

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Новосибирский институт органической химии
им. Н. Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

**КРАТКИЙ ОТЧЕТ
НИОХ СО РАН
о научной и научно-организационной
деятельности за 2020 год**



Новосибирск 2021

Краткий отчет НИОХ СО РАН о научной и научно-организационной деятельности за 2020 год. – Новосибирск, 2021, – 287 с.

Редакционная коллегия

доктор физико-математических наук *Е.Г. Багрянская*,
доктор химических наук *А.В. Зибарев*, доктор химических наук *Т.В. Меженкова*,
член-корреспондент РАН *Н.Ф. Салахутдинов*, доктор химических наук *А.В. Ткачев*,
доктор биологических наук *Т.Г. Толстикова*,
доктор химических наук *В.В. Шелковников*, доктор химических наук *Э.Э. Шульц*,
доктор химических наук *Л.А. Шундрин*, кандидат химических наук *Р.А. Бредихин*,
кандидат химических наук *А.Ю. Воробьев*, кандидат химических наук
М.С. Казанцев, кандидат химических наук *И.А. Кирилук*,
кандидат химических наук *С.В. Морозов*, кандидат химических наук *В.Д. Тихова*,
кандидат химических наук *Е.В. Суслов*, кандидат химических наук *В.М. Тормышев*,
кандидат физико-математических наук *Д.Н. Половяненко*, *Д.А. Абашев*

Ответственный редактор
заместитель директора по научной работе,
кандидат химических наук *Д.А. Морозов*

Отчет рекомендован к печати Ученым советом Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Оглавление

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ.....	4
Научно-исследовательские подразделения института	6
Основные направления деятельности Института	11
ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНОЙ РАБОТЫ ИНСТИТУТА В 2020 ГОДУ.....	12
НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТУТА В 2020 ГОДУ	32
Отдел медицинской химии	32
Лаборатория физиологически активных веществ	32
Лаборатория медицинской химии.....	46
Лаборатория фармакологических исследований	57
Лаборатория направленных трансформаций природных соединений	65
Отдел физической органической химии	74
Лаборатория магнитной радиоспектроскопии	74
Лаборатория магнитного резонанса биомолекулярных систем	89
Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов	96
Центр спектральных исследований.....	108
Лаборатория галоидных соединений	118
Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций.....	123
Лаборатория гетероциклических соединений.....	158
Лаборатория азотистых соединений	172
Группа изучения тритильных радикалов	177
Лаборатория микроанализа	184
Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа	186
Лаборатория терпеновых соединений	196
Лаборатория органических светочувствительных материалов.....	209
Лаборатория органической электроники	212
Лаборатория фотокатализа	218
Сведения о публикациях Института в 2020 году	224
Монографии и главы в научных книгах	225
Обзоры в зарубежных и отечественных журналах.....	226
Список статей, опубликованных в 2020 году в журналах с IF более 3.0	227
Гранты с участием сотрудников НИОХ СО РАН в 2020 г.	249
НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА	252
Ученый Совет.....	252
Диссертационный Совет.....	254
Подготовка научных кадров в аспирантуре	255
Преподавательская деятельность сотрудников	269
COVID-2019	271
Сотрудники НИОХ СО РАН в составе редколлегии научных журналов	273
Участие в работе международных научных организаций	273
Международная деятельность в области защиты окружающей среды	274
Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН.....	275
Государственные и ведомственные награды	276
Выборы директора НИОХ СО РАН	277

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Приказом Федерального агентства научных организаций от 30.03.2018 г. N 157 «Об отнесении научных организаций, подведомственных Федеральному агентству научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения, к соответствующей категории научных организаций» Институт отнесен к организациям 1-ой категории.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 27.06.2018 N 1293-р Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) включен в перечень организаций, подведомственных Министерству науки и высшего образования Российской Федерации за № 238.

Устав НИОХ СО РАН утвержден Приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 25.07.2018 N 385.

Кадровый состав

На 31.12.2020 года в Институте работало 402 сотрудника, из них 152 исследователя, 87 техников, 72 человека вспомогательного персонала.

Квалификационный состав исследователей: 1 член-корреспондент РАН, 32 доктора наук и 101 кандидат наук. Численность исследователей в возрасте до 39 лет включительно составила 82 человека.

Среднесписочная численность научных сотрудников за 2020 год 166 чел.

Дирекция

Директор Института	д.ф.-м.н., проф. Е.Г. Багрянская
Заместители директора по научной работе	д.х.н. Е.В. Третьяков (до 30.12.2020) к.х.н. Е.В. Суслов,
Заместитель директора по инновационной деятельности и экономике	Д.А. Абашев
Заместитель директора по общим вопросам	Е.М. Ядрышников (до 08.05.2020) А.М. Аткин (с 12.05.2020)
Ученый секретарь	к.х.н. Р.А. Бредихин
Главный инженер	А.В. Колчунов
Главный бухгалтер	Н.В. Максименко

Ученый совет

Избран в составе 25 человек Общим собранием научных сотрудников Института 01.11.2019	
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., в.н.с., зам. председателя УС
Третьяков Е. В.	д.х.н., зам. директора по научной работе, зав. лаб., зам. председателя УС
Тормышев В. М.	доц., к.х.н., рук. группы. зам. председателя УС
Волчо К. П.	проф. РАН, д.х.н., г.н.с.
Воробьёв А.Ю.	к.х.н., с.н.с., зав. лаб.
Зибарев А. В.	д.х.н., зав. лаб.
Казанцев М. С.	к.х.н., с.н.с., зав.лаб.
Кириллюк И. А.	доц., к.х.н., в.н.с., зав. лаб.
Мажукин Д. Г.	доц., к.х.н., с.н.с.
Малыхин Е. В.	доц., д.х.н., г.н.с.
Маматюк В. И.	к.х.н., в.н.с.
Меженкова Т. В.	д.х.н., с.н.с., зав. лаб.
Морозов С.В.	к.х.н., зав. лаб.
Патрушев С.С.	к.х.н., н.с., председатель Совета научной молодежи (совещательный голос)
Салахутдинов Н. Ф.	чл.-корр. РАН, проф., заведующий отделом, зав. лаб.
Суслов Е. В.	к.х.н., зам. директора по научной работе, зав. лаб.
Тихова В. Д.	к.х.н., зав. лаб.
Тихонов А. Я.	доц., д.х.н., г.н.с.
Ткачев А. В.	проф., д.х.н., зав. лаб.
Толстикова Т. Г.	проф., д.б.н., зав. лаб.
Шелковников В. В.	д.х.н., зав. лаб.
Шульц Э. Э.	проф., д.х.н., зав. лаб.
Яровая О.И.	д.х.н., в.н.с.

Научно-исследовательские подразделения института

Подразделение	Руководитель
1.1. <u>Отдел медицинской химии</u> (ОМХ)	Заведующий отделом – чл.-корр. РАН, профессор Нариман Фаридович Салахутдинов
1.1.1 <u>Лаборатория</u> <u>физиологически активных</u> <u>веществ</u> (№5-ЛФАВ)	Зав. лабораторией – чл.-корр. РАН, профессор Нариман Фаридович Салахутдинов тел. 8(383)330-97-33, внутр. тел. 3-75 e-mail: anvar@nioch.nsc.ru
1.1.2. <u>Лаборатория медицинской</u> <u>химии</u> (№13-ЛМХ)	Зав. лабораторией – д.х.н., профессор Эльвира Эдуардовна Шульц тел. (383)330-85-33, внутр. тел. 2-09 e-mail: schultz@nioch.nsc.ru
1.1.3 <u>Лаборатория</u> <u>фармакологических</u> <u>исследований</u> (№14-ЛФИ)	Зав. лабораторией – д.б.н., профессор Татьяна Генриховна Толстикова тел. 8(383)330-07-31; внутр. тел. 2-49 e-mail: tolstiktg@nioch.nsc.ru
1.1.4 <u>Лаборатория направленных</u> <u>трансформаций природных</u> <u>соединений</u> (№46-ЛНТПС)	Зав. лабораторией – к.х.н. Евгений Владимирович Сулов тел. 8(383)330-88-51, 330-88-70, внутр. тел. 3-40, 4-46 e-mail: suslov@nioch.nsc.ru
1.2. <u>Отдел физической</u> <u>органической химии</u> (ОФОХ)	Зав. отделом – д.ф.-м.н., профессор Елена Григорьевна Багрянская
1.2.1 <u>Лаборатория магнитной</u> <u>радиоспектроскопии</u> (№26-ЛМП)	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 <u>Лаборатория магнитного</u> <u>резонанса</u> <u>биомолекулярных систем</u> (№26.1-ЛМРБС)	Зав. лабораторией – д.ф.-м.н., профессор Майкл Кейт Боуман
1.2.3 <u>Лаборатория</u> <u>электрохимически активных</u> <u>соединений и материалов</u> (№29-ЛАЭСМ)	Зав. лабораторией – д.х.н. Леонид Анатольевич Шундрин тел. 8(383)330-94-32; внутр. тел. 3-63, 4-36 e-mail: shundrin@nioch.nsc.ru
1.2.4 <u>Центр спектральных</u> <u>исследований</u> (№30-ЦСИ)	Руководитель центра – к.ф.-м.н. Дмитрий Николаевич Половяненко тел. 8(383) 330-96-61, внутр. 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, внутр. 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 (до 30.12.2020) Зав. лабораторией – к.х.н. Лариса Владимировна Политанская тел. (383) 330-68-59, внутр. тел. 4-09 e-mail: plv@nioch.nsc.ru
1.5 Лаборатория гетероциклических соединений (№7-ЛГЦС)	Зав. лабораторией — д.х.н. Андрей Викторович Зибарев тел. (383) 330-96-64, внутр. тел. 3-61, 3-95 e-mail: zibarev@nioch.nsc.ru
1.6 Лаборатория азотистых соединений (№9-ЛАС)	Зав. лабораторией – к.х.н., доцент ИгорьАнатолевич Кирилук тел. 8(383) 330-73-87, внутр. тел. 2-74 e-mail: kirilyuk@nioch.nsc.ru
1.8 Группа металлокомплексного катализа (№11-ГМК) с 01.07.2020 стала называться Группа изучения тритильных радикалов (№11-ГИТР)	Руководитель группы – к.х.н., доцент Виктор Михайлович Тормышев тел.8 (383) 330-49-81, внутр. 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, внутр. тел. 3-33, 2-39 e-mail: tikhova@nioch.nsc.ru
1.10 Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа (№17-ЛЭИиХА)	Зав. лабораторией – к.х.н. Сергей Владимирович Морозов тел.: (383) 330-66-62, внутр. тел.: 3-26 email: moroz@nioch.nsc.ru
1.11 Лаборатория терпеновых соединений (№31-ЛТС)	Зав. лабораторией - д.х.н., профессор Алексей Васильевич Ткачев тел. (383) 330-88-52, внутр. тел. 2-17 e-mail: atkachev@nioch.nsc.ru

1.12 <u>Лаборатория органических светочувствительных материалов</u> (№35-ЛОСМ)	Зав. лабораторией - д.х.н. Владимир Владимирович Шелковников тел. (383) 330-89-96, внутр. тел. 2-93 e-mail: vsh@nioch.nsc.ru
1.13 <u>Лаборатория органической электроники</u> (№45-ЛОЭ)	Зав. лабораторией – к.х.н. Максим Сергеевич Казанцев тел. (383) 330-73-87, внутр. тел. 4-11 e-mail: kazancev@nioch.nsc.ru
1.14 <u>Лаборатория фотокатализа</u> (№47-ЛФ) с 01.03.2021 стала называться <u>Группа фотоактивируемых процессов</u> (№47-ЛФ)	Зав. лабораторией – к.х.н. Алексей Юрьевич Воробьев тел. 8(383)330-93-86, внутр. тел. 3-30 e-mail: vor@nioch.nsc.ru

Опытное химическое производство (ОХП)

Развитие производства малотоннажной химии на базе опытного химического производства НИОХ СО РАН в настоящее время находится в русле современных тенденций выпуска широкой линейки высококачественных коммерческих продуктов обладающих высоким потенциалом практического применения.

В 2020 году на базе ОХП осуществлялся выпуск и успешная реализация следующих основных видов продукции: стимулятор роста растений «Новосил», различные продукты переработки экстрактов древесной зелени пихты сибирской, стабилизатор полимерных материалов СО-3, консервант для биопротезов Диглицидиловый эфир этиленгликоля, экстрагент для драгоценных металлов Диоктилсульфид, инициатор радикальной полимеризации 4-оксо-ТЕМПО, а также ряд химических реактивов по заказам компаний Acros и TCI.



Несмотря на то, что данные продукты на протяжении последних лет стали традиционными, активно ведется работа по расширению их географии поставок.

С целью расширения номенклатуры выпускаемой продукции ведется активная поисковая и исследовательская работа по созданию, внедрению в производство и выводу на рынок новых продуктов.

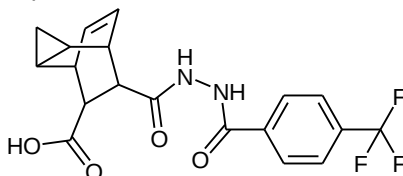
Так, в 2020 году на базе опытного химического производства НИОХ СО РАН началась разработка опытной технологии получения 4',4''(5'')-Дитретбутилдибензо-18-краун-6 с чистотой 98-99+%, что превосходит по чистоте продукцию зарубежных производителей. Данное соединение представляет прямой коммерческий интерес как в качестве реактива для научно-исследовательских целей, так и для получения его гидрированного производного - 4',4''(5'')-Дитретбутилдициклогексано-18-краун-6, являющегося высокоселективным экстрагентом изотопов Sr. В настоящее время ведется разработка опытной технологии синтеза данного соединения. Получены первые опытные образцы продукции с высокими выходами и чистотой (98-99+%), что превосходит по качеству продукцию иностранных производителей. Кроме того, как известно 4',4''(5'')-Дитретбутилдициклогексано-18-краун-6 теоретически может иметь 128 изомеров. Как показали проведенные нами исследования, только определенные из них способны к комплексообразованию с Sr. Разрабатываемая нами технология позволит получать именно необходимую для извлечения Sr смесь изомеров. Необходимо отметить, что зарубежные поставщики предлагают техническую смесь изомеров, не обладающую высокой селективностью к Sr. В 2021 году нами планируется завершить первичные работы по созданию данной технологии и перейти к ее масштабированию.

Другим не менее важным направлением в деятельности ОХП в 2020 году стала регистрация и внедрение в производство БАДа «Бетоксовит», представляющего собой универсальный гепатопротектор, антиоксидант и корректор токсических эффектов химиотерапевтических средств. В качестве



действующего вещества нами использована бетулоновая кислота, опытно-промышленная технология получения которой стала одним из ключевых результатов деятельности ОХП в прошлые годы. В настоящее время ведется активная работа по совершенствованию технологии производства «Бетоксовита» и его коммерческое продвижение.

В 2021 году на базе опытного химического производства совместно с ГНЦ ВБ «Вектор» запланировано начало работ по созданию технологии получения лекарственного противоопухолевого препарата представляющего собой 7-[N'-(4-трифторметилбензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло [3.2.2.0^{2,4}] нон-8-ен-6-карбоновой кислоты (NIOCH-14):



С целью реализации данного направления в 2021-22 годах запланирована полная реконструкция, модернизация и техническое перевооружение опытного химического цеха.



Начальник ОХП: Лопухов Сергей Викторович
тел. (383) 30-73-93, внутр. тел. 3-89
e-mail: chempro@nioch.nsc.ru

Основные направления деятельности Института

- 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.

Приказом Минобрнауки России от 13 января 2021 г. N9 дополнены виды работ, выполняемых Институтом:

- п. 21.14. Обеспечение функционирования науки, техники и производства как единой системы;
- п. 21.15. Организационно-техническое обеспечение научной и/или научно-технической деятельности

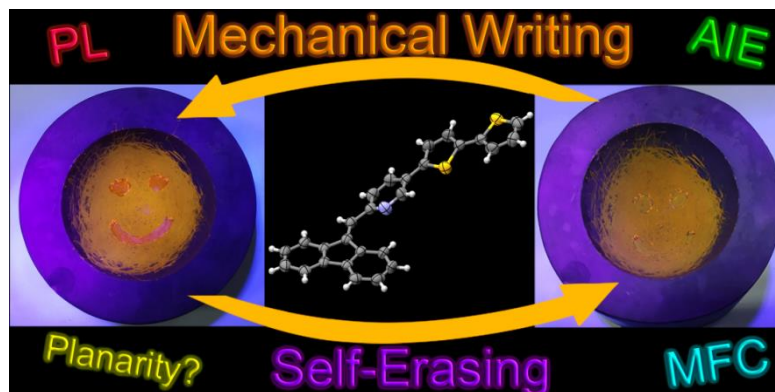
ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНОЙ РАБОТЫ ИНСТИТУТА В 2020 ГОДУ

Органическая химия

Производные 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)пиридина как новые функциональные блоки для люминесцентных материалов, чувствительных к механическим воздействиям

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
Международный томографический центр
Новосибирский государственный университет

Сотрудниками НИОХ СО РАН получены и охарактеризованы два новых производных с агрегационно-индуцируемой люминесценцией и механофлуорохромизмом: 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-(5-фенилтиофен-2-ил)пиридин (ФТП) и 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-([2,2'-бифенил]-5-ил)пиридин (ФТТ). В растворе оба соединения имеют низкую излучающую способность, а в твердом состоянии демонстрируют квантовый выход фотолюминесценции 33% (ФТП) и 13% (ФТТ). Материал ФТТ демонстрирует редкий эффект - обратимый механофлуорохромизм: спектр излучения сдвигается в красную область после механического воздействия и восстанавливается в течение нескольких часов. В газовой фазе молекулы ФТТ имеют плоскую геометрию, а в твердом состоянии теряют планарность из-за воздействия кристаллического окружения. При механическом воздействии происходит обратимая планаризация, что приводит к изменению цвета излучения материала. Данные материалы перспективны для использования в механической печати, нанесения временных флуоресцентных изображений и обратимых механофлуоресцентных сенсоров. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-73-00081) и программы новых лабораторий Минобрнауки России (проект 0238-2019-0004).



Изменение
флуоресцентного
изображения,
полученного
механически на
поверхности
агатовой ступки
с порошком
вещества ФТТ,
время между
изображениями
24ч

Авторы: Руководители работы – к.х.н. Казанцев М.С. (НИОХ СО РАН), к.ф.-м.н. Шерин П. С. (МТЦ СО РАН), исполнители: асп. Куимов А.Д., к.х.н. Беккер К.С., асп. Коскин И.П., к.х.н. Сони́на А.А., к.х.н. Шундрина И.К. (НИОХ СО РАН), студ. Жагупаров Д.Е. (НГУ, МТЦ СО РАН)

Публикации: Anatoly D. Kuimov, Christina S. Becker, Igor P. Koskin, Daniyar E. Zhaguparov, Alina A. Sonina, Inna K. Shundrina, Peter S. Sherin, Maxim S. Kazantsev. 2-((9H-fluorene-9-ylidene)methyl)pyridine as a new functional block for aggregation induced emissive and stimuli-responsive materials // *Dyes and Pigments*, 2020, 181, 108595. doi: 10.1016/j.dyepig.2020.108595.

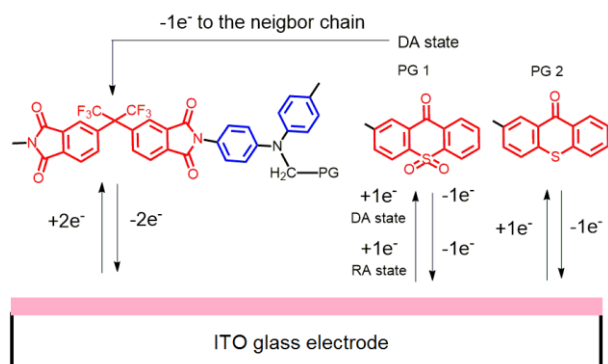
Термостабильные полиимиды с пendantsкими группами на основе производных 9H-тиоксантен-9-она: синтез, электрохимические и электрохромные свойства

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
Университет Бремена, ФРГ

Синтезированы новые электроактивные полиимиды (ПИ) с боковыми группами на основе 9H-тиоксантен-9-она (Th(O)S) и его S,S-диоксида (Th(O)SO₂). Полученные ПИ стабильны до 400°C без заметной потери массы. Методом тонкослойной ЦВА показано, что данные ПИ способны к обратимому переносу электронов при низких отрицательных потенциалах. Ширина запрещенной зоны новых ПИ $2.22 < E_g < 2.46$ эВ. Электрохромное поведение ПИ продемонстрировало появление полос поглощения (ПИ-Th(O)S: 359, 680 нм; ПИ-Th(O)SO₂: 357, 646 нм) в условиях электрохимического восстановления. Сравнением с 3D UV-VIS-NIR спектроскопическими данными для исходных 2-метил-9H-тиоксантен-9-онов – прекурсоров пendantsких групп – показано, что восстановительный электрохромизм новых ПИ связан с образованием анион-радикальных состояний боковых групп внутри слоя ПИ, а также с обратимым переносом электронов в основную полимерную цепь. Синтезированные ПИ будут применяться в органической электронике для создания устройств энергонезависимой памяти резистивного типа на полимерной основе с низким вольтажом переключений.

Авторы: Руководитель работ – д.х.н. Шундрин Л.А.

Ответственные исполнители: к.х.н. Шундрин И.К., аспирант Одинцов Д.С., к.х.н. Оськина И.А., к.х.н. Олейник И.В.

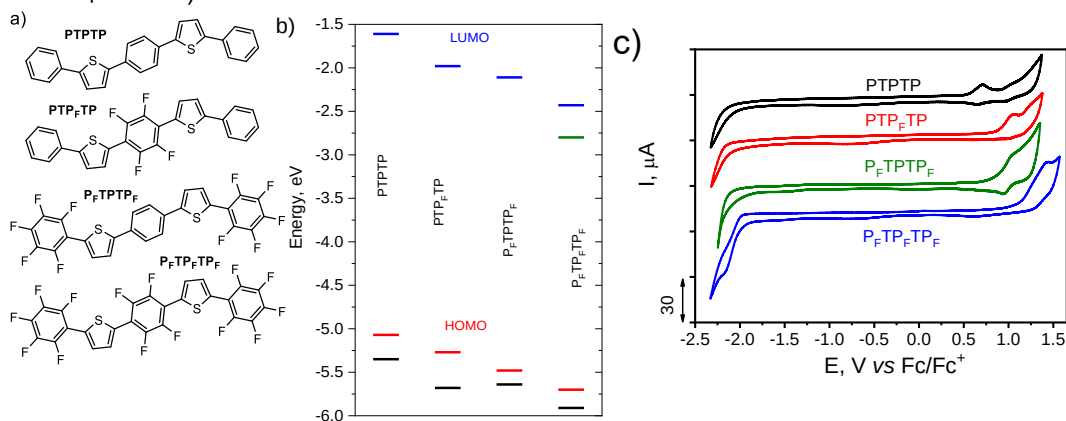


Авторы благодарны проф. Й. Бекману за предоставленные возможности для 3D UV-VIS-NIR спектроскопических исследований.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ (грант 18-03-00596А)

Публикации: D.S. Odintsov, I.K. Shundrina, I.A. Os'kina, I.V. Oleynik, J. Beckmann, L.A. Shundrin. Ambipolar polyimides with pendant groups based on 9H-thioxanthene-9-one derivatives: synthesis, thermostability, electrochemical and electrochromic properties // *Polymer Chemistry*, 2020, 11(12), 2243-2251 doi:10.1039/C9PY01930H.

Высокоэффективные светоизлучающие органические полупроводниковые материалы широко востребованы в оптоэлектронике. Со-олигомеры тиюфена и фенилена имеют низкую инжекцию электронов, которая обычно связана с высокими энергиями НСМО. С целью настройки уровней граничных орбиталей в данной работе исследован эффект введения атомов фтора в производные 1,4-бис(5-фенилтиофен-2-ил)бензола (РТРТР). Установлено, что для всех исследуемых соединений наблюдаются необратимые процессы окисления, а восстановление – только для $P_FTP_FTP_F$. При увеличении количества атомов фтора происходит понижение энергии граничных орбиталей с сохранением энергетического зазора, при этом уровень ВЗМО для $P_FTP_FTP_F$ выше, чем ВЗМО для $RTPTP$, что связано со специфичным взаимодействием с растворителем. Исследование выполнено при финансовой поддержке программы новых лабораторий Минобрнауки России (проект 0238-2019-0004, руководитель – к.х.н. Казанцев М.С.).



а) Структуры исследуемых соединений; б) экспериментальные (черный и зеленый) и теоретические (синий и красный) уровни энергии граничных орбиталей; в) ЦВА (CH_2Cl_2)

Публикации: Andrey Yu. Sosorev, Vasilii A. Trukhanov, Dmitry R. Maslennikov, Oleg V. Borshchev, Roman A. Polyakov, Maxim S. Skorotetsky, Nikolay M. Surin, Maxim S. Kazantsev, Dmitry I. Dominskiy, Viktor A. Tafeenko, Sergey A. Ponomarenko, and Dmitry Yu. Paraschuk, Fluorinated Thiophene-Phenylene Co-Oligomers for Optoelectronic Devices, ACS Applied Materials & Interfaces, 2020, 12, 8, 9507–9519; doi: 10.1021/acsami.9b20295.

Дизайн высокоспиновых оксовердазил-нитронилнитроксильных бирадикалов

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
Институт химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского СО РАН
Международный томографический центр СО РАН
Томский политехнический университет
Новосибирский государственный университет

Коллективом сотрудников НИОХ СО РАН совместно с коллегами из Томского политехнического университета разработан дизайн и осуществлен синтез стабильных бирадикалов с оксовердазильным и нитронилнитроксильным носителями спинов. В зависимости от строения в бирадикалах реализуются сильные внутримолекулярные обменные взаимодействия антиферромагнитного или ферромагнитного характера. Знак обменного взаимодействия определяется как мостиковым фрагментом (пара- или мета-фенилен), так и типом оксовердазильного блока (С-связанный или N-связанный). При кристаллизации триплетные бирадикалы образуют уникальные одномерные обменно-связанные ферромагнитные цепочки спинов $S = 1$. Магнитные исследования выполнены сотрудниками МТЦ СО РАН, квантово-химические расчеты – сотрудниками ИХКГ СО РАН, регистрация спектров ЭПР, исследования методом РСА – сотрудниками НИОХ СО РАН и НГУ.

➤ Оксовердазил-нитронилнитроксильные бирадикалы

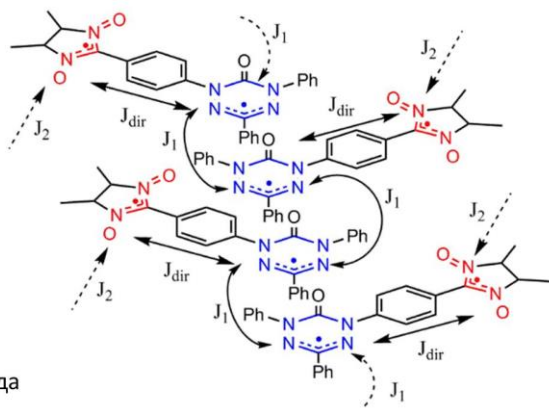
➤ Стабильны при нагревании до 180 °С

➤ Настройка магнитных свойств путем вариации линкера

➤ Триплетный бирадикал с $\Delta E_{ST} \approx 100 \text{ см}^{-1}$

➤ Ферромагнитные обменно-связанные цепочки спинов $S = 1$

При поддержке Российского научного фонда
(грант 18-13-00173)

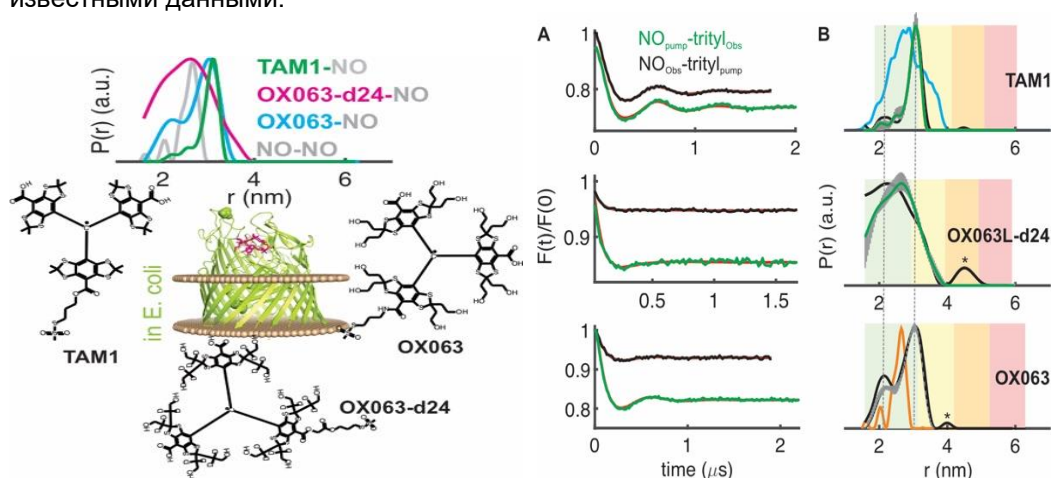


Авторы: Руководители работ от НИОХ СО РАН – д.х.н. Третьяков Е.В., д.ф.-м.н. Багрянская Е.Г. Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: к.х.н. Живетьева С.И., д.х.н. Багрянская И.Ю., к.х.н. Шундрин И.К., к.х.н. Зайцева Е.В., к.х.н. Пархоменко Д.А.

Публикации: E. V. Tret'yakov, S. I. Zhivetyeva, P. V. Petunin, D. E. Gorbunov, N. P. Gritsan, I. Yu. Bagryanskaya, A. S. Bogomyakov, P. S. Postnikov, M. S. Kazantsev, M. E. Trusova, I. K. Shundrina, E. V. Zaytseva, D. A. Parkhomenko, E. G. Bagryanskaya, V. I. Ovcharenko. Ferromagnetically Coupled $S = 1$ Chains in Crystals of Verdazyl-Nitronyl Nitroxide Diradicals. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 20704–20710. <https://doi.org/10.1002/anie.202010041>.

Измерение расстояний в структуре белков мембраны *E. coli* методами ЭПР с применением спиновых меток на основе тритильных радикалов
 Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
 Франкфуртский университет им. Иоганна Вольфганга Гете, ФРГ

Перспективным инструментом для исследования мембранных белков *in situ* является направленное введение спиновых меток и применение импульсной дипольной ЭПР спектроскопии для исследования их взаимодействия. В данной работе в структуру мембранного белка *E. coli*, ответственного за транспорт кобаламина (белок выделен цветом на рисунке), введены спиновые метки на основе тритильных радикалов Finland trityl (FTAM) и OX063. Показано, что тритильные метки выгодно отличаются высокой стабильностью и низкой интенсивностью фоновых сигналов, что позволило измерить расстояние между спин-меченным белком мембраны и ортогонально спин-меченным субстратом (NO-радикал) с высокой селективностью и чувствительностью вплоть до концентрации в несколько мкМ. На основе полученных данных сделаны выводы о конформациях BtuB и BtmA в клеточной среде *E. coli*, которые согласуются с известными данными.

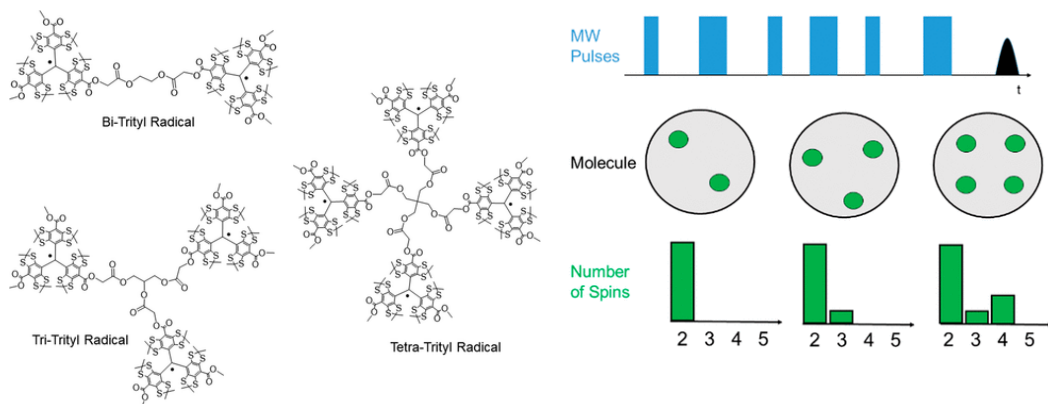


Авторы: руководитель работ от НИОХ СО РАН – д.ф.-м.н., проф. Багрянская Е.Г., ответственный исполнитель – к.х.н., доц. Тормышев В.М., исполнители – к.х.н. Рогожникова О.Ю., к.х.н. Трухин Д.В.

Публикация: B. Joseph, S. Ketter, Aathira Gopinath, Olga Rogozhnikova, Dmitrii Trukhin, Victor M. Tormyshev, Elena G. Bagryanskaya // *Chemistry – A European Journal*, published online 16 November 2020, DOI: 10.1002/chem.202004606.

Импульсный ЭПР с использованием мультиквантового фильтра в определении количества спинов в мультиспиновых системах
 Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
 Франкфуртский университет им. Иоганна Вольфганга Гете, ФРГ

С использованием серии модельных псевдогомологических мультиспиновых систем, построенных на основе стабильных радикалов тритильного типа, и импульсной спектроскопии ЭПР (X-band, 9 GHz) впервые показана возможность регистрации агрегатов связанных спинов – от двух до четырех. Этот результат, полученный на модельных соединениях, демонстрирует высокий потенциал подхода и свидетельствует о целесообразности его переноса на исследование процессов комплексообразования с участием спин-меченых пептидных молекул в их нативном состоянии.



Модельные мультиспиновые системы (би-, три- и тетраадикал)

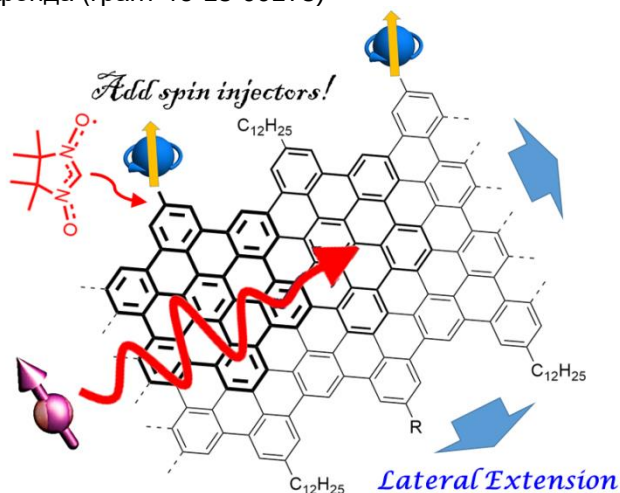
Авторы: Руководители работ – д.ф.-м.н., проф. Багрянская Е.Г., к.х.н., доц. Тормышев В.М. (НИОХ СО РАН), проф. Prisner T.F. (ФРГ). Исполнители: к.х.н. Рогожникова О.Ю., к.х.н. Трухин Д.В., к.х.н. Кужелев А.А. (НИОХ СО РАН), Bretchneider M., Spindler P.E., Endeward B. (ФРГ).

Публикации: M. Bretchneider, P. E. Spindler, O.Yu. Rogozhnikova, D.V. Trukhin, B. Endeward, A.A. Kuzhelev, E. Bagryanskaya, V.M. Tormyshev, T.F. Prisner. Multi-Quantum Counting of Trityl Radicals // *J. Phys. Chem. Lett.* 2020, **11**, 15, 6286–6290. DOI 10.1021/acs.jpclett.0c01615.

Оценка количества спинов в мультиспиновых системах

От спин-меченых конденсированных полиароматических соединений к магнитно-активным графеновым наноструктурам

Молекулярный дизайн магнитно-активных графеновых наноразмерных структур – формирующаяся область исследований, целью которой служит получение графеновых нанолент и графеновых квантовых точек с заданными электронными, оптическими и магнитными свойствами. Сотрудниками НИОХ СО РАН подготовлен и опубликован обзор, в котором рассмотрены методы синтеза спин-меченых полициклических ароматических углеводородов – гомологических предшественников графеновых наноструктур и обсуждаются достижения и перспективы в области дизайна магнитно-активных графеновых материалов. Исследования выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-13-00173)



Spin-labeled graphene-based structures for spintronic applications

Авторы: Руководитель работ – д.х.н. Третьяков Е.В. Н.Ф. Ответственные исполнители: к.х.н. Трошкова Н.М., м.н.с. Тен Ю.А.

Публикации: Ю. А. Тен, Н. М. Трошкова, Е. В. Третьяков. От спин-меченых конденсированных полиароматических соединений к магнитно-активным графеновым наноструктурам. *Успехи химии*, 2020, 89, 693–712. Engl. Transl.

<https://doi.org/10.1070/RCR4923>.

Прототип нетоксичных контраст-реагентов для МРТ

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

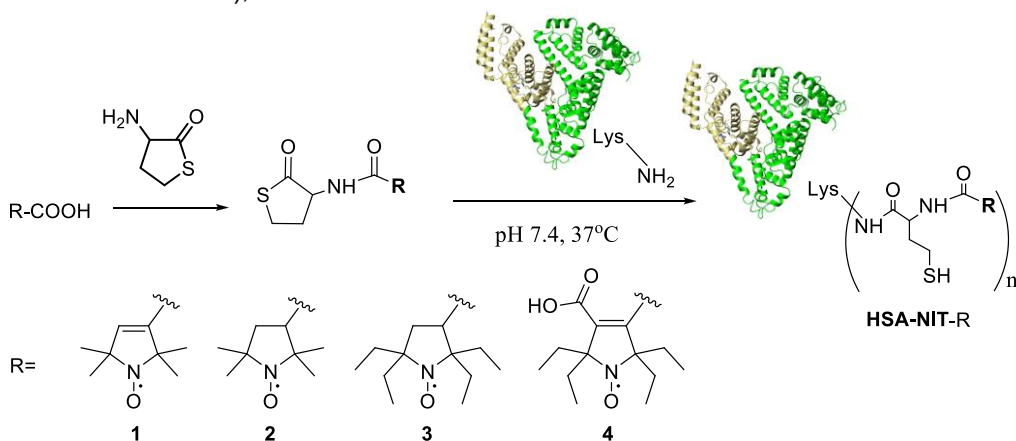
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

Международный томографический центр СО РАН

Институт биологической кибернетики им. Макса Планка, ФРГ

Университет Алабамы, США

В состав используемых для МРТ контрастных реагентов входят токсичные соединения переходных металлов. Возможной альтернативой могут оказаться реагенты на основе органических полирадикалов. Сотрудниками НИОХ СО РАН ацилированием тиолактона гомоцистеина карбоновыми кислотами, содержащими радикальный центр, синтезированы оригинальные спиновые метки, которые затем вводили в структуру естественного компонента крови – человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) – по аминокеттам лизина. Полученные конъюгаты структурно близки ЧСА и содержат в среднем от 2.4 до 4.8 остатка нитроксильного радикала на 1 молекулу ЧСА. Полирадикальные конъюгаты продемонстрировали низкую цитотоксичность и высокие значения релаксивности, что позволяет рассматривать их в качестве прототипа для создания биосовместимых и нетоксичных контрастных реагентов для МРТ. Мультидисциплинарное исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант 19-13-00235), РФФИ (гранты 18-53-76003 ЭРА_а, 18-04-00393А), Минобрнауки России (грант 14.W03.31.0034, стипендиальная программа Михаил Ломоносов), DAAD.



HSA-NIT-R	t°C	Остатков радикала на 1 HSA, n	r ₁ , mM ⁻¹ s ⁻¹ (продольная)	r ₂ , mM ⁻¹ s ⁻¹ (поперечная)	r ₂ /r ₁
HSA-NIT-1	25	4.8	2.0	25.0	12.6
HSA-NIT-2	25	3.9	2.05	21.4	10.5
HSA-NIT-2	37	3.9	1.68	17.4	10.4
HSA-NIT-3	25	3.9	2.08	29.0	13.9
HSA-NIT-3	37	3.9	1.45	20.7	14.3
HSA-NIT-4	25	2.4	0.86	11.8	13.7

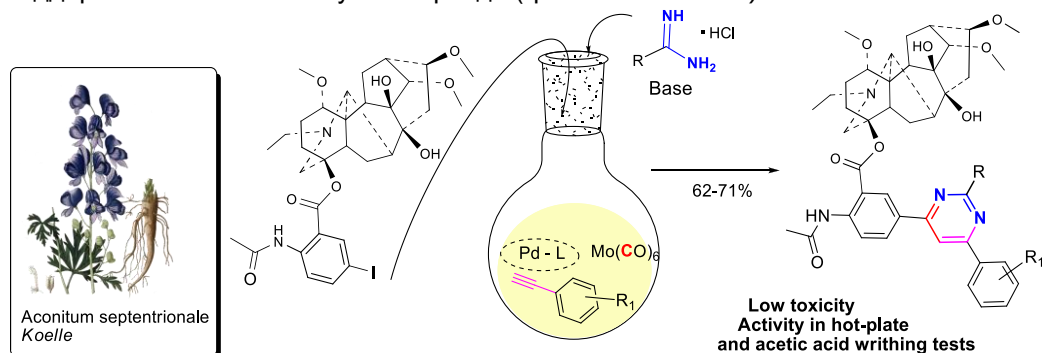
Авторы: Руководители работ – к.х.н., доц. Кирилюк И.А., проф. Bowman M.K. (НИОХ СО РАН), к.х.н. Чубаров А.С. (ИХБФМ СО РАН), Priv.-Doz. Dr. G. Angelovski (ФРГ). Ответственные исполнители: к.х.н. Добрынин С.А., к.х.н. Морозов Д.А. д.х.н. Гатилов Ю.В. (НИОХ СО РАН), к.ф.-м.н. Крумкачева О.А. (МТЦ СО РАН), исполнители: асп. Спицына А.С. (НИОХ СО РАН), асп. Куцейкин С.С. (ИХБФМ СО РАН).

Публикации: S. Dobrynin, S. Kutseikin, D. Morozov, O. Krumkacheva, A. Spitsyna, Yu. Gatilov, V. Silnikov, G. Angelovski, M.K. Bowman, I. Kirilyuk, A. Chubarov, Human Serum Albumin Labelled with Sterically-Hindered Nitroxides as Potential MRI Contrast Agents // *Molecules* 2020, 25(7), 1709. doi:10.3390/molecules25071709.

Анальгетические агенты со структурными фрагментами лаппаконитина и пириимидина

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики,
Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной
медицины

Предложены эффективные пути синтеза гибридных молекул, содержащих фрагменты дитерпенового алкалоида лаппаконитина и замещенных пириимидинов. Первый подход основан на превращении лаппаконитина в 5'-этиниллаппаконитин и последующий одnoreакторный процесс, включающий реакции кросс-сочетания с хлорангидридами бензойных кислот и циклоконденсации с амидинами. Альтернативный путь включает катализируемую соединениями палладия реакцию карбонилирования-кросс-сочетания 5'-йодлаппаконитина с арилацетиленами в присутствии гексакarbонила молибдена в качестве источника CO и последующую реакцию генерированного алкинилкетона с амидинами. Предложены эффективные каталитические системы для проведения этого одnoreакторного превращения. Фармакологический скрининг лаппаконитин-пириимидиновых гибридов *in vivo* выявил, что полученные соединения проявляют значительную анальгетическую активность в тестах экспериментальной боли. Получены данные по взаимосвязи структура-активность. Для соединения-лидера выявлена умеренная токсичность ($LD_{50} > 600$ мг/кг *in vivo*) и цитотоксичность к линиям опухолевых клеток человека *in vitro*. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-13-00361).



Авторы: руководители работ от НИОХ СО РАН д.х.н., проф. Шульц Э.Э., д.б.н., проф. Толстикова Т.Г. Исполнители от НИОХ СО РАН: м.н.с. Черемных К.П., к.х.н. Савельев В.А., к.б.н. Борисов С.А., к.б.н. Баев Д.С.

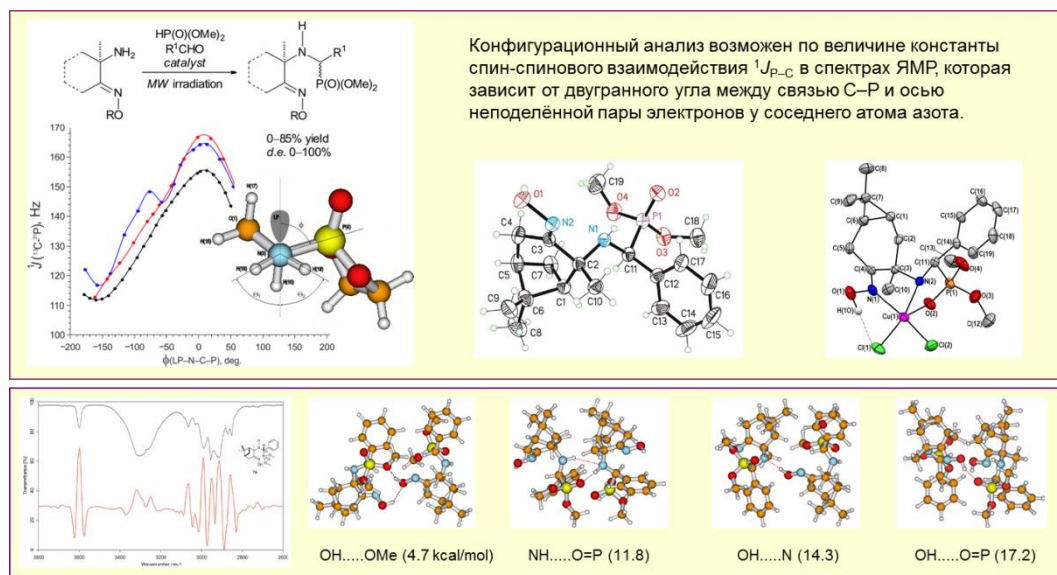
Публикации: K. P. Cheremnykh, V.A. Savelyev, S.A. Borisov, I.D. Ivanov, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, V.A. Vavilin, E.E. Shults. Hybrides of Alkaloid Lappaconitine with Pyrimidine Motif on the Anthranilic Acid Moiety: Design, Synthesis, and Investigation of Antinociceptive Potency // *Molecules*. 2020. V. 25. N 23. article 5578, DOI: 10.3390/molecules25235578.

Конфигурационный анализ в ряду терпеновых α -аминофосфонатов
 Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
 Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН
 Новосибирский государственный университет

Показано, что трёхкомпонентная конденсация альдегидов и диметилфосфита с α -аминооксимами, полученными из (–)- α -пинена и (+)-3-карена (реакция Кабачника-Филдса), приводит к образованию терпеновых аминофосфонатов в виде пар диастереомеров. Соотношение диастереомеров зависит от используемого катализатора ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, SiO_2 , $\text{Al}_2\text{O}_3\text{--H}^+$) и типа нагрева (обычный или микроволновый). Наилучшие результаты дает СВЧ-облучение с одновременным охлаждением до 0 °С. Согласно квантово-химическим расчетам (DFT PBE0/def2-TZVPP) и спектроскопическим данным (ЯМР, вторые производные ИК-спектров) терпеновые α -аминофосфонаты являются конформационно неоднородными веществами, проявляя тенденцию к образованию димеров за счёт межмолекулярных водородных связей с энергией 4.7 до 17.2 ккал/моль в растворах малополярных органических растворителей (DFT M06/def2-SVP).

Расчёты показали (DFT PBE0/aug-cc-pVTZ-J), что отнесение конфигурации нового асимметрического атома углерода, возникающего в ходе конденсации, возможно по величине константы спин-спинового взаимодействия $^1J_{\text{P--C}}$ в спектрах ЯМР, которая никогда раньше не обсуждалась в качестве инструмента стереохимического анализа. Показано, что для аминофосфонатов такая константа зависит от двугранного угла между связью С–Р и осью неподелённой пары электронов у соседнего атома азота.

Правильность стереохимического отнесения подтверждена данным рентгеноструктурного анализа для разных конфигурационных рядов.



Авторы: Руководитель работ от НИОХ СО РАН – д.х.н., проф. Ткачев А.В. Исполнители от НИОХ СО РАН - к.х.н. Маренин К.С., к.х.н. Агафонцев А.М., д.х.н. Гатилов Ю.В.

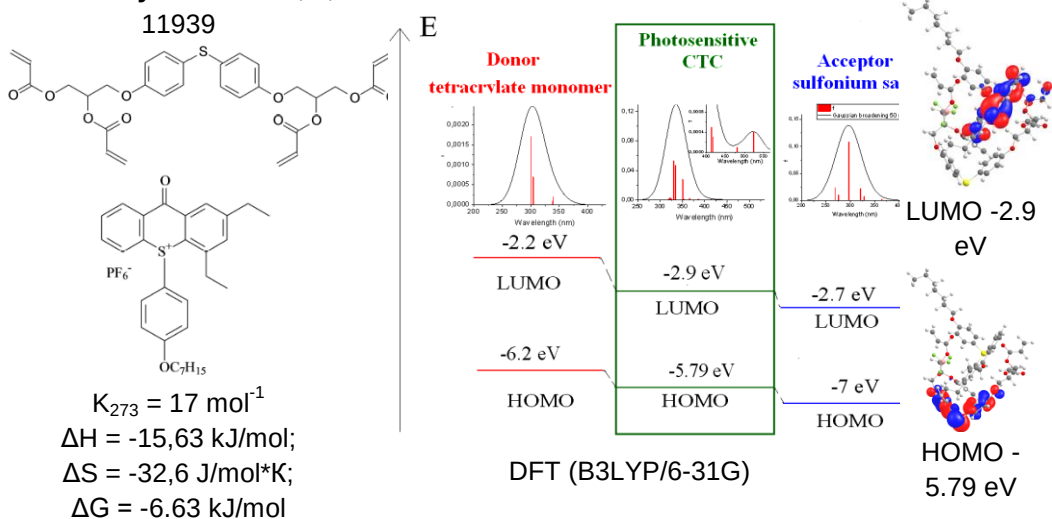
Публикации: K.S. Marenin, A.M. Agafontsev, Yu.A. Bryleva, Yu.V. Gatilov, L.A. Glinskaya, D.A. Pirayev, A.V. Tkachev. Stereochemistry of the Kabachnik-Fields Condensation of Terpenic Amino Oximes with Aldehydes and Dimethyl Phosphite. *ChemistrySelect*, 2020. V. 5, N. 25, P. 7596–7604. DOI: 10.1002/slct.202002369.

Комплекс с переносом заряда между компонентами фотополимерного материала как внутренний сенситизатор спектральной фоточувствительности

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
 ФИЦ Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
 Институт автоматики и электрометрии СО РАН
 Новосибирский государственный технический университет
 Новосибирский государственный университет

Установлено, что акрилатный мономер на основе дигидроксидифенилсульфида и фотоинициатор, катион сульфония на основе тиоксантен-9-она, образуют между собой фоточувствительный комплекс с переносом заряда (КПЗ) стехиометрии 1:1 с максимумом поглощения при 450 нм. Константа устойчивости КПЗ 17 моль^{-1} при 273 К определена модифицированным методом Бенеш-Гильдебранда. По температурной зависимости $K_{\text{уст}}$ определены термодинамические характеристики процесса комплексообразования. Проведен квантово-химический расчет электронных уровней КПЗ методом TDFT (B3LYP/6-31G). Продемонстрирована возможность записи микроструктур с использованием лазерного излучения λ 473 нм в гибридном фотополимерном материале сенситизированном образующимся КПЗ. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант 18-73-00226) и Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант. 18-33-00932).

ChemistrySelect 2020, 5,

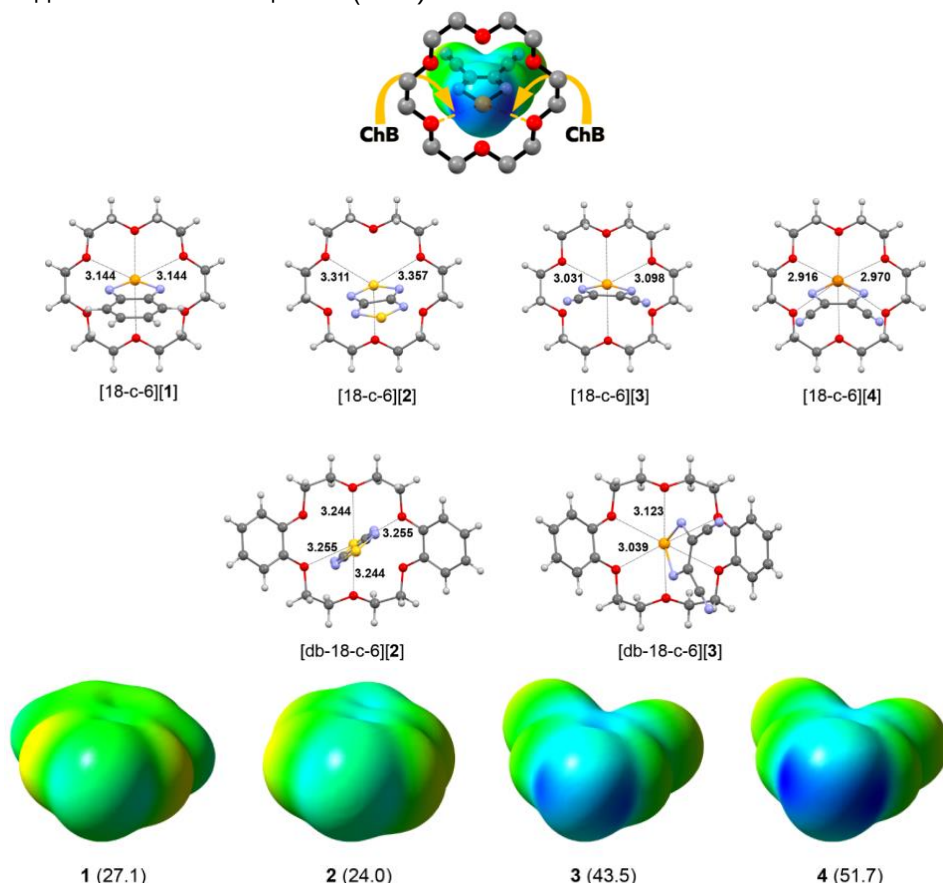


Авторы: Руководитель работ – д.х.н. Шелковников В.В., ответственные исполнители: к.х.н. Деревянко Д.И., с.н.с., к.х.н. Орлова Н.А. (НИОХ СО РАН), д.х.н., доцент Зильберберг И.Л. (ИК СО РАН), Угожаев В.Д. (ИАиЭ СО РАН), исполнители: Алиев С.И. (НГТУ, НИОХ СО РАН), Ковальский Ю.В. (ИК СО РАН).

Публикации: D.I. Derevyanko, V.V. Shelkovnikov, V.Y. Kovalskii, I.L. Zilberberg, S.I. Aliev, N.A. Orlova, V. D. Ugozhaev. The Charge Transfer Complex Formed between the Components of Photopolymer Material as an Internal Sensitizer of Spectral Sensitivity // ChemistrySelect 2020, 5, 11939– 11947. DOI: 10.1002/slct.202002163.

Комплексы 1,2,5-халькогенадiazолов с циклическими полиэфирами:
«халькогеновые» связи с нейтральными основаниями Льюиса
 Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
 Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН
 Университет Бремена, ФРГ

Показано, что открытая нами ранее способность 1,2,5-халькогенадiazолов (халькоген = S, Se, Te) образовывать посредством т.н. *халькогеновой связи* (chalcogen bonding – ChB) комплексы с заряженными основаниями Льюиса (анионами), распространяется и на нейтральные основания. Получены и структурно охарактеризованы комплексы халькогенадiazолов **1-4** с циклическими полиэфирами 18-краун-6 (18-с-6) и дибензо-18-краун-6 (db-18-с-6), представляющие интерес для инженерии кристаллов. Способность халькогенадiazолов **1-4** к образованию комплексов коррелирует с размером области положительных значений их молекулярного электростатического потенциала, возрастающей вместе с поляризуемостью халькогена от S к Te (выделена синим цветом). Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-73-00225) и Немецкого научно-исследовательского общества (DFG).



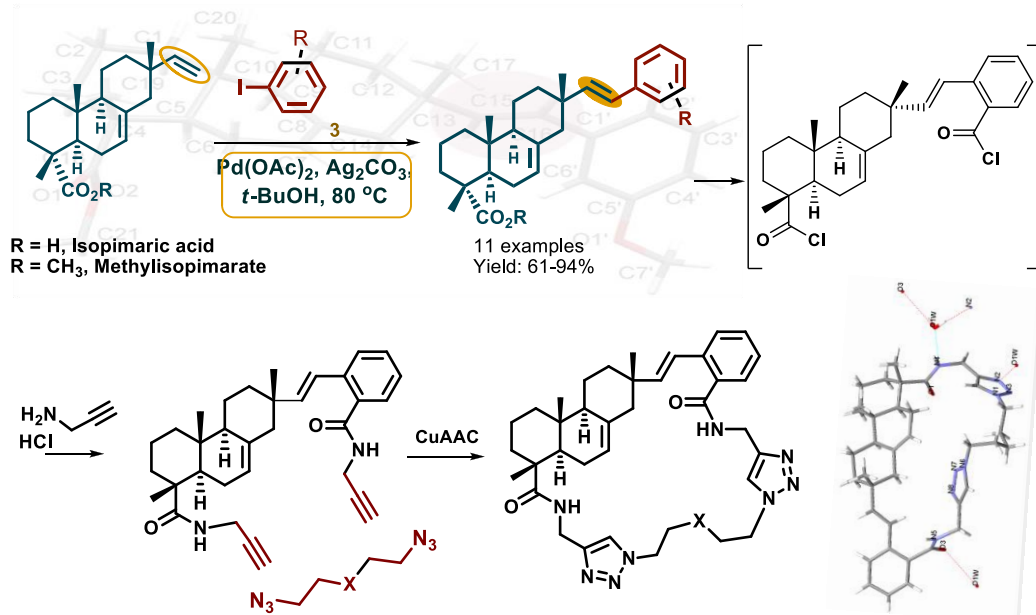
Авторы: Руководители работ: д.х.н. Зибарев А.В., проф. J. Beckmann (ФРГ), ответственные исполнители: д.х.н. Грицан Н.П. (ИХКГ СО РАН), д.х.н. Багрянская И.Ю., к.х.н. Шундрин И.К., к.х.н. Семенов Н.А. (НИОХ СО РАН), исполнители: к.х.н. Чуланова Е.А., асп. Радюш Е.А.

Публикации: E.A. Chulanova, E.A. Radiush, I.K. Shundrina, I.Yu. Bagryanskaya, N.A. Semenov, J. Beckmann, N.P. Gritsan, A.V. Zibarev. Lewis ambiphilicity of 1,2,5-chalcogenadiazoles for crystal engineering: complexes with crown ethers, *Crystal Growth & Design*, **2020**, 20, 5868–5879. DOI: 10.1021/acs.cgd.0c00536.

Макроциклические дитерпеноиды пимаранового типа из изопимаровой кислоты

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
Новосибирский государственный педагогический университет

Осуществлен хемоселективный синтез ряда 16-арилизопимаранов с помощью катализируемой палладием реакции арилирования трициклического дитерпеноида изопимаровой кислоты арилгалогенидами. Изучены некоторые превращения полученных соединений. Синтезированы первые макроциклические дитерпеноиды пимаранового типа, содержащие фрагменты 1,2,3-триазола и трициклического дитерпеноида изопимаровой кислоты. Ключевая стадия синтеза включала Cu-катализируемую реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения различных диазидов к дипропаргиламинозамещенному производному 16-(2-карбоксифенил)изопимаровой кислоты. Исследования выполнены в рамках государственного задания НИОХ СО РАН при финансовой поддержке РФФИ (грант 19-33-60043 Громы М.А.).



Авторы: руководитель работ – д.х.н., проф. Шульц Э.Э., исполнители: к.х.н. Громова М.А., д.х.н. Харитонов Ю.В., н.с. Рыбалова Т.В.

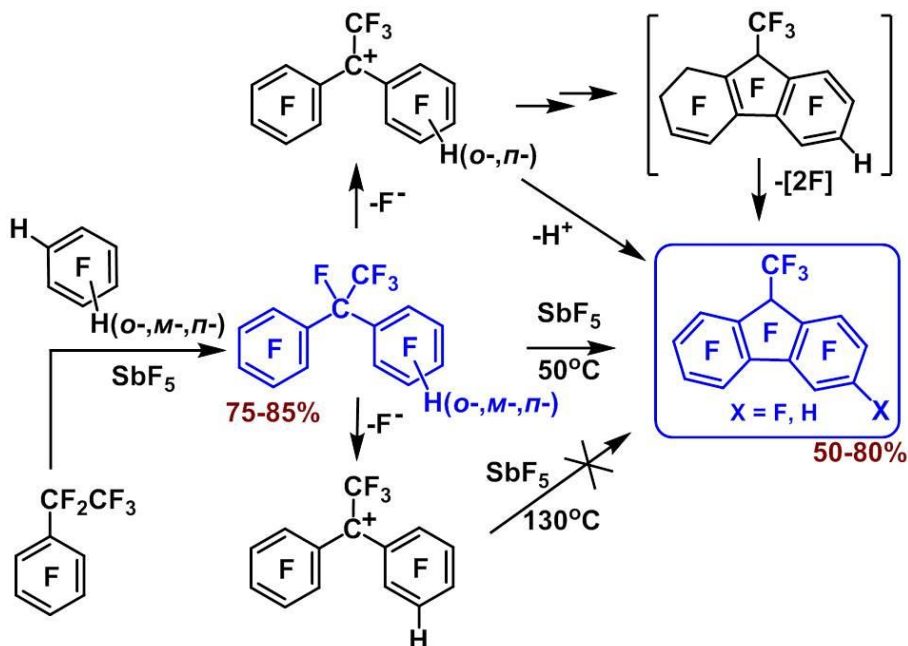
Публикации: 1. MA. Gromova, Y V. Kharitonov, T V. Rybalova, EE. Shults, Synthetic studies on tricyclic diterpenoids: Convenient synthesis of 16-arylisopimaranes // Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly, 2020, 151, 1817–1827. DOI: 10.1007/s00706-020-02713-3.

2. MA. Gromova, Y.V. Kharitonov, T.V. Rybalova, E.E. Shults. Click synthesis of triazole-linked polyazamacrocycles through selective isopimaric acid transformations // Macroheterocycles, 2020, принята в печать.

Синтез полифтор-9-метилфлуоренов

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Полифторированные флуорены, сравнительно труднодоступные соединения, представляют интерес как в научном, так и прикладном аспектах. Недавно нами впервые был синтезирован ряд перфтор-9-алкилфлуоренов из перфтор-1,1-дифенилалканов при нагревании со SbF_5 . В данной работе показано, что замена только одного атома фтора на водород в пентафторфенильной группе существенно влияет на условия и саму возможность циклизации полифтор-1,1-дифенилэтанов в полифтор-9-метилфлуорены. Экспериментальные данные согласуются с результатами DFT (B3LYP/6-31G*) расчетов энергетического барьера для конротаторной электроциклизации полифтор-1,1-дифенил-1-этильных катионов.

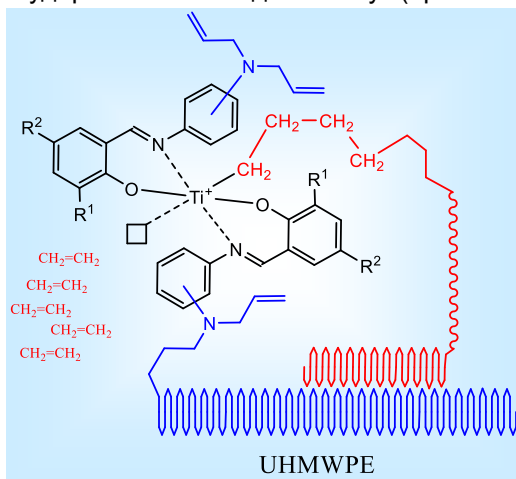


Авторы: Руководитель работ: д.х.н. Меженкова Т.В., Ответственный исполнитель: д.х.н. Карпов В.М., Исполнители: к.х.н. Зонов Я.В., к.х.н. Береговая И.В., инж. Комаров В.В.

Публикации: T.V.Mezhenkova, V.V.Komarov, V.M.Karpov, I.V.Beregovaya, Ya.V. Zonov. Synthesis of 1-(tetrafluorophenyl)perfluoro-1-phenylethanes and their cyclization into polyfluoro-9-methylfluorenes under the action of antimony pentafluoride// J. Fluorine Chem. 2020. V. 237. 109615. [10.1016/j.jfluchem.2020.109615](https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109615), 10.1016/j.jfluchem.2020.109634

Высокоактивная каталитическая система полимеризации этилена для получения сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ), пригодного для переработки в сверхпрочные волокна методом холодного формования

Коллективом сотрудников НИОХ СО РАН разработан дизайн и осуществлен синтез салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана, содержащих диаллиламиногруппу. Разработана высокоактивная долгоживущая самоиммобилизирующаяся каталитическая система полимеризации этилена на их основе, продуцирующая сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ) с небольшим количеством зацеплений макромолекул и высокой степенью кристалличности (80-97%). Волокно, полученное методом холодного формования, демонстрирует разрывную прочность 2.7 ГПа и модуль упругости 125 ГПа. Исследование выполнено в рамках программы фундаментальных исследований государственных академий наук (проект 0302-2019-0007).



Авторы:

Руководитель работ

д.х.н. Олейник И.И.,

ответственные исполнители:

к.х.н. Олейник И.В.,

к.х.н. Шундрин И.К.

Публикации: I.V. Oleynik, I.K. Shundrina, I.I. Oleynik. Highly Active Titanium(IV) Dichloride FI Catalysts Bearing a Diallylamino group for the Synthesis of Disentangled UHMWPE // *Polym. Adv. Technol.* **2020**, 31, 1921-1934. <https://doi.org/10.1002/pat.4917>

Ингибиторы филовирусов на основе бициклических монотерпеноидов

Была синтезирована серия производных бициклических монотерпеноидов, а именно, (+)-камфоры и (-)-борнеола, и исследована их ингибирующая активность в отношении входа вируса Эбола с использованием псевдовиральной тест-системы (rVSVΔG-EboV-GP). Синтезированные соединения показали ингибирующую активность в отношении rVSVΔG-EboV-GP в диапазоне от микромолярных значений IC_{50} до наномолярных значений IC_{50} . Наиболее перспективные агенты **3b**, **3b·HCl**, **4b** и **4b·HCl** были протестированы в отношении натуральных вирусов EBOV и MARV. Выявленная вирусингибирующая активность в отношении EBOV была обнаружена для соединения **3b·HCl** значение IC_{50} составило 9.1 μ M. Наиболее активным соединением в отношении MARV оказалось производное **3b**, для которого значение IC_{50} составило 3.7 μ M и индекс селективности 118.

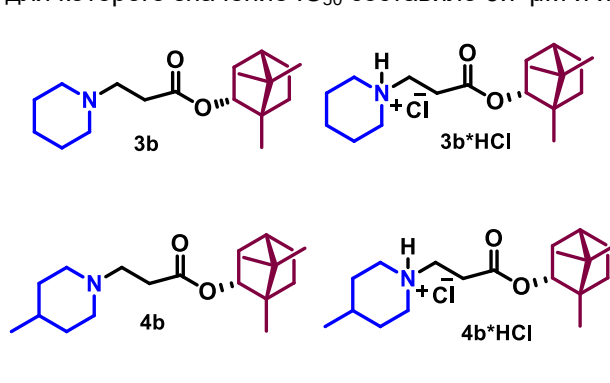


Рис. 1. Структуры наиболее перспективных соединений **3b**, **3b·HCl**, **4b** и **4b·HCl**.

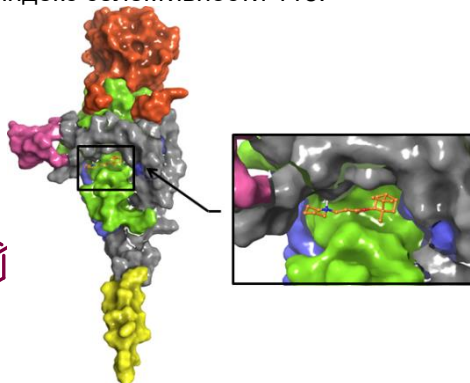


Рис. 2. Молекулярный докинг соединения **3b** в активный сайт связывания EBOV GP.

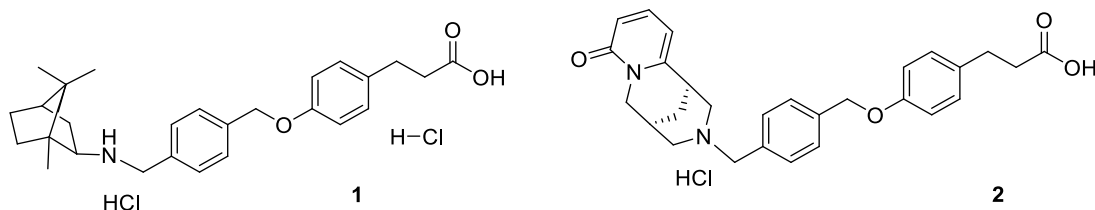
Учитывая, что синтезированные производные избирательно ингибируют rVSV-ΔG-EboV-GP, но не проявляют активности против VSV-G, то вероятной мишенью этих соединений является гликопротеин GP EBOV или GP MARV. Был проведен молекулярный докинг синтезированных соединений в активный сайт связывания GP EBOV известных ингибиторов (рисунок 2). *In silico* результаты предполагают, что синтезированные соединения связываются с EBOV GP подобно известному ингибитору торемифену. Для подтверждения данных результатов был проведен сайт-направленный мутагенез; три аминокислотных остатка M548A, Y517A и D522A были заменены на аланин. Ингибирующая активность соединений-лидеров в отношении мутантных псевдовирусов была исследована и полученные значения IC_{50} подтверждают, что аминокислоты M548A, Y517A и D522A находятся в активном сайте связывания GP EBOV описанных нами лигандов. Таким образом, полученные результаты *in vitro* тестирования и *in silico* моделирования подтверждает, что вероятной мишенью синтезированных соединений является GP EBOV или GP MARV.

Авторы: Руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители: д.х.н. Яровая О.И., к.х.н. Соколова А.С., д.б.н. Толстикова Т.Г., к.б.н. Баев Д.С.

Публикации: A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, A.V. Zybkina, E.D. Mordvinova, N.S. Shcherbakova, A.V. Zaykovskaya, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, D.N. Shcherbakov, O.V. Pyankov, R.A. Maksyutov, N.F. Salakhutdinov. Monoterpenoid-based inhibitors of filoviruses targeting the glycoprotein-mediated entry process // European Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 207, 112726. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112726

Борнил- и цитизин-замещённые производные фенилпропановой кислоты в качестве агонистов рецептора FFA1

Производные 3-фенилпропионовой кислоты, несущие различные природные периферические мотивы, были синтезированы и оценены *in vitro* на предмет активации рецептора свободных жирных кислот 1 (FFA1). Наилучшую субмикромольную активность *in vitro* и полный агонизм продемонстрировали два соединения-лидера, содержащие группы борнила **1** и цитизина **2**. В тесте на толерантность к глюкозе у мышей оба соединения продемонстрировали способность поддерживать уровни глюкозы в крови после введения глюкозы. Борнилпроизводное **1** демонстрирует высокую дозозависимую эффективность и, следовательно, может рассматриваться как ведущее соединение для дальнейшей разработки в качестве терапевтического агента при сахарном диабете 2 типа. Молекулярный докинг подтвердил высокое сродство соединений к рецептору FFA1.

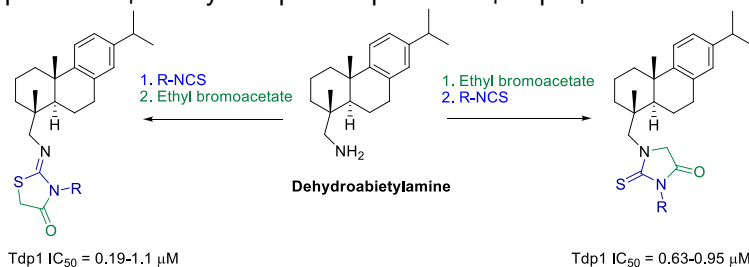


Авторы: Руководитель работ – чл.-к. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители: д.х.н. Лузина О.А., к.х.н. Куранов С.О.

Публикации: S.O. Kuranov, O.A. Luzina, O. Onopchenko, I. Pishel, S. Zozulya, M. Gureev, N.F. Salakhutdinov, M. Krasavin. Exploring bulky natural and natural-like periphery in the design of p-(benzyloxy)phenylpropionic acid agonists of free fatty acid receptor I (GPR40) // *Bioorganic Chemistry*, 2020, V. 99, 103830, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103830.

Иминотиазолидин-4-оны и тиоксоимидазолидин-4-оны на основе дегидроабетиламина в качестве ингибиторов Tdp1

Фермент репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстераза1 (TDP1) является перспективной мишенью для создания новых противоопухолевых препаратов. Подавление активности TDP1 может привести к значительному увеличению чувствительности опухолевых клеток к противораковым агентам. На основе дитерпеноида дегидроабетиламина был синтезирован набор гетероциклических производных, а именно 2-иминотиазолидин-4-онов и 2-тиоксоимидазолидин-4-онов. Среди полученных соединений найдены эффективные ингибиторы TDP1, работающие в субмикромольных концентрациях.



Авторы: Руководитель – чл.-к. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители: асп. Ковалева К.С., д.х.н. Яровая О.И.

Публикации: K. Kovaleva, E. Mamontova, O. Yarovaya, O. Zakharova, A. Zakharenko, O. Lavrik, N. Salakhutdinov. Dehydroabietylamine-based thiazolidin-4-ones and 2-thioxoimidazolidin-4-ones as novel tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors // *Molecular Diversity*, 2020, <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10132-z>.

3-Пиридин замещенные-1,2,4-оксадиазолы 18βН-глицирретовой кислоты: синтез и оценка противоопухолевого и антиметастатического потенциала.

Серия новых производных 18βН-глицирретовой кислоты, содержащих *о*-, *м*- и *п*-пиридиновый фрагмент, соединенный с тритерпеновым остовом через 1,2,4-оксадиазольный линкер, была синтезирована трансформацией нативной карбоксильной группы в пятичленный гетероциклический фрагмент. Исследование противоопухолевого потенциала полученных соединений *in vitro* показало высокую перспективность данной модификации (значения IC₅₀ для различных линий опухолевых клеток лежат в диапазоне 3-10 μM, в то время как по отношению к неопухолевым клеткам соединения оказались нетоксичными IC₅₀>50 μM). Наиболее перспективным оказалось соединение **5f** (рис. 1), содержащее 3-*о*-пиридиновый заместитель в 1,2,4-оксадиазольном кольце, которое характеризуется наивысшим индексом селективности в отношении клеток карциномы шейки матки (SI^{HeLa}>13.9) и двенадцатиперстной кишки (SI^{HuTu-80}>13.2).

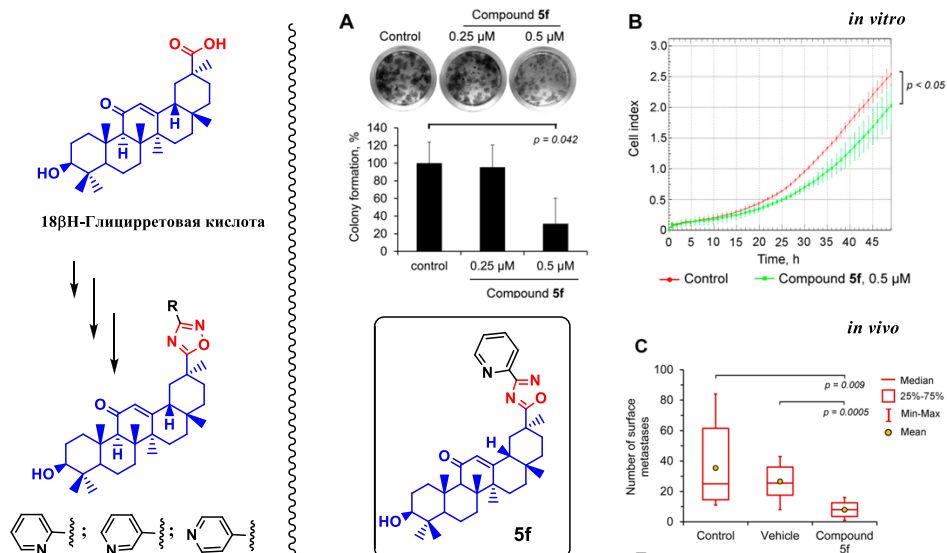


Рис. 1. Модификация 18βН-глицирретовой кислоты, структура наиболее перспективного соединения **5f** и его антиметастатический потенциал *in vitro* (A, B) и *in vivo* (C)

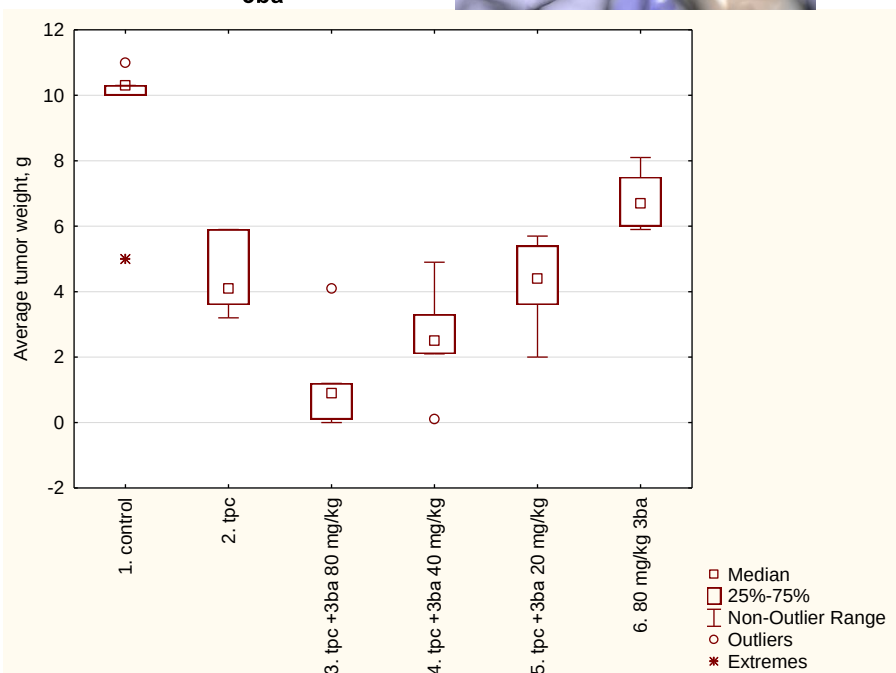
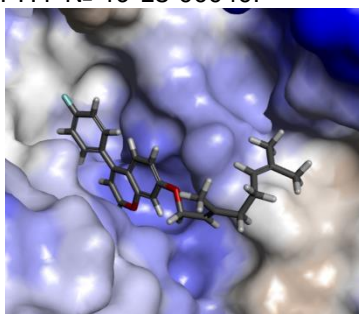
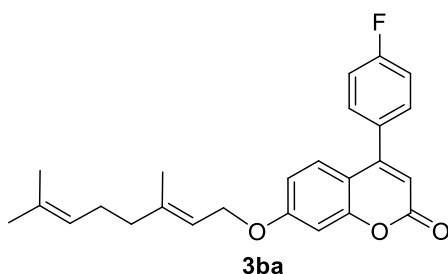
Исследование механизма действия линии клеток HeLa показало, что соединение **5f** вызывает гибель клеток по пути митохондриального каспазно-зависимого апоптоза. Также было установлено, что в нетоксичной концентрации 0.5 μM соединение **5f** препятствует формированию колоний опухолевых клеток (рис. 1A), а также снижает их подвижность (рис. 1B). Антиметастатический потенциал данного соединения также был подтвержден исследованиями *in vivo* на модели меланомы B16. Соединение **5f** снижало количество метастаз в дозе 50 мг/кг (Рис. 1C) на ~77%, а также не оказывало токсического действия на организм.

Авторы: Руководитель работ – чл.-к. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители: к.х.н. Саломатина О.В., к.х.н. Попадюк И.И., вед. инж. Комарова Н.И.

Публикации: A.V. Markov, A.V. Sen'kova, I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, N.I. Komarova, A.A. Ilyina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova. Novel 3'-Substituted-1',2',4'-Oxadiazole Derivatives of 18βH-Glycyrrhetic Acid and Their O-Acylated Amidoximes: Synthesis and Evaluation of Antitumor and Anti-Inflammatory Potential *In Vitro* and *In Vivo* // *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 3511. <https://doi.org/10.3390/ijms21103511>.

Новый ингибитор фермента Tdp1, важной мишени для комплексной противоопухолевой терапии, усиливает *in vivo* активность антиракового лекарства Топотекана

Известно, что ингибирование Tdp1, важного фермента системы репарации ДНК, может позволить существенно повысить эффективность применяемых в настоящее время противоопухолевых препаратов, нацеленных на повреждение ДНК. Нами, совместно с ИХБФМ СО РАН, ИЦИГ СО РАН и Университетом Киле, Великобритания, найден новый тип высокоактивных ингибиторов фермента Tdp1, сочетающих фенилкумариновый и монотерпеноидный фрагменты. Продемонстрировано, что совместное применение ингибитора **3ba** и клинически важного препарата Топотекана (tpc) позволяет значительно усилить противоопухолевый эффект Топотекана в экспериментах *in vivo*, практически остановив рост опухоли. Полученные данные позволяют говорить о формировании нового класса противоопухолевых препаратов – ингибиторов Tdp1. Исследования выполнены в рамках гранта РНФ № 19-13-00040.

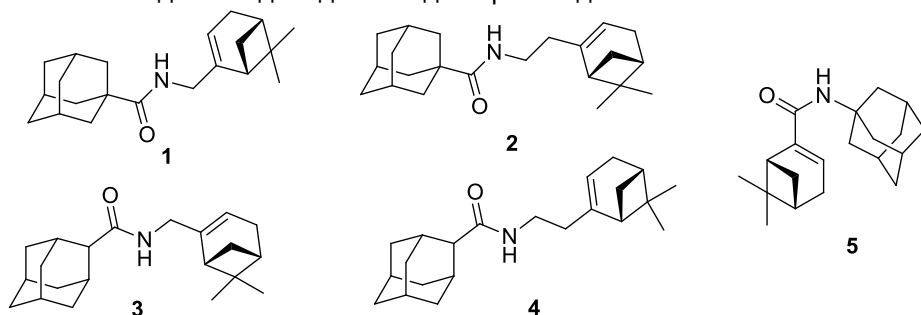


Авторы: Руководитель работ – чл.-к. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: проф. РАН, д.х.н. Волчо К.П., к.х.н. Хоменко Т.М.

Публикации: T.M. Khomenko, A.L. Zakharenko, A.A. Chepanova, E.S. Ilina, O.D. Zakharova, V.I. Kaledin, V.P. Nikolin, N.A. Popova, D.V. Korchagina, J. Reynisson, R. Chand, D.I.M. Ayine-Tora, J. Patel, I.K.H. Leung, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik. Promising New Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I (Tdp 1) Combining 4-Arylcoumarin and Monoterpenoid Moieties as Components of Complex Antitumor Therapy // *Int. J. Mol. Sci.* 2020, **21**(1), 126; <https://doi.org/10.3390/ijms21010126>.

Новые соединения, сочетающие в своей структуре адамантановый и монотерпеновый фрагменты, активные по отношению к ортопоксвирусам

Ряд соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты, соединённых через амидный и сульфамидный линкеры были получены на основе соответствующих ациклических, моноциклических и бициклических монотерпеноидов. В частности, были синтезированы амиды 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот, содержащие монотерпеновые фрагменты, амиды миреновой и цитронелловой кислот, а также сульфамиды камфорной сульфокислоты, содержащие 1- и 2-адамантанзамещенный фрагменты. Сотрудниками Отдела профилактики и лечения особо опасных инфекций, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» было показано, что большинство из полученных соединений проявляют активность по отношению к вирусу осповакцины, наибольшая активность одновременно с низкой цитотоксичностью была показана для содержащих в своей структуре пиненовый фрагмент соединений **1-5** с индексом селективности от 85 для амида **4** до 1123 для производного **1**.



Соединения **1-5** также проявили активность по отношению к вирусам оспы коров и мышей, наибольшие значения индекса селективности были показаны для амида **1** и составили 406 и 707 соответственно.

Авторы: Руководитель работ – чл.-к. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: к.х.н. Суслов Е.В., асп. Можайцев Е.С., к.х.н. Корчагина Д.В., д.х.н. Яровая О.И., проф. РАН, д.х.н. Волчо К.П.

Публикации: Амиды, сочетающие адамантановый и монотерпеновый фрагменты, используемые в качестве ингибиторов ортопоксвирусов. Е.С. Можайцев, Е.В. Суслов, Н.И. Бормотов, Л.Н. Шишкина, О.И. Яровая, К.П. Волчо, О.А. Серова, Н.Ф. Салахутдинов, А.П. Агафонов, Р.А. Максюттов. Заявка 2019125468, приоритет от 12.08.2019, Патент 2 712 135, Бюл. № 3, опубликовано: 24.01.2020

E. V. Suslov, E. S. Mozhaytsev, D. V. Korchagina, N. I. Bormotov, O. I. Yarovaya, K. P. Volcho, O. A. Serova, A. P. Agafonov, R. A. Maksyutov, L.N. Shishkina, N F. Salakhutdinov. New chemical agents based on adamantane–monoterpene conjugates against orthopoxvirus infections // RSC Medicinal Chemistry, 2020, V. 11, N. 10, Pp 1185-1195. doi: 10.1039/D0MD00108B.

**Исследование физико-химических свойств, разработка и валидация
аналитических методик контроля производного (-)-изопулегола –
соединения с высокой анальгетической активностью**
Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН



Сотрудником лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН Ластовкой А.В. выполнена и защищена диссертация на соискание ученой степени к.х.н. по специальности 02.00.02 – аналитическая химия. Защита состоялась 25.03.2020 в диссертационном совете Д 003.051.01 (ИНХ СО РАН), приказ Минобрнауки России от 26.11.2020 N751/нк «О выдаче дипломов кандидатов наук».

Авторы: Руководители работ – д.х.н., доцент Фадеева В.П., чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Н.Ф. Ответственный исполнитель – к.х.н. Ластовка А.В.

1. Методами элементного анализа, УФ-, ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , РСА доказаны состав и строение анализируемого фармацевтического соединения анальгетического действия, исследованы физико-химические свойства.
2. Разработана и валидирована методика идентификации технологических примесей и определения содержания действующего вещества методом ВЭЖХ–УФ.
3. Разработана и валидирована методика определения содержания остаточного органического растворителя (*n*-гексан, ДХМ, ЭА, МТБЭ) методом ГХ–ПИД с разделением аналитов на колонке, заполненной модифицированным поли(1-триметилсилил-1-пропин)ом.
4. Подобраны экспериментальные условия для определения элементных примесей методом МП–АЭС.
5. Разработан стандартный образец предприятия и получены его метрологические характеристики.
6. Разработаны и валидированы четыре методики определения исследуемого соединения в биологических жидкостях методом ВЭЖХ–МС/МС. Показано, что все методики могут быть применены для определения физиологически активного соединения в биологических средах и построения фармакокинетического профиля.

Публикации:

1. <http://www.niic.nsc.ru/institute/dissertatsionnyj-sovet/ob-yavleniya-o-zashchitakh/3102-zashchita-lastovka-anastasii-valerevny>
2. А.В. Ластовка, В.П. Фадеева, И.В. Ильина, Н.Ф. Салахутдинов. Химико-фармацевтический журнал. 2020. Т. 54. № 2. С. 43-48. doi: 10.1007/s11094-020-02176-0.
3. A.V. Lastovka, A.D.Rogachev, I.V.Ill'ina, A.Kabir, K.P.Volcho, V.P.Fadeeva, A.G.Pokrovsky, N.F.Salakhutdinov, K.G.Furton // Journal of Chromatography B, 2019, V. 1132, Art. Number 121813 doi: 10.1016/j.jchromb.2019.121813.
4. А.В. Ластовка, Е.Ю. Яковлева, В.Ф. Коллегов, В.П. Фадеева, Н.Ф. Салахутдинов Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2018. Т. 84. № 9. С. 13-20. doi: 10.26896/1028-6861-2018-84-9-13-20.
5. А. В. Ластовка, В. П. Фадеева, И. В. Ильина, С. Ю. Курбакова, К. П. Волчо, Н. Ф. Салахутдинов Заводская лаборатория, 2017, Т. 83, № 10, С. 11-17 doi: 10.26896/1028-6861-2017-83-11-17
6. A.V. Lastovka, V.P. Fadeeva, M.A. Bazhenov, V.D. Tikhova Orient J Chem 2017;33(6), pp 2796-2802 // doi: 10.13005/ojc/330612.

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТУТА В 2020 ГОДУ

Отдел медицинской химии

Заведующий отделом – чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

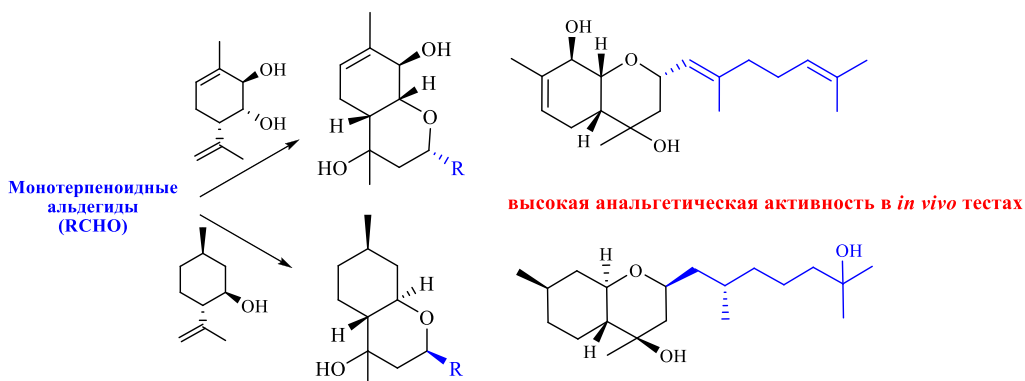
Лаборатория физиологически активных веществ

Заведующий лабораторией – чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

Государственное задание «Разработка методов создания соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях путем направленной трансформации природных и синтетических стартовых молекул. Организация биологических испытаний полученных соединений»

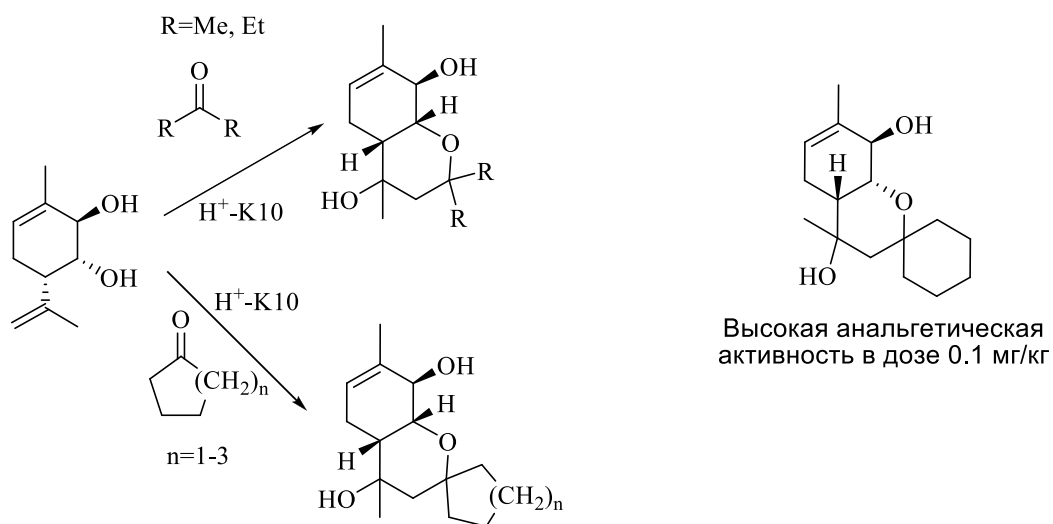
Большое внимание в отчетный период было уделено изучению взаимодействия монотерпеноидов с альдегидами с целью получения новых гетероциклических соединений с ценными фармакологическими свойствами.

Осуществлен синтез новых гидро-2*H*-хроменолов, содержащих монотерпеноидные фрагменты, взаимодействием (-)-изопулегола или пара-ментандиолас монотерпеноидными альдегидами, включая цитраль, гидроксцитронеллаль, миртеналь и перилилловый альдегид. Показано, что реакции пара-ментандиола и (-)-изопулегола с цитралем или гидроксцитронеллалем дают смеси диастереомеров, в то время как взаимодействие между (-)-изопулеголом и перилилловым альдегидом или миртеналем протекает стереоселективно и приводит к образованию одного из возможных изомеров. Проведенные испытания синтезированных гидрохроменолов на анальгезирующую активность *in vivo* выявили соединения, проявляющие выраженный эффект.



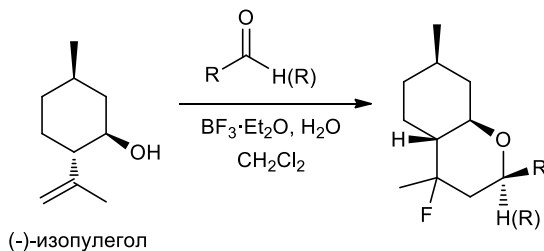
(I. Il'ina, E. Morozova, D. Korchagina, K. Volcho, T. Tolstikova, N. Salakhutdinov. Synthesis and Analgesic Activity of Monoterpene Aldehyde-derived Hydro-2*H*-chromeneols. Letters in Drug Design & Discovery, 2020, V. 17, N 1, Pp 68-78)

Взаимодействием монотерпеноидного (1*R*,2*R*,6*S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола с алифатическими кетонами в присутствии монтмориллонитовой глины H⁺-K10 синтезированы новые гексагидро-2*H*-хромены, в том числе, спироциклические. Изучение анальгетической активности полученных продуктов *in vivo* позволило выявить высокоактивное соединение (4*aR*,8*R*,8*aR*)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан]-4,8-диол, которое на два порядка превосходит активность диклофенака натрия в тесте на спазмы, вызванные уксусной кислотой. Это соединение имеет низкую острую токсичность и перспективно для дальнейшего изучения и продвижения.



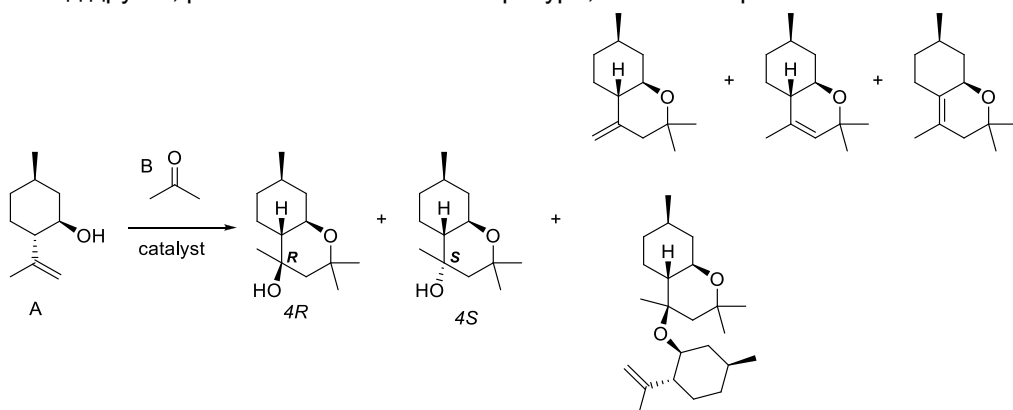
(I. Il'ina, E. Morozova, A. Pavlova, D. Korchagina, T. Tolstikova, K. Volcho, N. Salakhutdinov. Synthesis and analgesic activity of aliphatic ketones-derived chiral hexahydro-2*H*-chromenes *Medicinal Chemistry Research*, 2020, V. 29, N 4, pp 738-747)

Осуществлен синтез фторсодержащих октагидро-2*H*-хроменов с помощью реакции Принса, исходя из монотерпеноида (–)-изопулегола и карбонильных соединений, в присутствии системы BF₃·Et₂O/H₂O, выступающей и в роли кислотного катализатора, и источника фтора. Использование легкодоступного и удобного в обращении реагента BF₃·OEt₂ делает этот метод получения фторпроизводных простым и практичным.



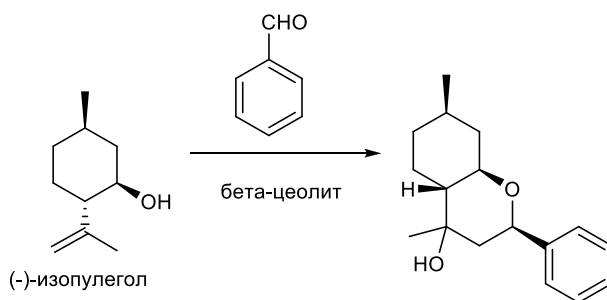
(Synthesis of Fluorinated Octahydro-2*H*-Chromenes in the Presence of the BF₃·Et₂O-H₂O Catalytic System I.V. Il'ina, O.S. Patrusheva, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2020, V. 56, N 7, Pp 867-874)

Конденсацию (-)-изопулегола с ацетоном исследовали при 25-40°C на глинах и нанотрубках, модифицированных сульфоновыми группами либо обработкой хлорсульфоновой кислотой, либо органосилилированием. Целевым продуктом исследования был (*R*)-диастереомер диметилзамещенного октагидро-2*H*-хромена-4-ола, обладающий противовирусной активностью. Катализаторы были охарактеризованы рядом физико-химических методов. Впервые изучено влияние исходных концентраций изопулегола на выход кетоновых хроменолов и соотношение *R/S* изомеров. Лучшим катализатором оказалась сильноокислотная глина K10, модифицированная сульфоновой кислотой. Изменение исходной концентрации реагентов позволило найти баланс между побочными продуктами, образующимися в результате дегидратации или этерификации, и целевым соединением. Высокий выход (73%) желаемого (*R*)-хроменолола был достигнут при использовании концентрации 0,52 моль/л исходного (-)-изопулегола через 240 мин при 87% конверсии субстрата и температуре реакции 25°C. Выход превысил выход других, ранее заявленных в литературе, катализаторов.



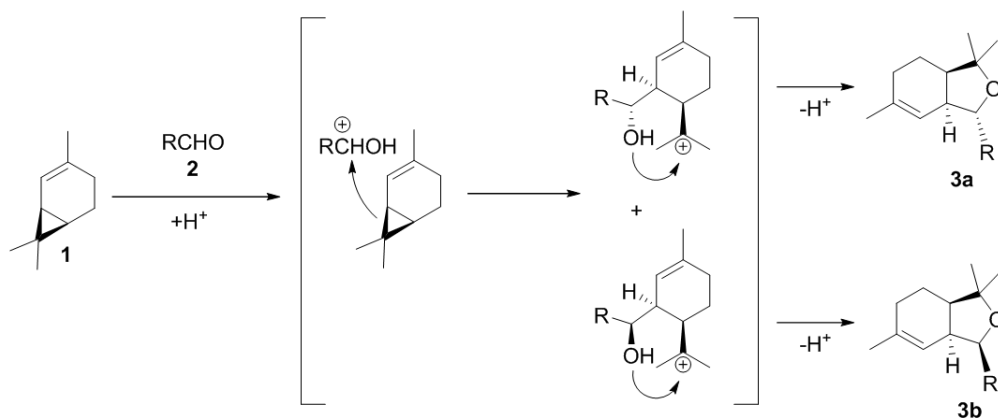
(Catalytic synthesis of bioactive 2*H*-chromenealcohols from (-)-isopulegol and acetone on sulfonated clays M. Laluc, P. Maki-Arvela, A.F. Peixoto, N. Li-Zhulanov, T. Sandberg, N.F. Salakhutdinov, K. Volcho, C. Freire, A.Yu. Sidorenko, D.Yu. Murzin *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, 2020, V. 129, N 2, Pp 627-644)

Изучена циклизация (-)-изопулегола бензальдегидом по Принсу в присутствии бета-цеолитных катализаторов, синтезированных разными методами. Лучший катализатор, синтезированный при 150 °С при перемешивании в течение 17 ч и обладающий оптимальным сочетанием морфологических и структурных свойств и концентрацией кислотных центров, продемонстрировал высокую конверсию (-)-изопулегола (93%), наряду с высокой селективностью по целевому продукту (79%).



(Synthesis and physico-chemical characterization of Beta zeolite catalysts: Evaluation of catalytic properties in Prins cyclization of (–)-isopulegol A.O. Zaykovskaya, N. Kumar, E.A. Kholkina, N.S. Li-Zhulanov, P. Maki-Arvela, A. Aho, J. Peltonen, M. Peurla, I. Heinma, B.T. Kusema, S. Streiff, D.Yu. Murzi Microporous and Mesoporous Materials, 2020, V. 302, 110236)

Исследовано взаимодействие 2-карен содержащей смеси, полученной при изомеризации 3-карена, с 4-метоксibenзальдегидом в присутствии обработанных 5% HCl галлуазитовых нанотрубок. Основными продуктами реакции являются хиральные производные изобензофурана. Селективность по этим соединениям (71,4%) сопоставима с таковой при использовании труднодоступного индивидуального 2-карена. Таким образом, показана возможность использования галлуазитовых нанокатализаторов для селективного получения изобензофурановых соединений на основе продуктов изомеризации 3-карена (компонента живичного скипидара) без предварительного разделения смеси.



