

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 2022 год**



Новосибирск 2023

УДК 547

Краткий отчет НИОХ СО РАН о научной и научно-организационной деятельности за 2022 год. – Новосибирск, 2023, – 289 с.

Редакционная коллегия

доктор физико-математических наук *Е.Г. Багрянская*,
доктор химических наук *Т.В. Меженкова*, член-корреспондент РАН
Н.Ф. Салахутдинов, доктор химических наук *Л.В. Политанская*,
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. Кириллюк*,
кандидат химических наук *С.В. Морозов*, кандидат химических наук *Н.А. Семенов*,
кандидат химических наук *В.Д. Тихова*, кандидат химических наук *Е.В. Суслов*,
кандидат физико-математических наук *Д.Н. Половяненко*,
П.А. Заикин, *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

© НИОХ СО РАН, 2023

Оглавление

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ.....	4
Научно-исследовательские подразделения института.....	6
Основные направления научной деятельности Института.....	10
ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНОЙ РАБОТЫ ИНСТИТУТА В 2022 ГОДУ.....	11
НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТУТА В 2022 г.	21
Отдел медицинской химии.....	21
Лаборатория физиологически активных веществ.....	21
Лаборатория медицинской химии.....	31
Лаборатория фармакологических исследований.....	40
Лаборатория направленных трансформаций природных соединений.....	58
Отдел физической органической химии.....	73
Лаборатория магнитной радиоспектроскопии.....	73
Лаборатория магнитного резонанса биомолекулярных систем.....	93
Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов.....	97
Центр спектральных исследований.....	119
Лаборатория галоидных соединений.....	151
Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций.....	155
Лаборатория гетероциклических соединений.....	180
Лаборатория азотистых соединений.....	189
Лаборатория микроанализа.....	193
Лаборатория терпеновых соединений.....	196
Лаборатория органических светочувствительных материалов.....	210
Лаборатория органической электроники.....	212
Лаборатория фотоактивируемых процессов.....	217
Группа перспективных технологий и материалов Инжинирингового центра.....	219
Сведения о публикациях Института в 2022 году.....	222
Монографии и главы в научных книгах.....	222
Обзоры в зарубежных и отечественных журналах.....	223
Список статей, опубликованных в 2022 году в журналах с IF более 3.0.....	224
Научные проекты НИОХ СО РАН - 2022.....	246
НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА.....	258
Ученый Совет.....	258
Диссертационный Совет.....	261
Подготовка научных кадров в аспирантуре.....	262
Преподавательская деятельность сотрудников.....	276
Сотрудники НИОХ СО РАН в составе редколлегий научных журналов.....	278
Участие в работе международных научных организаций.....	278
Международная деятельность в области защиты окружающей среды.....	279
Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН.....	283
Конференции, организованные НИОХ СО РАН.....	284
Награды.....	286
Поступление средств, млн. руб.....	288

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 N385. В 2021 году в Устав Института внесены изменения Приказами Минобрнауки России от 13.01.2021 N9 и от 29.12.2021 N1537.

Кадровый состав

На 31.12.2022 года в Институте работало 375 сотрудников, в числе которых 171 научный работник. Квалификационный состав исследователей: 1 член-корреспондент РАН, 31 доктор наук и 108 кандидатов наук. Средний возраст: 45 лет

Дирекция

Директор Института	д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская
Заместители директора по научной работе	к.х.н. Е.В. Суслов к.х.н. Д.А. Морозов
Заместитель директора по маркетингу и внешнеэкономической деятельности	Д.А. Абашев
Заместитель директора по развитию и общим вопросам	к.т.н. В.П. Михеев
Ученый секретарь	к.х.н. Р.А. Бредихин
Главный бухгалтер-руководитель ФЭС	Н.В. Максименко

Ученый совет

Избран в составе 26 человек Общим собранием научных сотрудников Института 30.03.2021	
Багрянская Е. Г.	проф., д.ф.-м.н., директор, председатель УС
Бардин В. В.	д.х.н., в.н.с.
Бредихин Р. А.	к.х.н., учёный секретарь
Волчо К. П.	д.х.н., г.н.с., проф. РАН,
Воробьёв А.Ю.	к.х.н., с.н.с., зав. лаб.
Зибарев А. В.	д.х.н., г.н.с.
Казанцев М. С.	к.х.н., с.н.с., зав.лаб.
Кириллюк И. А.	к.х.н., в.н.с., доц., зав. лаб.
Лузина О.А.	д.х.н.
Меженкова Т. В.	д.х.н., зав. лаб.
Морозов Д.А.	к.х.н., зам. директора по научной работе
Морозов С.В.	к.х.н., в.н.с.
Патрушев С.С.	к.х.н., с.н.с.
Половяненко Д.Н.	к.ф.-м.н., зав. ЦСИ
Салахутдинов Н. Ф.	чл.-корр. РАН, проф., зав. отделом, зав. лаб.
Суслов Е. В.	к.х.н., зам. директора по научной работе, зав. лаб.
Тихова В. Д.	к.х.н., зав. лаб.
Ткачев А. В.	д.х.н., проф., зав. лаб.
Толстикова Т. Г.	д.б.н., проф., зав. лаб.
Тормышев В. М.	к.х.н., с.н.с., доц.,
Харитонов Ю.В.	д.х.н., в.н.с.
Хвостов М.В.	д.х.н., зав. лаб.
Шелковников В. В.	д.х.н., зав. лаб.
Шульц Э. Э.	д.х.н., проф., зав. лаб.
Шундрин Л.А.	д.х.н., зав. лаб.
Яровая О.И.	д.х.н., в.н.с.

Научно-исследовательские подразделения института

Подразделение	Руководитель
1.1. Отдел медицинской химии (ОМХ)	Заведующий отделом – чл.-корр. РАН, профессор Нариман Фаридович Салахутдинов
1.1.1 Лаборатория физиологически активных веществ (№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. Лаборатория медицинской химии (№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 Лаборатория фармакологических исследований (№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 Лаборатория направленных трансформаций природных соединений (№46-ЛНТПС)	Зав. лабораторией – к.х.н. Евгений Владимирович Суслов тел. 8(383)330-88-51, 330-88-70, внутр. тел. 3-40, 4-46 e-mail: suslov@nioch.nsc.ru
1.1.5 Лаборатория ингибиторов вирусных протеаз (№52-ЛИВП)	Зав. лабораторией – д.б.н. Михаил Владимирович Хвостов тел. 8(383)330-36-63 внутр. тел. 4-34 e-mail: khvostov@nioch.nsc.ru
1.2. Отдел физической органической химии (ОФОХ)	Зав. отделом – д.ф.-м.н., профессор Елена Григорьевна Багрянская
1.2.1 Лаборатория магнитной радиоспектроскопии (№26-ЛМР)	Зав. лабораторией – д.ф.-м.н., профессор Елена Григорьевна Багрянская тел. (383) 330-88-50, внутр. тел. 3-81 e-mail: egbagryanskaya@nioch.nsc.ru
1.2.2 Лаборатория магнитного резонанса биомолекулярных систем (№26.1-ЛМРБС)	Зав. лабораторией – д.ф.-м.н., профессор Майкл Кейт Боуман

<p>1.2.3 Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов (№29-ЛАЭСМ)</p>	<p>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</p>
<p>1.2.4 Лаборатория фотоактивируемых процессов (№47-ЛФП)</p>	<p>Зав. лабораторией – к.х.н. Алексей Юрьевич Воробьев тел. 8(383)330-93-86, внутр. тел. 3-30 e-mail: vor@nioch.nsc.ru</p>
<p>1.2.5 Центр спектральных исследований (№30-ЦСИ)</p>	<p>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</p>
<p>1.3 Лаборатория галоидных соединений (№3-ЛГС)</p>	<p>Зав. лабораторией – д.х.н. Татьяна Владимировна Меженкова тел. (383) 330-69-43, внутр. тел. 2-90 e-mail: mtv@nioch.nsc.ru</p>
<p>1.4 Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций (№6-ЛИНИРР)</p>	<p>Зав. лабораторией – д.х.н. Лариса Владимировна Политанская тел. (383) 330-68-59, внутр. тел. 4-09 e-mail: plv@nioch.nsc.ru</p>
<p>1.5 Лаборатория гетероциклических соединений (№7-ЛГЦС)</p>	<p>Зав. лабораторией – к.х.н. Николай Андреевич Семенов тел. (383) 330-96-64, внутр. тел. 2-19, 3-95 e-mail: klaus@nioch.nsc.ru</p>
<p>1.6 Лаборатория азотистых соединений (№9-ЛАС)</p>	<p>Зав. лабораторией – к.х.н., доцент Игорь Анатольевич Кирилюк тел. 8(383) 330-73-87, внутр. тел. 2-74 e-mail: kirilyuk@nioch.nsc.ru</p>
<p>1.8 Лаборатория микроанализа (№9-ЛМА)</p>	<p>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</p>
<p>1.10 Лаборатория терпеновых соединений (№31-ЛТС)</p>	<p>Зав. лабораторией - д.х.н., профессор Алексей Васильевич Ткачев тел. (383) 330-88-52, внутр. тел. 2-17 e-mail: atkachev@nioch.nsc.ru</p>

<p>1.11 <u>Лаборатория органических светочувствительных материалов</u> (№35-ЛОСМ)</p>	<p>Зав. лабораторией - д.х.н. Владимир Владимирович Шелковников тел. (383) 330-89-96, внутр. тел. 2-93 e-mail: vsh@nioch.nsc.ru</p>
<p>1.12 <u>Лаборатория органической электроники</u> (№45-ЛОЭ)</p>	<p>Зав. лабораторией – к.х.н. Максим Сергеевич Казанцев внутр. тел. 4-11 e-mail: kazancev@nioch.nsc.ru</p>
<p>1.13 <u>Группа перспективных технологий и материалов инжинирингового центра</u> (№49-ГПТМ)</p>	<p>Руководитель группы Заикин Павел Анатольевич тел. (383) 330-56-03, внутр. тел. 2-69 e-mail: zaikin@nioch.nsc.ru</p>
<p>1.14 <u>Лаборатория фоторезистивных материалов</u> (№51-ЛФМ)</p>	<p>Зав. лабораторией – к.х.н. Евгений Владимирович Васильев тел. (383) 330-96-42, внутр. тел. 4-08 e-mail: vev@nioch.nsc.ru</p>

Инжиниринговый центр (ИЦ) НИОХ СО РАН

Развитие производства малотоннажной химии на базе Инжинирингового центра НИОХ СО РАН в настоящее время находится в русле современных тенденций выпуска широкой линейки высоко востребованных коммерческих продуктов, обладающих высоким потенциалом практического применения.

В 2022 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, стабилизаторы полимерных материалов СО-3, 4-оксо-ТЕМПО, консервант для биопротезов диглицидиловый эфир этиленгликоля, экстрагент для драгоценных металлов диоктилсульфид.



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

С целью расширения направлений работы Инжинирингового центра активизированы контакты с научно-исследовательскими институтами новосибирского Академгородка и малыми инновационными предприятиями Сибирского региона. Подобная кооперация реализовалась в выполнении ряда договоров НИР с ИНХ СО РАН, ИК СО РАН по разработке методов синтеза и наработке опытных образцов сложных органических продуктов, а также масштабированию и наработке опытных партий фармацевтических интермедиатов для перспективных инновационных препаратов.

В сотрудничестве с компаниями Сибири произведены опытные партии активаторов для нуклеотидного синтеза. Разработана технология получения высокочистого борнилацетата – основного активного компонента эфирного масла пихты сибирской. В интересах крупных индустриальных партнеров проводились работы по созданию технологии экстракции растительного сырья, а также изучению качественного и количественного состава полученных экстрактов.

Проведено масштабирование в аппараты ОХЦ процессов получения «гамма-пропанола» – ключевого полупродукта в синтезе стабилизатора СО-3 и «диола» - действующего вещества перспективного препарата против болезни Паркинсона.

В 2022 году совместная разработка НИОХ СО РАН и ГНЦ ВБ «Вектор» - НИОХ-14 - первый отечественный препарат против ортопоксвирусов был зарегистрирован Минздравом РФ и запущен в гражданский оборот. В течение 2022 года велись работы по проектированию и созданию комплекса чистых помещений, сертифицированных по стандартам надлежащей производственной практики (GMP), монтаж которых позволит реализовать процесс получения противоопухолевого лекарственного препарата НИОХ-14 на площадке НИОХ СО РАН.

Руководитель ИЦ: Заикин Павел Анатольевич
тел. (383) 30-73-93, внутр. тел. 3-89, e-mail:
chemprod@nioch.nsc.ru



Основные направления научной 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. №9 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



УОИЦ РАН

N*

Лаборатория физиологически активных веществ
Уфимский институт химии ФИЦ Уфимского научного центра РАН
ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора
Новосибирский государственный университет
Волгоградский государственный технический университет



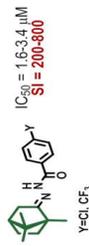
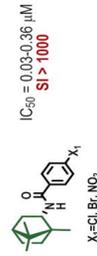
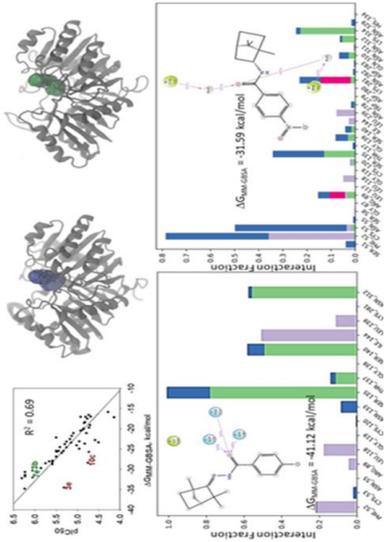
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР

Включен в число
наиболее значимых
результатов СО РАН
за 2022 год



Разработка эффективных ингибиторов ортопоксвирусов на основе (+)-камфоры и (-)-фенхона

А.С. Соколова, К.С. Ковалева, С.О. Куранов, О.И. Яровая,
Н.Ф. Салахутдинов (НИОХ СО РАН).



Структуры соединений-лидеров,
значения концентраций 50% ингибирования и индексов селективности

Найдено, что N-ацилгидразоны и амиды (+)-камфоры и (-)-фенхона включающие пара-замещенный ароматический фрагмент или циклогексановое кольцо демонстрируют выдающуюся противовирусную активность в отношении вируса осповакцины, вируса оспы коров и вируса экстремелии.

На основании проведенных *in vitro* исследований по выяснению возможного механизма действия и в совокупности с результатами молекулярного моделирования мы предполагаем, что возможной биологической мишенью является вирусный белок р37.

Публикации:

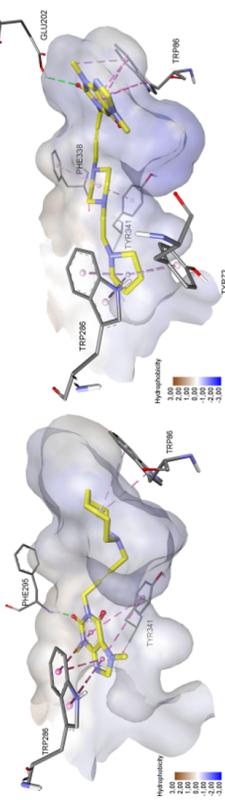
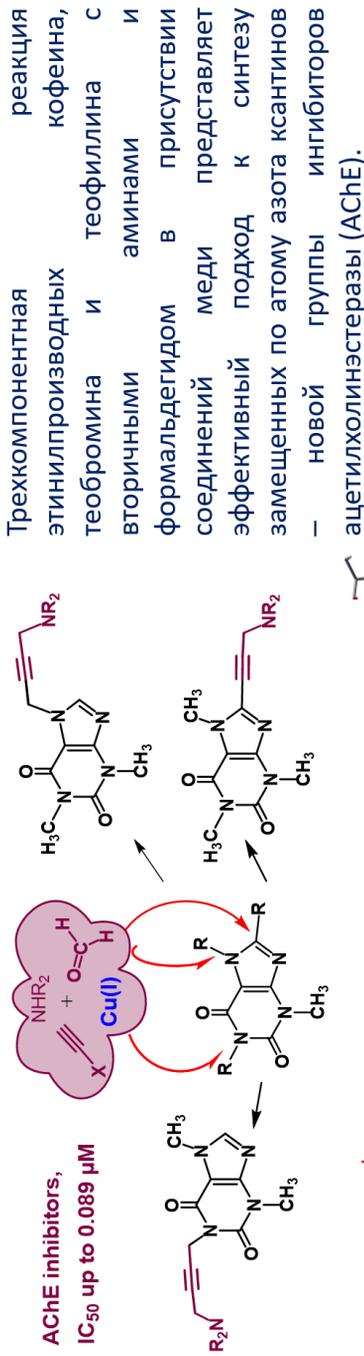
A.S. Sokolova, K.S. Kovaleva, S.O. Kuranov, et al. **ChemMedChem** 2022, 17, e202100771.
doi:10.1002/cmcd.202100771.



Лаборатория медицинской химии, Лаборатория фармакологических исследований
Лаборатория направленных трансформаций природных соединений
Группа рентгеноструктурного анализа
ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

Метилксантины с аминопропаргильными или аминобутильными заместителями – селективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Решетников Д.В., Баев Д.С., Рыбалова Т.В., Можайцев Е.С., Патрушев С.С., Шульц Э.Э., Толстикова Т.Г. (НИОХ СО РАН),
Иванов И.Д., Вавилин В.А. (ФИЦ ФТМ).



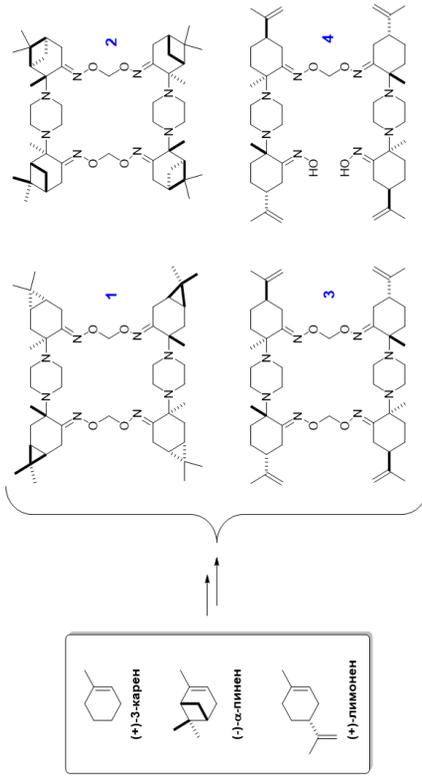
Значения констант полуингибирования AChE IC₅₀ 0.089-0.746 мкМ, низкая токсичность LD₅₀ >1250 мг/кг, активное взаимодействие с системой метаболизма ксенобиотиков *in vitro*, обеспечивают перспективность дальнейших исследований оригинальной группы метилксантинов..

Публикации:
Reshetnikov D. V., Ivanov I.D., Baev D.S., et. al. **Molecules**. 2022. V. 27 – Article N 2039644.



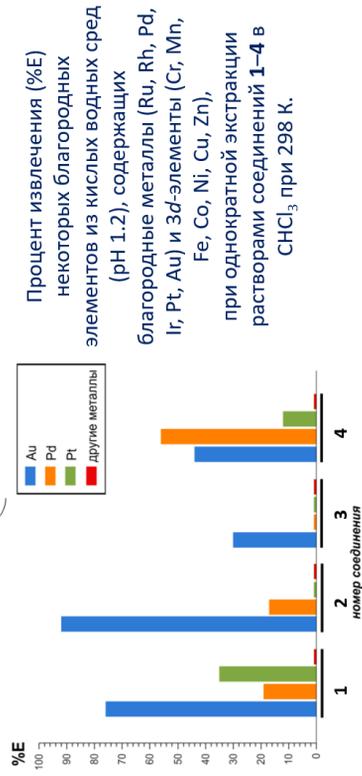
Лаборатория терпеновых соединений
Лаборатория микроанализа

Новый тип D_2 -симметричных макроциклов на основе терпенов, способных селективно извлекать Au, Pd и Pt из сложных смесей



С.Н. Бизяев, Ю.В. Гатилов, Д.В. Зубричева,
В.Д. Тихова, А.В. Ткачев

Показано, что C_2 -симметричные бис(α -аминоксимы), полученные из монотерпеновых углеводородов (+)-3-карена, (-)- α -пинена и (+)-лимонена, претерпевают внутримолекулярную сшивку по оксимным группам с образованием D_2 -симметричных макроциклов с хорошими препаративными выходами (35–64 %). D_2 -симметричные макроциклы представляют собой кристаллические липофильные органические вещества, хорошо растворимые даже в небольших количествах малополярных растворителей. Показано, что макроциклы **7-9** и «псевдомacroцикл» **10** способны селективно извлекать некоторые благородные металлы (Pt^{IV}, Au^{III}, Pd^{II}) из кислых (pH \approx 1) водных растворов сложных смесей непереходных и переходных элементов без заметного извлечение d-элементов и других благородных металлов.



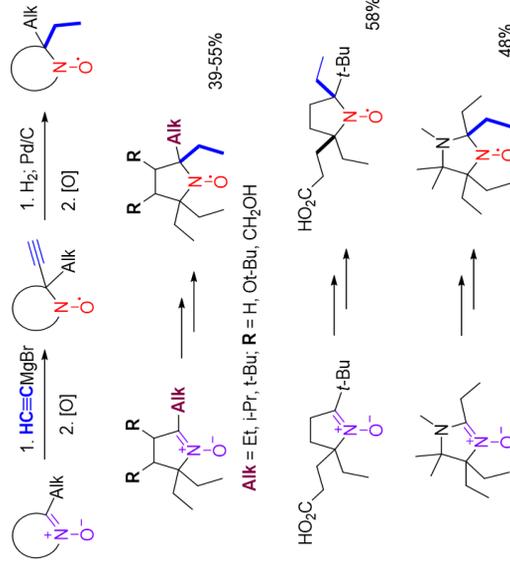
Публикация:

S.N. Bizyaev, Yu.V. Gatilov, D.V. Zubricheva, V.D. Tikhova, A.V. Tkachev. *ChemistrySelect*, 2022, 22, e202201263.



Лаборатория азотистых соединений
 Группа экологических исследований и хроматографического анализа
 Группа рентгеноструктурного анализа
 Новосибирский государственный университет
 Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН

Общий метод синтеза пространственно-экранированных нитроксильных радикалов



Разработан новый метод получения нитроксильных радикалов с высокой устойчивостью в биологических образцах действием реактива Иоуча на пространственно-затрудненные нитроны с последующим исчерпывающим гидрированием терминального ацетиленового фрагмента в этильную группу.

Таким способом получены новые спиновые метки, применение которыхкратно увеличивает доступное исследователям время и информативность биологического эксперимента по изучению естественных и патологических процессов в живых организмах.

Найденный подход эффективен при наличии в молекуле субстрата функциональных групп разной природы, включая спиртовые и кислотные

Публикации:

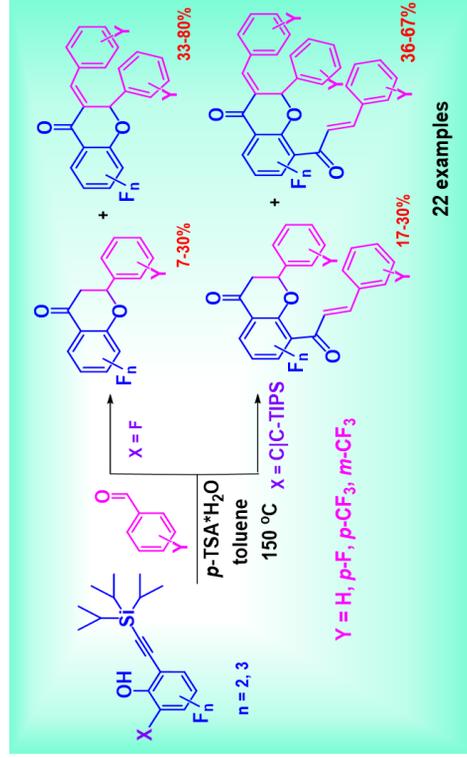
1. A.I. Taratayko, Yu.I. Glazachev, I.V. Eltsov, E.I. Chernyak, I.A. Kirilyuk. **Molecules** 2022, 27, 1922.
2. S.A. Dobrynin, M.M. Gulman, D.A. Morozov, I.F. Zhurko, A.I. Taratayko, Y.S. Sotnikova, Y.I. Glazachev, Y.V. Gatilov, I.A. Kirilyuk. **Molecules** 2022, 27, 7626.



Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций
Лаборатория магнитной радиоспектроскопии, Группа рентгеноструктурного анализа
Новосибирский институт органической химии им Н. Н. Ворожцова СО РАН

Однореакторный синтез фторированных 2-арилхроман-4-онов из силильных производных этинилфенолов и ароматических альдегидов

Л.В. Политанская, В. Цзяин, Н.М. Трошкова,
И.П. Чуйков, И.Ю. Багрянская



Предложен и реализован универсальный и эффективный подход к потенциально биологически активным 2-арилхроман-4-онам, а также к их бензилиденовым и циннамоил-содержащим производным на основе катализируемого *para*-толуолсульфоновой кислотой взаимодействия (триизопропилсиллил)-этинилфенолов с бензальдегидами.

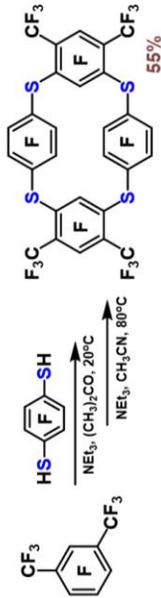
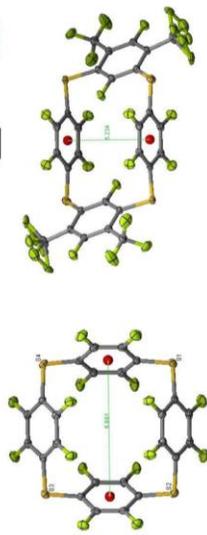
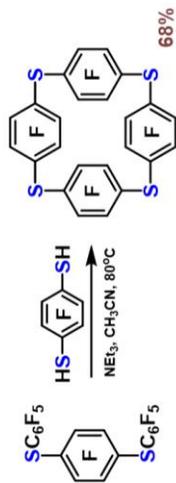
Синтез фторированных производных 2-арилхроман-4-онов

Публикации:
L. Politanskaya, J. Wang, N. Troshkova, I. Chuikov, I. Bagryanskaya. *J. Fluorine Chem.* 263 (2022) 110045



Перфторированные цикло-тетракис(фенилен сульфиды): синтез, структура

В.Н. Ковтонуик, П.В. Никульшин, Ю.В. Гаттилов



Схемы синтеза и структуры молекул
цикло-тетракис(фенилен сульфидов)

Разработан способ получения ранее неизвестных перфтор-цикло-тетракис(фенилен сульфидов).

В реакции тетра-фторбензол-1,4-дитиола с перфтор-1,4-бис(тиофенокси)бензолом синтезирован с хорошим выходом перфтор-цикло-тетракис(1,4-фенилен сульфид) с 1,4-расположением мостиковых атомов серы, а при взаимодействии дитиола с перфтор-метаксилолом в двухстадийном подходе получен макроцикл, имеющий 1,3- и 1,4-расположение атомов серы.



Кластерное галогенирование органических соединений

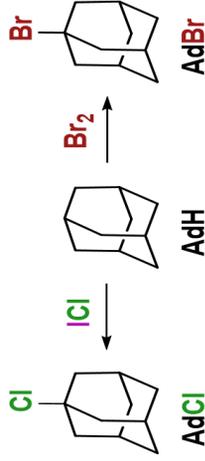


Рисунок 1. Реакция адамантана с бромом и монохлоридом йода.



Рисунок 2. Переходные состояния бромирования бензола, *o*-карборана и адамантана кластером из трех молекул брома.

А.В. Шернюков, Г.Е. Сальников, В.И. Краснов, А.М. Геняев

Изучены реакции адамантана AdH и его производных с элементарным бромом Br₂ и монохлоридом йода ICl (Рис. 1).

Установлено, что эти реакции осуществляются по кластерному механизму, признаками которого являются высокий кинетический порядок по галогену и резкое снижение расчетного энергетического барьера при вовлечении в квантово-химическую систему дополнительных молекул галогена.

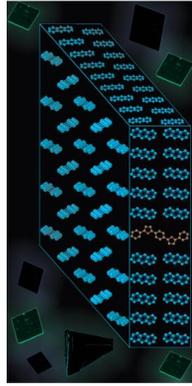
В реакции с Br₂ селективно образуется AdBr. Эта реакция имеет первый порядок по AdH и примерно седьмой порядок по Br₂.

ICl в 10⁶ раз более активен, реакция AdH с ICl имеет шестой порядок по ICl и на первой стадии образуется AdCl.

Показана общность кластерного механизма для различных типов органических соединений (Рис. 2).

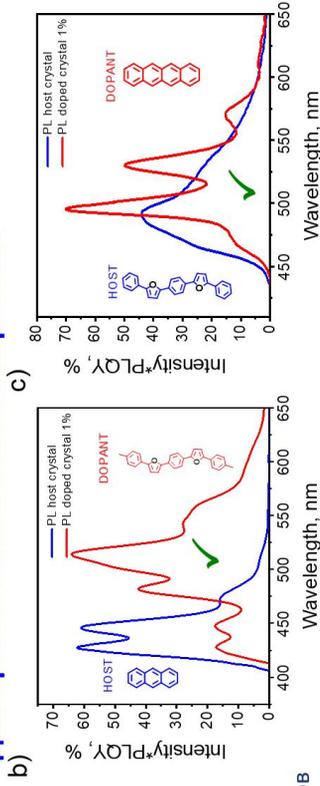


Легирование светоизлучающих полупроводниковых кристаллов для органической оптоэлектроники

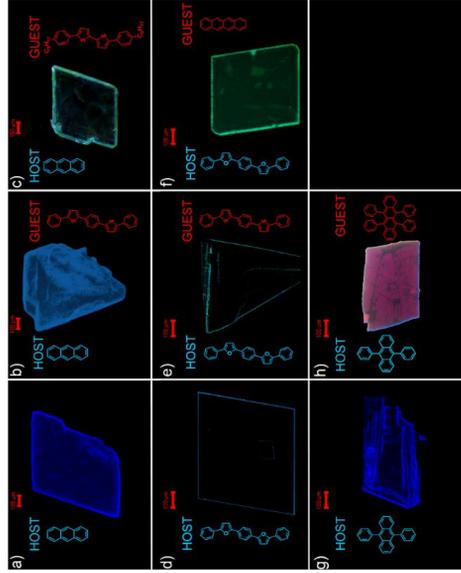


Справа: Спектры фотолюминесценции допированных кристаллов

Внизу: Оптические микроизображения допированных полупроводниковых кристаллов



Разработаны подходы для дизайна и настройки оптических характеристик легированных полупроводниковых кристаллов для органической оптоэлектроники. Установлены параметры совместимости молекулярных систем типа «гость-хозяин». Показано, что критически важными для получения низкодефектных допированных светоизлучающих материалов является соответствие молекулярных особенностей структуры допанта и матрицы, таких как: конформация, короткая молекулярная ось и боковые ацепторные заместители. Разработанная методология может быть использована для получения высокоэффективных светоизлучающих органических полупроводников востребованных для органических светодиодов и светотранзисторов.



A.D. Kuimov, C.S. Becker, A.A. Sonina, M.S. Kazantsev, **New J. Chem.** 2022, doi:10.1039/D2NJ03916H

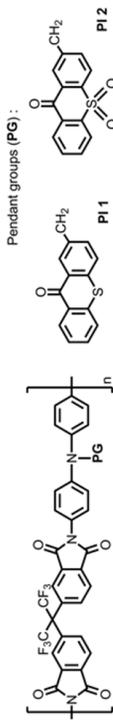


Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов, Группа термоанализа
Лаборатория гетероциклических соединений
Новосибирский институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова

Органические полимерные материалы для устройств энергонезависимой резистивной памяти

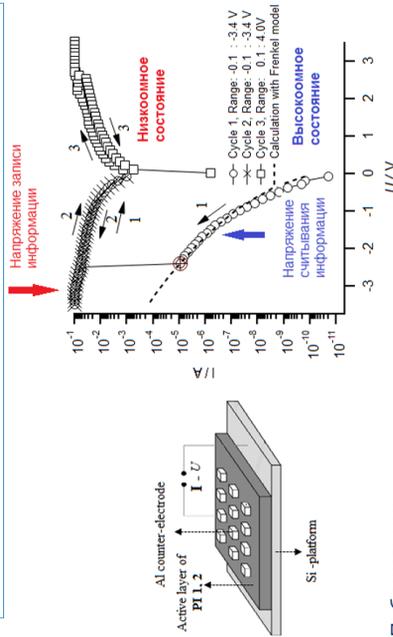
И.К. Шундрин, Д.С. Одинцов, И.А. Осыкина, А.А. Гисматулин, В.А. Гриценко, Л.А. Шундрин

Применяются в качестве диэлектрических слоев в элементарных ячейках резистивной (мемристорной) памяти. По сравнению со слоями на основе неорганических материалов допускают более легкую вариацию электрических свойств путем изменения структуры полимера



Полиимиды с пendantsными группами тиоксантенонового ряда

Разработаны новые амбиполярные полиимиды с пendantsными (боквыми) электроакцепторными группами тиоксантенонового ряда для применения в технологиях создания устройств резистивной памяти на полимерной основе. Новые полиимиды обладают высокой термостойкостью, до 400 °С, хорошей способностью к пленкообразованию и шириной запрещенной зоны 3.15<Eg<3.42 эВ. Методом центрифугирования растворов полиимидов на кремниевые подложки р++-Si(100) изготовлены и протестированы модельные резистивные запоминающие устройства, представляющие собой структуру «металл-диэлектрик-металл» с алюминиевыми противозлектродами и средней толщиной полимерного слоя ~40нм. Устройства продемонстрировали энергонезависимый тип памяти, допускающей создание накопителей с нестираемой информацией.



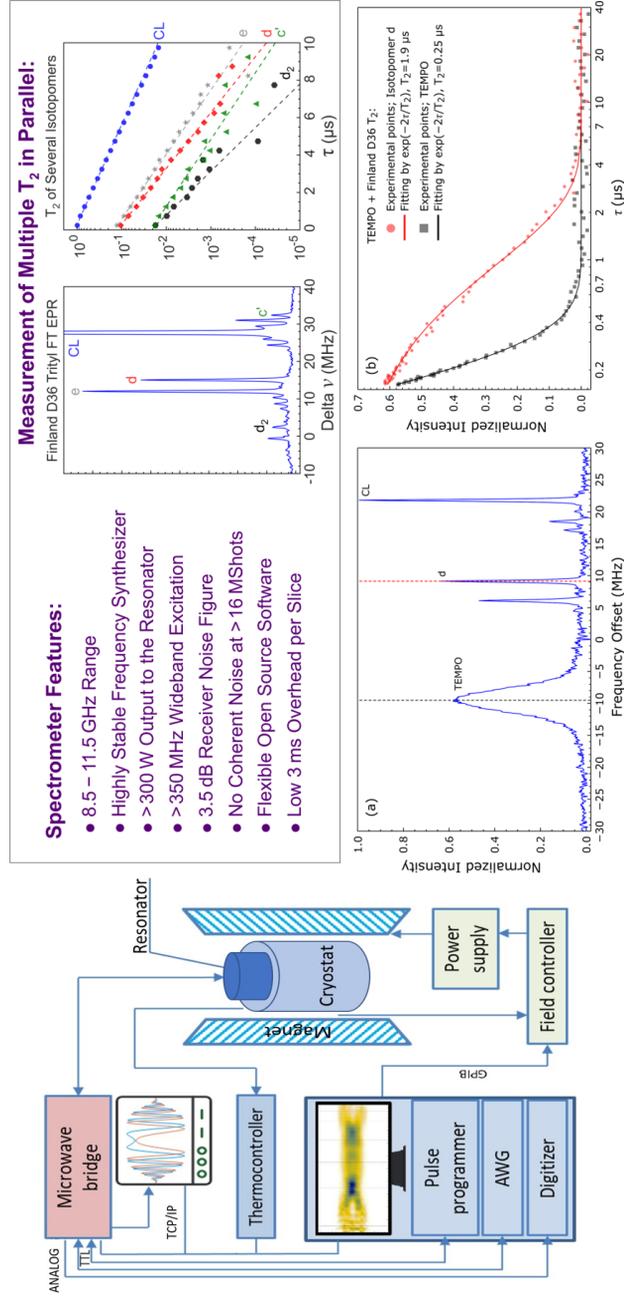
Публикации:
Д. С. Одинцов, И. К. Шундрин, А. А. Гисматулин, с соавт. **Журн. структурной хим.**, 2022, № 11.
D.S. Odintsov, I.K. Shundrina, I.A. Os'kina, I.V. Oleynik, J. Beckmann, L.A. Shundrin. **Polymer Chemistry**, 2020, 11, 2243-2251.



Лаборатория магнитной радиоспектроскопии, Центр спектральных исследований
Лаборатория магнитного резонанса биомолекулярных систем
Институт «Международный томографический центр» СО РАН

Широкополосный импульсный ЭПР-спектрометр для высокопроизводительных измерений в X-диапазоне

Н.П. Исаев, А.Р. Мельников, К.А. Ломанович, М.В. Дугин, М.Ю. Иванов, Д.Н. Половяненко,
С.Л. Вебер, М.К. Боуман, Е.Г. Багрянская.



Публикации:
N.P. Isaev, A.R. Melnikov, K.A. Lomanovich, M.V. Dugin, M.Yu. Ivanov, D.N. Polovyanenko, S.L. Veber,
M.K. Bowman, E.G. Bagryanskaya. **Journal of Magnetic Resonance**, 22,
<https://doi.org/10.1016/j.jmro.2022.100092>.

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТУТА В 2022 г.

Отдел медицинской химии

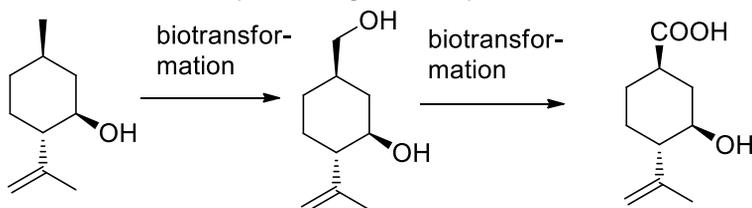
Заведующий отделом – чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

Лаборатория физиологически активных веществ

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

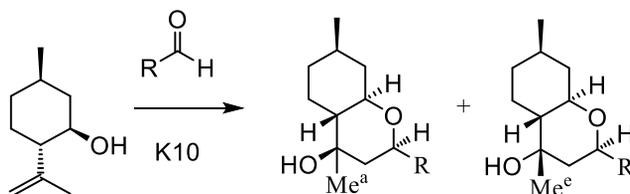
Государственное задание 1) Впервые установлена способность актинобактерий рода *Rhodococcus* к направленной биотрансформации монотерпеноида (–)-изопулегола. Отобран штамм *R. rhodochrous* ИЭГМ 1362, способный метаболизировать (–)-изопулегол с образованием новых ранее неидентифицированных 10-гидрокси- (2) и 10-карбокси- (3) производных, которые предположительно могут обладать противоопухолевой активностью и выступать в качестве стимуляторов дыхания и агентов профилактики онкозаболеваний. В результате проведенных экспериментов выявлены оптимальные условия, при которых наблюдается максимальная целевая каталитическая активность родококков. С использованием современных (SEM, AFM-CLSM, and EDX) и традиционных (cell size, roughness, and ζ -potential measurements) биофизических и микробиологических методов показано, что (–)-изопулегол и halloysite nanotubes не оказывают негативного влияния на бактериальные клетки. Полученные данные расширяют представление о биокаталитическом потенциале родококков и их возможном вкладе в синтез фармакологически активных соединений из растительных производных.

Pharmaceuticals 2022, 15, 964. <https://doi.org/10.3390/ph15080964>.



2) Исходя из алифатических альдегидов и доступного монотерпеноида *пара*-ментанового ряда – (–)-изопулегола в присутствии монтмориллонита K10 синтезирован большой ряд новых соединений с гидрированным 2*H*-хроменовым остовом. Эти соединения образуются в виде пары диастереомеров и были выделены в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии. Среди полученных таким образом веществ идентифицированы соединения, проявляющие в тестах *in vivo* высокую анальгетическую активность.

И. В. Ильина, Д. В. Корчагина, Е. А. Морозова, Т. Г. Толстикова, К. П. Волчо, Н. Ф. Салахутдинов. Известия Академии наук. Серия химическая, 2022, N 11, 2482-2488



3) Изучены фармакокинетические параметры нового противовирусного агента Камфецина на животных моделях. Чтобы оценить влияние графика применения на защитную эффективность камфецина, мы сравнили две схемы его применения. Во-первых, мы использовали его один раз в день в дозе 100 мг/кг/день, основываясь на наших предыдущих результатах. Во-вторых, мы использовали камфецин четыре раза в день (каждые шесть часов) в различной концентрации (от 30 до 4 мг/кг/день). Полученные результаты свидетельствуют о том, что камфецин, применяемый каждые шесть часов, оказывает противовирусный эффект, равный действию эталонного препарата Тамифлю при приеме в дозах 30 и 15 мг/кг/день. Противовирусное действие камфецина 15 мг/кг/сут, распределенного на четыре приема (каждые шесть часов), было статистически равно эффекту 100 мг/кг/сут, но один раз в сутки, т.е. тот же эффект достигался семикратно меньшей суточной дозой препарата. Показан синергетический эффект при одновременном приеме камфецина и озельтамивира.

Optimization of application schedule of camphecene, a novel anti-influenza compound, based on its pharmacokinetic characteristics V.V. ZarubaeV, A.V. Garshinina, A.S. Volobueva, A.V. Slita, O.I. Yarovaya, V.V. Bykov, K.A. Leonov, V.S. Motov, V.A. Khazanov, N.F. Salakhutdinov *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2022, V.36, N 3, 2022, Pp 518-525 doi: 10.1111/fcp.12750

4) Проведен анализ современной литературы, посвященный синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений на основе монотерпенов и их производных. Монотерпены и их производные являются ключевыми ингредиентами в разработке и производстве новых фармакологически активных соединений. В частности, бициклические монотерпены, имеющие два конденсированных цикла, также проявляют достаточно разнообразную биологическую активность. Однако, помимо широкого спектра нативной биологической активности, монотерпены и их производные обладают высокой энантиомерной чистотой, что делает их перспективным исходным материалом для синтеза комплексных соединений, применяемых далее в гетерогенном катализе. Обзор состоит из двух частей. Первая часть включает в себя рассмотрение работ, посвященных синтезу соединений, объединяющих ядро АГС с фрагментом монотерпена через линкер или напрямую, не включающие стадии формирования гетероциклического ядра в синтезе. Во второй части рассмотрены работы, посвященные получению производных АГС из монотерпенов, включающие в себя стадии формирования гетероциклического ядра. В обеих частях представлены данные о биологической или каталитической активности полученных соединений.

Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds Obtained from Monoterpenes or Their Derivatives: Synthesis and Properties V.V. Chernyshov, I.I. Popadyuk, O.I. Yarovaya, N.F. Salakhutdinov *Topics in Current Chemistry*, 2022, V. 380, Art. number: 42 doi: 10.1007/s41061-022-00399-1

5) Для исследования состава жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов (с их предварительным выделением) проведена пробоподготовка биологического материала от 65 пациентов с выявленным колоректальным раком I-II стадии. В результате анализа полученных результатов выявлено снижение насыщенных и высоко достоверное повышение большей части полиненасыщенных жирных кислот с преобладанием омега-3. Полученные данные свидетельствуют о перспективности исследования изучаемых показателей как возможных маркеров для ранней диагностики колоректального рака.

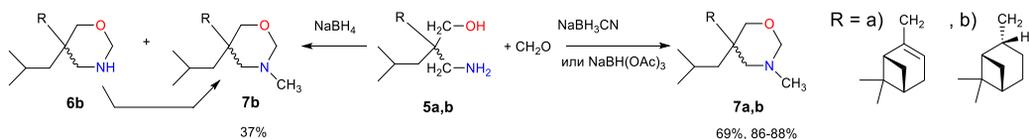
Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как биомаркеры для диагностики ранних стадий колоректального рака М.В. Кручинина, В.Н. Кручинин, А.А. Громов, М.В. Шашков, А.С. Соколова, И.Н. Яковина, А.А. Шестов Сибирский онкологический журнал. 2022. Т. 21. № 2. С. 65-80.

doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-65-80

6) Методом ВЭЖХ-МС/МС был проведен метаболомный скрининг плазмы пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровым контролем. Анализ полученных данных позволил выявить более 100 метаболитов, различающих две группы, а поиск метаболитических путей показал, что они относятся главным образом к метаболизму аминокислот, и биосинтезу аминоксил-тРНК. С использованием ANDsystem была выполнена реконструкция генных сетей, описывающих генную регуляцию выявленных метаболитических путей, работа которых нарушена белками коронавируса у пациентов с COVID-19. Было обнаружено, что наибольший вклад в регуляцию путей вносят неструктурные белки *orf8* и *nsp5*, а также структурный белок *E*. Реконструкция генных сетей позволила сделать гипотезу о молекулярном механизме взаимодействия вирус – хост при патологии COVID-19, а также является основой для дальнейших *in silico* и *in vitro/in vivo* исследований метаболитических путей белков SARS-CoV-2. Кроме того, сделано предположение о перспективности разработок вакцин против коронавируса и стратегий лечения COVI-19 на основе контроля неструктурных белков вируса.

V.A. Ivanisenko, E.V. Gaisler, N.V. Basov, A.D. Rogachev, S.V. Cheresiz, T.V. Ivanisenko, P.S. Demenkov, E.L. Mishchenko, O.P. Khripko, Yu.I. Khripko, S.M. Voevoda, T.N. Karpenko, A.J. Velichko, M.I. Voevoda, N.A. Kolchanov, A.G. Pokrovsky Plasma metabolomics and gene regulatory networks analysis reveal the role of nonstructural SARS-CoV-2 viral proteins in metabolic dysregulation in COVID-19 patients. *Scientific Reports*, 2022, V. 12, Article number: 19977. doi:10.1038/s41598-022-24170-0

7) Разработан новый метод синтеза 5,5-дизамещенных N-метил-1,3-оксазинанов в виде смеси диастереомеров по положению 5, содержащих в положении 5 монотерпеновые и разветвленные алкильные заместители. 1,3-Оксазинаны впервые были получены при взаимодействии 2,2-замещенных 3-аминопропан-1-олов с формальдегидом и боргидридами натрия в одну стадию. 2,2-Несимметрично замещенные 3-аминопропан-1-олы получали по четырехстадийной схеме, включающей: 1) конденсацию Кневенагеля цианоэтилацетата с альдегидом (изобутираль, миртеналь); 2) гидрирование аддукта с образованием 2-монозамещенных цианоэтилацетатов; 3) C-алкилирование алкилбромидами (пиненилбромид, изобутилбромид) с получением 2,2-дизамещенных цианоэтилацетатов; 4) восстановление алюмогидридом лития с образованием 2,2-дизамещенных 3-аминопропан-1-олов.



Синтез 5,5-дизамещенных n-метил-1,3-оксазианов, содержащих монотерпеновые фрагменты. И. В. Нечепуренко, К. П. Волчо, Н. Ф. Салахутдинов. Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. 2022.

Грант РФФИ № 21-13-000266

Руководитель проекта: Салахутдинов Н.Ф.

«Дизайн новых агентов для борьбы с респираторно-синцитиальным вирусом у детей на основе трансформаций природных соединений»

В результате проведенных исследований с учетом ранее полученных результатов осуществлен направленный синтез представителей всех выбранных химических библиотек, включая производные монотерпеноидов, кумаринов, берберинов и диффрактаевой кислоты. Определены данные цитотоксичности и противовирусной активности большого количества синтезированных соединений в отношении респираторно-синцитиального вируса. Среди всех групп веществ идентифицированы соединения, сочетающие высокую активность с низкой цитотоксичностью и обладающие высокими индексами селективности, что позволяет рассчитывать на выявление соединений лидеров в большинстве изучаемых структурных типов соединений. С использованием различных подходов показано, что поверхностный белок F, ответственный за проникновение вируса в клетку, может рассматриваться в качестве потенциальной биологической мишени для этих соединений.

Грант РФФИ № 19-13-00040

Руководитель проекта: Волчо К.П.

«Новые ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстераз, ферментов системы репарации ДНК, для противоопухолевой терапии»

В результате проведенных исследований осуществлен направленный синтез большого набора производных монотерпенов и усниновой и дезоксихолевои кислот. Тестирование значительной части синтезированных соединений на способность ингибировать ферменты репарации ДНК TDP1 и TDP2, важных мишеней для комплексной противоопухолевой терапии, позволило выявить новые 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.

Грант РФФИ № 22-73-00046

Руководитель – Ли-Жуланов Н.С.

«Рациональный дизайн новых азолов, содержащих монотерпеновые фрагменты, в качестве безопасных противогрибковых агентов широкого спектра действия»

В результате проведенных исследований синтезированы фтор- и хлорсодержащие азольные промежуточные соединения в необходимых количествах. Получен набор различных монотерпен-пиперазиновых производных. Синтез целевых азолов осуществлен с использованием полученных строительных

блоков. Для новых соединений оптимизированы методики синтеза и получено достаточное количество чистого вещества для дальнейших исследований их физико-химических свойств и подтверждения структуры. Проведено тестирование противогрибковой активности некоторых из полученных соединений. Показано, что синтезированные монотерпен-содержащие азолы проявляют высокую противогрибковую активность, значительно превосходящую таковую у препарата сравнения флуконазола.

Грант РФФИ №22-23-00618

Руководитель – Яровая О.И.

«Разработка селективных ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 на основе доступных растительных метаболитов»

В результате работы над задачами, поставленными в представленном проекте, был проведен масштабный скрининг разнообразных классов химических соединений в отношении основной протеазы 3CL^{pro} вируса SARS-CoV-2 с использованием разработанной нами биологической тест системы. Было протестировано более 130 соединений – производных природных соединений. Было показано, что производные (+)-усниновой кислоты имеют сопоставимый уровень ингибирующей активности по сравнению с их энантиомерами. Высоким потенциалом в качестве ингибиторов основной вирусной протеазы обладают производные тритерпеновых соединений. Проведена проверка усниновой кислоты и ее производных, модифицированных по различным положениям дибензофуранового остова (+)-усниновой кислоты в отношении вирусов SARS-CoV-2, выявлены соединения, проявляющие широкий спектр биологической активности. С целью выявления механизма действия проведено тестирование соединений с использованием псевдовиральной системы, имеющей на своей поверхности гликопротеин S вируса SARS-CoV-2, выявлены соединения, являющиеся ингибиторами входа вируса. На основании анализа результатов молекулярного моделирования можно предположить, что производные усниновой кислоты связываются в N-концевом домене в сайте связывания метаболита распада гемоглобина.

Грант РФФИ №22-73-00168

Руководитель – Соколова А.С.

«Разработка противовирусных агентов на основе природных соединений с потенциалом широкого спектра действия нацеленных на этап слияния мембран»

В рамках реализации данного проекта синтезирована серия производных включающих 1,7,7-триметибицикло[2.2.1]гептановый остов или 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептановый остов и насыщенный азотсодержащий гетероциклический фрагмент. В качестве исходных природных соединений использован камфен и α -пинен. Некоторые из синтезированных производных исследованы на противовирусную активность и цитотоксичность. Обнаружены агенты, обладающие противовирусным действием в отношении псевдовирусных частиц, несущих на своей поверхности гликопротеин вируса Эболы и Марбург.

Грант РФФИ №20-13-00029

Руководитель – Лузина О.А.

«Разработка новых мультитаргетных гипогликемических средств путём направленной модификации природных соединений»

В результате выполнения данного проекта был открыт новый класс соединений, производных природного соединения берберина, обладающих гипогликемической активностью в низких дозах, не токсичных в изучаемых дозах, перспективных для

дальнейшего исследования. С использованием построенной нейросетевой системной мультитаргетной модели гипогликемической активности среди производных природных соединений выявлены новые соединения структурных классов 7-О-терпенилкумаринов, холевых кислот и усниновой кислоты, обладающие существенным гипогликемическим эффектом в ОГТТ или в модели сахарного диабета, индуцированного аллоксаном.

Грант РФФ №21-73-00246

Руководитель – Куранов С.О.

«Синтез фенилпропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов, в качестве потенциальных агонистов FFA1 γ и изучение их противодиабетической активности»

В результате выполнения данного проекта были разработаны подходы к синтезу и осуществлен синтез четырех скаффолдов фенилпропановой кислоты, а именно два скаффолда ((бензилокси)фенил)пропановой кислоты, содержащие бромометиленовую, или аминометиленовую группу, и два скаффолда ((феноксиметил)фенил)пропановой кислоты, содержащие альдегидную, либо аминометиленовую группу. На основании полученных скаффолдов и терпеновых спиртов и аминов были синтезированы потенциальные агонисты рецептора FFA1, которые были исследованы в пероральном глюкозотолерантном тесте на мышах.

Грант РФФ №22-23-01068

Руководитель – Рогачев А. Д.

«Синтез новых органических монолитных сорбентов для таргетированного скрининга метаболитов сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС/МС и поиска биомаркеров постоперационного делирия»

В ходе выполнения работ по проекту впервые были разработаны методики синтеза и получены хроматографические колонки с монолитными фторсодержащими органическими сорбентами. Было проведено исследование хроматографических свойств синтезированных колонок с использованием модельных смесей веществ, а также для таргетированного скрининга метаболитов модельной смеси плазмы крови. Впервые было обнаружено, что монолитная колонка с сорбентом на основе 1-винил-1,2,4-триазола позволяет реализовать скрининг метаболитов плазмы крови как в режиме обращенно-фазовой, так и гидрофильной (HILIC) хроматографии, а также изучено хроматографическое поведение некоторых классов метаболитов. Обнаружено, что два указанных режима реализуются с использованием одного и того же набора элюентов (водный раствор 20 мМ карбоната аммония и аммиака, pH = 9.8) и дополняют друг друга, что позволяет расширить круг анализируемых метаболитов и проводить более точный поиск метаболитов как потенциальных биомаркеров.

Грант РФФИ № 20-53-00004 Бел_а.

Руководитель проекта: Волчо Константин Петрович

В результате проведенных исследований обнаружены новые химические превращения, позволяющие получать сложные хиральные гетероциклические соединения из доступных природных веществ, 3-карена и альфа-пинена, являющихся основными компонентами отечественного соснового скипидара. Ряд соединений имеет остовы, не описанные ранее в литературе. С использованием современных каталитических подходов белорусскими участниками проекта выявлены факторы, позволяющие управлять селективностью процессов и получать те или целевые соединения с высокими выходами. Ставшие в результате проведенной работы синтетически доступными соединения представляют большой

интерес для изучения их биологической активности, прежде всего, противоопухолевой.

Грант РФФИ №20-04-60038 Вирусы

«Дизайн и поиск ингибиторов поверхностного белка S вируса SARS-CoV-2»

Руководитель проекта – Салахутдинов Н.Ф.

В рамках проекта мы создали рабочую псевдовирусную систему, имеющую на своей поверхности гликопротеин S. Для сборки частиц была выбрана система псевдотипирования на основе вируса везикулярного стоматита и лентивирусная система. Подобраны оптимальные условия тестирования и выбраны наиболее чувствительные клеточные линии. Для анализа белок-белкового взаимодействия в ходе проекта была разработана система на основе конкурентного взаимодействия ACE2 – RBD. Таким образом, в рамках работы над проектом нами были созданы две суррогатные системы, позволяющие проводить скрининг соединений и дающие понимание о механизме противовирусного действия.

При работе над проектом нами были проверены с использованием псевдовирусной системы несколько классов производных терпеновых соединений, синтезированных как по описанным ранее коллективом методикам, так и новых веществ. Было показано, что арбидол, используемый в качестве препарата сравнения, обладает активностью на ранней стадии репликации вируса SARS-CoV-2, однако терапевтический индекс, отвечающий за эффективность этого агента не высокий. Обнаружены эффективные агенты на основе (-)-борнеола, проявляющие активность в отношении широкого спектра вирусов SARS-CoV-2, изучен механизм действия.

Крупный научный проект по приоритетным направлениям научно-технологического развития в рамках подпрограммы «Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства» государственной программы Российской Федерации «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» «Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний (участник НИОХ СО РАН)»

Руководитель – Салахутдинов Н.Ф.

Проект посвящен разработке научных основ конструирования лекарственных препаратов для комплексной терапии и профилактики инфекционных заболеваний вирусной этиологии и поиску новых противопаркинсонических агентов производных среди монотерпеноидов.

В области создания противовирусных агентов:

- был обнаружен новый тип противовирусных соединений с бензо[d][1,3]дитиол-2-оной структурой, которые обладают высокой активностью против вируса гриппа H1N1. Продемонстрирована ключевая роль структуры амидного заместителя на противовирусную активность и цитотоксичность исследуемых соединений.

- впервые показано, что в условиях реакции Риттера превращение изокариофиллена приводит к образованию каркасных амидов, имеющих остов природного сесквитерпеноида гинсенола. Изучена противовирусная активность амидов, выявлено соединение-лидер, показана активность с использованием животной модели. Изучен механизм действия и проведено молекулярное моделирование.

- на основе монотерпеноида (+)-камфоры синтезирован ряд новых гетероциклических соединений, для которых продемонстрирована высокая активность против вируса осповакцины и псевдовируса Марбург. Поскольку эти вирусы принадлежат не только к разным видам, но и имеют существенные различия в поверхностных белках и механизмах проникновения вирусов в клетку, представляется перспективным дальнейшее изучение биологической активности такого типа соединений.

- показано, что трансформация сесквитерпена гумулена в условиях реакции Риттера приводит к биомиметическому превращению с образованием каркасного амида, имеющего в основе природный спирт аполлан-10-ол. Полученные соединения проявляют высокую активность в отношении вируса гриппа А H1N1. На основании биологических данных и результатов молекулярного моделирования в качестве возможной мишени предложен гемагглютинин.

- обнаружены новые соединения-лидеры, синтезированные из эпоксида (-)-вербенона и проявившие высокую активность против вируса желтой лихорадки, вызывающим тяжелое заболевание и уносящее ежегодно десятки тысяч жизней. Для наиболее активного соединения проведено определение механизма действия с помощью исследований по отбору вирусной резистентности. Это соединение является многообещающим кандидатом для лечения желтой лихорадки действующее на белок NS4b вируса желтой лихорадки. Найденное соединение-лидер перспективно для дальнейшего продвижения и создания на его основе еще более эффективных ингибиторов флавивирусов.

В области поиска новых противопаркинсонических агентов:

- разработаны необходимые методики для направленной модификации монотерпеноида (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола, проявляющего высокую антипаркинсоническую активность, по различным положениям, с целью получения производных, содержащих фрагменты азотистых гетероциклов. В результате проведенных исследований с использованием разработанных оригинальных подходов синтезирован большой набор новых производных (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола, содержащих гетероциклические фрагменты по положениям 1, 2 и 9. Изучение противопаркинсонической активности полученных соединений в экспериментах *in vivo* позволило выявить высокоактивные производные, перспективные для дальнейшей разработки.

- впервые, в рамках научного сотрудничества с Университетом Хельсинки (Финляндия), осуществлено тестирование набора производных (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола на способность стимулировать выживаемость и регенерацию дофаминовых нейронов. В результате проведенных исследований обнаружено соединение, способное поддерживать выживаемость дофаминовых нейронов в культуре клеток и защищать нейроны от воздействия нейротоксина в экспериментах *in vitro* в рекордно низкой концентрации 1 нМ. В экспериментах *in vivo* соединение в низкой дозе 1 мг/кг не только ослабляло симптомы паркинсонического синдрома, вызванного введением нейротоксина МРТР, но и стимулировало регенерацию дофаминовых нейронов, поврежденных МРТР. Найденное соединение является высокоперспективным для его дальнейшей разработки в качестве противопаркинсонического агента, направленного и на купирование симптомов болезни Паркинсона, и на защиту дофаминовых нейронов от нейродегенеративных изменений, и, возможно, на регенерацию поврежденных нейронов.

Стипендия Президента СП-483.2021.4

Руководитель – Ли-Жуланов Н.С.

«Синтез новых биологически активных азотсодержащих октагидрохроменов на основе монотерпеноида (-)-изопулегола»

Исследование направлено на поиск новых эффективных и безопасных анальгетических агентов на основе монотерпеноида (-)-изопулегола. Используя реакцию Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, хлорацетонитрилом и различными альдегидами, нами получены 2-хлорацетамидные производные октагидрохромена. Их последующее взаимодействие с набором вторичных аминов приводит к целевым продуктам. Показана высокая анальгетическая активность полученных соединений.

Стипендия Президента СП-4779.2021.4

Руководитель – Соколова А.С.

«Синтез новых производных природных соединений, обладающих противовирусной активностью»

В рамках выполнения данного исследования был синтезирован ряд производных 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-диамина и 1-амино-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-она. На первом этапе был оптимизирован синтез исходных аминов. На втором этапе была синтезирована серия производных включающих насыщенный азотсодержащий гетероцикл. Полученные агенты были исследованы на противовирусную активность в отношении вируса гриппа, псевдовируса SARS-CoV-2 и псевдофиловирусов. Найдены эффективные противовирусные агенты.

Стипендия Президента СП-2194.2022.4

Руководитель – Ковалева К.С.

«Синтез пятичленных азогетероциклических производных триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-она в качестве новых ингибиторов опасных вирусных инфекций»

В ходе выполнения проекта на основе монотерпеноида (+)-камфоры был синтезирован набор N-замещенных тиосемикарбазонов. Далее под действием *l*-замещенных 2-бромацетофенонов из них была получена обширная библиотека 2,3-дигидротиазолов. Противовирусная активность соединений была протестирована в отношении вируса осповакцины и псевдовируса Марбург. Найдены производные, обладающие заметной активностью в отношении обоих вирусов.

Грант РФ № 17-75-20120

Руководитель Марков А.В (ИХБФМ СО РАН) (Саломатина О.В. (НИОХ))

Механизмы противовоспалительного и противоопухолевого действия полусинтетических производных глицирретовой кислоты, содержащих цианоеноновый фрагмент в кольце А

Продолжены исследования по синтезу производных Солоколлона (цианоенового соединения на базе 18βН-глицирретовой кислоты) - амидоксимными и 1,2,4-оксадиазольными фрагментами, с целью выявления закономерности структура – биологическая активность: влияние ароматического кольца, влияние природы и расположения заместителя в ароматическом кольце. Полученные соединения были исследованы на цитотоксическую активность в отношении линий клеток нейробластомы U87, меланомы В16 и нетрансформированная линия клеток hFF3

Договор № 1-5/77-22 от 05.09.2022 «Проведение процедуры докинга к гликолитическим ферментам и проведение экспериментов по изучению растворимости и стабильности синтезированных фосфорилированных пространственно-затрудненных фенолов, имеющих в своём составе арильные и гетероциклические фрагменты»

в рамках Гранта Минобрнауки России в ФИЦ КазНЦ РАН (соглашение № 075-15-2022-1128 от 30.06.2022 г.) «Молекулярный дизайн редокс-активных гетероциклических систем – новых противоопухолевых агентов».

Руководитель темы: Волчо К.П. Объектом докинга служили 11 веществ, конъюгатов фосфонатов, 3,5-ди-третбутилфенолов-4 и 2,4-уреабензолов с замещенными фенилами при мочевилах или 2,4-уреапиридинов-3 с замещенными фенилами при мочевилах, в виде обоих энантиомеров, всего 22 индивидуальных соединения. Целью работы являлось изучение сродства соединений методом молекулярного докинга к различным активным центрам белков, участвующих в процессах гликолиза раковых клеток, для определения возможной мишени соединений. Исходя из результатов молекулярного докинга, возможной мишенью соединений может являться активаторный аллостерический центр пируваткиназы PKM2.

Объектами исследования для изучения растворимости и стабильности в крови мыши служили два вещества, М-44 и М-50, которые являются производными ((3,5-ди-третбутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил)фосфоновой кислоты. Вещество М-44 является диизопропиловым эфиром фосфоновой кислоты, имеющим в качестве заместителя по одной аминогруппе димианопиридинового фрагмента 5,7-динитробензо[с]-[1,2,5]оксадиазол-1-оксид. Обнаружено, что агенты М-44 и М-50 хорошо растворяются как в полярном апротонном растворителе (ацетонитрил), так и полярных растворителях, смешивающихся с водой (метанол) и образующем с ней две отдельные фазы (хлороформ). Полученные с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрической детекцией результаты говорят о том, что оба исследованных вещества претерпевают медленный метаболизм в цельной крови мыши. Эти данные необходимо учитывать при разработке методик их количественного определения при изучении фармакокинетики.

Договор НИР №2357/2022/СКИФ от 31.10.2022 по теме: «Синтез биологически активных веществ – потенциальных противовирусных препаратов»

Проведены химические модификации природных соединений – камфоры, фенхона, борнеола, кариофиллена, тритерпеновых кислот. Для всех соединений получен полный спектр физико-химических данных, подтверждающих их химическую чистоту. Синтезированы соединения, перспективные для использования в качестве лигандов для кристаллизации с вирусными белками – производное на основе усниновой кислоты в качестве ингибитора основной вирусной протеазы, сложноэфирные производные борнеола в качестве ингибиторов поверхностного белка S вируса SARS-CoV-2 и производные камфоры в качестве ингибиторов гемагглютина вируса гриппа. Синтезированы вещества, ингибиторы ортопоксирисов широкого спектра действия для проведения РСА анализа.

Лаборатория медицинской химии

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

Государственное задание Разработка и развитие методов селективного синтеза новых групп практически полезных гетероциклических систем и лекарственных агентов на основе хемоселективных каталитических превращений растительных терпеноидов, алкалоидов, спиростанов и кумаринов (направление 1.4.5.3) Объектами исследований являются тритерпеноиды бетулоновая и урсоловая кислоты, трициклические дитерпеноиды изопимаровая левопимаровая кислоты, хинолизидиновый алкалоид лупинин, карбонилиновый алкалоид гармин, изохинолиновый алкалоид синоменин, пуриновый алкалоид кофеин, спиростанол диосгенин, метиленлактоны эудесманового типа и фурукумарин пеucedанин.

Цель работы: разработка методов направленных синтетических превращений указанных природных соединений и их производных с помощью современных синтетических методов и подходов.

Разработаны методы синтеза химической библиотеки новых противовоспалительных агентов на основе трициклического дитерпеноида изопимаровой кислоты, концевая карбоксильная группа в которых удалена на два или три метиленовых звена от трициклического остова на основе реакции олефинирования по Виттигу и Хорнеру-Уодсворту-Эммонсу изопимариналя и его гомолога. Кросс-сочетанием производных изопимаровой кислоты с замещенными иодаренами, катализируемым ацетатом палладия в присутствии карбоната серебра синтезированы (*E*)-16-арилзамещенные производные трициклических дитерпеноидов. Конденсация полученного *in situ* дихлорангидрида (*E*)-18-нор-4-(карбоксиэтил)-16-(2-карбоксиэтил)изопимара-7,15-диена с гидрохлоридом пропаргиламина приводит к соответствующему диалкину, который легко вступает в CuAAC реакцию с диазидом, давая в качестве основного продукта макрогетероциклическое соединение, включающее фрагмент трициклического дитерпеноида пимаранового типа и 1,2,3-триазольные кольца в линкерной цепи. Взаимодействие полученного *in situ* хлорангидрида (*E*)-18-нор-16-азидо-4-(карбоксиэтил)изопимара-7,15-диена с гидрохлоридом пропаргиламина или алкинилзамещенным производным защищенного Gly-Gly дипептида приводит к соответствующим азидоалкинам. Внутримолекулярная CuAAC реакция азидодипептидилалкина приводит к макрогетероциклическому производному, содержащему дипептидный и триазольный фрагмент в линкерной цепи. Полученные соединения обладают большей (по сравнению с соответствующими производными изопимаровой кислоты) цитотоксичностью на моделях опухолевых клеток MCF-7, U-87 и DU-145 (GI₅₀ наиболее активного соединения составляет 6.3 мкМ, индекс селективности >7) (MTT тест). Разработан метод синтеза производных бетулина и бетулоновой кислоты на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 30-азидопроизводных лупановых тритерпеноидов с алкильными производными галловой кислоты. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения C-28 пропаргильных производных урсоловой кислоты с азидопроизводными галловой кислоты или C-28 азидов урсоловой кислоты с пропилильными производными галловой кислоты синтезированы новые гибриды пентациклических тритерпеноидов с производными полифенолов. Было синтезировано 17 гибридов, замещенных по C-28 урсанового ядра, 8 производных лупана (по C-30) были связаны через 1,2,3-триазол с различным замещением

модифицированного галлатного фрагмента. Три гибрида 20, 24а, 27 были обнаружены *in vitro* как мощные ингибиторы перекисного окисления липидов. Указанное в заголовке соединение 20 с отсутствием явной цитотоксичности может служить многообещающим антиоксидантным средством и требует дальнейших исследований (изучения механизма и биоактивности). На основе результатов скрининга гибридных продуктов *in vitro* (PI3K/АКТ и MIF 25 выявлены перспективные соединения с противовоспалительным действием.

Предложен метод синтеза 8-(иодэтинил)кофеина. На основе CuAAC-реакции 8-(иодэтинил)кофеина с различными азидами предложен региоселективный метод синтеза 8-[алкил(арил)-1,2,3-триазол-4-ил]- или 8-[1-алкил-5-иод-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3,7-триметил-1*H*-пурин-2,6-дионов. Разработан альтернативный мультикомпонентный метод синтеза указанных 1,4-дизамещенных 5-иод-1,2,3-триазолов из 8-этинилкофеина.

Предложен метод селективного иодирования 8-ацетилгармина с образованием 6-иод-8-ацетилгармина. Изучены условия реакции кросс-сочетания 6-иод-8-ацетилгармина с терминальными алкинами. Разработаны способы получения 6-этинил-8-ацетилгармина и 6-этинилгармина. Синтезированы гибридные соединения нового типа, содержащие структурные фрагменты карболинового алкалоида гармина и халкона, соединенные 1,2,3-триазольным линкером. Ключевая стадия синтеза включала Cu-катализируемую реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения 8-ацетил-6-этинилгармина с азидопроизводными халконов. Осуществлена модификация 4-О-метилсиноменина и 14-гидроксикодеинона с реагентом Рупперта-Пракаша (трифторметилтриметилсилан, CF₃SiMe₃) в присутствии фторида тетрабутиламмония с введением трифторметильных заместителей в положение С-6 остова по схеме нуклеофильного присоединения трифторметил-аниона по атому углерода С-6. Выявлено влияние пространственной конфигурации цикла D остова на стереоселективность нуклеофильного присоединения трифторметил-аниона по положению С-6. Новые трифторметилзамещенные производные 4-О-метилсиноменина и 14-гидроксикодеина открывают дополнительные возможности для направленных модификаций алкалоидов синоменина **1** и тебаина **2** и получения селективных биологически активных агентов. Осуществлены некоторые превращения синтезированных стереоизомерных фторсодержащих алкалоидов.

Проект РНФ№ 18-13-00361-П. Гибридные молекулы на основе растительных алкалоидов, кумаринов и терпеноидов - привилегированные скаффолды для биологически активных веществ и лекарственных агентов. Способы гибридизации (итоговый отчет).

Основное внимание при выполнении исследований по проекту уделено разработке методов химических модификации доступных растительных метаболитов дитерпеновых и пуриновых алкалоидов, дитерпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов, выявленных ранее соединений лидеров путем направленного введения групп и фрагментов, определяющих селективность биологического действия. Исследования предусматривали развитие и продолжение работ по проведению доклинических исследований и изучению механизмов действия антиаритмических, противоопухолевых, антихолинэстеразных и антибактериальных агентов. (производные дитерпеновых алкалоидов, кумарин-азольных гибридов, лабданоид-азольных гибридов, аминоалкинилзамещенных пуриновых алкалоидов).

Изучена циклоконденсация новых α,β -ацетиленовых кетонов алкалоида лаппаконитина с рядом нуклеофилов (гидроксиламин, азид натрия и триметилсиллилазид). Синтезирован ряд 3,5-дизамещенных изоксазолов, содержащих фрагменты растительного алкалоида лаппаконитина в положении С-3. На результат реакции значительное влияние оказывают условия реакции циклоконденсации, позволяющие синтезировать производные изоксазола или 5-гидрокси-4,5-дигидроизоксазола. Найдены условия, в которых производные гидроксидигидроизоксазолов могут превращаться в производные изоксазола с количественным выходом.

Разработан одnoreакторный метод синтеза гибридных структур, содержащих фрагменты 1,5-бензодиазепина и лаппаконитина. Выявлена зависимость выхода целевых 1,5-дизазино-лаппаконитинов от природы заместителя в ароматическом кольце. Изучена антиаритмическая и анальгетическая активность новых производных лаппаконитина. Выявлена селективность антиаритмического действия на модели адреналовой аритмии. Найдено соединение-лидер, которое обладало значительной анальгетической и антиаритмической активностью при значительном снижении острой токсичности лаппаконитина. Получены данные *in silico* о механизме антиаритмического действия новой группы оригинальных производных дитерпеновых алкалоидов. Получены новые знания о возможности направленных превращений и реакционной способности сложных молекулярных архитектур алкалоидов дитерпенового типа.

Впервые синтезирована новая группа алкин-1,2-дионон на основе лабданового дитерпеноида фломизиоковой кислоты, которые рассматриваются как ценные интермедиаты в синтезе разнообразных гетеро- и карбоциклических производных. Наличие в структуре последовательно расположенных двух карбонильных групп и тройной связи открывает варианты для проведения селективных реакций гетероциклизации с различными нуклеофилами.

Предложен вариант синтеза конъюгатов спиростенола диосгенина с пиразолами. Исследованный подход представляет одnoreакторный четырехкомпонентный синтез включающий последовательность реакции диосгенина с хлористый оксалилом, реакцию Стефенса-Кастро образовавшегося хлорангидрида с терминальными алкинами, и циклоконденсацию алкинилдикетонов диосгенина с гидразинами. Выход 1,3,5-тризамещенных пиразолов достигает 46-60%. Проведение реакции спиростеновых алкинилдикетонов с фенилгидразином в 2-метоксиэтаноле при комнатной температуре позволило выделить алкинилзамещенные (E)- и (Z)- гидразоны в качестве основных продуктов. Дополнительно выделяли изомерный 2,3,5-тризамещенный пиразол 33 (выход 7%) – продукт реакции Михаэля-енаминогидразонной таутомерии и гетероциклизации. Изучение противовоспалительной активности на модели гистаминового воспаления показало значительную противовоспалительную активность пиразоло-диосгенина. Методом молекулярного докинга показано, что новые производные встраиваются в сайт связывания Kelch-домена белка Keap1 за счет своего алкинилгидразонового или пиразольного заместителя с образованием большего количества нековалентных связей и имеют более высокое сродство, чем остов исходной молекулы диосгенина.

Показано, что взаимодействие изоалантолактона и 4,15-эпокси изоалантолактона с гидразоной кислотой, образующейся *in situ* из азида натрия и уксусной кислоты в присутствии триэтиламина в среде толуола или ДМФА, протекает контролируемо и, в зависимости от природы растворителя приводит к

(11R)-13-азидо-11,13-дигидроизоалантолактонам или (11R)-11,13-азиридино-11,13-дигидроизоалантолактонам (растворитель ДМФА, 80°C) и продуктам селективного раскрытия азиридинового цикла азид-анионом– (11S)-11-амино-13-азидо-11,13-дигидроизоалантолактонам (выход 73%). Раскрытие (11S)-спироазиридина протекает стереоселективно по менее стерически затрудненному атому углерода C-13.

Для получения фторсодержащих производных метиленлактонов эудесманового типа изучено взаимодействие изоалантолактона с реагентом Рупперта-Пракаша. Реакция характеризуется высокой регио- и стереоселективностью. В результате реакции происходит образование 4,15-гем-(дифторциклопропано)изоалантолактона в качестве единственного продукта реакции. Показана высокая активность фторсодержащего метиленлактона в реакциях Сузуки и Хека. Селективность образования лактонов экзометиленового типа для дифторциклопропилзамещенного лактона оказалась несколько выше, чем для изоалантолактона и 4,15-эпоксизоалантолактона.

Предложен подход к синтезу арилзамещенных природных спонгиановых дитерпеноидов на основе каскадного превращения, включающего внутримолекулярную реакцию Хека 16-бром-ламбертиановой кислоты и арилирование палладиевого интермедиата арилборной кислотой. Найдены условия проведения превращений с образованием тетрациклического продукта, выявлена диастереоселективность реакции. Предложенный процесс домино реакции позволяет синтезировать 17-арилзамещенные производные редкой группы биологически интересных изоспонгиановых -дитерпеноидов маргинатафуранового типа.

Синтезирована новая группа производных природных метилксантинов (кофеина, теобромина и теофиллина) в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АсХЭ). Предложенный подход представляет одnoreакторную трехкомпонентную реакцию 8-этинилкофеина, 1-(проп-2-инил)- или 7-(проп-2-инил)-диметилксантинов с формальдегидом и вторичными аминами, катализируемую соединениями меди (I) (A3-сочетание). Биологическую активность соединений нового типа оценивали по методу Эллмана. Выявили соединения, проявляющие сильную ингибирующую активность в отношении АсХЭ с IC₅₀ 0.25, 0.552, 0.089, 0.746 и 0.121 мкМ соответственно. Методом молекулярного докинга проанализирован способ связывания наиболее активных молекул с АсХЭ. Большинство активных соединений взаимодействовали с остатками аминокислот Tyr341, Phe338, Trp86 и Phe295, важными остатками кармана связывания АсХЭ, что указывает на то, что все лиганды хорошо вписываются в каталитический сайт, и может быть объяснением соответствующих данных по активности *in vitro*.

В результате выполнения проекта РФФ в 2022 году опубликовано 8 научных статей в журналах, индексируемых Web of Science, получен 1 патент РФ. Защищена 1 кандидатская диссертации участником проекта.

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

Проект РФФИ № 19-53-44003 Монг_т. “Возобновляемое сырье как источник для создания таргетных противоопухолевых агентов. Структурный анализ и направленные химические трансформации низкомолекулярных метаболитов флоры Сибири и Монголии” (итоговый отчет).

Получены данные о составе алкалоидов растения *Aconitum coreanum*, выявлены различия в составе алкалоидов аконита произрастающего на территории Монголии

и Дальнего Востока. Выделены и охарактеризованы алкалоиды аконитинового (делькозин, дельфинифолин, кондельфин), гетатизенового (акоридин и 2,11,13-триацетилхетизин) и напеллинового (зонгорин) типов.

Изучен состав экстрактивных веществ двух растений семейства зонтичные сапожниковия растропыренная *Saposhnikovia divaricata*, и горчичника *Peucedanum terebinthaceum*, произрастающих на территории Бурятии и Северной Монголии. Предложены методики выделения и разделения индивидуальных кумаринов указанных растений. Экстракцией корней горчичника выделены фурукумарины дельтоин, пеucedанин и пиранокумарины декурсин, (+)-птериксин. Выход последнего достигает 0.98%. Последовательная экстракцией корней *S. divaricata* растворителями возрастающей полярности выделили фуранокумарины бергаптен, изоимператорин, оксипеucedанин гидрат, мармезин, линейный пиранокумарин (+)-декурсинол и ангулярный пиранокумарин (-)-прерупторин В. 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).

Изучен состав флавоноидов и ксантонов ириса кожистого *Iris scariosa*. Выделено 7 изофлавонов: 2 флаванона и 4 флавона. Впервые показано наличие в экстрактах ирисов пиноцембрина и артемизетина. Анализ образца экстракта методом ВЭЖХ позволил определить наличие в экстракте значительного разнообразия флавоноидов. Была определена концентрация пиноцембрина, апигенина, артемизетина, а также кверцетина и его 3-О-рутенозида (рутина). Изучена цитотоксичность *in vitro* в отношении опухолевой клеточной линии мезотелиомы резистентной к цисплатину P31Cis, клеточной линии MeT-5A (SV40 Tag – иммортализованные клетки мезотелиомы), аденокарциномы молочной железы MCF-7 и HepG2 (гепатоцеллюлярной карциномы печени). Установлено, что экстракт корней *Iris scariosa* избирательно действует в отношении клеточной линии молочной железы MCF-7 ($IS_{50} > 5$), также подавляет рост клеток HepG2. Исследуемый экстракт индуцирует апоптоз клеток, носящий выраженный дозозависимый характер.

Исследован состав экстрактивных веществ корневищ ревеня *Rheum rhubarbarum* L., произрастающего в Монголии. Выделено 10- транс-стильбенов, два олигостильбена (димеры *транс*-резвератрола, (-)-эпсилон-виниферин и (-)-*транс*-дельта-виниферин) и 7 соединений антрахиноновой структуры.

Осуществлен синтез ценных метаболитов. Предложены условия получения (+)-*цис*-келлактона из птерексина. Получены данные о противоопухолевой активности указанных нативных кумаринов. Разработан практичный метод синтеза олигостильбена (\pm)- ϵ -виниферина, который включал последовательные реакции иодирования 4'-гидроксистильбена пиностробина, окислительное сочетание, О-метилирование, дегидрогалогенирование и О-деметилирование. Общий выход (\pm)- ϵ -виниферина достигал 12%.

Осуществлены направленные синтетические модификации дитерпеновых алкалоидов, полициклических нафтохинонов и 1-гидрокси-9,10-антрахинона. Исследованы селективные превращения алкалоида кондельфина по гетероциклическому атому азота. Предложена трехстадийная методика N-деэтилирования алкалоида (N-окислирование, расщепление по Коупу и восстановление гидроксилamina) с общим выходом N-деэтильного производного алкалоида более 40%. Трехкомпонентной медь-катализируемой реакцией N-деэтикондельфина с формальдегидом и вторичными аминами синтезированы

новые производные, содержащие различные заместители у гетероциклического атома азота. Получены данные о цитотоксичности новых соединений в отношении опухолевых клеток человека.

Изучены условия реакции Сузуки галогенпроизводных дегидрохинопимаровой кислоты и синтезирована группа арилзамещенных производных полициклических хинонов. Найдены производные полициклических хинонов, которые ингибировали рост опухолевых клеток глиобластомы, на уровне препарата доксорубин. Изучен механизм противоопухолевого действия арилзамещенных полициклических хинонов.

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

Проект № 20-33-90237– Аспиранты. “Разработка методов синтеза ацетиленовых кетонов на основе лупановых тритерпеноидов и направленная модификация структуры с введением пиримидиновых и пиразольных заместителей” (итоговый отчет)

Предложены методы получения амидов бетулоновой кислоты, содержащие фрагменты терминальных арилалкинов. Методы включают синтез амидов бетулоновой кислоты и 4-иоданилином или метиловым эфиром 4-иодфенилаланина, последующую реакцию Соногаширы иодарилзамещенных тритерпеноидов с триметилсилилацетиленом и десилилирование. Выходы терминальных алкинов с учетом трехстадийного синтеза из бетулоновой кислоты составили 55 и 42% соответственно. Терпеноидные терминальные алкины легко вступали в реакцию кросс-сочетания с хлорангидридами бензойных кислот, приводящую к образованию соответствующих терпеноидных α,β -ацетиленовых кетонов. Установлена высокая активность синтезированных алкинилкетон в реакции циклоконденсации с амидиниевыми солями различной природы. В ходе исследований по синтезу пиримидинов были изучены условия циклоконденсации с гидрохлоридами ацетамида, гуанидина и бензамида. Показано, что алкинилкетон успешно конденсируются с гидрохлоридами амидинов при кипячении в MeCN в присутствии избытка K_2CO_3 с образованием 6-арилзамещенных пиримидинов. Изучены условия реакции алкинилкетон с арилгидразинами. Показано, что выход 1,3,5-тризамещенных пиразолов увеличивается при проведении реакции в этаноле в присутствии триэтиламина. Таким образом, синтезированы бифункциональные молекулы нового типа, содержащие фармакофорные фрагменты амида бетулоновой кислоты и (4,6-диарил)пиримидина или амида бетулоновой кислоты и арилпиразола. В ряду синтезированных гибридных структур с фрагментами амида бетулоновой кислоты и диарилпиримидина выявлены соединения, обладающие значительной противовоспалительной активностью. На модели острого воспаления эссудативного типа (введение гистамина), которое инициируется вазоактивными медиаторами и другими гуморальных факторов крови и сосудистой стенки, ингибирующей активностью обладали соединения, содержащие 4-фторфенильный заместитель в положении С-6 пиримидина. Эффект соединения, содержащего аминогруппу в положении С-2 пиримидинового цикла аналогичен эффекту препарата сравнения индометацина. Характерно, что эти соединения не проявляют значимого действия в условиях иммуногенного воспаления, подобного аллергической реакции и связанного с активацией тучных клеток и В-лимфоцитов (конканавалиновая модель). По селективной противовоспалительной активности на этой модели выявлено соединение, содержащие 4-бромфенильный и 2-

аминозаместители в пиримидиновом кольце. Следует отметить, что соединения, не содержащие линкерной группы между фармакофорными лигандами - амидом бетулоновой кислоты и (4,6-диарил)пиримидином обладали более высокой активностью на обоих моделях воспаления *in vivo*. Результаты нашли подтверждение в экспериментах *in silico*.

Результаты исследования по проекту опубликованы в двух статьях (*Steroids and Chemistry of Natural Compounds*) и представлены аспирантом в виде устного доклада на конференции. Диссертация успешно защищена 7 октября 2022 г.

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

Грант Правительства Новосибирской области “Сесквитерпеновые лактоны флоры Сибири - платформа для синтеза селективных противомикробных и противовирусных агентов”

Реакцией Михаэля изоалантолактона с диаминоалканами (этилендиамином, 1,3-диаминопропаном, 1,4-диаминобутаном, 1,6-диаминогексаном и 1,8-диаминооктаном) синтезирован ряд симметричных бисэудесманолоидов, для которых выявлена антибактериальная активность в отношении грамположительных и грамотрицацетных штаммов бактерий: *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus*. Бисэудесманолоиды, содержащие фрагмент этилендиамина и 1,8-диаминооктана проявили наибольшую активность (МИК = 37.5 ± 6.25 ; 14.63 ± 2.35 ; 11.67 ± 4.41 мкг/мл для *E. coli*, *S. aureus* и *B. Cereus* соответственно). Для бис-эудемановых производных с этиленовым линкером установлена способность ингибирования пленкообразование *S. aureus* в МИК 9.17 ± 0.83 мкг/мл. Показано, что при взаимодействии изоалантолактона с гидрохлоридом пропаргиламина в зависимости от условий реакции могут быть получены 13-(пропаргиламино)дигидроизоалантолактон или N,N-бис(эудесмано-13-ил)проп-2-ин-1-амин.

Изучена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения (CuAAC) 13-(пропаргиламино)дигидроизоалантолактона с различными азидами синтезирована библиотека 13-(1,2,3-триазолил)замещенных производных эудесманолоидов, содержащих арильный, алкильный или гетероциклический заместители в положении C-4 триазольного цикла.

Руководитель проекта к.х.н. С.С. Патрушев

Проект РФФИ № 19-33-60043 Перспектива “Синтез фармакологически активных макроциклов, содержащих трициклический дитерпеноид” (итоговый отчет)

Исследования в рамках настоящего проекта включали получение фундаментальных данных о реакционной способности трициклических дитерпеноидов – производных изоимаровой кислоты на основе реакций, катализируемых комплексами переходных металлов (Pd-катализируемые реакции кросс-сочетания и Cu-катализируемая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения – CuAAC-реакции). Предложен полезный, простой и удобный метод синтеза 16-арилизоимаранов с помощью катализируемой палладием реакции кросс-сочетания трициклических дитерпеноидов изоимаровой кислоты с арилгалогенидами в присутствии карбоната серебра. Показано, что карбонат серебра увеличивает скорость реакции. Cu-Катализируемой реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения N,N-дипропаргиламида 16-(карбоксифенил)изоимаровой кислоты с различными диазидами получены оптически активные триазолилсодержащие

макрогетероциклические соединения. Состав и выход продуктов макрогетероциклизации существенно зависит от природы диазида. Описан синтез макрогетероциклических соединений, содержащих в циклической структуре изопимаровую кислоту, соединенную по атомам углерода C-4 и C-16 терпенового остова линкерной цепью, содержащей дипептидный фрагмент (Gly-Gly, Gly-Val, Val-Gly или Val-Val) и триазольный цикл. Реакцией изоцианата изопимаровой кислоты с сульфамидами различного строения синтезированы первые (арилсульфонилуреидо)замещенные производные трициклических дитерпеноидов. Синтезированы производные изопимаровой кислоты, концевая карбоксильная группа в которых удалена от терпенового остова на два или три атома углерода. Ключевыми стадиями в данных превращениях являются реакция Виттига изопимара-7,15-диен-18-альдегида с (метоксиметил)трифенил- λ 5-фосфаном или реакция Хорнера-Уотсворта-Эммонса дитерпеноидных альдегидов с 1-(диэтоксифосфорил)-2-этокси-2-оксоэтан-1-идом. Кросс-сочетанием с 1-азидо-2-иодбензолом и метиловым эфиром 2-иодбензойной кислоты синтезированы (*E*)-16-(арил)-18-нор-4-(карбоксиэтил)-изопимара-7,15-диены, на основе которых получены макрогетероциклические соединения по средствам CuAAC реакции бис-(*N*-пропинил)замещенного амида трициклического дитерпеноида с 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном и внутримолекулярной CuAAC-реакции ((*E*)-2-азидостирил)-додекагидрофенантрен-1-ил)-*N*-(2-оксо-2-((2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)этил)-амино)этил)-пропанамида. Для монокристаллов 6 соединений получены данные PCA. Исследование цитотоксичности на моделях опухолевых клеток MCF-7, U-87, DU-145, HeLa, LNCap, PC3, A549 и иммортализованных фибробластах человека hTERT (MTT тест) позволило сделать некоторые заключения по взаимосвязи структура-активность и выявить перспективные соединения. Макроциклизация дитерпеноидов оказывают значительное влияние на цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека линий MCF-7, U-87 и DU-145. В ряду макрогетероциклических производных выделяется бис-триазольное производное, которое селективно ингибировало рост опухолевых клеток MCF-7, и обладало значительно меньшей токсичностью ($GI_{50} > 100 \mu M$) в отношении неракового контроля ($IS > 15$). Полученные C4-модифицированные производные изопимаровой кислоты показали себя как перспективные противовоспалительные вещества в экспериментах *in vivo*. Для *N,N*-ди(18-нор-изопимара-7,15-диен)-, *N*-(18-нор-изопимара-7,15-диен)-мочевины и 18-нор-4-(4-метоксикарбонилбутил)-, 18-нор-4-(3-метоксикарбонилпропил)изопимара-7,15-диена противовоспалительная активность сопоставима с эффектом препарата сравнения «Диклофенак-натрий».

В результате выполнения проекта опубликовано 4 статьи, две статьи приняты в печать.

Руководитель проекта к.х.н. М.А. Громова

Проект РФФИ № 20-54-44016 (АлтГУ) выполнялся по двум Х/Д № 1-13/105-21: «Разработка схемы выделения и анализа биологически активных фракций лекарственных растений» и Х/Д 1-30/113-21 «Исследование липофильных компонентов лекарственных растений» (ответственные исполнители Кукина Т.П., Половяненко Д.Н.).

Методом хроматомасс-спектрометрии изучен качественный состав липофильных вторичных метаболитов следующих видов лекарственных растений (корневища василька шероховатого *Centaurea scabiosa*, надземная часть рододендрона Адамса *Rhododendron adamsii* Rehd., надземная часть караганы

гривастой *Caragana jubata*), произрастающих в Монголии, и территории Российской Федерации. В качестве экстрагентов использованы гексан, метил-трет-бутиловый эфир, этанол 96%, этанол 70%, этанол 40%, вода дистиллированная. Как известно из литературы, для экстракции липофильных соединений наиболее эффективны неполярные растворители гексан и метил-трет-бутиловый эфир, в фармакопее же в основном используются экстракты полярными растворителями. Экстракты получали двумя различными способами: исчерпывающая экстракция каждым из вышеприведенных экстрагентов и последовательная экстракция с повышением полярности растворителя. Для анализа полученные липофильные экстракты разделяли на кислые и нейтральные компоненты путем обработки растворами щелочи. Кислые компоненты переводили в метиловые эфиры действием диазометана. Нейтральные компоненты неомыляемого остатка анализировали без дериватизации или после ацетилирования. Для получения хроматограмм с более качественным разделением компонентов навески неомыляемых веществ хроматографировали на силикагеле, при этом получены фракции, обогащенные углеводородами, кетонами, спиртами, алифатическими, стероидными и тритерпеновыми соединениями. Полученные пробы экстрактов и фракций переданы в Центр коллективного пользования НИОХ для анализа. В результате идентифицирован ряд малополярных соединений, не обнаруженных ранее в данных видах сырья. Кроме того, наработаны пробы для испытаний физиологической активности. Результаты исследований опубликованы в четырех научных публикациях (статьи в журналах Химия растительного сырья, Russ. J. Biorg. Chem. и две статьи в сборниках AIP Conference Proceedings).

Руководитель исследований к.х.н. Т.П. Кукина

Лаборатория фармакологических исследований

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

Государственное задание Блок 1. Прогнозирование фармакологической активности библиотек новых химических соединений природного и синтетического происхождения, изучение молекулярных механизмов действия фармакологически перспективных агентов с использованием компьютерного моделирования (исследование *in silico*).

Ответственный исполнитель: с.н.с., к.б.н. Баев Д.С.

В рамках сотрудничества лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН с рядом лабораторий НИОХ СО РАН - медицинской химии, физиологически активных веществ за 2022 год осуществлен прогноз биологической активности новых соединений методами QSAR-анализ с использованием программ *PASS* и *PharmaExpert* и скрининг возможной активности, а также моделирование механизмов действия новых соединений с использованием программных пакетов *Autodock Vina* и *Schrodinger Glide* более 500 соединений.

Были получены следующие результаты:

1.1. *Выполнено молекулярное моделирование возможного взаимодействия новых дитерпеновых производных с сайтом связывания бактериальной гиразы В.*

Фермент синтеза ДНК гираза В является одной из перспективных мишеней бактерий, в том числе устойчивых к антибиотикам штаммов *S. aureus*. Согласно результатам молекулярного докинга, наиболее активные соединения **9** и **11** демонстрируют одни из самых низких оценочных энергий связи. Эти соединения характеризуются расположением структурного каркаса левопимаровой кислоты в гидрофобной центральной области сайта связывания, аналогично структуре, имитирующей молекулу АТФ (AMPPNP) (рис. 1А) на границе верхнего и нижнего карманов сайта связывания. Их полиаминовый заместитель проникает в карман полифосфатного хвоста АТФ, имитируя полярные нековалентные взаимодействия фосфатных групп АТФ за счет протонов аминогрупп. Соединение **9** может образовывать водородные связи аналогично молекуле АМРРNP с аминокислотными остатками Glu50 и Asp57, а соединение **11** - с Glu50, Asp57, Gly109. Кроме того, молекулы **9** и **11** взаимодействуют с боковой цепью аминокислоты Asp53, а соединение **11** стабилизируется за счет водородных связей с аминокислотными остатками Gln91 и Ala108 (рис. 1В,Г).

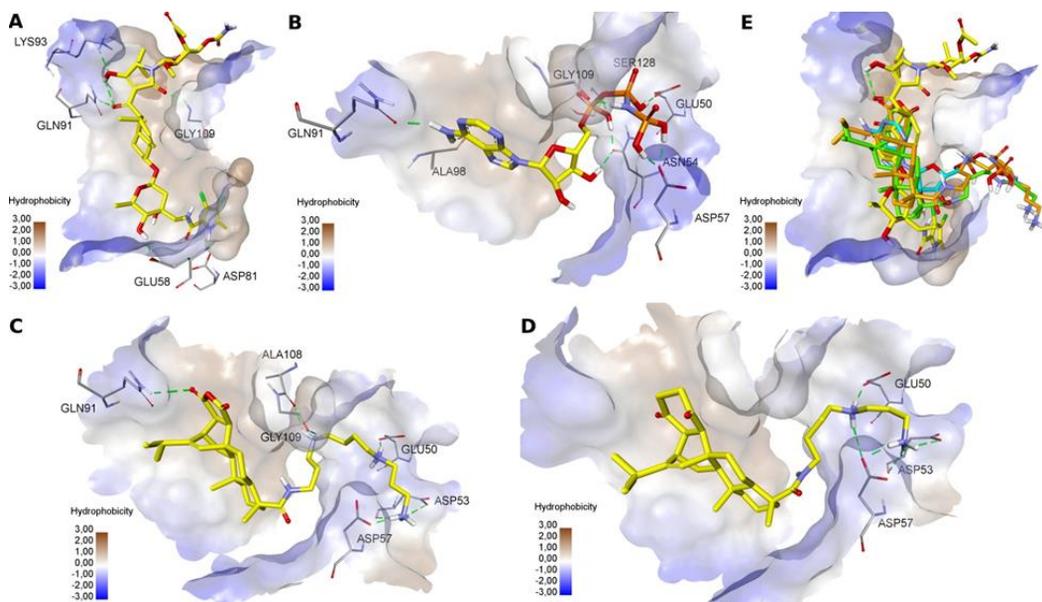


Рисунок 1. Особенности расположения и нековалентных взаимодействий новых производных в сайте связывания гиразы В в сравнении с антибиотиком кибделомицином и АТФ-подобной молекулой АМРРNP. А – кибделомицин, Б – АМРРNP, В – **11**, Г – **9**. Нековалентные взаимодействия соединений в активном сайте показаны пунктирными линиями: зелеными – водородные связи, гидрофобные взаимодействия опущены. Д - суперпозиция структур в сайте связывания (структуры выделены цветом: желтым – кибделомицин, оранжевым – **11**, зеленым – **9**, голубым – АМРРNP).

Smirnova, I.E. Tret'yakova, E.V. Baev, D.S. Kazakova O.B.. Synthetic modifications of abietane diterpene acids to potent antimicrobial agents. *Natural Product Research*, Published Online: 27 Aug 2021, doi:10.1080/14786419.2021.1969566

1.2. Изучение возможного механизма противотуберкулезного действия новых diterпеновых производных.

В последнее время определенный интерес исследователей вызывают компоненты фактора вирулентности микобактерий туберкулеза. Факторы вирулентности не играют значительной роли в росте микобактерий вне клеток-хозяев, но участвует в таких процессах, как инвазия, персистенция, лизис и уклонение от ответов иммунной системы. Одним из классов факторов вирулентности *M. tuberculosis* являются туберкулоинолы. Фермент Rv3378с превращает дифосфат туберкулоинола в туберкулоинол и изо-туберкулоинолы, действуя как фосфатаза/изомеразы. Было разработано несколько бисфосфонатных ингибиторов Rv3378с, которые необратимо связывают активный центр фермента, конкурентно замещая его субстрат - туберкулоинолдифосфат. Лёвопимарный остов нового производного **10** успешно входит в глубокий карман сайта связывания. Для этого производного наблюдается успешная координация с ионом магния обеих его кетогрупп. Суперпозиция структур в сайте связывания показывает, что заместители нового производного **10** плотно занимают внешнюю область сайта связывания вокруг иона магния, частично достигая пространства, занимаемого второй молекулой ингибитора ВРН-629. Заместители нового производного **10** дополнительно стабилизируются в сайте связывания за счет нековалентных взаимодействий. Пи-системы соединения **10** образуют возможное стэкинг-

взаимодействие с боковой цепью аминокислоты Phe213 и электростатическое взаимодействие с Arg37 (рис. 2).

