H.J. Halpern	Approaching Oxygen-Guided Intensity-Modulated Radiation Therapy	Oxygen Transport to Tissue XXXVII V.876 of the series Advances in Experimental Medicine and Biolog, Part IV pp 185-193	1,953
88. B. Epel, G. Redler, V. Tormyshev, H.J. Halpern	Towards Human Oxygen Images with Electron Paramagnetic Resonance Imaging	Oxygen Transport to Tissue XXXVII V.876 of the series Advances in Experimental Medicine and Biolog, Part VII, pp 363-369	1,953
89. S.P. Babailov, I.P. Chuikov, A.I. Kruppa	Activation Energies of Intermolecular Dynamics in Ethylenediaminetetraacetate Complexes with Lanthanides: An Effect of the "Gadolinium Break"	Inorganica Chimica Acta V. 439, 1 January 2016, Pp 117-122	1,918

90. G.A. Maksimova, M.Y. Pakharukova, E.V. Kashina, N.A. Zhukova, A.V. Kovner, M.N. Lvova, A.V. Katokhin, T.G. Tolstikova, B. Sripac, V.A. Mordvinov	Effect of <i>Opisthorchis felineus</i> infection and dimethylnitrosamine administration on the induction of cholangiocarcinoma in Syrian hamsters	Parasitology International	1,860
91. V. Shelkovnikov, E. Vasiljev, V. Russkih, V. Berezhnaya	Photopolymer material sensitized by xanthene dyes for holographic recording using forbidden singlet-triplet electronic transitions	Journal of Optics (United Kingdom) 2016, V. 18, N 7, Article number 075402	1,847
92. N.A. Vorotnikova, O.A. Efremova, A.R. Tsygankova, K.A. Brylev, M.V. Edeleva, O.G. Kurskaya, A.J. Sutherland, A.M. Shestopalov, Yu.V. Mironov, M.A. Shestopalov	Characterization and cytotoxicity studies of thiol-modified polystyrene microbeads doped with $[(mO_6X_8)(NO_3)_6]^{2-}$ (x=cl, br, i)	Polymers for Advanced Technologies 2016, V. 27, N 7, Pp 922-928	1,823
93. A.I. Titkov, N.V. Bulina, A.S. Ulihin, I.K. Shundrina, E.V. Karpova, E.Yu. Gerasimov, Yu.M. Yukhin, N.Z. Lyakhov	N-Lauroylsarcosine capped silver nanoparticle based inks for flexible electronics	Journal of Materials Science: Materials in Electronics	1,798
94. G.E. Salnikov, A.M. Genaev, A.V. Shernyukov, V.G. Shubin	Protonation of ninhydrin and indan-1,2,3-trione revisited: A combined theoretical and experimental study	Journal of Molecular Structure	1,780
95. G.A. Selivanova, E.V. Tretyakov, E.V. Amosov, I.Yu. Bagryanskaya, V.G. Vasiliev, E.V. Vasilyev, V.D. Tikhova, E.V. Karpova, T.V. Basova, D.V. Stassd, V.D. Shteingarts	X-Ray induced phase transitions in 4-((4-(dibutylamino)phenyl)diazenyl)-biphenyl-2,3',4'-tricarbonitrile	Journal of Molecular Structure V. 1107, 5 March 2016, Pp 242-248	1,780
96. I.Yu. Bagryanskaya, L.V. Politanskaya, E.V. Tretyakov	Frequently used, but still unknown: Terbium(III) tris-hexafluoroacetylacetonate dihydrate	Inorganic Chemistry Communications April 2016, V. 66, Pp 47-50	1,762

<p>97. M.A. Gilinsky, T.P. Johnston, N.A. Zhukova, N.I. Dubrovina, T.V. Latysheva, S.E. Naumenko, R.A. Sukhovshina</p>	<p>Methylated arginine analogues: their potential role in atherosclerosis and cognition using the poloxamer-407-induced mouse model of dyslipidemia</p>	<p>Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 2016, V. 94, N 11, Pp 1122-1131</p>	<p>1,704</p>
<p>98. M.V. Khvostov, S.A. Borisov, T.G. Tolstikova, A.r V. Dushkin, B.D. Tsyrenova, Yu.S. Chistyachenko, N.E. Polyakov, G.G. Dultseva, A.A. Onischuk, S.V. An'kov</p>	<p>Supramolecular Complex of Ibuprofen with Larch Polysaccharide Arabinogalactan: Studies on Bioavailability and Pharmacokinetics</p>	<p>European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics</p>	<p>1,680</p>
<p>99. E.G. Kovaleva, L.S. Molochnikov, D.P. Stepanova, A.V. Pestov, D.G. Trofimov, I.A. Kirilyuk, A.I. Smirnov</p>	<p>Interfacial Electrostatic Properties of Hydrated Mesoporous and Nanostructured Alumina Powders by Spin Labeling EPR</p>	<p>Cell Biochemistry and Biophysics</p>	<p>1,627</p>
<p>100. L.A. Shundrin, I.G. Irtegova, N.V. Vasilieva, P.A. Avrorov, N.Yu. Selikhova, A.G. Makarov, A.Yu. Makarov, Yu.G. Slizhov, A.V. Zibarev</p>	<p>Electrochemical properties and radical anions of carbocycle-fluorinated quinoxalines and their substituted derivatives</p>	<p>Journal of Physical Organic Chemistry</p>	<p>1,515</p>
<p>101. E. Tretyakov, K. Okada, S. Suzuki, M. Baumgarten, G. Romanenko, A. Bogomyakov, Vi. Ovcharenko</p>	<p>Synthesis, structure and properties of nitronyl nitroxide diradicals with fused-thiophene couplers</p>	<p>JOURNAL OF PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY. V. 29, N 12, December 2016, Pp.725-734</p>	<p>1,515</p>

Публикации Института в международных и отечественных журналах в 2010 – 2016 гг.



Суммарный импакт-фактор публикаций Института в международных и отечественных журналах в 2010-2016 гг.



НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА

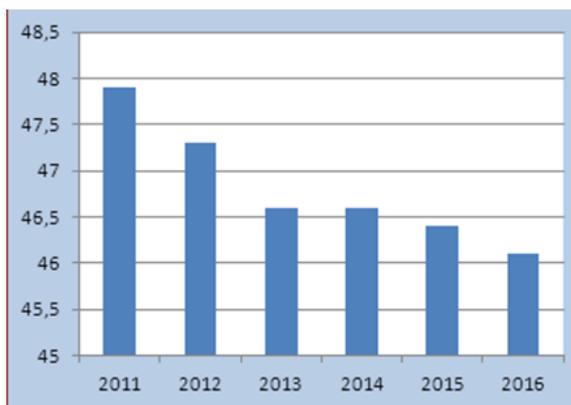
Деятельность Ученого Совета

Ученый Совет избран Общим собранием научных работников НИОХ СО РАН 19.01.2016 в составе 23 человек, 22 с правом голоса.