(А.Ю. Сидоренко, В.Е. Агабеков, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, Д.Ю. Мурзин// Получение хиральных изобензофуранов на основе 3-карена в присутствии галлуазитовых нанокатализаторов. Доклады Национальной академии наук Беларуси. 2020. Т. 64, № 4. С. 426-430 (A.Yu.Sidorenko, V. E. Agabekov, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, D. Yu.Murzin. Preparation of chiral izobenzofuranes based on 3-carene in the presence of halloysite nanocatalysts. Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus, 2020, vol. 64, no. 4, pp. 426-430).

Нарушение мембранного состава жирных кислот и их метаболизма рассматривается в качестве важного фактора развития различных патологий. В рамках данного исследования был изучен профиль жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов у пациентов с язвенным колитом, болезнью Крона и колоректальным раком. Для анализа состава жирных кислот была разработана методика экстракции жирных кислот мембран эритроцитов из цельной крови и сыворотки. С использованием разработанной методики проведена пробоподготовка полученных образцов цельной крови и сыворотки от 250 пациентов. При сравнении групп больных пациентов со здоровыми обследуемыми выявлены закономерности в изменении профиля жирных кислот. Полученные пилотные данные демонстрируют перспективность дальнейшего изучения уровней жирных кислот у больных с различными заболеваниями с точки зрения дифференциальной диагностики на ранней стадии заболевания. (М.В. Кручинина,

И.О. Светлова, С.А. Курилович, М.В. Шашков, А.С. Соколова, В.Н. Кручинин Различия в жирнокислотных профилях мембран эритроцитов, связанные с локализацией опухоли при колоректальном раке (пилотное исследование) Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 10 (182). С. 56-64; М.В. Кручинина, А.В. Азгалдян, И.О. Светлова, М.Ф. Осипенко, М.В. Шашков, А.С. Соколова, В.Н. Кручинин Возможности использования жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови для диагностики болезни Крона Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 10 (182). С. 46-55.; M. Kruchinina, A. Gromov, V. Kruchinin, M. Shashkov, A. Sokolova, I. Yakovina, N. Bannova Features of metabolic profiles of blood serum and erythrocyte membranes associated with metastasis in colorectal cancer Annals of Oncology, 2020, V. 31, Suppl.3, Pp S89-S90; М.В. Кручинина, М.В. Паруликова, С.А. Курилович, А.А. Громов, М.В. Шашков, А.С. Соколова, В.Н. Кручинин Особенности липидомического профиля мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с жировой болезнью печени Атеросклероз. 2020. Т. 16. № 2. С. 16-33).

Шесть производных *пара*-фенилпропионовой кислоты, несущих различные природные и подобные природным, пространственно определенные периферические мотивы, были синтезированы и оценены *in vitro* на предмет активации рецептора 1 свободных жирных кислот (FFA1). Два соединения-лидера (содержащие группы борнила и цитозина) оценивали в тесте на толерантность к глюкозе у мышей, где оба продемонстрировали способность поддерживать уровни глюкозы в крови после введения глюкозы. Борнильное производное продемонстрировало несколько более высокую дозозависимую эффективность и может рассматриваться как ведущее соединение для дальнейшей разработки в качестве терапевтического агента для лечения сахарного диабета 2 типа. Его высокое сродство к FFA1 было подтверждено результатами докинга.

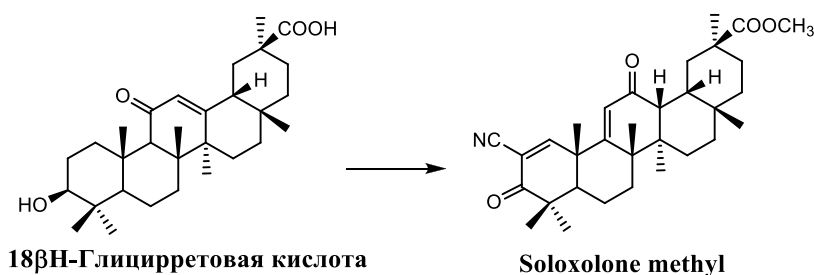
(S.O. Kuranov, O.A. Luzina, O. Onopchenko, I. Pishel, S. Zozulya, M. Gureev, N.F. Salakhutdinov, M. Krasavin. Exploring bulky natural and natural-like periphery in the design of p-(benzyloxy)phenylpropionic acid agonists of free fatty acid receptor 1 (GPR40) Bioorganic Chemistry 2020, Volume 99, 103830)

Новые гибридные соединения были синтезированы путем объединения усниновой кислоты и различных монотерпеноидных фрагментов, связанных через гидразонотиазольный линкер. Показано, что ингибирующие свойства новых соединений зависят от структуры терпеновых фрагментов. Два наиболее эффективных соединения со значениями IC₅₀ в диапазоне 10–16 нМ были синтезированы из усниновой кислоты и ациклических монотерпеноидов: цитраля и цитронеллала. Некоторые синтезированные производные показали низкую цитотоксичность в отношении клеток HeLa и усилили действие ингибитора Top1 топотекана *in vitro* в три-семь раз. Эти производные можно рассматривать как потенциальные агенты для разработки противоопухолевой терапии в сочетании с ингибиторами Top1.

(O. Luzina, A. Filimonov, A. Zakharenko, A. Chepanova, O. Zakharova, E. Ilina, N. Dyrkheeva, G. Likhatskaya, N. Salakhutdinov, O. Lavrik. Usnic Acid Conjugates with Monoterpenoids as Potent Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors Journal of Natural Products, 2020, 83, 8, 2320–2329)

Была исследована противовоспалительная и антиоксидантная активность полусинтетического производного 18βH-глициретиновой кислоты – солоксолон метила (Soloxolone methyl), синтезированного нами направленной химической

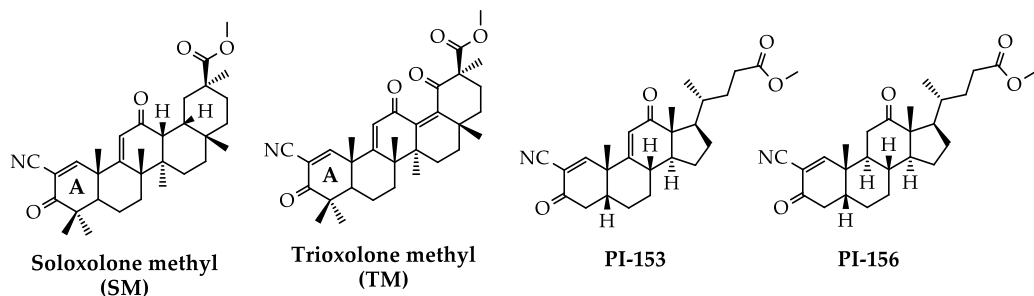
модификацией доступного тритерпеноида, *in vitro* на макрофагах RAW264.7, стимулированных липополисахаридами (LPS), и *in vivo* на моделях острого воспаления.



Было обнаружено, что наше полусинтетическое производное, используемое в нетоксических концентрациях, ослабляет генерирование основных медиаторов воспаления - активных форм кислорода и оксида азота (II) и увеличивает уровень восстановленного глутатиона. Обнаружено, что эти эффекты связаны со стимуляцией экспрессии гемоксигеназы-1 (HO-1), а также с ингибированием ядерного фактора-κВ (NF-κB) и фосфорилирования Akt. Неожиданно было обнаружено, что SM значительно усиливает LPS-индуцированную экспрессию провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и интерлейкина-1β (IL-1β) через активацию сигнальной оси c-Jun / Toll-подобного рецептора 4 (TLR4). Предэкспозиционная обработка *in vivo* с помощью SM эффективно ингибировала развитие вызванного каррагенаном острого воспаления в брюшной полости, но не улучшала LPS-индуцированное воспаление в модели эндотоксемии.

(A.V. Markov, A.V. Sen'kova, V.O. Babich, K.V. Odarenko, V.A. Talyshev, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova, E.B. Logashenko Dual Effect of Soloxolone Methyl on LPS-Induced Inflammation In Vitro and In Vivo Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(21), 7876)

Формирование α-циано-α,β-ненасыщенного карбонильного фрагмента в природных полициклических соединений (18βН-глицирретовой и дезоксихоловой кислот, синтезированных нами направленной химической модификацией природных соединений) заметно улучшает их биоактивность, в том числе ингибирующий потенциал против роста опухоли и метастазирования.



Было изучено влияние циан-еноновых соединений, используемых в нетоксичной дозировке, на процессы, связанные с метастатическим потенциалом опухолевых клеток (EMT). Проведенный скрининг выявил Soloxolone methyl как хитовое соединение, которое ингибирует подвижность клеток мышиной меланомы

B16 и аденокарциномы легких человека A549 и значительно подавляет образование колоний клеток A549. Сетевой фармакологический анализ с последующей проверкой посредством молекулярного моделирования показал, что матриксные металлопротеиназы MMP-2/-9 и N-терминальная протеинкиназа 1 c-Jun (JNK1) могут рассматриваться как гипотетические первичные мишени SM, опосредующие его выраженную анти-EMT активность. Ингибирующий эффект SM на EMT, выявленный *in vitro*, был дополнительно подтвержден на метастатической модели мышинной меланомы B16: было обнаружено, что SM эффективно блокирует метастатическое распространение клеток меланомы B16 *in vivo*, увеличивает экспрессию E-кадгерина и подавляет экспрессию MMP-9 в легочных метастатических очагах. В целом, наши данные предоставили ценную информацию для лучшего понимания противоопухолевой активности полусинтетических соединений, несущих цианоенон, и показали, что SM является многообещающим кандидатом в антиметастатические препараты.

(A.V. Markov, K.V. Odarenko, A.V. Sen'kova, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova Cyano Enone-Bearing Triterpenoid Soloxolone Methyl Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition of Human Lung Adenocarcinoma Cells in Vitro and Metastasis of Murine Melanoma in Vivo *Molecules* 2020, 25(24), 5925).

Широкое применение в исследованиях, проводящихся в Лаборатории, получил метод ВЭЖХ-МС/МС. Так, в продолжение цикла работ, посвященных всестороннему изучению нового противовирусного агента камфецина, было проведено исследование распределения агента между компонентами крови – форменными элементами (эритроцитами) и плазмой. В рамках этого исследования была разработана и валидирована новая методика количественного определения вещества в плазме крови крысы, заключающаяся в простом осаждении белков плазмы крови метанолом, центрифугировании осадка и анализе полученного образца. С помощью данного метода в сочетании с гематологическим анализом было обнаружено, что при внесении камфецина в цельную кровь крысы примерно половина его количества адсорбируется на форменных элементах крови, тогда как оставшаяся часть находится в плазме. При этом концентрация вещества в плазме примерно соответствует его первоначальной концентрации в крови. Это дает возможность проведения клинических исследований на базе клиник, не оборудованных аналитическими лабораториями. Адсорбция камфецина на форменных элементах крови является обратимым процессом в широком диапазоне концентраций вещества, температуры и гематокрита.

(Alina A. Okhina, Artem D. Rogachev, Olga I. Yarovaya, Mikhail V. Khvostov, Tatyana G. Tolstikova, Andrey G. Pokrovsky, Veniamin A. Khazanov, Nariman F. Salakhutdinov. Development and validation of an LC-MS/MS method for the quantitative analysis of the anti-influenza agent camphene in rat plasma and its application to study the blood-to-plasma distribution of the agent. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2020, v. 180, 113039. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.113039>).

Одной из причин высокой смертности населения не только в России, но и многих других странах являются сердечно-сосудистые заболевания, в частности, атеросклероз. Причиной его развития является закупорка кровеносных сосудов холестериновыми бляшками. В результате нарушается кровоснабжение внутренних органов, приводящее к инфарктам, инсультам, внутренним кровоизлияниям и т.д. Для предотвращения этих последствий в настоящее время в хирургической

практике используется установка сосудистых стентов, предназначенных для расширения просвета кровеносного русла. Эти стенты, будучи чужеродными телами, отторгаются организмом из-за иммунного отклика, поэтому их покрывают иммуносупрессантами, позволяющими временно блокировать иммунный отклик организма на время эпителизации стента. Разработчиками стентов чаще используется в качестве такого компонента соединение сиролимус (рапамицин). В нашей работе было изучено поведение данного вещества в условиях пробоподготовки и подобраны условия для анализа этого вещества методом ВЭЖХ-МС/МС на колонке с обращенно-фазным сорбентом. Было показано, что для процедуры полного удаления растворителя необходимо использование стеклянной посуды, а готовые образцы нужно растворять в системе вода-метанол или вода-ацетонитрил, содержащей не менее 50% об. органического компонента

(Artem D. Rogachev, Dmitry V. Trebushat, Andrey N. Kudryashov, Andrey G. Pokrovsky. Study of sirolimus adsorption and preparation of its samples in methanol, acetonitrile and their mixtures with water for HPLC-MS/MS analysis. *Chromatographia*, 2020, v. 83, p. 299-304. <https://doi.org/10.1007/s10337-019-03835-5>).

Метод масс-спектрометрической детекции получил применение не только в анализе лекарственных препаратов или ксенобиотиков, но и нативных метаболитов живого организма. Изучение этих метаболитов разными методами получило название метаболомики, а основное и активно развивающееся в настоящее время направление исследований связано с поиском биомаркеров развития заболеваний. В нашей работе было проведено исследование содержания аминокислоты и ацилкарнитинов, содержащихся в плазме крови пациентов с рассеянным склерозом. Указанные метаболиты отражают состояние энергетического клеточного обмена, который нарушается при развитии заболевания. Анализ метаболитов в сухих пятнах плазмы крови методом ВЭЖХ-МС/МС и мультивариантный анализ полученных данных показал, что у пациентов с рассеянным склерозом наблюдается повышенный уровень аспартата в плазме крови, что может служить дополнительным инструментом в диагностике заболевания.

(Marat F. Kasakin, Artem D. Rogachev, Elena V. Predtechenskaya, Vladimir J. Zaigraev, Vladimir V. Koval, Andrey G. Pokrovsky. Changes in Amino Acid and Acylcarnitine Plasma Profiles for Distinguishing Patients with Multiple Sclerosis from Healthy Controls. *Multiple Sclerosis International*, 2020, v. 2020, 9010937. <https://doi.org/10.1155/2020/9010937>).

Грант РНФ № 20-13-00029 «Разработка новых мультитаргетных гипогликемических средств путём направленной модификации природных соединений»

Руководитель проекта: д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Созданы две стандартизованные базы данных: «NaturalCompound_Scaffolds» по структуре 58 хемотипов природных соединений и «NIOCH» по структуре 1676 производных 58 указанных хемотипов. Сформирована верифицированная классификационная обучающая выборка по уровню гипогликемической активности и спектрам аффинности известных соединений, структурно сходных с изучаемыми природными соединениями. С использованием двух синтетических подходов синтезирована библиотека производных природных соединений различных хемотипов. Скрининг синтезированных соединений на гипогликемическую

активность в пероральном глюкозотолерантном тесте позволил выявить группы соединений с общими структурными фрагментами, перспективные для разработки соединений гипогликемического действия. Борнилпроизводные пара-(бензилокси)фенилпропановой кислоты были протестированы в эксперименте на мышах с метаболическими нарушениями: линия C57BL / 6^{Ay}. Помимо гипогликемических свойств, соединения показали способность корректировать нарушения липидного обмена, но разной выраженности. Различие в величине эффектов этих соединений на биохимические параметры крови в эксперименте на мышах C57BL / 6^{Ay} хорошо согласуется с расчетным прогнозом приоритетного ранжирования биологических мишеней для этих соединений

Грант РНФ № 19-13-00040 «Новые ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстераз, ферментов системы репарации ДНК, для противоопухолевой терапии»

Руководитель проекта: д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

В результате проведенных исследований осуществлен направленный синтез большого набора производных природных соединений четырех структурных типов: усниновой кислоты, берберина, монотерпеноидов, содержащих каркасные заместители, и хелевых кислот. Тестирование значительной части синтезированных соединений на способность ингибировать ферменты репарации ДНК Tdp1 и Tdp2 позволило выявить активные соединения, в том числе, и дуальные ингибиторы обоих ферментов. Продемонстрирована способность найденных ингибиторов Tdp1 усиливать цитотоксичность противоопухолевого препарата топотекана в отношении раковых линий клеток в *in vitro* и *in vivo* экспериментах. Проведена наработка очищенного рекомбинантного фермента Top1, что позволяет перейти к поиску ингибиторов и этого фермента

Грант РНФ № 19-73-00125 «Разработка катионных амфифильных веществ на основе монотерпеноидов в качестве потенциальных противовирусных агентов широкого спектра действия»

Руководитель проекта: к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна

В результате выполнения проекта была синтезирована большая серия катионных амфифильных соединений на основе (-)-борнеола и его изомеров. За счет тесного сотрудничества с ведущими вирусологическими институтами России и Европы выполнены противовирусные исследования и обнаружены структурные фрагменты, вероятно, обуславливающие широкий спектр противовирусной активности. Соединения, включающие азепановый цикл, оказались активны в отношении вируса осповакцины и вируса гриппа. Эфиры с алифатическими заместителями у атома азота эффективно ингибировали вирус гриппа, и в тоже время одно из аналогичных производных оказалось активным в отношении респираторно-синцитиального вируса. Обнаружена серия производных демонстрирующих высокую ингибирующую активность в отношении псевдовирусов несущих поверхностный белок вируса Эбола. Предложен вероятный механизм действия данных агентов.

Грант РНФ № 17-75-20120 Механизмы противовоспалительного и противоопухолевого действия полусинтетических производных глицирретовой кислоты, содержащих циано-еноновый фрагмент в кольце А».

Руководитель проекта: к.б.н. Марков А.В (ИХБФМ СО РАН) (Саломатина О.В. (НИОХ))

Проведено исследование производных 18βН-глицирретовой кислоты, модифицированных С-30 амидоксимными и 1,2,4-оксадиазольными фрагментами. Обнаружено, что 3-о-пиридин 1,2,4-оксадиазольное производное оказывает выраженное противоопухолевое и антиметастатическое действие (в нетоксичной концентрации), что подтверждено тестами *in vitro* и *in vivo*, а t-бутиламидоксимная группа – оказывает яркое противовоспалительное действие при каррагенан-индуцированном колите.

Показан высокий потенциал противовоспалительной активности *in vitro* и *in vivo* циан-енонового производного 18βН-глицирретовой кислоты, содержащей 12,19-диоксо-9(11),13(18)-диеновый фрагмент в тритерпеновом остове.

Продолжены исследования по поиску белков-мишеней циан-еноновых производных глицирретовой кислоты *in vitro*. Синтезированы 1,2-эпоксиды пропаргиламида солоколлона. Также проведено исследование протекания данной реакции в зависимости от используемого растворителя и оснований.

Создана виртуальная библиотека 1,2,4-оксадиазольных производных солоколлона выбраны молекулярные мишени связывания (Hsp90, HER2, mTOR, IKKβ, JAK1, STAT3), проведен молекулярный докинг новых производных в сайты, отвечающие за противоопухолевую и противовоспалительную биологическую активности.

Грант РФ 19-73-00051 «Дизайн новых адамантан-содержащих ингибиторов ферментов репарации ДНК, способных повышать эффективность химиотерапевтических агентов отношении мультиформной глиобластомы»

Руководитель проекта: к.х.н. Пономарёв Константин Юрьевич

Проведена большая работа по синтезу аналогов ранее обнаруженного эффективного ингибитора TDP1 – производного дегидроабетиламина, соединенного с адамантановым фрагментом с помощью уреидного линкера. Соединение показывает способность усиливать цитостатические свойства темозоломида на клетки глиобластомы. В результате проделанной работы была синтезирована и полностью описана физико-химическими методами библиотека структурных аналогов. Для изучения зависимости структура-активность нами варьировалась терпеновая часть молекулы, каркасная адамантановая и соединяющий их линкер. В качестве альтернативных терпеновых блоков были использованы нордегидроабетиновый и норабетиновый. Также в синтезированной библиотеке присутствуют 2 вида каркасных фрагментов – 1-адамантановый и 2-адамантановый. В качестве линкеров были испробованы группировки мочевины, тиомочевины, амидный и тиоамидный. Также нами был получен набор симметричных бисмочевин с дитерпеновыми фрагментами. Для большинства полученных агентов было проведено исследование активности в отношении очищенных рекомбинантных ферментов TDP1. Найдены новые эффективные ингибиторы фермента, работающие в субмикромольных концентрациях. Для соединений, обладающих наилучшими ингибиторными свойствами и низкой токсичностью, было проведено исследование их совместного действия с противоопухолевым препаратом ломустин. Было показано, что агенты проявляют синергетический эффект, в частности способны увеличивать цитотоксические свойства ломустина до 30%. Для дальнейшего проведения эксперимента с использованием животной модели, нами в рамках работы в 2019

году, была разработана методика масштабирования синтеза выбранного соединения-лидера. Данная задача была успешно решена с использованием метода полнофакторного эксперимента, и агент был наработан в количестве более 25г.

Грант РФФИ № 19-03-00071 «Рациональный дизайн новых производных монотерпеноидов, обладающих противопаркинсонической активностью»

Руководитель проекта: чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович

Болезнь Паркинсона является хроническим прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся тремором, брадикинезией, ригидностью и постуральной неустойчивостью. Основным лекарством для болезни Паркинсона является Леводopa, применение которой сопровождается серьезными побочными эффектами. Поэтому поиск новых эффективных средств медицинской коррекции болезни Паркинсона является чрезвычайно важным и актуальным, особенно учитывая тенденцию к старению населения. Ранее нами было обнаружено, что монотерпеноид (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол (1) обладает высокой противопаркинсонической активностью. В соответствии с ранее заявленными планами и полученными в 2019 г. результатами, мы провели следующие работы в 2020 г. Найдены подходы, позволяющие осуществить синтез производных эпоксида диола (1) с использованием различных нуклеофилов. Проведен синтез О- и С-производных эпоксида 2 по положению 9 и диола 1 по положениям 2 и 9. В данном случае, для О-нуклеофилов. Продолжено изучение противопаркинсонической активности полученных продуктов.

Грант РФФИ № 19-03-00685 «Молекулярный дизайн дуальных агонистов PPAR–альфа и гамма на основе природных соединений»

Руководитель проекта: д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

В рамках работы над проектом синтезирована серия амидов тритерпеновых кислот, включающих фрагмент 2-этокси-3-фенилпропановой кислоты. Синтезированные соединения были протестированы на их способность влиять на гликемический и липидемический профили у мышей C57BL / 6, находящихся на диете с высоким содержанием жиров и холестерина. Выявлено соединение, имеющее наиболее выраженный эффект на уровне глюкозы в крови, общего холестерина и липопротеинов высокой плотности. Все синтезированные соединения показали относительно безопасный профиль в исследованиях на животных. Проведены синтезы аналогов наиболее активного соединения с вариацией длины линкера. Разработаны методики синтеза потенциальных дуальных агонистов PPAR с фрагментами монотерпеноидов различных структурных хемотипов: ациклические, моноциклические, бициклические с борнанным и пинановым типами остова.

Грант РФФИ № 20-53-00004 «Наноразмерные галлуазитовые катализаторы для синтеза физиологически активных гетероциклических соединений на основе возобновляемых монотерпеноидов»

Руководитель проекта: д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Разработаны необходимые методики и осуществлен синтез транс-4-гидроксиметил-2-карена (вальтерола) из доступного возобновляемого сырья, (+)-3-карена. С использованием нанокатализаторов найдены условия проведения

реакций вальтерола с изованилином и салициловым альдегидом, обеспечивающие наибольшую селективность образования биологически активных гетероциклических соединений. Начато изучение влияния структуры используемого альдегида (алифатический, ароматический, гетероароматический) на выход и селективность реакций с вальтеролом в присутствии различных катализаторов.

Грант РФФИ №20-04-60038 «Дизайн и поиск ингибиторов поверхностного белка S вируса SARS-CoV-2»

Руководитель проекта: чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович

С целью поиска ингибиторов поверхностных белков вируса SARS-CoV-2 создана псевдовиральная система, имеющая на своей поверхности гликопротеин S коронавируса SARS-CoV-2. В ходе исследования были сконструированы 3 варианта плазмид, содержащих ген белка S. Были получены псевдовиральные частицы на основе дефектного вируса везикулярного стоматита и лентивирусной системы, имеющие на своей поверхности гликопротеин S вируса SARS-CoV-2. Функциональная активность полученных частиц была исследована на разных клеточных линиях (Caco-2, Huh7, HEK293, VeroE6), наибольшее значение люминесценции наблюдалось на клетках HER293T. С использованием указанной системы проведен первичный скрининг производных монотерпеноидов, выявлены перспективные кандидаты.

Грант РФФИ № 19-53-04005 «Синтез физиологически активных кислород и азотсодержащих гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов в присутствии гетерогенных кислотных катализаторов»

Руководитель проекта: к.х.н. Ардашов Олег Васильевич

В отчетный период была осуществлена наработка п-мента-1,8-диен-5,6-диола в граммовых количествах для использования в дальнейших исследованиях. Использование разработанной ранее методики позволило препаративно наработать целевые и побочные продукты реакции п-мента-1,8-диен-5,6-диола с деканалем, для их использования в качестве метчиков для анализа реакционных смесей методом газовой хроматографии. Были препаративно разделены реакционные смеси, полученные в ИХНМ НАН Беларуси с использованием галлуазита, и идентифицированы продукты реакций п-мента-1,8-диен-5,6-диола с карбонильными соединениями (деканаль, 5-бромотиофен-2-карбальдегид, сиреневый альдегид и 2,4,5-триметоксибензальдегид).

Грант РФФИ № 20-33-70067 «Разработка эффективных ингибиторов ортопоксвирусов на основе бициклических монотерпеноидов»

Руководитель проекта: к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна

На основе природных монотерпеноидов (+)-камфоры и (-)-фенхона осуществлен синтез большого количества N-производных, включающих N-ацилгидразоновую и амидную группу. Отработаны методики синтеза первичных аминов, включающих природный остов: экзо-борниламмин, эндо-борниламмин, экзо-фенхиламмин и эндо-фенхиламмин. Впервые проведен систематический скрининг синтезированной серии производных в отношении вируса осповакцины. Обнаружены соединения-лидеры с выдающейся противовирусной активностью, терапевтический индекс (SI) данных соединений находится в диапазоне 100-1000.

Расширенное тестирование противовирусной активности соединений-лидеров в отношении вирусов осповакцины, оспы коров и экстремелии выявило, что ряд соединений обладает широким спектром анти-ортопоксвирусной активности. Проведен скрининг противовирусной активности ряда соединений в отношении вируса натуральной оспы (ВНО) в условиях максимальной биозащиты (BSL-4). Обнаружены производные, способные эффективно ингибировать репродукцию ВНО и обладающие низкой цитотоксичностью. Таким образом, в ходе выполнения проекта в первый год удалось выполнить все запланированные работы, как в области органического синтеза, так и в области противовирусных исследований. На основании полученных результатов обнаружены соединения, обладающие высоким терапевтическим потенциалом для борьбы с ортопоксвирусными инфекциями.

Грант РФФИ № 19-33-90080 «Разработка методов синтеза новых N-гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов»

Руководитель проекта: д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

В рамках проекта была синтезирована серия новых гетероциклических соединений (бензимидазолов, бензоксазолов и бензтиазолов) из бициклических монотерпеноидов взаимодействием с орто-замещенными анилинами. С использованием высокотемпературного ЭПР зафиксировано образование промежуточных радикальных частиц, проведены теоретические расчёты механизма реакции. Также исследовано взаимодействие камфоры, фенхона с 1,3-диаминными и антралиламидами. Следует отметить, что в случае фенхона синтез спироциклических соединений в разработанных условиях оказался возможным лишь на основе антралиламида.

Грант РФФИ №19-13-50120 «Моно- и сесквитерпены в качестве стартовой платформы для создания противовирусных средств»

Руководитель проекта: чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович

При поддержке гранта подготовлен к печати и принят в печать обзор литературы по актуальной тематике. Обзор литературы посвящён противовирусным свойствам низкомолекулярных растительных метаболитов (моно- и сесквитерпенов) и синтезу агентов на их основе, обладающих выраженным противовирусным действием. Поскольку крайне важным является понимание механизма действия новых эффективных противовирусных агентов, особое внимание в представленном обзоре посвящено описанию мишеней противовирусной терапии и механизма действия новых антивирусных субстанций на основе природных веществ. Обзор принят в журнал Успехи химии

Грант РФФИ №20-13-50251 «Азаадамантаны - новый перспективный каркасный блок для медицинской химии»

Руководитель проекта: д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Начато написание обзора «Азаадамантаны - новый перспективный каркасный блок для медицинской химии». Цель данной обзорной работы – систематизировать и обсудить накопленные в мировой литературе данные по результатам исследований биологической активности гетероадамантанов, а также познакомить читателя с основными методами синтеза ди- и триазаадамантанов с

узловым расположением атомов азота. В работе будут обсуждены перспективы использования азаадамантанов в области фармакологии.

Грант РФФИ 20-13-00009 «Усниновая кислота: нахождение в природе, биологическая активность и химические трансформации»

Руководитель проекта: чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович

Книга посвящена усниновой кислоте, распространённому мажорному вторичному метаболиту лишайников. Это соединение обладает широким спектром биологической активности, но получило известность в первую очередь благодаря своим антибактериальным свойствам. Книга является первой монографией, суммирующей данные об усниновой кислоте, в том числе сведения о содержании её в видах лишайников, энантиоспецифичности, о процедурах выделения из сырья. Обсуждаются фармакологические свойства усниновой кислоты, аспекты её токсического действия, проанализированы данные о влиянии энантиомерной чистоты УК на её биологическую активность, рассматриваются перспективы получения на её основе препаратов с высокой биологической активностью. Приведены результаты исследований биологических механизмов действия усниновой кислоты, описаны способы повышения её биодоступности, в частности путём использования средств доставки. В книге также суммированы данные по реакционной способности усниновой кислоты в органических реакциях, приведены способы её химической модификации, позволяющие получать производные в препаративных количествах. Описана биологическая активность производных усниновой кислоты, по возможности в сравнении с нативным природным соединением. Включены результаты собственных исследований авторов.

Адресована специалистам в области фитохимии, медицинской химии, фармакологии, а также широкому кругу читателей, интересующихся природными соединениями.

Грант РФФИ № 18-03-00271 «Каркасные терпеноиды в синтезе новых ингибиторов вирусов, вызывающих геморрагическую лихорадку с почечным синдромом»

Руководитель проекта: д.х.н. Яровая Ольга Ивановна.

В рамках работы над проектом нами были проведены химические модификации бициклических монотерпенов. Проведен синтез библиотеки соединений, содержащих каркасный бициклический фрагмент и оксоизоиндольный фрагмент. Изучена связь структуры синтезированных соединений с проявляемой активностью. Исследуемый класс соединений может быть не ингибитором входа вируса, а ингибитором внутриклеточной репликации. В качестве потенциальной биологической мишени может быть рассмотрен нуклеопротеин (N) вируса Хантаан. Данный белок N участвует в процессах транскрипции и репликации вируса и потому представляет собой привлекательную мишень для терапевтического эффекта. В рамках данного проекта оценили физико-химические и фармакокинетические параметры исследуемых соединений. Согласно результатам, молекулярного докинга все исследуемые соединения могут связываться в области связывания РНК с образованием ряда межмолекулярных взаимодействий. Проведено исследование с использованием методов молекулярной динамики.

Лаборатория медицинской химии

Заведующий лабораторией – д.х.н, профессор Шульц Эльвира Эдуардовна

Государственное задание «Разработка научных основ селективного синтеза новых фармакофоров и предшественников лекарственных средств на основе хемоспецифичных каталитических превращений природных алкалоидов, терпеноидов и кумаринов»

Предложены методы селективной структурной модификации трициклических дитерпеноидов (изопимаровой кислоты и метилизопимарата) пентациклических тритерпеноидов (производных урсоловой и бетулоновой кислот), алкалоидов и сесквитерпеновых лактонов с целью создания селективных противоопухолевых и анальгетических агентов. Осуществлен хемоселективный синтез ряда 16-арилизопимаранов с помощью катализируемой палладием реакции арилирования изопимаровой кислоты арилгалогенидами. Изучены некоторые превращения полученных соединений. Синтезированы первые макроциклические дитерпеноиды пимаранового типа, содержащие фрагменты 1,2,3-триазола и трициклического дитерпеноида изопимаровой кислоты. Ключевая стадия синтеза включала Cu -катализируемую реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения различных диазидов к дипропаргиламинозамещенному производному 16-(2-карбоксифенил)изопимаровой кислоты.

Осуществлен синтез производных пентациклических тритерпеноидов, содержащих два типа азольных заместителя в молекуле (1,3,4- оксадиазол и 1,2,3-триазол или 1,2,5- оксадиазол и 1,2,3- триазол). В качестве основного синтетического подхода использована реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов, полученных из 1,3,4- или 1,2,5-оксадиазолов к пропаргильным эфирам тритерпеноидов урсоловой и бетулоновой кислот.

Показано, что взаимодействие 1-этинил-7 α ,8 α -(2,5-диоксо-N-фенилпирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-эндо-этенотетрагидртебаина с хлорангидридами бензойных кислот в условиях реакции Соногаширы протекает гладко с образованием соответствующих альфа,бета-ацетиленовых кетонов. Установлена высокая активность указанных алкинилкетон в реакции циклоконденсации с амидиниевыми солями различной природы. Впервые синтезированы соединения гибридной структуры, содержащие фрагменты пиримидина и C-мостиковых морфинанов. Изучены некоторые превращения синтезированных соединений.

Изучены условия реакции кросс-сочетания метиленлактонов эудесманового типа (изоалантолактона, 4,15-эпоксиизоалантолактона, 3-гидроксиизоалантолактона с галанезамещенными хинолинами и изохинолинами. Предложены эффективные методы получения метиленлактон-хинолинов эудесманского типа или метиленлактон-изохинолинов эудесманского типа, имеющих биологическое значение. Было обнаружено, что вода, выступающая в качестве соразтворителя, значительно увеличивает селективность образования экзо-циклических продуктов. Отсутствие фосфинового лиганда считается другим преимуществом наиболее эффективной каталитической системы для реакции кросс-сочетания метиленлактонов с галогензамещенными хинолинами или изохинолинами.

Грант РФФИ № 18-13-00361. «Гибридные молекулы на основе растительных алкалоидов, кумаринов и терпеноидов - привилегированные скаффолды для

биологически активных веществ и лекарственных агентов. Способы гибридизации»

Руководитель проекта: д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна

Предложены методы получения алкинонов лаппаконитина, содержащих фрагменты бензойной кислоты реакцией 5'-этиниллаппаконитина с хлорангидридами бензойных кислот. Конденсацией с амидинами или гуанидином синтезировали соединения гибридной структуры, содержащие фрагменты дитерпенового алкалоида лаппаконитина и пиримидина, 2-(пиридин-3-ил)пиримидина или 2,2'-биспиримидина. Показана возможность получения гибридных структур "one-pot" методом. Изучены условия карбонилирования-кросс-сочетания иодпроизводных антраниловой кислоты и лаппаконитина с фенилацетиленом в присутствии источника СО. Найдено, что удобными условиями формирования α,β -ацетиленовых кетонов является использование гексакарбонила молибдена в качестве источника оксида углерода, ди(1-адамантил)бензилфосфоний бромида в качестве лиганда и хлорида палладия в качестве источника палладия.

Предложены региоселективные пути синтеза 4-галогензамещенных региоизомерных изоксазолов, содержащих фрагменты метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты в положениях С-3 или С-5 изоксазольного цикла. Циклоконденсация/дегидратация субстрата с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии карбоната натрия в ацетонитриле с последующим окислительным бромированием приводит к 4-бром-3-антранилзамещенному изоксазолу. Превращение инона в инон-О-метилоксим и последующая реакция с монохлоридом иода позволяет синтезировать 4-иод-5-антранилзамещенные изоксазолы. Разработаны подходы к одnoreакторному варианту синтеза производных лаппаконитина, содержащих 3,5-дизамещенный фрагмент изоксазола из 5'-этиниллаппаконитина. Осуществлено первичное тестирование новых соединений в опытах *in silico*, *in vitro* и *in vivo*. Выявлены перспективные ингибиторы роста опухолевых клеток человека. В ряду пиримидинилпроизводных лаппаконитина найдены соединения-лидеры, перспективные для дальнейшего изучения.

Выполнены селективные химические трансформации доступных природных биологически активных соединений фуранодитерпенового и стероидного спиростанового рядов посредством последовательных многокомпонентных реакций, включающих стадии ацилирования оксалилхлоридом исходного субстрата, последующее кросс-сочетание Стефенса-Кастро монооксалилхлоридов и терминальных арилацетиленов с образованием алкин-1,2-дионов и их заключительную реакцию гетероциклизации с различными бинуклеофильными агентами. Поэтапно отработаны и исследованы все стадии мультикомпонентного синтеза. Показана высокая селективность реакции ацилирования оксалилхлоридом метилового эфира фломизоиквой кислоты по фурановому циклу (С(16)-атому лабданового остова) с образованием метил 16-(2-хлор-2-оксоацетил)лабдатриеноата, реакция диосгенина с оксалилхлоридом протекает по С(3)-гидрокси-группе спиростанового остова с образованием (22R,25R)-спирост-5-ен-3 β -ил 2-хлор-2-оксоацетата, взаимодействие С(3)-О-ацетилсоласодина с оксалилхлоридом протекает по атому азота спиросоланового остова и приводит к получению (22R,25R)-3-О-ацетил-N-(2-хлор-2-оксоацетил)спиросолана. Разработан эффективный способ синтеза фуранолабданоидных и стероидных спиростановых алкин-1,2-дионов посредством

кросс-сочетания Стефенса-Кастро монооксалилхлоридов и терминальных арилацетиленов. Найдены оптимальные условия реакции с использованием доступного катализатора - иодида меди (I). Показано, что целевые алкин-1,2-дионы образуются с высокими выходами вне зависимости от природы монооксалилхлорида и донорно-акцепторных свойств заместителей в терминальных арилацетиленах. Таким образом, при помощи последовательной трехкомпонентной реакции диосгенина и метилового эфира флормизоиквой кислоты с оксалилхлоридом и терминальными арилацетиленами синтезирован ряд алкин-1,2-дионов - (22*R*,25*R*)-спирост-5-ен-3β-ил 2-оксо-4-арил-3-иноаты и метил 16-(1,2-диоксо-4-арил-3-ин-1-ил)-15,16-эпоксилабда-8(9),13,14-триен-18-оаты с суммарными выходами по двум стадиям 30-48% и 41-69%, соответственно.

Исследованы реакции гетероциклизации алкин-1,2-дионов фуранодитерпенового и стероидного спиростанового рядов бинуклеофильными агентами – фенилгидразином и гидразидами бензойных кислот. Показано, что реакция спиростановых и фуранолабданоидных алкин-1,2-дионов с фенилгидразином в бензоле протекает с образованием 5-арил-3-карбонил-1-фенил-1*H*-пиразолов, таким образом механизм реакции включает первоначальную нуклеофильную атаку по карбонильной группе, сопряженной с тройной связью, с образованием в качестве ключевых интермедиатов гидразонов или гемикеталей и их последующую внутримолекулярную гетероциклизацию. Использование вместо бензола полярных протонных или полярных апротонных растворителей (этанола, ацетонитрила) приводит к образованию в качестве конечных продуктов реакции алкин-1,2-дионов и фенилгидразина соответствующих гидразонов, которые не вступают в дальнейшую внутримолекулярную циклизацию. Взаимодействие стероидных и дитерпеноидных алкин-1,2-дионов с гидразидами бензойных кислот протекает по пути первоначальной реакции аза-Михаэля с образованием соответствующих енаминов, которые далее подвергаются внутримолекулярной циклизации и енамин-иминиевому таутомерному переходу, что приводит к конечным 5-арил-2-бензоил-3-гидрокси-2,3-дигидро-3-карбонил-1*H*-пиразолам. Таким образом показано, что различные азотистые бинуклеофильные агенты – фенилгидразин и гидразоны бензойных кислот – проявляют различную регионаправленность в реакциях с алкин-1,2-дионами. Для фуранолабданоидных 5-арил-2-бензоил(4-бромбензоил)-3-гидрокси-2,3-дигидро-3-карбонил-1*H*-пиразолов найдены условия их дегидратации при действии тионилхлорида в пиридине с образованием ароматических 3-арил-1-бензоил-5-карбонил-1*H*-пиразолов.

Изучена анальгетическая активность новых соединений. Показано, что введение пиразольного фрагмента позволяет сохранить анальгетическую активность флормизоиквой кислоты на модели химического раздражения, сравнимую с эффектом нестероидного противовоспалительного препарата «Диклофенак натрий» на модели химического раздражения. Это позволяет провести дальнейшие биологические исследования по изучению селективности и механизма анальгетического действия соединений.

Изучены реакции кросс-сочетания *N*-(бута-2,3-диенил)амида изопимаровой кислоты с фторзамещенными 2-иодфенолами. Установлено эффективность катализатора Хермана-Беллера в реакции аллена с 4,5,6-трифтор-2-иодфенолом, 4,6-дифтор-2-иодфенолом или 3,4,5-трифтор-2,6-дииодфенолом. Предложены эффективные методы синтеза оптически активных фторированных бензофуранов и хроменов, содержащих фрагмент изопимаровой кислоты.

Осуществлен синтез ряда 1-гидроксизамещенных антрахинонов, содержащих арильный заместитель во 2 или 4 (или 2 и 4 одновременно) положении антрахинонового ядра. В качестве исходного соединения мы использовали 1-гидрокси-4-иодантрахинон **1**, 1-гидрокси-2-бромантрахинон **2** или 1-гидрокси-2,4-дибромантрахиноны **3**. Катализируемая палладием реакция кросс-сочетания Сузуки–Мияуры указанных соединений с арилбороновыми кислотами была основным путем синтеза. Показана предпочтительность проведения реакции в водно-органической среде в присутствии Bu_4NBr . Изучена ингибирующая активность новых антрахинонов. Показано, что шесть арилзамещенных соединений из всей серии ингибировали рост опухолевых клеток человека (глиобластома SNB-19, рак предстательной железы DU-145 и рак молочной железы MDA-MB-231) в микромолярных концентрациях на уровне эталонного лекарственного средства доксорубицина и были относительно безопасными по отношению к иммортализованным клеткам фибробластов легких (h-TERT). Результаты показали, что противоопухолевая активность *in vitro* синтезированных 2-арил-, 4-арил- и 2,4-диарил-замещенных 1-гидроксиантрахинонов зависит от природы заместителя в циклической основной цепи. Изучение *in silico* взаимодействия 2-, 4-замещенных и 2,4-дизамещенных 1-гидроксиантрахинонов с ДНК-топоизомеразой указывает на интеркаляционный способ связывания соединений. Взаимодействие с ДНК 4-арил-1-гидроксиантрахинонов было экспериментально подтверждено путем изменения электрофоретической подвижности. Дальнейшие эксперименты с 1-гидрокси-4-фенилантрахиноном продемонстрировали, что соединение индуцирует остановку клеточного цикла в фазе суб-G1 в клетках DU-145 в концентрации 1,1 мкМ, что, вероятно, достигается за счет индукции апоптоза. 4-Арилзамещенные 1-гидроксиантрахиноны вызывали усиление синтеза ДНК на линиях клеток SNB19.

Грант РФФИ № 18-03-01012. «Создание современных синтетических подходов к новым группам практически полезных гетероциклических систем, на основе хемоселективных превращений доступных растительных дитерпеноидов, алкалоидов и кумаринов»

Руководитель проекта: д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна

Осуществлена программа исследований, включающая разработку эффективных методов получения широкого круга оптически активных гетероциклических соединений различных типов, на основе химических превращений лабданоидов (ламбертиановой и фломизоиковой кислот), трициклических дитерпеноидов (изопимаровой кислоты) и их производных. Предложены способы получения фуранолабданоидных диалкинов, изучено их химическое поведение в катализируемой хлоридом золота(III) реакции циклоизомеризации. Предложены региоселективные методы синтеза гибридных структур, сочетающих декалиновый и 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофурановый или 7-гидроксиизоиндолиновый фрагменты.

На основе Cu-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов сахаров к алкинилзамещенным производным 8(9),13,14-лабдатриена предложена удобная методология синтеза N-глюкуронозил-1,2,3-триазольных конъюгатов фломизоиковой кислоты по кислотной функции и фурановому заместителю. Последовательной функционализацией фломизоиковой кислоты по карбоксильной группе и фурановому циклу, включающей селективное формилирование, восстановительное аминирование и CuAAC реакцию

полученного терпеноидного алкина с 1-дезоксид-2,3,4-три-О-ацетил-1-азидо- α -D-глюкопирануранонатом разработана схема синтеза лабданоидного диглюкуронида с общим выходом 8% в расчете на исходную фломизоиковую кислоту.

Предложен способ получения метил-15,16-бис(N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(пропаргиламинометил)лабда-8(9),13,15-триена из ламбертиановой кислоты. Синтезирована химическая библиотека оптически активных полиазамакроциклов, содержащих фурановый мостик, связанных по положениям 2,5-фуранового цикла бис-[(4-(метиламинометил)-1,2,3-триазолильными] звеньями с пентаметиленовой, гексаметиленовой, ундекаметиленовой, этилоксиэтильной или этилэтоксигетилной цепочкой между триазольными фрагментами. Состав и выходы продуктов макроциклизации значительно зависят от длины линкера в диазиде. Для некоторых макроциклических соединений обнаружена способность связывания с ионами цинка (II).

Предложены одnoreакторные методы синтеза трициклических дитерпеноидов нового типа, содержащих фрагменты карболиновых алкалоидов по положениям C-15,16 на основе метил 15-оксо-15,16-дигидроизоопимарата. Показана высокая активность, генерированного *in situ* 15-оксо-16-формилизоопимарата в реакции Пикте-Шпенглера.

Осуществлены направленные модификации доступных растительных алкалоидов соласодина, кофеина и гармина.

Азидолиз диацетата 5,6 α -эпоксисоласодина, образующегося в качестве основного продукта эпоксидирования диацетата соласодина, действием азид натрия в ДМФА в присутствии хлористого аммония протекает с образованием диацетата 6 β -азидо-5 α -гидроксисоласодина. При взаимодействии нового азид с терминальными алкинами в присутствии бромида меди (I) и диизопропилдиэтиламина в ДМФА синтезированы соответствующие (22R,25R)-N,O-диацетил-6 β -[4-арил(гетарил)-1,2,3-триазол-1-ил]-5 α -гидроксиспироланы.

Выполнена направленная модификация алкалоида соласодина по пиперидиновому циклу F с введением ацетиленового фрагмента. Взаимодействие соласодина с формальдегидом, генерируемым *in situ* из параформа, и терминальными ацетиленами при катализе CuI при нагревании в 1,4-диоксане привело к образованию целевых N-(3-арил)проп-2-инов соласодина в виде смеси двух эпимеров по хиральному центру C(22). Суммарный выход указанных соединений составил 28%-81%, соотношение изомеров – 1-1.4:1-1.7. Выявлено влияние природы заместителя при ацетиленовом фрагменте, на выход и состав продуктов реакции.

Предложены методы синтеза гибридных соединений, содержащих фрагменты лактона эудесманового типа и кофеина, соединенные этилендиаминовым или гексаметилендиаминовым линкером, получали по реакции аза-Михаэля метиленлактонов изоалантолактона, 4,15-эпоксизалантолактона или 3-гидроксиизоалантолактона с 8-(2-аминоэтиламино)кофеином или 8-(6-аминогексиламино)кофеином. Реакция протекала в присутствии триэтиламина в этаноле при 55°C за 3 ч с выходом 44-65%. В ряду синтезированных соединений найдены перспективные анальгетики противоопухолевые и антибактериальные агенты.

Грант РФФИ № 19-53-44003 “Возобновляемое сырье как источник для создания целевых противоопухолевых агентов. Структурный анализ и направленные

химические трансформации низкомолекулярных метаболитов флоры Сибири и Монголии”

Руководитель проекта: д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна

Показано, что растение сапожниковая растопыренная *Saposhnikovia divaricata* (семейство зонтичные) является ценным источником хромонов и кумаринов. Хамаудол, симифугин, 5-О-метилвисамминол их гликозиды: β -глюкозилсимифугин, β -глюкозилхамаудол, 4'-О- β -D-глюкопиранозил-5-О-метилвисамминол и 4'-О- β -D-глюкопиранозилвисамминол выделены в индивидуальном виде. Следующие кумарины: скополетин 2, бергаптен 3, изоимператорин 4, мармезин 5, (+)-декурсинол 9, (-)-прерупторин В 10, оксипеucedанин гидрат 11 выделены в индивидуальном виде. Структура (-)-прерупторина В подтверждена данными РСА. Получены данные по цитотоксичности соединений (МТТ-тест) на моделях опухолевых клеток человека: (MEL-8, U-937, DU-145, MDA-MB-231, BT-474). Наибольшей цитотоксичностью и селективностью в отношении клеточных линий рака молочной железы BT-474 и MDA-MB-231 из выделенных хромонов обладал 5-О-метилвисамминол (GI_{50} = 6.46-8.46 микромоль). Его активность сравнима с активностью доксорубицина на клетках MDA-MB-231. Кумарины 9-11 [(+)-декурсинол, (-)-прерупторин В, оксипеucedанин гидрат] обладали избирательной цитотоксичностью в отношении клеток рака простаты DU-145 (GI_{50} = 9.42-11.56 микромоль) и превышали таковую для цис-платина. Значительная цитотоксичность выявлена для линейных фурукумаринов бергаптена, изоимператорина и мармезина. Все изученные соединения были не токсичны в тесте гемолиза.

Методом HPLC-UV определено содержание гликозидов симифугина, 5-О-метилвисамминола, а также симифугина 7 в двух популяциях растения *S. divaricata*, собранных в Монголии (0.55-0.74% и 0.55% соответственно). Общий выход выделенных кумаринов и хромонов из образцов монгольских популяций составил (0.09–0.19%), а из образцов бурятских популяций - (0.02–0.09%). Доступные кумарины и хромоны могут служить новыми соединениями-лидерами для создания противоопухолевых агентов.

Исследован состав экстрактивных веществ корней и корневищ ревеня *Rheum rhabarbarum* L., произрастающего в Монголии. Выделены индивидуальные компоненты экстрактов, структуры которых установлены на основе спектральных данных и РСА. Основными экстрактивными компонентами являются транс-стильбены (рапонтигенин, дезоксирапонтигенин, изорапонтигенин, дезоксирапонтицин, изорапортин, питеид), антрахиноны (хризфанол, фисцион, реин) и их гликозиды. Наши результаты подтвердили, что стильбеновые соединения являются терапевтически важными агентами, обладают противоопухолевой активностью, обусловленной индукцией апоптоза в клетках рака молочной железы MCF-7. В ряду выделенных соединений, производные стильбена ϵ -виниферин и δ -виниферин проявили ингибирующий эффект в отношении протеинтирозинфосфатазы 1В (PTP1B) (IC_{50} =4.13, 2.38 μ M).

Получены данные по составу экстрактивных веществ ряда растений, собранных в Монголии и Восточной Сибири и перспективных для изучения. К числу этих источников относятся: *Hyoscyamus niger* L., *Peganum harmala*, *Aconitum coreanum* (Levl.) Raipaics, *Rhamnus* sp, *Lomatogonium* sp. Определены новые источники хиназолиновых, карболиновых, дитерпеновых алкалоидов, ксантонов и гидроксизамещенных антрахинонов. Осуществлены направленные химические превращения алкалоида лаппаконитина с введением изоксазольных фрагментов и

1-гидроксиантрахинона с введением аминопропаргильных заместителей. Получены данные о противоопухолевой активности ряда природных и синтетических производных.

Грант РФФИ № 18-53-76001. «Создание конъюгатов пентациклических тритерпеноидов с азолами: от превентивных агентов и адъювантов в химиотерапии рака к новым противоопухолевым лекарственным агентам»

Руководитель проекта: д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна

Разработаны методы селективного S-алкилирования тиоксопроизводных оксадиазолов и триазолов с использованием различных алкилирующих агентов для введения полярных и фармакофорных групп. Предложены методики получения 2-меркапто-1,3,4-оксадиазольных и 3-меркапто-1,2,4-триазольных производных урсоловой кислоты. Синтезирована серия 2-амино-1,3,4-оксадиазолов – производных тритерпенов из ацилтиосемикарбазидов с использованием иодоксобензойной кислоты. Метод является альтернативой дегидрообессериванию с применением токсичных солей ртути. Изучены способы окисления полученных алкилтиооксадиазолов с различными заместителями. С использованием системы гидропероксид мочевины-трифторуксусный ангидрид или мета-хлорнадбензойной кислоты отработаны подходы к получению метилсульфоксидов и алкилсульфонов (алкил – различные заместители). С высоким выходом осуществлено окислительное десульфуривание гибридного 3-тиоксо-1,2,4-триазола. Нуклеофильное замещение метилсульфоновой группы на ряд вторичных аминов позволило получить ранее недоступные аминопроизводные 1,3,4-оксадиазолов.

Метилсульфоновые производные гибридных оксадиазолов а также производные третичных аминов, полученные на их основе отличаются высокой цитотоксичностью (МТТ тест). С высокими препаративными выходами синтезирован ряд аминометильных производных в реакции Манниха между 2-тиоксо-1,3,4-оксадиазолами а также 3-тиоксо-1,2,4-триазолами с вторичными аминами.

Методом DPPH изучена антиоксидантная активность 2-амино-, 2-тиоксо-1,3,4-оксадиазолов и 3-тиоксо-1,2,4-триазолов урсанового ряда. Наибольший антиоксидантный эффект обнаружен для (2-тио-1,3,4-оксадиазол-5-ил)-метил-3β-гидрокси-урс-12-ен-28-оата, включающего оксиметиленовый фрагмент между тритерпеновым остовом и гетероциклом.

Продолжено изучение гибридов 1,3,4-оксадиазолов и 1,2,5-оксадазолов, и тритерпеноидов урсанового и лупанового ряда, соединенных через 1,2,3-триазольный линкер.

Последовательность гетероциклических фрагментов 1,2,3-триазола и фуроксанового фрагмента, присоединенная к C-28 урсанового остова и наличие 3-О-ацетильной группы тритерпеноида, обеспечивает показатели цитотоксичности и селективности выше, чем у урсоловой кислоты и доксорубина.

Молекулярный докинг для 2-амино-, 2-тиоксо-1,3,4-оксадиазолов, 3-тиоксо-1,2,4-триазолов на различных мишенях показал, что одним из возможных механизмов цитотоксического действия является ингибирование новыми тритерпеновыми азолами E-3-протеин-лигазы MDM2.

Синтезированы конъюгаты бетулоновой кислоты (по положению C-28, 3 соединения) и бетулиновой кислоты (по положению C-3, 10 соединений) с 6-

замещенными кумаринами. Получены данные по противовоспалительной активности конъюгатов бетулоновой кислоты с фурукумаринами.

Проведена оценка влияния соединений на иммунную систему *in vitro*. Выявлено, что синтезированные соединения снижают экспрессию генов цитохрома P450 1A1 и 1A2 в культуре дифференцированных в макрофаги клеток U-937. Изучено влияние двух наиболее перспективных соединений на экспрессию генов провоспалительных (ИЛ-12, TNF- α , ИЛ-1 β) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов *in vitro* (в культуре клеток U-937). Выявлено соединение-лидер 2, которое достоверно увеличивает экспрессию ИЛ-12 и снижает экспрессию ИЛ-10, демонстрируя, таким образом, иммуномодулирующий эффект.

Для конъюгата бетулоновой кислоты с фурукумарином ореозелоном, установлена достоверная противовоспалительная активность *in vivo*, сравнимая с эффектом нестероидного противовоспалительного препарата индометацина на модели гистаминового воспаления.

В ряду тетразольных конъюгатов бетулина и бетулоновой кислоты по положениям С-3 и С-28 выявлено соединение-лидер - метиловый эфир (Z)-3-[2-(1H-тетразол-5-ил)этилоксиимино]-3-норбетулоновой кислоты, которое обладает избирательной цитотоксичностью в отношении аденокарциномы легкого A549 и лимфоидных опухолевых клеток. Выявлена регуляция фазы G2/M клеточного цикла (Super-G2), что возможно, связано с индукцией раннего апоптоза. Одним из возможных механизмов противоопухолевого действия конъюгатов оксима бетулоновой кислоты с тетразолами является ингибирование метионин аминокептидазы первого типа (МетАП-1)

Грант РФФИ № 19-43-0003 «Молекулярный дизайн и синтез соединений с потенциальной противоопухолевой, нейропротекторной, противовоспалительной и анальгетической активностью на основе природных дитерпеноидов лабданового и пимарового ряда»

Руководитель проекта: д.х.н. Харитонов Юрий Викторович

В результате проведенного исследования получен и описан широкий ряд полифункциональных структурно-связанных производных ламбертиановой и изопимаровой кислот. На основе изучения биологических и фармакологических свойств, синтезированных соединений определены перспективные направления и тип модификации структуры исследуемых дитерпеноидов.

Разработаны рациональные методы и способы синтеза производных ламбертиановой кислоты по фурановому циклу и карбоксильной группе, а так же 18-нор-15,16-эпокси-8(16),13(16),14-лабдатриенов с различными заместителями при атоме углерода С-4. Первая группа соединений включает производные с альдегидной, ацетильной, нитрильной, аминометильной, N-алкил(арил)аминометильной, N,N-диалкиламинометильной, гидроксиметильной, оксимной, карбоксильной, амидной, N-гидроксиамидной, амидоксимной и имидоэфирной группами в фурановом цикле. Вторая, производные по атому углерода С-18 с нитрильной, аминометильной, гидразидной, амидной и N-гидроксиамидной группами. Третья, включала синтез 4-амино-, 4-пирролидин-, 4-изоционат-18-нор-15,16-эпокси-8(16),13(16),14-лабдатриенов; на основе последнего получен ряд 18-норлабдатриенов с фрагментом мочевины при атоме углерода С-4. Исследовано влияния некоторых производных ламбертиановой кислоты на функции ЦНС (центральной нервной системы) в тестах "открытое поле", "коразоловых судорог", "уксусные корчи" и "горячей пластине". Для 4-амино-

18-нор-15,16-эпокси-8(16),13(16),14-лабдатриена и 16-гидроксиметил-15,16-эпокси-8(16),13(16),14-лабдатриен-18-карбоксамида выявлена выраженная анальгетическая активность в тесте «уксусные корчи». Также для некоторых соединений получены данные по цитотоксичности в отношении *культуры* клеток рака предстательной железы (DU145, LNCaP). Установлено, что как введение заместителя в фурановый цикл, так и превращения по карбоксильной группе ламбертиановой кислоты позволяют получить соединения с более высокой цитотоксичностью, чем исходная кислота и сопоставимым или превосходящим по своему действию препарат сравнения – абиратерон.

Грант РФФИ № 19-43-543042 «Направленный синтез гетероциклических производных сесквитерпеновых лактонов из растений Сибири. Создание макроциклических структур на основе метиленлактонов и азотосодержащих гетероциклов в качестве селективных противомикробных и противовирусных агентов»

Руководитель проекта: к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

На основе вторичного растительного метаболита изоалантолактона, выделенного из десятилетия высокого *Inula helenium*, разработаны подходы к синтезу новых гибридных соединений, содержащих гетероциклические фрагменты. Реакцией аза-Михаэля были получены эудесмано-ксантиновые гибриды, которые проявили антибактериальную активность. Разработан оригинальный метод синтеза фуропиримидиновых производных изоалантолактона, посредством реакции Соногаширы 13-(5-иодурацил)изоалантолактона с терминальными ацетиленами и последующей Ag-катализируемой реакцией циклизации. Новая группа гибридных соединений проявила противовирусную активность в отношении к респираторно-синцитиальному вирусу, а также противомикробную активность в отношении штаммов бактерий *E. coli*, *S. aureus*, *A. viscosus*, *P. aeruginosa* и *E. faecalis*. Отмечено ингибирующее действие некоторых производных изоалантолактона на пленкообразование в жидких культурах *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* и *E. faecalis*.

Грант РФФИ № 18-43-543014 «Направленные трансформации кумаринов с целью создания агентов для лечения социально-значимых заболеваний. Дизайн гибридных структур на основе кумаринов, тритерпеноидов лупанового ряда, а также бензохалькогендиазолов и хиноксалинов, обладающих ценной биологической активностью»

Руководитель проекта: к.х.н. Липеева Алла Викторовна

В рамках реализации проекта разработаны методики получения разнообразных производных доступного природного кумарина пеурутеницина, 6-цианоумбеллиферона и 4-гидроксикумарина с использованием широкого спектра современных методов органического синтеза.

1. Разработан удобный и эффективный подход для синтеза 6-карбоксамидо кумаринов, в том числе, с полипептидными фрагментами различной длины. Синтезированные соединения переданы для исследования их противовирусной и противоопухолевой активностей.

2. На основе хлорангидрида умбеллиферон 6-карбоновой кислоты впервые синтезированы 6-карбокси-алкинилзамещенные кумарины. Установлено, что проведение данного превращения в присутствии ультразвука приводит к увеличению выходов целевых продуктов, стоит отметить, что ранее исследование

влияние ультразвука на протекание реакции и выходы целевых продуктов не проводилось. Синтезированные производные представляют собой соединения, интересные для дальнейшей модификации с помощью различных многокомпонентных реакций.

3. Изучено взаимодействие 7-алкинилзамещенных кумаринов с различными илидами пиридина, содержащими разнообразные заместители в ароматическом кольце. Впервые получены 7-индолизинзамещенные кумарины, представляющие интерес в качестве потенциальных анальгетических и противоопухолевых агентов.

4. Медь-катализируемой реакцией азид-алкин циклоприсоединения дипропаргильного производного полиамина циклама и 7-(ω-азидоалкил)-замещенных производных пеурутеницина, синтезированных через стадию бромирования кумарина пеурутеницина различными дибромалканами, получены первые примеры макроциклических гибридных соединений с фрагментом полиамина и кумарина, соединенных триазольными линкерами.

5. На основе пропаргилата бетулоновой кислоты и 4-азидокумарина показана возможность синтеза гибридных соединений, сочетающих кумариновый и тритерпеновый остов, соединенные посредством триазольного линкера

Грант РФФИ № 19-33-90084 «Разработка новых синтетических методов в химии изохинолиновых алкалоидов для создания селективных анальгетиков и противовоспалительных агентов»

Руководитель проекта: д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна

Исследования в рамках настоящего проекта включают разработку новых методов направленной модификации структуры растительного алкалоида тебаина с целью создания таргетных анальгетических агентов. Показано, что взаимодействие 1-этинил-7α,8α-(2,5-диоксо-N-фенилпирролидино)-[6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидртебаина с хлорангидридами бензойных кислот в присутствии каталитической системы $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2\text{-PPh}_3\text{-CuI}$ и основания триэтиламина в толуоле протекает с образованием соответствующих α,β-ацетиленовых кетонов с выходом 60-77%. Установлена высокая активность синтезированных α,β-ацетиленовых кетонов в реакции циклоконденсации с амидиниевыми солями различной природы. Получены соединения нового типа – 1-пиримидинил-6,14-эндо-этенотетрагидртебаины (выход 50-81%). Найдены условия получения пиримидинил-замещенных производных 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина из 1-иод-7α,8α-(2,5-диоксо-N-фенилпирролидино)-[6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидртебаина, хлорангидридов бензойных кислот и амидинов одnoreакторным методом.

Изучены некоторые превращения синтезированных пиримидинилзамещенных тетрагидртебаинов. Обработка C-7,8-аннелированных (2,5-диоксо-N-фенилпирролидино)-замещенных производных боргидридом натрия в ТГФ протекает селективно с частичным восстановлением диоксопирролидинового фрагмента молекулы и образованием 2'-α-(гидрокси)лактамов 1-пирролидино-6,14-эндо-этенотетрагидртебаинов с выходом 60–80%. изучено О-деметилирование 1-пиримидинил-7,8-[(N-фенилдиоксо)пирролидино] тетрагидртебаинов действием BBr_3 в хлороформе. Показано, что реакция О-деметилирования метилового эфира в положении C-3 тетрагидртебаинового остова избытком BBr_3 в хлороформе сопровождается О-деметилированием метилового эфира в положении C-6 и приводит к образованию 6-О-дезметилорипавина (выход 50-90%).

В экспериментах *in silico* осуществлен анализ связывания новых пиримидино-морфинанов и мю-опиоидного рецептора (модель, которая в роли агониста содержит специальную аминокислотную последовательность DAMGO). Показано, что ряд соединений по оценочной энергии связываются немного лучше, чем агонист мю-опиоидного рецептора BU72 (6,14-эндоэтенотетрагидроморфинан). Синтезированные соединения рядов 1-пиримидинил-тетрагидротebaина и 1-пиримидинил-тетрагидроорипавина переданы на изучение анальгетической активности.

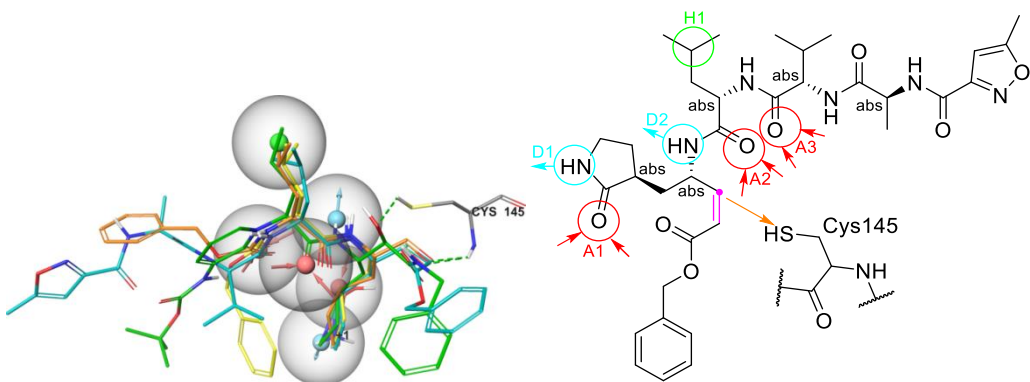
По результатам исследования направлена статья в журнал Chemistry Select.

Лаборатория фармакологических исследований

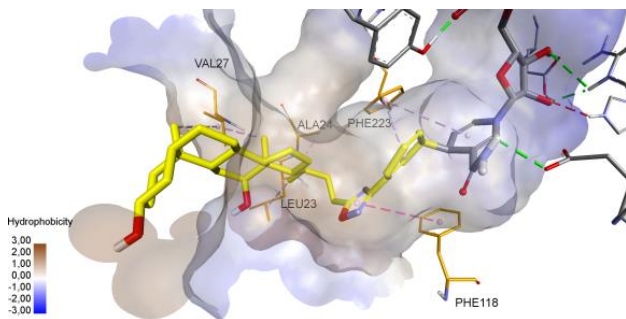
Заведующий лабораторией – д.б.н., профессор Толстикова Татьяна Генриховна

Государственное задание «Изучение фармакологической активности, механизма действия, токсичности синтетических и природных соединений и материалов»

За текущий отчётный период проведено молекулярное моделирование более 600 соединений и фармакологический скрининг более 100 соединений по 8 видам активности. Обнаружены соединения - лидеры в качестве противопаркинсонических, анальгетических, простатотропных, нейротропных агентов. Выполнен молекулярный докинг из 422 активных веществ и партнеров на возможную ингибирующую активность в отношении основной протеазы коронавируса второго типа. Получены данные по наиболее перспективным классам соединений с целью разработки потенциальных противовирусных препаратов.



Молекулярное моделирование механизма ингибирования 5-альфа редуктазы аддуктами НАДФ и новых производных дезоксихолевоы кислоты показало, что молекула НАДФ аддуктов новых производных дезоксихолевоы кислоты занимает в гидрофильном кармане сайта связывания 5-альфа-редуктазы молекулярный объем, близкий объему для молекулы НАДФ аддукта финастерида (простатотропный препарат). В конформациях стероидной части аддуктов новых производных наблюдаются существенные отличия, связанные с наличием заместителей по карбоксильной группе дезоксихолевоы кислоты.



Выявлен новый класс простатотропных агентов среди оксадиазольных производных дезоксихолевоы кислоты, которые на модели пролактин-зависимой доброкачественной гиперплазии предстательной железы, вызванной сульпиридом уменьшают пролиферативную активность эпителия простаты, нормализуют объемные показатели стромы и просвета желез, улучшая отток секрета из ацинусов, не уступая референсному препарату – финастериду в эффективной

дозе. Агент PIA-410 не вызывает достоверного снижения объемной плотности (рис. 1). Показатель просвета желез существенно увеличивается под влиянием производных PIA-403 (в 1,3), PIA-410 (в 1,3) и PIA-418 (1,5 раз), достоверно отличаясь от контрольной группы. Под действием финастерида просвет желез также увеличивается до интактной нормы (в 1,3 раза).

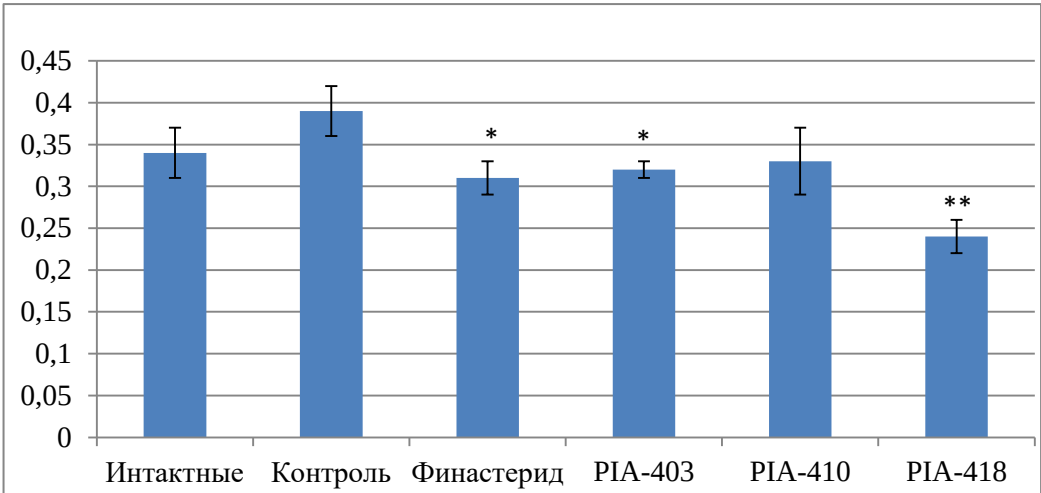


Рис. 1. Влияние оксадиазольных производных ДХК на показатели объемной плотности железистого эпителия в сульпиридной модели ДГПЖ

PIA-418 вызывает существенное уменьшение железистого эпителия - в 1,6 раза, PIA-403 вызывает умеренное уменьшение эпителия в 1,2 раза, PIA-410 не вызывает значимого уменьшения показателя относительно контроля. По величине антипролиферативного эффекта PIA-403 не уступает, а PIA-418 превосходит эффект референсного препарата.

* $p < 0,05$ – различия достоверны относительно контрольной группы

На модели экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) были изучены нейропротекторные свойства стартового препарата амантадина в условиях воспалительной демиелинизации, индуцированной иммунизацией мышей гетерологичным белком MOG56, и определены оптимальный режим введения и доза препарата. Установлено, что при выбранном режиме введения (20 мг/кг внутрь, 3 раза в неделю) у мышей с ЭАЭ имеется два пика обострения: на 15-17 (острый период) и 52-66 дни (хронический период). Введение амантадина снижает тяжесть и продолжительность первого обострения и купирует развитие второго. При этом уменьшается количество особей с парезами и параличами конечностей, улучшается координаторно-моторная функция и исследовательская активность. Однако, к 12 неделе нейропротекторное действие амантадина ослабевает, что выражается в нарастающей дегенерации миелина и повышении возбудимости животных в конце опыта.

Показана высокая эффективность кровоостанавливающих субстанций на основе окисленной целлюлозы с минимальной дисперсностью и максимальным коэффициентом окисленности при воспроизведении печеночного кровотечения на крысах. Для субстанций того же состава подтверждена высокая эффективность при моделировании мозгового кровотечения на мини-свиньях в Национальном медицинском исследовательском центре им. акад. Е.Н. Мешалкина.

Проведенные исследования позволили доказать эффективность нового простого способа получения комплексов-включений и использование растительных метаболитов АГ и Na₂ГК в качестве средств доставки, улучшающих биодоступность ЛС из разных фармакологических групп. По различию влияния исследуемых метаболитов на клетки кишечного эпителия (Caco-2) установлен дополнительный к солюбилизации механизм повышения биодоступности ЛС (по степени ингибирования белка-транспортера клеток Р-гликопротеина).

Установлено, что при длительной ингаляции (в течение 220 минут) сухого наноаэрозоля противовирусного препарата триазавирина мышам в камере «Nose Only» накопление его в сыворотке крови происходит линейно с выходом на стационар, но концентрация в крови существенно не превышает таковую для 20-ти минутной экспозиции. Показано, что рациональная длительность экспозиции наноаэрозоля триазавирина в эффективной дозе 2 мг/кг составляет 20 минут.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры триазавирина при пероральном способе доставки в дозе 30 мг/кг

Параметр	Единицы измерения	Значение
$T_{1/2}$	мин.	41,02±6,78
T_{max}	мин.	10,83±2,01
C_{max}	мкг/мл	5,27±0,93
AUC	мкг/мл*мин.	244,97±30,72
MRT	мин.	60,69±7,66

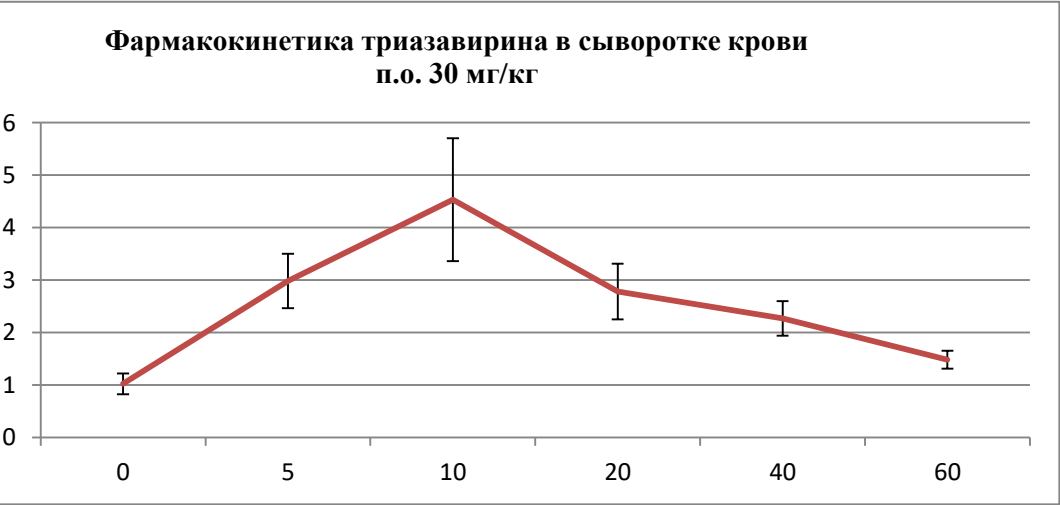


Рисунок 3. Фармакокинетическая кривая триазавирина при пероральном способе доставки в дозе 30 мг/кг

Таблица 4. Фармакокинетические параметры триазавирина при внутривенном способе доставки в дозе 30 мг/кг

Параметр	Единицы измерения	Значение
$T_{1/2}$	мин.	11,63±3,91
T_{max}	мин.	2,33±0,84
C_{max}	мкг/мл	11,72±4,50
AUC	мкг/мл*мин.	81,65±16,14
MRT	мин.	13,61±4,34

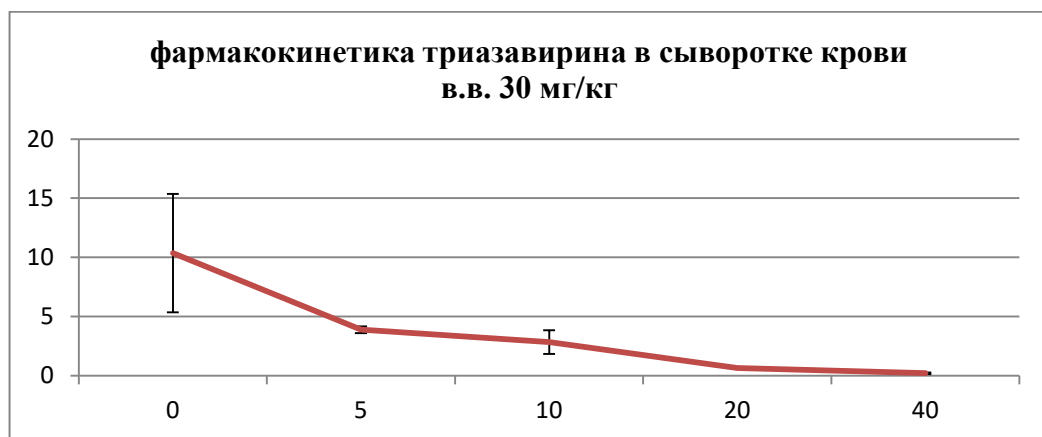


Рисунок 4. Фармакокинетическая кривая триазавирина при внутривенном способе доставки в дозе 30 мг/кг

На следующем этапе проводились исследования динамики увеличения концентрации триазавирина в сыворотке крови при увеличении времени экспозиции (5, 10, 20, 40, 80, 100, 120, 200 и 220 минут) с последующим забором крови, сразу после ингаляции в камере Nose Only (NO). Эксперимент проводили на мышах самцах, разделенных на 9 групп по 6 особей в каждой. Отобранную кровь центрифугировали на 3000 об. в течение 15-ти минут. В полученной сыворотке определяли концентрацию триазавирина методом ВЭЖХ.

На рисунке 5 кривая динамики увеличения концентрации триазавирина после 5-ти, 10-ти, 20-ти, 40-ка, 80-ти, 100, 120-ти, 200 и 220-ти минутных ингаляций аэрозоля триазавирина.



Рисунок 5. Кривая накопления триазавирина в сыворотке крови при ингаляционном способе доставки в дозе 2 мг/кг (при 20-ти минутной ингаляции)

Результатом многолетней работы изучения токсико-фармакологических свойств бетулоновой кислоты, стала регистрация биологической добавки «Бетоксовит», сайт. <https://betoksovit.ru/>



Грант РФФИ 18-03-00437 «Синтез и биологическая активность N-моно и N,N-ди-замещенных биспидинов и диспидинонов содержащих остатки монотерпеноидов»
 Руководитель проекта – д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна
 Осуществлен синтез новых соединений с 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановым и диазаадамантановым остовом, содержащих монотерпеновые заместители.
 Исследуемые соединения

Производные 1,3-диазаадамантана и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, содержащие метильные заместители в 5,7- и 1,5-положениях, соответственно		
K1-456 Chemical Formula: $C_{29}H_{40}N_2O_3$ Molecular Weight: 464,6500	K1-491_s Chemical Formula: $C_{29}H_{46}N_2$ Molecular Weight: 422,7010	K1-497 Chemical Formula: $C_{31}H_{48}N_2O$ Molecular Weight: 464,7380
Производные 5,7-диметилдиазаадамантанона, содержащие фрагмент (-)-миртеналя		
K1-423 Chemical Formula: $C_{20}H_{31}BrN_2O$ Molecular Weight: 395,3850	K1-543 Chemical Formula: $C_{21}H_{33}BrN_2O$ Molecular Weight: 409,4120	K1-550 Chemical Formula: $C_{20}H_{31}ClN_2O$ Molecular Weight: 350,9310

Обнаружено, что наиболее эффективным для оценки актопротекторной активности является сочетание тестов "беговая дорожка" и "вынужденное плавание с нагрузкой". Выявлены новые производные, проявляющие высокую активность в этих тестах. Впервые продемонстрировано, что высокой

актопротекторной активностью *in vivo* могут обладать четвертичные аммониевые соли 5,7-диметилдиазаадамантана, содержащие монотерпеноидные фрагменты. Наиболее перспективными представляются производные 5,7-диметилдиазаадамантана, содержащие фрагмент (-)-миртенола. Полученные данные могут свидетельствовать о возможном наличии гендерных различий в действии агентов в тесте «плавание с грузом», что требует дополнительных исследований. Установлено, что исследуемые агенты могут снижать тревожность и обладают анксиолитическим эффектом в тесте «открытое поле», не демонстрируя анальгетической и антидепрессантной активности. Для некоторых соединений, четвертичных аммониевых солей 5,7-диметилдиазаадамантана, начато изучение возможного механизма действия, показан агонистический эффект на ГАМК-ергическую систему (K1-575) и антагонистическое действие на никотиновые рецепторы холинергической системы (K1-423).

Основываясь на вышеизложенном, можно заключить, что четвертичные аммониевые соли 5,7-диметилдиазаадамантана, содержащие пиненовые фрагменты, могут быть предложены в качестве перспективных актопротекторных средств.

Договор ООО ИПК «ЗетГен»

Определение острой токсичности и безопасности при длительном введении препарата «BASU», лиофилизата *B. subtilis* и оксоксантина

А. Определение острой токсичности препарата «BASU», лиофилизата *B. subtilis* и оксоксантина

Животные были разделены на 7 групп по 8 особей в каждой. Все вещества растворяли в дистиллированной воде и вводили с помощью зонда и вводили однократно внутривентрально.

Группа 1 – дистиллированная вода (0,2мл /10г веса)

Группа 2 – мальтодекстрин в дозе 1000 мг/кг (0,2 мл /10 г веса)

Группа 3 – препарат «Basu» в дозе 1500 мг/кг (0,2 мл /10г веса)

Группа 4 – лиофилизат *B. subtilis* в дозе 20 мкг/мышь (0,5мл/ мышь)

Группа 5 – лиофилизат *B. subtilis* в дозе 100 мкг/мышь (0,5мл/ мышь)

Группа 6 – оксоксантин в дозе 20 мкг/мышь (0,5мл/ мышь)

Группа 7 – оксоксантин в дозе 100 мкг/мышь (0,5мл/ мышь)

В первый день эксперимента определяли исходную массу животных. По окончании эксперимента также оценивали массу животных и проводили макроскопическое обследование их внутренних органов.

Наблюдение за животными, находящимися в эксперименте, проводилось ежедневно с соблюдением принципов гуманного обращения с животными. Осмотр проводился визуально, в ходе которого обращали внимание на следующие показатели: внешние покровы (чистота, выпадение шерсти, ссадины, раны, нагноения, наросты), морда (повреждения усов, воспаление глаз), хвост (чистота покрова хвоста, повреждения, деформации), поведение (подвижность, агрессивность), фекальные массы (диарея, отсутствие фекалий), мочевые метки (цвет), корм и вода (признаки убывания). Оценка физиологического состояния животных/смертности проводили дважды в первый день (в первой и второй половинах дня) и один раз в день в течение последующих 9 дней наблюдений.

При однократном внутрижелудочном введении растворов мальтодекстрина, препарата «Basu», лиофилизата *B. subtilis* и оксоксантина наблюдали полное отсутствие гибели и интоксикации во всех экспериментальных группах.

При макроскопическом исследовании внутренних органов павших животных каких-либо физиологических отклонений обнаружено не было.

Таким образом, на основании проведенного эксперимента было показано, что при однократном внутрижелудочном введении препарат «Basu» в дозе 1500 мг/кг, лиофилизат *B. subtilis* в дозах 20 и 100 мкг/мышь и оксоксантин в дозах 20 и 100 мкг/мышь не вызывают токсических изменений и гибели у животных.

Б. Исследование безопасности препарата «Basu» и лиофилизата *B. subtilis* при длительном внутрижелудочном введении

Животные были разделены на 4 группы по 8 особей в каждой. Все вещества растворяли в дистиллированной воде и вводили животным с помощью зонда ежедневно в течение 10 дней.

Группа 1 – дистиллированная вода (0,2мл /10г веса)

Группа 2 – препарат «Basu» в дозе 1500 мг/кг (0,2 мл /10г веса)

Группа 3 – лиофилизат *B. subtilis* в дозе 20 мкг/мышь (0,5мл/ мышь)

Группа 4 – лиофилизат *B. subtilis* в дозе 100 мкг/мышь (0,5мл/ мышь)

Исходную массу животных определяли перед началом эксперимента. По окончании эксперимента также фиксировали массу животных, осуществляли забор крови для определения общего анализа. Через 15 минут полученные образцы крови анализировали на гемоанализаторе «Mindray» BC-2800Vet, проводили макроскопическое исследование внутренних органов павших животных.

Наблюдение за животными, находящимися в эксперименте, проводилось ежедневно с соблюдением принципов гуманного обращения с животными. Оценка физиологического состояния животных/смертности проводили дважды в первый день (в первой и второй половинах дня) и один раз в день в течение последующих 9 дней наблюдений.

Макроскопическое обследование внутренних органов экспериментальных животных также не выявило каких-либо значимых отклонений от нормы. Достоверных различий в гематологических показателях между экспериментальными группами установлено не было. Таким образом, исходя из имеющихся данных, можно заключить, что препарат «Basu» в дозе 1500 мг/кг и лиофилизат *B. subtilis* в дозах 20 и 100 мкг/мышь безопасны при длительном (10 дней) внутрижелудочном введении.

Установлено, что однократное внутрижелудочное введение препарата «Basu» в дозе 1500 мг/кг, лиофилизата *B. subtilis* в дозах 20 и 100 мкг/мышь и оксоксантина в дозах 20 и 100 мкг/мышь не вызывает токсических изменений и гибели у животных.

Препарат «Basu» в дозе 1500 мг/кг и лиофилизат *B. subtilis* в дозах 20 и 100 мкг/мышь безопасны при длительном внутрижелудочном введении, так как не оказывают влияние на основные физиологические параметры экспериментальных животных.

Договор АО «Вектор-Медика» о проведении анализов по определению токсичности и переменности биопрепаратов – 10 анализов.

Договор с ООО «Сибирским центром декларации и сертификации» о проведении анализов согласно области аккредитации – аномальная токсичность, токсичность, пирогенность, специфическая безвредность – **593 анализов.**

Договор с АО «Сибирским центром фармакологии и биотехнологии» – **30 анализов.**

Договор с УК «Биотехнопарк» о проведении анализов вне области аккредитации аномальная токсичность, токсичность, пирогенность – **1330 анализов.**

Договор с «ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФА-РМ» - о проведении анализов согласно области аккредитации – аномальная токсичность – **90 анализов.**

Лаборатория направленных трансформаций природных соединений

Заведующий лабораторией – к.х.н. Сулов Евгений Владимирович

Государственное задание «Направленный поиск, структурный дизайн и разработка методов синтеза потенциальных биологически активных веществ, конструирование лекарственных средств»

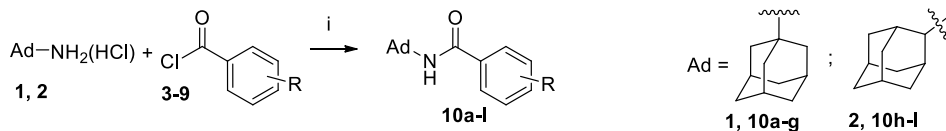
Одним из первых инфекционных заболеваний, побежденных с помощью массовой вакцинации населения планеты, стала натуральная или черная оспа (ВНО). С 1980 г прекращена вакцинация против ВНО. Считается, что в настоящее время до 50% человеческой популяции не имеют иммунитета против ВНО. Однако Всемирная организация здравоохранения считает необходимым продолжение работ по поиску новых низкомолекулярных лекарственных средств активных в отношении ВНО [Идентификационный номер ВОЗ: WHO/HSE/PED/2015.1 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/198357/1/WHO_HSE_PED_2015.1_eng.pdf?ua=1)]. Это связано с несколькими причинами: 1) возможностью распространения ВНО из различных типов захоронений умерших от нее; 2) развитие биотехнологий на сегодняшний день позволяет воспроизвести ВНО или ему подобного вируса в террористических целях [Noyce R.S., Lederman S. & Evans D.H. PLoS One (2018) 13, 1–16]; 3) в природе циркулируют и другие ортопоксвирусы, схожие с ВНО, например, вирусы оспы обезьян и оспы коров, мутации которых могут привести к их патогенности, одна из последних вспышек заболеваний у людей вирусом оспы обезьян была отмечена в Африке в 2016 г [Giulio D.B. Di & Eckburg P.B. Lancet (2004) 4, 15–25; Mfinanga S. et al. Int. J. Infect. Dis. (2018) 78, 78–84].

Известен препарат ST-246 (Tecovirimat, TPOXX®, N-(6,8-диоксо-7-азатрицикло[3.3.2.0^{2,4}]-дец-9-ен-7-ил)-4-(трифторметил)бензамидметил) [FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox. FDA News Release. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm613496.htm>, 13.07.2018] (Рис. 1), разрешенный для лечения натуральной оспы и оспы обезьян на территории США-. Отметим, что в настоящее время в Российской Федерации нет официально зарегистрированных химиопрепаратов для защиты людей от ВНО и других патогенных для человека ортопоксвирусов.

Для поиска новых низкомолекулярных ингибиторов ортопоксвируса был синтезирован ряд амидов, объединяющих адамантановые и ароматические фрагменты, с использованием 1- и 2-аминоадамантанов, а также ряда хлорангидридов ряда бензойных кислоты. Полученные соединения показали высокую активность против вируса осповакцины (оболочечный вирус, принадлежащий к семейству поксвирусов), который сочетался с низкой цитотоксичностью. Практически все соединения имели индекс селективности (отношение медианной цитотоксичной дозы к медианной эффективной дозе вещества, $SI = CC50/IC50$) выше, чем у препарата сравнения Cidofivir; самое высокое значение $SI = 18166$ показал амид 1-аминоадамантана, содержащий остаток п-нитробензойной кислоты. Полученные соединения продемонстрировали ингибирующую активность в отношении и других ортопоксвирусов: вируса коровьей оспы ($SI = 125–3045$) и вируса эктромелии (вирус оспы мыши, $SI = 249–6056$).

Противовирусная активность соединений исследовалась нашими коллегами из ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», под руководством доктора биологических наук Шишкиной Ларисы Николаевны.

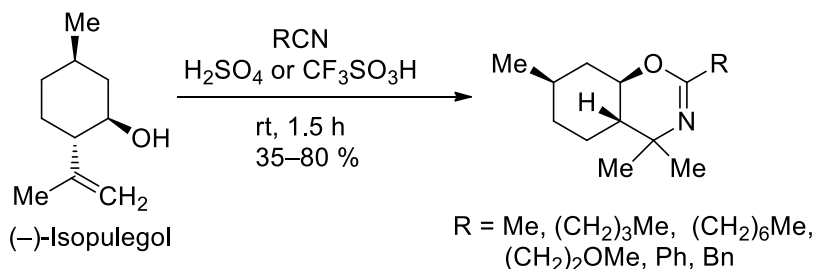
Таким образом разработан новый класс эффективных ингибиторов репродукции вирусов из рода *Orthopoxvirus*., обладающий высокой антивирусной активностью в сочетании с низкой токсичностью и, соответственно, высоким индексом селективности.



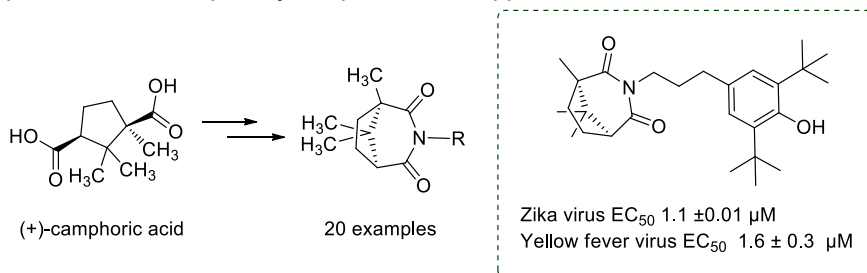
R = H (3, 10a, 10h); o-NO₂ (4, 10b, 10i); m-NO₂ (5, 10c, 10j); p-NO₂ (6, 10d, 10k); p-F (7, 10e, 10l); p-Cl (8, 10f); p-Br (9, 10g)

(i) Et₃N, толуол; 0 °C (1 ч); 20 °C (12 ч).

В отчетный период также была изучена реакция Риттера между монотерпеноидом (–)-изопулеголом и нитрилами в присутствии концентрированной серной кислоты или трифторметансульфоновой кислоты, что позволило получить серию хиральных производных 1,3-оксазина. При изучении анальгетической активности синтезированных соединений *in vivo* обнаружено, что 1,3-оксазин, синтезированный взаимодействием (–)-изопулегола с бензилцианидом, увеличивает латентное время нахождения животного на модели термического болевого раздражения "горячая пластина", не уступая по эффективности препарату сравнения диклофенак натрия.



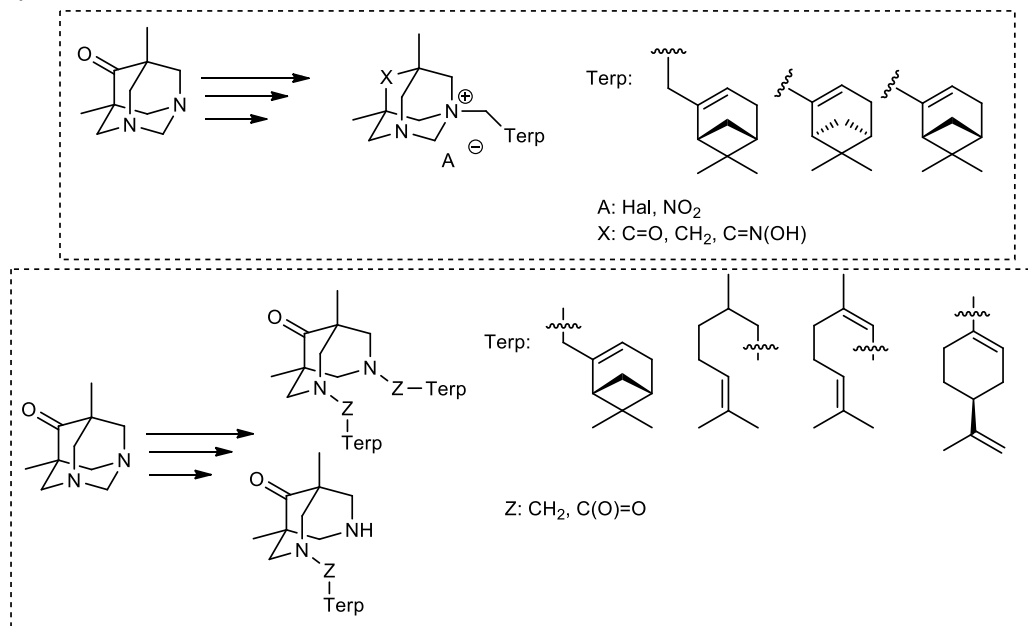
На основе камфорной кислоты была синтезирована библиотека из 20 циклических имидов содержащих различные алифатические, ароматические и гетероциклические заместители. Полученные соединения были исследованы на их ингибирующую активность в отношении вирусов Зика, желтой лихорадки и Чикунгунья. Среди всех протестированных веществ наибольшую активность против вируса Зика и вируса желтой лихорадки проявили соединения, содержащие 2,6-ди-трет-бутилфенольный фрагмент.



Грант РФФИ № 18-03-00437 «Синтез и биологическая активность N-моно и N,N-ди- замещенных биспидинов и биспидинов содержащих остатки монотерпеноидов»

Руководитель проекта: д.б.н., профессор Толстикова Татьяна Генриховна

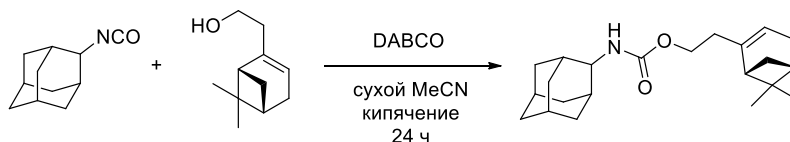
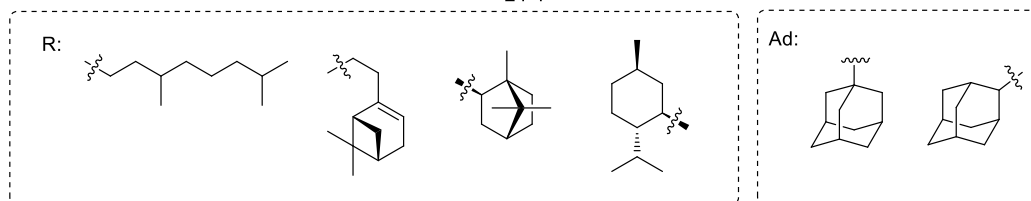
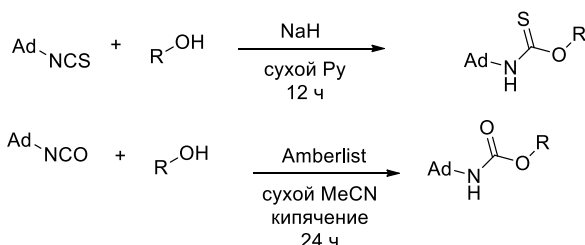
В результате проведенной работы был осуществлен синтез новых соединений с 3,7-диазабикло[3.3.1]нонановым и диазаадамантановым остовом, содержащих монотерпеновые заместители. Обнаружено, что наиболее эффективным для оценки актопротекторной активности является сочетание тестов "бег на тредмиле" и "вынужденное плавание с нагрузкой". Выявлены новые производные, проявляющие выраженную актопротекторную активность в этих тестах. Впервые продемонстрировано, что выраженной актопротекторной активностью *in vivo* могут обладать четвертичные аммониевые соли 5,7-диметилдиазаадамантана, содержащие монотерпеноидные фрагменты. Наиболее перспективными представляются производные 5,7-диметилдиазаадамантана, содержащие фрагмент (-)-миртенола. Полученные данные могут свидетельствовать о возможном наличии гендерных различий в действии агентов в тесте «плавание с грузом», что требует дополнительных исследований. Установлено, что исследуемые агенты могут снижать тревожность и, возможно, обладают анксиолитическим эффектом в тесте «открытое поле», не демонстрируя анальгетической и антидепрессантной активности. Для наиболее перспективных соединений, четвертичных аммониевых солей 5,7-диметилдиазаадамантана, начато изучение возможного механизма действия, показан агонистический эффект на ГАМК-ергическую систему (K1-575) и антагонистическое действие на никотиновые рецепторы холинергической системы (K1-423). Основываясь на вышеизложенном, можно заключить, что четвертичные аммониевые соли 5,7-диметилдиазаадамантана, содержащие пиненовые фрагменты, могут быть предложены в качестве перспективных актопротекторных средств.



Стипендия Президента РФ молодым ученым и аспирантам СП-2346.2019.4

Руководитель проекта: к.х.н. Можайцев Евгений Сергеевич

За подотчетный период были подобраны методики и осуществлен синтез ряда уретанов и тиоуретанов, сочетающих в своей структуре адамантовый и монотерпеновый фрагменты, для полученных ранее мочевины и тиомочевин аналогичной структуры было показано наличие ингибирующей активности по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1 в узком диапазоне концентраций от 1.9 до 8.6 мкМ, были выявлены некоторые зависимости «структура-биологическая активность». Синтезированные ранее амиды и сульфамиды, содержащие монотерпеновые и адамантильные фрагменты в своей структуре были изучены на наличие активности к ортопоксвирусам. Для них было продемонстрировано наличие активности к вирусу осповакцины с индексом селективности достигающего 1123, для наиболее активных соединений было показано наличие активности к вирусам оспы коров и мышей с SI от 82 до 406 и от 39 до 707 соответственно.



Грант РФФИ № 18-33-20175 «Разработка фундаментальных основ региоселективного гидрирования функциональных групп монотерпеноидов в присутствии гетерогенных катализаторов»

Руководитель проекта: к.х.н. Демидова Юлия Сергеевна (ИК СО РАН)

Выполнено систематическое исследование, направленное на получение фундаментальных знаний и разработку эффективных методик гидрирования нитро- и оксимной группы в структуре монотерпенов с использованием гетерогенных золото- и платиносодержащих катализаторов. На первом этапе был осуществлен синтез серии золото- и платиносодержащих катализаторов на различных оксидных носителях (Al_2O_3 , ZrO_2 , TiO_2 , MgO) и проведена охарактеризация катализаторов методом низкотемпературной адсорбции азота, просвечивающей электронной микроскопии, рентгеноспектрального флуоресцентного анализа и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии. Для исследования влияния структуры исходного субстрата на закономерности гидрирования был осуществлен синтез оксимов и нитропроизводных

монотерпенового ряда различного строения. Структуры исходных субстратов были выбраны с точки зрения их практической ценности. Изучение каталитической активности синтезированных катализаторов в реакции гидрирования оксима ментона с целью получения ментиламина показало, что природа оксидного носителя, размер частиц активного металла, а также природа активного металла оказывает существенное влияние на закономерности реакции. Впервые были предложены эффективные подходы получения ментиламина путем каталитического гидрирования молекулярным водородом. Увеличение размера частиц золота и использование оксидного носителя с основной природой приводило к образованию ментона в результате деоксимизации в присутствии золотых катализаторов. Наиболее оптимальными катализаторами с точки зрения выхода целевого ментиламина являлись $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ и $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$. В результате детальных исследований была предложена схема превращения оксима ментона в присутствии золотых и платиновых катализаторов в атмосфере водорода. Исследовано влияние природы растворителя на активность золотосодержащих катализаторов и селективность образования целевого амина. Изучены основные кинетические закономерности реакции в присутствии оптимального $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ катализатора, включая стабильность работы катализатора. Показано, что скорость реакции не зависит от давления водорода и имеет первый порядок по концентрации исходного оксима. Проведено варьирование структуры исходного субстрата с целью разработки подходов для синтеза аминов различной структуры. Исследовано влияния реакционной среды на стабильность работы катализатора и выход целевого амина. Разработаны эффективные методики синтеза востребованных аминов производных ментона, карвона, камфоры, фенхона, нопинона.