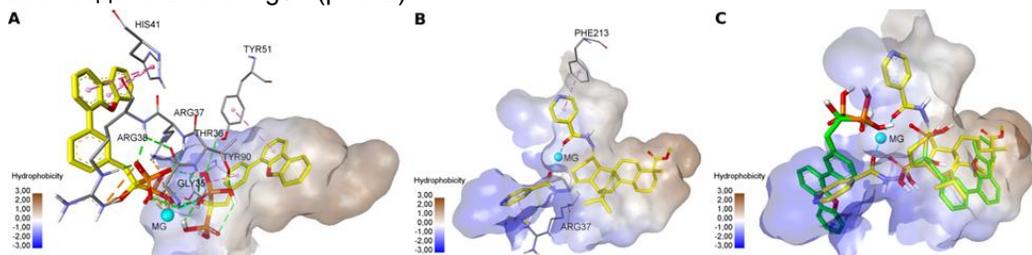


Рисунок 2. Результаты молекулярного докинга: особенности пространственного расположения и нековалентных взаимодействий нового производного **10** в сайте связывания Rv3378c по сравнению с ингибитором VPH-629. А – две молекулы VPH-629, В – **10**, С – суперпозиция структур в сайте связывания (структуры выделены цветом: желтым – **10**, зеленым – две молекулы VPH-629).

1.3. Анализ предположительного механизма противовоспалительного действия новых производных бетулоновой кислоты

С целью изучения возможной связи противовоспалительного эффекта новых производных бетулоновой кислоты с влиянием на сигнальный путь Nrf2/Keap1/ARE проводился молекулярный докинг новых производных в Kelch-домен белка Keap1. Наши предыдущие исследования показали, что гидрофобные тритерпеноидные каркасы неспособны проникать во внутреннюю полость Kelch-домена Keap1. По-видимому, размер и химическая природа заместителей имеют решающее значение для эффективного взаимодействия. Наличие метоксикарбонильного заместителя в этановом линкере приводит к увеличению теоретической аффинности соединений **30** и **27**. Это может быть связано с наличием в линкере полярных атомов кислорода, вступивших в нековалентные взаимодействия с остатками аминокислот. Особенно это характерно для соединения **27**, образующего водородные связи с аминокислотными остатками Arg415 и Arg483. Соединение **30** за счет линкера вступает в водородную связь с Ser363. Интересно, что активные группы конъюгатов с 4-бромфенильным заместителем в 6'-положении пиримидинового кольца (**24**, **30**) проникают в туннель Kelch-домена глубже, чем соединения с 4-фторфенильным заместителем (**21**, **27**). Атом фтора 4-фторфенильного заместителя в 6'-положении пиримидинового кольца может вступать в слабые галогеновые связи, что может препятствовать заместителю проникнуть глубже в туннель и дополнительно стабилизировать его. Атом фтора соединения **21** может образовывать галогеновые связи с Leu365 и Val604, а атом фтора соединения **27**, возможно, взаимодействует с Val463 и Gly464 (рис. 3). Угол вращения связи между тритерпеноидным каркасом и линкером для всех конъюгатов, по-видимому, изменяется динамически, вызывая различные положения каркаса вблизи входа в туннель Kelch-домена Keap1.

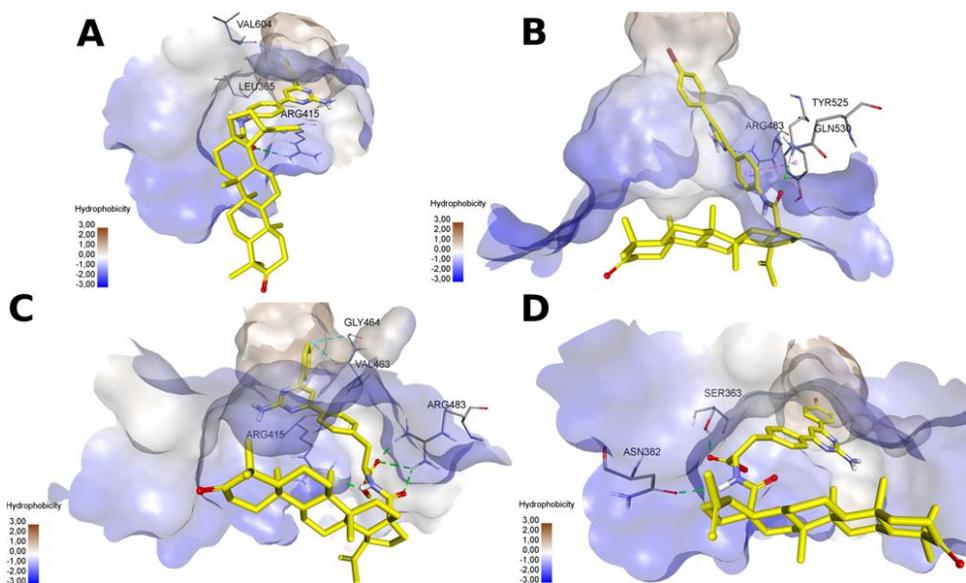


Рисунок 3. Результаты докинга в Kelch-домен Кеар1. Нековалентные взаимодействия соединений (А - 21, В - 24, С - 27, D - 30) показаны пунктирными линиями: зеленым - водородные связи, фиолетовым - стэкинг-взаимодействия, синим - галогенные связи. Гидрофобные взаимодействия опущены.

2. Semenova, M.D. Popov, S.A., I.V. Sorokina, Yu.V. Meshkova, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, E.E. Shults. Conjugates of Lupane Triterpenoids with Arylpyrimidines: Synthesis and Anti-inflammatory Activity. *Steroids*, 2022, V. 184, 109042, doi:10.1016/j.steroids.2022.109042

Блок 2. Проведение первичного скрининга перспективных биологически активных соединений *in vitro*.

Ответственные исполнители: н.с., к.б.н. Маренина М.К., м.н.с. Мешкова Ю.В.

1) Расширена коллекция клеточных культур. На данный момент имеются следующие клеточные линии: **HepG2**- клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека; **MCF-7** – рак молочной железы; **HeLa** – рак шейки матки

HEK293T - клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека;

MG-63 – клетки остеосаркомы; **C3H/10T1/2, Clone 8** – фибробласты эмбрионов мыши; **DF-2** -фибробласты кожи век человека; **Du-145** – андроген нечувствительный рак простаты;

2) Осуществлен скрининг цитотоксических свойств ламбертиановой кислоты и ее 47-ми производных на трех опухолевых клеточных линиях (HepG2, MCF-7 и HeLa). Было выполнено 3 независимых эксперимента по 4-5 повторностей в каждом. В качестве положительного контроля использовали доксорубицин, отрицательного – ДМСО 0.1% (выживаемость клеток 100%).

3) Отработана методика определения потребления глюкозы и высвобождение лактата клетками линии гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2).

Блок 3. Проведение первичного токсико-фармакологического скрининга новых веществ *in vivo*.

Исследования *in vivo* проводились в строгом соответствии с Приказом МЗ РФ № 199н от 1 апреля 2016 г. «Правила надлежащей лабораторной практики» и положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента (Directive

2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes) и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

3.1. Изучение противовоспалительной активности новых структурных типов тритерпеноид-пиримидиновых конъюгатов.

Ответственный исполнитель: в.н.с., д.б.н. Сорокина И.В. Синтез Семенова М.Д. (рук. ЛМХ проф. Шульц Э.Э.)

Исследовали противовоспалительные свойства нового типа тритерпеноид-пиримидиновых конъюгатов, содержащих карбоксамид бетулоновой кислоты с арилпиримидиновыми фрагментами. На моделях острого воспаления лапы мышей, индуцированного гистамином или конканавалином-А протестировано 15 новых соединений. В модели гистаминового воспаления конъюгаты в 4-фторфенильным заместителем в 6-ом положении пиримидинового цикла проявили выраженную и селективную противовоспалительную активность. Соединения, содержащие 4-бромфениловый заместитель в пиримидиновом кольце, показали селективную противовоспалительную активность в модели иммуногенного воспаления (с конканавалином-А). Установлено, что наличие метоксикарбонилзамещенной связи между фармакофорными лигандами – карбоксамидом бетулоновой кислоты и арилпиримидином - оказывает значительное влияние на противовоспалительную активность *in vivo*. Методом молекулярного докинга показано, что новые производные встраиваются в сайт связывания белка Keap1 Kelch-домена своим пиримидиновым заместителем с образованием более слабой связи.

M.D. Semenova, S.A. Popov, I.V. Sorokina, Yu.V. Meshkova, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, E.E. Shults. *Conjugates of Lupane Triterpenoids with Arylpyrimidines: Synthesis and Anti-inflammatory Activity. Steroids, 2022, V. 184, 109042, doi:10.1016/j.steroids.2022.109042*

Работа по гранту РФФИ №20-33-90237 и госзаданиям № 1021051503128-9-1.4.1 и № 1021051402785-4-1.4.1

3.2. Разработка новой модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс высокой дозой тестостерона, описание которой представлено в статье ниже.

Исполнители: в.н.с. д.б.н. Сорокина И.В., м.н.с., Мешкова Ю.В

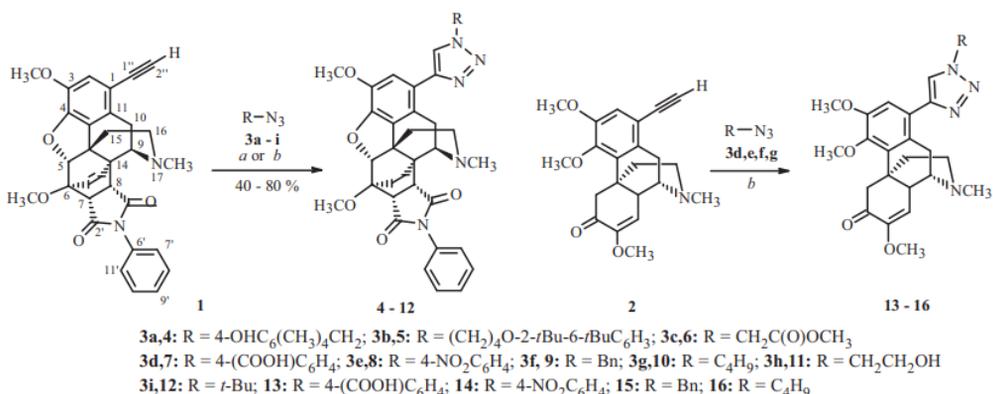
Впервые разработана и доказана хорошая воспроизводимость экспериментальной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс высокой дозой тестостерона, которую можно применять в скрининге биологически активных веществ.

Сорокина, И.В., Жукова, Н.А., Мешкова, Ю.В., Баяев, Д.С., Толстикова, Т.Г., Бакарев, М.А., Лушникова Е.Л. Моделирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс высокой дозой тестостерона. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 173. № 5. С. 656-663. (*Modeling of benign prostatic hyperplasia in rats with a high dose of testosterone/ I. V. Sorokina, N.A. Zhukova, Yu.V. Meshkova, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, M.A. Bakarev, E. L. Lushnikova// Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2022, doi:10.47056/0365-9615-2022-173-5-656-663 doi:10.1007/s10517-022-05613-0*

3.3. Изучение анальгетической активности новых триазилилзамещенных производных С-аннелированных тетрагидртебаинов и синоменина

Исполнители д.б.н., с.н.с. Павлова А.В., н.с., к.б.н. Котлярова А.А.
Синтез к.х.н., н.с. Финке А.О. (рук. ЛМХ проф. Шульц Э.Э.)

Проведены исследования анальгетической активности новых триазилилзамещенных производных С-аннелированных тетрагидртебаинов и синоменина.



a. CuSO₄·5H₂O, sodium ascorbate, DMF, 80°C, 24 h; *b.* CuI, DIPEA, MeCN, 65°C, 8 h

Анальгетическая активность была изучена в тестах "уксусные корчи" и "горячая пластина".

Результаты эксперимента показали, что 1-триазилилзамещенные производные С-связанных производных 6,7,8,14-тетрагидртебаина и 4-О-метилсиноменина обладали селективной анальгетической активностью в модели "уксусные корчи".

Производные тетрагидртебаина проявляют анальгетическую активность в более низкой дозе, чем производные синоменина. Заместитель в положении С-1 триазольного кольца оказывал значительное влияние на анальгетическую активность 6,7,8,14-тетрагидртебаинов. Соединение **10** с бутиловым заместителем в положении N-1, обладало статистически значимой анальгетической активностью только в дозе 20 мг/кг. Другие исследованные производные тетрагидртебаина (**5**, **6**, **7** и **9**) в дозе 5 мг/кг статистически значимо уменьшали количество корчей, вызванных введением уксусной кислоты, и уменьшали выраженность болевой реакции на 27-43% по сравнению с контрольной группой. Соединение **9** показало достоверно снижено болевую реакцию (на 26%) при введении в дозе 2,5 мг/кг.

Finke, A. O., Pavlova, A. V. Morozova, E. A. Tolstikova, T. G. Shults E. E. Synthesis of 1,2,3-Triazolyl-Substituted Derivatives of the Alkaloids Sinomenine and Tetrahydrothebaine on Ring A and Their Analgesic Activity // Chemistry of Natural Compounds - 2022.- V. 58.- N 5. -Pp 895-902 doi: 10.1007/s10600-022-03824-5

3.4. Изучение фармакологических свойств растительной композиции на основе экстрактов левзеи и шрота клюквы

Ответственные исполнители: к.б.н., с.н.с., Аньков С.В. и аспирантка 3 года, м.н.с. Халикова Д.А.

Исследуемые вещества: шрот клюквы, содержащий 40% урсоловой кислоты (производство в ОХП НИОХ СО РАН), экстракт левзеи сафлоровидной, содержащий 0.31% экидистена (производство «ООО Экстракты Алтая», г. Барнаул), из которых была составлена композиция в разных дозах и изучено её влияние на концентрацию тестостерона, а также на метаболические процессы на фоне патологии у животных.

3.4.1. На метаболические процессы у мышей:

- *на концентрацию тестостерона на фоне физической нагрузки «тест плавание».*

На основании проведённого скрининга композиций экстрактов левзеи и шрота клюквы в наиболее эффективном соотношении 70:500 мг/кг на экспериментальных моделях оценки физической выносливости и изменений метаболических процессов установлено:

На фоне введения экзогенного тестостерона в дозе 10 мг/кг концентрация его в крови во всех группах (экстракт левзеи; экстракт шрота клюквы, композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы) увеличилась более чем в 2 раза. Через 10 дней после отмены введения тестостерона в группе животных, которые получали композицию экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг наблюдалось достоверное сохранение увеличенной концентрации тестостерона, что может быть связано со способностью композиции поддерживать концентрацию введенного тестостерона.

- *на перераспределение жировой ткани на животной модели сахарного диабета II типа.*

Исследование влияния композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на перераспределение жировой ткани на животной модели сахарного диабета II типа проводили на мышах линии C57Bl/6Ay (AY). Данная линия мышей имеет несколько аутомных спонтанных мутаций yellow в локусе agouti (это вызывает неконтролируемую и повсеместную экспрессию белка Агути) в связи с чем показывают разную окраску шерсти, возрастное ожирение и инсулинорезистентность за счет гиперфагии и снижения двигательной активности

В течение всего эксперимента (28 дней) ежедневно внутрижелудочно всем животным вводили соответствующие группам соединения. Каждую неделю на протяжении всего эксперимента определяли массу тела у всех животных. По окончании срока эксперимента мышей умерщвляли, взвешивали печень, бурый/белый жир, далее проводили стандартную обработку образцов на гистологическом комплексе.

Установлено, что композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг способствуют увеличению количества бурой жировой ткани на животной модели сахарного диабета II типа.

- *на фоне диет-индуцированной модели метаболического синдрома*

Для исследования наличия антидиабетических свойств у композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы самцов мышей линии C57BL/6J в течение 6 месяцев содержали на диете с высоким содержанием жиров и углеводов. После развития нарушенной толерантности к глюкозе и инсулину (по истечении 6 месяцев) вводили соответствующие группам соединения (экстракт левзеи; экстракт шрота клюквы, композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы, водно-творожный раствор, метформин) ежедневно внутрижелудочно в течение одного месяца (28 дней).

На основании проведённого исследования выявлено, что композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг не оказывает влияния на белковый, углеводный и жировой обмен на экспериментальной диет-индуцированной модели метаболического синдрома на мышах линии C57Bl/6J, что позволит в дальнейшем применять людям с такой патологией

Халикова, Д.А. Аньков, С.В. Мешкова Ю.В., Толстикова Т.Г. Влияние композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на уровень тестостерона у мышей // Медицинский академический журнал. - 2021. - Т 21. - N 4. С.67-72.

*Халикова, Д.А. Аньков, С.В. Мешкова, Ю.В. Толстикова Т.Г., Влияние композиции экстрактов *Rhaponticum carthamoides* и шрота *Vaccinium oxycoccos* на работоспособность в тесте "принудительное плавание" у мышей//Химия в интересах устойчивого развития. 2022. - Т. 30. - № 6. - С. 674-679. doi:10.15372/KhUR2022428*

3.5. Определение антиаритмической активности 1,2,3- триазольных производных

Синтез ИПХЭТ, г. Бийск, проф. Ильясов С.Г.

№1 - 2-нитро-1,3-бис(4,4-дигидроксиметил)-1,2,3-триахолил-2-азапропан

№2 - 2-нитро-1,3-бис(4,4-динитратометил)-1,2,3-триахолил-2-азапропан

№3 - 126

Исполнители от ЛФИ: Брызгалов А.О.

Исследования соединения № 1, 2 и 3 на модели хлоридкальциевой аритмии показали, что только соединение №1 проявляет выраженную антиаритмическую активность.

Введение хлорида кальция на фоне соединения №1, введённого в дозах 5 и 0,5 мг/кг приводило к 100% восстановлению ЭКГ крысы, а в дозе 0,25мг/кг- количество выживших животных составляло - 50%, т.е. среднеэффективная доза (ЕД50). В дозе 0,05 мг/кг данный агент не проявил антиаритмической активности.

Shestakova E.O. Ilyasov S.G., Shchurova I.A., Glukhacheva V.S., Ilyasov D.S. Zhukov E.E., Bryzgalov A.O., Tolstikova T.G., Gatilov Y.V. Investigation of 1,4-Substituted 1,2,3-Triazole Derivatives as Antiarrhythmics: Synthesis, Structure, and Properties // Pharmaceuticals. - 2022.- 15.-P. 1443. doi.org/10.3390/ph15121443

3.5. По результатам проведенных в 2021 году исследований по анальгетической активности, противовоспалительной, противоописторхной, ЦНС активности были опубликованы статьи и получено 2 патента:

Исполнители: в.н.с., д.б.н. Сорокина И.В., н.с.. к.б.н. Борисова М.С., с.н.с., к.б.н. Баев Д.С., н.с., к.б.н. Борисов С.А., н.с.. к.б.н. Котлярова А.А.. с.н.с., к.б.н. Павлова А.В., с.н.с., к.б.н. Морозова Е.А., н.с.. к.б.н. Маренина М.К.

Ильина, И. В. Корчагина, Д. В. Морозова, Е. А. Толстикова, Т. Г. Волчо, К. П. Салахутдинов Н. Ф. Синтез и изучение анальгетической активности алкилзамещенных октагидро-2H-хроменолов // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2022, № 11. - С 2482-2488

Avustinovich, D. Kizimenko, A. Marenina, M. Lvova, M. Kovner, A. Orlovskaya, I. Toporkova, L. Goiman, E. Tsyganov, M. Ponomarev D. Prolonged liver fluke infection combined with alcoholization: An experimental mouse model //Experimental Parasitology, -2022.- V. 242, November 2022, 108399 doi:10.1134/S1064229322100143, IF=2.131

Avgustinovich, D.F. Tenditnik, M.V. Bondar, N.P. Marenina, M.K. Zhanaeva, S.Ya. Lvova, M.N. Katokhin, A.V. Pavlov, K.S. Evseenko, V.I., Tolstikova T.G. Behavioral effects and inflammatory markers in the brain and periphery after repeated social defeat stress burdened by Opisthorchis felinus infection in mice// Physiology & Behavior - 2022.- V. 252.-P 113846 doi:10.1016/j.physbeh.2022.113846, IF=3.742`

Reshetnikov D.V. Ivanov, I. D., Baev, D.S., Rybalova, T.V., Mozhaitsev, E. S., Patrushev, S.S., Vavilin V. A., Tolstikova, T. G., and Shults, E.E. Design, Synthesis and Assay of Novel Methylxanthine – Alkynylmethylamine Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors //Molecules 2022, 27, 8787. <https://doi.org/10.3390/molecules27248787>

Блок 4. Изучение фармакокинетических и фармакодинамических свойств лекарственных средств с применением различных форм доставки в организм животного.

4.1. Фармакологические исследования супрамолекулярных комплексов по типу «гость-хозяин» нестероидного противовоспалительного средства (NIM) с динатриевой солью глицирризиновой кислоты

Исполнители от ЛФИ в.н.с., д.б.н. Хвостов М.В., н.с. к.б.н. Борисов С.А.

Нимесулид (NIM) – это нестероидное противовоспалительное средство, действующее специфически в качестве ингибитора циклооксигеназы 2, которое широко используется для лечения острой боли. К настоящему времени в медицинской практике собран большой массив данных, описывающих влияние NIM на организм, при этом обнаружен побочный гепатотоксический эффект препарата. Ранее нами показано, что твердая дисперсия нимесулид/глицирризинат натрия (NIM/Na₂GA), полученная механохимическим способом, за счет увеличения биодоступности снижает минимальную эффективную дозу NIM, сохраняя при этом его высокую противовоспалительную активность. В настоящей работе на мышах линии CD-1 было проведено изучение гепатотоксичности при пероральном введении композиции NIM/Na₂GA (1:10, m/m) в дозе 1650 мг/кг в течение 14 дней и по результатам эксперимента не было выявлено гистопатологических изменений в печени. Морфологическая картина органа соответствовала таковой в контрольной группе животных, получавших воду. При этом наблюдалось токсическое поражение печени у мышей, получавших NIM как в чистом виде в дозе 600 мг/кг (фармакокинетически эквивалентно 1650 мг/кг NIM/Na₂GA), так и в виде физической смеси с Na₂GA в дозе аналогичной NIM/Na₂GA. В результате биохимического анализа сыворотки крови мышей нами получено, что механохимическая композиция NIM/Na₂GA статистически достоверно снижает активность АЛТ более чем в 1,5 раза и активность АСТ в 1,3 раза по сравнению с чистым NIM, что свидетельствует об уменьшении гепатотоксического действия NIM. Полученные результаты указывают на высокий потенциал механохимической композиции NIM/Na₂GA для уменьшения побочных гепатотоксических эффектов NIM при сохранении его основной фармакологической активности в качестве НПВС.

По результатам исследований Статья принята в печать в Сибирский научный медицинский журнал (Новосибирск).

Блок 5. Исследование биосовместимости материалов медицинского назначения.

5.1. Изучение детонационного напыления для получения покрытий гидроксипатит на металлических имплантатах сложной геометрии на крысах.

Исполнитель: в.н.с., д.б.н. Хвостов М.В., в.н.с., д.м.н. Жукова Н.А.

Гидроксиапатит (ГА), основной минеральный компонент зубной эмали и естественных костей, является хорошим кандидатом для инженерии костной ткани. Синтетический ГА используется для нанесения покрытий на металлические имплантаты, предназначенные для медицинского применения. Покрытие ГА делает имплантат биосовместимым и остеоиндуктивным. Кроме того, это улучшает фиксацию и общие характеристики имплантированного объекта. Для настоящей работы по ранее отработанной методике Гидроксиапатит (ГА) и ГА с замещением на Zn^{2+} , SiO_4^{4-} и Ag^+ были нанесены на титановые имплантаты.

В экспериментах *in vivo* на крысах покрытие титановых имплантатов ГА стимулировало репаративный остеогенез в месте имплантации. Наличие допирующих ионов Zn^{2+} и SiO_4^{4-} оказывало потенцирующее влияние на процессы остеоиндукции, вызванные ГА. Остеогенез в этих случаях являлся более полным и характеризовался выраженной минерализацией костных пластинок. Введение ионов Ag^+ в ZnSi-ГА в концентрации 1 ат.% не нарушало его остеогенных свойств и не оказывало токсического действия на костную ткань.

12. Khvostov, M.V. Bulina, N.V. Zhukova, N.A. Morenkova, E.G. Rybin, D.K. Makarova, S.V. Leonov, S. V. Gorodov, V.S.. Ulianiitsky, V.Yu Tolstikova. T.G. A study on biological properties of titanium implants coated with multisubstituted hydroxyapatite // *Ceramics International*, 2022, - V48.- N 23, P. 34780-34792 doi:10.1016/j.ceramint.2022.08.067, IF=5.532.

Грант РФФИ № 18-13-00361. «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами» Рук. Шульц Э.Э., Исполнитель от ЛФИ к.б.н., с.н.с. Баев Д.С.

Выполнено молекулярное моделирование возможного взаимодействия производных диосгенина с Kelch-доменом регулятора транскрипции Keap1. Успех связывания с этой мишенью производных терпенов и стероидов во многом зависит от размера и природы заместителей. В этом случае мы можем наблюдать, что диосгениновый каркас **1** (-3,169 ккал/моль) не может проникнуть глубоко в сайт связывания (рис. 3A). Однако введение заместителей в структуру диосгенина значительно снижает расчетную минимальную энергию связи производных **15** (-6,344 ккал/моль) и **25** (-4,828 ккал/моль) с Kelch-доменом Keap1, что, вероятно, связано со способностью заместителей взаимодействовать с аминокислотами глубоко в сайте связывания (рис. 4B-C). Суперпозиция структур в сайте связывания указывает на то, что диосгениновые каркасы исследуемых молекул остаются в широкой внешней части сайта связывания. Функционализация гидроксильной группы диосгенинового кольца A приводит к близким ориентациям диосгенинового каркаса производных в пространстве сайта связывания (рис. 4D). Структуры заместителей новых производных диосгенина стабилизируются во внутренней части сайта связывания за счет гидрофобных взаимодействий. Обращает на себя внимание образование однотипной водородной связи для соединений **15** и **25** с аминокислотным остатком Ser602. Гидроксильная группа диосгенина **1**, вероятно, может образовывать водородную связь с аминокислотным остатком Ser508.

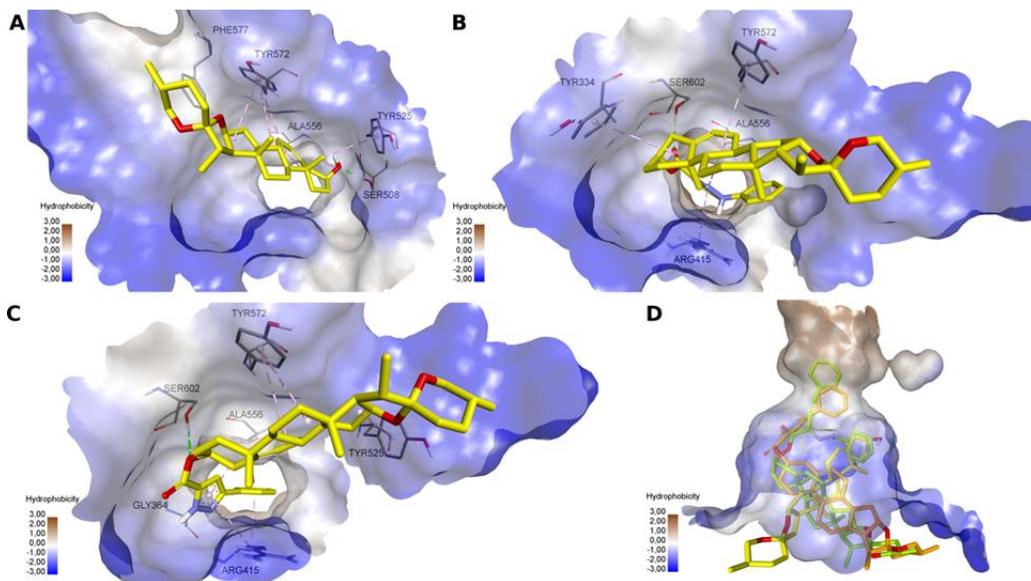


Рисунок 4. Особенности пространственного расположения и нековалентных взаимодействий производных диосгенина в Kelch-домене Keap1. А – 1, В – 15, С – 25, D – суперпозиция структур в сайте связывания.

Mironov, M.E. Borisov, S.A. Rybalova, T.V. Baev D.S., Tolstikova, T.G. Shults E.E.. Synthesis of Anti-Inflammatory Spirostene-Pyrazole Conjugates by a Consecutive Multicomponent Reaction of Diosgenin with Oxalyl Chloride, Arylalkynes and Hydrazines or Hydrazones. Molecules 2022, 27(1), 162 doi:10.3390/molecules27010162

Грант РНФ № 19-73-10143 (рук. к.х.н. Валиулин С.В. ИХКиГ СО РАН).

Исполнитель от ЛФИ к.б.н. н.с. Аньков С.В., д.б.н., проф. Т.Г. Толстикова

На базе ИХКиГ СО РАН, в лаборатории наночастиц проф. Онищука была разработана и протестирована аэрозольная установка, позволяющая генерировать аэрозоль из растворов лекарственных субстанций, была продолжена совместная работа по гранту.

- *Ингаляционную доставку изониазида* (противотуберкулезного препарата) исследовали по сравнению с пероральным способом. Для этой цели использовалась ингаляционная система, состоящая из двухсекционного генератора аэрозоля испарения-нуклеации и ингаляционной камеры для всего тела/только для носа. Доставленную дозу контролировали в режиме реального времени с помощью диффузионного аэрозольного спектрометра, средний размер частиц составил 600 ± 30 нм.

На основании фармакокинетических исследований было показано, что биодоступность изониазида после ингаляционного введения близка к 100 %. Специфическую активность аэрозольной формы изониазида изучали на модели туберкулезной инфекции и штамме *M.tuberculosis* H37Rv. Показано, что применение изониазида в виде аэрозоля в дозах от 5 до 9 мг/кг приводит к полному излечению экспериментальной туберкулезной инфекции уже через 28 дней после начала ингаляционного лечения, в то время как у животных группы, получавшей изониазид перорально в дозе 10 мг/кг, выявлены единичные реактивные микобактерии туберкулеза.

S.V. Valiulin, A.A. Onischuk, A.M. Baklanov, S.N. Dubtsov, G.G. Dultseva, S.V. An'kov, T.G. Tolstikova, S.N. Belogorodtsev, Ya.Sh. Schwartz *Studies of the Specific Activity of Aerosolized Isoniazid against Tuberculosis in a Mouse Model Antibiotics* 2022, 11(11), 1527.

- *Ингаляционная доставка аэрозоля цефтриаксона аутобредным мышам-самцам CD-1 исследована в сравнении с другими способами доставки.*

Для этой цели использовалась ингаляционная система, включающая ультразвуковой аэрозольный генератор и ингаляционные камеры только для носа/всего тела. Фармакокинетические измерения показывают, что ингаляционный цефтриаксон накапливается в дыхательной системе.

Для изучения антибактериальной эффективности аэрозольной формы цефтриаксона аутобредных мышей-самцов CD-1 заражали архивными штаммами *Klebsiella pneumoniae* 82 и *Staphylococcus aureus* ATCC 25 953. После внутрибрюшинного введения концентрации 10^6 КОЕ/мл у инфицированных животных наблюдалось повышение бактериальной нагрузки, однако обработка аэрозодем, а также внутрибрюшинная доставка вызывали значительное снижение бактериальной концентрации у животных. Аэрозольное, внутривенное и внутрибрюшинное лечение инфицированных животных приводило к примерно одинаковым терапевтическим эффектам.

Таким образом, разработанная аэрозольная форма цефтриаксона эффективна в отношении *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* у мышей.

Экспериментальные данные, полученные в этом исследовании, подтвердили эффективность аэрозольных антибиотиков для системной доставки. Кроме того, это исследование показывает, что ингаляционная доставка цефтриаксона приводит к накоплению препарата в дыхательной системе. Следовательно, легочное введение цефтриаксона имеет потенциал для лечения инфекций дыхательных путей, особенно бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, поскольку аэрозольное введение антибиотика может привести к более высоким локальным концентрациям препарата, чем при обычных способах доставки.

Valiulin, S. V. Onischuk, A. A. Baklanov, A. M. An'kov, S. V. Dubtsov, S. N. Alekseev, A. A. Shkil, N. N. Nefedova, E. V. Plokhotnichenko, M. E. Tolstikova, T. G. Dolgov, A. M. Dultseva G. G. *Aerosol Inhalation Delivery of Ceftriaxone in Mice: Generation Procedure, Pharmacokinetics, and Therapeutic Outcome// Antibiotics.*- 2022. V. 11.-N10.-P. 1305.

Грант РФФИ № 22-23-00618. Разработка селективных ингибиторов основной протезы SARS-CoV-2 на основе доступных растительных метаболитов Рук. д.х.н.. в.н.с. Яровая О.И. Исполнитель от ЛФИ: с.н.с., к.б.н. Баев Д.С.

С целью изучения возможного механизма противовирусного действия, обнаруженного для ряда соединений в результате экспериментов на живом вирусе, нами было проведено молекулярное моделирование взаимодействия соединений с активным сайтом основной протеазы SARS-CoV-2. Учитывая особенности химического строения производных усниновой кислоты, было сделано предположение, что ковалентное связывание SH-группы каталитического аминокислотного остатка Cys145 маловероятно. В связи с этим был выполнен нековалентный докинг в активный сайт основной протеазы.

Новые производные усниновой кислоты не обладают столь же разветвленной молекулярной структурой, как ингибитор ML188, адаптированной для

взаимодействия с глубокими карманами активного сайта основной протеазы. Однако, обилие полярных групп, присоединенных к полициклическому ядру усниновой кислоты, позволяют новым производным достаточно успешно формировать водородные связи в центральной части активного сайта основной протеазы SARS-CoV-2. Соединение 10 (рис. 5A) теоретически может образовывать водородные связи с Leu141, Gly143, Glu166, Gln189 и каталитическим аминокислотным остатком Cys145. В случае соединения 6 (рис. 5B) возможно образование водородных связей с Gly143, His163 и Gln189. Ароматические системы бензильного цикла производного 6 и His41 могут образовывать стэкинг-взаимодействие. По-видимому, высока вероятность образования внутримолекулярных водородных связей между гидроксильными группами производных, которые могут влиять на их углы вращения.

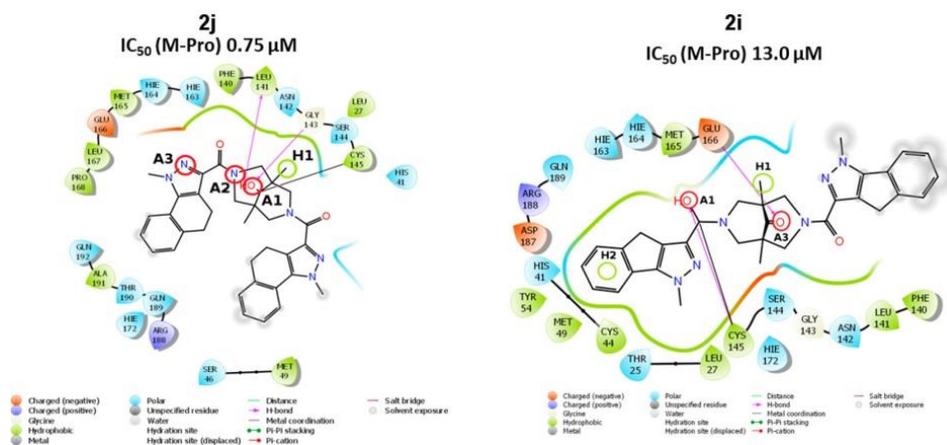


Рисунок 5. Нековалентные взаимодействия производных усниновой кислоты в активном центре (M-Pro) основной протеазы SARS-CoV-2. А - 10, В - агент 6.

Filimonov, A.S. Yarovaya, O.I. Zaykovskaya, A.V. Rudometova, N.B. Shcherbakov, D.N. Chirkova, V. Yu. Baev, D.S. Borisevich, S.S. Luzina, O.A. Pyankov, O.V. Maksyutov, R.A. Salakhutdinov N.F.. (+)-Usnic Acid and Its Derivatives as Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses. *Viruses* 2022, 14(10), 2154 doi:10.3390/v14102154

Грант РФ 21-73-00246. Синтез фенилпропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов, в качестве потенциальных агонистов FFA1г и изучение их противодиабетической активности Рук. к.х.н. Куранов С.О. Исполнители от ЛФИ в.н.с., д.б.н., Хвостов М.В., с.н.с., к.б.н. Борисов С.А.

В настоящей работе мы изучили гипогликемическую активность библиотеки полусинтетических кумаринов, содержащих терпеновые фрагменты в положении 7 и модифицированных введением арильного заместителя в положении 4 или аннелированием цикlopentanового или циклогексанового фрагмента в положениях 3, 4, на мышах в пероральном тесте толерантности к глюкозе (OGTT).

Также было изучено ингибирующее действие терпенилкумаринов на DPP IV *in vitro*.

Анализируя данные ОГТТ, было обнаружено, что гипогликемическим действием на мышей обладали только кумарины, содержащие геранильный и (-)-миртовый заместители (7b, 9a). Структура терпенового остатка оказалась наиболее важным

фактором, влияющим на исследуемый эффект. Так, замена (-)-миртенового заместителя на его оптический антипод ((+)-миртен) приводила к потере активности.

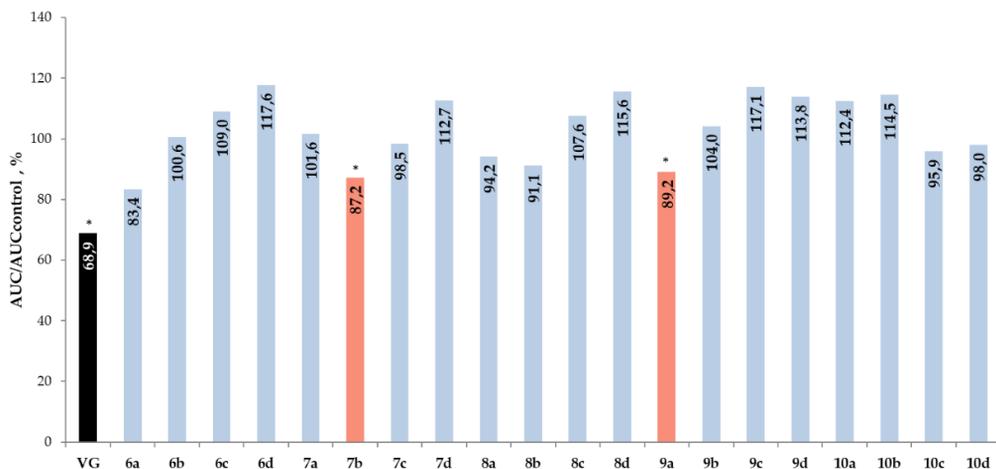


Рисунок 6. Результаты ОГТТ. Данные представлены в процентах от соотношения $AUC/AUC_{control}$, где AUC - площадь под гликемической кривой группы испытуемого соединения, а $AUC_{control}$ - площадь под гликемической кривой соответствующей контрольной группы. Дозы: 10 мг/кг (VG, 6a-7c, 8a-8c) и 15 мг/кг (7d, 8d-10d); * - соединения, AUC которых была значительно ($p \leq 0,05$) ниже, чем соответствующая AUC контроля; VG – вилдаглиптин.

Большинство соединений проявили слабую ингибирующую активность в отношении DPP IV *in vitro*. Для соединений 7b и 9a значение IC_{50} составило 115 μM и 127.5 μM , соответственно.

S. Kuranov, M. Marenina, D. Ivankin, M. Blokhin, S. Borisov, T. Khomenko, O. Luzina, M. Khvostov, K. Volcho, T. Tolstikova, N. Salakhutdinov. *The Study of Hypoglycemic Activity of 7-Terpenylcoumarins. Molecules* 2022, 27(24), 8663 doi:10.3390/molecules27248663, IF=4.927

Грант РФФИ 20-13-00029 Разработка новых мультитаргетных гипогликемических средств путём направленной модификации природных соединений (рук. д.х.н. Лузина О.А.).

Для 6 енаминовых производных (+)-усниновой кислоты, 2 из которых являются новыми. был оценен на гипогликемический эффект при пероральном введении при аллоксан-индуцированном сахарном диабете у мышей в дозе 50 мг/кг. Производное, содержащее 4-трифторметилфенильный фрагмент, показало наиболее выраженный гипогликемический эффект, который был обнаружен, начиная с 6-го дня эксперимента. Также был проведен ОГТТ у мышей без изменения метаболизма глюкозы (C57BL/6), который не показал гипогликемического эффекта после перорального введения всех исследуемых соединений.

Сама усниновая кислота по литературным данным на аналогичной модели проявляет гипогликемический эффект в большей дозе.

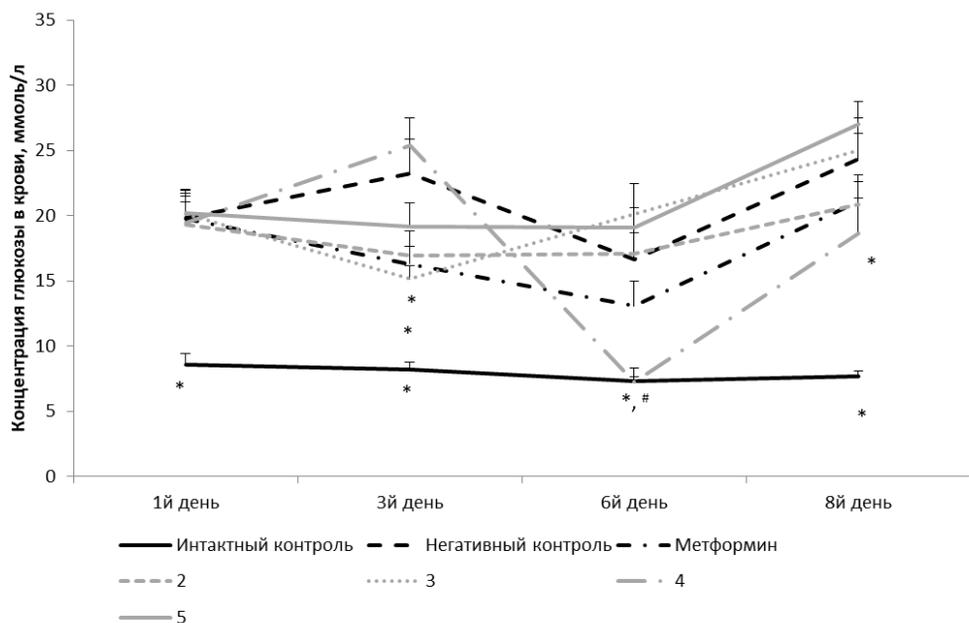


Рис. 7. Эффект изучаемых соединений на уровень глюкозы в крови мышей с гипергликемией, индуцированной введением аллоксана. Метформин – 250 мг/кг, 2-5 – 50 мг/кг. * $p < 0,05$ по сравнению в негативным контролем, # $p < 0,05$ по сравнению с метформинном.

Борисов, С.А. Лузина, О.А. Хвостов, М.В. Толстикова, Т.Г. Салахутдинов Н.Ф. Синтез новых производных усниновой кислоты и изучение их гипогликемических свойств // *Химия в интересах устойчивого развития*. 2022.- Т. 30.- № 6.- С. 599-604.

BorISOV, S.A. Luzina, O.A. Khvostov, M.V. Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. Synthesis and Pharmacological Evaluation of (+)-Usnic Acid Derivatives as Hypoglycemic Agents. *Molbank* 2022, 2022(4), M1459; doi:10.3390/M1459.

Для новых производных 9-N-алкилтетрагидроберберина, среди которых на основании результатов ОГТТ было выбрано соединение, содержащее наиболее длинный алифатический заместитель (С7), для исследования на мышах С57BL/6Ау, страдающих ожирением, нарушением толерантности к глюкозе и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени. Введение этого вещества в дозе 15 мг/кг в течение четырех недель улучшило чувствительность мышей к инсулину, что привело к снижению уровня глюкозы натощак и улучшило толерантность мышей к нагрузке глюкозой в ОГТТ. Также было обнаружено снижение уровня лактата в крови и уменьшение количества глюкокиназы в печени. Введение соединения С7 не оказывало токсического действия на животных на основании биохимических данных, гистологического анализа и на основании измерений общих параметров, таких как масса тела и потребление корма.

20. M.V. Khvostov, E.D. Gladkova, S.A. Borisov, M.S. Fedotova, N.A. Zhukova, M.K. Marenina, Yu.V. Meshkova, O.A. Luzina, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov. Study of Hypoglycemic Activity of Novel 9-N-alkyltetrahydroberberine Derivatives// *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(22), 14186 doi:10.3390/ijms232214186, IF=6.208

Грант РФФИ №20-04-60215.

Было выполнено молекулярное моделирование возможного ингибирующего действия новых производных биспидина в отношении основной протеазы вируса SARS-CoV-2. Новые производные рассматривались как ковалентные ингибиторы (рис. 2А), необратимо взаимодействующие с тиольной группой каталитической аминокислоты Cys145 в результате реакции нуклеофильного присоединения по двойной связи карбонильной группы. Была предложена фармакофорная гипотеза связывания, представленная шестью фармакофорными центрами: тремя акцепторами электронной плотности (A1, A2, A3), одним донором электронной плотности (D1) и двумя гидрофобными центрами (H1, H2) (рис. 2В). Было сделано предположение, что основным каркасом, необходимым для взаимодействия ковалентного ингибитора с активным центром фермента, является набор акцепторов электронной плотности, среди которых A1 является центром присоединения S – Н, а остальные обеспечивают позиционирование молекулы в сайте связывания посредством образование водородных связей. Два гидрофобных центра и донор электронной плотности обеспечивают дополнительную стабилизацию (рис. 2С). Исследования взаимосвязи структура – активность показали, что молекулы, содержащие карбонильную группу в девятом положении бицикла, проявляют максимальную активность.

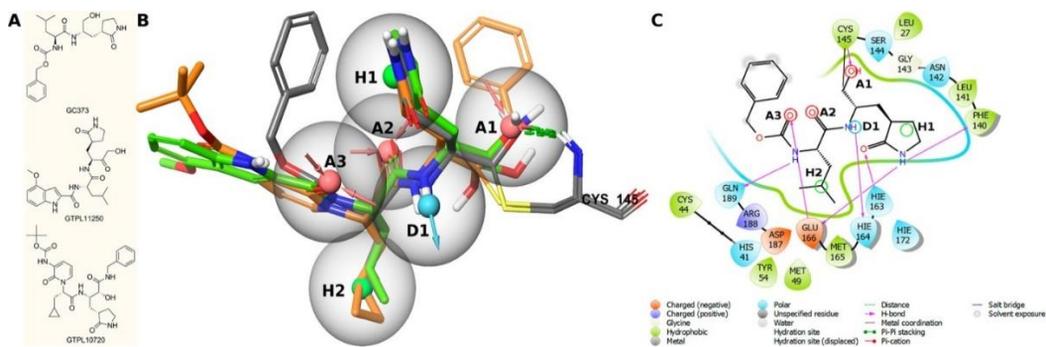


Рисунок 8. А – структуры ковалентных ингибиторов основной протеазы вируса SARS-CoV-2, В – фармакофорная модель ковалентного ингибитора основной протеазы вируса SARS-CoV-2, С – схема взаимодействий ковалентного ингибитора GC373 в активном сайте основной протеазы вируса SARS-CoV-

Производное биспидина 2j (наиболее активное соединение) имеет в своей структуре все три акцептора электронов (A1-A3) и дополнительный гидрофобный центр H1. Его гомолог 2i в рассматриваемой конформации не способен предложить акцептор A2, но имеет в своей структуре два гидрофобных центра. Один из его боковых заместителей значительно выступает за пределы активного центра фермента и подвергается воздействию молекул растворителя (рис. 8). По-видимому, такая специфическая конформация молекулы 2i приводит к существенному затруднению образования ковалентной связи. Конформации соединений 2j (–5,93 ккал/моль) и 2i (–5,43 ккал/моль) действительно сильно различаются по свободной энергии ковалентных комплексов этих соединений и основной протеазы вируса SARS-CoV-2. Значение dG для соединения 2j составило –46,68 ккал/моль, тогда как для соединения 2i это значение было равно –5,48

ккал/моль. Компонент энергии ковалентной связи для соединения 2j составил –0,99 ккал/моль, для соединения 2i – 37,11 ккал/моль.

D. Shcherbakov, D. Baev, M. Kalinin, A. Dalinge, V. Chirkova, S. Belenkaya, A. Khvostov, D. Krut'ko, A. Medved'ko, E. Volosnikova, E. Sharlaeva, D. Shanshin, T. Tolstikova, O. Yarovaya, R. Maksyutov, N. Salakhutdinov, S. Vatsadze. Design and Evaluation of Bispidine-Based SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors. ACS Medicinal Chemistry Letters, publication date (Web): September 29, 2021, doi:10.1021/acsmchemlett.1c00299

Грант РФФИ № 19-33-60043 Синтез фармакологически активных макроциклов, содержащих трициклический дитерпеноид (Рук. д.х.н., в.н.с. Харитонов Ю.В.). Исполнитель от ЛФИ НИОХ: с.н.с. к.б.н. Борисов С.А.

Были синтезированы ряд новых производных изопимаровой кислоты, терминальная карбоксильная группа которых отделена от трициклического остова двумя или тремя метиленовыми группами, и была оценена их противовоспалительная активность на экспериментальной модели гистамин-индуцированного отека лап у мышей. В результате проведенных экспериментов было показано, что 5 исследуемых соединений в дозе 10 мг/кг проявили достоверный, по сравнению с контрольной группой, противовоспалительный эффект, снижая выраженность отека лап на 22-51%. Из них 2 соединения, являющиеся метиловыми эфирами карбоксильных кислот, по выраженности действия были сопоставимы с препаратом сравнения диклофенаком натрия в дозе 10 мг/кг. Таким образом, было установлено, что такой тип структуры может служить перспективной базой для создания новых противовоспалительных препаратов.

23. Gromova, M.A. Kharitonov, Yu.V. Borisov, S.A. Rybalova, T.V. Tolstikova, T.G, Shul'ts E.E. Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 41. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of 4-(Carboxyalkyl)-18-nor-isopimara-7,15-Dienes// Chemistry of Natural Compounds. - 2022.-V. 58.-N. 1. Pp. 55-64 doi:10.1007/s10600-022-03596-y, IF=0.83

Программы Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в 2021 г. Соглашение о предоставлении гранта 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, ИФВ РАН, ИПХФ РАН, НИОХ СО РАН, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, ВолгГМУ) (Руководитель чл-корр Салахутдинов Н.Ф.). Исполнители от ЛФИ: с.н.с., к.б.н. Павлова А.В., н.с., к.б.н. Котлярова А.А., проф. Толстикова Т.Г.

Проведены скрининговые исследования новых производных (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил) циклогекс-3-ен-1,2-диола на выявление противопаркинсонической активности. Также были проведены исследования противопаркинсонической активности в тесте «галоперидоловой катаlepsии» и изучена двигательная-исследовательская активность мышей без индуцированного паркинсонизма в тесте «открытое поле». В гистохимических экспериментах *in vitro* изучено влияние на дофаминовые нейроны головного мозга мышей.

Результаты исследований показали, что среди представленных соединений достоверное влияние на физическую активность мышей только в тесте «вешалка»

оказали соединения А-1280-1 и А-1285-5, а соединение Ра-154-1 достоверно улучшало показатели двигательной активности у животных с индуцированным паркинсонизмом только в тесте «открытое поле».

Для наиболее перспективного соединения Ра-96, проявившего выраженную противопаркинсоническую активность в скрининговых тестах были проведены дополнительные фармакологические исследования с целью определения предположительного механизма противопаркинсонического действия соединения Ра-96.

Впервые показано, что перспективное соединение Ра-96 в разных дозах снимает проявления экспериментального паркинсонизма у животных в тестах: «открытое поле», «вешалка», «галоперидоловая катаlepsия». Соединение Ра-96 не оказывает влияние на двигательную-исследовательскую активность у животных без индуцированного паркинсонизма. При проведении гистохимических исследований показали, что соединение Ра-96 оказывает нейропротекторное действие в отношении дофаминовых нейронов в экспериментах *in vitro*. При дальнейших исследованиях, было показано, что перспективное соединение Ра-96 увеличивает на 37% количество TH-позитивных нейронов (дофаминовых нейронов) в головном мозге мышей с индуцированным паркинсонизмом по сравнению с таковыми у мышей, не получавших данное соединение в качестве лечения. Полученные результаты показали, что соединение Ра-96 является перспективным в качестве кандидата для разработки на его основе противопаркинсонического средства.

Kotlyarova A.A, Podturkina, A.V., Pavlova, A.V Gorina, D.S., Lastovka, A.V Ardashov, O.V. Rogachev, A.D. Izyurov, A.E., Arefieva, A.B Kulikov, A.V. Tolstikova, T.G. Volcho, K.P. Salakhutdinov, N.F. Sidorova Yu. A Newly Identified Monoterpenoid-Based Small Molecule Able to Support the Survival of Primary Cultured Dopamine Neurons and Alleviate MPTP-Induced Toxicity In Vivo // Molecules 2022.-V. 27. N 23. P, 8286; doi: 10.3390/molecules27238286

В рамках выполнения работ с Казахским Национальным Университетом имени аль-Фараби (Республика Казахстан), были опубликованы результаты по антигипотиреоидной активности салидрозида в статье:

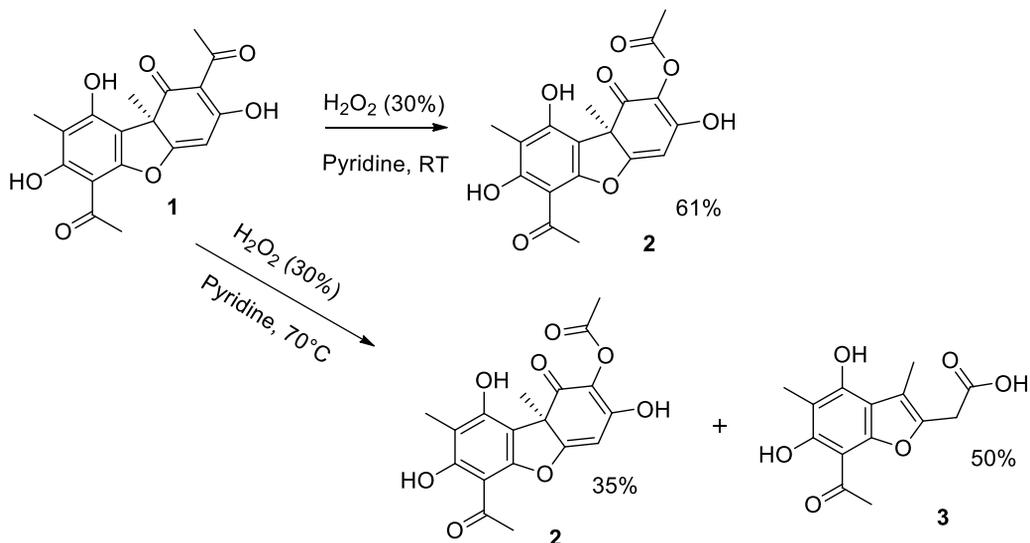
Korbozova, N.K. Kudrina, N.O. Zhukova N.A., Grazhdannikov, A.E. Blavachinskaya I.V., Seitimova, G.A. Kulmanov, T.E. Tolstikova, T.G. Terletsкая N.V. Antihypothyroid Effect of Salidroside //Molecules 2022.-V. 27.-N 21- P. 7487. doi:10.3390/molecules27217487, IF=4.927

Лаборатория направленных трансформаций природных соединений

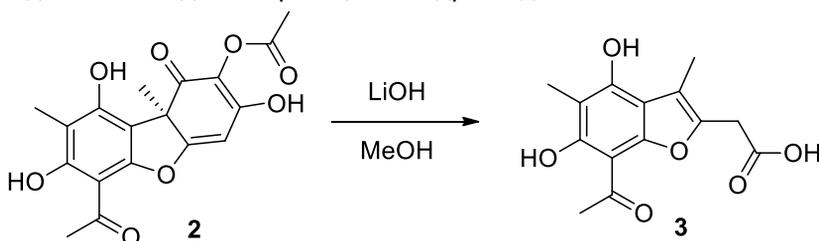
Заведующий лабораторией – к.х.н. Сулов Евгений Владимирович

Государственное задание. В текущем году в рамках госзадания было продолжено изучение реакционной способности и направленных трансформаций природного соединения класса дибензофуранов – усниновой кислоты.

Было обнаружено, что при введении усниновой кислоты **1** в реакцию с перекисью водорода в условиях реакции Байера-Виллигера (в пиридине при комнатной температуре) образуется продукт этой реакции, соединение **2**, с выходом 61%. При проведении этой же реакции при нагревании образуется не только продукт **2**, но и уснетиновая кислота **3**, которые были выделены с выходами 35% и 50% соответственно.



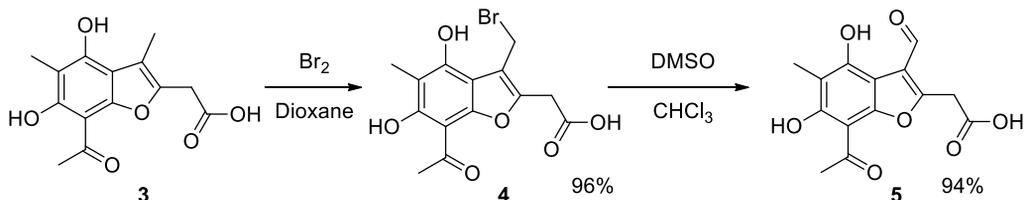
Было показано, что уснетиновая кислота **3** может быть получена из соединения **2**, при введении последнего в реакцию с гидроксидом лития в метаноле.



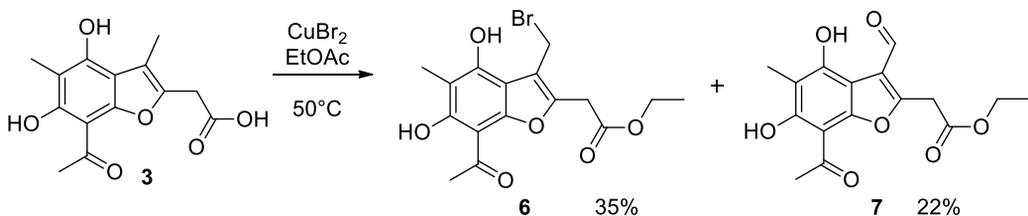
Изучена реакционная способность уснетиновой кислоты **3** в некоторых классических реакциях органической химии.

Было показано, что бромирование уснетиновой кислоты **3** бромом в диоксане. Протекает не по ацетильной группе, по аналогии с усниновой кислотой **1**, а по метильной группе фуранового цикла с образованием соединения **4**. Реакция проходит с количественным выходом. При повышении температуры реакции, проведении реакции в темноте, повышении количества брома в смеси, а также времени выдерживания уснетиновой кислоты в данных условиях бромирование ацетильной группы так и не происходило. Нами было отмечено, что в присутствии

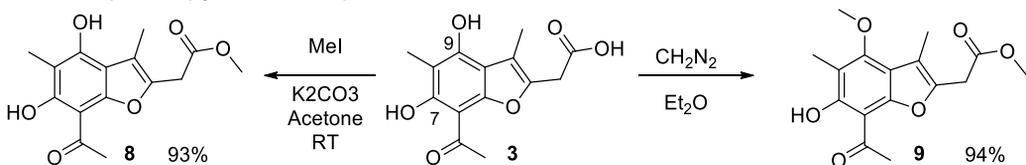
DMCO происходит окисление бромметилового группы соединения **4** по Корнблему с образованием альдегида **5** с количественным выходом.



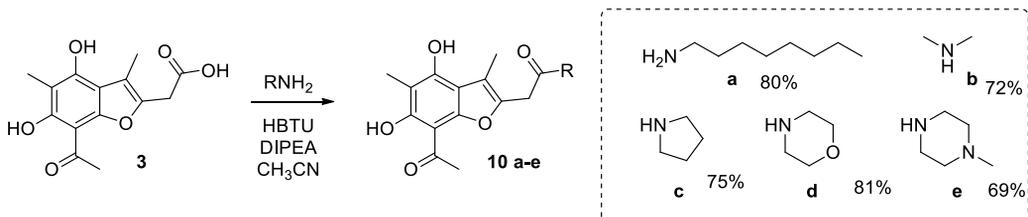
Показано, что при проведении реакции бромирования уснетиновой кислоты **3** бромидом меди (II) в этилацетате при нагревании наряду с бромированием происходит реакция переэтерификации между уснетиновой кислотой и этилацетатом. В результате такой реакции нами был выделен продукт **6**, являющийся этиловым эфиром соединения **4**, с выходом 35%. Помимо этого, продукта в реакционной смеси также был обнаружен продукт окисления бромметилового группы до альдегидной – соединение **7**. В этом случае образование альдегида могло происходить за счёт гидролиза соединения **6** с последующим окислением кислородом воздуха, содержащемся в растворителе.



Показано, что метилирование уснетиновой кислоты **3** метилиодидом в присутствии карбоната калия в ацетоне происходит исключительно по карбоксильной группе с образованием соединения **8** с выходом 93%. При использовании в качестве метилирующего агента диазометана в диэтиловом эфире реакция протекала как по карбоксильной, так и по фенольной группе OH-9, причем OH-7 гидроксигруппа не затрагивается.

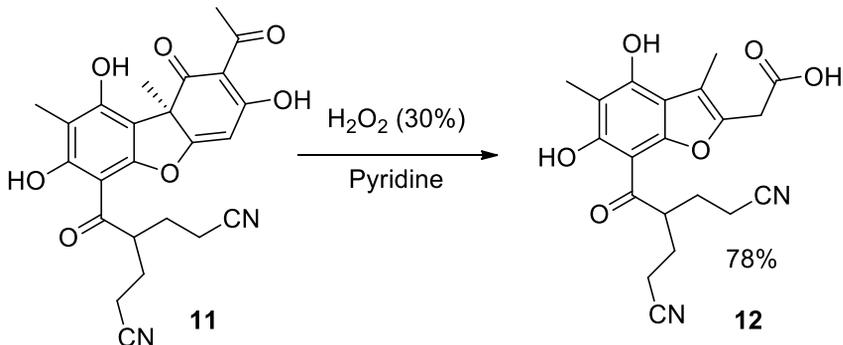


Путём реакции уснетиновой кислоты **3** с различными алифатическими аминами (октиламин, диметиламин, пирролидин, морфолин, N-метилпиперазин) в присутствии HBTU (бензотриазолтетраметилурионий гексафторфосфат) и DIPEA (диизопропилэтиламин) в ацетонитриле были получены соответствующие амиды уснетиновой кислоты **10a-e**. Выход продуктов реакции составил 69-81%.

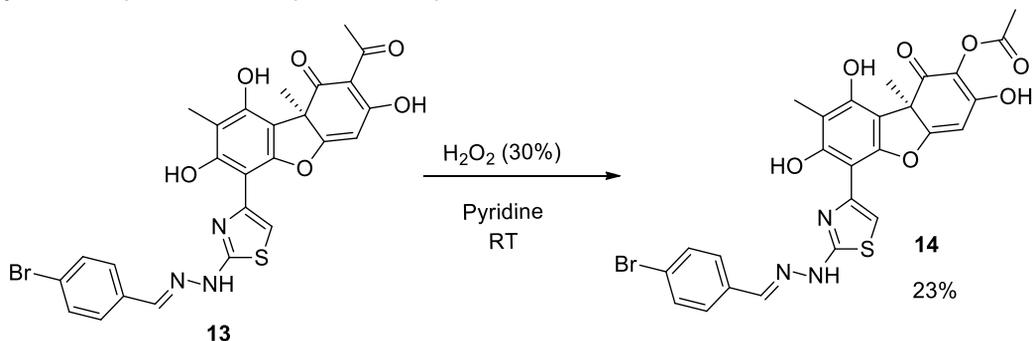


Была проверена возможность получения производных уснетиновой кислоты **3** напрямую из производных усниновой кислоты **1**. Так, при введении в реакцию с перекисью водорода в пиридине цианэтильного производного усниновой кислоты

11 при нагревании было выделено соответствующее производное уснетиновой кислоты **12** с выходом 78%.

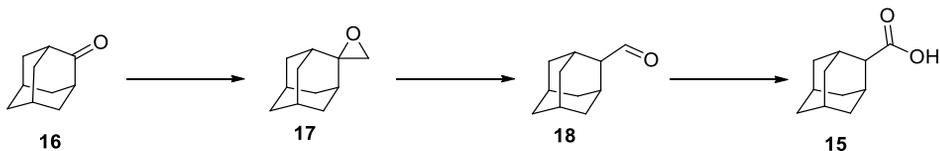


Однако, при перекисидировании производного усниновой кислоты с тиазольным циклом **13** в пиридине при нагревании образования соответствующего производного уснетиновой кислоты не происходит, образуется сложная смесь продуктов. При проведении данной реакции при комнатной температуре было выделено пероксипроизводное **14** с небольшим выходом (23%). По всей видимости, гидразонотиазольный фрагмент производного **13** является нестабильным в условиях реакции Байера-Виллигера.

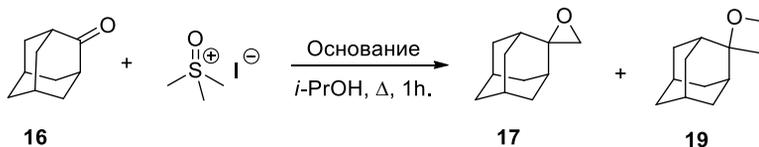


Также в отчетный период была проведенная оптимизация синтеза некоторых стартовых реагентов. А именно 2-адамантан карбоновой кислоты. Отметим, что в то время как 1-адамантанкарбоновая кислота является недорогим и коммерчески доступным реагентом, её 2-замещенный аналог значительно менее доступен. В связи с этим, разработка и оптимизация методов получения 2-адамантанкарбоновой кислоты является актуальной задачей.

Синтез 2-адамантанкарбоновой **15** кислоты проводили методом, включающим получение эпоксида из адамантан-2-она **16** по реакции Кори-Чайковского с последующим раскрытием оксиранового цикла до альдегида и окислением его до соответствующей кислоты.



Отметим, что при проведении этого трехстадийного синтеза на основании литературных данных выход 2-адамантанкарбоновой кислоты **15** составил лишь 28%. С целью повышения общего выхода целевого продукта мы решили провести оптимизацию условий проведения каждой стадии.



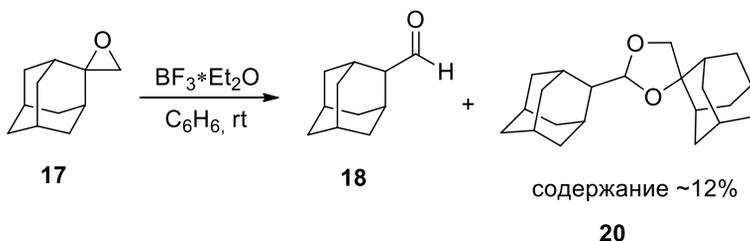
Кетон, экв.	Иодид триметилсульфоксония, экв.	Основание, экв.	Время, ч.	Конверсия кетона 16 , %	Содержание оксетана 19 , %
1.0	1.6	3.8 (NaOH)	1	80	0
1.0	1.6	3.8 (KOH)	0.5	100	10
1.0	1.6	1.9 (KOH)	1	100	0

Для этого, смесь, содержащую кетон, иодид триметилсульфоксония и гидроксид натрия с мольным соотношением 1:1.6:3.8, соответственно, кипятили в изопропиловом спирте с обратным холодильником один час. По данным газовой хроматографии, за это время конверсия адамантан-2-она **16** составила 80%. Дальнейшее кипячение реакционной массы не приводило к увеличению конверсии, вследствие чего была предпринята попытка замены гидроксида натрия на калиевую щелочь с сохранением мольных соотношений реагентов. В этих условиях полная конверсия наблюдается уже через 30 минут после начала реакции, однако, наряду с целевым продуктом, в смеси также присутствовал оксетан **19**, содержание которого по данным ПМР составило около 10%.

При уменьшении количества гидроксида калия до 1.9 эквивалентов наблюдается селективное протекание реакции, при этом полная конверсия кетона **16** достигается через один час после начала реакции. Выход продукта составил 98%.

Строение оксетана **19** подтверждено с помощью анализа реакционной смеси методами ЯМР ^1H и масс-спектрометрии. Так, в спектре ^1H ЯМР наблюдались два триплета с хим. сдвигами 4.41 м.д. и 2.34 м.д. и константами спин-спинового взаимодействия, равными 7.8 Гц. В то же время, в масс-спектре соединения присутствуют пик молекулярного иона с наибольшей интенсивностью $[\text{M}]^+$ (178), соответствующий предполагаемой структуре.

Раскрытие оксиранового цикла проводили следующим образом: к полученному эпоксидам **17** в растворе бензола добавляли эфират трехфтористого бора, после чего реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение одной минуты и добавляли воду.



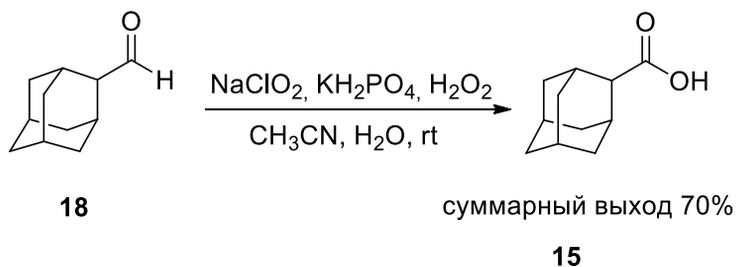
Интересно отметить, что в хроматограмме реакционной смеси наряду с пиком целевого альдегида присутствовал дополнительный сигнал, соответствующий структуре диоксалана **20**, что подтверждается данными ^1H ЯМР-спектроскопии. ПМР-спектр смеси содержал дублет с хим. сдвигом 5.18 м.д. и константой спин-спинового взаимодействия 7.9 Гц, а также два дублета АВ-системы с хим. сдвигами

3.82 м.д. и 3.68 м.д., соотношение интегральных интенсивностей которых равно 1:1:1.

Предположительный механизм образования побочного продукта **20** включает кислотно-катализируемое взаимодействие образующегося в реакционной смеси альдегида **19** с эпоксидом **17** с образованием 1,3-диоксаланового цикла.

Селективного протекания реакции окисрана **18** с фторидом бора удается добиться при использовании хлористого метилена в качестве растворителя при охлаждении до 0°C в условиях обратного порядка добавления реагентов, а именно медленного прибавления раствора эпоксида **17** в дихлорметане к раствору эфирата трехфтористого бора в CH₂Cl₂. Использование такого способа приводит к селективному получению целевого альдегида **18**.

Превращение альдегида **18** до соответствующей карбоновой кислоты **15** осуществляли по данной методике действием хлорита натрия в присутствии дигидрофосфата калия и перекиси водорода в смеси ацетонитрил/вода при комнатной температуре. Полнота протекания реакции, которая контролировалась методом газовой хроматографии, была достигнута через 6 часов после начала реакции. Суммарный выход целевой карбоновой кислоты **15** на три стадии равен 70%.

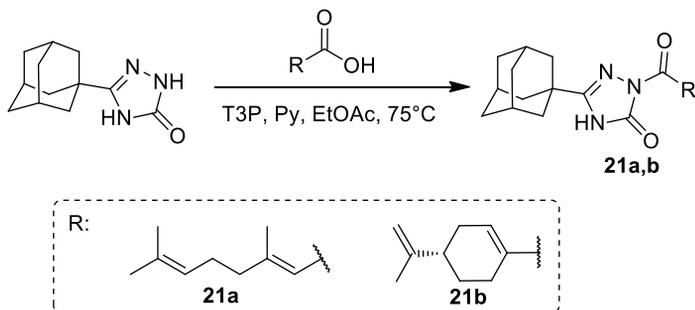


Грант РФФ № 19-13-00040

«Новые ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстераз, ферментов системы репарации ДНК, для противоопухолевой терапий».

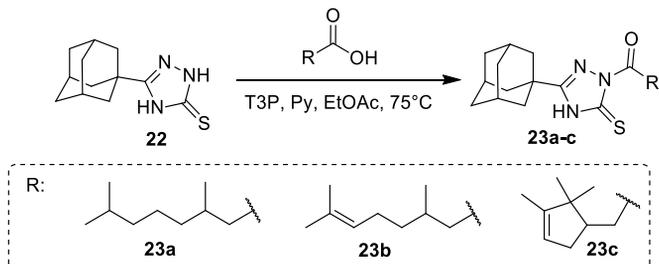
Руководитель проекта: д.х.н., проф. РАН Волчо К.П.

Была расширена библиотека производных 1,2,4-триазиолин-3-онов **21a,b**, содержащих фрагменты (E,Z)-гераневой и (-)-перилловой кислот. Данные соединения были получены по реакции 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазиолин-3-она с соответствующими кислотами в присутствии конденсирующего агента циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты при нагревании в этилацетате с выходами 51% (соединение **21a**) и 64% (соединение **21b**).

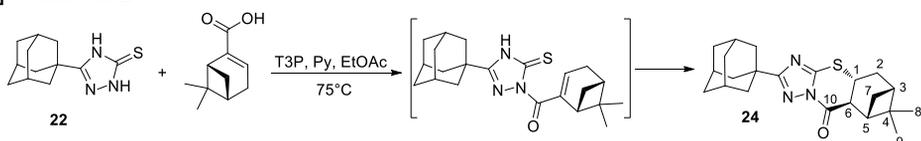


Аналогичным способом, исходя из 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазиолин-3-тиона **22** были синтезированы и их тиоаналоги **23a-c** с фрагментами 3,7-диметилноктановой,

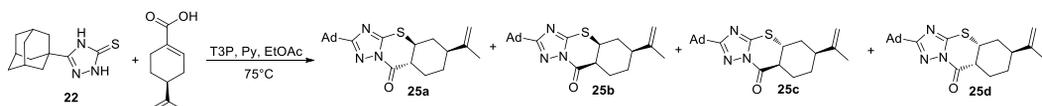
цитронелловой и камфоленовой кислот, соответственно. Выходы полученных соединений оставили от 70% до 82%.



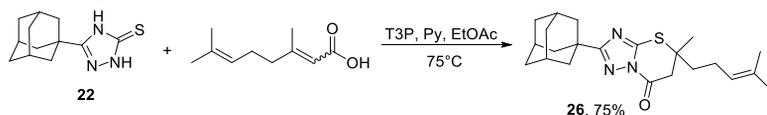
Интересно отметить, что при проведении реакции 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазаолин-3-тиона **22** с (-)-миртеновой кислотой в присутствии водоотнимающего реагента вместо продукта образуется [1,2,4]-триазоло-[5,1-b][1,3]-тиазин **24** с выходом 60%. Вероятным объяснением данного процесса является нуклеофильная атака атома серы по двойной связи α,β -ненасыщенной системы (реакция Михаэля) с формированием монотерпен-конденсированной структуры [1,2,4]-триазоло-[5,1-b][1,3]-тиазина **24**.



Сходным образом протекает реакция между 1,2,4-триазаолином **22** и (-)-перилловой кислотой, однако, в отличие от предыдущей реакции, наряду с основным продуктом образуется еще три диастереомера **25a-d** с мольным соотношением 1:0.46:0.27:0.1.



При вовлечении в данную реакцию ациклической (*E,Z*)-гераневой кислоты также наблюдается протекание внутримолекулярной реакции Михаэля с образованием продукта **26** в виде рацемической смеси.



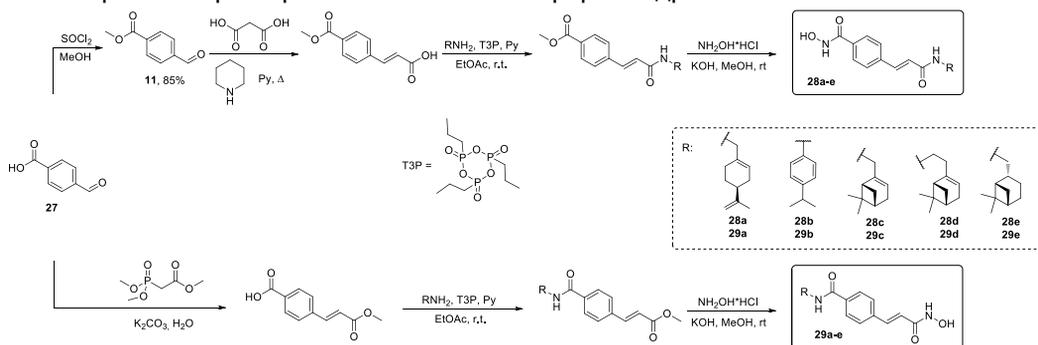
Грант РФФ № 22-23-00995

«Разработка новых методологических подходов синтеза полифункциональных гидроксамовых кислот с нейропротекторными или противоопухолевыми свойствами путём варьирования Сар-группы и линкерной части»

Руководитель проекта: к.х.н., заведующая лабораторией биохимии патологических процессов ИФАВ РАН Неганова М.Е.

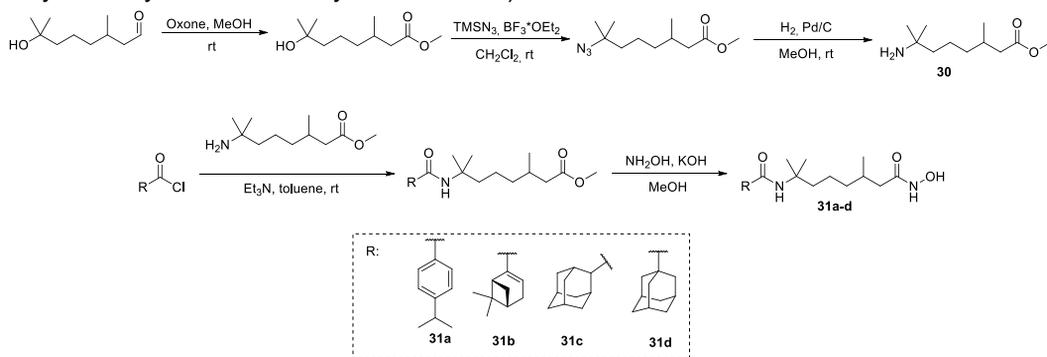
Проведен синтез гидроксамовых кислот с ароматическим линкером четырехстадийным синтезом исходя из 4-формилбензойной кислоты **27** ее превращением в соответствующий сложный эфир, конденсацией Кневенегеля с малоновой кислотой в пиридине с добавкой пиперидина и взаимодействием с аминами в присутствии активатора карбоксильной группы циклоангидрида

пропанфосфоновой кислоты (ТЗР). Целевые гидроксамовые кислоты **28** были синтезированы при обработке метиловых эфиров гидроксиламином в метаноле.



Также было запланировано получение ароматических гидроксамовых кислот с инвертированным расположением Сар-группы и гидроксаматной функции. Для этого, по реакции Хорнера-Уотсворда-Эммонса между 4-карбоксивензальдегидом и триметилфосфоноацетатом в присутствии поташа был получен метиловый эфир *пара*-карбоксихоричной кислоты, превращение которой до соответствующих амидов проводили при действии монотерпеновых аминов и реагента ТЗР. Действие гидроксилamina на метиловые эфиры привело к формированию целевых гидроксамовых кислот **29a-e**.

Был предложен подход к трехстадийному синтезу метил-7-амино-3,7-диметилоктаноата **30**, включающий окисление коммерчески доступного 7-гидроксицитронеллала при помощи оксона в метаноле до соответствующего метилового эфира, его взаимодействие с триметилсилилазидом в дихлорметане в присутствии эфирата трехфтористого бора и последующее восстановление водородом на Pd/C. Метил-7-амино-3,7-диметилоктаноат **30** является удобной стартовой платформой для синтеза гидроксамовых кислот, где в качестве линкерной части молекулы служит ациклический монотерпеновый остов. На его основе были получены гидроксамовые кислоты **31a-d** с Сар-группами, состоящими из фрагментов различного строения (ароматический куминовый фрагмент, бициклический пинановый остовы, а также производные адамантана, замещенные по узловому и мостиковому положениям).



Грант РФФ № 19-73-20090

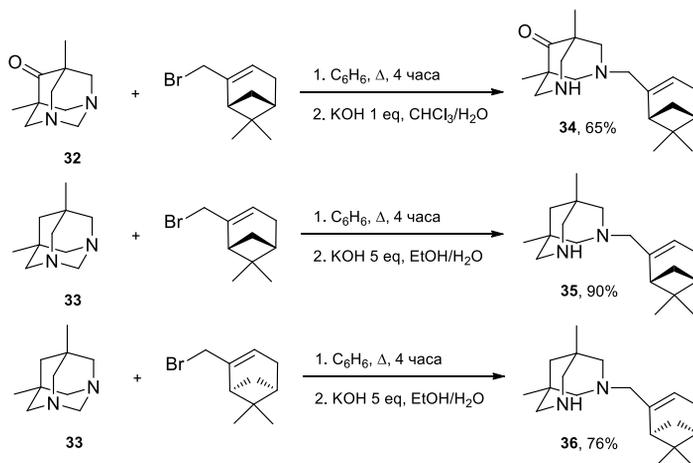
«Дизайн новых хиральных катализаторов на базе биспидиновых лигандов и изучение их функционирования на молекулярном и наноразмерном уровне современными инструментальными методами»

Руководитель: д.х.н., проф. РАН, заведующий лабораторией супрамолекулярной химии ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского Вацадзе С.З.

В ходе выполнения работы за отчётный период синтезирован набор не симметрично замещенных биспидинов, содержащих монотепеноидные, аминокислотные и аминокислотные остатки, присоединённые через амино- и амидные группы, включающий 12 новых ранее не описанных соединений.

Взаимодействием 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-она **32** с (-)-миртенилбромидом и последующим расщеплением полученной соли получен *N*-(-)-миртенилзамещенный биспидин **34**.

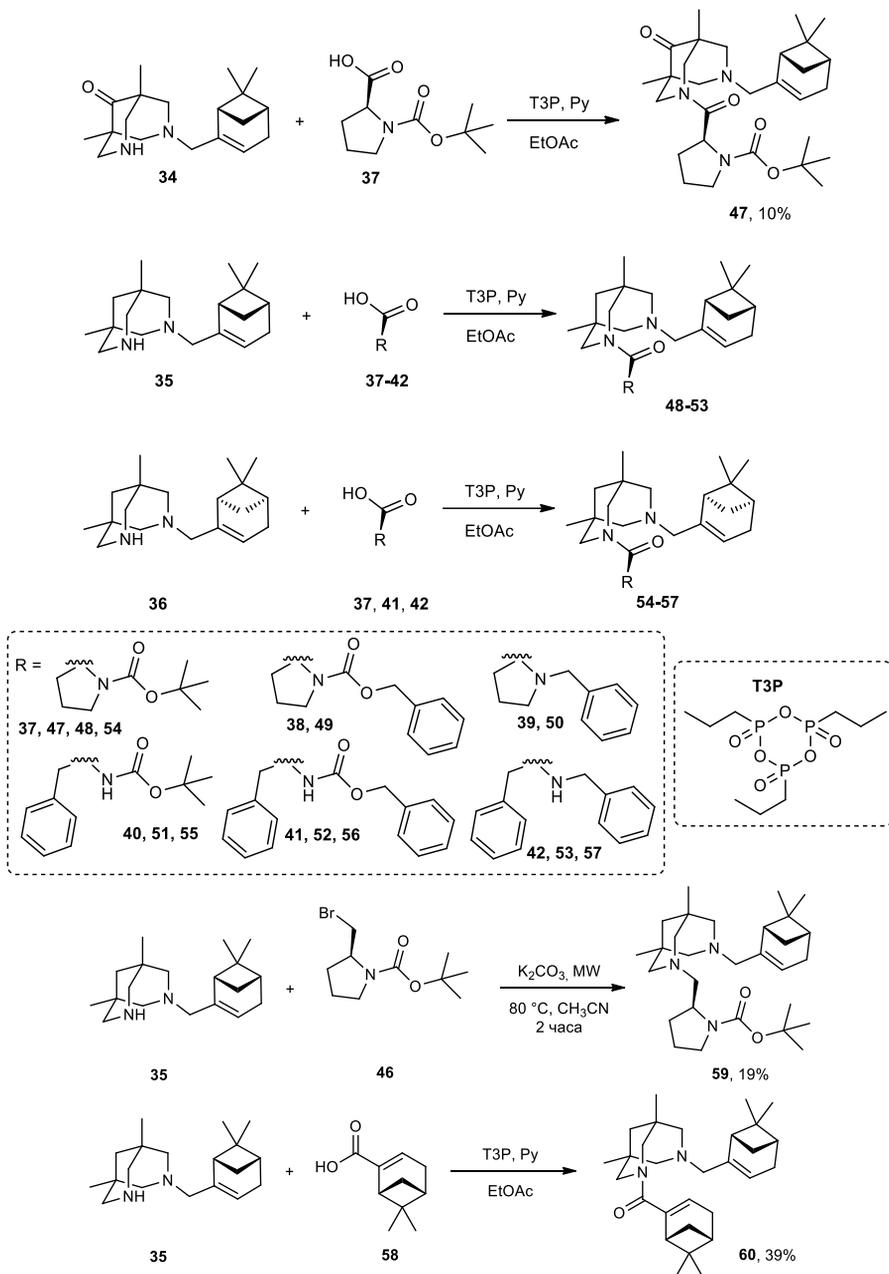
По схожей схеме, из 5,7-диметил-1,3-диазаадамантана **33** и (-)- и (+)-миртенилбромидов получены соответствующие четвертичные аммонийные соли, щелочной гидролиз которых привёл к образованию *N*-замещённых биспидинов **35** и **36**.



Исходя из *L*-пролина и *L*-фенилаланина, по известным методикам получены их *tert*-бутоксикарбонил-, бензилоксикарбонил- и бензил-замещённые производные. Кроме того, исходя из *L*-пролина был выполнен синтез соответствующего бромида.

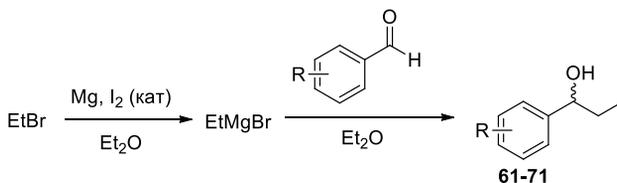
Взаимодействием монозамещенных биспидинов с производными аминокислот в присутствии ангидрида пропанфосфоновой кислоты (ТЗР) синтезированы соответствующие *N,N*-несимметрично замещённые биспидины **47-57** с выходами 10-42%.

Конденсацией монозамещённого биспидина с бромпроизводным пролинола в присутствии поташа, с выходом в 19%, получен продукт **59**, в котором оба заместителя при атомах азота присоединены через амино-группу. Исходя из того же монозамещённого биспидина и миртеновой кислоты получен дизамещённый биспидин **60**, в котором остатки (-)-миртеноля присоединены через амино- и амидо-группы.



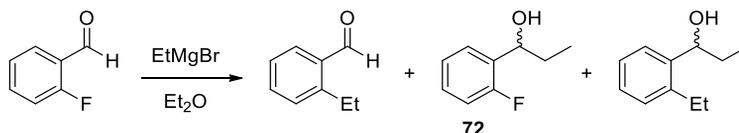
Попытки удалить Cbz- или Bn-защитные группы с аминокислотных остатков водородом в присутствии Pd/C не увенчались успехом. Снятие защитной группы с аминокислотного фрагмента в биспидах с монотерпеновыми фрагментами трифторуксусной кислотой с последующей обработкой реакционной смеси приводит к образованию свободного амина, который, однако, оказался нестабильным и очень быстро осмолялся.

Для определения соотношения энантиомерных 1-фенилпропан-1-олов **61-71**, образующихся в результате асимметрического алкилирования бензальдегидов диэтилцинком в присутствии исследуемых лигандов, нами предварительно был осуществлен встречный синтез соответствующих рацемических бензильных спиртов по реакции Гриньяра. Для этого получали соответствующие реактивы Гриньяра прибавлением соответствующего бензальдегида к раствору этилбромиды.



R = H, **61**, 72%; R = 4-F, **62**, 77%;
 R = 3,5-F, **63**, 69%; R = 4-CF₃, **64**, 63%; R = 2-CF₃, **65**, 71%;
 R = 3,5-CF₃, **66**, 66%; R = 4-Cl, **67**, 50%; R = 3-Cl, **68**, 53%;
 R = 4-Br, **69**, 75%; R = 4-Me, **70**, 80%; R = 4-*i*-Pr, **71**, 85%

При этом, с использованием данной методики не удалось получить 1-(2-фторфенил)пропан-1-ол **72**. В связи с этим, синтез указанного соединения осуществляли с использованием обратного порядка прибавления реагентов, что позволило получить целевой бензиловый спирт с хорошим выходом.



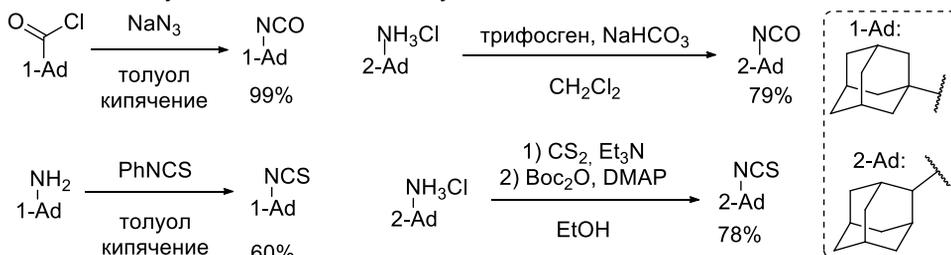
Грант РНФ № 22-73-00340

«Конъюгаты адамантана и монотерпенов как новые эффективные агенты против SARS-CoV-2»

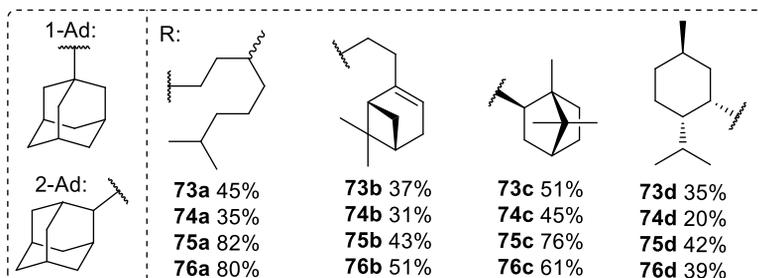
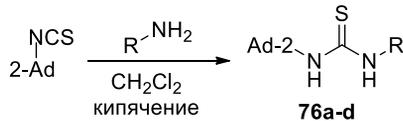
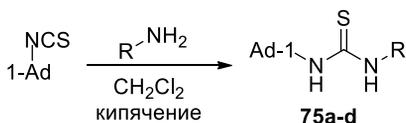
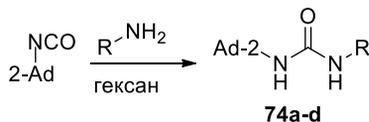
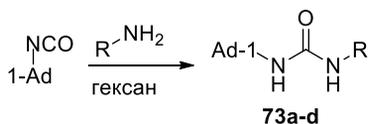
Руководитель: к.х.н. Пономарев К.Ю.

Для изучения активности ряда мочевинов, уретанов и тиоуретанов по отношению к SARS-CoV-2, а также определения механизма их действия была осуществлена наработка соответствующих соединений.

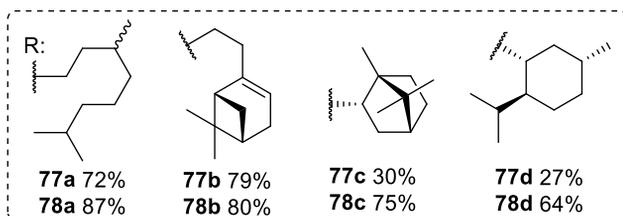
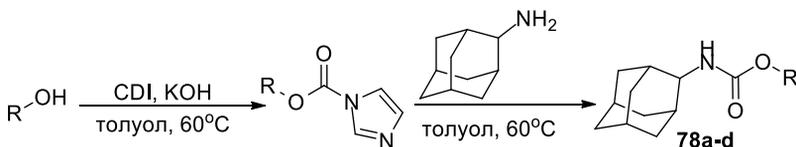
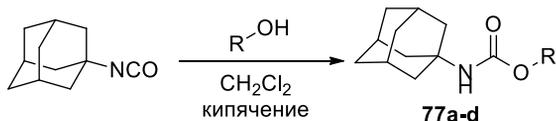
Первоначально был выполнен синтез изоцианатов и изотиоцианатов, содержащих адмантановые фрагменты, замещенные по первому и второму положениям. Получение соединений осуществляли по известным методикам.



Исходя из полученных изоцианатов и изотиоцианатов их взаимодействием с некоторыми монотерпеновыми аминами был получен набор мочевинов **73a-d**, **74a-d** и тиомочевинов **75a-d**, **76a-d**. Синтез мочевинов осуществляли взаимодействием исходных соединений в гексане, получение тиомочевинов проводили в дихлорметане при кипячении.



Синтез уретанов **77a-d**, **78a-d** был выполнен либо непосредственным взаимодействием 1-адамантилизоцианата с монотерпеновыми спиртами в ацетонитриле, либо с использованием карбонилдимидазола в случае производных, содержащих 2-адамантильный фрагмент.



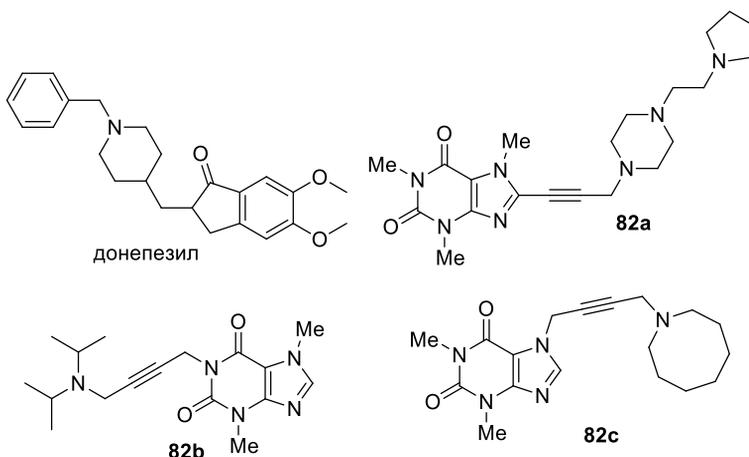
Синтез тиюретанов **79a,b** и **80a-d** осуществляли с использованием тиокарбонилдимидазола, однако таким образом не могут быть получены производные, сочетающие 1-адамантильный и борнанный и параментановый фрагменты. Соединения **79c** и **79d** были получены с использованием гидрида натрия.

Грант РФФ № 18-13-00361

«Гибридные молекулы на основе растительных алкалоидов, кумаринов и терпеноидов - привилегированные скаффолды для биологически активных веществ и лекарственных агентов. Способы гибридизации»

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

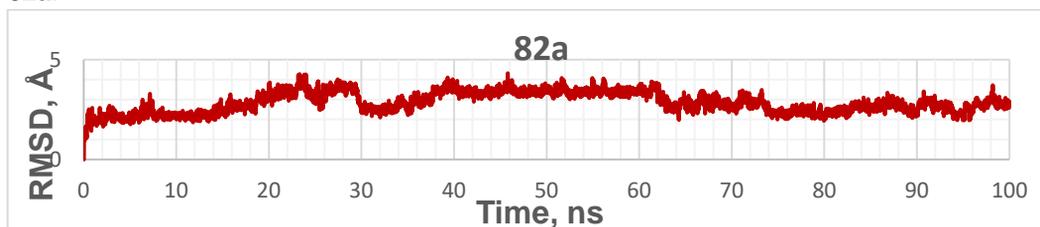
Для некоторых соединений, показавших активность по отношению к ацетилхолинэстеразе, а также препарату сравнения – донепезилу, для определения стабильности белок-лигандных комплексов, было выполнено механико-молекулярное моделирование соответствующих молекулярных систем в течение 100 наносекунд. Моделирование осуществлялось с использованием информационно-вычислительного центра Новосибирского государственного университета.



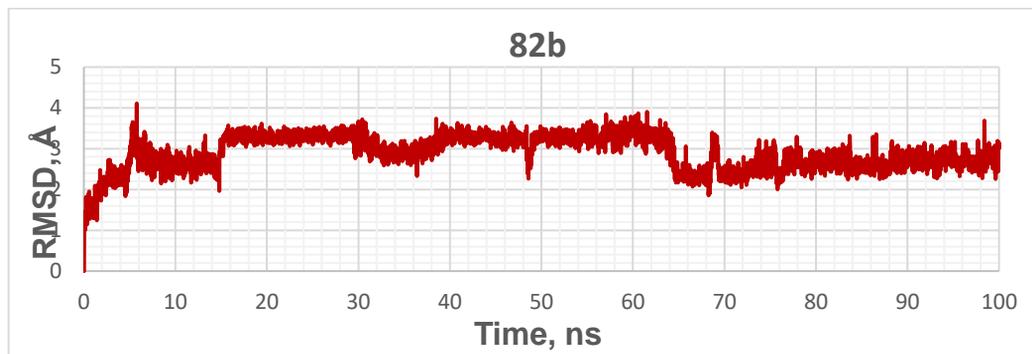
Донепезил. В течение симуляции белок-лигандный комплекс был стабилен, но согласно графику RMSD, могут быть выделены два кластера, 5-38 нс и 54-100 нс. Эти кластеры соответствуют двум различным конформациям «кресло» пиперидинового фрагмента донепезила.



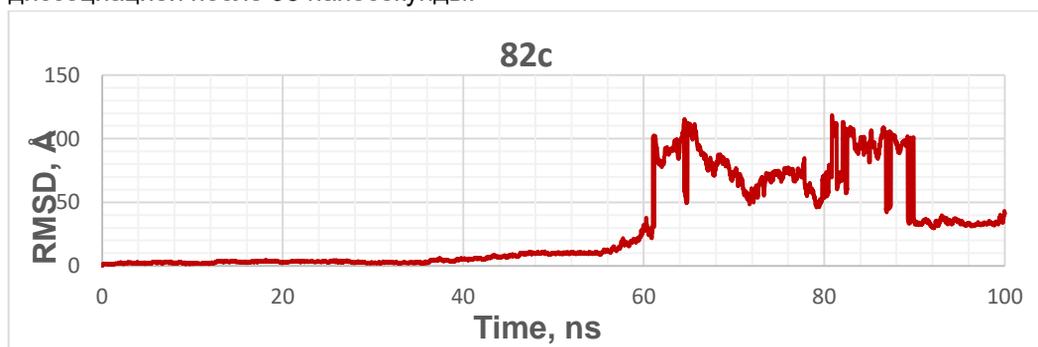
Соединение **82a**. Протеин лигандный комплекс был стабилен в ходе симуляции, незначительные отклонения RMSD лиганда в 2-3 Å соответствуют конформационной подвижности *N*-алкилпирролидинового фрагмента соединения **82a**.