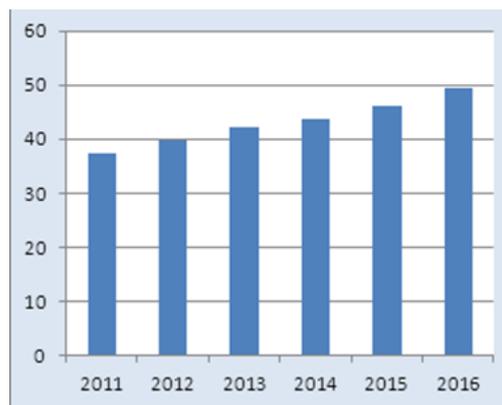
В течение 2016 года проведено 16 заседаний Ученого Совета, на которых обсуждены следующие основные вопросы:

- ◆ Выборы председателя и заместителей председателя, секретаря Ученого Совета
- ◆ Обсуждение и утверждение отчетов о научно-исследовательской работе НИОХ СО РАН, отчетов по грантам Российского Фонда Фундаментальных Исследований;
- ◆ Утверждение планов научно-исследовательской работы НИОХ СО РАН на 2017-2020 гг., формирование комплексных программ фундаментальных научных исследований с участием НИОХ СО РАН;
- ◆ Выдвижение кандидатур сотрудников НИОХ СО РАН на выборы в Российскую Академию наук, формирование кадрового резерва НИОХ СО РАН
- ◆ О выдвижении кандидатур молодых ученых Института на соискание стипендий, премий и грантов Президента РФ, Правительства РФ, Правительства Новосибирской области, государственных научных фондов,
- ◆ Организация и проведение НИОХ СО РАН научных конференций в 2016-2017 гг, конкурса научных работ и конкурса молодых ученых Института 2016 года;
- ◆ Научная сессия, посвященная 85-летию со дня рождения председателя СО РАН, директора НИОХ СО РАН акад. АН СССР Валентина Афанасьевича Коптюга 9 июня 2016 года.
- ◆ Формирование критериев оценки результативности труда научных работников, утверждение Положения об аттестации научных и инженерно-технических работников Института;
- ◆ Работа Совета научной молодежи НИОХ СО РАН
- ◆ Обсуждение и предзащита диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук
- ◆ Признание научных заслуг отдельных ученых и коллективов;
- ◆ Состояние и работа приборного парка НИОХ СО РАН, Химического сервисного центра коллективного пользования НИОХ СО РАН
- ◆ Структурные изменения в Институте

Рост и подготовка научных кадров



Средний возраст



Доля исследователей до 39 лет

В отчетном году сотрудниками НИОХ защищены:

1 докторская диссертация

по специальности 02.00.03 «органическая химия» (Диссертационный совет Д 003.049.01, НИОХ СО РАН)

Лузина Ольга Анатольевна «Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты»

10 кандидатских диссертаций

по специальности 02.00.03 «органическая химия» (Диссертационный совет Д 003.049.01, НИОХ СО РАН)

Трофимов Дмитрий Геннадьевич «Новые стерически затрудненные нитроксильные радикалы из 4*N*-имидазол-3-оксидов» (23.06.2016)

Патрушева Оксана Станиславовна «Синтез новых кислородсодержащих гетероциклических соединений из эпоксида вербенола и ароматических альдегидов, содержащих метокси- и гидроксигруппы» (23.06.2016)

Соколова Анастасия Сергеевна «Синтез новых биологически активных азотсодержащих производных камфоры и борнеола» (23.06.2016)

Патрушев Сергей Сергеевич «Синтез гетероциклических производных метиленлактонов эудесманового типа посредством реакций, катализируемых соединениями палладия и меди» (24.06.2016)

Супранович Вячеслав Игоревич «*N*-аминокатионы пиридинового ряда: получение, строение и синтетическое использование» (24.06.2016)

Никульшин Павел Викторович «Изучение термических реакций полифторарентиолов с хлором, бромом и их источниками» (07.10.2016)

Таратайко Андрей Игоревич «Синтез альдонитронов и нитроксильных радикалов с флуоресцентными заместителями в составе молекулы» (07.10.2016)

Журко Ирина Фридриховна «Нитроксильные радикалы ряда 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина с объёмными заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла» (23.12.2016)

по специальности 14.03.06. - фармакология, клиническая фармакология (Диссертационный совет Д 001.031.01 ФГБУН НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга СО РАМН)

Аньков Сергей Владимирович «Токсико-фармакологические свойства наноаэрозольной формы ибупрофена» (20.05.2016)

по специальности 01.04.17 «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества» (Диссертационный совет Д 002.191.01, КФТИ КазНЦ РАН, г. Казань)

Стрижаков Родион Константинович «Исследование магнитно-резонансных и функциональных свойств нитроксильных и тритильных радикалов» (23.12.2016)

В 2016 году в аспирантуру НИОХ СО РАН зачислены 6 человек:

Кощеев Борислав Вячеславович, Можайцев Евгений Сергеевич, Устименко Юлия, Черемных Кирилл Павлович (Направление подготовки 04.06.01 Химические науки),

Ходаков Антон Анатольевич, Низомов Сирожиддин Аширалиевич (направление подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина)

Отчислены досрочно из аспирантуры:

Патрушев Сергей Сергеевич, Патрушева Оксана Станиславовна, Трофимов Дмитрий Геннадьевич (в связи с защитой диссертации)

Подпругин Алексей Сергеевич (по собственному желанию)

Преподавательская деятельность сотрудников

В преподавательскую деятельность в 2016 г. были вовлечены **39** сотрудников Института, из них в отделе аспирантуры НИОХ СО РАН – 8, в НГУ – 31, НГПУ – 2, НГТУ – 1, НГАСУ – 1, НХТК им. Д.И. Менделеева – 1, в школах города – 5.

Под руководством научных сотрудников НИОХ СО РАН студентами НГУ, НГПУ, НГТУ выполнено около **40** курсовых работ и **24** дипломные работы. Стажировку на базе Института прошли **5** студентов Китайско-российского института Хэйлундзянского университета (КНР), **2** магистранта Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева (Казахстан), **1** магистрант Карагандинского государственного университета (Казахстан),

Защиты дипломных работ под руководством сотрудников Института

№	Руководитель	ФИО, название работы, квалификация, вуз
1	н.с. ЛМР, к.х.н., А.В. Шернюков	Свиридов Евгений Александрович Магистр, ФФ НГУ
2	с.н.с. ЛТС, к.х.н. А.М. Агафонцев	Устименко Юлия Павловна «Синтез хиральных 1-арил-1H- пиразоло[3,4-b]пиридинов на основе оксима пинокарвона и 1-арил-1H-пиразоло-5-аминов» Магистр, ТПУ
3	с.н.с. ЛТС, к.х.н. А.М. Агафонцев	Черемных Кирилл Павлович «Синтез пиридинов на основе α-замещенных оксимов ряда α-пинена» Специалист, ФЕН НГУ
4	г.н.с. ЛФАВ, д.х.н. К.П. Волчо	Ли-Жуланов Николай Сергеевич Специалист, ФЕН НГУ
5	с.н.с. ЛФАВ, к.х.н. О.А. Лузина	Рахманова Марина Евгеньевна Специалист, ФЕН НГУ
6	с.н.с. ЛФАВ, к.х.н. О.И. Яровая	Ковалева Ксения Сергеевна Специалист, ФЕН НГУ,
7	с.н.с. ЛГС к.х.н. А.М. Максимов	Кощеев Борислав Вячеславович Специалист, ФЕН НГУ
8	зав. ЛМХ, д.х.н., Э.Э. Шульц	Колкер Алина Дмитриевна Специалист, ФЕН НГУ
9	г.н.с. ГИМОР, д.х.н., Г.И. Бородкин	Усольцев Андрей Николаевич «Электрофильное фторирование функционально замещенных хинолонов NF-реагентами» Специалист, ФЕН НГУ