Каталитическая активность золото- и платиносодержащих катализаторов в реакции гидрирования оксима ментона

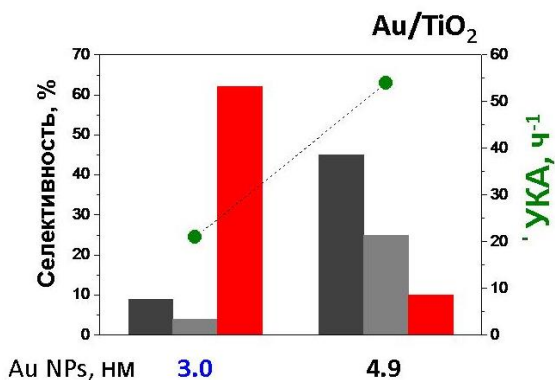
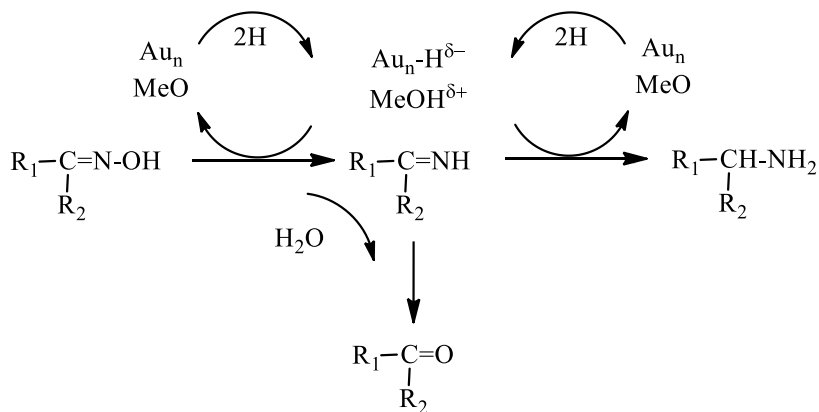


Схема реакции превращения оксимов в присутствии золотосодержащих катализаторов в атмосфере водорода

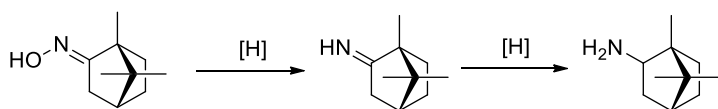


Синтез аминов бициклических монотерпеноидов путем каталитического гидрирования оксимов и нитропроизводных

Оптимальные условия, обеспечивающие максимальные **выход** целевого амина

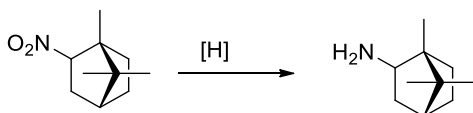
100°C, 7.5 атм водорода

Au/Al₂O₃ Pt/Al₂O₃

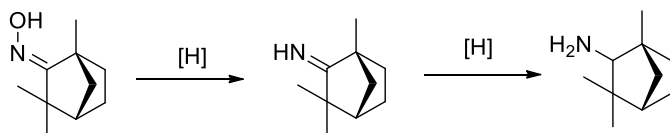


MeOH
1 ммоль
i-PrOH
98%

t-BuOH
100%



t-BuOH
100%



MeOH
1 ммоль
i-PrOH
99%

t-BuOH
100%

Грант РФ № 19-73-20090 «Дизайн новых хиральных катализаторов на базе биспидиновых лигандов и изучение их функционирования на молекулярном и наноразмерном уровне современными инструментальными методами»

Руководитель проекта – д.х.н., проф. РАН Вацадзе Сергей Зурабович (МГУ имени М.В. Ломоносова)

В соответствии с планами на 2020 г. с целью получения новых монотерпеноид-содержащих лигандов на основе биспидинов синтезирован ряд функционализированных хиральных монотерпеноидов, включая: бромпроизводные, полученные из камфоры и фенхона; оба энантиомера камфоленового альдегида, которые были трансформированы в соответствующие кислоты и бромиды, исходя из (+)- и (-)-альфа-пиненов; бромид и карбоновая кислота на основе (+)-миртенола и (+)-миртеналя; ряд карбоновых кислот, содержащих остатки камфоры и (*S*)-перилиллового альдегида; хлорид (+)-камфор-1-сульфокислоты. Всего было синтезировано 32 производных монотерпеноидов, включая 11 целевых соединений, пригодных для присоединения к биспидинам.

Исходя из синтезированных нами в отчетном и предыдущем годах монотерпеновых производных, получена серия новых монотерпеноид-замещенных хиральных биспидинов, имеющих в качестве ядра структуры 1,5-диметил-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9-она, 3-бензил-1,5-диметил-3,7-

диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она и 3-бензил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]-нонан-9-ола. Обнаружено, что монотерпеноид-замещенные лиганды, содержащие бензильный заместитель, являются устойчивыми к снятию бензильной защиты в условиях каталитического гидрирования, даже в весьма жестких условиях. Всего синтезировано 16 производных биспидинов, имеющих монотерпеновые заместители и перспективных для использования в качестве лигандов в асимметрическом катализе или в качестве органокатализаторов.

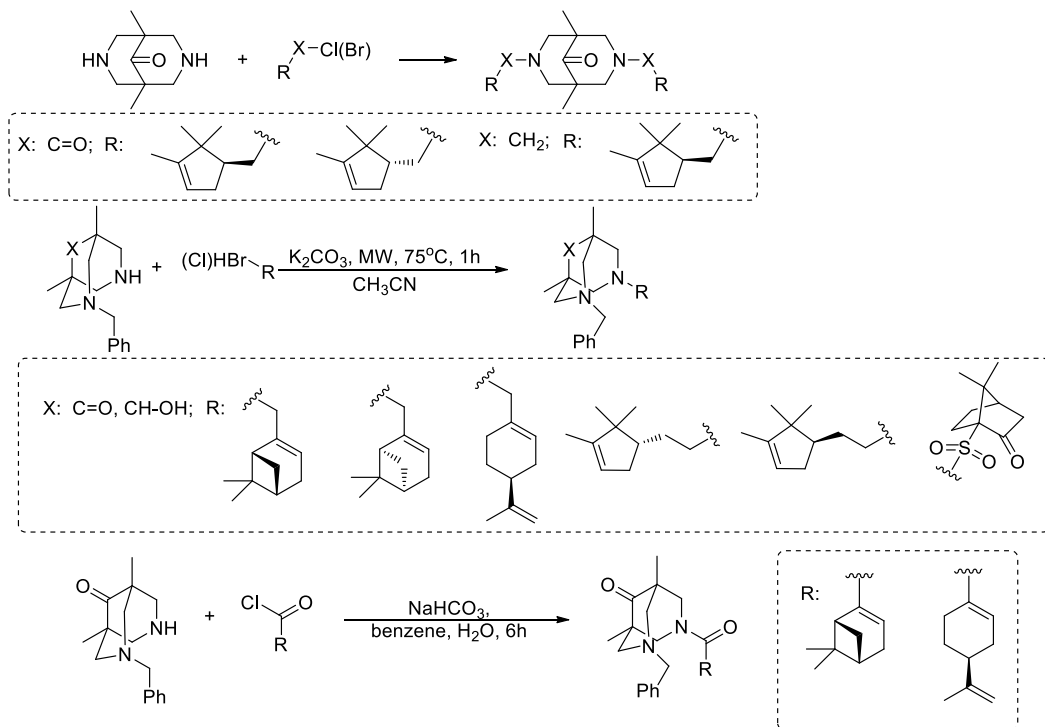
Изучена возможность синтеза тиамидов взаимодействием реагента Лавессона с биспидиноновыми амидами, содержащими остатки камфоленового и перилиллового спиртов.

Синтезированные нами в отчетном и предыдущем годах лиганды изучены в качестве индукторов хиральности в нескольких асимметрических реакциях:

- Завершено исследование применимости лигандов, сочетающих биспидиновый центральный остов и один или два пиненовых боковых фрагмента, в качестве катализаторов реакции Анри как самостоятельно, так и в присутствии солей металлов. Установлено, что наилучшие каталитические результаты наблюдаются при использовании бис-третичного амина, полученного из диметилбиспидинона и миртенола, и ацетатов меди и цинка. Выявлено влияние различных условий на скорость протекания реакции и выходы продуктов, в частности, показано, что повышение полярности растворителя неоднозначно влияет на скорость образования β -нитроспирта, а снижение температуры проведения реакции приводит к меньшей конверсии исходного альдегида. Одной из возможных причин наблюдающейся низкой асимметрической индукции является протекание параллельных процессов, связанных с катализом несвязанным с лигандом ионом металла, некаталитическим процессом и органокатализом избытком лиганда.

- Показано, что лиганды, сочетающие биспидиновый остов и один или два монотерпеновых фрагмента могут быть использованы для проведения присоединения диэтилцинка к циклогекс-2-енону по Михаэлю. Широкое варьирование лигандов, заместителей в обоих ароматических фрагментах халконов и условий реакции позволило обнаружить, что наиболее перспективным является использование лиганда, содержащего остатки камфоленовых спиртов, для присоединения диэтилцинка к фторсодержащим халконам. Энантиомерный избыток достигал 70%, но изменялся со временем, что требует тщательных дополнительных исследований. Всего проведено изучение шести типов органических превращений.

Проведено планомерное детальное исследование структуры и строения полученных органических соединений и их комплексов методами квантовой химии, спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, методом РСА.



Грант РНФ № 19-73-10195 «Синтез и мишень-ориентированный поиск полифункциональных молекул, обладающих избирательным действием на основные звенья патогенеза нейродегенеративных заболеваний»
 Руководитель проекта: Неганова М.Е. (ФГБУН ИФАВ РАН)

Основной научной задачей настоящего проекта является решение проблемы создания высокоэффективных нейропротекторных лекарственных препаратов на основе гидроксисоединений и/или конъюгатов природных лактонов с триптамими, обладающих избирательным действием на основные мишени патогенеза нейродегенеративных заболеваний. Исходя из заявленного плана работы на первом году реализации проекта, нами была проведена работа по нескольким направлениям.

В рамках синтетических работ были созданы библиотеки новых оригинальных соединений - гидроксисоединений, структура которых была установлена с использованием комплекса физико-химических методов: ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, спектроскопии ЯМР, в том числе двумерных экспериментов (COSY, HSQC, HMBC, NOESY).

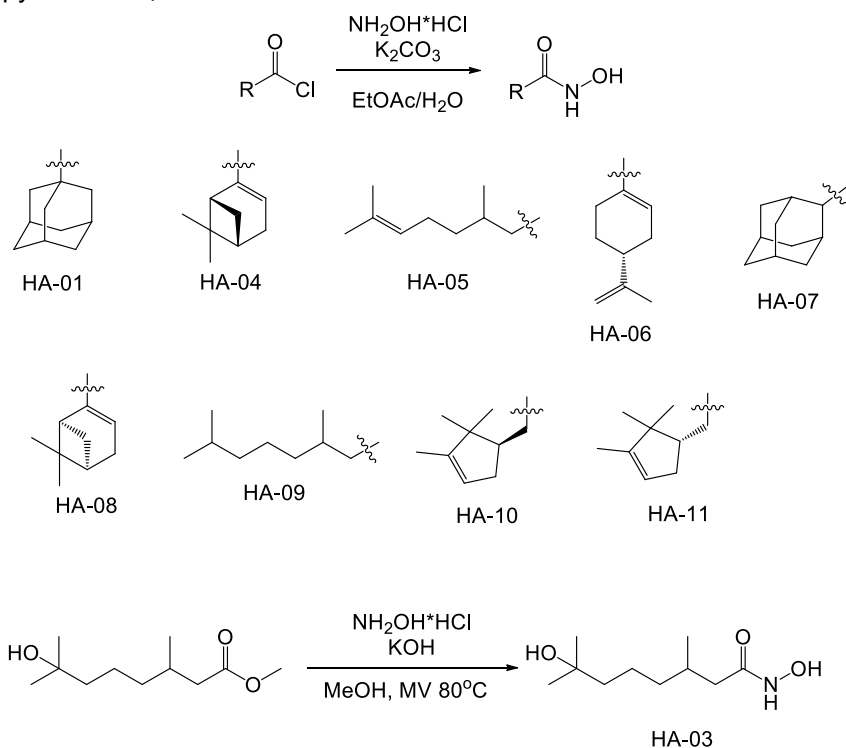
В результате выполнения цикла синтетических работ было синтезировано широкий набор новых оригинальных гидроксисоединений, в том числе оптически активные на основе природных терпенов, прежде всего моноциклических терпенов.

В рамках биологических испытаний скрининг биологической активности синтезированных соединений был проведён в два этапа. На первом этапе был исследован антиоксидантный статус всех полученных молекул по их способности модулировать процесс перекисного окисления липидов, а также изучены возможные механизмы антиоксидантной активности по анализу наличия у них антирадикальных и железосвязывающих свойств и влиянию на глутатионовую систему собственной антиоксидантной защиты клетки.

На следующем этапе скрининга биологической активности синтезированных веществ нами было продолжено изучение мишень-ориентированного действия соединений-хитов, а именно, исследование их влияния на работу ферментов, играющих роль в развитии нейропатологий, в частности, липоксигеназу, гистоновую деацетилазу 6, а также ферментов I и IV комплексов дыхательной цепи митохондрий.

В результате проведенных биологических экспериментов, из соединений, содержащих монотерпеноидные заместители можно отметить производное (S)-периллиловой кислоты, показавшее хорошие результаты во всех экспериментах.

Таким образом, полученные результаты по окончании первого года реализации проекта свидетельствуют от перспективности выбранного круга синтезируемых веществ.



Отдел физической органической химии

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

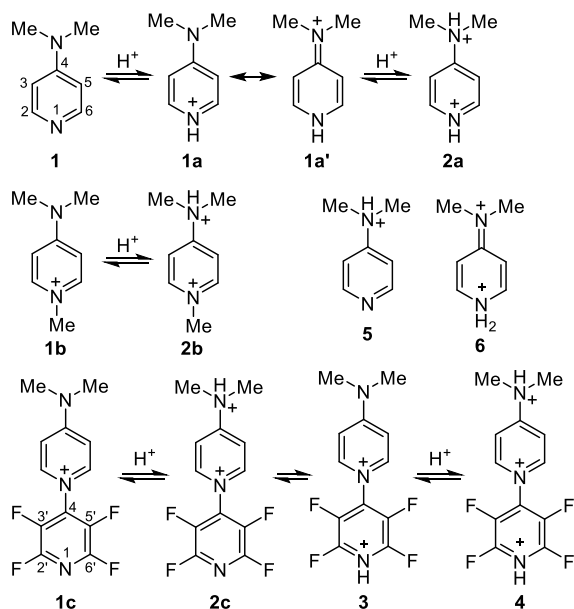
Лаборатория магнитной радиоспектроскопии

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

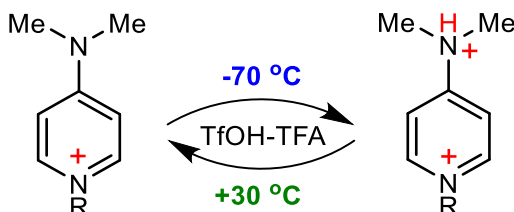
Государственное задание «Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров»

Исследование карбокатионов органических соединений, генерируемых под действием суперкислот, установление их строения и механизмов реакций. Проведено исследование органических катионов, образующихся в результате протонирования 4-диметиламинопиридина (DMAP) и его производных в (супер)кислотных средах. Наш интерес к DMAP вызван тем, что это соединение широко используется в качестве катализатора органических реакций. Молекула DMAP имеет два атома азота, по которым возможно как моно-, так и дипротонирование и, таким образом, существенное варьирование заряда на пиридиновом остоле. Благодаря подходящим значениям рKa соответствующих протонированных форм (+9.70 и –9.28) и экстремально сильному их различию монопротонированная форма DMAP может легко быть генерирована в чистом виде в кислотах средней силы, а дипротонированная форма – в суперкислотах. Изучена корреляция параметров спектров ЯМР с направлением (региоселективностью) и кратностью протонирования DMAP и некоторых его производных в кислотах различной силы (CF_3COOH , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ и $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5$).

Мы полагаем, что установленные зависимости спектральных характеристик от значения внесенного положительного заряда будут полезны при изучении реакционной способности аналогичных гетероциклических систем в присутствии кислотных агентов.



В ходе изучения влияния положительного заряда на параметры спектров ЯМР протонированных форм DMAP мы обнаружили пример необычно высокой термочувствительности: при низкой температуре образовывались преимущественно или целиком дипротонированные формы, тогда как при повышении температуры – монопротонированные. «Умные» материалы, реагирующие на определенное воздействие, в частности, на изменение температуры, в последнее время привлекают большое внимание в самых разных областях. Особенно высокая термочувствительность наблюдалась для катиона **1с**, образующегося при взаимодействии DMAP с пентафторпиридином. Так, при растворении в кислотной системе $\text{TfOH-SO}_2\text{ClF-CD}_2\text{Cl}_2$ при 30 °С этот катион подвергается незначительному (<7%) протонированию по диметиламиногруппе, а снижение температуры до -70 °С приводит к его полному протонированию. Примечательно, что такой масштаб явления никогда ранее не наблюдался для других слабых нуклеофилов, будучи во много раз ниже при таком же изменении температуры.



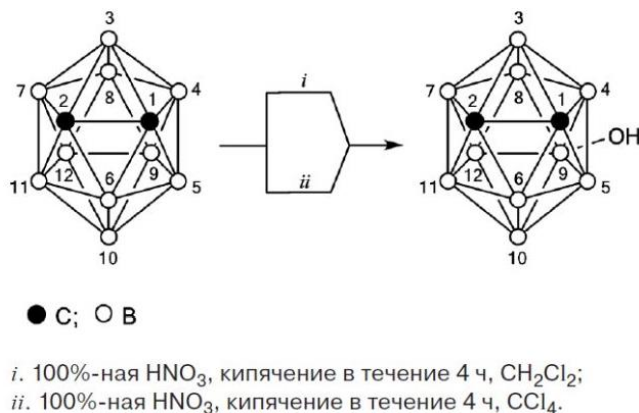
По материалам исследования опубликована статья
 «Influence of Positive Charge on the NMR Parameters of Mono- and Diprotonated Forms of 4-Dimethylaminopyridine», A. M. Genaev, G. E. Salnikov, K.Yu. Koltunov, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2020, V. 56, N 7, Pp 892-897. doi: 10.1007/s10593-020-02749-7 IF=1.519

а также принята к печати и опубликована online статья
 «Unusual temperature-sensitive protonation behaviour of 4-(dimethylamino)pyridine», A. Genaev, G. Salnikov and K.Y. Koltunov, Org. Biomol. Chem., DOI: 10.1039/D0OB01893G, IF=3.412

Исследование механизма и кинетики бромирования органических соединений, влияния супрамолекулярных кластеров брома на скорость и порядок реакции, особенностей электрофильных реакций карборанов.

Ранее механизм и кинетика некаталитического бромирования были исследованы для традиционных ароматических соединений – бензола и его производных. В результате этих исследований было установлено, что легкость протекания реакции обеспечивают кластеры (ассоциаты из нескольких молекул) брома, собирающиеся в ходе реакции и стабилизирующие переходное состояние. Уникальной особенностью такого процесса является чрезвычайно резкое ускорение реакции по мере увеличения концентрации брома. В этом году объектами исследования стали карбораны, обладающие особым типом ароматичности – 3D-ароматичностью. Как и для традиционных ароматических соединений, для них характерны реакции электрофильного замещения, проходящие в случае карборанов по атомам бора. Объектами исследования были выбраны широко известные и сравнительно легко доступные нейтральные икосаэдрические дикарбораны: о-карборан (**1**) и м-карборан (**2**). Для еще одного из

объектов исследования, гидроксикарборана 9-НО-1,2-С₂В₁₀Н₁₁ (**3**) был разработан усовершенствованный метод синтеза. Структура соединения **3** установлена методом РСА и дополнительно подтверждена методами ЯМР, ИК и масс-спектрологии.

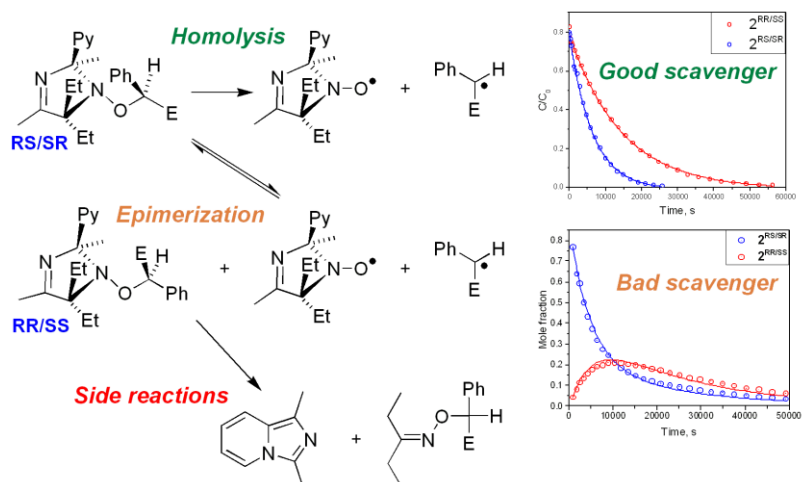


По материалам исследования опубликована статья «Синтез и структура 9-гидрокси-1,2-дикарба-клозо-додекаборана(11)», Д.А. Рудаков, А.М. Генаев, Ю.В. Гатилов, Е.А. Дикусар, Т.Д. Зверева, З.П. Зубрейчук, В.И. Поткин Известия Академии наук. Серия химическая. 2020. № 2. С. 320-324.
doi: 10.1007/s11172-020-2763-1 IF=1.061

ЯМР- и ЭПР-исследование гомолиза диастереомерных алкоксиаминов

Алкоксиамины в последнее время приобрели большое значение как источники нитроксильных радикалов для управляемой полимеризации. Важнейшими параметрами, определяющими применимость этих инициаторов полимеризации, являются константы скорости их гомолиза и рекомбинации образующихся свободных радикалов. Для более тонкого контроля полимеризации используются "переключаемые" алкоксиамины, способные благодаря наличию особых функциональных групп изменять свои свойства в результате комплексообразования с ионами металлов, изменения кислотности среды и т. п.

Были синтезированы три диастереомерных алкоксиаминов на базе имидазолинового радикала с различными алкильными заместителями и пиридиновым фрагментом, обеспечивающим способность к комплексообразованию. В процессе изучения методом ЭПР гомолиза этих алкоксиаминов неожиданно были получены сложные кинетические зависимости, не поддающиеся объяснению в рамках классического механизма, предполагающего только обратимый распад и взаимодействие с ловушкой радикалов. В результате детального исследования состава и строения продуктов разложения алкоксиаминов методами ЯМР было установлено, что необычная кинетика гомолиза в данном случае вызвана ранее не известной побочной перегруппировкой имидазолинового остова, необратимо выводящей алкоксиамин из реакции.

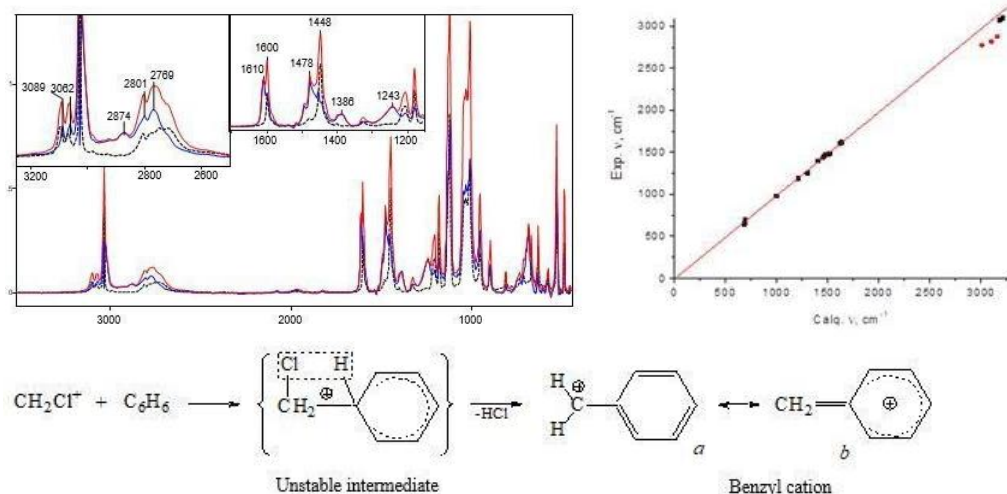


Методами ЯМР удалось разделить вклады конкурентных процессов гомолиза, эпимеризации и инверсии азота в исследуемых алкоксиаминах, измерить термодинамические и кинетические параметры этих процессов, а также продемонстрировать важность правильного выбора ловушки радикалов для корректного определения истинных констант скоростей.

По материалам этого исследования опубликована статья «NMR and EPR Study of Homolysis of Diastereomeric Alkoxyamines», S. Cherkasov, D. Parkhomenko, A. Genaev, G. Salnikov, M. Edeleva, D. Morozov, T. Rybalova, I. Kirilyuk, S. R. A. Marque, E. Bagryanskaya, *Molecules*, 2020, V. 25, p. 5080. DOI: 10.3390/molecules25215080 IF=3.266

Механизм высокой реакционной способности бензил-карбокатион $C_6H_5CH_2^+$ при взаимодействии с бензолом.

Приведен первый экспериментально доказанный пример того, как неопредельный карбокатион винильного или аллильного типа взаимодействует со слабым основанием. Показано, что на первой стадии катион действует как сильный протонирующий агент, превращаясь в молекулу карбена. На второй стадии чрезвычайно реакционноспособный карбен взаимодействует с доступными молекулами. Именно реакционную способность карбена приписывалась карбокатиону. Такой механизм реакции до сих пор не предсказывался.



Проникновение белка CPP RL2 раковыми клетками человека: мониторинг методом ЭПР и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии

Рекомбинантный аналог RL2 протеолитического фрагмента белка человеческого каппа казеина способен проникать в клетки человека и индуцировать апоптоз раковых клеток не проявляя цитотоксического действия на нормальные клетки. Точный механизм проникновения RL2 оставался невыясненным. В данной работе механизм проникновения RL2 в клетки рака легкого человека A549 был изучен методом ЭПР и конфокальной микроскопии. Для внутриклеточных исследований ЭПР применялась спиновая метка **1**, синтезированная на основе радикала **2**, которая метилась по положениям остатков лизина димера RL2 (**sRL2**) (рис. 1). Хотя была известна высокая устойчивость радикала **2** к восстановлению в аскорбиновой кислоте, спиновая метка **1** ранее не тестировалась в исследованиях ЭПР на спин-меченных белках в клетках. В данной работе мы показали её применимость для внутриклеточных ЭПР экспериментов, проводимых в течение более 15 часов при физиологических концентрациях спин-меченого белка в клетках (рис. 2).

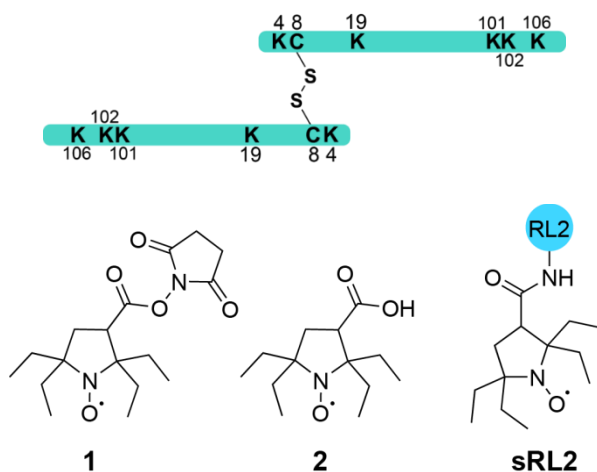


Рис.1. Схематическое изображение димера RL2. Буквами обозначены аминокислотные остатки лизина (К) и цистеина (С). Структурные формулы спиновой метки **1**, радикала **2** и спиновой метки **1** после в результате сайт-специфического мечения RL2.

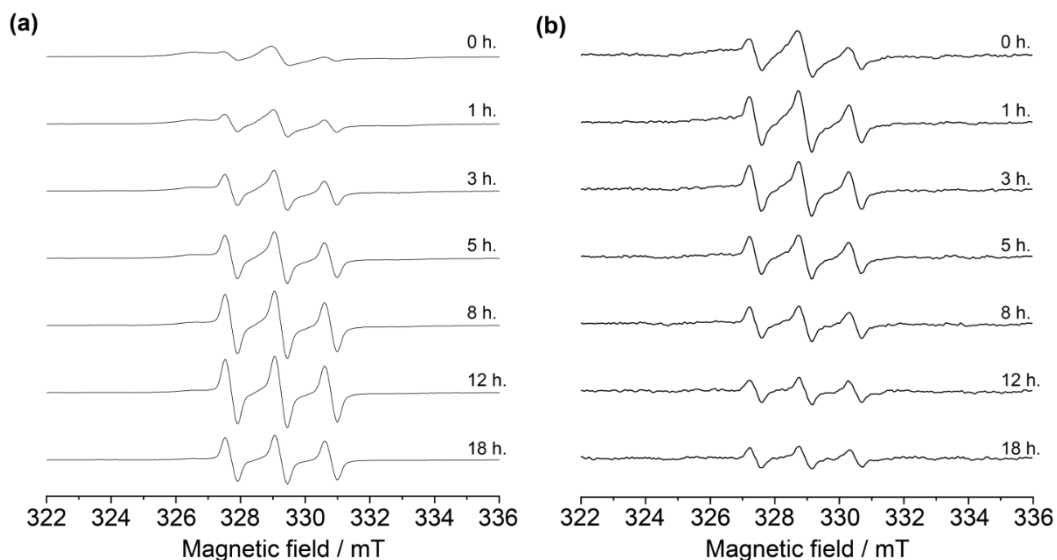


Рис. 2. Спектры ЭПР клеток A549 инкубированных с sRL2, измеренные в разные моменты времени с момента регистрации. Начальные спиновые концентрации для двух независимых экспериментов (a) 730 μM , (b) 60 μM .

Для двух независимых экспериментов для клеток A549, инкубированных с sRL2, были получены спектры ЭПР в разные моменты времени после инкубации клеток (рис. 2). При моделировании спектров ЭПР было обнаружено, что все спектры содержат три компонента, вклады которых меняются со временем (рис. 4). В совокупности данные ЭПР и конфокальной микроскопии позволили нам отнести три формы sRL2, видимые в ЭПР, к спин-меченному белку, локализованному на внутренней стороне мембраны эндосом, к спин-меченному белку с подвижностью внутри клеток схожей с подвижностью в водном растворе и к спин-меченной аминокислоте (или короткого пептида), образующейся в клетке из-за расщепления RL2 ферментами. Спектроскопия ЭПР позволила проследить кинетику превращений между различными формами sRL2 при минимальной спиновой концентрации (15–60 μM) в клетке (рис. 3). Сопоставление данных ЭПР и конфокальной микроскопии позволяет говорить о наличии нескольких путей проникновения RL2: эндоцитоз, прямое проникновение, аутофагия.

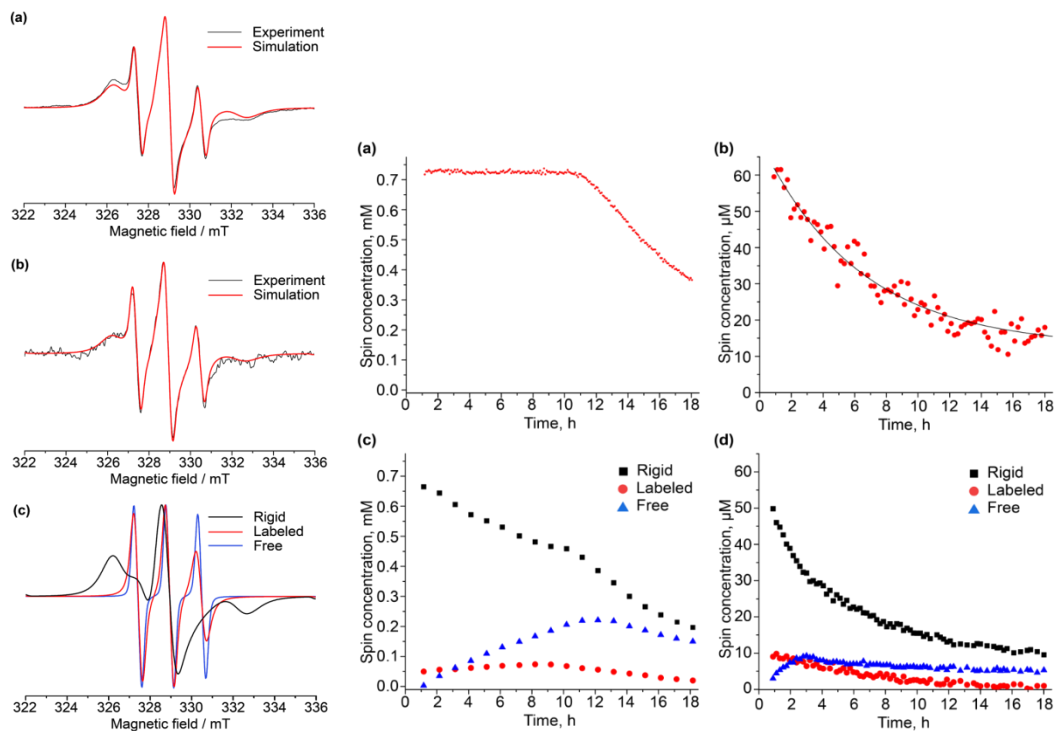


Рис. 3. (слева) выполненное моделирование спектров ЭПР для двух независимых экспериментов (a, b) тремя компонентами (c). (справа) (a-b) кинетика спада интегральной интенсивности спектров ЭПР для образцов клеток A549 после их инкубации с sRL2; (c-d) кинетика изменения интегральной интенсивности отдельных компонент в спектрах ЭПР клеток, инкубированных с sRL2.

По результатам этой работы послана статья в журнал *Biophysical journal* и представлены доклады на конференциях в 2020 году.

Грант РНФ 20-73-00350 «Алкоксиамины с изменяемой реакционной способностью: платформа для развития синтеза полимеров методом полимеризации с обратимым ингибированием роста цепи»

Руководитель: к.ф.-м.н. Пархоменко Дмитрий Александрович

Первым этапом первого года реализации проекта было теоретическое и экспериментальное исследование реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения широкого круга мономеров к 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксиду **1a** (см. схему 1). Экспериментальное исследование проводили методом ЭПР спектроскопии, наблюдая изменение константы СТВ реагирующего радикала с конкретным мономером во времени. Для каждого мономера получали шесть кинетических зависимостей СТВ от времени при различных температурах, после чего рассчитывали энергию активации в аррениусовских координатах. Полученные значения для всех мономеров сведены в таблице 1. Типичный вид кривых и график Аррениуса для 1-винил-имидазола представлены на рисунке 1. Как видно из таблицы 1, наименьшим барьером присоединения к исследуемому радикалу обладает акрилонитрил, однако ввиду малой величины предэкспоненциального множителя скорость присоединения при 80°C меньше, чем у н-бутилакрилата и N-изопропил-акриламида. Самое быстрое присоединение мономера к радикалу наблюдается в случае н-бутилакрилата, так как, несмотря на то, что у N-

изопропил-акриламида предэкспоненциальный множитель почти в 4 раза больше, энергия активации его реакции с радикалом существенно ниже.

В ходе реакции происходит образование ассиметрического углеродного центра, что может привести к возникновению двух оптически активных форм продукта. В работе [Martin V. V. et al. 1, 3-Dipolar cycloaddition of 3-imidazoline-3-oxide nitroxyl radical to dipolarophiles containing carbon-carbon double bonds //Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science. – 1988. – Т. 37. – №. 8. – С. 1677-1683.] авторы обнаружили, что реакция является стереоселективной, то есть происходит образование только одного изомера. Этот вывод также был подтвержден нами после проведения квантово-химических расчетов.

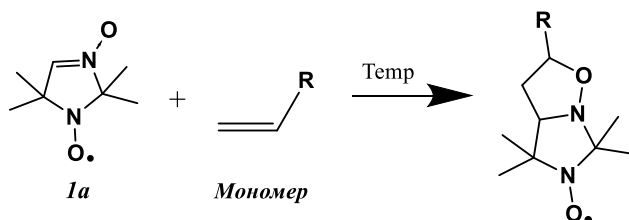


Схема 1. Исследуемая реакция.

Таблица 1. Результаты исследования для различных мономеров

Мономер	Энергия активации, кДж/моль	Предэкспоненциальный множитель, с ⁻¹ М ⁻¹	Константа скорости при 80°С, с ⁻¹ М ⁻¹
	53,1	1,6×10 ⁵	23×10 ⁻⁴
	55,2	12×10 ⁵	80×10 ⁻⁴
	65,2	12×10 ⁵	2,5×10 ⁻⁴
	59,2	3,1×10 ⁵	5,4×10 ⁻⁴
	62,4	47×10 ⁵	30×10 ⁻⁴
	68,0	32×10 ⁵	2,9×10 ⁻⁴
	62,0	17×10 ⁵	1,1×10 ⁻⁴
	69,2	29×10 ⁵	1,6×10 ⁻⁴
	62,7	12×10 ⁵	5,9×10 ⁻⁴

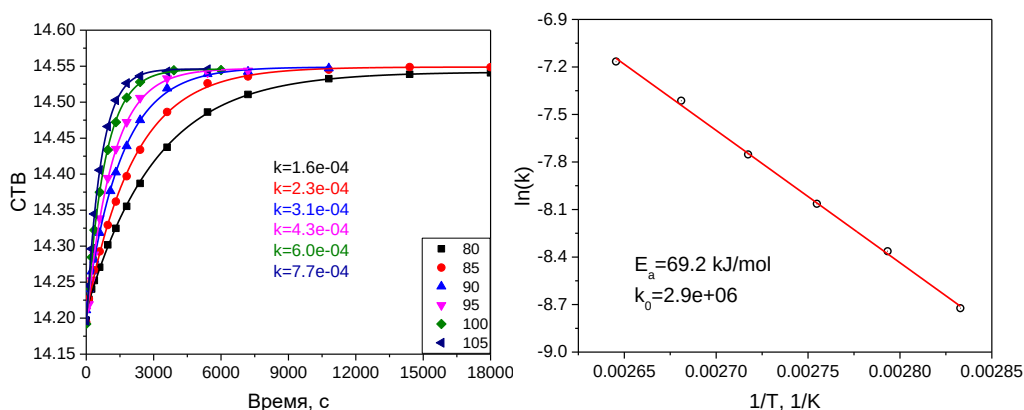


Рис. 1. Кинетические кривые и график Аррениуса для реакции с 1-винил-имидазолом

Приведен первый экспериментально доказанный пример того, как непереломный карбокатион винильного или аллильного типа взаимодействует со слабым основанием. Показано, что на первой стадии катион действует как сильный протонирующий агент, превращаясь в молекулу карбена. На второй стадии чрезвычайно реакционноспособный карбен взаимодействует с доступными молекулами. Именно реакционноспособность карбена приписывалась карбокатиону. Такой механизм реакции до сих пор не предсказывался.

Грант РФ 17-13-01412 «Развитие новых методов исследования и управления спиновыми состояниями мономолекулярных магнитов с применением лазерного излучения дальнего ИК-диапазона»

Руководитель проекта: к.ф.-м.н. Сергей Леонидович Вебер. МТЦ СО РАН

Предложен новый тип двойного резонанса для переключения состояний прототипа мономолекулярного магнита (MMM) на основе кобальта, ZeFIR (Zeeman-far infrared, зеэмановский – дальний инфракрасный), позволяющий проводить переключение MMM между состояниями с проекцией спина $+S$ и $-S$, с помощью последовательности инвертирующих импульсов в дальнем инфракрасном и СВЧ диапазонах. Предложено использовать циркулярно-поляризованные поля для повышения селективности переходов между уровнями системы. Разрабатывается теория резонансных электрических квадрупольных переходов в высокоспиновых системах, работа не закончена

Грант РФФИ 18-04-00393 «Поиск подходов к изучению пост-трансляционных модификаций человеческого сывороточного альбумина и их роли в развитии конформационных болезней с использованием ЯМР и импульсной дипольной ЭПР спектроскопии»

Руководитель проекта: д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна

Методы импульсной дипольной спектроскопии электронного парамагнитного резонанса были использованы для обнаружения и характеристики обратимых нековалентных димеров человеческого сывороточного альбумина (HSA), белка, наиболее распространенного в плазме крови человека. Спиновые метки, MTSL и OX063, были присоединены к Cys-34, и эти химические модификации Cys-34 повлияли на димеризацию HSA, указывая на то, что другие посттрансляционные

модификации могут модулировать образование димеров. Показано, что в физиологически значимых концентрациях HSA действительно образует слабые нековалентные димеры с четко определенной структурой. Образование димеров легко обратимо с образованием мономеров. Димеризация очень важна для роли HSA в транспорте, связывании и других физиологических процессах.

В рамках предыдущего этапа Проекта разработан подход и впервые получены клинически значимые модифицированные форма человеческого сывороточного альбумина – *N*-гомоцистеинилированные альбумины, содержащие в определенных сайтах спиновые метки на основе нитроксильного радикала.

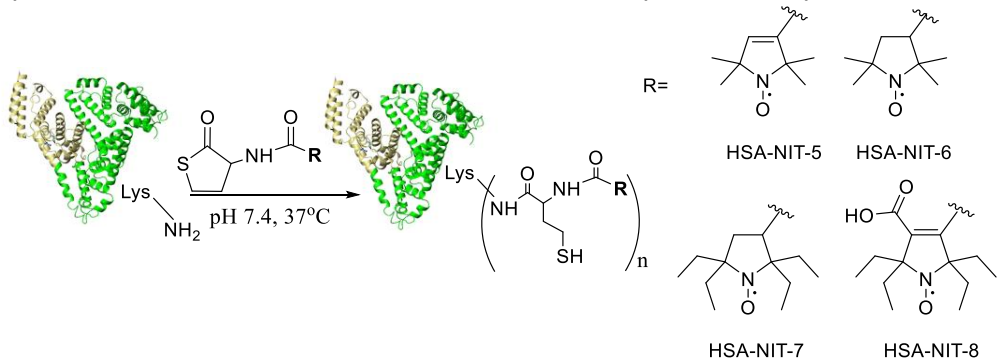


Рисунок 1. Схема модификации человеческого сывороточного альбумина (HSA) производными нитроксильных радикалов и тиолактона гомоцистеина (HTL). Сердцеобразная структура – HSA.

В рамках отчетного периода, согласно плану, было проведено детальной изучение сайтов модификации. Для определения сайтов модификации был проведен трипсинолиз конъюгатов по стандартной методике с последующим анализом пептидного дайджеста методом MALDI TOF MS. Теоретический дайджест альбумина был рассчитан с помощью программы PEPTIDEMASS (http://web.expasy.org/peptide_mass/). Все пептиды соответствующие теоретическому дайджесту альбумина убирались из дальнейшего рассмотрения. Пептидный дайджест анализировал взяв за основу увеличение молекулярной массы пептидов на 283 Даа (HSA-NIT-5), 285 Да (HSA-NIT-6), 341 Да (HSA-NIT-7) или 385 Да (HSA-NIT-8) за счет реакции *N*-гомоцистеинилирования остатков лизина белка и 57 Да за счет карбамидометилирования (реакция SH группы с йодацетамидом). Основные сайты *N*-гомоцистеинилирования показанные *in vitro* и *in vivo* [1–3] приведены в Таблице 1. Было показано, что в полученных конъюгатах наблюдаются модификации по основным сайтам *N*-гомоцистеинилирования. Основным сайтом модификации, как и ожидалось, оказался остаток лизана 525, известный как основной сайт *N*-гомоцистеинилирования *in vivo*. Помимо приведенных сайтов *N*-гомоцистеинилирования, были обнаружены дополнительные, ранее не показанные для HSA: Lys-573/564, 564, 560, 519, 475, 466, 444, 439/436, 436, 432, 413, 351, 323/317, 274, 225, 199, 195, 190, 181, 162, 93, 73 и 64. Таким образом, в дальнейшем можно увеличить или уменьшить при необходимости степень модификации альбумина с получением конъюгата с нужной степенью мечения.

Таблица 1. Сайты модификации в конъюгатах HSA-NIT.

Конъюгат HSA	Номер остатка лизина в белке*						
	525	212	205	159	137	12	4
HSA-NIT-5	++	+	++	+	+	++	+
HSA-NIT-6	++	+	++	+	+	+	0
HSA-NIT-7	++	+	++	+	++	+	+
HSA-NIT-8	++	+	++	+	+	+	++
Hcy-HSA [1–3]	++	++	+	+	++	+	+
PFT-Hcy-HSA [4]	++	0	++	0	++	0	0

*0: не обнаружено пептидов; + минорный сайт: обнаружено один-два пептида; ++ основной сайт: обнаружено 3 и более пептидов.

Модификация Lys-205 протекает *in vitro*, однако *in vivo* данная модификация пока не известна. Возможно, модификация именно этого остатка связана с его высокой нуклеофильностью, а также доступностью. Для этих целей были моделированы значения pK_a и ASA (accessible surface area) с использованием программного обеспечения доступного онлайн. Оптимальными для реакции сайтами будут остатки лизина, имеющие, в первую очередь, низкое значение pK_a и высокое значение ASA. Предпочтительным сайтам модификации является остаток Lys-525 ($pK_a=9,98$), после чего практически в равной степени остатки Lys-205 ($pK_a=10,50$, ASA=0,58) и Lys-137 ($pK_a=10,67$, ASA=0,40). Однако остается непонятным, почему остаток Lys-205 не подвергается *N*-гомоцистеинилированию *in vivo*. Известно [5], что изменение конформации белка за счет связывания с жирными кислотами приводит к существенному изменению в пространственной ориентации остатка Lys-205. В конечном итоге это будет приводить к изменению предпочтительности разных остатков лизина для протекания реакции ацилирования с использованием тиолактона гомоцистеина и его производных.

Для изучения влияния различных факторов на формирование межбелковых комплексов и агрегатов между молекулами альбумина были синтезированы конъюгаты альбумина, содержащие спиновые метки на основе нитроксильных/тритильных радикалов (Рисунок 2). Для получения конъюгатов была использована не гетерогенная фракция альбумина, поставляемая компанией Sigma, а выделенная с помощью гель-фильтрации на сорбенте Sephadex-G150 superfine мономерная фракция белка. Для получения физиологической значимой формы альбумина со свободной сульфгидрильной группы по остатку цистеина-34 мономер альбумина был обработан дитиотреитолом в ранее опубликованных условиях, не приводящих к разрушению S-S мостиков между остатками цистеина в белке [6,7]. С помощью метода ЭПР и спектрофотометрически было показано, что на одну молекулу белка вводится 0,97 остатков нитроксильного радикала для HSA-NIT и 0,78 остатков тритильного радикала для HSA-OX063. В работе был использован модифицированный водорастворимый остаток тритильного радикала, не приводящий к олигомеризации белка [6]. С помощью метода кругового дихроизма было обнаружено, что модификация не приводит к значимому изменению в пространственной структуре белка. Количество, α -спиралей и β -слоев практически не изменялось. С помощью метода гель-электрофореза в денатурирующих условиях без добавления меркаптоэтанола или дитиотреитола было показано отсутствие процесса образования олигомеров. На гель-электрофореграме наблюдается только одна полоса, соответствующая мономеру белка.

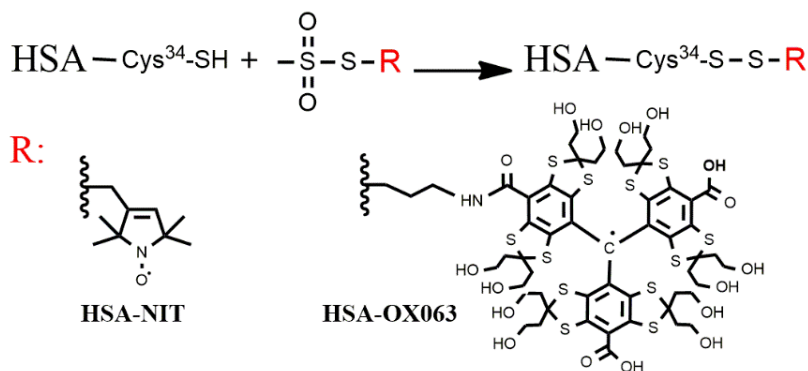


Рисунок 2. Реакция спин-мечения человеческого сывороточного альбумина (HSA).

С помощью метода PELDOR (также известного как DEER) было показано образование нековалентных димеров или других высокоорганизованных комплексов белков (Рисунок 3). Согласно представленным данным для конъюгата m-HSA-OX063 расстояния между радикалами составило 2.1 ± 0.3 нм. Каждая тритильная группа имеет радиус ядра около 0,5 нм, поэтому они не могут находиться в физическом контакте. Таким образом, димер альбумина образуется за счет взаимодействия поверхности белка. Причем, как видно из рисунка, димер содержит преимущественно один тип упорядоченных пар мономеров, ввиду очень узкого распределения по расстояниям. Для конъюгата m-HSA-NIT в спектре DEER можно наблюдать широкий пик с максимумом $\sim 1,9$ нм, что хорошо согласуется с результатами для конъюгата с тритильным радикалом. Шум во всех сигналах DEER не влияет на распределение расстояний; заштрихованные области указывают на неопределенности. Распределения более 3 нм как для тритильного радикала, так и нитроксильного имеют очень большую погрешность, чтобы говорить о точном максимуме распределения. Предполагаемая структура образующихся димеров представлена на Рисунке 4. Согласно расстоянию ~ 2 нм между радикалами, можно утверждать о взаимодействии доменов I альбумина. Для доказательства нековалентной природы образующихся димеров были проведены эксперименты по разбавлению буфером, добавлению мономера альбумина и добавлению жирной кислоты (миристиновой кислоты) к конъюгатам альбумина со спиновой меткой. Во всех случаях происходило уменьшение глубины модуляции сигнала, что свидетельствует об уменьшении количества димеров между спин мечеными молекулами альбумина.

В настоящем отчетном периоде было обнаружено образование нековалентных димеров альбумина в водном растворе, что было показано методом DEER с использованием спин меченного белка с нитроксильным и тритильными радикалами. Эксперименты по разведению буфером и немеченым HSA показали, что димеры HSA находятся в равновесии с мономерным HSA. Добавление миристиновой кислоты приводит к его связыванию с молекулой альбумина и стабилизацией трехмерной структуры белка, что приводит к стабилизации мономера альбумина и уменьшению его димеризации. Распределение расстояний в методе DEER указывает на хорошо упорядоченные структуры димеров со средним расстоянием ~ 2 нм. Образование димеров может влиять на множество физиологических процессов, связанных с функцией HSA в организме человека.

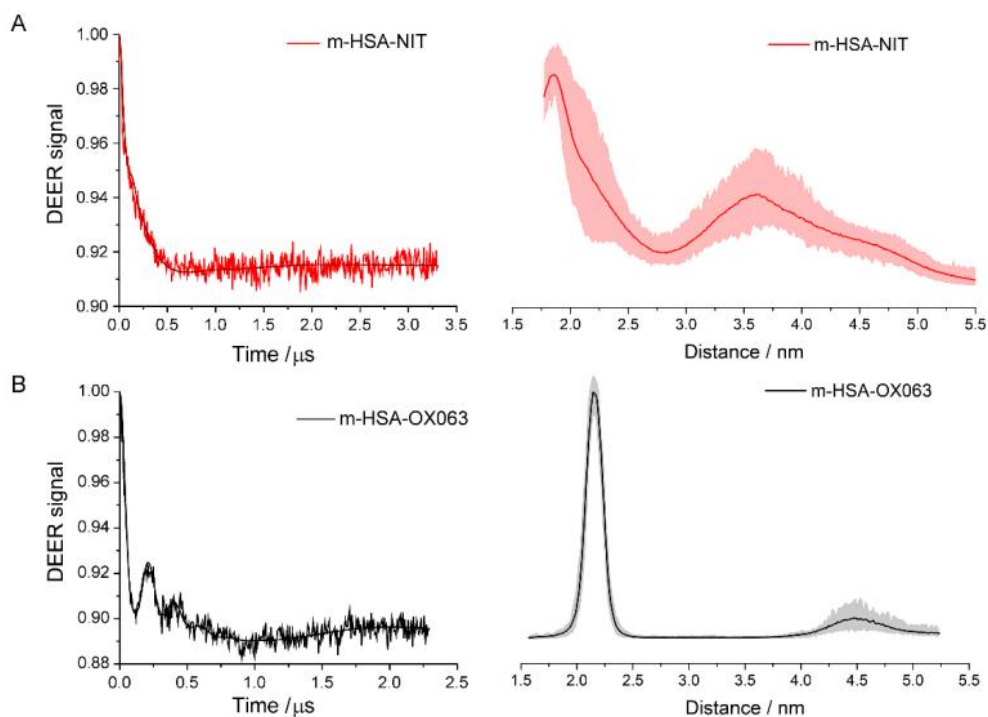


Рисунок 3. Результаты эксперимента DEER A – конъюгат m-HSA-NIT ; B – конъюгат m-HSA-OX063, где m – мономер белка.

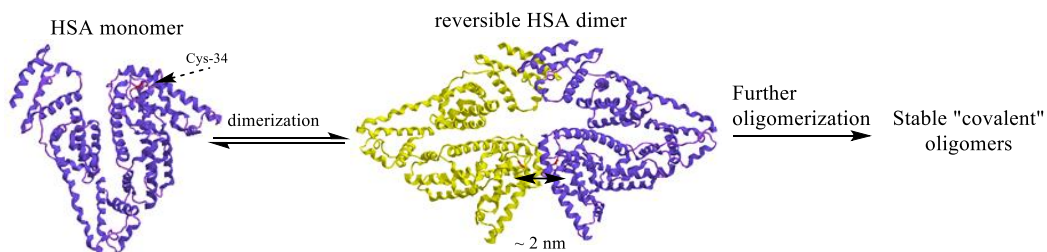


Рисунок 4. Схема образования нековалентных димеров альбумина.

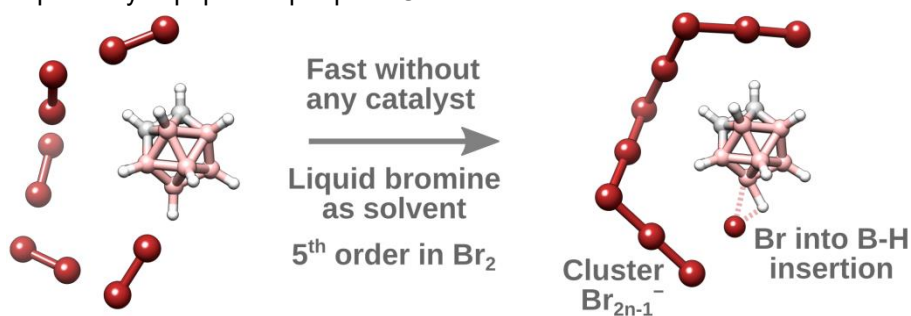
Результаты проекта опубликованы в двух статьях

T.V. Popova, O.A. Krumkacheva, A.S. Burmakova, A.S. Spitsyna, O.D. Zakharova, V.A.I. Lisitskiy, I.A. Kirilyuk, V.N. Silnikov, M. Bowman, E. Bagryanskaya, T. Godovikova, Protein modification by thiolactone homocysteine chemistry: a multifunctionalized human serum albumin theranostic RSC Med. Chem., 2020,11, 1314-1325
doi: 10.1039/C9MD00516A
Alexey Chubarov, Anna Spitsyna, Olesya Krumkacheva, Dmitry Mitin, Daniil Suvorov, Victor Tormyshev, Matvey Fedin, Michael K. Bowman, Elena Bagryanskaya, Reversible dimerization of human serum albumin, Molecules, 2021,26,

Грант РФФИ 20-03-00187 «Кластерный механизм бромирования органических соединений».

Руководитель проекта: к.х.н. Генаев Александр Михайлович

Реакции некаталитического бромирования о- и м-карборанов **1** и **2** элементарным бромом имеют первый порядок по субстрату и очень высокий (примерно 5-й) порядок по бромов. Расчетные барьеры этих реакций резко понижаются по мере добавления молекул брома в состав квантово-химической системы. Эти факты указывают на кластерный механизм бромирования, при котором переходное состояние стабилизируется анионными кластерами брома Br_{2n-1}^- . Кинетический изотопный эффект дейтерия, измеренный для реакции бромирования смеси **2** и 9,10- D_2 -**2**, равный 2.0, свидетельствует о том, что на лимитирующей стадии реакции имеет место разрыв связи В-Н. Это согласуется с расчетами DFT/PBE/Λ01, согласно которым проходит внедрение атома брома в σ-связь В-Н. Гидроксигруппа в положении 9 карборана **8** оказывает сильное дезактивирующее влияние на соседнее положение 12, по которому идет бромирование. Механизм этой реакции включает как депротонированную, так и протонированную формы карборана **8**.



По материалам исследования опубликована статья

«Синтез и структура 9-гидрокси-1,2-дикарба-клозо-додекаборана(11)», Д.А. Рудаков, А.М. Генаев, Ю.В. Гатилов, Е.А. Дикусар, Т.Д. Зверева, З.П. Зубрейчук, В.И. Поткин Известия Академии наук. Серия химическая. 2020. № 2. С. 320-324, doi: 10.1007/s11172-020-2763-1 IF=1.061

а также подготовлена и отправлена в печать статья

«Nuncatalytic bromination of icosahedral dicarboranes. The key role of anionic bromine clusters facilitating Br atom insertion into the B–H σ-bond». Andrey V. Shernyukov, George E. Salnikov, Dmitriy A. Rudakov and Alexander M. Genaev. Inorg. Chem., в настоящее время проходит рецензирование.

Грант РФФИ 18-33-00172 «Исследование новой перегруппировки тетразоло [1,5-а]пиримидинов по типу Димрота»

Руководитель проекта: Александрова Надежда Владимировна

Методом спектроскопии ЯМР показано, что 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбоксальдегид в растворе ДМСО, содержащем воду, вовлекается в серию химических превращений. Установлено, что первоначально 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбоксальдегид (**1**) подвергается гидролизу с образованием 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксальдегида (**2**), далее соединение **2** претерпевает перегруппировку типа Димрота и переходит в 6-бензоилтетразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (**3**). Структуры 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбоксальдегида (**1**) и 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксальдегида (**2**) в

кристаллической фазе расшифрованы методом РСА. Методом спектроскопии ЯМР установлено, что соединение 1 в растворе CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$ не проявляет азидо-тетразольную таутомерию и, также как и в кристаллической фазе, представлено азидной формой. Строение 6-бензоилтетразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (3) определено на основании двумерной корреляционной ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения. Квантово-химически рассчитаны полные энергии основных состояний для различных таутомеров исходных соединений и продуктов перегруппировок. Меткой ^{13}C доказан механизм перегруппировки соединения 2 в 3, который включает в себя первоначальную ковалентную гидратацию 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксальдегида (2) и дальнейшее расщепление цикла по связи C-N с последующей рециклизацией с другой оксигруппой. Для этой цели был синтезирован $^{13}\text{C}=\text{O}$ меченый ДМФА из ^{13}C -формиата натрия и гидрохлорида диметиламина. Затем разработан метод синтеза $^{13}\text{C}=\text{O}$ меченого 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбоксальдегида по реакции Вильсмайера-Хаака в меченом ДМФА. Динамика изменения ^1H и ^{13}C ЯМР спектров показала, что метка ^{13}C переходит в углерод C-5 соединения 3. Так, в ^1H ЯМР спектре появляются дублетные сигналы 8,55 м.д. с $^1J_{\text{CH}} = 184$ Гц от протона Н-5 соединения 3. Аналогичный вывод делается из ^{13}C ЯМР спектров, в которых интенсивность первоначального сигнала переходит в сигнал углерода C-5 соединения 3. Кроме того, в соединении 3 сигналы углерода C-6 111,9 м.д. и C=O 191,0 м.д. расщепляются на дублет соответственно с $^1J_{\text{CC}} = 68,2$ Гц и $^2J_{\text{CC}} = 3,1$ Гц.

Предложенный механизм также подтвержден путем проведения реакции соединения 2 с меченой H_2^{18}O . Масс-спектрометрия реакционной массы показала, что метка ^{18}O вводится только в бензоильную группу продукта 3 и отсутствует в альдегидной группе исходного соединения 2.

Экспериментально определены константы скоростей перехода соединения 2 в соединение 3 и получена энергия активации, $E^a = 54.0 \pm 5.7$ кДж/моль.

Лаборатория магнитного резонанса биомолекулярных систем

Заведующий лабораторией – д.ф.-м.н., Майкл Кейт Боуман

Грант Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих учёных в российских образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях, подведомственных ФАНО, и государственных научных центрах РФ №2017-220-06-735576001 (МЕГА-ГРАНТ) «Многочастотный электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) для биохимических исследований»
Руководитель проекта: д.ф.-м.н., профессор Майкл Кейт Боуман (США).

1. Модификация селективных по аминокислотам импульсных последовательностей MUSIC для исследования IDP

Разработаны новые импульсные программы ЯМР для отнесения сигналов достаточно больших IDP белков на основе селективных по аминокислотным остаткам последовательностей MUSIC. Эти последовательности были успешно применены для отнесения сигналов гипервариабельного домена (HyperVariable Domain, HVD) неструктурного белка nsP3, который управляет сборкой комплекса репликации вируса венесуэльского конского энцефалита (Venezuelan Equine Encephalitis Virus, VEEV). Исследованный фрагмент белка длиной 189 аминокислот является одним из самых больших IDP, изученных на сегодняшний день. В результате был предложен надежный и достаточно быстрый протокол для определения резонансов основной и боковой цепи в спектрах ЯМР IDP. Использование этого протокола позволило провести исчерпывающее отнесение $^{15}\text{N}/^{13}\text{C}/^1\text{H}$ резонансов белка, детально проанализировать его вторичную структуру и выявить структурную неоднородность в растворе.

20 оригинальных программ были модифицированы в трех вариантах:

- semi-constant time nitrogen evolution
- & sensitivity improvement
- & TROSY

Новые программы были использованы для отнесения Связывающего домена белка пневмокока богатого серином; (Biomolecular NMR Assignments, 2020, V.14, N 2, Pp 195-200) и гипервариабельного домена вируса Венесуэльского конского энцефалита (HVD nsP3 of VEEV), одного из самых больших IDP изученных на сегодняшний день (~190 aa) (in print)

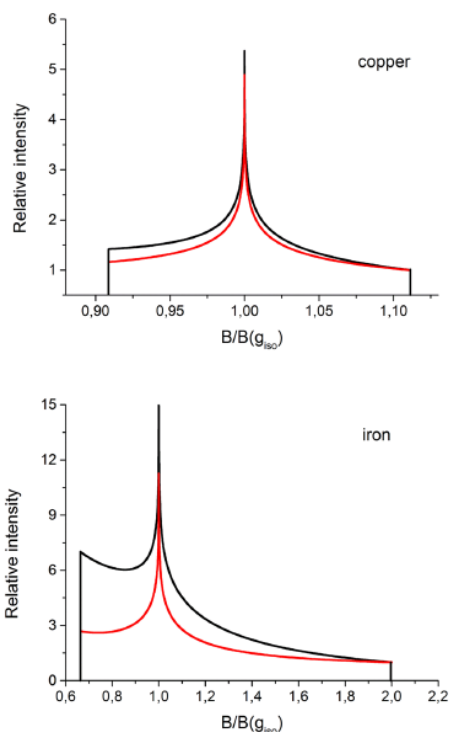


FIG. 2. The absorption EPR powder line shape for the copper (upper) and iron (bottom) g -tensor anisotropy used in Fig. 1. The spectra are plotted as a function of the normalized magnetic field to emphasize that their shape does not depend on the microwave frequency. The black curves neglect the influence of anisotropy on the EPR signal intensity, whereas the red curves are exact calculations. Curves are normalized to have the same intensities at the rightmost (high magnetic field) turning point.

3. Анизотропные $S = 1/2$ дублеты Крамерса: g -матрица, тензор G и динамика спина и магнитного момента.

В работе [A. G. Maryasov, M. K. Bowman. Anisotropic $S=1/2$ Kramers Doublets: g -Matrix, the Tensor G , and Dynamics of the Spin and Magnetic Moment. Applied Magnetic Resonance (2020), V. 51, N 9-10, Pp 1201-1210 doi:10.1007/s00723-020-01257-3, IF=0.824] проведено рассмотрение особенностей спиновой динамики и движения магнитного момента парамагнитного центра, обладающего анизотропным g -тензором. Введены несколько систем координат, в которых удобно описывать движение спина и магнитного момента систем с анизотропным g -тензором. Основным отличием анизотропной системы является то, что прецессия магнитного момента происходит вокруг его направления в состоянии равновесия, которое может значительно отличаться от направления внешнего магнитного поля. Проиллюстрировано основное различие на рис.1 из статьи, где показано движение магнитного момента из одного начального состояния до и после поворота молекулы вокруг направления магнитного поля. В изотропном случае не будет никаких различий, в анизотропном же случае геометрия движения меняется кардинально, и только частота прецессии остаётся постоянной.

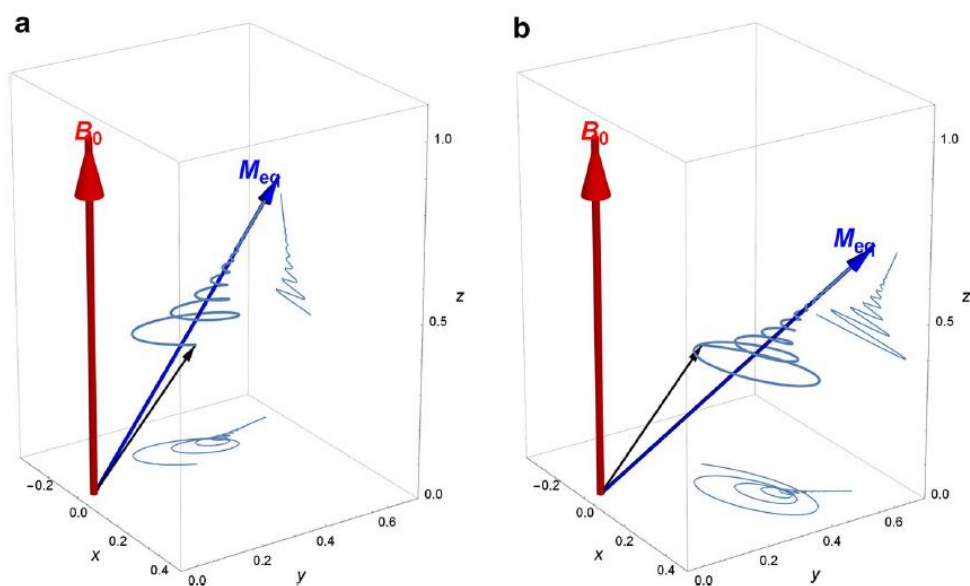


Fig. 1 Evolution magnetic moments of two orientations of PCs in the lab frame. **a, b** Orientations differ by a $\pi/4$ rotation around $\vec{B}_0$ so that EPR frequencies are identical for the two sets of PCs but they have different $\vec{M}_{eq}$ frames. The red vector is the direction of the external magnetic field $\vec{B}_0$, the blue vector shows $\vec{M}_{eq}$ for each PC orientation and the black vector the magnetic moments $\vec{m}(0)$ at the start of their evolution. See the text for further details (color figure online)

4. *Исследование структуры комплексов человеческих рибосом с матричными и транспортными РНК на разных стадиях терминации трансляции методом импульсной дипольной ЭПР спектроскопии.*

В результате проведенных исследований получены новые данные о неизменности конформации мРНК на разных стадиях терминации трансляции и выяснен ряд аспектов взаимодействия неструктурированных РНК с 40S субчастицами рибосом человека, происходящем вне мРНК-связывающего центра вблизи входа мРНК в рибосому. Эти данные позволили выявить наиболее вероятный участок связывания таких РНК на субчастице и сделать предположение о функциональной роли этого участка в контроле качества мРНК, осуществляемым 40S субчастицей при непосредственном участии белка uS3. С использованием метода ЭПР-спектроскопии были изучены особенности ранее не исследованных лабильных комплексов 40S субчастицы рибосомы человека с различными РНК. О формировании таких комплексов можно было судить из сшивания альдегидных производных РНК с фрагментом 55-64 рибосомного белка uS3, расположенным вне мРНК-связывающего канала. Анализ атомарных моделей 40S субчастиц показал, что вероятным сайтом для лабильного связывания РНК является кластер положительно заряженных аминокислотных остатков между сайтом входа мРНК и вышеуказанным фрагментом белка uS3. Это согласуется с нашим открытием того, что 3'-концевой фрагмент мРНК, простирающийся вне 40S субчастицы, препятствует сшивке производного РНК с фрагментом 55-64 белка uS3. Для обнаружения вышеуказанных комплексов с помощью спектроскопии DEER/PELDOR было использовано производное ундекарибонуклеотида с

нитроксидными спиновыми метками на концевых нуклеотидах. Мы показали, что связывание мРНК в канале 40S субчастицы не влияет на её ассоциацию со спин-меченым производным РНК и что пептид 55-64 белка uS3 не участвует в этом процессе. Замена производного РНК на ДНК выявила важность 2'-ОН групп рибозы для образования комплекса. С использованием производных РНК с одной спиновой меткой была выполнена оценка расстояния между сайтом входа мРНК и участком слабого связывания РНК на 40S субчастице. Таким образом, наши результаты позволили выявить ранее не известную решающую роль тетрапептида 60GEKG63 белка uS3 в инициации трансляции, связанную с поддержанием правильной структуры 48S прединициаторного комплекса, скорее всего, путем предотвращения преждевременного связывания мРНК в рибосомном канале.

5. С целью изучения роли посттрансляционной модификации при формировании функциональных структур амилоидного типа методами ЭПР и ^{19}F ЯМР были разработаны биохимические методы введения спиновых меток в молекулы человеческого альбумина). Предложена и реализована стратегия синтеза *N*-ацилированного производного тиолактона гомоцистеина, содержащего азидогруппу, который может быть использован как бифункциональный реагент для различных приложений химической биологии. Разработан подход и впервые получены клинически значимые модифицированные форма человеческого сывороточного альбумина – *N*-гомоцистеинилированные альбумины, содержащие в определенных сайтах спиновые метки на основе нитроксильного радикала. В основе подхода лежит посттрансляционная модификация остатков лизина белка с использованием тиолактона гомоцистеина или его *N*-азидоацильного аналога (*N*-(2-оксо-тетрагидротиофен-3-ил)-амида 6-азидогексановой кислоты), с последующим проведением «тиол-клик» реакции с метилтиосульфатным реагентом на основе нитроксильного радикала. Получены модифицированные альбумины, содержащие в определенных сайтах ЯМР метку (ядра ^{19}F) и альбумины, содержащие ЭПР-метку в положении Cys-34.
6. Недавно было обнаружено, что протеолитический фрагмент к-казеина человека под названием лактаптин (8,6 кДа) индуцирует апоптоз клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 и MDA-MB-231 без цитотоксической активности по отношению к нормальным клеткам. Рекомбинантный аналог лактапина RL2 обладает самой высокой противоопухолевой активностью. Нами были изучены структура аминокислотных остатков и вторичные структуры, которые отвечают за активность RL2, а также агрегационные особенности этого довольно большого неупорядоченного фрагмента к-казеина человеческого молока с использованием ряда физико-химических методов: ЯМР, метода усиление парамагнитной релаксации (PRE), ЭПР, кругового дихроизма, динамического рассеяния света, атомно-силовой микроскопии и анализа цитотоксической активности. Было обнаружено, что в растворе RL2 существует в виде отдельных мономерных частиц и крупных агрегатов. В то время как гомодимер с дисульфидной связью оказался более склонным к образованию больших агрегатов, мономер преимущественно образует отдельные частицы. Релаксационный анализ ЯМР спин-меченого RL2 показал, что *N*-концевая область RL2, которая важна не только для мультимеризации пептида, но и для его проапоптотического действия на раковые клетки, более упорядочена, чем

его С-концевой аналог, и содержит сайт со склонностью к α -спиральной вторичной структуре. Методом ЭПР был исследован механизм проникновения RL2 в человеческие клетки рака легкого.

7. Методом ЭПР и ЯМР исследованы мембранные домены второго VSD Na^+ канала NaV1.4 человека (VSD-II) и его взаимодействия с токсином-модификатором стробирования Hm-3 от паука-краба *Heriaeus melloteei*. Смешанные мицеллы цвиттерионных детергентов (DPC/LDAO 1: 1) были использованы для имитации мембранной среды VSD-II. Чтобы получить спектры ЯМР была использована комбинаторная селективная маркировка и пять подготовленных образцов VSD-II, меченных ^{13}C , ^{15}N , с селективной меткой. В результате была охарактеризована вторичная структура и основная динамика домена. Третичная структура VSD-II была охарактеризована методом ЭПР-спектроскопии с использованием спин-меченых образцов.
8. Нитроксильные радикалы, синтезированные в процессе работы над мегагрантом были использованы в разработке новых подходов в методе радикальной контролируемой «живой» полимеризации (РКП), которая является одним из высокотехнологичных методов получения макромолекул сложного строения и состава в мягких реакционных условиях, характерных для обычной радикальной полимеризации. Одной из разновидностей контролирующих агентов, которые используются в РКП, являются нитроксильные радикалы, а в качестве инициаторов полимеризации используются алкоксиамины. Константа скорости алкоксиаминов является основным фактором, определяющим процесс контролируемой полимеризации. Нами предложено три подхода, позволяющих изменять реакционную способность алкоксиаминов: (1) протонирование/депротонирование функциональных заместителей, (2) образование комплексных соединений функционально-замещенных алкоксиаминов и солей меди, цинка, тербия, (3) реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения олефинов к альдонитрон-замещенным алкоксиаминам. Предложенные подходы открывают новые перспективы для безопасного применения алкоксиаминов, так как в неактивированном состоянии довольно стабильны, а после активации становятся эффективными инициаторами. Кроме того, этот подход можно использовать для терраностики и управлять реакционной способностью алкоксиаминов с использованием одного радикала для диагностики, а алкильный радикал как ловушку реакционных радикалов кислорода.
9. Нами были синтезированы три новых трирадикала с небольшими параметрами обменного взаимодействия ($J \ll AN$) на основе реакции сочетания между производным спироцикло-монорадикала 2,5-дигидроимидазольного типа и двумя молями эквиваленты производных карбоновой кислоты нитроксидов типа проксил, TEMPO или 2,5-дигидро-1H-пиррола. Их внутримолекулярные магнитные взаимодействия были охарактеризованы путем сравнения спектров ЭПР в X-, Q- и W-диапазонов со спектрами монорадикальных предшественников. Тритильные и нитроксидные радикалы, связанные с помощью π -топологически контролируемых арильных линкеров служат моделью для бирадикалов, в которых обменные (J) и сверхтонкие взаимодействия конкурируют с g-разностными электронными зеемановскими взаимодействиями. Магнитные свойства, лежащие в основе бирадикального спинового гамильтониана для решения, включая J, были определены с помощью многочастотной стационарной ЭПР и ^1H -ENDOR-спектроскопии и

сравнивались с данными, полученными с помощью квантово-химических расчетов. Экспериментальные значения обменных взаимодействий хорошо согласуются с квантово-химическими расчетами. Синтезированные бирадикалы были протестированы в качестве прототипа для методов спиновых манипуляций на основе AWG (Генератор произвольных волн), которые позволяют GRAPE (GRAdient Pulse Engineering) управлять микроволновым излучением спинов в молекулярно-магнитно-резонансной спектроскопии для использования в квантовых компьютерах с молекулярным спином, демонстрируя эффективность усиления сигнала специфических ослабленных сверхтонких сигналов. Были исследованы эффекты ДПЯ бирадикалов для усиления сигнала ЯМР 400 МГц, что дает коэффициент эффективности 30 для ^1H и 27,8 для ядер ^{13}C .

10. Проведены исследования распределения 2,2,5,5-тетраэтильных таргетированных нитроксильных радикалов пирролидинового и пирролинового рядов на живых объектах с использованием методов ЭПР-спектроскопии. Показано, что устойчивые к восстановлению митохондриально-направленные нитроксильные радикалы преодолевают гематоэнцефалический барьер.

Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов

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

Государственное задание. «Фундаментальные основы создания органических и гибридных наноструктурированных материалов для фотоники, сенсорики, электроники»

1. Синтезированы новые классы электроактивных полимеров, содержащие в качестве электроноакцепторных «блоков» дифторбензоселенадиазольную группу, а также акрилоидный сополимер (Co-MMA:Th(O)S), с пendantsкой группой на основе тиоксантена. Взаимодействием 5,6-диамино-4,7-дифтор-бесто-1,2,3-селенадиазола с 6-FDA получена соответствующая амидокислота с последующей ее имидизацией в соответствующий полиимид (**PI 5**) (Рис. 1.1).

Синтез сополимера основан на методе радикальной сополимеризации. Для синтеза электроактивной пendantsкой группы исходный 2-бромметил-9Н-тиоксантен-9-он модифицировался пиперазином с последующей реакцией с хлорангидридом акриловой кислоты. Полученный мономер вступал в реакцию сополимеризации с метилметакрилатом в условиях термического инициирования перекисью бензоила.

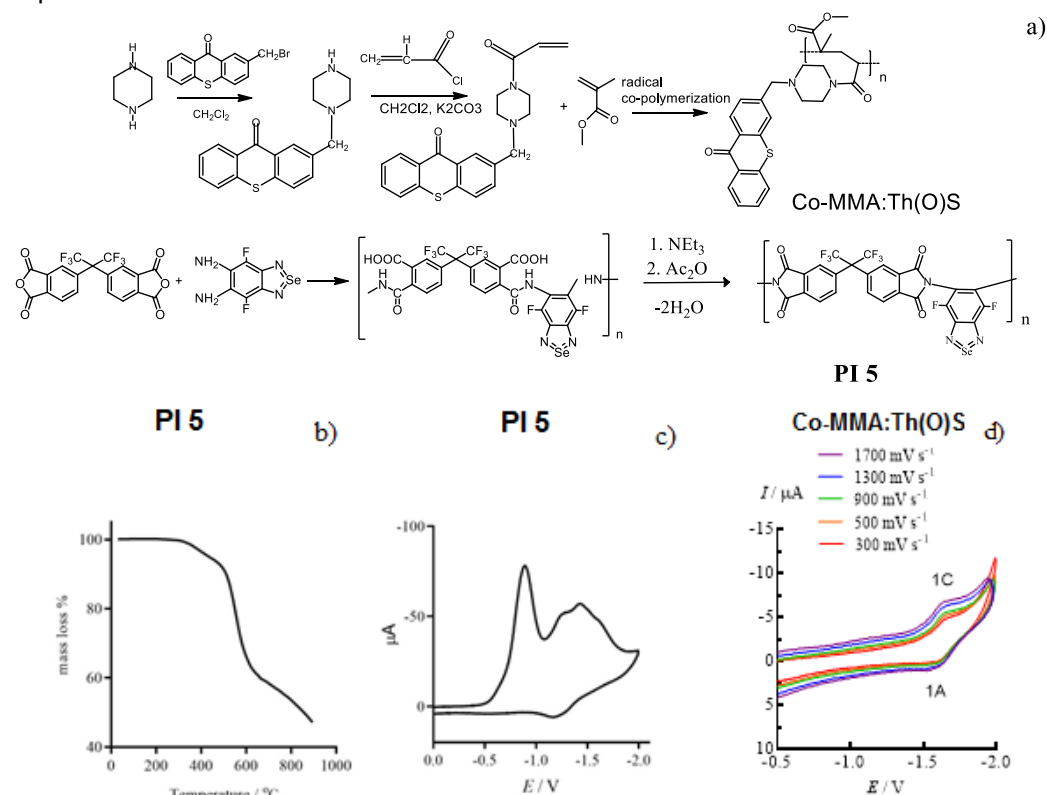


Рисунок 1.1. (а) Схемы синтеза новых видов электроактивных полимеров, полученных на основе диаминодифторбензо-1,2,3-селенодиазола и методом радикальной полимеризации (Co-MMA:Th(O)S); (б) термогравиметрическая кривая синтезированного полиимида; (с, d) восстановительные вольтамперограммы **PI 5** (тонкопленочная электрохимия) и Co-MMA:Th(O)S (растворная электрохимия)

Термогравиметрические измерения показали весьма высокую термостойкость нового полиимида с цепными блоками на основе дифторфторбензо-1,2,3-селенодиазола (до 400 °С, Рис. 1.1b). Сополимер Co-MMA:Th(O)S имеет более низкую температуру плавления.

На циклической вольтамперограмме полиимида **PI 5** наблюдается интенсивная необратимая волна при потенциале -0.89 В (отн. н.к.э.) с последующими обратимыми волнами ЭХВ (-1.26, - 1.43 В), соответствующими переносу электрона на дифтобензоселенадиазольный и имидный фрагменты полиимидной цепи (Рис. 1.1с).

В отличие от **PI 5** сополимер Co-MMA:Th(O)S оказался растворимым практически во всех базовых органических растворителях, что делает невозможным проведение электрохимических экспериментов в тонких пленках. Растворная электрохимия в восстановительной области потенциалов дает четко выраженную обратимую одноэлектронную волну при потенциале близком к восстановительному потенциалу исходного тиоксантена (Рис. 1.1d).

Таким образом, исходя из данных ЦВА, мы ожидаем униполярного переключения модельных устройств памяти, полученных на основе Co-MMA:Th(O)S, и, возможно, с учетом способности полиимидов к окислению, биполярного переключения мемристора устройства, полученного на основе нового **PI 5**.

2. С целью обоснования механизма электрохромного поведения электроактивных полиимидов с пendantsными группами на основе 9H-тиоксантен-9-она и его S,S-диоксидного (см. работу [1],) выполнены 3D UV-VIS-NIR спектроскопические исследования соответствующих прекурсоров пendantsных групп: 2-метил-9H-тиоксантен-9-она (**1**) и его S,S- диоксида (**2**), отражающие электрохромное поведение прекурсоров в области потенциалов электрохимического восстановления (Рис.1.2).

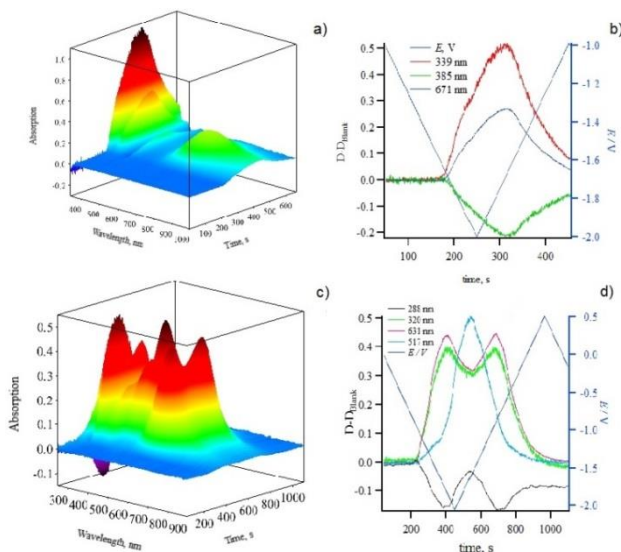
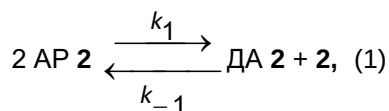


Рисунок 1.2. Дифференциальные 3D UV-VIS-NIR спектроскопические поверхности соединений **1** (a) и **2** (c) в области восстановительных потенциалов, а также дифференциальные кинетические профили соответствующих характеристических полос поглощения (левая ось) и соответствующие развертки потенциала (правая ось) (b, d). (UV-VIS-NIR спектр нейтральных соединений **1,2** выбирался в качестве бланка для оптических измерений)

Спектроэлектрохимические поверхности UV-VIS-NIR, полученные при ЭХВ соединения **1** (Рис. 1.2а) характеризуются четырьмя положительными полосами поглощения (286, 339, 416, 671 нм), связанными с образованием отрицательно заряженного анион-радикала **1**. Наблюдаемое на поверхности одно отрицательное поглощение полоса (385 нм) связано с распадом нейтральной формы **1**. Кинетика этих полос поглощения является точно синфазной (Рис. 1.2b), что подтверждает Е-процесс (обратимый одноэлектронный перенос) при ЭХВ соединения **1**.

Спектроэлектрохимические поверхности UV-VIS-NIR, полученные при ЭХВ соединения **2** в диапазоне развертки потенциала (0,0>E>-1.52 В) характеризуются четырьмя положительными полосами поглощения (288, 321, 382, 631 нм), связанными с образованием АР **2**, и одной отрицательной полосой поглощения (288 нм), связанной с распадом нейтральной формы **2** (Рис. 1.2с). В области развертки потенциала -1.52> E> -2.0 в оптическом спектре соединения **2** наблюдаются две дополнительные полосы поглощения (443, 524 нм), которые связаны с образованием дианиона **2** (Рис 1.2с). Кинетические зависимости выбранных характеристических полос поглощения (Рис. 1.2d) имеют два максимума поглощения, связанных с АР **2**, при t = 360с (прямая развертка потенциала), 630 с (обратная развертка потенциала), и один максимум полосы поглощения (524 нм, ее максимум проявляется в начале обратной развертки потенциала), связанный с образованием дианиона (ДА) **2**.

Поскольку ЭХВ соединения **2** представляет собой обратимый ЕЕ- процесс с последовательным и разделенным по шкале потенциалов переносом двух электронов, кинетические профили характеристических полос поглощения АР **2** и ДА **2** связаны не только с прохождением заряда через электрохимическую ячейку за счет деполяризации электродов при ЭХВ **2**, но и с равновесием характерным для ЕЕ-процесса:



где k_{-1} – константа скорости окисления ДА **2** в растворе. Тогда, кинетическая модель, описывающая временные профили для спектроэлектрохимической поверхности (Рис. 1.2d), может быть построена как система дифференциальных уравнений с учетом равновесия (1), численное интегрирование которой на полупериоде кинетического профиля оптического поглощения с оптимизацией молярных коэффициентов экстинкции АР **2** и ДА **2** на длинах волн 631 и 524 нм соответственно дает очень хорошее совпадение с экспериментально наблюдаемыми кинетическими профилями (Рис.1.3).

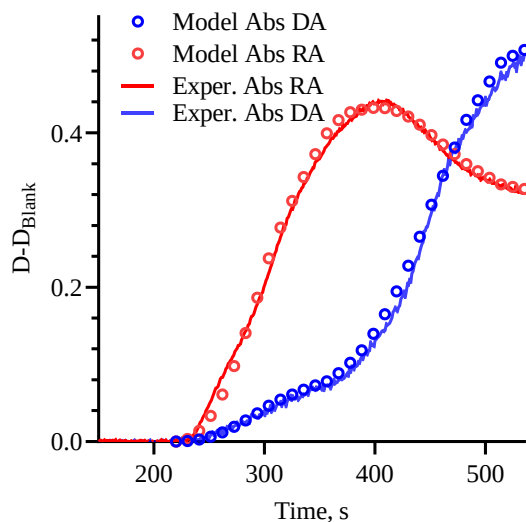


Рисунок 1.3. Экспериментальные (сплошные линии) и моделированные (кружки) кинетические профили оптического поглощения AP **2** и DA **2** на длинах волн 631 и 524 нм соответственно, полученные в ходе измерений 3D UV-VIS-NIR спектроскопической поверхности соединения **2**. (показаны полупериоды кинетических профилей)

Оптимизация кинетических параметров модели показала, что скорость окисления DA **2** на три порядка выше, чем скорость диспропорционирования AP **2**. Таким образом, доказана природа электрохромного поведения полиимидной пленки PI **2** с пendantsными группами на основе 9*H*-тиоксантен-9-он S,S-диоксида (см. работу [1]): электрохромное поведение PI **2** включает электронные переходы, связанные только с образованием анион-радикальных состояний $\text{Th}(\text{O})\text{SO}_2^-$ пendantsных групп, а образование дианионных состояний не наблюдается из-за быстрого окисления дианионного состояния пendantsной $\text{Th}(\text{O})\text{SO}_2$ группы в результате переноса электрона на электроноакцепторный фрагмент основной цепи полиимида.

Государственное задание «Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров»

1. Разработан способ синтеза новых салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана, содержащих диаллиламиногруппу по схеме, включающей конденсацию 3,5-замещенных салициловых альдегидов с *мета*- и *пара*-изомерами *N,N*-диаллиламинофенилендиамин с последующим взаимодействием образующихся иминов с диизопропоксититандихлоридом.

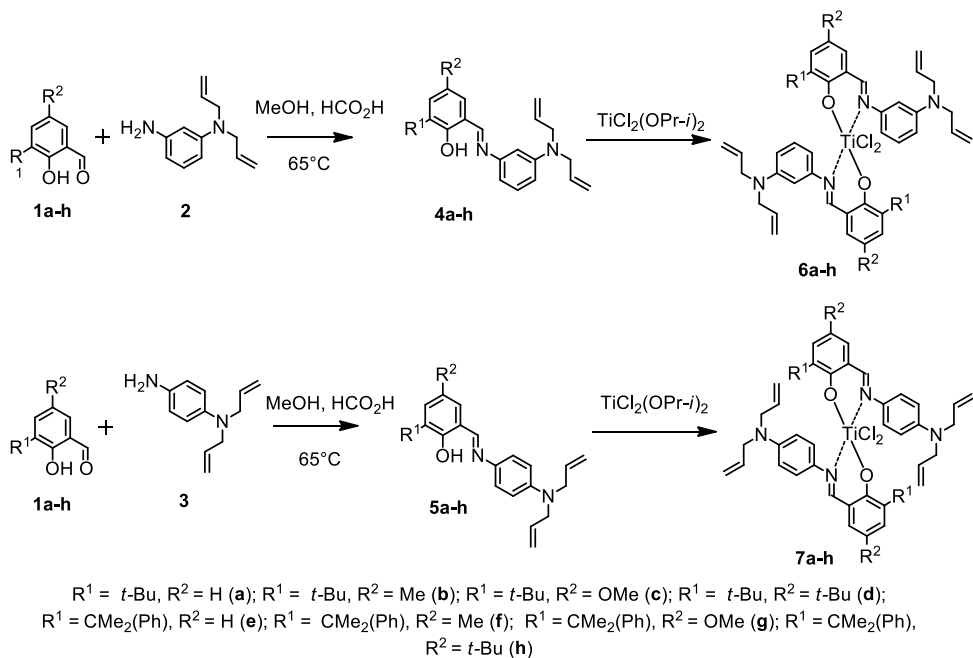


Схема 2.1. Синтез салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана.

2. Открыта способность нового семейства комплексов дихлорида титана катализировать образование СВМПЭ при полимеризации этилена при активировании катализатора метилалюмоксаном. Изучено влияние соотношения Al/Ti, температуры, давления этилена и продолжительности полимеризации на активность каталитической системы и молекулярную массу получающегося полиэтилена. С помощью метода дифференциальной сканирующей калориметрии показано, что образующийся СВМПЭ обладает упорядоченной морфологией, характеризующейся низким количеством зацеплений макромолекул и высокой степенью кристалличностью.

3. разработан способ синтеза новых бисарилиминопиридиновых комплексов дихлорида железа по схеме, включающей конденсацию 2-ацетил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-циклопента[b]пиридин-9-она с 2- R^1 -4- R^2 -6-циклоалкиланилинами, содержащими варьируемый размер цикла, с последующим взаимодействием образующихся 2-[1-(2- R^1 -4- R^2 -6-циклоалкилфенилимино)этил]-9-(2- R^1 -4- R^2 -6-циклоалкилфенилимино)-5,6,7,8-тетрагидро-9H-циклопента[b]пиридинов с тетрагидратом дихлорида железа. Открыта способность нового семейства комплексов дихлорида железа катализировать образование высоколинейного полиэтилена при полимеризации этилена при активировании катализатора метилалюмоксаном.

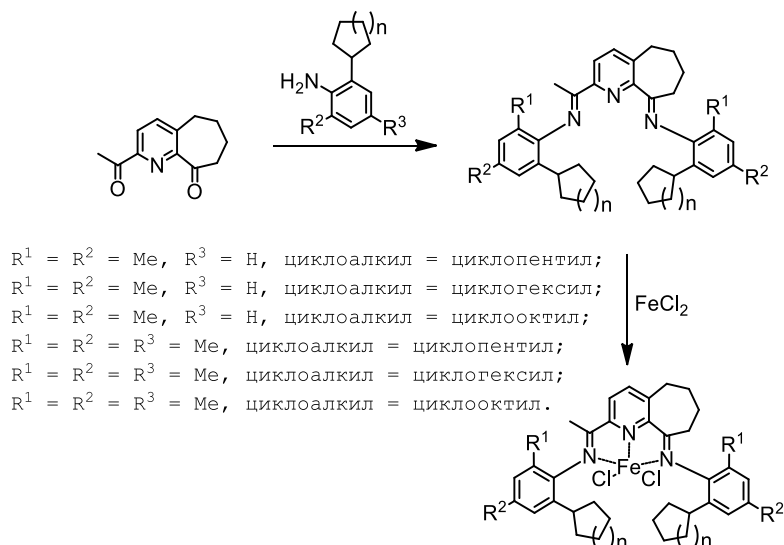


Схема 2.2. Синтез бисарилиминопиридиновых комплексов дихлорида железа.

Используя аналогичный подход, были синтезированы новые комплексы дихлорида кобальта и железа, содержащие циклоалкильный и дифенилметильный заместители.

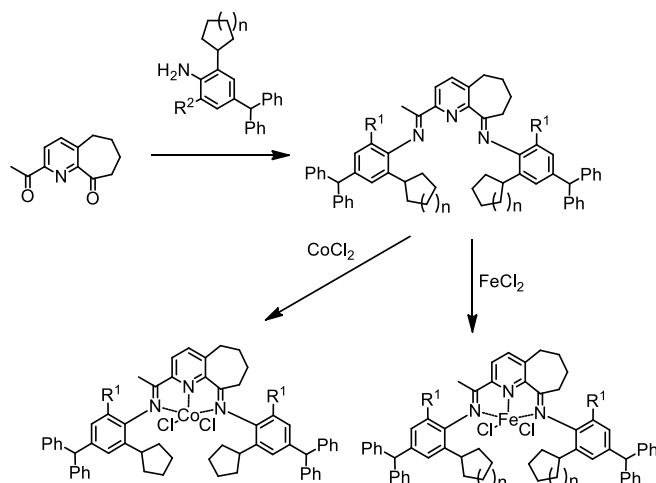


Схема 2.3. Синтез комплексов дихлорида кобальта и железа, содержащих циклоалкильный и дифенилметильный заместители.

4. Разработаны компоненты катализатора для полимеризации этилена в высоколинейный полиэтилен, катализаторы и способ приготовления каталитической системы на основе новых комплексов дихлорида кобальта и железа, обеспечивающие высокую активность каталитической системы. Поскольку компоненты катализатора, катализаторы и способ обладают новизной, изобретательским уровнем и промышленной применимостью, были оформлены заявки на изобретение и получен патент РФ.

Интерпретация экспериментальных данных и прогнозирование спектральных свойств и/или реакционной способности новых, экспериментально не исследованных частиц.

1. Дано описание изменений электронного и геометрического строения первичного катион-радикала (КР) в облучённом полиизобутилене в процессе его структурной релаксации, согласующееся с данными ВМЭ экспериментов. Сопоставление экспериментальных данных и результатов расчётов позволило сделать вывод о том, что в первичном КР, возникшем сразу после облучения полиизобутилена, спиновая плотность делокализована по регулярному участку цепи длиной более десяти мономерных фрагментов. Этот участок имеет *trans—gauche—trans—gauche* конфигурацию (Рис. 3.1b). Время жизни такого КР в условиях эксперимента порядка 10 нс. Расчёты предсказывают, что структурная релаксация КР должна приводить к локализации спиновой плотности преимущественно на одной С-С связи (Рис. 3.1c). Данное предсказание согласуется с увеличением (со временем) ширины спектра ЭПР, зафиксированным экспериментально.

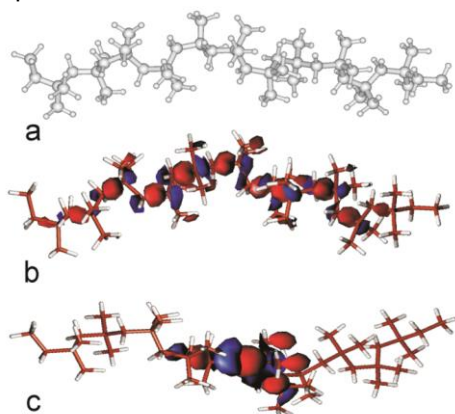


Рисунок 3.1. а) Структура модельного олигомера в конформации *trans—gauche—trans—gauche*; вид нижней свободной β -МО, отражающей распределение дырки, для соответствующего КР: б) при геометрии нейтральной молекулы (нерелаксированный КР) и в) при оптимизированной геометрии.

2. Предложена интерпретация литературных данных по фотолизу 1,2,3,4-тетрафторбензола (**1**), а также гидродефторированию 3-хлор-тетрафторпиридина и перфтор-*мета*-ксилола. Эти процессы протекают с промежуточным образованием АР. Показано, что строение ППЭ $1^{\cdot\cdot}$ противоречит литературной информации о двух продуктах фотолиза **1**, поскольку ранее на примере полифторбензоатов нами показано, что неселективность монодефторирования фтораренов обусловлена наличием нескольких типов минимумов на ППЭ соответствующего АР. Попытки разрешить данное противоречие привели к обнаружению альтернативного цикла псевдовращения $1^{\cdot\cdot}$, в котором переходы между структурами $\mathbf{B}(\pm\pi/3)^{\pm}$ осуществляются через ПС $\mathbf{a}(0)^{\pm}$ и $\mathbf{b}(0)^{\pm}$ (Рис. 3.2б). Структуры $\mathbf{a}(0)^{\pm}$ и $\mathbf{b}(0)^{\pm}$ возникают в результате псевдо-ян-теллеровского взаимодействия низших π -состояний с неполносимметричным σ^* -состоянием. Сшивка двух циклов показана на Рис.3.2 в.

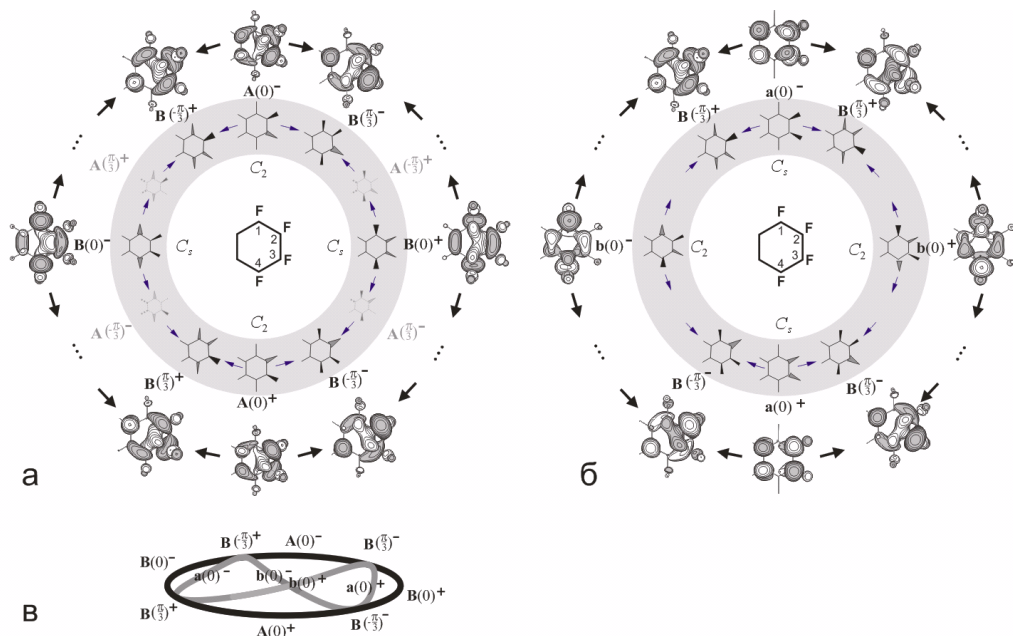


Рисунок 3.2. Схемы двух циклов псевдовращения АР 1,2,3,4-тетрафторбензола: «стандартного» - аналога цикла псевдовращения ян-теллеровского АР гексафторбензола [1] (а) и «альтернативного» (в литературе не описанного) цикла (б), а также схема их «сшивки» (в).

3. Для корректного описания фрагментации АР 3-хлор-тетрафторпиридина построена теоретическая модель, предусматривающая динамический учёт растворителя. Показано, что изменение соотношения каналов распада этого АР при увеличении полярности растворителя обусловлено различиями в механизмах разрыва связей C-F и C-Cl.

4. Эта же модель применена к исследованию фрагментации АР перфтор-*мета*-ксилола в условиях восстановления. Значительно меньшая высота энергетического барьера для отрыва F^- из положения 4 ароматического кольца этого АР по сравнению с таковой для отрыва F^- от одной из групп CF_3 объясняет наблюдаемую селективность процесса восстановительного дегалогенирования (Рис.3.3).