Соединение **82b**. Как и в случае соединения **82a**, моделируемый белок-лигандный комплекс был стабилен в течение всей симуляции. Как можно заметить из графика RMSD, происходили конформационные изменения лиганда. Анализируя траекторию белок-лигандного комплекса, мы обнаружили, что в ходе динамики протекали конформационные изменения *N*-диизопропильного фрагмента, в частности, вращение вокруг -N-C- связи, с соответствующими конформационными переходами *N*-диизопропильного фрагмента от анти-гош к гош-анти.



Соединение **82c**. Как можно заметить, белок-лигандный комплекс был стабилен первые 35 нс, после чего соединение **82c** частично покинуло карман связывания. В течение периода 35-55 нс, лиганд связывался белком в первую очередь за счет азотильного фрагмента. В частности, было обнаружено образование π-катионной связи между протонированной третичной аминогруппой и боковой цепью Trp286. Также, по-видимому, возможно образование водородной связи между гидроксильной группой Tyr77 и C6-карбонильной группой пуринового остова. В ходе дальнейшей симуляции, после 55 нс, наблюдалась диссоциация белок-лигандного комплекса. Интересно отметить, что после 90 нс, лиганд связывался с противоположной стороной белка в регионе 61–64 аминокислот, с последующей диссоциацией после 98 наносекунды.



Грант РФФИ № 21-13-00390

«Дизайн полифторалкилсодержащих пиридонов и пиразолов как перспективных биоактивных соединений»

Руководитель: чл.-корр. РАН, д.х.н., профессор, заведующий лаборатории фторорганических соединений Салютин В.И.

Совместно с Борисевич С.С., сотрудником лаборатории химической физики Уфимского института химии УФИЦ РАН был осуществлен докинг одного из наиболее активных 4-арилгидразинилиденпирзаол-3-онов, проявивших

Отдел физической органической химии

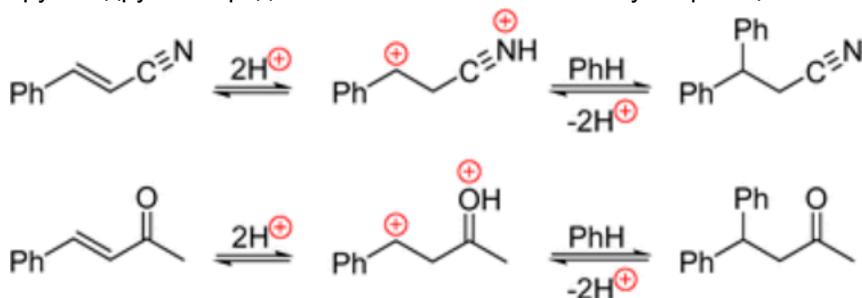
Руководитель отдела – д.ф.-м.н., профессор Багрянская Елена Григорьевна

Лаборатория магнитной радиоспектроскопии

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

Государственное задание Понимание суперэлектрофильной активации α , β -ненасыщенных нитрилов и кетонов в суперкислотах

Суперэлектрофильная активация α,β -ненасыщенных карбонильных соединений и их изоэлектронных аналогов, обычно протекающая в суперкислотных условиях, привела к множеству полезных синтетических превращений. Однако сущность такой активации еще не до конца осознана. В литературе подробно обсуждался ряд альтернативных взглядов на эту тему. Здесь на примере реакций циннамонитрила и бензальацетона с бензолом на основе теории функционала плотности (DFT) проанализированы их возможные механистические варианты, в том числе многократное протонирование (координация с $AlCl_3$) реагентов. Выявлено, что наиболее вероятные пути реакции включают начальное N- или O-протонирование (координация с $AlCl_3$) активированных соединений с последующим протонированием по α -C-атому. Образующиеся при этом дикатионные суперэлектрофилы обеспечивают практически безбарьерные реакции с бензолом, а также более благоприятный энергетический профиль их образования, что резко контрастирует с другими предположениями о возможных путях реакции.

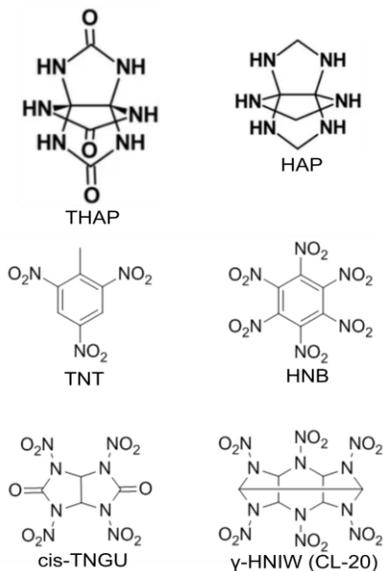
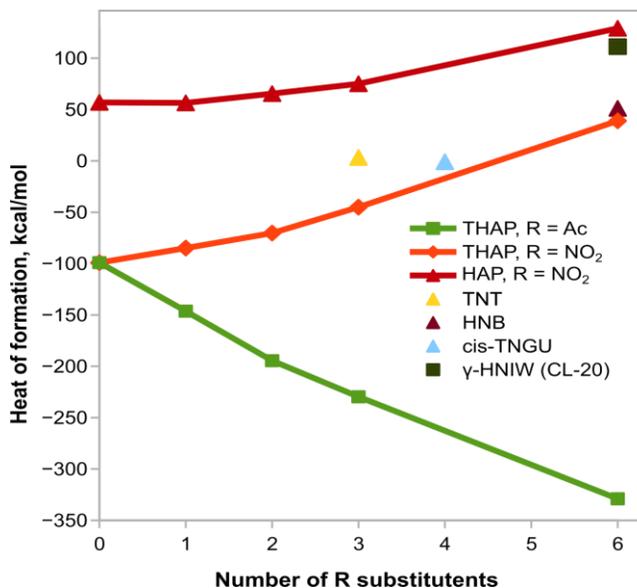


По результатам исследований опубликована статья

DFT insights into superelectrophilic activation of α,β -unsaturated nitriles and ketones in superacids. A.M. Genaev, G.E. Salnikov, K.Yu. Koltunov *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, 20(34), 6799-6808. doi: 10.1039/D2OB01141G IF=3.89

Расчет теплот образования нитро- и ацетильных производных гексааза[3.3.3]пропеллана

Методом DFT рассчитаны теплоты образования нитропроизводных гексааза[3.3.3]пропелланов THAP и NAP, а также некоторых классических высокоэнергетических молекул.



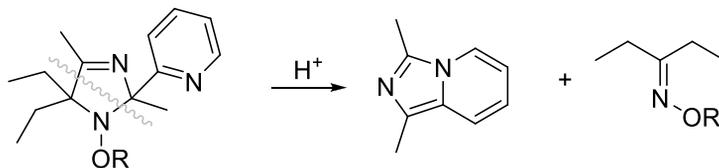
Показано, что накопление нитрогрупп в исследуемых пропелланах приводит к повышению запаса энергии в них и сопровождается существенным разрыхлением мостиковой связи С-С.

По результатам исследований опубликована статья

Synthesis of Nitro- and Acetyl Derivatives of 3,7,10-Trioxo-2,4,6,8,9,11-hexaaza[3.3.3]propellane. V.S. Glukhacheva, S.G. Il'yasov, E.O. Shestakova, E.E. Zhukov, D.S. Il'yasov, A.A. Minakova, I.V. El'tsov, A.A. Nefedov, A.M. Genaev. *Materials* **2022**, 15(23), 8320. doi: 10.3390/ma15238320 IF=3.747

Перегруппировка пиридилимидазолинов, катализируемая кислотами

1-Алкокси-3-имидазолины, являющиеся производными стабильных нитроксильных радикалов, а также сами нитроксильные радикалы, при наличии 2-пиридилного заместителя в положении 2 в мягких условиях претерпевают кислотно-катализируемую перегруппировку с фрагментацией имидазолинового цикла и образованием имидазо[1,5-а]пиридина.



В сверхкислых средах такая перегруппировка может быть предотвращена благодаря защитному протонированию атома азота пиридилного заместителя.

По результатам исследований опубликована статья

Перегруппировка пиридилимидазолинов, катализируемая кислотами. Г.Е. Сальников, И.А. Кириллюк, Д.А. Морозов, С.А. Черкасов, А.М. Генаев. *Химия в интересах устойчивого развития*. **2022**. Т. 30. № 6. С. 645-659. doi: 10.15372/KhUR2022426

ИК-спектроскопическое и рентгеноструктурное исследование карбокатионов винилового типа в их карборановых солях.

В предыдущей статье (*ACS Omega* 2021 6, 15834) нами бы изучен винильный катион $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}^+$, который, согласно квантовохимическим расчетам значительно менее устойчив, чем его цепочечные изомеры, и не должен был бы существовать. В настоящей работе изучены цепочечные изомеры винильного катиона C_4H_7^+ : транс- и цис-изомеры $\text{CH}_2=\text{C}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (I) в кристаллических солях и изомер $\text{CH}_3-\text{C}^+=\text{CH}-\text{CH}_3$ (II) в аморфных солях с анионами $\text{CHB}_{11}\text{F}_{11}^-$ и $\text{CHB}_{11}\text{Cl}_{11}^-$. Они охарактеризованы ИК спектроскопически и рентгеноструктурно и проявляют следующие свойства:

- В кристаллической фазе катионы равномерно взаимодействуют с анионами окружения. Это способствует расположению $\text{C}=\text{C}$ связи в средней части катионов с образованием фрагмента $-\text{CH}=\text{C}^+-$ с наибольшей концентрацией на нем положительного заряда и наиболее низкой частотой $\nu_{\text{C}=\text{C}}$, равной 1490 см^{-1} .

- В аморфной фазе разупорядоченность анионного окружения катионов способствует образованию контактных ионных пар (КИП) $\text{Anion}^-\cdots\text{CH}_2=\text{C}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ с концевым расположением $\text{C}=\text{C}^+$ связи, через которую происходит контакт $\text{C}\cdots\text{Cl}$ с расстоянием не превышающим 2.73 \AA . В КИП положительный заряд немного погашается анионом, что повышает частоту $\text{C}=\text{C}$ связи на $\sim 100\text{ см}^{-1}$.

- Стабилизация катионов C_4H_7^+ путем замены их H атома на атом хлора приводит к образованию катионов $\text{CH}_2=\text{C}^+-\text{CHCl}-\text{CH}_3$ (III) и $\text{CH}_3-\text{C}^+=\text{CCl}-\text{CH}_3$ (IV). Оба существуют в кристаллах, но при аморфизации изомер IV переходит в III из-за ионного спаривания. Подача электронной плотности от атома Cl на $\text{C}=\text{C}^+$ связь приводит к повышению ее частоты $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ на $90-115\text{ см}^{-1}$ (III) или 220 см^{-1} (IV), что превышает частоту $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ нейтральных молекул алкенов на $35-65\text{ см}^{-1}$.

- Стабилизация виниловых катионов многоатомными заместителями, такими как алкильные, арильные и силиконовые (R_3Si), приводит к дальнейшему значительному возрастанию частоты $\nu_{\text{C}=\text{C}^+}$ до 1958 см^{-1} . Это значение превышает $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ для нейтральных алкенов на $\sim 308\text{ см}^{-1}$, приближая ее к частоте тройной $\text{C}\equiv\text{C}$ связи. Дано следующее объяснение этому факту: распределение «+» заряда на эти заместители настолько усиливает их электронодонорные свойства, что подача от них электронной плотности на $\text{C}=\text{C}^+$ связь повышает на ней электронную плотность до уровня $\text{C}\equiv\text{C}$ связи в нейтральных ацетилене.

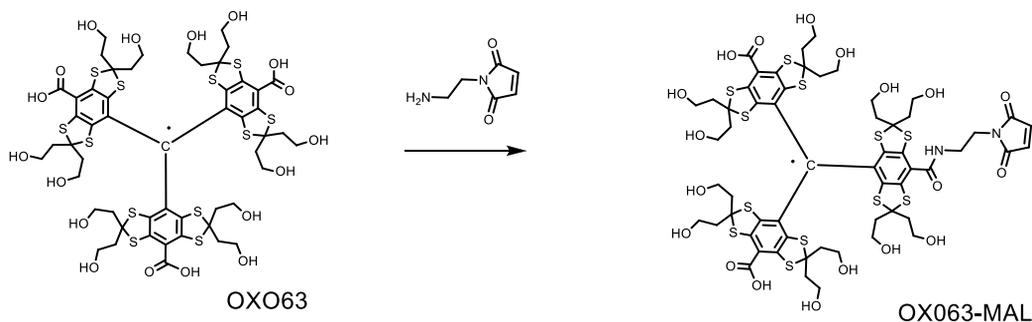
Термическая устойчивость винильных катионов в их карборановых солях до $150\text{ }^\circ\text{C}$ позволяет хранить эти соли в анаэробных условиях неограниченное время и использовать в качестве обычных реагентов в синтетической химии.

Результаты опубликованы в статье: Stoyanov, E. S., Bagryanskaya I.Yu., Stoyanova I.V. IR-Spectroscopic and X-ray- Structural Study of Vinyl-Type Carbocations in Their Carborane Salts. *ACS Omega* 2022 7, 27560-27572. DOI: 10.1021/acsomega.2c03025.

Малеимидное производное ТАМ ОХ063 – представитель новой серии спиновых меток для сайт-направленного спин-мечения пептидов и исследования их строения методами импульсного ЭПР (МЕГАГРАНТ и Государственное Задание).

Хорошо зарекомендовавшим себя подходом к исследованию мембранных белков *in situ* является направленное введение спиновых меток и применение

импульсной ЭПР спектроскопии для исследования особенностей строения этих биологических объектов. В развитие этих исследований в данной работе предложена и исследована спиновая метка нового типа **OX063-MAL**.



Синтез спиновой метки **OX063-MAL**

Синтез основан на реакции активированной формы TAM OX063 (HATU/DIPEA) с амином, несущим терминальную малеимидную группу (Схема). Хроматографическое разделение многокомпонентной реакционной смеси позволило выделить OX063-MAL в индивидуальном виде.

Полученная метка предназначена для сайт-направленного присоединения (SDSL) к мембранному белку BtuB *E. coli*, то есть белку, контролирующему трансмембранный транспорт кобаламина. Особенностью этого TAM является включение малеимидной реакционной группы, обеспечивающей необратимый характер процесса SDSL и, тем самым, высокую стабильность получаемого спин-меченного аддукта. Использование тритила OX063 в качестве носителя парамагнетизма обеспечивает подавление нековалентного связывания реагента с биологической мишенью и, тем самым, увеличение эффективности SDSL.

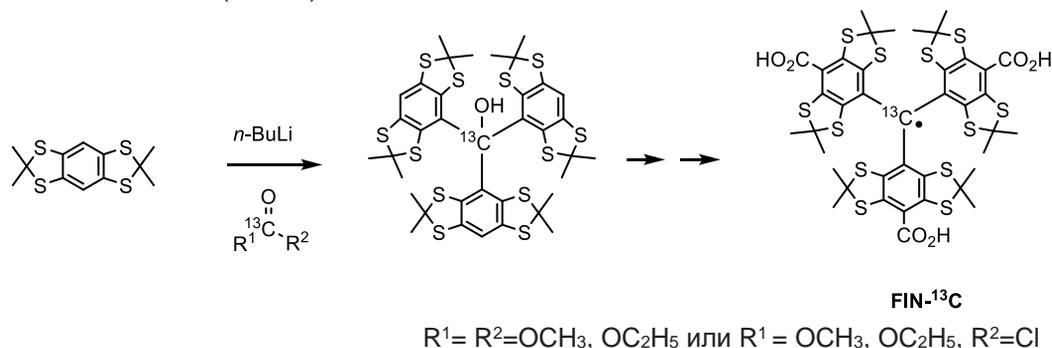
В ходе последующих испытаний, основанных на подходе ортогонального спин-мечения, было показано, что новый реагент выгодно отличается высокой стабильностью в условиях проведения процедуры SDSL, эффективностью спин-мечения и низкой интенсивностью фоновых сигналов в спектрах ЭПР полученных конъюгатов. Сочетание этих факторов позволило измерить расстояние между спин-меченным белком мембраны и внешним лигандом (кобаламин, содержащий метку типа TEMPO). При этом обеспечивается высокая селективность и чувствительность с одновременной возможностью снижения концентрации измеряемой пары спинов вплоть до нескольких единиц мкМ. Таким образом, нами реализован подход к синтезу спиновой метки нового поколения с остовом TAM OX063, устойчивой к действию биологических факторов (редуктанты и эстеразы) и пригодной для экспериментов *in cell* и *in vivo*. На примере мембранных белков *E. coli* показаны преимущества использования ортогонального спин-мечения биологических мишеней парамагнитными реагентами различающейся химической природы в сочетании с применением методик импульсного ЭПР.

Тритильные радикалы, меченные изотопом ^{13}C по центральному атому углерода.

В ходе проводимых нами исследований в области синтеза и биомедицинских приложений производных TAM возникла необходимость в получении радикала $\text{FIN-}^{13}\text{C}$, меченного по центральному атому углерода. Интерес к этому соединению вызван главным образом перспективностью его использования в качестве

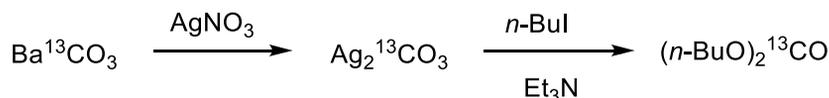
парамагнитного зонда, предназначенного для количественного определения вязкостных характеристик сред, в том числе *in cell* и *in vivo*. Кроме того ^{13}C -меченная форма TAM может рассматриваться в качестве исходного реагента для синтеза спиновых меток нового и, в настоящий момент, неизученного типа.

Отметим, что, в соответствии с описанными в литературе прототипами, в основе конструирования подобных соединений лежит реакция литийорганических производных с безводным диалкилкарбонатом или алкилхлорформиатом высокой степени чистоты (Схема).



Подход к синтезу TAM **FIN- ^{13}C**

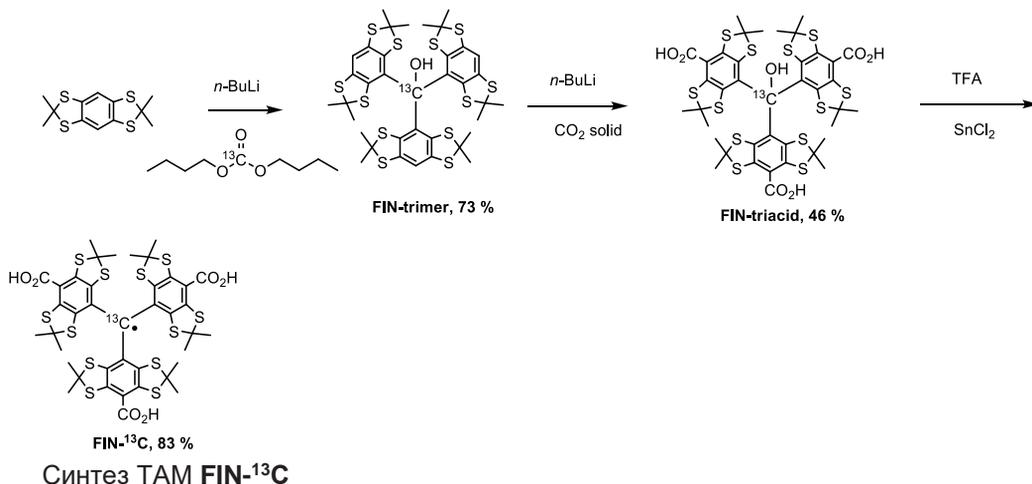
Указанные обстоятельства определили нацеленность настоящей работы на поиск эффективного метода синтеза меченного по карбонильной группе диалкилкарбоната, пригодного для последующего получения радикала **FIN- ^{13}C** . Ди-(*n*-бутил)карбонат, меченный изотопом ^{13}C по карбонильной группе (Схема 4.5), был выбран в качестве целевого соединения. В качестве исходного реагента и источника изотопа ^{13}C использован меченный карбонат бария.



Синтез ди(*n*-бутил)карбоната-(карбонил- ^{13}C).

Сочетанием ультразвуковой обработки $\text{Ba}^{13}\text{CO}_3$, суспендированного в водном растворе нитрата серебра, и энергичного перемешивания этой гетерофазной системы удалось обеспечить получение меченного изотопом ^{13}C карбоната серебра с количественным выходом. Получение финального дибутылкарбоната реализовано с выходом, близким к количественному в реакции $\text{Ag}_2^{13}\text{CO}_3$ с 1-йодбутаном в присутствии межфазного катализатора (*n*-бутилтриэтиламмония йодида).

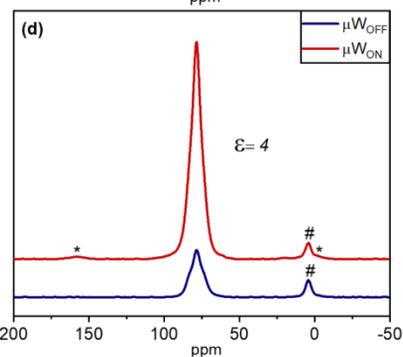
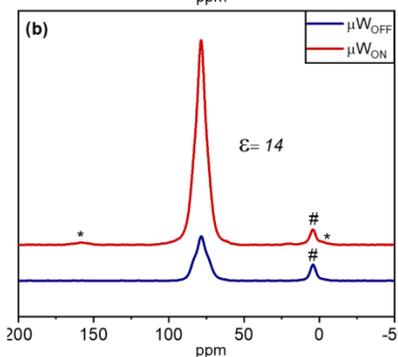
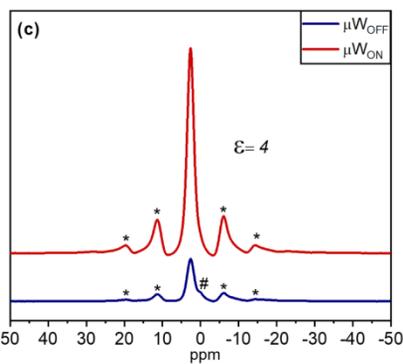
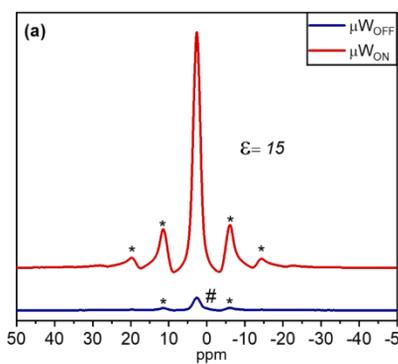
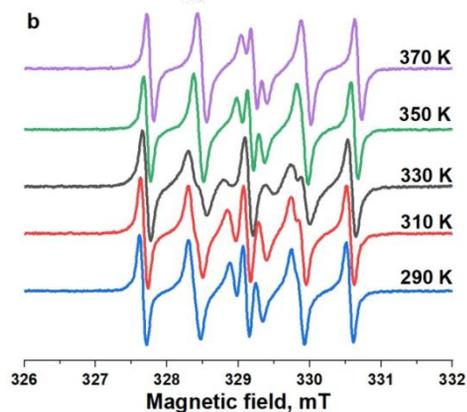
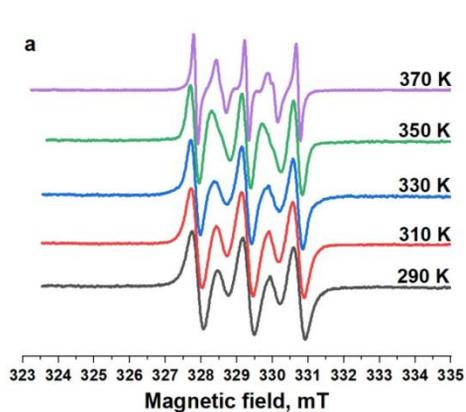
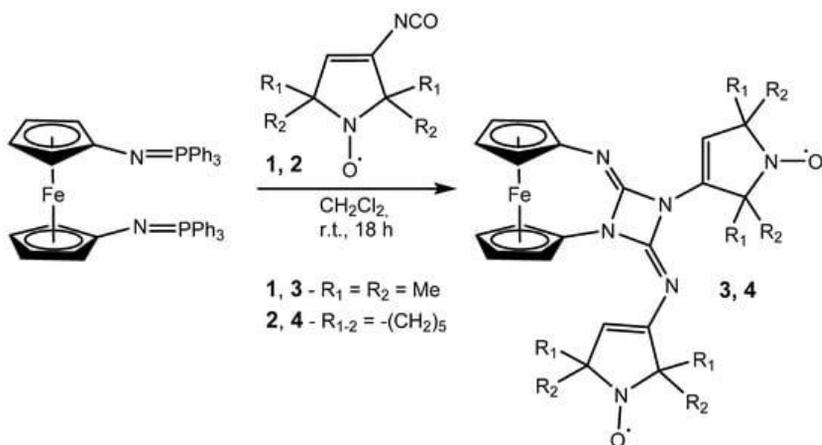
Проверка эффективности использования ди(*n*-бутил)карбоната-(карбонил- ^{13}C) в органическом синтезе с участием металлоорганических соединений была выполнена на примере получения **FIN-trimer** и последующего перевода этого интермедиата в финальный TAM **FIN- ^{13}C** . Проверка показала, что чистота и выход получаемых на каждой стадии продуктов не отличаются от характеристик немеченых аналогов, синтезированных ранее.



Проводятся работы по синтезу спиновых меток, включающих **FIN-¹³C** в качестве носителя неспаренного электрона. По материалам исследования направлена статья в ЖОрХ.

Эффект спиро-гексильных заместителей в нитроксильных радикалах на Динамическую Поляризацию Ядер.

Спирозамещенные нитроксильные бирадикалы широко используются в качестве реагентов для динамической поляризации ядер (ДПЯ), что особенно важно для исследования биополимеров. Основным критерием их применимости в качестве поляризующих агентов является величина параметра спин-спинового обменного взаимодействия (J), который может существенно меняться при использовании различных линкеров, связывающих радикальные фрагменты. Нами было проведено исследование бирадикалов с ферроцен-1,1'-диилзамещенным 1,3-дiazетидин-2,4-дииминным линкером, которые никогда ранее не использовались в качестве агентов ДПЯ. Мы наблюдали существенное различие между спектрами электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) бирадикалов, несущих либо метильные, либо спироциклогексановые заместители, в зависимости от температуры и объясняли это различие с помощью результатов расчетов по теории функционала плотности (DFT). Показано, что замена метильных групп на спироциклы вблизи группы N-O приводит к увеличению вклада конформеров, имеющих $J \approx 0$. Усиление ДПЯ, наблюдаемое для бирадикалов с метильными заместителями, в три раза выше, чем для спирозамещенных нитроксильных бирадикалов и обратно пропорционально вкладу бирадикалов, проявляющих незначительное обменное взаимодействие. Исследовано также влияние нуклеофилов и заместителей в нитроксильных бирадикалах на реакцию раскрытия цикла 1,3-дiazетидина и влияние раскрытия цикла на обменное взаимодействие. Установлено, что в отличие от метилзамещенного нитроксильного бирадикала (где мы наблюдали реакцию раскрытия цикла при добавлении аминов) в спирозамещенном бирадикале раскрытие цикла не происходит из-за стерического барьера, создаваемого объемными циклогексильными заместителями. По результатам данной работы опубликована статья в *Molecules.*, 2022, 27(10), 3252. doi:10.3390/molecules27103252



Синтез и структуры исследованных бирадикалов. Температурная зависимость спектры ЭПР и Динамическая поляризация ядер на растворителе.

Катионы нитрозония как компоненты динитрозильных комплексов железа с глутатионом подавляют коронавирусную инфекцию у хомячков

В экспериментах на модели сирийского хомячка продемонстрировано противовирусное действие в отношении вируса SARS-CoV-2 биядерных динитрозильных комплексов железа с глутатионом и диэтилдитиокарбамата натрия при последовательной аэрозольной обработке зараженных животных растворами этих соединений. Методом электронного парамагнитного резонанса в аналогичных экспериментах на здоровых хомячках установлена преимущественная локализация комплексов железа и диэтилдитиокарбамата натрия в ткани легких (Рисунок 2). У мышей при таких же измерениях эти агенты равно эффективно локализовались как в легких, так и в печени. Предполагается, что при контакте биядерных динитрозильных комплексов железа с глутатионом и диэтилдитиокарбамата натрия в организме животных происходит высвобождение из комплексов железа катионов нитрозония, вызывающих S-нитрозирование протеаз клетки-хозяина и вируса, что приводит к подавлению инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. По результатам данной работы опубликована статья в Биофизика. 2022. Т. 67. № 5. С. 969-981. <https://rdcu.be/c1U8N>

Грант РФФИ 20-73-00350 «Алкоксиамины с изменяемой реакционной способностью: платформа для развития синтеза полимеров методом полимеризации с обратимым ингибированием роста цепи». руководитель Пархоменко Д.А.

Ранее нами было показано, что реакции циклодиполярного присоединения олефинов к алкоксиаминам могут быть эффективно использованы в качестве метода их активации. В 2022 году был расширен набор изученных олефинов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксилу тремя соединениями, а именно: фенил изоционат, малеиновый ангидрид и N-фенил малеимид (рисунок 1). Было определено, что малеиновый ангидрид и N-фенил малеимид эффективно вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксидом и имеют константу скорости реакции $0,0057\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ и $0,017\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$, в толуоле при 323K, что на уровне величины константы скорости реакции для метил винилового кетона - наиболее эффективного в контексте реакции циклоприсоединения из ранее изученных виниловых мономеров. Для данных двух соединений была измерена температурная зависимость константы скорости реакции в толуоле в температурном диапазоне 323-378K.

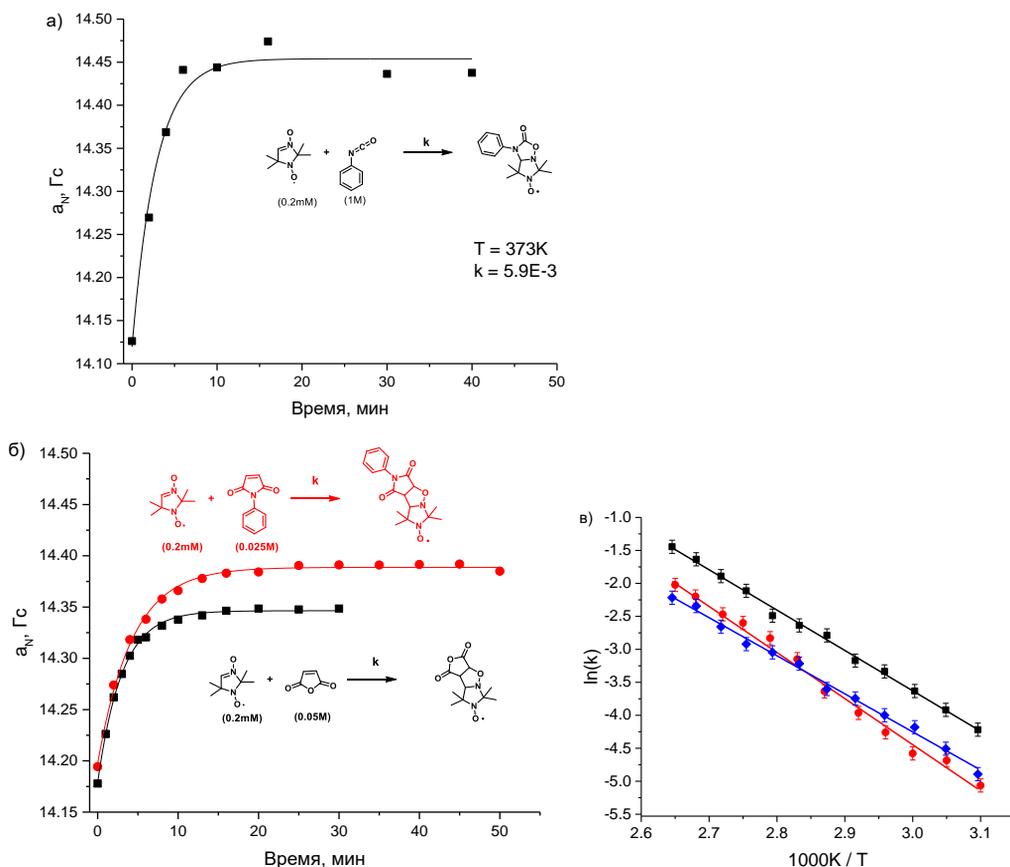


Рисунок 1. кинетики реакции 1а с фенол изоцианатом (а), малеиновым ангидридом и N-фенил малеимидом (б) при 373К; в) температурная зависимость константы скорости реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения метил винилового кетона (синий), малеинового ангидрида (красный) и N-фенил малеимида (черный) к 1а в Аррениусовских координатах

Для набора из 6 диполярофилов, а именно стирол, бутил акрилат, акрилонитрил, метил виниловый кетон, малеиновый ангидрид и N-фенил малеимид, было исследовано влияние природы растворителя на константу скорости реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (рисунок 2). Показано, что для всех рассмотренных диполярофилов, реакция протекает в неполярных растворителях таких как гексан, тетрахлорметан и толуол. Для полярных диполярофилов наблюдается замедление скорости реакции при переходе к полярным растворителям, кроме того, образование водородных связей между диполярофилом и протонным растворителем так же приводит замедлению реакции. Проведённые квантовохимические расчёты показали, что для циклоприсоединения к 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксилу влияние растворителя на скорость реакции преимущественно определяется сольватацией диполярофила: если диполярофил хорошо сольватируется в полярном растворителе (как в случае полярных диполярофилов) наблюдается существенное замедление реакции, в ином случае (для неполярных диполярофилов) эффект растворителя практически отсутствует.

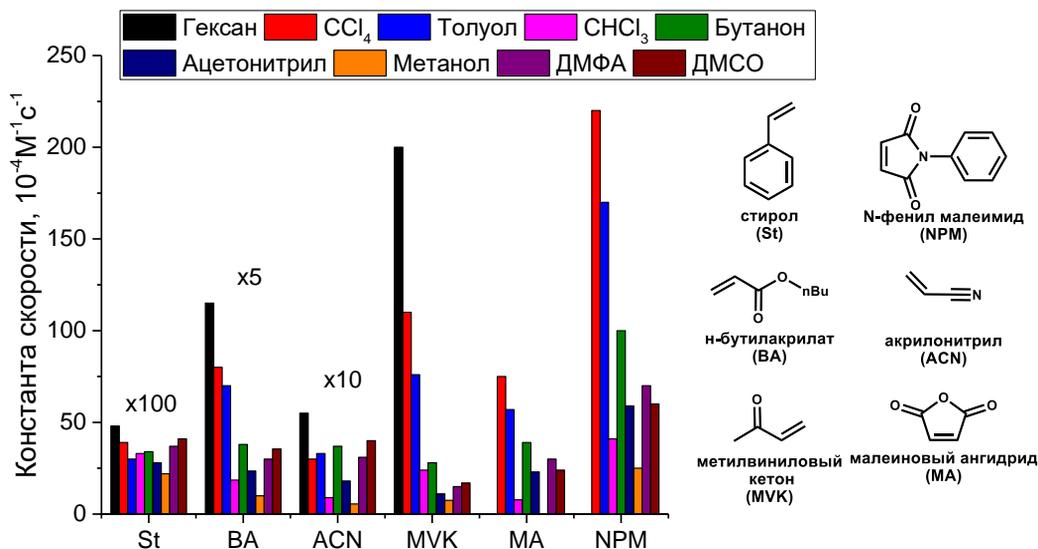


Рисунок 2 – Зависимость константы скорости 1,3-диполярного циклоприсоединения мономеров к 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксиду от растворителя

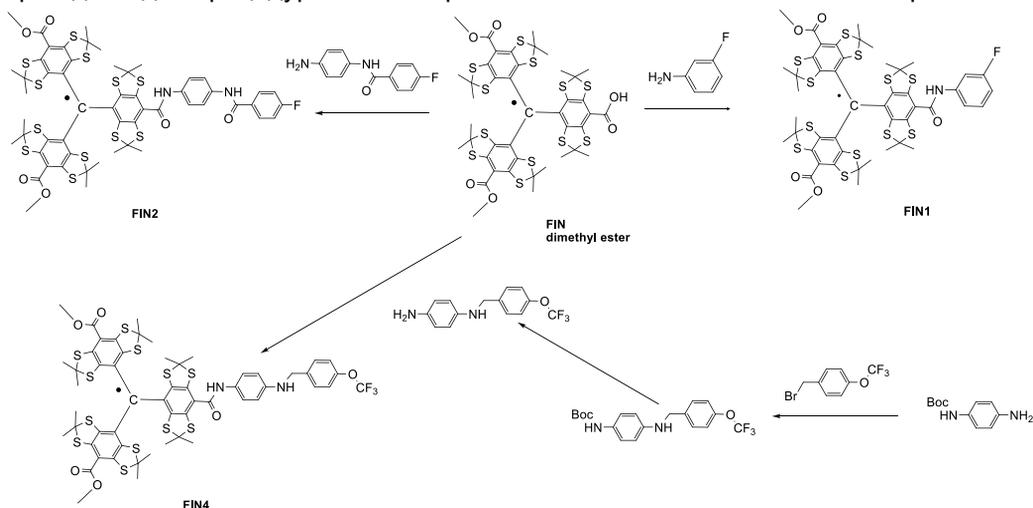
Полученные данные по кинетики 1,3-диполярного циклоприсоединения к 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксидам позволили провести моделирование полимеризации стирола и н-бутил акрилата, в присутствии алкоксиамина на основе 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксида. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация алкоксиамина в случае обоих мономеров происходит достаточно быстро для эффективного протекания полимеризации в том числе при проведении растворной полимеризации с содержанием мономера не более 50%. Экспериментально была продемонстрирована применимость исследованного в рамках проекта подхода для радикальной полимеризации стирола и н-бутил акрилата.

Грант РФФ 21-14-00219 - Изучение структуры и динамики биологических систем, моделирующих репарацию ДНК методами магнитного резонанса Д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна

1. Был расширен круг тритилсодержащих реагентов, предлагаемых для спинмечения олигонуклеотидов. Для проведения экспериментов ENDOR на ядрах ¹⁹F синтезированы две новые спиновые метки: Finland и OX063, полученные из соответствующих тритилов, вводимых в реакцию форме трикислот. Показана их высокая эффективность в сайт-направленном спин-мечении 20-мерных олигонуклеотидов, модифицированных введением пиперазинового заместителя по 5'-концам. Введение двух новых ТАМ обеспечивает высокую эффективность спин-мечения, дополненную простотой работы с этими высокоустойчивыми реагентами. Обеспечиваемая с их помощью степень спин-мечения позволяет легко регистрировать сигналы ENDOR для пары тритил-¹⁹F, введенной в состав исследуемого дуплекса.

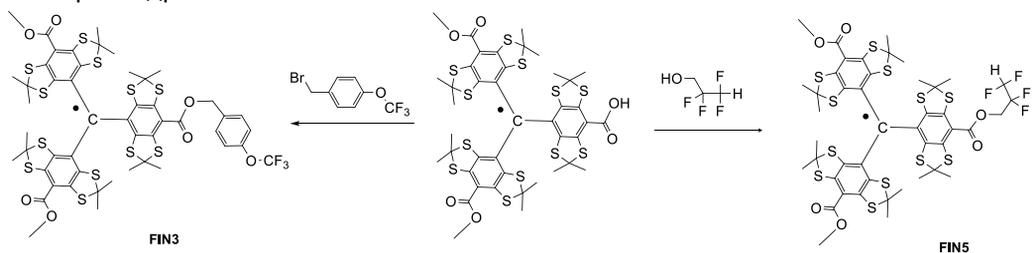
Введение в исследовательскую практику спиновых меток с остовом ТАМ и использование методик импульсного ЭПР дали возможность надежного измерения рекордно больших по величине межспиновых расстояний. Так, при использовании

методик DQC и PELDOR применительно к дважды меченным по 5'-концам дуплексам ДНК были достигнуты значения, близкие к 5 нм. Важно отметить то обстоятельство, что лишь при использовании TAM появилась возможность проведения измерений в интервале температур, близких к физиологическим значениям. Дальнейшее расширение круга этих работ и их распространение на новые методики импульсного ЭПР, в частности двойной электронно-ядерный резонанс (ENDOR) на ядрах ^{19}F , сдерживается отсутствием сведений об особенностях поведения пары TAM- ^{19}F в условиях ENDOR-эксперимента. Отдельную проблему представляла также узкая представленность спиновых меток, пригодных для процедуры сайт-направленного спин-мечения биополимеров.



Синтез модельных фторсодержащих соединений **FIN1**, **FIN2** и **FIN4**.

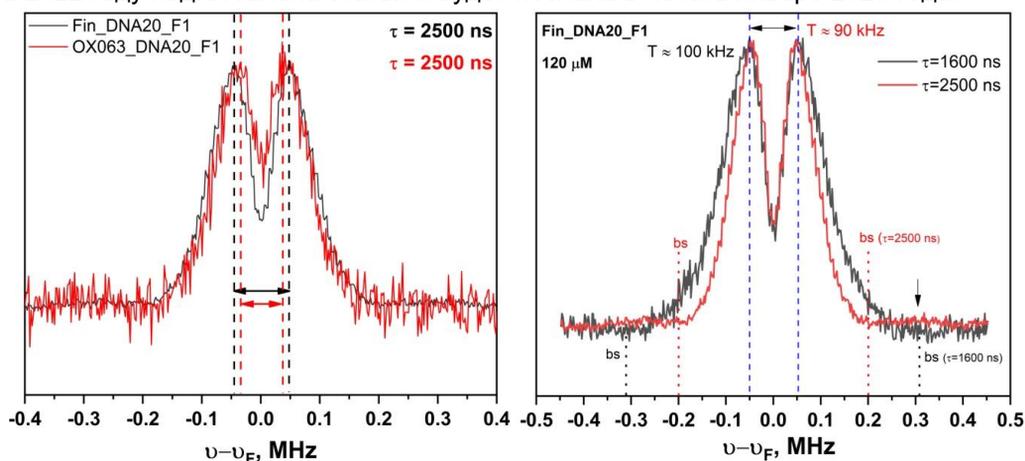
С целью устранения указанных выше препятствий мы заложили в рабочий план синтез ряда новых производных TAM, в том числе модельных соединений **FIN1-FIN5**. Обладая одинаковым тритильным ядром, эти соединения различаются природой и длиной линкера, количеством атомов F, а также структурным контекстом, в котором представлены ядра фтора. В основу синтеза соединений **FIN1**, **FIN2** и **FIN4** положено формирование амидной группы в точке контакта линкера с ядром TAM.



Синтез модельных фторсодержащих соединений **FIN3** и **FIN5**

2. Методом ^{19}F ENDOR спектроскопии исследована структура и динамика 20-мерных ДНК дуплексов, состоящих из дезоксирибонуклеотида (Fin-DNA20 или OX063-DNA20), меченный TAM (Финский тритил-Fin или OX063) на 5'-конце и комплиментарного олигонуклеотида, с 2'-фтормодифицированным нуклеотидом на 3'-конце. 2'-Фтормодифицированный нуклеотид вводили в первое или второе положение от 3'-конца олигонуклеотида 2 (F1 и F2). Путем анализа полученных экспериментальных данных получены расстояния между центром TAM и атомами

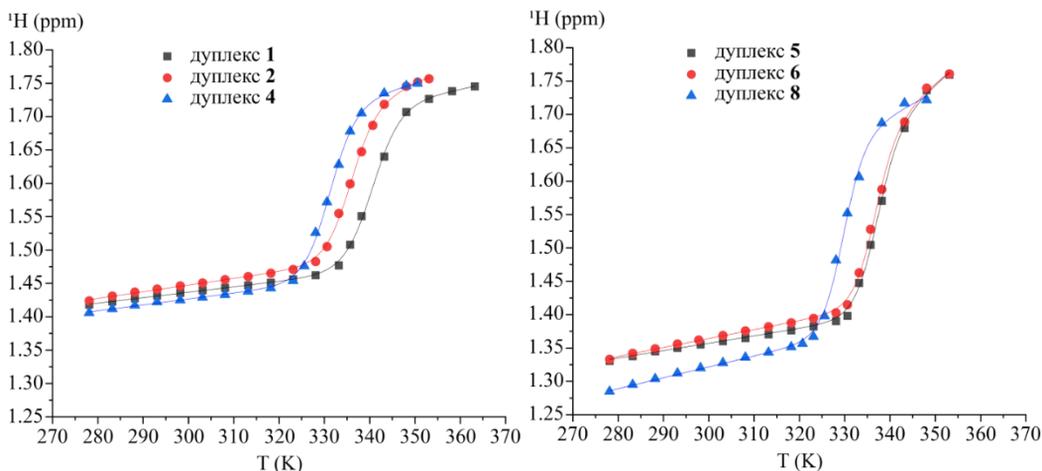
фтора, а также распределения этих расстояний. Спектры моделировались с использованием аппроксимации гауссовским распределением сверхтонкого взаимодействия с центром T_0 и шириной σ . При сравнении спектров Fin-DNA20-F1 и OX063-DNA20-F1 заметно, что у образца, меченного OX063, более слабое разрешение спектров. Такое различие можно объяснить тем, что гидрофобная метка Fin налипает на края ДНК дуплекса и количество возможных конформаций уменьшается по сравнению с подвижной гидрофильной меткой OX063. Полученные результаты были представлены в нашей статье с благодарностью данному гранту РФФИ [Phys. Chem. Chem. Phys. 2022, 24, 5982–6001]. По результатам, полученным в 2022 году подготовлена статья и будет послана в печать январе 2023 года.



Слева: сравнение 34 ГГц спектров Mims ENDOR при 2 значениях τ образца Fin-DNA20-F1. **Справа:** сравнение 34 ГГц Mims ENDOR спектров ДНК-дуплексов, меченных Fin и OX063, с атомом фтора в первом положении.

3. Локальная кислотность и электростатические взаимодействия связаны как с каталитическими свойствами и адсорбционной активностью различных материалов, так и с жизнедеятельностью биомолекул. Наблюдение кислотнощелочного равновесия в стабильных свободных радикалах с помощью ЭПР-спектроскопии представляет собой удобный метод наблюдения за изменениями рН и исследования поверхностной электростатики, преимущества которого особенно очевидны в непрозрачных образцах, а также в пористых материалах, таких как ксерогели. Нитроксиды имидазолина являются наиболее часто используемыми рН-чувствительными спиновыми зондами и метками благодаря высокой чувствительности параметров спектров ЭПР к изменению рН, их малым размерам и хорошо разработанной химии. В лаборатории азотистых соединений синтезировано несколько новых производных 4-(N,N-диалкиламино)-2,5-дигидроимидазол-1-оксила с функциональными группами, подходящими для специфического связывания. Исследована зависимость параметров их спектров ЭПР от рН. Некоторые из них показали pK_a , близкую к 7,4, после изменения рН в нормальном физиологическом диапазоне, а некоторые продемонстрировали монотонное изменение константы сверхтонкого взаимодействия на 0,14 мТл при изменении рН на четыре единицы. ("4-Dialkylamino-2,5-dihydroimidazol-1-oxyls with Functional 2 Groups at the Position 2 and at the Exocyclic Nitrogen: The pH- 3 Sensitive Spin Labels.", Dmitrii G. Trofimov, Yuri I. Glazachev, Artem A. Gorodetsky, Denis A. Komarov, Tatyana V. Rybalova, Igor A. Kirilyuk. Gels, 2022. 11; <https://doi.org/10.3390/gels8010011>)

4. В рамках изучения роли кинетики раскрытия поврежденных пар в ДНК в узнавании повреждений ферментами репарации, с помощью метода ЯМР в жидкости были проведены исследования на модельных ДНК дуплексах. Данные о скорости раскрытия-закрытия пар оснований в ДНК были получены, путем измерения скорости обмена имино протонов Т и G с протонами воды в зависимости от концентрации катализатора обмена. Для измерения скорости обмена имино протонов с водой использовалась методика CLEANEX, в которой предусмотрена компенсация влияния внутримолекулярной кросс-релаксации и спиновой диффузии, а также подавления эффекта дамппинга за счет интенсивного сигнала воды. Показано, что дестабилизирующий эффект наличия пары охoG:C в дуплексе при условии плохой укладки C[G/охoG]T в дуплексе 2 нельзя объяснить тем, что пара открывается легче по сравнению с неповрежденной парой G:C. Однако равновесия остальных пар оснований, находящихся в центральной части дуплекса 2 (пары G6:C7 и T9:A4), являются более смещенными в сторону открытого состояния по сравнению с дуплексом 1, тогда как равновесия околоконцевых пар оснований (пары G2:C11 и T3:A10) являются схожими для обоих дуплексов. Мы предполагаем, что локальные конформационные изменения, вызванные наличием пары охoG:C, такие как изменение конформации фосфатной группы с VI на VII, которое уменьшает стерическое отталкивание между O8-O5', могут распространяться на соседние нуклеотиды и способствовать коллективному открытию их пар оснований, что в свою очередь дестабилизирует весь дуплекс. В случае хорошей укладки A[G/охoG]G наличие пары охoG:C не приводит к Проекту № 21-14-00219/2022 Страница 12 из 40 дестабилизации дуплекса, указывая на то, что такая укладка может компенсировать эффекты стерического отталкивания, связанные с наличием заместителя O8. Наши результаты являются значимыми для понимания механизма поиска повреждения 8-оксогуанина гликозилазами ДНК. Маловероятно, что охoG в паре с C подвергается захвату гликозилазы, будучи вывернутым из спирали ДНК, так как пара охoG:C является даже более стабильной, чем пара G:C. Таким образом, OGG1 и FPG должны активно задействовать свои метастабильные конформеры для инициации выворачивания охoG из спирали ДНК в активные сайты ферментов. С другой стороны, охoG оказывается более доступным во внеспиральном положении, когда находится напротив A по сравнению с C. Это наблюдение согласуется с литературными данными, что для распознавания охoG ферментом MutY не важно ни наличие дуплекса, ни наличие пары охoG:A, что подтверждает механизм внеспирального распознавания 8-оксогуанина ферментом MutY [Hickerson R. P., JACS, 1999, т.121, № 42. 9901-9902, Bernards A. S., et.al. Journal of Biological Chemistry. – 2002. – Т. 277, № 23. – С. 20960-20964.]. Таким образом, мы предполагаем, что ключевым этапом раннего распознавания 8-оксогуанина ферментами MutY/MUTYH, но не ферментами FPG/OGG1, может являться его захват во внеспиральном положении. По результатам этих исследований подготовлена статья и находится на рецензирование в журнале JACS.



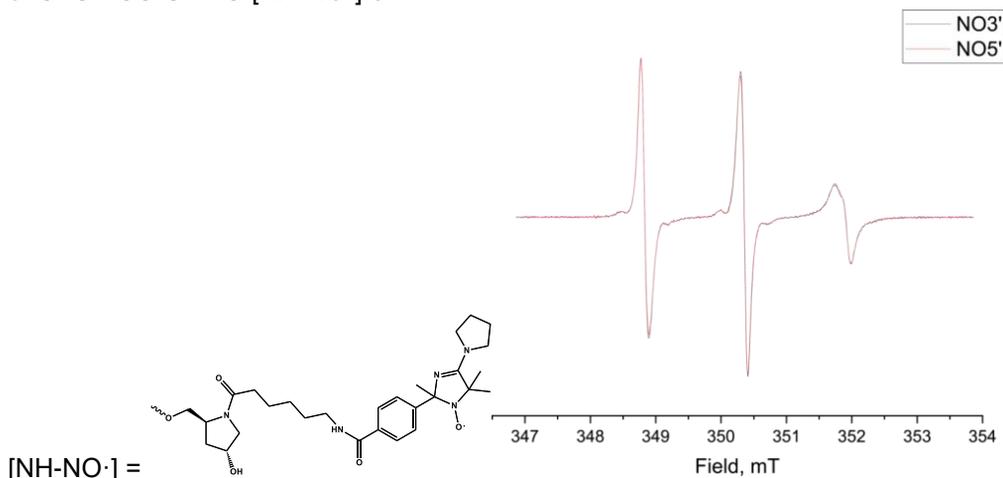
Температурная зависимость хим. сдвига метильных протонов тиминных оснований для дуплексов с плохой укладкой (слева) и хорошей укладкой (справа) G₈/охоG₈. Сплошные кривые показывают теоретическую аппроксимацию.

5. Ранее коллективом исследователей из ИХБФМ СО РАН и НИОХ СО РАН были найдены соединения, ингибирующие *in vitro* активность рекомбинантного белка человека Tdp1. Одним из наиболее эффективных ингибиторов Tdp1 является гидразонотиазольное производное усниновой кислоты OL9-119. Данное соединение проявляло *in vitro* на клеточных культурах значимый сенсibiliзирующий эффект цитотоксического действия топотекана – ингибитора Top1, применяемого в клинике для лечения онкозаболеваний. Кроме того, было обнаружено, что OL9-119 усиливает противоопухолевое и антиметастатическое действие топотекана *in vivo*. Нами проведены эксперименты по установлению деталей механизма взаимодействия этого фермента в тройном комплексе фермент–ДНК-субстрат–OL9-119 методом ЭПР. Для исследований методом ЭПР спиновая метка, содержащая нитроксильный радикал, была введена в структуру фермента, а структура ингибитора OL9-119 была модифицирована парамагнитной медью. В работе был использован усеченный вариант белка Tdp1 – Δ148Tdp1, представляющий собой делетированный с N-конца на 148 нуклеотидных остатков фермент, с сохраненным каталитическим доменом, для которого разрешена кристаллическая структура с тремя остатками цистеина Cys205, Cys251, Cys413. Для измерения расстояния между нитроксильным радикалом в белке и медью в лиганде был проведен эксперимент RIDME с детекцией сигнала спинвого эха нитроксильного радикала при 30К в Q-диапазоне ЭПР. Во временной зависимости сигнала ЭПР наблюдаются дипольные осцилляции, вызванные диполь-дипольным взаимодействием меди и нитроксильного радикала на расстоянии до 5 нм. В полученном после обработки распределении по расстояниям наблюдается два пика со следующими средними расстояниями 2.82±0.41 нм и 4.11±0.18 нм. Наличие двух пиков в распределении может быть следствием двух причин: две разные структуры комплекса, либо наличие двух различных сайтов в белке, в которые вводился нитроксильный радикал. Согласно предварительному анализу потенциальных сайтов введения такая ситуация не исключена. В 2023 году будут синтезированы дуплексы ДНК спин-меченные триарилметильными радикалами и методом импульсного ЭПР изучены комплексы в тройном комплексе фермент–ДНК-субстрат–OL9-119, проведен МД расчет и получены информация о структуре. По результатам работы планируется написание статьи в журнал Nuclear Acid Research.

6. Осуществлён синтез ДНК олигонуклеотидов спин-меченных на 5'-конец ДНК спиновыми метками на основе имидазолиновых и имидазолидиновых нитроксильных радикалов, чувствительных к рН / электростатике и к близости молекул воды, с использованием нитроксильных радикалов. Были измерены зависимости ЭПР спектров при разных рН для спиновых меток, для спин-меченных ДНК дуплексов с повреждением и для комплексов дуплексов с ферментом. Сравнение калибровочных кривых спин-меченного амина в олигонуклеотиде в свободном состоянии или же в дуплексе ДНК, показывает, что диапазон чувствительности метки к рН слегка сдвигается в сторону бóльших значений рН, и наибольшая чувствительность метки в этом случае достигается в диапазоне 6-7.5 ед. рН. Для всех трёх калибровочных кривых величина рКа является одинаковой, а диапазон изменения рН для свободной метки на 0.4 Гс больше чем для спин-меченного олигонуклеотида NO5' и дуплексов. В спектрах ЭПР дуплексов с ферментом проявилась спектральная компонента, относящаяся к очень малоподвижной спиновой метке, что свидетельствует об образовании комплекса FPG+comp23NO5'. Проведено моделирование полученного спектра в предположение медленного изотропного вращения спиновой метки при времени корреляции изотропного вращения спиновой метки $\tau_c = 11$ нс, что хорошо согласуется с оценкой, сделанной для изотропного вращения FPG (1K82 PDB) и FPG+дуплекса по формуле Стокса-Эйнштейна. Для дальнейших экспериментов и получения информации о рН в комплексе необходимо обеспечить преимущественный вклад в сигнал от комплекса. Вследствие низкой мобильности комплексы ширины линий в спектре ЭПР слишком большие и в X-диапазоне будет сложно с высокой точностью определить рН по спектрам ЭПР. Поэтому принято решение после оптимизации образца провести эксперименты в W-диапазоне в более высоких магнитных полях, в Казанском физико-техническом институте имени Завойского.

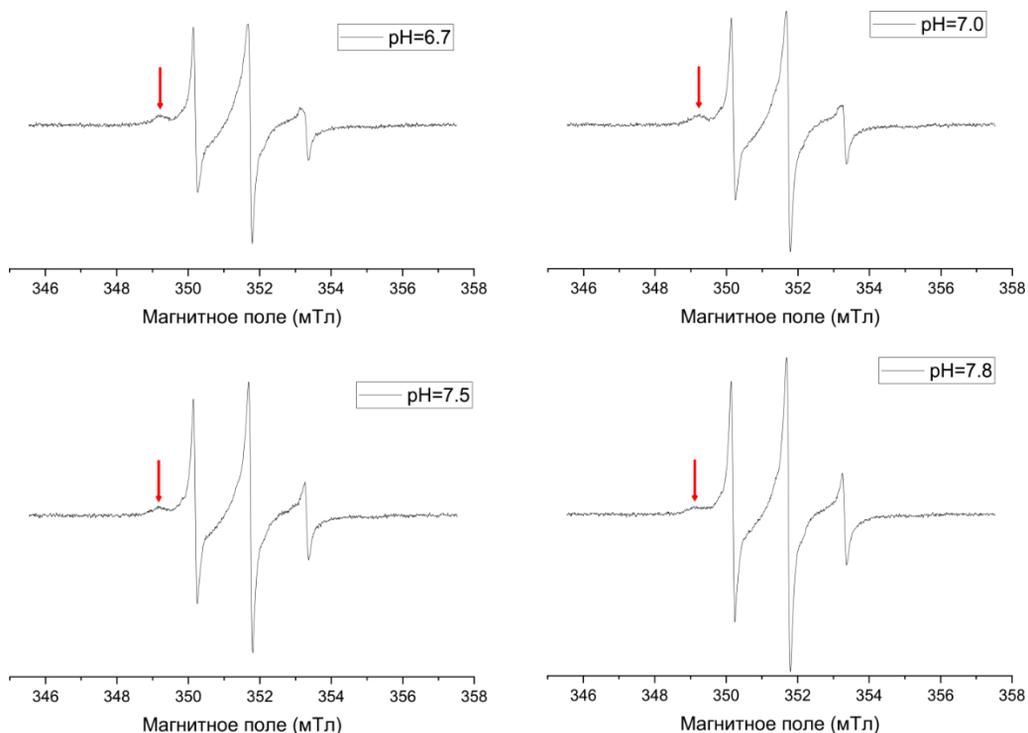
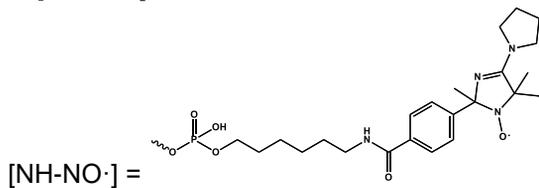
Метка на 3'-конце

5'-СТС-ТСС-СТТ-С-[NH-NO·]-3'

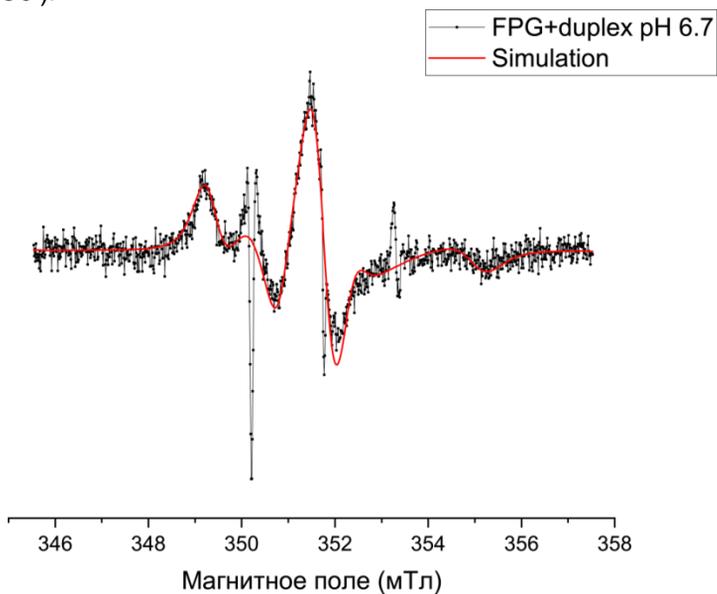


Метка на 5'-конце

5'-[NH-NO·]-TCC-TTT-CCT-CT-3'



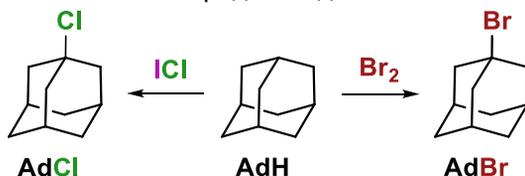
Спектры СВ-ЭПР образцов спин-меченных олигонуклеотидов, дизайн которых представлен выше, меченных спиновой меткой на 3' конец (NO3') и на 5' конец (NO5').



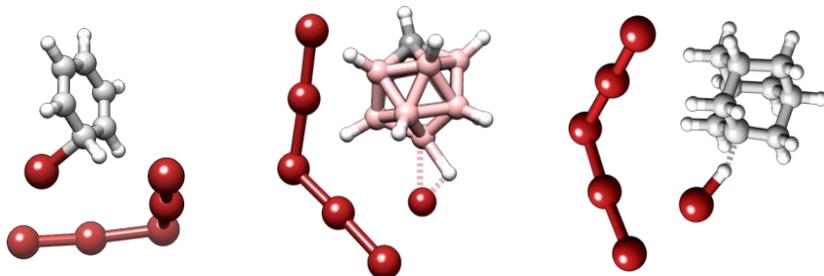
Результат вычитания из спектра FPG+comp23NO5' спектральных компонент, относящихся к дуплексу и спин-меченному олигонуклеотиду и выполненное моделирование.

Грант РФФИ 20-03-00187 - Кластерное галогенирование органических соединений (руководитель А.М.Генаев)

В продолжение исследования кластерного галогенирования органических соединений были изучены реакции адамантана AdH и его производных с элементарным бромом Br₂ и монохлоридом йода ICl.



Установлено, что эти реакции осуществляются по кластерному механизму, признаками которого являются высокий кинетический порядок по галогену и резкое снижение расчетного энергетического барьера при вовлечении в квантово-химическую систему дополнительных молекул галогена. В реакции с Br₂ селективно образуется AdBr. Эта реакция имеет первый порядок по AdH и примерно седьмой порядок по Br₂. ICl в 10⁶ раз более активен, реакция AdH с ICl имеет шестой порядок по ICl, и на первой стадии образуется AdCl. Показана общность кластерного механизма для галогенирования различных типов органических соединений.

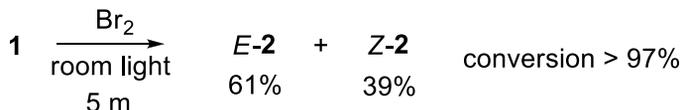
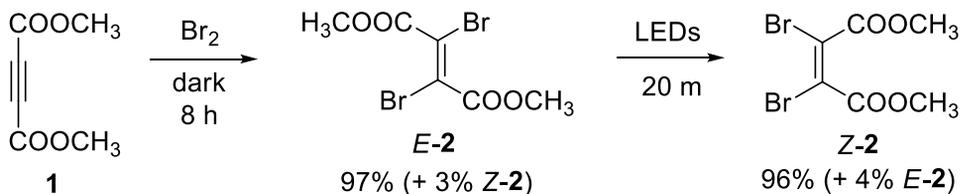


По результатам исследований опубликована статья

Cluster halogenation of adamantane and its derivatives with bromine and iodine monochloride. A.V. Shernyukov, G.E. Salnikov, V.I. Krasnov, A.M. Genaev. *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, 20(43), 8515-8527. doi: 10.1039/D2OB01455F IF=3.89

Присоединение брома к тройной связи

Считается, что бромирование алкинов протекает по ионному механизму, через бромниевые ионы. Нами изучено бромирование диметилацетилендикарбоксилата **1** (DMAD). Было установлено, что в полной темноте происходит медленное селективное бромирование DMAD, а при малейшем освещении реакция становится быстрой и неселективной.



Но даже при тщательной защите от света кинетика бромирования DMAD имеет S-образную форму, обусловленную индукционным периодом. Это предполагает свободнорадикальный цепной механизм. При добавлении ловушки радикалов Br•, трет-бутилнитрита, реакция бромирования DMAD вообще не протекает, что указывает на ее радикальный характер даже в полной темноте.

Результаты представлены стендовым докладом на конференции

Shernyukov A. V., Salnikov G. E., Genaev A. M. Addition of Br₂ to a Triple Bond: Radical Rather than Ionic Mechanism. X INTERNATIONAL VOEVODSKY CONFERENCE (VVV-2022). September 5–9, 2022, Akademgorodok, Novosibirsk, Rus. Book of Abstracts, p. 50.

Грант РФФИ 20-33-90133 (НГУ) - Внутримолекулярная фотоперегруппировка и комплексообразование с металлами как методы активации алкоксиаминов – инициаторов радикальной контролируемой полимеризации (руководитель Е.Г.Багрянская, аспирант С.А.Черкасов)

Целью работы являлось исследование факторов, влияющих на скорость гомолиза алкоксиаминов – инициаторов радикальной контролируемой полимеризации (РКП). Данный метод позволяет получать узко-дисперсные полимеры заданного строения и состава. Одним из подвидов РКП – полимеризация в присутствии нитроксильных радикалов (R1R2)-NO• (НР). Известно, что НР могут рекомбинировать с алкильными радикалами R• с образованием алкоксиаминов (R1R2)-NO-R. При этом образующаяся связь С-ОН в составе алкоксиамина является лабильной, и при нагревании происходит обратный процесс – гомолиз. Таким образом, присутствие НР в процессе радикальной полимеризации приводит к равновесию между активно растущими цепями RMn• (макрорадикалами) и неактивными макроалкоксиаминами (R1R2)-NO-MnR. Если процесс происходит достаточно медленно и равновесие смещено в сторону образования алкоксиамина, то полимерные цепи растут практически одновременно, что приводит к узкому молекулярно-массовому распределению. Существует оптимальная температура, при которой реализуется механизм РКП, но при этом полимеризация проходит за разумное время. Эта температура определяется из равновесия между активными и неактивными цепями, то есть – из соотношения константы скорости гомолиза kd и константы рекомбинации алкильных и нитроксильных радикалов kc. Поскольку рекомбинация радикалов происходит практически безбарьерно, то равновесие при любой температуре фактически определяется скоростью гомолиза алкоксиамина. Следовательно, для проведения полимерного синтеза в контролируемом режиме

необходимо знать константу скорости гомолиза конкретного алкоксиамина, используемого в качестве инициатора.

Процесс РКП как правило характеризуется высокими температурами, что связано с достаточно низкими значениями k_d алкоксиаминов. Увеличение скорости гомолиза способствует снижению температуры полимеризации, что является очень важным для промышленного производства. При этом получение высоколабильных алкоксиаминов затруднено, поскольку синтез проходит при высоких температурах, способствующих разложению инициатора. Существует способы увеличения лабильности алкоксиаминов, которые в литературе принято называть активацией. Так, например, известно, что рН-чувствительные алкоксиамины обладают различной скорости гомолиза в зависимости от кислотности среды. Также, некоторые алкоксиамины обладают функциональными группами, способными к комплексообразованию. Соответственно, комплексная и свободная формы алкоксиамина также характеризуются различной лабильностью С-ОН связи. При этом если комплексная форма алкоксиамина является более лабильной, то это приводит не только к снижению температуры полимеризации, но и к возможности сшивания полимерных цепей через комплексообразование. Таким образом, можно получать так называемые «самооживляющиеся» полимеры. Данному подходу посвящена первая часть проекта. Показано, что комплексообразование с терпиридилным фрагментом, находящемся в нитроксильном фрагменте алкоксиамина, приводит к увеличению скорости гомолиза С-ОН связи. Полимеры, полученные с использованием такого алкоксиамина в качестве инициатора, сохраняют терпиридилную функциональную группу. При добавлении соли магния происходит увеличение молекулярной массы полимера, что указывает сшивку полимерных цепей через комплексообразование. Данный эффект может быть использован для восстановления поврежденных материалов, сделанных из такого полимера.

Активация алкоксиаминов является важной областью исследования последние 20 лет, о чем свидетельствуют недавние обзоры на эту тему. Удивительным остается тот факт, что до сих пор не было предложено ни одного метода активации посредством фотохимической перегруппировки. При это подобная фотоактивация кажется весьма привлекательным, технологичным и перспективным способом увеличения лабильности С-ОН связи. В рамках данного проекта предложен принципиально новый способ активации альдо- и кетонитрон-содержащих алкоксиаминов путем фотохимической перегруппировки в соответствующие оксазиридины. На модельных объектах показана термическая и химическая стабильность оксазиридинового цикла, что подтверждает применимость данного подхода в рамках РКП. Показано, что образование оксазиридинового цикла приводит к понижению активационного барьера гомолиза С-ОН связи на 10 кДж/моль.

В отчетном году автором проекта подготовлены и направлены в печать три статьи. Две статьи с благодарностью этому гранту опубликованы приняты в печать в журнале "Химия в интересах устойчивого развития". Сергеем Черкасовым успешно защищена кандидатская диссертация, 28 декабря 2022 года.

В 2022 году опубликовано две статьи с благодарностью гранту: Г.Е. Сальников, И.А. Кирилук, Д.А. Морозов, С.А. Черкасов, А.М. Генаев, Перегруппировка пиридилимидазолинов, катализируемая кислотами. Химия в интересах устойчивого развития. 2022. Т. 30. № 6. С. 645-659. doi:10.15372/KhUR2022426; С.А. Черкасов, М.В. Еделева, С.Р. Марк, Е.Г. Багрянская Получение самооживляющихся

полимеров методом радикальной контролируемой полимеризации, Химия в интересах устойчивого развития. 2022. Т. 30. № 6. С. 680-687. doi:10.15372/KhUR2022429

Грант РФФИ 20-016-00152, Современные основы развития сельскохозяйственных растений с использованием целевой доставки микроэлементов новыми универсальными бионанокompозитами (руководитель к.х.н. С.С. Хуцишвили).

ЭПР исследование накопления и токсического действия железа и меди во время развития *Solanum tuberosum* L. in vitro

Изучена миграция и накопление ионов железа и меди в процессе роста картофеля сорта *Solanum tuberosum* L.. Спектр и содержание металлов в тканях картофеля, выращенного в факторостатических условиях, определяли методом элементного анализа и электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Токсическое действие изученных тяжелых металлов проявлялось в физико-химических характеристиках (изменение сигналов ЭПР и накопление металлов в органах растений) и биометрических параметрах по мере увеличения содержания солей металлов в питательной среде. В спектрах ЭПР также наблюдался узкий синглет, характерный для стабильных семихиноновых радикалов.

По результатам работы опубликована статья:

Khutsishvili, S.S., Perfilova, A.I., Nozhkina, O.A. *et al.* EPR Study of Accumulation and Toxic Effect of Iron and Copper During the Development of *Solanum tuberosum* L. *in vitro*. *J Appl Spectrosc* **89**, 288–295 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10812-022-01356-y>

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. Гибридные комплексы трис-диоксимата железа (II) с блокированными металло(IV)фталоцианинатами (называемые «фталоцианинатоκлатрохелаты») с неэквивалентными апикальными фрагментами и функционализированные одной концевой реакционноспособной винильной группой были впервые получены с использованием трех различных синтетических подходов: (i) трансметаллирование (обмен кэпирующей группы) соответствующих лабильных предшественников каркаса, содержащих бор, кэпированные сурьмой, (ii) кэпирование первоначально выделенного реакционноспособного промежуточного полуклатрохелата и (iii) прямая однореакторная матричная конденсация их лигандных синтонов на железе (II) ион как матрица. Полученные политопные каркасные комплексы были охарактеризованы с помощью элементного анализа, ЯМР ¹H, MALDI-TOF MS и УФ-видимых спектров, а также экспериментов по дифракции рентгеновских лучей на монокристаллах. Один из полученных фталоцианинатоκлатрохелатов железа(II) с концевыми виниловыми группами и его полуклатрохелатный предшественник были испытаны в качестве мономеров в реакции сополимеризации со стиролом в качестве основного компонента. Было обнаружено, что эти (полу)κлатрохелатные комплексы железа (II) с концевыми виниловыми группами успешно сополимеризуются с этим промышленно важным мономером, давая интенсивно окрашенные сополимерные продукты. Из-за низкой растворимости испытываемого мономера трис-ниоксимата, блокированного фталоцианинатом циркония(IV), в стироле в качестве растворителя использовали молярное соотношение 1:500. Полученные сополимерные продукты и кинетику их образования исследовали методами ГПХ, ИК-Фурье, УФ-видимой области, ТГА и ДСК. Даже при такой низкой концентрации Fe,Zr-ядерного металлокомплексного компонента наблюдалось увеличение скорости УФ-разложения органо-неорганических продуктов, а также их термической стабильности. По результатам опубликована статья в журнале Dalton Trans., 2022, V.,51, N 14, Pp 5645-56 IF=4.39

2. Триплетные состояния фотовозбужденных органических молекул являются многообещающими спиновыми метками с улучшенными спектроскопическими свойствами для спектроскопии импульсного диполярного электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Недавно предложенные триплетные фуллереновые метки продемонстрировали большой потенциал для измерения расстояний при двойном электрон-электронном резонансе (DEER) в качестве «спинов наблюдателя» из-за высокого квантового выхода триплетного состояния, гиперполяризации и относительно узких спектров ЭПР. Здесь мы демонстрируем

применимость фуллереновых меток к другим методам импульсного ЭПР, таким как усиление дипольной модуляции, индуцированное релаксацией (RIDME), и лазерно-индуцированная магнитная дипольная спектроскопия (LaserIMD). Сравнительный анализ отношения сигнал/шум (SNR) был проведен для всех используемых методов. DEER на паре фуллерен-триарилметил демонстрирует наилучшие характеристики, что позволяет получать DEER на современном уровне техники при 100 нМ с отношением сигнал-шум ~35 в течение разумных 42 часов. По результатам опубликована статья в журнале *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2022, V.24, N 7, Pp. 4475-4484 doi: 10.1039/D1CP05545C IF=3.676

3. Методами спектроскопии ИК и ЯМР ^1H и ^{13}C изучено азидо-тетразольное равновесие 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3H)-она и 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидина в сопоставлении с данными литературы. В случае 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3H)-она, выделенного из слабокислого раствора, сразу после растворения в ДМСО-d 6 наблюдается трехкомпонентное таутомерное равновесие между азидной (А) и тетразольными (Т и Т') формами Т А Т' (82 : 10 : 8), а в равновесном состоянии — двухкомпонентное равновесие Т Т' (12 : 88). После перекристаллизации осадка из этанола наблюдается равновесие Т Т'. Структура обоих таутомеров подтверждена данными РСА. 2-Азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин находится преимущественно в азидной форме, лишь в растворе в ДМСО-d6 наблюдается равновесие А Т (94 : 6). По результатам работы опубликована статья в журнале *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2022, No 6, 1267-1272.

4. Проведено теоретическое исследование влияния анизотропии g -тензора парамагнитных центров (ПЦ) со спином $\frac{1}{2}$ на диполь-дипольное взаимодействие (ДДВ) с их участием в приближении точечных диполей. Показано, что магнитный момент анизотропного ПЦ может быть выражен через симметричный тензор $G = g^T \cdot g$ и сигнатуру (знак детерминанта) g -тензора. Это означает, что спин-гамильтониан ДДВ зависит только от тензоров G обоих ПЦ и от сигнатур их g -тензоров. Введённый Абрагамом «дипольный алфавит» (А.Абрагам. *Ядерный магнетизм*. Москва, ИЛ, 1963. 552 стр.), представляющий спин-гамильтониан ДДВ изотропных парамагнитных центров, состоит из 6-ти букв-слагаемых, каждое слагаемое является произведением спинового оператора и координатного множителя. Пары букв относятся к нуль-, одно-, и двухквантовым когерентностям пары ПЦ, связанных ДДВ. В случае одинаковых анизотропных ПЦ дипольный алфавит имеет такую же структуру, только с отличающимися координатными множителями, которые зависят от тензора G и его ориентации по отношению к лабораторной системе координат. В общем случае неодинаковых ПЦ дипольный алфавит состоит из 9 букв-слагаемых. Получены аналитические выражения для всех 9-ти букв. Показано, что в случае анизотропных ПЦ в спин-гамильтониане ДДВ можно выделить вклад, формально напоминающий обменное взаимодействие, $J\mathbf{S}_1\mathbf{S}_2$, где величина J пропорциональна обратному кубу расстояния между ПЦ и анизотропии g -тензора, она не превосходит величину дипольного расщепления в спектре ЭПР пары ПЦ. Показано также, что анизотропия g -тензора ПЦ приводит к потере аксиальной симметрии компонент пейковского дублета в спектре ЭПР. Анализ показал, что в случае органических радикалов влиянием анизотропии g -тензора на ДДВ можно пренебречь. Однако в случае парамагнитных ионов, анизотропия g -тензора которых имеет такой же порядок величины, как у Cu(II) (~10%), её влияние может быть измерено в эксперименте, при больших величинах

анизотропии (например, у иона Fe(III)) без учёта анизотропии g-тензора можно получить серьёзные систематические ошибки при интерпретации данных по импульсной дипольной спектроскопии. Результаты опубликованы в [Maryasov, A.G., Bowman, M.K. Anisotropic g-Tensor and Abragam's Dipole Alphabet: New Words. *Appl. Magn. Reson.*, 2022. DOI: 10.1007/s00723-022-01512-9].

5. Предложен новый метод фотохимической активации гомолиза альдо-/кетонитронсодержащих алкоксиаминов на основе имидазолина. С использованием методов ЭПР и ЯМР изучена фотоперегруппировка в соответствующие оксазиридины, установлена структура всех продуктов, а также квантовые выходы. Установлено, что влияние на энергию активации гомолиза составляет около 10 кДж/моль. Показано, что оксазиридин 4а, образующийся при облучении кетонитрона 2а, подходит в качестве инициатора НМП. Хотя альдонитрон 1а по-прежнему перспективен с точки зрения активации 1,3-диполярным циклоприсоединением, фотохимическая активация представляется более технологичным решением. Более того, использование широкого спектра различных кетонитронов открывает возможность функционализации концов растущего полимера в процессе НМП. По результатам работы послана статья в журнал *Chemical Communications*.

6. Предложено два альтернативных метода, которые позволят записывать более длинные временные зависимости без быстрой релаксации сигнала, - HYSCORE+PELDOR и NCG+PELDOR. Нами был использован вновь синтезированный триарилметильный радикал – вместо двух атомов ^1H в ранее исследованном триарилметильном радикале в синтезированном радикале введен один атом фосфора ^{31}P . Были изучены стационарные спектры ЭПР и проведена их симмуляция. Был проведен расчет фазового циклирования для HYSCORE/PELDOR и NCG/PELDOR. Для дальнейших исследований был осуществлен поиск слепых пятен в 3-импульсном и 4-импульсном ESEEM. Измерены спектры HYSCORE и проведены первые эксперименты HYSCORE/PELDOR. Для подготовки статьи необходима дальнейшая работа, а именно нужно записать HYSCORE/PELDOR по оптимальной задержке d_1 из 4-импульсного ESEEM, оптимизировать задержку между 2-м и 3-м $\pi/2$ -импульсами в HYSCORE части HYSCORE-PELDOR, решить проблему с циклированием NCG/PELDOR и определиться и выбрать подход к корректной обработке полученных 2D спектров. Планируется до конца года подготовить статью и послать в печать.

7. Методом ЯМР спектроскопии показано образование комплекса магния и алкоксиамина SG1-try, а также возможность частичного разрушения комплекса тетрабутиламмоний фторидом, определена стехиометрия комплекса методом построения диаграммы Джоба. Методом ЭПР-спектроскопии получена константа гомолиза используемого алкоксиамина, на ее основе рассчитана энергия активации. Методом радикальной контролируемой полимеризации получен полистирол, его молекулярно-массовые характеристики исследованы методом гель-проникающей хроматографии. При добавлении трифторацетата магния к раствору полимера происходит увеличение молекулярной массы полимера, что говорит об образовании комплекса $\text{Mg}(\text{Ps})_2$. С использованием комплексной формы инициатора (SG1-try $_2$ @Mg(CF $_3$ COO) $_2$) также удалось синтезировать

полистирол. Показано, что все полученные полимеры узкодисперсные, полидисперсность $\bar{M} < 1,5$.

По результатам работы опубликована статья С.А. Черкасов, М.В. Еделева, С.Р. Марк, Е.Г. Багрянская, Получение самозаживляющихся полимеров методом радикальной контролируемой полимеризации // Химия в интересах устойчивого развития. 2022. Т. 30. № 6. С. 680-687. doi:10.15372/KhUR2022429

8. В результате работы по проекту был создан импульсный ЭПР-спектрометр X-диапазона с высокой пропускной способностью и отличной чувствительностью в диапазоне 8,5-11,5 ГГц. Спектрометр позволяет проводить высокостабильные и малошумящие измерения с преобразованием Фурье для применения в импульсной дипольной спектроскопии, измерять спиновую релаксацию от криогенных до комнатных температур. Генератор сигналов произвольной формы используется для генерации импульсов любой частоты и формы для многократных резонансных экспериментов или для равномерного широкополосного возбуждения с полосой пропускания более 350 МГц. Мы продемонстрировали возможности и производительность спектрометра на примере измерений свободных радикалов и бирадикалов в твердых телах и жидкостях. Время релаксации радикалов в жидком растворе измерено для менее чем 30 000 000 спинов (менее 3 наносекунд на литр). Измерения при различных временах задержки обеспечивает более высокую пропускную способность для смесей радикалов с совершенно разными скоростями релаксации. Показано, что традиционные измерения DEER на примере жесткого бирадикала имеют хорошую глубину модуляции. Широкополосный SIFTER с чирпированными адиабатическими импульсами WURST демонстрирует универсальность для новейших широкополосных импульсных схем. Широкополосное измерение ESEEM коррелирует частоты ESEEM и ЭПР, которые характеризуют конформацию нитроксидного радикала. Весь спектр ЭПР с шириной, приближающейся к 300 МГц, был возбужден и детектировался на протяжении всего измерения. Спектрометр поддерживает оператора в настройке, установке экспериментов и контроле их хода, так что даже начинающие пользователи могут постоянно получать оптимальные результаты.

По результатам исследований опубликована статья: A broadband pulse EPR spectrometer for high-throughput measurements in the X-band Nikolay P. Isaev, Anatoly R. Melnikov, Konstantin A. Lomanovich, Mikhail V. Dugin, Mikhail Yu. Ivanov, Dmitriy N. Polovyanenko, Sergey L. Veber, Michael K. Bowman, Elena G. Bagryanskaya, Journal Magnetic Resonance Open 14-15, (2023) 00092, doi:org/10.1016/j.jmro.2022.100092

Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов

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

Государственное задание. 1.1 «Научные основы синтеза органических и гибридных соединений и создания функциональных материалов и полимеров для оптики, электроники, сенсорики», рук. Шелковников В.В.

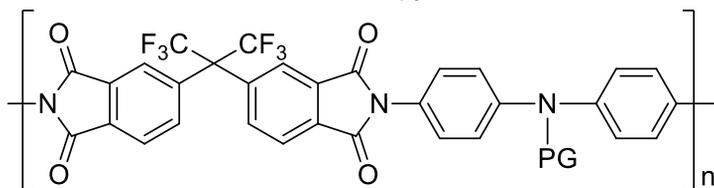
Пункт Плана 1. Создание на основе новых электрохимически активных классов органических соединений редокс-активных материалов, в том числе органических полимеров, для применения в устройствах резистивной памяти и оптических переключателях.

Методами квантовой химии изучено электронное строение основных фрагментов цепи амбиполярных полиимидов с пendantsными группами тиоксантенонового ряда. На основании расчетов установлены возможные пути переноса заряда в полимерном слое за счет участия донорно-акцепторных фрагментов цепи и пendantsных групп.

Методом нуклеофильной полимеризации синтезирован новый амбиполярный полимер, содержащий в качестве электроноакцепторных блоков и 4,7-дифтор-2,1,3-бензоселенадиазол. Полимер обладает достаточной термической устойчивостью для его применения в технологиях мемристорной памяти в качестве диэлектрического слоя резистивных запоминающих устройств.

Методом термогравиметрического анализа показано, что сополимеры стирола и мономеров, содержащих фталоцианинатокаротоксиды железа(II) обладают более высокой термической стабильностью по сравнению с полистиролом и могут рассматриваться как перспективные гибридные материалы мемристорных устройств памяти.

1.1.1. Квантовохимические расчеты электронной структуры основных фрагментов амбиполярных полиимидов с пendantsными группами тиоксантенонового ряда.



Pendant groups (PG) :

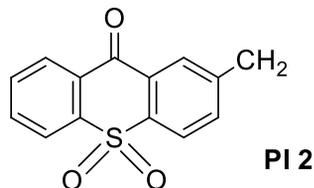
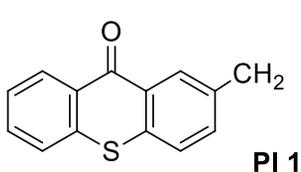


Рисунок 1.1. Структуры полиимидов с пendantsными группами тиоксантенонового ряда.

Согласно расчетам, ВЗМО основных сегментов обоих полимеров локализована на дифениламиноном фрагменте цепи (Рис.1 *a,b*), который будет подвергаться ионизации в первую очередь с образованием положительного заряженного катиона, необходимого для реализации френкелевского механизма проводимости [К. А.

Насыров, В. А. Гриценко. *Успехи физических наук*, **2013**, 183 (10), 1099. <https://doi.org/10.3367/UFNr.0183.201310h.1099>. НВМО **PI 1** локализована на бис(трифторметил)имидном фрагменте, а следующая вакантная орбиталь, НВМО+1, — на пendantsной группе Th(O)S (Рис.5а). У **PI 2** ситуация обратная: НВМО локализована на пendantsной группе Th(O)SO₂, а НВМО+1 — на бис(трифторметил)имидном фрагменте. На качественном уровне результаты расчетов энергий НВМО хорошо согласуются с данными тонкослойной циклической вольтамперометрии: при ЭХВ полимерного слоя на Pt рабочем электроде потенциалы первых пиков восстановления определяются имидным фрагментом у **PI 1** и пendantsной группой Th(O)SO₂ у **PI 2**.

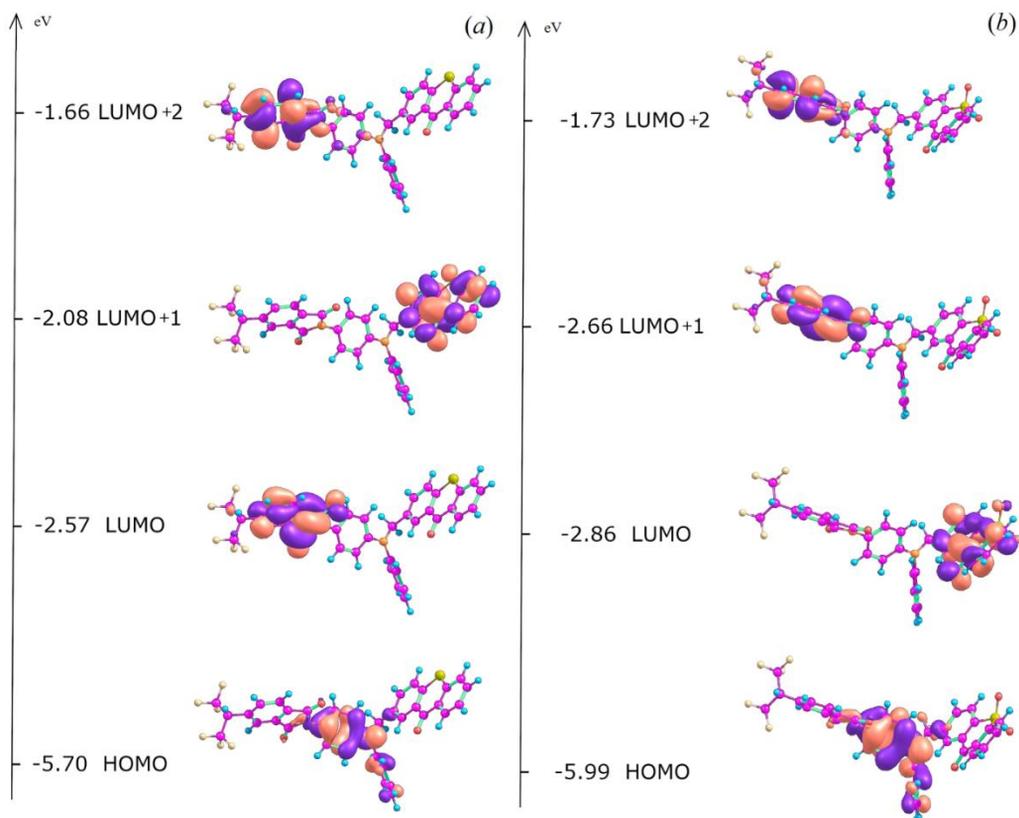


Рисунок 1.2. Вид молекулярных орбиталей основных фрагментов полимерных цепей **PI 1** (a) и **PI 2** (b) с пendantsными группами Th(O)S и Th(O)SO₂ и их энергии согласно расчетам PBE0/6-31G+(d).

Согласно расчетам, величина E_g у **PI 2**, определяемая как разность энергий НВМО и ВЗМО, равна 3.13 эВ, что практически количественно совпадает с данными спектральной эллипсометрии, и, следовательно, верхняя граница E_g определяется пendantsной группой. В случае **PI 1** расчеты дают более низкое значение E_g , чем значение, наблюдаемое спектральной эллипсометрией (3.42 эВ), а наиболее близкое к экспериментальному расчетное значение, 3.62 эВ, соответствует разности энергий НВМО+1 и ВЗМО. Отметим, что все орбитали, показанные рис. 1.2, являются π -орбиталями.

Оба полимера обладают довольно сходной локацией молекулярных орбиталей (Рис.1.2), допускающей похожие пути транспорта заряда от дифениламинового

фрагмента (ДФА) к пendantsким группам, а также к электроноакцепторным имидным фрагментам основной цепи полимеров, которые также являются устойчивыми ловушками электронов. Перенос заряда может происходить несколькими путями: находящиеся на ВЗМО электроны могут накапливать энергию под действием электрического поля, а затем преодолевать запрещенную зону, возбуждаясь на различные уровни как с высокими энергетическим барьером, например ВЗМО →НВМО+8* с последующим переходом до НВМО через ряд промежуточных состояний, так и с более низкими энергетическими барьерами через промежуточные НВМО+1(+2). Вероятны также прямые ВЗМО→НВМО с формированием проводящих комплексов переноса заряда. Кроме того, во время внутри- или межмолекулярного переноса заряда, вызванного приложенным электрическим полем, сгенерированные дырки могут быть делокализованы внутри фрагментов ДФА (катион-радикалы ДФА), что может приводить к образованию проводящего канала в полимерной цепи и облегчать миграцию носителей заряда. Отметим однако, что детальное установление молекулярного механизма проводимости в **PI 1, 2** требует отдельного изучения.

1.1.2. Синтез, электрохимические и оптические свойства нового амбиполярного арилэфирного полимера, полученного нуклеофильной полимеризацией тетрафторбензоселена-2,1,3-диазола и 1,4-гидрохинона.

Методом нуклеофильной полимеризации (Схема 1.1) получен арилэфирный амбиполярный полимер на основе 1,4-гидрохинона и тетрафтор-2,1,3-бензоселенадиазола.

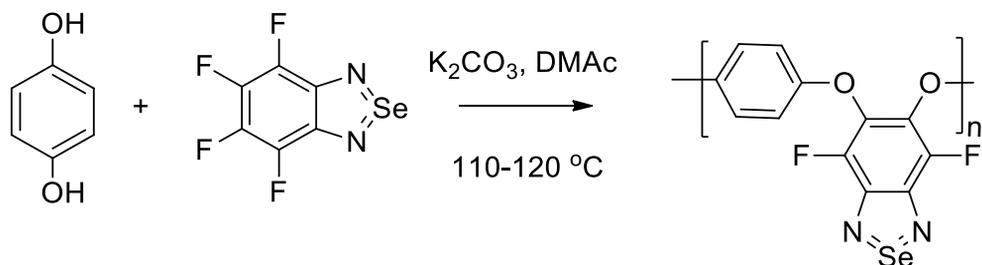


Схема 1.1. Синтез амбиполярного электроактивного полимера с электроноакцепторным цепным блоком на основе и 4,7-дифтор-2,1,3-бензоселенадиазола (**pSDA**).

Строение полимера **pSDA** установлено методами ЯМР ^{19}F и ИК-спектроскопии. В спектре ЯМР ^{19}F полимера **pSDA** кроме основного сигнала атомов фтора при -140.46 м. д. в повторяющемся селенадиазольном фрагменте полимерной цепи также присутствуют сигналы низкой интенсивности ядер атомов фтора от концевых бензодиазольных фрагментов.

Полимер **pSDA** имеет достаточно высокую температуру стеклования и характеризуется очень высокой устойчивостью к термическому разложению при нагреве. Температура потери 3% веса ($T_{3\%}$) для **pSDA** составляет 387 °C (Табл.1,

* согласно расчетам, разность энергий ВЗМО - НВМО+8 составляет 5.74 эВ, а LUMO+8 локализована в пределах ДФА – фрагмента цепи ПИ.

Рис. 1.3), что вполне достаточно для технологии изготовления резистивных устройств методом термического напыления противоэлектродов.

Таблица 1. Выход, молекулярные массы, индекс полидисперсности, температура стеклования (T_g) и результаты термогравиметрического анализа полимера **pSDA**.

Полимер	Выход, %	M_n, kDa	M_w, kDa	PDI ^a	$T_g, ^\circ C$	$T_{3\%}, ^\circ C$ He
pSDA	74	6.5	21.3	3.28	221	387

^a Индекс полидисперсности (M_w/M_n).

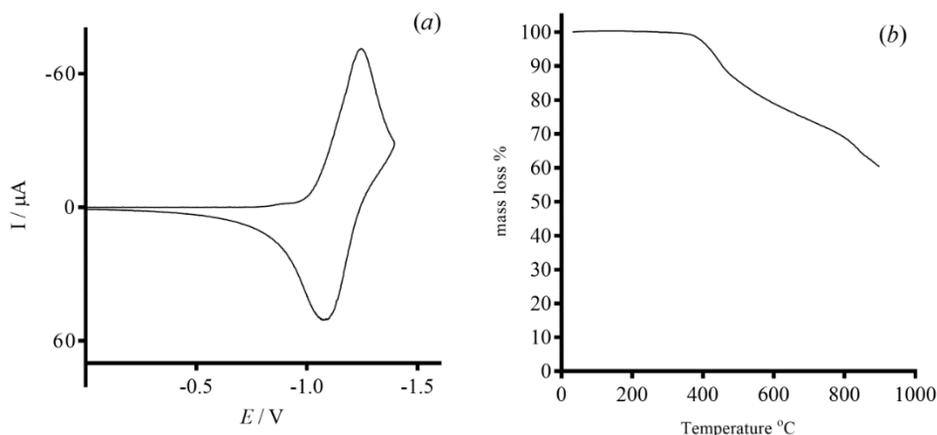


Рисунок 1.3. ЦВА пленки полимера **pSDA** на Pt рабочем электроде в ацетонитриле (a) и термограмма полимера **pSDA** (b).

ЦВА тонкой пленки полимера **pSDA** (Рис.1.3 а) демонстрирует обратимую одноэлектронную волну восстановления с потенциалом полуволны $E_{1/2} = -1.25$ (отн. н.к.э. в ацетонитриле) и не проявляет электрохимической активности в окислительной области вплоть до $+2.8$ В отн. н.к.э. Обратимость одноэлектронного восстановительного процесса указывает на образование долгоживущих анион-радикальных состояний цепных блоков на основе 4,7-дифтор-2,1,3-бензоселенадиазола, что может способствовать как реализации Френкелевского механизма проводимости, а с учетом высокой «концентрации» ловушек электронов в силу структуры полимера, для пленки **pSDA** в составе мемристорного устройства может реализоваться механизм проводимости по модели Насырова-Гриценко.

1.1.3. Исследование влияния фталоцианинатооклатрохелатов железа(II) на термические свойства соответствующих статистических сополимеров стирола.

Полимеры, содержащие в своей структуре комплексы металлов, являются перспективными оптоэлектронными материалами для различных приложений в электронике. [S. J. Liu, Q. Zhao, B. X. Mi, W. Huang, *Adv. Polym. Sci.* **2008**, 212, 125]. На их основе были получены и запоминающие устройства с WORM поведением [Т. L. Choi, K. H. Lee, W. J. Joo, S. Lee, T. W. Lee, M. Y. Chae, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9842], однако устойчивость таких полимеров к термическому нагреву и облучению не всегда удовлетворяет необходимым критериям. Нами исследовано

влияние фталоцианинатооклатрохелатов железа(II) на термические свойства статистических сополимеров стирола с мономерами $\text{FeNx}(\text{HNx})_2(\text{B4-C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}_2)$ и $\text{FeNx}_3(\text{B4-C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}_2)(\text{ZrPc})$ (Рис. 1.4) для оценки перспектив их использования в устройствах резистивной памяти.

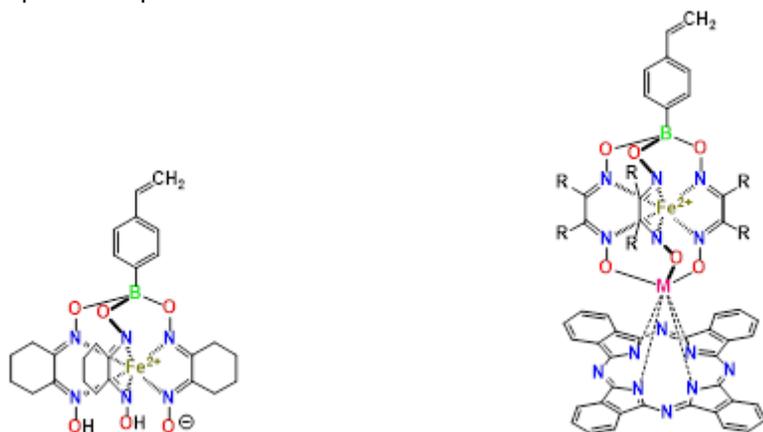


Рисунок 1.4. Структуры мономеров, содержащие фталоцианинатооклатрохелаты железа(II)

Сополимеры характеризуются более высокими значениями T_c по сравнению с полистиролом из-за присутствия объемных железо(II)-центрированных металлокомплексных звеньев, которые ограничивают локальную сегментную подвижность основной цепи. Методом термогравиметрии исследована термостабильность полученных со- и полимеров как в инертной, так и в окислительной атмосферах. Температуры максимальных скоростей их разложения определяли по соответствующим графикам dT/dt как T_{max} . Установлено, что полученные металлокомплексодержащие сополимеры обладают более высокой термической стабильностью по сравнению с полистиролом. Значения T_{max} для них попадают в интервалы 425–430 и 395–411°C в инертной и окислительной атмосферах соответственно. (Табл.2) Установлено также, что присутствие объемных фталоцианинатооклатрохелатных фрагментов $\text{FeNx}_3(\text{B4-C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}_2)(\text{ZrPc})$ оказывает большее влияние на стойкость к термическому разложению исследуемых сополимеров на основе стирола по сравнению с $\text{FeNx}(\text{HNx})_2(\text{B4-C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}_2)$.