10	с.н.с. ЛАС, к.х.н., Н.В. Чуканов	Кузнецов Евгений Игоревич Специалист, ИЕСЭН НГПУ
11	н.с., рук. ГИМОР к.х.н., А.Ю. Воробьев	Мамнев Максим Специалист, ИЕСЭН НГПУ
12	в.н.с. ЛФИ, д.б.н. И.В. Сорокина	Захаркина Лидия Николаевна «Фармакологическая активность водорастворимого полифункционального антиоксиданта из класса пространственно затрудненных фенолов» Специалист, ИЕСЭН НГПУ
13	в.н.с. ЛФИ, д.б.н. И.В. Сорокина	Заиграев Владимир Юрьевич «Гендерные клиничко-морфологические особенности MOG-индуцированного экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей» Специалист, МедФ НГУ
14	зав. ЛОСМ, д.х.н. В.В.Шелковников	Кашуба Алексей Андреевич Специалист, НГТУ
15	зав. ЛОСМ, д.х.н. В.В.Шелковников	Вергунов Алексей Евгеньевич Специалист, НГТУ
16	зав. ЛОСМ, д.х.н. В.В.Шелковников	Хотеева Татьяна Сергеевна Специалист, НГТУ
17	н.с. ЛМХ, к.х.н., М.Е. Миронов	Печуров Владислав Константинович Бакалавр, ФЕН НГУ
18	н.с., рук. ГРОМ, к.х.н., Е.А. Мостович	Коскин Игорь Павлович Бакалавр, ФЕН НГУ
19	в.н.с. ЛФИ, д.б.н. И.В. Сорокина	Толстова Алена Игоревна «Исследование противовоспалительных и гепатопротекторных свойств хинона ТФ-5» Бакалавр, ИЕСЭН НГПУ
20	с.н.с. ЛТС, к.х.н. А.М. Агафонцев	Баранов Андрей Юрьевич «Синтез хиральных пиридинов на основе α-аминооксимов ряда 3-карена» Бакалавр, ИЕСЭН НГПУ
21	м.н.с. ЛТС Д.В. Домрачев	Самейцева Юлия Сергеевна «Изучение прохамазуленовых соединений сибирских видов полыней» Бакалавр, ИЕСЭН НГПУ
22	с.н.с. ЛПП, к.х.н. В.А. Самсонов	Геймбихнер Виктория Яновна «Синтез 5-аминоциннолинов, исходя из 2,6-диизонитрозоциклогексанона» Бакалавр, НГТУ
23	с.н.с. ЛПП, к.х.н., И.А. Оськина	Васильева Анастасия Валерьевна “Разработка и оптимизация процесса синтеза производных 4,4'-динитродифениламина, содержащих тиоксантеноновый фрагмент”

		Бакалавр, НГТУ
24	с.н.с. ЛИНИРР, к.х.н., Е.В. Пантелеева	Ван Чуньянь Бакалавр, Хэйлундзянский университет, НГУ

Стипендии им. академика Н.Н. Ворожцова для студентов химического отделения ФЕН НГУ в 2016 г.:

На основании представления кафедры органической химии стипендией им. академика Н.Н. Ворожцова и почетным дипломом стипендиата награждены студенты III курса ФЕН НГУ, показавшие наилучшие результаты в изучении органической химии в 2015-2016 учебном году.

Мункуев Алдар Аюрович	4788 баллов, I рейтинг
Бакман Артемий Сергеевич	4757 баллов, II рейтинг
Федоров Алексей Юрьевич	4748 баллов, III рейтинг

Размер стипендии составил 3067 рублей / месяц в течение года.

Олимпиада по органической химии для старшеклассников и студентов г. Новосибирска

Сотрудниками НИОХ СО РАН, по совместительству являющимися преподавателями кафедры органической химии ФЕН НГУ, при поддержке института была проведена очередная, VIII Олимпиада по органической химии для студентов 1-3 курсов.

Общее количество участников – 39 человек, все – студенты 1-3 курсов НГУ. По результатам были определены победители, которые были награждены ценными призами.

<i>Место</i>	<i>Участник</i>	<i>Баллы</i>
I	Лубов Д.	339
II	Родин Б.	316
III	Заякин И.	285

Научно-образовательный семинар

В 2016 году в Институте продолжали работу научные семинары, на которых были представлены доклады приглашенных специалистов по актуальным вопросам органической химии и химии материалов:

№	ТЕМА ЛЕКЦИИ	Лектор
1	25 марта 2016 г. Актуальные проблемы органической химии «Animal magnetoreception and Magnetic field effects on the photochemical process of cryptochromes»	Prof. Kiminori Maeda Saitama University, Japan
2	24 мая 2016 г. Науки о материалах «Новые процессы химического осаждения из газовой фазы с использованием элементоорганических соединений в технологиях формирования функциональных материалов»	Косинова Марина Леонидовна зав. лаб., в.н.с. ИНХ СО РАН
3	7 июня 2016 г. Науки о материалах «Высокоскоростные оптические модуляторы на основе нелинейно-оптических полимеров»	Плеханов Александр Иванович, д.ф.-м.н. лаборатория физики лазеров, ИАиЭ СО РАН
4	14 июня 2016 г. Науки о материалах «Синтез хромофоров для электрооптики на основе полиметиновых сопряженных структур»	Орлова Наталья Алексеевна, к.х.н., с.н.с. НИОХ СО РАН
	«Азосоединения для нелинейной оптики»	Селиванова Галина Аркадьевна, к.х.н., с.н.с. НИОХ СО РАН
5	26 августа 2016 г. Актуальные проблемы органической химии «Correlation of EPR-measured Tumor Microenvironment Parameters using Multifunctional Trityl Probe»	Храмцов Валерий Владимирович Professor, West Virginia University, Morgantown, USA Director of In Vivo Multifunctional Magnetic Resonance center Robert C. Byrd Health Sciences Center
6	15 ноября 2016 г. Актуальные проблемы органической химии "Бор-нейтронозахватная терапия рака. Химический аспект"	Брегадзе Владимир Иосифович, д.х.н., зав. лаб. ИНЭОС РАН

Патентно-лицензионная деятельность

Подано заявок: На изобретения – 12; Программы ЭВМ – 1; Ноу-хау – 1
Получено положительных решений – 7;
Получено охранных документов РФ (патентов) – 6;
Прекращено действие охранных документов РФ – 4;
Лицензионный договор на использование изобретения – 1;
Договоров об отчуждении исключительного права – 1;
Поддерживается в силе – 97 патентов