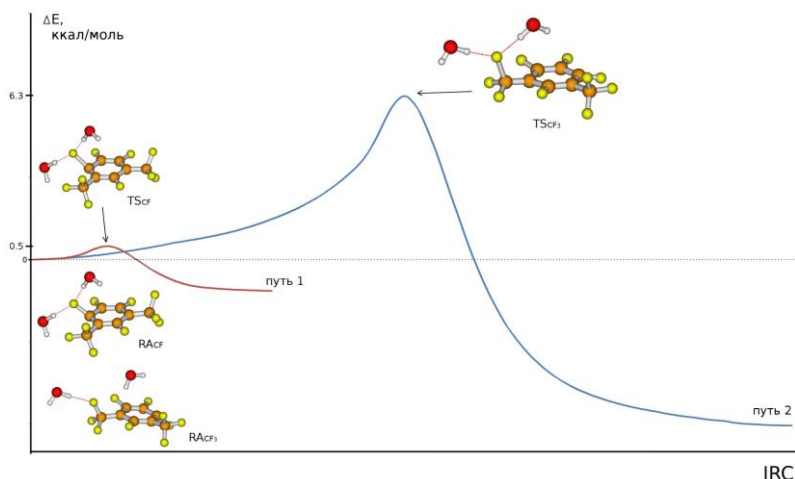


Рисунок 3.3. Результаты расчетов в модели PCM-SMD/wB97X-D/6-31+G(d) + 2H₂O. Стационарные структуры ППЭ АР перфторметаксилола.

Разработка методов синтеза набора новых электрохимически активных репортерных групп с различными электрохимическими редокс потенциалами. Разработка методов модификации олигонуклеотидов и новыми репортерными группами. Разработка модельного электрохимического геносенсора для детекции гибридизации ДНК.

1. Получен ряд новых электрохимически активных модификаторов олигонуклеотидов — с целью придания последним специфической электрохимической активности для использования в генодиагностических технологиях с электрохимической детекцией гибридизации ДНК. Редокс-метки **1**, **2**, **4** содержат заместители с концевыми карбоксильными группами для ковалентного связывания с олигонуклеотидами, модифицированными аминогексильным линкером. Высокая реакционная способность атомов фтора соединения **3** к нуклеофильному замещению позволила отказаться от модификации метки **3** линкерной группой и осуществить непосредственное введение метки посредством реакции нуклеофильного замещения концевой аминогруппы аминогексильного линкера модельного олигонуклеотида.

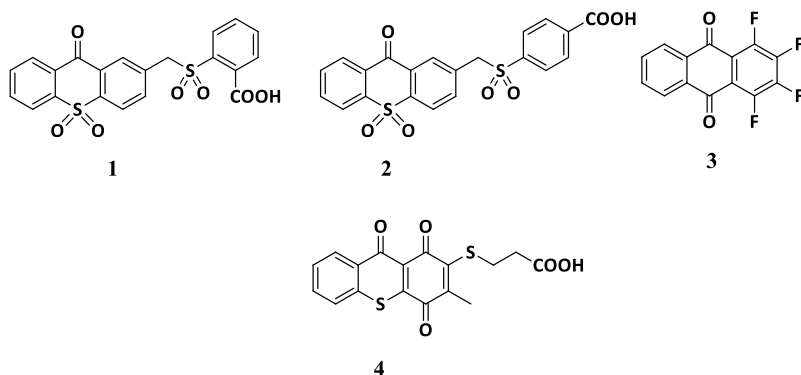


Рисунок 4.1. Структуры редокс-меток на основе S,S-диоксида 9Н-тиоксантен-9-она (**1**, **2**) 1,2,3,4-тетрафтор-9,10-антрахинона (**3**) и 3-метил-тиоксантен-1,4,9-триона (**4**)

Электроноакцепторные свойства и реакционная способность к нуклеофильному замещению атома фтора 1,2,3,4-тетрафторантрахинона **3** были использованы для прямого введения метки **3** по концевой аминогруппе аминогексильного линкера модельного олигонуклеотида. Прямую модификацию осуществляли в смеси (1:1) ДМСО и 50 mM фосфатного буфера (pH=8.2), содержащего олигонуклеотид, модифицированный аминогексильным линкером.

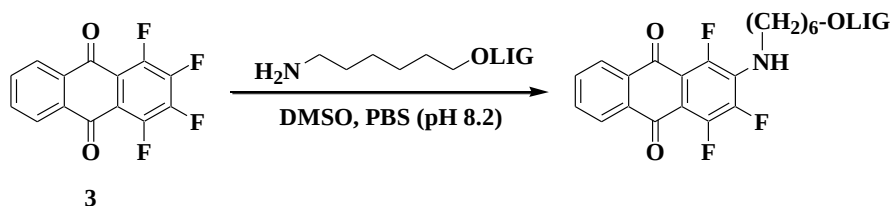


Рисунок 4.2. Прямая модификация тетрафторантрахиноном **3** модельного олигонуклеотида с аминогексильным линкером на 5'-конце.

2. Проведено электрохимическое детектирование образования модельного совершенного ДНК-дуплекса с редокс-активными метками на основе соединений 1,2, ковалентно иммобилизованного (посредством «якорных» тиольных групп) на поверхность Au электрода геносенсора собственной конструкции. Результаты детекции представлены на рис .

Таким образом, с учетом разработок на предыдущих этапах выполнения проекта, мы располагаем **пятью новыми электрохимически активными модификаторами олигонуклеотидов с четко различающимися редокс-потенциалами:**

- 1) 10,10-диоксиды 4- и 2-((9-оксо-9Н-тиоксантен-2-ил)-метилсульфонил)бензойной кислоты (устойчивость до 20 циклов);
- 2) Трифторантрахинон (устойчивость сигнала 25-30 циклов);
- 3) 3-[(1,4-Диоксо-1,4-дигидронафтаден-2-ил)тио]пропионовая кислота (устойчивость сигнала до 50 циклов);
- 4) 3-[(3,6-Диоксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)тио]пропионовая кислота (устойчивость сигнала до 50 циклов);
- 5) 3-[(3-метил-тиоксантен-1,4,9-трион-2-ил)тио]пропионовая кислота (устойчивость сигнала до 15 циклов)

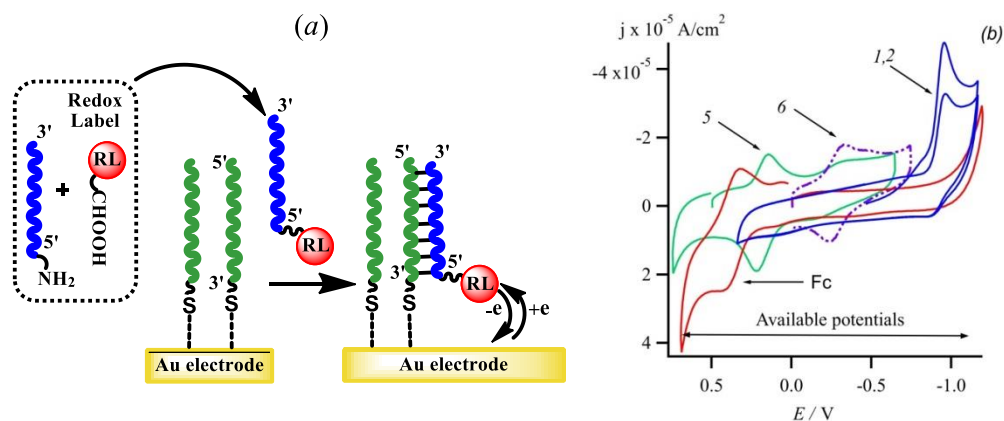


Рисунок 4.3. Схема гибридизации и электрохимической детекции на Au-электроде редокс-меченого олигонуклеотида (а) и результаты электрохимической детекции модельных ДНК-дуплексов, содержащих редокс-активные репортерные группы **1**, **2**, и Fc метку в качестве положительного контроля (для сравнения редокс-активности приведены: 5, 6 – электрохимические сигналы от олигонуклеотидов, модифицированных редокс-метками на основе бензохинона и нафтохинона, полученными ранее).

3. Создан прототип платформы коммерческого многоэлектродного электрохимического геносенсора, предназначенного для ДНК-диагностики с электрохимической детекцией гибридизационных событий. (Рис. 4.4). Прототип геносенсора реализован на стандартном предметном микроскопном стекле. Наличие десяти электродов предусматривает возможность работы с восемью гибридизационными зонами, комплементарными различным переменным участкам ДНК. Два электрода используются для положительного и отрицательного контроля. При необходимости размер платформы и технология нанесения металлического слоя допускают расширение числа электродов и изменение их конфигурации.

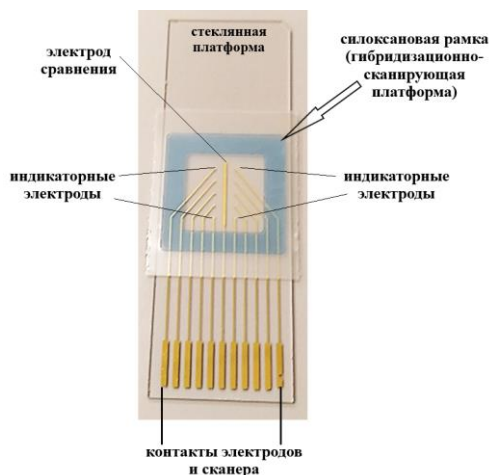


Рисунок 4.4. 10-электродная платформа электрохимического геносensors, реализованного на стандартном микроскопном стекле.

Грант РФФИ 18-03-00596 «Электроактивные органические полимеры для устройств энергонезависимой памяти с низким вольтажом переключений»

Руководитель проекта – д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич

Разработаны методы синтеза новых мономеров и полимеров с пendantsными группами на основе 9*H*-тиоксантен-9-онов, и цепными блоками на основе дифторбензоселенадиазола. Синтезированы новые термостойкие электроактивные полиимиды с пendantsными группами на основе 9*H*-тиоксантен-9-она и его S, S-диоксидного производного. Методом тонкослойной циклической вольтамперометрии установлено, что эти полиимиды способны к обратимому переносу электронов при низких отрицательных потенциалах, величины которых зависят от природы боковых групп, и обладают шириной запрещенной зоны 2.46 - 2.20 eV. Показано, что полосы оптического поглощения полиимидов в условиях электрохимического восстановления в диапазоне развертки потенциала $0 > E > -2.1$ В связаны с образованием анион-радикальных состояний боковых групп внутри слоя полимера, а также с обратимым переносом электронов на электроноакцепторную часть полимерной цепи.

Модельные мемристоры, изготовленные на ITO-платформе (Рис. 2.1 b,c) на основе полиимидов **PI-1,2,4** (обозначения полиимидов см. работу [1])) продемонстрировали отчетливое OFF/ON переключение (Рис. 2.2.b) в области отрицательных потенциалов и WORM (write once read many) – поведение резистивного запоминающего устройства с механизмом памяти, основанном на переносе заряда (см. данные тонкопленочной электрохимии в работе [1]).

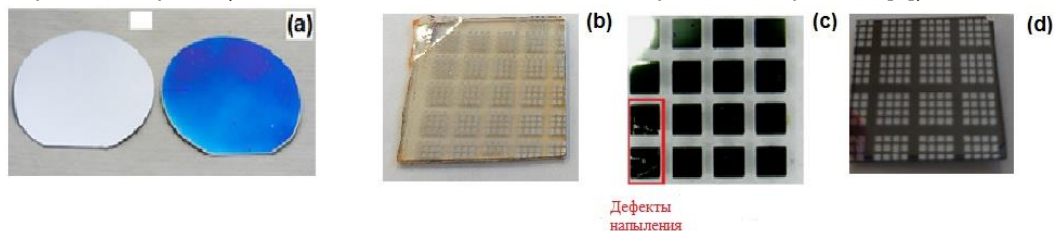


Рисунок 2.1. (a) Чистая монокристаллическая кремниевая пластина (слева) и пластина с нанесенным нанослоем электроактивного полимера (справа); (b) реализация модельного мемристора с ~80 нм слоем **PI 2** [1] на ITO-платформе; (c) увеличенное изображение

модельных ячеек памяти мемристора на ITO-платформе; (d) реализация модельного мемристора на Si-платформе.

(b)

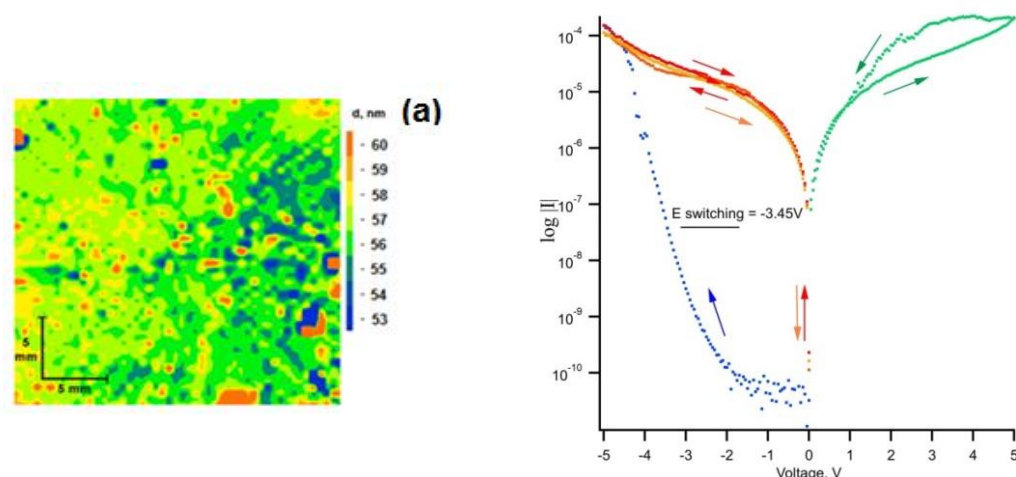


Рисунок 2.2. (a) Морфология полимерного слоя по данным сканирующей 2D – эллипсометрии; (b) пример вольтамперной характеристики мемристора с PI 2, реализованного на ITO-платформе и демонстрирующего поведение памяти WORM-типа.

Предложена новая синтетическая методология, основанная на самоконденсации 1,2,3-бензодитиазоллидирадикалов (радикалов Херца). С ее помощью синтезированы бис(дитиазоло)феназин и дибензотиадiazепин, представляющие собой красители в видимой и ближней ИК-области, имеющие, согласно данным циклической вольтамперометрии, до пяти долгоживущих состояний, включающих нейтральную форму, анион-радикал, дианион, катион-радикал и дикатион. Строение ион-радикалов установлено методами ЭПР-спектроскопии в сочетании с квантовохимическими DFT расчетами. Методом 3D-UV-VIS-NIR спектроскопии изучены оптические поглощения нейтральной формы феназина и его долгоживущих ион-радикальных состояний. Для ион-радикальных состояний феназинового красителя установлены отчетливо различаемые сравнительно с нейтральной формой полосы поглощения в разных областях спектра при одноэлектронном восстановлении и окислении. Синтезированный бис(дитиазоло)феназин найдет практическое приложение в электронике органических материалов в качестве прекурсора электроноакцепторных/донорных групп при дизайне электроактивных материалов с донорно-акцепторными блоками для устройств энергонезависимой памяти резистивного типа, а также при разработке материалов для электронных оптических переключателей.

Центр спектральных исследований

Руководитель центра – к.ф.-м.н. Половяненко Дмитрий Николаевич

Государственное задание «Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины, химической экологии и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности»

Группа оптической спектроскопии

1. Проведено исследование уникальной ткани с городища джеты-асарской культуры (конец IV в. до н.э. – начало I в. н.э.) (Восточное Приаралье). Определены красители нитей ткани, дана характеристика волокон.
2. Изучено взаимодействие бисфосфонатов с эластин-содержащими ксеногенными материалами, используемыми для изготовления сердечно-сосудистых биопротезов, с целью определения эффективности подавления процессов кальцификации.
3. Для подразделений НИОХ СО РАН и сторонних организаций было зарегистрировано более 2400 ИК-спектров, более 1000 спектров поглощения в УФ- и видимой областях, 240 спектров флуоресценции, для 400 образцов определён угол вращения плоскости поляризации света. Для более 160 образцов получены микрофотографии, определён элементный состав.

Группа масс-спектрометрии

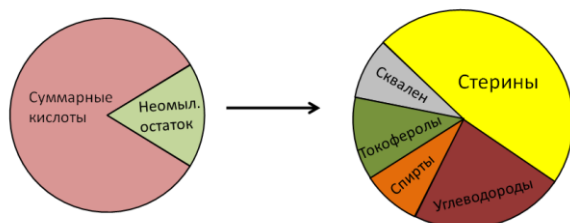
Основными задачами группы масс-спектрометрии Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН было проведение аналитических исследований методами масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии образцов, предоставленных другими подразделениями НИОХ СО РАН и сторонних организаций, входящих в СО РАН. Ставились задачи как качественного, так и количественного определения веществ в индивидуальном состоянии и в смесях, подтверждения брутто-формул соединений либо определения брутто-формул для вновь полученных веществ. Было выполнено свыше двух тысяч таких исследований.

Многие работы были бы невозможны или серьезно затруднены без надлежащего обслуживания, настройки и ремонта приборного оборудования группы, выполняемого силами самой группы и Центра спектральных исследований, в то время как обычно такие работы должны осуществляться сторонними организациями, специализирующимися на обслуживании и ремонте оборудования такой сложности. Эти работы занимают ежегодно до 15-20% рабочего времени.

С рядом лабораторий и организаций велись системные исследования объектов одного вида и/или веществ одного класса, именно эти работы вошли в настоящий отчет.

1. В 2020 году группой масс-спектрометрии совместно с лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН, Алтайским государственным университетом и ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» исследовался качественный и количественный состав продукта дистилляции алифатических кислот подсолнечного масла. Интерес к данному продукту вызван тем, что, во-первых, в связи с крупнотоннажным производством подсолнечного масла в РФ накапливаются довольно значительные количества отходов, одним из которых является кубовой остаток от дистилляции

жирных кислот, в разных источниках используют немного различающиеся термины, однако общим является использование физического процесса перегонки. Дистилляция масла проходит в присутствии пара в условиях высокого вакуума для снижения температуры кипения жирных кислот. В ряде работ показано, что дистиллят жирных кислот может быть источником ряда биологически активных веществ, таких как стерины, токоферолы, поликозанола:



В ходе работы был исследован состав продукта дистилляции алифатических кислот подсолнечного масла. Идентифицированы 18 кислых компонентов, более 40% состава исследованного образца приходится на линолевую кислоту с F-витаминной активностью. Обнаружено более 30 компонентов нейтральной природы, представляющих интерес в качестве биоактивных соединений. Из них 10 – фитостеролы, 14 – тритерпеновые спирты, 5 – токоферолы. Обнаруженные в составе дитерпеновые углеводороды, спирты и кислоты кауранового строения свидетельствуют, что исходное подсолнечное масло было нативным, так как известно, что каурановые производные – хемотаксономический маркер многих растений семейства сложноцветных, в том числе подсолнечника. Помимо вышеперечисленных соединений, в исследованном образце обнаружены углеводороды (более четверти неомыляемого остатка), как алифатические, так и дитерпеновые. Алифатические компоненты преимущественно ненасыщенные, что может свидетельствовать об их артефактном происхождении, т.е. они являются продуктами дегидратации алифатических спиртов. Обнаружены изомеры фитадиена – продукты дегидратации и изомеризации фитола. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего использования концентрата в качестве биоактивных добавок, ингредиентов косметических средств и компонентов фармпрепаратов.

Полученные результаты были опубликованы в одной статье в журнале «Химия растительного сырья» (приведена в списке публикаций ниже).

2. В 2020 году группой масс-спектрометрии совместно с лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН, Институтом цитологии и генетики СО РАН, владивостокским Ботаническим садом ДВО РАН, Новосибирским государственным университетом, магаданским Институтом биологических проблем Севера ДВО РАН и китайским институтом химической индустрии лесных продуктов (ICIFP) Китайской академии лесов исследовался состав лиофильных метаболитов из сосен *Pinus armandii* и *Pinus kwangtungensis*, проявляющих антибактериальную активность.

Экстракты лиофильных растительных метаболитов из игл и мелких ветвей двух видов дальневосточных сосен были изучены методами газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Несмотря на близость в таксономическом

отношении изучаемых видов сосен между собой, экстракты их надземных частей существенно различаются по своему химическому составу.

Иглы *Pinus armandii* содержали 15-О-лабдановые кислоты (антикопалевые кислоты), жирные кислоты, 10-нонакозанол, стеролы, омыляемые эфиры 10-нонакозанола и стерола, а также ацилглицериды. В то же время экстракт игл *Pinus kwangtungensis* не содержал антикопалевых кислот, при этом имел в своем составе производные три-нор-лабдана (14,15,16-три-нор-8(17)лабден-13,19-дионовую кислоту) и другие лабдановые кислоты, наонакозанол и его омыляемые эфиры.

Основными соединениями в экстракте веток *Pinus armandii*, лишенных игл, были абиетиновые и изопимаровые кислоты, жирные кислоты, стеролы, лабданоиды (цис-абиенол), цембреноиды (изоцемброл и 4-эпи-изоцемброл), омыляемые стерольные эфиры и ацилглицериды. Аналогичный экстракт *Pinus kwangtungensis* содержал большие количества жирных кислот, окись кариофиллена, серратаноиды, стеролы, омыляемые стерольные эфиры и ацилглицериды, но при этом значительно меньшие количества абиетановых и изопимаровых кислот, цис-абиенола и совсем мало цембреноидов.

Экстракты и веток, и игл обоих видов сосен, а также их фракции, значительно подавляли рост грамм-отрицательных бактерий *Serratia marcescens*, но при этом в большинстве случаев они незначительно стимулировали рост грамм-положительных бактерий *Bacillus subtilis* в тех же концентрациях. Таким образом, липофильные экстракты из хвои и веток *Pinus armandii* и *Pinus kwangtungensis* перспективны для разработки антисептических средств против грамм-отрицательных клеток и бактерий.

Полученные результаты были опубликованы в одной статье в журнале «Chemistry & Biodiversity» (приведена в списке публикаций ниже).

3. В 2020 году группой масс-спектрометрии совместно с лабораторией направленных трансформаций природных соединений НИОХ СО РАН, Институтом катализа СО РАН, Новосибирским государственным университетом, финским академическим университетом Або (г. Або, Финляндия) и Национальным университетом Мексики (г. Мехико, Мексика) исследовался процесс синтеза ментиламина из оксима ментона восстановлением водородом на золотосодержащем катализаторе. Группа масс-спектрометрии сопровождала эксперименты путем анализа реакционных смесей и продуктов реакций.

В работе использовались катализаторы, представлявшие собой наночастицы золота, нанесенные на оксиды магния MgO , алюминия Al_2O_3 , циркония ZrO_2 , титана TiO_2 . Сами превращения осуществлялись в атмосфере водорода, схема превращений приведена на рис. 1. Было впервые показано, что предложенный состав катализатора эффективен для получения ментиламина. При этом составные части катализатора, оксид металла и наночастицы золота, работают в «тандеме»: оксим ментона адсорбируется на оксиде металла, в то время как молекулярный водород из газовой фазы на частицах золота диссоциирует с образованием гидрид-иона, и восстанавливает оксим. Лучшие результаты каталитической активности и селективности получения ментиламина были достигнуты на катализаторе Au/Al_2O_3 . Золото, нанесенное на более кислые оксиды металлов, такие как ZrO_2 и TiO_2 показывало существенно меньшую каталитическую активность по сравнению с оксидом алюминия, при этом селективность превращений была схожей.

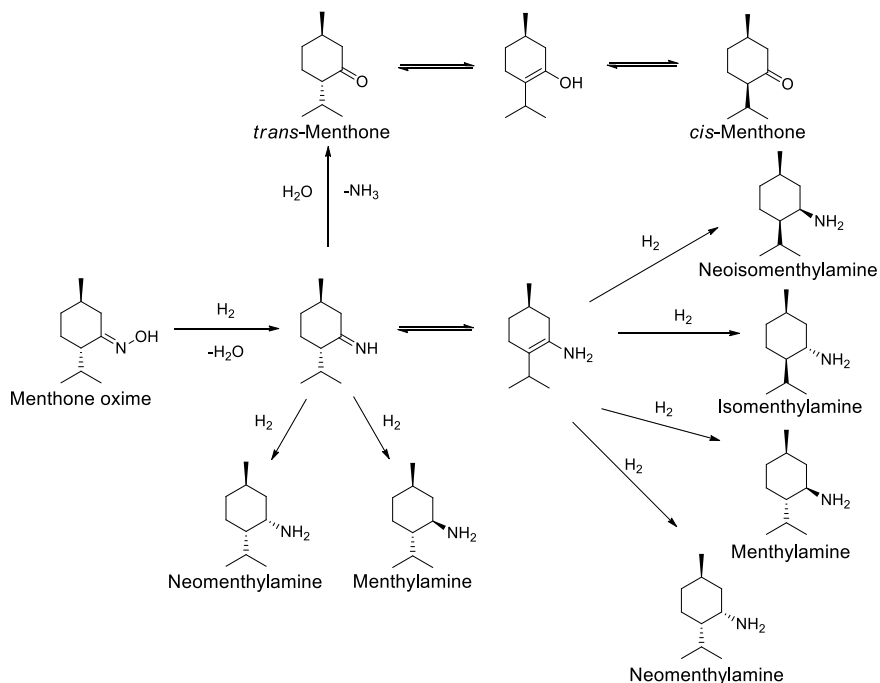


Рис. 1. Схема катализируемых золотом превращений оксима ментона в атмосфере водорода

Была исследована кинетика гидрирования оксима ментона на $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ катализаторе. Было выяснено, что скорость превращений и селективность также зависит от природы используемого растворителя, лучшие результаты были достигнуты с использованием метилового спирта. Реакция имела нулевой порядок относительно давления водорода и первый порядок по концентрации оксима ментона. Стереоселективность (возможны два пространственных изомера) получения ментиламина не зависела от температуры протекания реакции и давления водорода.

Исследовалось поведение катализатора, изменение его каталитической активности при повторных экспериментах. Оказалось, что происходит снижение стереоселективности получаемого ментиламина, при некотором увеличении общей каталитической активности с каждым последующим экспериментом. Возможными причинами такого поведения катализатора предположительно являются адсорбция промежуточных продуктов реакции, которые могут образовывать олигомерные и полимерные соединения. Восстановление каталитических свойств удавалось достичь, прокаливая катализатор $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ при температуре 450°C в токе воздуха.

Полученные результаты были опубликованы в одной статье в журнале «Applied Catalysis A» (приведена в списке публикаций ниже).

4. Совместно с лабораторией физиологически активных веществ НИОХ СО РАН разрабатывалась хромато-масс-спектрометрическая методика анализа феноксиэтанола и 1,2-октандиола в малых концентрациях (1...10 миллионных долей, ppm) в образцах тканей животных. Эти компоненты используются для консервации тканей животных при транспортировке и хранении для дальнейшей пересадки или ином использовании. Перед использованием целесообразно оба компонента удалить путем промывки. Однако некоторое количество соединений

остается в образцах тканей. Анализ количеств оставшихся феноксиэтанола и 1,2-октандиола и стал целью работы.

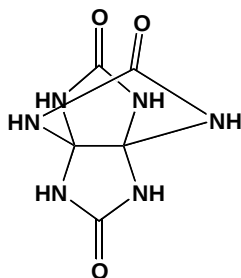
На модельных растворах было показано, что современные хромато-масс-спектрометрические методы позволяют надежно определять содержание феноксиэтанола до 0,1 ppm, 1,2-октандиола – до 1,0 ppm, при этом работа велась с записью полного спектра образца (режим SCAN), а идентификация соединений производилась с использованием баз данных масс-спектрометрической информации.

Исследование содержания феноксиэтанола и 1,2-пропандиола в образцах тканей животных после промывки показало, что определению этого компонента мешают иные компоненты консервирующих растворов или присутствующие в тканях изначально, в частности, пропантриол (глицерин) – его пик накладывается на пики определяемых соединений. Тем не менее, в режиме мониторинга по выбранным ионам (SIM, Selected Ions Monitoring) оба соединения могут быть обнаружены и идентифицированы, в том числе по времени удержания. В качестве выбранных ионов были взяты $m/z=94$ и $m/z=138$ для феноксиэтанола, $m/z=97$ и $m/z=115$ для 1,2-октандиола. Также было показано, что в режиме SCAN возможно качественное обнаружение определяемых компонент в реальных образцах тканей животных на фоне глицерина в открытом программном обеспечении AMDIS (Automated Mass-Spectral Deconvolution and Identification System).

Результаты измерения содержаний феноксиэтанола и 1,2-октандиола после промывки тканей животных от соответствующих консервирующих растворов показали остаточное содержание: 1,2-октандиола - менее порога обнаружения (менее 1 ppm); феноксиэтанола – около 1 ppm.

По результатам работы предполагается подать заявку на патент с предварительным наименованием «Способ определения остаточных количеств феноксиэтанола и октандиола в тканях организмов».

5. Совместно с Институтом проблем химико-энергетических технологий СО РАН (г. Бийск) и Новосибирским государственным университетом проводились работы по характеристике физико-химическими методами вновь полученных соединений – производных 2,4,6,8,9,11-гексааза-трицикло[3.3.3.0^{1,5}]ундекан-3,7,10-триона:



Вновь полученные соединения как прямо относятся к энергоемким веществам - нитросоединениям, полученным путем замещения атомов водорода на NO₂-группы, так и к возможным производным 2,4,6,8,9,11-гексааза-трицикло[3.3.3.0^{1,5}]ундекан-3,7,10-триона, являющихся полупродуктами для синтеза новых соединений (атомы водорода замещены другими функциональными группами). Анализ соединений маловозможен методами хроматографии в связи с относительно малой термической стабильностью образцов, и потому использовалась масс-спектрометрия с прямым вводом

образца в ионный источник. Были подобраны температурные условия и записаны масс-спектры таких соединений, подтвержден их элементный состав (брутто-формулы) и частично – строение по фрагментным ионам. Некоторые соединения, преимущественно соли, где 2,4,6,8,9,11-гексааза-трицикло[3.3.3.0^{1,5}]ундекан-3,7,10-трион или его производные выступали в роли катиона, были охарактеризованы методом жидкостной масс-спектрометрии.

Группа рентгеноструктурного анализа

Структурные исследования природных фармакологически активных соединений и производных природных соединений.

1. Проведено PCA исследование структуры дигидропиранокумарин(-)-праэрупторина В, выделенного из водно-спиртового (40%) экстракта известного своими лекарственными свойствами растения *Saposhnikovia divaricata*, собранного в Монголии и Бурятии для сравнения с сырьем китайского происхождения (B.M. Urbagarova, E.E. Shults, V.V. Taraskin, L.D. Radnaeva, T.N. Petrova, T.V. Rybalova, T.S. Frolova, A.G. Pokrovskii, Ja. Ganbaatar, Journal of Ethnopharmacology, 2020, V. 261, 1125170 doi:10.1016/j.jep.2019.112517)

2. Изопимаровая кислота обладает широким спектром фармакологической активности, поэтому её производные вызывают широкий интерес в последние десятилетия. Методом PCA исследован оптически активный 16-арилдитерпеноид - продукт аррирования метилизопимарата, входящего в живицы хвойных пород сосны, кедра, лиственницы (M.A. Gromova, Yu.V. Kharitonov, T.V. Rybalova, E.E. Shults, Monatshefte fur Chemie - Chemical Monthly, , 2020, V. 151, N 12, Pp. 1817 - 1827 doi:10.1007/s00706-020-02713-3,)

3. Исследована молекулярная и супрамолекулярная структуры 1,3,5-тризамещенного пиразола, содержащего дитерпеноидный фрагмент, проявляющего анальгетическую активность. (Миронов М.Е., Полтанович А.И., Рыбалова Т.В., Долгих М.П., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э. Известия Академии наук. Серия химическая. 2020. № 3. С. 537-546.)

4. В-первые выполнено рентгеноструктурное исследование природных соединений, 3-метокси-4,5-метилendioксипропиофенона и фероцинина (на рисунке), выделенных из корней Ф. Келлери, собранных в степях Казахстана. (Chemistry of Natural Compounds, 2020, V. 56, N 10, Pp 896-898 doi:10.1007/s10600-020-03178-w)

5. Проведено рентгеноструктурное исследование трех представителей класса 3-амино-2-меркаптобензотиазол-2(3H)-тионов – полифторированных бензоаннелированных гетероциклов, содержащих атомы азота и серы в пятичленном фрагменте. Эти вещества относятся к разряду потенциальных антиоксидантов, одновременно проявляющих радиопротекторную активность. (Journal of Fluorine Chemistry, 2020, V.239, 109628 doi:10.1016/j.jfluchem.2020.109628)

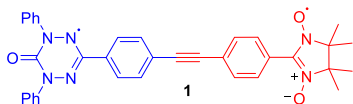
Также проводились систематические исследования структуры соединений с магнитными свойствами.

1. Проведено исследование более устойчивых по сравнению с нефторированными полифторированных нитроксильных и нитронилнитроксильных радикалов: *N*-трет-бутил-*N*-оксиамино-2,3,5,6-тетрафтор-4-иодбензол и *N*-трет-бутил-*N*-оксиамино-2,3,5,6-тетрафтор-4-этинилбензол нитроксидов, 5,6,7,8-тетрафторхинолин-*N*-оксида, 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолин-*N*-оксида и

их комплексов с $\text{Cu}(\text{hfac})_2$, а также дирадикала $\text{N,N}'$ -(перфторбифенил-4,4'-диил)бис(*Nmpem*-бутил(оксил)амин). (V. Politanskaya, P.A. Fedyushin, T.V. Rybalova, A.S. Bogomyakov, N.B. Asanbaeva, E.V. Tretyakov, *Molecules* 2020, 25(22), 5427 doi:10.3390/molecules25225427; L. Gurskaya, T. Rybalova, I. Beregovaya, E. Zaytseva, M. Kazantsev, E. Tretyakov, *Journal of Fluorine Chemistry*, 2020, V. 237, 109613 doi:10.1016/j.jfluchem.2020.109613; Pavel Fedyushin, Tatyana Rybalova, Nargiz Asanbaeva, Elena Bagryanskaya, Alexey Dmitriev, Nina Gritsan, Maxim Kazantsev, Evgeny Tretyakov, *Molecules* 2020, 25, 2701; doi:10.3390/molecules25112701)

2. Установлена структура нитроксильных радикалов пирролидинового ряда 5-(трет-бутил)-5-бутил-2,2-диэтил-3-гидроксипирролидин-1-оксила и 2-(трет-бутил)-2-бутил-5,5-диэтил-3,4-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-оксила с высокой степенью пространственной затрудненности, имеющих превосходную термическую стабильность (нагревание до 100° в течение 80 мин) и высокую липофильность, и бирадикала 3,3'-бис(2-трет-бутил-5,5-диэтил-4-оксопирролиден) 1,1'-диоксида (I.F. Zhurko, S. Dobrynin, A.A. Gorodetskii, Yu.I. Glazachev, T.V. Rybalova, E.I. Chernyak, N. Asanbaeva, E.G. Bagryanskaya, I.A. Kirilyuk, *Molecules* 2020, 25(4), 845 doi:10.3390/molecules25040845)

3. В рамках изучения новых высокоспиновых систем на основе вердазильных и нитронилнитроксильных радикалов проведено изучение структуры двух форм гетеро-дирадикала 1-обменно-связанной системы, включающей данные фрагменты.



Геометрические параметры VD и NN фрагментов обеих форм совпадают с таковыми для монадиалов. Форма I более плоская: межплоскостные углы между фенильными циклами

в цепочке равны $32.3 / 20.8$, а между вердазильным и нитронилнитроксильным фрагментами $23.3 / 20.7^\circ$ для двух независимых молекул соответственно. Для Формы II эти параметры равны 51.9 и 78.4° . Т. е. кристаллизация из разных растворителей влияет на внутримолекулярные взаимодействия в скелете дирадикала и может использоваться для настройки магнитных свойств (P.V. Petunin, T.V. Rybalova, M.E. Trusova, M.N. Uvarov, M.S. Kazantsev, E.A. Mostovich, L. Postulka, P. Eibisch, B. Wolf, M. Lang, P.S. Postnikov, M. Baumgarten, *ChemPlusChem*, 2020, V. 85, N 1, Pp 159-162 doi:10.1002/cplu.201900709)

4. Выполнен рентгеноструктурный анализ 3-х вердазил нитроксильных бирадикалов с сильными внутримолекулярными обменными взаимодействиями ферро- и антиферромагнитного характера. Впервые обнаружено в твердых фазах триплетных бирадикалов формирование обменно-связанных цепочек с $S=1$. Выполнен рентгеноструктурный анализ первых ацетиленовых производных вердазил нитроксильных бирадикалов. Выявлены присущие им магнитно-структурные корреляции. (*Angewandte Chemie International Edition*, 2020, V. 59, N 46, Pp 20704-20710; *European Journal of Organic Chemistry*, 2020, V. 2020, N 13, Pp 1996-2004 doi:10.1002/ejoc.202000044)

5. Проведено рентгеноструктурное исследование 2-х золотоорганических производных нитронилнитроксила 2-имидазолинового ряда. Зарегистрировано рекордное число коротких контактов с участием атомов парамагнитного фрагмента. (*Crystals* 2020, 10(9), 770 doi:10.3390/cryst10090770)

Рентгеноструктурные исследования металлокомплексов, перспективных для покрытий сложных поверхностей и катализа

1. Нами проведено рентгеноструктурное исследование термически устойчивых летучих трехъядерных гетеробиметаллических молекулярных комплексов метокси-замещенных бета-дикетонов состава: $[\text{PbL}_2(\text{M}(\text{hfac})_2)_2]$, где $\text{M} = \text{Co(II)}, \text{Ni(II)}$, $\text{L} = \text{R}'\text{COCHCOC}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, L^1 : $\text{R}' = \text{CF}_3$, L^2 : $\text{R}' = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, L^3 : $\text{R}' = \text{CH}_3$ (V.V. Krisyuk, S. Urkasymkyzy, T.V. Rybalova, I.V. Korolkov, S.V. Sysoev, T.P. Koretskaya, B.M. Kuchumov, A.E. Turgambaeva, *Polyhedron*, V. 191, 15 November 2020, 114806 doi:10.1016/j.poly.2020.114806)

2. Выполнено PCA палладиевых комплексов три(2-пиридилметил)аминов, имеющих каталитические свойства в процессах окисления различных субстратов надуксусной кислотой (D.P. Lubov, O.Yu. Lyakin, D.G. Samsonenko, T.V. Rybalova, E.P. Talsi, K.P. Bryliakov, *Dalton Trans.*, 2020, V.49, N 32, Pp 11150-11156 doi:10.1039/D0DT02247K)

3. Установлены структуры дифенил(2-пиразил)фосфина и комплексов на его основе с хлоридами Ag(I) , Au(I) and Pt(II) . Эти соединения являются перспективными катализаторами целого ряда органических реакций, а сам лиганд представляет большой интерес для дизайна функциональных соединений. (*Mendeleev Communications*, 2020, V. 30, N 3, Pp 305-307 doi:10.1016/j.mencom.2020.05.014)

Рентгеноструктурные исследования металлокомплексов, проявляющих люминисценцию и флуоресценцию

1. Установлено строение цепочечных и слоистых металл-органических координационных полимеров, синтезированных взаимодействием CuI с иодидами N-алкилуротропиния $[\text{R-HMTA}]\text{I}$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}$). Эти соединения при комнатной температуре проявляют яркую фотолюминесценцию, цвет которой меняется от темно-синего до красного ($\lambda_{\text{макс.}} = 430\text{--}625 \text{ нм}$), в зависимости от строения полимерной цепи. Важно отметить, что цвет эмиссии данных соединений можно «настраивать» путем изменения длины волны возбуждающего света и температуры. Очень интересные характеристики люминесценции в сочетании с хорошей термической и фотостабильностью делают эти гибридные материалы перспективными кандидатами для применения в энергоэффективных осветительных устройствах. (*Chemistry of Materials, Articles ASAP (Article)*, Publication Date (Web):December 1, 2020 doi:10.1021/acs.chemmater.0c03984)

2. Установлена структура двухъядерного комплекса, $[\text{Re}_2(\text{CO})_6(\text{L})\text{Br}_2]$, синтезированного по реакции 1,2,4,5-тетракис(дифенилфосфино)бензола (L) с 2-мя эквивалентами $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$. Данный комплекс при комнатной температуре проявляет желто-зеленую фотолюминесценцию ($\lambda_{\text{макс.}} \approx 530 \text{ нм}$), которая при охлаждении до 77 К сильно «разгорается», а ее максимум смещается на 25 нм в высокоэнергетическую область. (*Inorganic Chemistry Communications*, 2020, V.119, 108058 doi:10.1016/j.inoche.2020.108058)

3. Установлена структура цепочечного координационного полимера $[\text{Mn}(\text{dpppO}_2)_2]_n$ (1) и двухъядерного комплекса $[\text{Mn}_2(\text{dpppO}_2)_4\text{I}_2]$ (2), синтезированных взаимодействием 1,3-бис(дифенилфосфинил)пропана (dpppO_2) с MnI_2 в различных условиях. При комнатной температуре полимер 1 проявляет зеленую фосфоресценцию ($\lambda_{\text{макс.}} = 530 \text{ нм}$) с необычно коротким временем послесвечения (50 мкс), а комплекс 2 характеризуется наличием долгоживущей

красной флуоресценцией ($\lambda_{\text{макс.}} = 660 \text{ нм}$) с временем жизни 1400 мкс. (*Polyhedron*, 2020, V. 188, 114706 [doi:10.1016/j.poly.2020.114706](https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114706))

4. Исследована кристаллическая структура ионного комплекса $[\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2\text{PPy}_3)_2][\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2\text{PPy}_3\text{CuI}_3)_2]$, содержащего структурно-беспрецедентные иодокупратные анионы $[\text{CuI}_3]^{2-}$. Данное соединение в кристаллическом состоянии проявляет темно-красную фотолюминесценцию с максимумом при $\lambda_{\text{макс.}} = 680 \text{ нм}$ и временами жизни 14 и 17 мкс при 300 и 77 К, соответственно. (*Journal of Structural Chemistry*, 2020, V. 61, N 7, Pp 1068-1071 [doi:10.1134/S0022476620070082](https://doi.org/10.1134/S0022476620070082)).

5. Установлено строение двух изомерных иодокупратов $(\text{Me-PPySMe})_n[\text{CuI}_3]_n$, различающихся строением «двуужильных» лент $[\text{CuI}_3]_n$. Один из этих иодокупратов проявляет ярко-выраженную двойную люминесценцию, представленную эмиссионными полосами с максимумами $\lambda_{\text{макс.}} = 680$ и 550 нм. Поскольку соотношение интенсивностей этих полос сильно зависит от температуры, наблюдаемый цвет люминесценции при охлаждении от 300 до 77 К меняется с темно-красного до желтого, соответственно. Второй изомерный иодокупрат так же проявляет двойную люминесценцию, которая, однако, не приводит к столь выраженному темрохромизму ФЛ. (*Inorg. Chem. Front.*, 2020, V. 7, N 11, Pp 2195-2203 [doi:10.1039/D0QI00346H](https://doi.org/10.1039/D0QI00346H))

6. Определена структура одномерного координационного полимера $[\text{CuI}_2(\text{PymPPh}_2)]_n$, содержащего «двуужильные» ленты $(\text{CuI}_2)_n$, атомы меди которых координированы мостиковыми 2-(дифенилфосфино)пиримидиновыми лигандами (PymPPh_2). При комнатной температуре данное соединение проявляет умеренную фотолюминесценцию ($\lambda_{\text{max}} = 530 \text{ нм}$) с временами жизни 1.2 мкс и квантовым выходом 15%. (*Journal of Structural Chemistry*, 2020, V. 61, N 6, Pp 894-898 [doi:10.1134/S0022476620060086](https://doi.org/10.1134/S0022476620060086))

7. Определены кристаллические и молекулярные структуры ряда цепочечных (1D), слоистых (2D) и трехмерных (3D) координационных полимеров, синтезированных на основе солей серебра (AgNO_3 , AgClO_4 , AgOTf) и 2-(алкилсульфанил)пиридинов, -пиримидинов и -хинолинов. Эти соединения проявляют двойную люминесценцию, а также характеризуются наличием антибактериальной активности. (*European Journal of Inorganic Chemistry*, 2020, V. 2020, N 17, Pp 1635-1644 [doi:10.1002/ejic.202000109](https://doi.org/10.1002/ejic.202000109).)

8. Структурно охарактеризована серия молекулярных комплексов и координационных полимеров на основе роданида Mn^{II} и бис(фосфониоксидных) лигандов типа $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})-\text{X}-(\text{O})\text{PPh}_2$, $\text{X} = \text{CH}_2$, CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{=CH}_2)\text{C}(\text{=CH}_2)$ и $\text{C}\equiv\text{C}$. Данные соединения являются первыми примерами люминесцентных комплексов роданида марганца. При комнатной температуре они проявляют либо слабую Mn^{II} -центрированную флуоресценцию и/или лиганд-центрированную флуоресценцию. (*European Journal of Inorganic Chemistry*, 2020, V. 2020, N 8, Pp 695-703 [doi:10.1002/ejic.201901213](https://doi.org/10.1002/ejic.201901213))

Грант РФ 18-73-10086. «18-73-10086 Синтез и исследование люминесцентных характеристик новых полиядерных комплексов меди(I) и серебра(I) на основе 1,3-N,X-лигандов ($\text{X} = \text{P}, \text{As}, \text{S}, \text{Se}$)»

Руководитель проекта: д.х.н. Артемьев Александр Викторович (ИНХ СО РАН)

Установлены структуры дифенил(2-пиразил)фосфина и комплексов на его основе с хлоридами Ag(I) , Au(I) and Pt(II) . Эти соединения являются перспективными катализаторами целого ряда органических реакций, а сам

лигандпредставляет большой интерес для дизайна функциональных соединений. (MendeleevCommunications, 2020, V. 30, N 3, Pp 305-307 doi:10.1016/j.mencom.2020.05.014

Определены кристаллические и молекулярные структуры ряда цепочечных (1D), слоистых (2D) и трехмерных (3D) координационных полимеров, синтезированных на основе солей серебра (AgNO_3 , AgClO_4 , AgOTf) и 2-(алкилсульфанил)пиридинов, -пиримидинов и -хинолинов. Эти соединения проявляют двойную люминесценцию, а также характеризуются наличием антибактериальной активности. (European Journal of Inorganic Chemistry, 2020, V. 2020, N 17, Pp 1635-1644 doi:10.1002/ejic.202000109)

Грант РФФИ 18-03-00300 «Новые люминесцентные системы на основе комплексов марганца(II) с бис- и трисфосфиноксидами»

Руководитель проекта: д.х.н. Артемьев Александр Викторович (ИНХ СО РАН)

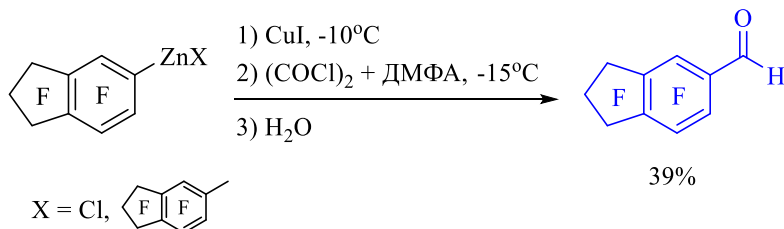
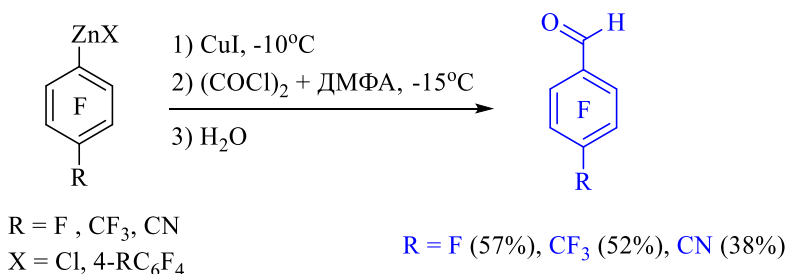
Установлена структура цепочечного координационного полимера $[\text{Mn}(\text{dpppO}_2)_2\text{I}_2]_n$ (1) и двухъядерного комплекса $[\text{Mn}_2(\text{dpppO}_2)_4\text{I}_2]$ (2), синтезированных взаимодействием 1,3-бис(дифенилфосфинил)пропана (dpppO_2) с MnI_2 в различных условиях. При комнатной температуре полимер 1 проявляет зеленую флуоресценцию ($\lambda_{\text{макс.}}=530\text{nm}$) с необычно коротким временем послесвечения (50мкс), а комплекс 2 характеризуется наличием долгоживущей красной флуоресценцией ($\lambda_{\text{макс.}} = 660 \text{ nm}$) с временем жизни 1400 мкс. (Polyhedron, 2020, V. 188, 114706 doi:10.1016/j.poly.2020.114706)

Лаборатория галоидных соединений

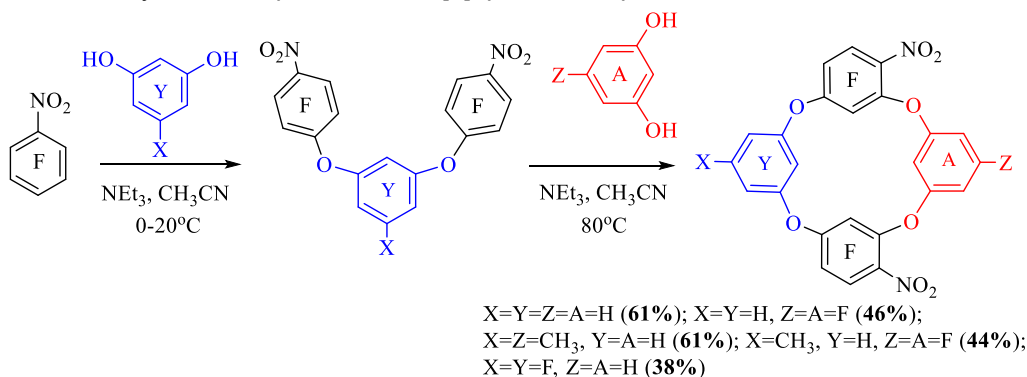
Заведующий лабораторией – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна

Государственное задание «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами»

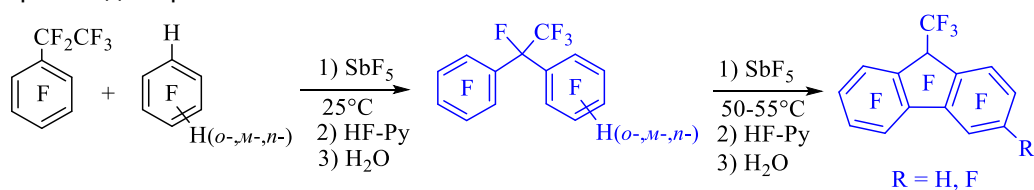
Найдена новая реакция полифторированных цинкорганических соединений с оксалилхлоридом в ДМФА, которую можно рассматривать как метод синтеза полифторированных бензальдегидов. Так, взаимодействие цинкорганических соединений, полученных из пентафторхлорбензола, октафтортолуола, пентафторбензонитрила и перфториндана с реагентом Вильсмейера-Хаака, образующимся из оксалилхлорида в ДМФА, приводит к соответствующим бензальдегидам, из которых 2,3,5,6-тетрафтор-4-формилбензонитрил и перфториндан-5-карбальдегид не были известны ранее. Использование CuI позволяет повысить выход целевых продуктов.



Применен фрагментный подход к синтезу полифторированных тетраоксаликс[4]аренов в реакции пентафторнитробензола с резорцином, орцинолом и тетрафторрезорцином. Показано, что при взаимодействии пентафторнитробензола с резорцином и орцинолом в мягких условиях с хорошим выходом образуются соответствующие трифениловые эфиры в виде двух изомеров с преимущественным содержанием 4,4'-изомера. Нагревание этих эфиров с резорцином, тетрафторрезорцином и орцинолом приводит к соответствующим тетраоксаликс[4]аренам с хорошими выходами.

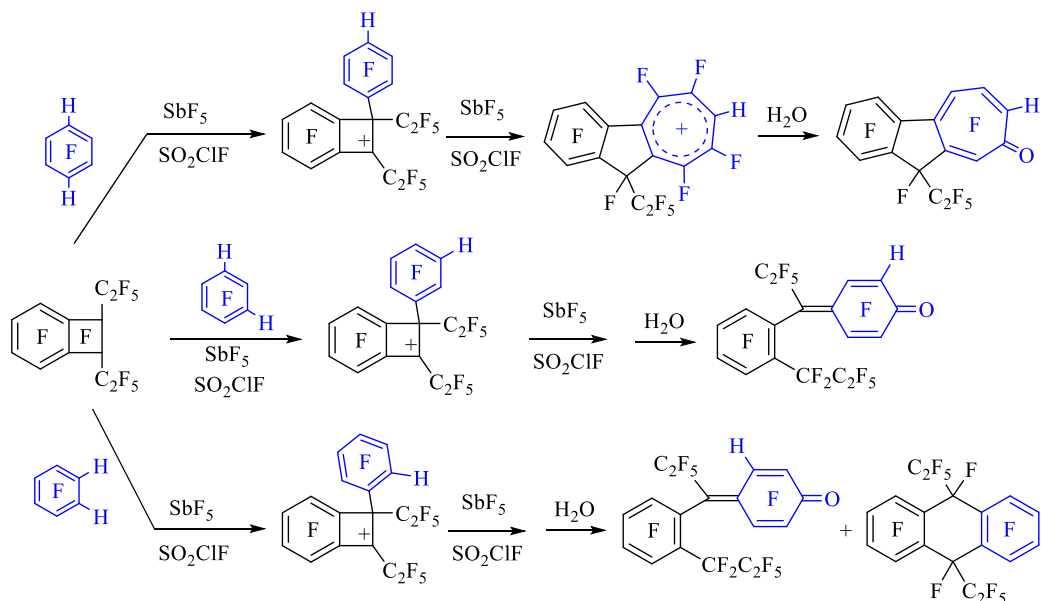


Исследовано влияние атома водорода, находящегося в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении тетрафторфенильного кольца 1-пентафторфенил-1-(тетрафторфенил)тетрафторэтанов, на возможность и условия циклизации их в полифтор-9-метилфлуорены. Показано, что 1-пентафторфенил-1-(тетрафторфенил)тетрафторэтан с атомом водорода в *орто*- или *пара*-положении тетрафторфенильного кольца реагируют с пятифтористой сурьмой при 50-55°C с образованием соответствующих полифтор-9-метилфлуоренов, а в случае изомерного дифенилэтана с атомом водорода в *мета*-положении тетрафторфенильного кольца производные флуорена не образуются даже в более жестких условиях (130°C). Для сравнения следует отметить, что изученная ранее циклизация перфтор-1,1-дифенилэтана в перфтор-9-метилфлуорен происходит при 130°C.

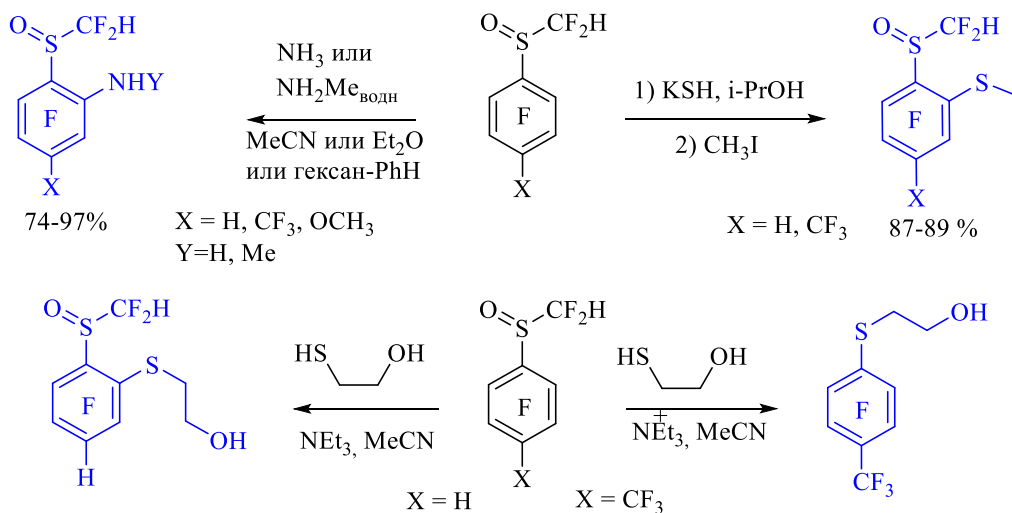


Для объяснения различий в реакционной способности полифтор-1,1-дифенилэтанов проведены квантово-химические расчеты методом DFT (B3LYP/6-31G*). Результаты расчетов согласуются с экспериментальными данными.

При изучении катионоидных скелетных превращений продуктов арилирования перфтор-1,2-диэтилбензоциклобутена тетрафторбензолами обнаружены принципиальные различия в поведении изомеров. Первоначально при взаимодействии перфтор-1,2-диэтилбензоциклобутена со всеми тремя изомерными тетрафторбензолами в среде пятифтористой сурьмы образуются диэтилфенилбензоциклобутенильные катионы, далее в случае *пара*-изомера происходит необычное расширение шестичленного ароматического кольца в семичленное с одновременным расширением четырехчленного цикла в пятичленный, сопровождающееся элиминированием перфторэтильной группы, в результате образуется устойчивый бензоазуленильный катион, содержащий два ароматических фрагмента, а после гидролиза – соответствующий бензоазуленон. В случае *орто*-изомера получают продукты, отвечающие раскрытию четырехчленного цикла и рециклизации с формированием скелета антрацена, а из *мета*-изомера образуется только продукт раскрытия четырехчленного цикла. Образование промежуточных катионов в этих реакциях зафиксировано методом ЯМР ^{19}F .

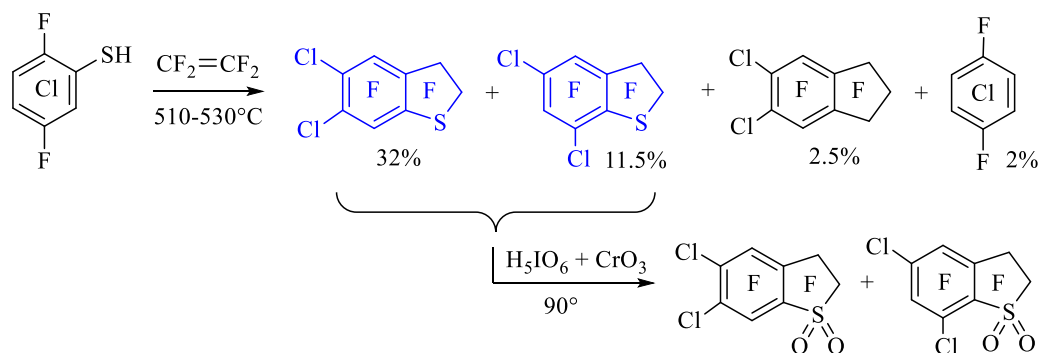


Исследованы реакции 4-замещенных диформил-полифторарилсульфоксидов с N- и S-нуклеофилами. Показано, что под действием аммиака или метиламина в мягких условиях происходит замещение атома фтора в *орто*-положении к диформилсульфинильной группе независимо от заместителя X (H, CF₃, OCH₃) в положении 4, соответствующие amino- и метиламинопроизводные получены с высокими выходами. При взаимодействии 4-замещенных диформилполифторарилсульфоксидов (X = H, CF₃) с гидросульфидом калия также наблюдается замещение атома фтора в *орто*-положении к диформилсульфинильной группе, а с 2-меркаптоэтанолом в случае X = H реакция протекает аналогично, тогда как в субстрате с электроноакцепторной CF₃-группой неожиданно происходит *ипсо*-замещение диформилсульфинильной группы.

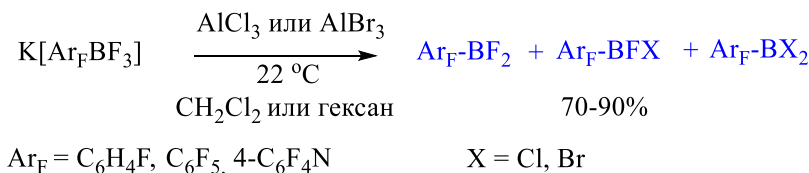
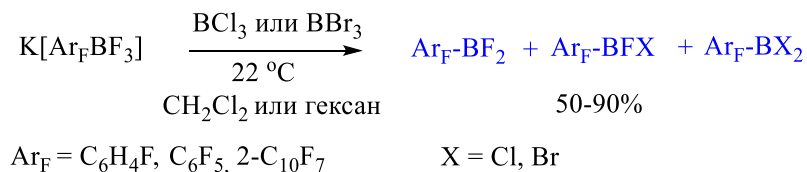


Изучен сопирилиз 2,5-дифтор-3,4,6-трихлорбензолтиола с тетрафторэтиленом при температурах от 400 до 620°C. Оптимальной для проведения реакции оказалась температура 510-530°C, при которой получается гексафтор-5,6-дихлор-2,3-дигидробензо[*b*]тиофен, в качестве основного продукта, наряду с изомерным гексафтор-5,7-дихлор-2,3-дигидробензо[*b*]тиофеном, а также

незначительные количества октафтор-5,6-дихлориндана и 1,4-дифтортетрахлорбензола. Окислением смеси полученных дигидробензо[*b*]тиофенов синтезированы соответствующие дигидробензо[*b*]сульфан-1,1-диоксиды.



Продолжена работа по поиску удобных препаративных методов синтеза полифторированных арил(галоген)боранов, которые перспективны в качестве мягких кислотных катализаторов для селективных превращений полифункциональных соединений. Действием хлоридов и бромидов бора и алюминия на арилтрифторбораты калия $K[ArBF_3]$ получены фторсодержащие арилдигалогенбораны. Соотношение боранов $ArBF_2$ – $ArBFX$ – $ArBX_2$ зависит от строения субстрата, количества галогенида бора(алюминия), растворителя.



Грант РФФИ 19-43-543040 «Разработка новых подходов к синтезу полифторированных орто- и мета- бензолдитиолов как перспективных кандидатов для фундаментальных исследований и практических приложений»

Руководитель проекта: к.х.н. Никульшин Павел Викторович

Основной результат проекта: действием тиоуксусной кислоты в щелочной среде на перфтор-*мета*-ксилол получен 2,5-дифтор-4,6-бис(трифторметил)бензол-1,3-дитиол – первый пример перфторированного тиола с мета-расположением тиольных групп. В реакции тиоуксусной кислоты с гексафторбензолом получен 2,3,5,6-тетрафторбензол-1,4-дитиол. При взаимодействии тиоуксусной кислоты с перфторинданом наряду с октафториндан-5,6-дитиолом получено производное тиантрена - гексадекафтор-2,12-дитиапентацикло[11.7.0.03,11.05,9.015,19]икоза-1(13),3,5(9),10,14,19-гексаен. Образование последнего, по-видимому, обусловлено взаимодействием нафтафториндан-5-тиола с его ацетильным производным.

Исследована возможность последовательного замещения атомов фтора октафтортолуола на тиольные группы. Предложено использование трет-бутильной группы в качестве защитной для полифторарентиолов, однако показано, что для снятия трет-бутильной защиты требуется длительное кипячение с концентрированной бромоводородной кислотой.

План работы по проекту за первый год выполнен, результаты представлены на двух конференциях.

Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

Заведующий лабораторией – д.х.н. Третьяков Евгений Викторович

Государственное задание «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами»

С целью расширения круга потенциально биологически активных фторированных О-гетероциклов была исследована циклизация полифторированных 2-(арилтио)- и 2-(арилсульфонил)-этанолов в соответствующие 2,3-дигидро[*b*][1,4]оксатиины. Реакции осуществлялись в растворе ацетонитрила в присутствии оснований (KOH или триэтиламин). В этих условиях наблюдалось нуклеофильное замещение атома фтора в активированном акцепторными заместителями ароматическом субстрате под воздействием О-нуклеофильного центра на конце заместителя (Схема 1).

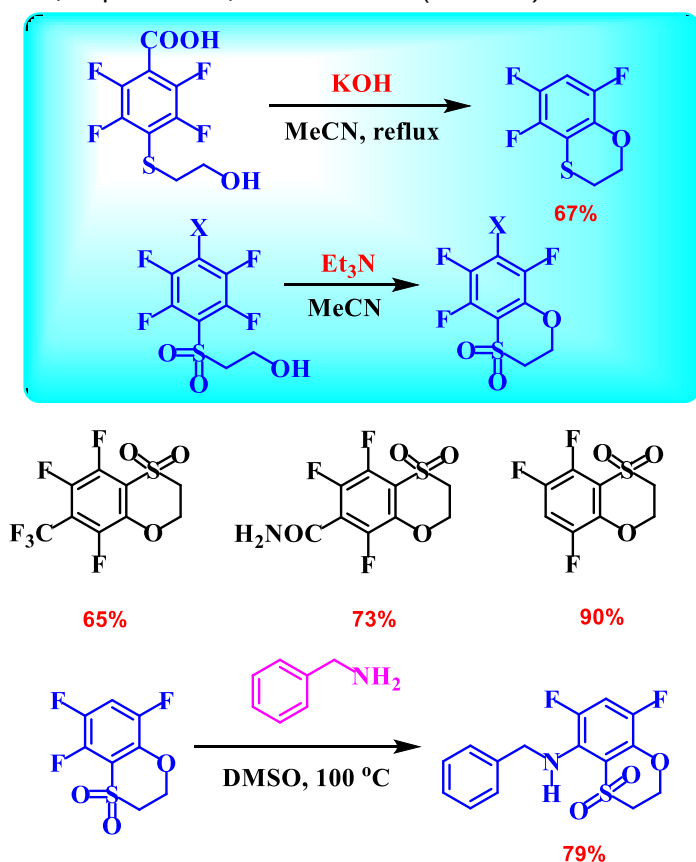
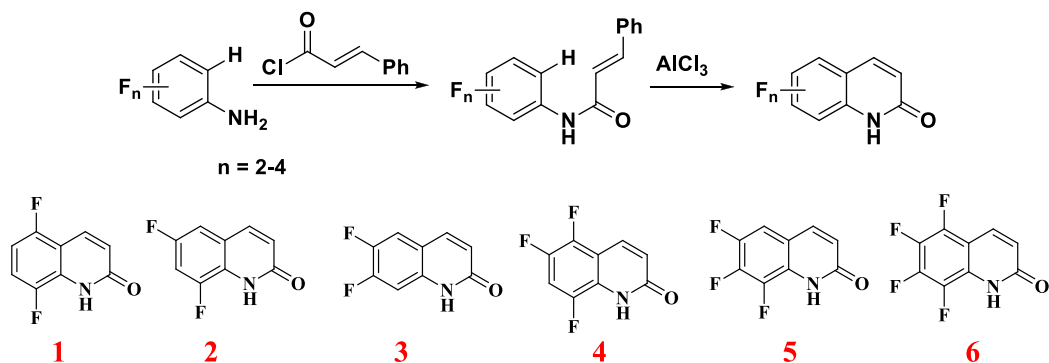


Схема 1. Получение и функционализация полифторированных 2,3-дигидро[*b*][1,4]оксатиинов.

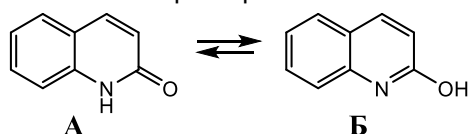
Результатом явилось замыкание 6-членного цикла, содержащего атомы кислорода и серы. На примере взаимодействия с бензиламином была продемонстрирована возможность дальнейших модификаций этих соединений путем последующего нуклеофильного замещения фтора.

Учитывая значимость различных видов биологической активности лекарственных препаратов, содержащих хинолоновые фрагменты, в том числе

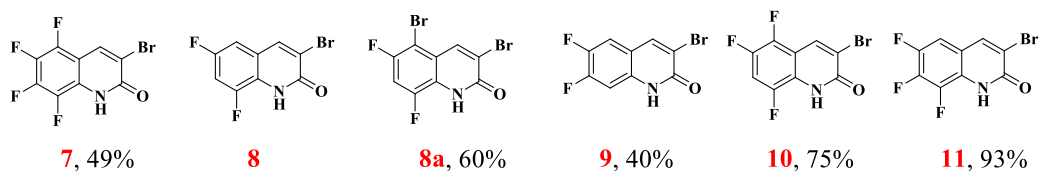
фторсодержащие, а также, многообещающие аспекты химического поведения их бромпроизводных, задачей исследования являлось изучение бромирования фторированных хинолонов в зависимости от количества и расположения атомов фтора в бензольном фрагменте. По стандартной методике взаимодействием коммерчески доступных фторированных анилинов с хлорангидридом коричной кислоты и последующей циклизацией полученных анилидов под действием хлористого алюминия синтезированы известные фторированные по бензольному кольцу хинолин-2-оны **1-6**.



С учетом того, что для хинолонов характерна кето-енольная таутомерия,



и электрофильное бромирование аренов легко протекает при наличии активирующих электронодонорных заместителей, какой и является гидроксигруппа, как нефторированный хинолин-2-он, так и фторированные аналоги **2-6**, под действием наиболее удобной выбранной нами бромлирующей системы - KBrO_3 в 48% водной HBr , в интервале температур 80-130 °С дают продукты бромирования по положению **3 7-9**.



Выявлено, что при наличии двух атомов фтора в положениях 6 и 7 бромирование осуществляется при более низкой температуре (80 °С), трех и четырех атомов фтора – продукты бромирования получены при более высокой температуре (120-130 °С) за одно и тоже время. 6,8-Дифторхинолин-2-он **2** при малой конверсии при низкой температуре дает смесь моно- **8** и дибромсодержащего продукта – 3,5-дибром-6,8-дифторхинолин-2-она **8a** (2:1). При высокой температуре образуются те же продукты в соотношении 1:2.

Попытка получить дибромпродукт **8a** в одну стадию только за счет увеличения соотношения субстрат/бромлирующий агент до 1:6 успехом не увенчалась. Повторное бромирование смеси хинолонов **8** и **8a** позволило

получить в индивидуальном виде дибромпродукт **8a**, что позволяет надеяться на возможность синтеза дибромпроизводных из других фторированных хинолин-2-онов, не имеющих атомов фтора в положении 5. Бром может быть замещен на различные функциональные группы с использованием различных общих синтетических реакции, тем самым открывая доступ к разнообразным замещенным хинолона.

Государственное задание «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков».

С целью разработки общего подхода к ферроценофам с носителями спинов разного типа, нами исследована реакция аза-Виттига бисиминофосфорана **1** последовательно со спин-меченым изоцианатом $NrNCO$, а затем с одним из арилизоцианатов $ArNCO$ (Схема 1).

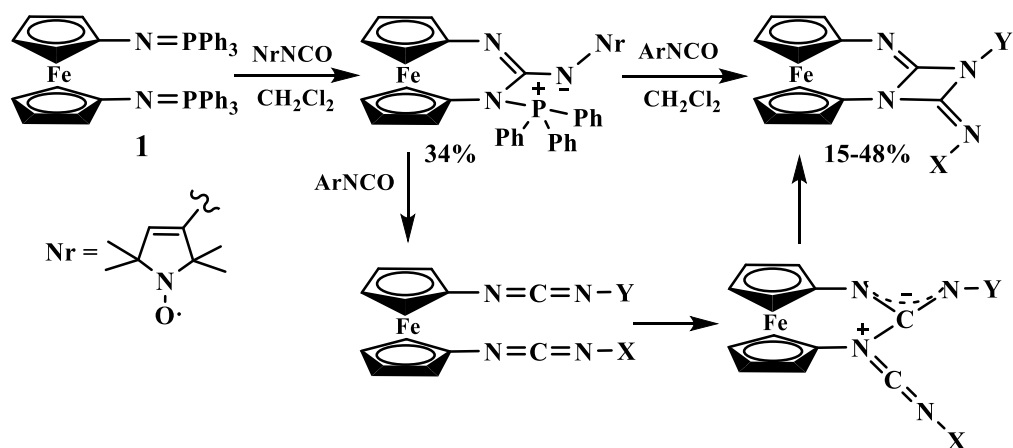


Схема 1. Общий подход к синтезу спин-меченых ферроценофанов.

В результате взаимодействия **1** с различными изоцианатами образуются бискарбодиимиды, направление внутримолекулярной циклизации которых определяется электронными эффектами заместителей X и Y . Т.е. введение в реакцию $ArNCO$ с донорными или акцепторными заместителями в ароматическом цикле позволяет селективно получать ферроценофаны со спиновой меткой либо при атоме азота диазетидинового цикла, либо при иминном атоме азота (Рис. 1).

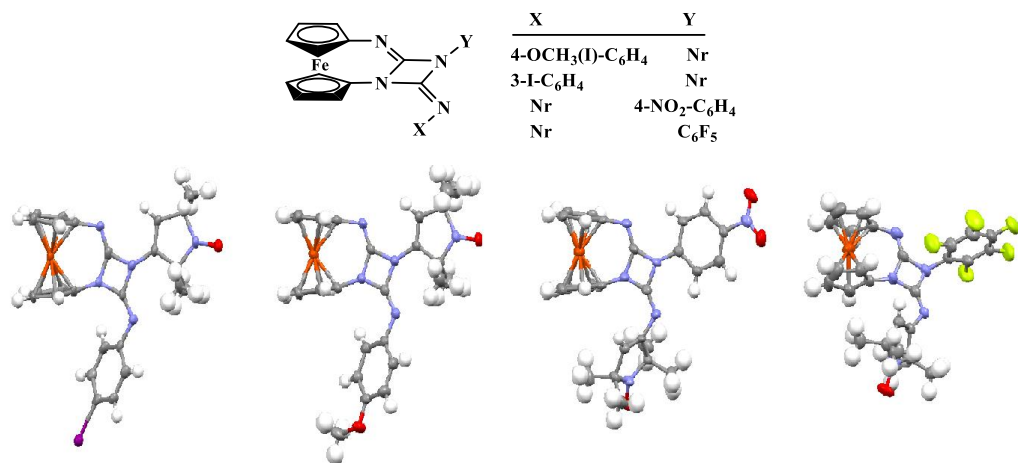


Рисунок 1. Структуры спин-меченых ферроценофанов.

Кросс-сочетание йодсодержащих диазетидинов с парамагнитным золотоорганическим соединением NN-AuPPh₃ дало искомые бирадикалы с различными парамагнитными группировками, обменное взаимодействие в которых $2J/a_N \gg 1$ (Схема 2).

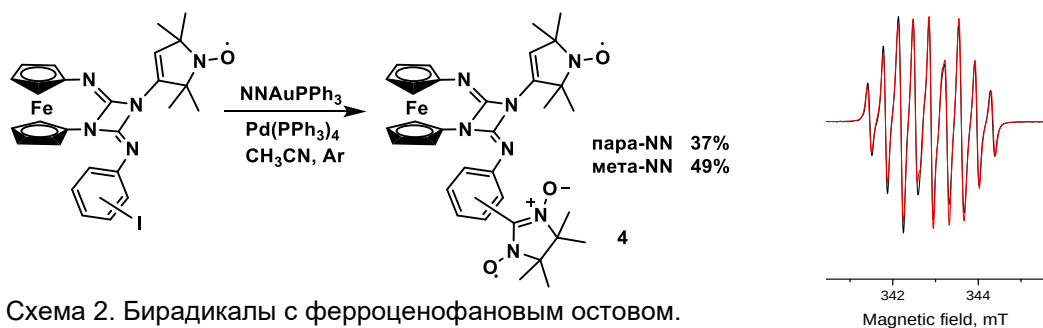


Схема 2. Бирадикалы с ферроценофанным остовом.

По данным рентгеноструктурного анализа в бирадикалах цикlopentadiенильные циклы наклонены относительно друг друга, углы между их плоскостями составляют 11–12°. Диазетидиновый фрагмент перпендикулярен ферроценовому и образует жесткий остов, обеспечивающий в конформационном пространстве узкий диапазон расстояний между парамагнитными центрами (Рис. 2).

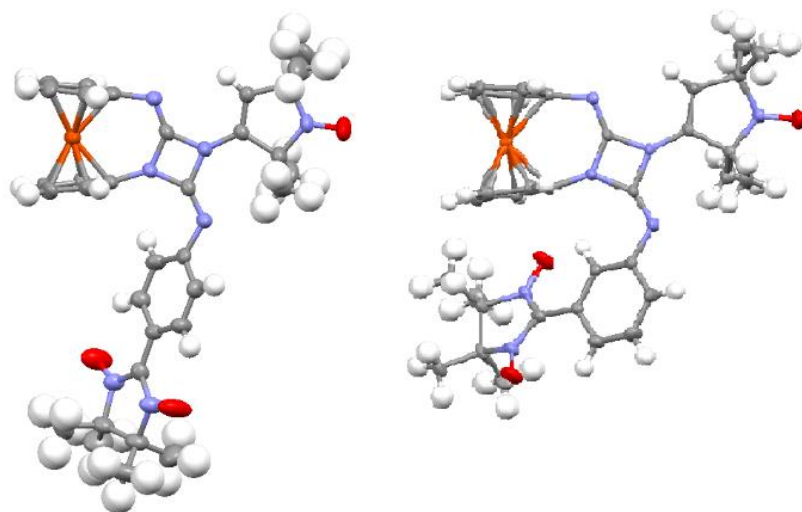


Рисунок 2. Молекулярные структуры бирадикалов.

Ранее было показано, что пиридин-N-оксиды, диазин-N-оксиды, замещенные 1,2,4-триазины и 1,2,4-триазин-N-оксиды, а также различные нитроны взаимодействуют с 4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксид-1-оксилитиевой солью (Li – NN) с образованием продуктов замещения атома H [Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. P. 478–481; Russ. Chem. Bull. 2008. Vol. 57, P. 2227–2229; J. Org. Chem. 2009, Vol. 74, P. 2870–2872; ARKIVOC 2011, 8, P. 76–98; Russ. Chem. Bull. 2012, 61, P. 1469–1473; Chem. Eur. J. 2014, 20; Chem. Eur. J. 2016, 22, P. 14598–14604]. В тоже время с полифтораренами и полифторгетаренами Li–NN дает продукты замещения атома F [J. Org. Chem. 2017, Vol. 82, P. 4179–4185; J. Fluor. Chem. 2019, Vol. 217, P. 1–7; Fluor. Notes 2019, 123, 1–20]. Таким образом, в общем случае, Li–NN может замещать атомы H и F в соединениях, содержащих в своей структуре одновременно полифторароматический и гетероциклический фрагмент.

В настоящем исследовании мы изучили реакционную способность 5,6,7,8-тетрафтор- или 5,7,8-трифтор-6-(трифторметил) хинолина и их N-оксидных производных по отношению к литиированному 4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксид-1-оксилу (Li–NN). При этом было обнаружено, что только высокоэлектрофильные 5,6,7,8-тетрафтор- или 5,7,8-трифтор-6-(трифторметил) хинолин-N-оксиды реагируют с литиевым производным с образованием продуктов ароматического нуклеофильного замещение атома H в положении 2 хинолинового кольца (Схема 3).

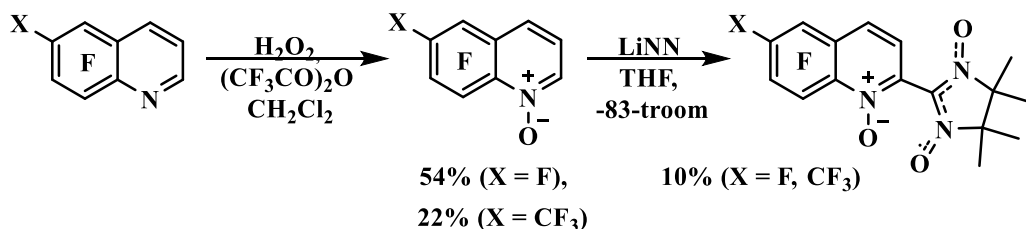


Схема 3. Реакция NN–Li с полифторированными хинолинами.

Как показывают квантово-химические расчеты наблюдаемая региоселективность обусловлена образованием семичленного металлоцикла, в котором расстояние между ионом Li и атомами кислорода короче, чем в твердых LiOH или LiOMe. Молекулярная и кристаллическая структура полученных нитронилнитроксилов были установлены методом PCA монокристаллов, а природа радикала подтверждена с помощью ЭПР (Рис. 3).

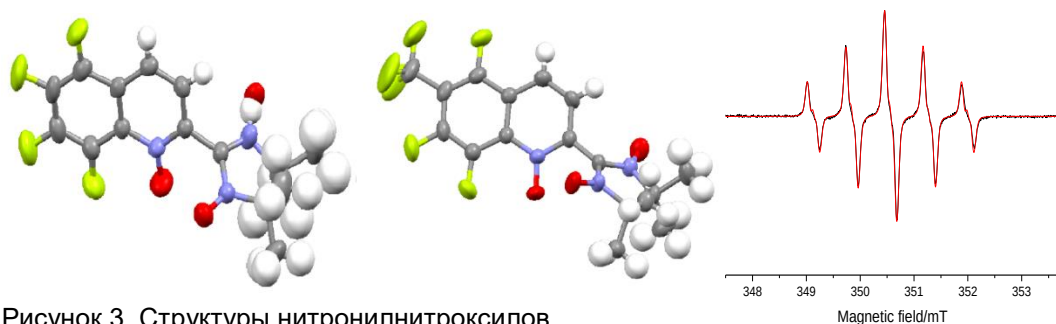


Рисунок 3. Структуры нитронилнитроксилов.

Также впервые были получены комплексы $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ с синтезированными хинолинзамещенными нитронилнитроксилами (Схема 4).

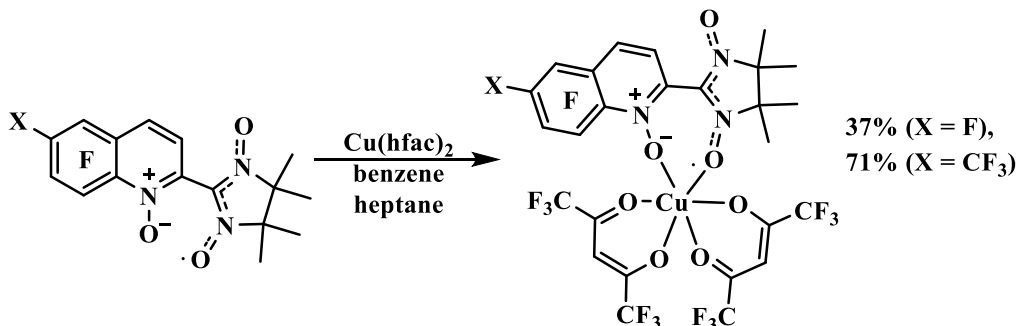


Схема 4. Получение гетероспиновых комплексов.

По данным рентгеноструктурного анализа семичленные металлоциклы образуются в комплексах за счет одновременной координации атома кислорода нитроксильной и N-оксидной группы с атомом Cu (Рис. 5). Полученные координационные соединения являются первыми представителями комплексов металлов со фторированными нитронилнитроксилами.

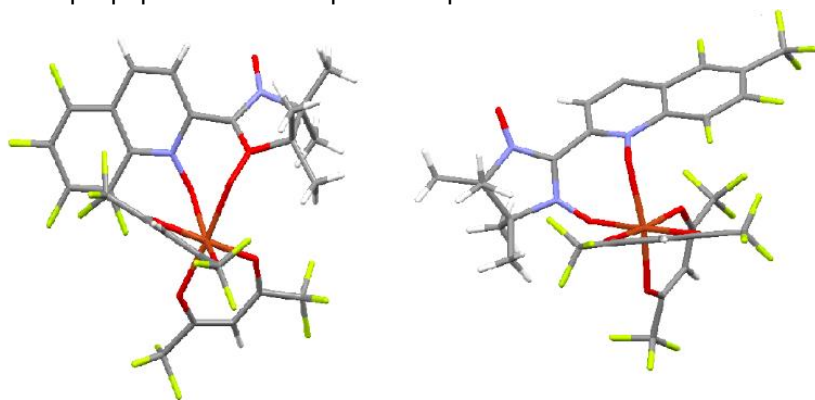


Рисунок 5. Комплексы $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ с хинолинзамещенными нитронилнитроксилами.

Обнаружен новый способ получения бирадикалов путем трансформации стерически нагруженного мостикового фрагмента в присутствии $\text{Mn}(\text{hfac})_2$ или $\text{Ni}(\text{hfac})_2$. Показано, что взаимодействие $\text{M}(\text{hfac})_2$ ($\text{M} = \text{Mn}$ или Ni) с бирадикалом (схема 5) приводит к его превращению в новые бирадикалы с уникальной структурой и образованию биядерных комплексов $\text{Mn}(\text{II})$ и $\text{Ni}(\text{II})$.

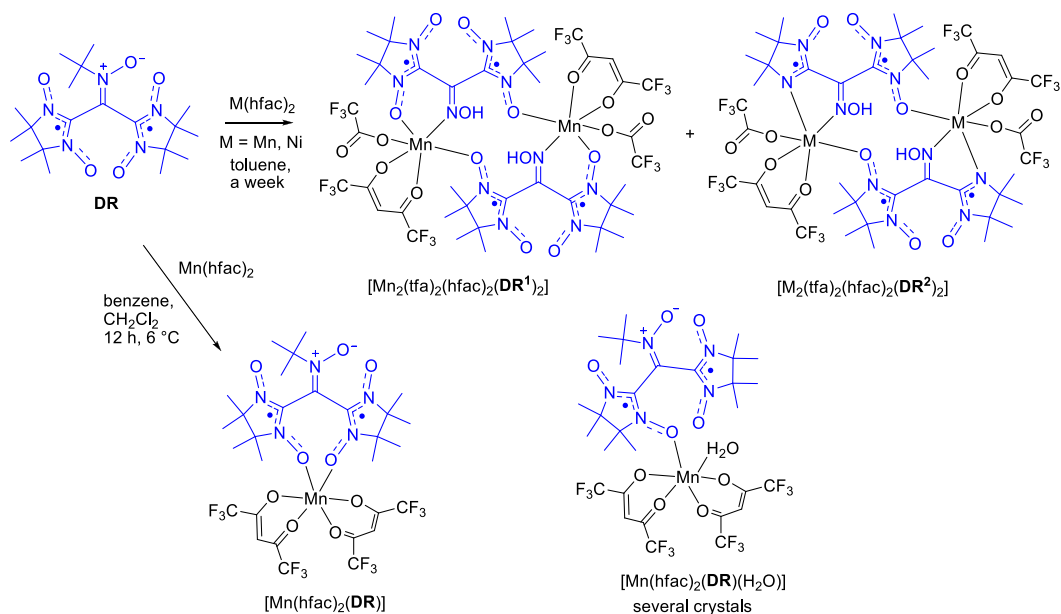


Схема 5. Синтез комплексов $\text{Mn}(\text{hfac})_2$ или $\text{Ni}(\text{hfac})_2$ с бирадикалами.

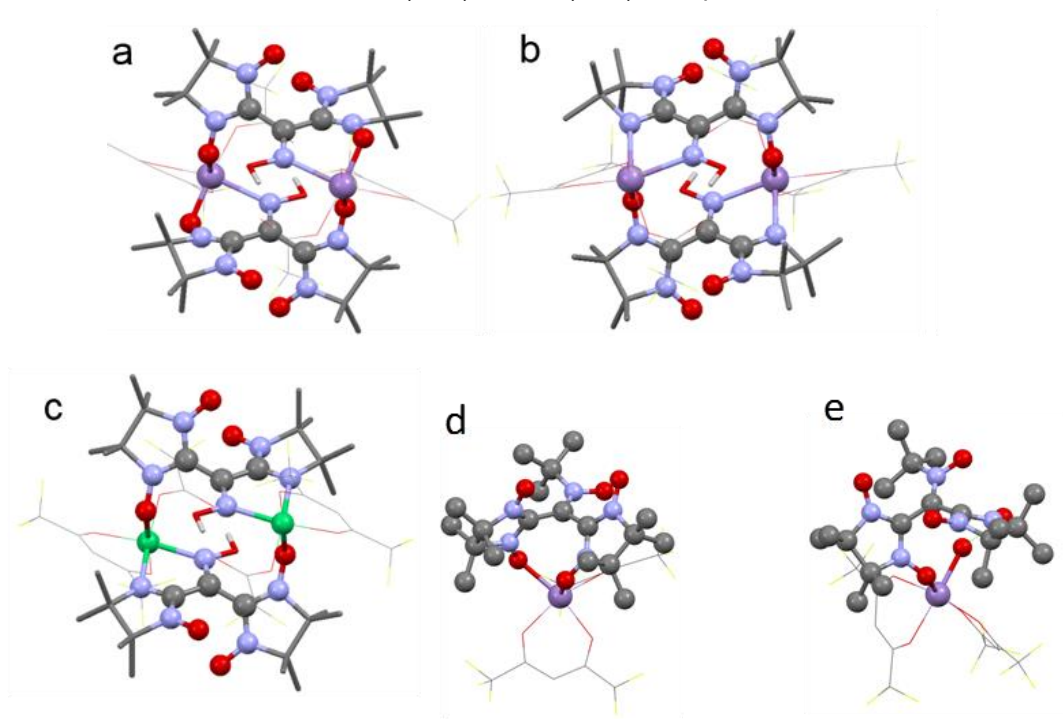


Рисунок 6. Молекулярные структуры комплексов.

Образующиеся биядерные гетероспиновые комплексы имеют сложную магнитную структуру с шестью парамагнитными центрами и рядом каналов обменного взаимодействия между ними, а также между соседними комплексами.

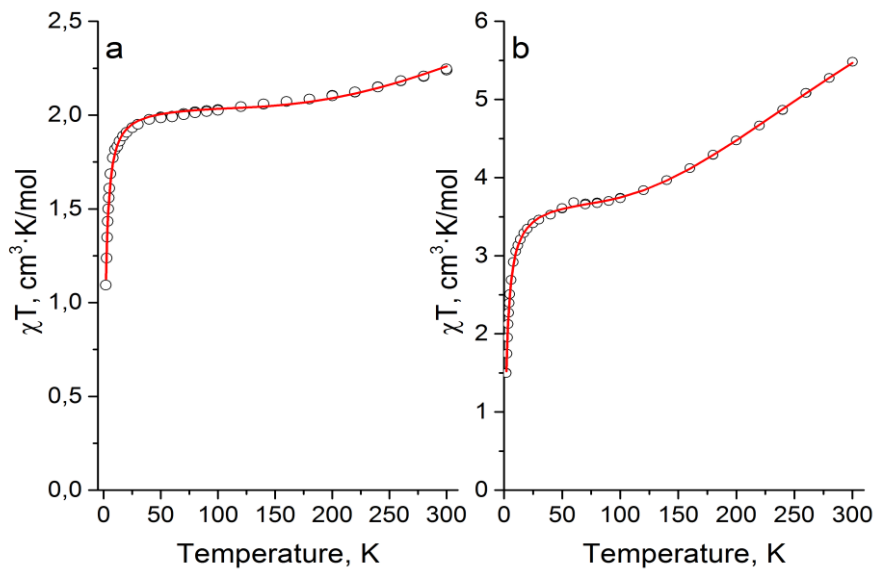


Рисунок 7. Экспериментальные и теоретические температурные зависимости эффективного магнитного момента для $[\text{Ni}_2(\text{tfa})_2(\text{hfac})_2(\text{DR}^2)_2]$ (a) и $[\text{Mn}_2(\text{tfa})_2(\text{hfac})_2(\text{DR}^1)_2]_2[\text{Mn}_2(\text{tfa})_2(\text{hfac})_2(\text{DR}^2)_2]_3 \cdot 5\text{C}_7\text{H}_8$.

Для адекватного описания магнитных свойств этих комплексов были проведены высокоуровневые *ab initio* расчеты их электронной структуры и параметров спин-гамильтониана (Таблицы 1 и 2). Также была проверена точность традиционного подхода теории функционала плотности с нарушенной симметрией при вычислении параметров обменного взаимодействия.

Таблица 1. Значения параметров спинового гамильтониана, рассчитанные для обоих типов биядерных комплексов Mn, и значения, полученные из наилучшего соответствия экспериментальной температурной зависимости магнитной восприимчивости.

параметр	$[\text{Mn}_2(\text{tfa})_2(\text{hfac})_2(\text{DR}^1)_2]$ $[\text{Mn}_2(\text{tfa})_2(\text{hfac})_2(\text{DR}^2)_2]$ $J, \text{ cm}^{-1} \text{ (J/k, K)}$		симуляция $J, \text{ cm}^{-1} \text{ (J/k, K)}$
$J_{\text{MnR}^{1a}} J_{\text{MnR}^{2a}}$	-71.5 (-103)	-29.8 (-43)	-63.8(-91.8)
$J_{\text{MnR}^{1b}} J_{\text{MnR}^{2b}}$	-85.9 (-125)	-79.4 (-114)	-76.1 (-110)
$J_{\text{DR}^1} J_{\text{DR}^2}$	6.9 (9.9)	19.5 (28,1)	10.6 (15.3)
$\theta, \text{ K}$	-11.7	-11.5	-5.9
g_{iso}	2.0018	2.0018	2.009

Таблица 2. Результаты расчетов параметров спинового гамильтониана (J, D, giso) и соответствующих значений, полученных на основе температурной зависимости магнитной восприимчивости.

параметр	$[\text{Ni}_2(\text{tfa})_2(\text{hfac})_2(\text{DR}^2)_2]$, J или D ; cm^{-1} или К	симуляция J или D ; cm^{-1} или К
$J_{\text{NiR}^{2a}}$	28.2 (40.6)	212 (305)
$J_{\text{NiR}^{2b}}$	-231 (-334)	-237 (-341)
J_{DR^2}	3.0 (4.3)	3.5 (5.0)
D_{Ni}	4.15 (5.97)	17.7 (25.7)
g_{iso}	2.302	2.037

С использованием реакции нуклеофильного замещения атома фтора разработан новый способ получения полифторированных трет-бутил-арилнитроксильных радикалов. Ключевой стадией служит реакция перфториодбензола с трет-бутиламином в автоклаве, удобная в исполнении и позволяющая получать трет-бутиланилин с высоким выходом, который далее превращался в иод- и ацетиленил-замещенные нитроксильные радикалы (схема 6). В отличие от нефторированных аналогов, эти нитроксильные радикалы устойчивы, и это свойство позволило выделить их в свободном виде и полностью охарактеризовать в том числе методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 8).

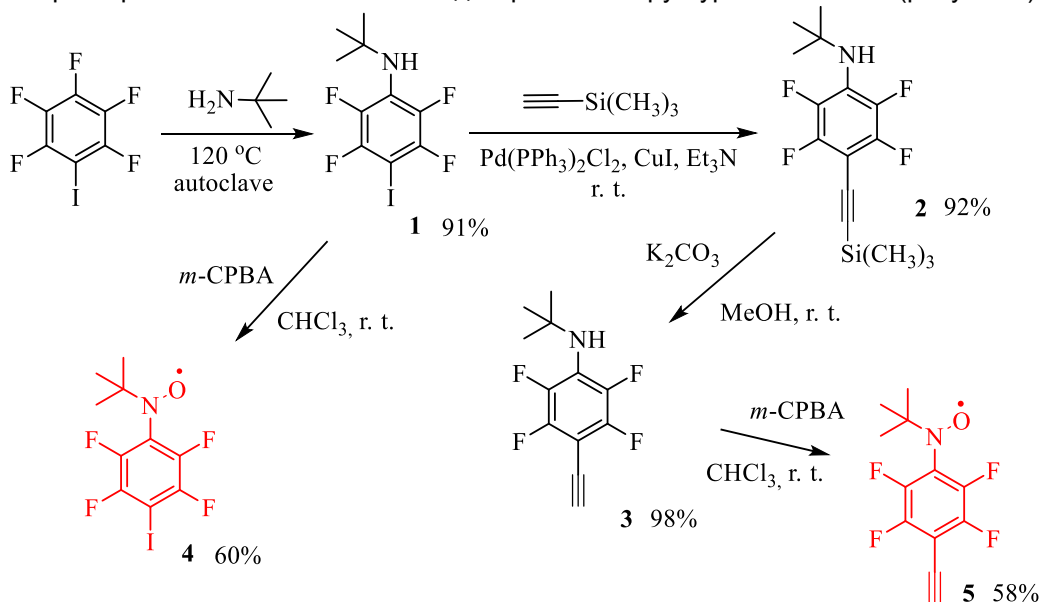


Схема 6. Получение полифторированных иод- и ацетиленил-замещенных нитроксильных радикалов.

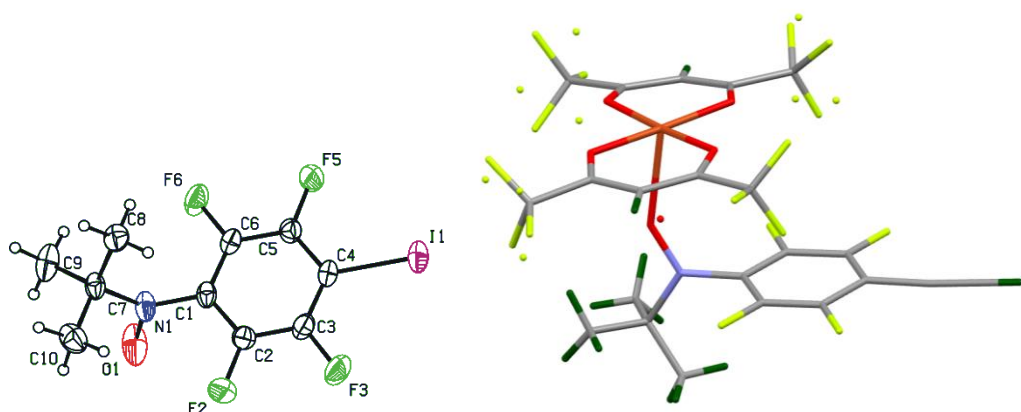
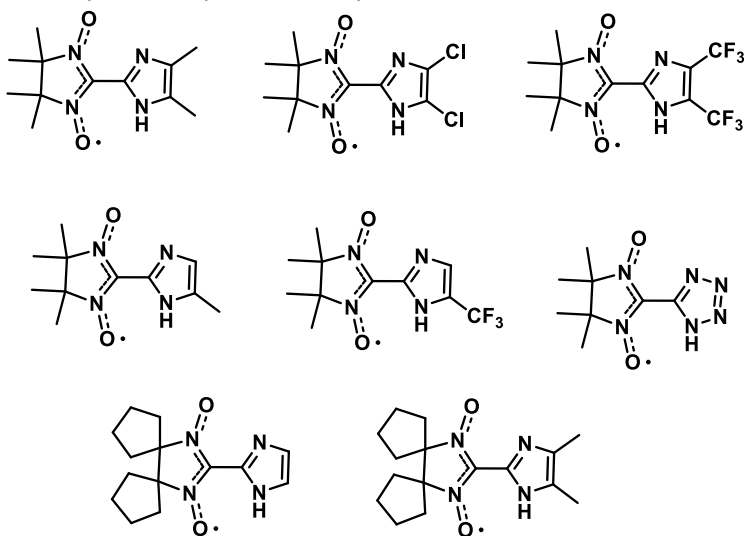


Рисунок 8. Молекулярные структуры полифторированного иод-производного нитроксильного радикала и комплекса гексафторацетилацетоната меди с ацетиленил-замещенным парамагнетиком.

Разработан способ получения новых имидазолил-замещенных нитронилнитроксидов $\text{NIT}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{ImH}$, где $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Cl}$ или CF_3 , а NIT – тетраметил- или спирозамещенный 2-имидазоли-2-оксид-1-оксид. Найдено, что на стадии окисления 2-гидроксиимидазолов в качестве реагента эффективен 1-тозилокси-1-оксо-1*H*-1λ5-бензо[d][1,2]йодоксол-3-он (IBX-OTs), использование которого позволяет получать соответствующие альдегиды и далее использовать их в синтезе нитронилнитроксильных радикалов. Впервые получен и полностью охарактеризован нитронилнитроксид с тетразольным заместителем NITtetr .



Проведено рентгеноструктурное исследование всех парамагнетиков и их изучение на СКВИД магнетометре. Показано, что особенностью их кристаллических структур является образование Н-связей между NH-фрагментом ароматического цикла и атомом О парамагнитного фрагмента, что приводит к связыванию радикалов в цепи. Внутри таких цепей наблюдаются крайне редко встречающиеся короткие межмолекулярные контакты между атомами О и атомами С1 парамагнитных фрагментов, имеющих противоположные знаки спиновой плотности, что для выделенной радикальной пары обуславливает ферромагнитное обменное взаимодействие с $J \approx 20 \text{ см}^{-1}$, а в целом приводит к образованию в твердой фазе обменно-связанных ферромагнитных цепей (рис. 9).