Хорошие термические свойства сополимеров изученных сополимеров позволяют рассматривать их как перспективные гибридные органо-неорганические функциональные материалы для мемристорных устройств памяти.

Таблица 2. Термические свойства сополимеров стирола с мономерами $FeNx(HNx)_2(B4-C_6H_4CH=CH_2)$ и $FeNx_3(B4-C_6H_4CH=CH_2)(ZrPc)$

Полимер	Температура стеклования $T_c, ^\circ C$	Температура максимальной скорости разложения (инертная атм.) $T_{max}, ^\circ C$	Температура максимальной скорости разложения (окислительная атм.) $T_{max}, ^\circ C$
Полистирол	96	416	373
Сополимер стирола и $FeNx(HNx)_2(B4-C_6H_4CH=CH_2)$	104	425	395
Сополимер стирола и $FeNx_3(B4-C_6H_4CH=CH_2)(ZrPc)$	103	430	411

Пункт Плана 2. Дизайн новых катализаторов полимеризации этилена для создания высокопроизводительных патенточистых каталитических систем получения полиэтилена высокой плотности, сверхвысокомолекулярного полиэтилена и высокоразветвленного полиэтилена, максимум эффективности которых совместим с режимом работы имеющихся в РФ установок, а также разработка рекомендаций практического использования новых каталитических систем.

1. Разработаны методы синтеза новых бисарилиминопиридиновых комплексов дихлорида железа и дихлорида кобальта, содержащих алкильные, циклоалкильные, алкилароматические заместители и атомы галогенов. Строение комплексов подтверждено методом РСА.

2. Изучена каталитическая активность каталитических систем полимеризации этилена на основе бисарилиминопиридиновых комплексов дихлорида железа и дихлорида кобальта: изучено влияние соотношения Al/Co и Al/Fe, температуры, давления этилена и продолжительности полимеризации на активность каталитической системы и молекулярную массу получающегося полиэтилена.

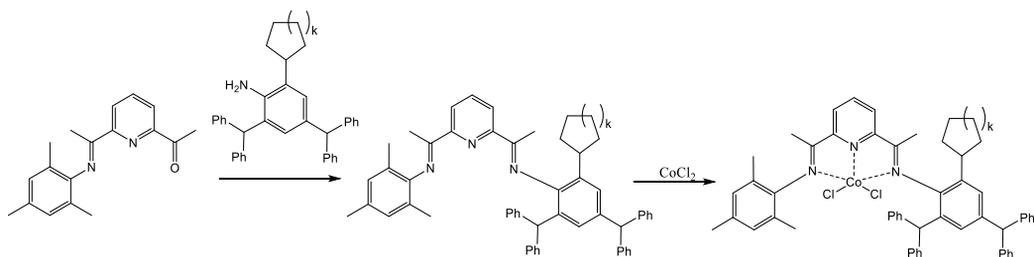
3. Изучены характеристики и микроструктуры полимеров, получающихся на каталитических системах на основе бисарилиминопиридиновых комплексов дихлорида железа и дихлорида кобальта.

4. Обоснованы представления об особенностях механизма полимеризации этилена в присутствии новых катализаторов - основной вклад в стадию обрыва цепи вносит перенос цепи на алюминий.

5. Разработан дизайн и методология синтеза новых самоиммобилизирующихся салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана, содержащих тетрафтораллилосифенилиминогруппу. Сформирован задел для изучения каталитической активности новых салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана.

1.2.1. Синтезированы не известные ранее бисарилиминопиридиновые комплексы дихлорида кобальта - $\{2-[1-(2,4-бис(дифенилметил)-6-циклоалкилфенилимино)этил]-6-[1-(2,4,6-триметилфенилимино)]пиридин\}кобальт(II)$ дихлориды, по схеме, включающей конденсацию 2-(2,4,6-триметилфенилимино)]-6-ацетилпиридина с 2,4-бис(дифенилметил)-6-циклоалкиланилинами или их

гидрохлоридами с последующим комплексообразованием с дихлоридом кобальта CoCl_2 по унифицированной методике. Размер циклоалкильного заместителя варьируется ($k = 1, 2, 4, 8$).



Все комплексы были охарактеризованы с помощью ИК-Фурье-спектроскопии, элементного анализа и с помощью рентгеноструктурного анализа.

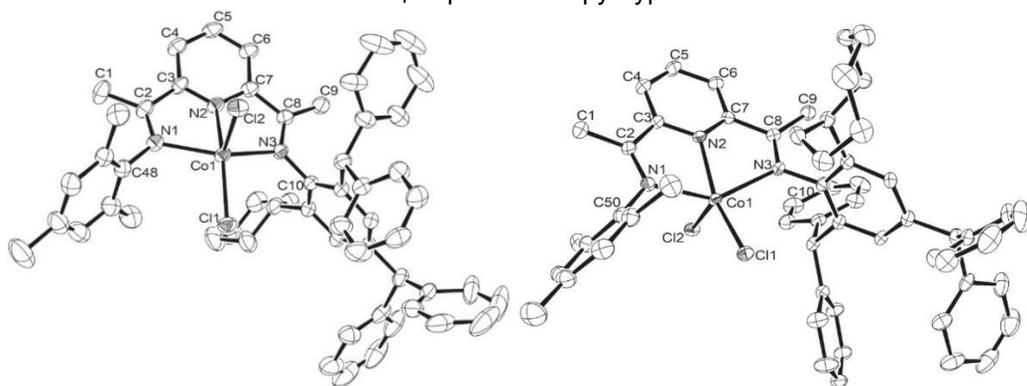


Рис. 1.5 Структуры $\{2\text{-}[1\text{-}(2,4\text{-бис(дифенилметил)-6-циклогесилфенилимино)этил]-6\text{-}[1\text{-}(2,4,6\text{-триметилфенилимино)]]\text{пиридин}\}\text{кобальт(II)}$ дихлорида (слева) и $\{2\text{-}[1\text{-}(2,4\text{-бис(дифенилметил)-6-циклооктилфенилимино)этил]-6\text{-}[1\text{-}(2,4,6\text{-триметилфенилимино)]]\text{пиридин}\}\text{кобальт(II)}$ дихлорида (справа).

Данные РСА подтверждают координацию атома кобальта с тремя атомами азота и двумя атомами хлора. Такая квадратная пирамидальная координация является типичной для рассматриваемых комплексов. Квадратное основание включает N1, N2, N3 и Cl1, а Cl2 занимает апикальное положение. Атом кобальта расположен на 0,440-0,4562 Å выше основания. Длина связи Co-N2 (2,046-2,048 Å) заметно короче связи Co-N1 и Co-N3 (2,180-2,182 и 2,199-2,208 Å). Циклоалкильные группы расположены ниже плоскости основания пирамиды.

Активные катализаторы полимеризации этилена получены при активации новых комплексов метилалюмоксаном MAO. Показано, что каталитическая система производит высоколинейные полиэтилены. Обнадёживает то, что эти катализаторы продемонстрировали свою оптимальную производительность при температуре 60°C, при этом комплекс с циклопентильным заместителем показывает наивысшую активность ($10,3 \times 10^6 \text{ гПЭ} \times \text{моль}^{-1} \times \text{ч}^{-1}$). Примечательно, что комплексы с $k = 1, 2, 4$ генерируют моноцентровые катализаторы, продуцирующие полиэтилен с узким унимодальным распределением (ММР 1,7–2,2), тогда как комплекс с наиболее конформационногибким циклододецильным заместителем производит полиэтилен с бимодальным распределением, что указывает на присутствие в каталитической системе двух типов активных центров. Полиэтилены имеют высокую молекулярную массу (22,0–36,0 кг/моль), причем наибольшую молекулярную массу формировал

комплекс с циклогексильным заместителем. Показано, что размер кольца циклоалкильного заместителя влияет не только на каталитическую активность и молекулярную массу полимера, но и на дисперсность, что интерпретируются с точки зрения его стерических свойств и конформационной гибкости.

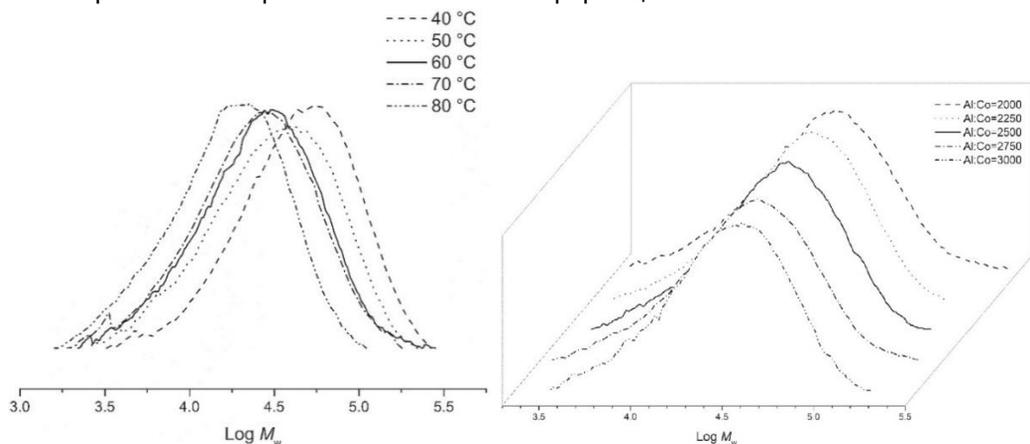


Рис. 1.6. Влияние температуры и соотношения Al/Ti на молекулярную массу полиэтилена, получающегося на каталитической системе на основе циклооктильного комплекса.

Используя методы ИК и ЯМР спектроскопии показано, что комплекс с циклодodeцильным заместителем производит полиэтилен, содержащий концевые винильные группы, в то время как полиэтилен, полученный на остальных комплексах, винильных групп не содержит. Это указывает на то, что при возрастании стерического объема циклоалкильного заместителя заметный вклад в механизм обрыва цепи вносит β -H гидридный перенос.

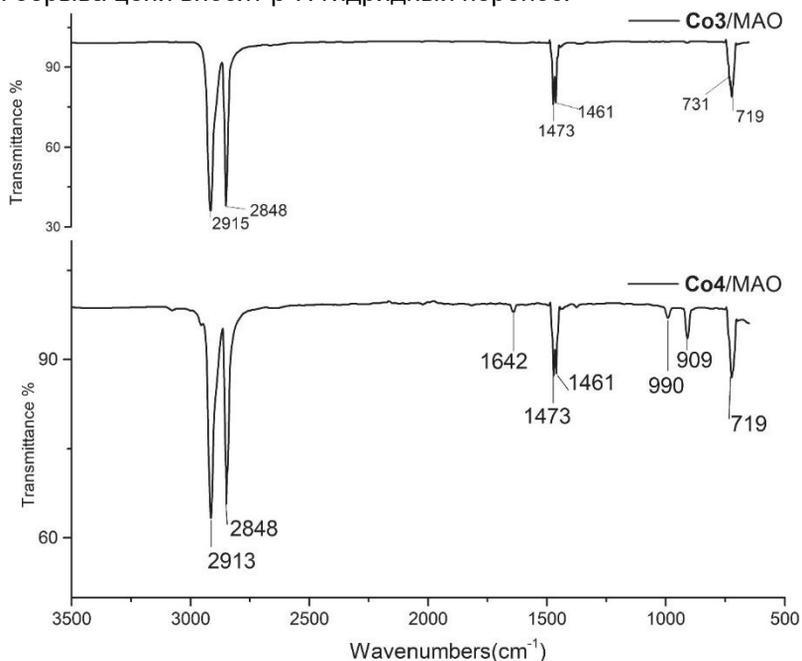
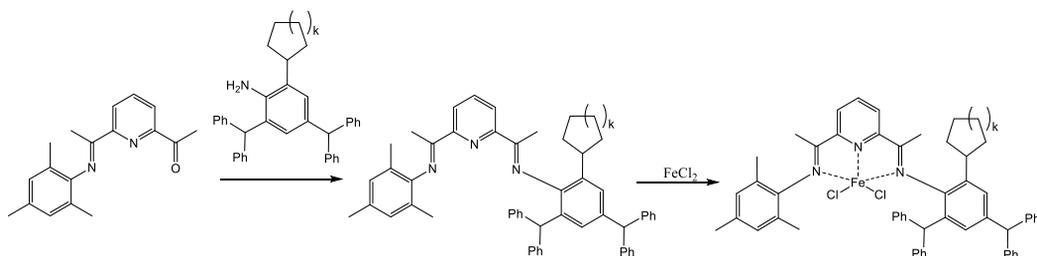


Рис. 1.7. ИК спектры полиэтилена, полученного на комплексах с циклооктильным заместителем (верхний) и циклодodeцильным заместителем (нижний). Полосы, отвечающие колебаниям концевых винильных групп: 1642, 990 и 909 cm^{-1} .

Таким образом, показана пригодность рассматриваемых бисарилимино-пиридиновых комплексов дихлорида кобальта для промышленного использования. Результаты получены совместными усилиями сотрудников Новосибирского Института Органической Химии СО РАН и специалистов Института химии Китайской АН.

1.2.2. Синтезированы неизвестные ранее бисарилиминопиридиновые комплексы дихлорида железа - {2-[1-(2,4-бис(дифенилметил)-6-циклоалкилфенилимино)этил]-6-[1-(2,4,6-триметилфенилимино)]пиридин}железо(II) дихлориды, по схеме, включающей конденсацию 2-(2,4,6-триметилфенилимино)-6-ацетилпиридина с 2,4-бис(дифенилметил)-6-циклоалкиланилинами или их гидрохлоридами с последующим комплексообразованием с дихлоридом железа $FeCl_2$ по унифицированной методике. Размер циклоалкильного заместителя варьируется ($k = 1, 2, 4, 8$).



Все комплексы были охарактеризованы с помощью ИК-Фурье-спектроскопии, элементного анализа и с помощью рентгеноструктурного анализа.

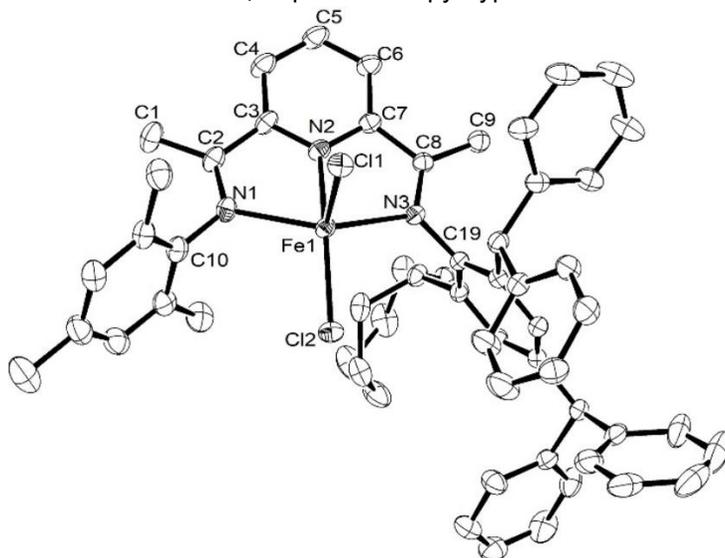


Рис. 1.8. Структура {2-[1-(2,4-дифенилметил-6-циклооктилфенилимино)этил]-6-[1-(2,4,6-триметилфенилимино)]пиридин}железо(II) дихлорида

Данные РСА подтверждают координацию атома железа с тремя атомами азота и двумя атомами хлора. Такая квадратная пирамидальная координация является типичной для рассматриваемых комплексов. Квадратное основание включает Cl1 и N1, N2, N3, а Cl2 занимает апикальное положение. Атом железа расположен на 0,469 Å выше основания. Длина связи Fe-N2 (2,090 Å) заметно короче связи Fe-N1 и Fe-N3 (2,213 и 2,263 Å).

Активные катализаторы полимеризации этилена получены при активации новых комплексов модифицированным метилалюмоксаном ММАО. Обнаружена высокая активность каталитической системы при температуре 60-70°C, при этом комплекс с циклогексильным заместителем показывает наивысшую активность ($2,82 \times 10^7$ гПЭ \times моль⁻¹ \times ч⁻¹). Каталитическая система на основе рассматриваемых комплексов производит высоколинейные полиэтилены с узким ММР и умеренной ММ (11,3 кг/моль) и температурой плавления выше 130°C.

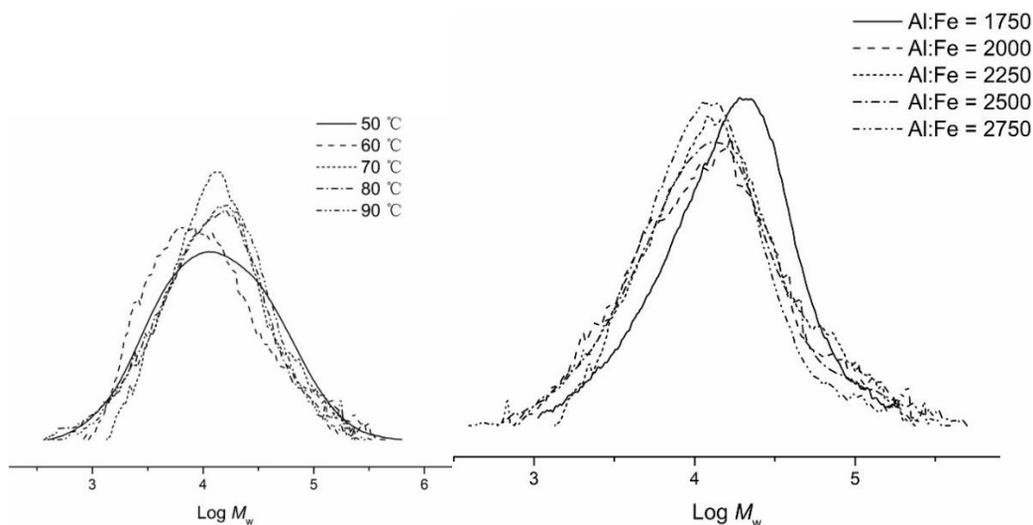


Рис.1.9. Влияние температуры и соотношения Al/Ti на молекулярную массу полиэтилена, получающегося на каталитической системе на основе циклопентильного комплекса.

Используя методы ИК и ЯМР спектроскопии показано, что рассматриваемые комплексы дихлорида производят полиэтилен, не содержащий концевых винильных групп. Это указывает на то, что, несмотря на возрастание стерического объема циклоалкильного заместителя, обрыв цепи происходит в результате переноса цепи на алюминий, а обрыв цепи в результате β -H гидридного переноса не наблюдается.

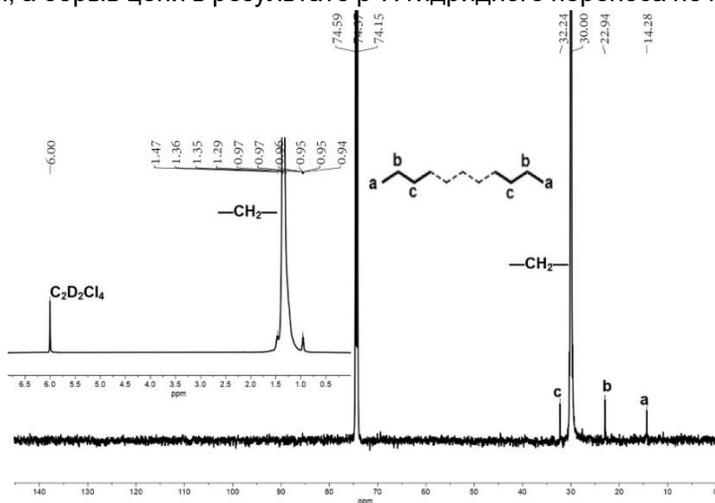


Рис. 1.10. Спектр ЯМР C^{13} полиэтилена, полученного на каталитической системе на основе циклопентильного комплекса.

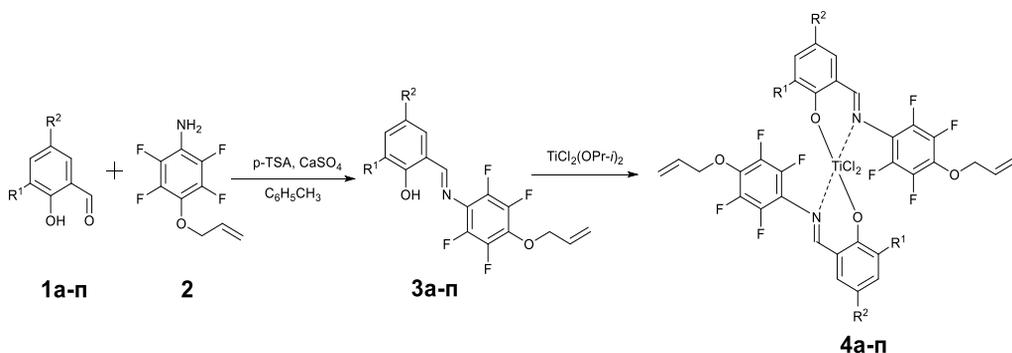
Таким образом, показана перспективность рассматриваемых бисарилимино-пиридиновых комплексов дихлорида железа для промышленного использования поскольку они демонстрируют высокую активность даже при 90°C.

Результаты получены совместными усилиями сотрудников Новосибирского Института Органической Химии СО РАН и специалистов Института химии Китайской АН.

1.2.3. Разработан дизайн и методология синтеза не известных ранее салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана – бис{2-[(4-аллилокси-2,3,5,6-тетрафторфенилимино)метил]-4-R²-6-R¹-фенокси}титан(IV) дихлоридов, по схеме, включающей конденсацию 3- и 3,5-замещенных салициловых альдегидов с 4-аллилокси-2,3,5,6-тетрафторанилином и взаимодействие получающихся (N-арил)-салицилальдиминнов с TiCl₂(OPr-i)₂.

Строение салицилальдарилиминов и комплексов с дихлоридом титана установлено на основании совокупности аналитических и спектральных данных. Данные ЯМР ¹H спектроскопии позволяют предположить, что полученные основания Шиффа являются индивидуальными E-изомерами. В спектрах ЯМР ¹H комплексов присутствуют близкорасположенные сигналы протонов HC=N-групп в области 8.02-8.43 м.д., что указывает на присутствие нескольких стереоизомерных форм комплексов

Следует ожидать проявления у таких комплексов синергического эффекта - способности продуцировать СВМПЭ с низкой степенью переплетения макромолекул с большей молекулярной массой и большей производительностью при повышенных температурах, поскольку комплексы содержат атомы фтора и аллилоксигруппу.



R¹ = ^tBu, R² = H (а); R¹ = ^tBu, R² = Br (б); R¹ = ^tBu, R² = Cl (в); R¹ = ^tBu, R² = Me (г);
R¹ = ^tBu, R² = OMe (д); R¹ = R² = ^tBu (е); R¹ = ^tBu, R² = CMe₂(Ph) (ж); R¹ = CMe₂(Ph),
R² = H (з); R¹ = CMe₂(Ph), R² = Br (и); R¹ = CMe₂(Ph), R² = Cl (к); R¹ = CMe₂(Ph), R² = Me (л);
R¹ = CMe₂(Ph), R² = OMe (м); R¹ = CMe₂(Ph), R² = ^tBu (н); R¹ = R² = CMe₂(Ph) (о);
R¹ = cyclohexyl, R² = Cl (п).

Таким образом, сформирован задел для изучения каталитической активности новых салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана.

2. «Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров», рук. Е.Г. Багрянская.

Пункт Плана №5. Интерпретация экспериментальных данных и прогнозирование спектральных свойств и/или реакционной способности новых, экспериментально не исследованных частиц.

Методами квантовой химии показано:

1. Сложное многоямное строение поверхности потенциальной энергии (ППЭ) $(C_6H_6)_2$ есть следствие псевдоэффекта Яна-Теллера в высокосимметричных D_{6h} и D_{6d} структурах и наличия шести вариантов их сборки. Минимумам ППЭ соответствуют C_{2h} структуры, почти безбарьерно преобразующиеся друг в друга в ходе псевдовращения. Конформационное поведение существующего в форме двух орбитальных изомеров $(C_6H_6)_2^{*+}$ есть симбиоз структурных трансформаций $(C_6H_6)_2$ и $C_6H_6^{*+}$. Взаимопревращение изомеров происходит посредством понижения симметрии димера ($C_{2h} \rightarrow C_2$).
2. Исход конкуренции между разрывом арильной или алкильной связи C-F при фрагментации анион-радикалов перфторированных ксилолов определяется соотношением энергетических барьеров элиминирования фторид-иона из соответствующих положений AP.
3. Зависимость направления внутримолекулярного [2+2]-циклоприсоединения производных ферроцен-1,1'-диилбис(карбодиимидов), образующихся при последовательном взаимодействии 1,1'-бис(трифенилфосфоранилиденамино)-ферроцена с 3-изоцианато-2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-илом, а затем с замещенными фенилизотиоцианатами, от заместителя в последних может быть интерпретирована как на основе рассчитанных зарядов Хиршфильда для промежуточных открытых форм, так и энергий переходных состояний для двух возможных путей циклизации.
4. Состав равновесной смеси конформеров полифторированного тетраоксакаликс[4]арена с нитрогруппами, расположенными во внутреннем кольце макроцикла в значительной степени зависит от полярности растворителя. Расчеты, проведенные для газовой фазы и с учетом сольватации, позволили оценить барьер для превращения макроцикла.

2.1. Установлено строение адиабатических поверхностей потенциальной энергии (ППЭ) сэндвичего димера бензола и его катион-радикала (КР). На основе симметричного анализа дана интерпретация сложного многоямного строения ППЭ $(C_6H_6)_2$, являющегося следствием псевдоэффекта Яна-Теллера (ЯТ) (взаимодействие основного состояния с вырожденным низшим возбужденным) в высокосимметричных D_{6h} и D_{6d} структурах, а также с возможностью шести вариантов сборки этих структур. Проведённый анализ позволил объяснить происхождение низкосимметричных структур $(C_6H_6)_2$, описанных в литературе. Результирующая ППЭ $(C_6H_6)_2$ объединяет тридцать шесть эквивалентных минимумов, которым соответствуют структуры симметрии C_{2h} , почти безбарьерно трансформирующиеся друг в друга. Пути этих превращений представляют собой систему взаимопересекающихся желобов псевдовращения трёх типов. Топологически ППЭ $(C_6H_6)_2$ эквивалентна тору (рис. 1а справа).

Трансформации, присущие $(C_6H_6)_2$, характерны и для его КР, существующего в виде двух орбитальных изомеров. Архитектура ППЭ $(C_6H_6)_2^{*+}$ сначала рассмотрена

нами качественно на основе структуры ППЭ $(C_6H_6)_2$, а затем - на основе результатов квантовохимических расчетов, выполненных в рамках методов DFT, OO-RI-MP2 и EOM-IP-CCSD. Согласно полученным результатам каждый из изомеров $(C_6H_6)_2^{+*}$ «псевдовращается» в рамках своего участка ППЭ аналогично тому, как это происходит в случае $(C_6H_6)_2$. Однако при псевдовращении $(C_6H_6)_2^{+*}$ в ходе трансформации димера как целого изменяется геометрическое и электронное строение его фрагментов. Эти изменения аналогичны происходящим при псевдовращении ян-теллеровского КР бензола (рис. 1б). Таким образом, конформационное поведение $(C_6H_6)_2^{+*}$ есть симбиоз структурных трансформаций $(C_6H_6)_2$ и $C_6H_6^{+*}$. Показано, что участки ППЭ, соответствующие орбитальным изомерам $(C_6H_6)_2^{+*}$, не являются обособленными, как предполагалось в литературе. Мы обнаружили, что взаимопревращение их структур минимальной энергии происходит посредством понижения симметрии димера ($C_{2h} \rightarrow C_2$, рис. 1в).

Экспериментальное значение константы СТВ, отвечающее двенадцати эквивалентным протонам, определяется усреднением по структурам орбитального изомера более низкой энергии. Полученный в расчетах низкий барьер псевдовращения ($<0,35$ ккал/моль) позволяет проводить такое усреднение. Расчетное (B3LYP-D3/сс-pVDZ) значение константы $\bar{a}(12H) = -2,15$ Гс попадает в интервал экспериментальных оценок ($-2,15 \div -2,24$ Гс).

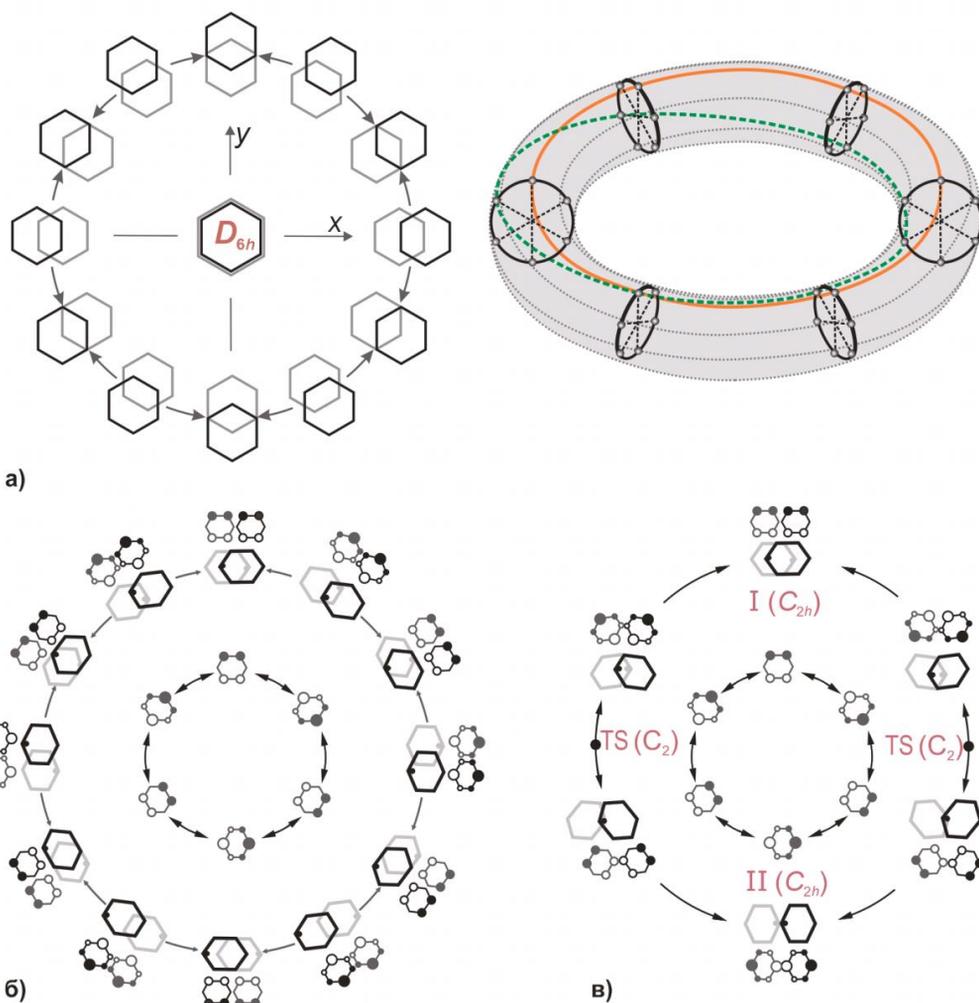


Рисунок 2.1 а) Понижение симметрии структуры «правильный сэндвич» $(C_6H_6)_2$ - возникновение одного из циклов псевдворращения (слева); ППЭ $(C_6H_6)_2$, представленная в виде тора, линии разного цвета отвечают циклам псевдворращения разного типа (справа). б) Цикл псевдворращения орбитального изомера I $(C_6H_6)_2^{+*}$ - аналог показанного на рис. а. в) Путь взаимопревращения орбитальных изомеров $(C_6H_6)_2^{+*}$.

Стрелочки направлены от переходных состояний к минимумам ППЭ. В центре рисунков б) и в) помещена схема псевдворращения ян-теллеровского $C_6H_6^{+*}$.

$(C_6H_6)_2^{+*}$ может возникать либо при ионизации нейтрального димера бензола, либо в результате ион-молекулярного взаимодействия. Реализация в $C_6H_6^{+*}$ эффекта ЯТ, а в $(C_6H_6)_2$ - псевдоэффекта ЯТ приводит к тому, что $(C_6H_6)_2^{+*}$ в момент своего появления находится в невырожденном электронном состоянии, следовательно, он не является ян-теллеровским ионом, что *a priori* не очевидно.

Полученные данные расширяют представления о, казалось бы, очень тщательно изученных объектах – эталонных для исследования межмолекулярных и ион-молекулярных взаимодействий, а также создают основу для рассмотрения более сложных димеров и ассоциатов.

2.2. Опубликованы результаты квантовохимического исследования закономерностей мономолекулярной фрагментации AP изомерных перфторксилолов с отщеплением фторид-иона, проведённые с целью интерпретации экспериментальных данных [4] по гидродефторированию их нейтральных предшественников под действием Zn(Cu)-ДМФА-Н₂O. Детали этого исследования обсуждались в отчёте за 2021 год. Далее изложены только основные результаты.

Методом DFT/ ω B97X-D/6-31+G*, в рамках гибридной модели учёта эффектов сольватации, объединяющей подход супермолекулы с моделью поляризуемого континуума (PCM-SMD), получены сечения ППЭ AP полифторксилолов по координатам расщепления связей C_{Ar}-F и C_{Alk}-F. Во всех случаях канал фрагментации, имеющий минимальный активационный барьер, отвечает основному продукту гидродефторирования соответствующего полифтороксиллола. Показано, что ограничение глубины дефторирования, имеющее место в экспериментах, может быть связано как с уменьшением электронного сродства молекул ксилолов, происходящим при замещении атомов фтора атомами водорода, так и с изменениями в строении их AP, вызванными этим замещением.

Взаимодействие с молекулами растворителя (в нашем случае - воды) играет важную роль во фрагментации AP полифторзамещенных аренов. Результаты опубликованной работы и данные наших предыдущих исследований свидетельствуют, что достаточно простая модель учета влияния растворителя может быть весьма эффективной при интерпретации реакционной способности полифтораренов по отношению к процессам, протекающим с образованием промежуточных AP.

2.3. Производные 2,4-диимино-1,3-дiazетидина **7** получались в ЛИНИРР НИОХ СО РАН как результат взаимодействия бис(иминофосфорана) **1** с органическими изоцианатами (схема 1). При этом направление внутримолекулярной циклизации продуктов реакции замещенных арилизоцианатов Ar-NCO (Ar = 4-I-C₆H₄, 3-I-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, C₆F₅) с бетаином **6** зависело от электронной природы заместителя в арильном фрагменте (табл. 1, схема 2).

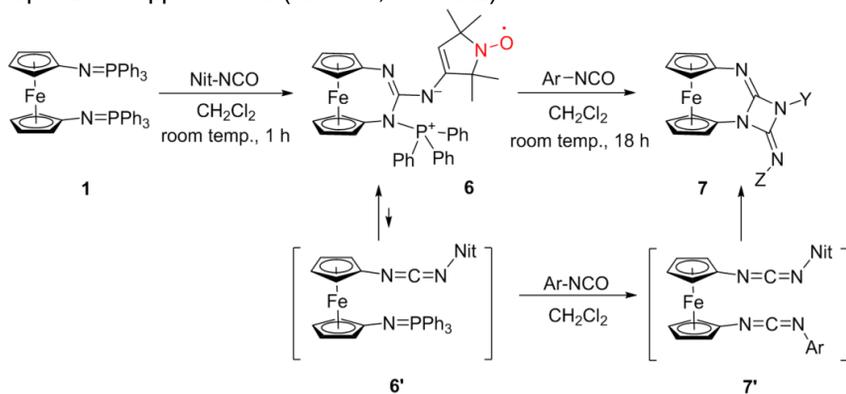


Схема 1.

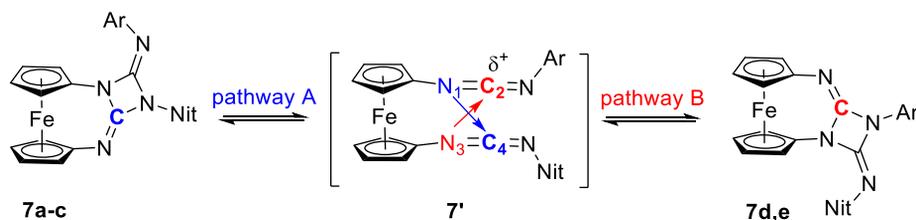


Схема 2.

Таблица 1. 2,4-Диимино-1,3-дiazетидины **7a–e**, полученные в реакциях **1** с Nit-NCO и Ar-NCO при комнатной температуре. Реакционный индекс Δq .

№	Ar	Z	Y	Продукт	Выход, %	Δq
1	4-I-C ₆ H ₄	4-I-C ₆ H ₄	Nit	7a	15	0.0038
2	3-I-C ₆ H ₄	3-I-C ₆ H ₄	Nit	7b	15	
3	4-MeO-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	Nit	7c	40	0.0221
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Nit	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	7d	35	-0.0209
5	C ₆ F ₅	Nit	C ₆ F ₅	7e	19	-0.0239

Для интерпретации данного факта были проведены расчёты (PBE/3z) промежуточных открытых форм **7'** и получены заряды Хиршфельда для атомов N и C, образующих ковалентную связь при циклизации по направлениям A и B (схема 2). На схеме пары таких атомов соединены стрелками разного цвета. Определённая через модули этих зарядов величина $\Delta q = (|q_{N1}| + |q_{C4}|) - (|q_{C2}| + |q_{N3}|)$ может служить индикатором направления циклизации **7'**. Положительное значение Δq (табл. 1) соответствует реализации пути A, а отрицательное – пути B (схема 1.2.2).

ПС реакции найдены для обоих путей циклизации в случаях Ar = 4-I-C₆H₄ и 4-NO₂-C₆H₄ (табл. 2). Различия их полных энергий согласуются с экспериментальным фактом о том, что замена атома йода в бис(карбодиимиде) **7'** на нитрогруппу повышает вероятность протекания внутримолекулярной циклизации по пути B. В случае Ar = 4-I-C₆H₄ расчёты предсказывают сравнимые вероятности двух путей циклизации. И действительно, при проведении реакции при комнатной температуре обнаруживается только изомер **7a** (табл.1), однако при повышении температуры реакция становится неселективной.

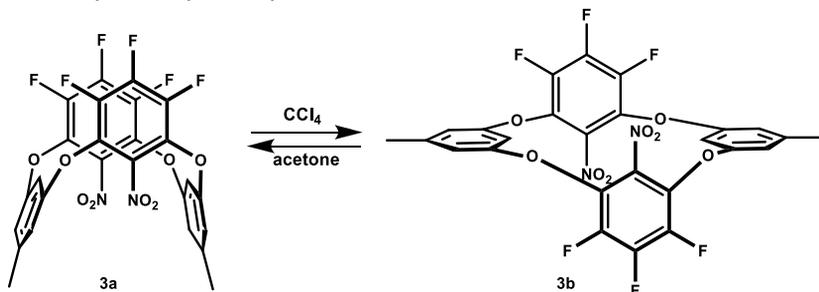
Таблица 2. Полные энергии (а.е.) стационарных структур, отвечающих ПС циклизации **7'** по направлениям A и B, схема 2. Энергия TS_A относительно TS_B дана в скобках.

R	ПС	метод расчёта		
		PBE/3z	PBE/basis4	BLYP/basis4
I	TS _A	-9537.121919 (0.4)	-9744.177905 (0.9)	-9746.247794 (0.4)
	TS _B	-9537.122540	-9744.179391	-9746.248408
NO ₂	TS _A	-2822.066294 (3.9)	- a)	-2833.417553 (3.7)
	TS _B	-2822.072543	- a)	-2833.423463

a) Расчёты не проводились.

2.4. Сотрудниками Лаборатории галоидных соединений показано, что направление взаимодействия пентафторнитробензола с резорцином и орцинолом в значительной степени зависит от полярности растворителя и природы основания, что позволило осуществить направленный синтез фторированных

тетраоксакаликсаренов с расположением нитрогрупп либо на внешнем, либо на внутреннем ободе макроцикла. Обнаружено, что полифторированный тетраоксакаликс[4]арен с нитрогруппами, расположенными во внутреннем кольце макроцикла, существует в растворителе в виде равновесной смеси двух стабильных конформеров, и положение равновесия в значительной степени зависит от полярности растворителя.



Расчеты, проведенные с помощью PRIRODA PBE//A01 для газовой фазы, позволили оценить барьер для превращения **3a** в **3b** – для достижения переходного состояния (TS) с почти перпендикулярным расположением нитрофторарильных колец требуется ~24 ккал/моль. Полученное значение для преобразования 3a в 3b хорошо согласуется с экспериментальными данными для аналогичных процессов.

Таблица 3. Полные энергии (E , а.е.) изомерных тетраоксакаликсаренов **3a,b** для газовой фазы (the upper line in the cell) и с учетом растворителя (for acetone in the cell is given in italics, for CCl_4 in the cell is given in “Courier New” font), и соответствующие относительные энергии (ΔE , kcal/mol).

	E	dipole moment, debye	ΔE , kcal/mol
3a	-2306.864467	2.295	1.09
	-2306.883849	3.913	0
	-2306.885298	3.081	0
3b	-2306.866203	0.004	0
	-2306.881661	0.012	1.37
	-2306.885181	0.015	0.07

Динамика превращения конформеров, наблюдаемая в спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F , и квантовохимические расчеты указывают на определяющую роль диполь-дипольного взаимодействия между молекулами тетраоксакаликсарена **3** и растворителем в положении конформационного равновесия.

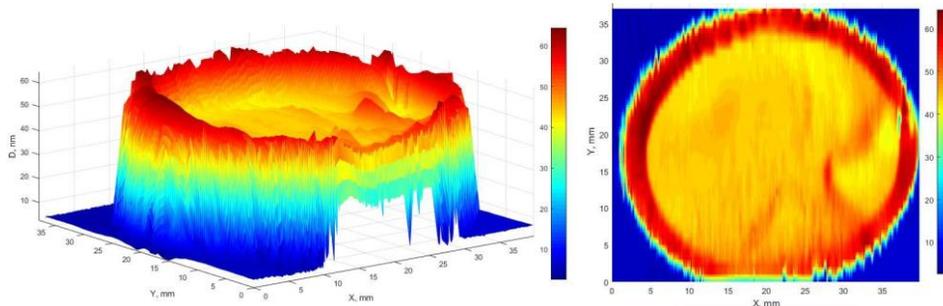
Грант РФФИ №22-13-00108 «Разработка и исследование мемристоров на основе органических полимеров с халькоген-содержащими гетероциклическими цепными блоками и пендантными группами для флэш-памяти нового поколения и применения в нейроморфных системах», рук. д.х.н. Шундрин Л.А.

1. Разработана синтетическая методика получения 2-(пиперазин-1-илметил)-9*H*-тиоксантен-9-он-10,10-диоксида и 2-(пиперазин-1-илметил)-9*H*-тиоксантен-9-она в количествах, достаточных для получения соответствующих акрилоилпиперазиновых мономеров.
2. Разработаны методики получения мономеров, представляющих собой 2-((4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил)-9*H*-тиоксантен-9-он и его S-диоксид для получения сополимера с метилметакрилатом (ММА) методом радикальной полимеризации.
3. Для тестирования новых амбиполярных полиимидов с пендантными группами тиоксантенового ряда в модельных резистивных устройствах памяти были синтезированы мономеры и соответствующие полиимиды с пендантными группами тиоксантенового ряда по ранее разработанной методике в количестве достаточном для изготовления модельных МДП-структур (0.2 г. каждого полимера).
4. Методом нуклеофильной полимеризации соответствующих мономеров получены два арилэфирных полимера, содержащие в качестве цепных блоков 4,7-дифтор-2,1,3-тиадиазол и 4,7-дифтор-2,1,3-селенадиазол наряду с нафтольными блоками. Путем нуклеофильной полимеризации декафторнафталина и 1,4-дигидрокси-9*H*-тиоксантен-9-она получен электроактивный полимер с электроноакцепторным 1,4-R-9*H*-тиоксантен-9-оновым цепным блоком.
5. Методом радикальной полимеризации получен и охарактеризован электроактивный сополимер метилметакрилата и 2((4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил)-9*H*-тиоксантен-9-она (**ПММА-1**) С помощью UV-Vis-NIR спектроскопии показано, что пендантные 9*H*-тиоксантен-9-оновые группы в составе **ПММА-1** способны образовывать долгоживущие, оптически активные в УФ, видимом и ближнем ИК-диапазонах длин волн анион-радикальные состояния при электрохимическом восстановлении. Электронные состояния пендантных групп, которые являются ловушками электронов, лежат в пределах запрещенной зоны метилметакрилата и могут способствовать реализации как френкелевского, так и иных механизмов проводимости диэлектрической пленки.
6. Методами циклической вольтамперометрии (ЦВА) и ЭПР-спектроскопии изучена электрохимическая активность и механизм электрохимического восстановления (ЭХВ) 1,4-дигидрокси-9*H*-тиоксантен-9-она в ацетонитриле. Показано, что в ацетонитриле 1,4-дигидрокси-9*H*-тиоксантен-9-он существует в равновесии со своей окисленной формой. Исходя из данных ЦВА и ЭПР-спектроскопии, впервые предложена общая схема ЭХВ 1,4-дигидрокси-9*H*-тиоксантен-9-она и соответствующего триона в условиях протолитического равновесия.
7. Методами гелпроникающей хроматографии, тонкослойной ЦВА и термогравиметрического анализа (ТГА) изучены молекулярно-массовые характеристики, электрохимическая активность и термическая устойчивость арилэфирных полимеров и полимера на основе октафторнафталина с цепными блоками на основе 4,7-дифтор-2,1,3-тиа(селена)диазольных и 1,4-R-9*H*-тиоксантен-9-оновой структур. Новые полимеры обладают довольно высокой термостойкостью (393, 357, 312 °С, соответственно), достаточными для хорошего пленкообразования молекулярно-массовыми характеристиками и проявляют электрохимическую активность в области окислительных и восстановительных потенциалов, причем ЭХВ полимеров с 4,7-дифтор-2,1,3-тиа(селена)диазольными блоками одноэлектронно и обратимо. По данным тонкослойной ЦВА, величина запрещенной зоны полимера на основе октафторнафталина и 1,4-R-9*H*-тиоксантен-9-она максимальна среди всего ряда изученных полимеров из-за наиболее

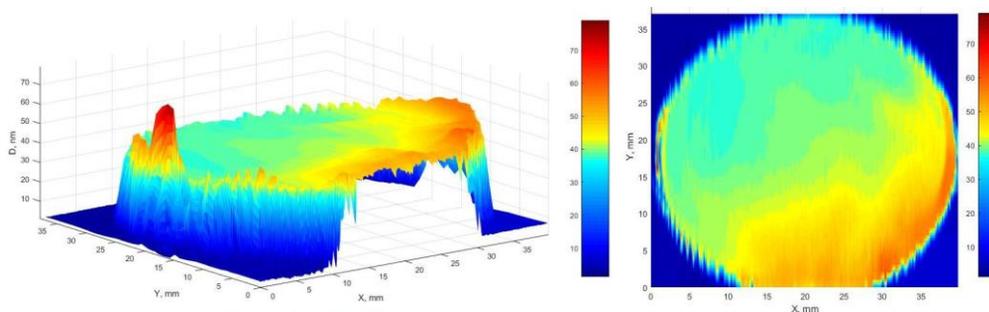
отрицательного значения восстановительного потенциала тиоксантенонового мономера.

8. Отработана общая технология изготовления МДП (металл-диэлектрик-полупроводник) структур путем нанесения тонких слоев новых полимеров на кремниевые пластины (подложки) методом центрифугирования в насыщенных парах растворителя. В качестве подложек использовались кремниевые пластины ориентации (100) р- или n-типа с сопротивлением 10 ом*см. Верхний Al электрод получали методом термического напыления. Электроды наносились через трафарет с размером ячейки 0.7x0.7 мм². Толщина Al электрода составляла около 100 нм. Варьирование толщины пленки осуществляли путем изменения концентрации растворенного полимера. Морфологию пленки контролировали методом сканирующей спектральной эллипсометрии (Рис.2.1)

ПММА-1, средняя толщина в центральной части 46 нм.



ПММА-1, средняя толщина в центральной части 40 нм



Ориентация пластин – базовый срез вдоль оси X.



Рисунок 2.1. Карты распределения толщины пленки ПММА-1 на Si(100) пластине, полученные методом сканирующей спектральной эллипсометрии, а также примеры изображения кремниевых пластин с разными толщинами пленок: 40 нм (слева) и 92 нм (справа).

9. Методом центрифугирования растворов амбиполярных полиимидов с пendantsными группами тиоксантенового ряда на кремниевые подложки p^{++} -Si(100) изготовлены и протестированы модельные резистивные запоминающие устройства, представляющие собой МДП структуру с алюминиевыми противозэлектродами и средней толщиной полимерного слоя ~ 40 нм. Устройства продемонстрировали энергонезависимый WORM (write-once-read-many-times) тип памяти при достаточно малых напряжениях переключений из высокоомного в низкоомное состояние. На примере полиимидной пленки с пendantsной группой на основе 9H-тиоксантен-9-он-S-диоксида показано, что в высокоомном состоянии пленки ее проводимость удовлетворительно описывается моделью Френкеля (Рис.2.2.)

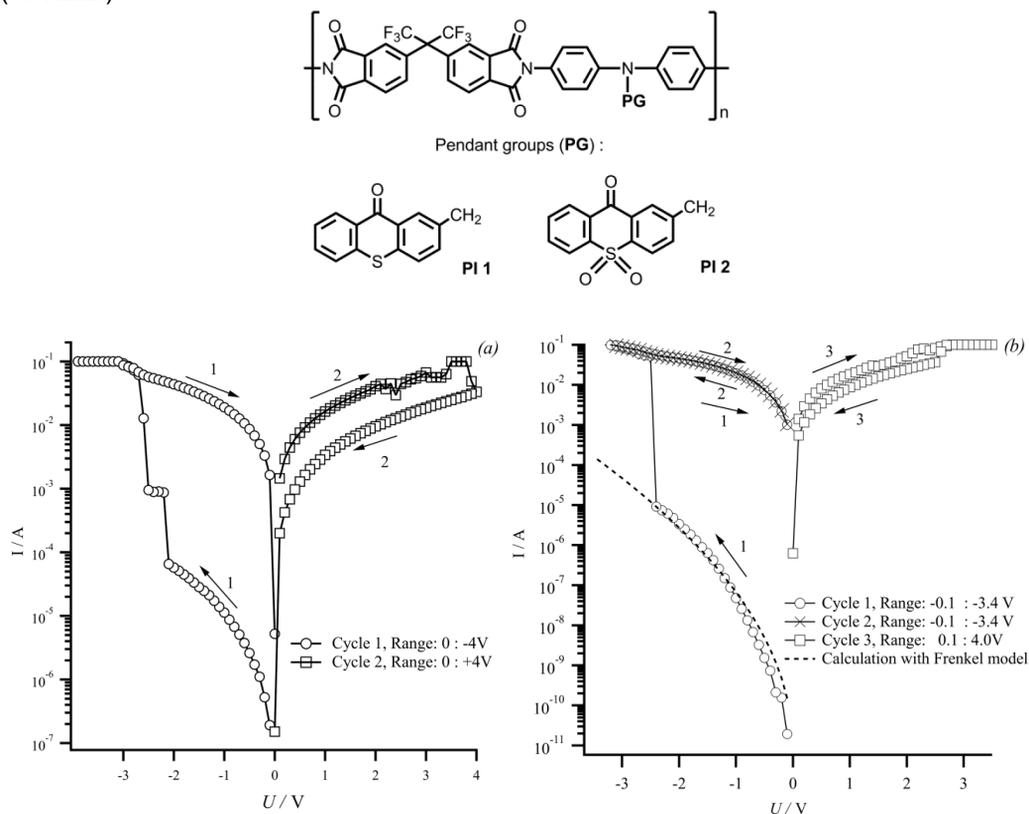


Рисунок 2.2. Вольтамперные характеристики модельных МДМ ЗУ на основе полиимидных пленок **PI 1** (a), **PI 2**, а также теоретическая кривая, рассчитанная для высокоомного состояния пленки на основе модели Френкеля (b).

10. МДП (металл-диэлектрик-полупроводник) структуры на основе пленок **ПММА-1** на подложке n^{++} -типа продемонстрировали **мемристорные свойства (переключения сопротивлений)**. Процесс первичного образования проводящего канала (**формовка** – переключение из исходного высокоомного состояния в состояние LRS) наблюдался при положительных напряжениях $\sim +1.5$ В (Рис. 2.3). Переключение из LRS в HRS наблюдаются при отрицательных напряжениях ~ -4.8 В. HRS сохраняется при обратной развертке напряжения от 0.0 В в отрицательную область до напряжения переключения, а при смене знака напряжения развертки наблюдается переключение HSR состояния в LRS (Рис. 2.3, цикл 5, 6). Далее, при развертке напряжения в отрицательную область цикл переключения повторяется (Рис. 2.3., цикл 7,8). Однако мемристор типа Si- n^{++} /ПММА-1/Al продемонстрировал

довольно низкое окно памяти (отношение сопротивлений состояний LRS к HRS), которое недостаточно для практического использования этих структур как элементов памяти. Такое поведение может быть связано как с использованными материалами подложек и электродов, толщиной полимерного слоя, так и с природой полимера. С другой стороны, явный мемристорный эффект запоминающих устройств МДП Si-n⁺⁺/ПММА-1/Al позволяет отнести ПММА-1 как перспективный материал для разработки мемристора с более высоким окном памяти.

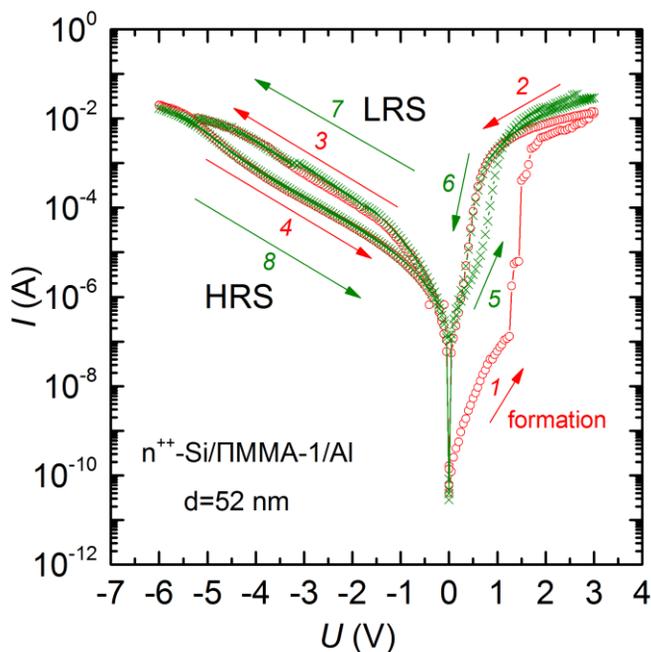


Рисунок 2.3. Вольтамперная характеристика МДП структуры на основе пленки ПММА-1 на подложке n⁺⁺-типа. Демонстрация переключения сопротивления (Мемристорного эффекта)

11. С целью поиска химических структур для создания электронодонорных цепных блоков/пендантных групп, способных образовывать устойчивые состояния с положительным зарядом, был исследован ряд бис(мета-терфенил) халькогенидов (2,6-Mes₂C₆H₃)E (E = S, Se, Te) методами электрохимии, 3D спектроскопии электрохимии и ЭПР спектроскопии. Показано, что одноэлектронное электрохимическое окисление (2,6-Mes₂C₆H₃)₂Te в процессе потенциостатического препаративного электролиза приводит к образованию стабильного катион-радикала [(2,6-Mes₂C₆H₃)₂Te]^{•+}, который был полностью охарактеризован методами электрохимии, ЭПР-спектроскопии и 3D UV-VIS-NIR спектроскопии электрохимии. Электрохимическое окисление более легких гомологов (2,6-Mes₂C₆H₃)₂E (E = S, Se) необратимо и сопровождается быстрым разложением (Рис.2.4). Таким образом, объемный теллурид (2,6-Mes₂C₆H₃)₂Te, обладающий довольно низким окислительным потенциалом (+1.08 В), обратимостью окисления (одноэлектронной ионизацией в жидкой фазе) и хорошей термической устойчивостью может рассматриваться либо как прекурсор цепных блоков для создания новых амбиполярных электроактивных полимеров, либо как допант к полимерам для придания мемристорных свойств соответствующим запоминающим устройствам.

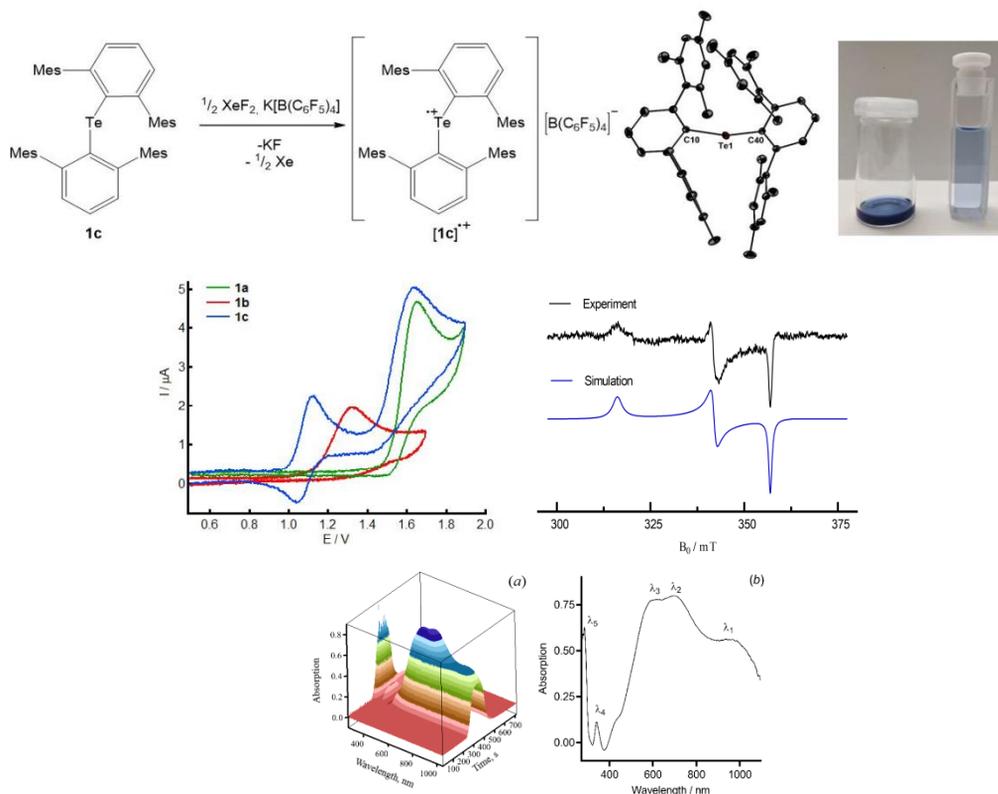


Рисунок 2.4. Схема получения, нормализованные циклические вольтамперограммы соединений $(2,6\text{-Mes}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2\text{S}$ **1a**, $(2,6\text{-Mes}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2\text{Se}$ **1b**, $(2,6\text{-Mes}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2\text{Te}$ **1c**, анизотропный спектр ЭПР катион-радикала **1c** в замороженном дихлорметане при 40 К, а также восстановительная спектроэлектрохимическая поверхность **1c** (а) и соответствующий оптический спектр поглощения катион-радикала **1c** (b).

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 (руководитель группы: к.х.н. Карпова Е.В.)

1. Имобилизованные бисфосфонаты как потенциальные ингибиторы кальцификации биопротезов: влияние на различные ксеногенные сердечнососудистые ткани.

Кальцификация является основным фактором, ограничивающим клиническое использование биопротезов. Его можно предотвратить путём иммобилизации бисфосфоновых соединений на биоматериале. В этом исследовании было оценено накопление и структура отложений фосфата кальция в богатом коллагеном перикарде крупного рогатого скота и богатой эластином стенке аорты свиньи и стенке яремной вены крупного рогатого скота, консервированных глутаральдегидом или диглицидиловым эфиром этиленгликоля. Затем эти ткани модифицировали памидроновой кислотой или 2-(2'-карбоксиэтиламино)-этилиден-1,1-бисфосфоновой кислотой (СЕАВА).

Изменения в тканях изучали с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье. Бисфосфоновые соединения предотвращали накопление фосфатов на поверхности всех материалов и наиболее эффективно ингибировали кальцификацию в аорты, сшитой глутаровым альдегидом и перикарда, сшитого диглицидиловым эфиром этиленгликоля. Памидроновая кислота, содержащая гидроксильную группу у углеродного атома, расположенного между атомами фосфора, была более эффективна, чем СЕАВА. Ингибирующее кальцификацию действие бисфосфоновых соединений может быть реализовано за счёт их способности блокировать зародышеобразование фосфатов кальция и предотвращать рост кристаллов гидроксиапатита.

2. Влияние параметров электроспиннинга на механическое поведение сосудистых каркасов из поли-ε-капролактона (PCL). Оценка поведения in vivo сосудистых трансплантатов из PCL, имплантированных в брюшную аорту крысы.

Электроспиннинг является перспективным методом, широко предлагаемым для использования в приложениях биоинженерии, однако вариабельность имеющихся в настоящее время данных и оборудования требует дополнительных исследований для определения желаемой методологии. Это исследование посвящено определению влияния различных условий метода электроспиннинга на структурные и механические свойства каркасов из поли-ε-капролактона, такие как окружное и продольное напряжение и кривые деформации по сравнению с соответствующими параметрами свежих образцов аорты крысы. Каркасы, изготовленные с использованием различных режимов электроспиннинга, были проанализированы и оценены с помощью сканирующей электронной микроскопии, а также испытаний на одноосное продольное и окружное растяжение. Показано, что диаметр волокна

является наиболее важной характеристикой каркаса, коррелирующей с его механическими свойствами.

Трансплантаты с оптимальными свойствами исследовались для описания их трансформации *in vivo*. Было проведено подробное наблюдение за гемодинамическими и структурными свойствами электроспиннинговых монослойных графтов из поли-ε-капролактона через 10, 30, 60 и 90 дней имплантации в эксперименте с использованием модели замены аорты крысы. К 10-м суткам имплантации на просветной поверхности трансплантата формировался эндотелиальный монослой с последующим постепенным ростом и уплотнением неоинтимы вплоть до 90-х суток. С 60-х суток в некоторых образцах на границе каркас-неоинтима выявлялись отложения фосфатов кальция. Сканирующая электронная микроскопия показала, что матриксы сохраняли свою фибриллярную структуру до 90-х суток. Таким образом, было показано, что преимущества каркасов PCL заключаются в хорошей эндотелизации. К недостаткам относятся их медленная биodeградация, неэффективная целлюляризация и риск минерализации и гиперплазии интимы.

3. Исследование домотканых культовых предметов хантов и манси конца XVIII века физико-химическими методами.

Мультианалитический подход был предпринят для характеристики состава текстильных культовых предметов, обнаруженных в 2021 г. во время экспедиционных работ Приполярного этнографического отряда Института археологии и этнографии СО РАН в Березовском районе ХМАО-Югры. Найденные текстильные предметы были изготовлены традиционным для XVIII века способом из тканей ручного ткачества с вышивкой. Проведённое исследование показало, что для изготовления культовых предметов использовались волокна как растительного, так и животного происхождения. Полотнища изделий с вышивкой были изготовлены из растительных волокон. Вышивка наносилась шерстяными окрашенными нитями неместного происхождения. Для вышивки синего орнамента использовались нити, окрашенные индигоотином из индигоноски или вайды. Красные нити вышивки окрашены мареной красильной. Коричневые нити на одном изделии вероятнее всего изготовлены на месте, на что указывает отсутствие красителей и случайно впрядённый в нити волос лисы, мех которой широко использовался для отделки одежды духов-покровителей обских угров. Берлинская лазурь, обнаруженная на кайме одного изделия, широко использовалась в XVIII – первой половине XIX в. в живописи и для окрашивания тканей.

4. Изучение процесса экстракции индия из сернокислых растворов ди-(2-этилгексил)-фосфорной кислоты

Ди(2-этилгексил)фосфорная кислота (Д2ЭГФК) широко используется для жидкостной экстракции индия из кислых растворов, но извлечение индия из загруженной органической фазы затруднено из-за высокого сродства индия к экстрагенту. Добавление протонодонорных добавок в раствор Д2ЭГФК позволяет добиться высокой эффективности реэкстракции индия. В данной работе в качестве добавок использовали монокарбоновые кислоты, алифатические спирты и фенолы. Ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) и инфракрасная (ИК) спектроскопия органических фаз подтверждают образование межмолекулярных ассоциатов (Н-комплексов) между всеми добавками и Д2ЭГФК. В случае спиртов и замещённых фенолов преобладающим является взаимодействие атомов кислорода спиртов или

фенолов с протоном гидроксильной группы Д2ЭГПК, а в случае монокарбоновых кислот - взаимодействие между гидроксильным протоном кислоты и Р=О-связью Д2ЕНРА. Несмотря на высокий коэффициент распределения In с Д2ЭГФК (100-1000), во всех исследованных случаях введение добавок в органическую фазу приводило к антагонистическому экстракционному эффекту, однако способствовало эффективному извлечению In из загруженной органической фазы. Этот эффект существенно зависит от типа и структуры добавки. Извлечение индия в присутствии добавок снижается в ряду 4-бромфенол > 4-трет-бутилфенол > октанол, 2-этилгексанол > 4-нитрофенол > 2-нитрофенол > 2,6-ди-трет-бутилфенол, октановая кислота > неодакановая кислота. Экстракционные системы, содержащие Д2ЭГФК и 2-этилгексанол, могут быть использованы для извлечения индия из различных промышленных растворов, в частности, из растворов свинцово-цинкового производства и из отходов жидкокристаллических дисплеев.

5. Регистрация спектров для подразделений НИОХ СО РАН и сторонних организаций.

Для подразделений НИОХ СО РАН и сторонних организаций было зарегистрировано более 3200 ИК-спектров, более 1000 спектров поглощения в УФ- и видимой областях, 147 спектров флуоресценции, для 383 образцов определен угол вращения плоскости поляризации света. Для 800 образцов получены микрофотографии, определен элементный состав (включая микропластик).

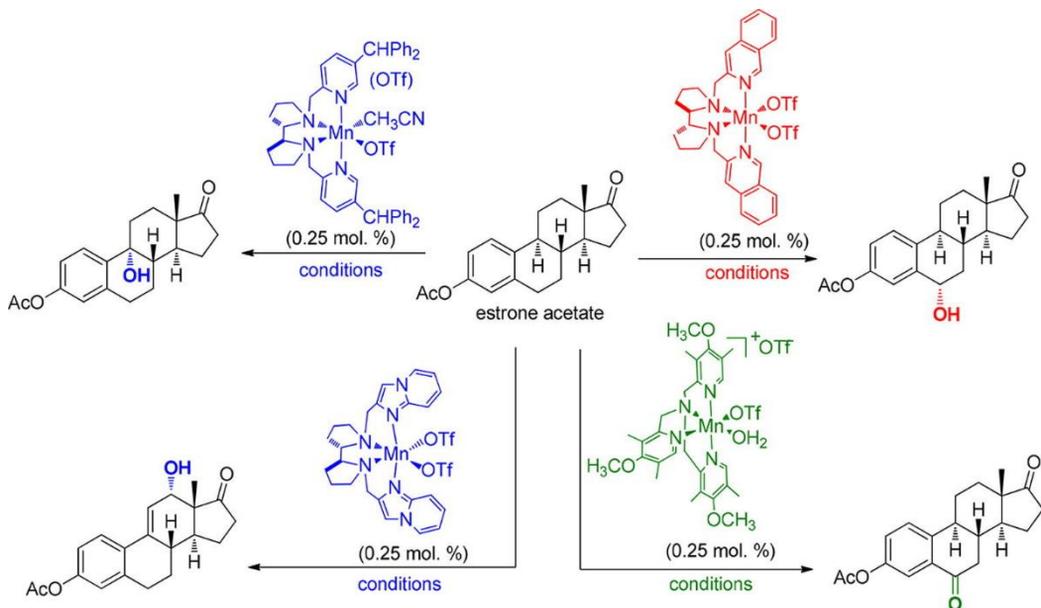
Группа масс-спектрометрии (руководитель группы: к.х.н. Нефёдов А.А.)

В 2022 году основными задачами Группы масс-спектрометрии Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН, как и ранее, было аналитическое сопровождение исследований методами масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии работ, осуществляемых другими подразделениями НИОХ СО РАН и сторонними организациями, 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 трех тысяч таких исследований. Относились ли при этом они к госзаданиям соответствующих подразделений, проектам РНФ, проектам РФФИ, хоздоговорным НИР – Группе не сообщалось.

Необходимо отметить, что группа не только занимается записью и интерпретацией хроматографических и масс-спектральных данных, но и тратит много времени и сил на обеспечение работоспособности имеющегося оборудования, работающего в интересах всего НИОХ. 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 некоторыми научными коллективами велись совместные системные исследования объектов одного вида и/или веществ одного класса, именно эти работы вошли в настоящий отчет.

1. Совместно с Институтом катализа СО РАН проводились работы по изучению каталитических систем для селективного окисления в кольцах В и С (на приведенном рисунке кольцо А – ароматическое, слева, и далее обозначение колец слева направо, В, С, D) 3-ацетата эстрона, 3-ацетат-17 α - и 3-ацетат-17 β -эстрадиолов перекисью водорода H₂O₂ в присутствии марганцевого катализатора с органическими лигандами, где атом марганца связан сразу с четырьмя атомами азота:



Интерес к изученным соединениям вызван потенциальной возможностью стероидов, к которым относятся и эстрон и его производные, обладать биологической активностью и быть пригодными в качестве лекарственных средств. В связи с этим встает вопрос о направленной модификации молекул эстронов для получения ряда соединений, для которых возможно определение биологической активности.

В зависимости от строения лиганда и его оптической активности (хиральности) в комплексе с ионом Mn^{2+} удавалось избирательно гидроксировать или, далее, до кетона окислять атом С6, или же гидроксировать атом С9, или атом С17, получая целевые соединения с высоким выходом. Синтезированные определенного строения моноокисленные производные могут быть подвергнуты дальнейшим окислительным преобразованиям для получения полиокисленных метаболитов. Ароматическое кольцо А в эстронах остается нетронутым при таких каталитических преобразованиях.

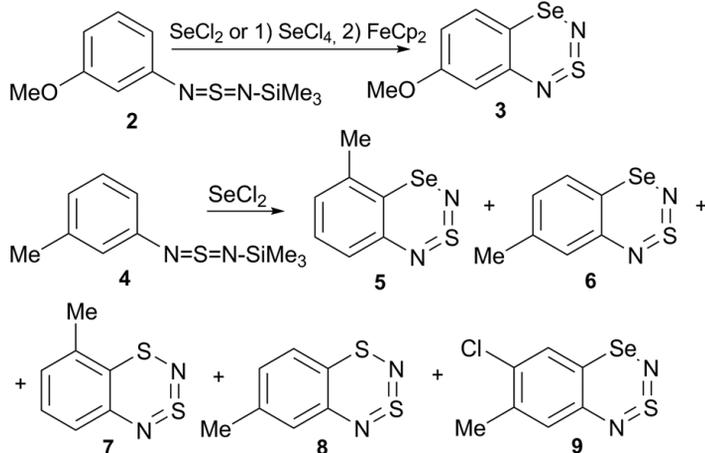
Всего было синтезировано более 20 производных эстрона.

Задачами Группы в этом исследовании было хроматографическое сопровождение изучаемых процессов и подтверждение брутто-формулы получаемых соединений.

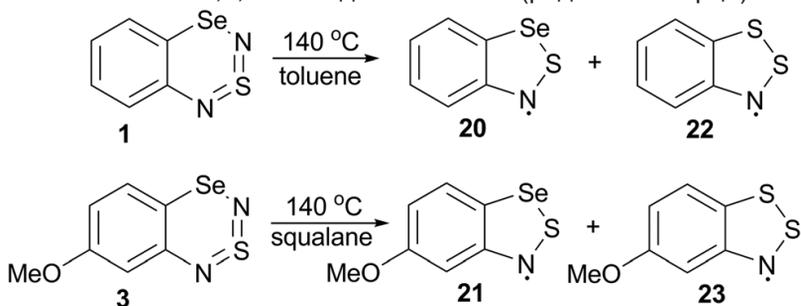
Результаты работы были опубликованы статье в журнале «Journal of Catalysis» (приведена в списке публикаций ниже).

2. Совместно с Лабораторией гетероциклических соединений НИОХ СО РАН проводились работы изучению новых халькоген- и азот-содержащих гетероциклических соединений – 3,1,2,4-бензотиаселенодиазинов, 1,3,2,4-бензодитиadiaзинов и 1,2,4,3,5-бензотриадиазепинов. Вещества

синтезировались путем электрофильной циклизации соединений строения Ar-NQSQN-Si(CH₃)₃ под действием SeCl₂, SeCl₄/Fe(Cp)₂ (ферроцена), SCl₂ и S₂Cl₂:



Полученные гетероциклы термолитовали до стойких 2,1,3-бензотиаселеназолилов и 1,2,3-бензодитиазолилов (радикалов Герца):



которые были охарактеризованы с помощью ЭПР-спектроскопии и расчетов DFT. Реакция архетипического 3,1,2,4-бензотиаселенадиазина с SCl₂ дает хлорид 2,1,3-бензотиаселеназолия (соль Герца), тогда как реакция стерически затрудненного 1,3,2,4-бензодитиадиазина приводит к комплексу соответствующих солей Герца с неожиданными карбоцикл-хлорированными и нехлорированными 3,3-диоксидами исходного материала, что является редким примером молекулярного комплекса с участием катиона Герца. Образование диоксидов можно объяснить промежуточным участием катион-радикала бензодитиадиазина. Гидролиз 3,1,2,4-бензотиаселенадиазина или 1,3,2,4-бензодитиадиазина привел к Se-(2-аминофенил)селеносульфату (соль Се-Бунте) или S-(2-аминофенил)тиосульфату (соли Бунте) соответственно.

Задачей группы было определять брутто-формулы полученных соединений масс-спектрометрией высокого разрешения с электронной ионизацией и жидкостной масс-спектрометрией с электроспрей-ионизацией (ESI), в обоих случаях использовался прямой ввод образцов.

Результаты работы были опубликованы статье в журнале «New J. Chem.» (приведена в списке публикаций ниже).

3. Совместно с Лабораторией физиологически активных веществ был получен патент на газовое хромато-масс-спектрометрическое определение остаточных количеств 2-феноксэтанола в биологических (тканях животных) образцах. 2-Феноксэтанол является компонентом консервирующих составов для биологических образцов и потому целесообразно знать его остаточное количество

после смыва консервирующего состава (информация о патенте приведена в списке публикаций ниже).

4. По проекту «Разработка комплексного метода выделения и *in vitro* анализа биологически активных фракций лекарственных растений» (рук. Щербаков Д.Н., АлтГУ) совместно с Лабораторией медицинской химии проводились следующие работы по газовой хромато-масс-спектрометрии экстрактов растений.

Методом хроматомасс-спектрометрии изучен качественный состав липофильных вторичных метаболитов трех видов лекарственных растений, произрастающих как в Монголии, так и на территории России. В качестве объектов исследования получены образцы, выделенные из сырья, полученного от заказчика: корней и корневищ василька шероховатого *Centaurea scabiosa*, надземной части рододендрона Адамса и надземной части караганы гривастой. В качестве экстрагентов ими были использованы гексан и метил-трет-бутиловый эфир, эффективно извлекающие липофильные соединения. Поскольку в фармакопее в основном используются экстракты полярными растворителями, липофильные составляющие этих растений мало изучены. Для анализа полученные экстракты разделяли на кислые и нейтральные компоненты путем обработки растворами щелочи. Кислые компоненты переводили в метиловые эфиры действием диазометана. Нейтральные компоненты неомыляемого остатка анализировали без дериватизации или после ацетилирования. Для получения хроматограмм с более качественным разделением компонентов навески неомыляемых веществ хроматографировали на силикагеле, при этом получены фракции, обогащенные углеводородами, кетонами, спиртами, алифатическими и тритерпеновыми, стеролами. В результате ГХ-МС-анализа идентифицирован ряд малополярных соединений, не обнаруженных ранее в данных видах сырья. Сравнение результатов анализа недериватизованных и ацетилированных образцов исследуемых компонентов показывает, что последние более качественно разделяются. Это приводит к более адекватной информации относительно качественного и количественного состава липофильных вторичных метаболитов. Еще более достоверные данные по составу получены при анализе проб, предоставленных при колоночном разделении на силикагеле, т.к. фракции представляли собой в основном группы однотипных соединений, поэтому отсутствие поправочных коэффициентов не столь существенно. В ходе исследования проанализировано 215 образцов с количеством компонентов от 15 до 80. Сравнение с базами данных масс-спектров привело к идентификации в каждом образце от 40 до 95% пиков компонентов. Результаты анализов переданы соисполнителям, осуществлявшим пробоподготовку, и заказчику. В результате ГХ-МС-анализа идентифицирован ряд малополярных соединений, в том числе не обнаруженных ранее в данных видах сырья. В каждом виде идентифицировано до 100 и более нейтральных компонентов неомыляемого остатка и до 82 кислых составляющих: алифатических, фенолкарбоновых и тритерпеновых кислот. Сравнение с литературными данными показывает, что часть идентифицированных соединений обнаружена в данных видах сырья впервые. Проведенные исследования показывают, что алифатические углеводороды являются растительными метаболитами, что небольшое количество холестерина может входить в состав фракции стероидов наряду с фитостеринами, как различаются масс-спектры соединений с разным расположением двойной связи, как различается качественный и количественный состав свободных и связанных кислот одного и того же экстракта.

По результатам исследований 2022 года готовятся публикации в журналах, одна статья прошла рецензирование и принята в 4-ый номер журнала «Химия растительного сырья», 2022 г., а также вышло несколько докладов в трудах конференции «AIP Conference Proceedings 2022» (см. список опубликованных работ).

5. В рамках государственного задания, касающегося экологических исследований, и по проекту «Исследование содержания полиароматических углеводородов в образцах почв и донных отложений в пробах, отобранных Большой Норильской Экспедицией 2022 года» (рук. Тимшанов Р.И., ИНГГ СО РАН) было проведено около 200 анализов различных объектов окружающей среды либо техногенного происхождения: почв, аллювиальных почв, донных отложений, сточных вод, отходов химических производств. Анализировались соединения: полихлорированные бифенилы (ПХБ), пестициды групп дихлордифенилтрихлоэтана (ДДТ) и гексахлорциклогексана (ГХЦГ), полиароматические углеводороды (ПАУ), загрязняющие соединения широкого спектра. Результаты определения ПХБ и пестицидов в представленных образцах частью оформлены в отчеты исследований, частью – протоколами, и передана заказчикам.

Результаты двух работ по определению ПАУ в объектах окружающей среды были оформлены в два научных отчета и переданы заказчикам.

Первый из них, выполненный для Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН (г. Иркутск, рук. к.б.н. Шергина О.В). Заказчиком были отобраны пробы почв вблизи трех городов Иркутской области: Ангарска, Иркутска и Усолья-Сибирского. Методом ГХ-МС с предварительной пробоподготовкой было проанализировано 60 почвенных проб на содержание 21 индивидуальных ПАУ. Из 60 почвенных проб, представленных на анализ, превышение ПДК по бенз(а)пирену имели 28 проб. При этом превышение ПДК для большей части из этих проб по бенз(а)пирену оказалось сравнительно небольшим (1,1-2,5 ПДК), максимальные превышения (более 5 ПДК) наблюдаются в трех точках отбора в г. Иркутск, наименьшее загрязнение имеет г. Усолье-Сибирское. Суммарное содержание ПАУ коррелирует с содержанием бенз(а)пирена – точки с высоким содержанием бенз(а)пирена имеют и наибольшее суммарное содержание ПАУ. Сопоставление данных измерений общего содержания ПАУ, их индивидуального состава, с географией отбора почвенных проб, можно предположить, что загрязнение ПАУ наибольшее в районе г. Иркутск, и носило если не систематический, то явно не разовый характер, что приводило к накоплению ПАУ в определенных точках.

Второй отчет по содержанию ПАУ выполнялся в рамках работ «Большой Норильской Экспедиции 2022 года», и основывался на анализе 120 образцов аллювиальных почв и донных отложений. Было отмечено несколько мест превышения ПДК по содержанию ПАУ. Эти места относились к разливу нефти, произошедшему в 2020 году в районе ТЭЦ-3 г. Норильск. В ходе работы «Большой Норильской Экспедиции 2021 года» были отобраны пробы (и также проанализированы на содержание ПАУ), и теперь, в 2022 году, были отобраны вторые пробы. Результаты анализов 2021 и 2022 годов были сопоставлены между собой, и сделаны выводы о том, что процессы очищения от ПАУ в местах разлива и последующего переноса нефтепродуктов по водным путям (ручьи, реки, озеро Пясино) если и происходят, то крайне медленно.

6. Осваивается для использования вновь поступившее оборудование для анализов по экологическим и иным задачам: газовый хроматограф Agilent 8890 с

электроно-захватным детектором (ЭЗД) для определения галогенсодержащих веществ (пестицидов, ПХБ и т.д.) в образцах и пиролитическая система ввода образца в газовый хромато-масс-спектрометр Frontier Lab для исследований продуктов, выделяющихся при термическом разложении органических веществ, в том числе для определения содержания микропластиков в образцах.

Группа экологических исследований и хроматографического анализа (руководитель группы: к.х.н. Сотникова Ю.С.)

Программа ФНИ. Базовый проект по научной теме государственного задания. Проект № 0302-2019-0005. «Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области химической экологии, фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности» (направление 1.4.3.2). Руководитель проекта: д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

1.1 Химическая дактилоскопия загрязнения территорий промышленных объектов, экологических аварий и объектов накопленного экологического вреда в различных регионах Сибири

Методом ГХ/МС проведено дактилоскопическое исследование территорий техногенного воздействия на окружающую среду особо опасными экотоксикантами (ПАУ, ХОП, ПХБ и др. соединения) в Красноярском крае (г. Норильск), Новосибирской области (г. Искитим, п. Линево), Кемеровской области (техногенные почвы отвалов отходов углеобогащения).

1.1.1. Исследование состава полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) в почвах территорий, пострадавших от разлива дизельного топлива при аварии на ТЭЦ-3 АО «НТЭК».

В ходе работы была проведена оценка техногенного загрязнения территории наземных пойменных экосистем Норильского промышленного района, пострадавших от разлива дизельного топлива при аварии в 2021 г. на ТЭЦ-3 АО «НТЭК». Методом ГХ/МС было проанализировано 44 образца почв на содержание 19 ПАУ. Получены данные о компонентном составе и содержании основных ПАУ в образцах почв.

Проведено ранжирование фоновых и загрязненных территорий по содержанию Σ ПАУ и сопоставление их с данными 2021г. Содержание суммы ПАУ для загрязненных территорий минимальное – 46; максимальное – 934 мкг/кг. Интервалы содержания Б(а)П для фоновых и загрязненных территорий составили 0 – 52.1 мкг/кг. Максимальное превышение ПДК составляло 2.5 раза. Полученные данные по уровням содержания ПАУ и ПХБ соответствуют данным 2021г.

Предварительный анализ хроматографических профилей образцов позволил выявить следующие закономерности: обнаружено три группы образцов с разным соотношением незамещенных ПАУ и их метильных производных ($C_0 > C_1 > C_2 > C_3$, $C_0 < C_1 \approx C_2 > C_3$ и $C_0 < C_1 \approx C_2 \approx C_3$); образцы сильно отличаются по профилям алифатических насыщенных углеводородов антропогенного и природного происхождения (одномодальные и двумодальные профили), в некоторых образцах наблюдается высокая степень биodeградации. Выявлена некоторая симбатность между содержанием Σ ПАУ и Б(а)П.

Предварительный анализ полученных данных указывает на преимущественное петрогенное (разлив нефтепродуктов) происхождение источника загрязнения

обследуемой территории. Не исключено, что некоторый вклад в загрязнение могут вносить другие возможные (пирогенные) источники, такие как автомобильный и железнодорожный транспорт, пожары и др.

1.1.2. Исследование состава полициклических ароматических углеводородов в техногенных почвах отвалов углеобогащения на территории Кузбасса.

Методом ГХ/МС исследованы техногенные почвы (эмбриоземы и техноземы), сформированные на отходах углеобогащения на территории Кузбасса на содержание ПАУ. Содержание ПАУ в исследуемых объектах варьируется в широких пределах от 26 до 10964 нг/г. В составе ПАУ исследуемых образцов техногенных почв преобладают легкие: 2- и 3-ядерные соединения, доля которых составляет от 62 до 90 %, а соотношение легких и тяжелых полиаренов изменяется в интервале 0.2-0.6. В исследованных образцах идентифицированы метилзамещенные бензолы, нафталины, пирены и другие ароматические соединения, а также фенол и его алкильные производные. Выявлена симбатность между содержанием Σ ПАУ и ПХБ, Σ ПАУ и Б(а)П.

Для идентификации источников загрязнения техногенных почв рассчитаны соотношения характерных ПАУ и ТПАУ/ЛПАУ. При анализе полученных данных выявлены широкие диапазоны изменения диагностических соотношений ПАУ, что может свидетельствовать о множестве различных пиролитических источников поступления ПАУ в почвы, сформированные на отходах углеобогащения.

1.1.3. Исследование состава и содержания ПАУ в пробах снега на территории НСО

Для оценки техногенного загрязнения территорий НСО методом ГХ/МС проведено исследование загрязнения снежного покрова полициклическими ароматическими углеводородами в районе Новосибирского электродного завода (НЭЗ) в окрестностях г. Искитима, в п. Линево в южном, северном и восточном направлениях, а также в окрестностях Искитимского цементного завода (ОАО «Искитимцемент», ИЦЗ) в северо-восточном, северо-западном и южном направлениях от источника загрязнения.

Проведена оценка уровня загрязненности территории в окрестностях НЭЗ на расстоянии до 17 км. Выявлены высокие уровни содержания ПАУ в снеге как вблизи, так и на большом расстоянии от завода: интервалы содержания суммы ПАУ и бенз(а)пирена составляют 3-4040 нг/л и 0,03-50 нг/л соответственно. Интервалы содержания суммы ПАУ в северном, восточном и южном направлениях отбора проб составляют соответственно 4040 – 1310 нг/л, 1830 – 3 нг/л и 100 – 50 нг/л, по мере удаления от завода суммарная концентрация ПАУ падает по всем направлениям примерно в 2 - 600 раз. Максимальные выбросы наблюдались для северного направления: 3300 – 430 нг/л. Выявлена линейная зависимость между концентрацией бенз(а)пирена и суммарной концентрацией ПАУ в образцах снега, которая свидетельствует о том, что основной вклад в загрязнение вносит преимущественно пирогенный источник – Новосибирский электродный завод.

В результате исследований проб снега, отобранных в окрестностях ИЦЗ выявлены достаточно высокие уровни содержания ПАУ как вблизи, так и на большом удалении от завода: интервалы содержания суммы ПАУ и бенз(а)пирена составляют 129000-3850 и 2870-28 нг/л соответственно. При этом диапазоны максимальных значений содержания ПАУ для северо-западного (СЗ) и северо-восточного (СВ) направлений существенно отличаются от данных для южного (Ю) направления и составляют 14890 (СЗ), 8520 (СВ) и 129000 (Ю) нг/г соответственно. По мере удаления от завода суммарная концентрация ПАУ падает по выбранным

направлениям примерно в 1.5-2 раза. Выявлена линейная зависимость между концентрацией бенз(а)пирена и суммарной концентрацией ПАУ, что свидетельствует о преимущественно одном источнике загрязнения – Искитимском цементном заводе.

При анализе совокупности полученных данных можно сделать вывод о том, что основными источниками ПАУ на обследованных территориях являются пиролитические процессы - сжигание углеводородного сырья (уголь, древесина, нефтепродукты).

1.1.4. Изучение поведения стойких органических загрязнителей в Байкал-Селенгинской экосистеме

В работе представлены обобщающие результаты многолетнего изучения (1994 – 2020 гг.) поведения стойких органических загрязнителей (СОЗ) в уникальной Байкал-Селенгинской озерно-речной экосистеме на территории России и Монголии. В результате анализа полученных методом хромато-масс-спектрометрии данных выявлены некоторые закономерности поступления, распределения и аккумуляции СОЗ в различных районах Байкал-Селенгинской водной экосистемы, которая представляет собой крупнейшую озерно-речную систему Внутренней Азии. Получены детальные данные по содержанию, распространению и профилям хлорорганических пестицидов, полихлорированных бифенилов и полициклических ароматических углеводородов в поверхностных водах, донных отложениях и биоте. Исследования проведены на всей территории Байкал-Селенгинской экосистемы: оз. Байкал, дельта р. Селенги, бассейн р. Селенги на территории России и Монголии, включая промышленные районы и особо охраняемые природные территории. Полученные данные являются оценкой современного экологического состояния Байкал-Селенгинского региона и могут служить основой для выявления антропогенного воздействия на окружающую среду и здоровье населения с оценкой экологического риска. Эти данные могут быть использованы для разработки подходов для управления качеством окружающей среды и рациональным использованием природных ресурсов, для сохранения уникального биоразнообразия и устойчивого развития территории Байкальского региона, а также могут рассматриваться как элемент выполнения Стокгольмской конвенции о СОЗ.

Установлено, что наибольшее содержание ПХБ в поверхностной воде и донных осадках характерно для проб, отобранных в буферной экологической зоне (р. Селенга и оз. Гусиное) вблизи основных источников загрязняющих веществ (г. Улан-Удэ, пос. Селенгинск, Гусиноозерская ГРЭС). Предполагаемым источником является широкое использование в Байкальском регионе электротехнического и другого оборудования, содержащего ПХБ.

1.1.5 Информационно-аналитическая работа

Для информационно-аналитического обеспечения работ по химической дактилоскопии загрязнения территорий промышленных объектов, экологических аварий, объектов накопленного экологического вреда и их влияния на окружающую среду и здоровье населения начато формирование информационных массивов по следующим направлениям:

- антропогенные и природные источники поступления ПАУ в окружающую среду, накопление и распределение в почвах и донных отложениях, биоте, характерные профили, диагностические соотношения, оценка риска;
- химические маркеры антропогенного и природного загрязнения окружающей среды и процессов, протекающих в различных объектах окружающей среды.

1.2 Изучение химических основ взаимодействия живых организмов с биотическими и абиотическими факторами окружающей среды

1.2.1. Изучение состава эпикутикулярных липидов азиатской саранчи и итальянского пруса методом многовекторного хроматографического профилирования

Методом ГХ/МС исследованы качественные и количественные составы основных компонентов эпикутикулярного слоя азиатской саранчи (*Locusta migratoria*) и итальянского пруса (*Calliptamus italicus*), опасных вредителей сельского хозяйства на территории юго-западной Сибири.

В эпикутикуле исследуемых видов саранчовых идентифицированы предельные нормальные, моно-, ди- и триметилразветвленные углеводороды C25-C39. Углеводородные профили двух видов существенно различались: у итальянского пруса профиль сдвинут в более тяжелую область – содержание углеводородов C35-C39 в 1.9 раз выше, чем у азиатской саранчи. Уровень диметилалканов у итальянского пруса был в 1.6 раз выше, чем у азиатской саранчи, кроме того у пруса идентифицированы триметилалканы, которые отсутствовали у азиатской саранчи. Основными углеводородами в обоих видах саранчовых были изомеры предельного углеводорода диметилпентаэриктантана ((CH₃)₂C35). Одноосновные связанные карбоновые кислоты C14-C34 в виде триглицеридов и длинноцепочечные карбоновые кислоты C26-C34, преимущественно в свободном виде идентифицированы в эпикутикуле азиатской саранчи, у итальянского пруса идентифицированы только связанные длинноцепочечные карбоновые кислоты C16-C20 в составе триглицеридов.

Строение метилразветвленных углеводородов установлено при сопоставлении экспериментальных и литературных линейных индексов удерживания, выявления и анализа характеристичных ионов, реконструкции хроматограмм по характеристичным ионам, а также с учетом анализа литературных данных по биохимической осуществимости синтеза метилразветвленных углеводородов насекомых. Для случая плохо разделенных изомеров разработан количественный критерий выявления характеристических ионов в масс-спектрах.

Выявленные отличия в углеводородном профиле эпикутикулы итальянского пруса, по всей вероятности, является адаптацией к ариднему климату.

1.2.2. Исследование изменчивости состава эпикутикулярных липидов кутикулы личинок воцинной огневки в результате направленных энтомопатогенных микозов

В эпикутикулярных экстрактах контрольных и зараженных эктопаразитомидом *Habrobracon hebetor* личинок воцинной огневки идентифицированы линейные длинноцепочечные насыщенные и ненасыщенные углеводороды C16-C33, среди которых мажорными были углеводороды C27:0, C29:0, C31:0, C31:1 и C33:1, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты C12-C34 основными среди которых являются кислоты C16:0, C16:1, C18:0, C18:1 и C18:2. Кроме того, в экстрактах были обнаружены холестерин, ω-1 гидрокси-, ω-1 оксо- и β-гидроксо-замещенные жирные кислоты C14-C18.

Выявлено снижение соотношения ЖК: углеводороды в эпикутикуле контрольного образца воцинной огневки с 7:1 до 4:1 в обработанном ядом паразитоида. Общее количество углеводородов в обработанных ядом личинках по сравнению с контрольным образцом увеличилось примерно в 2 раза. Содержание ω-окисленных форм жирных кислот в контрольных и отравленных образцах изменилось существенно. Содержание ω-1 C14:0 13-OH, ω-1 C16:0 15-OH и ω-1

C16:0 15-О жирных кислот уменьшилось в 9÷21 раз. Количество β-гидрокси-ЖК C18:0 3-ОН существенно не изменилось.

Полученные данные могут быть использованы для разработки новых подходов в интегрированной защите растений от насекомых-вредителей.

1.2.3. Исследование изменчивости состава фенолпропаноидов зерен ячменя в результате направленной реконструкции генома

В качестве объектов исследования выбраны точные генетические модели: 1) линии PLP с антоциановой окраской зерна, 2) линии BLP, полученные на основе неокрашенного сорта ячменя Bowman и 3) гибридную линию BLP*PLP (BP), у которой происходит совместное накопление антоцианов в зерне. Фенолпропаноидный состав зерен ячменя исследован методом ВЭЖХ с диодноматричным детектированием. С использованием УФ-спектральных характеристик проведена индивидуально-групповая идентификация четырех основных групп фенольных соединений: бензойные кислоты, коричные кислоты, флавоноиды, антоцианы. Показано, что содержание антоцианов в зерне родительской линии PLP несколько ниже, чем в гибридной линии BP и составляют 18 и 26 мкг/г соответственно.

1.2.4. Исследование изменчивости состава дитерпеноидов хвои лиственницы сибирской.

Лиственница сибирская является кормовым растением непарного шелкопряда, одного из основных вредителей лесов Сибири и Урала. Методом ГХ/МС проведено исследование состава дитерпеновых соединений хвои лиственницы сибирской (*Larix sibirica*). При анализе полученных данных выявлено две группы дитерпеновых соединений: ациклические дитерпены общей формулы $C_{20}H_{38}$ в диапазоне линейных индексов удерживания 1820 ÷ 1886 и трициклические дитерпены ряда абиетана и пимарана (углеводороды, спирты, альдегиды, кислоты) в диапазоне линейных индексов удерживания 2187 ÷ 2567.

Полученные данные могут быть использованы для оценки адаптивных возможностей непарного шелкопряда к хвойным деревьям, используемых ими в качестве кормовых растений и выявления характерных маркеров при поражении лесов в результате распространения насекомых-вредителей.

1.2.5. Разработка алгоритмов и методик анализа методом ВЭЖХ нитроксильных радикалов различного строения

Нитроксильные радикалы различного строения широко используются в различных областях медицинских, биофизических, биохимических и биомедицинских исследований.

Разработан алгоритм для эффективного анализа методом ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектированием набора водорастворимых стерически экранированных нитроксильных радикалов с пирролидиновым остовом.

Блок 6. Развитие микроаналитических методов как основы аналитического сопровождения исследований синтетических и природных органических веществ и создания новых материалов.

6.1 Разработка методик пробоподготовки для выполнения микроанализов; разработка методик определения состава лекарственных препаратов и растительного сырья; изучение содержания металлов и металлоидов в составе синтетических органических и природных объектов;

6.1.1. Изучение перспективного нейропротекторного препарата.

В отделе медицинской химии НИОХ им. Н.Н. Ворожцова было получено новое производное монотерпеноида, имеющее рабочее название РА-96, которое

проявило нейропротекторные свойства в гистологических исследованиях. По ранее разработанной и валидированной методике ВЭЖХ-МС были получены фармакокинетические профили распределения РА-96 в крови и мозге мышей. Зависимость, полученная при исследовании крови, продемонстрировала, что вещество обладает очень быстрой всасываемостью – максимальная концентрация соединения достигается в пять минут. После наблюдается быстрый спад, полное распределение происходит в течение 2.5 ч. Такой перепад концентрации действующего вещества за короткий промежуток времени неудовлетворителен. Чтобы увеличить время пребывания РА-96 в крови были получены лекарственные формы на основе новохоизоля и дисперана. Для всех лекарственных форм были рассчитаны фармакокинетические параметры: максимальная концентрация (C_{max}), достигаемая в организме; время, за которое концентрация РА-96 в крови снижается в два раза ($t_{1/2}$); площадь под кривой (AUC) как величина, пропорциональная количеству вещества в кровотоке.

Проводили эксперимент по достижению эффекта накопления вещества в организме путем введения животным стандартной дозы РА-96 в два этапа. В результате наблюдали не пропорциональное снижение концентрации РА-96 в крови относительно количества введенного вещества при введении в один и два этапа. Как следствие, значительно изменились и фармакокинетические параметры: уменьшилось значение площади под кривой, снизилась максимально достижимая концентрация, увеличилось среднее время пребывания вещества в организме.