Международные научные связи

Международные научные конференции, организованные
с участием НИОХ СО РАН

№	Наименование конференции	Даты	Место проведения	Сайт и программа конференции	Число участников всего / иностранцы
1.	Международная конференция «Химическая биология-2016», посвященная 90-летию юбилею академика Д.Г.Кнорре (основной организатор – ИХБФМ СО РАН)	24.07-28.07	Новосибирск, Академгородок	http://conf.nsc.ru/PCB-2016/ru/ http://www.niboch.nsc.ru/lib/exe/fetch.php/ru/events/%D1%81%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA_%D0%BA%D0%BD%D0%BE%D1%80%D1%80%D0%B5_90.pdf	139 / 11
2.	Asia-Pacific EPR/ESR Symposium 2016	28.08-02.09	Иркутск, оз. Байкал	http://web.nioch.nsc.ru/ap-es2016/ http://web.nioch.nsc.ru/ap-es2016/files/APES%202016%20prorgam_final4.pdf	345 / 81
3.	Core-to-Core / Leverhulme Trust Joint Workshop on Organic Electronics of Highly-Correlated Molecular Systems	26.09-30.09	Новосибирск, Академгородок	http://web.nioch.nsc.ru/ctc5/index.php/en/ http://web.nioch.nsc.ru/ctc5/index.php/en/scientific-program	72 / 11

Зарубежные научные командировки

В 2016 году сотрудники НИОХ СО РАН в рамках служебных командировок посетили научные и образовательные организации следующих государств:

Страна	Всего	Длительность командировки			Цели командировки	
		до 6 мес.	до 1 года	более года	Научная работа	Участие в конференции
Великобритания	5	5			1	4
Венгрия	2	2				2
Германия	3	3			1	2
Дания	1		1		1	
Италия	1	1				1
Китай (КНР)	2	2				2
Польша	2	2				2
США	1	1				1
Финляндия	1	1				1
Франция	4	4				4
Япония	1	1				1
Итого	23	22	1		3	20

Прием иностранных граждан в НИОХ СО РАН

№	ФИО	Страна, организация	Сроки	Цель визита
1.	Марк Сильван Sylvain Marque	Франция, университет Экс-Марсель	20.10-10.12	Научно-исследовательская работа в рамках совместного гранта РНФ 15-13-20020.
2.	Майкл К. Боуман Michael K. Bowman	США, Университет Алабамы	05.06-05.07	Научно-исследовательская работа в рамках совместного Гранта РФФИ-Национального Научного Фонда (NSF, США) №14-03-93180 – МСХ_а
3.	Байсаров Габиден Маратович	Казахстан, Карагандинский государственный университет	03.12-16.12	Магистрант, выполнение совместных НИР
4.	Рахмели Кымбат Берекекызы	Казахстан, Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева	10.05-01.07	Проведение совместных НИР
		Магистратура НГУ	17.09.2016-30.06.2017	Преддипломная практика, руководитель – зав. ЛТС

				д.х.н. А.В. Ткачев
5.	Тулкибаева Ардак Кайратовна	АО МНПХ «Фитохимия»	03.12-16.12	Выполнение совместных НИР
6.	Кишкентаева Анаркуль Сериковна	АО МНПХ «Фитохимия»	12.03-27.03	Выполнение совместных НИР
7.	Омарова Анара Сагидуллаевна	Казахстан, Казахский национальный университет	14.11-24.11	Магистрант, повышение квалификации, руководитель – зав. ЛМХ д.х.н. Э.Э. Шульц
8.	Ван Сыци Wang, Siqi	КНР, НГУ, Китайско- Российский университет при Хэйлундзянском университете	25.05-31.07	Исследовательская практика, 3 курс
9.	Цзи Цянь Лун Ji, Qianlong			Исследовательская практика, 3 курс
9.	Ван Чуньянь Wang, Chunyan	КНР, НГУ, Китайско- Российский институт при Хэйлундзянском университете	20.10.2016- 30.06.2017	магистрант, преддипломная практика руководитель – с.н.с. ЛИНИРР к.х.н. Е.В. Пантелеева
10.	Ян Хунань Yang, Hongyan			магистрант, преддипломная практика руководитель – с.н.с. ЛМП к.х.н. А.М. Генаев
11.	Чжан Шу Zhang, Shu			магистрант, преддипломная практика, руководитель – зав. ЛМА к.х.н. В.Д. Тихова
12.	Anzari Ahsan Ullah	Индия, профессор	25.07-28.07	Участие в работе конференции «Химическая биология»
13.	Ahmad Saheem	Индия, профессор	25.07-28.07	
14.	Daimonakos Konstantinos	Великобритания, Манчестерский университет, Оксфорд, профессор	25.07-28.07	
15.	King Patric John	Великобритания, Манчестерский университет, Оксфорд	25.07-28.07	
16.	Clark David John	Великобритания, Манчестерский университет, Оксфорд	25.07-28.07	
17.	Krol Alain Lois	Франция, университет Страсбурга	25.07-28.07	
14.	Khan Mohammad Salman	Индия, профессор	25.07-28.07	
15.	Rebout	Франция,	25.07-28.07	

	Cyrill Johann	Лаборатория координационной химии			
16.	Trivolluzzi Linda Tina	Великобритания, Манчестерский университет, Оксфорд	25.07-28.07		
17.	Fujii Masayuki	Япония, Университет Киндаи	25.07-28.07		
18.	Filippov Dmitri Victorovitsj	Нидерланды, университет Лейдена	25.07-28.07		
19.	Awaga Kunio	Япония университет Нагойи, профессор	20.09-30.09	Участие в работе Международной конференции Core-to-Core / Leverhulme Trust Joint Workshop on Organic Electronics of Highly- Correlated Molecular Systems	
20.	Hanamoto Daichi	Япония, университет Чива	27.09-01.10		
21.	Kubo Kazuya	Япония, университет Хоккайдо, ассистент профессора	26.09-01.10		
22.	Makino Takaaki	Япония, университет Нагойи	27.09-30.09		
23.	Mizuno Asato	Япония, университет Нагойи	27.09-30.09		
24.	Nishde Daisuke	Япония, университет Хоккайдо	26.09-01.10		
25.	Ohshima Yu	Япония, университет Хоккайдо	26.09-01.10		
26.	Tonouchi Daiki	Япония, университет Нагойи	27.09-30.09		
27.	Yamamoto Shohei	Япония, университет Нагойи	27.09-30.09		
28.	Yoshikawa Hirofumi	Япония, Университет Квансей Гакуи, ассистент профессора	26.09-30.09		
29.	Zhang, Zhongquue	Япония, университет Нагойи	27.09-01.10		
30.	Lin, Chih-Hsiung	КНР, университет I-Shju, профессор	20.10		Обсуждение совместных НИР
31.	Kiminori Maeda	Япония, университет Сайтама	25.03		Научный семинар ННОХ СО РАН

Сотрудничество с зарубежными научными центрами

1. Грант P41 EB002034 национального Института Здоровья США «Center for Electron Paramagnetic Resonance Imaging in vivo Physiology»

от НИОХ СО РАН к.х.н., рук. группы В.М. Тормышев
от Университета г. Чикаго, Проф. Х. Дж. Халперн (США)
Howard J. Halpern, the University of Chicago,

Содержание проекта: Разработка методов синтеза нового поколения водорастворимых, низкотоксичных ТАМ, обеспечивающих появление чрезвычайно узкого синглетного сигнала в спектре ЭПР и выполняющих функцию высокочувствительного спинового зонда для *in vivo* оксиметрии. Разработка методов синтеза спиновых меток на основе ТАМ, предназначенных для исследования структуры и функций биополимеров методами ЭПР.