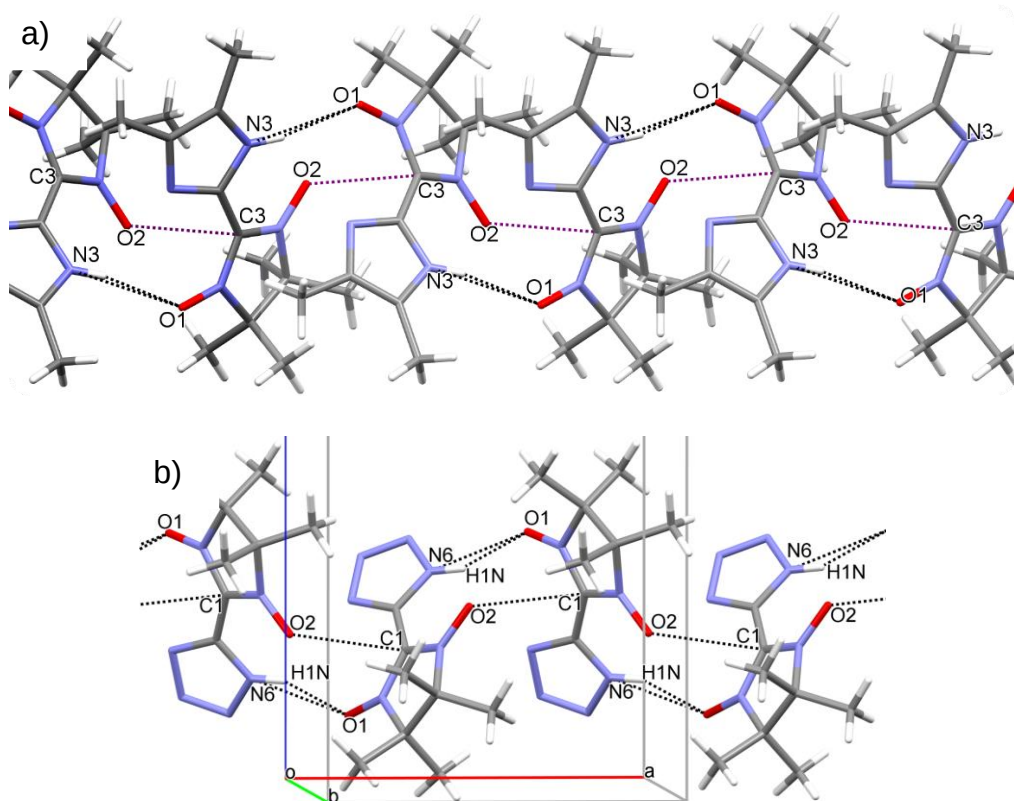
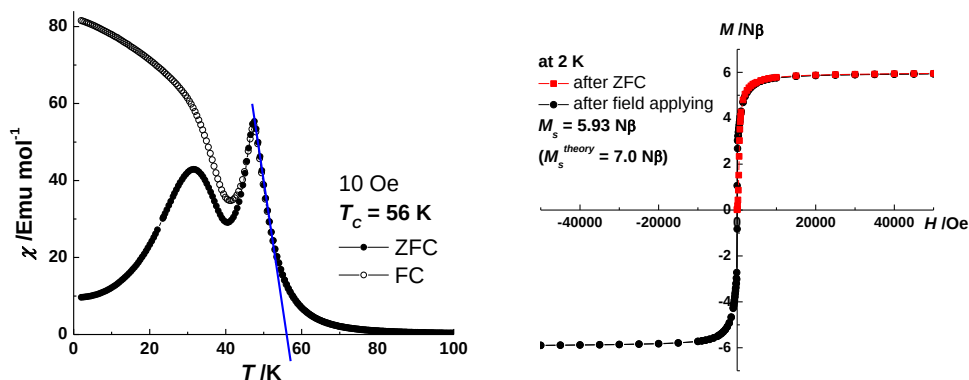


Рисунок 9. Фрагменты цепей, образованной за счет водородных связей N6–H1N...O1 между молекулами NIT(MeMe)ImH (a) и NITTetr (b).

С использованием нитронилнитроксилов $\text{NIT}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{ImH}$ синтезирована серия гетероспиновых комплексов марганца $\{[\text{Mn}^{\text{II}}_2(\text{NIT}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{Im})_3]\text{X}\}_n$, где $\text{X} = \text{ClO}_4^-, \text{BF}_4^-, \text{PF}_6^-$, представляющих собой устойчивые при обычных условиях соединения. Комплексы получали путем взаимодействия перхлората $\text{Mn}(\text{II})$ с тремя эквивалентами парамагнитного лиганда или двух эквивалентов ацетата $\text{Mn}(\text{II})$ с перхлоратом натрия и тремя эквивалентами парамагнитного лиганда. Реакции проводили в водно-спиртовой среде.

Проведены измерения магнитных свойств комплексов с использованием СКВИД магнетометра в широком температурном диапазоне 2–300 К и впервые в условиях повышенного давления вплоть до 0.67 GPa. Построены магнитно-структурные корреляции, присущие комплексам $\{[\text{Mn}^{\text{II}}_2(\text{NIT}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{Im})_3]\text{X}\}_n$, выявлена зависимость их магнитных свойств от прилагаемого давления. Путем варьирования структуры лиганда и аниона удалось повысить температуру перехода в магнитно-упорядоченное состояние с 3.6 К (комплекс $\{[\text{Mn}^{\text{II}}_2(\text{NIT}(\text{H},\text{H})\text{Im})_3]\text{BF}_4\}_n$) до рекордной для данного класса соединений – 56 К (комплекс $\{[\text{Mn}_2(\text{NIT}(\text{Me},\text{Me})\text{Im})_3]\text{PF}_6\}_n$).



С использованием синхротронного излучения проведен прецизионный рентгенофазовый анализ поликристаллического образца комплекса $\{[\text{Mn}_2(\text{NNImMe}_2)_3]\text{ClO}_4\}_n$, расшифрована его структура методом полнопрофильного анализа (метода Ритвельда). Установлено, что образцы комплекса монофазны, средний размером кристаллита составляет 140 нм, а величина микронапряжения – 0.22%. Комплекс кристаллизуется в пространственной группе $P2_1$ (моноклинная сингония), при этом параметр кристаллической решетки a отвечает удвоенному расстоянию между слоями в кристаллах комплекса. Отработанный алгоритм расшифровки структуры $\{[\text{Mn}_2(\text{NNImMe}_2)_3]\text{ClO}_4\}_n$ позволит ускорить процедуру решения структур других комплексов, что необходимо для построения магнитно-структурных корреляций. В целом, насколько нам известно, данный результат беспрецедентен в отношении магнетиков на основе комплексов металлов с радикалами.

Таблица 3. Параметры кристаллической решетки комплексов $\{[\text{Mn}_2(\text{NIT})_3]\text{ClO}_4\}_n$ с парамагнитными анионами $\text{NIT} = \text{NIT}(\text{MeMe})\text{Im}$, $\text{NIT}(\text{H,H})\text{Im}$ и NITBzIm .

Парамагнитный анион	$\text{NIT}(\text{H,H})\text{Im}$	$\text{NIT}(\text{MeMe})\text{Im}$	NITBzIm
Crystal parameters	Single crystal	Powder	Powder
a (Å)	10.325(1)	22.0782(10)	24.62(6)
b (Å)	17/870(6)	18.0963(5)	18.50(5)
c (Å)	11.063(1)	11.5066(4)	11.13(3)
β (°)	93.43(4)	90.175(4)	90
Space group	$P2_1$	$P2_1$	$P2_12_12_1$

Наблюдаемый в $\{[\text{Mn}_2(\text{NNImMe}_2)_3]\text{ClO}_4\}_n$ магнитный фазовый переход исследован с применением ИК- и ЭПР- спектроскопии. Показано, что переход ферромагнетика в магнитно-упорядоченное состояние никак не проявляется в ИК-спектре, тогда как в спектре ЭПР происходят характерные изменения, вызванные переходом гетероспиновых слоев $[\text{Mn}_2(\text{NIT}(\text{Me,Me})\text{Im})_3]_n$ в ферромагнитное состояние (рис. 10).

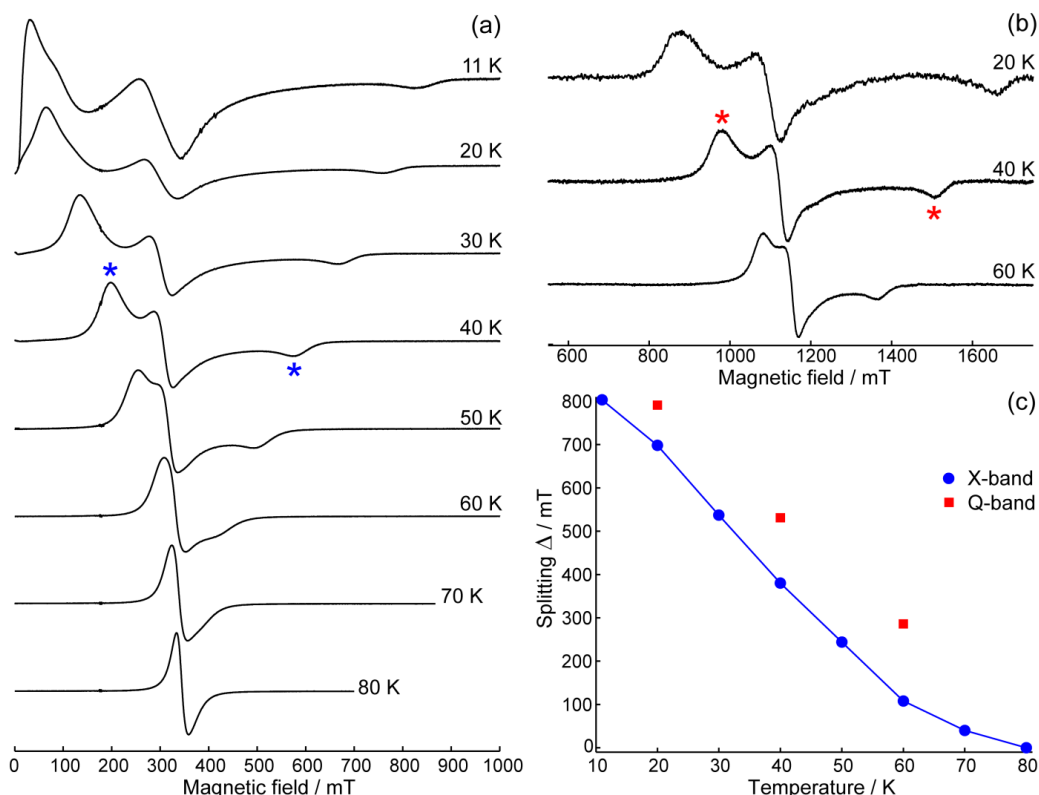


Рисунок 10. (a) Спектры ЭПР ($\nu_{mw} \approx 9.74$ GHz) комплекса $\{[Mn_2(NIT(Me,Me)Im)_3]ClO_4\}_n$ в X- и Q-диапазоне при 11–80 K.

Йод- и этинилсодержащие «куновские» -вердазины, оксовердазины и нитронилнитроксиды были исследованы в качестве строительных блоков для синтеза мультиспиновых систем посредством реакции Согонашира. В результате были получены одиннадцать бирадикалов с приемлемыми выходами (рис. 11).

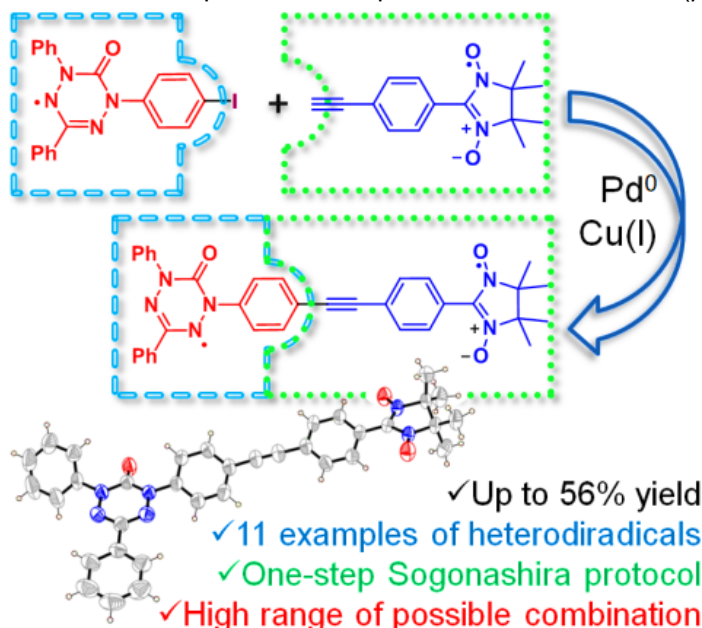
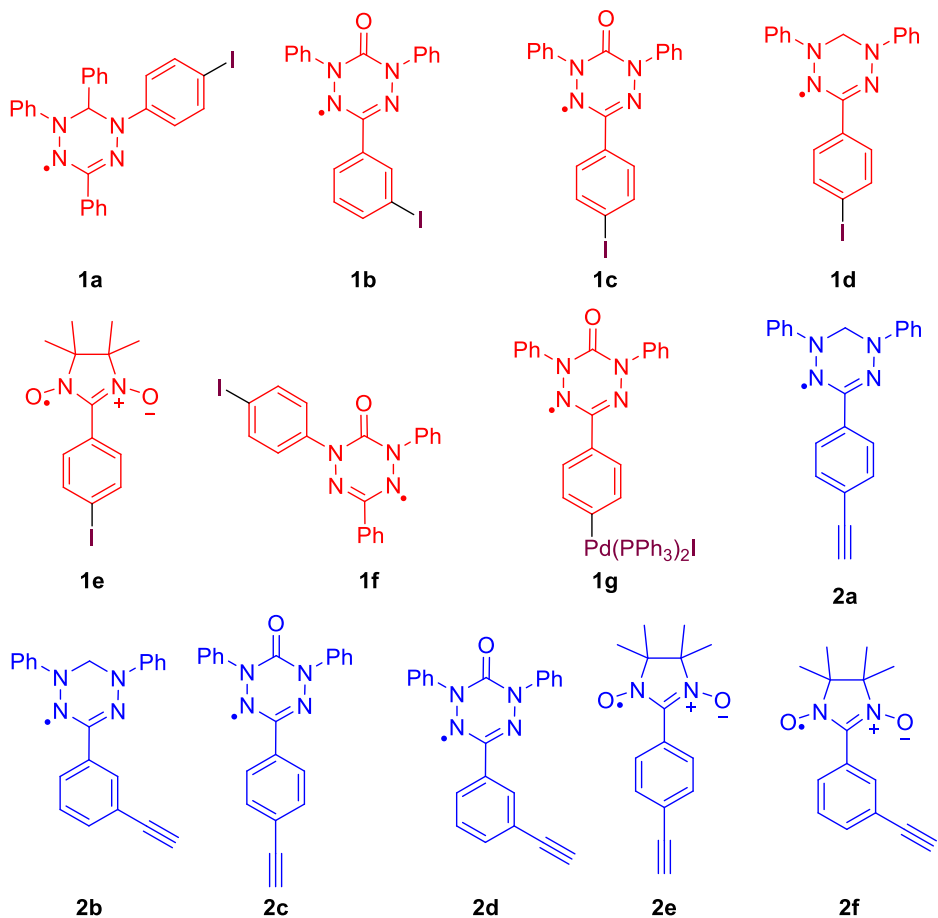
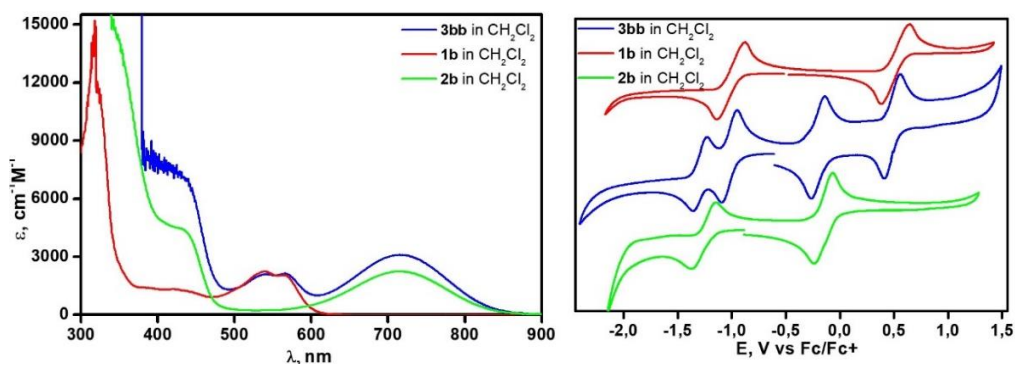
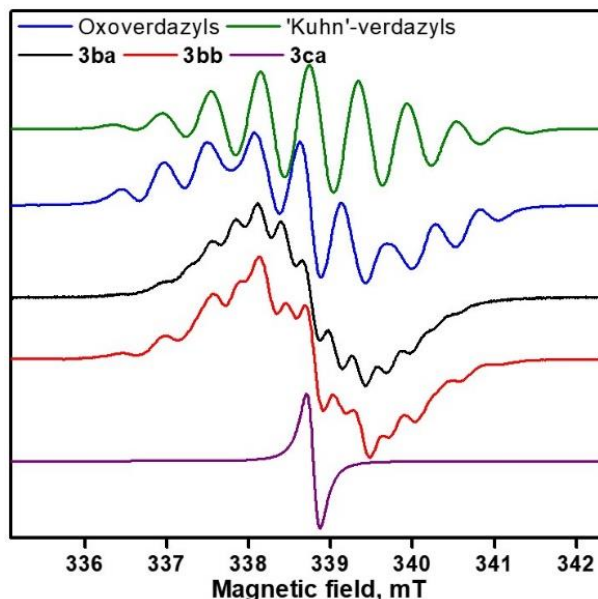


Рисунок 11. Схема получения бирадикалов.



Анализ реакционной способности строительных блоков показал, что оксовердазилиодиды являются наиболее реакционноспособными в реакции Соногашира. Полученные бирадикалы охарактеризованы методами циклической вольтамперометрии, УФ-видимой спектроскопии и ЭПР, например 3bb, как показано на рисунке ниже.





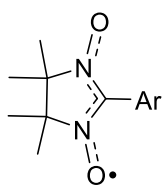
Показано, что некоторые из полученных вердазил-вердазильных и вердазил-нитронилнитроксильных бирадикалов обладают высокой стабильностью при хранении и являются перспективными для дальнейших исследований.

Грант РФ 18-13-00173 «Графеновые наноструктуры, функционализированные стабильными радикальными группами»

Руководитель проекта: д.х.н. Третьяков Евгений Викторович

Развит молекулярный подход к получению наноглеродных магнитных материалов, основанный на функционализации краев графеновых наноструктур радикальными группировками. Данный подход представлен в обзоре “От спин-меченых конденсированных полиароматических соединений к магнитно-активным графеновым наноструктурам”, опубликованном в журнале Успехи химии. В обзоре в плане методологического содействия исследованиям в области спин-меченых графеновых структур рассмотрены синтез и свойства их ближайших предшественников – конденсированных полициклических ароматических углеводородов и гетероатомных аналогов, несущих нитроксильные группы, а затем сформулированы задачи, связанные с дизайном магнитно-активных графеновых материалов. Такой взгляд на проблему получения магнитно-активных графеновых наноструктур представлен в литературе впервые.

В обзоре показано, что в синтезе и исследовании магнитно-активных полициклических ароматических углеводородов, несущих парамагнитный группы, наиболее перспективными являются парамагнетики нитронилнитроксильного ряда

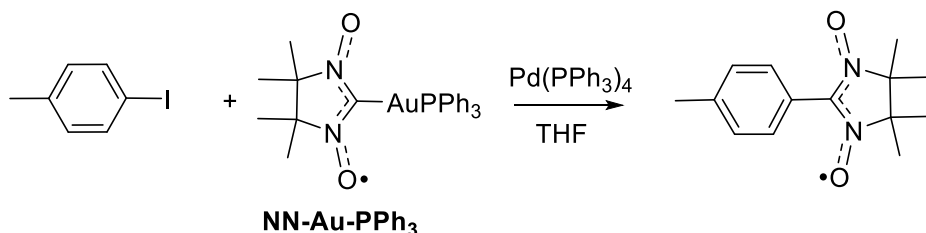


NN-Ar

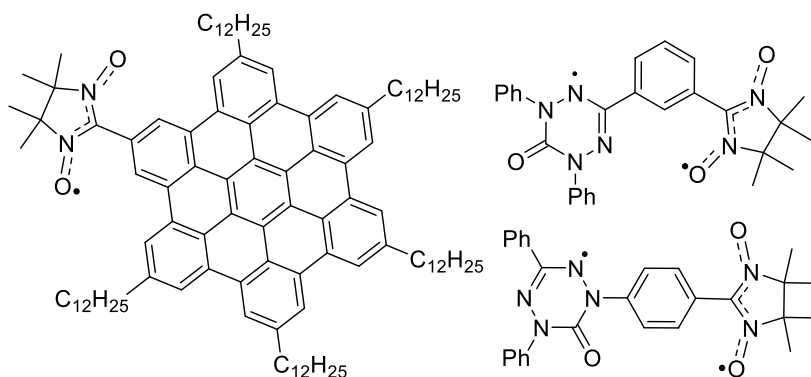
NN-Ar. Они сочетают достаточную стабильность, позволяющую выделять данные соединения в свободном виде, и способность инжектировать спиновую плотность в ароматические системы. Именно по этой причине первоначально мы концентрировались на разработке способов получения графеновых наноразмерных молекул, несущих нитронилнитроксильные группы. В качестве основного метода получения таких молекул рассматривалась

реакция кросс-сочетания арилгалогенидов с парамагнитным золотоорганическим соединением **NN-Au-PPh₃** [Chem. Lett. 2014, 43, 678]. Ограничивающим фактором

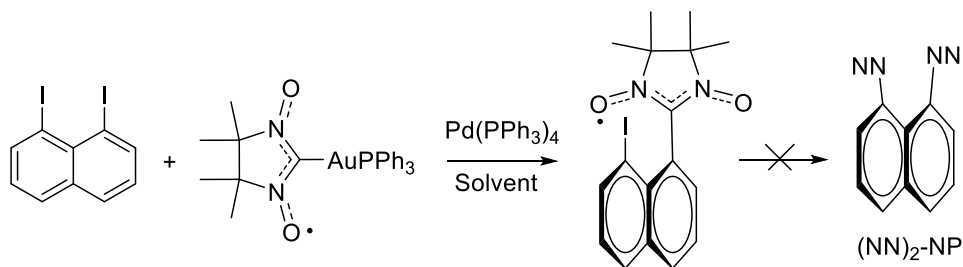
применения данной реакции служит устойчивость **NN-Au-PPh₃**, который при нагревании до кипения в ТГФ уже начал активно разлагаться с образованием на стенках колб золотого зеркала. Поэтому реакцию проводили при температуре ~60 °С, при которой достаточную активность проявляли только арилиодиды. Поскольку полученные нами дибром-производные гексабензокоронена и полибром-производное графеновой наноленты продемонстрировали в реакции кросс-сочетания низкую реакционную способность, то с использованием модельной реакции мы попытались найти более подходящие условия проведения синтеза.



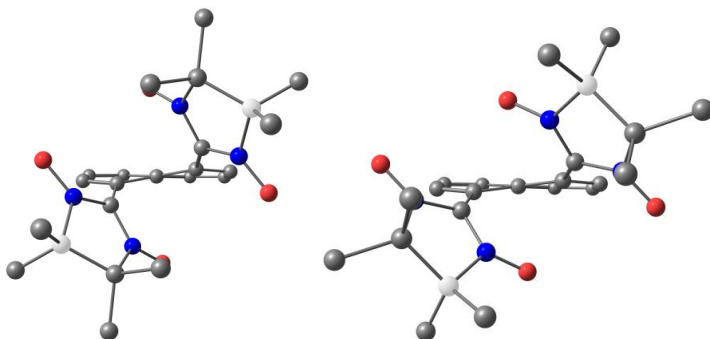
Исследование показало, что в пирролидине парамагнетик **NN-Au-PPh₃** выдерживает нагревание до 100 °С, но при этом не вступает в реакцию кросс-сочетания. Напротив, в ацетонитриле или ДМФА радикал не разлагается при 80–85 °С и, что ценно, при этих температурах проявляет большую реакционную способность, чем при нагревании в ТГФ. С целью отработки методики реакция кросс-сочетания была успешно проведена на ряде сложных галогенпроизводных. В найденных условиях удалось синтезировать и полностью охарактеризовать спин-меченый гексабензокоронен и ряд лабильных нитронилнитроксидов с вердазильным остовом.



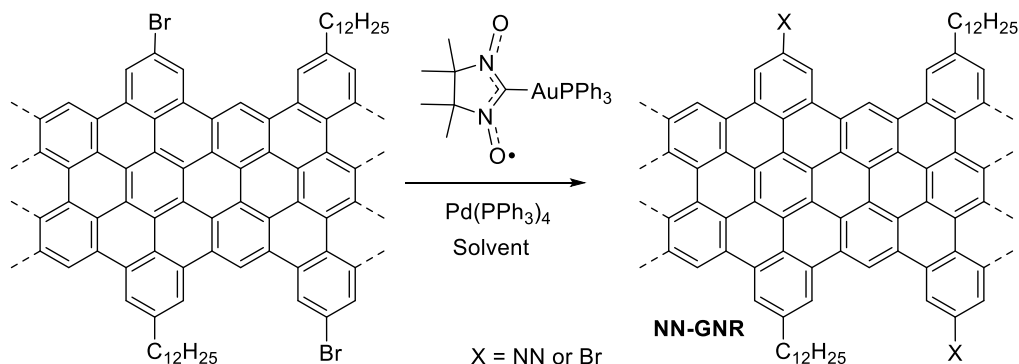
Найденные условия проведения реакции кросс-сочетания мы попытались применить к синтезу производного нафталина (NN)₂-NP, несущего две нитронилнитроксильные группы в пери-положениях. Для получения (NN)₂-NP 1,8-диоднафталин вводили в реакцию кросс-сочетания с избытком **NN-Au-PPh₃**. В результате получали монардикал **NN-NP-I**, который далее в реакцию кросс-сочетания не вступал. Молекулярная и кристаллическая структура **NN-NP-I** установлены методом рентгеноструктурного анализа, который выявил беспрецедентное искажение геометрии связи нитронилнитроксильного фрагмента с ароматическим циклом.



Еще более нагруженная структура возникает по данным квантово-химических расчетов при введении двух радикальных групп. В двух наиболее стабильных конформациях нитронилнитроксильные группы вынужденно отклоняются по разные стороны от ароматического ядра, принимая полуразвернутое положение. При этом, расчеты предсказывают реализацию в виртуальном бирадикале внутримолекулярных обменных взаимодействий ферромагнитного характера.



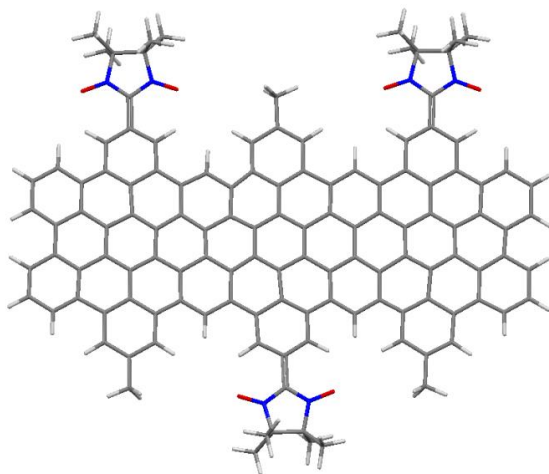
Таким образом, на примере модельного нафталинового производного показано, что функционализация нитронилнитроксильными группами зигзагообразного края конденсированных аренов приводит к структурам с сильной стерической нагрузкой. Поэтому от получения соответствующих галогенированных предшественников стоит отказаться в пользу нанолент с ваннообразными краями. В качестве последней нами была выбрана нанолента **Br-GNR**, с которой в различных условиях были проведены реакции кросс-сочетания с **NN-Au-PPh₃**.



С использованием количественного ЭПР было показано, что даже при 10-кратном избытке реагента **NN-Au-PPh₃** образуются продукты **NN-GNR** с низким содержанием парамагнитных групп (1.3–3%), расположенных, как можно полагать, случайным образом по всей длине графеновой ленты.

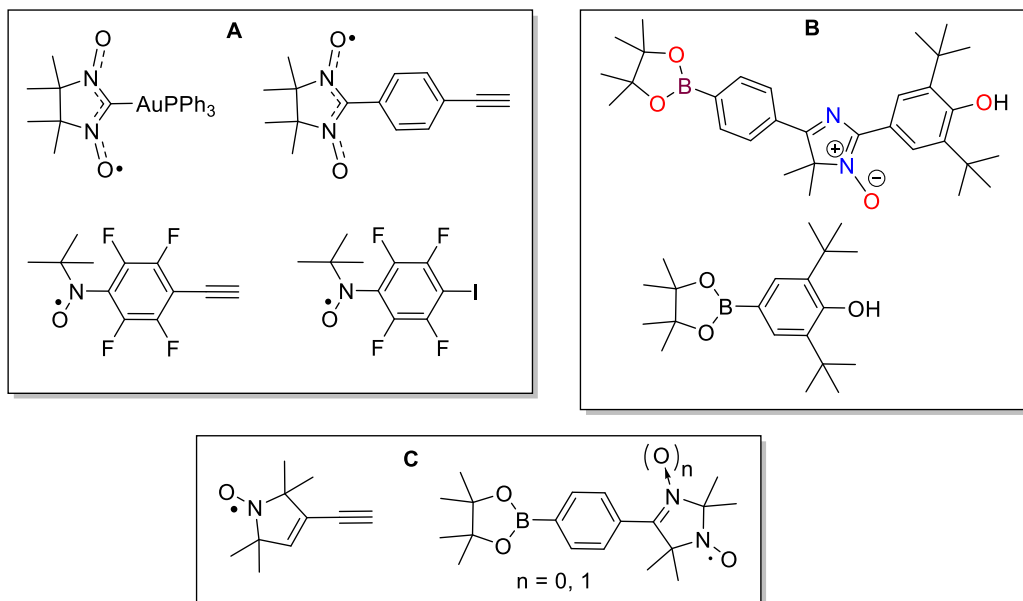
Для оценки параметров обменного взаимодействия в идеальной наноленте **NN-GNR** со 100% содержанием спинов нами проведены расчеты зонной структуры в рамках пакета Quantum-ESPRESSO 5.3 [J Phys Condens Matter 21, 395502]. При этом применялись псевдопотенциалы с нелинейной коррекцией, а также обменно-корреляционный потенциал PBE. Отсечки кинетической энергии для волновых функций и плотности заряда составляли 30 и 240 Ry соответственно. Расчеты проводились двумя способами: с помощью подхода GGA + U, с учетом поправки Хаббарда $U_p(O) = 5.0$ эВ на атомах кислорода и без U [AIP Advances, 5, 087161]. Параметры обменного взаимодействия между нитроксильными радикалами были получены с помощью подхода Broken Symmetry (BS). Например, для показанного ниже фрагмента ленты с тремя парамагнитными заместителями спин-гамильтониан имеет следующий вид:

$$\hat{H} = -2J_{\square R1} \cdot \hat{S}_{R3} - 2J_{\perp R1} \cdot \hat{S}_{R2} - 2J_{\perp R3} \cdot \hat{S}_{R2}$$



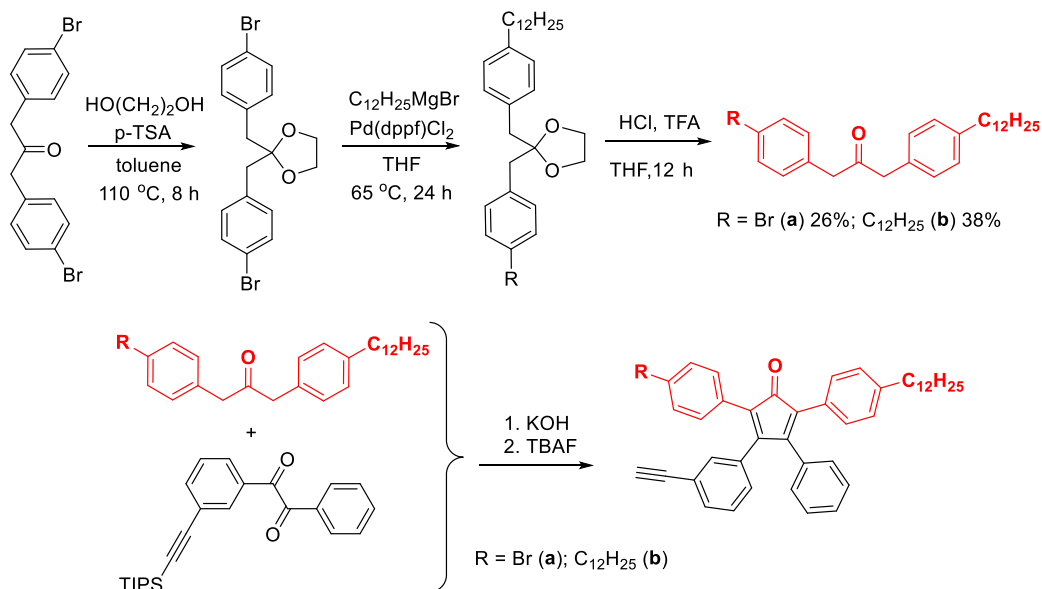
Фрагменты с числом спинов >4 исследовать не удалось из-за ограничений метода, хотя во всех модельных фрагментах алкильные цепи $C_{12}H_{25}$ были замещены на CH_3 группы. Проведенные расчеты показали, что обменное взаимодействие между нитроксильными фрагментами поперек ленты носит антиферромагнитный характер, его параметр J_1 составляет величину $0.2\text{--}0.4 \text{ см}^{-1}$. Напротив, вдоль ленты реализуется обменное взаимодействие ферромагнитного характера, характеризующееся $J_2 = 0.06 \text{ см}^{-1}$. Рассчитанные значения совпадают по знаку с экспериментально измеренными параметрами обменного взаимодействия, составляющими $J_1 = -8.3 \cdot 10^{-4} \text{ см}^{-1}$ и $J_2 = 4.0 \cdot 10^{-4} \text{ см}^{-1}$, но превышают их на два порядка. Последнее согласуется с данными количественного ЭПР о 1.3–3% содержании спинов в образцах.

Поскольку реагент **NN-Au-PPh₃** не способен обеспечить получение спин-меченых графеновых наноструктур с требуемой эффективностью, мы обратили свой взор в сторону более стабильных парамагнитных меток. В рамках проекта получена серия парамагнитных блоков или их диамагнитных предшественников различного строения, в том числе ранее не известных, распределенных ниже по группам **A-C**.

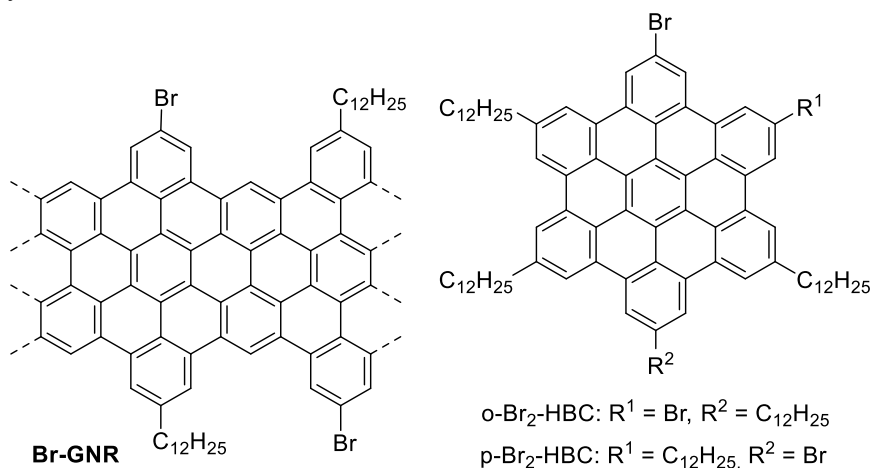


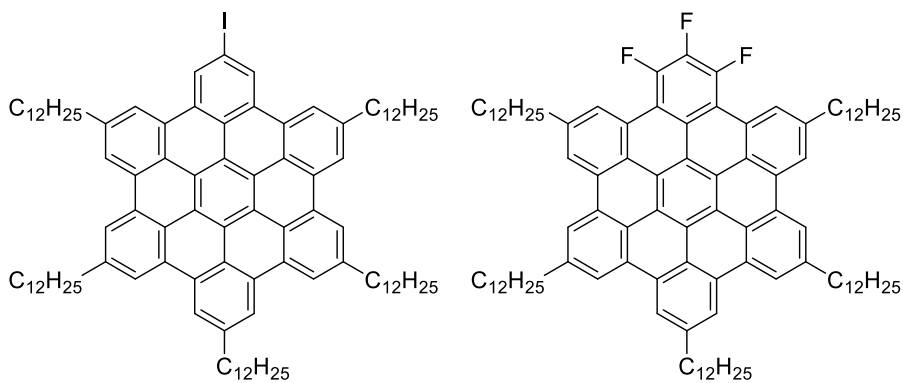
Сопряженные нитроксилы типа **A** способны обеспечить эффективное инжектирование спиновой плотности в нанографеновый остов, однако их стабильность, а значит “выживаемость” в реакциях кросс-сочетания уступает таковым парамагнетиков типа **C**. Диамagneticные предшественники **B** феноксильного и гибридного феноксил-нитроксильного радикалов наиболее удобны для введения в нано-графеновый остов, но требуют затем применения окислителей для перевода в парамагнитное состояние.

Реализованы многостадийные синтезы графеновых наноразмерных молекул. Разработан новый путь к ключевым цикlopentadiенонам, например этинил-замещённого цикlopentadiенона, Используемый для сборки последнего бром-замещенный 1,3-дифенил-2-пропанон получали путем, включающим в себя защиту кето-группы, палладий-катализируемую реакцию кросс-сочетания диоксолана с додецилмагниибромидом с образованием в зависимости от соотношения реагентов моно- или диалкилпроизводных и их гидролиз. Данный метод надежен и позволяет нарабатывать целевые полупродукты в необходимых количествах.

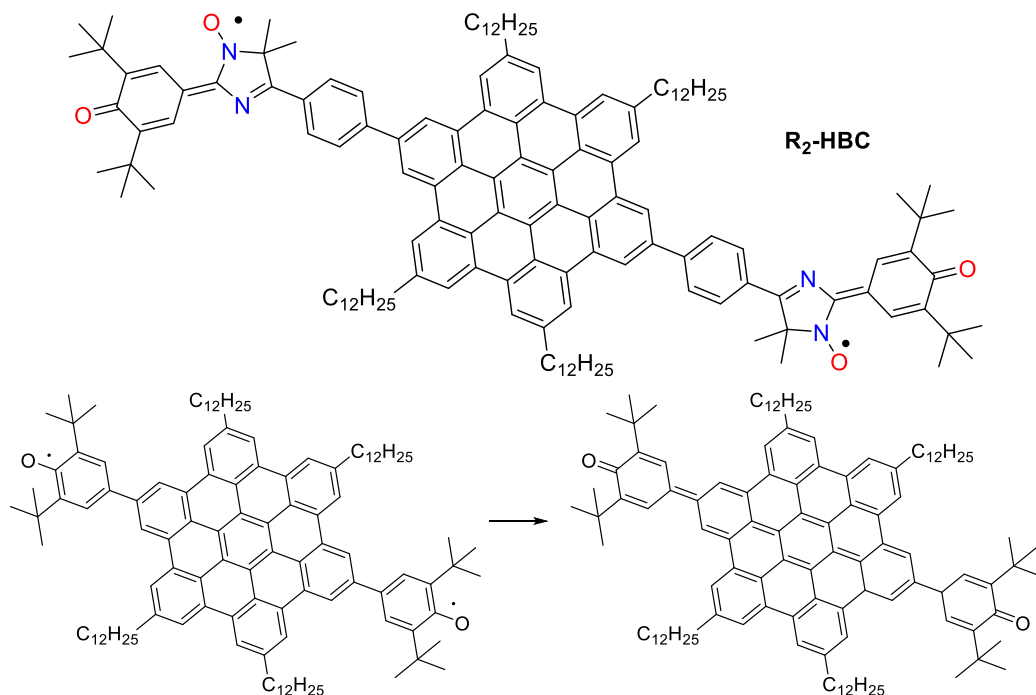


Наработка новым способом этинил-замещённого цикlopentadiенона позволила реализовать многостадийный синтез полимера **Br-PP** в количествах, достаточных для последующих экспериментов (~200 мг). Согласно данным геля хроматографии средняя молекулярная масса полимера варьировалась от $1.4 \cdot 10^5$ до $2.1 \cdot 10^5$ г/моль, что согласно оценкам, должно после графитизации давать наноленты **Br-GNR** со средней длиной более 100 нм. Кроме того, с использованием диалкил-замещенного 1,3-дифенил-2-пропанола получены фтор-, бром- и иодпроизводные гексабензокоронена, предназначенные для последующего введения спиновых меток.

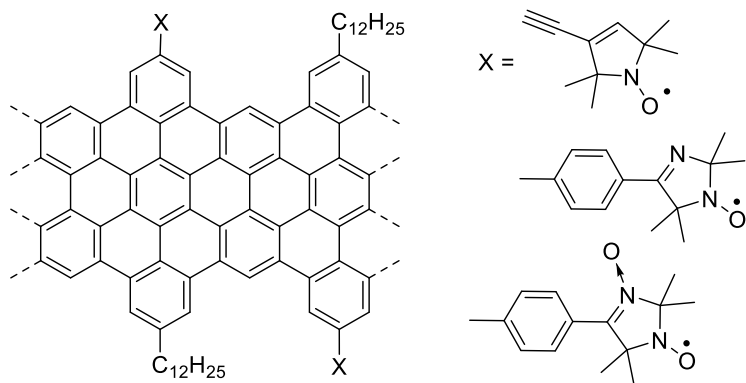




Разработаны способы получения первых высокоспиновых производных гексабензокоронена. Первым примером служит бирадикал с двумя гибридными феноксил-нитроксильными спиновыми метками, синтезированный с выходом 87%. По данным ЭПР в бирадикале реализуется слабый внутримолекулярный обмен. Бирадикал склонен к агрегации даже в сильно разбавленных растворах. Бирадикал с феноксильными заместителями характеризуется сильным обменом и непродолжительным временем жизни в растворе вследствие перехода в диамагнитную суперхиноидную форму.



Накопленные компетенции и опыт в молекулярной сборке спин-меченых графеновых нанструктур позволил впервые реализовать синтез графеновых нанолент с высоким содержанием спиновых меток (~90%). В качестве таковых использовались ацетиленовое производное пирролин-1-оксильного радикала и фенил-замещенные 3-имидазолин-1-оксильные радикалы.



По данным ЭПР мониторинга синтезированные парамагнитные графеновые наноленты устойчивы при обычных условиях и длительном хранении. При нанесении на поверхность золота молекулы графеновой наноленты, несущей по краям пирролин-1-окисльные радикалы, стремятся к параллельной укладке, периодичность которой составляет величину ~ 5.1 нм.

Таким образом, в ходе реализации проекта впервые обозначена область исследований, связанная с дизайном спин-меченых графеновых наноструктур, сформулированы подходы к их получению, оптимизированы многостадийные синтезы графеновых наноструктур (12-17 стадий!), предложены новые пути синтеза полупродуктов, получены новые спиновые метки, изучена возможность их введения в нанографеновый остов, в том числе с использованием модельных реакций и структур, наконец, синтезированы спин-меченные графеновые наноленты с высоким содержанием парамагнитных группировок $\sim 90\%$). Получены первые изображения укладки спин-меченых нанолент на поверхности золота.

Грант РФФИ 19-53-53003 «Синтез полифторированных бензоаннелированных гетероциклов на основе циклизации с диоксидом углерода»

Руководитель проекта: к.х.н. Политанская Лариса Владимировна

Фиксация углекислого газа в ценные органические соединения является активно развивающимся современным направлением синтетической органической химии, поскольку CO_2 – это экологически чистый, дешевый, возобновляемый и нетоксичный источник углерода.

Известно, что молекула CS_2 , являющаяся изоэлектронным аналогом CO_2 , более химически лабильна в реакциях с нуклеофилами. Однако, закономерности протекания таких реакций могут быть похожи. В этой связи было изучено взаимодействие полифторированных арилгидразонов с CS_2 . Установлено, что наиболее подходящими условиями для осуществления данной реакции является использование ацетонитрила в качестве растворителя и DBU (1,8-дизабицикло[5.4.0]ундек-7-ена) в качестве катализатора. В этих условиях наблюдалось нуклеофильное присоединение активированного основанием N-нуклеофильного центра ароматического субстрата к атому углерода молекулы CS_2 , сопровождаемое последующим замещением o-атома фтора атомом S и замыканием гетероцикла (Схема 1).

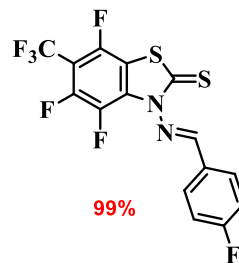
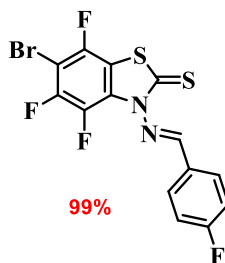
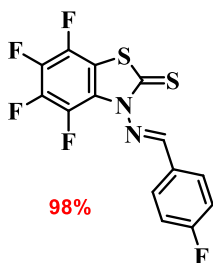
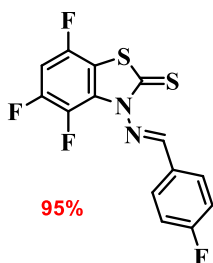
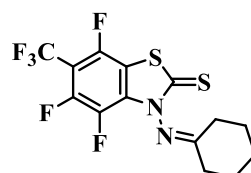
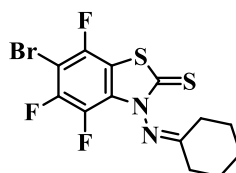
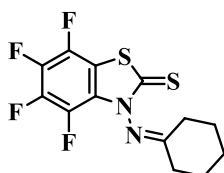
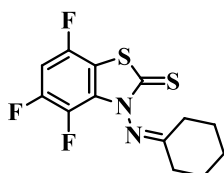
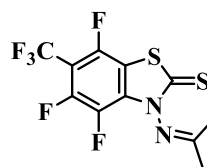
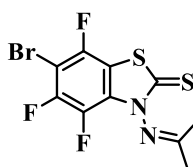
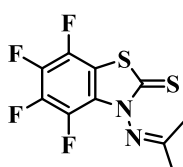
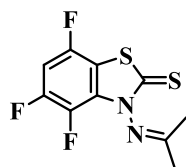


Схема 1. Получение фторированных 3-амино-2-меркаптобензотиазолов.

На завершающем этапе реализации проекта впервые были осуществлены реакции полифторированных *o*-алкиланилинов с диоксидом углерода (Схема 2).

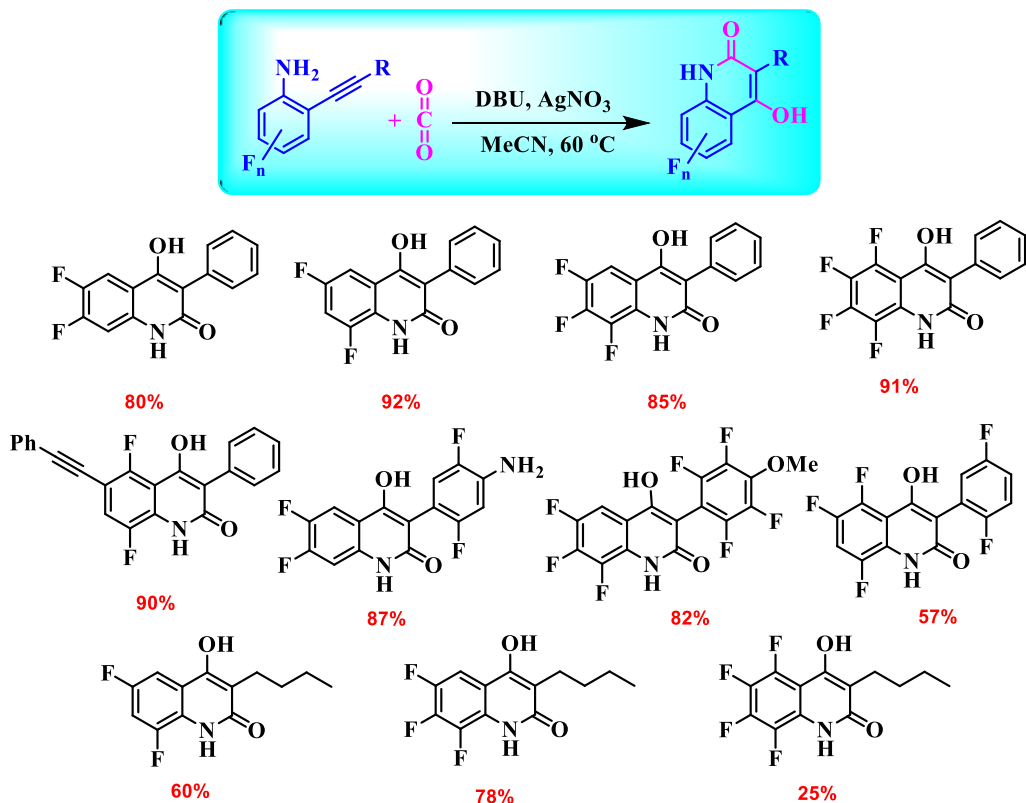


Схема 2. Получение полифторированных 4-гидрокси-3-фенилхинолин-2(1*H*)-онов путем гетероциклизации *o*-алкиниланилинов с углекислым газом.

Учитывая, что CO_2 обладает высокой термодинамической и кинетической стабильностью, органические реакции с его участием обычно требуют использования относительно высокореакционного реагента и катализаторов переходных металлов. Для активации исходного субстрата в среде ацетонитрила использовалось основание (DBU) и соль AgNO_3 , что позволило снизить энергетический барьер переходного состояния и явилось ключом к успешной реализации термодинамически благоприятного образования 4-гидрокси-3-фенилхинолин-2(1*H*)-онов уже при нормальном давлении углекислого газа.

На основании анализа экспериментальных и литературных данных был предложен следующий механизм взаимодействия полифторированных *o*-алкиниланилинов **1** с CO_2 (Схема 3). Активированная действием DBU аминогруппа субстрата (структура **A**) взаимодействует с молекулой углекислого газа. При этом одна из двойных связей $\text{C}=\text{O}$ **B** разрывается с образованием карбаминовой кислоты (структура **B**). Далее под действием переходного металла (**M**) тройная $\text{C}\equiv\text{C}$ связь трансформируется с образованием циклического переходного состояния (структура **C**). Затем при участии основания происходит перенос протона от атома **N** к атому **O**. Образовавшаяся при этом структура **D** затем трансформируется в изоцианатное производное **E** путем разрыва связи $\text{C}-\text{O}$. Получаемый при этом енольный интермедиат **F** далее подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием хинолин-2,4-диола **G**, который, в свою очередь, трансформируется в термодинамически более стабильный конечный продукт – 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-он **2**.

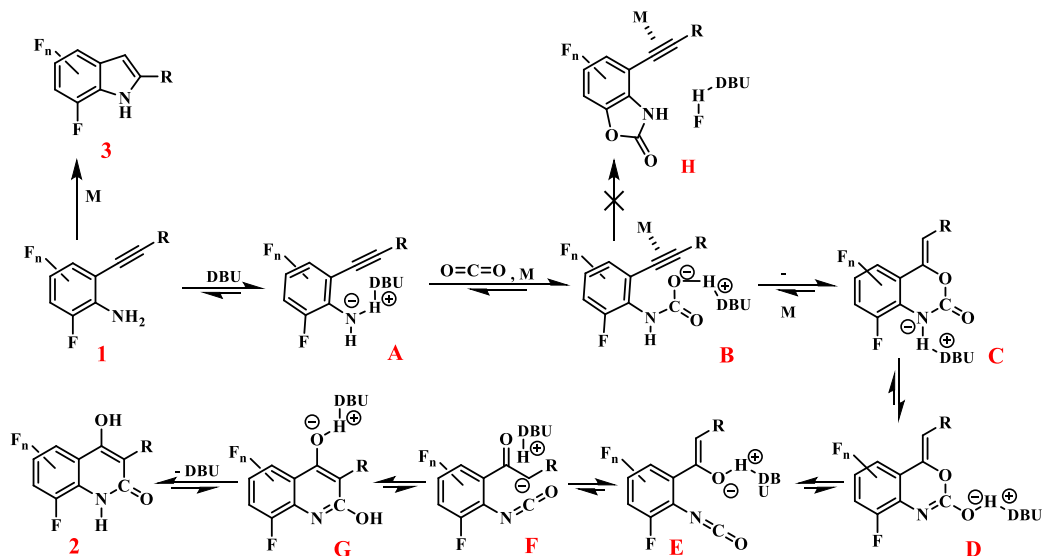


Схема 3. Предложительный механизм катализируемой DBU и переходным металлом (M) реакции полифторированных *o*-алкиниланилинов **1** с CO₂.

Примечательно, что ни в одной из реакций полифторированных анилинов **1** с CO₂ в присутствии DBU не были обнаружены продукты, соответствующие нуклеофильному замещению атома F в *o*-положении к аминогруппе (структура **H** на схеме 3). Такие превращения наблюдались нами ранее в реакциях полифторированных арилгидразонов с CS₂, проводимых в ацетонитриле в присутствии DBU (Схема 1). Наши исследования показали, что в реакции полифторированных анилинов с CO₂ нуклеофильной способности отрицательно заряженного атома кислорода недостаточно для замещения атома фтора на стадии образования карбаминовой кислоты (структура **B**, Схема 3), по крайней мере, в условиях нормального давления углекислого газа.

Выдерживание силилэтинильных производных трифторанилина **1a** и **1b** с AgNO₃ в присутствии DBU и CO₂ в стандартных реакционных условиях привело к образованию незамещенного по пиррольному кольцу индола **3** (Схемы 3 и 4). По-видимому, на первой стадии реакции в обоих случаях происходил гидролиз исходных соединений под действием DBU с образованием 6-этинил-2,3,4-трифторанилина. На это указывает тот факт, что выход конечного продукта обеих реакций не зависит от природы алкильных фрагментов в заместителе при тройной связи (TMS или TIPS) в исходных субстратах. После этого в присутствии катализатора переходного металла протекает превращение, характерное для полифторированных *o*-алкиниланилинов, а именно циклизация в индол.

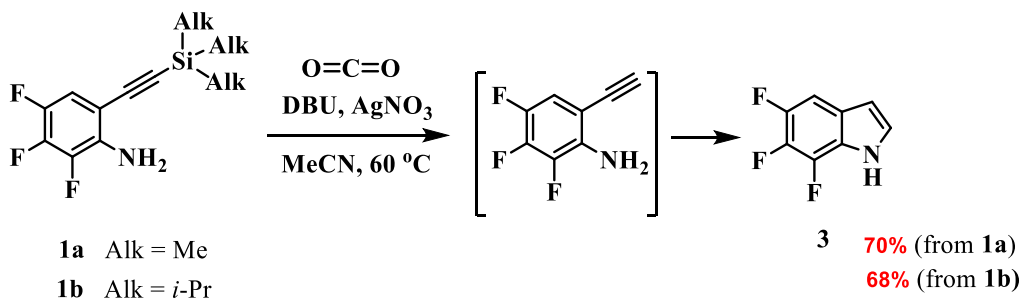


Схема 4. Получение фторированного индола **3**.

Таким образом, нами установлено, что полифторированные о-алкиниланилины реагируют с AgNO_3 в присутствии DBU и CO_2 с образованием гетероциклических продуктов. В большинстве случаев образуются фторсодержащие 4-гидроксихинолин-2(1H)-оны, т. е. продукты включения молекулы CO_2 в гетероцикл. Эти соединения представляют значительную ценность в качестве перспективных биологически активных малых молекул

Грант РФФИ 20-53-50016 «Сопряженные нитроксильные радикалы»

Руководитель проекта: д.х.н. Третьяков Евгений Викторович

Стабильные органические радикалы находят широкое и разнообразное применение в химии, физике и медицине; они используются при создании новых материалов и технологий. В соответствии с функциональным предназначением органических парамагнетиков создаются новые типы этих соединений, обладающие необходимым строением и связанным с ним набором свойств. В последнее время яркими достижениями отмечена область специфической группы органических парамагнетиков, а именно, сопряженных, нитроксильных радикалов, в которых спиновая плотность делокализована как по NO-группе, так и по соседнему непредельному фрагменту (кратной связи, (гетеро)ароматическому циклу). Созданы подходы к синтезу металлоорганических производных нитронилнитроксидов, разработаны пути их использования в синтезе труднодоступных парамагнетиков и высокоспиновых систем, получены стабильные триплетные бирадикалы с близкой к 100% заселённостью основного состояния при комнатной температуре, выявлены низкотемпературные эффекты в твердых фазах бирадикалов в магнитных полях и особенности магнитного поведения спин-меченых конденсированных полиароматических систем. Существенный вклад в развитие области сопряженных нитроксидов, становление новых научных направлений внесли российские исследователи, за которыми закреплен абсолютный приоритет в таких областях как синтетическая химия классических нитронилнитроксильных радикалов и их применение в молекулярном дизайне магнетиков и магнитно-активных нанографеновых структур, синтез и изучение гибридных феноксил-нитроксидов, химия и электрохимия алкил-замещенных диарилнитроксидов, уникальные реакции окислительного C–O сочетания с использованием альфа-ацил-нитроксидов. Предварительная оценка с использованием баз данных SciFinder и Reaxys выявила более 2000 ссылок на оригинальные статьи и патенты, опубликованных только за последние 10 лет и содержащих информацию о сопряженных нитроксилах. Появился ряд знаковых работ по целому ряду направлений, в которых сопряженные нитроксиды использовались для создания магнетиков на молекулярной основе, а именно, органических и гибридных магнитно-упорядоченных материалов, магнитных сенсоров на изменение параметров состояния (T, p), фотомагнитных переключателей, созданы материалы с эффектами кооперативного валентного таутомеризма, магнитно-активных графеновых наноструктур, органических солнечных батарей. Сопряженные нитроксиды нашли активное применение в целом ряде медицинских областей. Подвести итог работам последних лет призван задуманный оригинальный научный обзор, нацеленный на то, чтобы собрать воедино достижения химии сопряженных нитроксильных радикалов, рассмотреть специфику их физико-химических свойств и присущие им магнитно-структурные корреляции, обобщить

сферы практического применения. Организован обзор будет по структурному принципу; помимо введения и заключения в состав обзора войдут следующие тематические главы: 1. Арил(гетарил)-замещенные нитроксиды 1.1. Ациклические арил(гетарил)-замещенные нитроксиды 1.2. Аннелированные с ароматическим(гетероароматическим) ядром циклические нитроксиды 2. Гетероциклические винилнитроксиды с эндо- и экзометиленовой связью 3. Моно и динитроксиды ряда пиррола 4. Классические нитронилнитроксильные радикалы 5. Нитронилнитроксиды ряда бензимидазола 6. Стабильные гибридные феноксил-нитроксиды 7. Фталимид-N-оксильные стабильные радикалы 8. Квантовая химия нитроксильных радикалов, дирадикалов 9. Потенциал практического использования сопряженных нитроксидов. Внутри каждой главы будут рассмотрены базовые и вновь развитые подходы к синтезу соответствующего класса сопряженных нитроксильных радикалов, будут представлены сведения об их строении, свойствах и различного вида корреляциях. В отдельную главу будут вынесены разнообразные примеры практического применения сопряженных нитроксидов, а также сформулированы перспективные вектора развития области.

Грант РФФИ №18-33-00203 «мол_а» «Разработка новых подходов к синтезу сопряженных нитроксильных радикалов»

Руководитель проекта: к.х.н. Гурская Лариса Юрьевна

Проект направлен на разработку новых подходов к синтезу нитроксильных радикалов на основе реакции ароматического замещения атома фтора. В ходе работы исследовали взаимодействие замещенных полифтораренов с литиевым производным 4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксид-1-оксида (Li-NN). В результате впервые получили продукты замещения атома фтора в *пара*-положении к имеющемуся заместителю, с выходами, увеличивающимися с ростом акцепторных свойств заместителя в полифторарене. В случае реакции тетрафторфталонитрила с Li-NN помимо продукта замещения атома фтора также выделили его производное, образующееся в результате орто-аминодефторирования. Данный амин также был получен с хорошим выходом в результате реакции радикала с жидким аммиаком. Также с хорошим выходом было получено диметиламинопроизводное в результате реакции радикала с диметиламином, генерированным *in-situ* при смешении ДМФ со щелочью. 5,6,7,8-Тетрафтор- и 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолины с Li-NN не давали парамагнитные продукты, однако их N-оксиды вступали в реакцию с литиевым производным с образованием продуктов SNH-реакции по положению 2 пиридиновой части молекулы. Кроме того, был разработан новый подход к нитроксидам, включающий аминодефторирование полифтораренов и дальнейшее окисление образующихся анилинов; данный подход с успехом применен для получения нитроксильных радикалов с полифторароматическим и трет-бутильным фрагментом. Полученный при этом нитроксил с бензонитрильным заместителем удалось выделить и охарактеризовать в виде комплекса с $\text{Cu}(\text{hfac})_2$. Структуры полученных в работе радикалов и координационного соединения установлены с помощью РСА. Кроме того, радикалы охарактеризованы данными ЭПР, ИК, УФ спектроскопии и масс-спектрометрии.

Грант Минобрнауки 2019-05-588-0002-003 на исследования в рамках Партнерской программы Юбера Кюриена – А.Н. Колмогорова с участием научно-

исследовательских организаций и университетов Франции по теме: «Магнитные материалы на основе комплексов металлов со фторированными радикалами»

Руководители проекта: д.х.н. Третьяков Е.В. (НИОХ), проф. Доминик Люно (Университет Клода Бернара Лион 1)

В результате проведения исследований по проекту:

1. Разработаны новые способы получения фторированных радикалов. Впервые в химии полифторированных арил- и гетарилзамещенных трет-бутиларил-нитроксилов применён подход, использующий в качестве ключевой стадии нуклеофильное замещение атома фтора в ряду полифтораренов. Найдено, что последовательное действие трет-бутиламина и мета-хлорнадбензойной кислоты на октафтортолуол и пентафторбензонитрил, приводит к образованию соответствующих N-трет-бутилполифторариламинов и устойчивых трет-бутилполифторарилнитроксилов с выходами близкими к количественным.

2. Установлено, что трет-бутилполифторарилнитроксилы, полученные из октафтортолуола и пентафторбензонитрила при взаимодействии с гексафторацетилацетонатом меди (II) в хлороформе образуют стабильные и высоколетучие комплексы состава 1:2 с аксиальной координацией парамагнитных лигандов, что обуславливает внутримолекулярное ферромагнитное взаимодействие между парамагнитными центрами.

3. Показано, что пентафторпиридин и 2,4,6-трифтор-3,5-дихлорпиридин с высокими выходами превращаются в соответствующие N-трет-бутилполигалогенгетариламины, которые при окислении образуют неустойчивые нитроксилы. Последовательным действием мета-хлорнадбензойной кислоты и гексафторацетилацетоната меди (II) на 4-(трет-бутиламино)тетрафторпиридин, а также 4-(трет-бутиламино)-2,6-дифтор-3,5-дихлорпиридин, получены комплексы, имеющие молекулярное строение и состав 1:2 или цепочечно-полимерное строение с мотивом голова-хвост. Во всех комплексах по данным рентгеноструктурного исследования реализуется аксиальная координация парамагнитного лиганда.

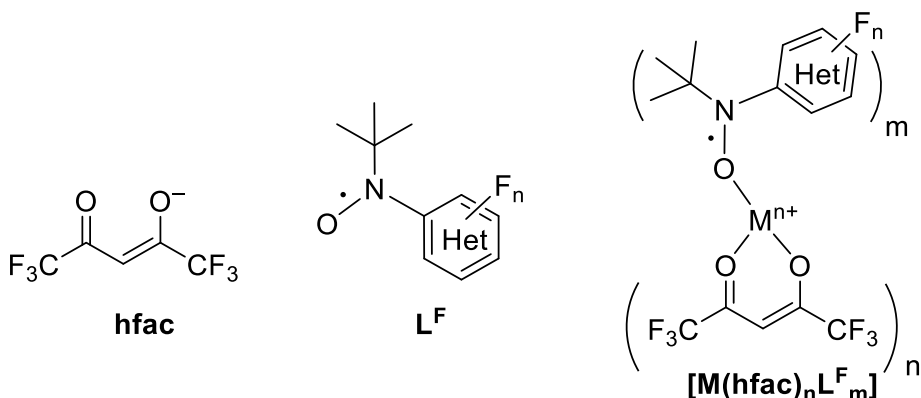
4. Разработаны способы получения фторированных бензимидазолил- и бензотиазолилзамещенных нитронилнитроксилов с различным числом и расположением атомов фтора. Найдены условия выращивания качественных (пригодных для рентгеноструктурного исследования) кристаллов фторированных бензимидазолил- и бензотиазолилзамещенных нитронилнитроксилов.

5. Проведено рентгеноструктурное исследование, изучены магнитные свойства бензимидазолил- и бензотиазолилзамещенных нитронилнитроксилов на СКВИД-магнетометре в широком температурном диапазоне 2-300 К. Синтезированы магнитно-активные комплексы металлов со фторированными нитроксилами различной архитектуры и сложности. Выявлены магнитно-структурные корреляции синтезированных комплексов с использованием СКВИД-магнетометрии, монокристалльного рентгеноструктурного анализа и квантово-химических расчетов.

Наиболее значимые результаты представлены ниже.

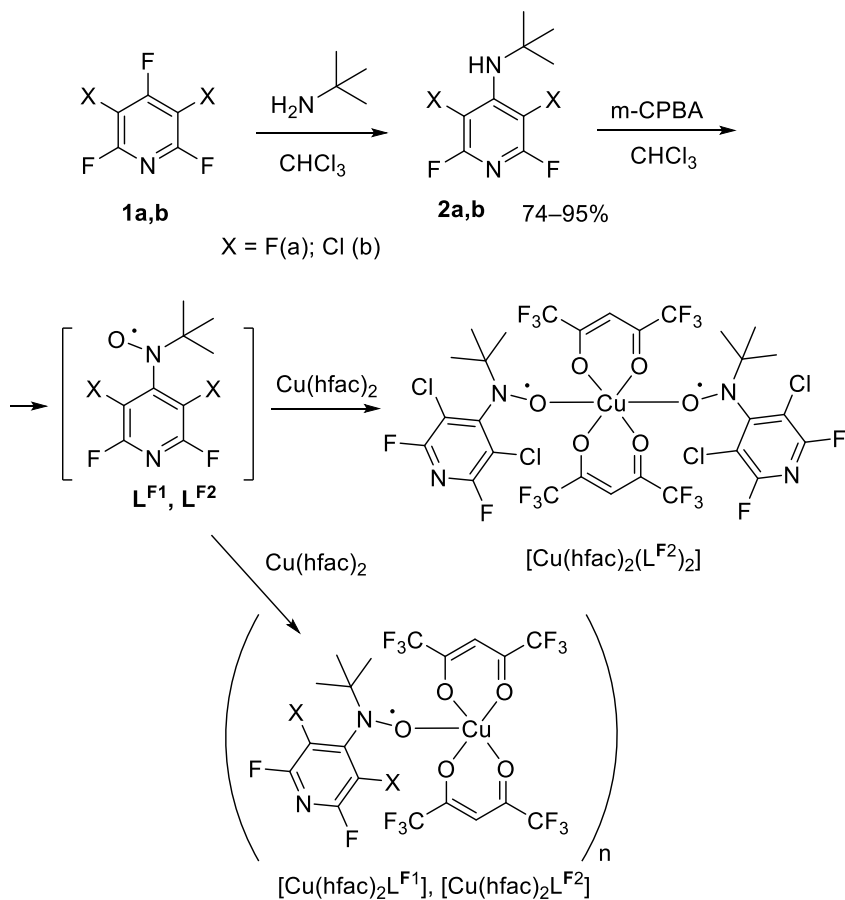
Летучие комплексы парамагнитных металлов с парамагнитными лигандами (гетероспиновые комплексы) перспективны в создании молекулярных тонкоплёночных покрытий на больших поверхностях со сложным рельефом, на трубчатых, пористых объектах методом осаждения из газовой фазы. Развитие

молекулярного дизайна магнетиков в этом направлении привело к разработке общего подхода к получению новых гетероспиновых комплексов меди (II) формулы $[\text{Cu}(\text{hfac})_n\text{L}^{\text{F}}_m]$, где L^{F} – *трет*-бутил-полифторгетарилнитроксил.



Высокая летучесть синтезированных комплексов обеспечивается одновременным использованием полифторированных лигандов двух типов: гексафторацетилацетонат-ионов (hfac), компенсирующих заряд иона металла, и полифторированных парамагнитных лигандов, которые могут различаться структурой полифторированного гетероциклического заместителя и давать при взаимодействии с гексафторацетилацетонатами парамагнитных металлов летучие комплексы различного состава. Обязательным требованием при этом является координация нитроксильной группы парамагнитного лиганда ионом металла.

Получение комплексов $[\text{Cu}(\text{hfac})_n\text{L}^{\text{F}}_m]$ осуществлялось взаимодействием гексафторацетилацетоната меди(II) с фторированными *трет*-бутилпиридилнитроксилами $\text{L}^{\text{F}1}$ и $\text{L}^{\text{F}2}$. Парамагнитные лиганды синтезировали по схеме, включающей взаимодействие фторированных пиридинов (перфторпиридина **1a** или 3,5-дихлор-2,4,6-трифторпиридина **1b**) с *трет*-бутиламином с образованием соответствующих аминов **2a,b**, их дальнейшее окисление *мета*-хлорнадбнзойной кислотой (*m*-CPBA) в целевые нитроксильные радикалы $\text{L}^{\text{F}1}$ ($\text{X} = \text{F}$) и $\text{L}^{\text{F}2}$ ($\text{X} = \text{Cl}$). Образующиеся в этих условиях парамагнетики оказались недостаточно устойчивыми для выделения в свободном состоянии. Однако, добавление $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ к элюатам, содержащим нитроксил $\text{L}^{\text{F}1}$ или $\text{L}^{\text{F}2}$, генерировало стабильные координационные соединения, выделяющиеся в твердую фазу в виде молекулярных комплексов состава 1:2 – $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\text{L}^{\text{F}2})_2]$ или цепочно-полимерных комплексов с мотивом голова-хвост и составом 1:1 – $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\text{L}^{\text{F}1}]$ и $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\text{L}^{\text{F}2}]$.



Комплексы $[\text{Cu(hfac)}_2\text{L}^{\text{F1}}]$, $[\text{Cu(hfac)}_2\text{L}^{\text{F2}}]$ и $[\text{Cu(hfac)}_2(\text{L}^{\text{F2}})_2]$ получены в виде качественных кристаллов, что позволило определить их молекулярную и кристаллическую структуру (рис. 1, 2).

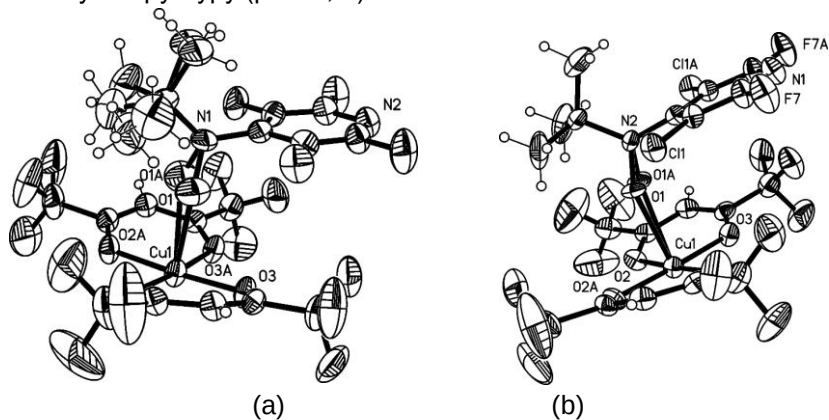
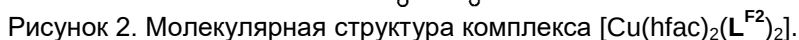


Рисунок 1. Фрагмент цепи комплексов $[\text{Cu(hfac)}_2\text{L}^{\text{F1}}]$ (a) и $[\text{Cu(hfac)}_2\text{L}^{\text{F2}}]$ (b).



Результаты исследований методами дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрии демонстрируют устойчивость комплексов $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\text{L}^{\text{F1}}]$, $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\text{L}^{\text{F2}}]$ и $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\text{L}^{\text{F2}})_2]$ как минимум до температур плавления, лежащих в диапазоне 104–112 °С (рис. 3–5). При давлении 30 мм. рт. ст., в диапазоне температур 85–90 °С все комплексы количественно возгоняются с образованием кристаллов, структура которых по данным РСА идентична таковой до возгонки.



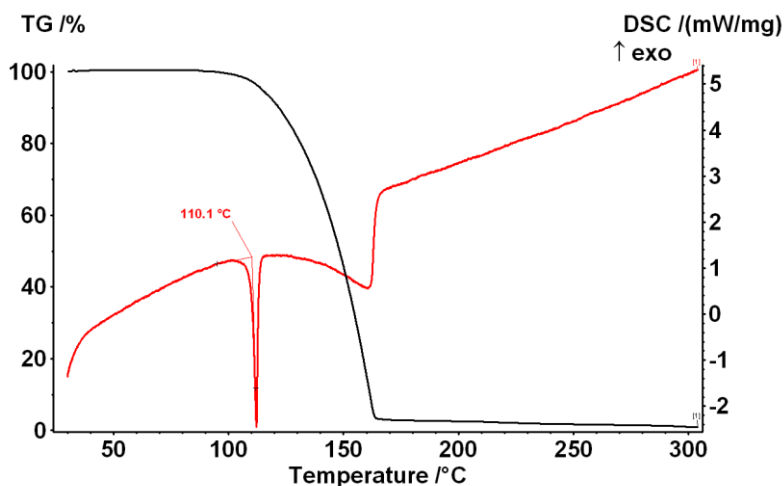


Рисунок 4. ТГ/ДСК диаграммы для $[\text{Cu}(\text{hfac})_2\text{L}^{\text{F}2}]$.

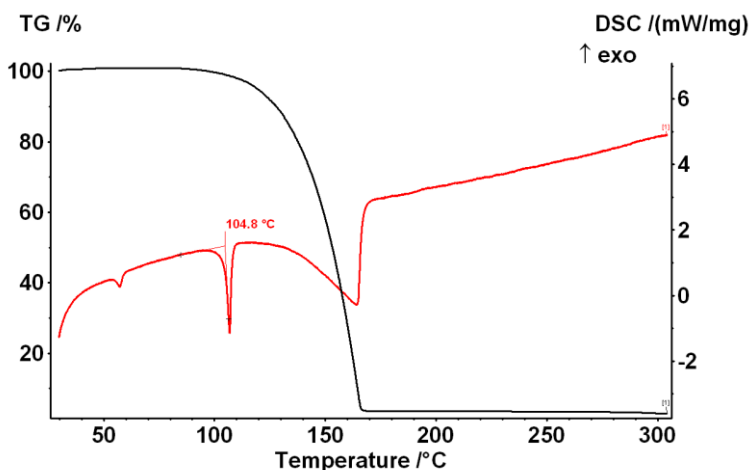
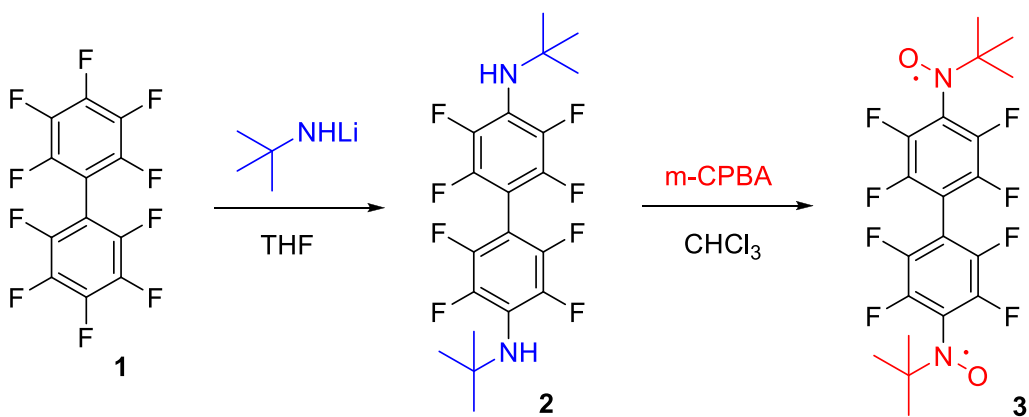


Рисунок 5. ТГ/ДСК диаграммы для $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\text{L}^{\text{F}2})_2]$.

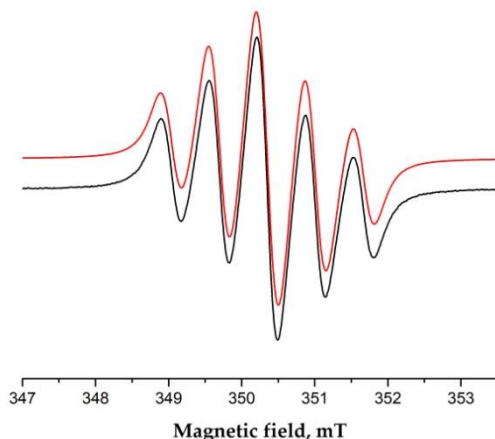
Таким образом, впервые синтезированы комплексы общей формулы $[\text{Cu}(\text{hfac})_n\text{L}^{\text{F}m}]$, где L^{F} – *трет*-бутил-полигалогенпиридилнитроксил. Данные гетероспиновые комплексы обладают высокой устойчивостью и летучестью, они способны к переносу через газовую фазу и осаждению на поверхности в виде комплексов исходного строения. Приведённые выше характеристики позволяют полагать, что комплексы парамагнитных металлов, в составе которых все лиганды представлены полифторированными заряженными и нейтральными органическими соединениями, обладают качествами необходимыми для получения магнитно-активных функциональных покрытий на больших поверхностях со сложным рельефом методом осаждения из газовой фазы.

Представленные результаты послужили основой Патента на изобретение «Комплексы меди(II) с фторированными радикалами, способные к переносу через газовую фазу с сохранением структуры». [RU 2 736 262 C1 Заявка: 2020118268, 03.06.2020' Опубликовано: 12.11.2020 Бюл. № 32. Авторы: Федюшин П.А., Пантелеева Е.В., Рыбалова Т.В., Шундрин И.К., Третьяков Е.В.].

Мы попытались провести реакцию перфторбифенила **1** с трет-бутиламином с целью синтезировать соответствующий бирадикал **3**. Тем не менее, полифторированный субстрат **1** не обладал достаточной реакционной способностью, и реакция с амином не протекала. Использование трет-бутиламина в депротонированной форме, а именно трет-бутиламида лития в тетрагидрофуране (ТГФ), привело к замещению двух атомов фтора в **1** и образованию N4,N4'-ди-трет-бутил-2,2',3,3',5,5',6,6'-октафторбифенил-4,4'-диамина (**2**) с почти количественным выходом. Образование других изомерных диаминов не обнаружено. Окисление диамина **2** м-CPBA проводили при комнатной температуре и получали целевой нитроксидный бирадикал **3** в виде красного кристаллического соединения с выходом > 90%. Бирадикал **3** устойчив и всесторонне изучен как в растворе, так и в твердом состоянии.

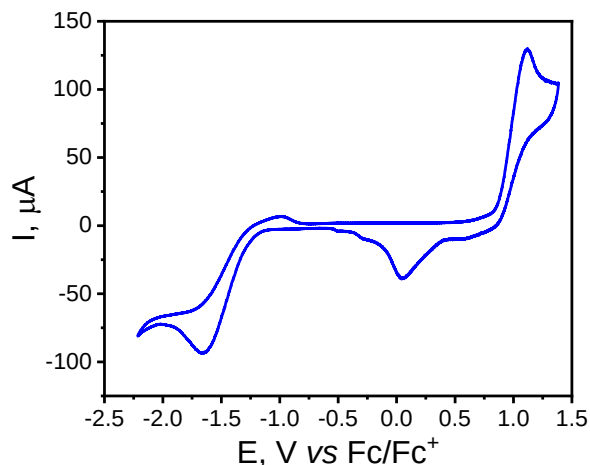


В спектре ЭПР разбавленного ($\sim 10^{-4}$ М) хлороформного раствора бирадикала **3** наблюдается квинтет с соотношением интенсивностей 1: 2: 3: 2: 1, что характерно для бирадикалов с сильным обменным взаимодействием

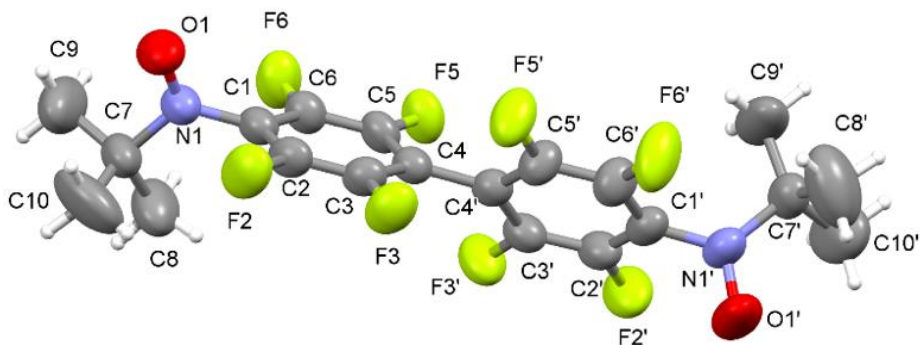


Электрохимические свойства бирадикала **3** оценивали с помощью циклической вольтамперометрии в растворе CH_2Cl_2 . Наблюдали необратимую волну окисления с $E_{1/2} \approx 0,98$ В, которая была приписана окислению нитроксильных радикалов в соответствующие оксоаммониевые катионы. На катодной стороне нитроксид-бирадикал **3** также показал необратимый окислительно-восстановительный потенциал при -1,43 В. Окислительно-

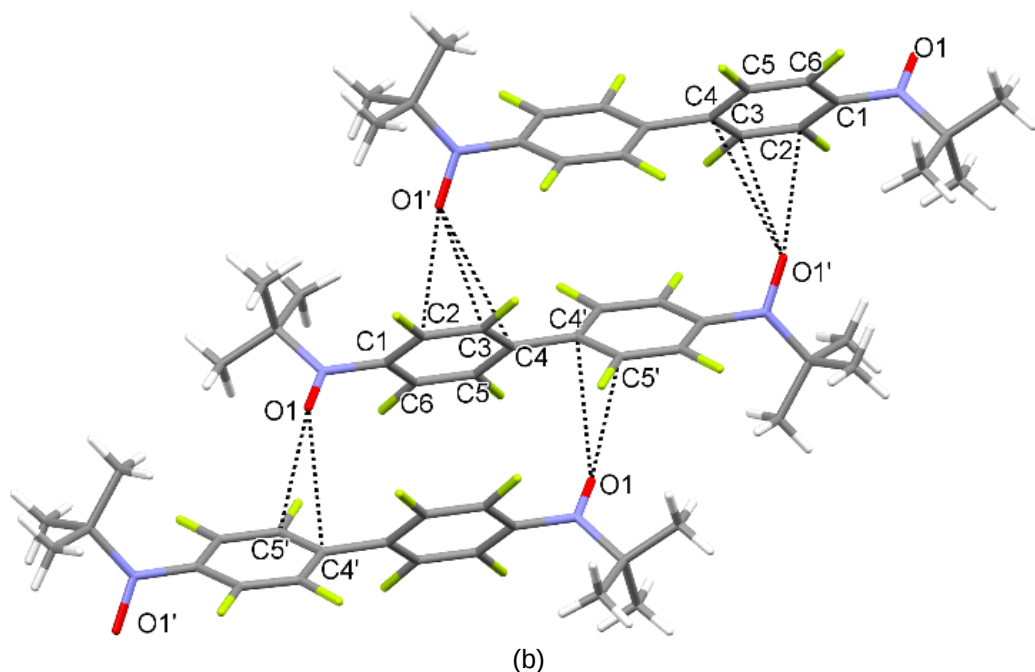
восстановительные свойства бирадикала **3** очень близки к фторированным фенил-трет-бутилнитроксидам, о которых мы сообщали ранее.



Путем кристаллизации из холодного раствора н-гептана нам удалось выделить бирадикал **3** в виде кристаллов высокого качества и решить его молекулярную и кристаллическую структуру с помощью рентгеноструктурного анализа (XRD). Бирадикал **3** кристаллизуется в моноклинной пространственной группе $P2_1/c$. Длина связи трет-бутилнитроксидного фрагмента полностью совместима с таковой у ранее описанных радикалов этого семейства. Нитроксидные группы в бирадикале **3** закручены на разные и большие углы ($\sim 65^\circ$ и $\sim 70^\circ$) относительно ароматических колец, как и ароматические кольца друг к другу ($\sim 53^\circ$). Наблюдаемое закручивание бирадикала, очевидно, обусловлено взаимными эффектами: i) стерического отталкивания между трет-бутильной группой и ортофторидами фенилена, ii) стерического отталкивания между соседними атомами фтора фениленов и iii) электростатического отталкивания диполей $C-F$ и $N-O$. В связи с этим аналогичный двугранный угол в нефторированных трет-бутилфенилнитроксидах вдвое меньше и имеет экспериментальные и расчетные значения $23-34^\circ$.



(a)



Анализ кристаллической упаковки нитроксидного бирадикала **3** выявил короткие контакты O1... C5', равные 3,046 (4) Å и O1... C4', равные 3,217 (4) Å, то есть короче суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов O и C (3,35 Å). Кроме того, существуют взаимодействия N1' – O1' ... π (C1 – C6) с расстояниями O... C_g, равными 3,427 (4) Å, и расстоянием в плоскости O... π DpIn, равным 3,358 Å. Вышеупомянутые взаимодействия и контакты формально связывают молекулы в цепочки в направлении (a + c). Для кристаллической структуры бирадикала **3** параметры J внутри- и межмолекулярного обменного взаимодействия также были рассчитаны на уровне BS-DFT. Для бирадикала **3** было предсказано антиферромагнитное (АФМ) взаимодействие с J = –2,65 см^{–1}. АФМ взаимодействия были предсказаны и для радикальных фрагментов соседних бирадикалов: J = –1,14 см^{–1} для фрагментов с атомами O1 и O1' и –1.62 см^{–1} для фрагментов с обоими атомами типа O1. Мы также провели частичную оптимизацию структуры бирадикала **3**, сохранив плоское или перпендикулярное расположение фенильных колец бифенильного мостика. Перпендикулярное выравнивание приводит к незначительному J ~ –0.2 см^{–1}, а очень неблагоприятная планарная геометрия приводит к немного более сильному взаимодействию АФМ с J ~ –13 см^{–1}.

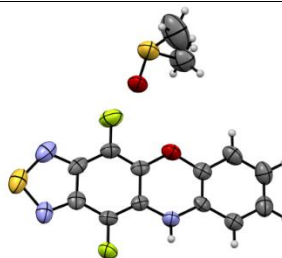
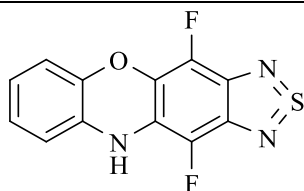
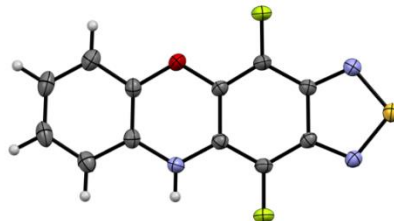
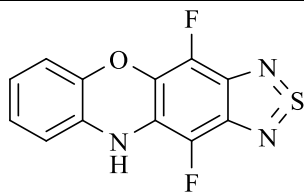
Лаборатория гетероциклических соединений

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

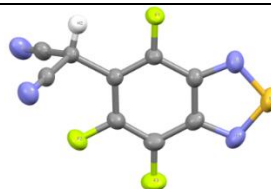
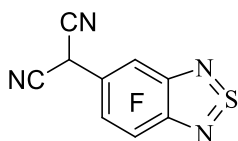
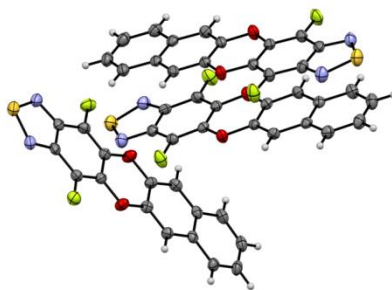
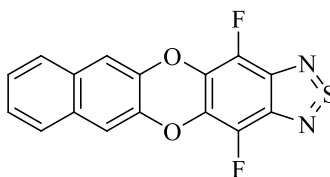
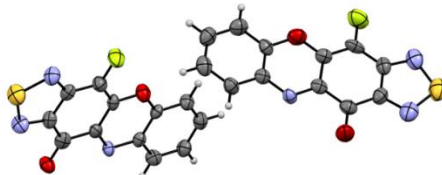
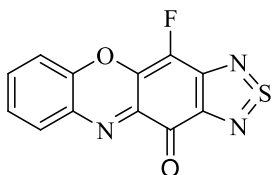
Государственное задание «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами»

Посредством нуклеофильного замещения фтора в 4,5,6,7-тетрафтор-2,1,3-бензотиадазоле синтезированы новые гетероциклические соединения, в том числе с протяженной π-системой, строение которых подтверждено РСА (табл. 1).

Таблица 1. Новые фторсодержащие гетероциклические соединения.

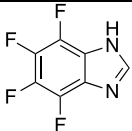
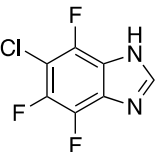
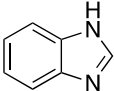
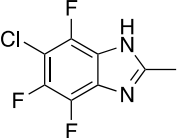
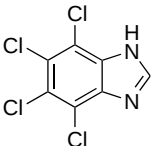
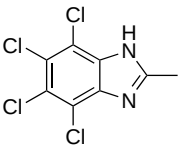


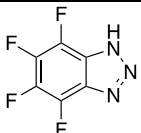
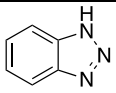
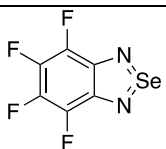
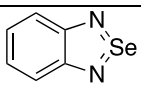
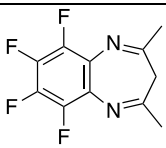
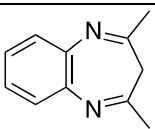
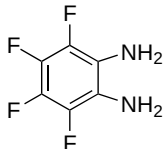
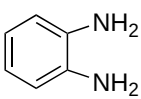
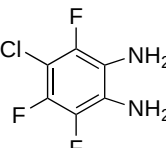
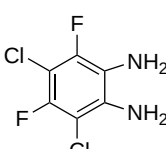
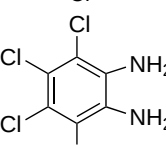
сольват с ДМСО



Продолжено изучение возможных причин антираковой апоптозной активности полигалогенированных (F, Cl) аза-гетероциклов – производных 1,2-диаминобензола: 1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов и 2,1,3-бензоселенадиазолов. На предыдущем этапе (отчет 2019 г.) было показано, что она не связана с рецепторно-зависимой активацией каспаз. Было предположено, что активность веществ обусловлена их способностью к образованию комплексов с анионами, у 1,2-диазолов и 1,2,3-триазолов – за счет повышенной бренстедовской кислотности (водородных связей), у 1,2,5-селенадиазолов – за счет халькогеновой связи, т.е. с нарушением нормального ионного транспорта и / или ионного гомеостаза. В отчетный период совместно с университетом г. Тарту, Эстония (проф. И. Лейто) изучены бренстедовские свойства ряда гетероциклов и исходных диаминов (табл. 2). Способность полигалогенированных 1,2-диазолов и 1,2,3-триазолов образовывать водородные связи с анионами не вызывает сомнений. Эксперименты по комплексации хлорид- и фторид-ионов с полифторированным 2,1,3-бензоселенадиазолом дали, однако, неожиданные результаты. С Ph_4PCl сокристаллизация селенадиазола не происходила, а с $[(\text{Me}_2\text{N})_3\text{S}][\text{Me}_3\text{SiF}_2]$ наблюдалось замещение фтора в его карбоцикле. Полученные результаты приводят к важному выводу об отсутствии единой общей причины апоптозной активности изученных аза-гетероциклов.

Таблица 2. Значения IC_{50} and pK_{aH} галогенированных соединений и их углеводородных аналогов

Галогенированные соединения				Углеводородные аналоги		
Соединение	IC_{50}	pK_{aH}		Соединение	IC_{50}	pK_{aH}
		Эсперимент	Расчет			
	26.4±0.5	8.51	8.3			
	6.4±0.3	8.49	8.0		> 100	13.54
	2.2±0.4	8.80	9.4			
	—	9.0	8.3			
	—	8.7	9.9			

	12.1±0.2	1.19	2.5		> 100	13.54
	> 100	–	–1.2		> 100	3.2
	–	–	12.6		–	16.6
	37.2±1.6	6.68	6.5			10.4
	24.7±1.4	6.68 ^l	6.5			
	–	6.58 ^l	6.5			
	2.6±1.0	5.68	4.1			

Для дальнейшего использования в качестве пендантных групп электроактивных полиимидов (проект РФФИ № 18-03-00596-а, «Электроактивные полимеры с пендантными группами на основе гетероциклических халькоген-содержащих соединений», руководитель Л. А. Шундрин), синтезированы новые 9*H*-тиоксантен-9-оны и их S,S-диоксиды (схема 1).

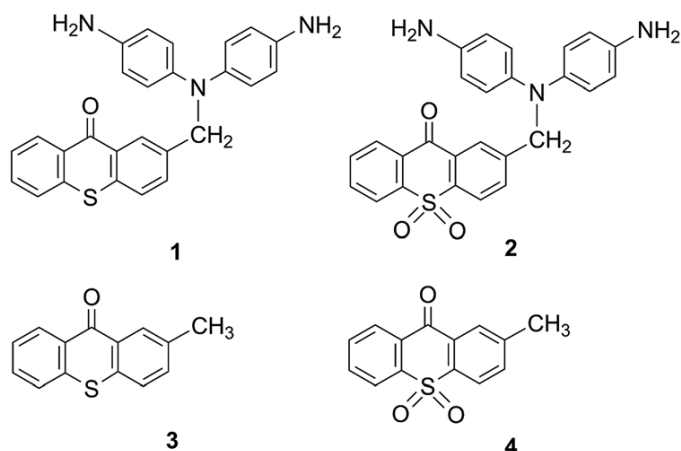


Схема 1. Синтезированные новые 9H-тиоксантен-9-оны и их S,S-диоксиды.

Взаимодействием арилзамещенных 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов **1** с иодметаном в молярном соотношении 1 : 1 получены продукты алкилирования по атому N имидазольного цикла **2**, а не по атому O, как можно было ожидать. При использовании трехкратного избытка иодметана синтезированы иодиды имидазолия **3** – продукты алкилирования как по атому N имидазольного цикла, так и двум гидроксигруппам. Реакция 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов **1** с PPh_3 в уксусной кислоте привела к образованию соответствующих 2,2'-бисимидазолов **4** (схема 2).

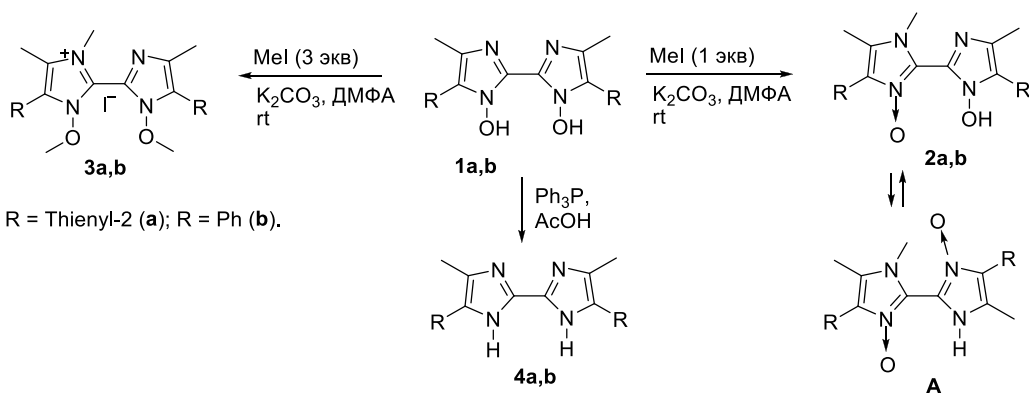


Схема 2. Реакции арилзамещенных 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов с иодметаном и трифенилфосфином.

Исследован потенциал нового типа доноров водородной связи – полифторароматических соединений с группами OH и COOH – в формировании совместных кристаллов с макроциклическим полиэфиром 18-краун-6 (ср; рис. 1).

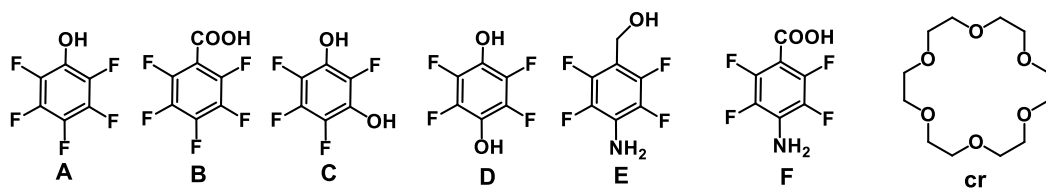


Рисунок 1. Изученные полифторарены и 18-краун-6.

С использованием PCA установлено, что фенолы **A**, **C**, **D** и бензойная кислота **B** не образуют ассоциатов с 18-краун-6 в безводных условиях. При контакте с атмосферной влагой образуются кристаллогидраты, содержащие по одной молекуле воды на каждую Н-донорную группу; в водном этаноле пентафторфенол **A** способен формировать сокристалл с удвоенным количеством воды. Аминобензиловый спирт **E** и аминокислота **F** с 18-краун-6 образуют сокристаллы 1 : 1 и 2 : 1, не содержащие воды. В присутствии влаги кислота **F** преимущественно образует кристаллогидрат $F \cdot cr \cdot H_2O$. Таким образом, воду можно использовать как инструмент контроля состава и структуры кристаллической фазы (рис. 2).

Компоненты кристаллогидратов связаны посредством супрамолекулярного синтона $[C(O)]O-H \cdots O(H)-H \cdots O_{cr}$. По данным квантово-химических расчетов методами DFT, участие каждой молекулы-линкера H_2O увеличивает стабильность супрамолекулярной структуры на ~ 100 кДж моль⁻¹. В ассоциатах бифункциональных аренов водородносвязанные 1D ансамбли являются единственным структурообразующим мотивом (см., например, $F \cdot cr \cdot H_2O$, рис. 2). Молекулы монофункциональных аренов связаны π -стекингом полифторарено-полифторарен; в результате сокристалл образован 1D ансамблями, основанными на двух типах межмолекулярных взаимодействий (см., например, $2A \cdot cr \cdot 2H_2O$ и $2A \cdot cr \cdot 4H_2O$, рис. 2). Расчет энергий взаимодействия показывает, что в этих кристаллах водородная связь является основной связующей силой, а вклад π -стекинга зависит от природы Н-донорной функции. Для серии соединений C_6F_5X найдена связь между энергией π -стекинга и дипольным моментом молекулы: оба параметра уменьшаются в ряду $X = NH_2, OH, COOH$.

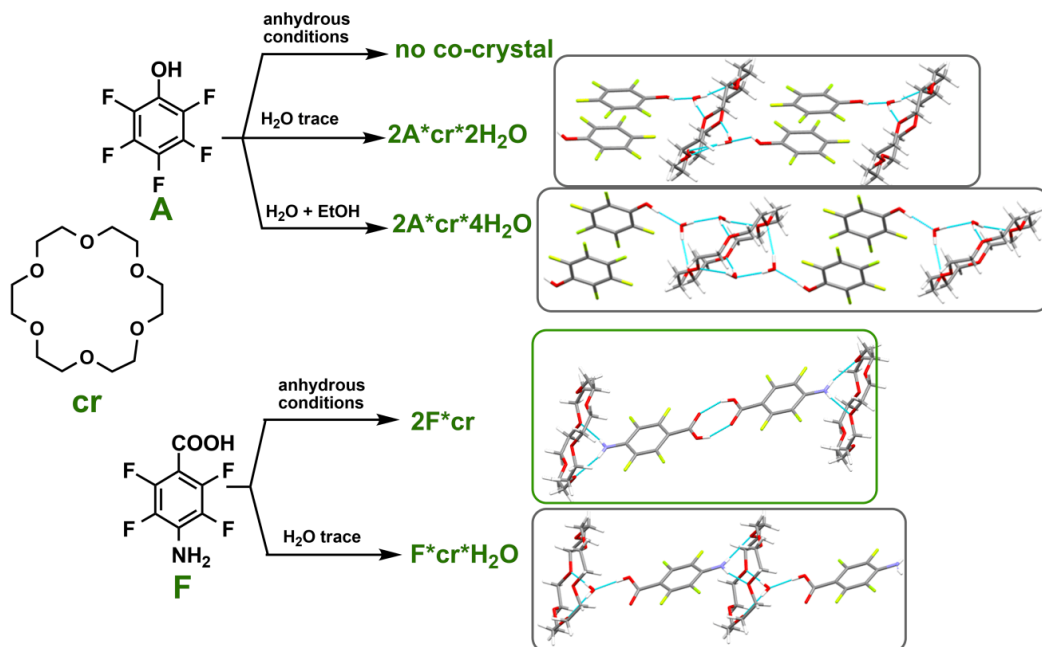


Рисунок 2. Зависимость состава и строения изученных сокристаллов от наличия воды в маточном растворе по данным PCA.

Полученные данные об особенностях самосборки сокристаллов полифтораренов – доноров водородной связи с макроциклическим рецептором, а

также о сравнительной эффективности реализующихся механизмов молекулярного распознавания, важны для разработки высокоэффективных донорно-акцепторных материалов и создания инструментов модификации биологических систем.