Разработанные условия хроматографического разделения и масс-спектрометрического детектирования использовали для изучения распределения РА-96 в мозге. Проводили подготовку проб мозга для анализа методом QuEChERS. Для эксперимента готовую лекарственную форму соединения РА-96 с твин-80 вводили животным пероральным методом, используя желудочный зонд. По результатам эксперимента были получены данные о распределении соединения в общем кровотоке и мозге в течение выбранного интервала времени. Так же были рассчитаны отношения концентрации в крови и мозге для каждой временной точки. Рассчитаны основные фармакокинетические параметры для каждого распределения, оценен коэффициент прохождения ГЭБ – $K_b = 0.119 \pm 0.010$.

Таким образом, в результате работы удалось получить важные данные для перспективного нейропротекторного соединения для лечения болезни Паркинсона: распределение в крови и в мозге *in vivo*, коэффициент прохождения ГЭБ.

Результаты исследований по государственному заданию № 730000Ф.99.1.БВ16АА02001 Реализация мероприятий, направленных на научно-аналитическое обеспечение деятельности регионального центра Стокгольмской конвенции. Руководитель проекта: д.ф.-м.н., проф. Багрянская Е.Г.

Пункт 2.1. Проведение конференции "Обращение со стойкими органическими загрязнителями в России и за рубежом" с международным участием для экспертов, сотрудников ведомств и организаций

Руководитель ГЭИиХА Сотникова Ю.С. приняла участие в проведении конференции "Обращение со стойкими органическими загрязнителями в России и за рубежом" в качестве члена организационного комитета, а также с докладом по теме: «Микрочастицы пластика как объект исследования в рамках Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях».

Пункт 5.1. Обзор нормативной и методической базы по обращению и регулированию отходов, содержащих СОЗ, по данным отечественных и зарубежных источников.

В ходе выполнения работы сформирован информационный массив ключевых правовых и нормативных актов по обращению и регулированию СОЗ-содержащих отходов в Российской Федерации. Составлен перечень правовых и нормативных документов по обращению с отходами, содержащими СОЗ, ряда стран СНГ. Представлены технические руководства по СОЗ-содержащим отходам, соответствующие положениям Базельской конвенции.

Обращение с отходами, содержащими или потенциально содержащими СОЗ, осуществляется в соответствии с требованиями национального законодательства в области обращения с отходами и с учетом международных обязательств, принятых по Стокгольмской конвенции о СОЗ и Базельской конвенции о контроле за трансграничной перевозкой опасных отходов и их удалением.

Обязательные (общие) требования в области обращения с отходами (в том числе с отходами, содержащими СОЗ), изложены в Федеральных законах Российской Федерации.

В настоящее время в Федеральном классификационном каталоге отходов, утвержденном приказом Росприроднадзора от 22.05.2017 N 242 (ред. от 16.05.2022), содержится 11 кодов видов отходов, содержащих СОЗ. С 1 марта 2022 года в России действуют новые правила обращения с отходами I и II классов опасности, к которым относятся отходы, содержащие СОЗ. Введена в эксплуатацию Федеральная государственная информационная система учета и контроля за обращением с отходами I-II классов (ФГИС ОПВК), которая позволит проследить весь жизненный цикл отхода от места его образования до утилизации и обезвреживания.

Разработаны информационно-технические справочники по наилучшим доступным технологиям в области обращения с отходами, в том числе с СОЗ-содержащими отходами.

Вместе с тем, следует отметить отсутствие специализированных документов по обращению с СОЗ-содержащими отходами, в том числе определяющих правила проведения инвентаризации таких отходов, и необходимость совершенствования нормативного регулирования в сфере обращения с СОЗ-содержащими отходами.

Пункт 5.2 Информационно-аналитическая работа по планам деятельности Национального координационного центра РФ и Регионального центра по Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях, созданных на базе НИОХ СО РАН.

1. Продолжены работы по формированию информационного массива по стойким органическим загрязнителям (СОЗ), включая химические вещества, предполагаемые к отнесению к СОЗ (состояние нормативно-правовой базы, мониторинг и контроль в объектах окружающей среды, научные исследования по СОЗ в РФ).

2. Подготовлена информация по ПХБ в Российской Федерации в рамках оценки исполнения международных обязательств по Стокгольмской конвенции в РФ: проблемы и пути решения. В подготовленном материале рассмотрены следующие вопросы (по запросу от Росприроднадзора):

- статистические данные по объемам поступления ПХБ в ОС;
- организация мониторинга ПХБ в России;

- технологические аспекты снижения выбросов ПХБ и их контроля в окружающей среде (характеристики технологий – источников выбросов и перспективы их замены);

- технологии мониторинга ПХБ в окружающей среде (методики, технические средства, оценка их эффективности и точности, перспективы обновления);

- рекомендации по стратегии снижения выбросов и экологическому мониторингу ПХБ (оценки эколого-экономических ущербов, выбор приоритетных направлений снижения выбросов и экомониторинга, рекомендации по выбору оптимальных технологий мониторинга).

3. Подготовлены перечни методов пробоотбора и аналитического исследования содержания стойких органических загрязнений (далее - СОЗ), в том числе диоксинов, в природных средах и объектах (почвенные, водные, воздушные среды, биологические объекты) и методов мониторинга (по запросу Минобрнауки России).

Пункт 6.2. Обзор имеющейся инфраструктуры из открытых источников, в том числе данных об отечественных и зарубежных проектах в области обращения с ПХБ Казахстана, Киргизии и Монголии.

В ходе выполнения работы сформирован перечень ряда проектов, направленных на развитие регулирующей инфраструктуры и укрепление национального потенциала для выявления, управления и обращения с ПХБ, и научных проектов по исследованию поведения ПХБ в окружающей среде.

Рассмотрены данные о проектах, направленных на развитие регулирующей инфраструктуры и укрепление национального потенциала для выявления, управления и обращения с ПХБ. Проекты выполнялись в Кыргызской Республике, Монголии, Республике Казахстан и Российской Федерации при финансовой поддержке международных организаций. Итоги выполнения проектов – инвентаризация ПХБ-содержащего оборудования, разработка правил обращения с ПХБ, проведение обучающих мероприятий, ликвидация ПХБ и др.

Приведены примеры научных проектов и программ, в рамках которых проводятся исследования ПХБ в окружающей среде – поступление, накопление, трансформация, изучаются процессы утилизации и безопасного обезвреживания ПХБ-содержащих материалов.

Пункт 7.1. Обзор зарубежных методов анализа СОЗ.

Сформирован перечень зарубежных аккредитованных методик анализа стойких органических загрязнителей в различных объектах: корма для животных, в почве, донных отложениях, молоке, молочных продуктах, питьевой воде, грунтовых водах, поверхностных водах, сточных водах, воздухе. Преимущественно данные методики представляют собой международные стандарты ISO.

Пункт 7.3. Оборудование нового рабочего места.

Оборудовано рабочее место для проведения исследований проб различной природы (вода, почвы и т.д.) на содержание микропластика. Для этого был приобретен оптический стереомикроскоп MC-5-ZOOM LED и двухкоординатный предметный столик. Для стадии подготовки проб была получена водяная баня STEGLER WB-6.

Пункт 8. Сбор, накопление, архивация, каталогизация информации о содержании СОЗ в объектах окружающей среды (воздухе, воде, почве) в Российской Федерации и в странах из области ответственности РЦ СК

Пункт 8. 1. Статья в ХИУР С.В. Морозов «Изучение поведения стойких органических загрязнителей в Байкал-Селенгинской экосистеме как элемент выполнения Стокгольмской конвенции о СОЗ»

В работе представлены обобщающие результаты многолетнего изучения (1994 – 2020 гг.) поведения стойких органических загрязнителей (СОЗ) в уникальной Байкал-Селенгинской озерно-речной экосистеме на территории России и Монголии. Получены детальные данные по содержанию, распространению и профилям ХОП, ПХБ и ПАУ в поверхностных водах, донных отложениях и биоте на территории Байкал-Селенгинской экосистемы: оз. Байкал, дельта р. Селенги, бассейн р. Селенги на территории России и Монголии, включая промышленные районы и особо охраняемые природные территории. Полученные данные являются оценкой современного экологического состояния Байкал-Селенгинского региона и могут служить основой для выявления антропогенного воздействия на окружающую среду и здоровье населения с оценкой экологического риска. Эти данные могут быть использованы для разработки подходов для управления качеством окружающей среды и рациональным использованием природных ресурсов, для сохранения уникального биоразнообразия и устойчивого развития территории Байкальского региона, а также могут рассматриваться как элемент выполнения Стокгольмской конвенции о СОЗ.

Пункт 8.3 Химическая дактилоскопия загрязнения территорий промышленных объектов, экологических аварий и объектов накопленного экологического вреда в различных регионах Сибири

Методом ГХ/МС проведено дактилоскопическое исследование территорий техногенных техногенного воздействия на окружающую среду особо опасными экотоксикантами (ХОП, ПХБ, ПАУ и др. соединения) в Красноярском крае (г. Норильск).

Инструментами химической дактилоскопии являются: создание информационно-аналитической легенды исследуемых объектов и процессов с выявлением их характерных особенностей, целевая пробоподготовка, экспериментальное многовекторное хроматографическое профилирование («отпечатки пальцев»), выявление маркерных соединений и их диагностических спектральных характеристик, маркеров происхождения и др., выявление возможных источников экологической опасности.

Объектом исследования являлись образцы почвенных проб почв наземных пойменных экосистем Норильского промышленного района, пострадавших от разлива дизельного топлива при аварии в 2021 г. на ТЭЦ-3 АО «НТЭК». Отбор и подготовка почвенных проб проведены в 2022 г. сотрудниками ИПА СО РАН с разделением их на фоновые и загрязненные территории.

В ходе работы была проведена оценка техногенного загрязнения территории наземных пойменных экосистем Норильского промышленного района, пострадавших от разлива дизельного топлива при аварии в 2021 г. на ТЭЦ-3 АО «НТЭК». Методом ГХ/МС было проанализировано 44 образца почв на содержание 19 полиароматических углеводородов (ПАУ), хлорорганических пестицидов (ХОП) и полихлорированных бифенилов (ПХБ). Получены данные о компонентном составе и содержании основных ПАУ, ХОП и ПХБ в образцах почв и донных отложений, отобранных в зонах техногенного загрязнения результате аварийного разлива дизельного топлива в пойменных экосистемах Норильского промышленного района, отражающих текущие уровни загрязнения и распределение ПАУ в различных точках отбора проб.

Проведено ранжирование фоновых и загрязненных территорий по содержанию Σ ПАУ и сопоставление их с данными 2021г., а также с данными по содержанию ПХБ.

Интервалы содержания БАП для фоновых и загрязненных территорий составили 0 – 52.1 мкг/кг. Полученные данные по уровням содержания ПАУ и ПХБ соответствуют данным 2021г. Интервалы содержания ПХБ сопоставимы в 2022 г. ХОП представлены гексахлорбензолом и метаболитами ДДТ (ДДД и ДДЕ). Уровни содержания ХОП соответствуют фоновым значениям.

Выявлена симбатность между содержанием ПАУ и ПХБ на обследованных в 2021 и в 2022 гг. Анализ данных по составу и содержанию ПАУ в исследованных образцах почв выявил очень высокую гетерогенность и сложность составов ПАУ при широком интервале варьирования концентрация (20 – 1000 мкг/кг). По уровням содержания Б(а)П почвы относятся к слабозагрязненным территориям.

Предварительный анализ полученных данных указывает на преимущественное петрогенное (разлив нефтепродуктов) происхождение источника загрязнения обследуемой территории. В тоже время, не исключено, что некоторый вклад в загрязнение могут вносить другие возможные (пирогенные) источники, такие как автомобильный и железнодорожный транспорт, пожары и др.

Пункт 8.5. Исследование состава стойких органических загрязнителей и микропластика в воде и донных отложениях Телецкого озера и озера Байкал

Методом ГХ/МС в режиме селективного детектирования индивидуальных ионов проведено исследование состава СОЗ (ПАУ, ПХБ, ХОП) в воде и донных отложениях Телецкого озера и озера Байкала. Пробы были отобраны представителями ЦЛАТИ по Алтайскому краю и Иркутской области. Пробы были отобраны в местах интенсивного использования территорий для туризма и отдыха населения (Телецкое озеро: п. Артыбаш – п. Иогач, озеро Байкал: п. Гремячинск – п. Горемаячинск).

Анализ данных позволил сделать следующие выводы:

1. Содержание ХОП и ПХБ в воде Телецкого озера несколько меньше, чем в оз. Байкал, в донных отложениях их содержания примерно одинаковое и представляет собой фоновые значения.

2. Содержание ПАУ в воде оз. Байкал существенно выше, чем в Телецком озере, что может быть связано с влиянием Иркутско-Черемховского промышленного района и локальными источниками.

3. Содержание ПАУ в донных отложениях Телецкого озера существенно выше, чем в оз. Байкал, что обусловлено, по-видимому, различной структурой и морфологией отобранных образцов.

4. Преимущественными источниками ПАУ в исследованных районах являются пиролизические процессы сжигания нефтепродуктов, угля и дров. Кроме того, не исключено загрязнение коммерческими нефтепродуктами, для образцов отобранных на оз. Байкал не исключено загрязнение нефтью, поскольку рядом с местом отбора проб находится зона выхода природной нефти (Горевой Утес).

5. Во всех образцах воды были идентифицированы трифенил- и трикрезилфосфаты, свободные жирные кислоты состава C_7 - C_{18} (преимущественно C_9 , C_{16} и C_{18}) и моноацилглицериды (C_{16} и C_{18}), которые можно рассматривать как маркеры хозяйственно-бытовой деятельности.

Проводили исследование проб воды, отобранных на озерах Байкал и Телецкое с целью определения содержания частиц микропластика. Были подобраны условия подготовки проб: последовательное мокрое просеивание, фильтрование на металлическую сетку. Полученные пробы на фильтре исследовали с помощью

оптического микроскопа, электронного микроскопа с энерго-дисперсионной приставкой и ИК-спектрометра, совмещенного с микроскопом. Каждая частица была идентифицирована и, в случае принадлежности к пластику, был определен его тип. Было проанализировано 30 проб воды (5 точек отбора вблизи поселков Артыбаш и Иогач; 3 временные точки – июль, август, сентябрь; 2 глубины отбора – поверхность и глубина 1 м). Установлено, что число частиц микропластика в пробах варьируется в пределах 0 – 5 шт на одну пробу объемом 3л. Корреляций с концентрацией взвешенных частиц и временными интервалами отбора не обнаружено. Около 40% всех частиц относятся к полиэфирным (алкидным) смолам, которые используются для изготовления покрытий и красок. Около 20% частиц относятся к полиэтилену, что в связи с высокой развитостью туристической отрасли в данной местности позволяет предположить, что упаковочные материалы (пакеты и пленки) являются источником распространения этих частиц. Для анализа были отобраны 8 проб воды с озера Байкал. Установлено, что число частиц микропластика в пробах варьируется в пределах 0 – 2 шт. Большинство найденных частиц по химической природе относятся к полиэтилену, что также можно объяснить развитием туризма на данной местности.

Грант РФФИ № 20-74-10043 «Роль эпикуткулярных 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.

Методом ГХ/МС проведен анализ трансформации липидов целого тела личинок колорадского жука до и после колонизации грибом *M. robertsii*. Главными соединениями личинок были свободные и связанные карбоновые кислоты и углеводороды. У колонизированных грибом личинок резко снижалось содержание практически всех детектированных углеводородов (C28-C32). Суммарное содержание углеводородов в экстракте снижалось в 16 раз. Таким образом, нами впервые показано, что в процессе патогенеза грибок утилизирует разветвленные алканы личинок колорадского жука. Кроме того, в составе жирных кислот нами выявлены более сложные изменения в их композиции после колонизации личинок грибом. Среди связанных кислот у колонизированных личинок почти двукратно увеличивалось содержание ненасыщенных кислот C18:2 и C18:1, но уменьшалось содержание полиненасыщенных C16:3 и C18:3. Уровни мажорных насыщенных кислот C16:0 и C18:0 существенно не изменялись. Среди свободных кислот у колонизированных грибом личинок также резко уменьшался уровень C16:3 и C18:3. Кроме того отмечено небольшое снижение содержания кислоты C18:0.

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что *M. robertsii* наиболее активно утилизирует полиненасыщенные кислоты C16:3 и C18:3 (в связанной и свободной формах), а также C18:0 (по крайней мере в свободной форме). При этом грибок накапливает в мицелии внутри насекомого кислоты C18:1 и C18:2 в связанной форме. Отметим, что падение уровня C16:3 и C18:3 может быть также связано с патогенетическими процессами в самом насекомом, так как данные соединения наиболее реакционны и наименее стабильны.

Грант РФФИ № 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 бициклических дитерпеноидов зеленой хвои лиственницы сибирской (*Larix sibirica*), предполагаемого кормового растения сибирского и непарного шелкопряда при их экспансии на север в связи с изменением климата. Образцы хвои отобраны в широтном географическом градиенте на территориях Новосибирской и Томской областей, относящихся к лесной, лесостепной и степной природным зонам. Показано, что в группе бициклических дитерпеноидов для всех образцов основным соединением является дегидроабиетиновая кислота. Выявлено существенное снижение содержания суммы дитерпеновых кислот при смене широтного пояса в направлении с юга на север.

Группа рентгеноструктурного анализа (руководитель группы: д.х.н. Багрянская И.Ю.)

Методом РСА установлено пространственное строение природных соединений и их производных - перспективных биологически активных агентов, проведен анализ их молекулярной и кристаллической структуры и межмолекулярных взаимодействий. Также проведены рентгеноструктурные исследования ранее неизвестных металлокомплексов, проявляющих люминисценцию и флуоресценцию, и продолжены исследования структур соединений с магнитными свойствами.

В работе *Chemistry - A European Journal*, doi:10.1002/chem.202203118 впервые были получены производные золота с нитронилнитроксидным радикалом - (4,4,5,5-Tetramethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-oxide-1-oxyl-2-ido)(2'-Dicyclohexylphosphino-2'',4'',6''-triisopropylbiphenyl)gold (1), (4,4,5,5-Tetramethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-oxide-1-oxyl-2-ido)(1',3',5',7'-tetramethyl-6'-phenyl-2',4',8'-trioxa-6'-phosphaadamantane)gold (2) и (4,4,5,5-Tetramethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-oxide-1-oxyl-2-ido)(tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphine)gold (3). Методом рентгеноструктурного анализа (РСА) установлена структура вышеназванных Au-комплексов 1 и 3, проанализировано их молекулярное и кристаллическое строение. Эти комплексы (особенно 3) показали повышенную термическую стабильность и высокую реакционную способность и открыли новые горизонты для создания новых высокоспиновых систем.

В работе *Journal of Fluorine Chemistry V. 263*, doi:10.1016/j.jfluchem.2022.110045 получены и описаны фторированные 2-арилхроман-4-он производные полученные из 2-(тиизопропилсиллил) этинилфенолов и ароматических альдегидов, которые представляют интерес в качестве объектов для оценки их фармакологических свойств. Молекулярная и кристаллическая структура одного из них установлена методом РСА. Е-конфигурация экзоциклической двойной связи определяется торсионным углом равным 177.3(3). Структурообразующие взаимодействия в кристалле данного соединения образуются за счет сокращенных контактов F...C в интервале 2.959(3) – 3.070(7) Å.

В работе *New J. Chem., 2022,46(30), p.14490-14501* doi:10.1039/D2NJ02345H выполнен РСА новых комплексов 5,6-дициано[1,2,5]селенадиазоло[3,4-b]пиразина с галогенидными анионами X⁻ (X = Cl, Br, I). Обнаружено, что комплексы образуются через Se-X⁻ связывание. Согласно РСА, Se-X⁻ связи [1-X]⁻ (X = Cl, Br, I) длиннее суммы ковалентных радиусов атомов Se и X⁻, но короче суммы Ван-дер-Ваальсовых

радиусов. В целом, данные по углам предполагают сильную направленность халькогенной связи. Использование катиона $[K(18\text{-краун-6})]^+$ также привело к получению монокристаллов мономерных комплексов $[1-X]^+$ ($X = Br, I$) со связыванием Se-O с 18-краун-6 и электростатическим взаимодействием N...K. В кристалле, эти аддукты образуют цепи из-за межмолекулярного взаимодействия Se...N. Упаковки вышеназванных комплексов в кристаллах весьма различны: включают как мономерные, так и димерные и полимерные супрамолекулярные мотивы.

В статье *New J. Chem.*, 2022, 46(7), 3687-3696 doi:10.1039/D1NJ05979C проведен PCA новой соли Херца (1) (2,1,3-бензотиаселеназолийхлорид), полученной в реакции 3,1,2,4-бензотиаселенадиазина с SCl_2 . В то время как стерически затрудненный 1,3,2,4-бензодитиадиазин приводит к комплексу соответствующей соли Херца (2) с неожиданными карбоциклхлорированным (3) и нехлорированным (4) 3,3-диоксидами исходного 1,3,2,4-бензодитиадиазина. Изучена молекулярная и супрамолекулярная структура комплекса 2•3/4. Данный комплекс является редким примером молекулярного комплекса, включающего катион Херца.

В работе *New J. Chem.*, 2022, 46(4), 1929-1942 doi:10.1039/D1NJ05084B методом PCA исследована кристаллическая и молекулярная структура 5 ранее неизвестных азосоединений с 1,3,4-тиадиазольным фрагментом. Два из них являются также и основаниями Шиффа, так как содержат дополнительно еще и иминную группу ($C=N-$), причем присоединенную к тиазольному фрагменту через атом углерода. Соединения с таким сочетанием вышеназванных фрагментов ранее не были известны. Кристаллические структуры стабилизированы или слабыми $CH...N$, или слабыми $OH...N$ водородными связями. В кристаллах молекулы образуют либо 1D бесконечные цепи, либо 0D димеры. Эти данные могут быть полезны для создания азометиновых соединений, которые играют важную роль лигандов благодаря их способности к координации, и имеют широкий спектр промышленных применений таких, как пигменты, красители, промежуточные катализаторы, полупроводники и химиосенсорные датчики.

В статье *Molecules* 2022, 27(3), 1094 doi:10.3390/molecules27031094 методом PCA исследована кристаллическая и молекулярная структура 7 соединений, 5 из которых ранее не были известны. В данной работе подробно исследована конденсация бензамида с глиоксалем с целью получения каркасных соединений аза- и оксаазаизовюрцитанов, которые представляют большое интерес в качестве прекурсоров высокоэнергетических веществ. Идентификация соединений методом PCA позволила установить несколько ранее не известных побочных процессов препятствующих формированию каркасных соединений.

В статье *ACS Omega* 2022, 7, 31, 27560-27572 doi:10.1021/acsomega.2c03025 методом PCA определена и изучена структура бутиленового винильного карбокатиона в кристаллах его солей с $CHB_{11}Cl_{11}^-$ анионом. Установлено образование транс- и цис- изомеров. В кристаллах с другим анионом $CHB_{11}F_{11}^-$ образуется только цис-изомер.

Установлены структуры двух изомеров хлор-бутиленового винильного карбокатиона с $CHB_{11}Cl_{11}^-$ анионом. Для одной из них $CH_3-CHCl-C^+=CH_2$ определены координаты атомов, для второй $CH_3-CCl=C^+-CH_3$, из-за большой разупорядоченности, удалось определить только топографию катиона.

В работе *Chemistry-A European Journal*, 2022, V. 28, Iss.60, e202201563, doi:10.1002/chem.202201563 методом PCA изучена молекулярная и

кристаллическая структура 4 новых тригонально-планарных кластеров Au@Ag₃, демонстрирующих фиолетово-синюю флуоресценцию. Данные кластеры могут представлять интерес в качестве перспективных триплетных легирующих добавок для энергоэффективных фиолетовых и голубых OLED. Лигандом в данных комплексах является трис(пиридин-2-илметил)фосфин (Pic₃P). Все комплексы обнаруживают почти один и тот же каркас [AuAg₃(Pic₃P)₂]₄⁺ и отличаются только вспомогательными лигандами при атомах Ag. Контакты Au...Ag 2.8902(8) - 3.0139(3) Å – значительно короче по сравнению с суммой ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов Au и Ag (3.38 Å), что явно предполагает металлофильные взаимодействия Au-Ag в ядре AuAg₃. Следует подчеркнуть, что ядро Au@Ag₃, обнаруженное в наших комплексах, встречается очень редко: до сих пор оно было обнаружено только в {AuAg₃[(Ph₂P)₃CH]₂}(ClO₄)₄, где контакты Au...Ag, однако, намного длиннее (3.106-3.147 Å).

В работе *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14, 27, 31000, doi:10.1021/acsmi.2c06438 методом PCA установлена и изучена молекулярная и супрамолекулярная структура 6 представителей нового беспрецедентного семейства Mn(II) – Cu(I), относящихся к неорганически - органическим гибридным люминесцентным материалам. При температуре окружающей среды, неорганические – органические гибриды проявляют фотолюминесценцию, охватывающую спектр от зеленого до оранжевого цвета. Три комплекса выделили в виде сольватов с ацетонитрилом (1· 3MeCN, 3· 2MeCN и 4· 2MeCN), а три кристаллизуются без сольватных молекул. Катионы имеют родственные структуры, в которых ион Mn²⁺ хелатируется тремя бис(фосфиноксидными) лигандами с образованием октаэдрического Mn@O₆ ядра. Все иодокупратные анионы имеют короткие контакты Cu...Cu в диапазоне от 2.577(3) до 2.772(3) Å. Эти расстояния короче, чем удвоенный ван-дер-Ваальсов радиус Cu (2.80 Å). Во всех кристаллических упаковках катионы и анионы связаны слабыми кулоновскими силами, формируя 3D супрамолекулярные сети.

В статье *Inorganic Chemistry*, 2022, 61, 28, 10925 doi:10.1021/acs.inorgchem.2c01474 приведены результаты рентгеноструктурного исследования двух [Ag@Ag(PicP)] комплексов, где лигандом является PicP – трис[(пиридин-2-ил)метил]фосфин. Ядро комплексов состоит из централизованного Ag(I) в виде тригонального планарного кластера Ag@Ag. Синтез, проектирование и исследование новых комплексов Ag(I), особенно с новыми или редкими структурными мотивами, является сложной задачей современной неорганической химии. В работе изучено строение тригонального планарного кластера Ag@Ag в [Ag@Ag₃(Pic₃P)₂(MeCN)₃](BF₄)₄ и [Ag@Ag₃(Pic₃P)₂(NO₃)₄], главной особенностью которого является сильно сокращенное расстояние Ag-Ag [2.9474(5) – 2.9932(4)Å], что указывает на аргентофильные взаимодействия в ядре Ag@Ag. Изученное тригональное планарное ядро кластера Ag@Ag ранее наблюдалось только в одном комплексе {Ag@Ag(трифос)(ClO)}], в котором, однако, контакты Ag-Ag много длиннее (3.130-3.255 Å). Кроме того, один из комплексов показывает ярко выраженную фотолюминесценцию.

В работе *Dalton Trans.*, 2022, 51(3), 1048 doi:10.1039/D1DT03759E методом PCA изучено молекулярное и супрамолекулярное строение 4 комплексов [Cu₂(Py₂AsPh)₂X₂], где (X= Cl, Br и I) и (Py₂AsPh – бис(2-пиридил)фениларсин), проявляющих короткоживущую люминесценцию. Показано, что арсины действительно могут быть лучше по сравнению с аналогичными фосфинами, чтобы достичь более коротких времен распада излучателей Cu(I). Во всех 4 комплексах

фрагмент $[Cu_2(Py_2AsPh)_2]$ показывает очень похожую геометрию и состоит из двух атомов Cu, соединенных между собой двумя лигандами Py_2AsPh , N, N', As) «от головы к хвосту». В упаковках комплексов доминируют межмолекулярные взаимодействия за счет сокращенных контактов C-H...X (X = F, Cl, Br, I, N и C).

В работе *E. Benassi et al. Spectrochimica Acta Part A: 281 (2022) 121632*. DOI: 10.1016/j.saa.2022.121632 синтезированы несколько галогенированных ди- и триамино пиридинов и их кристаллическая структура охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа (PCA). Кристаллографические данные предоставляют некоторые фундаментальные структуры различных гомодимеров для каждого соединения, на основе которых были выполнены квантово-механические расчеты. В целом, для каждого соединения были идентифицированы два вида димеров: те, которые имеют смежные водородные связи, включая $n \rightarrow \pi^*$ взаимодействие, и другие с вертикальной водородной связью и $\pi - \pi$ -стэкинговым взаимодействием.

В работе *T.A. Vaganova et al. CrystEngComm, 2022, 24, 987–1001* DOI: 10.1039/d1ce01469b для синтеза сокристаллов 2:1 с эфиром 18-краун-6 использовали ряд пара- и орто-аминобензонитрилов, различающихся по природе и количеству галогенных заместителей. Супрамолекулярная структура 4-х полученных сокристаллов, а также 4х кристаллов аминобензонитрила была детально изучена с помощью монокристаллической рентгеновской дифракции. Включение краун-эфира в кристаллическую матрицу ариламина приводит к замене N-связей между молекулами амина (N-H...N≡C и N-H...F) связью с краун-кислородом атом (N-H...Ocr).

В работе *A.A. Munkuev et al. Molecules 2022, 27, 3374*. DOI: 10.3390/molecules27113374 были синтезированы новые адамантан-монотерпеновые конъюгаты с 1,2,4-триазольным или 1,3,4-тиадиазольным линкерным ядром, где в качестве монотерпеновых фрагментов использовались (+)- и (-)-камфоленовые и (+)-камфорные производные. Строение соединений подтверждено методом PCA:

В работе *V.V. Oreshko et al. Molecules 2022, 27, 4761*. DOI: 10.3390/molecules27154761 был синтезирован набор гетероциклических продуктов из натуральной (+)- и полусинтетической (-)- камфоры, из которых были получены 2-имино-4-тиазолидиноны и 2,3-дигидротиазолы. Строение 2,3-дигидротиазола подтверждено методом рентгеноструктурного анализа:

В работе *I.B. Ivshina et al. Pharmaceuticals 2022, 15, 964*. DOI: 10.3390/ph15080964 впервые было показано, что R. rhodochrous биотрансформирует (-)-изопулегол с образованием ранее неидентифицированных соединений (1R,2S,5R)-5-(гидроксиметил)-2-(пропил-1-ен-2-ил)циклогексанол и (1R,3R,4S)-3-гидрокси-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанкарбоновая кислота, строение которых подтверждено рентгеноструктурным анализом.

В работе *O.I. Yarovaya et al. Mendeleev Commun., 2022, 32, 609–611*. doi: 10.1016/j.mencom.2022.09.013 из гумулена и кариофиллена были получены новые трициклические амиды, строение которых подтверждено методом PCA. Цис-конденсированные пятичленные циклы в N-(2,2,4,8-тетраметилдекагидро-4,8-метиноазулен-9-ил)ацетамид имеют конформации конверта, шестичленное цикл принимает конформацию кресла, типичную для такого трициклического скелета. Шестичленный цикл в N-[(1R,2S,5R,8R)-4,4,8-триметилтрицикло[6.3.1.0^{2,5}]додец-1-ил]ацетамиде принимает конформацию искаженной софы, а семичленный имеет конформацию деформированного кресла.

В работе S.N. Bizyaev et al. *ChemistrySelect* 2022, 7, e202201263 doi:10.1002/slct.202201263 синтезированы D₂ симметричные макроциклы на основе монотерпенов (+)-3-карена, (-)- α -пинена и (+)-лимонена. Строение макроцикла и «ациклического» продукта подтверждено методом РСА. При упаковке в кристалл молекула макроцикла слегка искажается и её симметрия снижается до C₂. Форма «ациклической» молекулы в кристалле напоминает макроцикл (псевдомacroцикл) за счет образования внутримолекулярных водородных связей O–H...N (расстояния H...N 2.25/2.23Å, угол O–H...N 132/132°).

В работе H. Han et al. *J. Fluor. Chem.* 2022, 261–262, 110022 DOI: 10.1016/j.jfluchem.2022.110022 проведен направленный синтез изомерных полифторированных динитротетраоксакаликсаренов и бициклооксакаликсаренов. Строение тетраоксакаликсарена подтверждено методом РСА. Ядра нитробензола, расположенные в противоположном друг другу направлении, почти перпендикулярны плоскости мостиковых атомов кислорода, двугранный угол равен 86°.

В работе С. Ван et al. *Ж. Орг. Хим.*, 2022, том 58, № 6, с. 619–631 DOI: 10.31857/S0514749222060040 изучено восстановление перфторбензоциклоалкенонов и других полифторарилкетонен в спирты под действием LiBH₄. По данным РСА: в бензоциклобутане 4-членный цикл плоский, в *цис*- и *транс*-изомерах бензоциклопентана 5-членный цикл имеет конформацию конверта с отклонением атома C² на 0.130 – 0.471Å, в *транс*-изомере бензоциклогексана конформация 6-членного цикла полукресло с максимальными отклонениями C² и C³ 0.379 и -0.310Å, в *цис*-изомере бензоциклогексана – ближе к конверту (отклонения 0.475 и 0.187Å).

Интересно отметить, что с помощью водородных связей O–H...O в кристалле *цис*-бензоциклобутана образуются тетрамеры, в кристаллах *цис*-, *транс*-бензоциклопентана и *цис*-бензоциклогексана – слои молекул, а в кристалле *транс*-бензоциклогексана – 3D-мотив.

В работе S.A. Dobrynin et al. *Molecules* 2022, 27, 7626. doi:10.3390/molecules27217626 синтезированы стерически экранированные нитроксиды, демонстрирующие высокую устойчивость к биовосстановлению как спиновые метки для структурных исследований внутри живых клеток. Методом РСА подтверждена структура пиррол-1-оксида и восьми нитроксильных радикалов пирролидинового типа.

В работе Н. В. Александрова et al. *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2022, № 6, 1266. doi:10.1007/s11172-022-3529-8 проведены синтез и исследование азидо-тетразольной таутомерии 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3H)-она и 2-азидо-4-фенил-6-хлорпиримидина. Структура обоих тетразольных таутомеров **2T**(a) и **2T'**(b) 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3H)-она подтверждена данными РСА:

В кристаллах молекулы тетразоло[а]пиримидинонов **2T** и **2T'** образуют centrosymmetric димеры с помощью водородных связей N(4)—H...N(3) (параметры связей H...N 2.19, 2.15(5), 1.97(2) Å, углы N—H...N 158(4), 164(2)°). Проведенные нами квантово-химические расчеты методом DFT/B3LYP/6-31+G(d) азидотетразольных таутомеров показали, что в газовой фазе наиболее стабилен азидо таутомер **2A** ($\Delta E = 0.0$ (**2A**), 2.2 (**2T**), 4.5 ккал·моль⁻¹ (**2T'**)). Учет растворителя (ДМСО) с помощью модели поляризованного континуума (PCM) приводит к другому результату: $\Delta E = 2.1$ (**2A**), 0.9 (**2T**), 0.0 ккал·моль⁻¹ (**2T'**)), что лучше согласуется с экспериментальными данными.

В работе *E.O. Shestakova et al. Pharmaceuticals 2022, 15, 1443*. Doi:10.3390/ph15121443 исследованы 1,4-замещенные производные 1,2,3-триазола как антиаритмические средства. Строение 2-нитро-1,3-бис(4,4'-дигидроксиметил)-1,2,3-триазолил-2-азапропана, который проявляет дозозависимую антиаритмическую активность, подтверждено методом РСА. U-образная конформация молекулы образована внутримолекулярной Н-связью O4–H...O1 с расстояниями H...O 1.96(2) и O...O 2.828(2) Å и угол O–H...O 177(2)°. Молекулярные цепочки образуются в кристалле вдоль оси *b* с помощью водородных связей O1–H...N3 (H...O 1,96(2), O...N 2,807(2) Å, O–H...N 177(2)°.

В работе *G.T. Sukhanov et al. Mendeleev Commun., 2022, 32, 215–217*. DOI: 10.1016/j.mencom.2022.03.020 изучалось кислотное N-деалкилирование нитротриазолиевых солей. Строение перхлоратных солей 3-хлор-1,2,4-триазолия **7a** (a) и **6b** (b) были однозначно подтверждены рентгеноструктурным исследованием:

В работе *G.T. Sukhanov et al. Materials 2022, 15, 1119*. Doi:10.3390/ma15031119 синтезирован ряд богатых энергией ионных систем и координационных соединений, которые демонстрируют сочетание практически важных свойств для химии энергоэффективных материалов. Строение тетраядерного Cu(II) комплекса (лиганд: 1-*n*-пропил-5-нитро-1,2,3-триазол) однозначно подтверждено методом РСА.

В работе *S.G. Il'yasov et al. Mendeleev Commun., 2022, 32, 344–346*. DOI: 10.1016/j.mencom.2022.05.017 синтезировано новое энергетическое координационное соединение никеля на основе карбогидразида и динитрамида (трис(карбогидразид-N,O)никель(II) бис-динитрамида), строение которого подтверждено методом РСА.

Продолжено исследование продуктов трансформации кофеина (работы 1, 2)

В статье *XPC, 2022, 58(5), 765-778 / Chemistry of Natural Compounds, 2022, V. 58, N 5, Pp 908-915* doi:10.1007/s10600-022-03826-3 продолжено исследование продуктов трансформации кофеина.

В независимую часть элементарной ячейки кристаллов производного кофеина с метиловым эфиром фенилаланина входит две молекулы, имеющие противоположную абсолютную конфигурацию и близкие геометрические параметры. Также в них имеются внутримолекулярные водородные связи, определяющие ориентацию метильных групп в кофеиновом фрагменте

Кристаллическая структура соединения характеризуется наличием молекулярных димеров, образованных независимыми молекулами одного типа посредством межмолекулярных водородных связей и π...π-взаимодействия кофеиновых фрагментов. Димеры, в свою очередь, связаны водородными связями в слои, параллельные кристаллографической плоскости (*a,c*), причем, с чередованием слоев из разных независимых молекул

В работе *Molecules 2022, 27(24), 8787* doi:10.3390/molecules27248787 продолжено исследование продуктов трансформации кофеина. В 8-(1,2,3-триазол-4-ил)кофеине триазольный цикл лежит практически в одной плоскости с кофеином, что приводит к образованию обобщенной π-системы, которая, наряду с гидроксильной группой, позволяет образовать вдоль оси *c* стопочный 1D-мотив посредством взаимодействия ароматических систем и водородной связи O–H...N. В 8-(2,3-диметоксифенил)кофеине, напротив, заместитель при C8 вывернут из плоскости кофеина (межплоскостной угол 72°), связь C8–C1' удлинена по сравнению

с аналогичной в предыдущем соединении (1.479(2) против 1.455(2) Å). Взаимодействие π-систем пиримидинового цикла кофеина приводит к образованию молекулярных димеров (0D-мотивов) в кристаллической структуре соединения.

В работе *Molecules* 2022, 27(1), 162 doi:10.3390/molecules27010162 исследована молекулярная структура 7 производных спиростена:

1 {(2*R*,25*R*)-3β-(2-охо-4-фенилбут-3-иноилокси)}-5-спиростен

2 (*E*)-(2*R*,25*R*)-3β-(4-фенил-2-(2-фенилгидразано)бут-3-иноилокси)-5-спиростен

3 (*Z*)-(2*R*,25*R*)-3β-(4-фенил-2-(2-фенилгидразано)бут-3-иноилокси)-5-спиростен

4 2*R*,25*R*-3β-(5-(3-метоксифенил)-2-фенил-2*H*-пиразол-3-карбонилокси)-5-спиростен

5 (2*R*,25*R*)-спирост-5-ен-3-ил 5-(4-этилфенил)-1-фенил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат

6 1,3-дифенил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат [(2*R*,25*R*)-спирост-5-ен-3β-ил

7 (2*R*,25*R*)-3βета-(3-фенил)-1*H*-пиразол-3-карбонилокси)-5-спиростен

В спиростеновом фрагменте тетрагидропирановый цикл *spiro*-сочленен с фурановым, который в свою очередь *cis*-сочленен с циклопентановым фрагментом. Остальные шестичленные циклы *trans*-сочленены, циклогексановые фрагменты, как и тетрагидропирановый цикл, в конформации кресло, циклогексеновый - имеет конформацию полукресло. Фурановый цикл принимает конформацию конверта, циклопентановый – твист конформацию, кроме конверта в **2**. Изомеры **2** и **3** отличаются конфигурацией двойной связи N1=C2', причем, в соединении **3** *Z*-конфигурация сопровождается наличием сильной внутримолекулярной водородной связи N2'-H...O4 и близкой к плоской геометрией заместителя при C3. Отмечается, что соединения **4** и **5** изоструктурны и имеют близкие геометрические параметры. Данные PCA для **2** и **7** использовались для молекулярного докинга с целью изучения связывающего взаимодействия с белками-мишенями, как показали расчеты, более результативного, чем в случае исходного диосгенина.

В статье *Journal of Molecular Structure*, V.1247, 5 January 2022, 131373 doi:10.1016/j.molstruc.2021.131373 в рамках расширения набора продуктов синтетической трансформации изоалантолактонов из девясила высокого *Inula helenium* L, методом PCA была изучена структура изоалантолактона с хинолиновым заместителем и 4,15-эпоксиизоалантолактона с изохинолиновым заместителем. Лактонный фрагмент имеет близкую геометрию в обоих соединениях: *trans*-сочлененные шестичленные циклы в конформации кресло, *cis*-сочлененный лактонный цикл в форме искаженного конверта. Ориентация гетероциклических фрагментов также очень близка, различие соответственных торсионных углов в пределах 10°.

В работе ХПС, 2022, 58(1), 51-59 / *Chemistry of Natural Compounds* 2022, 58(1), Pp. 55-64 doi:10.1007/s10600-022-03596-y) в ходе синтеза новой группы производных изопимаровой кислоты (концевая карбоксильная группа в которых удалена на два или три метиленовых звена от трициклического остова была определена структура 3-[(1*S*,4*aS*,7*S*,10*aS*)-7-Винил-1,4*a*,7-триметил-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,10,10*a*-додекагидрофенантрен-1-ил]пропановой кислоты. Установлено, что независимая часть ячейки включает в себя водородносвязанный димер. Геометрия независимых молекул совпадает в пределах экспериментальной ошибки, включая заместитель пропановой кислоты и концевой метиновый фрагмент. Конформация трициклического фрагмента характерна для производных изопимаровой кислоты с таким положением внутрициклической двойной связи:

циклогексановые фрагменты принимают конформацию *кресла*, *транс*-сочлененный циклогексеновый фрагмент – *полукресла*.

В статье *Natural Product Research*, 2022, 36(13), 3286-3296 doi:10.1080/14786419.2020.1855159 В рамках изучения трансформации аллобетулона в 18 α H,19 β H-урсандиены с противовирусной активностью методом PCA была определена структура 3,28-диацетокси-21-ацетил-18 α ,19 β H-2(3),20(21)-урсандиена в форме кристаллосольвата с хлороформом. Ацетильная группа при C21 разупорядочена по двум положениям в соотношении 2:1

В работе *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2022. № 7. С. 1474-1482 исследованы две полиморфные модификации (триклинная $P\bar{1}$ и моноклинная $P2_1/n$) нового парамагнетика - стабильного нитроксильного радикала –*N-трет-бутил-N-(2,2',3,3',4',5,5',6,6'-нонафторбифенил)-оксиламина*, спонтанно выделяющиеся в виде одной из них в твердую фазу при кристаллизации из гептана. Длина связи N1–O1 в полиморфах равна в пределах точности эксперимента и типична для нитроксильных радикалов. Однако, несколько отличается двугранный угол между плоскостями парамагнитного фрагмента C1-N1-O1 и соседнего ароматического цикла, составляя 61.9° для триклинной и 74.0° для моноклинной форм. Общей чертой кристаллической структуры обеих модификаций является образование димерных пар за счет N–O...π-взаимодействия с перфторированным ароматическим циклом соседней молекулы, ближайшим к N–O-группе. Димеры, в свою очередь, организованы в слои в триклинной и в каркасные структуры в моноклинной формах.

В статье *Molecules* 2022, 27(10), 3252 doi:10.3390/molecules27103252 был проведен PCA кристаллосольвата бирадикала с ферроценовым фрагментом - N2,1-(ферроцен-1,10-диил)-N4,14-бис-(7-азадиспиро[5.1.5.8.2.6]рентадека-14-ен-7-ил)-2,4-диимино-1,3-дiazетидина, выпавшего из смеси гептана с хлороформом. Отметим, что циклопентадиенильные кольца в ферроцене образуют межплоскостной угол 12.4°, плоский 2,4-диимино-1,3-дiazетидиновый фрагмент лежит в перпендикулярной плоскости к ним и под углом ~12.4° к пирролиновому заместителю. Аналогичный угол в диметильном производном 4.8°. Длина связей N–O типична для таких соединений. Кристаллическая структура характеризуется наличием молекулярных цепочек вдоль (*b-c*) с участием молекул растворителя, образованных коротким контактом Cl...O 3.067(3) Å (сумма VDW радиусов 3.34 Å) и водородной связью C1S–H...N1.

В работе *European journal of organic Chemistry*, V. 2022, N 7, 2022, e202101234 doi:10.1002/ejoc.202101234 методом PCA была определена структура 9 ферроценофанов)- йодсодержащих и других производных 2,4-диимино-1,3-дiazетидинов, бетаина с нитроксильным заместителем и двух изомерных дирадикалов. Длины связей N–O в данных структурах типичны для нитронилнитроксидов. Угол между пятичленными циклами в ферроцене 10.0 – 13.5°. В бетаине цикл с фосфором плоский длина связи P1–N2' значительно короче 1.693(1)Å, чем P1–N3' 2.018(1) Å.

В работе *Gels* 2022, 8(1),11 doi:10.3390/gels8010011 методом PCA была доказана также структура 2,5,5-триэтил-2-(4-этилфенил)-4-пирролидино-2,5-дигидро-1H-имидазол-1-оксила.

В работе *Molecules* 2022, 27(23), 8400 doi:10.3390/molecules27238400 исследовано строение летучих многоядерных гетерометаллических комплексов [(LnL₂tmhd)₂TM(tmhd)₂], содержащих лантаноиды (La, Pr) и переходные металлы (Cu, Co, Ni), связанные метокси дикетонатами (L¹ = 1,1,1-трифлюоро-5,5-

диметоксипентан-2,4-дионат, $L^2 = 1,1,1$ -трифлюоро-5,5-диметоксигексан-2,4-дионат, $L^3 = 1,1,1$ -трифлюоро-5-метокси-5-метилгексан-2,4-дионат, tmhd = 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дионат).

Показано, что в процессе сокристаллизации исходных монокомплексов происходит обмен лигандами согласно принципу концентрации фторсодержащих лигандов вокруг катиона лантаноида, благодаря их более низкой электроотрицательности, чем у переходных металлов. Комплексы являются изоструктурными линейными координационными полимерами с чередованием моноядерного комплекса переходного металла и биядерного гетеролептического комплекса лантаноида, связанных донорно-акцепторным взаимодействием атомов кислорода метокси групп с атомами переходного металла. Более тяжелые лантаноиды Ln= Tb, Dy, Lu, La не образуют гетерометаллических комплексов, т.к. высокое координационное число позволяет лантаноидам координировать доступные метоксигруппы таким образом, что образуются скорее гомометаллические, чем гетерометаллические агрегаты. Для них, на примере Ln= La были установлены гомометаллические комплексы $Ln(L^3)_3$

В статье ЖСХ, 2022. Т. 63. № 4. С. 425-434. doi:10.26902/JSC_id89894/JStructChem., 2022, V. 63, № 4, Pp 524-533 doi:10.1134/S0022476622040035 исследовано три новых комплекса железа(III) с метокси-замещенным β -дикетонатом: гомолигандный трис-дикетонат FeL^F_3 и два гетеролигандных $[FeOEtL^F_2]_2$ и $[FeO'PrL^F_2]_2$. ($L^F = CF_3COCHCOCH(CH_3)_2OCH_3$ (1,1,1-трифтор-5-метил-5-метоксигексан-2,4-дионато)). Установлено, что соединения имеют островную кристаллическую структуру, образованную моноядерными (в трис-дикетонате) и биядерными (алкоксид-дикетонатах) молекулами.

Структура $[Fe(OEt)L^F_2]_2$ и $[Fe(O'Pr)L^F_2]_2$ является типичной для подобных комплексов. В комплексе атом железа координирован четырьмя атомами кислорода от двух β -дикетонатных лигандов и двумя мостиковыми атомами кислорода от двух алкоголятов. Следует отметить, что метокси-группы дикетонатных лигандов остаются свободными. Расстояние Fe...Fe в димере составляет ~ 3.05 Å, что меньше суммы атомных радиусов железа (~ 3.12 Å). Трис-дикетонатный комплекс железа(III) представлен моноядерными молекулами *fac*- FeL^F_3 в кристаллах. Координационный полиэдр атома железа – искаженный октаэдр. Хелатные циклы неплоские: перегиб по линии O...O составляет 6.6 - 18.5° . Метокси-группы остаются свободными.

Группа определения состава и строения органических веществ (руководитель группы: к.х.н. Митасов М.М.).

В 2022 году в рамках темы 46.1.3. (Блок 7) проведена работа по изучению химического состава двух многокомпонентных систем - эпоксидной порошковой краски для антикоррозионного покрытия стальных труб, применяемой в нефтяной и газовой промышленности, и пожаробезопасной гидравлической жидкости нового поколения для силовой и управляющей гидравлики шахтных механизированных комплексов.

Химические составы указанных объектов исследования представляли интерес для получения информации о новых достижениях в разработке этих видов промышленных продуктов, обеспечивающих не только их высокие функциональные характеристики, но и полное соответствие современным требованиям экологии, промышленной и пожарной безопасности.

Анализ состава исследованных образцов выполнялся как методом прямого исследования ингредиентов многокомпонентной системы, так и путем анализа с последовательным выделением компонент и их идентификацией.

При анализе составов комплексно использовались современные физические методы: ИК- Фурье и ЯМР (^1H , ^{13}C и ^{31}P) спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, методы элементного анализа и др.

1. Исследование состава полимерно-порошкового покрытия - эпоксидной порошковой краски INFRALIT EP 8054

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полимерно-порошковые покрытия, порошковые краски, эпоксидные смолы, бисфенол А, эпихлоргидрин, отвердители, наполнители, волластонит, пигменты, двуокись титана.

Полимерно-порошковые покрытия – это твердая дисперсная многокомпонентная система, в состав которой входят специальные пленкообразующие смолы, отвердители, пигменты, наполнители и целевые добавки. Пленкообразователями для порошковых красок могут служить как олигомеры (например, эпоксидные и полиэфирные смолы), так и различные полимеры – поливинилбутираль, поливинилхлорид, полиакрилаты, полиамиды и др.

Широким распространением полимерно-порошковые покрытия, особенно термоотверждаемые на основе эпоксидных смол, обязаны, прежде всего, тому, что они не содержат растворителей и на 99.5% состоят из веществ, которые при отверждении превращаются в тонкослойное, практически непроницаемое для влаги, кислорода, кислот, солей и других химических веществ высокопрочное и твердое абразивостойкое покрытие со сроком службы, превышающим порой срок службы изделия.

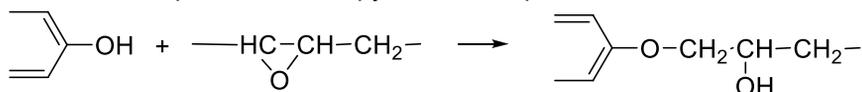
Нами исследован состав порошковой краски на основе эпоксидной смолы INFRALIT EP 8054 известной компании TEKNOS (Финляндия). Она применяется как грунтовка для предварительно разогретых стальных труб, образует пленку, имеющую исключительно хорошие механические свойства, такие как износостойчивость, ударопрочность и эластичность.

На основании анализа спектральных данных, полученных нами при физико-химическом исследовании образца порошковой краски, установлено, что в состав изученной термореактивной эпоксидной порошковой композиции входит наиболее широко распространенная диановая эпоксидная смола, представляющая собой простой полиэфир на основе бисфенола А и эпихлоргидрина с концевыми эпоксидными и вторичными гидроксильными группами, распределенными по полимерной цепи.

Свойства эпоксидной композиции и покрытий во многом определяются природой отвердителя. Практическое применение в порошковых эпоксидных красках получили: цианамиды (дициандиаמיד и его различные производные), ароматические амины, блокированные изоцианаты, ангидриды многоосновных кислот, различные продукты, содержащие активные функциональные группы (феноло-, мочевино- или меламино-формальдегидные смолы и др.)

Поскольку при элементном анализе состава образца эпоксидной краски нами не было обнаружено наличия азота, в ИК- спектрах отсутствовало поглощение карбоксильных групп, а наблюдающиеся полосы поглощения были характерны для фенольных производных, был сделан вывод об отсутствии аминных и кислотных отвердителей в составе краски и возможном использовании в качестве отвердителя олигомеров с фенольными гидроксильными группами.

Отвердители подобного типа используют, как правило, в составе специальных материалов. В основе отверждения лежит взаимодействие эпоксидных групп ЭС с фенольными гидроксильными группами отвердителя по схеме:



В рецептурах порошковых покрытий для трубопроводов, особенно для прямых участков трубопроводов, где гибкость не так важна, часто используются наполнители. Известно, что наполнители повышают стойкость покрытий к катодному отслаиванию. Примеры наполнителей часто включают карбонат кальция, сульфат бария, слюду, фарфоровую глину, смешанные силикаты и т.п. Предпочтительный размер частиц наполнителя составляет менее 20 мкм.

На основании спектральных данных и результатов элементного анализа было установлено, что в качестве наполнителя в исследованной порошковой краске используется волластонит – природный силикат кальция.

Волластонит используется в эпоксидных порошковых красках, т.к. имеет низкую потребность в связующем, обеспечивает гладкое покрытие, исключаящее образование «апельсиновой корки», улучшает водостойкость, адгезию к поверхности.

Эпоксидная порошковая композиция может быть пигментированной. Обычно используют органические и неорганические пигменты. Чаще используется сажа, оксиды металлов, такие как диоксид титана, оксид цинка, оксид железа и т.п.

При исследовании элементного состава образца порошковой краски черного цвета методом рентгено-флуоресцентного анализа, было установлено присутствие в образцах элементов Ca, Si, Ti, принадлежащих волластониту и двуокиси титана. Серый цвет порошковой эпоксидной краски Infracor EP 8054 достигается использованием композиционного пигмента, состоящего из сажи и двуокиси титана.

В результате исследования порошковой краски INFRALIT EP 8054 было установлено, что основными компонентами являются **эпоксидная смола** на основе бисфенола А и эпихлоргидрина, **фенольный отвердитель** – аддукт эпоксидной смолы и бисфенола А, **наполнитель** – минерал волластонит, **пигмент** – сажа и двуокись титана. Выполнена полуколичественная оценка содержания ингредиентов в составе порошковой краски.

2. Анализ химического состава компонент гидравлической жидкости Hydrocor BS 660 SK и Additive BS 660 SK

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Гидравлическая жидкость типа HFA-S, ПАВ, полиоксиэтилен алкиловые эфиры карбоновых кислот, ингибиторы коррозии, противозадирные присадки, модификаторы трения, биоциды.

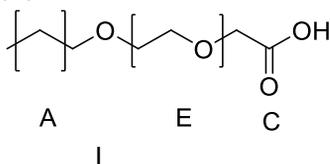
Компоненты Additive BS 660 SK и Hydrocor BS 660 SK являются концентратами огнестойкой двухкомпонентной гидравлической жидкости нового поколения типа HFA-S, предназначенной для силовой и управляющей гидравлики механизированных шахтных комплексов. Гидравлическая жидкость разработана в соответствии с самыми жесткими требованиями эксплуатационных условий угольных шахт. Она содержит оптимальное количество функциональных присадок, обеспечивающих высокие антикоррозионные и смазочные свойства, биостойкость, агрегативную стабильность растворов, приготовленных на воде различной жесткости и минерализации, высокую инертность к уплотнительным эластомерам, а также экологическую безопасность.

Химический состав и свойства функциональных ингредиентов гидравлической жидкости отличаются разнообразием, поэтому их идентификация и количественная оценка содержания являются сложной аналитической задачей. При анализе состава комплексно использовались современные физические методы: ИК- Фурье и ЯМР (^1H , ^{13}C и ^{31}P) спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, методы элементного анализа. При интерпретации результатов анализа использовались сведения из патентов по составам гидравлических жидкостей на водной основе, поиск которых осуществлялся с использованием поисковой системы SciFinder (Chemical Abstracts).

Результаты выполненного исследования, несомненно, будут полезны для оптимизации состава компонент и их концентраций при разработке новых композиций для водных гидравлических жидкостей.

В результате проведенных исследований и анализа спектральных данных было установлено, что компонента гидравлической жидкости «ADDITIVE BS 660 SK» представляет собой концентрированный водный раствор (~89.4%) поверхностно-активного вещества (ПАВ) – оксиэтилированного (7-8) октилового эфира гликолевой кислоты (capryleth-(7-8)-carboxylic acid). В образце присутствует примесь свободной гликолевой кислоты и хлористого натрия.

В полиоксиэтилен алкиловых эфирах карбоновых кислот (АЕС, I), в отличие от неионогенных и анионных ПАВ, присутствуют одновременно и гидрофильный температурно-зависимый гидрофильный блок (Е), гидрофобный алкильный блок (А) и ионный рН-зависимый блок (С):



Варьированием длины или ненасыщенности алкильной цепи (А), длины полиоксиэтиленового блока (Е) и степени ионизации карбоновой кислоты, которая зависит от рН-раствора, можно значительно изменять свойства водных растворов АЕС.

Такие свойства полиоксиэтилен алкиловых эфиров карбоновых кислот, как хорошая растворимость в жёсткой воде, воде высокой солёности, кислой и щелочной средах, высокая реакционная способность конечной карбоксильной группы, позволяющей модифицировать свойства АЕС (например, аминокислотами), делает их пригодными для широкого круга применений, в том числе и для применения в пожаробезопасных гидравлических жидкостях на водной основе.

Исследование компонента Б гидравлической жидкости «HYDROCOR BS 660 SK»

Компонента гидравлической жидкости «HYDROCOR BS 660 SK» является концентратом, который перед применением разбавляется добавлением второй компоненты «ADDITIVE BS 660 SK» в соответствии с методикой применения.

Исследованная нами двухкомпонентная гидравлическая жидкость (компонента А - **Additive BS 660 SK**, компонента Б - **HYDROCOR BS 660 SK**) является трудновоспламеняемой гидравлической жидкостью на водной основе типа HFA-S. Такие рабочие жидкости, наряду с близкими по составу жидкостями типа HFA-E, используются в современных гидравлических креях в угледобывающей промышленности. Они специально разработаны для использования в жесткой воде

в шахтовых условиях и изготавливаются на месте смешиванием двух компонент концентрата с водой. Концентраты содержат ряд компонент, придающих гидравлической жидкости (ГЖ) смазывающие, противоизносные, антикоррозионные, биоцидные свойства. Такие гидравлические жидкости обладают вязкостью воды и могут быть использованы в интервале температур от +5 до +55°C.

Большим преимуществом ГЖ типа HFA по сравнению с ГЖ типа HFB и HFC на основе масел и гликолей является их негорючесть.

Концентраты компонент А и Б гидравлической жидкости типа HFA имеют сложный состав для обеспечения вышеуказанных свойств. Ниже перечислены ингредиенты, идентифицированные в исследованных образцах компоненты **А (Additive BS 660 SK)** и компоненты **Б (HYDROCOR BS 660 SK)** при комплексном использовании физико-химических методов анализа их состава, а также содержание в весовых % и их функциональное назначение в гидравлической жидкости (на основании литературы и патентных данных).

Компонента А (Additive BS 660 SK): 89.4% водный раствор оксиэтилированного (7-8) октилового эфира гликолевой кислоты (CAS 53563-70-5) - поверхностно-активное вещество (ПАВ) – многофункциональный эмульгатор.

Состав и функциональное назначение ингредиентов в компоненте Б:

1. Моноэтаноламин – для поддержания pH в области 7, для придания композиции биостабильности, обладает свойством ингибитора коррозии
2. Смесь солей двухосновных алифатических кислот (C11 - ундекандиовой и C12 - додекандиовой) – для предотвращения коррозии металлов
3. Смесь эфиров предельных алифатических кислот (C8-C12), непредельной олеиновой кислоты и 2- этилгексилового спирта – модификаторы трения
4. Смесь моно-, ди-, и три- (2-этилгексил) фосфатов и фосфатов оксиэтилированного олеилового спирта – для придания смазывающих, противоизносных и ингибирующих коррозию свойств
5. Сульфидное соединение, содержащее связи S-S, S-S-S, полученное сульфурованием олеиновой кислоты – эффективная противозадирная присадка (подробно описана в патенте WO 2015/031052)
6. Диэтиленгликоль, дипропиленгликоль – смазывающие модификаторы, депрессорные присадки
7. Соль лимонной кислоты - умягчитель жесткой воды, комплексон для деактивации металлов
8. Смесь 5-метил/4метил - бензотриазолов – ингибитор коррозии меди, медных сплавов, других цветных металлов
9. 1,2-Бензотиазолон – обладает биоцидным и фунгицидным действием
10. Вода – рабочее тело гидравлической жидкости.

Таким образом, можно сделать вывод, что двухкомпонентная огнестойкая гидравлическая жидкость на водной основе фирмы Houghton Technical Corp. (USA), используемая в современных гидравлических крепях в угледобывающей промышленности, имеет новый состав (по сравнению с классическим), который обеспечивает хорошее смазочное действие, высокую противоизносную способность, содержит эффективный комплекс для защиты от коррозии, хорошо совместим с уплотнительными материалами, обладает высокой устойчивостью по отношению к микроорганизмам. Жидкость разработана на основе биологически разлагаемых компонентов, безопасна в экологическом и токсикологическом отношении.

Заключение

В рамках тематики госзадания на 2022 год выполнены аналитические исследования состава двух многокомпонентных промышленных продуктов с использованием комплекса физико-химических методов, позволивших идентифицировать компоненты, входящие в их состав, и оценить их количественное содержание.

Исследование состава новой полимерно-порошковой краски для покрытий стальных труб позволило получить сведения об эпоксидной композиции, обеспечивающей не только высокие защитные характеристики покрытий, но и отвечающей современным требованиям экологической безопасности.

Анализ состава двухкомпонентной огнестойкой гидравлической жидкости, применяемой в шахтных механических крепях, позволил выявить компоненты, обеспечивающие её высокую антикоррозионную стойкость, улучшенные смазочные свойства, возможность работы в жесткой воде, хорошую совместимость с материалами, используемыми в горно-шахтном оборудовании, и биоразлагаемость.

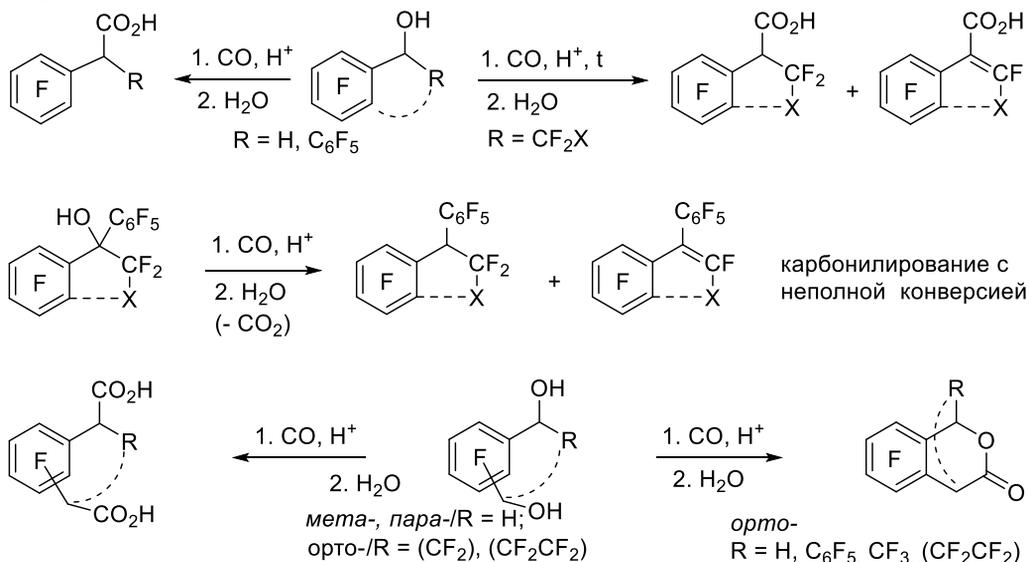
Полученные результаты могут служить основой для разработки новых рецептур эпоксидных порошковых покрытий и специальных гидравлических жидкостей на водной основе.

Лаборатория галоидных соединений

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

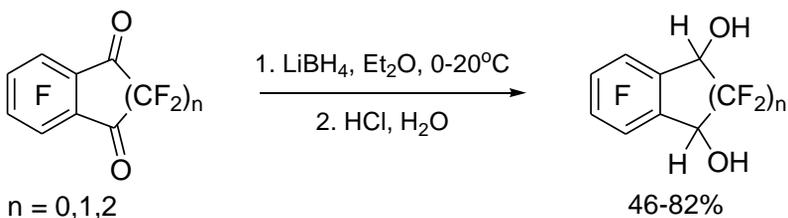
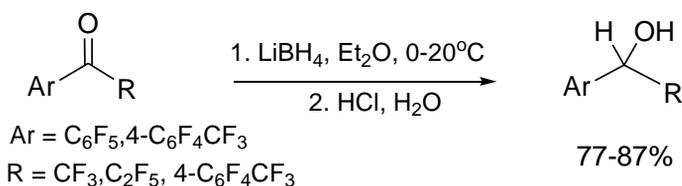
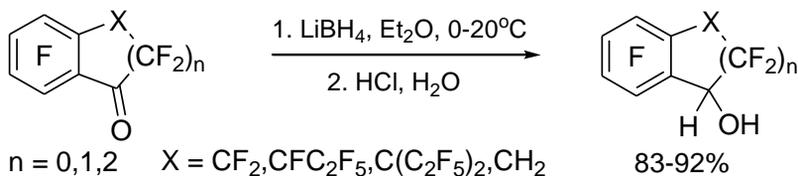
Государственное задание

Изучено карбонилирование моно- и дигидроксипроизводных полифторированных алкилбензолов и бензоциклоалкенов с OH-группами в бензильных положениях под действием CO в присутствии суперкислот (TfOH, TfOH–SbF₅ или FSO₃H–SbF₅) с целью получения новых полифторированных α-Ar-замещенных алифатических карбоновых кислот. Показана возможность карбонилирования различных полифторированных 1-арилалкан-1-олов и бензоциклоалкен-1-олов ряда индана и тетралина с получением карбоновых кислот. Реакции протекают в интервале температур 20-70°C и атмосферном давлении окиси углерода. TfOH может быть использована при карбонилировании субстратов, не содержащих перфторалкильных групп в резонансных положениях промежуточного катиона, в противном случае требуется использование более сильных суперкислот, смесь FSO₃H–SbF₅ (1:1) показала наибольшую эффективность. Карбонилирование первичных и вторичных спиртов протекает с полной конверсией исходного субстрата, в то время как для третичных диарилалкилкарбинолов полная конверсия не достигается, а образующиеся кислоты неустойчивы и легко декарбоксилируются. Карбонилирование диолов дает дикарбоновые кислоты, в ряде случаев могут быть селективно получены шестичленные лактоны. Присоединение CO к вторичным спиртам с атомами фтора в β-положении к гидроксильной группе в присутствии суперкислот (FSO₃H–SbF₅, TfOH–SbF₅) может сопровождаться частичным или полным элиминированием HF с образованием α,β-ненасыщенных карбоновых кислот. Увеличение температуры, количества суперкислоты, а также ряд структурных факторов в субстрате способствуют этому процессу, особенно легко он идет при образовании в результате элиминирования HF ароматической системы.

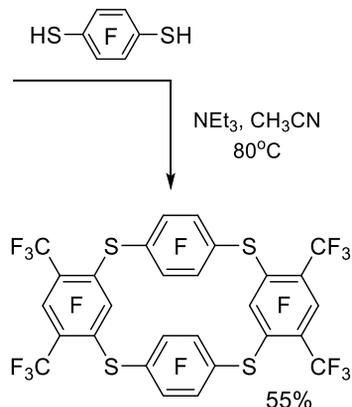
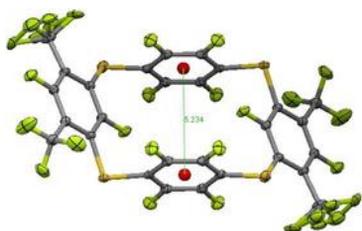
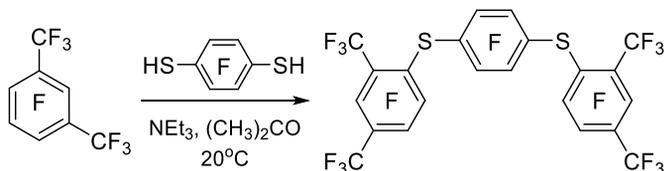
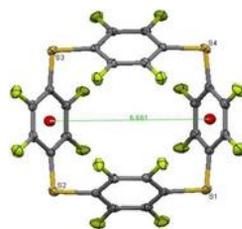
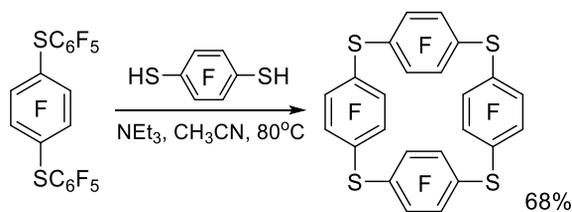


С целью получения моно- и дигидроксипроизводных полифторированных алкилбензолов и бензоциклоалкенов – необходимых субстратов для карбонилирования, было изучено взаимодействие доступных моно- и дикарбонильных производных перфторбензоциклоалкенов, а также ряда других

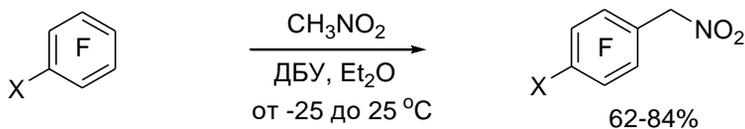
полифторированных арилкетонов с LiBH_4 . Установлено, что при восстановлении монокарбонильных производных полифторированных бензоциклоалкенов и дигидробензофурана тетрагидроборатом лития в Et_2O при $0-20^\circ\text{C}$ с высоким выходом получают соответствующие спирты. Перфторированные ациклические алкилароматические и ароматические кетоны под действием тетрагидробората лития также восстанавливаются до спиртов. При взаимодействии дикарбонильных производных перфторированных бензоциклобутена, индана и тетралина с тетрагидроборатом лития в Et_2O при $0-20^\circ\text{C}$ получают диолы в виде *цис, транс*-изомеров.



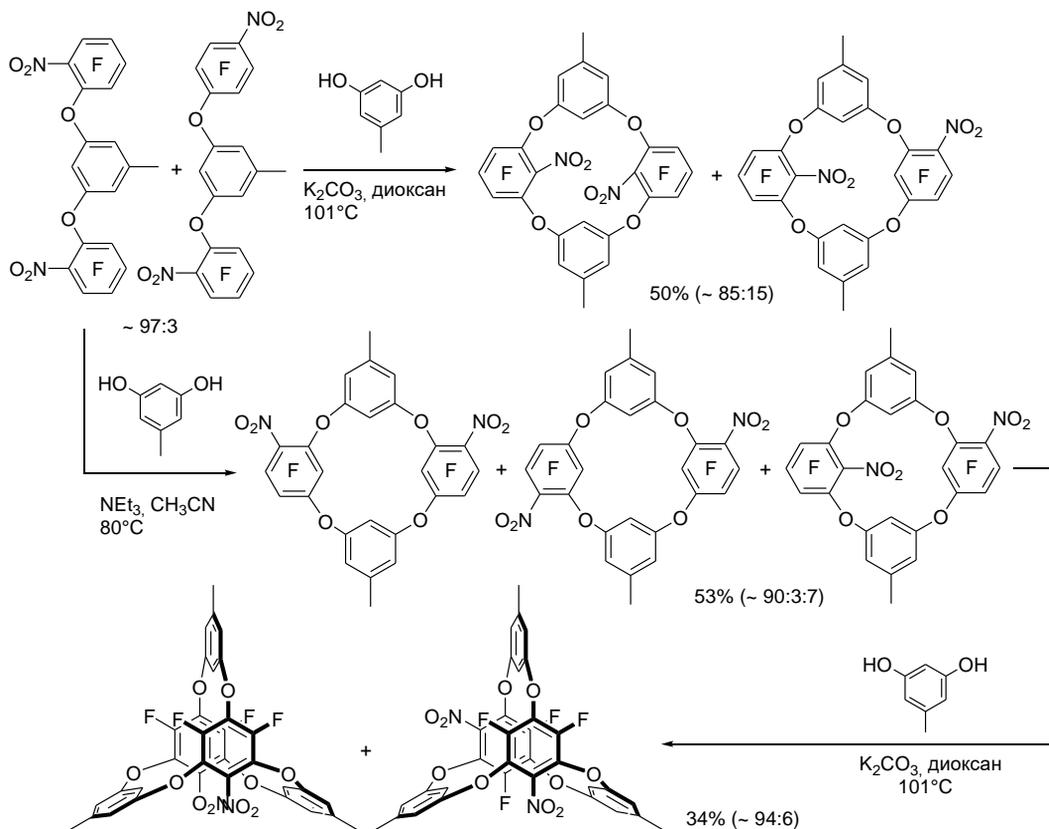
Синтезированы неизвестные ранее перфторированные *цикло*-тетракис-(фенилен сульфиды). В реакции тетрафторбензол-1,4-дитиола с перфтор-1,4-бис(тиофенокси)бензолом получен с хорошим выходом перфтор-*цикло*-тетракис(1,4-фениленсульфид) с 1,4-расположением мостиковых атомов серы, а при взаимодействии тетрафторбензол-1,4-дитиола с перфтор-*мета*-ксилолом в двухстадийном подходе были получены перфтор-1,4-бис(2,4-диметилбензолтио)бензол и макроцикл, имеющий 1,3- и 1,4-расположение атомов серы. Методом РСА изучена молекулярная структура макроциклов. Следует отметить, что перфтор-*цикло*-тетракис(1,4-фенилен сульфид) относится к редкому классу молекулярных квадратов и имеет сквозную полость, окруженную акцепторными фторированными ароматическими ядрами, что должно способствовать образованию комплексов с анионами и малоразмерными донорными молекулами.



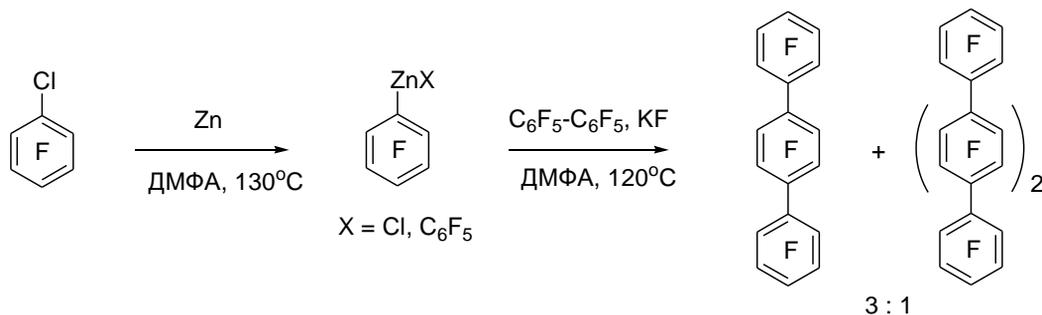
Разработан метод получения нитрометильных производных серосодержащих полифтораренов с атомами серы в разных степенях окисления. Показано, что взаимодействие метил- и дифторметил-сульфанил-, метил- и дифторметил-сульфинил-, а также метил- и дифторметил-сульфонил-пентафторбензолов, с нитрометаном в присутствии ДБУ в диэтиловом эфире приводит к замещению атома фтора в *para*-положении ароматического кольца, в результате с хорошими выходами получены соответствующие нитрометильные производные. Температура проведения реакции уменьшается с увеличением акцепторного характера серосодержащего заместителя.



Изучено взаимодействие пентафторнитробензола с резорцином и орцинолом. Исследовано влияние полярности используемого растворителя и природы основания на направление реакции, в результате получены смеси трифениловых эфиров с преимущественным содержанием *para*- или *ortho*-нитрозамещенных изомеров. На стадии макроциклизации, приводящей к тетраоксакаликсаренам, также наблюдается влияние полярности растворителя. Так, в реакции трифениловых эфиров с орцинолом в системе K₂CO₃-диоксан образуются тетраоксакаликсарены, имеющие NO₂-группу во внутреннем кольце макроцикла. Использование на стадии макроциклизации полярной системы NEt₃-CH₃CN приводит к смеси тетраоксакаликсаренов с NO₂-группами во внешнем ободе макроцикла. При взаимодействии смеси тетраоксакаликсаренов с еще одним эквивалентом орцинола в системе K₂CO₃-диоксан образуются динитробицикло-оксакаликсарены.



Разработан удобный метод получения перфтор-1,1':4,1''-терфенила. Показано, что при нагревании смеси цинкорганических соединений C_6F_5ZnX ($X=Cl, C_6F_5$), полученных из пентафторхлорбензола, с избытком декафтордифенила в диметилформамиде в присутствии фторида калия образуется перфтор-1,1':4,1''-терфенил в качестве основного продукта (выход 41.5%) наряду с перфтор-1,1':4,1'':4'',1'''-кватерфенилом.



Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

Заведующий лабораторией – д.х.н. Политанская Лариса Владимировна

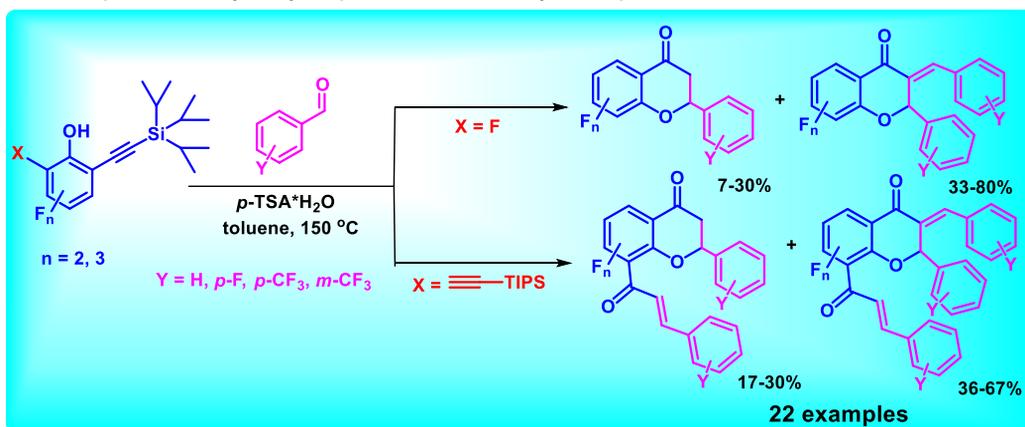
Государственное задание

Проект 1021051403061-8-1.4.1. «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами». направление 1.4.1.2. руководитель: д.х.н. Меженкова Т.В.

Аннотация

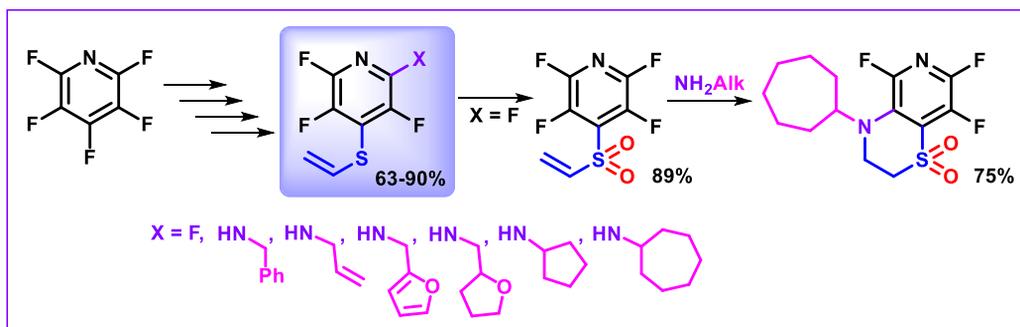
Актуальность развития новых синтетических подходов к фторированным карбо- и гетероциклическим соединениям диктуется растущим спросом на получение новых представителей этого класса, ввиду весомого потенциала их использования в качестве новых лекарственных средств, агрохимикатов и функциональных материалов. В 2022 году нами было продолжено систематическое исследование реакционной способности фторированных субстратов для создания практически значимых структур на их основе.

1. Хромоны являются важным классом кислородсодержащих гетероциклических соединений, обладающих широким спектром биологических свойств и широко используемых в качестве компонентов биодобавок и медицинских препаратов, играющих важную роль в жизни людей. Особый интерес представляют фторированные хромоны, поскольку замена атома водорода на атом фтора в структуре биоактивной молекулы зачастую усиливает ее полезные свойства. Нами был разработан и реализован одnoreакторный метод синтеза новых фторированных 2-арил-хроман-4-онов, а также их 3-бензилиден- и 8-циннамоил-производных. Этот новый синтетический подход основан на взаимодействии 2-(триизопропилсилил)этинилфенолов с бензальдегидами в присутствии моногидрата *p*-толуолсульфонокислоты в толуоле при 150 °С.

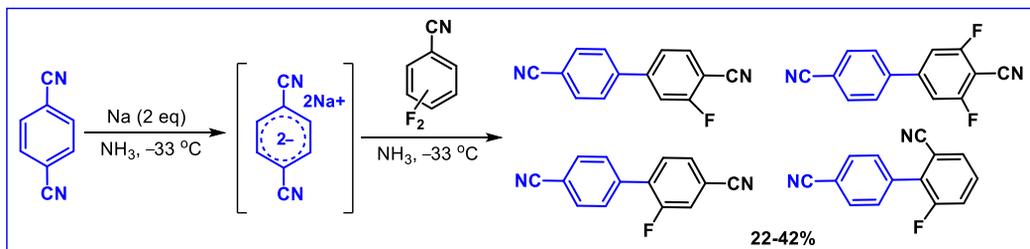


2. Арил винил сульфиды входят в число ценных строительных блоков, участвующих в различных реакциях циклоприсоединения, реакциях Хека, Михаэля, а также широко применяются в процессах контролируемой полимеризации. Нами разработана эффективная стратегия синтеза фторированных производных 4-(винилтио)пиридина, на основе пентафторпиридина и 2-меркаптоэтанола. Путем поэтапного осуществления процессов S_NAr , S_N2 и реакции элиминирования был получен ряд фторированных пиридил винил сульфидов с $NHAlk$ -заместителями во 2м положении ароматического ядра с высокими выходами. Продемонстрирована

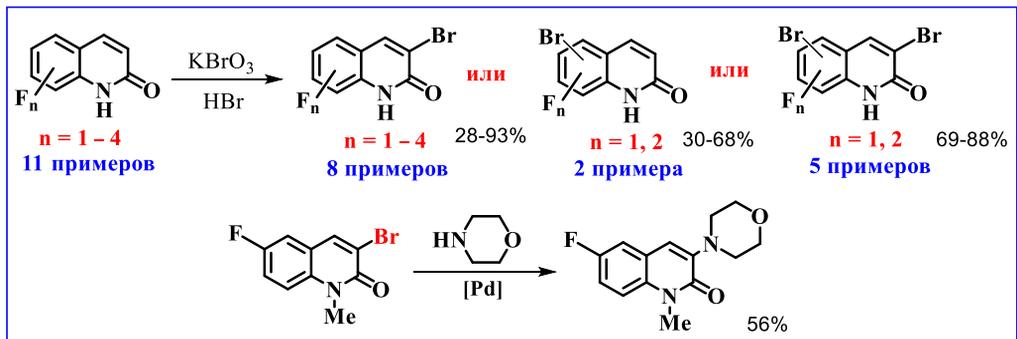
возможность окисления тетрафтор-4-(винилтио)пиридина до соответствующего сульфона и изучено взаимодействие последнего с циклогептанамином в присутствии K_2CO_3 . Обнаружено образование фторированного гетероциклического каркаса, сочетающего в себе фрагменты пиридина и 3,4-дигидро-2*H*-1,4-тиазин 1,1-диоксида.



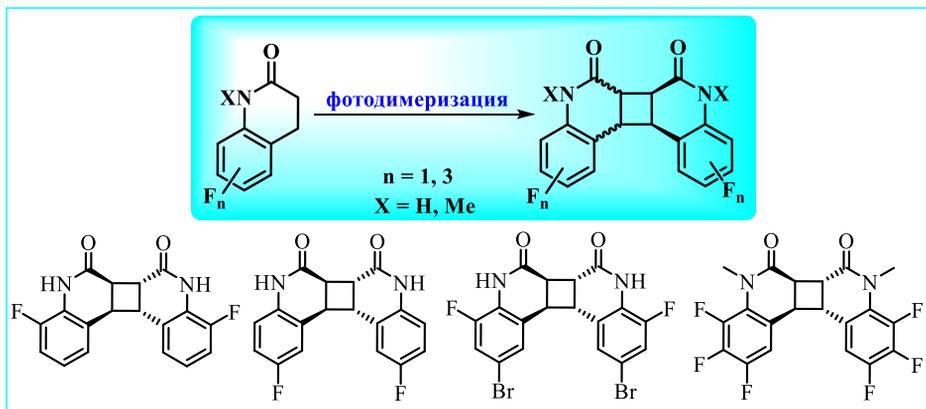
3. В развитие подхода, использующего анионные восстановленные формы цианаренов для некаталитического арилирования нейтральных ароматических соединений, исследована реакционная способность дианиона терефталонитрила при взаимодействии с дифторбензонитрилами в среде жидкого аммиака. Показана возможность использования этого дианиона в качестве реагента *п*-цианфенилирования с образованием фторированных 4,4'- и 2,4'-дидициандифенилов. Выявленная региоселективность арилирования с привлечением квантово-химических данных о строении анион-радикалов дифторбензонитрилов свидетельствуют о наблюдаемой в рамках изучаемого процесса конкуренции ароматического нуклеофильного замещения атома фтора и переноса электрона с последующей рекомбинацией образующихся анион-радикалов.



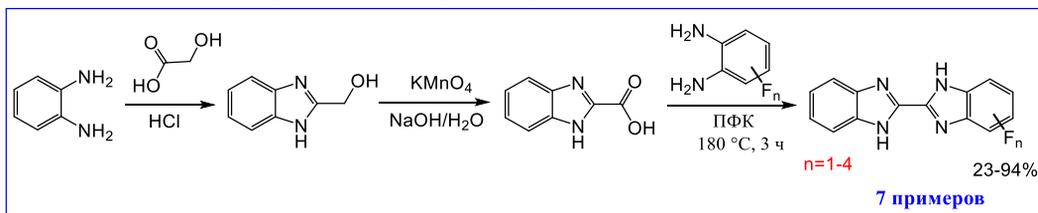
4. Соединения, содержащие фрагмент хинолона, обладают широким спектром биологической активности и используются в качестве лекарственных средств, таких как антибиотики, противовирусные препараты и т. д. С целью синтеза удобных строительных блоков, перспективных для дизайна новых биоактивных молекул, исследована возможность электрофильного бромирования хинолин-2-онов, содержащих от одного до четырех атомов фтора. Установлено, что продуктами реакции являются соединения, отвечающие введению одного и/или двух атомов брома в зависимости от структуры субстрата. На примере взаимодействия *N*-метил-3-бром-6-фторхинолина с морфолином в условиях реакции Бухвальда-Хартвига продемонстрирована возможность последующего замещения атома брома действием вторичного амина.



5. Для фторированных производных хинолин-2-онов обнаружено протекание фотохимического процесса [2+2]-циклоприсоединения. На основании анализа ЯМР спектров выделенных практически с количественным выходом соединений, и сопоставления этих данных с расчетными величинами (^1H ЯМР) установлено, что структура образующихся продуктов фотохимической димеризации соответствует варианту «голова к голове».

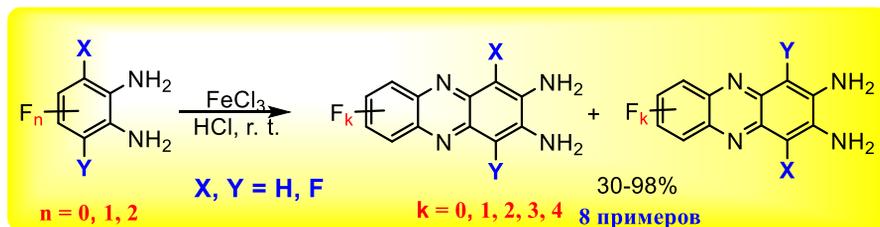


6. Димерные производные фторированных бензимидазолов представляют интерес в качестве перспективных низкомолекулярных переносчиков анионов хлора, играющих важную роль в жизнедеятельности клеток. Был разработан и реализован эффективный метод синтеза новых производных 2,2'-би-1H-бензимидазола, фторированных по одному из бензольных фрагментов, а также исследованы их электронные спектры и термостабильность.

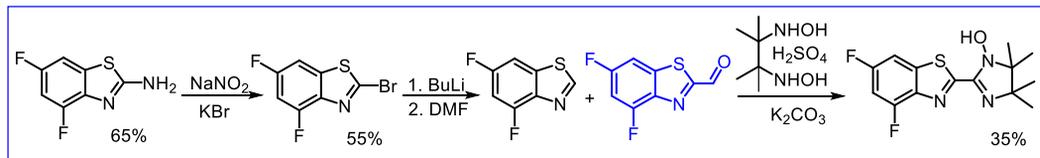


7. Исследованы трансформации фторированных о-фенилендиаминов в системе FeCl_3/HCl . Установлено, что ориентация атомов фтора в ароматических фрагментах образующихся 2,3-диаминофеназинов меняется в зависимости от однородности заместителей X и Y в положениях 3 и 6 исходных молекул. При $X = Y$ получается единственный продукт реакции, в остальных случаях образуется смесь изомеров. Целевые феназины являются потенциально биологически активными молекулами, а также могут представлять интерес в качестве полупродуктов в синтезе

красителей, флуоресцентных маркеров и электроактивных материалов для OFET и OLED.



8. Разработка подходов к реакционноспособным структурным блокам на основе фторированных гетероциклов является одним из современных направлений исследований, нацеленных на создание новых лекарственных препаратов, агрохимикатов и функциональных материалов. Введение формильной группы в гетероциклическую молекулу открывает перспективу ее дальнейшей функционализации, например, синтезу структур, содержащих различные гетероциклические блоки. Осуществлены исследования, направленные на поиск условий введения формильной группы во 2-е положение фторированного по бензольному кольцу бензотиазола на примере синтеза 4,6-дифторбензотиазол-2-карбальдегида.



Основные результаты

Однореакторный синтез фторированных производных 2-арилхроман-4-она из 2-(триизопропилсилил)этинилфенолов и ароматических альдегидов

Хромоны (в частности, флаваноны) являются важным классом кислородсодержащих гетероциклов, обладающих значительным потенциалом биологической активности и широко используемых в фармакологии. Они содержатся преимущественно в плодах цитрусовых растений и применяются в качестве антиоксидантных, противовоспалительных и других лечебных средств. Среди синтетических представителей класса хромонов также обнаружены соединения, проявляющие биологическую активность. В связи с этим разработка методов получения новых соединений этого класса является актуальной задачей тонкого органического синтеза. Особый интерес представляют фторированные хромоны, поскольку замена атома водорода на атом фтора в структуре биоактивной молекулы зачастую усиливает ее полезные свойства.

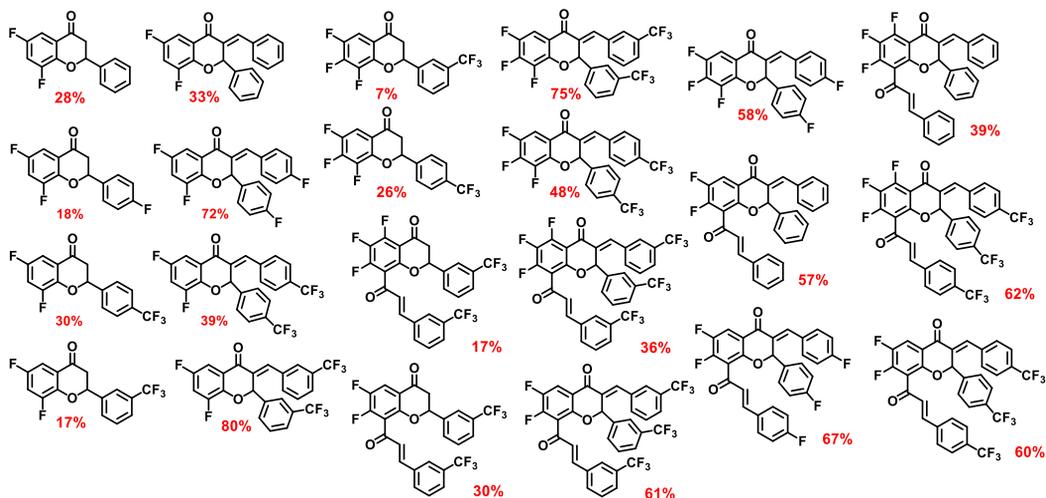
При планировании синтеза фторированных производных хромона, наш выбор пал на реакцию конденсации *o*-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами, сопровождаемую последующей гетероциклизацией. Основной метод получения *o*-гидроксиацетофенонов базируется на электрофильной перегруппировке ацилированных фенолов по Фрису. Однако, поскольку фтор – электроноакцепторный заместитель, использование этого подхода к соединениям с несколькими атомами фтора является не эффективным. Недавно нами был разработан альтернативный подход к получению *o*-гидроксиацетофенонов (в том числе и полифторированных). Он основан на гидратации тройной связи в

ацетиленовых производных фенолов под действием моногидрата *p*-толуолсульфонокислоты (L. Politanskaya, E. Tretyakov, C. Xi, Synthesis of polyfluorinated *o*-hydroxyacetophenones – convenient precursors of 3-benzylidene-2-phenylchroman-4-ones, J. Fluorine Chem. 229 (2020) 109435).

Таким образом, в качестве стартовых соединений в работе были использованы предшественники *o*-гидроксиацетофенонов – силильные производные этилфенолов. Они вводились во взаимодействие с серией бензальдегидов в присутствии моногидрата *p*-толуолсульфонокислоты. Реакция проводилась в толуоле в присутствии водоотнимающего агента (MgSO₄) при 150 °С в атмосфере аргона. Синтезированные полифторированные соединения отвечали взаимодействию образующихся *in situ* *o*-гидроксиацетофенонов с одной или двумя молекулами бензальдегида (Схема 1).

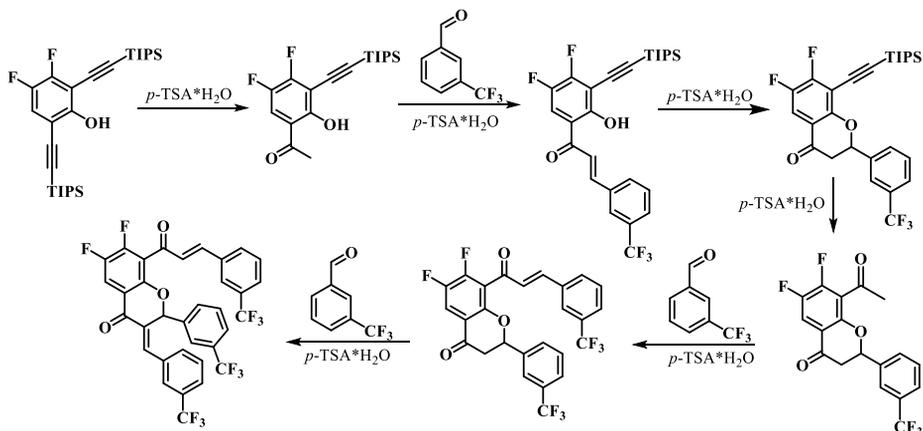
При взаимодействии фенолов, содержащих в *o*-положениях два ацетиленовых заместителя с избытком бензальдегида в аналогичных реакционных условиях были получены хромоновые производные с халконовым фрагментом в 8 положении гетероциклического остова. Увеличение продолжительности реакции, также как и увеличение мольного количества загруженного бензальдегида не приводило к повышению доли бензалиденовых производных. Поскольку все фторированные производные 2-арил-хроман-4-она имеют ценность в качестве потенциально биологически активных объектов дальнейшего изучения, в данной работе была решена задача синтеза максимально широкого спектра целевых соединений.

Схема 1. Синтез фторированных производных 2-арилхроман-4-онов



Вероятный маршрут осуществленной домино-реакции показан на Схеме 2.

Схема 2. Гипотетический путь образования 2-арилхроман-4-онов



Согласно данным PCA, полученных для монокристалла одного из синтезированных бензилиденовых производных 2-арилхроман-4-она, экзоциклическая двойная связь имеет *E*-конфигурацию (Рисунок 1). Кристаллическая пространственная группа этого кристалла centrosимметрична и, следовательно, соединение представляют собой смесь энантимеров (по 2-му положению).

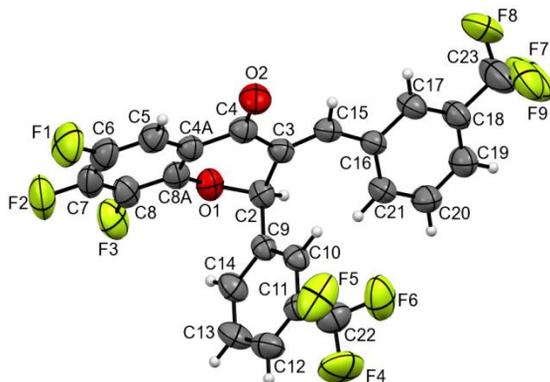


Рис. 1. Молекулярная структура (*E*)-6,7,8-трифтор-3-(3-(трифторметил)бензилиден)-2-(3-(трифторметил)фенил)хроман-4-она

Таким образом, был разработан и реализован новый двухкомпонентный метод получения 2-арилхроман-4-онов на основе взаимодействия ацетиленовых производных фенолов с бензальдегидами в присутствии моногидрата *p*-толуолсульфокислоты. С применением этого метода было синтезировано более 20 новых потенциально биологически активных фторированных кислородсодержащих гетероциклов.

Синтетические подходы к фторированным производным 4-(винилтио)пиридинов

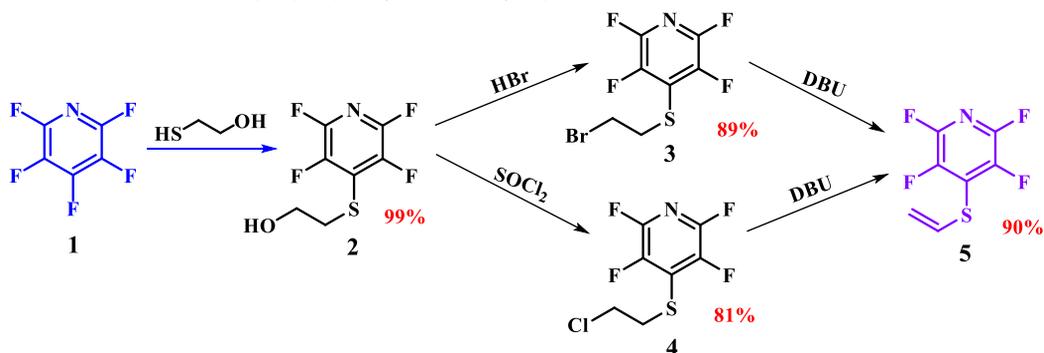
Винил сульфиды играют заметную роль в тонком органическом синтезе в качестве алкенового компонента в реакции Михаэля, реакции Хека, а также в различных процессах циклоприсоединения. В частности, широко известны и активно используются в синтетической практике соединения этого класса, содержащие атомы фтора или фторированные заместители при двойной связи. Несмотря на высокую синтетическую значимость арил винил сульфидов, на сегодняшний день существует весьма ограниченное число методов получения этих

соединений. Целью наших исследований была разработка синтетического подхода к арил винил сульфидам, содержащим атомы фтора в ароматическом кольце и незамещенную концевую двойную связь. Интерес к этому новому типу соединений обусловлен потенциалом их дальнейшей функционализации, а также возможностью трансформации в более сложные фторированные гетероциклические соединения, перспективные с точки зрения проявления ими полезных свойств в качестве биоактивных субстанций или новых функциональных материалов.