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

Руководитель: Сильван Марк (Университет Экс-Марсель, Франция)
от НИОХ СО РАН: к.х.н., рук. гр. В.М. Тормышев, д.х.н., зав. лаб. Е.В. Третьяков

Содержание: В ходе выполнения проекта планируется создать принципиально новую группу спиновых зондов на основе тритильных и нитроксильных радикалов, а также алкоксиаминов, способных к обратимому гомолизу и демонстрирующих смещение равновесия в сторону образования нитроксильного радикала при взаимодействии с компонентами живых систем. Предполагается разработать конкретные структуры, пригодные для исследования биологических систем, произвести испытания наиболее перспективных алкоксиаминов в биологических образцах, с помощью спектроскопии ЭПР или на ЭПР (и/или ЯМР) томографе провести эксперименты по исследованию динамики распределения спиновых зондов в организме животных.

3. Грант РФФИ 14-03-93180 совместно с National Science Foundation (NSF, США) «Международное сотрудничество в области химии» «Динамическая поляризация ядер наночастицами и кластерами»

от НИОХ СО РАН: к.х.н., рук. гр. В.М. Тормышев;
от университета Алабамы, США: проф. Майкл К. Боуман
Michael K. Bowman, The University of Alabama

Содержание: Данный проект, преследует цель получения ответов на вопросы, значимые для понимания природы динамической поляризации ядер (ДПЯ). 1. Каковы параметры спиновой динамики триарилметильных и нитроксильных свободных радикалов при концентрациях, типичных для криогенного режима ДПЯ? 2. Как формирование кластеров и агрегатов свободных радикалов в исследуемом образце влияет на спиновую динамику и, тем самым, на скорости генерации и потери поляризации 3. Какими свойствами должен обладать монодисперсный мультиспиновый нанокластер для обеспечения максимальной ядерной поляризации при минимальных потерях поляризации в процессах ядерной спиновой релаксации?

4. Грант РФФИ № 16-53-44027 "Возобновляемое сырье как источник агентов для лечения особо опасных заболеваний. Структурный анализ и направленные химические трансформации алкалоидов, дитерпеноидов и фенольных соединений флоры Сибири и Монголии»

от НИОХ СО РАН: д.х.н., проф. Э.Э Шульц;
от Института химии и химической технологии МОН Республики Монголия:
проф. к.х.н. Ж. Ганбаатар

Содержание и результаты проекта: Изучение состава низкомолекулярных растительных метаболитов уникальной флоры республики Монголия, получение сравнительных данных о составе экстрактивных веществ растений Восточной Сибири

и Монголии. Способы разделения биологически активных веществ экстрактов и их превращения. Получены новые данные о составе экстрактивных веществ и биологической активности (противовоспалительной и цитотоксической) экстрактов и индивидуальных соединений некоторых растений (*Saposhnikovia divaricata*, *Angelica dahurica*, *Aconitum koreanum*, *A. napellus* и *A. soongaricum*) Восточной Сибири и Монголии. Осуществлены направленные превращения производных доступных растительных метаболитов с введением аралкилтриазольных заместителей в структуру дигидротебаингидрохинонов и 3Н-бензофуоро[3,4-de]азоцинов.

5. Совместный российско-казахский междисциплинарный интерграционный проект "Исследование химических превращений растительных метаболитов флоры Республики Казахстан и регионов Сибири Российской Федерации с целью разработки лекарственных препаратов",

от НИОХ СО РАН: Зав. лаб. медицинской химии, д.х.н., проф. Э.Э. Шульц;
от Международного научно-производственного холдинга "Фитохимия" МОН РК Академик МОН РК, директор МНПХ «Фитохимия», проф. С.М. Адекенов

Содержание проекта: Выделение сесквитер-пеноидов, алкалоидов, флавоноидов и тритерпеноидов из растений, установление их строения и продуктов химической модификации.

6. Международный проект, поддержанный частным фондом Leverhulme Trust, IN-2012-094 «Халькоген-азотные соединения для электроники и спинтроники»

от НИОХ СО РАН: д.х.н. А.В. Зибарев
от ИОХ РАН и МГУ (г. Москва): д.х.н. О.А. Ракитин
от Университета Ст. Эндрюс: проф. Дж. Д. Вуллинс

Содержание проекта: Дизайн новых халькоген-азотных π -гетероциклов, их анион-радикальных солей, комплексов с переносом заряда и гиперкоординированных комплексов.

7. Международный грант DFG BE 3716/6-1

от НИОХ СО РАН: д.х.н. А.В. Зибарев;
от Бременского университета, ФРГ: проф. Й. Бекманн;
от университета Летбридж, Канада: проф. Р.Т. Бурей;
от университета МакМастер, Канада: проф. И. Варгас-Бака

Содержание проекта: Разработка новых халькоген-азотных π -гетероциклов, их-анион-радикальных солей, комплексов с переносом заряда и гиперкоординированных комплексов.

8. Государственное задание по программам РАН: комплексная программа СО РАН № II.2. "Совместные проекты фундаментальных исследований НАН Беларуси и СО РАН. Проект № 12. Химические модификации растительных метаболитов терпеновой и поликетидной природы с целью получения новых политаргетных биомолекул с противовоспалительным и противоопухолевым действием"

от НИОХ СО РАН: д.х.н., проф., зав. лаб. Э.Э. Шульц.
от Института биоорганической химии НАНБ: д.х.н., проф. Ф.А. Лахвич

Содержание проекта: Разработка подходов для направленной гибридизации высших терпеноидов с введением фармакофорных фрагментов природных алкилполиаминов; поиск противовоспалительных и противоопухолевых агентов; выявление кандидатов для дальнейших доклинических исследований.

9. Грант РФФИ 16-03-20416Г Проект организации Международной конференции "Asia-Pacific EPR/ESR Symposium 2016 (APES 2016)"

от НИОХ СО РАН: д.ф.-м.н. проф. Е.Г. Багрянская.

Содержание и результаты проекта: С 28 августа по 2 сентября 2016 года прошла 10-я юбилейная международная конференция Asia-Pacific EPR/ESR Symposium 2016 (APES 2016). Организаторами мероприятия выступили – Новосибирский институт

органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Международный томографический центр СО РАН, Иркутский Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и Новосибирский государственный университет. Официальные спонсоры конференции - Российский фонд фундаментальных исследований, Федеральное агентство научных организаций, Новосибирский государственный университет в рамках программы ТОП-100 и мировые производители оборудования в области ЭПР-спектроскопии – компании Bruker (Германия), Jeol (Япония) и ADANI (Белоруссия). Конференция прошла на базе Конгресс-отеля «Маяк» на берегу озера Байкал в п. Листвянка Иркутской области.