В рамках совместной работы с ИНХ СО РАН (д.х.н. М. Б. Бушуев) синтезирован 2-амино-4-фенил-6-метилпиримидин **L** и изучены его фотофизические свойства в мономерном и димерном состоянии в твердом теле (рис. 3).

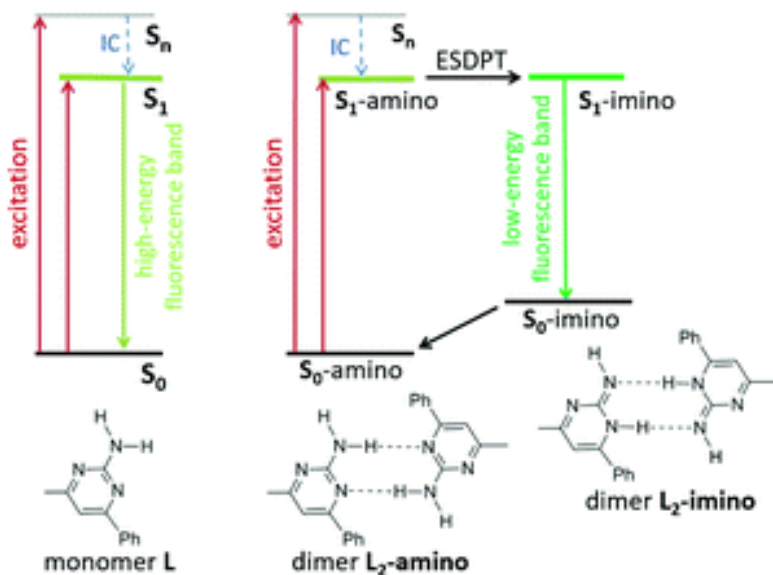


Рисунок 3. Фотофизические свойства аминопиримидина **L** в мономерном и димерном состоянии в твердом теле. IC – внутренняя конверсия, ESDPT – двойной перенос протона в возбужденном состоянии.

Для аминопиримидина **L** синтезированы новые полимерный и димерный комплексы серебра **1** и **2** (схема 3, рис. 4), экспериментально и теоретически (TD-B3LYP/LanL2dz) изучены их фотофизические свойства в твердом теле и впервые для комплексов Ag(I) обнаружены 3 механизма эмиссии (рис. 5).

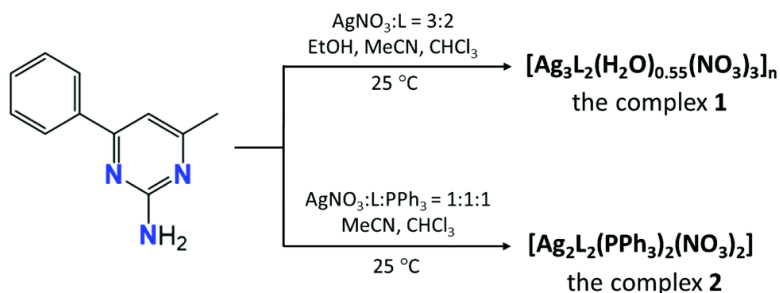


Схема 3. Синтез новых комплексов серебра **1** и **2** с аминопиримидиновым лигандом **L**.

Таблица 1. Величина первого адиабатического СЭ (эВ) соединений $C_6R_4N_2E$ по данным расчетов (U)B3LYP/6-31+G(d).

R / E	S	Se	Te
H	0.95	1.06	1.15
F	1.57	1.67	1.83
Cl	1.86	1.94	1.99
Br	1.89	1.97	2.06
I	1.88	2.01	2.07

Анализ молекулярного электростатического потенциала (МЭП) соединений $C_6R_4N_2E$ показывает, что значение его локального максимум в σ -дыре растет с увеличением атомного номера E, т.е. с атомной поляризуемостью. При одном халькогене E и варьируемых галогенах R значение максимума потенциала уменьшается с уменьшением индуктивного эффекта, т.е. ЭО, последних. На атомах галогенов, начиная с Cl, также возникают σ -дыры, максимумы потенциала в которых растут с увеличением атомного номера R и падают с увеличением атомного номера E. Также на поверхностях МЭП присутствуют π -дыры, максимум потенциала в которых падает с ростом атомного номера как E (рис. 1), так и R.

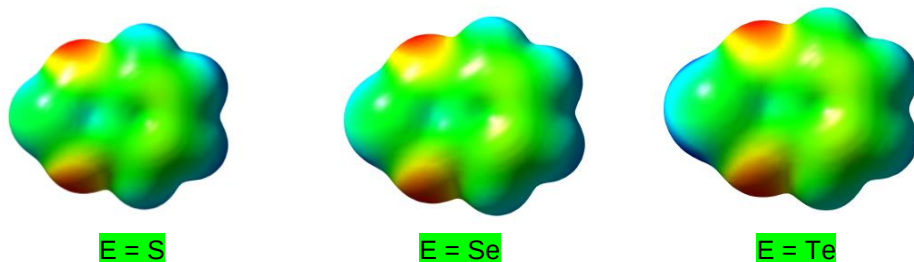


Рисунок 1. π -Дыры соединений $C_6H_4N_2E$ по данным расчетов методом B3LYP/def2tzvp.

Восстановлением 5,6-дифенил[1,2,5]селенадиазола[3,4-*b*]пиразина **7** калием в ТГФ синтезирована соль нового селен-азотного АР $[K]^+[7]^-$ (**8**, схема 1), охарактеризованная в растворе методом ЭПР (рисунок 2). Для структурной характеристики АР $[7]^-$ методом РСА получена его соль $[K(18\text{-crown-6})]^+[7]^-$ (**9**); в кристалле АР $[7]^-$ образуют π -димеры, с внешней стороны пространственно экранированные катионами $[K(18\text{-crown-6})]^+$ (рисунок 1).

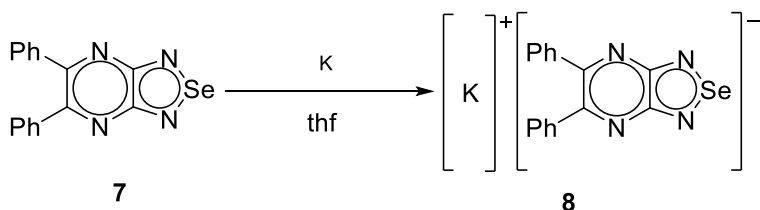


Схема 1. Восстановление соединения **7** калием в ТГФ.

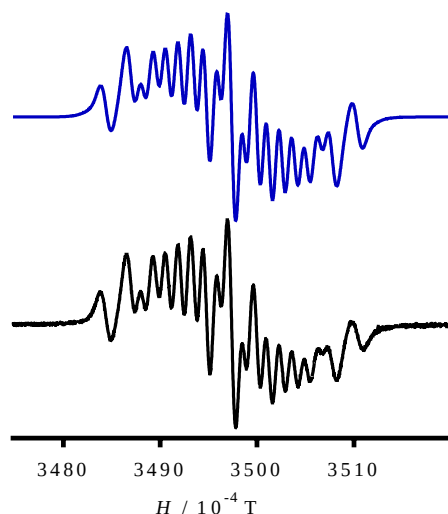


Рисунок 2. Измеренный (черный цвет) и симулированный (синий цвет) спектр ЭПР раствора соли **8** в ТГФ. Константы СТВ (мТ) на атомах ^{14}N : 0.261 (2N), 0.387 (2N).

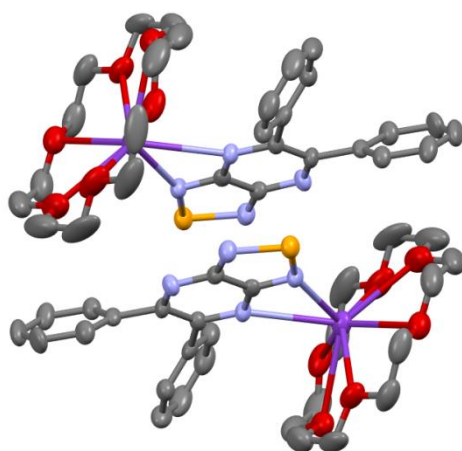


Рисунок 3. Фрагмент кристаллической упаковки АР соли **9** по данным РСА.

Систематизирована и проанализирована мировая литература по 1,2,3-бензодитиазолилам (радикалам Херца, рисунок 4) и их 1,3,2-изомерам (радикалы Вольмерсхойзера) – структурным блокам реальных и потенциальных молекулярных магнетиков и проводников. Результаты, относящиеся к радикалам Херца, опубликованы в виде приглашенного мини-обзора.



Рисунок 4. Архетипный радикал Херца, представленный суперпозицией двух структур, его спектр ЭПР ($E = S$), и полузанятая π^* -МО.

Из соединения **1** частичным обменом халькогена синтезирован его диселена-аналог **2** (схема 2). Соединение **2** электрохимически обратимо окисляется в катион-радикал и дикатион, восстановление соединения **2** в анион-радикал необратимо.

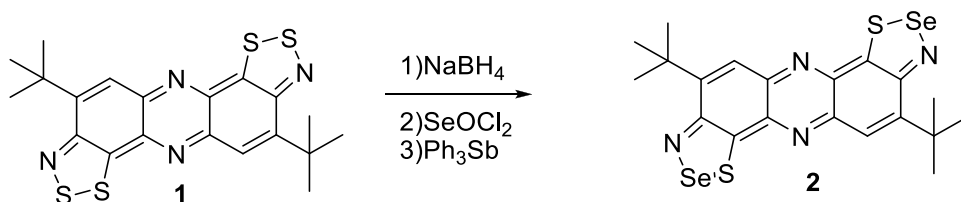


Схема 2. Синтез Se-содержащего редокс-активного пентацикла **2**.

Полученные результаты, особенно связанные с тяжелыми халькогенами и галогенами, имеют принципиальное значение.

Грант РНФ 18-73-00225 «Новые донорно-акцепторные комплексы и анион-радикальные соли 1,2,5-халькогенадiazолов для создания функциональных молекулярных материалов – синтез, строение и свойства»

Руководитель проекта: к.х.н. ёСеменов Николай Андреевич

В дополнение к полученным в 2018-2019 гг. комплексам 5,6-дициано[1,2,5]селенадiazоло[3,4-*b*]пиразина **1** с хлорид-, бромид- и иодид-ионами, $[\text{Ph}_4\text{P}][\mathbf{1}\text{-Cl}]$, $[\text{K}(18\text{-crown-6})][\mathbf{1}\text{-Br}]$ и $[\text{K}(18\text{-crown-6})][\mathbf{1}\text{-I}]$, соответственно, синтезированы новые комплексы **1** с бромид-ионом $[\text{Et}_4\text{N}][\mathbf{1}\text{-Br}]$ (солюват с Et_2O) и $[\text{BnNMe}_3][\mathbf{1}\text{-Br}]$ (схема 1, Bn = триметилбензиламмоний), строение которых подтверждено PCA (рис. 1).

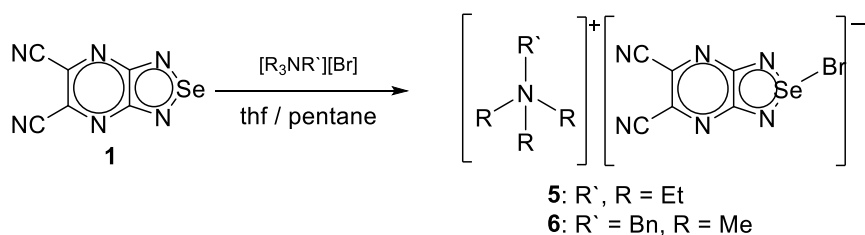


Схема 1. Новые комплексы селенадиазина **1** с бромид-ионом.

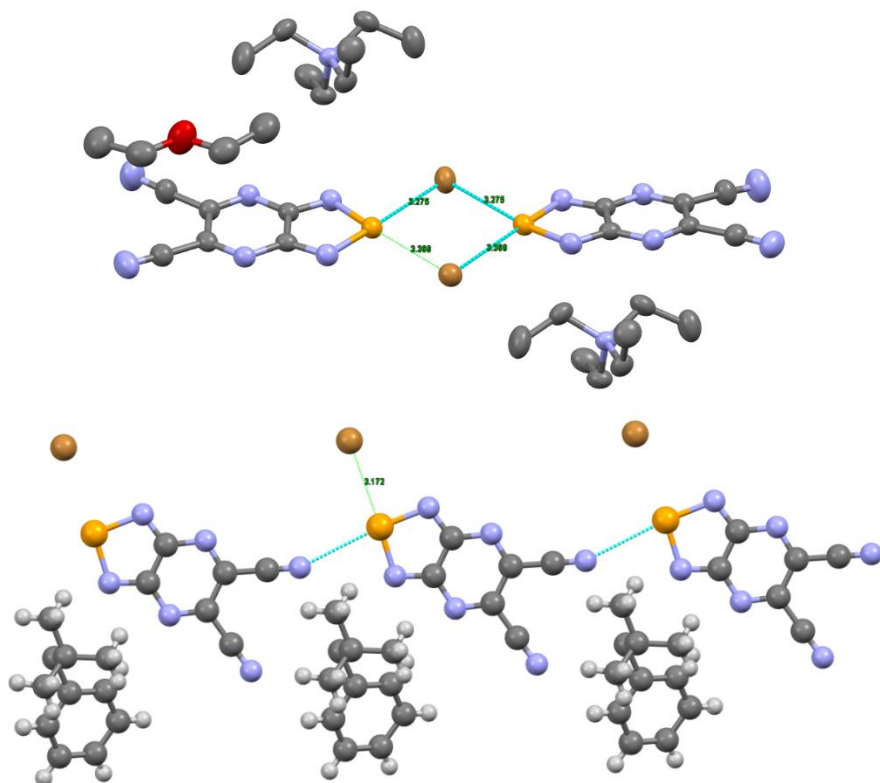


Рисунок 1. Строение новых солей гиперкоординированного аниона $[1-Br]^-$ по данным PCA. Расстояние $Se...Br$ больше суммы ковалентных радиусов партнеров (2.4 Å) на ~1 Å, но меньше суммы их ван-дер-ваальсовых радиусов (3.75 Å) на ~0.5 Å.

Для комплекса $[Et_4N][1-Br]$ измерены электронные спектры поглощения при разных концентрациях аниона, содержащие отсутствующую в спектрах компонентов широкую полосу при 496 нм, связанную с переносом заряда от бромид-иона к селенадиазолу **1** (рисунок 2).

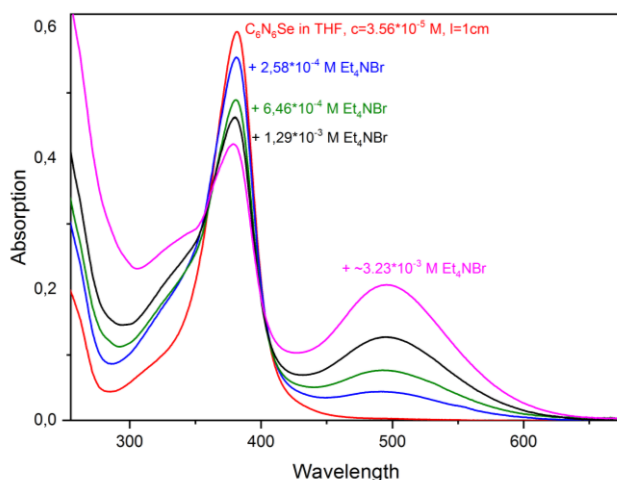


Рисунок 2. Электронные спектры поглощения растворов соединения **1** и Et_4NBr в ТГФ в различных концентрациях.

Для дальнейшего использования в совместной работе с университетом г. Нагоя, Япония (проф. К. Авага) синтезирован ранее неизвестный трис(1,2,5-селенадиазоло)триптицен – нейтральный предшественник стабильных анион-радикалов, строение которого подтверждено PCA (схема 2, рис. 3).

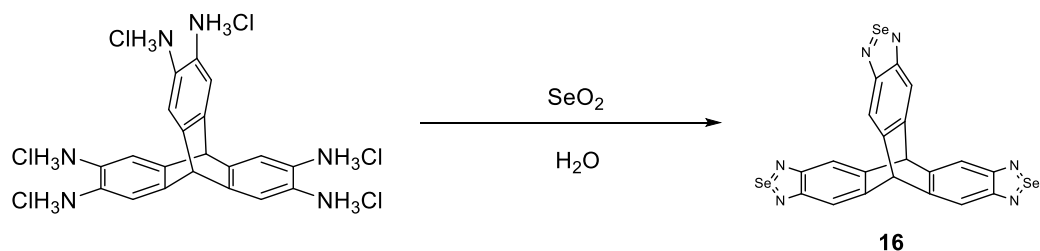


Схема 2. Синтез трис(1,2,5-селенадиазоло)триптицена.

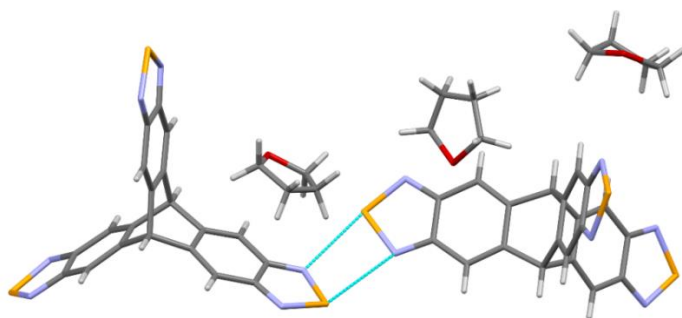


Рисунок 3. Строение трис(1,2,5-селенадиазоло)триптицена (сольват с ТГФ) по данным PCA.

Грант РФФИ 17-53-12057 «Теллуруорганическая химия для создания функциональных молекулярных материалов»

Руководитель проекта: д.х.н. Зибарев Андрей Викторович

На предыдущем этапе (отчет 2019 г.) впервые был изолирован анион-радикал 2,1,3-бензотеллурадиазола – в виде комплекса его латерального димера, связанного супрамолекулярным синтоном $[\text{Te}\dots\text{N}]_2$, с исходной нейтральной молекулой. В отчетный период этот димер изолирован в виде комплекса с двумя нейтральными молекулами (рис. 1). Как и в предыдущем случае, π -электронный заряд молекулярного ансамбля высоко делокализован. Есть основания полагать, что координационная цепь может быть продолжена дальше, что способно привести к необычным соединениям – оригинальным молекулярным моделям биполяронов, т.е. квазичастиц в твердом теле, с которыми связаны многие интересные электрофизические свойства.

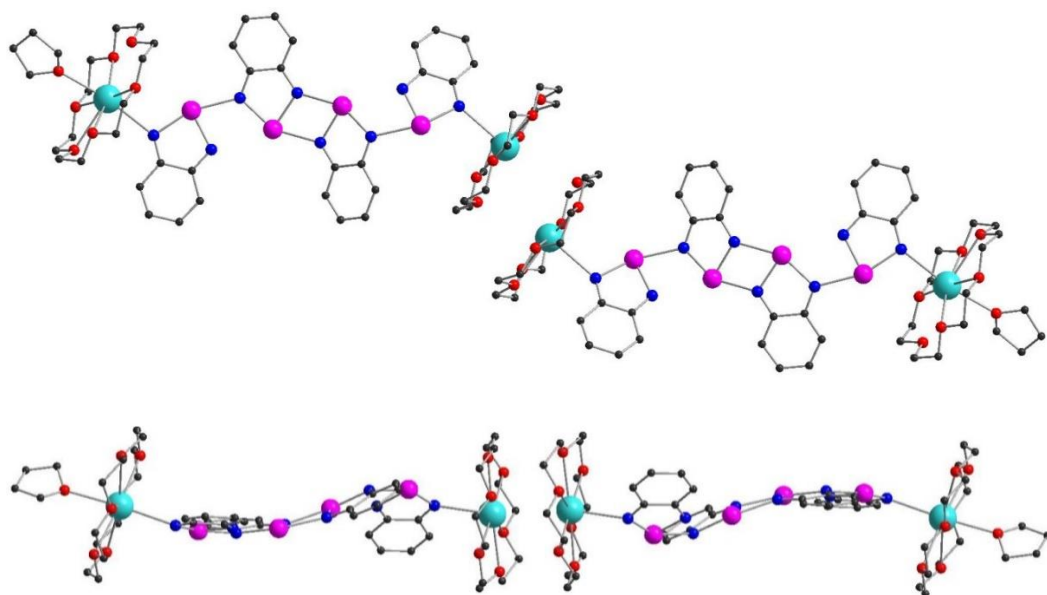


Рисунок 1. Структура латерального димера 2,1,3-бензотеллурадиазолидила с двумя нейтральными молекулами 2,1,3-бензотеллурадиазола по данным РСА, противоион – $[\text{K}(18\text{-crown-6})(\text{THF})]^+$.

Грант РФФИ 18-43-540025 «Бис([1,2,3]дихалькогеназоло)феназины и их катион-радикальные соли»

Руководитель проекта: д.х.н. Макаров Александр Юрьевич

Получена новая пентациклическая дикатионная соль **[1][SbCl₆]₂** (схема 1) – синтетического предшественника новых катион-радикальных солей.

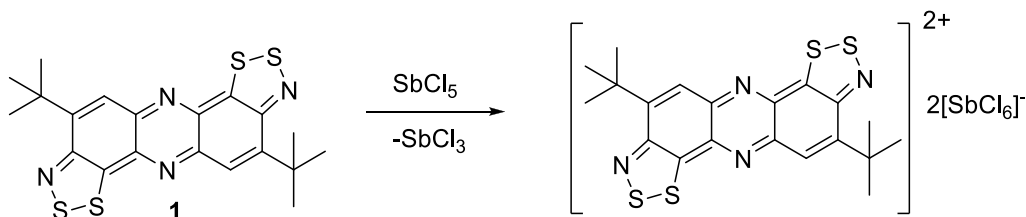


Схема 1. Синтез новой соли дикатиона пентацикла **1**.

Грант РФФИ 20-33-90232 «Новые 1,2,5-халькогенадиазолы и их анион-радикальные соли для создания функциональных молекулярных материалов – синтез, строение и свойства»

Руководитель проекта: к.х.н. Семёнов Николай Андреевич

Выполнен синтез исходных 1,2,5-халькогенадиазолов с высоким сродством к электрону – предшественников целевых анион-радикалов (AP), в частности [1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридина, строение которого подтверждено РСА (рис. 1). Примечательно, что его кристаллическая упаковка отличается от упаковки изомерного [1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридина, в которой наблюдается классический супрамолекулярный синтон $[\text{Se}\dots\text{N}]_2$ вследствие ассоциации молекул «голова к голове».

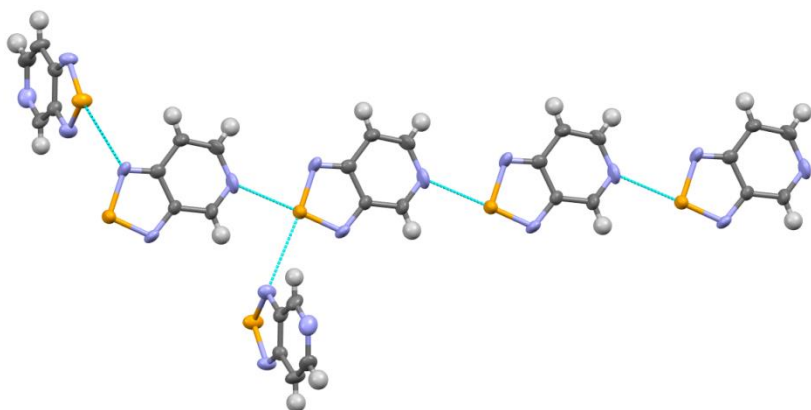


Рисунок 1. Фрагмент кристаллической упаковки [1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридина по данным РСА. Показана цепочка молекул и по одной молекуле из соседних цепочек.

Лаборатория азотистых соединений

Заведующий лабораторией – к.х.н. Кирилук Игорь Анатольевич

Государственное задание «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков»

Повышение устойчивости нитроксильных радикалов в биологических образцах

В ходе работ по усовершенствованию методик синтеза пространственно затруднённых нитроксильных радикалов изучена реакция 1-пирролин-1-оксидов с этиллитием. В работе использованы 1-пирролин-1-оксиды с различными алкильными заместителями R у α -атома углерода нитронной группы. Обнаружено, что обработка нитронов с R = трет-бутил, содержащих гидроксигруппы в боковых заместителях, избытком этиллития даёт невысокий выход соответствующего нитроксильного радикала. Защита гидроксильных групп позволяет существенно повысить выход радикала. Наиболее удачной оказалась диметоксипропановая защита, с помощью которой выход удалось повысить до 70-80 %. Реакция присоединения проходит быстро, за 2 ч, и при этом радикал получается чистым, свободным от примесей менее устойчивых к восстановлению этиленовых и ацетиленовых производных. Примечательно, что реакция этиллития с нитронами аналогичного строения, содержащими этильную или изопропильную группы вместо трет-бутильной приводит к образованию множественных продуктов, среди которых нет сколь-нибудь значительных количеств соответствующих нитроксильных радикалов.

Многие из полученных пространственно – затруднённых нитроксильных радикалов являются весьма гидрофобными и не растворяются в воде. Предложен удобный способ получения водорастворимых производных, заключающийся в замещении гидроксигрупп в боковых цепях на азидогруппы с последующей обработкой диметилацетилендикарбоксилатом. Гидролиз или восстановление сложноэфирных групп в полученных 4,5-бис-метоксикарбонил-триазольных производных позволяет получать водорастворимые производные.

Разработка нитроксильных агентов для МРТ с использованием эффекта Оверхаузера

Совместно с сотрудниками Центра магнитного резонанса (ЦМР) Института биокрибиологии Макса Планка (Германия, г. Тюбинген) исследовано поведение большой выборки (около 30 соединений) различных нитроксильных радикалов, би- и полирадикалов в условиях Оверхаузеровской динамической поляризации ядер (ODNP, ОДПЯ). Исследование проводили на ультранизкопольной установке (< 10 Тл) с постоянной гиперполяризацией. Для каждого радикала определяли два параметра: максимально возможное усиление, E_{max} , рассчитываемое как предел усиления при мощности, стремящейся к бесконечности, и мощность, $P_{1/2}$, при которой достигается усиление, равное половине E_{max} . Установлено, что радикалы, имеющие более широкие и менее интенсивные спектральные линии (как, например, пространственно затруднённые тетраэтильные производные), требуют большей мощности для достижения насыщения. В ещё большей степени этот эффект выражен для высокомолекулярных радикалов и би- и полирадикалов с большим обменом, имеющих очень широкие и малоинтенсивные линии в спектрах; для них $P_{1/2}$ находится в диапазоне 15-100 Вт. Узколинейные дейтерированные радикалы, напротив, демонстрируют большую чувствительность

к радиоизлучению. Для изотоп-несодержащих монарадикалов наблюдается понижение усиления E_{max} при увеличении молекулярной массы.

Разработка реагентов для обработки имплантов, применяемых в хирургии

В рамках сотрудничества с Центром Инновационных Хирургических Технологий Национального Медицинского Исследовательского Центра им. Е. Мешалкина оценено влияние дифосфонатов различной молекулярной структуры на кальцификацию эластин-содержащих биоматериалов, используемых в качестве кардиохирургических биопротезов: стенка свиной аорты (PAW) и бычья яремная вена (BJVW). Ткани, обработанные глутаровым диальдегидом (GA) или диглицидиловым эфиром этиленгликоля (DE) были модифицированы дифосфоновыми кислотами и имплантированы подкожно подопытным животным (крысам). Минимальной кальцификации удалось достичь на модифицированной глутаровым диальдегидом стенке свиной аорты (GA-PAW), модифицированной памидронатом (2.7 ± 0.6 мг/г). Для бычьей вены подходит только модификация с помощью диглицидилового эфира этиленгликоля, уровень кальция значительно снижался при модификации алендронатом или неридронатом.

Совместно с НИТУ «МИСиС» и зарубежными партнёрами проведено сравнительное исследование модифицированных плёнок из наноструктурированного материала TiCaPCON. Поверхность плёнки покрывали полимером, содержащим карбоксильные группы, к которым разными способами присоединяли антибиотик гентамицин, бактерицидный пептид индолицин, гепарин (сульфатированный полисахарид, часто используемый в антибактериальных покрытиях) или нитроксильный радикал 3-карборкси-проксил (PCA). Полученные покрытия испытывали на противодействие устойчивому к антибиотикам штамму *Escherichia coli*. Из всех покрытий, пленки, ковалентно модифицированные нитроксильным радикалом показали наилучший результат, не только подавляя рост свободно плавающих бактерий, но и ингибируя образование бактериальной плёнки.

Разработка способов получения сопряженных моно- и полирадикалов, высокоспиновых систем с парамагнитными группировками разной природы: нитроксильными, триарилметильными, триазилильными и феноксильными.

В продолжение работ по синтезу стабильных, π-сопряженных радикалов, имеющих в своем составе как феноксильный, так и нитроксильный фрагменты (гибридных феноксил-нитроксидных радикалов (ГФНР)), получены исходные функциональные блоки для синтеза электроактивных триадных молекулярных систем, - акцептор-донор-акцептор (A-D-A) на основе тиофенового (донор) и 4*H*-имидазольного (акцептор) ядер. Реакция гомосочетания 5-бромтиофенилпроизводного 4*H*-имидазол-*N*-оксида с бис(пинаколатодибором) в присутствии дихлоробис(трифенилфосфин)палладия в диоксане с хорошим выходом привела к сольватохромному бис(имидазолотиофену), окисление которого избытком PbO_2 количественно дает гибридный дирадикал (Схема 2).

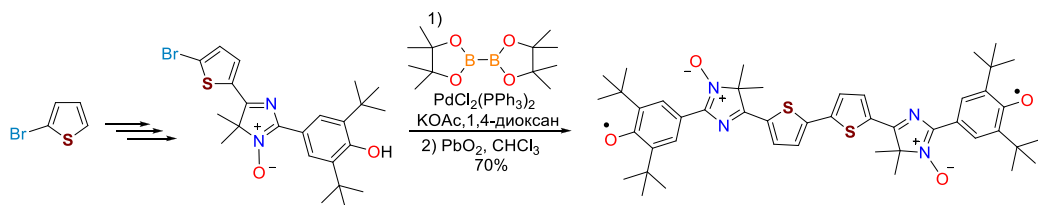


Схема 2.

Получена структурная серия ГФНР, отличающаяся строением алкильного заместителя R^1 и R^2 при феноксийном центре, определены параметры ЭПР-спектров радикалов и изучены кинетические закономерности их разложения (Рис. 2)

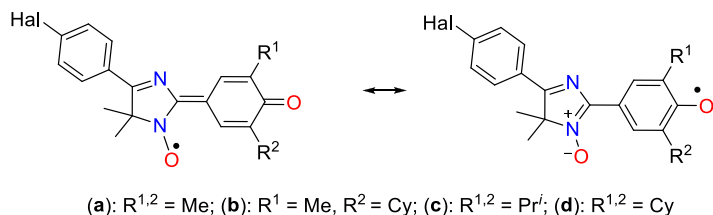


Рис. 2.

Интересно, что стабильность ГФНР с двумя метильными группами (а) оказалась даже немного более высокой, чем таковая для радикалов, имеющих изопропильные или циклогексильные группы ((с) и (d), соответственно). Константа скорости разложения ГФНР описывается кинетическим уравнением реакции первого порядка и имеет величину $1.2 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$.

Грант РФ 19-13-00235 «Пространственно затруднённые нитроксильные радикалы. Синтез и применение»

Руководитель проекта: д.х.н. Григорьев Игорь Алексеевич

Синтезирована серия новых пространственно затруднённых нитроксильных радикалов ряда пирролина и пирролидина, в том числе с гидрофильными фрагментами. В работе использовались как разработанные нами в предыдущий отчетный период подходы, так и новые решения. Из последних следует особо отметить разработанный в 2020 г метод получения ранее недоступных нитроксильных радикалов со спиро-(2-карбоксициклопентановым) фрагментом, открывающего путь к спиновым меткам, сочетающим высокую устойчивость к восстановлению с высокими временами расфазировки спинового эха при температурах выше 80 K.

Исследованы кинетики восстановления полученных зондов в модельных системах, определены константы скорости восстановления аскорбатом и тиотреитолом. Полученные нитроксильные радикалы показали самую высокую устойчивость к действию биогенных восстановителей среди всех известных.

На базе квантово-химических расчетов сформулированы рекомендации для дальнейшего повышения устойчивости нитроксильных радикалов к восстановлению.

Определены факторы, обуславливающие появление больших констант СТВ на атомах водорода пирролидиновых нитроксильных радикалов в спектрах ЭПР.

Предложены пути преодоления уширения линий в спектрах ЭПР, в том числе и без использования изотопного обогащения.

Синтезированы новые пространственно затрудненные спиновые метки, предполагающие разнообразное применение. В частности, бис(спироциклогексановые) метки обладают длинными временами релаксации, что позволяет проводить измерения ПЭЛДОР без использования ультранизких температур. Предложена модифицированная методика синтеза бис(спироциклогексановой) метки с терминальной ацетиленовой группой, позволяющая повысить выход этой метки. Разработан способ получения спиновых меток с ацилирующим фрагментом в спироциклопентановом фрагменте.

С использованием новых спиновых меток получены полирадикальные зонды и контраст-реагенты на основе органических радикалов (ORCA) для МРТ, в том числе на основе человеческого сывороточного альбумина. Предложен новый подход, позволяющий получать конъюгаты с улучшенной релаксивностью, содержащие в 2-3 раза больше нитроксильных фрагментов, чем ранее использованный метод, причём без образования заметных количеств олигомеров.

Проведены токсикологические исследования некоторых спиновых зондов для применения на животных с целью визуализации органов и патологических состояний.

Изучен процесс постепенного высвобождения нитроксильного зонда из полимерной матрицы как модель систем доставки лекарственных средств с помощью гранул (D, L)-полилактида (PDLLA). Такие системы могут быть использованы для поддержания постоянной концентрации нитроксильного зонда в крови или в тканях. Представлена математическая модель кинетики высвобождения, основанная на порообразовании в пленках PDLLA. Основным фактором, определяющим высвобождение парамагнитного зонда, является образование пор, связанных с поверхностью, тогда как вклад диффузии радикала через полимерную матрицу незначителен.

Грант РФФИ 18-53-76003 «Новые наноразмерные, биосовместимые и стабильные свободнорадикальные сенсоры для непрерывной гиперполяризации *in vivo* в ультранизкопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ)»

Руководитель проекта : к.х.н. Кирилук Игорь Анатольевич

В соответствии с задачами проекта, работа российского исследовательского коллектива в 2019-2020 гг. была направлена на синтез низкомолекулярных радикалов, отличающихся высокой устойчивостью в биологических системах и содержащих функциональные группы, позволяющие дальнейшие модификации для сборки наноразмерных полирадикальных сенсоров, предназначенных для исследования живых систем методами МРТ с постоянной гиперполяризации ядер водорода в ультранизком магнитном поле.

Разработан удобный метод синтеза 2-трет-бутил-2,5,5-триэтилзамещённых нитроксильных радикалов пирролидинового ряда с использованием трёхкомпонентной реакции аминокислот, кетонов и диметилфумарата. Полученный 3,4-бис-(гидроксиметил)- 2-трет-бутил-2,5,5-триэтилпирролидин-1-оксил (1) существенно превосходит по устойчивости полученный в 2018 г 3,4-бис-(гидроксиметил)-2,2,5,5-тетраэтилпирролидин-1-оксил (2), являвшийся лидером по устойчивости до этого момента. Ещё один кандидат на лидерство по устойчивости - 2-трет-бутил-5-(2-карбоксиэтил)-2,5-диэтилпирролидин-1-оксил был получен восстановительной циклизацией метилового эфира 4-этил-8,8-диметил-4-нитро-7-

оксононановой кислоты с последующим гидролизом сложноэфирной группы, присоединением этинилмагнийбромида, гидрированием тройной связи и окислением.

На основе упомянутых выше и других синтезированных ранее устойчивых к восстановлению радикалов получен ряд новых спиновых меток и блоков для сборки наноразмерных сенсоров, в том числе, содержащих гидрофильные (полярные) фрагменты или фрагменты, гидрофильность которых легко можно повысить.

Осуществлён синтез частично дейтерированной версии радикала 2 и показано, что таким способом можно добиться существенного сужения линий без потери устойчивости к восстановлению.

Образцы целого ряда синтезированных соединений предоставлены всем участникам Консорциума для исследования свойств и проведения работ по сборке наноразмерных сенсоров, что позволило, с одной стороны, получить набор наноразмерных сенсоров различных типов и начать их исследование, а с другой – уточнить структурные требования к радикалам, используемым в качестве агентов для постоянной гиперполяризации протонов в условиях сверхнизкого поля

Группа изучения тритильных радикалов

Руководитель: к.х.н., доцент Виктор Михайлович Тормышев

Государственное задание «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков»

Новые ацетиленовые производные стабильных радикалов трис-(тетрагидраарил)метильного ряда

В последнее время активно развиваются методы сборки сложных молекул, реализуемые методами соединения отдельных структурных фрагментов при помощи так называемых клик-реакций. Последние должны удовлетворять ряду требований, включающих применимость методики на максимально широком круге объектов, использование простых и удобных в исполнении процедур проведения реакции и получение единственного или преобладающего продукта с высоким выходом. В случае экспериментов по спин-мечению биополимеров используемый парамагнитный реагент должен быть стабильным в условиях, близких к физиологическим.

Для достижения поставленной цели был синтезирован Вос-защищенный этилендиамин, который после взаимодействия с пропаргилбромидом и снятием защитной группы был преобразован в дихлорид N-(проп-2-ин-1-ил)этилен-1,2-диамина (схема 1). Далее, с использованием методики, предполагающей активацию карбоновых кислот системой дициклогексилкарбодимид/HOBt, действием избытка полученного амина (1,4 эквивалента) на Finland TAM была получена смесь моно-, ди- и три- пропаргилзамещенных производных Finland-третила. Хроматографическим разделением этой смеси были получены и охарактеризованы новые алкинильные производные TAM **1-3** в индивидуальном виде.

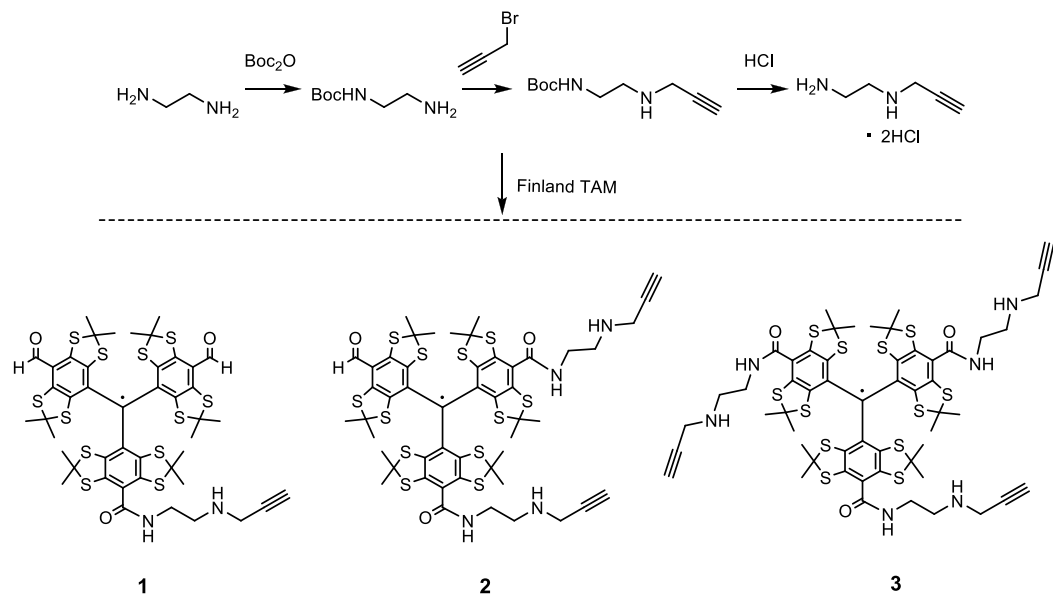


Рисунок 1. Новые производные тритильных радикалов **1-3** с остовом Finland TAM, содержащие терминальные ацетиленовые группы

В реакциях, предполагающих функционализацию карбоксильных групп (схема), представленность исходного ТАМ в виде трикарбоновой кислоты неизбежно влечет за собой получение многокомпонентных смесей, включающих, наряду с исходным ТАМ, моно-, ди- и три-замещенные производные. Опыт показал, что разделение смесей на индивидуальные компоненты является вполне разрешимой задачей и открывает одновременно перспективы использования полученных соединений не только в роли монофункциональных спинсодержащих реагентов (например, спиновых меток в виде монозамещенных производных), но и в качестве центров сборки сложных ансамблей, например дендритоподобных молекул (случай ди- и тризамещения).

Новые алкинильные производные ТАМ стабильны как в кристаллическом состоянии, так и в виде растворов в средах различной полярности. В пределах погрешности метода ЭПР, при комнатной температуре, в последних обеспечивается постоянство концентрации растворенного парамагнитного материала по меньшей мере в течение 2 недель. Радикалы **1-3** демонстрируют хорошую растворимость в органических растворителях (первичные спирты, ДМФА, ДМСО) и дают весьма узкий синглетный сигнал в спектрах электронного парамагнитного резонанса (70-90 мкТл в деоксигенированном растворе). Ширина сигнала вполне сопоставима с характеристиками ранее описанных тритилов. Моноалкинилзамещенный ТАМ **1** растворим в воде при pH 6.0-9.0 с получением достаточно концентрированных растворов (1-5 мМ), что соответствует уровню концентраций, типичных для процедур спин-мечения биополимеров.

Изучение превращений триарилметильных радикалов в условиях стационарного фотолиза и флэш-фотолиза.

В последнее время стабильные триарилметильные радикалы (ТАМ) привлекают большое внимание исследователей благодаря их применению в оксиметрии, ЭПР-томографии, в качестве спиновых меток в импульсной дипольной ЭПР-спектроскопии. Продемонстрирована возможность использования ТАМ в качестве спинового партнера для фотоиндуцированных спиновых меток. При этом вопрос о фотохимической устойчивости ТАМ под воздействием УФ-излучения остается не изученным. В связи с изложенным настоящая работа нацелена на детальное исследование превращений ТАМ в условиях фотолиза.

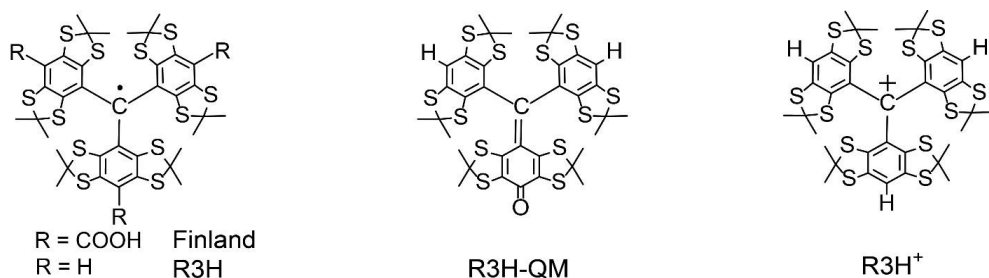


Рис. 2. Структуры исследованных триарилметильных радикалов и продуктов окислительной трансформации R₃H радикала: хинонметиды R₃H-QM и R₃H⁺.

Был проведен стационарный фотолиз Finland радикала в водном растворе (фосфатный буфер, pH 7,2) и ацетонитриле в присутствии кислорода. Однако квантовый выход фотохимической реакции был крайне низким (~ 0,001) в обоих

растворителях. Поэтому для детального изучения механизма фотохимии ТАМ перешли к радикалу R3H. Указанный тритил в предварительных экспериментах показал значительно больший квантовый выход (2.2 – 7.9) при использовании неполярных растворителей – бензола и хлороформа.

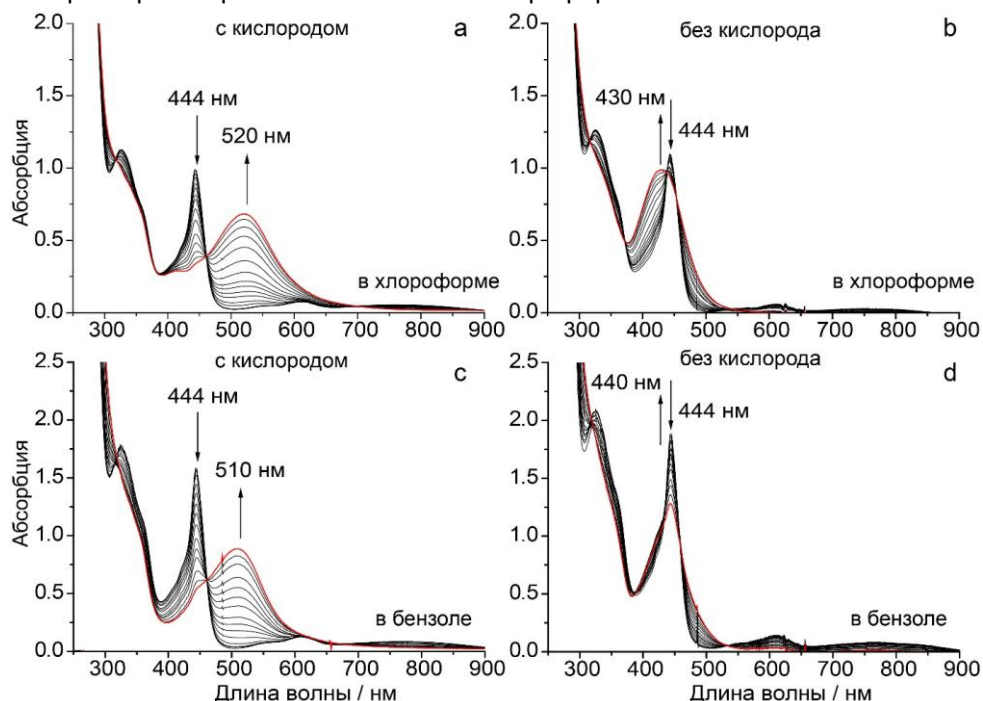


Рис. 3. Изменения спектров поглощения при фотолизе (308 нм, длина кюветы 0,1 см) тритильного радикала R3H в CHCl₃ (a, b) и C₆H₆ (c, d) в присутствии (a, c) и отсутствии (b, d) кислорода. Красная кривая показывает спектры конечных продуктов.

На рисунке 3 показаны изменения в спектрах поглощения тритильного радикала R3H в насыщенных воздухом растворах хлороформа и бензола после стационарного фотолиза эксимерной лампы (308 нм). Наличие изобесстических точек при 317, 460 и 697 нм указывает на образование только одного фотопродукта и отсутствие его вторичного фотолиза. Более того, спектры поглощения продуктов, полученных при фотолизе R3H в этаноле, ацетонитриле и смеси хлороформа и 10% этанола, являются практически одинаковыми с незначительно различающимися квантовыми выходами. Таким образом, можно исключить существенную зависимость фотохимии ТАМ радикалов от типа растворителя.

Мы исследовали зависимость квантового выхода от концентрации тритильного радикала R3H в CHCl₃ ($[R3H] = (9 - 400) \cdot 10^{-5} M$). Было показано, что квантовый выход слабо зависит от концентрации радикала R3H. Изменение концентрации радикала почти на два порядка величины приводит к изменению квантового выхода с 6,8% до 7,9%. Кроме того, идентичные спектры поглощения наблюдались для R3H при различных концентрациях, что указывает на незначительный вклад агрегации ТАМ. Отсюда представляется разумным предположить, что начальная фотохимическая стадия не включает агрегатов R3H радикала. Изменения спектров поглощения R3H радикала при фотолизе в хлороформе и бензоле в отсутствие кислорода существенно отличаются от

изменений спектров поглощения в присутствии кислорода (Рисунок 3). В то же время квантовый выход фотолиза тритильного радикала практически не зависит от концентрации растворенного кислорода в растворе. Следовательно, можно сделать вывод, что кислород играет роль реагента в процессе фотолиза и участвует в образовании конечных продуктов.

Эксперименты по лазерному флеш-фотолизу R3H радикала проводились в хлороформе с возбуждением на длине волны 355 нм. После лазерного импульса появляются поглощения в области 470–600 нм и 600–700 нм с максимумом при $\lambda > 700$ нм. Полоса поглощения с максимумом при 520 нм соответствует полосе, образующейся при стационарном фотолизе (Рисунок 3). При этом широкая полоса в красном диапазоне ($\lambda > 700$ нм) затухает в течение 300 мс. Фотохимическая реакция ТАМ радикалов на первой стадии является мономолекулярным процессом, что подтверждается независимостью квантового выхода продукта от концентрации исходного радикалов. Во флеш-фотолизе тритильного радикала R3H в хлороформе наблюдалось короткоживущее промежуточное соединение со временем жизни 300 мс. Этот промежуточный продукт имеет полосу поглощения с максимумом свыше 700 нм, что полностью соответствует полосе поглощения соответствующего карбокатиона (Рисунок 4).

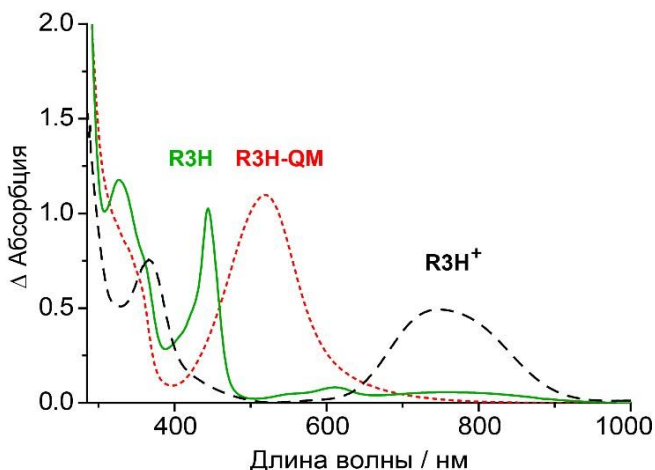


Рис. 4. Спектры поглощения R3H тритила, его хиноидметидной (R3H-QM) и катионной форм (R3H⁺) в хлороформе. Структуры изображены на рисунке 2.

Результаты, полученные в фотохимических экспериментах с ТАМ радикалами, показывают, что кислород играет важную роль в образовании фотопродукта (Рисунок 3). Кроме того, присутствие кислорода обеспечивает перевод фотореакции в высокоселективный режим, обеспечивая получение хиноидметида R3H-QM в качестве единственного продукта. Достоверность структурной идентификации этого продукта основана на полном совпадении его спектра поглощения со спектром заведомого хиноидметида (Рисунок 4). Кроме того, были проведены фотохимические эксперименты с регистрацией спектров ЯМР. В начальных фазах эксперимента наблюдался только широкий неразрешенный сигнал от R3H радикала. Дальнейший фотолиз радикала R3H в CDCl₃ при 308 нм в присутствии кислорода привел к устойчивому накоплению фотопродукта,

спектр ЯМР которого полностью совпадал со спектром аутентичного хиноидметида.

Фотопродукт, полученный в анаэробных условиях, охарактеризовали масс-спектрометрией высокого разрешения (HRMS) с электрораспылительной ионизацией в режиме обнаружения положительных ионов (ESI^+). HRMS показала молекулярный ион при m/z 864.9526, который полностью соответствует массе 864.9545, рассчитанной для катиона $[\text{R3H} - 2\text{H}]^+$. Для сравнения, масс-спектр радикала R3H, зарегистрированный при тех же параметрах HRMS, содержал предсказуемый молекулярный ион (ESI^+) при m/z 866.9688. В отрицательной области детектирования не было обнаружено ионов с интенсивностью, заметно превышающей уровень шума. Это наблюдение привело к выводу, что ион с m/z 864.9526 нельзя отнести к продукту фрагментации исходного тритила. Более того, анализируемое промежуточное соединение не может быть заряжено отрицательно. Принимая во внимание, что этот промежуточный продукт может быть селективно преобразован в R3H-QM в медленной реакции с атмосферным кислородом, мы можем предположить, что продуктом фотолиза при анаэробных условиях является карбен R3H-Carb (Рисунок 5).

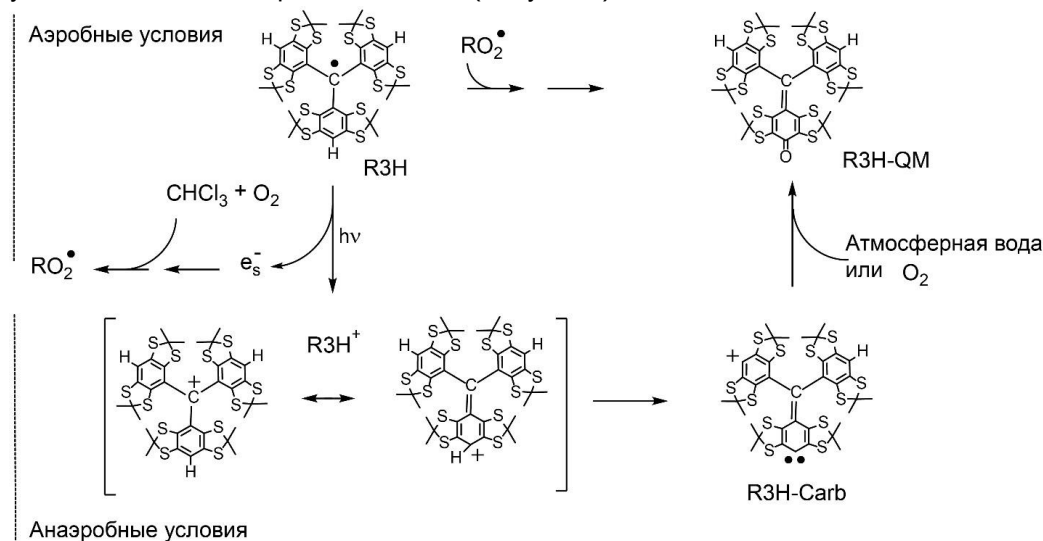


Рисунок 5. Предложенный механизм фотолиза ТАМ радикалов.

На основании полученных результатов мы предлагаем следующий механизм фотолиза ТАМ радикалов. Первым этапом является фотоиндуцированная ионизация ТАМ с образованием соответствующего карбокатиона (например, R3H^+) и сольватированного электрона (e_s^-). Сольватированный электрон расходуется в быстрой реакции с молекулами растворителя (например, хлороформа) и кислорода с образованием радикалов пероксидного типа. Это означает, что в аэробных условиях хиноидметид может образовываться в результате взаимодействия ТАМ и карбокатиона с супероксидом ($\text{O}_2^{\bullet-}$) и радикалом $\text{CHCl}_2\text{O}_2^\bullet$. В анаэробных условиях ароматический карбен достаточно стабилен, но при доступе воздуха он медленно (в течение нескольких часов) превращается в хинонметид. Совокупность указанных обстоятельств позволяет сделать вывод, что атмосферный кислород

играет ключевую роль в фотоиндуцированных трансформациях ТАМ, в том числе приводящих к образованию хиноидметида R3H-QM.

Разработка способов получения сопряженных моно- и полирадикалов, высокоспиновых систем с парамагнитными группировками разной природы: нитроксильными, триарилметильными, триазилильными и феноксильными.

Импульсный ЭПР с использованием мультиквантового фильтра в определении количества спинов в мультиспиновых системах

Синтезирована группа модельных псевдогомологических би-, три- и тетрадирадикалов, содержащих ядро Finland TAM в качестве носителя парамагнетизма.

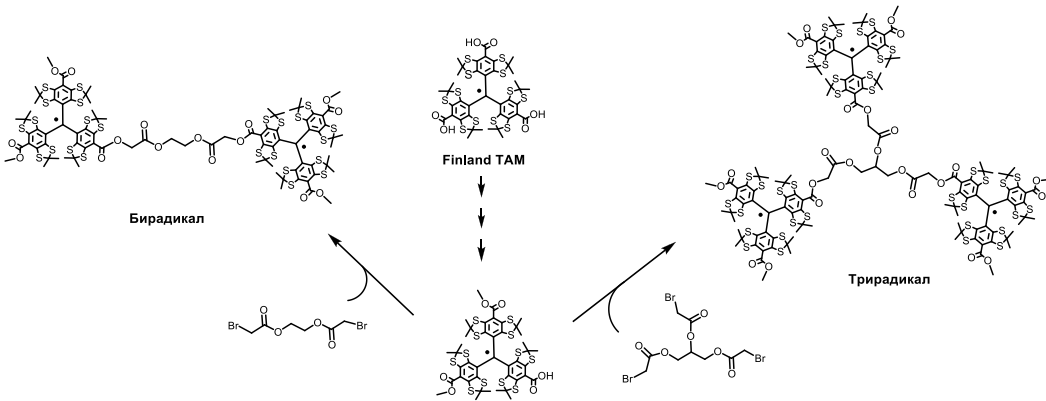


Рисунок 6. Синтез би- и трирадикалов, содержащих ядро Finland TAM

Полученные мультиспиновые системы предназначены для изучения в качестве перспективных агентов ДПЯ, а также в качестве материалов, нацеленных на разработку новых методик импульсного ЭПР.

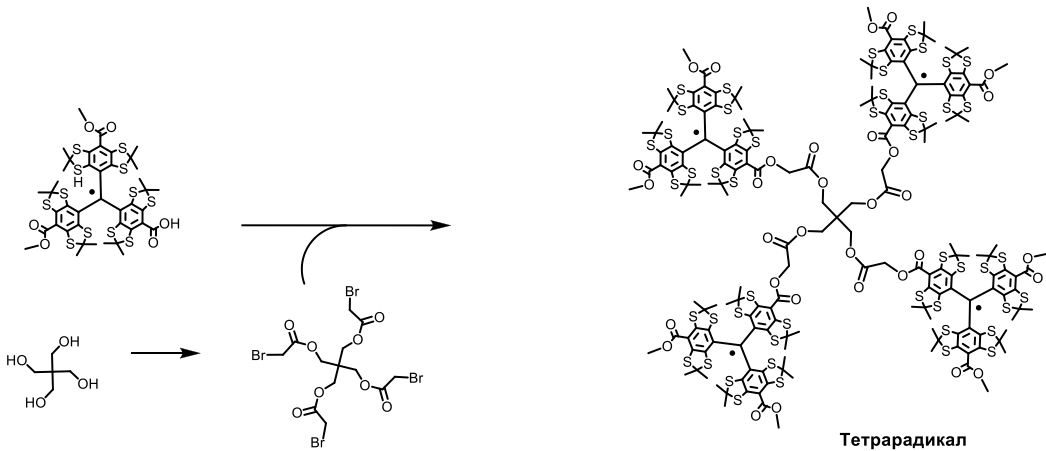


Рисунок 7. Синтез тетрарадикала на основе Finland TAM

В основу синтеза положена реакция замещения нуклеофильноподвижного галогена анионными формами ТАМ (Рисунок 6 и 7).

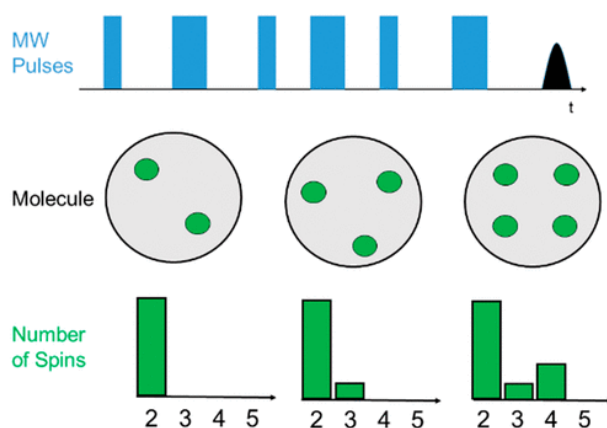


Рисунок 8. Оценка количества спинов в мультиспиновых системах

С использованием указанных мультиспиновых систем и импульсной спектроскопии ЭПР (X-band, 9 GHz) впервые показана возможность регистрации агрегатов связанных спинов – от двух до четырех (рисунок 8). Этот результат, полученный на модельных соединениях, демонстрирует высокий потенциал подхода и свидетельствует о целесообразности его переноса на исследование процессов комплексообразования с участием спин-меченых пептидных молекул в их нативном состоянии.

Лаборатория микроанализа

Заведующий лабораторией – к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна

Государственное задание «Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины, химической экологии и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности»

В 2020 году лаборатория микроанализа проводила исследовательские работы в соответствии с приоритетным направлением V.46 по проекту 46.1.3. «Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины, химической экологии и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности» (№ 0302-2019-0005). Научные задачи лаборатории изложены в Блоке 6 данного проекта: «Развитие методов элементного анализа, термического анализа и парофазной осмометрии как основы аналитического сопровождения исследований синтетических и природных органических веществ и создания новых материалов»:

(1) изучение содержания металлов и металлоидов в составе синтетических органических и природных объектов с использованием атомно-эмиссионной спектromетрии с микроволновой плазмой; разработка методик пробоподготовки для выполнения микроанализов; разработка методик определения селена и бора в составе лекарственных препаратов и растительного сырья.

- Завершена работа по комплексному исследованию физико-химических свойств физиологически активного соединения (2R,4R,4aR,7R,8aR)-4,7-диметил-2-(тиофен-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ола, обладающего анальгетической активностью; разработан и валидирован комплекс аналитических методик контроля чистоты данной фармацевтической субстанции и методик определения его в плазме крови и цельной крови крыс с целью последующего исследования фармакокинетического профиля.
- Подобраны условия пробоподготовки и выполнено определение селена в селенсодержащих биологически активных добавках различного состава атомно-эмиссионным методом, в том числе с использованием метода гибридной генерации.
- Начато исследование селективности экстракции некоторых переходных, благородных и редкоземельных металлов новыми терпенсодержащими лигандами. Установлена высокая селективность бис- α -аминооксима из 3-карена к палладию, как при экстракции из смесей переходных металлов, так и из Се-группы лантаноидов и благородных металлов.
- Проведено исследование процесса термического разложения динитронов, синтезированных в НИОХ, был обнаружен необычный экзотермический эффект, определены кинетические параметры процесса, найдены промежуточные продукты разложения.

(2) исследование особенностей пробоподготовки и анализа основных органических элементов и металлов в составе фторорганических соединений.

С использованием разработанных в лаборатории методик анализа были исследованы соединения различных классов, в том числе перфторарены, металлоорганические комплексы, борорганические вещества и соединения включения фторированных графитов.

(3) исследование зависимости элементного состава и термических свойств гуминовых кислот торфа от глубины залегания исходного сырья и климатической зоны формирования торфа; изучение процесса связывания металлов гуминовыми кислотами; разработка методик анализа ИК-спектров гуминовых кислот.

- Исследован процесс связывания металлов золой, полученной из различных видов отходов (солома, мясо-костная мука, куриный помет).
- Исследованы изменения термических свойств гуминовых кислот бурого угля в процессе механохимической активации.

Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа

Заведующий лабораторией: к.х.н Сергей Владимирович Морозов

Государственное задание «Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины, химической экологии и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности»

1.1 Установление биогеохимических закономерностей поступления, распределения и аккумуляции стойких органических загрязнителей, построение биоаккумулятивных моделей и выявление факторов риска для экосистем бассейна оз. Байкал и р. Селенги на территории России и Монголии и других регионов Сибири

1.1.1. *Исследование состава СОЗ в тканях двустворчатого моллюска *Colletopterum ponderosum sedakovi**

Исследован состав СОЗ в тканях двустворчатого моллюска (*Colletopterum ponderosum sedakovi*), впервые использованного в качестве универсального биоиндикатора загрязнения экосистемы озера Байкал, собранных в заливе Черкалов сор и Чивыркуйском заливе.

Методом ГХ/МС в образцах тканей моллюска идентифицированы дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) и его метаболиты, гексахлорциклогексан (ГХЦГ), гексахлорбензол (ГХБ). Проведено количественное определение ХОП в экстрактах для установления характера их поступления, распределения и аккумуляции.

При анализе полученных хроматографических профилей, данных о количественном содержании и литературных данных по содержанию ХОП в тканях других моллюсков из различных экосистем мира установлено, что уровни содержания СОЗ в тканях моллюска относительно невысоки, и Байкальский регион можно отнести к малозагрязненным районам. Присутствие СОЗ в исследованных образцах обусловлены устойчивостью их в окружающей среде, трансграничным (глобальным) атмосферным переносом и, в ряде случаев, поступлением из локальных источников.

1.1.2. *Разработка алгоритма многовекторного диагностического профилирования и генерация многомерных химических образов сложных многокомпонентных систем антропогенного и природного происхождения*

1.1.2.1. *Многовекторное диагностическое профилирование сложной смеси фенольных соединений, полученной в результате сверхкритического водного окисления шлам-лигнина Байкальского ЦБК*

Индивидуально-групповая идентификация соединений проведена методом ГХ/МС с использованием режимов сканирования по полному ионному току (TIC) и селективного детектирования индивидуальных ионов (SIM). Многовекторное диагностическое профилирование осуществляли с использованием методики «ионной экстракции» по характеристичным ионам идентифицированных соединений: фенола; моно-, ди-, три-, тетра- и пентахлорфенолов; моно-, ди-, три-

и тетраметилфенолов; нафтолы и метилнафтолы; окси-, диокси-, оксиметил- и метоксибифенилов; дибензодиоксина, оксипроизводных дибензофурана, бензотиофена, флуорантена, фенантрена и др. Хроматографический профиль (TIC) фенольных соединений образца воды приведен на рис. 1-1. Примеры многовекторных диагностических хроматографических профилей некоторых групп фенольных соединений по соответствующим характеристичным ионам приведены на рис. 1-2 ÷ 1-4.

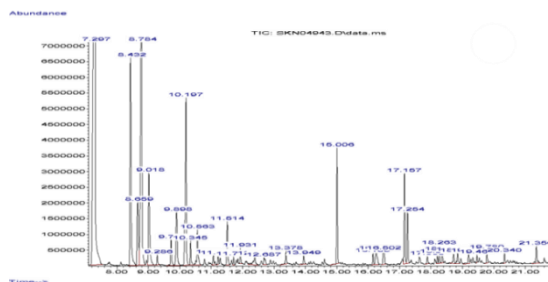


Рис. 1-1. Хроматографический профиль образца воды по полному ионному току.

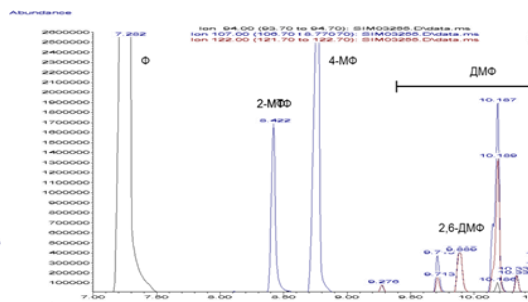


Рис. 1-2. Профиль фенола, метилфенолов (МФ), диметилфенолов (ДМФ) и этилфенолов (ЭФ).

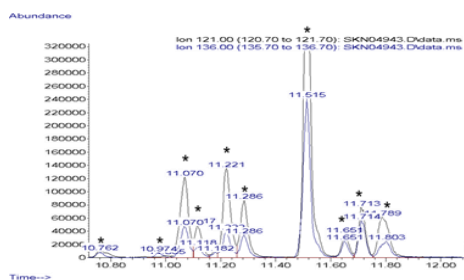


Рис. 1-3. Профиль триметилфенолов

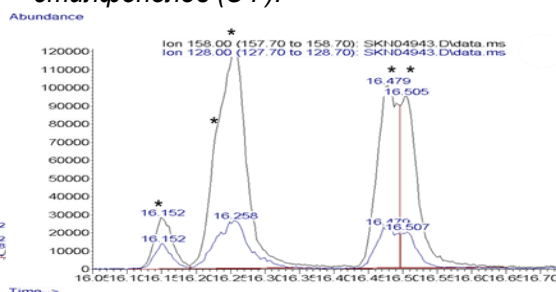


Рис. 1-4. Профиль метилнафтолов

Таким образом, с использованием методики "ионной экстракции" по характеристичным ионам были получены многовекторные диагностические хроматографические профили различных групп фенольных соединений с разными остовами, образующие многомерный образ сложной смеси продуктов окисления шлам-лигнина. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации процесса сверхкритического водного окисления отходов производства Байкальского ЦБК.

1.1.2.2. Исследование составов сложных смесей органических загрязняющих веществ в объектах окружающей среды для установления возможных источников загрязнения

С целью выявления источников загрязнения р. Тула (ЗРТ) г. Новосибирска получены многовекторные хроматографические диагностические профили по характерным группам соединений для исследуемой зоны загрязнения р. Тула и зон возможных источников ее загрязнения, находящихся в юго-западном и западном направлениях от ЗРТ. В группу идентифицированных органических загрязняющих веществ входили нормальные и разветвленные углеводороды, ПАУ

и их метилпроизводные, фенол и алкилфенолы, нафтоароматические углеводороды, метил- и алкилциклогексаны, дибензотиофен и его метилпроизводные, гопаны, стераны, сквален, холестерин и его производные, пластификаторы, жирные кислоты и их производные и др. На основании анализа полученных многовекторных диагностических профилей выявлены характеристические признаки каждого объекта и генерированы их обобщенные многомерные химические образы. Примеры некоторых диагностических профилей приведены на рис. 1-5 ÷ 1-8.

Рис. 1-5. Профиль алкилциклогексанов, *n*- и *i*-алканов для зоны загрязнения р. Тула.

Рис. 1-7. Профиль алкилбензолов для зоны загрязнения р. Тула.

Рис. 1-6. Профиль метилинданов, метилинденов и метилтетралинов для зоны загрязнения р. Тула.

Рис. 1-8. Профиль дибензотиофена, метил- и диметилдибензотиофенов для зоны источника загрязнения в юго-западном направлении от р.Тула.

На основании анализа обобщенных многомерных химических образов смесей загрязняющих веществ в точках отбора проб установлено, что а) основными загрязняющими веществами в большинстве проб являются биodeградируемые нефтепродукты; б) источники загрязнения р. Тула в исследованном районе находятся в западном направлении от исследуемой зоны загрязнения р. Тула.

С целью профилирования и формирования образа запахов в районах Кудряшовского свиного комплекса (пос. Криводановка, НСО) и КНС-18 (г. Новосибирск) методом ГХ/МС проведено исследование образцов атмосферного

воздуха объектов для выявления химических образов запахов на основе анализа диагностических хроматографических профилей характерных соединений, которые могут формировать запахи. Для получения диагностических хроматографических профилей загрязняющих веществ использованы режимы сканирования по полному ионному току (TIC) с применением методики «ионной экстракции» и режим селективного детектирования (SIM) по характеристичным ионам целевых соединений. В качестве примера на рис. 1-9 ÷ 1-12 приведены диагностические профили некоторых соединений, характерных для свинокомплексов и предприятий ЖКХ.

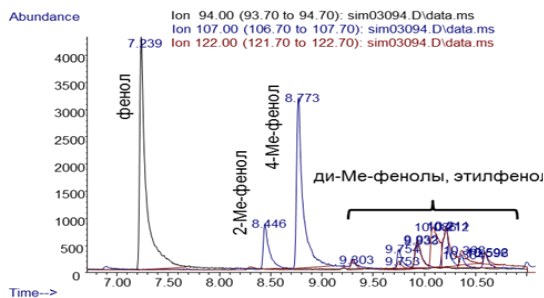


Рис. 1-9. Профиль фенолов по характеристичным ионам с m/z 94 и 108 образца №1 (свинокомплекс).

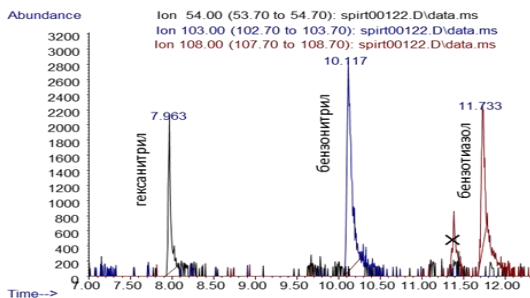


Рис. 1-10. Профиль нитрилов и бензотиазола по характеристичным ионам с m/z 54, 103 и 108 образца №1(свинокомплекс).

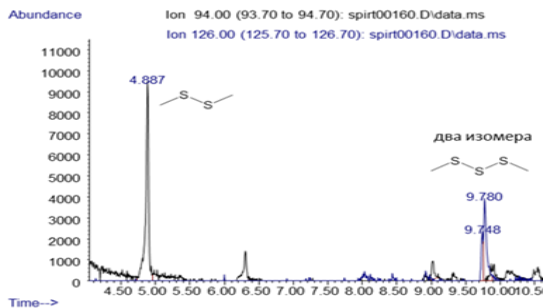


Рис. 1-11. Профиль метилсульфидов по характеристичным ионам с m/z 94 и 126 образца №17 (внутри КНС-18)

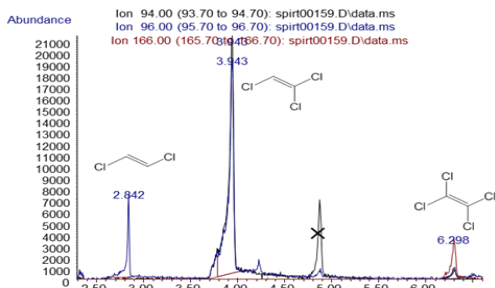


Рис. 1-12. Профиль хлорэтиленов по характеристичным ионам с m/z 94, 96 и 166 образца №16 (внутри КНС-18).

В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- Состав и хроматографические профили загрязняющих веществ, идентифицированных в районах Кудряшовского свинокомплекса и КНС-18, которые могут участвовать в формировании запаха существенно различаются: фенолы (фенол и его алкилзамещенные) и монотерпены идентифицированы как в районе свинокомплекса, так и внутри КНС, но профили их существенно отличаются; метилбензолы (толуол, о-, м-, п-ксилолы), альдегиды, нитрилы (гексанитрил, бензонитрил), бензтиазол, а также короткоцепочечные кислоты, эфиры, спирты состава С4–С6 и ацетофенон идентифицированы только в районе свинокомплекса; хлорэтилены (ди-, три- и тетрачлорэтилены), хлорэтаны, галогенметаны, метилсульфиды (диметилдисульфид и диметилтрисульфид), разветвленные углеводороды С12 и С16 идентифицированы только внутри КНС.

Выявлены существенные различия в качественном и количественном составе эпикутикулярного слоя исследованных видов саранчи, что обусловлено, по видимому, различиями в гидротермических условиях территории их обитания.

1.2.2. Исследование состава гидроксипроизводных жирных кислот кутикулярных восков воцинной огневки (*Galleria mellonella*)

Известно, что в живых системах встречаются процессы β - и ω -окисления, в результате которых на первой стадии образуются соответственно β -гидрокси- и ω -гидроксизамещенные жирные кислоты соответственно с возможностью их дальнейшего окисления до соответствующих дикислот и кетокислот. Методом ГХ/МС в неполярном экстракте эпикутикулы воцинной огневки были идентифицированы жирные кислоты и их гидроксипроизводные. В качестве примера на рис. 1-16 и 1-17 приведены хроматографические профили жирных кислот и β -гидроксипроизводных жирных кислот контрольного образца воцинной огневки.

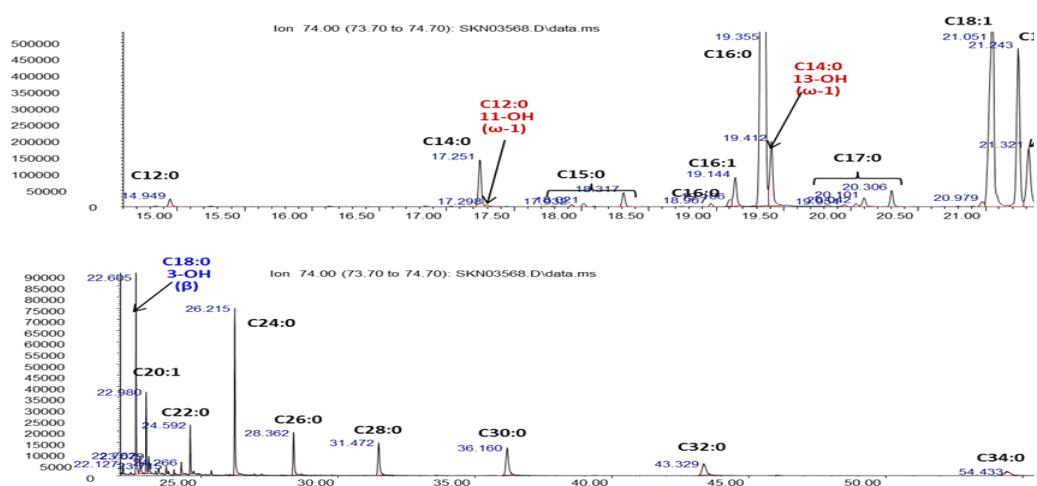


Рис. 1-16. Профиль жирных кислот контрольного образца воцинной огневки по характеристическому иону с m/z 74.

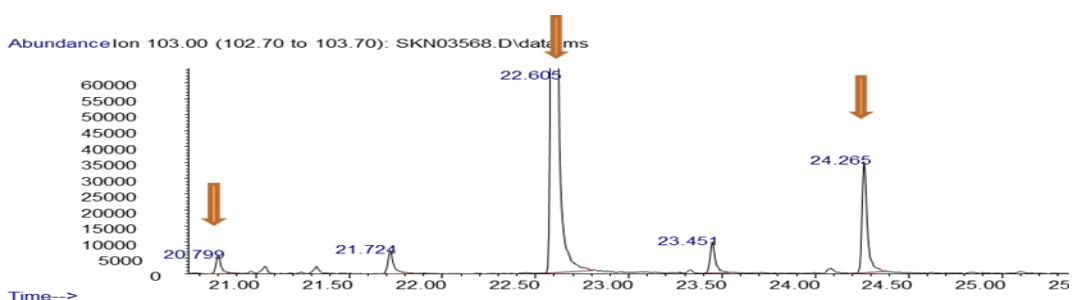


Рис. 1-17. Профиль β -гидроксипроизводных жирных кислот (показано стрелкой) контрольного образца воцинной огневки по характеристическому иону с m/z 103.

Показано, что основными гидроксизамещенными жирными кислотами являются β - (C16:0, C18:0, C20:0, C22:0) и ω -1 (C12:0, C14:0, C16:0, C18:0, C20:0) кислоты, суммарное содержание которых в контрольных образцах существенно выше по сравнению с парализованными личинками.

1.3. Анализ состава метаболитических профилей жирных кислот в плазме крови при коронарном атеросклерозе.

Проведен анализ данных, полученных методом ГХ/МС, по детальному составу и профилям жирных кислот $C_{14}\div C_{22}$ в сыворотке крови пациентов с коронарным атеросклерозом. Выявлены ассоциации изменения профиля жирных кислот в сыворотке крови с клиническими показателями у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями и риском возникновения нестабильных атеросклеротических бляшек.

Грант РФФИ № 18-74-00085 «Критические периоды онтогенеза, определяющие развитие грибных инфекций у насекомых»

Руководитель проекта: к.б.н. Ярославцева О.Н., ИСиЭЖ СО РАН

Участник от НИОХ СО РАН м.н.с. Ганина М.Д.

Показано, что в онтогенетическом ряду «личинки - куколки - взрослые особи» углеводородный профиль значительно смещается в более тяжелую область; в ряду «личинки-куколки» значительно возрастает количество связанных кислот, появляются более тяжелые свободные кислоты. Рассмотрены биохимические механизмы синтеза метилразветвленных углеводов в эпикутанном слое насекомых; построены гомологические ряды для метилразветвленных алканов личинок КЖ, подтверждающие правила биосинтеза.

Грант РФФИ № 20-74-10043 «Роль эпикутаных липидов симбиотических микроорганизмов в развитии грибных инфекций у насекомых»

Руководитель проекта: к.б.н. Ярославцева О.Н., ИСиЭЖ СО РАН

Участники от НИОХ СО РАН м.н.с. Ганина М.Д., лаборант Тихонова (Карпова) М.А.

Методом ГХ/МС идентифицированы основные компоненты эпикутанного слоя личинок саранчи двух видов и определено их содержание: для азиатской саранчи (*Locusta migratoria*) – предельные нормальные, моно- и диметилразветвленные углеводороды состава $C_{25}\text{--}C_{39}$ с преобладанием углеводородов состава C_{29} и C_{37} , а также свободные и связанные карбоновые кислоты состава $C_{14}\text{--}C_{32}$ с преобладанием кислот $C_{16:0}$, $C_{18:3}$, $C_{28:0}$ и $C_{30:0}$; для итальянского пруса (*Calliptamus italicus*) – предельные нормальные, моно-, ди- и триметилразветвленные углеводороды состава $C_{25}\text{--}C_{39}$ с преобладанием углеводородов состава C_{27} , C_{29} и C_{37} , а также свободные и связанные карбоновые кислоты состава $C_{16}\text{--}C_{20}$ с преобладанием кислоты $C_{16:0}$.

Выявлены существенные различия в составе жирных кислот и углеводов эпикутанного слоя исследованных видов саранчи, что, по всей видимости, обусловлено различиями в гидротермических условиях территорий обитания насекомых.

Грант РФФИ № 19-14-00138 «Эколого-физиологические и молекулярно-генетические аспекты взаимодействий в триотрофных системах микроорганизмы - пасленовые растения - насекомые»

Руководитель проекта: проф., д.б.н., чл.-корр. РАН, Глухов В.В., ИСиЭЖ СО РАН

Участники от НИОХ СО РАН к.х.н. Морозов С.В., к.х.н. Черняк Е.И.

Подобраны условия для извлечения полярных и неполярных (липидных) соединений из листьев и корней картофеля. Для неполярных соединений методом газовой хромато-масс-спектрометрии получены хроматографические

профили и данные о жирнокислотном составе связанных жирных кислот. В составе жирных кислот идентифицированы кислоты C10 – C32. Основными являются кислоты C16 – C18. В составе присутствуют достаточно редкие для растительного сырья жирные кислоты C16:3 и C18:3, а также большая группа транс-кислот C18:3 и C18:4. В составе углеводов выявлены насыщенные линейные и разветвленные углеводороды C11-C20, C24-C35. Состав и содержание углеводов группы C11-C20 близки для корней и листьев; для группы C24-C35 различаются. Содержание углеводов C24 – C35 в листьях существенно больше, чем в корнях.

Грант РНФ № 20-64-46011 «Оценка адаптационных возможностей двух основных видов дендрофильных филлофагов умеренных широт при их экспансии на север в связи с глобальным изменением климата»

Руководитель проекта: к.б.н., Мартемьянов В.В. (ИСиЭЖ СО РАН)

Участники от НИОХ СО РАН к.х.н. Морозов С.В., к.х.н. Черняк Е.И., инж. Лопатков А.Ю.

Методом ГХ/МС получены диагностические спектрально-хроматографические профили основных тритерпеноидов образцов листьев берёзы повислой, отобранных в Кыштовском, Кургатском и Карасукском районах, расположенных в лесной, лесостепной и степной природных зонах соответственно. Показано, что основными тритерпеновыми соединениями в листьях берёзы являются тритерпеноиды с олеонановым, лупановым и даммарановым остовами; качественный состав которых практически не меняется при движении по широтным зонам. Выявлено увеличение доли тритерпеноидов олеонанового и лупанового остовов и уменьшение доли даммарановых тритерпеноидов при широтном движении в северном направлении.

Грант РФФИ № 18-43030004 «Многокомпонентные полимерные системы на основе синтетических гетероцепных полимеров гуанидинового ряда и природных модифицированных полисахаридов для создания функциональных материалов биомедицинского назначения»

Руководитель проекта: д.х.н., проф. Д.М. Могнонов (БИП СО РАН)

С целью создания новых перспективных полимерных композиций для биомедицинского использования наработана партия окисленного крахмала, для которого получены физико-химические характеристики. Содержание карбонильных групп в полученных образцах окисленного крахмала составляет 22,7-25,8 %, содержание азота – 0,3-0,4 %. В ИК спектре окисленного крахмала наблюдается полоса поглощения при 1747 см^{-1} , характерная для карбоксильных групп. Методом гелепроникающей хроматографии определен молекулярный вес окисленного крахмала M_w , который составляет $5.4 \pm 1.1\text{ kDa}$. Методом дифференциальной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии определена температура, соответствующая максимальной скорости потери массы – $179\text{ }^{\circ}\text{C}$. В качестве примера на рис. 1-18 приведены микрофотографии исходного и окисленного крахмала.

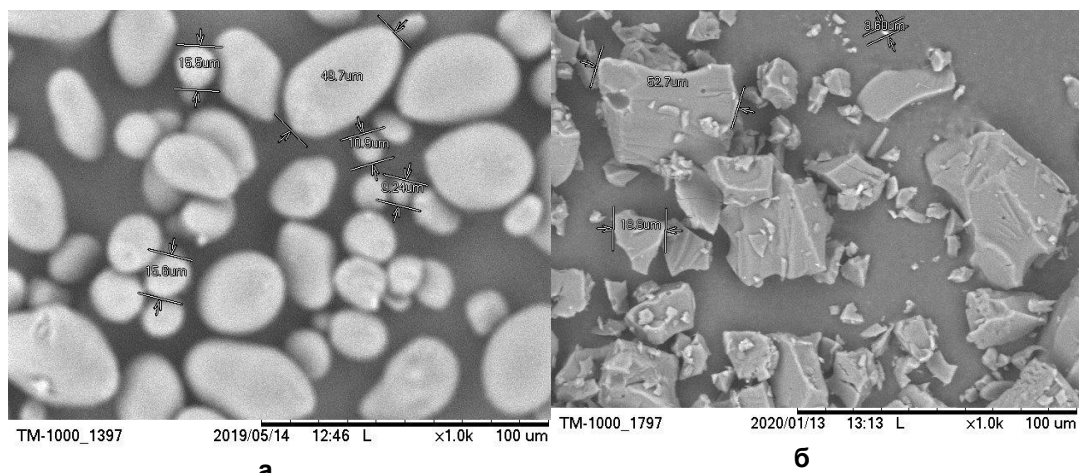


Рис. 1-18. Микрофотографии исходного крахмала (а) и окисленного крахмала (б). Увеличение в 1000 раз.

Преимуществами использования модифицированных полисахаридов для создания гемостатических средств являются их высокая сорбционная способность по крови, небольшое время наступления гемостаза, быстрая резорбция, антимикробный эффект в отношении широкого ряда патогенных организмов за счет низкого pH, создаваемого карбоксильными группами, а также доступность и дешевизна сырьевой базы.

Работа по планам деятельности Национального координационного центра РФ и Регионального центра по Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях, созданных на базе НИОХ СО РАН

В рамках Проекта Арктического совета «Inventory of uses of POPs and mercury and their emission sources in Murmansk region» (2020-2023 гг.) подготовлен информационный обзор «Стойкие органические загрязнители (СОЗ) в объектах окружающей среды Мурманской области» (Ткачева Н.И., Морозов С.В.). В обзоре рассмотрены вопросы современного состояния загрязнения окружающей среды Мурманской области и воздействия промышленных предприятий на окружающую среду; приведены данные о «горячих точках» – территориях, находящихся под воздействием техногенных источников загрязнения и объектах накопленного экологического ущерба (НЭУ); данные об антропогенных источниках потенциального непреднамеренного образования и выбросов СОЗ и ПАУ; данные государственного мониторинга загрязнения СОЗ Мурманской области и данные проведенных в период 2000-2019 гг. российских и международных исследований содержания СОЗ в Мурманской области.

Проект «Inventory of uses of POPs and mercury and their emission sources in Murmansk region» претендует на финансирование в рамках ИПП (Инструмент поддержки проектов Арктического совета).

Аналитическая работа

Проведена оптимизация хроматографического разделения методом ВЭЖХ стерически затрудненных нитроксильных радикалов ряда пирролидина с заместителями разной полярности. В качестве неподвижной фазы использован

обращенно-фазовый сорбент, колонка ZORBAX SB-C18 (150 mm × 4.6 mm, 5.0 μ m), в качестве элюента – бинарная система метанол-вода (95:5).

Методом ГЖХ с использованием ЭЗД и МСД отработан алгоритм определения ПХБ разного состава в почве и в воде. В качестве образцов исследованы образцы почвы и воды, в которых ПХБ содержат 2, 3, 4 атома хлора с преобладанием изомеров с 3 атомами хлора и 4, 5, 6 атомов хлора с преобладанием изомеров с 5 атомами хлора.

Лаборатория терпеновых соединений

Заведующий лабораторией: д.х.н., профессор Ткачев Алексей Васильевич

Государственное задание «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами»

1. Синтез новых полигетероатомных терпеновых производных – потенциальных селективных экстрагентов для переходных металлов

Разработан общий метод синтеза симметричных диаминодиоксимов (бис- α -аминооксимов) из природных монотерпеновых углеводородов (3-карена, α -пинена и лимонена) и 4,4'-метилendiанилина с удовлетворительными препаративными выходами (Схема 4.1.1.). Полученные соединения оказались эффективными экстрагентами палладия (в виде Pd^{2+}) из смесей различного элементного состава.

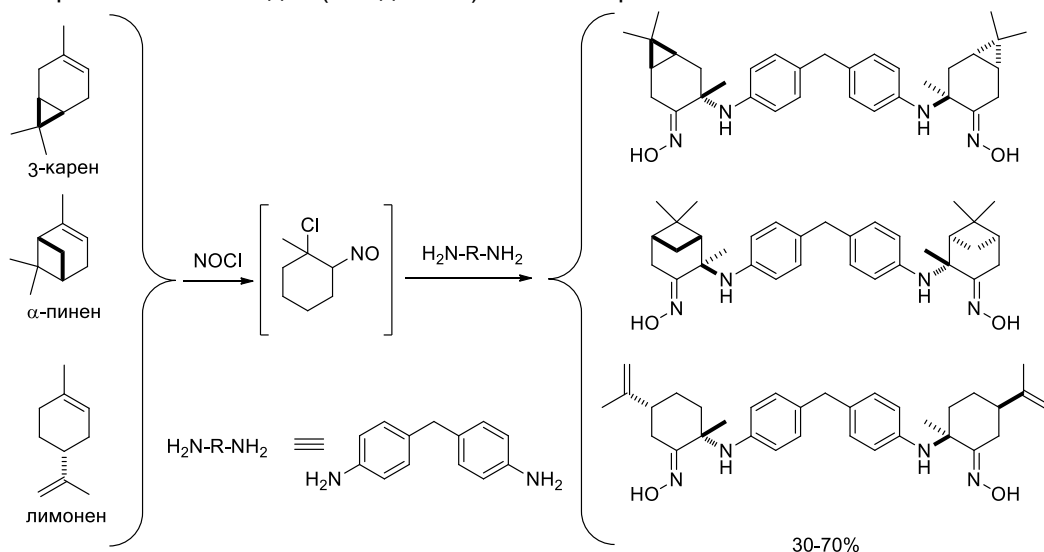


Схема 4.1.1. Схема синтеза диаминодиоксимов (бис- α -аминооксимов) из терпеновых углеводородов и 4,4'-метилendiанилина с промежуточным образованием нитрозохлоридов.

2. Синтез новых лигандов для получения фотолюминесцирующих комплексов переходных металлов

Хиральные лиганды, содержащие в молекуле пиридиновые фрагменты, конденсированные с терпеновым остовом, показали себя перспективными лигандами для синтеза оптически активных фотолюминесцирующих комплексов с различными металлами. Для расширения круга подобных лигандов разработана стратегия синтеза гибридных лигандов, содержащих терпеновые фрагменты, бипиридиновую систему и антраценовую антенну. Изучение различных вариантов сборки гибридных молекул такого типа показало принципиальную возможность синтеза целевых соединений из *O,N*-диацетиламиноксимов ряда 3-карена, α -пинена и лимонена (Схема 4.2.1.).

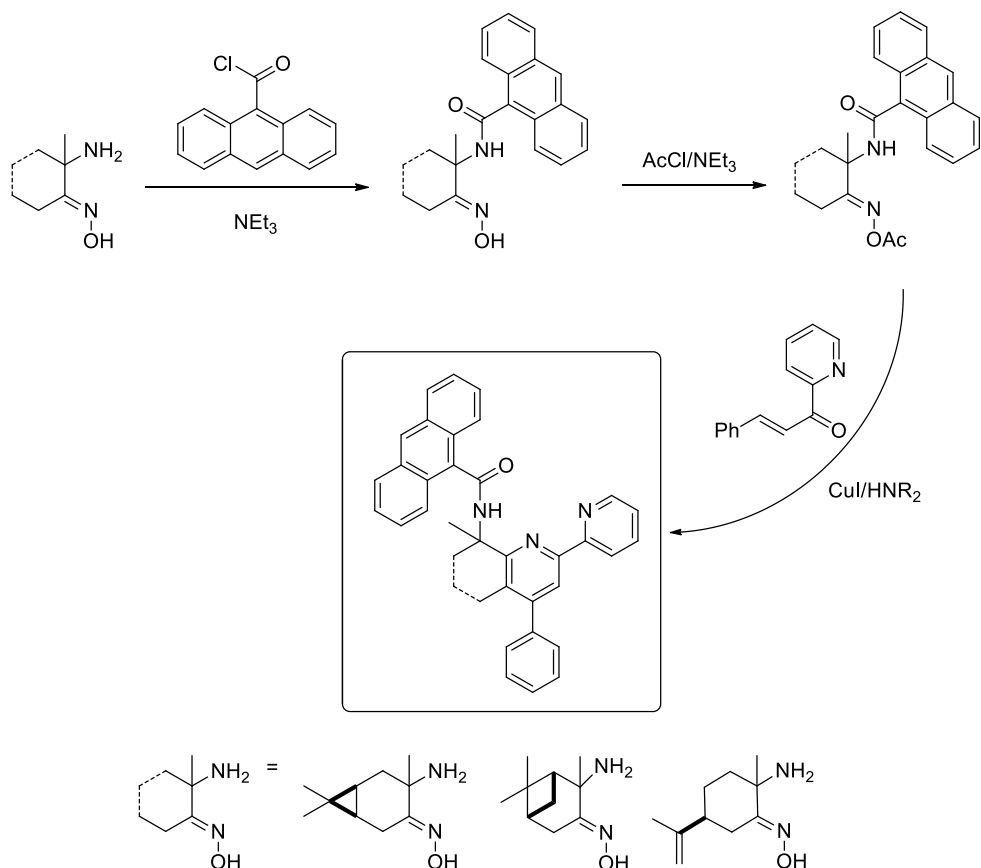


Схема 4.2.1. Схема синтеза бипиридин-терпеновых гибридов с антраценовой антенной.

3. Синтез фенантролин-углеводных гибридов как новой группы хиральных лигандов для получения фотолюминесцирующих комплексов переходных металлов

Хиральные терпен-фенантролиновые гибриды показали себя как перспективные лиганды для построения оптически активных фотолюминесцирующих комплексов различных металлов. Однако ряд практических приложений требует использования водорастворимых комплексов. В этой связи разработана стратегия создания водорастворимых хиральных фенантролиновых лигандов с встроенными фрагментами природных моносахаридов – гексоз (D-глюкозы и D-маннозы), которые одновременно являются источниками хиральности и причиной повышенной гидрофильности лигандов.

Схема синтеза включает (1) превращение исходных сахаров в ди-О-изопропилиден-производные, в которых все гидроксильные группы кроме одной защищены (Схема 4.3.1); (2) арилирование полученных производных моносахаридов в системе гидрид натрия (основание) – диоксан (растворитель) – иодид меди (I) (катализатор ароматического нуклеофильного замещения). По описанной схеме с использованием 2-хлор-1,10-фенантролина и 2,9-дихлор-1,10-фенантролина в качестве исходных соединений получены новые хиральные лиганды – гликозиды гидроксифенантролинов. (Схема 4.3.2).

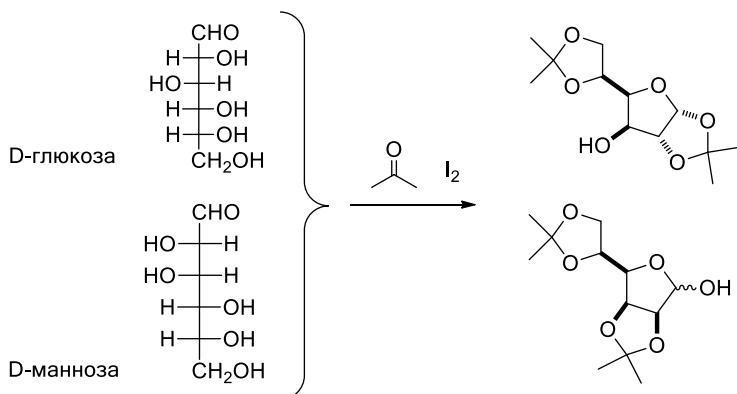


Схема 4.3.1. Схема синтеза ди-О-изопропилиден-производных D-глюкозы и D-маннозы.

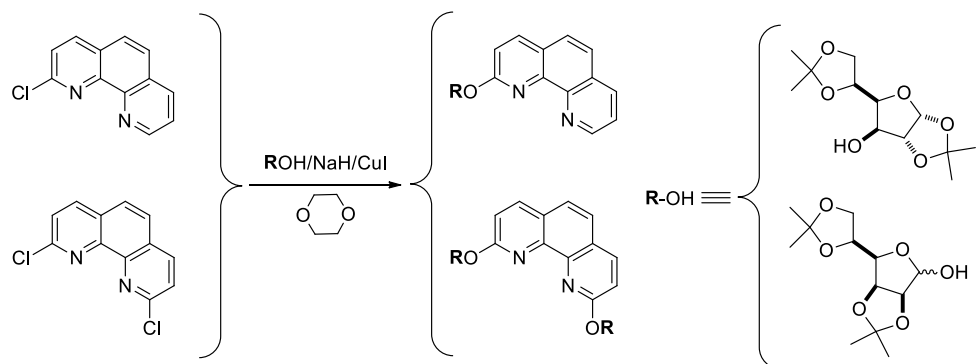


Схема 4.3.2. Схема синтеза гликозидов гидрокси- и дигидроксифенантролинов.

4. Структурные и конформационные исследования новых хиральных лигандов и комплексов, полученных на их основе

Структурный анализ аминоксидов

В результате детального анализа спектров ЯМР и квантово-химических расчётов (DFT PBE0/def2-TZVPP, PBE0/aug-cc-pVTZ-J) доказано, что конфигурационный анализ аминоксидов, получаемых по реакции Кабачника-Филдса из терпеновых α-аминоксидов, возможен при рассмотрении величин константы спин-спинового взаимодействия $^1J_{P-C}$ в спектрах ЯМР, которая зависит от двугранного угла между связью C-P и осью неподелённой пары электронов у соседнего атома азота (Рис. 4.4.1.).

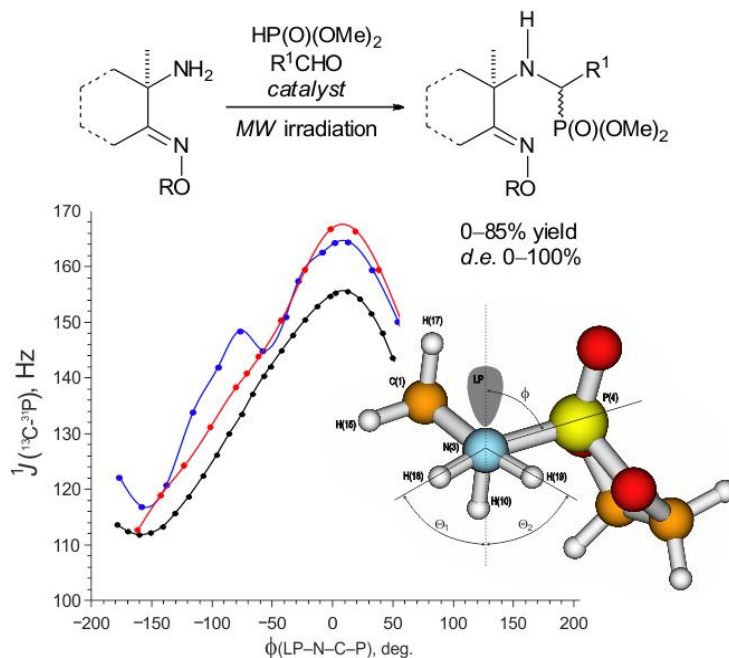


Рис. 4.4.1. Зависимость константы спин-спинового взаимодействия $^1J_{P-C}$ в спектрах ЯМР аминоксидов (простейших моделей и терпеновых производных) от величины двугранного угла между связью C–P и осью неподелённой пары электронов у соседнего атома азота.

Обнаружено, что отличие от величин констант спин-спинового взаимодействия, которые удаётся предсказать расчётными методами с высокой точностью, экспериментальные значения химических сдвигов в спектрах ЯМР аминоксидов не воспроизводятся в расчётах. Детальное изучение ИК-спектров показало, что терпеновые аминоксиды, во-первых, являются конформационно неоднородными и, во-вторых, в растворах малополярных растворителей склонны к образованию олигомеров за счёт межмолекулярных водородных связей. Моделирование Н-связанных димеров квантово-химическими методами (DFT M06/def2-SVP – CCl₄) показало, что такие ассоциаты должны быть достаточно стабильными (Рис. 4.4.2).