Пентафторпиридин зарекомендовал себя как универсальный гетероциклический предшественник разнообразных фторированных многофункциональных азотсодержащих органических соединений. В соответствии с целью нашей работы были исследованы превращения пентафторпиридина, приводящие к синтезу производных 4-(винилтио)пиридина, и продемонстрирована возможность использования полученных строительных блоков в конструировании новых фторированных гетероциклических каркасов.

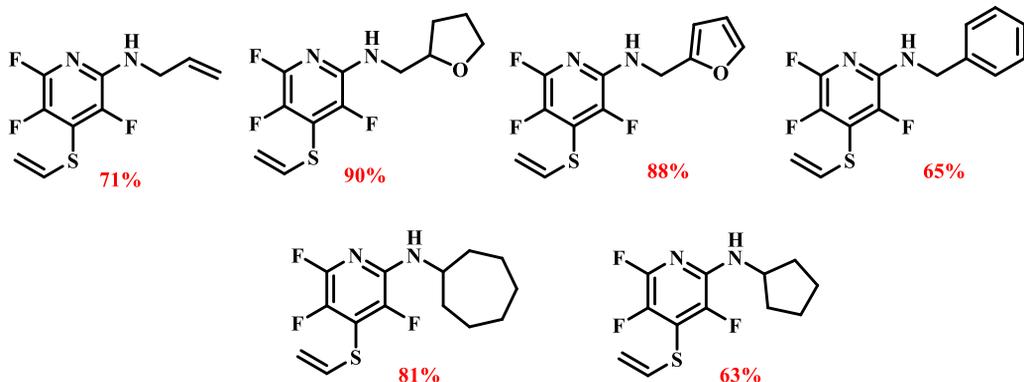
Установлено, что взаимодействие пентафторпиридина **1** с 2-меркаптоэтанолом в MeCN в присутствии NEt₃ при комнатной температуре приводит к образованию соединения **2**, которое под действием галоидирующих агентов HBr и SOCl₂ трансформируется в Br- и Cl-производные **3** и **4**, соответственно. При обработке полученных субстратов DBU в MeCN при комнатной температуре был получен целевой тетрафтор-4-(винилтио)пиридин **5** с высоким выходом (Схема 3).

Схема 3. Синтез тетрафтор-4-(винилтио)пиридина



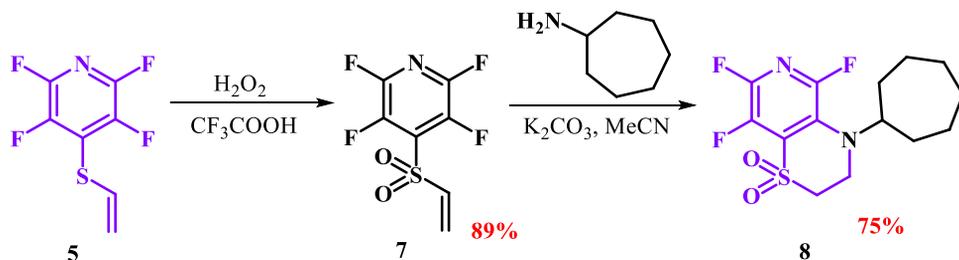
Далее соединение **5** реагировало с первичными аминами в присутствии K₂CO₃ в MeCN при кипячении с образованием продуктов нуклеофильного замещения атома фтора в положении С-2 пиридинового кольца – соединений **6** (Схема 4).

Схема 4. Синтез фторированных NAlk-замещенных пиридил винил сульфидов **6**



Для увеличения реакционной активности винильного заместителя, а также повышения нуклеофильной подвижности атома фтора в положении С-3 пиридинового кольца, соединение **5** было окислено до сульфона **7**. Дальнейшее взаимодействие тетрафтор-4-(винилсульфонил)пиридина **7** с циклогептанамином в присутствии K_2CO_3 привело к образованию нового гетероциклического продукта **8** с выходом 75% (Схема 5).

Схема 5. Трансформация тетрафтор-4-(винилтио)пиридина **5** в 4-циклогептил-5,7,8-трифтор-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]тиазин-1,1-диоксид **8**



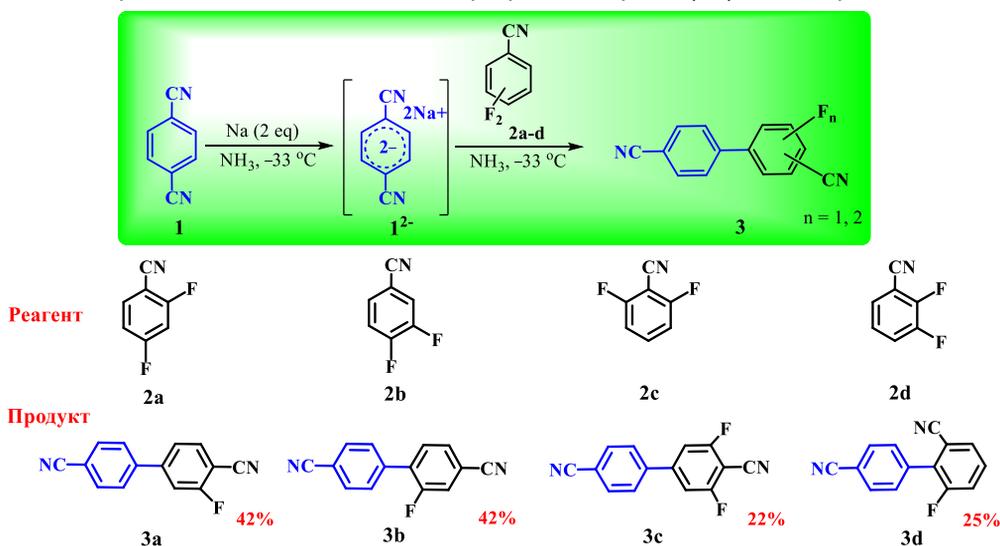
Таким образом, был разработан удобный и эффективный путь превращения пентафторпиридина в ряд различных пиридил винил сульфидов, содержащих NAlk-фрагмент в положении С-2 фторированного пиридинового каркаса. Метод основан на использовании простых легкодоступных реагентов и позволяет получать ценные полифторированные гетероциклы в мягких условиях с хорошими выходами. Кроме того, было установлено, что тетрафтор-4-(винилсульфонил)пиридин реагирует с циклогептанамином в присутствии K_2CO_3 с образованием потенциально биологически активного фторированного производного 3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]тиазин-1,1-диоксида.

Цианариллирование фторированных бензонитрилов дианионом терефталонитрила

Бифенилы, содержащие удобные для дальнейшей нуклеофильной модификации и гетероциклизации цианогруппы и атомы фтора, широко используются как универсальные предшественники функциональных материалов и биологически активных соединений. Востребованность подобных структурных блоков стимулирует развитие новых методов их синтеза.

В рамках развития некаталитического подхода к синтезу цианбисаренов, использующего долгоживущие в жидком аммиаке анионные формы цианаренов в качестве реагентов арилирования нейтральных ароматических субстратов, исследовано взаимодействие дианиона терефталонитрила (1^{2-}) с дифторбензонитрилами **2**. Показана возможность использования этого дианиона в качестве реагента *п*-цианфенилирования 2,3-, 2,4-, 2,6- и 3,4-дифторбензонитрилов с образованием фторированных 4,4'- и 2,4'-дициандифенилов **3** (Схема 6).

Схема 6. Кросс-сочетание дианиона терефталонитрила (1^{2-}) с цианаренами **2**



Выявленная региоселективность изучаемого процесса арилирования указывает на конкуренцию механизмов ароматического нуклеофильного замещения атома фтора и атома водорода с механизмом переноса электрона и последующей рекомбинации образующихся анион-радикалов. Ориентация замещения как активированных *п*- и *о*- атомов фтора, так и *п*-атома водорода в бензонитриле на *п*-цианфенильный фрагмент дианиона 1^{2-} определяется расположением атомов фтора в дифторбензонитриле.

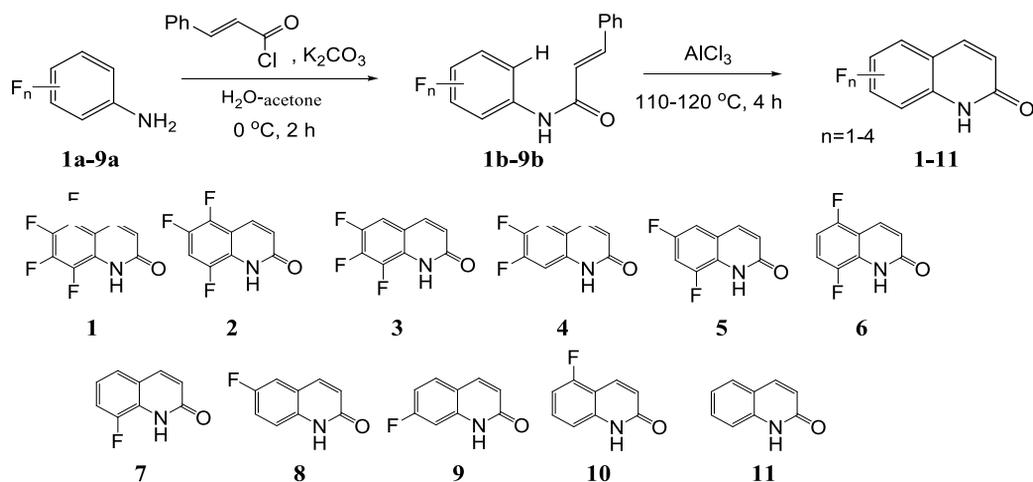
Предложенный синтетический подход может конкурировать с современными методами каталитического кросс-сочетания, поскольку не требует использования дорогих элементоорганических реагентов, а по доступности исходных соединений значительно превосходит эти методы. Следует также отметить, что полученные продукты не загрязнены примесями переходных металлов, что увеличивает привлекательность их дальнейшего использования в дизайне биологически активных соединений. Востребованность полученных фторированных 4,4'- и 2,4'-дициандифенилов иллюстрируется использованием их самих и их структурных аналогов в качестве универсальных синтетических предшественников гетероциклически замещенных дифенилов, применяемых при создании

оптоэлектронных устройств, металл-органических координационных полимеров, органических полупроводников и биологически активных соединений широкого спектра действия.

Бромирование фторированных по бензольному кольцу хинолин-2-онов

С целью разработки методов функционализации фторированных по бензольному кольцу хинолин-2-онов, синтезированных по разработанной ранее в ЛИНИРР методике (Схема 9), изучена реакционная способность широкого круга субстратов в системе KBrO_3/HBr при нагревании ($100 \div 125^\circ\text{C}$).

Схема 9. Синтез хинолин-2-онов **1-11**



Установлено, что соединения **1, 2 и 3** трансформируются в 3-бромпроизводные **12-14** с умеренными и хорошими выходами (Рисунок 2).

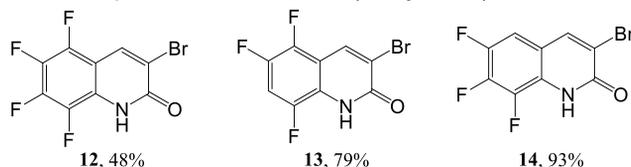


Рисунок 2. Структуры 3-бромпроизводных хинолинонов **12-14**.

Из изомерных дифторхинолинонов **4-6** в зависимости от соотношения реагентов и условий реакции (температура, время) были получены моно- и дибромсодержащие продукты (Рисунок 3). Дибромхинолиноны **16 и 17** разделить не удалось, их предполагаемая структура установлена на основании анализа двумерных спектров ЯМР.

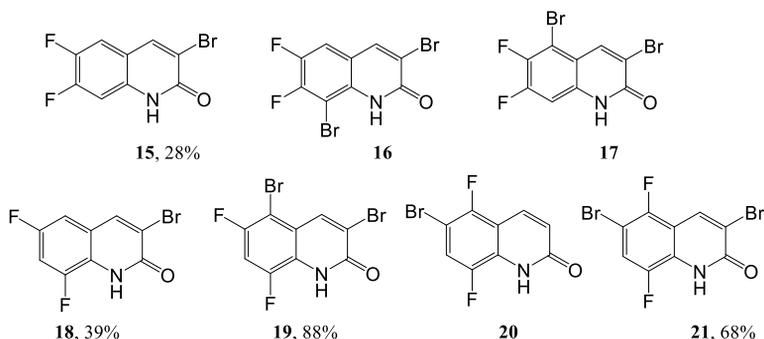


Рисунок 3. Структуры бромсодержащих дифторхинолинонов **15-21**.

Реакция бромирования изомерных монофторированных хинолинонов **7-10** протекала неселективно, по-видимому, вследствие конкуренции вхождения первого атома брома в бензольный или пиридиновый фрагменты (соединения **22** и **23**) (Рисунок 4). Соединение **22** выделено методом ТСХ, структура **23** предположена на основании спектральных данных, хинолинон **24** получен в качестве основного продукта.

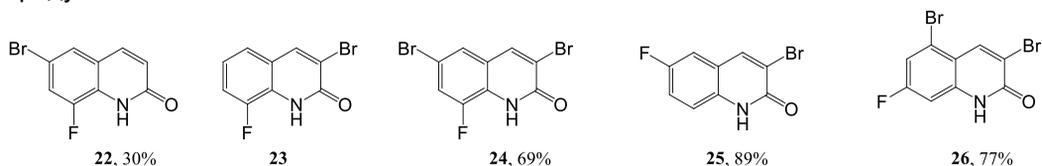
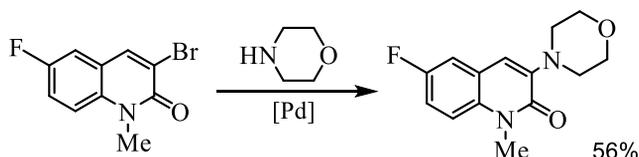


Рисунок 4. Структуры бромпроизводных монофторхинолинонов **22-26**.

Таким образом, получен представительный ряд бромсодержащих фторированных по бензольному кольцу хинолинонов, что открывает путь к исследованию их реакционной способности в процессах кросс-сочетания с целью получения структур, сочетающих в себе несколько фармакофорных блоков.

На примере взаимодействия *N*-метил-3-бром-6-фторхинолина с морфолином продемонстрирована возможность замещения атома брома действием вторичного амина в условиях реакции Бухвальда-Хартвига (Схема 10).

Схема 10. Взаимодействие *N*-метил-3-бром-6-фторхинолина с морфолином в условиях реакции Бухвальда-Хартвига

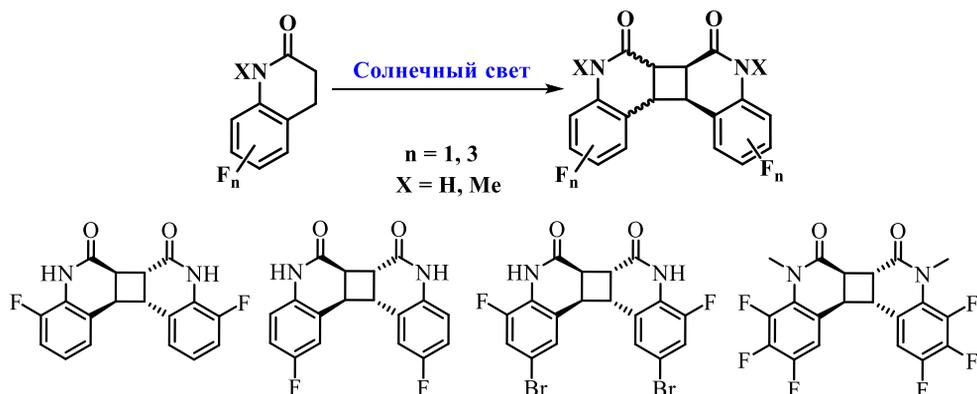


Исследование фотодимеризации фторированных хинолин-2-онов

Свет, как известно, может являться инструментом химических превращений, позволяющим осуществлять контролируемое воздействие на субстраты, как во временном, так и в пространственном масштабе. Путем выбора соответствующей длины волны можно добиться реализации желаемого процесса образования или разрыва связи в пределах заданного молекулярного каркаса. Обратимый характер таких превращений находит множество применений, таких как образование поперечных связей в фотоактивных полимерах, фотонастройка жидких кристаллов, оптическое хранение данных и т. д.

Для растворов производных фторированных хинолин-2-онов в EtOH, PrOH, CH₂Cl₂, DMSO, PhMe, Me₂CO была зафиксирована индуцируемая солнечным светом димеризация (Схема 11). Образующиеся при этом в виде мелких кристаллов соединения были выделены практически с количественным выходом и охарактеризованы методами ЯМР ¹H, ¹⁹F, ¹³C; УФ, ИК, масс-спектрометрии высокого разрешения. На основании совпадения положения сигналов, относящихся к атомам водорода бутанового цикла в регистрируемых и моделируемых спектрах ¹H ЯМР установлено, что структура продуктов димеризации соответствует варианту «голова к голове».

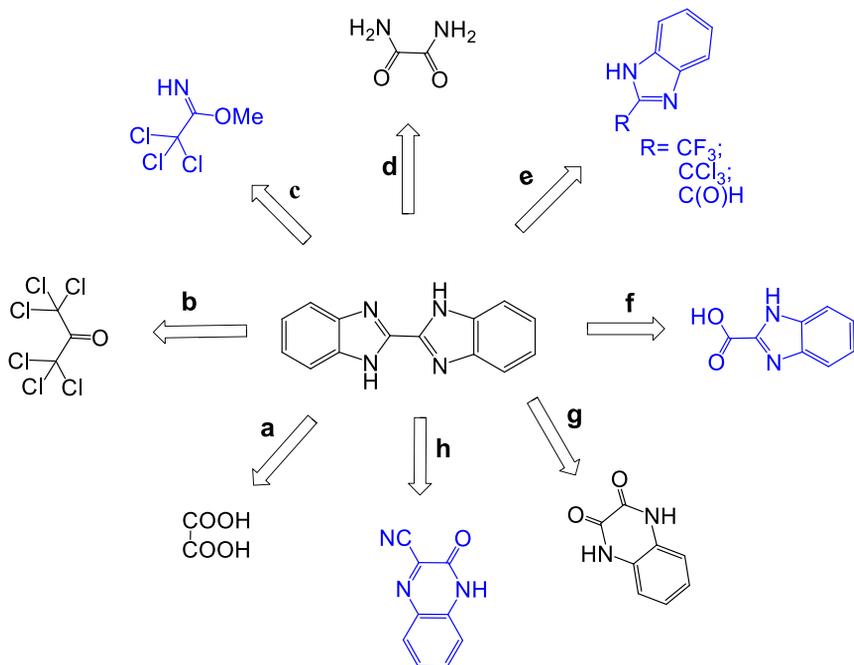
Схема 11. Фотодимеризация фторсодержащих хинолинонов



Синтез производных 2,2'-би-1*H*-бензимидазола, фторированных по одному из бензольных фрагментов

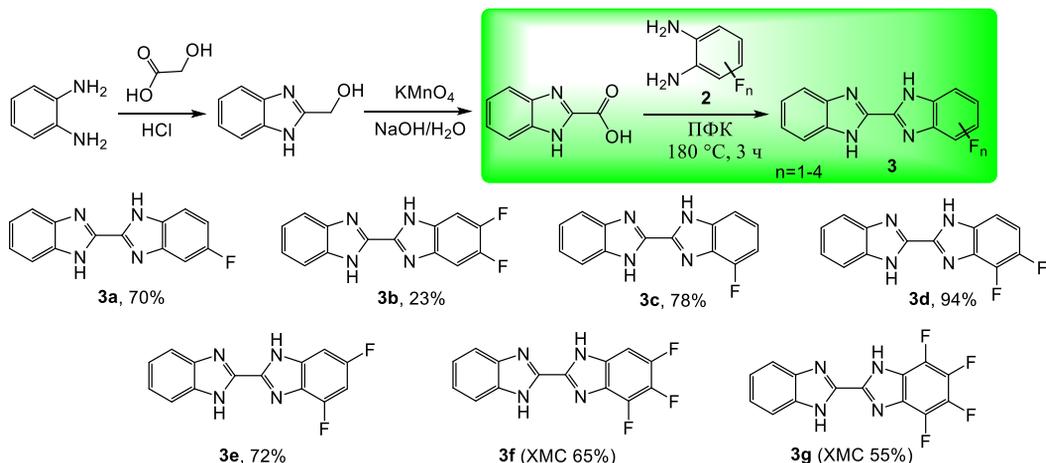
Нарушения ионного транспорта во внеклеточной жидкости могут приводить к различным генетическим заболеваниям живых организмов. Димерные производные фторированных бензимидазолов проявили себя в качестве перспективных низкомолекулярных переносчиков анионов хлора, играющих важную роль в жизнедеятельности клеток. Целью исследования являлся поиск эффективных методов получения новых производных 2,2'-би-1*H*-бензимидазола, фторированных по одному из бензольных фрагментов. Среди многочисленных вариантов синтеза 2,2'-би-1*H*-бензимидазолов для получения несимметрично замещенных аналогов можно использовать несколько путей представленных на Схеме 12 синим цветом (пути с, е, f и h).

Схема 12. Методы получения 2,2'-би-1*H*-бензимидазолов.



Нами была выбрана стратегия синтеза, основанная на взаимодействии *o*-фенилендиаминов с гликолевой кислотой с последующим окислением образующегося спирта до бензимидазол-2-карбоновой кислоты и конденсации последней с фторированным *o*-фенилендиамином (Схема 13).

Схема 13. Синтез несимметрично фторированных 2,2'-би-1*H*-бензимидазолов



Для спиртовых растворов выделенных в индивидуальном состоянии 2,2'-би-1*H*-бензимидазолов **3a-3e** были зарегистрированы электронные спектры, содержащие полосы поглощения с максимумами в интервале 300-350 нм (Рисунок 5). Термографические измерения и ДСК-граммы показывают, что данные соединения не имеют температуры плавления, а разрушаются с 40-80% потерей веса в интервале 240 – 360 °С (Рисунок 6).

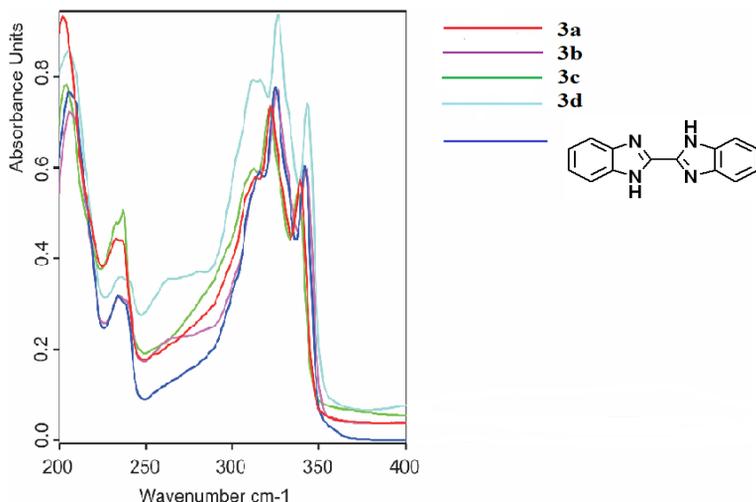


Рисунок 5. Электронные спектры 2,2'-би-1*H*-бензимидазолов **3a-3d** и их нефторированного аналога в EtOH

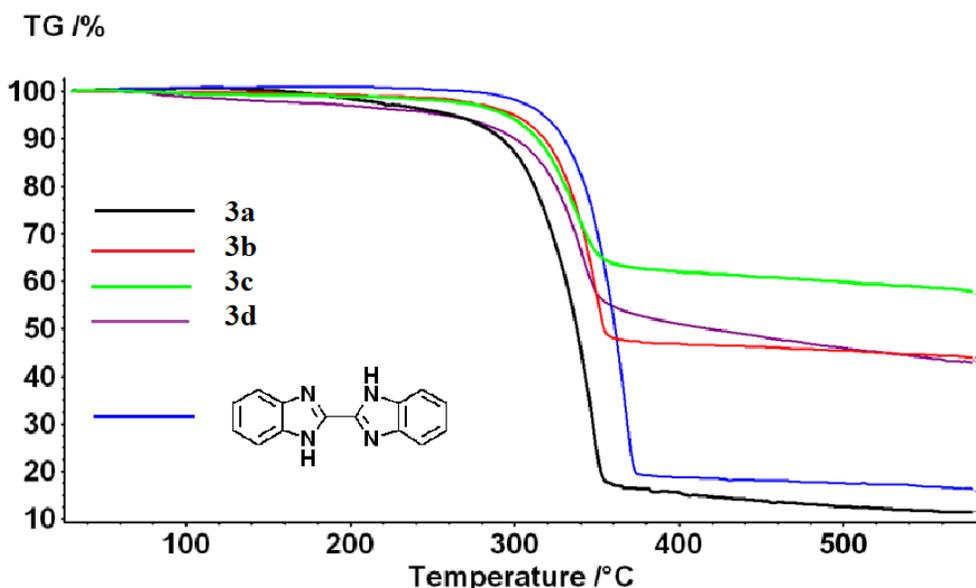


Рисунок 6. Термограммы 2,2'-би-1*H*-бензимидазолов **3a-3d** и их нефторированного аналога

Было установлено, что фторированные *o*-фенилендиамины **2a-g** в присутствии полифосфорной кислоты (ПФК) при повышенной температуре способны трансформироваться в соответствующие диаминофеназины **4** (Схема 14). Протеканием этой побочной реакции можно объяснить снижение выхода целевого 2,2'-би-1*H*-бензимидазола **3b** (Схема 15).

Таким образом, предложен подход к синтезу несимметрично фторированных 2,2'-би-1*H*-бензимидазолов нагреванием фторированных *o*-фенилендиаминов с бензимидазол-2-карбоновой кислотой в полифосфорной кислоте. Образование 2,2'-би-1*H*-бензимидазолов конкурирует с образованием фторированных 2,3-диаминофеназинов с преимущественным преобладанием первого процесса в зависимости от количества атомов фтора и их положения в субстрате. При этом картина осложняется протеканием побочного процесса гидродефторирования по

положению 4 в исходном *o*-фенилендиамине **2b**, содержащем атомы фтора в положениях 4 и 5 одновременно, что приводит к образованию менее фторированных соединений **3a** и **4b** (Схема 15).

Схема 14. Трансформация *o*-фенилендиаминов **2b** и **2d** при их нагревании в полифосфорной кислоте

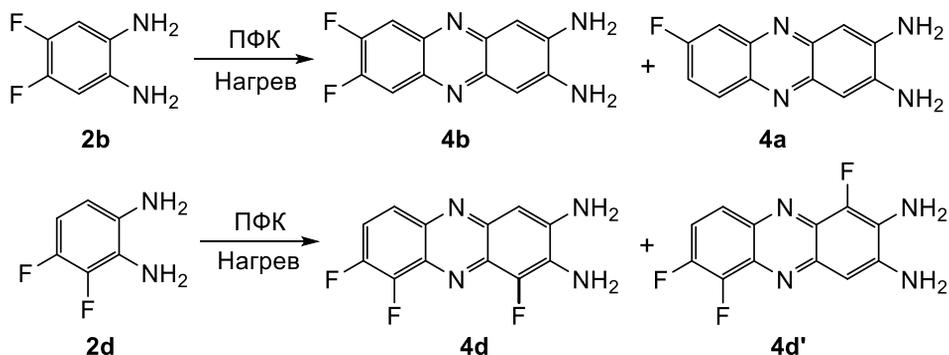
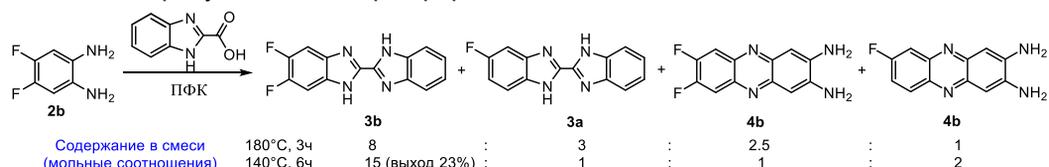


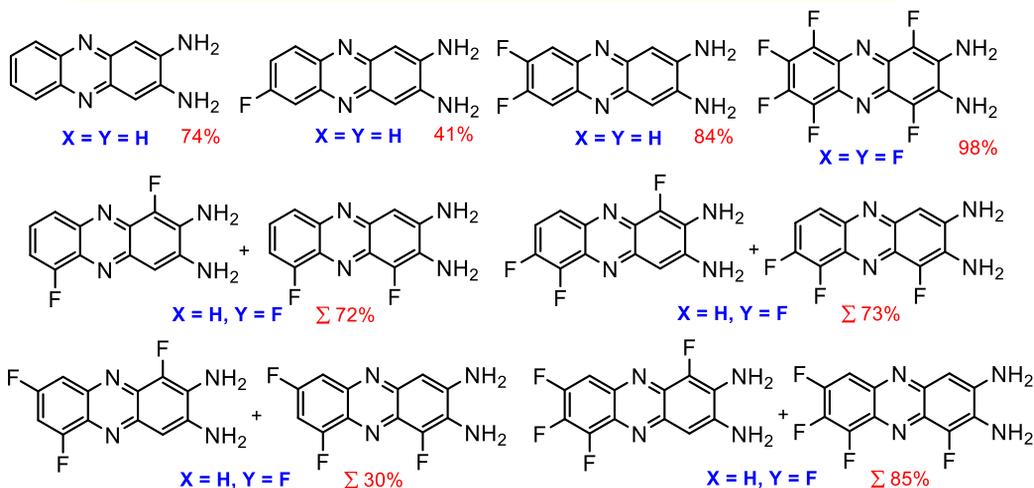
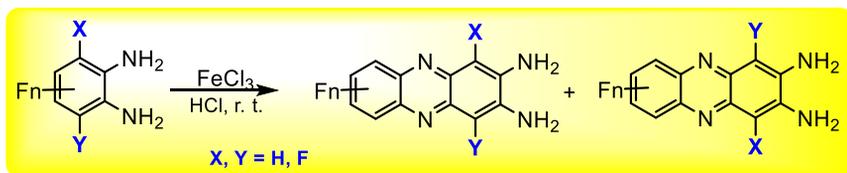
Схема 15. Взаимодействие *o*-фенилендиамина **2b** с бензимидазол-2-карбоновой кислотой в присутствии полифосфорной кислоты



Направленный синтез фторированных 2,3-диаминофеназинов

Феназины являются универсальными структурными блоками, используемыми в синтезе красителей, флуоресцентных маркеров для биологических систем, электроактивных материалов для OFET, OLED и твердотельных носителей памяти, а также фотоактивных материалов для сенсibilизированных красителей солнечных элементов. Были исследованы подходы к получению структурных производных 2,3-диаминофеназинов, содержащих атомы фтора. При взаимодействии фторированных *o*-фенилендиаминов с FeCl₃ в водном растворе HCl были получены целевые изомерные продукты с выходами от 41 до 98% (Схема 16). Механизм протекания этих реакций сложен и требует углубленного изучения с привлечением квантово-химических расчетных методов.

Схема 16. Взаимодействие *o*-фенилендиамина **2b** с бензимидазол-2-карбоновой кислотой в присутствии полифосфорной кислоты

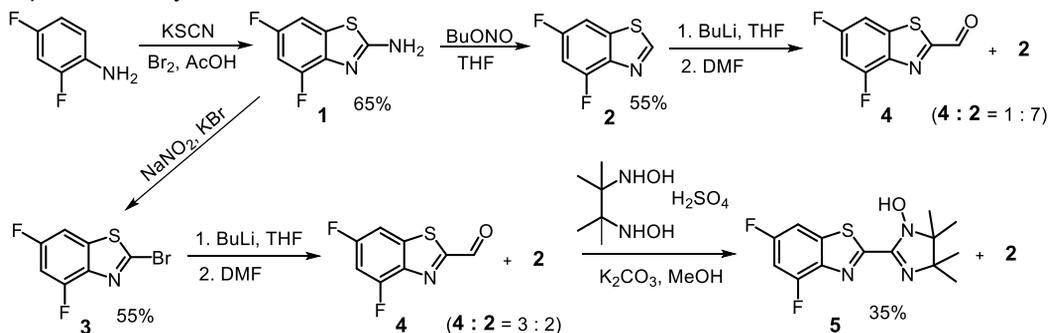


Исследование подходов к синтезу фторированных 2-формилбензотиазолов

Разработка подходов к реакционноспособным структурным блокам на основе фторированных гетероциклов является одним из современных направлений исследований, нацеленных на создание новых лекарственных препаратов, агрохимикатов и функциональных материалов. Формильная группа традиционно используется как универсальный структурный фрагмент в построении гетероциклических систем, поэтому ее введение во фторированную гетероциклическую молекулу открывает перспективу дальнейшей разнообразной функционализации, например, синтез соединений, объединяющих в структуре различные гетероциклические блоки.

Цель настоящей работы заключалась в нахождении условий введения формильной группы в положение 2 фторированного по бензольному кольцу бензотиазола на примере получения 4,6-дифторбензотиазол-2-карбальдегида (Схема 17).

Схема 17. Исследование синтетических подходов к 4,6-дифторбензотиазол-2-карбальдегиду **4**



Для синтеза фторированного бензотиазола был использован универсальный подход, заключающийся в циклизации анилина с роданидом натрия и

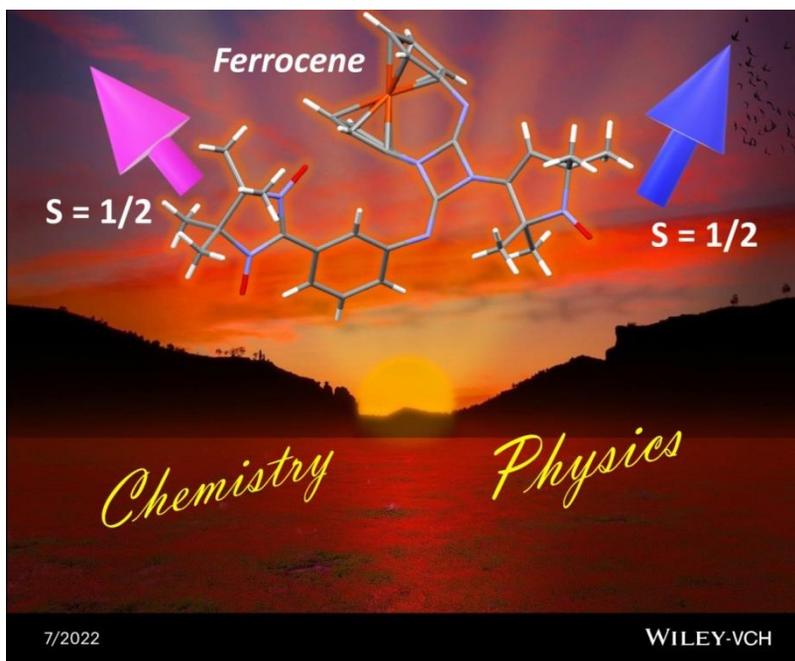
приводящий к 2-аминобензотиазолу **1**. Далее аминопроизводное диазотировали, образующиеся соли диазония трансформировали в 2-Н- и 2-Br-бензотиазолы **2** и **3** соответственно. Полученные соединения использовали в реакции формилирования последовательным действием *n*-бутиллития и ДМФА (Схема 17).

При действии 1.6 экв. *n*-бутиллития на бензотиазол **2** в ТГФ при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ с последующим добавлением избытка ДМФА и обработкой реакционной смеси насыщенным раствором хлорида аммония была получена реакционная смесь, содержащая исходной бензотиазол **2** и искомый альдегид **4** в соотношении $\sim 7:1$ по данным ЯМР ^1H . При взаимодействии 2-Br бензотиазола **3** с 1.6 экв. *n*-бутиллития и далее с ДМФА была получена аналогичная реакционная смесь, содержащая бензотиазол **2** и целевой продукт **4** в соотношении $\sim 2:3$. Выделение альдегида из смеси с содержанием продуктов **2** и **4** как 2:3 хроматографическим путем не увенчалась успехом. По этой причине для дополнительного подтверждения присутствия бензотиазола **4** и иллюстрации его синтетической продуктивности в построении бисгетероциклических структур различной природы полученную смесь вводили в реакцию с (бис)гидраксиламин сульфатом в присутствии K_2CO_3 в MeOH, и из реакционной смеси выделяли альдегид уже в виде аддукта **5**, который далее был охарактеризован всеми физико-химическими методами анализа.

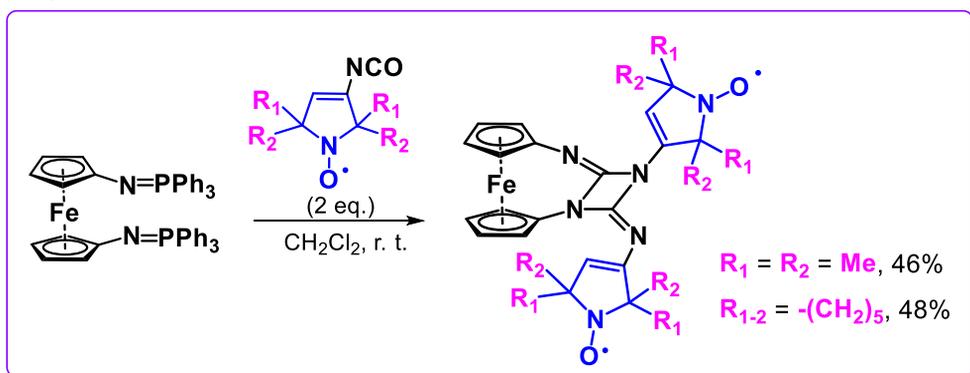
Проект **1021051403061-8-1.4.1**. «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков». направление 1.4.1.1. Руководитель проекта: к.х.н. доцент Кириллюк И.А.

Аннотация

1. Осуществлен синтез двух изомерных бирадикалов с нитронилнитроксидным и пирролин-N-оксильным фрагментами, связанными жестким ферроценофановым линкером. Предложенный подход к данным мультиспиновым молекулам основан на реакции аза-Виттига 1,1'-бис(трифенилфосфоранилиденамино)-ферроцена с 3-изоцианато-2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-оксилом, приводящей к парамагнитному бетаину, который далее взаимодействовал с арилизоцианатами в мягких условиях с образованием спин-меченых 2,4-диамино-1,3-диазетидиновых производных ферроцена. Далее полученные иодсодержащие продукты вводились в катализируемое палладием кросс-сочетание с нитронилнитроксид-содержащим комплексом золота(I), что приводило к получению целевых дирадикалов: металлоценофанов, функционализированных различными типами спин-несущих заместителей.



2. Впервые получены и исследованы в качестве агентов динамической поляризации ядер нитроксильные бирадикалы, содержащие ферроцен-1,10-диилзамещенный 1,3-дiazетидин-2,4-дииминовый линкер. Обнаружено существенное различие температурной зависимости спектров ЭПР для бирадикалов, несущих либо метильные, либо спироциклогексановые заместители при группе N-O[•]. Результаты исследования интерпретированы с привлечением расчетных данных, выполненных методом DFT. Установлено, что замена метильных групп спироциклами вблизи N-O-группы приводит к увеличению вклада конформеров, имеющих $J \approx 0$. На основании исследования реакции нитроксильных бирадикалов с бутиламином было обнаружено, что в отличие от метилзамещенного субстрата, для которого наблюдалось раскрытие цикла под действием нуклеофила, спиро-замещенный бирадикал не вступал в реакцию с амином из-за стерического барьера, создаваемого объемными циклогексильными заместителями.



Основные результаты

Общий подход к мультиспиновым системам с жестким ферроцен-1,1'-диилзамещенным 1,3-дiazетидин-2,4-диаминовым линкером

Был разработан новый метод направленного синтеза спин-меченых 2,4-диимино-1,3-дiazетидиновых производных ферроцена, содержащих два разных спиновых носителя. В результате взаимодействия бис(иминофосфорана) **1** с 3-изоцианато-2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-оксидом (Nr-NCO) в растворе CH₂Cl₂ при комнатной температуре был получен бетаина **2**, к которому далее добавляли арилзамещенный изоцианат Ar-NCO. После обработки реакционной смеси выделяли соответствующие 2,4-диимино-1,3-дiazетидины **3** с различным присоединением парамагнитного заместителя (Схема 1) с выходами от 15% до 40% (Таблица 1).

Схема 1. Взаимодействия бис(иминофосфорана) **1** с Nr-NCO и Ar-NCO

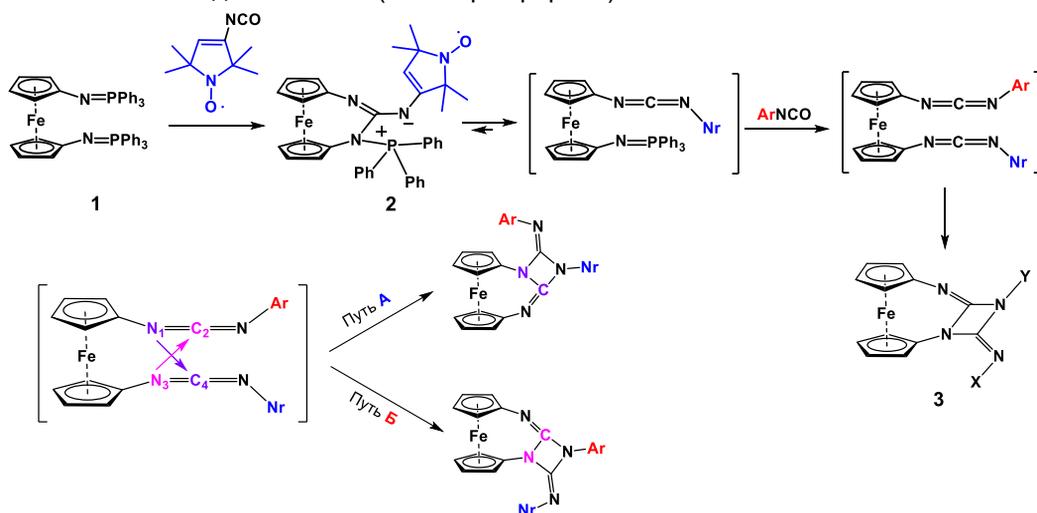


Таблица 1. Структура и выходы 2,4-диамино-1,3-дiazетидинов **3**

Product	Ar	Z	Y	Yield, %
3a	4-I-C ₆ H ₄	4-I-C ₆ H ₄	Nit	15
3b	3-I-C ₆ H ₄	3-I-C ₆ H ₄	Nit	15
3c	4-MeO-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	Nit	40
3d	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Nit	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	35
3e	C ₆ F ₅	Nit	C ₆ F ₅	19

Из данных Таблицы 1 следует, что заместитель в структуре изоцианата Ar-NCO оказывает влияние на направление внутримолекулярной циклизации. Так, взаимодействие бетаина **2** с изоцианатами Ar-NCO, имеющими электроноакцепторные заместители (Ar = 4-NO₂-C₆H₄ или C₆F₅), приводило к образованию продуктов **3d** или **3e** с арильным кольцом на атоме азота diaзетидина. Напротив, реакция **2** с изоцианатами Ar-NCO (Ar = 4-I-C₆H₄, 3-I-C₆H₄ или 4-MeO-C₆H₄) давала производные diaзетидина **3a–c** с шестичленным ароматическим кольцом на атоме азота имина.

Молекулярные и кристаллические структуры всех синтезированных продуктов **3** были определены с помощью монокристаллического рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

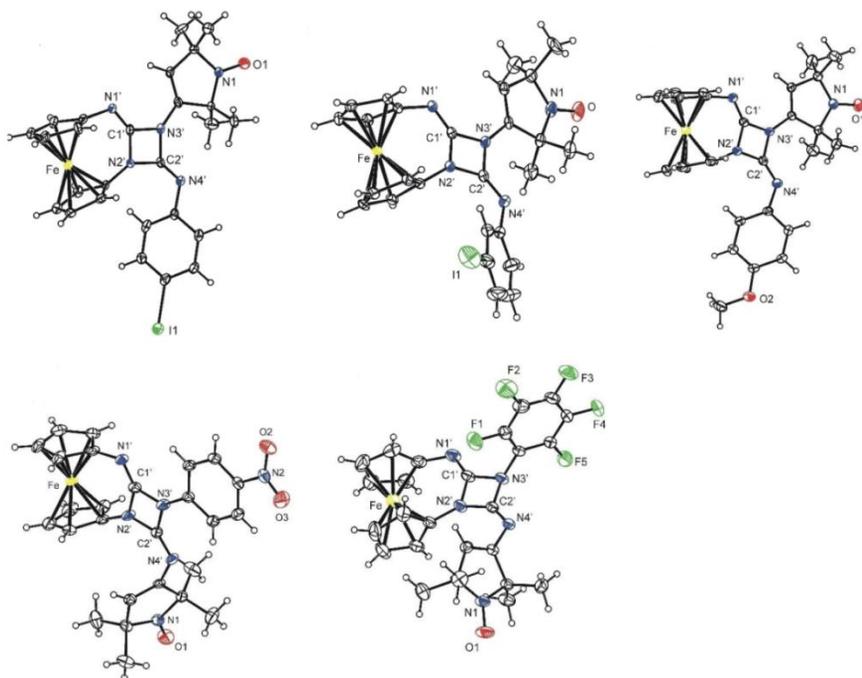
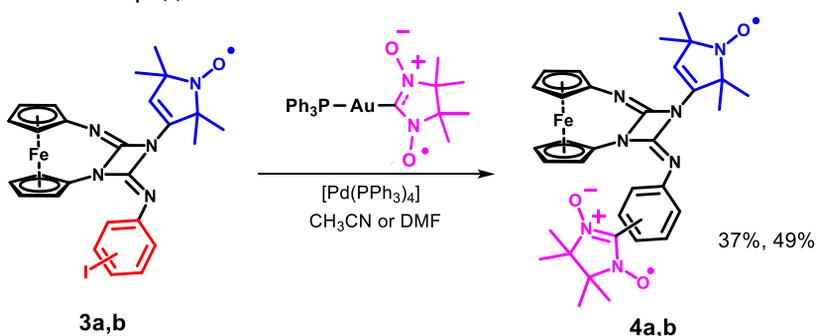


Рисунок 1. Молекулярные структуры 2,4-диамино-1,3-дiazетидинов **3**.

Далее иодпроизводные **3a** и **3b** вводились в катализируемое палладием кросс-сочетание с золотоорганическим соединением, что привело к получению целевых 2,4-диимино-1,3-дiazетидинов **4a** и **4b**, содержащих как нитронилнитроксидные, так и пирролин-N-оксильные радикалы, с выходом 37% и 49% соответственно (Схема 2).

Схема 2. Синтез бирадикалов **4**



Кристаллические структуры парамагнетиков были определены с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2). Благодаря наличию ферроцена (редокс-активного структурного шаблона) данные молекулы могут служить ценными предшественниками для трехспиновых ($S = 1/2$) систем, состоящих из иона ферроцена и нитроксидов.

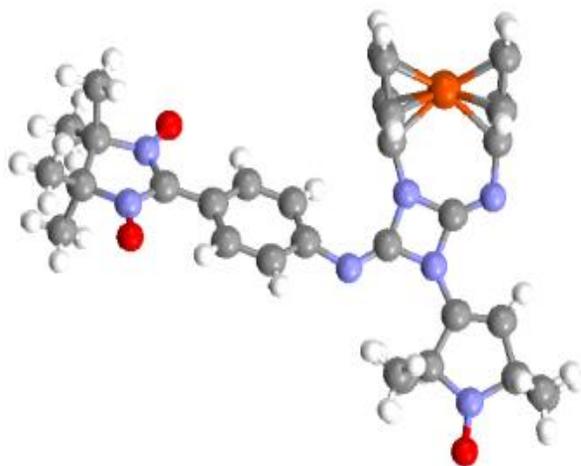


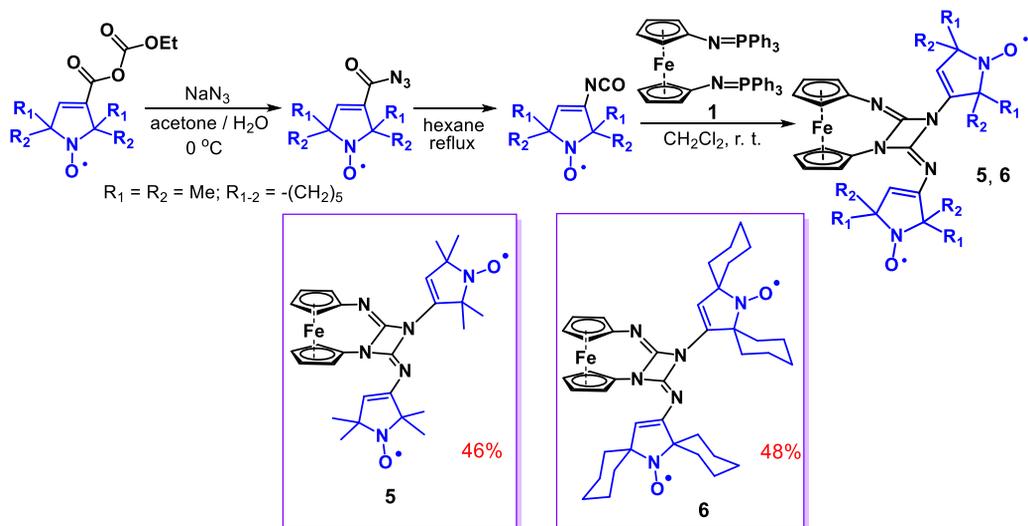
Рисунок 2. Молекулярная структура бирадикала **4a**

Влияние спиро-циклогексановых заместителей в структуре нитроксильных бирадикалов на динамическую поляризацию ядер

Спиро-замещенные нитроксильные бирадикалы широко используются в качестве реагентов для динамической поляризации ядер (DNP), что особенно важно для исследования биополимеров. Основным критерием их применимости в качестве поляризующих агентов является значение параметра спин–спинового обменного взаимодействия (J), который может значительно варьироваться при использовании различных линкеров, связывающих радикальные фрагменты.

С использованием разработанного нами подхода к мультиспиновым молекулам с ферроценовым ядром, были получены нитроксильные бирадикалы, содержащие метильные, либо спироциклогексановые заместители при группе N-O[•] для изучения реализуемого в них обменного взаимодействия, а также способности к поляризации. На первом этапе был осуществлен синтез спин-меченых изоцианатов, содержащих различные алкильные заместители при NO-группе. Далее эти соединения вводились во взаимодействие с бис(трифенилфосфоранилиденамино)ферроценом, давая в результате протекания реакции аза-Виттига целевые бирадикалы **5** и **6** (Схема 3).

Схема 3. Синтез бирадикалов **5** и **6** взаимодействием бис(иминофосфорана) **1** с R-замещенными 3-изоцианато-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-оксилами



Конечные продукты реакции были охарактеризованы с помощью ЯМР ^1H , инфракрасной (ИК) и масс-спектрологии. Кристаллические структуры парамагнетиков были определены с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3).

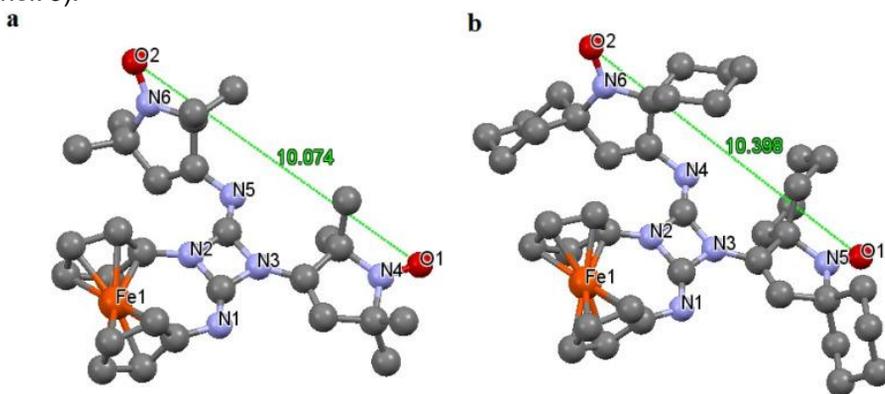


Рисунок 3. Молекулярные структуры бирадикалов **5** (a) и **6** (b) в кристалле (атомы водорода опущены для наглядности). Показаны расстояния (Å) между центрами радикалов

Для характеристики локальной структуры парамагнитных центров в радикалах **5** и **6** были осуществлены эксперименты ЭПР в X-диапазоне (9.4 ГГц, 0.35 Тл) с непрерывной волной (CW). На рисунке 4 изображены спектры ЭПР для разбавленных дегазированных растворов бирадикалов в толуоле, зарегистрированные при разных температурах.

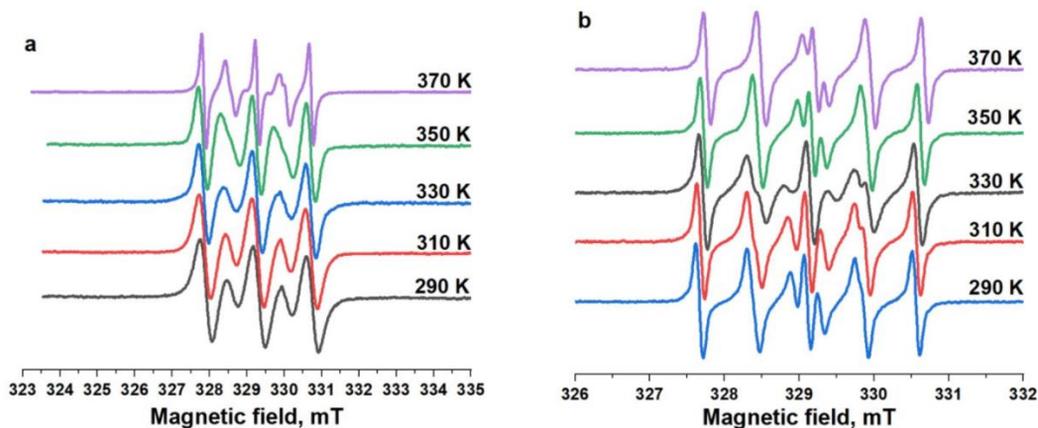


Рисунок 4. CW EPR спектры, записанные для растворов соединений **5** (a) и **6** (b) в толуоле ($\sim 10^{-4}$ M) при различных температурах ($T = 290 \div 370$ K).

Обнаруженное различие температурных зависимостей спектров ЭПР для бирадикалов, несущих либо метильные, либо спироциклогексановые заместители при группе N-O• могут быть объяснены наличием в растворах **5** и **6** множества конформеров с заметно отличающимися значениями параметров J или даже с широким распределением по J . Хотя рентгенография кристаллов бирадикалов фиксирует наличие единственного типа конформеров, тем не менее, в растворе может реализовываться равновесии между несколькими формами бирадикала, содержащего спироциклогексановые или метильные заместители. Для определения гипотетических типов конформеров, существующих в растворах бирадикалов, были выполнены квантово-химические расчеты методом DFT. Можно было полагать, что пирролиновые кольца в растворе могут вращаться вокруг одиночных связей N3–C и N5–C (нумерация приведена на рисунке 3) для обоих бирадикалов **5** (рисунок 4) и **6** (рисунок 5).

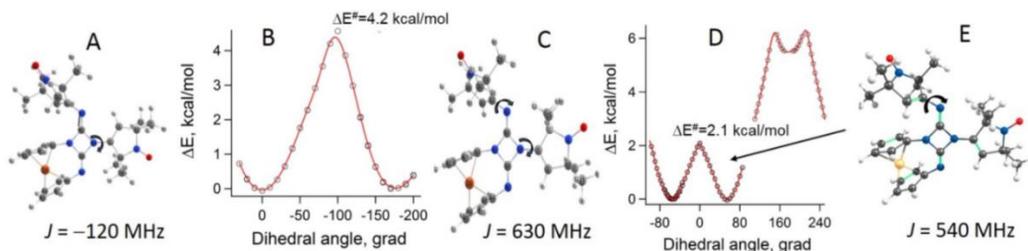


Рисунок 5. Энергетические сканирования (B,D), выполненные путем изменения двугранного угла с оптимизацией всех других координат для вращения вокруг связи N3–C (B) или N5–C (D) для бирадикала **5**: (C) после оптимизации структуры XRD, (A) после вращения вокруг связи N3–C и (E) после вращения вокруг связи N5–C2. ΔE^\ddagger обозначает барьеры вращения в ккал/моль, ΔE обозначает разницу в энергии между минимумами в ккал/моль

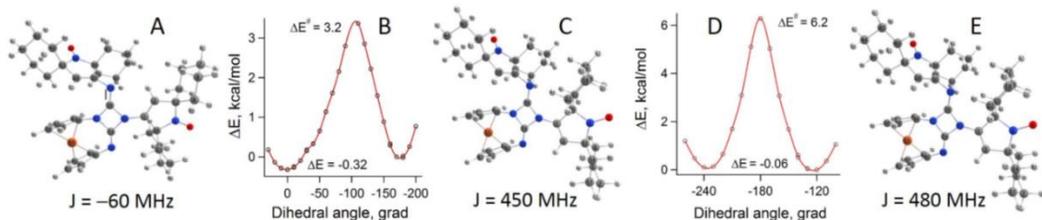
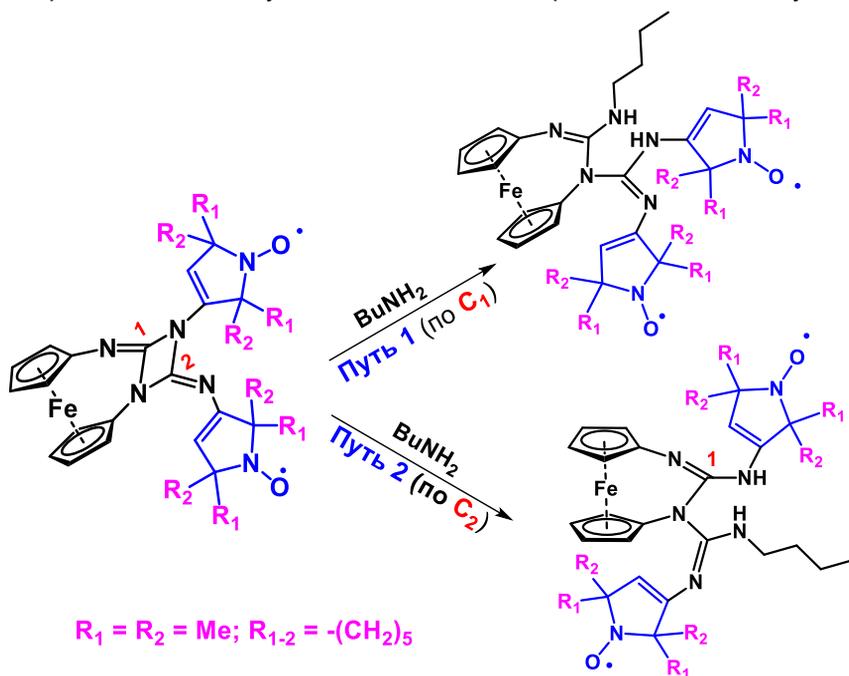


Рисунок 6. Энергетические сканирования (B,D), выполняемые путем изменения двугранного угла с оптимизацией всех других координат для вращения вокруг связи N3–C (B) или N5–C (D) для бирадикала **6**. ΔE^\ddagger обозначает барьеры вращения в ккал/моль, ΔE обозначает разницу в энергии между минимумами в ккал/моль. Также изображены геометрии конформеров **6**: (C) после оптимизации структуры XRD, (A) после вращения вокруг связи N3–C и (E) после вращения вокруг связи N5–C2.

Установлено, что замена метильных групп на спироциклы вблизи радикального центра приводит к увеличению вклада конформеров, имеющих $J \approx 0$. В этом случае коэффициент усиления динамической поляризации ядер уменьшается обратно пропорционально вкладу бирадикалов, имеющих незначительное обменное взаимодействие. Прирост DNP, наблюдаемый для бирадикалов с метильными заместителями, в три раза выше, чем у спиро-замещенных нитроксильных бирадикалов, и обратно пропорционален вкладу бирадикалов, проявляющих незначительное обменное взаимодействие.

На примере взаимодействия радикалов **5** и **6** с бутиламином была изучена возможность реализации нуклеофильного присоединения по двойной C=N связи, приводящего к раскрытию диазетидинового цикла. Были предложены два возможных направления реакции ферроценофановых бирадикалов с аминами (Схема 4).

Схема 4. Предполагаемые пути взаимодействия бирадикалов **5** и **6** с бутиламином



Учитывая, что ЭПР спектры соединения **6** оставались практически неизменными в течение реакции, можно предположить, что в спиро-замещенном бирадикале раскрытия кольца либо не происходит, либо реакция протекает по пути 1 (результатирующее расстояние между двумя нитроксильными фрагментами в случае атаки по атому **C₁** меньше, по сравнению с таковым для реакции по **C₂**). Возможно, это является следствием стерического барьера, создаваемого объемными циклогексильными заместителями при реакции по пути 2. Для метилзамещенного бирадикала **5** возможны оба пути; это обстоятельство ускоряет раскрытие кольца и значительно увеличивает вклад бирадикалов с $J \approx 0$. Результаты этого эксперимента ясно доказывают превосходство спиро-замещенных бирадикалов в нуклеофильных средах.

Таким образом, было обнаружено, что нуклеофильное раскрытие диазетидинового кольца под действием аминов приводит к снижению J . Присутствие объемных спиро-циклогексановых заместителей почти полностью ингибирует эту реакцию, следовательно, при проектировании бирадикалов в качестве реагентов для динамической поляризации ядер (DNP) необходимо учитывать двойной эффект спиро-заместителей: значительный вклад конформеров с $J \approx 0$, препятствующий проявлению DNP, но повышенную устойчивость к неблагоприятному взаимодействию с нуклеофилами.

Лаборатория гетероциклических соединений

Заведующий лабораторией - к.х.н. Семенов Николай Андреевич

Государственное задание Исследование супрамолекулярных ансамблей функционализированных (гет)ариламинов с краун-эфирами.

В предложении работ по изучению закономерностей самоорганизации супрамолекулярных водородно-связанных ансамблей циклических полиэфиров (краун-соединений) с функционализированными аминополигалоген(гет)аренами и поиску инструментов контроля селективности образования, структуры и свойств супрамолекулярных ансамблей синтезированы кристаллические супрамолекулярные 1D ансамбли 18-краун-6 эфира и аминобензонитрилов, в которых сочетаются два типа межмолекулярных взаимодействий – водородная связь и р-π электронные взаимодействия. Изучено влияние структурных особенностей полигалогенированных ариламинов, таких как природа и взаимное расположение протондонорных групп, акцепторных фрагментов и галогенов в ароматическом кольце, на флуоресцентные характеристики основного и возбужденного состояний молекул в гомокристаллах и сокристаллах с 18-краун-6. Выявлены ключевые факторы, контролирующие флуоресцентные эффекты при переходе от гомо- к сокристаллу.

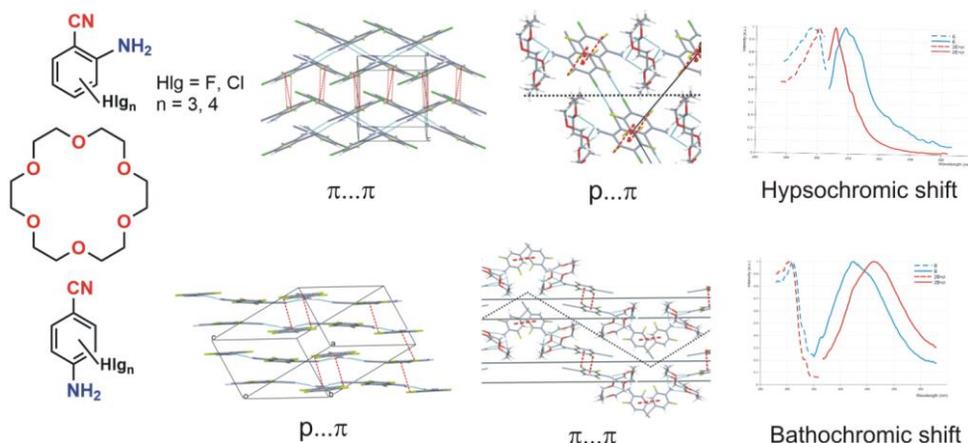


Рис. 1. Взаимосвязь между строением аминобензонитрила, трансформациями кристаллической упаковки при сокристаллизации с 18-краун-6 и флуоресцентными эффектами.

С использованием комбинации методов квантовой химии и колебательной спектроскопии осуществлено детальное исследование влияния заместителей на геометрию, электронную структуру, электростатические свойства, молекулярную топологию, и колебательные характеристики в серии производных пиридина, различающихся количеством, природой, положением галогенов и протондонорных amino- и гидроксигрупп, охарактеризована их кристаллическая структура и изучены супрамолекулярные синтоны. Обнаружены количественные корреляции между энергиями гомодимеров и характеристиками колебательных спектров, которые могут использоваться как инструменты анализа супрамолекулярной структуры кристаллов.

Синтез и исследование свойств производных имидазола, пиридина и пиримидина

В рамках цикла работ по синтезу и изучению свойств производных азагетероциклов, привлекательных для медицинской химии и материаловедения, синтезирован ряд новых производных имидазола, пиридина и пиримидина и изучены некоторые свойства этих соединений. В частности, изучено взаимодействие бис-N-гидроксиимидазолов с триметилфосфитом в ДМФА. Показано, что в этих условиях происходит восстановление гидроксиимидазола и алкилирование по атому азота. По-видимому, алкилирующим агентом является триметилфосфат, образующийся в ходе реакции из триметилфосфита (схема 1).

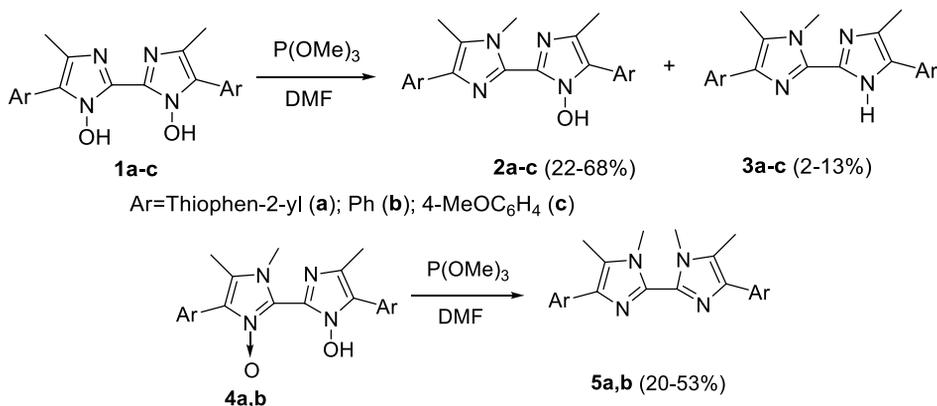


Схема 1. Взаимодействие бис-N-гидроксиимидазолов с триметилфосфитом.

Показано, что при взаимодействии алифатических гидросиламинооксидов с перфториндан-5-карбальдегидом в метаноле при комнатной температуре происходит образование N-гидроксиимидазолов (схема 2). Аналогичная реакция при нагревании приводит также к замещению фтора на гидроксильную группу в положении 6.

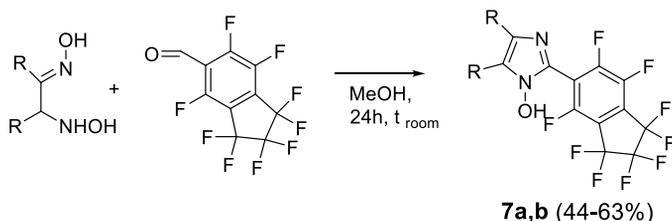


Схема 2. Реакция гидросиламинооксидов с перфториндан-5-карбальдегидом с образованием N-гидроксиимидазолов.

Синтезированы новые гетероциклические лиганды L1, L2 и L3 – производные имидазола и пиримидина (схема 3). В сотрудничестве с коллегами из ИНХ СО РАН синтезированы и изучены серии комплексных соединений с полученными лигандами. Так, на основе лиганда L1 получена серия комплексов железа, показавших свойства спин-кроссовера. На основе лиганда L2 получены комплексы цинка с увеличенной по сравнению со свободным лигандом эффективностью фотолюминесценции. На основе лиганда L3 получена серия медных, серебряных и цинковых комплексов.



Схема 3. Новые гетероциклические полидентатные лиганды.

Методами ИК-спектроскопии, ЯМР и РСА изучена азидо-тетразольная таутомерия 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3Н)-она и 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидина (схема 4). Показано, что при комнатной температуре первое существует в виде равновесной смеси двух тетразольных форм. При повышенной температуре зарегистрирована также азидная форма; второе соединение в хлороформе существует исключительно в азидной форме, а в ДМСО наблюдается равновесие между азидной и тетразольной формами.

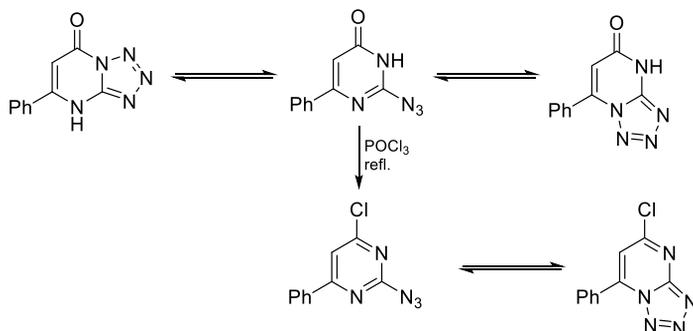


Схема 4. Синтез 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидина из 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3Н)-она и их таутомерные равновесия в растворе.

Синтез и исследование свойств халькоген-азотных гетероциклов

В рамках изучения халькоген-азотных гетероциклов привлекательных для материаловедения циклизацией азатиенов Ar-N=S=N-SiMe_3 под действием SeCl_2 , SCl_2 , S_2Cl_2 синтезированы 3,1,2,4-бензотиаселенадиазины, 1,3,2,4-бензодитиадиазины, 1,2,4,3,5-бензотритиадiazепины с использованием в качестве уходящей группы атомов водорода или иода (схема 5). Показано, что эти реакции имеют более сильные ограничения для 3,1,2,4-бензотиаселенадиазинов и 1,2,4,3,5-бензотритиадiazепинов, чем для 1,3,2,4-бензодитиадиазининов: для замыкания 3,1,2,4-тиаселенадиазинового цикла необходимо наличие активирующего заместителя в резонансном положении, а при реакции с S_2Cl_2 происходит замещение как иода, так и водорода.

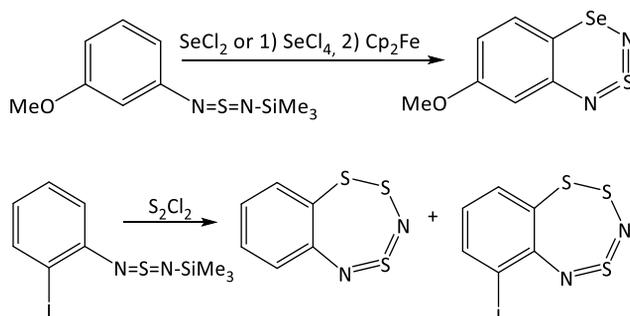


Схема 5. Синтез новых 3,1,2,4-бензотиаселенадиазина и 1,2,4,3,5-бензотритиадiazепина.

Показано, что гидролиз 3,1,2,4-бензотиаселенадиазина и 1,3,2,4-бензодитиadiaзина протекает сходным образом, приводя к 2-аминофенилселеноили тиосульфату аммония (схема 6). При гидролизе 3,1,2,4-бензотиаселенадиазина спектроскопически (ЯМР ^{77}Se) зафиксировано образование интермедиата с группой $-\text{Se}-\text{N}=\text{S}=\text{O}$. Реакции 3,1,2,4-бензотиаселенадиазинов и 1,3,2,4-бензодитиadiaзинов с SCl_2 также протекают сходным образом, приводя к солям 2,1,3-бензотиаселеназолия или 1,2,3-бензодитиазолия, соответственно. В случае 5,8-ди-*трет*-бутил-1,3,2,4-бензодитиазина идентифицирован (РСА) также комплекс такой соли с необычным продуктом окисления исходного гетероцикла.

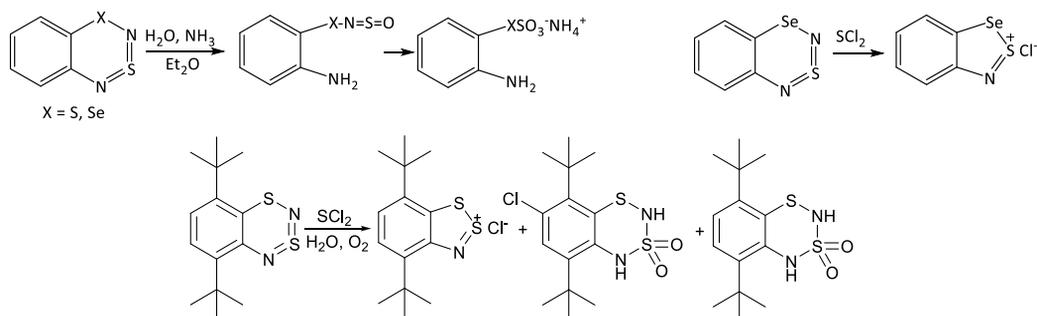


Схема 6. Некоторые химические свойства 1,3,2,4-бензодихалькогенадиазинов.

Базовый бюджетный проект «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков», координатор к.х.н. И. А. Кирилюк

Термолизом новых (см. выше) и ранее синтезированных диhaлькогенадиазинов (xaлькоген = S, Se) и в одном случае тритиadiaзепина генерированы новые 1,2,3-диhaлькогеназолилы (радикалы Херца), охарактеризованные ЭПР (схема 7). Полученные радикалы привлекательны как строительные блоки новых магнитных / полупроводниковых материалов.

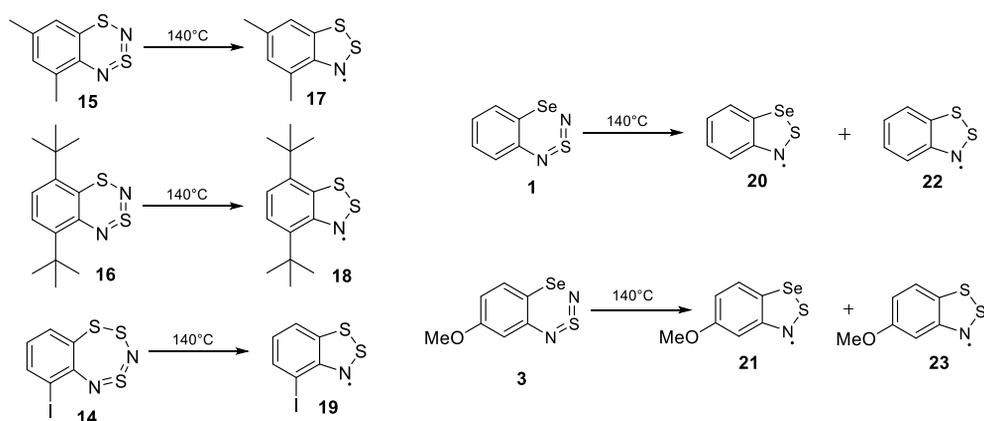


Схема 7. Термолиз 1,3,2,4-диhaлькогенадиазинов и 1,2,4,3,5-тритиadiaзепина с образованием радикалов Херца.

Экспериментальными (ЦВА, ЭПР) и теоретическими (DFT) методами изучена большая серия полигалогенированных (4,5,6,7-тетрагалo и 4,7-дигало) 2,1,3-

бензохалькогенадиазолов (халькоген = S, Se, Te). Показано, что акцепторные свойства молекул, выраженные в экспериментально измеренных потенциалах первого одноэлектронного восстановления (рисунок 2) и вычисленных методами квантовой химии значениях сродства к электрону, усиливаются с ростом атомного номера галогена. Обнаруженный тренд для серии изоструктурных полигалогенированных молекул является нетривиальным: атомы «тяжелых» галогенов (Br, I), обладая меньшей атомной электроотрицательностью позволяют получать более акцепторные молекулы.

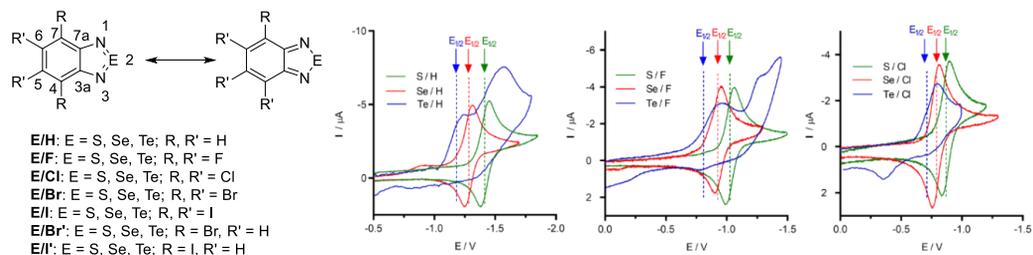


Рисунок 2. Полигалогенированные 2,1,3-бензохалькогенадиазолы и их циклические вольтамперограммы.

Проект РНФ № 21-73-10291 «Халькоген-азотные гетероциклы – рецепторы заряженных и нейтральных оснований Льюиса: синтез и некоторые аспекты супрамолекулярной химии», руководитель к.х.н. Н. А. Семенов

В рамках исследования супрамолекулярной химии 1,2,5-халькогенадиазолов синтезирована серия анионных комплексов 5,6-дициано[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиразина с галогенид-ионами (схема 8, рисунок 3). Показано, что комплексы построены через образование халькогенных связей Se...X (X = Cl, Br, I). Комплексы имеют разнообразную топологию кристаллических структур. Комплексы охарактеризованы РСА, а также спектральными методами в растворе и твердом теле. Измерены константы комплексообразования с хлорид и бромид-ионами. Показано, что комплексы в растворе связаны слабее, чем аналогичные комплексы 3,4-дициано-1,2,5-халькогенадиазолов, изученные ранее.

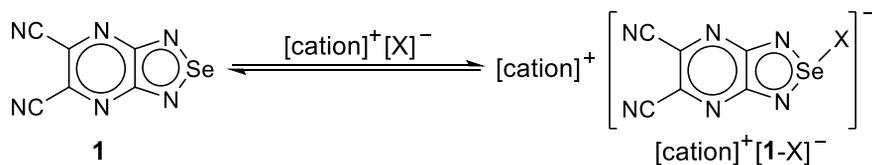


Схема 8. Взаимодействие 5,6-дициано[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиразина с галогенидами в растворе.

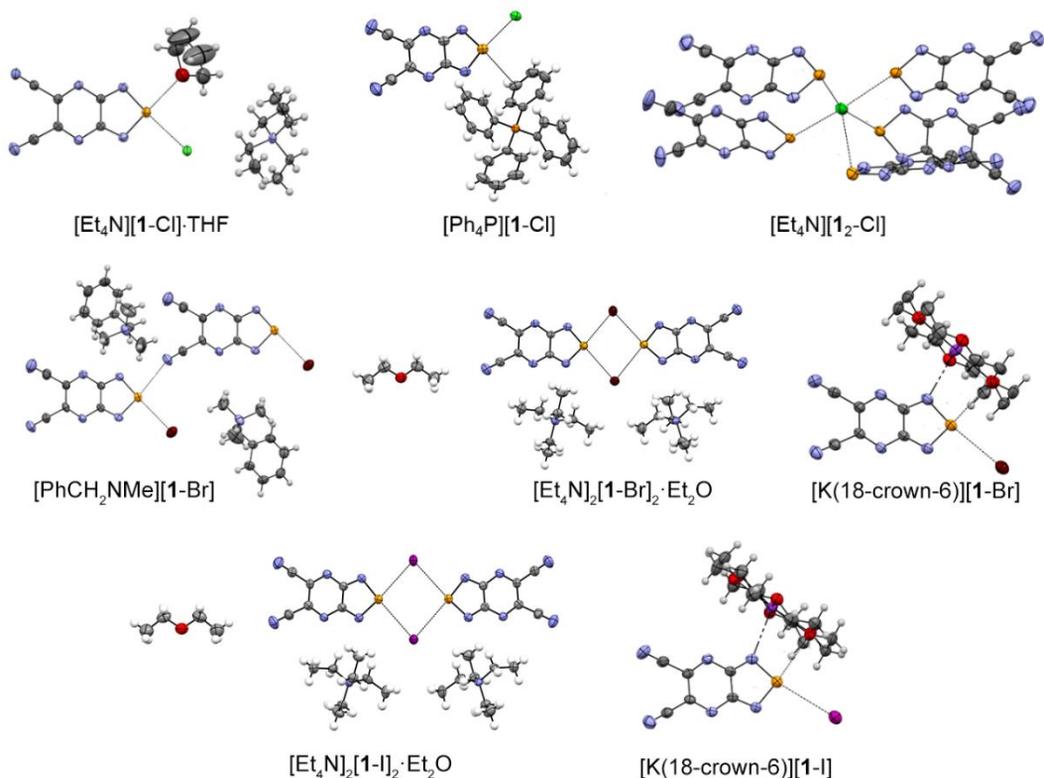


Рисунок 3. Структуры полученных супрамолекулярных комплексов по данным РСА.

Получены супрамолекулярные полимерные комплексы 3,4-дициано-1,2,5-теллурадиазола с тетраметилэтилендиамином, построенные на халькогенных связях $\text{Te}\dots\text{N}$ (схема 9). При кристаллизации из ароматических растворителей молекулы последних входят в кристаллическую упаковку комплексов, т.е. супрамолекулярный полимер служит матрицей для включения молекул ароматических растворителей. При этом происходит перенос заряда с молекул растворителя на теллурадиазол, что сопровождается изменением спектральных характеристик системы.

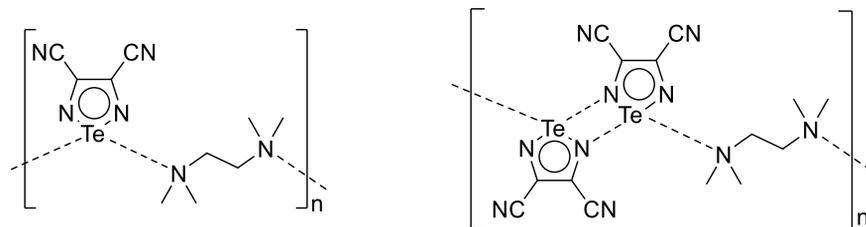


Схема 9. Супрамолекулярные полимеры 3,4-дициано-1,2,5-теллурадиазола с ТМЕДА.

Также получены комплексы 3,4-дициано-1,2,5-теллурадиазола с галогенидами меди (I) CuX , в которых помимо координационной связи N-Cu молекула стабилизирована дополнительной халькогенной связью $\text{X}\dots\text{Te}$ (рисунок 4). Образование внутримолекулярной халькогенной связи между лигандом X и халькогеном можно рассматривать как инструмент дизайна новых координационных соединений с халькогенадиазолами, которые сами по себе являются довольно слабыми N -донорными лигандами.

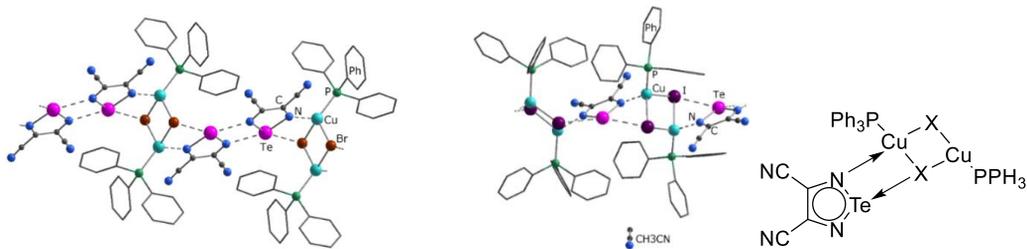


Рисунок 4. Структура комплексов 3,4-дициано-1,2,5-теллурадиазола с $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{X}$, $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$.

Проект РФФИ № 20-33-90232 «Новые 1,2,5-халькогенадиазолы и их анион-радикальные соли для создания функциональных молекулярных материалов – синтез, строение и свойства», руководитель к.х.н. Н. А. Семенов

В продолжение работ по поиску новых подходов к получению анион-радикальных солей производных 1,2,5-халькогенадиазолов, привлекательных для органического материаловедения показано, что взаимодействие 5,6-дициано[1,2,5]селенадиазола[3,4-*b*]пиазина с карбонатами щелочных металлов в тгф в присутствии краун-эфиров неожиданно приводит к образованию анион-радикальных солей, идентифицированных с помощью ЭПР (схема 10). Аутентичность полученной калиевой соли доказана сравнением параметров элементарной ячейки полученного образца, с параметрами этой же соли, полученной ранее другим методом. На данный момент не ясна природа восстановителя в этой реакции. По всей видимости присутствие карбонатов катализирует окисление молекул растворителя.

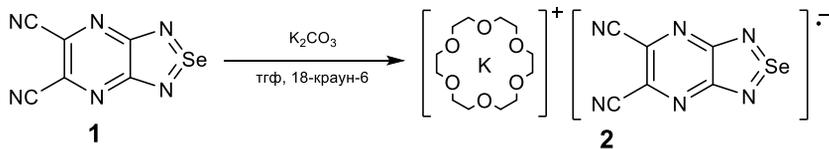


Схема 10. Восстановление селенадиазола **1** карбонатом калия в тгф.

Для дальнейшего исследования редокс свойств в рамках базового проекта FWUE-2021-0008 «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков» синтезированы и структурно охарактеризованы ранее неизвестные 4,5,6,7-тетрафтор-2,1,3-бензотеллурадиазол и 4,5,6,7-тетрабром-2,1,3-бензотиа- и селенадиазолы (рисунок 5).

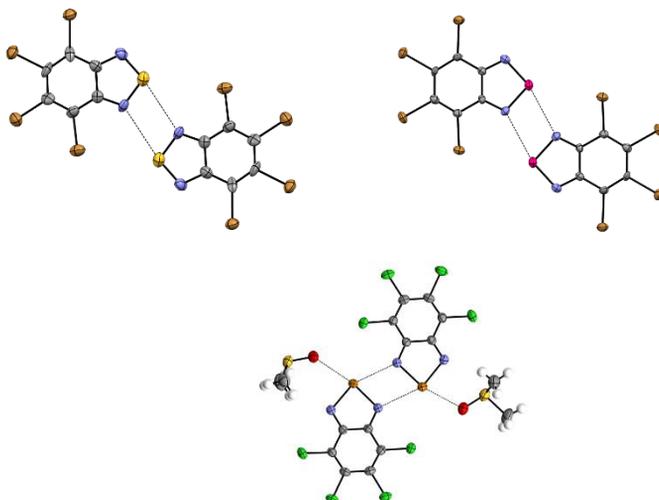


Рисунок 5. Слева направо: строение 4,5,6,7-тетрабром-2,1,3-бензотиадазола, 4,5,6,7-тетрабром-2,1,3-бензоселенадиазола и 4,5,6,7-тетрахлор-2,1,3-бензотеллурадиазола (в виде 1:1 сольвата с ДМСО) по данным РСА.

Грант Президента РФ № МК-1533.2021.1.3 «Получение и исследование свойств новых комплексов с переносом заряда на основе электроноакцепторных 1,2,5-халькогенадиазолов для создания материалов для органической электроники», руководитель к.х.н. Е. А. Чуланова

Выделен и охарактеризован методами РСА, ЦВА и оптической спектроскопией ряд полисопряженных производных халькогенадиазолов (рисунок 6). Показано, что электрохимическое восстановление данных соединений обратимо и приводит к получению долгоживущих анион-радикалов, охарактеризованных методом ЭПР.

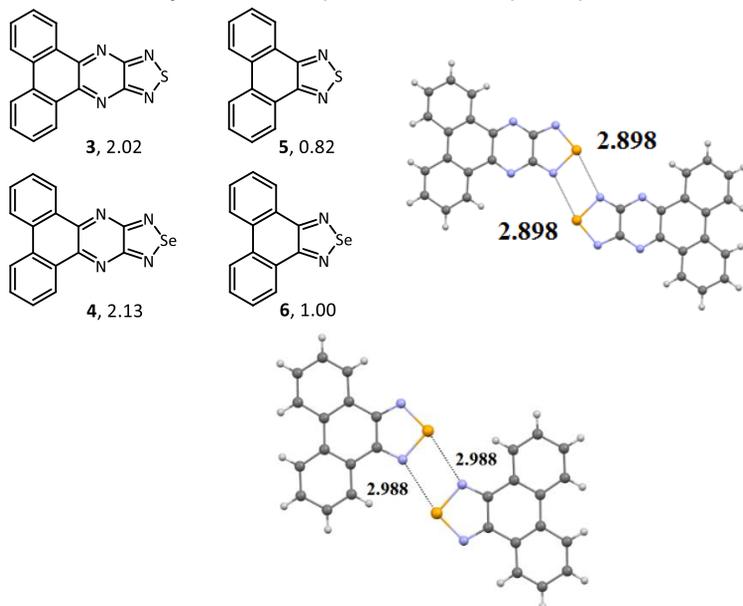


Рисунок 6. Структуры и первое адиабатическое сродство к электрону аннелированных халькогенадиазолов, а также кристаллические структуры селенадиазолов по данным РСА.

Показано, что замена серы на селен, а также большая протяженность сопряженной π-системы приводит к усилению π-π взаимодействий между соседними молекулами, и, как следствие к меньшему межплоскостному расстоянию в π-стопках. Также это приводит к значительному снижению потенциала восстановления, что указывает на большую перспективность именно селенадиазолов в качестве материалов в органической электронике.

Проект РНФ № 21-13-00216 «Аномальная люминесценция комплексов цинка(II) и фотоперенос протона», руководитель д.х.н. М. Б. Бушуев (ИНХ СО РАН)

В рамках проекта проводился направленный синтез лигандов – производных имидазола и пиримидина (Госзадание НИОХ СО РАН), имеющие в качестве заместителей пиридиновый, хиназолиновый, или пиразольный цикл. Полученные лиганды имеют два сайта пространственно разделенных: сайт связывания металла и сайт внутримолекулярного фотопереноса протона (ESIPT). На основе полученных лигандов синтезированы комплексы цинка(II). Изучены люминесцентные свойства лигандов и комплексов с Zn(II), проведены квантовохимические расчёты, целью которых было не только установление механизмов поглощения и эмиссии, но и выяснение причин, ответственных за изменение количества и положения полос флуоресценции при переходе 1) от твёрдого состояния к раствору, 2) от свободных лигандов к комплексам цинка 3) от менее сопряжённой π-системы лиганда к более сопряжённой π-системе лиганда.

Так, например, синтезирован 1-гидрокси-5-метил-4-(пиридин-2-ил)-5-(хинолин-2-ил)-1*H*-имидазола **L^{QH}** конденсацией монооксида с хинолин-2-карбальдегидом и аммиаком (схема 11). Реакцией ZnHal₂ с **L^{QH}** получены комплексы [Zn(HL^Q)Hal₂] (Hal = Cl, Br, I), способные к ESIPT. В твердом состоянии **L^{QH}** и [Zn(HL^Q)Hal₂] люминесцируют в оранжевой области (λ_{max} = 600–650 нм). Координация **L^{QH}** с ионами Zn²⁺ приводит к увеличению квантового выхода фотолюминесценции.

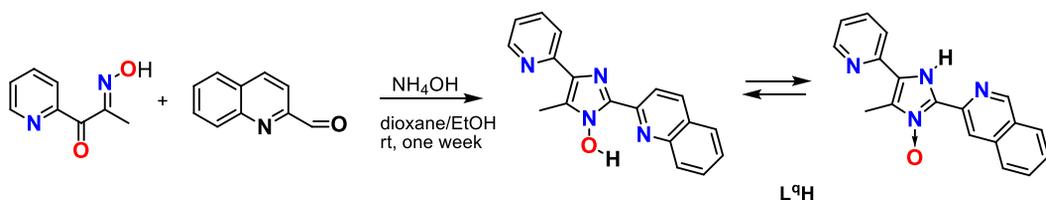


Схема 11. Синтез нового лиганда **L^{QH}** и его таутомерные N-гидрокси и N-оксидная формы.

Лаборатория азотистых соединений

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

Государственное задание Цель исследований в рамках темы FWUE-2022-0004 «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков» – создание новых заряженных и нейтральных органических парамагнетиков с целью углубления имеющихся фундаментальных знаний и представлений об органических веществах с открытой электронной оболочкой, а также получения перспективных магнитных и электрических функциональных молекулярных материалов.

Продолжено изучение возможностей разработанного в 2021 г подхода к синтезу пространственно затруднённых нитроксильных радикалов, заключающегося в присоединении этинилмагнийбромиды к циклическим нитронам с последующим гидрированием терминального ацетиленового фрагмента и окислением. Показано, что этот метод, носит универсальный характер и может быть использован для получения пространственно затруднённых нитроксильных радикалов разных типов, в частности, с высокими выходами были получены пространственно затруднённые pH-чувствительные спиновые зонды – производные пергидоимидазол-1-оксила и 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксила. Синтезированный нами ранее частично дейтерированный пространственно затруднённый спиновый зонд 2-(4-((2-(4-амино-4-карбоксибутанамидо)-3-(карбоксиметиламино)-3-оксопропилтио)метил)фенил)-4-пирролидино-2,5,5-триэтил-(D₁₁)-2,5-дигидро-1H-имидазол-1-оксил был успешно использован для визуализации распределения внеклеточной кислотности в тканях живых мышей и мониторинга её изменения в тканях ксенографической опухоли при терапии противораковым препаратом 4-(3-(4-фторфенил)уреидо)бензолсульфамидом.

Устойчивый к восстановлению итроксильный радикал 3,4-ди-(гидроксиметил)-2,2,5,5-тетраэтилпирролидин-1-оксил был использован для исследования поведения металлорганической каркасной структуры ZIF-8 на основе цинка и 2-метилимидазола в средах для культивирования клеток. Исследование показало, что ZIF-8 с включениями нитроксильного радикала могут быстро разрушаться под действием компонентов буферных растворов и компонентов клеточной среды и этот эффект необходимо учитывать при изучении ZIF-8 как средства доставки фармпрепаратов в модельных клеточных культурах.

Впервые синтезирован гидроксиламиновый спиновый зонд 1-гидрокси-2,2,6,6-тетра-(²H₃)-метил-4-триметиламмоний-(3,3,5,5-²H₄, 1-¹⁵N)-пиперидина хлорид. Показано, что он обладает вдвое большей чувствительностью к супероксидному анионрадикалу по сравнению с обычными (¹⁴N) гидроксиламиновыми зондами, причём дублетный спектр образующегося радикала не перекрывается со спектрами обычных нитрооксидов и биогенных радикалов, которые могут присутствовать в образцах. Это позволяет проводить независимые измерения с использованием сразу двух гидроксиламиновых зондов (¹⁴N и ¹⁵N) с разным распределением в клетках. С помощью этого метода продемонстрирована взаимосвязь между ферментативным комплексом НАДФН-оксидазы (Nox2KO) на внешней клеточной мембране и выработкой супероксида митохондриями в спленоцитах. Гидроксиламиновый спиновый зонд 1-гидрокси-2,2,6,6-тетраметил-4-триметиламмонийпиперидина хлорид успешно использован для исследования роли АФК в опылении цветковых растений из разных таксономических групп, максимально удалённых друг от друга на филогенетическом древе. Растения

показали различные динамики изменения выработки АФК по мере созревания пестиков. Показано, для более развитых растений концентрация перекиси водорода экссудатах пестиков выше, что связано с эволюцией фермента супероксиддисмутаза и изменением роли АФК и перекиси водорода в регуляции прорастания пыльцы.

Предложен новый способ синтеза пространственно затруднённых нитроксильных радикалов пиперидинового ряда, основанный на кислотно-катализируемой реакции кетонов и бета-аминокетонов с последующим окислением в нитроны и присоединением металлорганических соединений.

Синтезированы и охарактеризованы методами электронного парамагнитного резонанса и циклической вольтамперметрии новые селенадиазолиды и дихалькогеназолилы.

Разработан метод синтеза стереоизомерных трис(имидазолин)фенолов, основанный на конденсации гидроксиламинокетонов с 2,4,6-триформилфенолом в присутствии ацетата аммония. Окисление этих соединений периодатом натрия получены соответствующие трис-4*H*-имидазол-3-оксиды. Показано, что полученные соединения способны окисляться гексацианоферратом (III) калия в щелочной среде, в двухфазной системе вода / хлористый метилен до гибридных радикалов, один из которых удалось выделить в твёрдом виде. Изучены реакции 2-незамещённых 4*H*-имидазол-3-оксидов с индолами в присутствии хлористого ацетила. Показано, что эти превращения протекают по схеме «присоединение-отщепление» в реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H АЕ). В результате был получен ряд новых бифункциональных азаетероциклических производных с выходами до 95%.

Разработан метод введения алифатических аминов по альдонитронной группе *N*-оксидов 2*H*-имидазола в системе I_2 – *tert*-бутилгидропероксид. В результате была получена серия из 16 новых гетероциклических производных аминонитронов с выходами до 97%.

Синтезирован ключевой спиро-трициклический бирадикал с двумя этинильными группами для синтеза спироциклических бирадикалов содержащих в молекуле одновременно, как мезогенный, так и ионный фрагменты.

В сотрудничестве с ИОХ им. Зелинского РАН, МТЦ СО РАН, МГУ и ИХКиГ СО РАН подготовлен и опубликован обзор по химии сопряжённых нитроксильных радикалов для журнала «Успехи химии» (79 стр., 641 ссылка).

Проект № 22-73-00098 «Исследование стереоэлектронных эффектов нитроксильных радикалов пирролидинового ряда. Подходы к созданию функциональных спиновых зондов нового типа», рук. к.х.н. Добрынин С.А., отчёт за I год финансирования – в марте –апреле 2023.

Грант РФФИ № 21-73-00281 «Синтез водорастворимых пространственно затруднённых нитроксильных радикалов ряда пирролидина - перспективных спиновых зондов и контрастных агентов для томографии» рук. к.х.н. Таратайко А.И.

1. Синтезирована серия 1,4-нитрокетонов посредством двух подходов, основанных на реакции Михаэля: 1. Присоединение анионов нитросоединений к α,β -непредельным кетонам 2. Присоединение анионов β -кетозэфиров к нитроалкенам. Показано, что данный способ позволяет вводить в молекулы нитрокетонов одновременно как стерически объёмные заместители (этил, пропил, трет-бутил), так и функциональные группы легко трансформируемые в гидрофильные (карбоксиметильная, карбоксиэтильная). Данные способы

позволяют варьировать место присоединения гидрофильного фрагмента к гетероциклическому остову. Все полученные соединения охарактеризованы комплексом необходимых физико-химических анализов: ЯМР-, ИК-, масс-спектроскопия, элементный анализ.