В докладе «Новая эра в ЭПР» представлена новая концепция метода ЭПР спектроскопии. В результате интенсивного развития техники высоких и сверхвысоких частот в последние годы появились генераторы импульсов произвольной формы с программируемой переменной частотой и формой импульсов. Это открывает возможность переноса идеологии экспериментов ядерного магнитного резонанса на ЭПР и широкого применения к ряду новых задач в области биологии и материаловедения. До настоящего времени метод импульсной ЭПР спектроскопии ПЕЛДОР, разработанный в ИХКИГ СО РАН, применяли лишь при азотных и гелиевых температурах. В результате применения в качестве спиновых меток тритильных радикалов, синтезированных в НИОХ СО РАН, стало возможным измерение расстояний в биополимерах при физиологически важных температурах.

Продемонстрированы примеры применения метода ЭПР и ЯМР томографии с применением СВЧ поля и спиновых зондов, синтезированных в НИОХ СО РАН, для исследования онкологических заболеваний.

Показано, что сочетание оптических методов с методами ЭПР на NV-центрах алмазов позволяет детектировать один спин и осуществлять квантовый контроль над спинами в твердых телах, а также регистрировать спектр от одной молекулы протеина и ДНК.

В мероприятии приняли ученые из 15 стран: России, Белоруссии, Австралии, Германии, Индии, Израиля, Кореи, Китая, Польши, США, Франции, Филиппин, Швейцарии, Шотландии, Японии, среди участников конференции более 50 молодых ученых.

В рамках конференции проведено общее собрание членов Азиатско-Тихоокеанского общества ЭПР (APES 2016). Профессор Е.Г. Багрянская (НИОХ СО РАН, НГУ) избрана президентом Азиатско-Тихоокеанского общества ЭПР, проф. М.В. Федин (МТЦ СО РАН, НГУ) – представителем от РФ, С.Л. Вебер (МТЦ СО РАН, НГУ) – секретарем общества.

10. Грант РФФИ 16-03-20599Г Проект организации 5-ого Международного Семинара по органической электронике высококоррелированных молекулярных систем

Пятый международный Семинар по органической электронике высококоррелированных молекулярных систем состоялся 28-30 сентября 2016 г. в г. Новосибирск в НИОХ СО РАН и Новосибирском государственном университете (НГУ) под эгидой Японского общества содействия науке (Japanese Society for the Promotion of Science, программа Core-to Core) и британского фонда Ливерхулм (Leverhulme Trust).

Финансовую поддержку Семинару оказали Российский фонд фундаментальных исследований (РФФИ), Федеральное агентство научных организаций (ФАНО), НИУ–НГУ и Японское общество содействия науке.

В семинаре приняли участие 110 ученых. В семинаре приняло участие 11 иностранных ученых из 4-х японских университетов, включая одну из наиболее ярких глобальных фигур в области органической электроники, инициатора и главную движущую силу всех упомянутых семинаров – проф. К. Авага (Nagoya University, Nagoya, Japan). Остальные участники были отечественные – из Москвы, Перми, Иркутска и Новосибирска (студенты, аспиранты и сотрудники НГУ, институтов Новосибирского Научного Центра СО РАН) и соседних научных центров – Томска, Кемерово, Барнаула и Омска. Опосредованное участие в Семинаре принял акад. РАН

Б.А. Трофимов (ИрИХ СО РАН, Иркутск), совместный доклад с которым на открытии Семинара сделал д.х.н. А.В. Иванов. К сожалению, британские ученые, уже зарегистрировавшиеся на Семинаре, отменили свое участие из-за проблем, возникших в их университетах после решения о выходе Соединенного королевства из Европейского Союза (т.н. Brexit).

Научная программа Семинара охватила весь спектр работ в области конструирования и синтеза молекулярных материалов для электроники и спинтроники и создания функциональных устройств на их основе <http://web.nioch.nsc.ru/ctc5>

Представлены 21 пленарный и устный доклад, общее количество соавторов которых составило 63 человека.

Кроме того, состоялась открытая дискуссия **Organic Electronics: «Where From, What Is / What Gives, Where Goes»**. Проведение Семинара в г. Новосибирске позволило посетить его большому количеству молодых ученых Новосибирского научного центра СО РАН и НИУ–НГУ, а также близлежащих научных центров Западной Сибири.

В результате работа Семинара позволила не только обменяться новейшей исследовательской информацией, но и установить надежные личные контакты и обсудить планы возможных совместных исследований.

11. Грант фонда им. Андре Мазон посольства Франции в Российской Федерации

проект «Switchable molecular magnets»

от НИОХ СО РАН: д.х.н., зав. лаб. Е.В. Третьяков;

от Лионского университета им. Клода Бернара: проф. Доминик Луне, Prof. Dominique LUNEAU, Laboratoire des Multimateriaux et Interfaces Université CLAUDE BERNARD LYON.

Содержание проекта: Разработка способов получения магнитных материалов на основе комплексов ионов Mn^{2+} с нитроксилами.

12. Стипендия Президента РФ для обучающихся за рубежом студентов и аспирантов организаций, осуществляющих образовательную деятельность, обучающихся по образовательным программам высшего образования по очной форме обучения за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета на 2016/2017 учебный год.

Младший научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений НИОХ СО РАН, аспирант НГУ Елена Александровна Чуланова вошла в число победителей всероссийского открытого конкурса стипендий Президента Российской Федерации (Приказ Министерства образования и науки № 653 от 01.06.2016).

13. Соглашение: «Исследование природных антрахинонов, их синтетических производных и аналогов»

от НИОХ СО РАН: Зав. лаб. медицинской химии, д.х.н., проф. Э.Э. Шульц;

от Казахского Национального Университета им. Аль-Фараби, факультет химии и химической технологии профессор Р.А. Музыкакина

Содержание проекта: стажировки и обучение студентов Казахского Национального Университета им. Аль-Фараби на базе НИОХ СО РАН

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.	Иностраннный 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-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.

Исследована на созданных псевдовирусных системах библиотека перспективных противовирусных агентов и обнаружены соединения для дальнейших исследований.

«Лаборатория строения, свойств и механизмов реакций органических соединений»

Руководитель – профессор, д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская

Методом РСА была изучена структура новых комплексов меди(I) и никеля(II) на основе пиридилфосфиновых лигандов, которые проявляют фотолюминесценцию в твердом состоянии при комнатной температуре. Для ряда комплексов характерен термо- и механохромизм фотолюминесценции, т.е. смещение максимума эмиссии при воздействии температуры и механоактивации. Соединения представляют значительный интерес как основа для создания OLED устройств.

Изучено строение ряда фосфинхалькогенидов, которые привлекают повышенный интерес исследователей как лиганды для дизайна функциональных металлокомплексов, стабилизирующие агенты и прекурсоры для синтеза наноматериалов, а также перспективные экстрагенты благородных металлов.