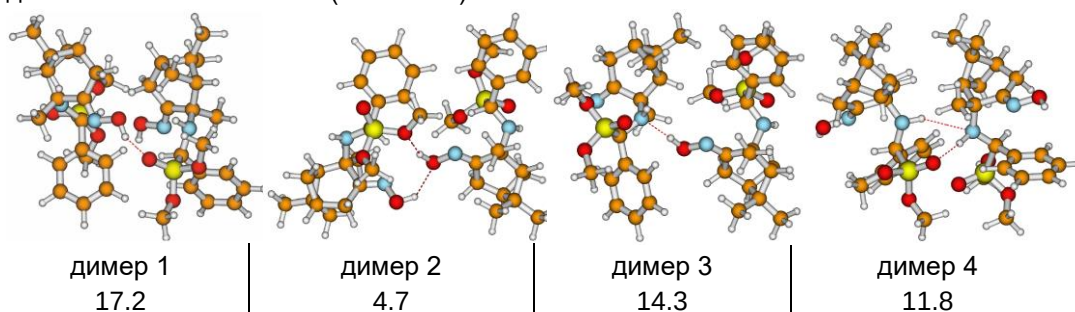


Рис. 4.4.2. Структура димеров и расчётные значения энергии водородных связей в ккал/моль (DFT M06/def2-SVP – CCl₄).

Расчётные значения частот валентных колебаний групп O–H и N–H как для свободных молекул, так и для Н-связанных димеров хорошо согласуются с

экспериментальными данными, полученными методом ИК-спектроскопии (Рис. 4.4.3).

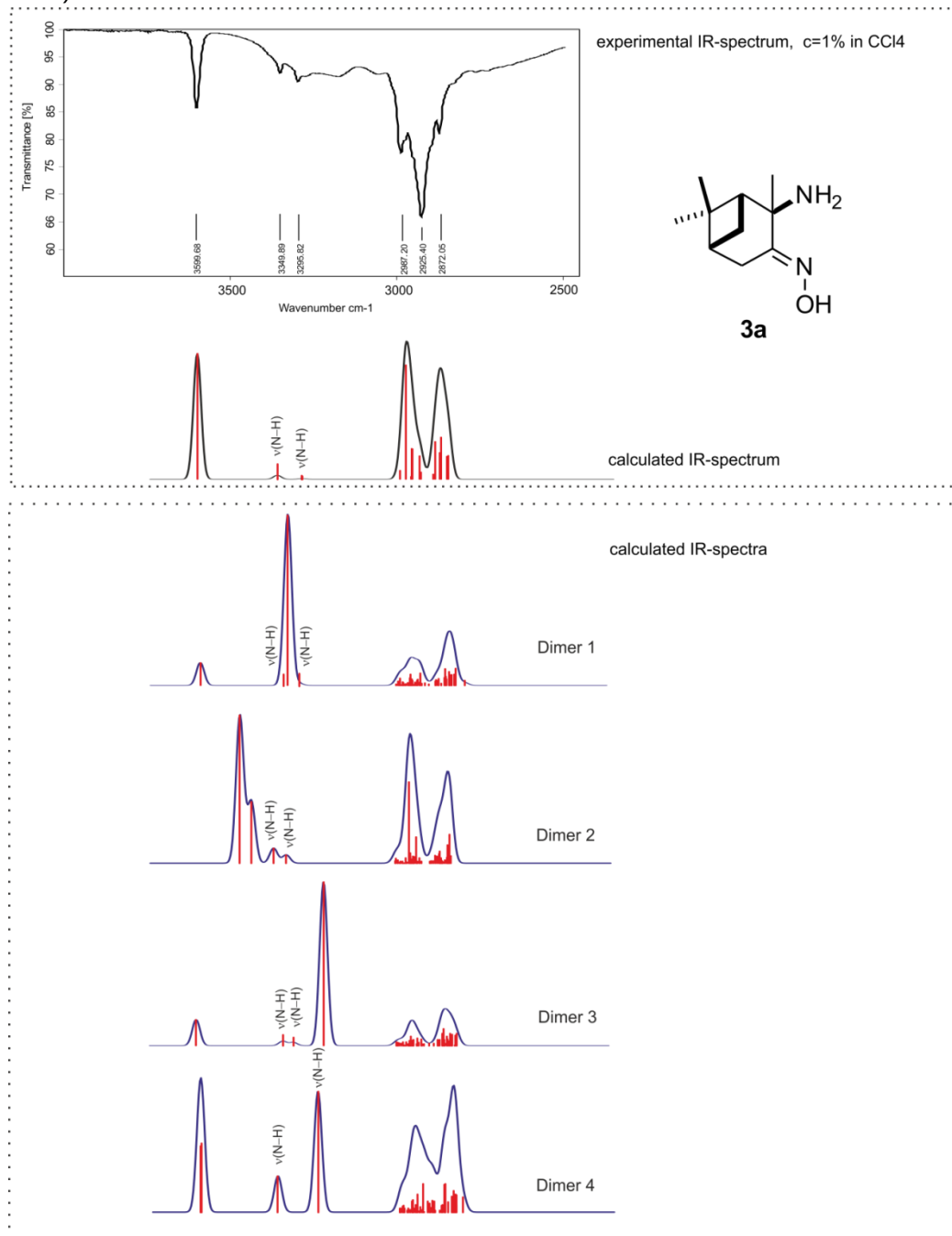


Рис. 4.4.3. Экспериментальный и расчетный ИК-спектры для 2-амино-пинокамфоксима и расчетные ИК-спектры для димеров 1-4 аминоксидата пинанового ряда в области 4000-2500 см⁻¹ (DFT M06/def2-SVP RIJCOSX def2/J D3zero GridX6 в CCl₄).

Особенности образования люминесцирующих комплексов из хиральных лигандов ряда 2,2'-бипиридила

Новые хиральные лиганды с 2,2'-бипиридиновым ядром **L** и **L**¹, построенные на основе молекул природных терпеновых углеводов (+)-лимонена и (+)-3-

карена соответственно, различаются характером замещения в шестичленном карбоцикле. Дополнительное замещение в части молекулы, далёкой от донорных атомов N, обеспечивает, тем не менее, существенное влияние на структуру образующихся комплексов (Рис. 4.4.4).и их люминесценцию (см. ниже раздел 4.5).

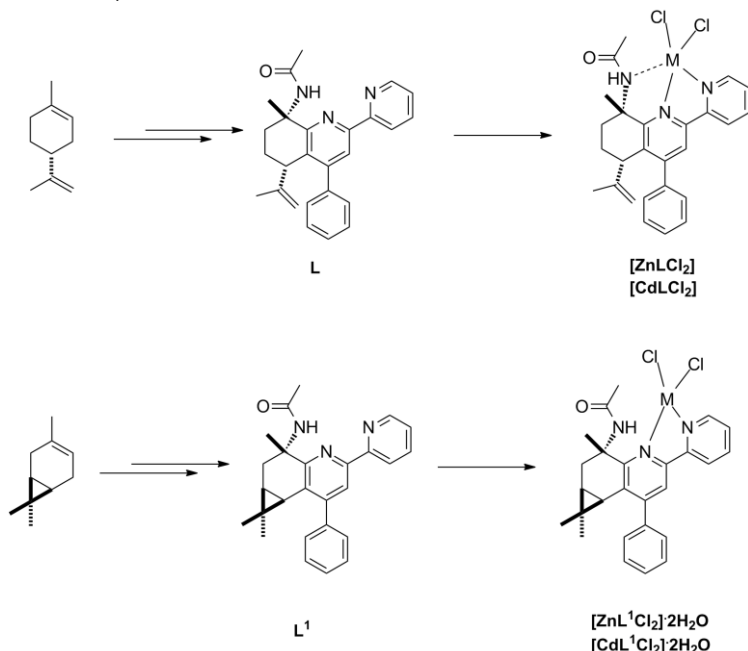


Рис. 4.4.4. Различия в комплексообразовании бипиридинных лигандов – производных лимонена и карена.

Только для комплекса [ZnLCl₂] удалось установить строение методом РСА (см. ниже Рис. 4.5.5.). Строение остальных комплексов установлено по результатам сопоставления экспериментальных спектральных характеристик (ЯМР) с расчётными данными, полученными квантово-химическими методами.

Исследование конформационной подвижности методами квантовой химии (DFT BPE0/def2-TZVP, ECPs для Cd) показало, что лиганды L и L¹ различаются по пространственному расположению N-ацетамидной группы относительно бипиридинового фрагмента (Рис. 4.4.5).

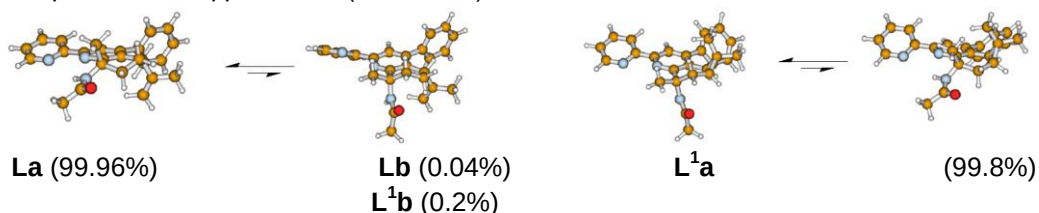


Рис. 4.4.5. Стабильные формы свободных лигандов и заселённости соответствующих конформаций.

Молекулярное моделирование комплексов показало, что дополнительная координация ацетамидной группы может осуществляться либо через образование водородной связи Cl...HN, либо как координация карбонильного кислорода к иону металла, либо за счёт координации амидного атома азота к металлу, а вклад разных форм для производных должен быть неодинаков и зависеть как от

природы лиганда (L или L^1), так и от природы переходного металла (Zn или Cd). Выявлены все возможные формы комплексов в растворах, рассчитана их геометрия и оценена заселённость при комнатной температуре (т.е. при температуре образования и исследования свойств этих комплексных соединений). На основании полученных расчётных данных сформулированы схемы равновесий в растворах, что позволило исчерпывающе объяснить особенности спектральных характеристик синтезированных комплексных соединений (Рис. 4.4.6).

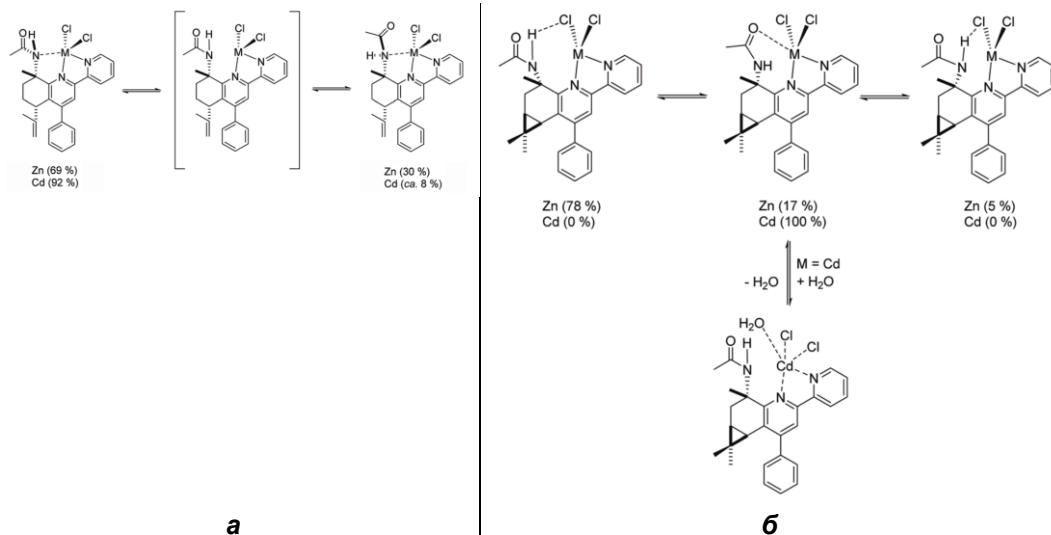


Рис. 4.4.6. Взаимопревращения различных форм комплексов с производным лимонена (**а**) и производным карена (**б**); в скобках даны расчётные значения заселённости форм при комнатной температуре.

5. Синтез и изучение комплексов переходных металлов с новыми хиральными терпен-содержащими лигандами (совместно с ИНХ СО РАН).

Синтезированы хиральные комплексы лантаноидов (Sm, Eu, Tb) с оптически активным лигандом (–)-L, содержащим фрагменты 1,10-фенантролина и (–)-борнеола, а также соответствующие комплексы с рацемическим лигандом, полученным из (±)-борнеола. По данным PCA одноядерные комплексы изоструктурны, причём и фрагменты лиганда, и нитрат-анионы выполняют бидентатно-хелатную функцию (Рис. 4.5.1.). Комплексы Eu и Tb обладают высокими квантовыми выходами и длительными временами жизни люминесценции. Обнаружено, что квантовые выходы люминесценции оптически активных комплексов в несколько раз превышают квантовые выходы таких же комплексов, полученных из рацемических лигандов.

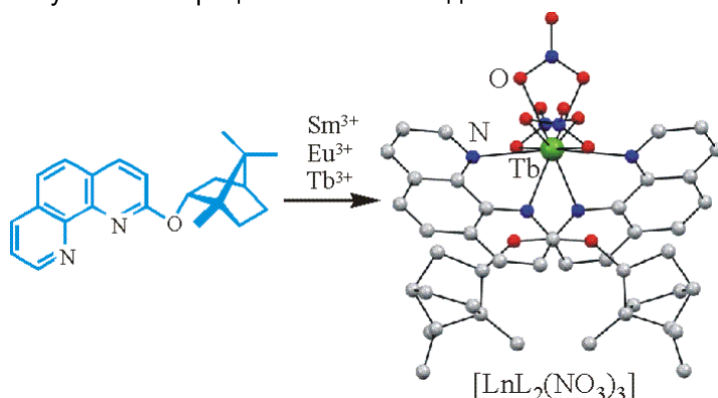
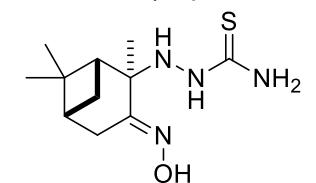
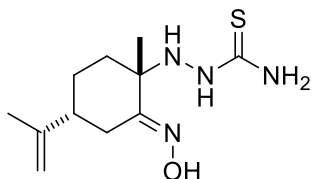


Рис. 4.5.1. Строение комплекса Tb (III) с гибридным фенантролин-терпеновым лигандом по данным РСА.

Изучено комплексообразование Pd(II) и Cu(II) с 1-терпенил-3-тиосемикарбазидами пинанового и пара-ментанового рядов (Рисунок 4.5.2.). Установлено, тиосемикарбазид пинанового ряда образует комплексы с PdCl₂ и CuCl₂ (Рис. 4.5.3.), в то время как тиосемикарбазид пара-ментанового ряда в ходе комплексообразования претерпевает гидрохлорирование/изомеризацию, что приводит к образованию рацемического комплекса (по данным РСА). Показано, что комплексы тиосемикарбазид пинанового ряда с PdCl₂ и CuCl₂ обладают цитотоксическими свойствами в отношении клеточной линии Her2 (карцинома гортани человека), причём активность комплексов выше активности лиганда.



производное пинена



производное лимонена

Рис. 4.5.2. Строение молекул изученных лигандов – производных пинанового и пара-ментанового рядов.

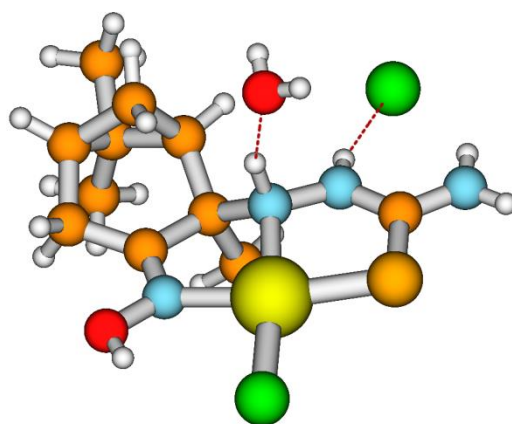
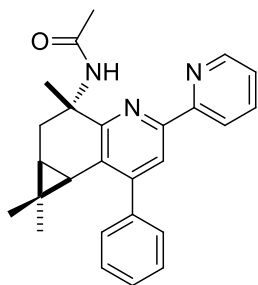
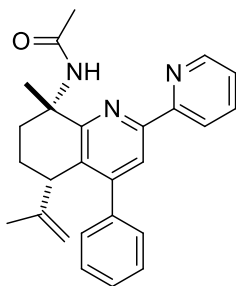


Рис. 4.5.3. Структура комплекса PdCl₂ с тиосемикарбазидом пинанового ряда как тридентатным хелатным лигандом по данным РСА: показаны связанные водородными связями внешнесферный хлорид-ион и сольватная молекула воды.

Исследовано комплексообразование ZnCl₂ и CdCl₂ с гибридными терпен-бипиридиновыми лигандами – производными каранового и пара-ментанового рядов. (Рис. 4.5.4.). Показано, что комплексы из лиганда каранового типа демонстрируют независимую от длины волны возбуждения одноканальную флуоресценцию. В отличие от этого, комплексы из лиганда пара-ментанового ряда демонстрируют зависящее от длины волны возбуждения излучение с наносекундным и микросекундным временем жизни возбужденных состояний. Такое различие в люминесценции комплексов возникает из неодинакового типа комплексообразования: если в случае производного карена ион металла координирует только к бипиридильному фрагменту, то в случае производного лимонена в координации также участвует амидный атом азота ацетамидной группы (Рис. 4.5.5.).



производное карена



производное лимонена

Рис. 4.5.4. Структура молекул изученных гибридных терпено-бипиридиновых лигандов – производных каранового и параментанового рядов.

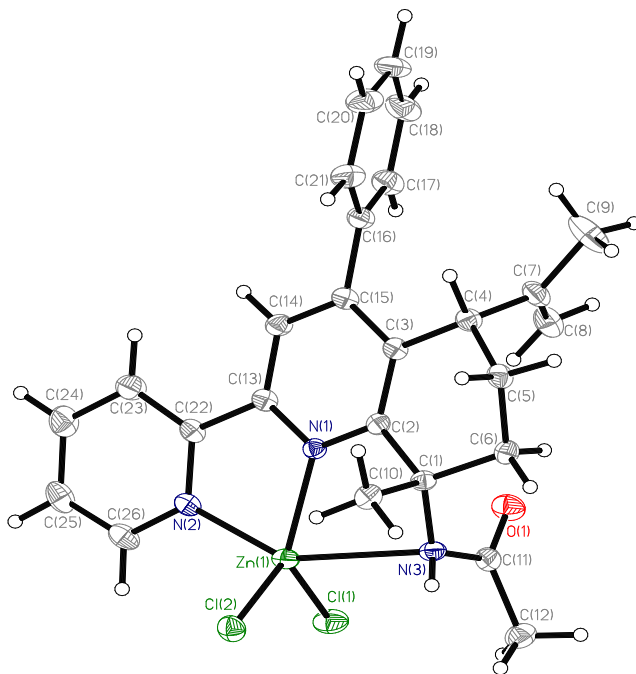


Рис. 4.5.5. Структура комплекса $ZnCl_2$ с производным лимонена как тридентатным хелатным лигандом по данным PCA.

Государственное задание «Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины, химической экологии и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности»

1. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии изучен состав эфирного масла из надземной и подземной части Бузульника разнолистного [*Ligularia heterophylla* Rupr., *Asteraceae* Bercht. & J. Presl (1820)]. Показано, что в образцах масла, приготовленных методом гидродистилляции, преобладают монотерпеновые углеводороды, а образцах, полученных микроволновой экстракцией, – сесквитерпены. Установлено, что эфирное масло из подземной части (корней), приготовленное методом микроволновой экстракции, обладает выраженной противовоспалительной активностью на модели острой эксудативной реакции.
- 2) Изучена микроволновая экстракция надземной части Шток-розы голоцветковой [*Alcea nudiflora* (Lindl.) Boiss., *Malvaceae* Juss. (1789)] растворителями с разной диэлектрической проницаемостью (гексан, *трет*-бутилметилловый эфир, этилацетат, этанол). Методом газовой хромато-масс-спектрометрии изучен состав экстрактов и впервые обнаружены 11 новых

нейтральных соединений, среди которых 7 производных нафталина, а также 13 кислот, в том числе 6 кислот ароматического ряда и 7 неразветвленных одноосновных кислот ненасыщенного и насыщенного рядов.

- 3) Род Соссюрея или Горькуша [*Saussurea* DC., 1810, *Asteraceae* Bercht. & J. Presl (1820)] хорошо известен своим богатым химическим составом и широким спектром биологической активности. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии изучен состав образцов эфирного масла, полученных методом гидродистилляции надземной части 4 видов этого рода – Соссюрея спорная (*Saussurea controversa* DC.), Соссюрея широколистная (*Saussurea latifolia* Ledeb.), Соссюрея малоцветковая (*Saussurea parviflora* (Poir.) DC.) и Соссюрея иволистная (*Saussurea salicifolia* (L.) DC.). Идентифицировано 62 основных компонентов, среди которых линалоол (1–5%), эвдесмол (2–7%), а и кислородсодержащие сесквитерпеноиды: кариофиллен-оксид (7–25%), спатуленол (4–5%), гумулен-6,7-оксид (4–6%).
- 4) Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии выполнено количественное определение стероидных гликоалкалоидов соланина и хаконина в 13 дикорастущих видах картофеля из коллекции ВИР, воспроизведенных в вегетационных условиях региона (совместно с ИЦИГ СО РАН.).
- 5) Совместно с ИЦИГ СО РАН и ЛэиХА НИОХ СО РАН (С.В.Морозов и Е.И.Черняк) выполнена экстракция различных органов надземной части Ячменя обыкновенного [*Hordeum vulgare* L., *Poaceae* Barnhart (1895)], изучено удельное содержание поверхностного воска, определены его качественный и количественный состав. Найден новый регуляторный ген, участвующий в регулировании биосинтеза восков, вероятно, регулирующий биосинтез β -дикетонов, класса соединений, характерного для поверхностных восков злаковых растений.

Грант РФ 18-73-00148 «Хиральные хромофоры с фрагментом 4,5-диазафлуорена»

Руководитель проекта: к.х.н. Васильев Евгений Сергеевич

Установлены структуры молекул продуктов, получаемых конденсацией дипинодиазафлуорена с ксантоном, тиоксантоном и акридином:

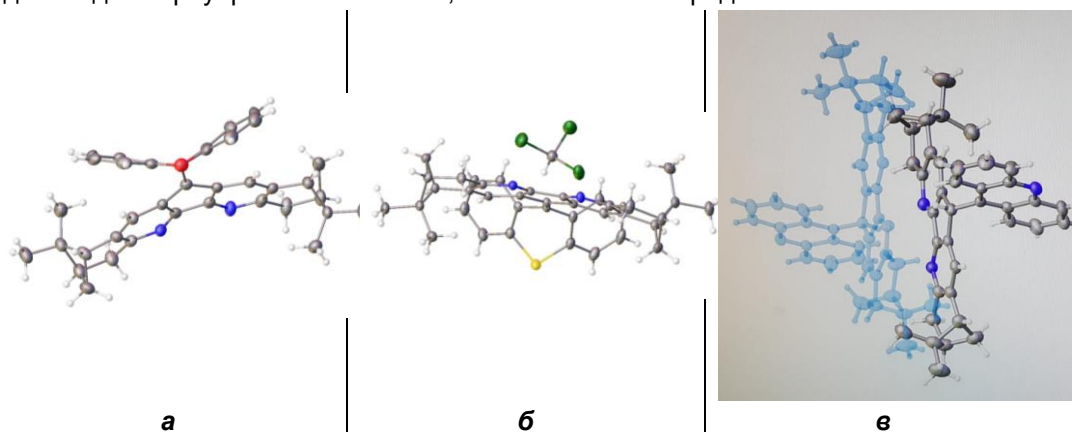


Рис. Структуры продуктов конденсации дипинодиазафлуорена с ксантоном (а), тиоксантоном (б) и акридином (в) по данным РСА.

Найденные структуры хорошо объясняют обнаруженные ранее необычные свойства этих веществ – механохромизм, сольватохромизм, протохромизм и

термохромизм на сорбентах. В случае продукта конденсации с акридином структура и свойства вещества (цвет, спектры ЯМР, спектр фотолюминесценции) сильно меняются при изменении кислотности среды, что обусловлено существованием различных таутомерных форм:

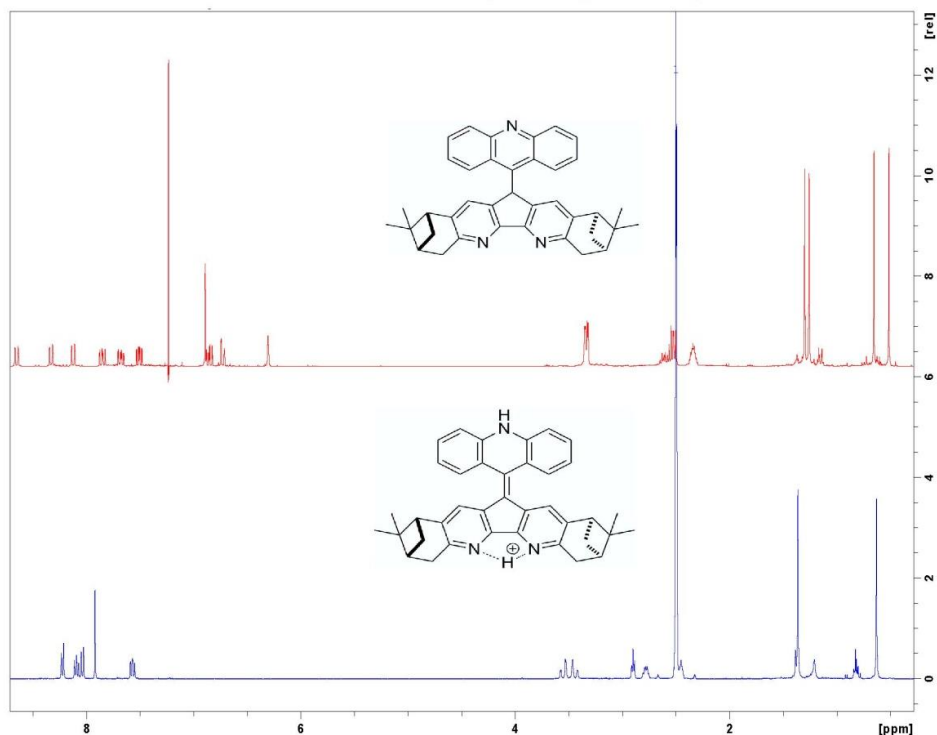


Рис. Спектры ЯМР- H^1 продукта конденсации дипинодиазафлуорена с акридином в $CDCl_3$ (вверху) и в $CDCl_3$ с добавкой трифторуксусной кислоты (внизу) и структуры преобладающих таутомерных форм.

Грант РФФИ 18-33-00243 «Новые стратегии синтеза хиральных дитопных бис-(пиридиновых) лигандов и комплексные соединения на их основе»

Руководитель проекта: к.х.н. Васильев Евгений Сергеевич

Исследование реакций нового формально D_2 -симметричного лиганда – би(дипинодиазафлуорен)илидена с солями переходных металлов показало, что в ряде случаев исследуемое вещество ведёт себя как бидентатный лиганд даже в присутствии большого избытка переходного металла. Так, в реакции с избытком хлорида цинка образуется единственный комплекс состава 1:1 (см. схему и рисунок ниже).

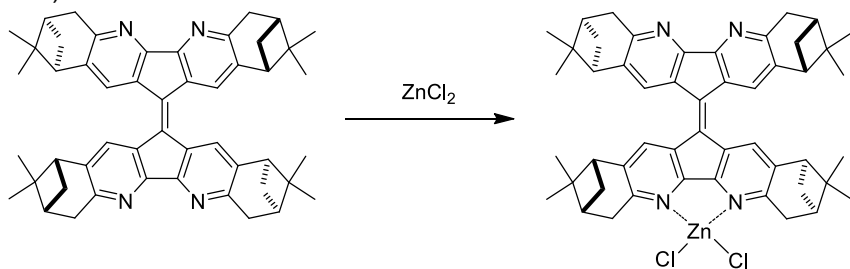


Схема. Образование комплекса би(дипинодиазафлуорен)илидена с $ZnCl_2$.

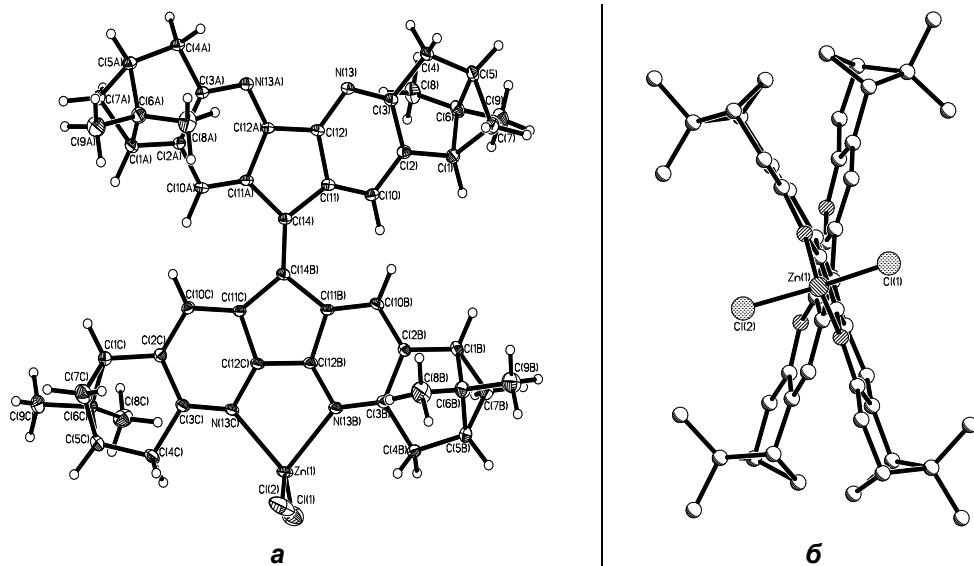


Рис. Строение молекулы комплекса би(дипинодиазафлуорен)илидена с ZnCl_2 состава 1:1 с нумерацией неводородных атомов в проекции вдоль $[010]$ (а) и в проекции вдоль $[100]$ (б).

В отличие от спектра ЯМР исходного лиганда, в спектре полученного комплекса состава 1:1 с ZnCl_2 обнаруживается два набора сигналов дипинодиазафлуореновых фрагментов с соотношением $\sim 2:3$, что объясняется осуществлением ряда обменных процессов, связанных как с конформационным обменом в молекулах лиганда и комплекса, так и с обратимым комплексообразованием в растворе:

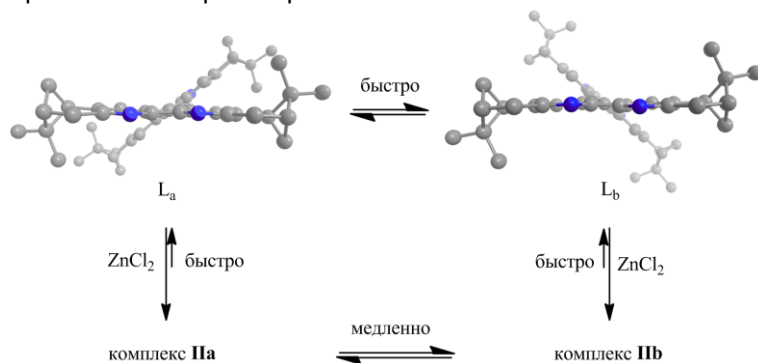
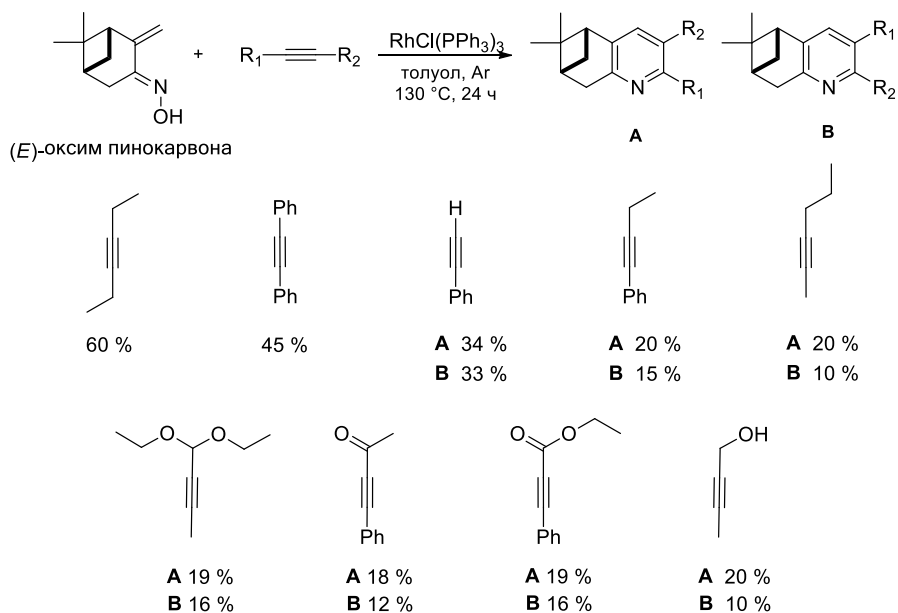


Схема. Обменные процессы в растворе комплекса би(дипинодиазафлуорен)илидена с ZnCl_2 состава 1:1.

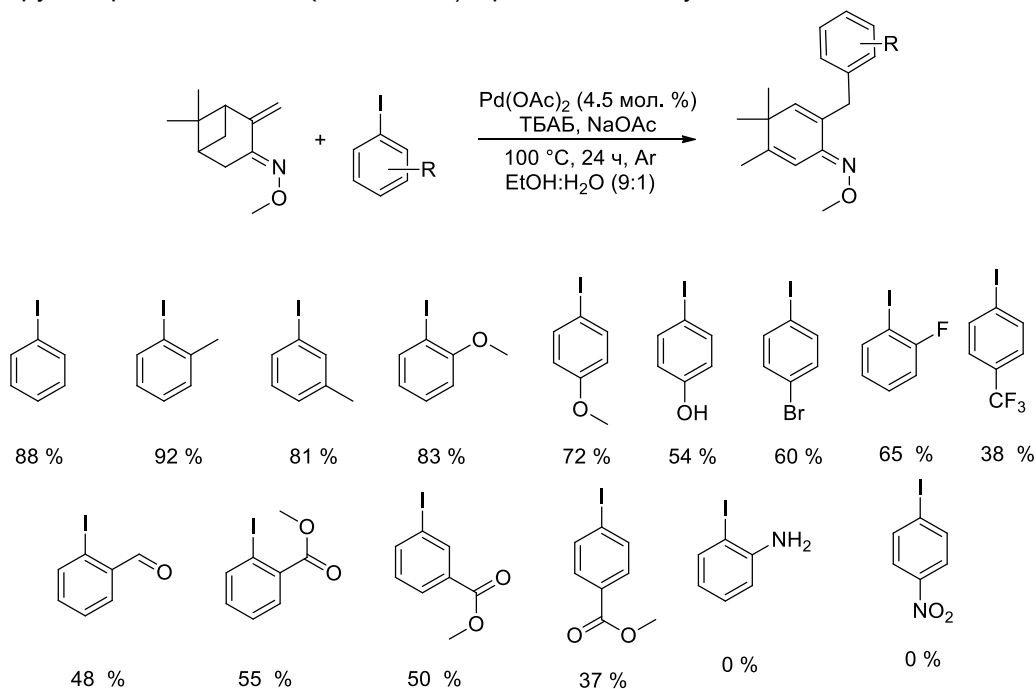
Грант РФФИ 19-33-50081 «Синтетические подходы к получению хиральных N-гетероциклических систем с использованием реакций C-H активации эфиров α,β -непредельных оксимов терпенового ряда и алкенов»
 Руководитель проекта: к.х.н. Дегтярева Евгения Сергеевна (ИОХ РАН, г. Москва)
Синтез пинопиридинов с использованием катализатора Уилкинсона

Исследование конденсации (E)-оксима пинокарвона с алкинами в присутствии катализатора Уилкинсона показало, что в реакции с небольшим избытком алкинов достигается полная конверсия по оксиму, причём при использовании несимметричных алкинов наблюдается образование двух региоизомеров замещённых пинопиридинов:



Палладий-катализируемая реакция C-H активации оксима пинокарвона

Показано, что Pd-катализируемая конденсация *O*-метилового эфира (*E*)-оксима пинокарвона с арилиодидами приводит к арилированию субстрата, которое сопровождается необычной фрагментацией пинанового остова. Установлено, что в реакцию вступает широкий круг арилиодидов, в то время как другие арилгалогениды (Ar-Br, Ar-Cl) в реакцию не вступают:



Лаборатория органических светочувствительных материалов

**Заведующий лабораторией: д.х.н. Шелковников Владимир
Владимирович**

Государственное задание «Разработка методов синтеза органических и гибридных соединений для создания новых функциональных наноструктурированных материалов»

I. Получение пленочных материалов на основе оригинальных синтезированных несимметричных органических хромофоров с высокой оптической нелинейностью второго порядка для создания широкополосных электро-оптических модуляторов.

1. Синтезирован ряд новых альдегидов – производных полифторированных триарилпиразолинов. Замещение атомов фтора бинуклеофильными реагентами (4-гидроксипиперидин, пиперазин) позволило модифицировать структуры альдегидов различными ацильными группами, в том числе разветвленными (дендроидными) фрагментами. На основе данных альдегидов синтезирован ряд дендроидозамещённых донорно-акцепторных красителей.
2. С целью синтеза новых дендрообразных блоков разработаны методы синтеза производных пара-толуиловой и β -изодуриловой кислот с объемными заместителями в положениях 3 и 5. Проведено введение данных дендронов в качестве заместителей в коммерческий нелинейно-оптический азокраситель DR1.
3. На экспериментальной установке для проведения полинга плёночных образцов с возможностью постоянного мониторинга сигнала второй гармоники были определены условия эффективной ориентации молекул хромофора на основе полифтортриарилпиразолина и дицианозамещённого изофорона в микронных плёнках поликарбоната. Возбуждение второй гармоники проводилось излучением импульсного Nd:YAG лазера 1064 нм при ориентации молекул хромофора в поле коронного разряда. Измерены зависимости уровня сигнала второй гармоники от потенциала на выравнивающей сетке и от потенциала на игольчатом электроде.

II. Создание сенсорных функционализированных люминофоров способных к ковалентной пришивке к биомолекулам для визуализации селективного накопления агентов таргетной доставки в канцерогенных клетках.

Синтезированы новые несимметричные пирилиевые красители, содержащие в донорной части полифторзамещённые триарилпиразолины. Полученные красители могут быть использованы в качестве предшественников флуорофора при флуоресцентной диагностике больных со злокачественными опухолями головного мозга. Изучены реакции пирилоцианинов с рядом аминокислот и белком альбумином. Показано, что они реагируют с белками и аминокислотами и приводят к продуктам, обладающим флуоресценцией с максимумом в области 590 – 600 нм. Флуоресценция сохраняется при разбавлении пробы в 1000 раз.

III. Создание фотополимерных материалов чувствительных в широком спектральном диапазоне для применения в области оптической голографии и литографии.

1. Разработан фотополимерный материал, содержащий мономеры акриламидного – 1,4-бис(акрилоил)пиперазин и эпоксидного – (бис(4-оксиран-2-илметокси)фенил)сульфид типа. Фотополимер содержит сенсibilизатор на основе соли арилсульфония – дигексафторфосфат 2-(N,N,N-триэтиламмонио)метил-9-оксо-10-(4-гептилоксифенил)-9H-тиоксантия. Светоиндуцированный распад сенсibilизатора происходит с образованием интермедиатов радикального и катионного типа. При этом инициируется процесс одновременной полимеризации по механизму CROP и FRP. Фотополимер пригоден для фотополимеризации УФ излучением до 400 нм и в режиме двухфотонного возбуждения. сечения двухфотонного поглощения (532 нм) составляет $\delta = 203 \text{ GM}$. Исследование условий эффективной фотополимеризации в обоих режимах фотинициирования и оптимизация концентраций компонентов фотополимерной композиции позволило достичь величины изменения показателя преломления $\Delta n = 0.003$.
2. Полифторированные халконы являются одним из перспективных классов органических соединений, обладающих маскирующими свойствами. Полимеры на основе халконов обладают светочувствительностью в области 300-365 нм, хорошей растворимостью в органических растворителях, склонностью к образованию пленок, хорошей устойчивостью к растворителям в сшитой форме и термостабильностью. Они способны образовывать жесткие сшитые структуры при УФ-облучении по реакции $[2\pi + 2\pi]$ циклоприсоединения двойной углерод-углеродной связи при α, β -ненасыщенном карбонильном центре. Использование акриламидных производных полифторхалконов в качестве фоторезиста в совокупности с методами двухэтапной гальванической металлизации и предварительной электрохимической полировки алюминиевых подложек, позволило получить металлизированные проводящие дорожки с разрешением до 10 мкм на поверхности анодированного алюминия. При использовании коммерческого фоторезиста SU-8 на анодированном алюминии не удалось получить металлизированных структур с разрешением выше, чем 40 мкм.
3. Исследованы спектральные и фотохимические свойства фотополимерного материала, содержащего фотоинициатор акцепторного типа и мономер донорного типа. Показано, что между компонентами фотополимерного материала: тетраакрилатным мономером, синтезированный из дигидроксифенилсульфида (ТАДДС), и фотоинициатором–катионной сульфониевой солью, синтезированная из диэтилтиоксантен-9-он (ССДТС), образуется фоточувствительный комплекс переноса заряда (КПЗ). Поглощение КПЗ лежит в синей области видимого спектра. Выявлен эффект отрицательной сольватохромии: при уменьшении полярности растворителя происходит увеличение интенсивности поглощения в области сформированного КПЗ. Методом изомольярных серий определена стехиометрия КПЗ 1:1. Константа ассоциации (K_{AS} (278K) = 17 Lmol^{-1}) была рассчитана с использованием модифицированного уравнения Бенеша–Гильдебранда. Термодинамические параметры: энтальпия ($\Delta H = -15,63 \text{ кДж/моль}$), энтропия ($\Delta S^\circ = -32,6 \text{ Дж/моль} \cdot \text{K}$) и свободная энергия Гиббса

($\Delta G = -6,63$ кДж/моль), рассчитаны с использованием уравнения Вант-Гоффа. Эти результаты указывают на то, что образование КПЗ является экзотермической реакцией. Экспериментальные результаты были дополнены квантово-химическим исследованием КПЗ на основе теории функционала плотности (TDDFT) в базисе UB3LYP/6-311G, реализованным в программном пакете Gaussian 09.. Рассчитанные спектры согласуются с экспериментальными данными спектральных и фотохимических свойств КПЗ [ССДТС -ТАДДС]. Разработанный ГФМ может быть использован для создания микроструктур с помощью литографических установок с длиной волны записи в синей области видимого спектра

Грант РНФ 18-73-00226 «Гибридный фотополимерный материал»

Руководитель проекта: к.х.н. Деревянко Дмитрий Игоревич

Показано формирование фоточувствительного комплекса с переносом заряда (КПЗ) между компонентами гибридного фотополимерного материала (ГФМ) - акрилатным мономером, синтезированным на основе диоксифенилсульфида (ТАДДС) и фотоинициатором катионном сульфония, синтезированным на основе тиоксантен-9-она (ССДТ). Определена стехиометрия, полученного комплекса. Продемонстрирована возможность записи микроструктур с использованием лазерного излучения $\lambda = 473$ нм в гибридном фотополимерном материале сенсibilизированным образующимся КПЗ. Экспериментальные результаты были дополнены исследованием теории функционала плотности (DFT) КПЗ на уровне UB3LYP/6-311G, реализованным в программном пакете Gaussian 09. Возбуждения переноса заряда моделировались с помощью подхода теории функционала плотности, зависящего от времени (TDDFT). Рассчитанные DFT-спектры согласуются с экспериментальными данными спектральных и фотохимических свойств КПЗ [ССДТС -ТАДДС]. Разработанный ГФМ может быть использован для создания микроструктур с помощью литографических установок с длиной волны записи в синей области видимого спектра

Грант фонда содействия развития малых форм предприятий в научно-технической сфере. 13905ГУ/2018 «Разработка фоторезистного материала на основе акриламидных производных полифторхалконов для создания микро- и наноструктур литографическими методами»

Руководитель проекта: Деревяшкин Сергей Владимирович

Были исследованы подходы к формированию электропроводящих структур на подложках алюминия и анодированного алюминия при экспонировании фоторезистов триакриламидного полифторхалкона ТАФХ и SU-8 через фотошаблон с разрешением до 10 мкм методом контактной фотолитографии.

Экспериментально было показано, что использование методики двухэтапного электрохимического осаждения меди при переменном токе, с последующим осаждением при постоянном токе значительно увеличивает сплошность получаемых металлических пленок. Использование акриламидных производных полифторхалконов в качестве фоторезиста в совокупности с методами двухэтапной гальванической металлизации и предварительной электрохимической полировки алюминиевых подложек, позволило получить проводящие дорожки с разрешением до 10 мкм на поверхности анодированного алюминия. При использовании фоторезиста SU-8 на анодированном алюминии не удалось получить металлизированных структур с разрешением выше, чем 40 мкм.

Лаборатория органической электроники

Заведующий лабораторией – к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич

Государственное задание «Фундаментальные основы создания органических материалов для оптоэлектроники»

Исследование производных 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)пиридина, как перспективных материалов с агрегационно-индуцируемой и механо-зависимой люминесценцией.

Механофлуорохромные материалы, изменяющие цвет излучения при воздействии внешних стимулов, широко востребованы для различных практических применений. В данной работе исследованы светоизлучающие производные: 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-(5-фенилтиофен-2-ил)пиридин (FTP) и 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-([2,2'-битиофен]-5-ил)пиридин (FTT) с агрегационно-индуцируемой люминесценцией и механофлуорохромизмом. В рамках государственного задания НИОХ СО РАН проводились порошковые рентгеновские эксперименты, анализ фазовых переходов исследуемых материалов и анализ кинетических кривых затухания фотолюминесценции исследуемых образцов. Обнаружено, что FTT обладает обратимым механофлуорохромизмом: фотолюминесценция его порошка смещается в красную область при растирании или спрессовывании, при этом флуоресцентные свойства и структура восстанавливаются после выдерживания образца в течение суток без какой-либо обработки. Установлено, что механическое воздействие приводит к увеличению времени жизни фотолюминесценции благодаря увеличению разнообразия конформаций и взаимной ориентации молекул FTT. Исследованы фазовые переходы FTT, при различных воздействиях и показано, что механическое воздействие приводит к небольшому уширению пиков дифрактограммы без изменения их положения. Это может свидетельствовать об увеличении конформационного разнообразия внутри твердого тела в ответ на приложенное механическое воздействие. При этом, длительное выдерживание образца без какой-либо обработки приводит к уменьшению ширины пиков и частичному восстановлению разрешения на порошкограммах. При нагревании образец FTT претерпевает фазовый переход в новый полиморф, который остается стабильным до температуры плавления, а кристаллизация образца наблюдается из аморфного состояния при температуре 80°C. Результаты данной работы демонстрируют, что производные 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)пиридина являются перспективными для дизайна новых материалов для нанесения временных флуоресцентных изображений и обратимых механо-оптических сенсоров.

Фторированные тиофен-фениленовые со-олигомеры для оптоэлектроники

Высокоэффективные светоизлучающие органические полупроводниковые материалы необходимы для таких устройств, как полевые и светоизлучающие транзисторы, светодиоды, лазеры. Одними из таких перспективных соединений являются тиофен-фениленовые со-олигомеры. Однако, как правило, данные материалы имеют низкую инжекцию электронов, которая обычно связана с высокими энергиями их низших свободных молекулярных орбиталей (НСМО). Одним из наиболее эффективных методов настройки уровней граничных орбиталей сопряженных молекул является введение акцепторных заместителей. В данной работе исследован эффект введения фторных заместителей в

производные 1,4-бис(5-фенилтиофен-2-ил)бензола (РТПР). Установлено, что для всех исследуемых соединений происходят необратимые процессы окисления, а восстановление наблюдается только для со-олигомера с перфторфенильными фрагментами. При увеличении количества фторных заместителей происходит понижение энергии граничных орбиталей с сохранением энергетического зазора. Таким образом, селективное введение атомов фтора в фениленовые фрагменты является эффективным инструментом настройки электронных свойств молекулы без уменьшения энергетического зазора (например, для светоизлучающих устройств в синей области).

Исследование электрохимических свойств вердазильных гетеро-бирадикалов.

Органические высокоспиновые системы на основе стабильных радикалов, в частности нитроксидов, вердазидов, тритильных и феноксильных производных широко востребованы для применений в качестве меток для структурных исследований биологических объектов с помощью метода ЭПР, как агентов для динамической ядерной поляризации, а также в качестве компонентов квантовых компьютеров. Более того, такие высокоспиновые парамагнетики можно использовать для настройки магнитооптических свойства хиральных полимеров и изготовления электронных устройств, например, электрохимических переключателей, устройств памяти, полупроводников и спиновых фильтров. В данной работе исследовались электрохимические свойства ряда структурных блоков, а также вердазильных гетеро-бирадикалов на их основе. Установлено, что для производных оксовердазидов наблюдаемые электрохимические профили являются суперпозицией окислительно-восстановительных волн двух независимых структурных блоков, при этом потенциалы окисления/восстановления имеют незначительную разницу (<0.1 эВ) по сравнению с таковыми для их строительных блоков. Можно сделать вывод, что различные радикальные центры в исследуемых сериях соединений имеют незначительное влияние на окислительно-восстановительный характер друг друга. В случае бирадикалов на основе вердазидов “Куна” также обнаружено две окислительные электрохимические волны и только один процесс в восстановительной области, который относится к оксовердазиду. При этом восстановление радикальных центров вердазидов “Куна” не наблюдается. По всей видимости, причина данного явления заключается в частичном разложении образующихся интермедиатов или в сопряжении уровней орбиталей, что приводит к существенной делокализации заряда. Кроме того, значительные различия в окислительно-восстановительных потенциалах исследуемых гетеробирадикалов и их спиновых фрагментов могут быть полезны для селективного переключения одного из двух редокс-активных состояний, что открывает новые перспективы для создания спин-содержащих переключателей, электрохимических накопителей энергии и других органических электронных устройств.

Триболюминесценция, индуцированная дефектами в слоистых материалах на основе $\text{CaLaAl}_3\text{O}_7$

Триболюминесценция – оптический феномен, в результате которого материалы излучают свет при механическом воздействии (раскалывание, перемалывание, царапание и т.д.), представляющий особой интерес ввиду многообразия потенциальных перспективных областей применения: сенсоры давления и деформации, сенсоры магнитных и электронных полей, источники

света. В данной работе при помощи теории функционала плотности проведено моделирование структуры и свойств материала на основе $\text{CaLaAl}_3\text{O}_7$ со структурой мелилита, обладающего эффектом фото- и триболюминесценции. Показано, что изотропное сжатие кристаллической решетки приводит к увеличению длины связи между атомами $\text{Al}\dots\text{O}$ и увеличению расстояния между атомами $\text{Ca}\dots\text{La}$. При этом ни изотропное, ни анизотропное сжатие (вплоть до 85% от изначального объема кристалла) не приводят к значительным изменениям в структуре кристаллической решетки. Энергия, необходимая для изотропного сжатия до 85% от изначального объема приблизительно составляет 4000 кДж/моль; для анизотропного сжатия до 85% от изначальной длины ячейки вдоль соответствующей оси кристалла ~400 кДж/моль.

Согласно рассчитанным величинам атомных зарядов, при сжатии кристалла происходит частичный перенос заряда ($\sim 0.2e^-$) с атомов $\text{O}(3)$ и $\text{O}(7)$ на близлежащие атомы кальция. Образующиеся таким образом вакансии на атомах кислорода способствуют излучению света при механическом воздействии: электрон, находящийся в неглубокой ловушке, сначала переносится на сблизившиеся по энергии орбитали O^+ , затем на атом кальция, где он релаксирует с излучением света. Таким образом, установлено, что вакансии на атоме кислорода участвуют в излучательных процессах при механическом возбуждении исследуемых материалов. Полученные данные могут быть использованы для дизайна новых перспективных материалов со свойствами трибо- и механолюминесценции.

Грант РФ 18-73-00081 «Высокоэффективные органические светоизлучающие материалы с программируемыми свойствами»

Руководитель проекта: к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич

В результате выполнения проекта был получен и исследован ряд новых органических материалов на основе гетероарилена/фениленов с концевыми 9Н-флуорен-9-илиденовыми фрагментами. Отработаны синтетические подходы к получению исследуемых соединений, выявлены наиболее оптимальные пути их получения, а также оптимизированы методики получения «строительных блоков». Исследуемые производные получены с хорошими выходами с помощью комбинаций реакций конденсации, ацилирования, восстановления и кросс-сочетания. Все полученные соединения были охарактеризованы спектроскопическими методами, а также методами элементного и термического анализа. Исследованы электрохимические свойства всех полученных соединений; для 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-([2,2'-битиофен]-5-ил)пиридина, благодаря наличию незамещенного альфа-положения тиюфенового кольца, обнаружен эффект необратимой окислительной димеризации, в результате которой происходит образование непрозрачной пленки на поверхности рабочего электрода. Для всех полученных соединений исследованы термические свойства и установлены границы стабильности полиморфов и кристаллических форм. Для бис(4-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)фенил)тиофена обнаружен фазовый переход формы I в форму II при температурах $>250^\circ\text{C}$. Установлено, что поликристаллический порошок 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-([2,2'-битиофен]-5-ил)пиридина частично претерпевает обратимый фазовый переход при нагревании или механическом воздействии. С помощью оптической спектроскопии изучены оптические свойства всех полученных соединений, как в растворе, так и в кристаллической форме.

Среди полученной библиотеки выявлены соединения-лидеры, имеющие наиболее востребованные и уникальные свойства. В частности, для бис(4-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)фенил)тиофена обнаружен эффект агрегационно-индуцируемой люминесценции, которую можно «переключать» с помощью воздействия различными внешними стимулами (температура, механическое воздействие). Установлено, что данное соединение обладает крайне низкой светоизлучающей способностью в растворе (квантовый выход фотолюминесценции <1%), однако, в кристаллической форме материал является эффективно люминесцирующим, с квантовым выходом фотолюминесценции ~40%. Это достигается благодаря «блокированию» внутримолекулярных вращений 9Н-флуорен-9-илиденовых фрагментов при кристаллизации. Показано, что при воздействии различными внешними стимулами (нагрев, механическое воздействие) возможно изменять цвет излучения материала с оранжевого на зеленый. Впервые, для материалов, чувствительных к внешним воздействиям, изучено влияние внешнего фактора не только на спектральные характеристики, но и на эффективность люминесценции. Установлено, что термическое воздействие приводит к незначительному снижению времени жизни флуоресценции монокристаллов, однако, это существенным образом не сказывается на эффективности: даже после нагрева и фазового перехода исследуемые материалы сохраняют высокий квантовый выход фотолюминесценции. С помощью методов квантовохимических расчетов детально исследованы структура, внутри- и межмолекулярные взаимодействия, и причины свойств, наблюдаемых в эксперименте. Показано, что сольватохромизм связан с изменением квадрупольного момента молекулы. Установлено, что внутри- и межмолекулярные взаимодействия в исследуемых полиморфах очень близкие, а изменение оптических свойств достигается, главным образом, за счет изменения конформации молекулы.

Показано, что введение алкильных заместителей, как в флуореновые фрагменты, так и в центральный линкер, приводит к образованию слабых межмолекулярных взаимодействий, которые не способны эффективно блокировать внутримолекулярные вращения и колебания в твердой фазе данных соединений.

Для 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-([2,2'-битиофен]-5-ил)пиридина показан эффект депланизации молекулярной геометрии в кристаллической решетке; двугранный угол данной молекулы между флуоренилиденовым и пиридиновым фрагментами достигает 15°, что противоречит данным квантовохимических расчетов (для газовой фазы). Выявлены ключевые межмолекулярные взаимодействия, которые приводят к такой конформации молекулы в кристалле. На примере 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-бромпиридина показано, что исследуемый (флуоренилиденпиридиновый) фрагмент может принимать практически планарную геометрию, что еще раз подчеркивает решающую роль кристаллического окружения в изменении молекулярной геометрии 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-([2,2'-битиофен]-5-ил)пиридина в кристаллической форме.

Установлено, что оба (9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-пиридиновых производных обладают эффектом агрегационно-индуцируемой люминесценции с квантовыми выходами в растворе менее 0.3%. В полимерной матрице квантовый выход фотолюминесценции увеличивается до 1% и 6%, а в твердой фазе до 33% и 13% для фенилтиофенового и битиофенового производных, соответственно.

Для 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-([2,2'-битиофен]-5-ил)пиридина продемонстрирован уникальный эффект обратимой механо-зависимой люминесценции. При растирании и механическом воздействии на твердый образец данного соединения наблюдается батохромный сдвиг спектра фотолюминесценции на ~10 нм. Показано, что данный сдвиг частично обратим, и наблюдается обратный гипсохромный сдвиг излучения после стояния образца в течение суток при нормальных лабораторных условиях без обработки парами растворителя, температуры и т.п. Также, показано, что плавление и спрессовывание образца соединения приводит к батохромному сдвигу спектра фотолюминесценции, что является следствием фазового перехода или разупорядочивания при термическом и механическом воздействии, соответственно.

Методами квантовохимических расчетов показано, что геометрия 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-([2,2'-битиофен]-5-ил)пиридина в газовой фазе является планарной за счет отсутствия стерического отталкивания и внутримолекулярного N...N взаимодействия. Исследованы профили потенциальной энергии при вращении флуоренового фрагмента и установлено, что данные соединения имеют минимум при 0°, максимум при 90°, а также аналогично 2,5-бис(4-(9Н-флуорен-9-илиден)метил)фенилтиофену максимум на 180°. Продемонстрировано, что геометрия 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)-5-([2,2'-битиофен]-5-ил)пиридина в кристалле становится непланарной из-за влияния кристаллического поля, при этом изотропное сжатие кристаллической решетки приводит к планаризации двугранного угла между флуоренилиденом и пиридином. Последний эффект является одним из факторов, ответственных за изменение оптических свойств материала при механическом воздействии.

Таким образом, в ходе реализации проекта получены новые знания о дизайне и свойствах материалов на основе 9Н-флуорен-9-илиденовых фрагментов и выявлены наиболее перспективные и эффективные материалы на основе бис(4-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)фенил)тиофена и 2-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)пиридина. Данные производные являются перспективными в качестве «умных» материалов способных изменять свои свойства под воздействием внешних стимулов, в частности, нагревания, механического растирания и давления, что востребовано для нанесения флуоресцентных изображений и механо-флуоресцентных сенсоров.

Грант РФФИ 20-73-10090 «Со-кристаллизация как эффективный инструмент контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников»

Руководитель проекта: к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич

Аннотация из заявки:

Органические светоизлучающие и полупроводниковые материалы крайне востребованы в органической оптоэлектронике для использования в таких устройствах, как полевые и свето- транзисторы, светодиоды и лазеры, различные «умные» устройства и материалы. Одним из перспективных классов подобных соединений являются линейные фуран-фениленовые со-олигомеры, которые по ряду параметров превосходят свои аналоги. Так, например, фуран-фенилены демонстрируют существенно большую молекулярную жесткость, большую эффективность люминесценции и быстрый (эффективный) транспорт зарядов и экситонов. В данном проекте планируется работа по двум (взаимосвязанным и

дополняющим друг друга) направлениям: систематическое исследование введения электроноакцепторных (в частности, фторных) заместителей в данные молекулы с целью получения акцепторных материалов, а также разработка инструментария молекулярного допирования и со-кристаллизации линейных малых молекул. На первом этапе проекта будет проводиться синтез и комплексное исследование физико-химических и опто-электронных свойств фуранфениленов с частичным введением атомов фтора для контроля их структуры, выявления фундаментальных закономерностей «структура-свойства» и получения наиболее эффективных и перспективных материалов для органической оптоэлектроники. Подход селективной замены атомов водорода на фтор в сопряженных ароматических системах в настоящее время является одним из передовых, и наиболее мощных инструментов улучшения кристаллической упаковки, межмолекулярных взаимодействий и, как следствие, оптоэлектронных свойств. Поэтому синтез и систематическое исследование структуры и свойств полифтор-содержащих, а также различных модифицированных линейных со-олигомеров с акцепторными заместителями является актуальной задачей. В результате выполнения проекта будет получен, охарактеризован и систематически исследован ряд фуран/фениленовых со-олигомеров с электроноакцепторными группами, установлена их структура и оптоэлектронные характеристики, проанализированы фундаментальные взаимосвязи «структура-свойства», и предложены наиболее эффективные и перспективные материалы.

Второе направление работы заключается в систематическом исследовании процессов со-кристаллизации (в том числе с использованием полученных со-олигомеров с акцепторными заместителями (но не только)) и допирования органических материалов с целью разработки методологии инженерии органических светоизлучающих/полупроводниковых со-кристаллов. На основе полученной библиотеки со-олигомеров будет проведено исследование различных молекулярных пар «гость-хозяин» и донор-акцептор для получения знаний о со-кристаллизации исследуемых соединений друг с другом. Действительно, подход молекулярного допирования является одним из самых эффективных методов улучшения светоизлучающих характеристик материалов в органической электронике, однако выбор полупроводниковых кристаллов и подходящих допантов, а также выбор молекул для со-кристаллизации, как правило, осуществляется методом «проб и ошибок». В настоящем проекте впервые будет проведено систематическое исследование со-кристаллизации различных систем и установлены молекулярные параметры, влияющие на «комплементарность» различных сопряженных малых молекул для получения высоко-эффективных и низкодефектных органических со-кристаллов, а также изучены их свойства.

Лаборатория фотокатализа

Заведующий лабораторией – к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич

Государственное задание «Фотокатализируемые и фотоактивируемые превращения органических веществ»

В ходе работы за отчетный период был разработан эффективный метод синтеза пиридил-замещенных [1,2,4]триазоло[1,5-а]зинов путем реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения цианопиридинов к N-аминоазиниевым солям в присутствии основания и водной перекиси водорода. Полученные вещества представляют интерес в дизайне новых светоизлучающих материалов. Также разработаны удобные подходы к синтезу пиразоло[1,5-а]пиридинов, содержащих фосфонатную группу, потенциально интересных веществ для дизайна новых лекарственных препаратов. Было показано, что в результате реакции тетраэтил ацетиленбифосфоната с N-аминоазиниевыми солями с хорошим выходом могут быть получены соответствующие тетраэтил пиразоло[1,5-а]пиридин-2,3-бисфосфонаты. В то же время ацетиленмонофосфонаты существенно менее активны и вступают в реакцию с N-аминопиридиниевыми солями только в присутствии нитрата железа, как катализатора.

Разработан новый флуоресцентный зонд для визуализации оксида азота (II) на основе остова 9-акридона - 7,8-диамино-4-карбокси-10-метил-9(10H)акридон, для которого показан существенный рост флуоресценции при взаимодействии с оксидом азота в присутствии воздуха. Показано, что данное соединение проникает в живые клетки и реагирует на увеличение концентрации оксида азота в них.

Предложены две новые фотолabile группы на основе остова BODIPY, для которых показана фотоактивность и способность к фотовысвобождению защищаемых веществ на примере карбоновых кислот.

1) Vorob'ev, A. Yu. *et al.* 1,3-Dipolar cycloaddition of cyanopyridines to heterocyclic N-imines – combined experimental and theoretical studies. // Хим. Гетероцикл. Соед. – 2021. – принята к печати

2) Philippov, I. R.; Gatilov, Yu. V.; Vorob'ev, A. Yu. Synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyridine phosphonates by 1,3-cycloaddition of alkynylphosphonates to heterocyclic N-imines // Adv. Synth. Catal. – 2021. – in press.

3) Panphilov, M.A.; *et al.* Design and synthesis of new acridone-based nitric oxide fluorescent probe. // Molecules. – 2021. – in press.

Грант РНФ 18-73-00133 «Применение N-аминоазиниевых солей в дизайне материалов и биологически активных веществ»

Руководитель проекта: к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич

В ходе работы над проектом было исследовано взаимодействие ацетиленов, содержащих донорный заместитель (OR или NR_2) у связи $C\equiv C$, с пиридиний-N-иминами, которые генерировались *in situ* действием основания на соответствующие N-аминопиридиниевые соли. Было обнаружено, что эфиры инолов вступают в реакцию циклоприсоединения с пиридиний-N-имином только в присутствии кислот Льюиса, однако реакция сопровождается потерей OR-группы.

В аналогичных условиях N,N-дизамещенные 1-аминоацетилены не вступают в реакцию циклоприсоединения с пиридиний-N-имином даже в присутствии кислот Льюиса. Однако N,N,N,N-тетраэтил-1,2-диаминоацетилен относительно легко вступает в реакцию с пиридиний-N-имидами и их аннелированными аналогами с образованием N,N,N,N-тетраэтил пиразоло[1,5-а]пиридин-2,3-диаминов.

SO_2R -Замещенные ацетилены, как и другие акцепторные ацетилены, активно реагируют с пиридиний-N-имидами и их аннелированными аналогами с

образованием 3-SO₂R-замещенных пиразоло[1,5-а]пиридинов с хорошими выходами.

Поскольку SF₅-группа на сегодняшний день представляет большой интерес для дизайна новых лекарственных препаратов, мы исследовали возможность получения SF₅-пиразолопиридинов с использованием реакции циклоприсоединения. Путем взаимодействия 1-триметилсилил-2-пентафторсульфанилацетилена с пиридиный-N-иминами и их аннелированными аналогами получен ряд 3-пентафторсульфанилпиразоло[1,5-а]пиридинов с выходами от умеренных до хороших.

Также в рамках работы над проектом нами было изучено циклоприсоединение акцепторно-замещенных алкенов к 1,10-фенантролиний-N-имину с целью получения производных ранее не описанного гетероциклического остова - пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролина. В целом, данный подход позволяет получать широкий круг производных пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролина.

В ходе работы над проектом нами были получены фторированные аналоги препарата ибупрофен (2-изопропил-3-изобутирилпиразоло[1,5-а]пиридина). Исходя из 2-амино-6-метилпиридина нами были получены 2-метил-3-фторпиридин и 2-метил-5-фторпиридин, N-аминирование которых О-метилсульфанилгидроксиламином, и последующая конденсация с изомасляным ангидридом позволила получить 4-фтор- и 6-фторибупрофен. Аналогичным образом получить 7-фторзамещенное производное не удалось из-за неустойчивости промежуточной 1-амино-2-метил-6-фторпиридиниевой соли. Однако литирование ибупрофена, защищенного диоксолановой группой, происходит по положению 7, последующее фторирование N-фтор(фенилсульфон)имидом и снятие защитной группы позволило получить 7-фторибупрофен.

Также нами был получен фосфорсодержащий аналог этого препарата путем циклоприсоединения диэтил (3-гидрокси-3-метилбут-1-ил-1-ил)фосфоната с пиридиный-N-имином был получен диэтил 2-(2-гидроксипроп-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-фосфонат, дегидратирование которого с последующим восстановлением привело к диэтил 2-изопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-фосфонату.

В рамках проекта нами изучалась возможность фотокаталитического алкилирования и трифторметилирования полученных пиразоло[1,5-а]пиридинов. Было показано, что фотокаталитическое алкилирование пиразоло[1,5-а]пиридинов с помощью N-гидроксифталимидных эфиров карбоновых кислот, а также трифторметилирование с использованием трифторуксусного ангидрида и N,N-диметилпиридин-N-оксида происходит неселективно и приводит к смесям алкил- и трифторметил-замещенных по пиридиновому фрагменту пиразоло[1,5-а]пиридинов.

Грант РФФИ 18-15-00049 «Динамическое исследование активации тромбоцитов и лейкоцитов человека с целью выявления клеточных механизмов патогенеза микрососудистых осложнений сахарного диабета и создания новых неинвазивных методов их терапии»

Руководитель проекта: к.ф.-м.н. Москаленский Александр Ефимович (НГУ)

Мы обнаружили эффект образования эмульсии при использовании фотолабильных аналогов жирных кислот, который препятствует проведению экспериментов с клетками, и показали возможные источники ошибок при

использовании подобных веществ одновременно с флуоресценчными зондами. Результаты этих экспериментов опубликованы в статье в журнале Scientific Reports (Vorob'ev et al, Photolysis of dimethoxynitrobenzyl-"caged" acids yields fluorescent products, Scientific Reports, 9(1), 13421. [13421]. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49845-z>).

Мы разработали метод оптической активации тромбоцитов и показали, что активация с использованием АДФ и его аналога caged ADP являются одинаковыми с точки зрения динамических параметров, таких как константа спада кальциевых пиков и интервалы между пиками. Статья с результатами этой работы опубликована в одном из ведущих оптических журналов Biomedical Optics Express (Darya V. Spiriyova, Alexei Yu. Vorobev, Vadim V. Klimontov, Elena A. Koroleva, and Alexander E. Moskalensky, Optical uncaging of ADP reveals the early calcium dynamics in single, freely moving platelets, Biomedical Optics Express Vol. 11, Issue 6, pp. 3319-3330 (2020), <https://doi.org/10.1364/BOE.392745>). Эта работа вошла в спецвыпуск журнала Optics and Photonics News "Optics in 2020", где собраны наиболее значимые статьи в области оптики за последний год: https://www.osa-opn.org/home/articles/volume_31/december_2020/extras/activating_blood_platelets_with_an_optical_pulse. Далее мы показали, что использование фотолabileного аналога эпинефрина совместно с caged ADP позволяет принципиально увеличить вероятность активации и тем самым вызвать её с помощью короткой вспышки (несколько миллисекунд).

Было проведено пилотное исследование отличий в динамике активации тромбоцитов здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом. К настоящему моменту были исследованы образцы 7 пациентов и 7 здоровых добровольцев. Для трёх пациентов было выявлено явное отличие в скорости активации, а именно – наибольшее количество клеток активируется уже в течение первых 2 секунд после стимула, в то время как для здоровых доноров максимум наблюдается примерно через 10 секунд. Для подтверждения этих результатов требуется дальнейший набор данных.

Нами проведён обзор литературы, предложены два новых варианта фотолabileных защитных групп на основе BODIPY для работы в видимой области, синтезировано несколько новых соединений на основе данных групп, в том числе аналог арахидоновой кислоты, высвобождающий её под действием зелёного света (Vorobev & Moskalensky, Long-wavelength photoremovable protecting groups: On the way to in vivo application, Computational and Structural Biotechnology Journal, 18, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.11.007>).

В экспериментах с культурами клеток Jurkat (Т-лимфоциты) и Raji (В-лимфоциты) было показано, что инкубация с фотолabileными аналогами арахидоновой кислоты позволяет получить популяцию клеток, чувствительных к УФ-излучению. Мы предполагаем, что инкубация приводит к накоплению аналога в клеточных мембранах.

Нами была высказана гипотеза, что не только объём, а в большей степени форма тромбоцитов и её изменение при активации могут напрямую влиять на способность клеток к адгезии и агрегации. Это может быть одним из факторов гиперреактивности тромбоцитов при диабете, который ранее игнорировался. Однако для подтверждения этих предположений требуются эксперименты. Гипотеза о связи активности тромбоцитов и их формы (изменения формы) опубликована в ходе выполнения проекта (Moskalensky, A. E., & Litvinenko, A. L.

(2019). The platelet shape change: biophysical basis and physiological consequences. *Platelets*, 30(5), 543-548. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1514109>.

Для дизайна новых фотодоноров оксида азота мы использовали принцип, основанный на конъюгировании остова красителя с фрагментом, ответственным за испускание оксида азота (II) (NO). В качестве такого фрагмента мы использовали 3,5-диметил-4-нитро-фенильный фрагмент, в котором возможно протекание фотоиндуцируемой нитро-нитритной перегруппировки. В качестве красителя мы использовали остовы порфирина и BODIPY. Было синтезировано 9 различных вариантов фотодоноров, однако пока нам не удалось получить образец с доказанной эффективностью (выделение NO отсутствует или не превышает уровень шума). Для ускорения методического продвижения и биологических исследований был синтезирован известный в литературе фотодонор NOD550, который уже нами использовался в экспериментах по активации тромбоцитов.

Мы выполнили калибровку флуоресцентного индикатора DAR-2 с помощью донора оксида азота NONOate, напрямую показали корректность метода с помощью фотодонора оксида азота NOD550, и, наконец, напрямую показали искажение результатов в присутствии синглетного кислорода, добавив в образец порфирин. По этим данным была опубликована статья по методике измерения фотоиндуцированного выделения NO с помощью флуоресцентного зонда DAR-2 (Dranova et al, Diaminorhodamine and Light-Activatable NO Donors: Photorelease Quantification and Potential Pitfalls, *Journal of Fluorescence*, 2020, <https://doi.org/10.1007/s10895-020-02643-7>).

Грант РФФИ 20-03-00700 «Электрофильное и окислительное фторирование ароматических соединений в отсутствие растворителя»

Руководитель проекта: Заикин Павел Анатольевич

На примере 2-нафтола изучена кинетика твердофазного электрофильного фторирования методами термического анализа. Данные, полученные при различных скоростях нагрева, обработанные в рамках безмодельного изоконверсионного метода Фридмана, позволили определить активационные параметры процесса (Рис. 1). По мере протекания реакции величина наблюдаемой энергии активации уменьшается, что, по-видимому, связано с формированием фронта реакции, облегчающего массоперенос реагентов.

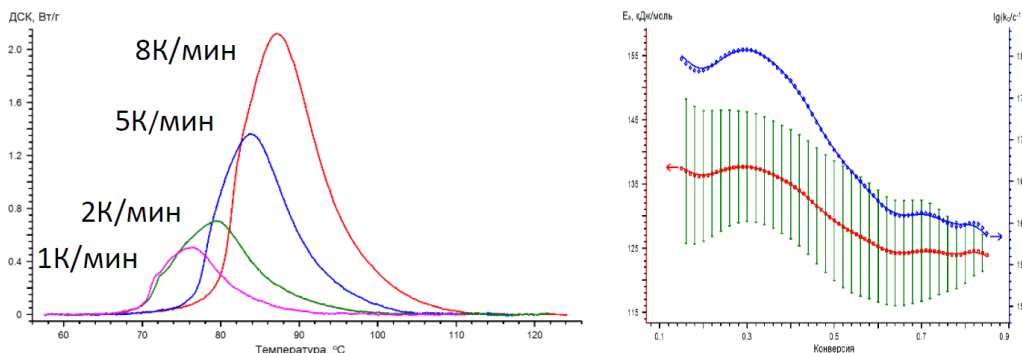


Рис. 1. Кривые ДСК и график зависимости наблюдаемой энергии активации от конверсии

Систематически изучено влияние каталитических добавок ионных жидкостей (ИЖ) и молекулярных растворителей (ДМФ и ПЭГ-400) на скорость и селективность электрофильного фторирования нафтолов в отсутствие растворителя, выявлена роль структуры катиона и аниона ионных жидкостей. Показано, что ионные жидкости, добавленные в каталитических количествах (10 мол. %), существенно ускоряют фторирование активных ароматических субстратов и 1,3-дикарбонильных соединений. Найдено, что наиболее эффективными являются трифлат и трифлимид 1-метил-3-этилимидазолия (Рис. 2), при этом последний ввиду гидрофобности облегчает выделение и повторное использование добавки. Комбинация механохимического синтеза в присутствии добавок ИЖ с вакуумной сублимацией продуктов реакции повысила выход целевых продуктов и позволила снизить Е-фактор по сравнению с ранее опубликованным методом ручного растирания до величины 3-4.2.

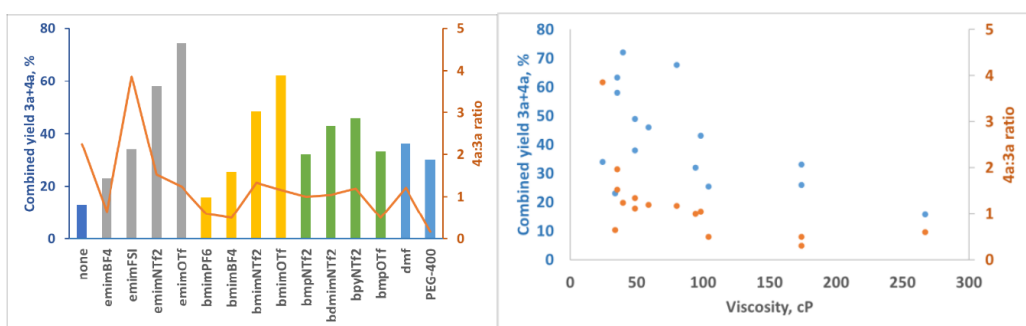


Рис. 2. Влияние структуры и вязкости ионных жидкостей на выходы и соотношения продуктов фторирования 2-нафтола

Было исследовано влияние влажности окружающего воздуха на скорость фторирования 2-нафтола в смеси с реагентом F-TEDA-BF₄ в отсутствие дополнительной механической активации (Рис 3). На основании полученных данных был разработан метод фторирования ароматических субстратов и 1,3-дикарбонильных соединений, использующий обратимую сорбцию насыщенного водяного пара для формирования фронта реакции. Последующее выдерживание реакционных смесей над осушителями приводит к удалению сорбированной воды; выделение продуктов реакции возгонкой обеспечивает высокую эффективность метода.

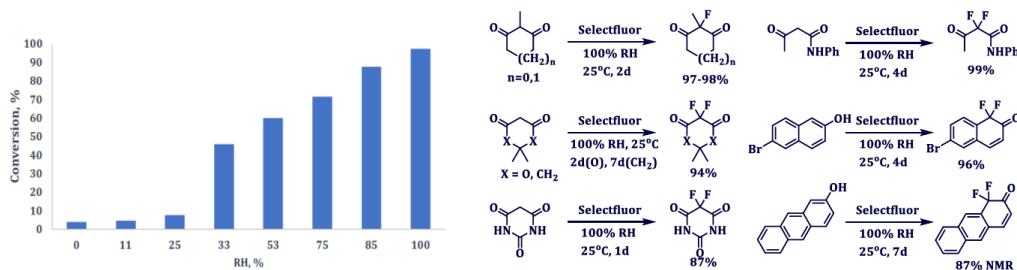
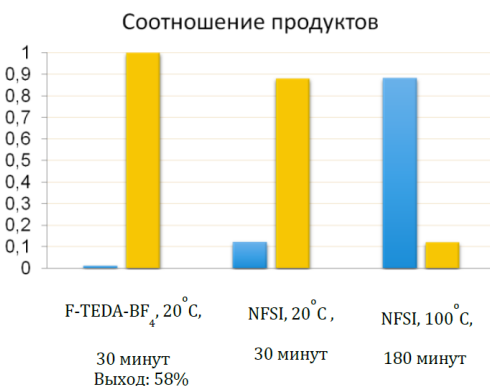
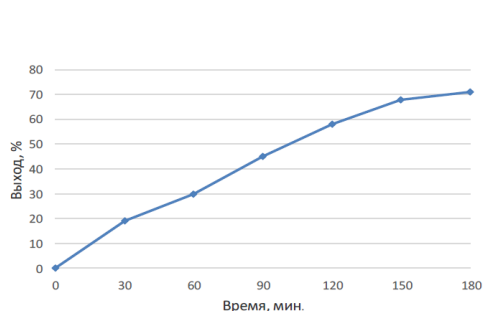
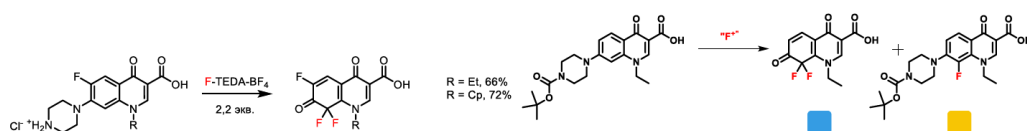


Рис. 3. Влияние относительной влажности воздуха на конверсию 2-нафтола за 7 дней. Фторирование полициклических фенолов и 1,3-дикарбонильных соединений.

Осуществлено фторирование ароматических субстратов под действием микроволнового нагрева в присутствии неорганических добавок. В отсутствие добавок нагрев смеси субстрата и реагента F-TEDA-BF₄ приводит неконтролируемому разогреву и разложению реакционной смеси. Добавки силикагеля или оксида алюминия позволяют провести фторирование в контролируемом режиме. Однако основным компонентом, ответственным за поглощение СВЧ-излучения, является адсорбированная вода. В то же время порошкообразные молекулярные сита позволяют поддерживать приемлемый уровень поглощения микроволновой энергии даже после прокаливания, при этом не выделяя нежелательную воду в процессе синтеза. Метод, изначально оптимизированный для фторирования нафтолов, был адаптирован к фторированию ацетанилидов с получением соответствующих фторпроизводных с умеренными выходами.

Разработан метод синтеза дифторкетонов - производных фторхинолоновых антибиотиков путем механохимического фторирования гидрохлоридов цiproфлоксацина, норфлоксацина и из аналогов без атома фтора в положении 6. Примечательно, что фторирование структурно близкого гидрохлорида энрофлоксацина приводит к образованию сложной смеси продуктов, что, по-видимому, обусловлено более низким потенциалом окисления третичного аминного азота. Фторирование Вос-защищенных субстратов в отсутствие растворителя позволяет синтезировать 8-фторхинолоны с умеренными выходами.



Сведения о публикациях Института в 2020 году

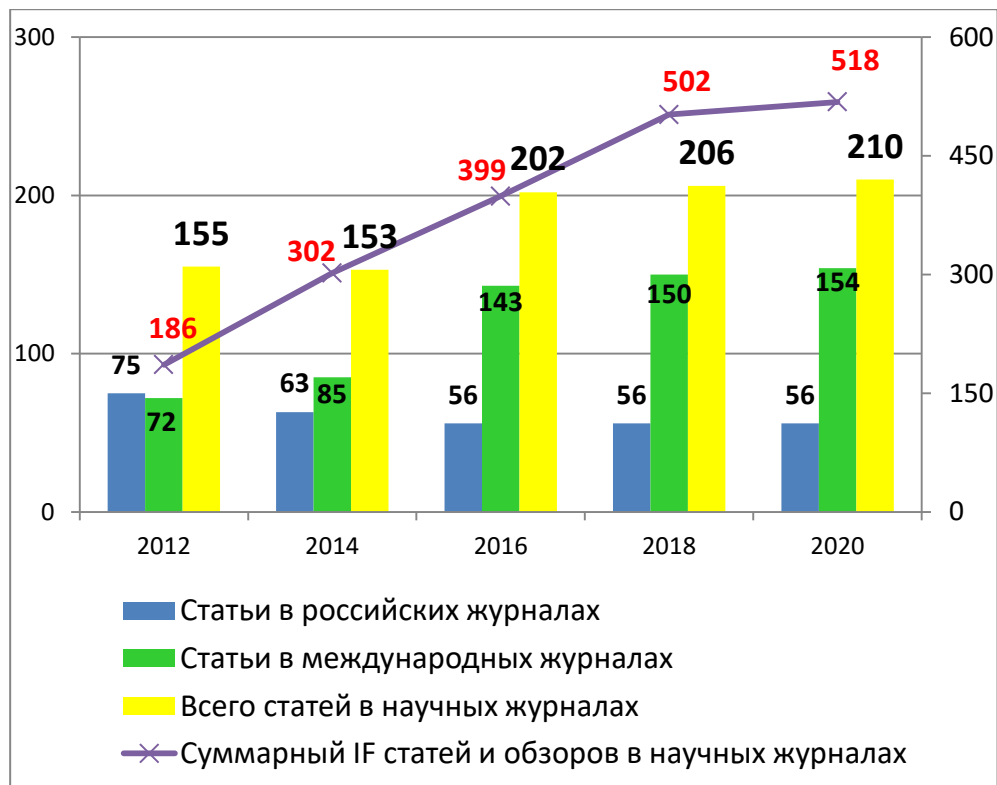
№ п./п.	Наименование	Кол-во
1.	Монографии	1
2.	Главы в научных книгах	1
3.	Обзоры в международных журналах*	4
4.	Обзоры в отечественных журналах*	5
5.	Статьи в международных журналах*	150
6.	Статьи в отечественных журналах*	51
7.	Патенты РФ	12

*по данным информационной системы научного цитирования Web of Science в 2020 году сотрудники НИОХ СО РАН авторы и соавторы 199 публикаций (на дату 06.03.2021)

2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
119	122	148	135	155	181	199	182*	205	199

*примерно 1,4 статьи / сотрудника год – удельный показатель числа статей в расчете на 1 ставку научного сотрудника в год

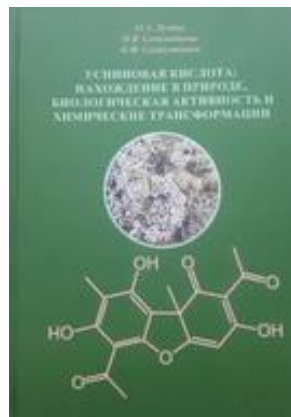
Динамика публикационной активности Института



Монографии и главы в научных книгах

1. Усنيновая кислота: Нахождение в природе, биологическая активность и химические трансформации / О.А. Лузина, Н.В. Седельников, Н.Ф. Салахутдинов, Российская Академия наук, Сибирское отделение, Новосибирский институт органической химии. – Академиздат, 2020 – 196 с. ISBN 978-5-6043239-6-0

Книга посвящена усниновой кислоте, распространённому мажорному вторичному метаболиту лишайников. Это соединение обладает широким спектром биологической активности, но получило известность в первую очередь благодаря своим антибактериальным свойствам. Книга является первой монографией, суммирующей данные об усниновой кислоте, в том числе сведения о содержании её в видах лишайников, энантиоспецифичности, о процедурах выделения из сырья. Обсуждаются фармакологические свойства усниновой кислоты, аспекты её токсического действия, проанализированы данные о влиянии энантиомерной чистоты УК на её биологическую активность, рассматриваются перспективы получения на её основе препаратов с высокой биологической активностью. Приведены результаты исследований биологических механизмов действия усниновой кислоты, описаны способы повышения её биодоступности, в частности путём использования средств доставки. В книге также суммированы данные по реакционной способности усниновой кислоты в органических реакциях, приведены способы её химической модификации, позволяющие получать производные в препаративных количествах. Описана биологическая активность производных усниновой кислоты, по возможности в сравнении с нативным природным соединением. Включены результаты собственных исследований авторов. Адресована специалистам в области фитохимии, медицинской химии, фармакологии, а также широкому кругу читателей, интересующихся природными соединениями.



2. P. Kaletina, M. Edeleva / Chapter 3 - Fluorinated initiators, mediators, and solvents in controlled radical polymerization. *Opportunities for Fluoropolymers, Synthesis, Characterization, Processing, Simulation and Recycling, Progress in Fluorine Science*, 2020, Pages 69-88.

DOI:10.1016/B978-0-12-821966-9.00003-1

ISBN:978-0-12-821966-9

Controlled radical polymerization plays an important role in the synthesis of polymers of different kinds, as it allows for preparation of well-defined polymers with complex structure and composition. In this type of polymerization, the structure of initiator/mediator plays a key role in the kinetics of the process and, as a result, in the structure and properties of the final polymer. The present review describes application of fluorine-substituted compounds as initiators/control agents in different types of controlled radical polymerization techniques, namely, Atom Transfer Radical



Polymerization, Nitroxide Mediated Polymerization, and Radical-Addition-Fragmentation-Transfer Polymerization. Though the number of examples is limited, there are some sufficient advantages of using fluorinated compounds as control agents.

Обзоры в зарубежных и отечественных журналах

G. Audran, E.G. Bagryanskaya, S.R-A. Marque, P. Postnikov. **New Variants of Nitroxide Mediated Polymerization** *Polymers* 2020, 12(7), 1481. doi:10.3390/polym12071481

N. Yu. Adonin, V.V. Bardin. **Polyfluorinated arylboranes as catalysts in organic synthesis** *Mendeleev Communications*, 2020, V. 30, N 3, Pp 262-272. doi:10.1016/j.mencom.2020.05.002

A.Yu. Vorobev, A.E. Moskalensky. **Long-wavelength photoremovable protecting groups: On the way to *in vivo* application.** *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2020, V. 18, Pp 27-34 doi:10.1016/j.csbj.2019.11.007

Yu.M. Volkova, A.Yu. Makarov, E.A. Pritchina, N.P. Gritsan, A.V. Zibarev. **Herz radicals: chemistry and materials science.** *Mendeleev Commun.*, 2020, V. 30, N 4, Pp 385-394 (**focus article**). doi:10.1016/j.mencom.2020.07.001

S.O. Kuranov, O.A. Luzina, N.F. Salakhutdinov. **FFA1 (GPR40) Receptor Agonists Based on Phenylpropanoic Acid as Hypoglycemic Agents: Structure–Activity Relationship.** *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2020, V. 46, N 6, Pp 972-988. doi:10.1134/S1068162020060151

Н.Ф. Салахутдинов, С.С. Лаев, Д.С. Сергеевичев. **Модуляторы нарушения гемопоэза (обзор)** *Химия в интересах устойчивого развития*. 2020. Т. 28. № 4. С. 343-365. doi:10.15372/KhUR2020239

Ю.А. Тен, Н.М. Трошкова, Е.В. Третьяков. **От спин-меченых конденсированных полиароматических соединений к магнитно-активным графеновым наноструктурам.** *Успехи химии*. 2020. Т. 89. № 7. С. 693-712. doi:10.1070/RCCR4923.