2. На основании 1,4-нитрокетонов с помощью восстановительной циклизации с хорошими выходами получен набор кетонитронов ряда пирролин-N-оксида являющихся ближайшими предшественниками в синтезе нитроксильных радикалов.

3. Показано, что сложноэфирная группа, содержащаяся в боковой цепи кетонитронов, легко может быть модифицирована в необходимую гидрофильную функцию: либо в карбоксильную группу, либо в гидроксиметильную группу.

4. Показано, что трет-бутилзамещенный кетонитрон, содержащий одну карбоксиэтильную группу в боковой цепи вступают в реакцию с этинилмагнийбромидом исключительно по связи C=N нитрона. Образующийся при этом гидроксилламин может быть окислен в нитроксильный радикал. Трет-бутилзамещенный кетонитрон, содержащий две карбоксиэтильные группы в боковой цепи, напротив, не вступает в реакцию с этинилмагнийбромидом даже при длительном выдерживании.

5. Показано, что тройная связь в молекуле нитроксильного радикала, содержащего карбоксильную функцию, практически не подвергается каталитическому гидрированию. Данного недостатка можно избежать с помощью превращения карбоксильной группы в сложноэфирную. Дальнейшая трансформация промежуточно образующегося гидроксилламина позволяет получить целевой пространственно затрудненный нитроксильный радикал, содержащий гидрофильный (карбоксильный) фрагмент.

6. Показано, что трет-бутилзамещенные кетонитроны, содержащие одну или две защищенные гидроксипропильные группы в боковой цепи, гладко реагируют с этиллитием с образованием соответствующих гидроксилламинов, которые легко могут быть превращены в целевые водорастворимые нитроксильные радикалы.

7. Показано, что все синтезированные в работе гидроксилламины, являющиеся прямыми предшественниками нитроксильных радикалов, легко окислятся в последние в мягких условиях кислородом воздуха в присутствии каталитических количеств метиленового синего.

8. Химическое строение всех синтезированных нитроксильных радикалов надежно доказано комплексом необходимых физико-химических анализов: ЭПР-, ИК-, масс-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия (с восстановленных форм) и данными элементного анализа.

9. Для всех синтезированных за отчетный период нитроксильных радикалов были измерены параметры спектров ЭПР, коэффициент распределения в системе октанол-вода и константа скорости взаимодействия с аскорбатом.

По данным материалам опубликована статья в журнале *Molecules*.

Стипендия президента СП-514.2021.4 «Разработка простого метода синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов пиперидинового ряда», рук. к.х.н. Добрынин С.А.:

На основе полученных за прошлый отчетный период производных пиперидина были получены пространственно затрудненные нитроксильные радикалы с различными заместителями во 2 и 5 положении гетероцикла. Были разработки

способы окисления 5-незамещенного производного пиперидина с получением соответствующего альдинитрона.

2,2,5-тризамещенные производные пиперидина оказались более удобными объектами для получения пространственно затрудненных нитроксильных радикалов. Было показано что использование низкоосновных металлоорганических соединений в реакции с пространственно нагруженными нитронами приводит к введению четвертого заместителя с высоким выходом.

Лаборатория микроанализа

Заведующий лабораторией – к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна

Государственное задание. В 2022 году лаборатория микроанализа проводила исследовательские работы в соответствии с приоритетным направлением 1.4.3.2 «Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины, химической экологии и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности» (№ 1021051503141-0-1.4.1). 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»:

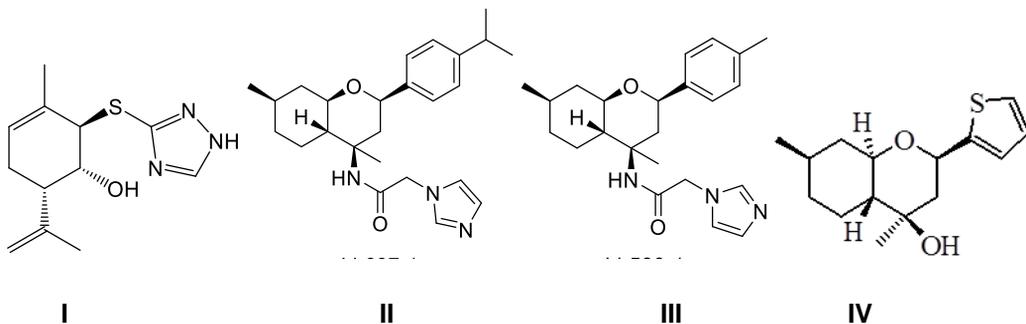
(1) изучение содержания металлов и металлоидов в составе синтетических органических и природных объектов с использованием атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой; разработка методик пробоподготовки для выполнения микроанализов; разработка методик анализа лекарственных препаратов и растительного сырья.

➤ Предложен унифицированный подход к анализу новых перспективных соединений, обладающих высокой фармакологической активностью и низкой токсичностью, который позволит быстро и последовательно определять чистоту соединений, достоинства и недостатки их фармакологических свойств, возможности дальнейшего их использования в доклинических и клинических испытаниях. Он состоит из нескольких последовательных этапов:

- Доказательства структуры и элементного состава, исследования основных свойств соединения-лидера комплексом физико-химических методов.
- Разработки и валидации аналитических методик определения возможных органических и неорганических примесей (остаточные органические растворители, технологические и элементные примеси) для доказательства чистоты синтезированного соединения.
- Разработки и валидации биоаналитических методик определения исследуемых соединений в биологических жидкостях методом ВЭЖХ-МС/МС для получения фармакокинетических профилей соединения при введении различных лекарственных форм и расчета фармакокинетических параметров.

С применением предложенного подхода проводится исследование соединения **I**, обладающего противопаркинсоническим действием, а также начато изучение соединений **II** и **III**, оказывающих воздействие на центральную нервную систему.

Для определения элементных примесей предложены и валидированы методики определения **Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Pd, Ru, Ag, Pt, Mo, Al, и Fe** в соединении **IV**, обладающем анальгетической активностью, с использованием атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой.



➤ Продолжено использование метода атомно-эмиссионной спектрометрии с микроволновой плазмой, с различными способами пробоподготовки, для органического элементного анализа, расширен круг определяемых гетероэлементов.

Разработанные микрометоды были успешно использованы с требуемой в элементном органическом анализе точностью 0.3-0.5 % абс.:

- для определения халькогенов (Se, Te) в производных халькогенодиазолов с различным содержанием галогенов, в том числе фтора;
- для определения селена и теллура в элементоорганических комплексах при совместном присутствии;
- для определения фосфора в арилфосфинах и их комплексах с металлами;
- для определения металлов в металлорганических комплексах.

Изучена селективность экстракции металлов D_2 -симметричными терпеновыми производными ряда 1,12,14,25-тетраокса-2,5,8,11,15,18,21,24-октаазациклогексакоза-2,10,15,23-тетраена, а также α -пиненовыми производными диазафлуоренов. Вновь найдена склонность исследуемых соединений к экстракции Au, Pd, Pt. При этом циклическое производное α -пинена показало высокий процент извлечения Au (90.7%). Соединение, включающее в структуру 3-карен, экстрагировало Au на 75.4%. Лиганд, содержащий лимонен, экстрагировал исключительно Au (29.4%). Группа диазафлуоренов также способна селективно экстрагировать благородные металлы Au, Pd, Ru, причем для Au и Pd процентное извлечение близко к количественному. Проведен ряд экспериментов по реэкстракции палладия из органической фазы в водную с использованием растворов тиомочевины. Проведено извлечение палладия из отработанных катализаторов на основе оксида алюминия и угля.

(2) исследование особенностей пробоподготовки и анализа основных органических элементов и металлов в составе фторорганических соединений.

Для анализа фтора в трудногорючих и сложных фторорганических соединениях разработаны специальные добавки, обеспечивающие полное разложение веществ. С помощью спектрофотометрического метода, основанного на образовании комплекса фторида с лантан-ализаринкомплексом, проанализированы различные фторорганические соединения с содержанием фтора от 1.5 до 70 %, в структуре которых присутствуют гетероэлементы – сера, хлор, бром, фосфор, бор, селен, теллур – в различных сочетаниях, а также металлы. Установлено, что погрешность определения не превышала 0.5 абс. %.

(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.

- Проведены исследования элементного состава голоценовых богатых органическим веществом сапропелевых отложений озера Духовое, расположенного недалеко от Байкала.
- С использованием ВЭЖХ с диодно-матричным детектором были исследованы экстракты, полученные из домотканых культовых предметов хантов и манси конца XVIII века.

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» (№ 1021051403061-8-1.4.1). Блок 4.

1.1 Терпеновые производные для селективной экстракции благородных металлов

Производные дипинодиазафлуорена

Синтезированные ранее производные дипинодиазафлуорена (рис. 1-1) исследованы в процессах экстракции металлов в системе жидкость–жидкость (совместно с Лабораторией микроанализа НИОХ СО РАН). Синтезированные соединения 1–6 способны селективно извлекать палладий и золото из сложных смесей металлов (рис. 1-2).

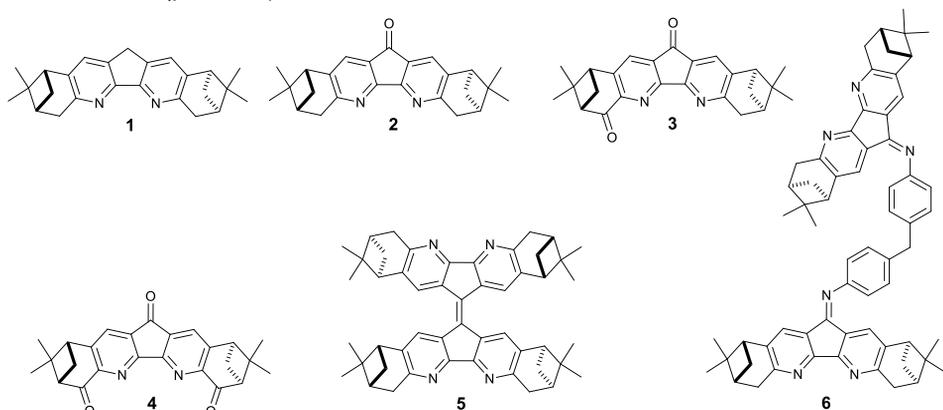


Рис. 1-1. Синтезированные ранее производные дипинодиазафлуорена 1–6 для испытаний их экстракционной способности в отношении переходных металлов.

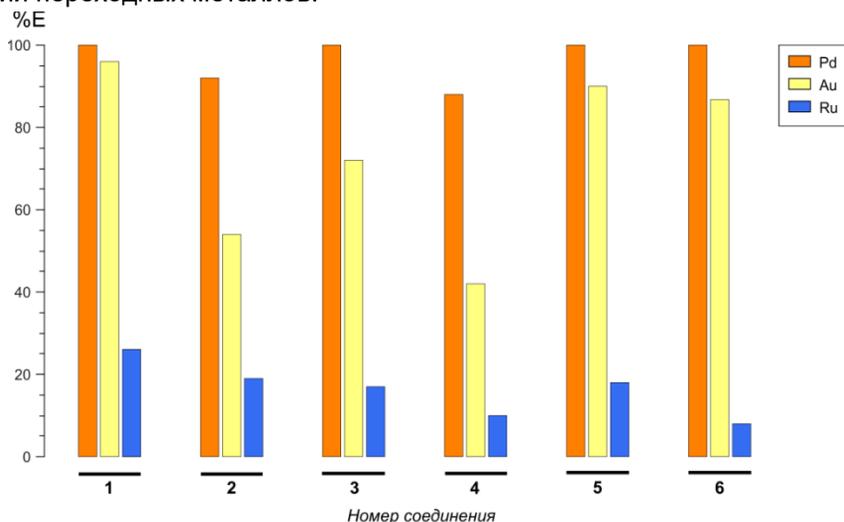


Рис. 1-2. Степень экстракции (%E) элементов из кислого водного раствора (pH 1.2), содержащего щелочные металлы (Li, Na, K), $3d$ -элементы (Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn) и благородные металлы (Ru, Rh, Pd, Ir, Pt, Au) в результате однократной экстракции под действием растворов соединений 1–6 в $CHCl_3$ при 298 К.

Терпен-содержащие макроциклические соединения типа тетрааминотераоксимов

Показано, что C_2 -симметричные бис(α -аминоксимы), полученные из монотерпеновых углеводов (+)-3-карена, (-)- α -пинена и (+)-лимонена, при обработке метилхлоридом в условиях межфазного катализа претерпевают внутримолекулярную шивку по оксимным группам с образованием D_2 -симметричных макроциклов с хорошими препаративными выходами (35–64 %) (схема 1-1). D_2 -симметричные макроциклы **7–9** и полупродукт **10** представляют собой кристаллические липофильные органические вещества, хорошо растворимые даже в небольших количествах малополярных растворителей.

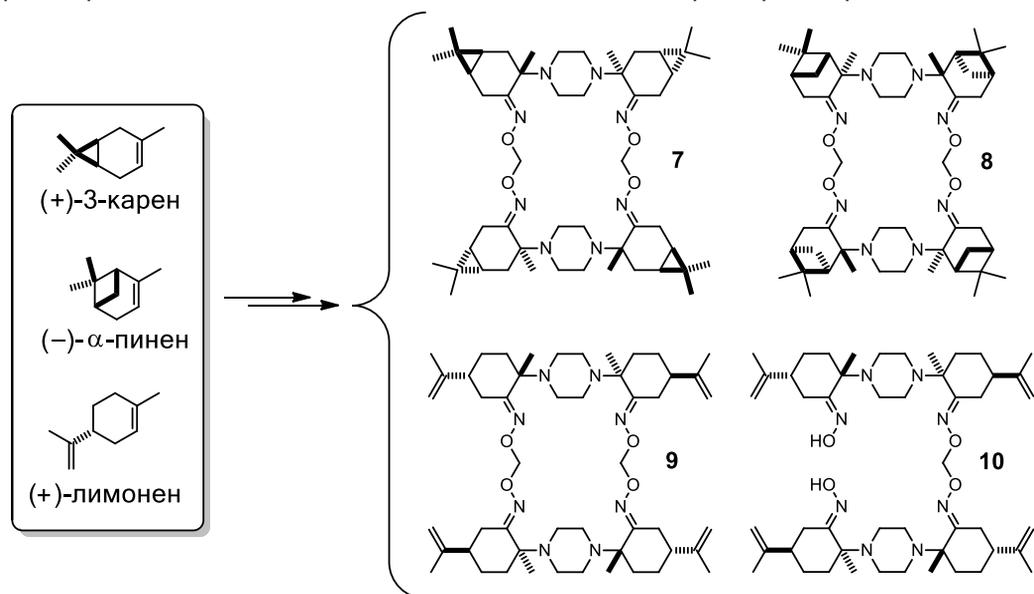
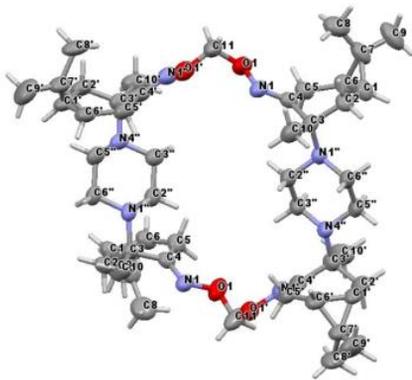


Схема 1-1. Схема получения терпен-содержащих макроциклических соединений ряда тетрааминотераоксимов

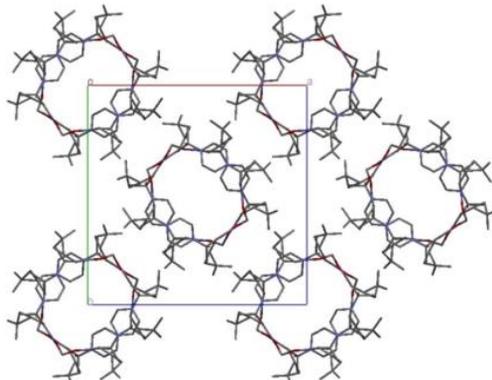
Синтезированные соединения при кристаллизации образуют «рыхлые» упаковки с пустотами (каналами и полостями) различной формы и объёма, что приводит к захвату молекул углеводородных растворителей при образовании кристаллической фазы (рис. 1-3).

Синтезированные макроциклы **7–9** и «псевдомacroцикл» **10** способны селективно извлекать некоторые благородные металлы (Pt^{IV} , Au^{III} , Pd^{II}) из кислых ($pH \approx 1$) водных растворов сложных смесей непереходных и переходных элементов без заметного извлечения d -элементов и других благородных металлов (рис. 1-4).

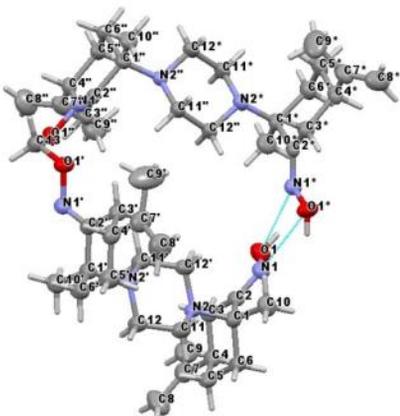
Таким образом, синтезируемые полигетероатомные терпеновые производные проявляют высокую селективность при комплексообразовании с ионами переходных металлов различных групп и способны селективно извлекать некоторые благородные металлы (Pt^{IV} , Au^{III} , Pd^{II} , Ru^{III}) из кислых (pH 1.2) водных растворов сложных смесей непереходных и переходных элементов без заметного извлечения d -элементов и других благородных металлов. Степень и селективность извлечения благородных металлов зависит как от типа хелатирующего полигетероатомного ядра, так и от структуры терпенового фрагмента.



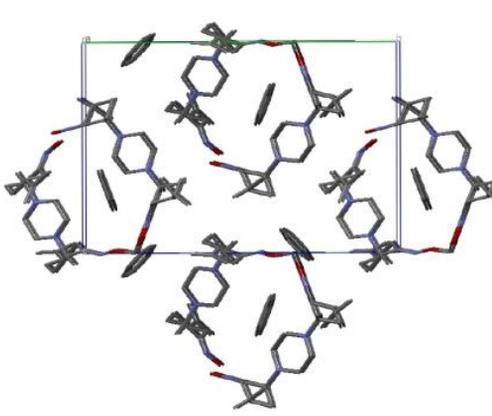
молекула 7



упаковка молекул 7



молекула 10



упаковка молекул 10

Рис. 1-3. Строение молекул соединений 7 и 10 и особенности кристаллической упаковки по данным рентгеноструктурного анализа.

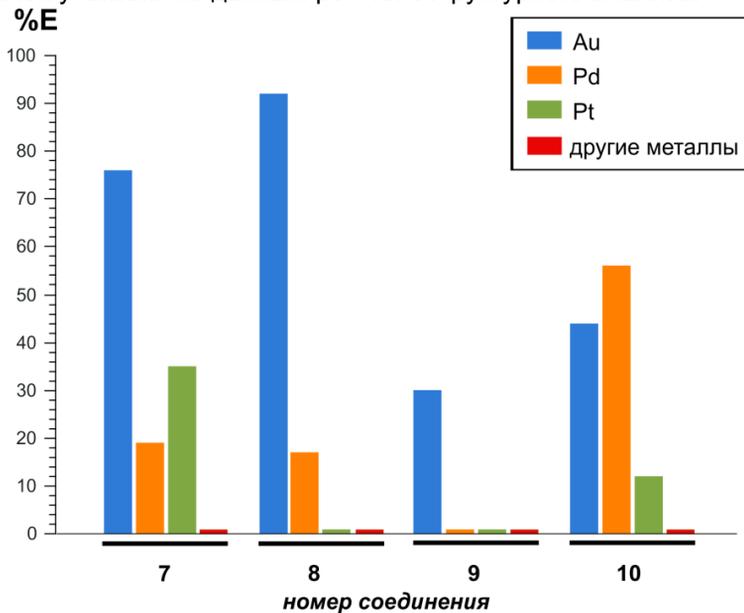


Рис. 1-4 Степень экстракции (%E) элементов из кислого водного раствора (pH 1.2), содержащего щелочные металлы (Li, Na, K), 3d-элементы

(Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn) и благородные металлы (Ru, Rh, Pd, Ir, Pt, Au) в результате однократной экстракции под действием растворов соединений **7–10** в CHCl_3 при 298 К.

1.2 Дипинодиазафлуорены как лиганды в координационных соединениях меди (II)

Производные дипинодиазафлуорена – флуоренон **2** и флуоренилиден **5** (см. структуры на рис. 1-1) образуют прочные комплексы с хлоридом и бромидом меди (II) (схема 1-2).

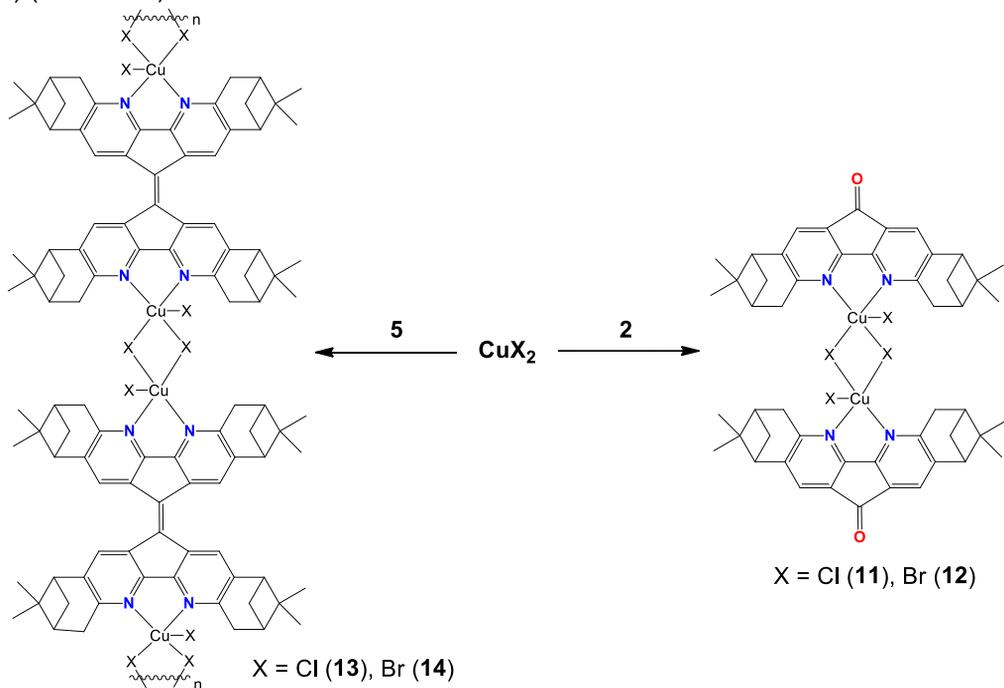


Схема 1-2. Схема образования комплексов **11–14** производных дипино-диазафлуорена **2** и **5** с CuCl_2 и CuBr_2 .

Кристаллическая структура соединений установлена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1-5).

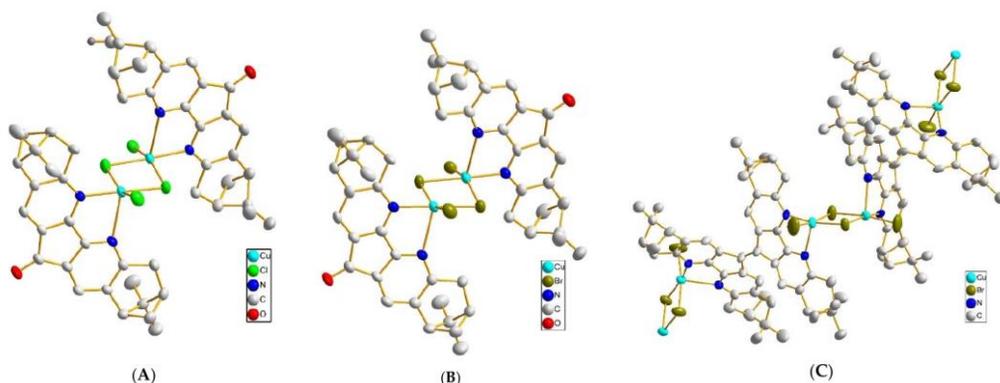


Рис. 1-5. Структура медных комплексов **11** (A), **12** и **14** (C) по данным монокристаллической дифрактометрии.

Комплексы **11–14** проявляют высокую каталитическую активность в реакциях окисления алканов и спиртов гидропероксидами. Максимальный выход продуктов окисления циклогексана достигает 50% (комплекс **13**).

1.3 Гибридные терпеновые молекулы как перспективные хиральные лиганды

Новая группа конденсированных производных пинана – пинопиразолопиримидины

Исследована реакция оксима пинокарвона с 1*H*-1,2,4-триазол-5-аминами, на основе которой разработан метод синтеза новой группы конденсированных производных пинанового ряда – пинанан аннелированных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов. Метод состоит в конденсации 1*H*-1,2,4-триазол-5-аминов, получаемым из амингуанидина и карбоновых кислот, с оксимом пинокарвона в присутствии хлорида железа (III) (схема 1-3):

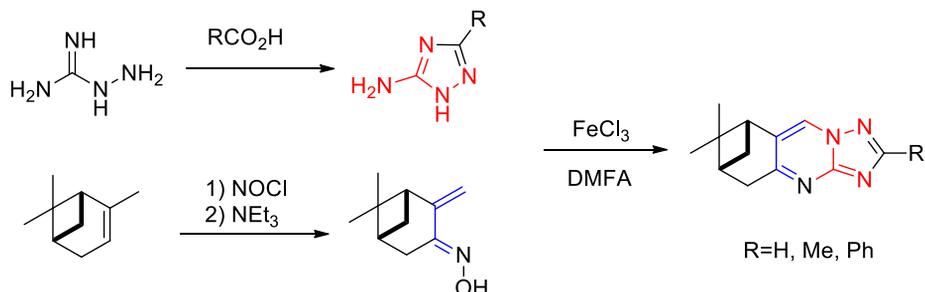


Схема 1-3. Схема синтеза пинопиразолопиримидинов из оксима пинокарвона и аминотриазолов.

Примечательно, что простейшее производное этого ряда (R = H) может быть получено по реакции оксима пинокарвона с самим амингуанидином. Вероятно, в ходе такого превращения в условиях реакции сначала происходит конденсация амингуанидина с диметилформамидом, а образующийся при этом 1*H*-1,2,4-триазол-5-амин конденсируется с оксимом (схема 1-4).

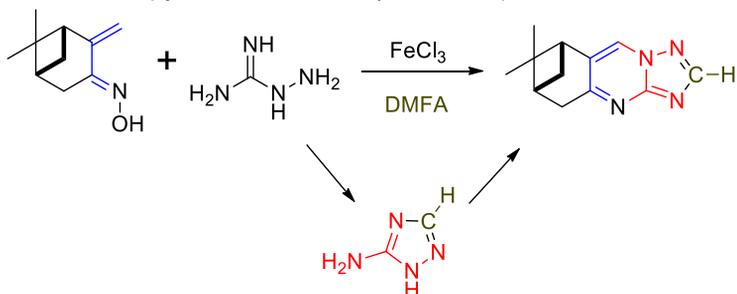


Схема 1-4. Схема конденсации оксима пинокарвона с амингуанидином в присутствии диметилформаида.

Получаемые хиральные пинопиразолопиримидины представляют интерес как новая группа лигандов для создания люминесцентных комплексов переходных металлов.

Эфиры оксимов

Разработана общая схема получения эфиров терпеновых альфа-аминооксимов и первичных спиртов – производных бензимидазола, бензоксазола и бензотиазола. Ключевым моментом синтетической последовательности является нуклеофильное замещение атома хлора в первичных алкилхлоридах при действии оксимат-аниона, генерируемого из альфа-аминооксимов в условиях межфазного катализа (схема 1-5).

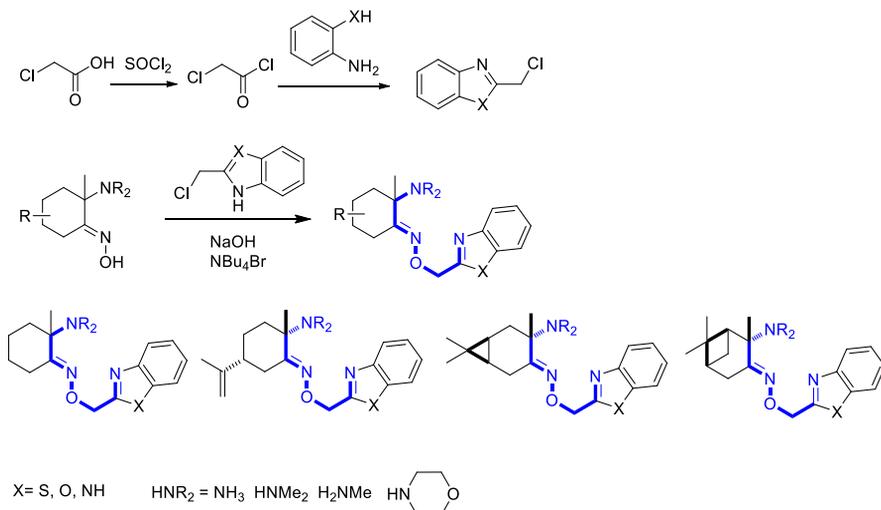


Схема 1-5. Схема сборки эфиров оксимов из аминоксимов терпенового ряда.

По такой схеме гладко образуются эфиры как простых алициклических оксимов типа 2,2-дизамещенных оксимов циклогексанона, так и **терпеновых оксимов ряда дигидрокарвона, 4-каранона и пинокамфона.**

2.4 Терпен-содержащие мономеры для конструирования хиральных полимерных материалов

С использованием комбинации нитрозохлорирования-аминохлорирования и последующей модификации образующихся альфа-аминоксимов разработаны методы синтеза ряда производных монотерпеновых соединений, содержащих двойную связь (рис. 1-6).

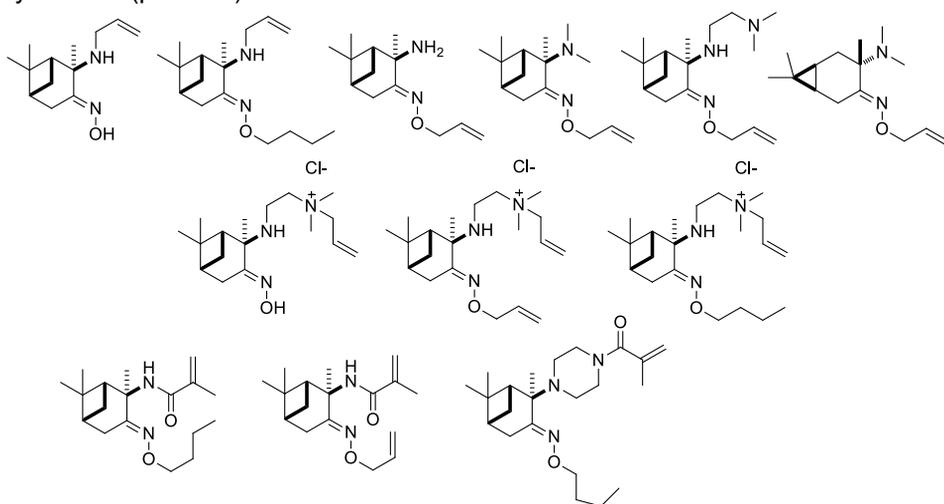


Рис. 1-6. Структура синтезированных терпен-содержащих мономеров для конструирования хиральных полимерных материалов.

Все полученные соединения способны вступать в реакцию полимеризации и сополимеризации и могут использоваться для получения хиральных полимерных материалов.

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» (№ 1021051503141-0-1.4.1). Блок 2.

2.1 Новый метод качественного и количественного анализа алкалоидов Чистотела с использованием спектроскопии ЯМР ¹H

Чистотел большой (бородавник, желтомолочник) – многолетнее травянистое растение семейства Маковых (*Papaveraceae* Juss. 1789). Чистотел издавна используется в народной и традиционной медицине и включён в фармакопеи многих стран, и в Фармакопею РФ в том числе. Чистотел характеризуется широким спектром биологической активности, которую связывают, прежде всего, с содержащимися в растении алкалоидами. Именно поэтому качество растительного сырья Чистотела определяется на основании содержания в нём алкалоидов. На сегодняшний день известны около 50 алкалоидов, обнаруженных в Чистотеле. Основными алкалоидами Чистотела по данным разных работ являются хелеритрин, сангвинарин, хелидонин, берберин, копизин, стилопин, аллокриптопин, протопин.

Подходы к стандартизации и определению качества сырья различны в фармакопеях разных стран. В Фармакопее РФ прописана процедура, повторяющая норматив Европейской Фармакопеи: сумма алкалоидов в пересчете на хелидонин должна составлять не менее 0.6%, а содержание алкалоидов определяют спектрофотометрически по интенсивности поглощения комплексов с хромотроповой кислотой. При этом описанная в Фармакопее РФ методика обработки сырья для определения алкалоидов (нагревание 30 мин на кипящей водяной бане в водном растворе уксусной кислоты) не является щадящей в отношении нативных компонентов, и может вызвать различные нежелательные процессы (изомеризацию, дегидратацию, гидролиз, окисление) и изменить структуру и содержание алкалоидов.

Поскольку разные алкалоиды Чистотела обладают разной активностью, суммарное содержание алкалоидов не отражает биологическую активность экстрактов, так как не позволяет судить о соотношении входящих в их состав индивидуальных алкалоидов.

Разработан метод качественного и количественного анализа алкалоидов Чистотела (*Chelidonium majus* L.) методом ЯМР ¹H.

Исследованные образцы

Трава собственного сбора:

Образец № 1: р. Ноздриха, дата сбора – 19.06.2016.

Образец № 2: р. Ноздриха, дата сбора – 23.07.2017.

Образец № 3: ЦСБС, дата сбора – 11.07.2018.

Образец № 4: р. Ноздриха, дата сбора – 25.07.2018.

Аптечное сырье:

Образец № 5: «Чистотела трава CHELEDONII HERBA» производства ФармаЦвет® (EAN Code 4601498007128) P N001015/01 от 23.05.2008, партия 151217 12/2017 годен до 01/2021.

Образец № 6: «Чистотела трава CHELEDONII HERBA» производства ФармаЦвет® (EAN Code 4601498007128) P N001015/01 от 23.05.2008, партия 10118 01/2018 годен до 02/2021.

Анализ алкалоидов методом ЯМР ¹H

Результаты анализа содержания алкалоидов даны в таблице 2-1.

Таблица 2-1. Результаты количественного определения алкалоидов Чистотела методом qNMR

образец сырья	Содержание индивидуальных алкалоидов и их суммы в % от веса сухого сырья						
	дигидро-сангвинарин	хелидонин	берберин	коптизин	стилопин	протопин	сумма
№ 1 ^a		0.11±0.02			0.14±0.02	0.055±0.012	0.305±0.023
№ 1 ^b	0.013±0.001			0.042±0.006	0.48±0.03		0.535±0.037
№ 2 ^b	0.084±0.006	0.077±0.006	0.031±0.003	0.28±0.01	0.14±0.01		0.612±0.031
№ 3 ^b	0.0064±0.0006		0.072±0.006	0.42±0.02	0.018±0.002		0.516±0.026
№ 4 ^b	0.0033±0.0003		0.099±0.011	0.53±0.02	0.004±0.0003		0.636±0.036
№ 5 ^a		0.036±0.009			0.21±0.02	0.068±0.011	0.314±0.026
№ 5 ^b	0.0094±0.0008			0.30±0.01	0.27±0.01		0.579±0.021
№ 6 ^c		0.047±0.010			0.30±0.02	0.0063±0.0012	0.353±0.030
№ 6 ^b	0.017±0.003			0.23±0.01	0.32±0.01		0.567±0.026
№ 6 ^{c,d}							0.72±0.03

Примечания: ^a экстракция по Фармакопее СССР XI; ^b мацерация; ^c экстракция по Фармакопее РФ XIV; ^d определение алкалоидов в пересчёте на хелидонин спектрофотометрическим методом по Европейской Фармакопее.

Спектральные профили экстрактов Чистотела показаны на рис. 2-1, 2-2 и 2-3. Диаграммы, иллюстрирующие относительное содержание алкалоидов в экстрактах приведены на рис. 2-4 и 2-5.

Таким образом, анализ экстрактов Чистотела методом ЯМР ¹H позволяет идентифицировать основные алкалоиды – производные фенантридина, протоберберина и протопина, а использование метода количественного ЯМР (qNMR) даёт с удовлетворительной точностью информацию о содержании этих алкалоидов. Содержание алкалоидов, определяемое в составе экстрактов

Чистотела методом qNMR (0.35%) в 2 раза ниже, чем при использовании процедуры спектрофотометрического определения, описанной в ГФ РФ XIV (0.72%).

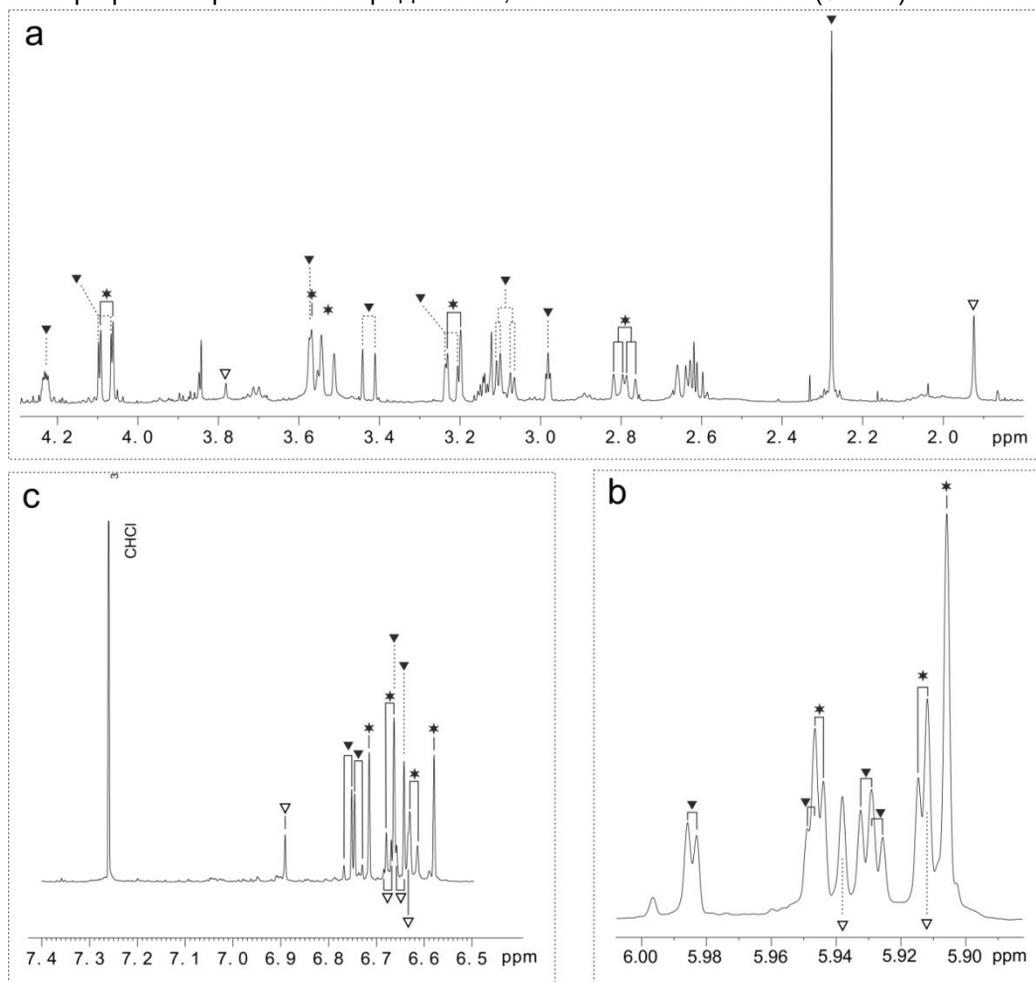


Рис. 2-1. Фрагменты спектра ЯМР ^1H (30 °С, 500 МГц, в CDCl_3) экстракта Чистотела (*C. majus* L.) в диапазонах δ_{H} 1.8–4.3 м.д. (а), δ_{H} 5.88–6.01 м.д. (b) и δ_{H} 6.5–7.4 м.д. (с). Экстракт приготовлен по методике из Государственной Фармакопеи СССР IX издания. Помечены диагностические сигналы хелидонина (\blacktriangledown), стилопина ($*$) и протопина (∇).

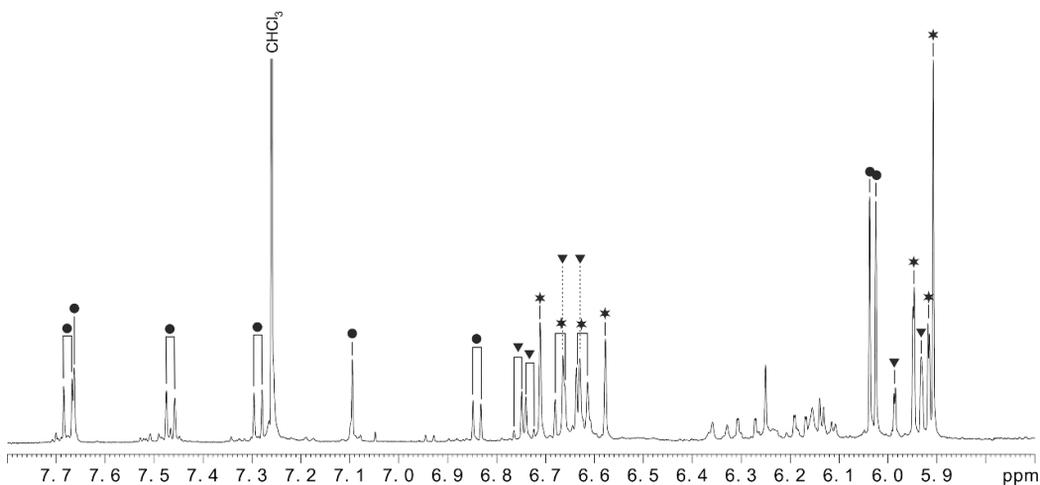


Рис. 2-2. Фрагмент спектра ЯМР ^1H (30 °С, 500 МГц, в CDCl_3) в диапазоне δ_{H} 5.7–7.8 м.д. экстракта Чистотела (*C. majus* L.). Экстракт приготовлен методом настаивания (мацерацией) *n*-гексаном. Помечены диагностические сигналы дигидросангинарина (●), хелидонина (▼) и стилопина (★).

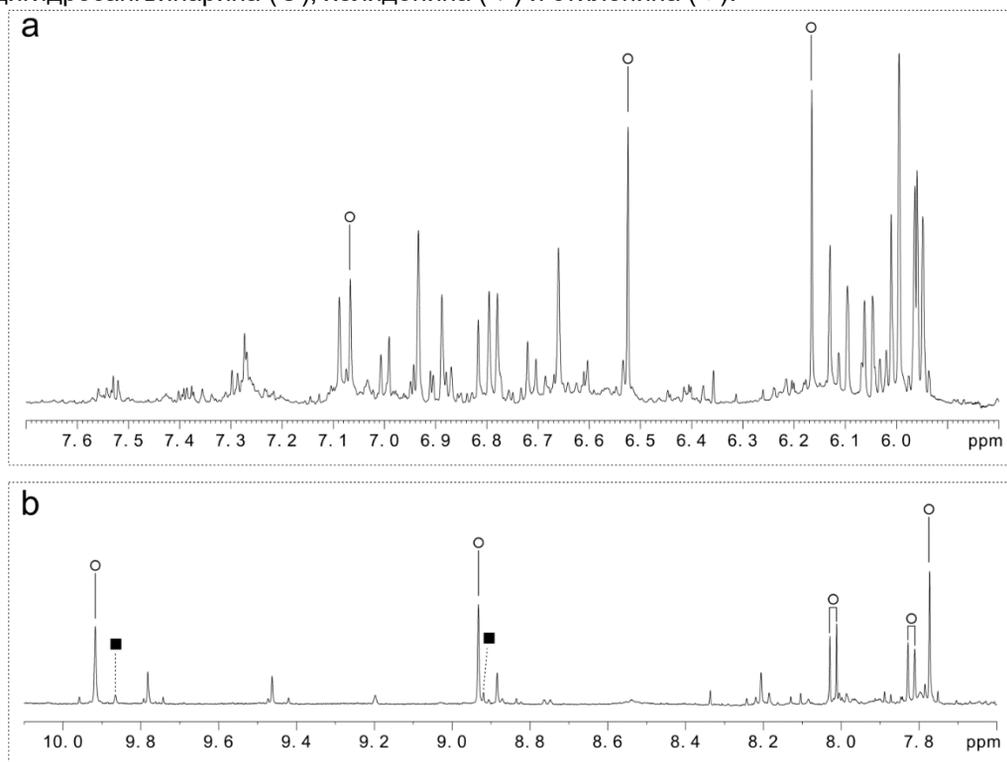


Рис. 2-3. Фрагменты спектра ЯМР ^1H (30 °С, 500 МГц, в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) экстракта Чистотела (*C. majus* L.) в диапазонах δ_{H} 5.8–7.7 м.д. (а) и δ_{H} 7.6–10.1 м.д. (b). Экстракт приготовлен методом настаивания (мацерацией) этанолом после последовательной экстракции *n*-гексаном и этилацетатом. Помечены диагностические сигналы берберина (■) и коптисина (O).

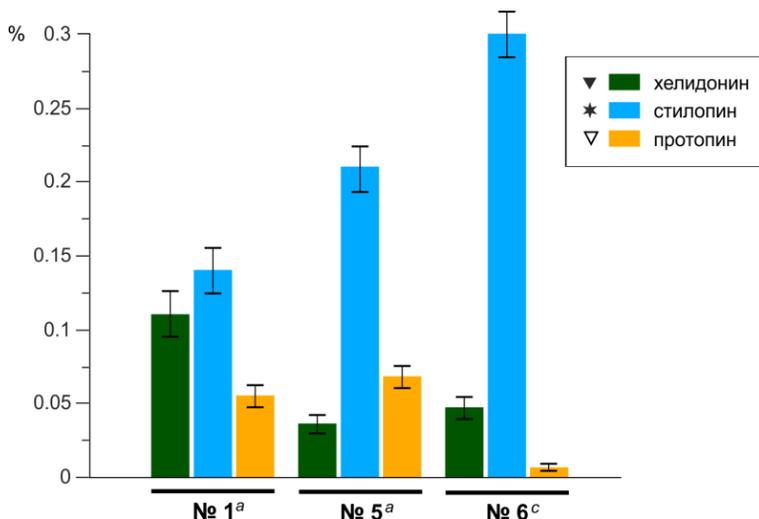


Рис. 2-4. Содержание индивидуальных алкалоидов в экстрактах Чистотела (*Chelidonium majus* L.), приготовленных по прописям из Государственной Фармакопеи, по данным qNMR. Обозначение экстрактов дано в таблице 2-1, обозначения алкалоидов соответствуют обозначениям, приведённым на рис. 2-1.

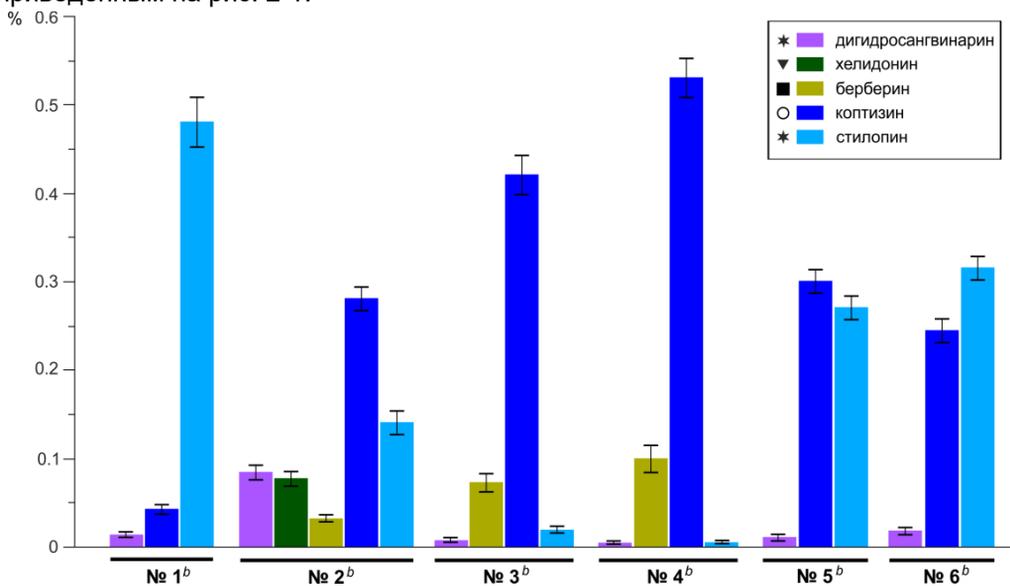


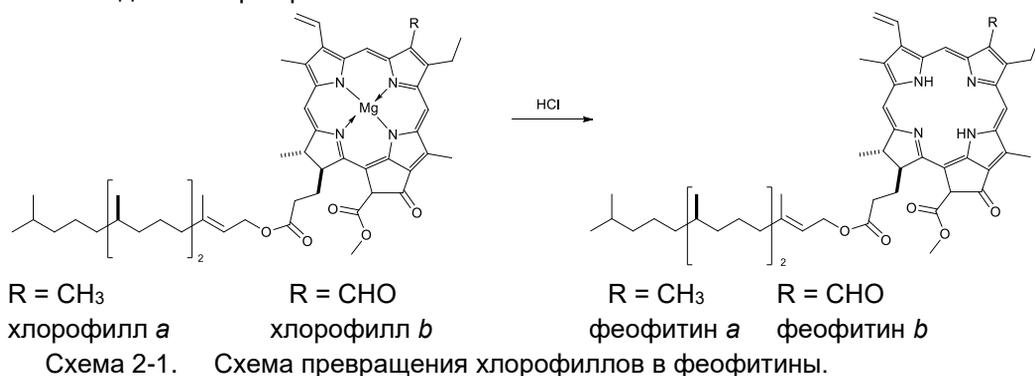
Рис. 2-5. Содержание индивидуальных алкалоидов в экстрактах Чистотела (*Chelidonium majus* L.), приготовленных методом настаивания, по данным qNMR. Обозначение экстрактов дано в таблице 2-1, обозначения алкалоидов соответствуют обозначениям, приведённым на рис. 2-2 и 2-3.

2.4. Разработка методов получения и анализа концентрата феофитинов ¹

Разработан метод получения и анализа концентрата феофитинов из воздушно-сухого сырья Крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.). Концентрат феофитинов – воскообразная масса насыщенного тёмно-буро-зелёного цвета со слабым своеобразным запахом, нерастворима в воде, растворима в хлороформе и ацетоне, растительных маслах, плохо растворима в 95%-ном этиловом спирте. Растворы имеют характерный оливково-бурый цвет. Концентрат феофитинов – компонент косметических композиций.

Схема получения концентрата феофитинов состоит их комбинации следующих экстракционных и химических процедур:

1. Предварительная обработка растительного сырья водно-ацетоновой смесью с целью набухания сырья и удалению части мешающих компонентов для обеспечения более эффективной экстракции целевых компонентов.
2. Трёхкратная экстракция сырья ацетоном с целью извлечения хлорофилла.
3. Концентрирование ацетонового экстракта и обработка концентрата соляной кислотой для превращения хлорофилла в феофитин (Схема 2-1).
4. Выделение феофитина.



Такая схема получения феофитина не предусматривает разделения компонентов, поэтому феофитин выделяется в виде смеси с другими веществами, содержащимися в растительном сырье и имеющими схожие с феофитином физико-химические свойства.

Получаемый таким способом продукт содержит целевые компоненты – феофитины (феофитин а и феофитин b со значительным преобладанием феофитина а) в смеси с другими липофильными компонентами крапивы, главными из которых являются воска и β -ситостерин с примесью каротинов и ксантофиллов.

Анализ концентрата феофитинов методом ЯМР

Анализ методом ЯМР выполняют для (1) определения содержания феофитинов в исследуемом образце и (2) оценке содержания других компонентов экстракта.

Пример:

¹ Частично – с привлечением средств, полученных по договору НИР № 1-31/76-22 от 10.08.2022

1. готовят раствор внутреннего стандарта путем растворения 1,3,5-тринитробензола (25,3 мг) в дейтерохлороформе (1,0 мл), получая раствор с концентрацией 25,3 мг/мл;

2. растворяют исследуемую фракцию, обогащенную феофитином а, (71 мг) в дейтерохлороформе (0,3 мл), к полученному раствору добавляют аликвоту (200 мкл) стандарта (такая аликвота содержит 5,1 мг = 24 мкмоль тринитробензола) и объем образца доводят до 800 мкл добавлением дейтерохлороформа;

3. регистрируют спектр ЯМР ^1H полученной смеси и определяют относительную интенсивность сигналов феофитина (сигналы с хим.сдвигами 9.39, 9.23 и 8.50 ppm), 1,3,5-тринитробензола (7.85 ppm) и β -ситостерина (5.25, 3.41 и 0.62 ppm), получая мольное соотношение феофитин/1,3,5-тринитробензола/ β -ситостерин = 1,00/1,31/1,57; с использованием значений молекулярного веса компонентов (871,2 г/моль для феофитина а, 213,11 для 1,3,5-тринитробензола и 414,71 для β -ситостерина) рассчитывают весовое содержание компонентов исследуемой смеси: 16,1 мг феофитина а (23%) и 11,9 мг β -ситостерина (17%).

Пример спектров ЯМР ^1H показан на рис. 2-6.

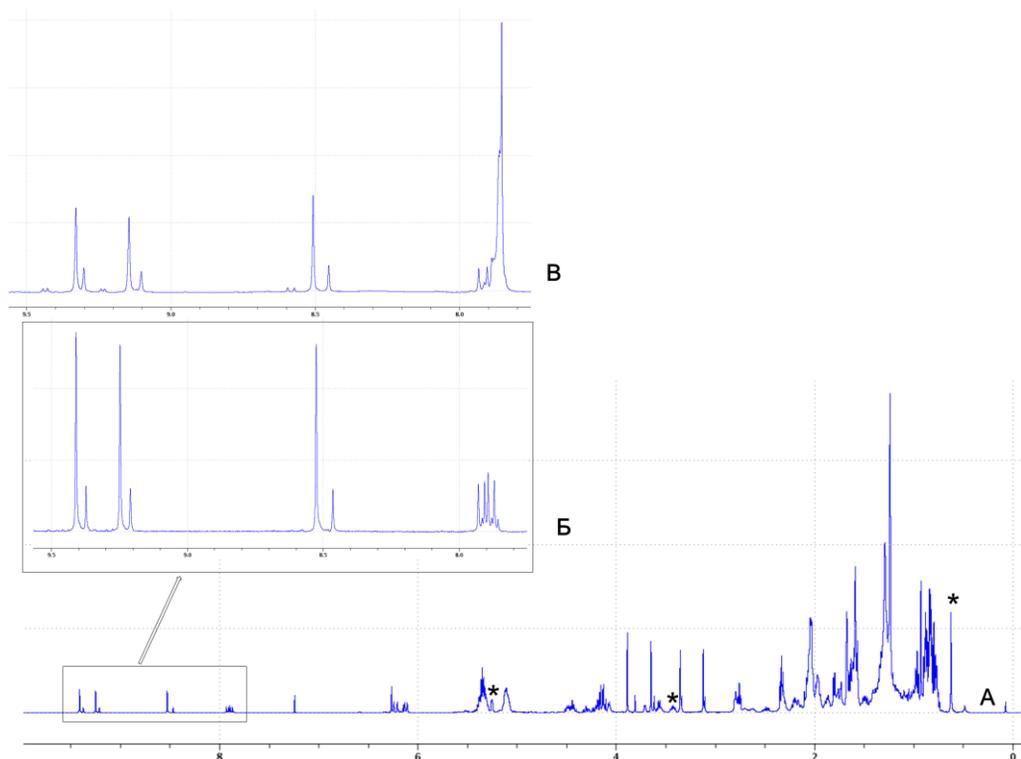


Рис. 2-6. Спектры ЯМР ^1H (500 МГц) концентрата феофитинов. Буквами обозначены: А – спектр экстракта; Б – фрагмент спектра фракции экстракта с характеристическими сигналами феофитина а; В – тот же фрагмент спектра после добавления 1,3,5-тринитробензола. Звездочкой (*) показаны лежащие отдельно сигналы β -ситостерина.

Анализ методом спектрофотометрии

Определение молярного коэффициента поглощения (экстинкции) феофитина.

Регистрируют электронный спектр поглощения описанного выше образца (фракции экстракта, обогащенного феофитином *a*), содержащего 23 весовых процента феофитина *a*, для раствора концентрации 89,36 мг/л в 95%-ном этаноле при толщине поглощающего слоя $l = 0,5$ см («толщина кюветы»), получая спектр, показанный на рис. 2-7.

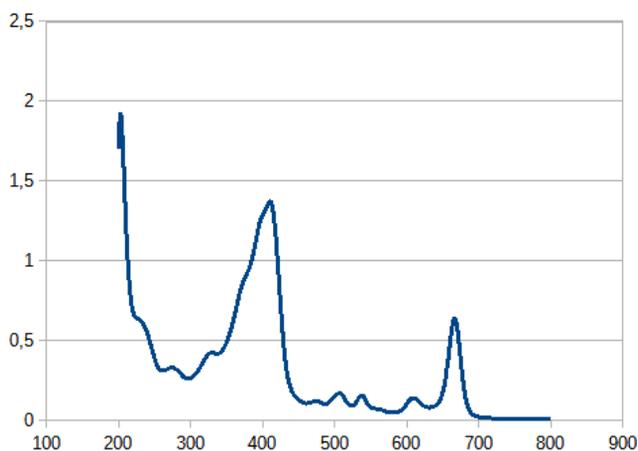


Рис. 2-7. Электронный спектр поглощения концентрата феофитинов.

Полоса поглощения феофитина при длине волны $\lambda = 666$ нм имеет оптическую плотность $D = 0,637$. Концентрация феофитина *a* в исследуемом образце составляет $c = (89,36 \times 0,23) / (871,2 \times 1000) = 2,36 \times 10^{-5}$ моль/л. Таким образом, коэффициент экстинкции феофитина *a* на длине волны $\lambda = 666$ нм равен:

$$\varepsilon(666 \text{ нм}) = D / (c \times l) = 0,637 / (2,36 \times 10^{-5} \times 0,5) = 54003 = 5,4 \times 10^4 \text{ М}^{-1} \times \text{см}^{-1}$$

Определение содержания феофитина в экстрактах

Готовят раствор исследуемого образца концентрации $100 \square \square \square 0$ мг/л в 95%-ном этаноле, для которого регистрируют электронный спектр поглощения и измеряют оптическую плотность D на длине волны 666 нм.

Массовая доля феофитина в исследуемом образце (\square , %) рассчитывается по формуле:

$$\omega = (100 \times D \times V \times 871,2) / (5,4 \times 10^4 \times l \times m)$$

где D – измеренная оптическая плотность на длине волны $\square = 666$ нм; V – объем этанола в литрах, использованного для приготовления раствора; l – толщина кюветы, использованной для регистрации электронного спектра поглощения; m – масса навески исследуемого образца в граммах, использованного для приготовления раствора.

Лаборатория органических светочувствительных материалов

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

Государственное задание по программе ФНИ государственных академий наук на 2021-2025 годы 0238-2022-0006. Тема проекта «Научные основы синтеза органических и гибридных соединений и создания функциональных материалов и полимеров для оптики, электроники, сенсорики» Руководитель проекта д.х.н. В.В. Шелковников

3. Разработка методов синтеза донорно-акцепторных красителей, позволяющих проводить нелинейно-оптические преобразования в широком спектральном диапазоне. Исследование физико-химических свойств НЛО материалов.

Проведён синтез и исследованы нелинейно-оптические свойства азокрасителей, модифицированные разветвлёнными производными изодуриловой и толуиловой кислот. Измерены спектры поглощения хромофорсодержащих полимерных пленок, относительные значения нелинейно-оптического отклика в матрице поликарбоната в системе «гость-хозяин» при полинге и нагреве. Показано, что наличие сульфоксидных и сульфоновых групп в структуре разветвлённого заместителя повышает стойкость ориентированных НЛО пленок к термической разориентации красителя.

4. Разработка методов синтеза компонентов фотополимерных композиций и создание фотополимерных материалов для применения в области оптической голографии и литографии. Исследование характеристик материалов.

4.1 Влияние термической пост-обработки на спектральные сдвиги фотополимерных отражательных голограмм и её использование для получения цветоделённых изображений.

Исследовано влияние термической постобработки на спектральные характеристики отражательных голограмм. Установлено, что голограммы с нанесенной защитной лавсановой пленкой сохраняют высокую дифракционную эффективность 90% и не приобретают дополнительной усадки при термической обработке в течение нескольких суток при температуре 80 – 90°С.

Для голограмм без защитной пленки при нагревании в диапазоне температур 40 – 110°С происходит эффективная усадка до 14% без ухудшения их дифракционной эффективности. Зависимость степени усадки от времени выдерживания голограммы при заданной температуре описывается функцией биэкспоненциального роста с насыщением.

Показано применение эффекта большого смещения спектрального отклика отражательной голограммы для создания цветоделённых изображений при записи монохромного изображения на одной длине волны лазерного излучения. Цветоделённые голограммы получены в двух вариантах: двухслойный вариант с усадкой одного из слоёв, однослойный вариант с использованием фоторезистивного рисунка и усадки. Эффект большого спектрального сдвига фотополимерной отражательной голограммы при пост-обработке представляет интерес при создании защитных голограмм.

4.2 Синтез хромофоров на основе производных индандиона и определение квантового выхода фотопревращения производных индандиона в реакциях с со-инициаторами при возбуждении в области поглощения основного и запрещённого электронного перехода. Оценка эффективности протекания светоиндуцированной свободнорадикальной реакции при использовании систем фотоиницирования на основе производных индандиона.

Проведена разработка синтеза ряда хромофоров производных бензилиден-4,5,6,7-тетрайод-1*H*-инден-1,3(2*H*)-дионов. Проведено измерение величины квантовых выходов фотопревращения йодированных производных индандиона в реакции с трифенилборатом тетраэтиламмония. Определено влияние растворителя на эффективность протекания фотореакции, наиболее подходящим оказался растворитель с наименьшей полярностью – хлористый метилен. Оценено влияние со-инициаторов донорного и акцепторного типа на протекание фотохимической реакции. В ходе сравнительного исследования квантовой эффективности фотореакции при возбуждении в полосе основного и синглет-триплетного поглощения было найдено, что значения квантовых выходов составили $(4-30) \times 10^{-3}$ (в случае $S_1 \leftarrow S_0$ возбуждения) и $(10-100) \times 10^{-3}$ (в случае $T_1 \leftarrow S_0$ возбуждения). Были сформированы голографические решетки в фотополимерных слоях сенсibilизированных производными индандиона. Дифракционная эффективность решеток достигала 60 % при значениях величины модуляции показателя преломления $n_1 \sim 0.0018$.

4.3 Синтез олигомеров на основе декафторхалкона и бис(4-гидроксифенил)сульфида и исследование физико-химических свойств фоторезистных слоев на их основе.

Исследованы синтетические подходы к получению новых олигомеров и полимеров на основе декафторхалкона и бис(4-гидроксифенил)сульфида, с целью их использования в фоторезистных материалах. Найдено, что взаимодействие указанных реагентов в зависимости от условий реакции приводит к образованию смесей олигомеров, не поддающихся разделению, либо олигомерных продуктов низкой чистоты.

Полученные олигомеры обладают высокой растворимостью в органических растворителях, хорошим пленкообразованием при нанесении на подложку. Светочувствительность пленок олигомеров, которая составляет 260 мДж/см² на длине волны 365 нм, что является сопоставимым значением с коммерческими фоторезистами.

Лаборатория органической электроники

Заведующий лабораторией – к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич

Государственное задание. Производные бензотиенобензотиофена являются одними из наиболее эффективных, стабильных и высокоподвижных органических полупроводников. Однако одним из недостатков данных соединений является широкая запрещенная зона и низкая эффективность люминесценции. Целью работы являлись разработка синтетических подходов и исследование новых органических сопряженных молекул на основе [1]Бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофена (BTBT). В работе получены и исследованы фурилзамещенные производные BTBT. Оптимизирована методика бромирования BTBT. Осуществлен синтез 5-замещенных производных 2-(три-*n*-бутилстанил)фурана, которые далее вводились в реакцию кросс-сочетания Стилле с 2,7-дибромзамещенным BTBT с образованием целевых продуктов. Исследованы физико-химические свойства полученных соединений, показано, что уровни высшей занятой молекулярной орбитали для данных соединений оцениваются как -5.25 и -5.34 эВ а квантовые выходы фотолюминесценции фуранзамещенных производных BTBT заметно выше, чем у тиофензамещенного аналога.

Двумерные органические полупроводники, состоящие из молекулярных слоев, представляют широкий интерес для органической оптоэлектроники благодаря легкости, высокой подвижности зарядов и небольшого количества используемого материала. В ходе работы исследованы электрохимические свойства и фазовый состав 2,7-бис(4-децилфенил)[1]бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофена (DPBTBT), способного самоорганизовываться в тонкие протяженные полупроводниковые пленки состоящие из одного или нескольких молекулярных слоев. Установлено, что окисление DPBTBT в растворе хлористого метилена протекает квазиобратимо с потенциалом полуволны 0.89 В (отн. ферроцена). Оценен уровень высшей занятой молекулярной орбитали DPBTBT ~ -5.62 эВ. Методом порошковой рентгеновской дифракции при переменной температуре изучены фазовые переходы DPBTBT. Установлено, что данное соединение образует три кристаллические фазы с фазовыми переходами 51°C, 137°C и 281°C при этом дальнейший нагрев приводит к образованию смектической жидкокристаллической фазы. Установлено, что данные фазовые переходы являются обратимыми. Показано, что кристаллы DPBTBT имеют слоистую структуру, при этом толщина слоя составляет ~4.17 nm, что соответствует расчетной длине молекулы. Таким образом, молекулы DPBTBT в кристаллических пленках расположены перпендикулярно главной грани кристалла. Показано, что при нагревании происходит уменьшение толщины молекулярных слоев и увеличение межмолекулярных расстояний, что связано с увеличением наклона молекул в слое и термическим расширением, соответственно. Таким образом, показана высокая термическая стабильность 2,7-бис(4-децилфенил)[1]бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофена, что является необходимым для использования данного материала в устройствах органической оптоэлектроники не только при комнатной температуре но также и при повышенных температурах.

Одной из проблем устройств органической электроники является плохая инжекция зарядов в активный слой на основе малых молекул или полимеров. В частности, для создания высокопроизводительных электронных устройств необходим омический контакт полупроводникового слоя и проводящих электродов. В данной работе изучены электрохимические свойства пленок органических

светоизлучающих полупроводников на основе тиофенфениленов с различными терминальными заместителями (метил, трифторметил, триметилсилил), позволяющими контролировать эффективность инжекции зарядов в активный слой. Установлено, что исследуемые производные имеют два необратимых окислительно-восстановительных процесса, причем обратные пики Red/Ox процессов не обнаружены, по всей видимости, из-за растворения окисленных интермедиатов в ацетонитриле. Оценены энергии высшей занятой молекулярной орбитали для исследуемых систем, которые составили от -5.68 эВ до -5.46 эВ в зависимости от электрон-донорной или электрон-акцепторной природы заместителей. Показано, что электрохимический зазор для исследуемых пленок составляет не менее 2.91 эВ.

Производные ферроцена и нитроксильных радикалов находят широкое применение в химии и материаловедении благодаря жесткости структуры, электрохимической стабильности и возможности функционализации. В работе исследованы электрохимические свойства производных моно- и би-радикалов, содержащих ферроцен-1,1'-диилзамещенный 1,3-дiazетидин-2,4-диимин. Показано, что практически для всех соединений за исключением производного с метокси-группой и дирадикала 8a наблюдаются обратимые процессы окисления и квазиобратимые процессы восстановления для радикала 7d и дирадикала 8a. Установлены потенциалы полуволны для всех исследуемых систем: первый Red/Ox процесс (~ 0.25В) был отнесен к ферроценовому фрагменту, в то время, как второй (~0.48 В) к нитроксильной части. Обнаружены пики окислений Ph-O-CH₃ фрагмента и восстановления нитрогруппы. Для дирадикала 8a также выявлены пики окисления (~0.36В) и восстановления (~ -1.46В), относящиеся к нитронилнитроксильному фрагменту. Изучены электрохимические свойства N₂,1-(ферроцен-1,10-диил)-N₄,14-бис-(7-азадиспиро [5.1.5⁸.2⁶]пентадец-14-ен-7-ил)-2,4-диимино-1,3-дiazетидина. Установлено, что данный бирадикал имеет два близкорасположенных окислительных пика (E_{1/2}~0.28В), которые были отнесены к ферроценовому и нитроксильному фрагментам. Такое электрохимическое поведение, по всей видимости, можно отнести к более планарной конформации и слабым внутримолекулярным водородным связям снижающим Red/Ox потенциал данного соединения.

В настоящий момент особый интерес представляет поиск альтернативных источников энергии. Несмотря на свою потенциальную привлекательность, газообразный водород обладает низкой плотностью, трудно сжижается, диффундирует через твердые материалы и металлы, а также крайне взрывоопасен, что затрудняет его практическое применение. Перспективным направлением исследования являются системы, способные сохранять водород в ковалентно-связанной форме и высвобождать его по необходимости в присутствии катализатора. К таковым соединениям относятся в том числе различные азот-содержащие аннелированные ароматические системы. В ходе работы проведено вычислительное исследование трех перспективных азот-содержащих систем (хинолин, 1-метилиндол, феназин) с целью исследовать термодинамику их гидрирования/дегидрирования. Установлено, что наиболее предпочтительным первоначальным путем реакции является дегидрирование азотсодержащего фрагмента, причем фрагменты с большим количеством атомов азота имеют заметно меньший барьер дегидрирования. Кроме того, согласно данным расчетов можно сделать вывод, что тип азотсодержащего гетероцикла также влияет на барьер дегидрирования близлежащих аннелированных ароматических циклов:

декагидрохинолин (64.5 кДж/моль) > тетрагидрофеназин (55.8 кДж/моль) > 1-метилоктагидро-1Н-индол (35.8 кДж/моль). Кроме того, показано, что 1-метилоктагидро-1Н-индол обладает наименьшими барьерами в реакции дегидрирования и, следовательно, наиболее активен в ней. Таким образом, на основании двух вышеуказанных факторов можно сделать вывод, что 1-метилоктагидро-1Н-индол является наиболее перспективным соединением из исследованных для хранения ковалентно-связанного водорода.

Проект РФФ 20-73-10090, Со-кристаллизация как эффективный инструмент контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников, рук. – Казанцев Максим Сергеевич.

В ходе выполнения проекта предложен синтетический подход, позволяющий контролировать самолегирование в люминесцентных органических полупроводниковых кристаллах на основе арилен-виниленовых со-олигомеров. Проведен молекулярный дизайн, синтез и исследование модельного 1,2-бис(5-(4-октилфенил)тиофен-2-ил)этена (С8-ВРТЕ). Предложено два синтетических пути, позволяющие получать образцы с различной концентрацией легирующей примеси. Данный подход не требует сложной очистки и исключает возможную деградацию материалов в условиях сублимации или хроматографии. Продемонстрировано, что оптические свойства кристаллов С8-ВРТЕ можно настраивать путем смешивания синтезированных партий материала в необходимом соотношении. При этом увеличение содержания самолегированного материала приводит к росту квантового выхода фотолюминесценции до 1,7 раз и вызывает смещение спектров фотолюминесценции в красную область. Кроме того, С8-ВРТЕ продемонстрировал хорошую пленкообразующую способность, а кристаллизация на наклонных субстратах позволила контролировать размеры и ориентацию кристаллов на подложке. Органические полевые транзисторы на основе пленок С8-ВРТЕ имеют р-тип проводимости с подвижностью дырок до 0,1 см²/Вс.

Исследованы процессы допирования кристаллов линейных сопряженных малых молекул и выявлены критерии совместимости молекул матрицы хозяина и гостя (допанта). В качестве исследуемых материалов исследована представительная библиотека растворимых линейных симметричных сопряженных органических молекул, имеющих важное значение для органической оптоэлектроники. Исследуемые материалы были очищены методом физического парового транспорта, и установлено, что концентрация самодопантов пренебрежимо мала. Показано, что планарность молекул является важным фактором молекулярной совместимости «хозяин-гость»: молекулы допанта должны иметь ту же конформацию, что и молекулы матрицы хозяина, чтобы успешно встроиться в его кристаллическую структуру. Показано, что длинная молекулярная ось допанта, количество сопряженных звеньев и их расположение не влияют на совместимость молекул матрицы хозяина и допанта, однако увеличение короткой молекулярной оси допанта имеет решающее значение для успешного молекулярного легирования, т.е. матрица и допант должны иметь сравнимую короткую молекулярную ось. Установлено, что тип гетероароматических фрагментов (в частности, производные олиго- фениленов, аценов, фуранов, тиофенов и тиазолов) и их расположение не влияют на совместимость допанта и матрицы: все линейные гетероариленовые со-олигомеры и ароматические углеводороды могут быть использованы для получения легированных светоизлучающих материалов. Терминальные не объемные заместители как в молекуле хозяина, так и в молекуле

допанта не препятствуют молекулярному допированию и не влияют на совместимость, однако боковые полярные заместители (в частности, атомы фтора) в молекуле гостя не позволяют эффективно сокристаллизоваться с незамещенным хозяином и наоборот. Таким образом, на основании проделанной работы был составлен гайд по дизайну допированных светоизлучающих полупроводниковых материалов. Оптимизирована геометрия и материалы электродов для транзисторов на основе монокристаллов F2-FPF5. Показано, что наилучшие характеристики наблюдаются для транзисторов с верхним затвором на основе парилена С или нижним затвором на основе диоксида кремния с буферным слоем полиметилметакрилата. Наилучшей инжекции, как дырок, так и электронов удалось добиться с использованием графитовых электродов. Среднее значение подвижности дырок составило $\sim 0.001 \text{ см}^2/\text{Вс}$, а электронов $0.011 \text{ см}^2/\text{Вс}$, при этом пороговое напряжение составляло $\sim \pm 70 \text{ В}$.

Проект РФФ 21-73-00287, Управление структурой органических сопряженных молекул методом добавок (РНФ), рук. – Сони́на Алина Александровна.

На протяжении первого года исследования методом добавок были кристаллизованы следующие органические полупроводниковые материалы: перилен, антрацен, 9,10-дифенилантрацен (далее дифенилантрацен), тетрацен и рубрен. Все соединения были выращены осаждением методом диффузии паров, где в качестве растворителя использовался толуол, в качестве осадителя – $i\text{PrOH}$. Для кристаллизации исследуемых объектов методом добавок предварительно были измерены значения их растворимости в толуоле. Концентрация «малых» добавок варьировалась от 2 до 20 мольных процентов (далее мол %) по отношению к молекуле хозяина. Наиболее перспективными объектами исследования являются: перилен, который кристаллизуется в α - и β -полиморфных модификациях в зависимости от концентрации добавок, рубрен, который кристаллизуется в двух формах (триклинной-I и ромбической, и дифенилантрацен) при использовании дифенилантрацена в качестве добавки, и дифенилантрацен, который кристаллизуется в трех полиморфных модификациях в зависимости от концентрации тетрацена. Кристаллизация тетрацена и антрацена методом добавок не привела к направленному получению их полиморфных модификаций. Кристаллизация перилена с малыми добавками (до 20 мол%) приводит к кристаллизации α -формы, являющейся термодинамически стабильной при обычных условиях. Добавление дифенилантрацена, рубрена и пирена увеличивает размеры кристаллов α -формы. Согласно оптическим микроизображениям и данным порошковой рентгеновской дифракции β -полиморф также кристаллизуется во всех образцах, но в малых количествах. Кристаллизация дифенилантрацена с периленом в количестве 16 мол.% приводит к их со-кристаллизации. При увеличении концентрации дифенилантрацена относительно перилена удастся направленно получать кристаллы чистого β -перилена без примеси дифенилантрацена. Благодаря полученной кристаллической структуре со-кристалла удалось предположить влияние дифенилантрацена на полиморфизм перилена. Сравнение фрагментов кристаллических структур полиморфных модификаций перилена и со-кристалла говорит о том, что упаковка перилена в со-кристалле близка к β -форме перилена, молекулы укладываются в паркетную упаковку, отличием является лишь наклон молекул относительно главной грани кристаллов. БОльший наклон молекул перилена в со-кристалле стабилизируется межслоевыми $\text{C-H}\cdots\text{N}$ взаимодействиями между слоями перилена и

дифенилантрацена, где энергия взаимодействия составляет -20 кДж/моль, тогда как энергия взаимодействия между слоями в полиморфах перилена составляет около -10 кДж/моль. Также, методом интегрирующей сферы были измерены оптические свойства кристаллов для со-кристалла перилена с дифенилантраценом. Квантовый выход фотолюминесценции кристаллов в среднем составляет 29 ± 3 %, что, как минимум, в 50 раз выше квантовых выходов фотолюминесценции для полиморфных кристаллов перилена. Вероятно, большой наклон молекул перилена относительно главной грани кристаллов (грань с наибольшей поверхностью) способствует высокой эмиссии кристаллов. Показано, что при варьировании концентрации тетрацена, дифенилантрацен кристаллизуется в разных полиморфных модификациях. Так, при добавлении 2 мол % тетрацена можно направленно получать α -форму дифенилантрацена, при добавлении 5 мол % - β -форма дифенилантрацена, а при добавлении 10 мол % - смесь полиморфных модификаций дифенилантрацена (α , β , γ).

Проект «Умник», Разработка технологии легирования высокоупорядоченных органических полупроводниковых материалов для достижения оптимального сочетания светоизлучающих и полупроводниковых характеристик, рук. – Куимов Анатолий Дмитриевич.

Исследованы физико-химические свойства материалов матриц и отобраны наиболее эффективные и перспективные материалы. Установлено, что фуран-фениленовый со-олигомер 1,4-бис(5-фенилфуран-2-ил)бензол имеет квантовый выход фотолюминесценции в кристалле ~40%. Показано, что кристаллы данного со-олигомера обладают высокой стабильностью в условиях окружающей среды, что подтверждено методами оптической спектроскопии. Исследованы физико-химические свойства легирующих агентов, записаны их спектры поглощения и люминесценции, установлен квантовый выход в растворе тетрагидрофурана, изучена их растворимость. На основе полученных данных систематизированы возможные кандидаты для легирования. Определены наиболее перспективные легирующие материалы для исходных матриц. Исследованы физико-химические свойства полученных легированных материалов. Показано, что легированные материалы обладают высоким квантовым выходом фотолюминесценции более 70%, что практически в два раза превышало таковой для чистого образца. Показано, что полученные легированные материалы имеют сдвиг спектров излучения в красную область с максимумом излучения в области 520 нанометров и обладают стабильностью в условиях окружающей среды.

Лаборатория фотоактивируемых процессов

Заведующий лабораторией – к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич

Государственное задание В ходе работы по проекту за отчетный период было показано, что циклоприсоединение ацетиленфосфонатов является эффективным методом синтеза пиазоло[1,5-а]пиридин-3-фосфонатов и 2,3-бисфосфонатов. Обнаружено, взаимодействие 1,2-диаминопиридиновых солей с диметилацетилендикарбоксилатом приводит к производным 2-оксо-2Н-пиридо[1,2-б][1,2,4]триазина, а в реакциях с этил 3-бромпропиолатом и диэтил 2-хлорэтинилфосфонатом получают соответствующие 2-CH₂R-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридины, где R = CO₂Et или PO(OEt)₂, соответственно. Нароботан ряд 3-замещенных пиазоло[1,5-а][1,10]фенантролинов для изучения их хелатирующих свойств и синтеза координационных соединений.

Получено производное ацикловира, содержащее о-нитробензильную группу в качестве модельного фотоактивируемого аналога нуклеозида. Показано, что такой конъюгат способен высвобождать ацикловир под действием УФ света.

Подготовлен литературный обзор о методах фторирования гетероциклических соединений в нетрадиционных средах – ионных жидкостях, воде, механохимически. Экспериментально было показано, что фторирование производных 2-гидроксиантрацена приводило к образованию соответствующих 1,1-дифтор-2(1Н)-антронов, которые способны вступать в реакцию Дильса-Альдера с генерируемым *in situ* 5,6-диметиленциклогекса-1,3-диеном с образованием пентафеновой системы.

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».

Опубликована статья с описанием установки для измерения люминесценции синглетного кислорода (журнал HardwareX).

Опубликована статья по новым флуоресцентным зондам для определения NO (журнал Molecules).

Получена новая фотолабильная защитная группа на основе мезо-(4-гидроксиметилфенил)-BODIPY и синтезирован ряд соединений на её основе. С помощью комбинации методов показано фотоиндуцированное выделение некоторых модельных веществ (фторбензойная кислота, уксусная кислота, анилин).

Опубликована статья по оптическим свойствам BODIPY с нитрофенильным фрагментом в мезо-положении «Photophysical properties of BODIPYs with sterically hindered nitrophenyls in meso-position» в журнале Journal of Luminescence. Показано, что выделение NO под действием света для данных молекул отсутствует.

Синтезированы новые молекулы, для которых показано фотоиндуцированное выделение NO в видимой области спектра, в том числе доноры на основе мезо-(CH₂-NNO-R)-BODIPY (поглощение в области 500-550 нм) и донор на основе Aza-BODIPY, эффективно работающий в области 670 нм.

Было исследовано влияние строения остова BODIPY на эффективность фотоиндуцированной генерации NO в соединениях типа мезо-(CH₂-NNO-R)-BODIPY. Продемонстрирована возможность независимо влиять на квантовый выход NO и синглетного кислорода, приведены практические рекомендации по

дизайну фотодоноров NO на основе BODIPY с заданными свойствами. По этим материалам опубликована статья (препринт) «A Novel Scaffold for Nitric Oxide Photo-Releasers based on Meso-Aminomethyl-BODIPY». Статья находится на рассмотрении в Journal of Photochemistry and Photobiology A.

Разработан метод создания и поддержания на заданном уровне концентрации NO в водной среде. Для этого использовался раствор фотодонора NO в органическом растворителе (ДМСО), отделённый от водной среды газопроницаемой мембраной. Показано, что использование электрохимического датчика ISO-NOP, источника лазерного излучения и PID-алгоритма обратной связи позволяет решить поставленную задачу. По этим данным опубликована статья (препринт) «Photocontrolled Release of Nitric Oxide for Precise Management of NO Concentration in a Solution». Статья находится на рассмотрении в Biomaterials Advances и опубликована в виде препринта на сервере BioRxiv. Также были разработаны подходы к синтезу донора NO на основе производного Aza-BODIPY с улучшенной растворимостью, содержащего NEt_2 группы.

Был оптимизирован протокол экспериментов с культурами лейкоцитов для исследования их реакции на арахидоновую кислоту. Проведены эксперименты с использованием фотолabile аналогов арахидоновой кислоты, показана активация клеток в ответ на вспышку УФ излучения. Опубликована статья «Novel UV-Releaser of Arachidonic Acid Based on Nitrophenyl-type Photoremovable Protecting Group» в журнале Journal of Biomedical Photonics and Engineering.

Было проведено исследование активации тромбоцитов в ответ на оптический стимул для 20 пациентов с сахарным диабетом I типа. Было показано увеличение вероятности активации тромбоцитов малой дозой АДФ в присутствии адреналина. Также был разработан новый метод для запуска активации локализованным стимулом с помощью сфокусированного луча лазера, получены новые экспериментальные данные о взаимном влиянии тромбоцитов в процессе активации. Наконец, было продемонстрировано ингибирование активации тромбоцитов с помощью доноров оксида азота, разработанными в проекте.

Полученные в ходе выполнения проекта результаты были доложены в виде устного сообщения на VI Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2022), секция «Фотоактивные материалы, красители и хемосенсоры: синтез, свойства и применение», Екатеринбург, 7–11 ноября 2022 года, а также в виде трёх стендовых докладов на конференции «Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS/SB-2022)», Новосибирск, 2022 г. Руководитель – Москаленский А. Е.

Группа перспективных технологий и материалов Инжинирингового центра

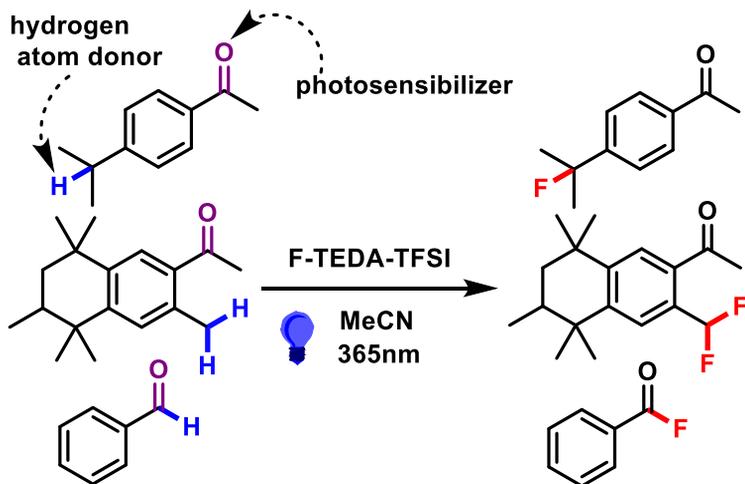
Руководитель группы – Заикин Павел Анатольевич

Государственное задание Фотокатализируемые и фотоактивируемые превращения органических веществ (новая лаборатория) (направление 1.4.1.1), рук. Воробьев А.Ю.

Фторорганические соединения играют значительную роль в разработке новых материалов, перспективных лекарственных препаратов, пестицидов. Актуальной задачей является разработка новых эффективных методов синтеза данного класса соединений. Перспективным направлением является каталитическое радикальное бензильное фторирование, позволяющее в одну стадию создать фрагмент Csp^3-F , представляющий интерес для дизайна новых и модификации известных активных фармакологических агентов. Ранее такие процессы проводили в присутствии органических или металлокомплексных фотокатализаторов, а также радикальных инициаторов. Ранее, мы продемонстрировали возможность фотокаталитического фторирования диарил и арил-алкил кетонов, содержащих бензильные $C-H$ связи, реагентом $F-TEDA-BF_4$ в отсутствие специально добавленного катализатора. Показано, что варьирование соотношения реагентов позволяет селективно получить бензильные монофторпроизводные. Исследованы кинетические особенности фотокаталитического фторирования и влияние условий протекания реакции на выходы моно- и дифторированных продуктов.

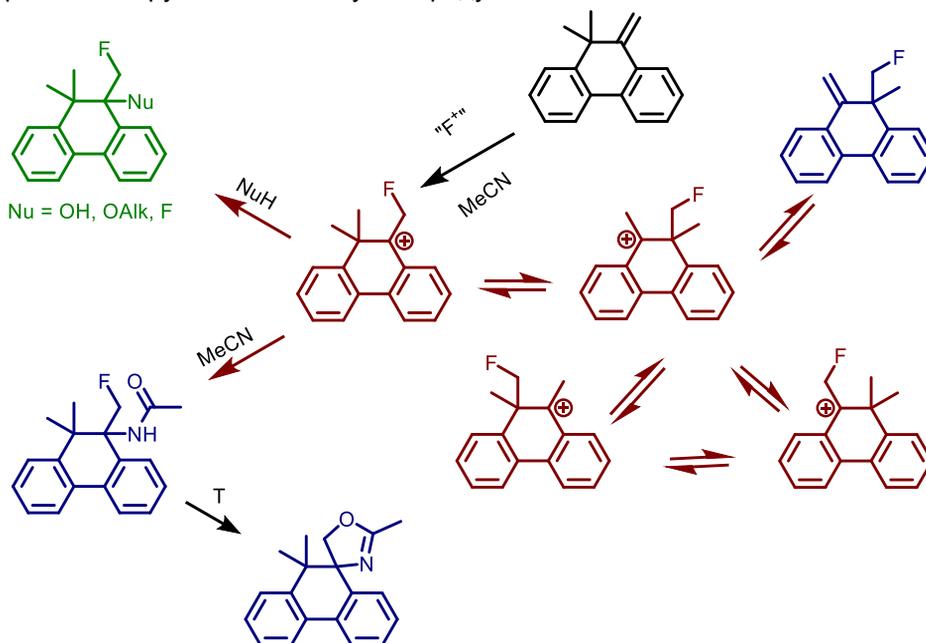
В рамках данной тематики был введен в практику модифицированный реагент $F-TEDA-TFSI$, обладающий на порядок большей растворимостью в полярных органических растворителях. Смена реагента позволила существенно увеличить скорость фторирования, выходы целевых продуктов.

Показана возможность вовлечения ароматических альдегидов в фотоиницированное фторирование альдегидной $C-H$ связи. Разработан удобный метод синтеза ароматических ацилфторидов.



- *Catalyst-free*
- *Solvent economy*
- *High yields*
- *Scalable*
- *Fast*
- *Green*

Исследовано фторирование 9,9-диметил-10-метилтен-9,10-дигидрофенантрена реагентом F-TEDA-BF₄ в ацетонитриле в присутствии нуклеофилов с образованием ожидаемых продуктов сопряженного присоединения фтора и внешнего нуклеофила. При использовании в качестве нуклеофильной компоненты полигидрофторида пиридина с хорошим выходом получается вицинальный дифторид – продукт формального присоединения фтора по двойной С=C-связи. Обнаружено, что в отсутствие же сильных нуклеофилов основным продуктом реакции является 9-метил-10-метилтен-9-фторметил-9,10-дигидрофенантрен – продукт депротонирования катиона, изомерного первично образующемуся карбкатиону. Для продуктов сопряженного фторметоксилирования и фторэтоксилирования обнаружено нормальное уширение сигналов в спектрах ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F, обусловленное заторможенным конформационным переходам в стерически нагруженных молекулах продуктов.



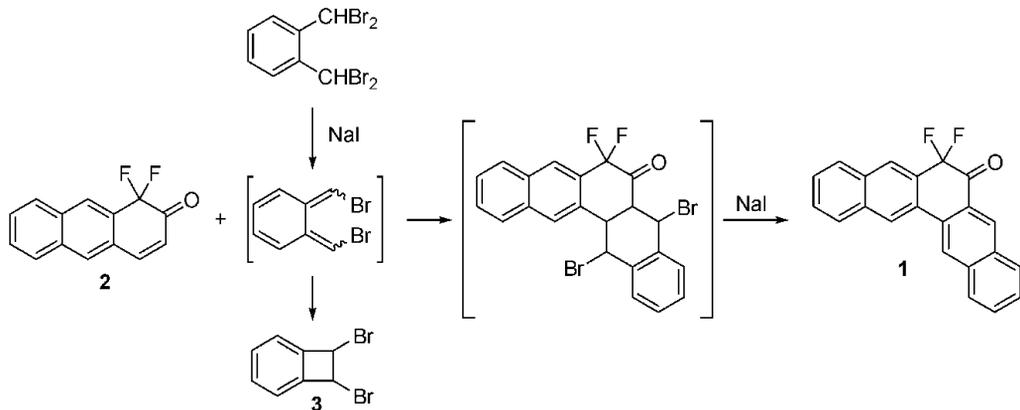
Грант РФФИ 20-03-00700. Электрофильное и окислительное фторирование ароматических соединений в отсутствие растворителя, рук. Заикин П.А.

- Проверена возможность проведения синтеза без растворителя с каталитическими добавками йодорганических соединений в присутствии стехиометрического окислителя и источника фторид-иона. Показано, что пероксидные окислители неактивны в условиях механосинтеза, а хлорсодержащие окислители ряда N-хлораминов вступают в конкурентные процессы хлорирования ароматического субстрата.

- Показана принципиальная возможность осуществления фторирования в мета-положение ароматического субстрата, несущего направляющую группу диариламинного типа в присутствии ацетата палладия в условиях механохимического синтеза.

Грант РФФИ 19-33-60101 Изучение полициклических ароматических соединений, полученных по реакции Дильса-Альдера фторированных нафталинонов, хинолинонов и антраценонов, рук. Дян Ок Тон

Исследовано циклоприсоединение 1,1-дифторнафталин-2(1H)-она с о-хинодиметанами, генерируемыми *in situ* из 4-замещенных 1,2-бис(дибромметил)бензолов. Обнаружено, что в результате образуются статистические смеси изомерных 5,5-дифтор-6(5H)-тетрафенонов. Предложен оригинальный подход к синтезу пентациклической системы пентафенона с ангулярным сопряжением циклов, основанный на взаимодействии 1,1-дифтор-2(1H)-антрацена с о-хинодиметаном, полученным *in situ* из 1,2-бис(дибромметил)бензола).



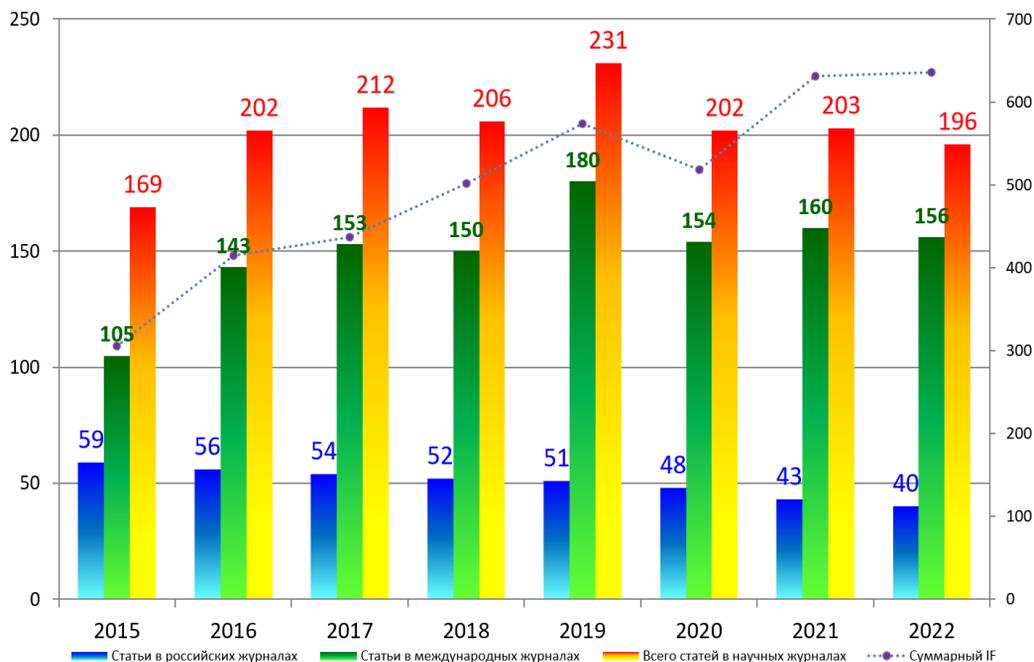
Сведения о публикациях Института в 2022 году

2022

И научных статей

Структура публикаций Института за 2015-2022 гг.

единиц



Монографии и главы в научных книгах



Лаев С.С., Салахутдинов Н.Ф.

Препаративная химия алкалоидов. Ч. 5. Производные изохинолина: протопины, бензофенантридины, алкалоиды ипекакуаны, алкалоиды эритрины, алкалоиды амариллиса, группа морфина.