Выполнены поисковые электрохимические исследования ряда фторхиноксалинов с целью отбора «базовых» структур, подходящих по своим свойствам в качестве электроактивных пendants групп для синтеза полимеров, применяемых в устройствах энергонезависимой памяти.

Морфологический и химический анализы стеблей двух фенотипов мягкой пшеницы *Triticum aestivum* L. показали, что фенотип с дополнительными быстромигрирующими ферментами гидрогеназы коричневого спирта имеют более прочные клеточные стенки с меньшим

содержанием лигнина и высоким содержанием гемицеллюлоз. Также этот фенотип показал большую зерновую продуктивность.

Исследовано влияние комплексообразования алкоксиаминов с гескафторацетилацетонатом меди (II) на скорость гомолиза связи С-О. Показано, что комплексообразование ускоряет реакцию гомолиза алкоксиамина в десятки раз. При этом можно добиться оптимальной скорости инициирования полимеризации путем добавления конкурирующего агента комплексообразования (например, пиридина или любого другого сильного основания): при добавлении различного количества конкурента происходит постепенное снижение скорости гомолиза комплексной формы алкоксиамина.

«Лаборатории химии свободных радикалов»

Руководитель – профессор, д.х.н. В.А. Резников

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. 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.

Выставочная деятельность

1. ИНТЕРПЛАСТИКА 2016 (сентябрь, Казань). Средства для очистки машин по переработке пластмасс.
2. РОСУПАК 2016 (14-17 июля, Москва). Растворители для промышленных маркираторов.
3. Химия 2016 (19-22 сентября, Экспоцентр, Москва). Растворители для промышленных маркираторов, средства для очистки машин по переработке пластмасс.



Конкурс научных работ сотрудников Института

20 декабря 2016 г. в Институте состоялся конкурс научных работ сотрудников НИОХ СО РАН. На конкурс было представлено 8 работ.

Две первых премии были присуждены коллективам авторов

1. Лузина О.А., Соколов Д.Н., Салахутдинов Н.Ф., Рахманова М.Е., Комарова Н.И., Корчагина Д.В., Гатиллов Ю.В., Шернюков А.В. за цикл работ **«Синтез производных усниновой кислоты и их биологическая активность»**;

2. Тормышев В.М., Рогожникова О.Ю., Трухин Д.В., Троицкая Т.И., Багрянская Е.Г., Крумкачева О.А., Кужелев А.А., Стрижаков Р.К., Шернюков А.В. за цикл работ **«Синтез и применение тритильных радикалов как спиновых меток в структурной биологии»**.

Три вторые премии были присуждены коллективам авторов

1. Политанская Л.В., Чуйков И.П., Третьяков Е.В. за цикл работ **«Новые подходы к синтезу полифторированных азагетероциклов»**;

2. Шелковников В.В., Деревянко Д.И., Орлова Н.А., Бережная В.Н., Шундрин И.К., Васильев Е.В., Сальников Г.Е., Карпова Е.В., Русских В.В. за цикл работ **«Синтез компонентов, физико-химические свойства и формирование микроструктур в гибридном фотополимерном материале»**;

3. Григорьева И.А., Кирилюка И.А., Морозова С.В., Полиенко Ю.Ф., Черняк Е.И. **«Разработка светозащитных средств на основе кинуренина»**

Три третьи премии были присуждены коллективам авторов

1. В.Д. Тихова, В.П. Фадеева, Ю.М. Дерябина за цикл работ **«Анализ состава и структурных особенностей гуминовых кислот почв и торфов Сибирского региона»**

2. А.Ю. Воробьев, В.И. Супранович, Г.И. Бородкин, Ю.В. Гатиллов, В.Г. Шубин за работы **«Изучение механизма и селективности реакции 2-Х-пиридиний-N-иминов и 2,2'-бипиридиний-N,N'-дииминов с ацетиленами»**

3. Аньков С.В., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В., Сорокина И.В., Жукова Н.А. за цикл работ **«Нетрадиционные способы введения лекарственных веществ в организм»**

Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН

5-7 Декабря 2016 г. в НИОХ СО РАН состоялся ежегодный Конкурс молодых ученых. На Конкурс было подано 33 работы (18 аспирантов, 3 инженера, 12 студентов и магистрантов), жюри из состава научных сотрудников Института оценивали материалы, представленные на конкурс, доклад участника конкурса и ответы на вопросы.

По результатам тайного голосования

Стипендия им. акад. Н.Н. Ворожцова и Диплом I степени были присуждены м.н.с. лаборатории промежуточных продуктов, аспиранту НИОХ СО РАН IV года обучения Тену Юрию Алексеевичу;

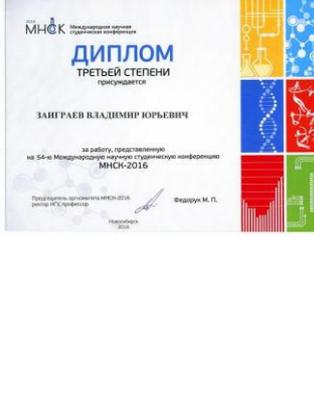
Повышенную стипендию и Дипломы II степени получили: С.А. Добрынин, Д.О. Прима, М.А. Тимошенко, С.О. Куранов, А.В. Ластовка, Н.В. Плешкова, К.П. Черемных;

Повышенную контрактную надбавку и Дипломы III степени получили: И.П. Коскин, Ю.В. Юшкова, В.А. Санникова, А.А. Кужелев, Н.С. Ли-Жуланов, Е.Д. Широкова, Е.С. Можайцев.

ПРЕМИЯ им. Валентина Афанасьевича Коптюга за лучшую работу в области физической органической химии присуждена Плешковой Надежде Владимировне за «Исследование превращений 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбоксальдегида в ДМСО спектроскопией ЯМР»