Г.А. Селиванова, Е.В. Третьяков. **Фторированные бензимидазолы для медицинской химии и новых материалов.** *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2020, Т. 69, N 5, С. 838-858. doi:10.1007/s11172-020-2842-3

С.А. Приходько, А.Ю. Шабалин, М.М. Шмаков, В.В. Бардин, Н.Ю. Адонин. **Ионные жидкости с фторсодержащими анионами как новый класс функциональных материалов: особенности синтеза, физико-химических свойств и примеры использования.** *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2020. № 1. С. 17-31. doi:10.1007/s11172-020-2719-5

Список статей, опубликованных в 2020 году в журналах с IF более 3.0

	Авторы	Название статьи	Журнал	выходные данные, DOI	IF
1.	E.V. Tretyakov, S.I. Zhivetyeva, P.V. Petunin, D.E. Gorbunov, N.P. Gritsan, I.Yu. Bagryanskaya, A.S. Bogomyakov, P.S. Postnikov, M.S. Kazantsev, M.E. Trusova, I.K. Shundrina, E.V. Zaytseva, D.A. Parkhomenko, E.G. Bagryanskaya, V. Ovcharenko	Ferromagnetically Coupled S = 1 Chains in Crystals of Verdazy-Nitronyl Nitroxide Diradicals	Angewandte Chemie International Edition	2020, V. 59, N 46, Pp 20704-20710 November 9, 2020 Pages 20704-20710 doi:10.1002/anie.202010041	12,959
2.	D. Polyukhov, A.S. Poryvaev, S.A. Gromilov, M.V. Fedin	Precise Measurement and Controlled Tuning of Effective Window Sizes in ZIF-8 Framework for Efficient Separation of Xylenes	Nano Letters	2019, V. 19, N 9, Pp 6506-6510 doi:10.1021/acs.nanolett.9b02730	12,279
3.	A.V. Artem'ev, M.P. Davydova, Xi. Hei, M.I. Rakhmanova, D.G. Samsonenko, I.Yu. Bagryanskaya, K.A. Brylev, V.P. Fedin, Jia-Shiang. Chen, M. Cotlet, Ji. Li	Family of Robust and Strongly Luminescent Cu-Based Hybrid Networks Made of Ionic and Dative Bonds	Chemistry of Materials	2020, 32, 24, 10708-10718 doi:10.1021/acs.chemmater.0c03984	9,567
4.	A.S. Poryvaev, D.M. Polyukhov, M.V. Fedin	Mitigation of Pressure-Induced Amorphization in Metal–Organic Framework ZIF-8 upon EPR Control	ACS Appl. Mater. Interfaces	2020, V. 12, N 14, Pp 16655-16661 doi:10.1021/acsami.0c03462	8,758
5.	A.Yu. Sosorev, V.A. Trukhanov, D.R. Maslennikov, O.V. Borshchev, R. Polyakov, M. Skorotetcky, N.M. Surin, M.S. Kazantsev, D.I. Dominskiy, V.A. Tafeenko, S.A. Ponomarenko, D.Yu. Paraschuk	Fluorinated thiophene-phenylene co-oligomers for optoelectronic devices	ACS Appl. Mater. Interfaces	2020, 12, 8, 9507-9519 doi:10.1021/acsami.9b20295	8,758

6.	E.A. Pronina, Yu.A. Vorotnikov, T.N. Pozmogova, A. O. Solovieva, S.M. Miroshnichenko, P. E. Plyusnin, D. P. Pishchur, I. V. Eltsov, M.V. Edeleva, M.A. Shestopalov, O.A. Efremova	No catalyst added hydrogen peroxide oxidation of dextran: an environment-friendly route to multifunctional polymers	ACS Sustainable Chem. Eng.	2020, V. 8, N 13, Pp 5371-5379 doi:10.1021/acssuschemeng.0c01030	7,632
7.	E.G. Kovaleva, L.S. Molochnikov, D. Tamasova, A. Marek, M. Chestnut, V.A. Osipova, D.O. Antonov, I.A. Kirilyuk, A. Smirnov	Electrostatic Properties of Inner Nanopore Surfaces of Anodic Aluminum Oxide Membranes upon High Temperature Annealing Revealed by EPR of pH-sensitive Spin Probes and Labels	Journal of Membrane Science	V. 604, 1 June 2020, 118084 doi:10.1016/j.memsci.2020.118084	7,183
8.	M. Yu. Ivanov, A. S. Poryvaev, D. M. Polyukhov, S. A. Prihod'ko, N.Yu. Adonin, M. V. Fedin	Nanoconfinement effects on structural anomalies in imidazolium ionic liquids	Nanoscale	2020,12 (46), 23480-23487 doi:10.1039/D0NR06961B	6,895
9.	M. Bretschneider, P. E. Spindler, O.Yu. Rogozhnikova, D.V. Trukhin, B. Endeward, A.A. Kuzhelev, E.G. Bagryanskaya, V.M. Tormyshev, T.F. Prisner	Multi-Quantum Counting of Trityl Radicals	The Journal of Physical Chemistry Letters	2020, 11, 15, 6286-6290 doi:10.1021/acs.jpcllett.0c01615	6,71
10.	D.M. Polyukhov, S. Krause, V. Bon, A.S. Poryvaev, S. Kaskel, M.V. Fedin	Structural Transitions of the Metal-Organic Framework DUT-49(Cu) upon Physi- and Chemisorption Studied by in Situ Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy	J. Phys. Chem. Lett.	2020, 11, 15, 5856-5862 doi:10.1021/acs.jpcllett.0c01705	6,71
11.	N.A. Puskarevsky, A.I. Smolentsev, A.A. Dmitriev, I. Vargas-Baca, N.P. Gritsan, J. Beckmann, A.V. Zibarev	Bis(2,1,3-benzotelluradiazolidyl)2,1,3-benzotelluradiazole: a pair of radical anions coupled by Te...N chalcogen bonding	Chem. Commun.	2020, V. 56, N 7, Pp 1113-1116 doi:10.1039/C9CC08110K	5,996
12.	A.Yu. Makarov, Yu.M. Volkova, L.A. Shundrin, A.A. Dmitriev, I.G. Irtogova, I.Yu. Bagryanskaya, I.K. Shundrina, N.P. Gritsan, J. Beckmann, A.V. Zibarev	Chemistry of Herz radicals: a new way to near-IR dyes with multiple long-lived and differently-coloured redox states	Chem. Commun.	2020, 2020,56(5), 727-730 doi:10.1039/C9CC08557B	5,996
13.	A.V. Artem'ev, A.S. Berezin, I.V. Taidakov, I.Yu. Bagryanskaya	Synthesis of dual emitting iodocuprates: can solvents switch the reaction outcome?	Inorg. Chem. Front.	2020, V. 7, N 11, Pp 2195-2203 doi:10.1039/D0QI00346H	5,958

14.	N.A. Shekhovtsov, K.A. Vinogradova, A.S. Berezin, T.S. Sukhikh, V.P. Krivopalov, E.B. Nikolaenkova, M. B. Bushuev	Excitation wavelength dependent emission of silver(i) complexes with a pyrimidine ligand	Inorg. Chem. Front.	2020, V.7, N 11, Pp 2212-2223 doi:10.1039/D0Q100254B	5,958
15.	V.A. Demina, S.V. Krashenninnikov, A.I. Buzin, R.A. Kamyshinsky, N.V. Sadovsкая, E.N.Goncharov, N.A. Zhukova, M.V. Khvostov, A.V. Pavlova, T.G. Tolstikova, N.G. Sedush, S.N. Chvalun	Biodegradable poly(l-lactide)/calcium phosphate composites with improved properties for orthopedics: Effect of filler and polymer crystallinity	Materials Science and Engineering: C	2020, V. 112, 110813 doi:10.1016/j.msec.2020.110813	5,88
16.	A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, A.V. Zybkina, E.D. Mordvinova, N.S. Shcherbakova, A.V. Zaykovskaya, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, D.N. Shcherbakov, O.V. Pyankov, R.A. Maksyutov, N.F. Salakhutdinov	Monoterpenoid-based inhibitors of filoviruses targeting the glycoprotein-mediated entry process	European Journal of Medicinal Chemistry	2020, V. 207, 112726 doi:10.1016/j.ejmech.2020.112726	5,572
17.	D.S. Odintsov, I.K. Shundrina, I.A. Os'kina, I.V. Oleynik, J. Beckmann, L.A. Shundrin	Ambipolar polyimides with pendant groups based on 9H-thioxanthene-9-one derivatives: synthesis, thermostability, electrochemical and electrochromic properties	Polymer Chemistry	2020, V. 11, N 12, Pp 2243-2251 doi:10.1039/C9PY01930H	5,342
18.	N.A. Muraleva, N.A. Stefanova, N.G. Kolosova	SkQ1 Suppresses the p38 MAPK Signaling Pathway Involved in Alzheimer's Disease-Like Pathology in OXYS Rats	Antioxidants	2020, 9(8), 676 doi:10.3390/antiox9080676	5,014
19.	Yu.S. Demidova, E.S. Mozhaitsev, E.V. Suslov, A.A. Nefedov, A.A. Saraeva, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, A. Simakov, I.L. Simakova, D.Yu. Murzin	Menthylamine synthesis via gold-catalyzed hydrogenation of menthone oxime	Applied Catalysis A: General	2020, V. 605, 117799 doi:10.1016/j.apcata.2020.117799	5,006

20.	A.M. Agafontsev, T.A. Shumilova, A.S. Oshchepkov, F. Hampel, E. A. Kataev	Ratiometric detection of ATP by fluorescent cyclophanes with bellows-type sensing mechanism	Chemistry - A European Journal	2020, V. 26, N 44, Special Issue: Young Chemists 2020, Pp. 9991-9997 doi:10.1002/chem.202001523	4,857
21.	V. Tormyshev, A. Chubarov, O. Krumkacheva, D. Trukhin, O. Rogozhnikova, A. Spitsyna, A. Kuzhelev, V. Koval, M. Fedin, T. Godovikova, M. Bowman, E.G. Bagryanskaya	Methanethiosulfonate Derivative of OX063 Trityl: a Promising and Efficient Reagent for SDSL of Proteins	Chemistry-A European Journal	2020, V. 26, N 12, Pp 2705-2712 doi:10.1002/chem.201904587	4,857
22.	A. Sidorenko, N. Li-Zhulanov, P. Maki-Arvela, T. Sandberg, A. Kravtsova, A. Peixoto, C. Freire, K. Volcho, N. Salakhutdinov, V. Agabekov, D. Murzin	Stereoselectivity inversion by water addition in the -SO ₃ H catalyzed tandem Prins-Ritter reaction for synthesis of 4-amidotetrahydropyran derivatives	Chem Cat Chem	2020, V. 12, N. 9, Pp 2605- 2609 doi:10.1002/cctc.202000070	4,853
23.	Ю.А. Тен, Н.М. Трошкова, Е.В. Третьяков Yu A Ten, N M Troshkova, E V Tretyakov	От спин-меченых конденсированных полиароматических соединений к магнитно-активным графеновым наноструктурам From spin-labelled fused polyaromatic compounds to magnetically active graphene nanostructures	Успехи химии Russian Chemical reviews	2020, Т. 89, № 7. С. 693-712 2020, V. 89, N 7, Pp 693-712 doi:10.1070/RCR4923	4,75
24.	A.Yu. Vorobev, A.E. Moskalensky	Long-wavelength photoremovable protecting groups: On the way to in vivo application	Computational and Structural Biotechnology Journal	2020, V. 18, Pp 27-34 doi:10.1016/j.csbj.2019.11.007	4,72
25.	A. D. Kuimov, Ch.S.Becker, I.P.Koskin, D. E. Zhaguparov, A.A.Sonina, I.K.Shundrina, P.S.Sherin, M.S.Kazantsev	2-((9H-fluoren-9-ylidene)methyl)pyridine as a new functional block for aggregation induced emissive and stimuli-responsive materials	Dyes and Pigments	2020, V. 181, 108595 doi:10.1016/j.dyepig.2020.108595	4,613
26.	S.O. Kuranov, O.A. Luzina, O. Onopchenko, I. Pishel, S. Zozulya, M. Gureev, N.F. Salakhutdinov, M. Krasavin	Exploring bulky natural and natural-like periphery in the design of p-(benzyloxy)phenylpropionic acid agonists of free fatty acid receptor 1 (GPR40)	Bioorganic Chemistry	2020, V. 99, 103830 doi:10.1016/j.bioorg.2020.103830	4,567

27.	E.D. Gladkova, I.V. Nechepurenko, R.A. Bredikhin, A.A. Chepanova, A.L. Zakharenko, O.A. Luzina, E.S. Ilina, N.S. Dyrkheeva, E.M. Mamontova, R.O. Anarbaev, J. Reynisson, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	The First Berberine-Based Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 (Tdp1), an Important DNA Repair Enzyme	Int. J. Mol. Sci.	2020, 21(19), 7162 doi:10.3390/ijms21197162	4,556
28.	A.V. Markov, A.V. Sen'kova, V.O. Babich, K.V. Odarenko, V.A. Talyshv, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova, E.B. Logashenko	Dual Effect of Soloxolone Methyl on LPS-Induced Inflammation In Vitro and In Vivo	Int. J. Mol. Sci.	2020, 21(21), 7876 (This article belongs to the Section Molecular Pharmacology) doi:10.3390/ijms21217876	4,556
29.	E.A. Kulikova, O.S. Kozhevnikova, A.V. Kulikov, N.G. Kolosova, T.M. Khomenko, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, D.V. Telegina	Alterations of STEP46 and STEP61 Expression in the Rat Retina with Age and AMD-Like Retinopathy Development	Int. J. Mol. Sci.	2020, 21(15), 5182 (This article belongs to the Special Issue Molecular Biology of Age-Related Macular Degeneration (AMD) 2.0) doi:10.3390/ijms21155182	4,556
30.	A.V. Markov, A.V. Sen'kova, I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, N.I. Komarova, A.A. Ilyina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova	Novel 3'-Substituted-1'2',4'-Oxadiazole Derivatives of 18 β H-Glycyrrhetic Acid and Their O-Acylated Amidoximes: Synthesis and Evaluation of Antitumor and Anti-Inflammatory Potential In Vitro and In Vivo	Int. J. Mol. Sci.	2020, 21(10), 3511 doi:10.3390/ijms21103511	4,556
31.	T. M. Khomenko , A. L. Zakharenko , A. A. Chepanova , E. S. Ilina , O. D. Zakharova , V. I. Kaledin , V. P. Nikolin , N. A. Popova , D. V. Korchagina , J. Reynisson , R. Chand , D.I M. Ayine-Tora , J. Patel , I. K. H. Leung , K. P. Volcho , N. F. Salakhutdinov,O. I. Lavrik	Promising New Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I (Tdp 1) Combining 4-Arylcoumarin and Monoterpenoid Moieties as Components of Complex Antitumor Therapy	Int. J. Mol. Sci.	2020, 21(1), 126. This article belongs to the Special Issue Inhibition of DNA Repair Enzymes as a Valuable Pharmaceutical Approach) doi:10.3390/ijms21010126	4,556

32.	N.E. Sannikova, I.O. Timofeev, A.S. Chubarov, N.Sh. Lebedeva, A.S. Semeikin, I.A. Kirilyuk, Yu.P. Tsentelovich, M.V. Fedin, E.G. Bagryanskaya, O.A. Krumkacheva	Application of EPR to porphyrin-protein agents for photodynamic therapy	Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology	2020, V. 211, 112008 doi:10.1016/j.jphotobiol.2020.112008	4,383
33.	S. Kuranov, O. Luzina, M. Khvostov, D. Baev, D. Kuznetsova, N. Zhukova, P. Vassiliev, A. Kochetkov, T. Tolstikova, N. Salakhutdinov	Bornyl Derivatives of p-(Benzyloxy)Phenylpropionic Acid: In Vivo Evaluation of Antidiabetic Activity	Pharmaceuticals	2020, 13(11), 404 (This article belongs to the Special Issue Selected Papers from the 6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC2020)) doi:10.3390/ph13110404	4,286
34.	E.M. Kadilenko, N.P. Gritsan, E.V. Tretyakov, S.V. Fokin, G.V. Romanenko, A.S. Bogomyakov, D.E. Gorbunov, D. Schollmeyer, M. Baumgarten, V.I. Ovcharenko	A black-box approach to the construction of metal-radical multispin systems and analysis of their magnetic properties	Dalton Trans.	2020, 49(46), 16916-16927 doi:10.1039/D0DT03184D	4,174
35.	D.P. Lubov, O.Yu. Lyakin, D.G. Samsonenko, T.V. Rybalova, E.P. Talsi, K.P. Bryliakov	Palladium aminopyridine complexes catalyzed selective benzylic C–H oxidations with peracetic acid	Dalton Trans.	2020, V.49, N 32, Pp 11150-11156 doi:10.1039/D0DT02247K	4,174
36.	T.E. Kokina, M.I. Rakhmanova, N.A. Shekhovtsov, L.A. Glinskaya, V.Y. Komarov, A.M. Agafontsev, A.Y. Baranov, P.E. Plyusnin, L.A. Sheludyakova, A.V. Tkachev, M.B. Bushuev	Luminescent Zn(ii) and Cd(ii) complexes with chiral 2,2'-bipyridine ligands bearing natural monoterpene groups: synthesis, speciation in solution and photophysics	Dalton Trans.	2020, V. 49, N 22, Pp 7552-7563 doi:10.1039/D0DT01438A	4,174
37.	M. Han, Q. Zhang, I.I. Oleynik, H. Suo, G.A. Solan, I.V. Oleynik, Ya. Ma, T. Liang, Wen-Hua. Sun	High molecular weight polyethylenes of narrow dispersity promoted using bis(arylimino)cyclohepta[b]pyridine-cobalt catalysts ortho-substituted with benzhydryl & cycloalkyl groups	Dalton Trans.	2020, V. 49, N 15, Pp 4774-4784 doi:10.1039/d0dt00576b	4,174

38.	Ye. Li, I.P. Koskin, Zh. Ma, E. Benassi, Zh. Wang	Defect induced photoluminescence and triboluminescence in layered CaLaAl ₃ O ₇	Dalton Trans.	2020, V. 49, N 13, Pp 3942-3945 doi:10.1039/C9DT03849C	4,174
39.	J. Guo, W. Zhang, I. I. Oleynik, G. A. Solan, I.V. Oleynik, T. Liang, Wen-Hua Sun	Probing the effect of ortho-cycloalkyl ring size on activity and thermostability in cycloheptyl-fused N,N,N-iron ethylene polymerization catalysts	Dalton Trans.	2020, V. 49, N 1, Pp 136-146 doi:10.1039/C9DT04325J	4,174
40.	A.O. Zaykovskaya, N. Kumar, E.A. Kholkina, N.S. Li-Zhulanov, P. Maki-Arvela, A. Aho, J. Peltonen, M. Peurla, I. Heinma, B.T. Kusema, S. Streiff, D.Yu. Murzin	Synthesis and physico-chemical characterization of Beta zeolite catalysts: Evaluation of catalytic properties in Prins cyclization of (–)-isopulegol	Microporous and Mesoporous Materials	, 2020, V. 302, 110236 doi:10.1016/j.micromeso.2020.110236	4,157
41.	E.A. Chulanova, E.A. Radiush, I.K. Shundrina, I.Yu. Bagryanskaya, N.A. Semenov, J. Beckmann, N.P. Gritsan, A.V. Zibarev	Lewis Ambiphilicity of 1,2,5-Chalcogenadiazoles for Crystal Engineering: Complexes with Crown Ethers	Crystal Growth & Design	2020, V. 20, N 9, Pp 5868-5879 doi:10.1021/acs.cgd.0c00536	4,089
42.	V.N. Davydova, I.V. Sorokina, A.V. Volod'ko, E.V. Sokolova, M.S. Borisova, I.M. Yermak	The Comparative Immunotropic Activity of Carrageenan, Chitosan and Their Complexes	Mar. Drugs	2020, 18(9), 458 ((This article belongs to the Special Issue Marine Carbohydrate-Based Compounds with Medicinal Properties)) doi:10.3390/md18090458	4,073
43.	D.V. Spiriyova, A.Yu. Vorobev, V.V. Klimontov, E.A. Koroleva, A.E. Moskalensky	Optical uncaging of adp reveals the early calcium dynamics in single, freely moving platelets	Biomedical Optics Express	2020. V. 11. № 6. Pp. 3319-3330 doi:10.1364/BOE.392745	3,91
44.	M.V. Khvostov, M.S. Borisova, N.V. Bulina, S.V. Makarova, N.B. Dumchenko, T.G. Tolstikova, N.Z. Lyakhov	The influence of zinc and silicate ions on biological properties of hydroxyapatite synthesized by a mechanochemical method	Ceramics International	Available online 10 December 2020 doi:10.1016/j.ceramint.2020.12.083	3,83

45.	O. Luzina, A. Filimonov, A. Zakharenko, A. Chepanova, O. Zakharova, E. Ilina, N. Dyrkheeva, G. Likhatskaya, N. Salakhutdinov, O. Lavrik	Usnic Acid Conjugates with Monoterpenoids as Potent Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors	Journal of Natural Products	2020, 83, 8, 2320–2329 doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01089	3,779
46.	E.N. Golubeva, N.A. Chumakova, S.V. Kuzin, I.A. Grigoriev, T. Kalai, A.A. Korotkevich, S.E. Bogorodsky, L.I. Krotova, V.K. Popov, V. V. Lunin	Paramagnetic bioactives encapsulated in poly(D,L-lactide) microparticules: Spatial distribution and in vitro release kinetics	The Journal of Supercritical Fluids	2020, V. 158, Art. Number 104748 doi:10.1016/j.supflu.2019.104748	3,744
47.	B.M. Urbagarova, E.E. Shults, V.V. Taraskin, L.D. Radnaeva, T.N. Petrova, T.V. Rybalova, T.S. Frolova, A.G. Pokrovskii, Ja. Ganbaatar	Chromones and coumarins from Saposhnikovia divaricata (Turcz.) Schischk. Growing in Buryatia and Mongolia and their cytotoxicity	Journal of Ethnopharmacology	2020, V. 261, 1125170 doi:10.1016/j.jep.2019.112517	3,69
48.	A.P. Koskin, R.V. Andreev, O.N. Primachenko, E.I. Shuvarakova, A.F. Bedilo	Perfluorosulfonic acid polymer composites: Effect of the support and synthesis method on the acid and catalytic properties	Molecular Catalysis	2020, V. 492, 111006 doi:10.1016/j.mcat.2020.111006	3,687
49.	A.Yu. Sidorenko, A.V. Kravtsova, P. Maki-Arvela, A. Aho, T. Sandberg, I.V. Il'ina, N.S. Li-Zhulanov, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, D.Yu. Murzin, V.E. Agabekov	Synthesis of isobenzofuran derivatives from renewable 2-carene over halloysite nanotubes	Molecular Catalysis	2020, V. 490, 110974 doi:10.1016/j.mcat.2020.110974	3,687
50.	I.Y. Zhuravleva, Yu.F. Polienko, E.V. Karpova, T.P. Timchenko, M.B. Vasilieva, L.A. Baratova, S.S. Shatskaya, E.V. Kuznetsova, N.R. Nichay, N. Beshchasna, A.V. Bogachev-Prokophiev	Treatment With Bisphosphonates To Mitigate Calcification Of Elastin-Containing Bioprosthetic Materials	Journal of Biomedical Materials Research Part A	2020; V. 108, N 7, Pp 1579-1588 doi:10.1002/jbm.a.36927	3,525

51.	M. Han, Q. Zhang, I.I. Oleynik, H. Suo, I.V. Oleynik, G.A. Solan, Ya. Ma, T. Liang, Wen-Hua. Sun	Adjusting Ortho-Cycloalkyl Ring Size in a Cycloheptyl-Fused N,N,N-Iron Catalyst as Means to Control Catalytic Activity and Polyethylene Properties	Catalysts	2020, 10(9), 1002 ((This article belongs to the Special Issue Catalysis in Plastics for the 21st Century)) doi:10.3390/catal10091002	3,52
52.	A.A. Kuzhelev, V.M. Tormyshev, V.F. Plyusnin, O.Yu. Rogozhnikova, M.V. Edeleva, S.L. Veber, E.G. Bagryanskaya	Photochemistry of tris(2,3,5,6-tetrathiaaryl)methyl radicals in various solutions	Phys. Chem. Chem. Phys.	2020, V. 22, N 3, Pp 1019-1026 doi:10.1039/C9CP06213K	3,43
53.	N.A. Chumakova, E.N. Golubeva, S.V. Kuzin, T.A. Ivanova, I.A. Grigoriev, S.V. Kostjuk, M.Ya. Melnikov	New Insight into the Mechanism of Drug Release from Poly(d,l-lactide) Film by Electron Paramagnetic Resonance	Polymers	2020, 12(12), 3046 doi:10.3390/polym12123046	3,426
54.	G. Audran, E.G. Bagryanskaya, S.R-A. Marque, P. Postnikov	New Variants of Nitroxide Mediated Polymerization	Polymers	2020, 12(7), 1481 doi:10.3390/polym12071481	3,426
55.	A.A. Gostev, I.K. Shundrina, V.I. Pastukhov, A.V. Shutov, V.S. Chernonosova, A.A. Karpenko, P.P. Laktionov	In Vivo Stability of Polyurethane-Based Electrospun Vascular Grafts in Terms of Chemistry and Mechanics	Polymers	2020, 12(4), 845 doi:10.3390/polym12040845	3,426
56.	M.A. Lenskiy, E.E. Shul'ts, D.V. Korabel'nikov, A.V. Ozhogin, A.N. Novitskiy	Pyrocatechol borates: Synthesis, reaction with formaldehyde, and solvent effect on polycondensation process	Polymer	Volume 188, 3 February 2020, 122162 doi:10.1016/j.polymer.2020.122162	3,426
57.	A.V. Markov, K.V. Odarenko, A.V. Sen'kova, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova	Cyano Enone-Bearing Triterpenoid Soloxolone Methyl Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition of Human Lung Adenocarcinoma Cells in Vitro and Metastasis of Murine Melanoma in Vivo	Molecules	2020, 25(24), doi:10.3390/molecules25245925	3,267

58.	P. Agback, A. Shernyukov, F. Dominguez, T. Agback, E.I. Frolova	Novel NMR Assignment Strategy Reveals Structural Heterogeneity in Solution of the nsP3 HVD Domain of Venezuelan Equine Encephalitis Virus	Molecules	2020, 25(24), 5824 (This article belongs to the Special Issue Biomolecular NMR Spectroscopy) doi:10.3390/molecules25245824	3,267
59.	K.P. Cheremnykh, V.A. Savelyev, S.A. Borisov, I.D. Ivanov, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, V.A. Vavilin, E.E. Shults	Hybrides of Alkaloid Lappaconitine with Pyrimidine Motif on the Anthranilic Acid Moiety: Design, Synthesis, and Investigation of Antinociceptive Potency	Molecules	2020, 25(23) (This article belongs to the Special Issue Alkaloid Derivatives: Synthesis and Application) doi:10.3390/molecules25235578	3,267
60.	L.V. Politanskaya, P.A. Fedyushin, T.V. Rybalova, A.S. Bogomyakov, N.B. Asanbaeva, E.V. Tretyakov	Fluorinated Organic Paramagnetic Building Blocks for Cross-Coupling Reactions	Molecules	2020, 25(22), 5427 (This article belongs to the Special Issue Stable Organic Radicals) doi:10.3390/molecules25225427	3,267
61.	S. Cherkasov, D. Parkhomenko, A. Genaev, G. Salnikov, M. Edeleva, D. Morozov, T. Rybalova, I. Kirilyuk, S.R-A. Marque, E. Bagryanskaya	NMR and EPR Study of Homolysis of Diastereomeric Alkoxyamines	Molecules	2020, 25(21), 5080 (This article belongs to the Special Issue Stable Radicals: Synthesis, Structure and Applications) doi:10.3390/molecules25215080	3,267
62.	I.V. Il'ina, N.S. Dyrkheeva, A.L. Zakharenko, A.Yu. Sidorenko, N.S. Li-Zhulanov, D.V. Korchagina, R. Chand, D.M. Ayine-Tora, A.A. Chepanova, O.D. Zakharova, E.S. Ilina, J. Reynisson, A.A. Malakhova, S.P. Medvedev, S.M. Zakian, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	Design, Synthesis, and Biological Investigation of Novel Classes of 3-Carene-Derived Potent Inhibitors of TDP1	Molecules	2020, 25(15), 3496 ((This article belongs to the Special Issue Advances in Anticancer Drug Discovery)) doi:10.3390/molecules25153496	3,267

63.	S.A. Amitina, E.V. Zaytseva, N.A. Dmitrieva, A.V. Lomanovich, N.V. Kandalintseva, Yu.A. Ten, I.A. Artamonov, A.F. Markov, D.G. Mazhukin	5-Aryl-2-(3,5-dialkyl-4-hydroxyphenyl)-4,4-dimethyl-4H-imidazole 3-Oxides and Their Redox Species: How Antioxidant Activity of 1-Hydroxy-2,5-dihydro-1H-imidazoles Correlates with the Stability of Hybrid Phenoxyl-Nitroxides	Molecules	2020, 25(14), 3118 doi:10.3390/molecules25143118	3,267
64.	P. Fedyushin, T. Rybalova, N. Asanbaeva, E. Bagryanskaya, A. Dmitriev, N. Gritsan, M. Kazantsev, E. Tretyakov	Synthesis of Nitroxide Diradical Using a New Approach	Molecules	2020, 25(11), 2701, 2020 ((This article belongs to the Special Issue Stable Organic Radicals)) doi:10.3390/molecules25112701	3,267
65.	N. Sannikova, I. Timofeev, E. Bagryanskaya, M. Bowman, M. Fedin, O. Krumkacheva	Electron Spin Relaxation of Photoexcited Porphyrin in Water-Glycerol Glass	Molecules	2020, 25(11), 2677 ((This article belongs to the Special Issue Stable Radicals: Synthesis, Structure and Applications)) doi:10.3390/molecules25112677	3,267
66.	N.S. Sirazhetdinova, V.A. Savelyev, T.S. Frolova, D.S. Baev, L.S. Klimenko, I.V. Chernikov, O.S. Oleshko, T.A. Sarojan, A.G. Pokrovskii, E.E. Shults	1-Hydroxyanthraquinones Containing Aryl Substituents as Potent and Selective Anticancer Agents	Molecules	2020, 25(11), 2547 ((This article belongs to the Special Issue Advances in Anticancer Drug Discovery)) doi:10.3390/molecules25112547	3,267
67.	A.V. Markov, A.V. Sen'kova, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, D.V. Korchagina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova	Trioxolone Methyl, a Novel Cyano Enone-Bearing 18 β H-Glycyrrhetic Acid Derivative, Ameliorates Dextran Sulphate Sodium-Induced Colitis in Mice	Molecules	2020, 25(10), 2406 doi:10.3390/molecules25102406	3,267
68.	S. Dobrynin, S. Kutseikin, D. Morozov, O. Krumkacheva, A. Spitsyna, Yu. Gatilov, V. Silnikov, G. Angelovski, M.K. Bowman, I. Kirilyuk, A. Chubarov	Human Serum Albumin Labelled with Sterically-Hindered Nitroxides as Potential MRI Contrast Agents	Molecules	2020, 25(7), 1709 doi:10.3390/molecules25071709	3,267
69.	E. Tretyakov, A. Tkacheva, G. Romanenko, A. Bogomyakov, D. Stass, A. Maryasov, E. Zueva, B. Trofimov, V. Ovcharenko	(Pyrrole-2,5-Diyl)-Bis(Nitronyl Nitroxide) and-Bis(Iminonitroxide): Specific Features of the Synthesis, Structure, and Magnetic Properties	Molecules	2020, 25(7), 1503 doi:10.3390/molecules25071503	3,267

70.	I.F. Zhurko, S. Dobrynin, A.A. Gorodetskii, Yu.I. Glazachev, T.V. Rybalova, E.I. Chernyak, N. Asanbaeva, E.G. Bagryanskaya, I.A. Kirilyuk	2-Butyl-2-tert-butyl-5,5-diethylpyrrolidine-1-oxyls: Synthesis and Properties	Molecules	2020, 25(4), 845 doi:10.3390/molecules25040845	3,267
71.	A.A. Okhina, A.D. Rogachev, O.I. Yarovaya, M.V. Khvostov, T.G. Tolstikova, A.G. Pokrovsky, V.A. Khazanov, N.F. Salakhutdinov	Development and validation of an LC-MS/MS method for the quantitative analysis of the anti-influenza agent camphene in rat plasma and its application to study the blood-to-plasma distribution of the agent	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	V. 180, 20 February 2020, 113039 doi:10.1016/j.jpba.2019.113039	3,209
72.	E.M. Mamontova, A.L. Zakharenko, O.D. Zakharova, N.S. Dyrkheeva, K.P. Volcho, J. Reynisson, H.J. Arabshahi, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	Identification of novel inhibitors for the tyrosyl-DNA-phosphodiesterase 1 (Tdp1) mutant SCAN1 using virtual screening	Bioorganic & Medicinal Chemistry	2020, V. 28, N 1, 115234 doi:10.1016/j.bmc.2019.115234	3,073
73.	A.G. Maryasov, M.K. Bowman	Comment on "Modeling of motional EPR spectra using hindered Brownian rotational diffusion and the stochastic Liouville equation" [J. Chem. Phys. 152, 094103 (2020)]	Journal of Chemical Physics	2020, V. 153, N 2, Art.num. 027101 doi:10.1063/5.0010661	2,991

Патенты НИОХ СО РАН - 2020

N	Авторы	Название патента	Номер	Заявка
1	Фролова Т.С., Ваганова Т.А., Малыхин Е.В., Микерин С.Л., Симанчук А.Э.	«Полифторароматические полиимидные матрицы для нелинейно-оптических материалов, нелинейно- оптические полимерные материалы и способы их получения»	2713164 БИ № 4 04.02.2020	2019100361 от 09.01.2019
2	Салахутдинов Н.Ф., Волчо К.П., Суслов Е.В., Яровая О.И., Можайцев Е.С., Бормотов Н.И., Шишкина Л.Н., Серова О.А., Агафонов А.П., Максютов Р.А.	«Амиды, сочетающие адамантановый и монотерпеновый фрагменты, в качестве ингибиторов ортопоксвирусов»	2712135 БИ № 3 24.01.2020	2019125468 от 12.08.2019
3	Хоменко Т.М., Захаренко А.Л., Чепанова А.А., Ильина Е.С., Захарова О.Д., Каледин В.И., Николин В.П., Попова Н.А., Волчо К.П., Лаврик О.И., Салахутдинов Н.Ф.	«Средство для ингибирования фермента тирозил ДНК- фосфодиэстеразы 1 человека на основе фенилкумаринов, сенсализирующие опухоли к действию противоопухолевых агентов»	2724878 БИ № 18 26.06.2020	2019125304 от 08.08.2019
4	Ильина И.В., Павлова А.В., Морозова Е.А., Толстикова Т.Г., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф.	«4,7-Диметил-3,4,4а,5,8,8а-гексагироспиро[хромен-2.1'- циклогексан]-4,8-диол в качестве анальгезирующего средства»	2713946 БИ № 5 11.02.2020	2019136378 от 13.11.2019
5	Ковалева К.С., Олешко О.С., Яровая О.И., Мамонтова Е.М., Захаренко А.Л., Захарова О.Д., Чересиз С.В., Покровский А.Г., Лаврик О.И., Салахутдинов Н.Ф.	«1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис-3-(((1R,4a,S,10aR)-7- изопропил1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а- октагидрофенил-антрен-1-ил)метил) мочевины, проявляющая ингибирующее действие в отношении фермента тирозил_ДНК_фосфодиэстеразы 1 человека и увеличивающая активность темозоломида в отношении клеток глиобластомы»	2724882 БИ № 18 26.06.2020	2019138671 от 28.11.2019

6	Громова М.А., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Борисов С.А., Толстикова Т.Г.	«Карбоксамиды изопимаровой кислоты, обладающие анальгетической активностью»	2 726 613 БИ № 20 15.07.2020	2019141675 от 16.12.2019
7	Олейник И.И., Олейник И.В., Сунь-Вэнь Хуа	«Компонент катализатора для полимеризации этилена в высоколинейный полиэтилен, термостабильный катализатор и способ его приготовления»	2729622 БИ № 23 11.08.2020	2019142722 от 20.12.2019
8	Олейник И.И., Олейник И.В., Сунь-Вэнь Хуа	«Компонент катализатора для полимеризации этилена в высокомолекулярный высоколинейный полиэтилен, катализатор и способ его приготовления»	2739765 БИ № 1 28.12.2020	2020123087 от 13.07.2020
9	Яровая О.И., Ковалева К.С., Зайковская А.В., Пьянков О.В., Зубков Ф.И., Максютов Р.А., Салахутдинов Н.Ф.	«N-Ацилгидразон фенхона с фрагментом эпоксизоиндола, используемый в качестве ингибитора репродукции вируса Хантаан»	2733472 БИ № 28 01.10.2020	2020108370 от 26.02.2020
10	Федюшин П.А., Пантелеева Е.В., Рыбалова Т.В., Шундрин И.К., Третьяков Е.В.	«Комплексы меди(II) с фторированными радикалами, способные к переносу через газовую фазу с сохранением структуры»	2736262 БИ № 32 12.11.2020	2020118268 от 03.06.2020
11	С.В. Деревяшкин, Е.А. Соболева, В.В. Шелковников, Н.А. Орлова	«Способ получения микронных электропроводящих дорожек на подложках анодированного алюминия»	2739750 БИ № 1 28.12.2020	2019141685 от 16.12.2019
12	Попов С.А., Семенова М.Д., Шульц Э.Э., Фролова Т.С.	((3β-Ацетокси-урс-12-ен-28-оил-оксацетокси)метил)- 1Н-1,2,3-триазол-1-ил) метил)-4-метил-1,2,5- оксадиазол-2-оксид, обладающий селективной противоопухолевой активностью в отношении клеток рака молочной железы MCF-7	2739559 БИ № 36 25.12.2020	2020125244 от 30.07.2020

Научные проекты Института в 2020 г.
Базовые проекты фундаментальных научных исследований НИОХ СО РАН

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1	0302-2019-0001	Тема V.48.1.4. Изучение фармакологической активности, механизма действия, токсичности синтетических и природных соединений и материалов	Д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна
2	0302-2019-0002	Тема V.44.5.8. Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами	Д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна
3	0302-2019-0003	Тема V.48.1.6. Разработка методов создания соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях путем направленной трансформации природных и синтетических стартовых молекул. Организация биологических испытаний полученных соединений	Чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
4	0302-2019-0004	Тема V.48.1.5. Разработка научных основ селективного синтеза новых фармакофоров и предшественников лекарственных средств на основе хемоспецифичных каталитических превращений природных алкалоидов, терпеноидов и кумаринов	Д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна
5	0302-2019-0005	Тема V.46.1.3. Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины, химической экологии и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности	Д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич
6	0302-2019-0006	Тема V.45.3.4. Фундаментальные основы создания органических и гибридных наноструктурированных материалов для фотоники, сенсорики, электроники	Д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович
7	0302-2019-0007	Тема V.44.1.9. Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров	Д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна

8	0302-2019-0008	Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков	Д.х.н. Третьяков Евгений Викторович
9	0238-2019-0004	Фундаментальные основы создания органических материалов для оптоэлектроники (новая лаборатория)	К.х.н. Казанцев Максим Сергеевич
10	0238-2019-0005	Фотокатализируемые и фотоактивируемые превращения органических веществ (новая лаборатория)	К.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич
11	0238-2019-0006	Направленный поиск, структурный дизайн и разработка методов синтеза потенциальных биологически активных веществ, конструирование лекарственных средств (новая лаборатория)	К.х.н. Суслов Евгений Владимирович

**Гранты Правительства Российской Федерации,
Программы Министерства науки и высшего образования Российской Федерации**

Номер Соглашения	Название проекта	Руководитель проекта
2017-220-06-735576001	Многочастотный электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) для биохимических исследований	Prof. M.K. Bowman (The University of Alabama, USA)
2019-05-588-0002-003	Магнитные материалы на основе комплексов металлов со фторированными радикалам	Д.х.н. Третьяков Евгений Викторович
075-15-2020-777	«Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний» (в составе консорциума ИОС УрО РАН, УрФУ, ИОХ РАН, ИФАН РАН, ИПХФ РАН, НИОХ СО РАН, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, ВолгГМУ)	Чл.-к. РАН д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

Гранты Российского научного фонда

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1	20-13-00029	Разработка новых мультитаргетных гипогликемических средств путём направленной модификации природных соединений	Д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
2	19-13-00040	Новые ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстераз, ферментов системы репарации ДНК, для противоопухолевой терапии	Д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
3	19-13-00235	Пространственно затруднённые нитроксильные радикалы. Синтез и применение	Д.х.н., проф. Григорьев Игорь Алексеевич
4	18-13-00173	Графеновые наноструктуры, функционализированные стабильными радикальными группами	Д.х.н. Третьяков Евгений Викторович
5	18-13-00361	Гибридные молекулы на основе растительных алкалоидов, кумаринов и терпеноидов - привилегированные скаффолды для биологически активных веществ и лекарственных агентов. Способы гибридизации.	Д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна
6	20-73-10090	Со-кристаллизация как эффективный инструмент контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников	к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич
7	20-73-00350	Алкоксиамины с изменяемой реакционной способностью: платформа для развития синтеза полимеров методом полимеризации с обратимым ингибированием роста цепи	к.ф.-м.н. Пархоменко Дмитрий Александрович
8	19-73-00051	Дизайн новых адамантан-содержащих ингибиторов ферментов репарации ДНК, способных повышать эффективность химиотерапевтических агентов в отношении мультиформной глиобластомы	к.х.н. Пономарев Константин Юрьевич

9	19-73-00125	Разработка катионных амфифильных веществ на основе монотерпеноидов в качестве потенциальных противовирусных агентов широкого спектра действия	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна
10	18-73-00081	Высокоэффективные органические светоизлучающие материалы с программируемыми свойствами	к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич
11	18-73-00133	Применение N-аминоазиниевых солей в дизайне материалов и биологически активных веществ	к.х.н. Воробьёв Алексей Юрьевич
12	18-73-00148	Хиральные хромофоры с фрагментом 4,5-диазафлуорена	к.х.н. Васильев Евгений Сергеевич
13	18-73-00225	Новые донорно-акцепторные комплексы и анион-радикальные соли 1,2,5-халькогенодиазолов для создания функциональных молекулярных материалов – синтез, строение и свойства	к.х.н. Семёнов Николай Андреевич
14	18-73-00226	Гибридный фотополимерный материал	к.х.н. Деревянко Дмитрий Игоревич

Гранты Российского фонда фундаментальных исследований

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1	20-03-00187	Кластерный механизм бромирования органических соединений	к.х.н. Генаев Александр Михайлович
2	20-03-00700	Электрофильное и окислительное фторирование ароматических соединений в отсутствие растворителя	м.н.с. Заикин Павел Анатольевич
3	19-03-00071	Рациональный дизайн новых производных монотерпеноидов, обладающих противопаркинсонической активностью	Чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович
4	19-03-00685	Молекулярный дизайн дуальных агонистов PPAR–альфа и гамма на основе природных соединений	Д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
5	18-04-00393	Поиск подходов к изучению пост-трансляционных модификаций человеческого сывороточного альбумина и их роли в развитии конформационных болезней с использованием ЯМР и импульсной дипольной ЭПР спектроскопии.	Д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна
6	18-03-01012	Создание современных синтетических подходов к новым группам практически полезных гетероциклических систем на основе хемоселективных превращений доступных растительных дитерпеноидов, алкалоидов и кумаринов	Д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна
7	18-03-00596	Электроактивные полимеры с пендантными группами на основе гетероциклических халькоген содержащих соединений	Д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич
8	18-03-00437	Синтез и биологическая активность N-моно и N,N-ди- замещенных биспидинов и биспидинонов содержащих остатки монотерпеноидов	Д.б.н. Толстикова Татьяна Генриховна

9	20-53-00004	Наноразмерные галлуазитовые катализаторы для синтеза физиологически активных гетероциклических соединений на основе возобновляемых монотерпеноидов	Д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
10	19-53-44003	Возобновляемое сырье как источник для создания целевых противоопухолевых агентов. Структурный анализ и направленные химические трансформации низкомолекулярных метаболитов флоры Сибири и Монголии	Д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна
11	19-53-53003	Синтез полифторированных бензоаннелированных гетероциклов на основе циклизации с диоксидом углерода	К.х.н. Политанская Лариса Владимировна
12	18-53-76001	Создание конъюгатов пентациклических тритерпеноидов с азолами: от превентивных агентов и адъювантов в химиотерапии рака к новым противоопухолевым лекарственным агентам	Д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна
13	18-53-76003	Новые наноразмерные, биосовместимые и стабильные свободнорадикальные сенсоры для непрерывной гиперполяризации <i>in vivo</i> в ультранизкопольной магнитно-резонансной томографии (MPT)	К.х.н. Кирилук Игорь Анатольевич
14	20-04-60038	Дизайн и поиск ингибиторов поверхностного белка S вируса SARS-CoV-2	Чл.-к. РАН д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
15	19-53-04005	Синтез физиологически активных кислород и азотсодержащих гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов в присутствии гетерогенных кислотных катализаторов	К.х.н. Ардашов Олег Васильевич
16	20-33-70067	Разработка эффективных ингибиторов ортопоксивирусов на основе бициклических монотерпеноидов	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна

17	19-43-540003	Молекулярный дизайн и синтез соединений с потенциальной противоопухолевой, нейтропротекторной, противовоспалительной и анальгетической активностью на основе природных дитерпеноидов лабданового и пимаранового ряда	Д.х.н. Харитонов Юрий Викторович
18	19-44-540008	Поиск новых ингибиторов проникновения ВИЧ-1	К.б.н. Щербакова Надежда Сергеевна
19	19-43-543040	Разработка новых подходов к синтезу полифторированных орто- и мета-бензолдителилов как перспективных кандидатов для фундаментальных исследований и практических приложений	К.х.н. Никульшин Павел Викторович
20	19-43-543042	Направленный синтез гетероциклических производных сесквитерпеновых лактонов из растений Сибири. Создание макроциклических структур на основе метиленлактонов и азотосодержащих гетероциклов в качестве селективных противомикробных и противовирусных агентов	К.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич
21	20-33-90232	Новые 1,2,5-халькогенадиазолы и их анион-радикальные соли для создания функциональных молекулярных материалов – синтез, строение и свойства (Аспирант – Радюш Екатерина Алексеевна)	К.х.н. Семёнов Николай Андреевич
22	20-33-90237	Разработка методов синтеза ацетиленовых кетонов на основе лупановых тритерпеноидов и направленная модификация структуры с введением пиримидиновых и пиразольных заместителей (Аспирант – Семёнова Мария Дмитриевна)	Д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна
23	19-33-90080	Разработка методов синтеза новых N-гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов (Аспирант – Чернышов Владимир Владимирович)	Д.х.н. Яровая Ольга Ивановна
24	19-33-90084	Разработка новых синтетических методов в химии изохинолиновых алкалоидов для создания селективных анальгетиков и противовоспалительных агентов (Аспирант – Финке Анастасия Олеговна)	Д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна

25	20-13-50016	"Сопряженные нитроксильные радикалы"	Д.х.н. Третьяков Евгений Викторович
26	20-13-50251	"Азаадамантаны – новый перспективный каркасный блок для медицинской химии"	Д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
27	20-13-00009	Издание научного труда «Усниновая кислота: нахождение в природе, биологическая активность и химические трансформации»	Чл.-к. РАН д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

Стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1	СП-2346.2019.4	Синтез новых биологически активных соединений, сочетающих адамантановый и монотерпиноидный фрагменты	Аспирант Можайцев Евгений Сергеевич
2	СП-4682.2018.4	Разработка современных подходов к синтезу гетероциклических и макроциклических производных сесквитерпеновых лактонов - потенциальных цитотоксических, противомикробных и противовирусных агентов	К.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Гранты Фонда содействия развития малых форм предприятий в научно-технической сфере программа «У.М.Н.И.К.»

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1	13905ГУ/2018	Разработка фоторезистного материала на основе акриламидных производных полифторхалконов для создания микро- и наноструктур литографическими методами	М.н.с. Деревяшкин Сергей Владимирович

Гранты с участием сотрудников НИОХ СО РАН в 2020 г.

№ п.п.	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта	Организация
Гранты РФФИ				
1	20-74-10043	«Роль эпукутикулярных липидов симбиотических микроорганизмов в развитии грибных инфекций у насекомых»	Ярославцева О.Н.	ИСИЭЖ СО РАН
2	20-64-46011	«Оценка адаптационных возможностей двух основных видов дендрофильных филлофагов умеренных широт при их экспансии на север в связи с глобальным изменением климата»	к.б.н., Мартемьянов В.В.	ИСИЭЖ СО РАН
3	19-14-00138	«Эколого-физиологические и молекулярно-генетические аспекты взаимодействий в триотрофных системах микроорганизмы - пасленовые растения - насекомые»	чл.-корр. РАН, Глулов В.В.	ИСИЭЖ СО РАН
4	19-73-10195	«Синтез и мишень-ориентированный поиск полифункциональных молекул, обладающих избирательным действием на основные звенья патогенеза нейродегенеративных заболеваний»	Неганова М.Е.	ИФАВ РАН
5	19-73-20090	Дизайн новых хиральных катализаторов на базе биспидиновых лигандов и изучение их функционирования на молекулярном и наноразмерном уровне современными инструментальными методами» (договор НИР)	д.х.н., проф. РАН Вацадзе С.З.	МГУ
6	18-74-00085	Критические периоды онтогенеза, определяющие развитие грибных инфекций у насекомых (договор НИР)	Ярославцева О.Н.	ИСИЭЖ СО РАН

7	18-73-10086	Синтез и исследование люминесцентных характеристик новых полиядерных комплексов меди(I) и серебра(I) на основе 1,3-N,X-лигандов (X = P, As, S, Se)	д.х.н. Артемьев А.В.	ИНХ СО РАН
8	18-15-00049	Динамическое исследование активации тромбоцитов и лейкоцитов человека с целью выявления клеточных механизмов патогенеза микрососудистых осложнений сахарного диабета и создания новых неинвазивных методов их терапии	к.ф.-м.н. Москаленский А.Е.	НГУ
Гранты РФФИ				
1	19-43-540009 p_a	Исследование кинетики и механизма образования наноаэрозоля органических соединений, его осаждение в дыхательных путях, физико-химические свойства и биологическое действие	к.х.н. Дубцов С.Н.	ИХКГ СО РАН
2	19-33-50081	Синтетические подходы к получению хиральных N-гетероциклических систем с использованием реакций C-H активации эфиров α,β -непредельных оксимов терпенового ряда и алкенов	к.х.н. Дегтярёва Евгения Сергеевна	ИОХ РАН
3	18-03-00271	Каркасные терпеноиды в синтезе новых ингибиторов вирусов, вызывающих геморрагическую лихорадку с почечным синдромом	д.х.н. Яровая О.И.	НГУ
4	18-03-00300	Новые люминесцентные системы на основе комплексов марганца(II) с бис- и трисфосфиноксидами	д.х.н. Артемьев А.В.	ИНХ СО РАН
5	18-29-04013 мк	Изучение подвижности спиновых зондов в металл-органических координационных полимерах и влияния взаимодействий «гость-хозяин» на свойства данных материалов методами ЭПР спектроскопии	д.х.н. Федин М.В.	МТЦ СО РАН

6	18-29-11064 МК	Создание фундаментальных основ получения биосовместимых 3D-изделий медицинского назначения методом селективного лазерного спекания механохимически синтезированных изоморфных разновидностей апатита	акад. РАН Ляхов Н.З.	ИХТТМ СО РАН
7	18-33-00297 мол_а	Синтез нового класса ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 на основе природного терпеноида дегидроабиетиламина	Ковалева К.С.	НГУ
8	18-33-20079 мол_а_вед	Разработка высокоэффективных люминофоров с двойной эмиссией на основе гомо- и гетерометаллических комплексов марганца с металлами подгруппы меди	д.х.н. Артемьев А.В.	ИНХ СО РАН
9	18-33-20175 мол_а_вед	Разработка фундаментальных основ региоселективного гидрирования функциональных групп монотерпеноидов в присутствии гетерогенных катализаторов	к.х.н. Демидова Ю.С.	ИК СО РАН
10	18-43-030004 Р_А	Многокомпонентные полимерные системы на основе синтетических гетероцепных полимеров гуанидинового ряда и природных модифицированных полисахаридов для создания функциональных материалов биомедицинского назначения	д.х.н. Могнонов Д.М.	БИП СО РАН
11	18-53-80031 БРИКС	Разработка катализаторов полимеризации этилена на основе поздних переходных металлов для получения аморфного высокоразветвлённого и эластомерного полиэтилена	д.х.н. Талзи Е.П.	ИК СО РАН

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА

Ученый Совет

В течение 2020 года проведено 19 заседаний Ученого Совета, на которых обсуждены следующие вопросы:

Об организации и проведении очередных выборов директора Института

Обсуждение и утверждение Положения о выборах директор НИОХ СО РАН

Выдвижение кандидатур на должность директора Института

Утверждение состава Избирательной комиссии

Утверждение протокола Избирательной комиссии

Научные доклады:

Рассмотрение и утверждение научных отчетов по государственному заданию;

Рассмотрение и утверждение научных отчетов по грантам и проектам;

Доклады руководителей лабораторий и групп о научной работе в 2019 г.

Научный доклад к.б.н. А.В. Павловой «Изучение производных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств» в связи с представлением диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук

О научно-исследовательской и организационной работе

Рассмотрение отчета о реализации программы развития НИОХ СО РАН в 2019 г.

О формировании тем научно-исследовательских работ Института на 2021-2025 гг.

О формировании Плана научно-исследовательских работ Института на 2021 год

О работе Института в связи распространением новой коронавирусной инфекции

Утверждение Положения о расчете показателей результативности научной деятельности работников НИОХ СО РАН на 2020 год, рассмотрение предложений на 2021 г.

Отчет о работе служб и опытного производства Института за 2019 г.;

Об обращении председателя профсоюза работников РАН В.П. Калинушкина к научному сообществу (о предложениях профсоюза к корректировке показателя КБПР)

О работе с научной молодежью в Институте:

Представление молодых ученых НИОХ СО РАН на соискание грантов Президента Российской Федерации молодым российским ученым, стипендий Президента Российской Федерации, золотых медалей Российской академии наук с премиями для молодых ученых, именных премий Сибирского отделения РАН молодым ученым, премий, именных стипендий и грантов Правительства Новосибирской области молодым ученым премий мэрии города Новосибирска,

Внесение изменений в Положение о конкурсе студентов и аспирантов.

Утверждение тем и научных руководителей диссертационных работ аспирантов, выполняющих исследования в НИОХ СО РАН

Утверждение представления кафедры органической химии НГУ на студентов III курса химического отделения ФЕН НГУ к награждению стипендией имени академика Н.Н. Ворожцова.

Об участии НИОХ СО РАН в научно-просветительской акции «Открытая лабораторная»

Кадровые и квалификационные дела:

Проведение конкурса на замещение вакантных должностей зав. лабораториями: ЛИНИРР, ЛМА

Рассмотрение предложений и утверждение новых аттестационных требований к научным работникам НИОХ СО РАН, занимающих должности научных сотрудников

Об итогах приема в аспирантуру Института в 2019 г., утверждение научных руководителей, тем диссертационных работ и рабочих учебных планов подготовки аспирантов НИОХ СО РАН;

Выдвижение кандидатур сотрудников Института на соискание государственных, ведомственных и научных наград, на конкурсы научных работ вручение наград сотрудникам Института;

Вручение дипломов о присуждении ученых степеней.

О признании научно-исследовательской деятельности отдельных ученых и коллективов исследователей:

Утверждение тем диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, на соискание ученой степени кандидата наук

Выдвижение кандидатуры чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинова Н.Ф. на соискание почетного звания «Заслуженный деятель науки Новосибирской области»

Диссертационный Совет

Диссертационный совет Д003.049.01 по защите диссертаций на соискание учёной степени доктора или кандидата наук по специальности 02.00.03 - *органическая химия*) при **НИОХ СО РАН**

Состав Совета		
Фамилия И.О.	Членство в совете	Ученая степень
1. Григорьев Игорь Алексеевич	Председатель	д.х.н., 02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	Зам. председателя	д.х.н., 02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	Ученый секретарь	д.х.н., 02.00.03
4. Багрянская Елена Григорьевна	Член совета	д.ф.-м.н., 01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.08
6. Бородин Геннадий Иванович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
7. Волчо Константин Петрович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
8. Зибарев Андрей Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
9. Иванов Андрей Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
10. Карпов Виктор Михайлович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
11. Колтунов Константин Юрьевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
13. Макаров Александр Юрьевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
13. Малыхин Евгений Васильевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
14. Меженкова Татьяна Владимировна	Член совета	д.х.н., 02.00.03
15. Платонов Вячеслав Евдокимович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
16. Салахутдинов Нариман Фаридович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
17. Ткачев Алексей Васильевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
18. Третьяков Евгений Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
19. Фисюк Александр Семенович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
20. Харитонов Юрий Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
21. Шульц Эльвира Эдуардовна	Член совета	д.х.н., 02.00.03
22. Яровая Ольга Ивановна	Член совета	д.х.н., 02.00.03

Подготовка научных кадров в аспирантуре

В 2020 году аспирантуру НИОХ СО РАН с присвоением квалификации «исследователь» окончили 3 человека

Зачислены 6 человек по специальностям органическая химия (4 чел.), фармакология, клиническая фармакология (2 чел.).

На 31.12.2020 г. в аспирантуре проходят обучение 25 человек (в т.ч. 1 – академический отпуск). Утвержден план приема для обучения в аспирантуре на 2021-2022 г.: по направлению Химические науки – 10 чел., по направлению Фундаментальная медицина – 1 чел.

Специальность	Год обучения			
	I	II	III	IV
Химические науки				
Органическая химия	5	5	4	4
Физическая химия	0	1	1	1
Фундаментальная медицина				
Фармакология, клиническая фармакология	2	1	1	0

Подготовка научных кадров в аспирантуре НИОХ СО РАН, 2019-20 учебный год

Аспирант Фамилия, имя, отчество	Специальность	Тема исследования	Научный руководитель	Срок обучения
Выпуск 2020 г.				
Кощеев Борислав Вячеславович	органическая химия	Синтез и свойства полифторированных арилалкилсульфоксидов и сульфонов	с.н.с., к.х.н. Максимов Александр Михайлович	19.08.2016- 19.08.2020
Устименко Юлия Павловна	органическая химия	Синтез и изучение свойств хиральных пиридинопиразолов ряда конденсированных производных нопинана	зав. лаб., д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич	19.08.2016- 19.08.2020
Черемных Кирилл Павлович	органическая химия	Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антранилатов на основе алкинонов, генерированных в условиях металлокомплексного катализа	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	19.08.2016- 19.08.2020
Четвертый год обучения				
Елшин Иван Александрович	органическая химия	Химические трансформации зуфановых тритерпеноидов	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	01.09.2017- 31.08.2021
Можайцев Евгений Сергеевич	органическая химия	Синтез новых биологически активных соединений сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты	с.н.с., к.х.н. Суслов Евгений Владимирович	19.08.2016- 19.08.2020
Одинцов Данила Сергеевич	физическая химия	Электрохимически активные мономеры и полимеры с пendantsкими группами на основе S и N-содержащих гетероциклических соединений	зав. лаб., д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич	01.09.2017- 31.08.2021
Сиражетдинова Нафиса Сафуановна	органическая химия	Новые превращения производных антрахинонов посредством катализируемых реакций кросс- сочетания и циклоприсоединения	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	15.09.2017- 14.09.2021

Чернышев Владимир Владимирович	органическая химия	Синтез новых биологически активных гетероциклических веществ на основе природных карбонильных соединений	в.н.с., д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	01.09.2017- 31.08.2021
Третий год обучения				
Александрова (Плешкова) Надежда Владимировна	физическая химия	Исследование азидотетразольной таутомерии в ряду замещенных азидопиримидинов	в.н.с., к.х.н. Маматюк Виктор Ильич	академический отпуск
Заиграев Владимир Юрьевич	фармакология, клиническая фармакология	Гендерные особенности процессов демиелинизации и аксональной дегенерации в в моделях рассеянного склероза и возможность их коррекции новыми агентами	в.н.с., д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна	01.09.2018- 31.08.2021
Радюш Екатерина Алексеевна	органическая химия	Новые высокоакцепторные производные 1,2,5- халькогендиазолов, их анион-радикалы и комплексы с переносом заряда: дизайн, синтез, исследование структуры и свойств	с.н.с., к.х.н. Семёнов Николай Андреевич	01.09.2018- 31.08.2022
Решетников Данила Владимирович	органическая химия	Синтез новых бисгетероциклических систем на основе пуриновых алкалоидов	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	11.09.2018- 10.09.2022
Семёнова Мария Дмитриевна	органическая химия	Синтез новых гетероциклических систем на основе пентациклических тритерпеноидов лупановго и урсанового ряда	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	11.09.2018- 10.09.2022
Финке Анастасия Олеговна	органическая химия	Алкинилзамещенные производные изохинолиновых алкалоидов в реакциях кросс- сочетания и 1,3-диполярного циклоприсоединения	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	01.09.2018- 31.08.2022

Второй год обучения

Заякин Игорь Алексеевич	органическая химия	Исследование реакций кросс-сочетания металлорганических производных 2-имидазолин-3-оксид-1-оксила с бороновыми кислотами и тозилатами	д.х.н., г.н.с. Третьяков Евгений Викторович	01.09.2019 - 31.08.2023
Зубричева Дарья Владиславовна	органическая химия	Исследование селективности экстракции переходных металлов новыми полигетероатомными терпеносодержащими лигандами методом атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой	зав. лаб., д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич д.х.н., доц. <u>Фадеева Валентина Павловна</u>	01.09.2019 - 31.08.2023
Иванкин Дмитрий Игоревич	органическая химия	Синтез производных тиазолидина в качестве противоязвенных агентов	д.х.н., в.н.с. Лузина Ольга Анатольевна	01.09.2019 - 31.08.2023
Куимов Анатолий Дмитриевич	физическая химия	Молекулярное легирование как эффективный метод контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников	к.х.н., с.н.с. Казанцев Максим Сергеевич	01.09.2019 - 31.08.2023
Мешкова Юлия Владимировна	фармакология, клиническая фармакология	Простатопротекторные эффекты производных желчных кислот при гормональной индукции гиперплазии предстательной железы у крыс	в.н.с., д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна	11.09.2019- 10.09.2022
Мункуев Алдар Аюрович	органическая химия	Синтез соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты через гетероциклический линкер	к.х.н., с.н.с. Суслов Евгений Владимирович	01.09.2019 - 31.08.2023
Панфилов Михаил Андреевич	органическая химия	Дизайн флуоресцентных индикаторов и фотоактивируемых доноров оксида азота (II)	к.х.н., с.н.с. Воробьев Алексей Юрьевич	01.09.2019 - 31.08.2023

Первый год обучения

Баранова Дарья Витальевна	органическая химия	«Синтез и изучение противовирусных свойств производных каркасных монотерпеноидов»	в.н.с., д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	01.09.2020- 31.08.2024
Кузнецова Дарья Алексеевна	фармакология, клиническая фармакология	«Изучение гипогликемических свойств производных фенилпропановой кислоты, содержащих фрагменты природных соединений»	с.н.с., д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович	01.09.2020- 31.08.2023
Подтуркина Александра Владимировна	органическая химия	«Получение новых производных (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола для исследования их противопаркинсонической активности»	с.н.с.,к.х.н. Ардашов Олег Васильевич	01.09.2020- 31.08.2024
Степанова Виктория Александровна	органическая химия	«Разработка синтетических подходов к созданию гибридных молекул с фрагментом растительных сесквитерпеноидов»	н.с., к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич	01.09.2019- 31.08.2024
Филимонов Александр Сергеевич	органическая химия	«Дизайн и синтез производных усниновой кислоты и её аналогов в качестве ингибиторов ферментов репарации»	в.н.с., д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна	01.09.2020- 31.08.2024
Филиппов Игорь Романович	органическая химия	«Использование ацетиленов с гетероатомными заместителями в синтезе ароматических и гетероциклических соединений»	с.н.с., к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич	01.09.2020- 31.08.2024
Халикова Дарья Александровна	фармакология, клиническая фармакология	«Влияние композиции экдистена и урсоловой кислоты на метаболические процессы (экспериментальное исследование)»	д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна	01.09.2020- 31.08.2023

Защиты диссертаций

В 2020 г. сотрудниками Института защищены 8 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук

№	ФИО, Название диссертации	Дата защиты	Организация, в которой проводилась защита	Присвоенная ученая степень	Ссылка на информацию о защите
1	Сонина Алина Александровна «Кристаллическая структура и оптоэлектронные свойства тиофен- и фуран-фениленов» Приказ ВАК от 26.11.2020	19.02.2020	ИНХ СО РАН	кандидат химических наук 02.00.04 – физическая химия	http://www.niic.nsc.ru/en/institute/dissertatsionnyi-sovet/ob-yavleniya-o-zashchitakh/3082-zashchita-soninoj-aliny-aleksandrovny
2	Брусенцева Ольга Игоревна «Модификация структуры фурановых лабданоидов посредством реакций, катализируемых соединениями меди»	13.03.2020	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 02.00.03 – органическая химия	http://web.nioch.nsc.ru/novosti-i-ob-yavleniya-2/zashchity-dissertatsij/3185-brusentseva-o-i-13-03-2020-v-09-30
3	Ластовка Анастасия Валерьевна «ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ, РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК КОНТРОЛЯ ПРОИЗВОДНОГО (–)-ИЗОПУЛЕГОЛА – СОЕДИНЕНИЯ С ВЫСОКОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ» Приказ ВАК от 26.11.2020	25.03.2020	ИНХ СО РАН	кандидат химических наук 02.00.02 – аналитическая химия	http://www.niic.nsc.ru/institute/dissertatsionnyi-sovet/ob-yavleniya-o-zashchitakh/3102-zashchita-lastovka-anastasii-valerevny
4	Федюшин Павел Андреевич «Синтез нитронилнитроксидов и трет-бутиларилнитроксидов с использованием реакции замещения атома фтора в полифтораренах»	03.07.2020	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 02.00.03 – органическая химия	http://web.nioch.nsc.ru/novosti-i-ob-yavleniya-2/zashchity-dissertatsij/3389-fedyushin-pavel-andreevich-03-07-2020-v-14-00
5	Ли-Жуланов Николай Сергеевич «Синтез хиральных азотсодержащих октагидрохроменов – перспективных биологически активных веществ»	18.09.2020	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 02.00.03 – органическая химия	http://web.nioch.nsc.ru/novosti-i-ob-yavleniya-2/zashchity-dissertatsij/3499-li-zhulanov-nikolaj-sergeevich-18-09-2020-v-09-30

6	Черемных Кирилл Павлович «Синтез гетероциклических производных природных и синтетических анранилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа»	18.09.2020	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 02.00.03 – органическая химия	http://web.nioch.nsc.ru/novosti-i-ob-yavleniya-2/zashchity-dissertatsij/3513-cheremnykh-kirill-pavlovich-18-09-2020-v-11-00
7	Кощеев Борислав Вячеславович «Синтез диформетилполифторарил-сульфоксидов и их реакции с некоторыми нуклеофилами»	11.12.2020	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 02.00.03 – органическая химия	http://web.nioch.nsc.ru/novosti-i-ob-yavleniya-2/zashchity-dissertatsij/3629-koshcheev-borislav-vyacheslavovich-11-12-2020-v-09-30
8	Ковалева Ксения Сергеевна «Синтез биологически активных производных камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина»	11.12.2020	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 02.00.03 – органическая химия	http://web.nioch.nsc.ru/novosti-i-ob-yavleniya-2/zashchity-dissertatsij/3630-kovaleva-kseniya-sergeevna-11-12-2020-v-11-00

Дипломные работы в НИОХ СО РАН, 2019-20 учебный год

ФИО соискателя	ВУЗ, факультет, кафедра	Название дипломной работы	Дата защиты	Оценка	Присвоенная квалификация	Лаборатория НИОХ СО РАН	Научный руководитель
Простакова Надежда Андреевна	НХТК им. Д.И. Менделеева	Аналитический контроль процесса синтеза серосодержащих мономеров на основе 4- пиперидона	17.06.20	отлично	Лаборант- аналитик специальность 18.02.01 «Аналитический контроль качества химических соединений»	ЛОСМ	к.х.н. Бухтоярова Александра Дмитри евна
Силаева Екатерина Александровна	НХТК им. Д.И. Менделеева	Аналитический контроль в процессе синтеза триакрилата пиперазинозамещенного полифторхалкона	17.06.20	отлично	лаборант- аналитик Специальность 18.02.01 Аналитический контроль качества химических соединений	ЛОСМ	к.х.н., с.н.с. Орлова Наталья Алексеевна
Ищенко Роман Александрович	НГУ, естественных наук органической химии	Синтез донорно- акцепторных красителей с изолирующими блоками на основе полифторзамещенных триарилпиразолинов	22.06.20	отлично	бакалавр	ЛОСМ	к.х.н., с.н.с. Орлова Наталья Алексеевна
Васильева Дарья Олеговна	НГУ, естественных наук органической химии	Разработка подходов к синтезу макроциклических производных изоалантолактона	22.06.20	отлично	бакалавр	ЛМХ	к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Голохвастова Дарья Сергеевна	НГУ, естественных наук органической химии	Синтез и свойства полифторбензоциклобутен ов, содержащих гидроксильную группу в четырёхчленном цикле	22.06.20	отлично	бакалавр	ЛГС	к.х.н. Зонов Ярослав Викторович
Киселёва Юлия Олеговна	НГУ, естественных наук органической химии	Синтез и физико- химические свойства фторзамещенных фурил- фениленовых со- олигомеров	22.06.20	отлично	бакалавр	ЛОЭ	к.х.н. Беккер Кристина Сергеевна
Полтанович Анастасия Игоревна	НГУ, естественных наук органической химии	Синтез 1,3,5- тризамещенных пиразолов, содержащих лабданоидный фрагмент	22.06.20	отлично	бакалавр	ЛМХ	к.х.н. Мионов Максим Евгеньевич
Салманова Нина Андреевна	НГУ, естественных наук аналитической химии	Определение селена в селенсодержащих биологически активных добавках.	19.06.20	отлично	бакалавр	ЛМА	к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна
Комаров Владислав Владимирович	НГТУ, Механико- технологический факультет, химии и химической технологии	Взаимодействие полифторалкилбензолов с полифторбензолами в среде пятифтористой сурьмы	26.06.20	отлично	бакалавр	ЛГС	д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна
Малахов Игорь Алексеевич	НГТУ, Механико- технологический факультет, химии и химической технологии	Синтез красителей- сенсibilизаторов на основе солей бензотиазолия	26.06.20	отлично	бакалавр	ЛОСМ	к.х.н., с.н.с. Орлова Наталья Алексеевна

Неволина Софья Андреевна	НГТУ, Механико-технологический факультет, химии и химической технологии	Исследование процесса получения трифторированных S- и N-содержащих бензогетероциклов	03.07.20	хорошо	бакалавр	ЛИНИРР	к.х.н. с.н.с. Политанская Лариса Владимировна
Сидорова Марина Викторовна	НГТУ, Механико-технологический факультет, химии и химической технологии	Технологический контроль состава композиционных материалов методом ИК-спектроскопии	03.07.20	хорошо	бакалавр	ГОС	к.х.н. Карпова Елена Викторовна
Алиев Сергей Игоревич	НГТУ, Физико-технический факультет, Фотоника и оптоинформатика	Гибридный акрилат-силоксановый фотополимерный материал на основе бисфенола для записи микроструктур	18.06.20	отлично	бакалавр	ЛОСМ	к.х.н. Деревянко Дмитрий Игоревич
Симкин Тарас Максимович	НГТУ, Физико-технический факультет, Фотоника и оптоинформатика	Влияние термообработки на спектральные свойства отражательных фоторолимерных голограмм НИОХ-1	18.06.20	отлично	бакалавр	ЛОСМ	к.х.н. Деревянко Дмитрий Игоревич
Байраш Александр Сергеевич	НГТУ, Механико-технологический факультет, химии и химической технологии	Синтез 1-(1,4-дитиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)проп-2-ен-1-он и определение его констант скоростей полимеризации и обрыва цепи	26.06.20	отлично	бакалавр	ЛОСМ	к.х.н. Васильев Евгений Владимирович
Шестаков Никита Александрович	НГТУ, Механико-технологический факультет, химии и химической технологии	Синтез красителей на основе солей пирилия и их взаимодействие с аминами биологической природы	26.06.20	отлично	бакалавр	ЛОСМ	Д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Козлаков Павел Андреевич	НГТУ, Механико-технологический факультет, химии и химической технологии	Пирилоцианиновые хромофоры: синтез и использование в качестве флуоресцентной метки для биологических объектов	26.06.20	отлично	бакалавр	ЛОСМ	Д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович
Бобомаликов Анушервон Синоевич	НГУ, Институт медицины и психологии В. Зельмана НГУ, кафедра нейронаук	«Исследование нейропротекторных эффектов амантадина в центральной нервной системе мышей в модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита»	16.06.20	хорошо	специалист	ЛФИ	д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна
Твердохлебов Глеб Александрович	НГУ, Институт медицины и психологии В. Зельмана НГУ, кафедра нейронаук	«Сравнительная характеристика нейропротекторных эффектов стероидных соединений в модели купризеновой демиелинизации у мышей»	16.06.20	отлично	специалист	ЛФИ	д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна, д.м.н., проф. Предтеченская Елена Владимировна
Кузнецова Дарья Андреевна	НГУ, Институт медицины и психологии В. Зельмана НГУ, фундаментальной медицины	Поиск новых гипогликемических средств, среди соединений на природной основе	15.06.20	отлично	специалист	ЛФИ	д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович
Кармацких Олег Юрьевич	НГУ, естественных наук, органической химии	Синтез производных BODIPY, содержащих 3,5-диметил-4-нитрофенильный фрагмент	22.06.20	хорошо	специалист	ЛФ	к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич

Филиппов Игорь Романович	НГУ, естественных наук, органической химии	Синтез пиразоло[1,5- a]пиридинил фосфонатов	22.06.20	отлично	специалист	ЛФ	к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич
Рязанов Никита Дмитриевич	НГУ, естественных наук, органической химии	Синтез изолирующих блоков красителей на основе <i>пар</i> - толуиловой и β -изодуриловой кислот	22.06.20	отлично	специалист	ЛОСМ	к.х.н. Бережная Виктория Николаевна
Баранова Дарья Витальевна	НГУ, естественных наук, органической химии	Синтез азотсодержащих производных 1S)-(+)- камфора-10- сульфокислоты и (1R,3S) - (+)-камфорной кислоты	22.06.20	отлично	специалист	ЛФАВ	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна
Захарова Софья Сергеевна	НГУ, естественных наук, органической химии	Дитерпеновые кислоты древесной зелени сосны Массона (<i>Pinus massoniana</i> Lamb.) и сосны кантонской (<i>P. kwangtungensis</i> Chun & Tsiang) и синтез 1,3,4- оксадиазольных производных на основе некоторых из них	22.06.20	хорошо	магистр	ЛМХ	к.х.н., доцент Шпатов Александр Владимирович
Филимонов Александр Сергеевич	НГУ, естественных наук, органической химии	Синтез ингибиторов тирозил-ДНК- фосфодиэстеразы 1 на основе усниновой кислоты и её аналогов	22.06.20	отлично	магистр	ЛНТПС, ЛФАВ	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
Овчеренко Сергей Сергеевич	НГУ, физический факультет, Кафедра химической и биологической физики	Исследование структуры и динамики неупорядоченного белка RL2 в модельных условиях и клетках методами магнитного резонанса	17.06.20	отлично	магистр	ЛМР	к.х.н Шернюков Андрей Владимирович

Ван Цзяин	НГУ, естественных наук, органической химии	«Получение азосоединений, содержащих 1,3,4- тиадиазольный фрагмент»	23.06.20	отлично	магистр	ЛИНИРР	к.х.н., доцент Селиванова Галина Аркадьевна
Гао Цзянь	НГУ, естественных наук, органической химии	Новые подходы к синтезу пиридинов и хиральных фенантролинов	23.06.20	отлично	магистр	ЛТС	к.х.н. Агафонцев Александр Михайлович
Хань Хуэйчжэ	НГУ, естественных наук, органической химии	Синтез полифторированных тетраоксакаликсаренов на базе реакций пентафторнитробензола с резорцином и его производными.	23.06.20	отлично	магистр	ЛГС	к.х.н., с.н.с. Ковтонюк Владимир Николаевич
Ли Цзяяо	НГУ, естественных наук, органической химии	Разработка подхода к синтезу фторированных 2-формилбензимидазолов	23.06.20	отлично	магистр	ЛИНИРР	к.х.н. Романов Василий Евгеньевич
Кощеев Борислав Вячеславович	НИОХ СО РАН, Аспирантура НИОХ СО РАН Химические науки	Синтез диформетилполифторари л-сульфоксидов и их реакции с некоторыми нуклеофилами	26.06.20	отлично	Исследователь. Преподаватель- исследователь.	ЛГС	к.х.н. Максимов Александр Михайлович
Устименко Юлия Павловна	НИОХ СО РАН, Аспирантура НИОХ СО РАН Химические науки	Синтез и изучение свойств хиральных пиридинопипразолов ряда конденсированных производных нопинана	26.06.20	отлично	Исследователь. Преподаватель- исследователь.	ЛТС	д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич

Черемных Кирилл Павлович	НИОХ СО РАН, Аспирантура НИОХ СО РАН Химические науки	Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антралилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа	26.06.20	отлично	Исследователь. Преподаватель- исследователь.	ЛМХ	д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна
Ли-Жуланов Николай Сергеевич	НГУ, естественных наук, органической химии	Синтез хиральных азотсодержащих полигидрохроменов - перспективных биологически активных веществ	16.06.20	отлично	Исследователь. Преподаватель- исследователь	ЛФАВ	д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Деревяшкин Сергей Владимирович	ИЛФ СО РАН, Аспирантура ИЛФ СО РАН Физические науки «01.04.05 – оптика»	Акриламидные производные полифторированных халконов для фотолиитографического формирования электропроводящих микроструктур на анодированном алюминии	26.06.20	отлично	Исследователь. Преподаватель- исследователь.	ЛОСМ	д.х.н., Шелковников Владимир Владимирович

Преподавательская деятельность сотрудников

В преподавательскую деятельность в 2020 г. были вовлечены более 30 сотрудников Института, в том числе в отделе аспирантуры НИОХ СО РАН трудятся – 10 сотрудников, в НГУ – 26, НГПУ – 2, НГАУ – 1, НХТК им. Д.И. Менделеева – 1, СУНЦ НГУ – 5.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Отдел подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре

Зонов Ярослав Викторович, к.х.н. – заведующий аспирантурой;
Уланова Ирина Валерьевна – зам. заведующего аспирантурой;
Бородкин Геннадий Иванович, д.х.н., проф. – профессор;
Воробьев Алексей Юрьевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Сорокина Ирина Васильевна, д.б.н. – профессор;
Ткачев Алексей Васильевич, д.х.н., проф. – профессор;
Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., проф. – профессор;
Осташевская Людмила Анатольевна, к.х.н. – доцент;
Эстрайх Марина Викторовна – доцент;
Нефедов Андрей Алексеевич, к.х.н. – старший преподаватель.

Новосибирский государственный университет

Факультет естественных наук

Кафедра органической химии

Бородкин Геннадий Иванович, д.х.н., проф. – профессор;
Ткачев Алексей Васильевич, д.х.н, проф. – профессор;
Зонов Ярослав Викторович, к.х.н. – доцент;
Нефедов Андрей Алексеевич, к.х.н. – доцент;
Пантелеева Елена Валерьевна, к.х.н. – доцент;
Агафонцев Александр Михайлович, к.х.н. – старший преподаватель;
Ардашов Олег Васильевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Воробьев Алексей Юрьевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Миронов Максим Евгеньевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Патрушев Сергей Сергеевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Романов Василий Евгеньевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Таратайко Андрей Игоревич, к.х.н. – старший преподаватель;
Добрынин Сергей Александрович, к.х.н. – преподаватель;
Ли-Жуланов Николай Сергеевич, к.х.н. – преподаватель
Политанская Лариса Владимировна, к.х.н. – преподаватель;
Попадюк Ирина Игоревна, к.х.н. – преподаватель;
Трофимов Дмитрий Геннадьевич, к.х.н. – преподаватель

Кафедра аналитической химии

Фадеева Валентина Павловна, д.х.н. – доцент;
Морозов Сергей Владимирович, к.х.н. – преподаватель;
Ластовка Анастасия Валерьевна, аспирант НГУ, м.н.с. – ассистент;

Кафедра химии твёрдого тела

Сонина Алина Александровна, к.х.н. – старший преподаватель;

Институт медицины и психологии им. В. Зельмана НГУ

Кафедра фундаментальной медицины

Салахутдинов Нариман Фаридович, чл.-корр. РАН, проф. – профессор, зав.каф.;
Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., проф. – профессор;
Яровая Ольга Ивановна, д.х.н. – доцент;
Хвостов Михаил Владимирович, к.б.н. – старший преподаватель.

Физический факультет НГУ

Кафедра химической и биологической физики

Зибарев Андрей Викторович, д.х.н. – профессор.

Новосибирский государственный педагогический университет

Институт естественных и социально-экономических наук

Кафедра химии

Ткачев Алексей Васильевич, д.х.н., проф. – профессор;
Сорокина Ирина Васильевна, д.б.н. – профессор.

Новосибирский государственный аграрный университет (НГАУ)

Шпатов Александр Владимирович, к.х.н. – доцент

Новосибирский химико-технологический колледж им. Д.И. Менделеева

Морозов Сергей Владимирович, к.х.н. – преподаватель.

Специализированный учебно-научный центр Новосибирского государственного университета (СУНЦ НГУ)

Кафедра химии

Морозов Денис Александрович, к.х.н. – доцент;
Бредихин Роман Андреевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Трофимов Дмитрий Геннадьевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Никуличева Ольга Николаевна, к.х.н. – преподаватель;
Чернышов Владимир Владимирович, аспирант – преподаватель.

COVID-2019

С целью предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции в мае-октябре 2020 года в Институте были разработаны и реализованы следующие организационные мероприятия:

- перевод работников на дистанционный режим работы, согласование сменного режима посещения Института с целью ограничения количества одновременно присутствующих работников.
- проведение совещаний, научных семинаров и учебных занятий в формате видеоконференций, исключение экскурсий, ограничение допуска студентов к выполнению исследовательских работ в лабораториях Института.
- введение специального регламента работы подразделений, обеспечивающих выполнение аналитических измерений в рамках центра коллективного пользования научным оборудованием, исключающего непосредственный контакт между исследователем и оператором.
- установление расписания (дни недели и время) приема заявок и образцов на выполнение физико-химических измерений определенным методом.
- использование административными службами Института бесконтактного способа документооборота, активное применение в работе скан-копий документов.
- установка в рабочих помещениях административных служб (отдел кадров, бухгалтерия, планово-экономический отдел, приемная директора) устройств для дезинфекции воздуха.
- при выявлении у сотрудника подразделения признаков респираторного заболевания или поступлении сигнала о появлении таких симптомов (оповещение по телефону о недомогании) незамедлительное отстранение от работ всех сотрудников, непосредственно контактировавших с заболевшим, и перевод таких сотрудников, с их согласия, на дистанционный режим работы на время соблюдения самоизоляции. При отсутствии симптомов у работников заболевания в течение нескольких дней и при условии наличия отрицательных результатов тестирования на наличие возбудителя новой коронавирусной инфекции, работник возвращался к обычному режиму работы.
- дополнительная, усиленная обработка рабочих помещений дезинфицирующими средствами.
- компенсация затрат работникам организации на оплату услуг медицинских организаций по проведению тестирования на выявление возбудителя новой коронавирусной инфекции.

Реализация указанных мероприятий, а также совокупности мероприятий, предусмотренных федеральными и региональными органами государственной власти, привела к снижению численности работников, выполняющих работу непосредственно на рабочих местах на 30-50%.

Оказалось, что при выявлении 1 заболевшего на дистанционный режим работы переходили от 3 до 12 сотрудников (1-2% общей численности работников), как правило, работающие в одном производственном помещении.

Весьма вероятно, что дополнительным благоприятным фактором для защиты персонала Института оказалась специфика научно-исследовательских работ, предписывающая оснащение рабочих помещений лабораторий приточно-вытяжной вентиляцией со скоростью потока в рабочей зоне порядка 0,7 м/с, что обеспечивало интенсивный воздухообмен и, вероятно, препятствовало передаче возбудителя новой коронавирусной инфекции.

Оперативные меры, принятые администрацией Института, и гибкий подход позволили обеспечить выполнение научно-исследовательских работ НИОХ СО РАН и Химического Исследовательского Центра Коллективного Пользования СО РАН без простоев.

В феврале-марте 2021 года в НИОХ СО РАН была организована вакцинация работников организации.

Сотрудники НИОХ СО РАН в составе редколлегии научных журналов

Название журнала	Сотрудник редколлегии
Applied Magnetic Resonance	д.ф.-м.н., профессор Е.Г. Багрянская
Molecules	д.ф.-м.н., профессор Е.Г. Багрянская д.х.н. Е.В. Третьяков
Fluorine Notes	д.х.н., профессор В.Е. Платонов
Журнал структурной химии	д.ф.-м.н., профессор Е.Г. Багрянская чл.-корр. РАН, профессор Н.Ф. Салахутдинов
Химия в интересах устойчивого развития	д.б.н., профессор Т.Г. Толстикова д.х.н. Ю.В. Харитонов
Химия растительного сырья	д.х.н., профессор А.В. Ткачев
Химия природных соединений	чл.-корр. РАН, профессор Н.Ф. Салахутдинов
OPEN CHEMISTRY	Д.х.н., профессор РАН К.П. Волчо
INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	Д.х.н., профессор РАН К.П. Волчо

Участие в работе международных научных организаций

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Должность, ученая степень	Членство в международных научных организациях
1	БАГРЯНСКАЯ Елена Григорьевна	директор, д.ф.-м.н.	Член комитета Международного общества магнитного резонанса (ISMAR), Президент Азиатско-Тихоокеанского общества ЭПР (APES), Президент Российского общества ЭПР
2	ТКАЧЕВ Алексей Васильевич	зав. лаб., д.х.н.	Член международного общества “Isoprenoid Society”
3	ШУЛЬЦ Эльвира Эдуардовна	зав. лаб., д.х.н.	Иностранный член Национальной академии наук Республики Казахстан (избрана 28.02.2013 г.)
4	ТИХОВА Вера Дмитриевна	зав. лаб., к.х.н.	Член международного общества исследователей гуминовых веществ (IHSS).
5	ПАНКРУШИНА Наталя Алексеевна	с.н.с., к.х.н.	Член Международного общества изучения лекарственных растений “Gesellschaft für Arzneipflanzen- und Naturstoff-Forschung – GA”

Международная деятельность в области защиты окружающей среды



Конференция с участием 160 стран, состоявшаяся в Женеве в мае 2019 г., утвердила Новосибирский институт органической химии СО РАН в качестве Регионального центра Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях, в функции которого входит передача экологически безопасных технологий и техническое содействие странам Центральной и Восточной Европы по вопросам анализа и регулирования стойких органических загрязнителей.

ОРГАНИЗАЦИЯ
ОБЪЕДИНЕННЫХ
НАЦИЙ



SC

UNEP/POPS/COP.9/30



Стокгольмская конвенция
о стойких органических
загрязнителях

Distr.: General
27 June 2019

Russian
Original: English

Конференция Сторон Стокгольмской конвенции
о стойких органических загрязнителях
Девятое совещание
Женева, 29 апреля – 10 мая 2019 года

Решение СК-9/14 (фрагмент):

Конференция Сторон:

1. *подчеркивает* роль региональных и субрегиональных центров в расширении предоставления технической помощи по созданию потенциала для поддержки национальных усилий развивающихся стран и стран с переходной экономикой по осуществлению конвенций, касающихся химических веществ и отходов, в соответствии с их сферой компетенции;
2. *подчеркивает также роль региональных и субрегиональных центров в содействии передаче технологий, связанных с осуществлением Стокгольмской конвенции*, и предлагает им осуществлять сотрудничество и координацию между собой и с соответствующими партнерами в тех областях специализации, в которых они могут оказывать помощь;
4. *с удовлетворением отмечает* обширную работу, уже выполненную региональными и субрегиональными центрами в отношении воздействия пластмассовых отходов, включая морской пластиковый мусор и микропластики пластмасс, и мер по предотвращению и экологически обоснованному регулированию, и предлагает им продолжать свою деятельность;
8. *утверждает* на очередной четырехлетний период региональные и субрегиональные центры Стокгольмской конвенции по созданию потенциала и передаче технологий, перечисленные в приложении к настоящему решению;
9. *утверждает также Новосибирский институт органической химии, расположенный в Новосибирске (Российская Федерация), в качестве регионального центра Стокгольмской конвенции по созданию потенциала и передаче технологий в соответствии с решением СК-3/12 на четырехлетний период;*

Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН

30 ноября и 1 декабря 2020 г. состоялся ежегодный конкурс студентов и аспирантов НИОХ СО РАН (представлена 21 работа в очном формате и 2 – в дистанционном).

Диплом I степени и Стипендия им. акад. Н.Н. Ворожцова были присуждены трем молодым ученым:

Анастасии Олеговне Финке, Лаборатория медицинской химии, тема исследования: «Многокомпонентные реакции в синтезе пиримидиновых производных 6,14-эндо-этенотебаина И 6-О-деметил-6,14-эндо-этенорипавина» (оценка 8,92);

Анатолию Дмитриевичу Куимову, Лаборатория органической электроники, тема исследования: «Молекулярное легирование как эффективный метод контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников» (оценка 8,45);

Никите Дмитриевичу Рязанову, Лаборатория органических светочувствительных материалов, тема исследования: Синтез дендронных изолирующих блоков нелинейно оптических красителей на основе паратолуиловой и β -изодуриловой кислот» (оценка 8,31).

Дипломы II степени и повышенная стипендия по результатам Конкурса присуждены Р.А. Ищенко, В.В. Комарову, А.С. Филимонову, С.С. Овчеренко, Д.В. Зубричевой, Е.Д. Мордвиновой.

Дипломов III степени удостоены Д.О. Васильева, А.А. Охина, В.П. Путилова, В.И. Пастухов, А.И. Полтанович, М.А. Панфилов.

Государственные и ведомственные награды

Распоряжением Губернатора Новосибирской области от 13.08.2020 №502-рк «О награждении Почетной Грамотой Губернатора Новосибирской области и объявлении Благодарности Губернатора Новосибирской области коллектив Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук награжден Почетной Грамотой Губернатора Новосибирской области за значительный вклад в подготовку квалифицированных специалистов

Награды за участие в научно-популярной, просветительской и общественной деятельности

Дипломами образовательной программы «Лидеры научно-технологического прорыва» для руководителей научных организаций и образовательных организаций высшего образования удостоены заместитель директора по научной работе к.х.н. Суслов Евгений Владимирович и руководитель Центра спектральных исследований к.ф.-м.н. Половяненко Дмитрий Николаевич

Благодарственным письмом II Медицинского турнира школьников награжден к.х.н. Добрынин Сергей Александрович за активное участие в проведении турнира в составе экспертной комиссии

Награды за успехи в педагогической работе

Сорокина И.В. награждена Почетной грамотой ректора НГПУ за научно-педагогическую деятельность и вклад в подготовку кадров и в связи с 85-летием университета

Толстикова Т.Г. награждена Почетной грамотой ректора НГПУ за научно-педагогическую деятельность и в связи с 60-летним юбилеем

Выборы директора НИОХ СО РАН

31 августа 2020 г. Министерство науки и высшего образования Российской Федерации объявило о начале приема материалов кандидатов на должность руководителя Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

11 сентября 2020 г. Ученым советом НИОХ СО РАН на должность директора были выдвинуты кандидатуры д.ф.-м.н., проф. Елены Григорьевны Багрянской и д.х.н. Ольги Ивановны Яровой.

13 октября 2020 г. кандидатуры д.ф.-м.н., проф. Елены Григорьевны Багрянской и д.х.н. Ольги Ивановны Яровой на должность директора НИОХ СО РАН были согласованы Президиумом Российской академии наук (Постановление Президиума Российской академии наук от 13 октября 2020 г. №135 «О согласовании кандидатур на должность руководителей организаций»).

Распоряжением Минобрнауки России от 16 ноября 2020 г. №410-р «Об утверждении кандидатур на должность руководителей научных организаций, подведомственных Министерству науки и высшего образования Российской Федерации» были утверждены кандидатуры д.ф.-м.н., проф. Елены Григорьевны Багрянской и д.х.н. Ольги Ивановны Яровой на должность директора НИОХ СО РАН.

20 ноября Ученый совет НИОХ СО РАН, руководствуясь требованиями Роспотребнадзора о необходимости соблюдения ограничений, обусловленных распространением новой коронавирусной инфекции, принял решение об организации выборов директора Института в течение двух дней, 3 и 4 декабря, на двух избирательных участках на территории Института и утвердил состав Избирательной комиссии.

Состав Избирательной комиссии

к.х.н., доцент Тормышев Виктор Михайлович, старший научный сотрудник, заместитель председателя Ученого совета НИОХ СО РАН

к.х.н. Рогачев Артем Дмитриевич, старший научный сотрудник

д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович, старший научный сотрудник

к.х.н. Морозов Денис Александрович, старший научный сотрудник

Колчунов Александр Викторович, главный инженер

Афлятунова Ирина Александровна, начальник отдела кадров

Старосветский Александр Владимирович, технолог 1 категории

Амайзер Ирина Николаевна, председатель профсоюзного комитета

Волков Владимир Петрович, главный механик

25 ноября 2011 г. письмом РАН №2-10001-6305/1464 кандидатура Е.Г. Багрянской была согласована Российской академией наук на должность временно исполняющего обязанности директора НИОХ СО РАН.

03 декабря 2020 г. Министерство науки и высшего образования приказом №10-3/550п-о возложило временное исполнение обязанностей директора Института на Е.Г. Багрянскую, начиная с 15 декабря 2020 г.

3-4 декабря 2020 г. состоялись выборы директора Института

Общее число работников Института, включенных в список для голосования, составило 408 человек

В ходе голосования роздано бюллетеней – 331 бюллетеней

Неиспользованных бюллетеней – 77 бюллетеней

Признаны недействительными – 15 бюллетеней

Признаны действительными – 316 бюллетеней

Результаты голосования

Багрянская Елена Григорьевна – 227 голосов

Яровая Ольга Ивановна – 89 голосов

04 марта 2021 г. Приказом Минобрнауки от 04 марта 2021 г. №10-3/81п-о Е.Г. Багрянская назначена директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук сроком на 5 лет с 05 марта 2021 года по 04 марта 2026 года.

БАГРЯНСКАЯ Елена Григорьевна
ДОКТОР физико-математических наук, профессор
(ученая степень и звание)

Директор НИОХ СО РАН,
г. Новосибирск, 1958 г. рождения



Багрянская Е.Г. - специалист в области физической химии и химической физики, автор 204 научных работ, из них 187 статей в WOS, 7-обзоров и 10 глав в монографиях. Индекс Хирша 29.

Основные научные результаты Багрянской Е.Г.:

- разработан ряд новых высокочувствительных время-разрешенных магнитно-резонансных методов регистрации короткоживущих радикальных частиц. Разработанные методы применены для исследования механизмов фотохимических реакций;
- впервые исследована электронно-ядерная спиновая поляризация и электронная релаксация в очень слабых и нулевом магнитных полях;
- исследованы ключевые реакции полимеризации, контролируемой нитроксильными радикалами, функциональные свойства новых спиновых меток на основе нитроксильных и тритильных радикалов.
- разработаны новые подходы к измерению структуры и функций ДНК и РНК, впервые в мире проведены измерения расстояний при физиологически важных температурах; исследованы свойства ряда супрамолекулярных комплексов «гость–хозяин» каликсаренов, кукурбитурилов и циклодекстринов для применения в качестве функциональных зондов in vivo ЭПР-томографии;

Под руководством Багрянской Е.Г. защищены 16 кандидатских диссертаций. Багрянская Е.Г. является научным консультантом двух докторских диссертаций. Багрянская Е.Г. - член редколлегии журналов "Applied Magnetic Resonance" и «Molecules», член диссертационных советов Д 003.049.01 и Д 003.014.02. Багрянская Е.Г. – представитель РФ в Международном обществе магнитного резонанса (ISMAR), Президент Российского общества ЭПР и Тихоокеанского общества ЭПР (APES), эксперт РНФ, РФФИ, ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, член комиссии по химической и биологической безопасности Минпромторга России, член комиссии Минприроды России по выполнению Стокгольмской конвенции по стойким органическим загрязнителям.

Под руководством Багрянской Е.Г. в НИОХ СО РАН развернуты исследования по новым научным направлениям, окрепло международное сотрудничество Института, более, чем в 2 раза выросло ежегодно публикуемое количество научных статей (WoS, Scopus) и внебюджетные поступления, Институт признан организацией 1-ой категории, решением Конференции сторон Стокгольмской конвенции назначен Региональным Центром по созданию потенциала и передаче технологий для стран Центральной и Восточной Европы.

Выдвижение: Багрянская Е.Г. выдвинута кандидатом на должность директора Ученым советом Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (присутствовали 21 член Ученого совета из 24 с правом голоса, за – 18, против – 3, недействительных бюллетеней – 0).

ЯРОВАЯ Ольга Ивановна
ДОКТОР химических наук
(ученая степень и звание)

Ведущий научный сотрудник
лаборатории физиологически активных
соединений НИОХ СО РАН,
г. Новосибирск, 1971 г. рождения.



Яровая Ольга Ивановна – специалист в области медицинской химии и химии природных соединений, автор 62 научных работ, среди которых 1 монография и 12 патентов.

Основные научные результаты Яровой О.И.:

разработана комплексная программа химических модификаций бициклических монотерпеноидов каркасного строения (+)-камфоры и (-)-борнеол, среди библиотек полученных производных найдены эффективные ингибиторы вирусов гриппа А и В, вируса осповакцины, соединений, активных в отношении вируса Марбурга и

вируса Эбола

решена практическая задача по синтезу производных дегидроабетиламина соединений – эффективных ингибиторов фермента репарации TDP1

Яровая О.И. более 10 лет ведет активную педагогическую работу со студентами студентов Новосибирского государственного университета (НГУ), руководит курсовыми и квалификационными работами НГУ, аспирантов НГУ и НИОХ СО РАН. Яровой О.И. разработан учебный курс «Медицинская химия» для магистрантов НГУ по направлению «Молекулярная фармакология».

Яровая О.И. – член Ученого совета НИОХ СО РАН, член организационных комитетов всероссийских и международных конференций, проводимых Институтом. Яровая О.И. ведет активную работу по подготовке научных кадров, является одним из лидеров научного направления медицинской химии в НИОХ СО РАН, руководителем и ответственным исполнителем инициативных научных проектов, ответственным исполнителем государственных контрактов. Яровая О.И. активно участвует в организации и проведении локальных и выездных мероприятий, направленных на популяризацию научного знания.

Выдвижение: Яровая О.И. выдвинута кандидатом на должность директора Ученым советом Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (присутствовали 21 член Ученого совета из 24 с правом голоса, за – 19, против – 2, недействительных бюллетеней – 0).

Основные положения программы развития
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук на 2020-2025 гг.
кандидата на должность директора Багрянской Елены Григорьевны

В настоящее время НИОХ СО РАН является одной из ведущих научных организаций в области органической химии в РФ, что обусловлено сочетанием фундаментальных и прикладных исследований. По итогам рейтингования институту была присвоена 1-я категория. Институт выполняет работы по проектам государственного задания, 14 грантам РНФ, более 30 грантам РФФИ, международным грантам с Японией, Германией, Китаем, Польшей, Белоруссией, Гранту Правительства РФ (мегагрант) и соглашениям в рамках ФЦП. В состав института входит Опытное химическое производство (ОХП) и аккредитованный Центр коллективного пользования. Результатом этой работы стало привлечение значительного объема внебюджетных средств до 45 % от общего бюджета. Все вышесказанное свидетельствует о широком признании института одним из лидеров в области органического синтеза (стабильных нитроксильных и триарилметильных радикалов, гетероциклических соединений, полифторароматических соединений, синтезе биологически активных соединений), медицинской химии, фармацевтике, физикохимии новых материалов (фоточувствительных материалов для органической электроники, полимеров и др.), как на отечественном, так и на мировом уровне.

За последние 8 лет существенно окрепли международные связи Института, что нашло отражение в двукратном увеличении количества статей, опубликованных совместно с зарубежными научными организациями. География совместных публикаций за 2013-2020 год охватывает научные организации 35 стран. НИОХ СО РАН регулярно проводит международные научные конференции: кластер конференций по медицинской химии «MedChem-2015», Asia-Pacific EPR/ESR Symposium 2016, III International conference "Spin physics, spin chemistry and spin technology", «Современные проблемы органической химии» (2012, 2017), школу для молодых ученых «Актуальные проблемы органической химии» (2012, 2015, 2018) и др. В 2018 году НИОХ СО РАН был назначен Национальным центром РФ, а 2019 году – Региональным координационным центром стран Центральной и Восточной Европы по Стокгольмской конвенции. За последние годы удалось существенно омолодить кадровый состав института: средний возраст научных сотрудников уменьшился с 55 лет в 2011 году до 44 лет в 2020 году. В 2019 году созданы и успешно работают три молодежных лаборатории с новыми актуальными тематиками.

Главной целью НИОХ СО РАН в ближайшие годы считаю продолжение курса на дальнейшее развитие как фундаментальной, так и прикладной науки с целью занять и удержать лидирующие позиции в ряде областей органической, медицинской и физической химии в соответствии с вызовами времени и задачами, которые ставят перед наукой общество и государство. Для решения этой цели необходимо:

1) дальнейшее повышение научного уровня и укрепление кадрового потенциала института;

2) развитие инфраструктуры научных исследований за счет обновления приборной базы в рамках национального проекта “Наука” и за счет внебюджетных поступлений;

3) поиск, развитие и своевременная поддержка новых актуальных направлений органической химии;

4) модернизация ОХП и расширение ассортимента продуктов за счет инновационных, высокорентабельных химических соединений;

5) обновление приборного парка, укрепление инфраструктуры ЦКП, Аккредитованного аналитического центра, расширение спектра предлагаемых услуг;

6) развитие инфраструктуры для проведения экологических исследований по детектированию стойких органических загрязнителей; получение бюджетного финансирования на проведение аналитической и информационной работы Регионального и Национального координационного центра по Стокгольмской конвенции.

С целью повышение научного уровня и укрепление и кадрового потенциала института необходимо:

- продолжить и интенсифицировать работу по формированию кадрового резерва лидеров из числа молодых докторов и кандидатов наук, способных возглавить и реализовать новые научные направления, поощрять организацию временных трудовых коллективов для проведения исследований по актуальным задачам;

- расширить и укрепить взаимодействие с НГУ, НГТУ, НГПУ и другими ВУЗами Новосибирска и Томска с целью привлечения в НИОХ СО РАН талантливых и мотивированных выпускников, поощрять выступление сотрудников НИОХ СО РАН с научными лекциями по темам работы института;

- в диссертационном совете НИОХ СО РАН ввести дополнительную специальность «медицинская химия»;

- усилить связи с выпускающими кафедрами НГУ, в т.ч. по специальности «органическая химия», с целью привлечения лучших студентов на практику и в аспирантуру НИОХ СО РАН;

- расширение и укрепление международных связей и организацией стажировок на короткий срок молодых сотрудников в ведущие зарубежные научно-исследовательские институты (гранты DAAD, Фонда Гумбольдта, международные гранты РФФИ).

Для развития инфраструктуры научных исследований НИОХ СО РАН:

- продолжить и оптимизировать программу обновления приборного парка института, за счет федерального бюджета и внебюджетных источников, с целью обновления и модернизации приборов ЦКП и расширения его возможностей;

- обновление мелкого лабораторного химического оборудования во всех подразделениях института, необходимого для успешного выполнения исследований в рамках проектов по госзаданию и другим направлениям (грантам, хоз. договорам и т.п.);

- установление сотрудничества с НГУ и институтами СО РАН по использованию программных продуктов для проведения квантово-химических расчетов;

- запуск и реализация работы новых программных продуктов для обеспечения учета хозяйственной и научной деятельности института, его

подразделений и сотрудников с целью оптимизации работы ученого секретаря, руководителей лабораторий и служб Института;

- продолжить модернизацию ОХП и расширение ассортимента выпускающихся продуктов за счет инновационных, высокорентабельных химических соединений.

Для увеличения финансовых возможностей при реализации научных задач:

- в связи с отменой инициативных грантов РФФИ, оптимизировать финансовую систему института с целью выделения средств института для проведения конкурсов на внутренние гранты по новым тематикам;

- стимулировать научных сотрудников к представлению заявок на грантовую поддержку РФФИ, международные гранты РФФИ и молодежные гранты различных фондов, а также в фонд перспективных технологий и другой совместной работы с Минобороны;

- установление долгосрочного стратегического партнерства с крупнейшими российскими корпорациями с государственным участием, расширение и развитие партнерских отношений с крупными компаниями и предприятиями РФ;

- оптимизация системы оплаты труда сотрудников всех категорий с целью ее зависимости от степени выполнения служебных обязанностей и внесенного вклада в стабильное существование и развитие института.

Продолжение работы НИОХ СО РАН по актуализации тематик фундаментальных и прикладных исследований института позволит обеспечить дальнейший рост качества проводимых научных фундаментальных и прикладных исследований, обеспечить приток молодых талантливых ученых, увеличить бюджет, и, как следствие, возможность существенного улучшения инфраструктуры и, в конечном счете, максимально реализовать существующий потенциал НИОХ СО РАН в интересах экономической, оборонной и стратегической безопасности России.

Кандидат на должность директора НИОХ СО РАН

Е.Г. Багрянская

Основные положения программы развития
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского
института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук на 2020-2025 гг. кандидата на замещение должности
директора д.х.н. Яровой Ольги Ивановны

Миссия, позиционирование научной организации, стратегические цели и задачи. НИОХ СО РАН является одним из крупнейших в России научных институтов в области органической химии, что определяется оптимальным сочетанием фундаментальных и прикладных исследований, выполняемых коллективом Института на мировом уровне. Миссией НИОХ СО РАН является проведение фундаментальных, поисковых и прикладных научных исследований в области органической химии и смежных с ней областей – медицинской химии, биоорганической химии, аналитической химии органических веществ, физической органической химии, химии материалов. Понимание актуальных проблем и потребностей современного общества в сочетании с реализацией приоритетных направлений развития науки, и развитием химических технологий определяет предмет и цель деятельности Института, которые зафиксированы в Уставе. Ключевым предметом деятельности Института является проведение и развитие фундаментальных, поисковых и прикладных научных исследований по важнейшим направлениям органической химии. Целью деятельности Института является получение новых знаний в области органической химии и смежных с ней областей. В современном, быстро изменяющемся мире наука призвана выступать той производственной силой, которая призвана обеспечить прогноз и адекватный ответ на большие вызовы, которые встают перед индустрией, обществом, государственной властью, здоровьем и безопасностью человека и общества.

Исследовательская программа включает выполнение работ в рамках государственного задания по приоритетным направлениям «Фундаментальные основы химии», «Научные основы создания новых материалов с заданными свойствами и функциями...», «Физико-химические основы рационального природопользования и охраны окружающей среды на базе принципов "зеленой химии"» и «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 базовых проектов. Помимо целевых направлений, проводимых в рамках государственных заданий, необходимо развивать материаловедческие исследования в интересах индустрии и оборонной промышленности страны; особое внимание стоит обратить на создание научных подразделений по нефтехимическому направлению.

Кооперация с российскими и международными организациями. Значительная доля исследований Института, проводимых как в рамках государственного задания, так и в рамках поддержанных различными фондами и компаниями проектов, осуществляется в кооперации с ведущими российскими университетами и исследовательскими институтами, в особенности с разнопрофильными организациями ННЦ СО РАН, а также с зарубежными научными коллективами. Развитие сотрудничества Института с ключевыми российскими и мировыми научными центрами предполагает: приглашение ведущих ученых в Институт, проведение совместных исследований, оказание содействия сотрудникам в организации стажировок и повышения квалификации в

ведущих зарубежных и отечественных научных организациях; поддержка активного участия сотрудников Института как уже в сформированных, так и в новых научных коллаборациях.

Кадровое развитие и образовательная деятельность. В Институте сложился хорошо подготовленный коллектив квалифицированных специалистов в различных областях органической химии и смежных направлениях. В последние годы в Институте достаточно оптимистичная кадровая ситуация: во многих лабораториях значительное количество активно работающих студентов, аспирантов и молодых кандидатов наук, вовлеченных в научные проекты, что позволяет раскрыть их потенциал и получать достойное вознаграждение. Подавляющее количество выпускников аспирантуры успешно и своевременно защищают квалификационные работы и кандидатские диссертации. Для сохранения данной тенденции, обеспечения своевременного обновления и устойчивого роста научного потенциала Института и формирования квалифицированного кадрового резерва целесообразно стимулировать усиление взаимодействия с ВУЗами, в первую очередь, НГУ, за счет вовлечений большего количества сотрудников к преподавательской деятельности, создания условий для выполнения курсовых и дипломных работ студентами; посредством формирования базовых кафедр в ВУЗах-партнерах, всесторонней поддержки администрацией Института деятельности аспирантуры. Крайне важный аспект развития - аккредитация новых направлений подготовки научных кадров НИОХ СО РАН.

Для получения молодыми учеными-лидерами управленческого опыта необходимо создавать научные группы и новые лаборатории под их руководством. При этом создание новых структурных подразделений должно вытекать из реально сложившейся ситуации, а не являться самоцелью. Институт должен сохранять преемственность научных школ, развивая существующие и выводя на международный уровень новые научные школы.

Развитие инфраструктуры исследований и разработок. Инфраструктура Института представлена стабильно работающими научными, административно-управленческими, производственно-техническими и вспомогательными подразделениями. Для обеспечения эффективной деятельности научных подразделений, направленной на выполнение государственного задания, обязательств по научным грантам и заключенным договорам, необходимо поддерживать и совершенствовать приборно-измерительную базу Института, что подразумевает приобретение новейшего научного оборудования, поддержание, обслуживание и модернизацию имеющихся приборов и установок, как за счет привлекаемых субсидий, так и за счет средств Института; освоение новых методов исследований в подразделениях Института. Важной задачей является модернизация оборудования ОХП для выполнения технологических задач ОХП, освоения и разработки новых производственных процессов и различных технологических режимов. Отдельное внимание следует уделять координации работы ЦКП Института, направленной на максимальную доступность методов и эффективную эксплуатацию приборов для обеспечения научным сотрудникам комфортных условий проведения исследований на современном уровне. Кроме того, следует продолжить капитальные и текущие ремонты зданий и помещений Института и инженерных систем. Целесообразна разработка и реализация системы «единого окна» для ремонта и технического обслуживания лабораторных и производственных помещений (одна заявка в ремонтную службу, а не

отдельные заявки в отдел главного механика, главного электрика, участок вентиляции); необходим поиск и привлечение высококвалифицированного инженерного персонала для технического обслуживания и ремонта научного оборудования.

Бюджет программы развития. Бюджет деятельности и развития Института складывается из средств государственного бюджетного финансирования, целевых субсидий, различных грантов и договорных работ. В условиях растущих требований по увеличению доли внебюджетного финансового обеспечения Института и по увеличению заработной платы научных сотрудников требуется стимулировать активное участие сотрудников в конкурсах российских и зарубежных фондов и привлечение новых заказчиков поисковых, исследовательских, аналитических и технологических работ с выполнением хозяйственных договоров. Институт, как организация-лидер, должен принимать активное участие в мероприятиях по реализации национального проекта «Наука», программах институтов развития, профильных министерств и ведомств.

Совершенствование системы управления организацией и ключевых процессов предполагает:

- повышение эффективности использования научного потенциала: становление кадров внутри научных подразделений: студенты => аспиранты => научные сотрудники высшей квалификации;
- гибкую организацию и ориентацию на «прорывные» направления научного процесса;
- оказание содействия научным коллективам, выполняющим работы в рамках грантов РФФИ, РНФ и договорные работы;
- стимулирование публикационной активности сотрудников Института: сохранение и развитие системы рейтинговых стимулирующих надбавок;
- усиление вовлеченности руководителей научных подразделений в определение стратегии развития Института;
- формирование кадрового резерва руководящего состава Института из числа эффективных и мотивированных молодых специалистов с целью планомерного развития у них управленческих компетенций, навыков научной и организационной работе;
- целесообразно развитие электронного документооборота и информационно-аналитических систем с целью ускорения обработки информации, текущего анализа и прогнозирования результативности научной организации и улучшения контроля за исследовательскими и производственными процессами и исполнением обязательств НИОХ СО РАН, обеспечения более эффективного взаимодействия между подразделениями Института и уменьшения бюрократической нагрузки на сотрудников;
- совершенствование финансового менеджмента в Институте, направленное, в частности, на увеличение финансовой устойчивости и прирост доли доходов от приносящей доход деятельности.

Одной из основных задач руководства Института является создание и поддержание нормальной рабочей, творческой атмосферы в трудовом коллективе, что подразумевает открытость руководства, внимание к запросам и нуждам сотрудников.

Кандидат на должность директора НИОХ СО РАН

О.И. Яровая

Краткий отчет о деятельности Института за 2020 год

Ответственные за выпуск

зам. директора по научной работе НИОХ СО РАН к.х.н. Д.А. Морозов

ученый секретарь НИОХ СО РАН к.х.н. Р.А. Бредихин

Оформление и компьютерная верстка

к.х.н. Д.А. Морозов

Подписано в печать

Формат 60×84/ 1/8 Печать офсетная.

Усл. печ. л. 23,88.

НИОХ СО РАН, 2021 г.