Награды Института и отдельных ученых

<p>Коллектив авторов НИОХ СО РАН Хаид Екатерина Владимировна, Павлова Алла Викторовна, Михальченко (Патрушева) Оксана Станиславовна, Корчагина Дина Владимировна, Толстикова Татьяна Генриховна, Волчо Константин Петрович, Салахутдинов Нариман Фаридович награжден Дипломом Роспатента в связи с включением изобретения "Производные 2Н-хромена в качестве анальгезирующих средств" (патент РФ № 255361) в список "100 лучших изобретений России" за 2015 год. (ЛФАВ, НИОХ)</p>	 <p>ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОМУ СОБСТВЕННОСТИ FEDERAL SERVICE FOR INTELLECTUAL PROPERTY Диплом НАГРАЖДАЮТСЯ В номинации «100 лучших изобретений России-2015» Патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный институт интеллектуальной собственности» и ИТК Векторное Содействие развитию Российской Федерации НИОХ СО РАН, СССР, Институты Авторы: Алла Викторовна Павлова, Оксана Станиславовна Патрушева, Татьяна Генриховна Толстикова, Дина Владимировна Корчагина, Екатерина Владимировна Хаид Собственники: Оксана Станиславовна Патрушева, Алла Викторовна Павлова, Татьяна Генриховна Толстикова, Дина Владимировна Корчагина, Екатерина Владимировна Хаид Исключительное право: Оксана Станиславовна Патрушева Патент № 255361 от 10.02.2015 г. Дипломом Российской Федерации № 255361/15</p>
<p>Главному научному сотруднику ЛФАВ НИОХ СО РАН, д.х.н. Константину Петровичу Волчо присвоено звание «Профессор РАН»</p>	<p style="text-align: center;">Постановление Президиума РАН № 34 от 09.02.2016</p>
<p>Ведущему научному сотруднику ЛМР НИОХ СО РАН Евгению Степановичу Стоянову вручен «Certificate of Recognition» (10-я Международная конференция по органической химии, Лас-Вегас, Невада, США)</p>	 <p>Certificate of Recognition  Conference Series LLC felicitates Evgenii S. Stoyanov in recognition of outstanding services rendered in Organizing International Conference on Organic Chemistry August 10-11, 2016 at Las Vegas, Nevada, USA conferenceseries.com</p>
<p>Ведущему научному сотруднику ЛМР НИОХ СО РАН Евгению Степановичу Стоянову вручен «Certificate of Recognition» (10-я Международная конференция по органической химии, Лас-Вегас, Невада, США)</p>	 <p>Certificate of Recognition conferenceseries.com Conference Series LLC 11111 Las Vegas Blvd. S., Suite 1000, Las Vegas, NV 89149, USA Phone: (702) 735-1000 Fax: (702) 735-1001 Evgenii S. Stoyanov Nanoschool Institute of Organic Chemistry, Russia for his phenomenal and worthy presentation on Chloronium cations, B-C₂-R₂ in combined phases: Formation thermal stability and reactivity at the "International Conference on Organic Chemistry" held during August 10-11, 2016 in Las Vegas, Nevada, USA Signed by Dmitry B. Kozlov Nanoschool Institute of Organic Chemistry, Russia Signed by Dmitry B. Kozlov Nanoschool Institute of Organic Chemistry, Russia</p>
<p>Евгений Викторович Третьяков, д.х.н., зам. дир. по науке, зав. ЛИНИРР удостоен благодарности Всероссийского фестиваля творческих инициатив "ЛЕОНАРДО" за всестороннюю поддержку талантливой молодежи.</p>	 <p>ВСЕРОССИЙСКИЙ ФЕСТИВАЛЬ ТВОРЧЕСКИХ ОТКРЫТИЙ И ИНИЦИАТИВ «ЛЕОНАРДО» БЛАГОДАРНОСТЬ ОБЪЯВЛЯЕТСЯ Третьякову Евгению Викторовичу за всестороннюю поддержку талантливой молодежи</p>

<p>Младший научный сотрудник ЛАС НИОХ СО РАН Сергей Александрович Добрынин победил в конкурсе "Умник" с проектом «Разработка простого метода синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов пирролидинового ряда»</p>	
<p>Молодые ученые НИОХ СО РАН – м.н.с. Анастасия Сергеевна Соколова и м.н.с. Мария Александровна Тимошенко удостоены Премий мэрии города Новосибирска в номинации «Лучший молодой исследователь в образовательных организациях высшего образования»</p>	
<p>Дарья Олеговна Прима (аспирант, м.н.с. ЛГетС НИОХ СО РАН) удостоена Диплома I-ой степени за доклад "Синтез новых аза-гетероциклов на основе полифторированных 1,2 - диаминаренов" на XVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых "Химия и химическая технология в XXI веке", посвященной 120-летию Национального исследовательского университета - Томского политехнического университета</p>	
<p>Дипломами Международной научной студенческой конференции отмечены студенты, выполняющие курсовые и дипломные работы в НИОХ СО РАН Секция органическая химия Коскин Игорь Павлович (I место) Ли-Жуланов Николай Сергеевич (II место) Рахманова Марина Евгеньевна (II место) Курзенков Илья Васильевич (III место) Кузнецов Евгений Игоревич (III место) Секция медицина Захаркина Лидия Николаевна (III место) Заиграев Владимир Юрьевич (III место)</p>	

	
<p>Андрей Андреевич Кужелев, мнс Лаборатории магнитной радиоспектроскопии, аспирант НГУ (научный руководитель - проф. Е.Г. Багрянская) удостоен стипендии фонда им. В.И. Вернадского 2016 года.</p>	<p>Фонд им. В.И. Вернадского</p>
<p>Заведующая библиотекой НИОХ СО РАН Галина Ивановна ТАТАРИНОВА награждена Почётной грамотой ГПНТБ СО РАН за большой вклад в развитие информационно-библиографического обеспечения учёных и специалистов Сибирского отделения РАН, плодотворную научно-организационную деятельность, многолетний добросовестный труд.</p>	
<p>Благодарственным письмом Губернатора Новосибирской области награжден с.н.с. ЛАС НИОХ СО РАН, к.х.н. Морозов Денис Александрович за выдающиеся результаты в работе с одаренными детьми</p>	
<p>Благодарственным письмом Министерства образования Сахалинской области отмечен с.н.с. ЛАС НИОХ СО РАН, к.х.н. Морозов Денис Александрович</p>	

<p>Макаров Александр Юрьевич, д.х.н., в.н.с. ЛГетС НИОХ СО РАН отмечен Благодарственным письмом Администрации Советского района города Новосибирска за участие в работе жюри научно-практической конференции школьников НОУ «Сибирь»</p>	
<p>Дарья Олеговна Прима (аспирант, м.н.с. ЛГетС НИОХ СО РАН) отмечена Благодарственными письмами СОШ № 183 и СОШ № 13 за проведение Дня Науки</p>	
<p>Яровая Ольга Ивановна (н.с. ЛФАВ НИОХ СО РАН) награждена Благодарственным письмом СОШ № 1 р.п. Краснообска за проведение лекции «Медицинская химия» в рамках проекта «Академический час»</p>	
<p>Дарья Олеговна Прима (аспирант ЛГетС НИОХ СО РАН) награждена Благодарственным письмом Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области за работу в жюри Открытого VIII Турнира Юных Химиков Новосибирской области</p>	

<p>Бредихин Роман Андреевич (н.с. ЛГалС НИОХ) награжден Благодарственным письмом Департамента образования мэрии города Новосибирска</p>	
<p>Студенты III курса ФЕН НГУ Мункуев Алдар Аюрович, Бакман Артемий Сергеевич, Федоров Алексей Юрьевич удостоены стипендии им. академика Н.Н. Ворожцова (НИОХ СО РАН) и награждены дипломами за успехи в изучении органической химии</p>	

*Краткий отчет о деятельности Института за 2016 год
подготовлен на основании материалов полного отчета*

Ответственные за выпуск

зам. директора НИОХ СО РАН д.х.н. Е.В. Третьяков

зам. директора НИОХ СО РАН Д.А. Абашев

Оформление и компьютерная верстка

д.х.н. Е.В. Третьяков

Новосибирский институт органической химии

им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

2017 г.