Российская Академия наук, Сибирское отделение, Новосибирский институт органической химии. - Академиздат, 2022 - 304 с, 25.6 усл. п. листов

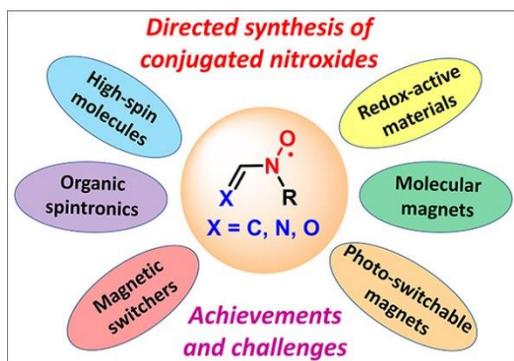
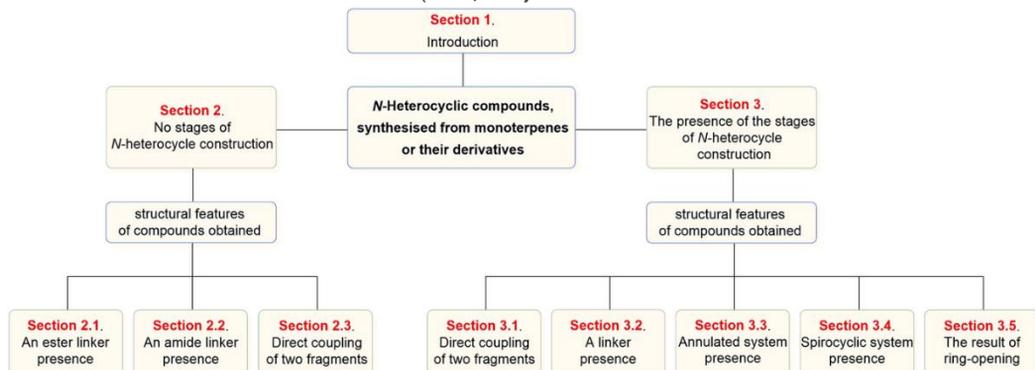
Обзоры в зарубежных и отечественных журналах

V.V. Chernyshov, I.I. Popadyuk, O.I. Yarovaya, N.F. Salakhutdinov

Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds Obtained from Monoterpenes or Their Derivatives: Synthesis and Properties

Topics in Current Chemistry, 2022, V. 380, Art. number: 42

Doi: 10.1007/s41061-022-00399-1 (IF 8,905)



Е.В. Третьяков, В.И. Овчаренко, А.О. Терентьев, И.Б. Крылов, Т.В. Магдесиева, Д.Г. Мажукин, Н.П. Грицан
Сопряженные нитроксильные радикалы
Успехи химии, 2022, 91 (2), RCR5025
(Conjugated nitroxide radicals/ E V Tretyakov, V I Ovcharenko, A O Terent'ev, I B Krylov, T V Magdesieva, D G Mazhukin, N P Gritsan// *Russian Chemical Reviews*, 2022, 91 (2), RCR5025)
doi:10.1070/RCR5025 (IF 7,46)

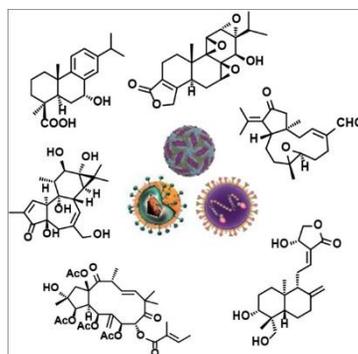
О.И. Яровая, С.С. Лаев, Н.Ф. Салахутдинов

Противовирусные свойства дитерпенов и их производных

Успехи химии. 2023. Т. 92. № 1. С. RCR5056.

doi: 10.57634/RCR5056?locatt=label:RUSSIAN

(IF 7,46)



Список статей, опубликованных в 2022 году в журналах с IF более 3.0

	Авторы	Название статьи	Журнал	выходные данные, DOI	IF
1.	<i>A.V. Artem'ev, M.P. Davydova, A.S. Berezin, D.G. Samsonenko, I.Yu. Bagryanskaya, V.K. Brel, Xiu. Hei, K.A. Brylev, O. I. Artyushin, L.E. Zelenkov, I.I. Shishkin, J. Li</i>	New Approach toward Dual-Emissive Organic–Inorganic Hybrids by Integrating Mn(II) and Cu(I) Emission Centers in Ionic Crystals	ACS Applied Materials & Interfaces	2022, 14, 27, 31000-31009 doi: 10.1021/acsami.2c06438	10.383
2.	<i>A.D. Kuimov, Ch.S. Becker, N.A. Shumilov, I.P. Koskin, A.A. Sonina, V.Yu. Komarov, I.K. Shundrina, M.S. Kazantsev</i>	Synthetic approach for the control of self-doping in luminescent organic semiconductors	Mater. Chem. Front	2022, V. 6, N 16, Pp. 2244-2255 doi: 10.1039/D2QM00345G	8.683
3.	<i>R.V. Ottenbacher, D.G. Samsonenko, A.A. Nefedov, K.P. Bryliakov</i>	Direct Regio- and Stereoselective Mono- and Polyoxyfunctionalization of Estrone Derivatives at C(sp³)-H Bonds	Journal of Catalysis	2022, V. 415, November 2022, Pp 12-18 doi: 10.1016/j.jcat.2022.09.020	8.46
4.	<i>R.S. Fedorenko, A.V. Kuevda, V.A. Trukhanov, V.G. Konstantinov, A. Yu. Sosorev, A.A. Sonina, M.S. Kazantsev, N.M. Surin, S. Grigorian, O.V. Borshchev, S.A. Ponomarenko, D.Yu. Paraschuk</i>	Luminescent High-Mobility 2D Organic Semiconductor Single Crystals	Advanced Electronic Materials	2022, V. 8, N 7, July 2022, 2101281 doi: 10.1002/aelm.202101281	7.633

5.	<i>A.Y. Glagoleva, A.V. Vikhorev, N.A. Shmakov, S.V. Morozov, E.I. Chernyak, G.V. Vasiliev, N.V. Shatskaya, E.K. Khlestkina, O.Y. Shoeva</i>	Features of Activity of the Phenylpropanoid Biosynthesis Pathway in Melanin-Accumulating Barley Grains	Frontiers in Plant Science	2022, V.1311, Art.Num. 923717 doi: 10.3389/fpls.2022.923717	6.626
6.	<i>V.S. Moskaliuk, R.V. Kozhemyakina, D.V. Bazovkina, E. Terenina, T.M. Khomenko, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, A.V. Kulikov, V.S. Naumenko, E. Kulikova</i>	On an association between fear-induced aggression and striatal-enriched protein tyrosine phosphatase (STEP) in the brain of Norway rats	Biomedicine & Pharmacotherapy	V. 147, March 2022, 112667 doi: 10.1016/j.biopha.2022.112667	6.528
7.	<i>A.G. Ogienko, S.A. Myz, A.A. Nefedov, A.A. Ogienko, T.P. Adamova, O.M. Voronkova, S.V. Amosova, B.A. Trofimov, V.V. Boldyrev, E.V. Boldyreva</i>	Clathrate Hydrates of Organic Solvents as Auxiliary Intermediates in Pharmaceutical Research and Development: Improving Dissolution Behaviour of a New Anti-Tuberculosis Drug, Perchlozon	Pharmaceutics	2022, 14(3), 495 doi: 10.3390/pharmaceutics1403049	6.525
8.	<i>E.S. Stoyanov, I.V. Stoyanova</i>	The Chloronium Cation [(C₂H₃)₂Cl⁺] and Unsaturated C₄-Carbocations with C=C and C=C Bonds in Their Solid Salts and in Solutions: An H¹/C¹³ NMR and Infrared Spectroscopic Study	Int. J. Mol. Sci.	2022, 23(16), 9111 doi: 10.3390/ijms23169111	6.208
9.	<i>M.V. Khvostov, E.D. Gladkova, S.A. Borisov, M.S. Fedotova, N.A. Zhukova, M.K. Marenina, Yu.V. Meshkova, O.A. Luzina, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov</i>	Study of Hypoglycemic Activity of Novel 9-N-alkyltetrahydroberberine Derivatives	Int. J. Mol. Sci	2022, 23(22), 14186 doi: 10.3390/ijms232214186	6.208

10.	<i>O.V. Salomatina, A.V. Sen'kova, A.D. Moralev, I.A. Savin, N.I. Komarova, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova, A.V. Markov</i>	Novel Epoxides of Soloxolone Methyl: An Effect of the Formation of Oxirane Ring and Stereoisomerism on Cytotoxic Profile, Anti-Metastatic and Anti-Inflammatory Activities In Vitro and In Vivo	Int. J. Mol. Sci.	2022, 23(11), 6214; doi: 10.3390/ijms23116214	6.208
11.	<i>S.I. Dikalov, A.E. Dikalova, I.A. Kirilyuk</i>	Coupling of phagocytic NADPH oxidase activity and mitochondrial superoxide production	Frontiers in Cardiovascular Medicine	2022, 9, 942736 doi: 10.3389/fcvm.2022.942736	5.846
12.	<i>S.S. Borisevich, E.M. Khamitov, M.A. Gureev, O.I. Yarovaya, N.B. Rudometova, A.V. Zybkina, E.D. Mordvinova, D.N. Shcherbakov, R.A. Maksyutov, N.F. Salakhutdinov</i>	Simulation of Molecular Dynamics of SARS-CoV-2 S-Protein in the Presence of Multiple Arbidol Molecules: Interactions and Binding Mode Insights	Viruses	2022, 14(1), 119 doi: 10.3390/v14010119	5.818
13.	<i>O.I. Yarovaya, D.N. Shcherbakov, S.S. Borisevich, A.S. Sokolova, M.A. Gureev, E.M. Khamitov, N.B. Rudometova, A.V. Zybkina, E.D. Mordvinova, A.V. Zaykovskaya, A.D. Rogachev, O.V. Pyankov, R.A. Maksyutov, N.F. Salakhutdinov</i>	Borneol Ester Derivatives as Entry Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses	Viruses	2022, 14(6), 1295 doi: 10.3390/v14061295	5.818
14.	<i>A.S. Filimonov, O.I. Yarovaya, A.V. Zaykovskaya, N.B. Rudometova, D.N. Shcherbakov, V.Yu. Chirkova, D.S. Baev, S.S. Borisevich, O.A. Luzina, O.V. Pyankov, R.A. Maksyutov, N.F. Salakhutdinov</i>	(+)-Usnic Acid and Its Derivatives as Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses	Viruses	2022, 14(10), 2154 doi: 10.3390/v14102154	5.817

15.	<i>A.Yu. Sidorenko, Yu.M. Kurban, A.V. Kravtsova, I.V. I'ina, N.S. Li-Zhulanov, D.V. Korchagina, J.E. Sanchez-Velandia, A. Aho, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, D.Yu. Murzin, V.E. Agabekov</i>	Clays catalyzed cascade Prins and Prins-Friedel-Crafts reactions for synthesis of terpenoid-derived polycyclic compounds	Applied Catalysis A: General	V. 629, 5 January 2022, 118395 doi: 10.1016/j.apcata.2021.118395	5.723
16.	<i>E. Pashkina, V. Evseenko, N. Dumchenko, M. Zelikman, A. Aktanova, M. Bykova, M. Khvostov, A. Dushkin, V. Kozlov</i>	Preparation and Characterization of a Glycyrrhizic Acid-Based Drug Delivery System for Allergen-Specific	Nanomaterials	Immunotherapy 2022, 12(1), 148 doi: 10.3390/nano12010148	5.719
17.	<i>N.V. Terletskaia, N.K. Korbozova, A.E. Grazhdannikov, G.A. Seitimova, N.D. Meduntseva, N.O. Kudrina</i>	Accumulation of Secondary Metabolites of Rhodiola semenovii Boriss. In Situ in the Dynamics of Growth and Development	Metabolites	2022, 12(7), 622 doi: 10.3390/metabo12070622	5.581
18.	<i>M.V. Khvostov, N.V. Bulina, N.A. Zhukova, E.G. Morenkov, D.K. Rybin, S.V. Makarova, S.V. Leonov, V.S. Gorodov, V.Yu. Ulianitsky, T.G. Tolstikova</i>	A study on biological properties of titanium implants coated with multisubstituted hydroxyapatite	Ceramics International	48(23), c. 34780-34792 doi: 10.1016/j.ceramint.2022.08.067	5.532

19.	<i>A.Yu. Baranov, S.O. Slavova, A.S. Berezin, S.K. Petrovskii, D.G. Samsonenko, I.Yu. Bagryanskaya, V.P. Fedin, E.V. Grachova, A.V. Artem'ev</i>	Controllable Synthesis and Luminescence Behavior of Tetrahedral Au@Cu₄ and Au@Ag₄ Clusters Supported by tris(2-Pyridyl)phosphine	Inorganic Chemistry	2022, 61, 28, 10925-10933 doi: 10.1021/acs.inorgchem.2c01474	5.435
20.	<i>S.S. Borisevich, M.A. Gureev, O.I. Yarovaya, V.V. Zarubaev, G.A. Kostin, Yu.B. Porozov, N.F. Salakhutdinov</i>	Can molecular dynamics explain decreased pathogenicity in mutant camphene-resistant influenza virus?	Journal of Biomolecular Structure and Dynamics,	2022, V.40, N 12, Pp 5481-5492 doi: 10.1080/07391102.2020.1871414	5.235
21.	<i>S. V. Valiulin, A. A. Onischuk, A. M. Baklanov, S. V. An'kov, S. N. Dubtsov, A. A. Alekseev, N. N. Shkil, E V. Nefedova, M. E. Plokhotnichenko, T. G. Tolstikova, A M. Dolgov, G G. Dultseva</i>	Aerosol Inhalation Delivery of Ceftriaxone in Mice: Generation Procedure, Pharmacokinetics, and Therapeutic Outcome	Antibiotics	2022, 11(10), 1305; doi: 10.3390/antibiotics11101305	5.222
22.	<i>.V. Valiulin, A.A. Onischuk, A.M. Baklanov, S.N. Dubtsov, G.G. Dultseva, S.V. An'kov, T.G. Tolstikova, S.N. Belogorodtsev, Ya.Sh. Schwartz</i>	Studies of the Specific Activity of Aerosolized Isoniazid against Tuberculosis in a Mouse Model	Antibiotics	2022, 11(11), 1527 doi: 10.3390/antibiotics11111527	5.222
23.	<i>I.B. Ivshina, N.A. Luchnikova, P. Yu. Maltseva, I.V. Ilyina, K.P. Volcho, Yu.V. Gatilov, D.V. Korchagina, N.A. Kostrikina, V.V. Sorokin, A.L. Mulyukin, N.F. Salakhutdinov</i>	Biotransformation of (-)-Isopulegol by Rhodococcus rhodochrous	Pharmaceuticals	2022, 15(8), 964; doi: 10.3390/ph15080964	5.215

24.	<i>A. G. Nemolochnova, A. D. Rogachev, O. P. Salnikova, T. M. Khomenko, K. P. Volcho, O. I. Yarovaya, A. V. Fatianova, A. G. Pokrovsky, N. F. Salakhutdinov</i>	Stability Study, Quantification Method and Pharmacokinetics Investigation of a Coumarin–Monoterpene Conjugate Possessing Antiviral Properties against Respiratory Syncytial Virus	Pharmaceuticals	2022, 15(9), 1158 doi: 10.3390/ph15091158	5.215
25.	<i>A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, L.V. Kuzminykh, A.A. Shtro, A.M. Klabukov, A.V. Galochkina, Yu.V. Nikolaeva, G.D. Petukhova, S.S. Borisevich, E.M. Khamitov, N.F. Salakhutdinov</i>	Discovery of N-Containing (-)-Borneol Esters as Respiratory Syncytial Virus Fusion Inhibitors	Pharmaceuticals	2022, 15(11), 1390 doi: 10.3390/ph15111390	5.215
26.	<i>E.O. Shestakova, S.G. Ilyasov, I.A. Shchurova, V.S. Glukhacheva, D.S. Ilyasov, E.E. Zhukov, A.O. Bryzgalov, T.G. Tolstikova, Yu.V. Gatilov</i>	Investigation of 1,4-Substituted 1,2,3-Triazole Derivatives as Antiarrhythmics: Synthesis, Structure, and Properties	Pharmaceuticals	2022, 15(12), 1443 doi: 10.3390/ph15121443	5.215
27.	<i>A.V. Markov, A.A. Ilyina, O.V. Salomatina, A.V. Sen'kova, A.A. Okhina, A.D. Rogachev, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova</i>	Novel Soloxolone Amides as Potent Anti-Glioblastoma Candidates: Design, Synthesis, In Silico Analysis and Biological Activities In Vitro and In Vivo	Pharmaceuticals	2022, 15(5), 603; doi: 10.3390/ph15050603	5.215

28.	<i>D. Duvinage, F. Mostaghimi, M. Damrath, Ju. Spils, P. Komorr, D.S. Odintsov, M. Fedin, L.A. Shundrin, S. Mebs, J. Beckmann</i>	Synthesis and Single-Electron Oxidation of Bulky Bis(m-terphenyl)chalcogenides. The Quest for Kinetically Stabilized Radical Cations	Chemistry-A European Journal	doi: 10.1002/chem.202203498	5.19
29.	<i>M.M. Shmakov, S.A. Prikhod'ko, R.Yu. Peshkov, V.V. Bardin, N. Yu. Adonin</i>	Aryldifluoroboranes: Lewis acidity and catalytic activity in the alkylation of phenols	Molecular Catalysis	V. 521, March 2022, 112202 doi: 10.1016/j.mcat.2022.112202	5.089
30.	<i>A.V. Artem'ev, A.Yu. Baranov, A.S. Berezin, U.A. Lapteva, D.G. Samsonenko, I.Yu. Bagryanskaya</i>	Trigonal Planar Au@Ag₃ Clusters Showing Exceptionally Fast and Efficient Phosphorescence in Violet to Deep-Blue Region	Chemistry-A European Journal	2022, V. 28, Iss. 60, e202201563 doi: 10.1002/chem.202201563	5.02
31.	<i>V.A. Ivanisenko, E.V. Gaisler, N.V. Basov, A.D. Rogachev, S.V. Cheresiz, T.V. Ivanisenko, P.S. Demenkov, E.L. Mishchenko, O.P. Khripko, Yu.I. Khripko, S.M. Voevoda, T.N. Karpenko, A.J. Velichko, M.I. Voevoda, N.A. Kolchanov, A.G. Pokrovsky</i>	Plasma metabolomics and gene regulatory networks analysis reveal the role of nonstructural SARS-CoV-2 viral proteins in metabolic dysregulation in COVID-19 patients	Scientific Reports	2022, V. 12, Article number: 19977 doi: 10.1038/s41598-022-24170-0	4.995
32.	<i>A.A. Dokuchaeva, A.a B. Mochalova, T.P. Timchenko, K.S. Podolskaya, O.A. Pashkovskaya, E.V. Karpova, I.A. Ivanov, N.A. Filatova I. Yu Zhuravleva</i>	In Vivo Evaluation of PCL Vascular Grafts Implanted in Rat Abdominal Aorta	Polymers	2022, 14(16), 3313 doi: 10.3390/polym14163313	4.967

33.	<i>A.A. Dokuchaeva, T.P. Timchenko, E.V. Karpova, S.V. Vladimirov, I.A. Soynov, I.Y. Zhuravleva</i>	Effects of Electrospinning Parameter Adjustment on the Mechanical Behavior of Poly-ϵ-caprolactone Vascular Scaffolds	Polymers	2022, 14(2), 349 doi: 10.3390/polym14020349	4.967
34.	<i>A.A. Gostev, I.K. Shundrina, V.I. Pastukhov, A.V. Shutov, V.S. Chernonosova, A.A. Karpenko, P.I. Laktionov</i>	Correction: Gostev et al. In Vivo Stability of Polyurethane-Based Electrospun Vascular Grafts in Terms of Chemistry and Mechanics. Polymers 2020, 12, 845	Polymers	2022, 14(11), 2263; doi: 10.3390/polym14112263	4.967
35.	<i>V.V. Oreshko, K.S. Kovaleva, E.D. Mordvinova, O.I. Yarovaya, Yu.V. Gatilov, D.N. Shcherbakov, N.I. Bormotov, O.A. Serova, L.N. Shishkina, N.F. Salakhutdinov</i>	Synthesis and Antiviral Properties of Camphor-Derived Iminothiazolidine-4-Ones and 2,3-Dihydrothiazoles	Molecules	2022, 27(15), 4761 doi: 10.3390/molecules27154761	4.927
36.	<i>L.G. Lavrenova, O.G. Shakirova, E.V. Korotaev, S.V. Trubina, A.Ya. Tikhonov, I.A. Os'kina, S.A. Petrov, K.Yu. Zhizhin, N.T. Kuznetsov</i>	High-Temperature Spin Crossover in Iron(II) Complexes with 2,6-Bis(1H-imidazol-2-yl)pyridine	Molecules	2022, 27(16), 5093 doi: 10.3390/molecules27165093	4.927
37.	<i>Ya.V. Demyanov, E.H. Sadykov, M.I. Rakhmanova, A.S. Novikov, I.Yu. Bagryanskaya, A.V. Artem'ev</i>	Tris(2-Pyridyl)Arsine as a New Platform for Design of Luminescent Cu(I) and Ag(I) Complexes	Molecules	2022, 27(18), 6059 doi: 10.3390/molecules27186059	4.927

38.	<i>N.K. Korbozova, N.O. Kudrina, N.A. Zhukova, A.E. Grazhdannikov, I.V. Blavachinskaya, G.A. Seitimova, T.E. Kulmanov, T.G. Tolstikova, N.V. Terletsкая</i>	Antihypothyroid Effect of Salidroside	Molecules	2022, 27(21), 7487 doi: 10.3390/molecules27217487	4.927
39.	<i>S.A. Dobrynin, M.M. Gulman, D.A. Morozov, I.F. Zhurko, A.I. Taratayko, Yu.S. Sotnikova, Yu.I. Glazachev, Yu.V. Gatilov, I.A. Kirilyuk</i>	Synthesis of Sterically Shielded Nitroxides Using the Reaction of Nitrones with Alkynylmagnesium Bromides	Molecules	2022, 27(21), 7626 doi: 10.3390/molecules27217626	4.927
40.	<i>A. Kotlyarova, A.V. Podturkina, A.V. Pavlova, D.S. Gorina, A.V. Lastovka, O.V. Ardashov, A.D. Rogachev, A.E. Izyurov, A.B. Arefieva, A.V. Kulikov, T.G. Tolstikova, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, Yu. Sidorova</i>	A Newly Identified Monoterpenoid-Based Small Molecule Able to Support the Survival of Primary Cultured Dopamine Neurons and Alleviate MPTP-Induced Toxicity In Vivo	Molecules	2022, 27(23), 8286; doi: 10.3390/molecules27238286	4.927
41.	<i>O.V. Salomatina, N.S. Dyrkheeva, I.I. Popadyuk, A.L. Zakharenko, E.S. Ilina, N.I. Komarova, J. Reynisson, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik, K.P. Volcho</i>	New Deoxycholic Acid Derived Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors Also Inhibit Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 2	Molecules	2022, 27(1), 72 doi: 10.3390/molecules27010072	4.927
42.	<i>M.E. Mironov, S.A. Borisov, T.V. Rybalova, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, E.E. Shults</i>	Synthesis of Anti-Inflammatory Spirostene-Pyrazole Conjugates by a Consecutive Multicomponent Reaction of Diosgenin with Oxalyl Chloride, Arylalkynes and Hydrazines or Hydrazones	Molecules	2022, 27(1), 162 doi: 10.3390/molecules27010162	4.927

43.	<i>V.V. Krisyuk, S. Urkasym Kyzy, T.V. Rybalova, I.V. Korolkov, M.A. Grebenkina, A.N. Lavro</i>	Structure and Properties of Heterometallics Based on Lanthanides and Transition Metals with Methoxy-β-Diketonates	Molecules	2022, 27(23), 8400 doi: 10.3390/molecules27238400	4.927
44.	<i>V.V. Fomenko, N.B. Rudometova, O.I. Yarovaya, A.D. Rogachev, A.A. Fando, A.V. Zaykovskaya, N.I. Komarova, D.N. Shcherbakov, O.V. Pyankov, A.G. Pokrovsky, L.I. Karpenko, R.A. Maksyutov, N.F. Salakhutdinov</i>	Synthesis and In Vitro Study of Antiviral Activity of Glycyrrhizin Nicotinate Derivatives against HIV-1 Pseudoviruses and SARS-CoV-2 Viruses	Molecules	2022, 27(1), 295 doi: 10.3390/molecules27010295	4.927
45.	<i>S. Kuranov, M. Marenina, D. Ivankin, M. Blokhin, S. Borisov, T. Khomenko, O. Luzina, M. Khvostov, K. Volcho, T. Tolstikova, N. Salakhutdinov</i>	The Study of Hypoglycemic Activity of 7-Terpenylcoumarins	Molecules	2022, 27(24), 8663 doi: 10.3390/molecules27248663	4.927
46.	<i>D.P. Krut'ko, A.V. Medved'ko, K.A. Lyssenko, A.V. Churakov, A.I. Dalinger, M.A. Kalinin, A.O. Gudovanny, K.Yu. Ponomarev, E.V. Suslov, S.Z. Vatsadze</i>	Bispidine Platform as a Tool for Studying Amide Configuration Stability	Molecules	2022, 27(2), 430 doi: 10.3390/molecules27020430	4.927
47.	<i>A. Paromov, I. Shchurova, A. Rogova, I. Bagryanskaya, D. Polovyanenko</i>	Acid-Catalyzed Condensation of Benzamide with Glyoxal, and Reaction Features	Molecules	2022, 27(3), 1094 doi: 10.3390/molecules27031094	4.927
48.	<i>I. Philippov, Yu. Gatilov, A. Sonina, A. Vorob'ev</i>	Oxidative [3+2]Cycloaddition of Alkynylphosphonates with Heterocyclic N-Imines: Synthesis of Pyrazolo[1,5-a]Pyridine-3-phosphonates	Molecules	2022, 27(22), 7913 doi: 10.3390/molecules27227913	4.927

49.	<i>S. Wang, Ya.V. Zonov, V.M. Karpov, O.A. Luzina, T.V. Mezhenkova</i>	Carbonylation of Polyfluorinated 1-Arylalkan-1-ols and Diols in Superacids	Molecules	2022, 27(24), 8757 doi: 10.3390/molecules27248757	4.927
50.	<i>S. Dragomanova, M. Lazarova, A. Munkuev, E. Suslov, K. Volcho, N. Salakhutdinov, A. Bibi, J. Reynisson, E. Tzvetanova, A. Alexandrova, A. Georgieva, D. Uzunova, M. Stefanova, R. Kalfin, L. Tancheva</i>	New Myrtenal-Adamantane Conjugates Alleviate Alzheimer's-Type Dementia in Rat Model	Molecules	2022, 27(17), 5456 doi: 10.3390/molecules27175456	4.927
51.	<i>D.V. Reshetnikov, I.D. Ivanov, D.S. Baev, T.V. Rybalova, E.S. Mozhaitsev, S.S. Patrushev, V.A. Vavilin, T.G. Tolstikova, E.E. Shults</i>	Design, Synthesis and Assay of Novel Methylxanthine–Alkynylmethylamine Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors	Molecules	2022, 27(24), 8787 doi: 10.3390/molecules27248787	4.927
52.	<i>A.I. Taratayko, Yu.I. Glazachev, I.V. Eltsov, E.I. Chernyak, I.A. Kirilyuk</i>	3,4-Unsubstituted 2-tert-Butylpyrrolidine-1-oxyls with Hydrophilic Functional Groups in the Side Chains	Molecules	2022, 27(6), 1922 doi: 10.3390/molecules27061922	4.927
53.	<i>Yu.V. Kharitonov, E.E. Shults</i>	An Approach toward 17-Arylsubstituted Marginatafuran-Type Isospongian Diterpenoids via a Palladium-Catalyzed Heck–Suzuki Cascade Reaction of 16-Bromolambertianic Acid	Molecules	2022, 27(9), 2643 doi: 10.3390/molecules27092643	4.927

54.	<i>N.B. Asanbaeva, L.Yu. Gurskaya, Yu.F. Polienko, T.V. Rybalova, M.S. Kazantsev, A.A. Dmitriev, N.P. Gritsan, N. Haro-Mares, T. Gutmann, G. Buntkowsky, E.V. Tretyakov, E.G. Bagryanskaya</i>	Effects of Spiro-Cyclohexane Substitution of Nitroxyl Biradicals on Dynamic Nuclear Polarization	Molecules	2022, 27(10), 3252 doi: 10.3390/molecules27103252	4.927
55.	<i>A.S. Spitsyna, A.S. Poryvaev, N.E. Sannikova, A.A. Yazikova, I.A. Kirilyuk, S.A. Dobrynin, O.A. Chinak, M.V. Fedin, O.A. Krumkacheva</i>	Stability of ZIF-8 Nanoparticles in Most Common Cell Culture Media	Molecules	2022, 27(10), 3240; doi: 10.3390/molecules27103240	4.927
56.	<i>A.A. Munkuev, N.S. Dyrkheeva, T.E. Kornienko, E.S. Ilina, D.I. Ivankin, E.V. Suslov, D.V. Korchagina, Yu.V. Gatilov, A.L. Zakharenko, A.A. Malakhova, J. Reynisson, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik</i>	Adamantane-Monoterpenoid Conjugates Linked via Heterocyclic Linkers Enhance the Cytotoxic Effect of Topotecan	Molecules	2022, 27(11), 3374 doi: 10.3390/molecules27113374	4.927
57.	<i>Ia.S. Fomenko, M. Afewerki, M.I. Gongola, E.S. Vasilyev, L.S. Shu'pina, N.S. Ikonnikov, G.B. Shul'pin, D.G. Samsonenko, V.V. Yanshole, V.A. Nadolinny, A.N. Lavrov, A.V. Tkachev, A.L. Gushchin</i>	Novel Copper(II) Complexes with Dipinodiazfluorene Ligands: Synthesis, Structure, Magnetic and Catalytic Properties	Molecules	2022, 27(13), 4072 doi: 10.3390/molecules27134072	4.927
58.	<i>I.Yu. Zhuravleva, E.V. Karpova, A.A. Dokuchaeva, E.V. Kuznetsova, S.V. Vladimirov, A.L. Ksenofontov, N.R. Nichay</i>	Bovine jugular vein conduit: What affects its elastomechanical properties and thermostability?	Journal of Biomedical Materials Research Part A	2022, V.110, N 2, Pp 394-408 doi: 10.1002/jbm.a.37296	4.854

59.	<i>E. Benassi, T. Vaganova, E. Malykhin, Yu. Gatilov, L. Nurtay, H. Fanc</i>	Intermolecular Interactions in the Crystalline Structure of Some Polyhalogenated Di- and Triamino Pyridines: Spectroscopical Perspectives	Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy	V. 281, 15 November 2022, 121632 doi: 10.1016/j.saa.2022.121632	4.83
60.	<i>I.Y. Zhuravleva, A.A. Dokuchaeva, E.V. Karpova, T.P. Timchenko, A.T. Titov, SvS. Shatskaya, Yu.F. Polienko</i>	Immobilized Bisphosphonates as Potential Inhibitors of Bioprosthetic Calcification: Effects on Various Xenogeneic Cardiovascular Tissues	Biomedicines	2022, 10(1), 65 doi: 10.3390/biomedicines10010065	4.757
61.	<i>D. Shcherbakov, D. Baev, M. Kalinin, A. Dalinger, V. Chirkova, S. Belenkaya, A. Khvostov, D. Krut'ko, A. Medved'ko, E. Volosnikova, E. Sharlaeva, D. Shanshin, T. Tolstikova, O. Yarovaya, R. Maksyutov, N. Salakhutdinov, S. Vatsadze</i>	Design and Evaluation of Bispidine-Based SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors	ACS Medicinal Chemistry Letters	2022, 13, 1, 140-147 (Front Page) doi: 10.1021/acsmmedchemlett.1c00299	4.632
62.	<i>N. A. Shekhovtsov, E. B. Nikolaenkova, A. S. Berezin, V.F. Plyusnin, K. A. Vinogradova, D. Yu. Naumov, N. V. Pervukhina, A. Ya. Tikhonov, M. B. Bushuev</i>	Tuning ESIPT-coupled luminescence by expanding π-conjugation of a proton acceptor moiety in ESIPT-capable zinc(ii) complexes with 1-hydroxy-1H-imidazole-based ligands	Dalton Trans	2022, 51(16), 15166-15188 doi: 10.1039/D2DT02460H	4.569

63.	<i>A.V. Artem'ev, Ya.V. Demyanov, M.I. Rakhmanova, I.Yu. Bagryanskaya</i>	Pyridylarsine-based Cu(i) complexes showing TADF mixed with fast phosphorescence: a speeding-up emission rate using arsine ligands	Dalton Trans	2022, 51(3), 1048-1055 doi: 10.1039/D1DT03759E	4.569
64.	<i>N.A. Shekhovtsov, T.E. Kokina, K.A. Vinogradova, A.Y. Panarin, M.I. Rakhmanova, D.Y. Naumov, N.V. Pervukhina, E.B. Nikolaenkova, V.P. Krivopalov, R. Czerwieniec, M.B. Bushuev</i>	Near-infrared emitting copper(I) complexes with a pyrazolylpyrimidine ligand: exploring relaxation pathways	Dalton Trans	2022, V. 51, N 7, Pp. 2898-2911 doi: 10.1039/D1DT04325K	4.569
65.	<i>S.V. Dudkin, A.S. Chuprin, S.A. Belova, A.V. Vologzhanina, Yan.V. Zubavichus, P.M. Kaletina, I.K. Shundrina, E.G. Bagryanskaya, Yan.Z. Voloshin</i>	Hybrid iron(ii) phthalocyaninatoclathrochelates with a terminal reactive vinyl group and their organo-inorganic polymeric derivatives: synthetic approaches, X-ray structures and copolymerization with styrene	Dalton Trans	2022, V.,51, N 14, Pp 5645-5659 doi: 10.1039/D1DT04187H	4.569
66.	<i>N.A. Shekhovtsov, K.A. Vinogradova, S.N. Vorobyova, A.S. Berezin, V.F. Plyusnin, D.Yu. Naumov, N.V. Pervukhina, E.B. Nikolaenkova, A.Ya. Tikhonov, M.B. Bushuev</i>	N-Hydroxy–N-oxide photoinduced tautomerization and excitation wavelength dependent luminescence of ESIPT-capable zinc(ii) complexes with a rationally designed 1-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-1H-imidazole ESIPT-ligand	Dalton Trans.,	2022, V. 51, N 25, Pp 9818-9835 doi: 10.1039/D2DT01232D	4.569

67.	<i>S.A. Stepanenko, D.M. Shvtsov, A.P. Koskin, I.P. Koskin, R.G. Kukushkin, P.M. Yeletsky, V.A. Yakovlev</i>	N-Heterocyclic Molecules as Potential Liquid Organic Hydrogen Carriers: Reaction Routes and Dehydrogenation Efficacy	Catalysts	2022, 12(10), 1260; doi: 10.3390/catal12101260	4.5
68.	<i>D.I. Dominskiy, O.G. Kharlanov, V.A. Trukhanov, A.Yu. Sosorev, N.I. Sorokina, M.S. Kazantsev, E.F. Lazneva, N.B. Gerasimova, V.S. Sobolev, A.S. Komolov, O.V. Borshchev, S.A. Ponomarenko, D.Yu. Paraschuk</i>	Polarity Switching in Organic Electronic Devices via Terminal Substitution of Active-Layer Molecules	ACS Applied Electronic Materials	2022, 4, 12, 6345-6356 doi: 10.1021/acsaelm.2c01481	4.493
69.	<i>A.A. O. Bashirzade, S.V. Cheresiz, A.S. Belova, A.V. Drobkov, A.D. Korotaeva, S. Azizi-Arani, A. Azimirad, E. Odle, Emma-Yanina.V. Gild, O.V. Ardashov, K.P. Volcho, D.V. Bozhko, V.O. Myrov, S.M. Kolchanova, A.I. Polovian, G.K. Galumov, N.F. Salakhutdinov, T.G. Amstislavskaya, A.V. Kalueff</i>	MPTP-Treated Zebrafish Recapitulate 'Late-Stage' Parkinson's-like Cognitive Decline	Toxics	2022, 10(2), 69; doi: 10.3390/toxics10020069	4.472
70.	<i>D.G. Trofimov, Yu.I. Glazachev, A.A. Gorodetsky, D.A. Komarov, T.V. Rybalova, I.A. Kirilyuk</i>	4-Dialkylamino-2,5-dihydroimidazol-1-oxyls with Functional Groups at the Position 2 and at the Exocyclic Nitrogen: The pH-Sensitive Spin Labels	Gels	2022, 8(1),11 doi: 10.3390/gels8010011	4.432
71.	<i>N.A. Grigorieva, I.Yu. Fleitlikh, A. Ya. Tikhonov, V.I. Mamatyuk, E.V. Karpova, O.A. Logutenko</i>	Recovery of indium from sulfate solutions with D2EHPA in the presence of organic proton-donor additives	Hydrometallurgy	Available online 11 June 2022, 105925 doi: 10.1016/j.hydromet.2022.105925	4.217

72.	<i>K.S. Ivanov, T. Riesebeck, A. Skolyapova, I. Liakisheva, M.S. Kazantsev, A.A. Sonina, R. Yu Peshkov, E.A. Mostovich</i>	P₂O₅-Promoted Cyclization of Di[aryl(hetaryl)methyl] Malonic Acids as a Pathway to Fused Spiro[4.4]nonane-1,6-Diones	The Journal of Organic Chemistry	2022, 87, 5, 2456-2469 doi: 10.1021/acs.joc.1c02379	4.198
73.	<i>M.A. Panfilov, T.Yu. Karogodina, Yao. Songyin, O.Yu. Karmatskih, A. Yu. Vorob'ev, I.S. Tretyakova, E.M. Glebov, A.E. Moskalensky</i>	Photophysical properties of BODIPYs with sterically-hindered nitrophenyls in meso-position	Journal of Luminescence	V. 246, June 2022, 118837 doi: 10.1016/j.jlumin.2022.118837	4.171
74.	<i>E.S. Stoyanov, I.Yu. Bagryanskaya, I.V. Stoyanova</i>	IR-Spectroscopic and X-ray-Structural Study of Vinyl-Type Carbocations in Their Carborane Salts	ACS Omega	2022, 7, 31, 27560-27572 doi: 10.1021/acsomega.2c03025	4.132
75.	<i>M. Han, I.I. Oleynik, M. Liu, Ya. Ma, I.V. Oleynik, G.A. Solan, T. Liang, Wen-Hua Sun</i>	Ring size enlargement in an ortho-cycloalkyl-substituted bis(imino)pyridine-cobalt ethylene polymerization catalyst and its impact on performance and polymer properties	Applied Organometallic Chemistry	V.36, N 2, February 2022, e6529 doi: 10.1002/aoc.6529	4.072
76.	<i>I.V. Beregovaya, L.N. Shchegoleva</i>	Potential energy surfaces of a stacked dimer of benzene and its radical cation: what remains and what appears	Phys. Chem. Chem. Phys	2022, V. 24, N 29, Pp 17547-17560 doi: 10.1039/D2CP01691E	3.945
77.	<i>E. Benassi, T. Vaganova, E. Malykhin, H. Fan</i>	How do electron donating substituents affect the electronic structure, molecular topology, vibrational properties and intra- and intermolecular interactions of polyhalogenated pyridines?	Phys. Chem. Chem. Phys.	2022, V.24, N 6, Pp. 4002-4021 doi: 10.1039/D1CP05956D	3.945

78.	<i>I.O. Timofeev, L.V. Politanskaya, E.V. Tretyakov, Yu.F. Polienko, V.M. Tormyshev, E.G. Bagryanskaya, O.A. Krumkacheva, M.V. Fedin</i>	Fullerene-based triplet spin labels: methodology aspects for pulsed dipolar EPR spectroscopy	Phys. Chem. Chem. Phys.	2022, V.24, N 7, Pp. 4475-4484 doi: 10.1039/D1CP05545C	3.945
79.	<i>N.B. Asanbaeva, A.A. Sukhanov, A.A. Diveikina, O.Y. Rogozhnikova, D.V. Trukhin, V.M. Tormyshev, A.S. Chubarov, A.G. Maryasov, A.M. Genaev, A.V. Shernyukov, G.E. Salnikov, A.A. Lomzov, D.V. Pyshnyi, E.G. Bagryanskaya</i>	Application of W-band 19F electron nuclear double resonance (ENDOR) spectroscopy to distance measurement using a trityl spin probe and a fluorine label	Phys. Chem. Chem. Phys.	2022, 24 (10), 5982-6001 doi: 10.1039/D1CP05445G	3.945
80.	<i>A. D. Kuimov, Ch. S. Becker, A. A. Sonina, M. S. Kazantsev</i>	Host-guest molecular doping guide for emissive organic semiconductor crystals	New J. Chem	2022, 46(44), 21257-21267 doi: 10.1039/D2NJ03916H	3.924
81.	<i>G.A. Selivanova, A.D. Skolyapova, J. Wang, E.V. Karpova, I. Shundrina, I. Yu. Bagryanskaya, E.V. Amosov</i>	Azo dyes containing 1,3,4-thiadiazole fragment: synthesis, properties	New J. Chem	2022, 46(4), 1929-1942 doi: 10.1039/D1NJ05084B	3.924
82.	<i>A. Yu. Makarov, Yu.M. Volkova, S.B. Zikirin, I.G. Irtegov, I. Yu. Bagryanskaya, Yu.V. Gatilov, A.A. Nefedov, A.V. Zibarev</i>	New 3,1,2,4-benzothiaselenadiazines, related π-heterocycles including Herz cations, radicals and molecular complexes, and Bunte salts	New J. Chem	2022, ,46(7), 3687-3696 doi: 10.1039/D1NJ05979C	3.924
83.	<i>N.A. Shekhovtsov, A.A. Ryadun, V.F. Plyusnin, E.B. Nikolaenkova, A. Ya. Tikhonov, M.B. Bushuev</i>	First 1-hydroxy-1H-imidazole-based ESIPT emitter with an O-H...O intramolecular hydrogen bond: ESIPT-triggered TICT and speciation in solution	New J. Chem	2022,46(47), 22804-22817 doi: 10.1039/D2NJ04463C	3.924

84.	<i>E.A. Radiush, E.A. Pritchina, E.A. Chulanova, A.A. Dmitriev, I. Yu Bagryanskaya, A.M-Z. Slawin, J. D. Woollins, N.P. Gritsan, A.V. Zibarev, N.A. Semenov</i>	Chalcogen-bonded donor–acceptor complexes of 5,6-dicyano[1,2,5]selenadiazolo[3,4-b]pyrazine with halide ions Check for updates	New J. Chem	2022,46(30), 14490-14501 doi: 10.1039/D2NJ02345H	3.924
85.	<i>A.M. Genaev, G.E. Salnikov, K.Yu. Koltunov</i>	DFT insights into superelectrophilic activation of α,β-unsaturated nitriles and ketones in superacids	Org. Biomol. Chem	2022,20(34), 6799-6808 doi: 10.1039/D2OB01141G	3.89
86.	<i>A.V. Shernyukov, G.E. Salnikov, V.I. Krasnov, A.M. Genaev</i>	Cluster halogenation of adamantane and its derivatives with bromine and iodine monochloride† Check for updates	Org. Biomol. Chem	2022, 20(43), 8515-8527 doi: 10.1039/D2OB01455F	3.89
87.	<i>A.A. Bogush, G.A. Leonova, S.K. Krivonogov, V.A. Bychinsky, V.A. Bobrov, A.E. Maltsev, V.D. Tikhova, L.V. Miroshnichenko, L.M. Kondratyeva, A.E. Kuzmina</i>	Biogeochemistry and element speciation in sapropel from freshwater Lake Dukhovoe (East Baikal region, Russia)	Applied Geochemistry	2022, V. 143,105384 doi: 10.1016/j.apgeochem.2022.105384	3.841
88.	<i>V.A. Stepanova, S.S. Patrushev, T.V. Rybalova, E.E. Shults</i>	Cross-coupling reaction to access a library of eudesmane-type methylene lactones with quinoline or isoquinoline substituent	Journal of Molecular Structure	V.1247, 5 January 2022, 131373 doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131373	3.841
89.	<i>T.A. Vaganova, E. Benassi, Yu.V. Gatilov, I.P. Chuikov, D.P. Pishchur, E.V. Malykhin</i>	Polyhalogenated aminobenzonitriles vs their co-crystals with 18-crown-6: amino group position as a tool to	CrystEngComm	2022, V. 24, N 5, Pp 987-1001 doi: 10.1039/D1CE01469B	3.756

		control crystal packing and solid-state fluorescence			
90.	<i>G.T. Sukhanov, Yu.V. Filippova, Yu.V. Gatilov, A.G. Sukhanova, I.A. Krupnova, K.K. Bosov, E.V. Pivovarova, V.I. Krasnov</i>	Energetic Materials Based on N-Substituted 4(5)-Nitro-1,2,3-Triazoles	Materials	2022, 15(3), 1119 doi: 10.3390/ma15031119	3.748
91.	<i>V.S. Glukhacheva, S.G. Il'yasov, E.O. Shestakova, E.E. Zhukov, D.S. Il'yasov, A.A. Minakova, I.V. Eltsov, A.A. Nefedov, A.M. Genaev</i>	Synthesis of Nitro- and Acetyl Derivatives of 3,7,10-Trioxo-2,4,6,8,9,11-hexaaza[3.3.3]propellane	Materials	2022, 15(23), 8320 doi: 10.3390/ma15238320	3.748
92.	<i>D.F. Avgustinovich, M.V. Tenditnik, N.P. Bondar, M.K. Marenina, S.Ya. Zhanaeva, M.N. Lvova, A.V. Katokhin, K.S. Pavlov, V.I. Evseenko, T.G. Tolstikova</i>	Behavioral effects and inflammatory markers in the brain and periphery after repeated social defeat stress burdened by <i>Opisthorchis felinus</i> infection in mice	Physiology & Behavior	2022, V. 252, 113846 doi: 10.1016/j.physbeh.2022.113846	3.742
93.	<i>A. Sokolova, K.S. Kovaleva, S.O. Kuranov, N.I. Bormotov, S.S. Borisevich, O.I. Yarovaya, A. Zhukovets, O.A. Serova, M.B. Nawrozkij, A.A. Vernigora, A.V. Davidenko, E.M. Khamitov, R. Yu. Peshkov, L.N. Shishkina, R.A. Maksuytov, N.F. Salakhutdinov</i>	Design, synthesis and biological evaluation of novel (+)-camphor and (-)-fenchone based derivatives as potent orthopoxviruses inhibitors	ChemMedChem	2022, V.17, N 12, e202100771 doi: 10.1002/cmdc.202100771	3.54
94.	<i>A.V. Artem'ev, A.Yu. Baranov, I.Yu. Bagryanskaya</i>	Trigonal planar clusters Ag@Ag₃ supported by (2-PyCH₂)₃P ligands	Inorganic Chemistry Communications	V. 140, June 2022, 109478 doi: 10.1016/j.inoche.2022.109478	3.428

95.	<i>G.C. Krieger Filho, F. Costa, G.F. Torraga Maria, P. Bufacchi, S. Trubachev, I. Shundrina, O. Korobeinichev</i>	Kinetic parameters and heat of reaction for forest fuels based on genetic algorithm optimization	Thermochimica Acta	V. 713, July 2022, 179228 doi: 10.1016/j.tca.2022.179228	3.378
96.	<i>L. Yu. Gurskaya, Yu.F. Polienko, T.V. Rybalova, N.P. Gritsan, A.A. Dmitriev, M.S. Kazantsev, E.V. Zaytseva, D.A. Parkhomenko, I.V. Beregovaya, G.A. Zakabluk, E.V. Tretyakov</i>	Multispin Systems with a Rigid Ferrocene-1,1'-diyl-Substituted 1,3-Diazetidone-2,4-diimine Coupler: A General Approach	European journal of organic Chemistry	V. 2022, N 7, February 18, 2022, e202101234 doi: 10.1002/ejoc.202101234	3.261
97.	<i>S.A. Cherkasov, P.M. Kaletina, Yu.F. Polienko, D. Parkhomenko</i>	The Kinetic Solvent Effect on 1,3-Dipolar Cycloaddition to 2,2,5,5-Tetramethyl-3-imidazoline-3-oxide-1-oxyl	ChemPlusChem	V. 87, N 7, July 27, 2022, e202200119 doi: 10.1002/cplu.202200119	3.21
98.	<i>Yo. Uchida, T. Sakaguchi, Sh. Oki, S. Shimono, Ja. Park, M. Sugiyama, Sh. Sato, E. Zaytseva, D.G. Mazhukin, R. Tamura</i>	Magnetically Manipulable Ionic Liquid Crystals Incorporating Neutral Radical Moiety	ChemPlusChem	V.87, N. 3, March 2022, e20210035 doi: 10.1002/cplu.202100352	3.21
99.	<i>A.A. Ivanov, E.A. Ukladov, S.A. Kremis, S.Z. Sharapov, S.I. Baiborodin, A.V. Lipeeva, E.E. Shults, T.S. Golubeva</i>	Investigation of cytotoxic and antioxidative activity of 1,2,3-triazolyl-modified furocoumarins and 2,3-dihydrofurocoumarins	Protoplasma	2022, 259 (5), Pp. 1321-1330 doi: 10.1007/s00709-022-01739-0	3.186
100.	<i>A.S. Berezin, B. Selivanov, A. Danilenko, A. Sukhikh, A. Komarovskikh</i>	Manganese(II) Bromide Compound with Diprotonated 1-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazole: Dual Emission and the Effect of Proton Transfers	Inorganics	2022, 10(12), 245 doi: 10.3390/inorganics10120245	3.149

101.	<i>M.D. Ganina, M.V. Tyurin, Ulz.T. Zhumatayeva, G.R. Lednev, S.V. Morozov, V.Yu. Kryukov</i>	Comparative Analysis of Epicuticular Lipids in <i>Locusta migratoria</i> and <i>Calliptamus italicus</i>: A Possible Role in Susceptibility to Entomopathogenic Fungi	Insects	2022, 13(8), 736 doi: 10.3390/insects13080736	3.138
102.	<i>A.D. Ivanova, E.V. Korotaev, V.Yu. Komarov, T.S. Sukhikh, S.V. Trubina, L.A. Sheludyakova, S.A. Petrov, A. Ya. Tikhonov, L.G. Lavrenova</i>	Spin crossover in iron(II) complexes with new ligand 2,6-bis(4,5-dimethyl-1H-imidazole-2-yl)pyridine	Inorganica Chimica Acta	V. 532, 1 March 2022, 120746 doi: 10.1016/j.ica.2021.120746	3.118

Патенты НИОХ СО РАН - 2022

N	Авторы	Название патента	Номер	Заявка
1.	Д.С. Сергеевичев, А.А. Нефёдов, В.В. Фоменко, Н.Ф. Салахутдинов	Способ количественного определения 2-феноксизтанола в биологических средах	2776730 Бюл. № 21, опубликовано: 26.07.2022	2021131440 приоритет от 27.10.2021
2.	В.В. Фоменко, М.В. Хвостов, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов	N-[3-оксолуп-28-оил]-2-(4-(2-(4-((S)-2-этокси-3-пропаноил)фенокси)этил)фенокси)этанамид для терапии и профилактики метаболического синдрома	2774591 Бюл. № 18, опубликовано: 21.06.2022	2021111248, приоритет от 25.06.2021
3.	М.Е. Неганова, Ю.Р. Александрова, А.А. Мункуев, Е.В. Суслов, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов	4-(3-((2-Адамантил)амино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-N-гидроксибензамид - новое средство для лечения болезни Альцгеймера	2783995 Бюл. № 33, опубликовано: 23.11.2022	2022107540, приоритет от 22.03.2022
4.	Шульц Э.Э., Липеева А.В., Борисов С.А., Толстикова Т.Г., Бутова Л.Г., Бондарева Е.А., Евстропов А.Н.	3,3'[(гексано-1,6-диилбис(азанедиил)]бис-(7-гидрокси-6-метоксикарбонил-2-оксо-2H-хромен), обладающий антибактериальной активностью	2764522 Бюл. №2, опубликовано: 18.01.2022	2021114978, приоритет от 25.05.2021
5.	И.И. Олейник, И.В. Олейник, Вэнь-Хуа Сунь	Кобальтсодержащий компонент катализатора для полимеризации этилена в линейный полиэтиленовый воск, содержащий терминальные винильные группы, катализатор и способ его приготовления	2765468 Бюл. №4, опубликовано: 31.01.2022	2021115693, приоритет от 01.06.2021
6.	Т.М. Хоменко, А.В. Галочкина, Ю.В. Николаева, А.А. Штро, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов	Производные 7-гидроксикумарина, содержащие остатки монотерпеноидов, как ингибиторы репродукции респираторно-синцитиального вируса (РСВ)	2787352 Бюл. № 1 опубликовано: 09.01.2023	2022107350 приоритет от 21.03.2022

Научные проекты НИОХ СО РАН - 2022

**Проведение фундаментальных научных исследований по государственной программе
«Фундаментальные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности
общества и государства» (47 ГП) в 2022 г.**

N	Название темы НИР, направление исследований	Руководитель проекта	Номер государственной регистрации в ЕГИСУ НИОКТР
1	«Современные подходы к изучению токсико-фармакологических свойств биологически активных веществ, лекарственных форм и материалов для медицины» (направление 1.4.5.4)	Д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна	1021051402785-4-1.4.1
2	«Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами» (направление 1.4.1.2)	Д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна	1021051403061-8-1.4.1
3	«Разработка методов создания библиотек химических соединений для нахождения соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях путем направленной трансформации природных и синтетических стартовых молекул. Организация биологических испытаний полученных соединений» (направление 1.4.5.3)	Чл.-к. РАН д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович	1021051703312-0-1.4.1

4	«Разработка и развитие методов селективного синтеза новых групп практически полезных гетероциклических систем и лекарственных агентов на основе хемоселективных каталитических превращений растительных терпеноидов, алкалоидов, спиростанов и кумаринов» (направление 1.4.5.3)	Д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	1021051503128-9-1.4.1
5	«Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области химической экологии, фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности» (направление 1.4.3.2)	Д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич	1021051503141-0-1.4.1
6	«Научные основы синтеза органических и гибридных соединений и создания функциональных материалов и полимеров для оптики, электроники, сенсорики» (направление 1.4.2.3)	Д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович	1021053107078-3-1.4.1
7	«Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров» (направление 1.4.1.1)	Д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	1021052806375-6-1.4.3
8	«Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков» (направление 1.4.1.1)	К.х.н., доцент Кириллюк Игорь Анатольевич	1021051503138-6-1.4.1
9	Фундаментальные основы создания органических материалов для оптоэлектроники (новая лаборатория) (направление 1.4.2.3)	К.х.н. Казанцев Максим Сергеевич	1021052605814-9-1.4.1

10	Фотокатализируемые и фотоактивируемые превращения органических веществ (новая лаборатория) (направление 1.4.1.1)	К.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич	1021052605821-9-1.4.1
11	Направленный поиск, структурный дизайн и разработка методов синтеза потенциальных биологически активных веществ, конструирование лекарственных средств (новая лаборатория) (направление 1.4.5.3)	К.х.н. Суслов Евгений Владимирович	1021052605829-1-1.4.1
12	Фоторезистивные материалы для литографии в UV и DUV областях спектра	К.х.н. Васильев Евгений Владимирович	122112100045-9
13	Поиск новых ингибиторов основной протеазы вируса SARS-CoV-2 на основе производных природных соединений, а также поиск новых ингибиторов протеаз (и других потенциальных вирусных мишеней) других вирусов, вызывающих социально значимые заболевания	Д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович	122112800079-7

**Гранты Правительства Российской Федерации,
Программы Министерства науки и высшего образования Российской Федерации**

Номер Соглашения	Название проекта	Руководитель проекта
Соглашение о предоставлении гранта 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, ИФАВ 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.	22-13-00108	Разработка и исследование мемристоров на основе органических полимеров с халькоген-содержащими гетероциклическими цепными блоками и пendantsными группами для флэш- памяти нового поколения и применения в нейроморфных системах	Д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич
2.	19-13-00040 П (продление)	Новые ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстераз, ферментов системы репарации ДНК, для противоопухолевой терапии	Д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
3.	21-13-00026	Дизайн новых агентов для борьбы с респираторно-синцитиальным вирусом у детей на основе трансформаций природных соединений	Чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
4.	21-14-00219	Изучение структуры и динамики биологических систем, моделирующих репарацию ДНК методами магнитного резонанса	Д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна
5.	18-13-00361 (продление)	Гибридные молекулы на основе растительных алкалоидов, кумаринов и терпеноидов - привилегированные скаффолды для биологически активных веществ и лекарственных агентов. Способы гибридизации (срок завершения – 15 декабря 2022 г.)	д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна

6.	20-13-00029	Разработка новых мультитаргетных гипогликемических средств путём направленной модификации природных соединений (срок завершения – 15 декабря 2022 г.)	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
<i>Конкурс 2022 года «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований международными научными коллективами» (БРФФИ)</i>			
1.	23-43-10019	Разработка каталитических систем для селективного синтеза новых хиральных биологически активных гетероциклических соединений на основе монотерпенов	Чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
<i>Конкурс «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами»</i>			
1.	23-23-00008	Разработка методов синтеза и исследование биологической активности фторсодержащих хромонов	д.х.н. Политанская Лариса Владимировна
2.	23-23-00546	Исследование действия на центральную нервную систему производных имидазолидин-2,4,5-трионов, в том числе модифицированных спиро-сочлененным пиразоловым циклом, сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеновый фрагменты	к.х.н. Суслов Евгений Владимирович
3.	23-23-00547	Полифторированные ароматические тетракарбоновые кислоты – перспективные структурные блоки для современных функциональных материалов. Синтез и изучение физико-химических свойств	к.х.н. Виноградов Андрей Сергеевич

4.	23-23-00617	Устойчивые к восстановлению нитроксильные радикалы с высоким временем спиновой релаксации	к.х.н. Морозов Денис Александрович
5.	23-24-00463	Исследование структуры гетеродимерного комплекса сериновой протеазы вируса Денге методами магнитного резонанса	к.х.н. Шернюков Андрей Владимирович
6.	23-25-00428	Протективные эффекты азотистых аналогов амантадина как модуляторов нейротрансмиттерных систем в моделях рассеянного склероза	д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна
7.	22-23-00618	Разработка селективных ингибиторов основной протезы SARS-CoV-2 на основе доступных растительных метаболитов	Д.х.н. Яровая Ольга Ивановна
8.	22-23-01068	Синтез новых органических монолитных сорбентов для таргетированного скрининга метаболитов сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС/МС и поиска биомаркеров постоперационного делирия	К.х.н. Рогачев Артем Дмитриевич
<p><i>Конкурс «Проведение исследований научными группами под руководством молодых ученых» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными</i></p>			
1.	21-73-10291	Халькоген-азотные гетероциклы – рецепторы заряженных и нейтральных оснований Льюиса: синтез и некоторые аспекты супрамолекулярной химии	к.х.н. Семёнов Николай Андреевич

2.	20-73-10090	Со-кристаллизация как эффективный инструмент контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников	к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич
<p><i>Конкурс «Проведение инициативных исследований молодыми учеными» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными</i></p>			
1.	22-73-00046	Рациональный дизайн новых азолов, содержащих монотерпеновые фрагменты, в качестве безопасных противогрибковых агентов широкого спектра действия	к.х.н. Ли-Жуланов Николай Сергеевич
2.	22-73-00098	Исследование стереоэлектронных эффектов нитроксильных радикалов пирролидинового ряда. Подходы к созданию функциональных спиновых зондов нового типа	к.х.н. Добрынин Сергей Александрович
3.	22-73-00168	Разработка противовирусных агентов на основе природных соединений с потенциалом широкого спектра действия нацеленных на этап слияния мембран	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна
4.	22-73-00300	Получение и изучение биологической активности 4-[(алкилтио)трифторфенил]-2,6-диметил-3,5-бис(этоксикарбонил)-1,4-дигидропиридинов – перспективных агентов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	к.х.н. Кощеев Борислав Вячеславович
5.	22-73-00340	Конъюгаты адамантана и монотерпенов как новые эффективные агенты против SARS-CoV-2	к.х.н. Пономарев Константин Юрьевич

6.	21-73-00246	Синтез фенилпропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов, в качестве потенциальных агонистов FFA1 α и изучение их противодиабетической активности	к.х.н. Куранов Сергей Олегович
7.	21-73-00281	Синтез водорастворимых пространственно затруднённых нитроксильных радикалов ряда пирролидина - перспективных спиновых зондов и контрастных агентов для томографии	к.х.н. Таратайко Андрей Игоревич
8.	21-73-00287	Управление структурой органических сопряженных молекул методом добавок	к.х.н. Сониная Алина Александровна
9.	20-73-00350	Алкоксиамины с изменяемой реакционной способностью: платформа для развития синтеза полимеров методом полимеризации с обратимым ингибированием роста цепи (срок завершения – 15 мая 2022 г.)	к.ф.-м.н. Пархоменко Дмитрий Александрович

Гранты Российского фонда фундаментальных исследований

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
<i>Инициативные проекты А</i>			
1.	20-03-00187	Кластерный механизм бромирования органических соединений (срок завершения – 28 декабря 2022 г.)	к.х.н. Генаев Александр Михайлович
2.	20-03-00700	Электрофильное и окислительное фторирование ароматических соединений в отсутствие растворителя (срок завершения – 28 декабря 2022 г.)	н.с. Заикин Павел Анатольевич
3.	20-016-00152	Современные основы развития сельскохозяйственных растений с использованием целевой доставки микроэлементов новыми универсальными бионаноконструкциями (срок завершения – 28 декабря 2022 г.)	к.х.н. Хуцишвили Спартак Спиридонович
<i>Совместные международные инициативные проекты</i>			
1.	20-53-00004	Бел_а 2020 Наноразмерные галлуазитовые катализаторы для синтеза физиологически активных гетероциклических соединений на основе возобновляемых монотерпеноидов (срок завершения – 25 мая 2022 г.)	Д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
2.	19-53-44003	Монг_т Возобновляемое сырье как источник для создания таргетных противоопухолевых агентов. Структурный анализ и направленные химические трансформации низкомолекулярных метаболитов флоры Сибири и Монголии. (срок завершения – 01 августа 2022 г.)	Д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна

**по теме «Фундаментальные проблемы возникновения и распространения коронавирусных эпидемий»
Вирусы 2020**

1.	20-04-60038	Дизайн и поиск ингибиторов поверхностного белка S вируса SARS-CoV-2. (срок завершения – 14 июля 2022 г.)	Чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
Проекты, выполняемые молодыми учеными, обучающимися в аспирантуре, Аспиранты			
1.	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) (срок завершения – 28 сентября 2022 г.)	К.х.н. Семёнов Николай Андреевич
2.	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) (срок завершения – 28 сентября 2022 г.)	Д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна

Гранты Президента РФ молодым ученым кандидатам наук

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1.	МК-1533.2021.1.3	«Получение и исследование свойств новых комплексов с переносом заряда на основе электроноакцепторных 1,2,5-халькогенадиазолов для создания материалов для органической электроники» (проект завершен в декабре 2022 г.)	К.х.н. Чуланова Елена Александровна

Стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1.	СП-483.2021.4	«Синтез новых биологически активных азотсодержащих октагидрохроменов на основе монотерпеноида (-)-изопулегола»	Молодой ученый Ли-Жуланов Николай Сергеевич
2.	СП-514.2021.4	«Разработка простого метода синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов пиперидинового ряда»	Молодой ученый к.х.н. Добрынин Сергей Александрович
3.	СП-4779.2021.4	«Синтез новых производных природных соединений, обладающих противовирусной активностью»	Молодой ученый к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна

4.	СП-2194.2022.4	«Синтез пятичленных азаетероциклических производных триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-она в качестве новых ингибиторов опасных вирусных инфекций»	Молодой ученый к.х.н. Ковалева Ксения Сергеевна
----	----------------	--	---

Грант Фонда содействия инновациям – программа «У.М.Н.И.К.»

N	Название проекта	Руководитель проекта
1.	Разработка метода структурно-родственных добавок для направленной кристаллизации органических полупроводников	к.х.н. Солина Алина Александровна

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА

Ученый Совет

Ученый Совет избран Общим собранием научных работников НИОХ СО РАН 30.03.2011 в составе 26 человек.

В течение 2022 года проведено 11 заседаний Ученого Совета, на которых обсуждены следующие вопросы:

О научно-исследовательской и организационной работе

- О работе НИОХ СО РАН в 2021 году и планах на 2022 год
- Отчеты научных лабораторий и групп о научной работе в 2021 г.
- О кадровом потенциале НИОХ СО РАН
- О научной и научно-организационной работе Института в 2021, 2022 году;
- Обсуждение программы обновления научного оборудования и контроль за ходом реализации программы;
- Об участии НИОХ СО РАН в мероприятиях национального проекта «Наука и университеты» по программе обновления приборной базы научных организаций в 2023 году
- Рассмотрение и утверждение научных отчетов по грантам и проектам;
- Рассмотрение, актуализация и утверждения Положения о комиссии Института по биоэтике;
- Об изменениях в структуре Института:
- Об организации новых молодежных лабораторий: Лаборатории фоторезистивных материалов, Лаборатории ингибиторов вирусных протеаз, утверждение Положения о Цеховой контрольно-аналитической лаборатории Инжинирингового Центра НИОХ СО РАН.
- О конкурсах научных проектов, на реализацию которых могут быть предоставлены гранты Российского научного фонда
- Об исполнении письма Российского научного фонда о подходах к формированию оплаты труда персонала при реализации научных проектов в 2023 году
- О проведении конференции «Современные проблемы органической химии» 12-14 сентября 2022 г.
- О мероприятиях, посвященных 90-летию со дня рождения академика Г.А. Толстикова (январь 2023 г.)
- О мероприятиях, посвященных 65-летию со дня основания Института (июнь 2023 г.)

Научные доклады:

- Политанская Лариса Владимировна. «Разработка универсальных подходов к синтезу полифторированных азот-, кислород-, и серосодержащих бензоаннелированных гетероциклов». Научный доклад в связи с подготовкой диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

- Научно-организационный доклад к.х.н. Васильева Евгения Владимировича об организации и направлении работ Лаборатории фоторезистивных материалов
- Научно-организационный доклад д.б.н. Хвостова Михаила Владимировича об организации и направлении работ Лаборатории ингибиторов вирусных протеаз

О документальном обеспечении деятельности аспирантуры

- Рассмотрение нормативных документов НИОХ СО РАН в связи с реформой аспирантуры, в т.ч. порядка перевода аспирантов с обучения согласно ФГОС на обучение в соответствии с ФГТ, утверждение Положения о научном руководителе аспиранта
- Об итогах приема в аспирантуру Института в 2022 г., утверждение научных руководителей, тем диссертационных работ и рабочих учебных планов подготовки аспирантов НИОХ СО РАН;
- Об утверждении тем диссертационных работ аспирантов НГУ, выполняющих НИР на базе НИОХ СО РАН;
- Утверждение тем выпускных квалификационных работ аспирантов НИОХ СО РАН

О признании научно-исследовательской деятельности отдельных ученых и коллективов исследователей:

- О выдвижении кандидатуры директора НИОХ СО РАН Е.Г. Багрянской на вакансию Сибирского отделения РАН члена-корреспондента РАН по специальности «Химия».
- О выдвижении коллектива авторов НИОХ СО РАН на соискание Государственной премии Новосибирской области
- о поддержке кандидатуры чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Федина Владимира Петровича к присвоению почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации»
- О поддержке кандидатуры действительного члена РАН В.П. Ананикова к присуждению Международной премии им. В.В. Марковникова за выдающийся вклад в области органической химии
- О подготовке специального выпуска журнала «Химия в интересах устойчивого развития», посвященного 90-летию со дня рождения академика Валентина Афанасьевича Коптюга
- О вручении наград и дипломов о присуждении ученых степеней сотрудникам Института

О работе с научной молодежью в Институте:

- Представление кандидатур молодых ученых НИОХ СО РАН на соискание грантов Правительства Новосибирской области молодым ученым (Борисов С.А., Патрушев С.С., Кошечев Б.В.)
- именных премий Правительства Новосибирской области молодым ученым (Добрынин С.А., Ластовка А.В., Казанцев М.С.)
- именных стипендий Правительства Новосибирской области молодым ученым (Куимов А.Д., Мункуев А.А., Халикова Д.А.)

- стипендий Президента Российской Федерации, стипендий Правительства Российской Федерации (Куимов А.Д., Мункуев А.А., Халикова Д.А.)
- Отчетный доклад председателя Совета научной молодежи НИОХ СО РАН Патрушева Сергея Сергеевича о деятельности Совета научной молодежи в 2019-2022 гг.
- О внесении изменений в Положение о конкурсе студентов и аспирантов;
- О присуждении стипендии им. академика Н.Н. Ворожцова студентам ФЕН НГУ; рассмотрение представления кафедры органической химии ФЕН НГУ

Кадровые и квалификационные дела:

- О проведении аттестации научных работников Института в 2022 году
- Об избрании заведующих лабораториями: Цеховой контрольно-аналитической лабораторией Инжинирингового Центра, Лаборатории Гетероциклических Соединений, Лаборатории фоторезистивных материалов, Лаборатории ингибиторов вирусных протеаз
- Утверждение кандидатур ведущих ученых – председателей Государственной экзаменационной комиссии по направлениям «Химические науки», «Фундаментальная медицина» на 2023 год
- Вручение дипломов о присуждении ученых степеней.

Диссертационный Совет

В соответствии с приказом Минобрнауки России № 118 от 24 февраля 2021 г. «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, и внесении изменения в Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» (вступил в силу 17 апреля 2021 г.), приказом Минобрнауки России № 561/нк от 3 июня 2021 г. «О советах по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», шифр диссертационного совета Д 003.049.01 изменен на **24.1.192.01**, шифр специальности 02.00.03 – Органическая химия (химические науки) изменен на **1.4.3**. Органическая химия (химические науки).

Состав Совета		
Фамилия И.О.	Членство в совете	Ученая степень
1. Волчо Константин Петрович	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. Бородкин Геннадий Иванович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
7. Григорьев Игорь Алексеевич	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. Фисюк Александр Семенович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
19. Харитонов Юрий Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
20. Шульц Эльвира Эдуардовна	Член совета	д.х.н., 02.00.03
21. Яровая Ольга Ивановна	Член совета	д.х.н., 02.00.03

Подготовка научных кадров в аспирантуре

Аспирант Фамилия, имя, отчество	Специальность	Тема исследования	Научный руководитель	Срок обучения
Выпуск 2022 г.				
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	2018 - 2022
Решетников Данила Владимирович	органическая химия	Синтез новых бисгетероциклических систем на основе пуриновых алкалоидов	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	2018 - 2022
Семёнова Мария Дмитриевна	органическая химия	Синтез новых гетероциклических систем на основе пентациклических тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	2018 - 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	2018 - 2022
Черкасов Сергей Александрович	физическая химия (ФЕН НГУ)	Перспективные способы активации алкоксиаминов – инициаторов радикальной контролируемой полимеризации	с.н.с., к.ф.-м.н. Пархоменко Дмитрий Александрович	2018 - 2022
Коскин Игорь Павлович	физическая химия (ФЕН НГУ)	Исследование молекулярной структуры и оптоэлектронных свойств фуран и тиюфен/фениленов методами квантово-химических расчетов	с.н.с., к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич	2018 - 2022

Четвёртый 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 моделях рассеянного склероза и возможность их коррекции новыми агентами	в.н.с., д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна	академический отпуск
Зубричева Дарья Владиславовна	органическая химия	Исследование селективности экстракции переходных металлов новыми полигетероатомными терпенодержащими лигандами методом атомно-эмиссионной спектрометрии с микроволновой плазмой	зав. лаб., д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна	2019 - 2023
Иванкин Дмитрий Игоревич	органическая химия	Синтез производных тиазолидина в качестве противоязвенных агентов	д.х.н., в.н.с. Лузина Ольга Анатольевна	2019 - 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	2019 - 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	2019 - 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	2019 - 2023
Панфилов Михаил Андреевич	органическая химия	Дизайн флуоресцентных индикаторов и фотоактивируемых доноров оксида азота (II)	к.х.н., с.н.с. Воробьев Алексей Юрьевич	2019 - 2023
Асанбаева Наргиз Байузаковна	химическая физика (ФФ НГУ)	Исследование биополимеров и их комплексов методами ЭПР и ЯМР	д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	2019 - 2023
Ганина Мария Денисовна	биоорганичес- кая химия (ИХБФМ СО РАН)	Эпикутикулярные углеводороды и жирные кислоты колорадского жука и саранчовых: компромисс между устойчивостью к обезвоживанию и восприимчивостью к энтомопатогенным грибам	зав. лаб. к.х.н. Морозов Сергей Владимирович	2019 - 2023
Гладкова (Широкова) Елизавета Дмитриевна	органическая химия (ФЕН НГУ)	Новые производные изохинолиновых алкалоидов: синтез, свойства, перспектива применения	д.х.н., в.н.с. Лузина Ольга Анатольевна	2019 - 2023
Калетина Полина Михайловна	химическая физика (ФФ НГУ)	Радикальная контролируемая полимеризация в присутствии солей металлов как метод получения макромолекул для биомедицинских приложений	с.н.с., к.ф.-м.н. Пархоменко Дмитрий Александрович	2019 - 2023
Хорошунова Юлия Владиславовна	органическая химия (ФЕН НГУ)	Синтез и реакции нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2- гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в ближайшем окружении радикального центра	зав.лаб., к.х.н. Кирилюк Игорь Анатольевич	2019 - 2023

Суци Ван	органическая химия (ФЕН НГУ)	Изучение реакций карбонилирования и некоторых других превращений полифторированных алкил- и алкиниларенов в кислотных системах	с.н.с., к.х.н. Зонов Ярослав Викторович	2019 - 2023
Третий год обучения				
Баранова Дарья Витальевна	органическая химия	«Синтез и изучение противовирусных свойств производных каркасных монотерпеноидов»	в.н.с., д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	2020 - 2024
Понькина (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	2020 - 2024
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	2020 - 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	2020 - 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	2020 - 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	2020 - 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	2020 - 2023
Рязанов Никита Дмитриевич	органическая химия (ФЕН НГУ)	Синтез и физико-химические свойства блоков пространственной изоляции и сопряжения нелинейно-оптических хромофоров на основе серусодержащих дендронов и циклических дисульфидов	зав.лаб, д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович	2020 - 2024
Овчеренко Сергей Сергеевич	химическая физика (ФФ НГУ)	Исследование процессов репарации ДНК методами магнитного резонанса	д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	2020 - 2024
Хань Хуэйчжэ	органическая химия (ФЕН НГУ)	Пентафторнитробензол и этилпентафторбензоат – удобные строительные блоки для синтеза полифторированных гетерокаликсаренов	с.н.с., к.х.н. Ковтонюк Владимир Николаевич	2020 - 2024
Второй год обучения				
Блохин Михаил Евгеньевич	органическая химия	Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома	в.н.с., д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна	2021 - 2025
Гранова Надежда Павловна	органическая химия	Синтез монотерпеноид-содержащих аналогов азольных противогрибковых препаратов	г.н.с., д.х.н. Волчо Константин Петрович	2021 - 2025
Цыпышев Дмитрий Олегович	органическая химия	Синтез монотерпен-кумариновых конъюгатов, перспективных биологически активных соединений	г.н.с., д.х.н. Волчо Константин Петрович	2021 - 2025
Лякишева Ирина Вячеславовна	органическая химия	Дизайн фотопереключаемых молекул на основе производных BODIPY	с.н.с., к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич	2021 - 2025

Сухов Максим	органическая химия (ФЕН НГУ)	Синтез и физико-химические свойства акцепторно-замещенных фурилен-фениленовых со-олигомеров	к.х.н., с.н.с. Мельникова-Беккер Кристина Сергеевна	2021 - 2025
Охина Алина Александровна	аналитическая химия (ФЕН НГУ)	Разработка методик количественного определения в биологических матрицах и изучение фармакокинетики перспективного ингибитора фермента репарации ДНК на основе дегидроабиетиламина	к.х.н., с.н.с. Рогачев Артем Дмитриевич	2021 - 2025
Первый год обучения				
Бараш Александр Сергеевич	физическая химия	Физико-химические свойства интермедиатов систем фотоиницирования в фоторезистах при импульсном лазерном возбуждении	зав.лаб, к.х.н. Васильев Евгений Владимирович	2022-2026
Васильченко Лидия Валерьевна	органическая химия	Синтез новых ингибиторов ферментов системы репарации ДНК на основе изопулегола	к.х.н., н.с. Ли-Жуланов Николай Сергеевич	2022-2026
Комаров Владислав Владимирович	органическая химия	Синтез полифтор-1,1-дифенилалканов и их циклизация в полифтор-9-алкилфлуорены в среде пятифтористой сурьмы	зав.лаб, д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна	2022-2026
Петракова Светлана Юрьевна	аналитическая химия	Разработка новых подходов к анализу халькогенов (S, Se, Te) в полигетероатомных органических соединениях	зав.лаб, к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна	2022-2026
Радаева Наталья Сергеевна	органическая химия	Новые конденсированные бигетероциклические производные 1,2,5-халькогендиазолов – синтез, строение, свойства	зав.лаб, к.х.н. Семенов Николай Андреевич	2022-2026
Толкачёв Егор Дмитриевич	органическая химия	Молекулярный дизайн светоизлучающих стабильных радикалов: синтез и свойства	к.х.н., с.н.с. Мельникова-Беккер Кристина Сергеевна	2022-2026
Чешкина Дарья	органическая химия	Изучение влияния замены атома углерода на атом азота в сопряжённых соолигомерах на оптоэлектронные свойства соединений и их кристаллическую упаковку	к.х.н., с.н.с. Мельникова-Беккер Кристина Сергеевна	2022-2026

Защиты диссертаций

В 2022 г. сотрудниками Института защищены 5 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и 2 диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

№	ФИО, Название диссертации	Дата защиты	Организация, в которой проводилась защита	Присвоенная ученая степень	Ссылка на информацию о защите
1	Павлова Алла Викторовна <i>«Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств»</i>	18.02.2020	ТНИМЦ РАН	доктор биологических наук 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология	https://www.tnimc.ru/nauka/zashchity/pavlova-alla-viktorovna/
2	Политанская Лариса Владимировна <i>«Разработка универсальных подходов к синтезу полифторированных азот-, кислород- и серосодержащих бензоаннелированных гетероциклов»</i>	21.10.2022	НИОХ СО РАН	доктор химических наук 1.4.3. Органическая химия	http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/politanskaya-larisa-vladimirovna-21-10-2022-v-09-30
3	Деревяшкин Сергей Владимирович <i>«Акриламидные производные полифторированных халконов для фотолитографического формирования электропроводящих микроструктур на анодированном алюминии»</i>	06.10.2022	ИНЭОС РАН	кандидат химических наук 1.4.4. Физическая химия	https://ineos.ac.ru/dissertations/dissertations-on-d-00225002/1544-diss-derevyashkin

4	Одинцов Данила Сергеевич «Электрохимически активные мономеры и полимеры с пентациклическими группами на основе соединений 9H-тиоксантен-9-онового ряда»	20.04.2022	ИНХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.4. Физическая химия	http://www.niic.nsc.ru/institute/dissertatsionnyj-совет/ob-yavleniya-o-zashchitakh/3744-zashchita-odintsov-danila-sergeevich
5	Семенова Мария Дмитриевна «Синтез новых гетероциклических соединений на основе пентациклических тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда»	07.10.2022	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.3. Органическая химия	http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/semenova-mariya-dmitrievna-07-10-2022-v-12-00
	Финке Анастасия Олеговна «Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа - синоменина и тебаина»	23.09.2022	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.3. Органическая химия	http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/finke-anastasiya-olegovna-23-09-2022-v-11-30
	Черкасов Сергей Александрович «Перспективные способы активации алкоксиаминов – инициаторов радикальной контролируемой полимеризации»	28.12.2022	ИХКИГ СО РАН	кандидат химических наук 1.3.17. Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества	http://www.kinetics.nsc.ru/index.php/ru/dissertatsii/2022/cherkasov-sergej-aleksandrovich

Дипломные работы в НИОХ СО РАН, 2021-22 учебный год

ФИО соискателя	ВУЗ, факультет, кафедра	Название дипломной работы	Дата защиты	Оценка	Присвоенная квалификация	Лаборатория НИОХ СО РАН	Научный руководитель
Нестеренко Сергей Алексеевич	ГБПОУ «Новосибирский химико – технологический колледж им. Д.И. Менделеева»	Аналитический контроль при производстве бис(3(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)сульфида (стабилизатора SO-3)	21.06.22	отлично	Лаборант химического анализа III разряда специальность 18.02.12 «Технология аналитического контроля химических соединений»	ЦКАЛ	Гражданников Александр Евгеньевич
Ворсин Никита Дмитриевич	ГБПОУ «Новосибирский химико – технологический колледж им. Д.И. Менделеева»	Аналитический контроль при производстве 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил) циклогекс-3-ен-1,2-диола	21.06.22	отлично	Лаборант химического анализа IV разряда специальность 18.02.01 «Аналитический контроль качества химических соединений»	ЦКАЛ	Гражданников Александр Евгеньевич
Аристова Алина Алексеевна	ГБПОУ «Новосибирский химико – технологический колледж им. Д.И. Менделеева»	Контроль воздуха рабочей зоны НИОХ СО РАН на содержание хлороводорода	20.06.22	удовл.	лаборант химического анализа 18.02.01 Аналитический контроль качества химических соединений	ЛМА	к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна

Дунаевская Екатерина Владимировна	ГБПОУ «Новосибирский химико – технологический колледж им. Д.И. Менделеева»	Количественное определение флавоноидов в стеблях и листьях пшеницы разных генотипов	21.06.22	хорошо	лаборант химического анализа 18.02.01 Аналитический контроль качества химических соединений	ГОС	к.х.н. Карпова Е.В.
Борисова Татьяна Дмитриевна	ГБПОУ «Новосибирский химико – технологический колледж им. Д.И. Менделеева»	Синтез гибридных производных урсоловой кислоты	23.06.22	отлично	Техник-технолог биохимических производств 19.02.01 «Биохимическое производство»	ЛМХ	К.т.н. с.н.с. Попов Сергей Александрович
Начарова Елизавета Андреевна	ГБПОУ «Новосибирский химико – технологический колледж им. Д.И. Менделеева»	Синтез амидов из этил-2- амино-5-иодбензоата	23.06.22	отлично	Техник-технолог биохимического производства 19.02.01 «Биохимическое производство»	ЛМХ	к.х.н. Черемных Кирилл Павлович
Горина Дарья Сергеевна	НГУ, ФЕН, КАХ	Разработка и валидация методики определения производного монотерпеноида - потенциального противопаркинсонического агента и изучение его фармакокинетики	11.06.22	отлично	бакалавр 04.03.01 «Химия»	ЛМА	к.х.н. Ластовка Анастасия Валерьевна
Жуковец Анастасия Алексеевна	НГУ, ФЕН, КХТТ	Синтез и структурные исследования 4-нитро-N- ((1R,2R,4R)-1,7,7- триметилбицикло[2.2.1]гепта н-2-ил)бензамида	15.06.22	хорошо	Бакалавр 04.03.01 «химия»	ЛФАВ	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна

Жупикова Ольга Андреевна	НГУ, ФЕН, КОХ	Синтез бензилоксифенилпропановых кислот, содержащих бициклический терпеновый фрагмент, как потенциальных гипогликемических агентов	15.06.22	хорошо	Бакалавр 04.03.01 «химия»	ЛФАВ	к.х.н. Куранов Сергей Олегович
Исмангулова Диана Юрьевна	НГУ, ФЕН, КОХ	Синтез производных диффрактаевой кислоты в качестве новых агентов, перспективных в отношении респираторно-синцитиального вируса	10.06.22	отлично	Бакалавр 04.03.01 «химия»	ЛФАВ	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
Франк Екатерина Андреевна	НГУ, ФЕН, материаловедение	Синтез, исследование структуры и свойств полисопряженных производных 1,2,5-халькогенадиазолов - перспективных компонентов полупроводниковых материалов	14.06.22	отлично	Бакалавр 04.03.01 «Химия»	ЛГетС	к.х.н. Чуланова Елена Александровна
Абдрахманова Вероника Сергеевна	НГУ, ФЕН, КОХ	Синтез спироциклических оксадиазолов на основе камфоры и фенхона	10.06.20 22	отлично	Бакалавр 04.03.01 «Химия»	ЛФАВ	К.х.н. Ковалева Ксения Сергеевна
Алхадж Али Массах Кусей	НГУ, ИМПЗ, медхимии	Изучение фармакологических свойств производных п-тирозола	10.06.22	отлично	специалист 31.05.01 «Лечебное дело»	ЛФИ	д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович
Моренкова Елена Геннадьевна	НГУ, ИМПЗ, медхимии	Изучение биологических свойств замещенных гидроксипатитов, полученных механохимическим способом	10.06.22	отлично	специалист 31.05.01 «Лечебное дело»	ЛФИ	д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович

Мельникова Полина Михайловна	НГУ, ИМПЗ, нейронаук	Особенности метаболомного профиля плазмы крови при болезни Паркинсона и хронической ишемии мозга	08.06.22	отлично	специалист 31.05.01 «Лечебное дело»	ЛФАВ	к.х.н. Рогачев Артем Дмитриевич д.м.н., проф. Предтеченская Елена Владимировна
Усмонов Камолиддин Ахмаджонович	НГУ, ИМПЗ, медхимии	Терапевтический лекарственный мониторинг преднизолонa у пациентов с нейропатией лицевого нерва	08.06.22	хорошо	специалист 31.05.01 «Лечебное дело»	ЛФАВ	к.х.н. Рогачев Артем Дмитриевич д.м.н., проф. Предтеченская Елена Владимировна
Криницына Татьяна Андреевна	НГУ, ФЕИ, КОХ	Синтез 3,7- диазабицикло[3.3.1]нонанов с терпеновыми заместителями и изучение их каталитической активности	10.06.22	отлично	специалист химик, преподаватель химии 04.05.01 – «Фундаментальна я и прикладная химия»	ЛНТПС	к.х.н. Пономарев Константин Юрьевич
Петракова Светлана Юрьевна	НГУ, ФЕИ, КАХ	Определение фосфора в арилфосфинах и их комплексах с металлами	11.06.22	отлично	Специалист химик, преподаватель химии 04.05.01 «Фундаментальна я и прикладная химия»	ЛМА	к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна
Растрепаяева Дарья Алексеевна	НГУ, ФЕИ, КОХ	Синтез производных имидазолидин-2,4,5-трионов, содержащих адамантановый и монотерпеновый фрагменты	10.06.22	отлично	Специалист химик, преподаватель химии 04.05.01 – «Фундаментальна я и прикладная химия»	ЛНТПС	к.х.н. Суслов Евгений Владимирович

Толкачев Егор Дмитриевич	НГУ, ФЕН, КОХ	Синтез производных 2,7-бис(фуран-2-ил)[1]бензотиено[3,2-b][1]бензотиофена – перспективных материалов для органической электроники	10.06.22	отлично	специалист химик, преподаватель химии 04.05.01 – «Фундаментальная и прикладная химия»	ЛОЭ	к.х.н. Мельникова-Беккер Кристина Сергеевна
Чешкина Дарья Сергеевна	НГУ, ФЕН, КОХ	Синтез арилзамещенных производных флуорена и диазафлуорена	10.06.22	хорошо	специалист химик, преподаватель химии 04.05.01 – «Фундаментальная и прикладная химия»	ЛОЭ	к.х.н. Мельникова-Беккер Кристина Сергеевна
Алиев Сергей Игоревич	НГТУ, Физико-технический, оптических информационных технологий	Синтез и характеристика гибридного фотополимерного материала для записи микроструктур и его термооптические и термомеханические свойства	16.06.22	отлично	магистр 12.04.02 – «Оптотехника»	ЛОСМ	к.х.н. Деревянко Дмитрий Игоревич
Байраш Александр Сергеевич	НГТУ, ФЛА, Инженерных проблем экологии	Исследование физико-химических свойств оптических полимеров и оценка их экологической безопасности	24.06.22	отлично	магистр 20.04.01 – «Инженерная защита окружающей среды»	ЛОСМ	к.х.н. Васильев Евгений Владимирович
Васильева Дарья Олеговна	НГУ, ФЕН, КОХ	Разработка подходов к синтезу C(13)- и C(15)-1,2,3-триазилилзамещенных производных сесквитерпеновых лактонов	10.06.22	отлично	магистр 04.04.01 – «Химия»	ЛМХ	к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Голохвастова Дарья Сергеевна	НГУ, ФЕН, КОХ	Синтез п-хинометидов и ксантенов из полифтор-1,1-диарилалкан-1-олов в реакции с олеумом и взаимодействие ряда полученных п-хинометидов с аммиаком	10.06.22	отлично	магистр 04.04.01 – «Химия»	ЛГС	к.х.н. Зонов Ярослав Викторович
Комаров Владислав Владимирович	НГУ, ФЕН, КОХ	Образование полифтор-9-алкилфлуоренов в реакциях перфторалкилбензолов с тетрафторбензолами в среде пятифтористой сурьмы	10.06.22	отлично	магистр 04.04.01 – «Химия»	ЛГС	д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна
Малахов Игорь Алексеевич	НГУ, ФЕН, КОХ	Синтез потенциальных красителей-сенсбилизаторов на основе галогензамещенных солей 2-метилбензотиазолия	10.06.22	отлично	магистр 04.04.01 – «Химия»	ЛОСМ	к.х.н. Орлова Наталья Алексеевна
Полтанович Анастасия Игоревна	НГУ, ФЕН, КОХ	Реакции гетероциклизации лабданоидных алкин-1,2-дионо в синтезе пиразолов, изоксазолов и азофуранов	10.06.22	отлично	магистр 04.04.01 – «Химия»	ЛМХ	К.х.н., Миронов Максим Евгеньевич
Шумилов Никита Алексеевич	НГУ, ФФ, физики полупроводников	Исследование органических полевых транзисторов на основе фуран-фениленов	23.06.22	отлично	магистр 03.04.02 – «Физика»	ЛОЭ	к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич
Коскин Игорь Павлович	НГУ, ФЕН, КФХ	Теоретическое изучение фуран-фениленовых со-олигомеров как перспективных материалов для органической электроники	16.06.22	отлично	Исследователь. Преподаватель-исследователь	ЛОЭ	к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич

Преподавательская деятельность сотрудников

В преподавательскую деятельность в 2022 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;
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;
Мионов 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
Финке Анастасия Олеговна, к.х.н. – старший преподаватель;
Трофимов Дмитрий Геннадьевич, к.х.н. – преподаватель

Кафедра физической химии

Коскин Игорь Павлович, к.х.н. – преподаватель;

Кафедра аналитической химии

Морозов Сергей Владимирович, к.х.н. – старший преподаватель;
Ластовка Анастасия Валерьевна, к.х.н. – старший преподаватель;
Сотникова Юлия Сергеевна, к.х.н. – старший преподаватель;
Сайко Анастасия Васильевна, к.х.н. – старший преподаватель;

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

Морозов Денис Александрович, к.х.н. – старший преподаватель.

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. – доцент;

Трофимов Дмитрий Геннадьевич, к.х.н. – доцент.

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.	Иностранное 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 Наталья 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 микрочастицы 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;*

Пункты Плана выполнения Российской Федерацией обязательств, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях, утвержденного Приказом Минприроды России № 890 от 19.12.2022, сформулированы в соответствии с положениями Стокгольмской конвенции и необходимы для выполнения, также соответствуют отдельным направлениям

деятельности Национального и Регионального центров по Стокгольмской конвенции на базе НИОХ СО РАН, в частности пункты 6.2, 7.1, 7.2, 7.5, 7.6, 8.1.

В рамках выполнения мероприятий, предусмотренных п.6.2 и п. 7.6 Плана выполнения Российской Федерацией обязательств, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях, НИОХ СО РАН проведена подготовка научно-практической конференции «Обращение со стойкими органическими загрязнителями в России и за рубежом», конференция состоится в октябре 2023-го года (п. 7.6). Данная конференция является продолжением двух аналогичных конференций, проведенных НИОХ СО РАН в 2021 и 2022 годах с приглашением международных экспертов и представителей стран из области деятельности Регионального центра по Стокгольмской конвенции на базе НИОХ СО РАН. В качестве пленарных докладчиков и экспертов приглашены представители органов государственной власти и ведущие специалисты научных организаций и надзорных органов в области химической и экологической безопасности. Основными целями мероприятия являются: 1) разъяснение спектра имеющихся угроз состоянию экосистем и здоровью населения, а также будущих поколений, вызванных производством, распространением и биоаккумуляцией стойких органических загрязнителей, 2) обмен опытом в части формирования экологических программ и стратегий по вопросам обращения со стойкими органическими загрязнителями (СОЗ) и выполнения Стокгольмской Конвенции о СОЗ и др.

В рамках специального курса «Физические методы установления строения органических соединений» в Новосибирском государственном университете для студентов 4 курса бакалавриата, специалитета, магистратуры, аспирантуры НГУ и научно-исследовательских институтов СО РАН проводятся лекции, посвященные определению малых количеств веществ в образцах природного и искусственного происхождения, на примере стойких органических загрязнителей, входящих в список Стокгольмской конвенции. В части методических работ, ежегодно проводится постановка и адаптация методик анализа СОЗ в различных объектах, что позволяет проводить определение уровней концентраций СОЗ в предоставленных почвенных образцах, отобранных в разных регионах РФ, в том числе и в арктической зоне.

По мероприятиям п.7.2 и 7.5 осуществляется постоянное информационное взаимодействие с Секретариатом конвенции, включающее подготовку, в том числе по запросу Министерство природных ресурсов и экологии РФ, аналитических материалов, экспертных мнений, анкет по веществам, внесение которых в список Стокгольмской конвенции запланировано в ближайшие годы (метоксихлор, дехлоран плюс, УФ-328 и др.). Директор НИОХ СО РАН Е.Г. Багрянская в качестве руководителя Регионального центра по Стокгольмской конвенции приняла участие в подготовительном совещании сторон Стокгольмской, Роттердамской и Базельской конвенций, которое состоялось 28-30 марта 2023 года в г. Загреб,



Хорватия. Целью этого мероприятия является предоставление возможности Сторонам конвенций в регионе Восточной Европы консультироваться перед заседаниями Конференции Сторон, которая проводится с 1 по 12 мая 2023 года в Женеве, Швейцария. Эти встречи дают Региональным центрам восточноевропейского региона возможность обменяться опытом, подготовиться к обсуждению основных вопросов по сокращению или ликвидации выбросов в результате производства или использования веществ, относящихся к стойким органическим загрязнителям, рассмотреть документы по включению новых веществ в список стойких органических загрязнителей.

В апреле 2023 года Национальным координационным центром по Стокгольмской конвенции была подготовлена информация для позиции РФ по ряду пунктов для конференции сторон Стокгольмской конвенции исходя из результатов анализа предварительного опроса предприятий РФ и ФОИВов (300 запросов) для конференции сторон и направлена в Минприроды и МИД.

По мероприятиям п 7.1 директор НИОХ СО РАН Е.Г. Багрянская в качестве руководителя Регионального центра по Стокгольмской конвенции приняла участие в 16-й Конференции Сторон трёх конвенций – Базельской, Роттердамской и Стокгольмской, которая состоялась 1-12 мая 2023 года в Женеве, Швейцария. Конференция собрала специалистов в области рационального природопользования и прошла под девизом «Ускорение действий: цели по рациональному обращению с химическими веществами и отходами» (Accelerating action: Targets for the sound management of chemicals and waste). На этом ежегодном мероприятии принимаются решения о включении органических молекул, обладающих негативным воздействием на окружающую среду, в перечень веществ, которые подлежат особому контролю в производстве, применении и утилизации. По итогам мероприятия было принято решение о включении пестицида метоксихлор под юрисдикцию Стокгольмской конвенции без исключений, то есть полный запрет на производство и использование на территориях, подписавших Стокгольмскую конвенцию. Кроме того, в этот же список попали «дехлоран плюс» (полихлорированный углеводород, используемый с 1960-х годов как антипирен при изготовлении покрытий для электропроводки и кабелей, пластмассовых кровельных материалов, разъемов телевизионных приемников и компьютерных мониторов, а также в качестве непластифицирующего антипирена в полимерных смесях, таких как нейлоновые и полипропиленовые пластмассы) и UV-328 (высокоэффективный поглотитель ультрафиолета, который используется в качестве стабилизатора различных пластиков).

Среди перечисленных пунктов Плана п. 8.1 прямо предполагает проведение научных исследований, в том числе исследование физико-химических свойств новых химических соединений - кандидатов на внесение в список Стокгольмской конвенции. Проведение собственных исследований свойств химических соединений – кандидатов необходимо для понимания и формирования позиции Российской Федерации, опираясь не только на зачастую неполные данные других иностранных лабораторий, но и свои полученные подтвержденные, объективные научные результаты исследований и с учетом собственных национальных интересов в области химической безопасности страны и интересов российских производственных компаний. Проведение исследований в соответствии с п. 8.1 соответствует уставной деятельности организаций, подведомственных Минобрнауки России, в этой связи могут осуществляться данными организациями при наличии дополнительного финансирования.

Сотрудниками Национального координационного центра и Регионального центра проводятся работы по анализу содержания стойких органических загрязнителей, в том числе веществ кандидатов на включение в список СОЗ (хлорпирифос и другие), и микропластика в объектах окружающей среды, в водных объектах Сибирского Федерального округа. Кроме того, систематично ведется работа по идентификации неизвестных веществ или веществ с нарушением маркировки, в том числе СОЗ и пестицидов, обнаруженных на различных площадках Российской Федерации с целью оказания помощи по установлению состава веществ, для определения путей их утилизации.

Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН

28-29 ноября 2022 г. состоялся ежегодный конкурс студентов и аспирантов НИОХ СО РАН (представлено 24 работы).

Диплом I степени и Стипендия им. акад. Н.Н. Ворожцова были присуждены двум молодым ученым:

Хорошуновой Юлии Владиславовне, Лаборатория азотистых соединений
Овчеренко Сергею Сергеевичу, Лаборатория магнитной радиоспектроскопии

Дипломы II степени и повышенная стипендия по результатам Конкурса присуждены Д.С. Голохвастовой, А.С.Филимонову, А.А. Охиной, А.А. Мункуеву, Д.А. Халиковой, В.В. Комарову, С.Ю. Трахиной, С.Б. Калашникову.

Дипломов III степени удостоены А.В. Подтуркина, Д.О. Цыпышев, Д.А. Понькина, Д.В. Зубричева, Д.С. Горина, В.В. Орешко, С.Ю. Петракова, В.В. Гольцова.

Премия им. Генриха Александровича Толстикова за лучшую работу в области медицинской химии присуждена младшему научному сотруднику Лаборатории направленных трансформаций природных соединений, аспиранту НИОХ **Филимонову Александру Сергеевичу**.

Конференции, организованные НИОХ СО РАН

В 2022 году НИОХ СО РАН был организатором/соорганизатором 5 научных конференций:

1. Молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии", 20-26 марта 2022, п. Шерегеш
2. Всероссийской конференции с международным участием «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине», 19-20 мая 2022 г., НГПУ
3. X International Voevodsky Conference "Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes" (VVV-2022), Novosibirsk, 05-09 Sep 2022
4. Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии», Новосибирск, 12-14 сентября 2022
5. Конференция «Обращение со стойкими органическими загрязнителями в России и за рубежом» 26-28 октября 2022 г.

The screenshot shows the conference website with the following content:

- Header:** X International Voevodsky Conference "Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes" (VVV-2022) 2022 Novosibirsk 05-09 Sep 2022. Includes a portrait of a man.
- Navigation:** Home, Guidelines, Registration, Program, Information, Contacts.
- Text:** The Conference language is English.
- Registration Fees:** 350 EUR for full delegates, 200 EUR for students/PhD students, accompanying persons and online participants; for Russian or CIS participants is 5000 RUR for full delegates, 3000 RUR for students/PhD students, accompanying persons and online participants.
- Conference Scope:**
 1. Chemical Kinetics and Spectroscopy
 2. Chemical Physics in Biology and Medicine
 3. Combustion and Energetic Materials
 4. Magnetic Resonance Spectroscopy and Magnetic Field Effects
 5. Molecular Dynamics
 6. Organic Photovoltaics
 7. Spintronics
 8. Quantum and Theoretical Chemistry
- QR Code:** A QR code for registration.
- Logos:** Logos of the Russian Federation, NISKh SO SB RAS, and other partner organizations.





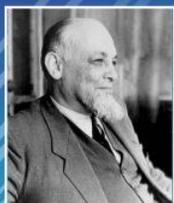
ОРГАНИЗАТОРЫ

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

 НГПУ Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск	 НИОХ СО РАН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Воржцова СО РАН, Новосибирск	 АССОЦИАЦИЯ "НИА" Ассоциация «Новосибирский институт антиоксидантов», Новосибирск
--	---	---



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ"



*Посвящена 115-летию со дня рождения академика
Николая Николаевича Воржцова
основателя и первого директора НИОХ СО РАН*

12-14 сентября 2022

г. Новосибирск, Академгородок

"ОБРАЩЕНИЕ СО СТОЙКИМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ ЗАГРЯЗНИТЕЛЯМИ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ"

26-28 октября 2022

Награды

1. Победители и призеры Международной научной студенческой конференции МНСК 2022

ПОДСЕКЦИЯ «ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»

I место

Усатов Михаил Сергеевич

Голохвастова Дарья Сергеевна

II место

Васильева Дарья Олеговна

III место

Хань Хуэйджэ

Верхов Фёдор Константинович

2. Благодарность от Законодательного Собрания НСО д.ф.-м.н., проф. Багрянской Елене Григорьевне и к.х.н. Бредихину роману Андреевичу

«За высокие показатели в профессиональной деятельности, многолетний добросовестный труд и большой вклад в социально-экономическое развитие Новосибирской области».

3. Звание «Заслуженный деятель науки Новосибирской области».

Багрянская Елена Григорьевна (постановление от 10.02.2022 № 9 г. Новосибирск)

4. Благодарственное письмо за участие в составе жюри "Менделеевские чтения"

Морозов Сергей Владимирович

«За участие в составе жюри "Менделеевские чтения" Всероссийский научно-практический форум для обучающихся образовательных организаций, реализующих программы среднего профессионального образования» Секция "Экология и "зелёные" технологии в отраслях промышленности".

5. Благодарственное письмо за участие в составе жюри "Менделеевские чтения"

Дерябина Юлия Михайловна

«За участие в составе жюри "Менделеевские чтения" Всероссийский научно-практический форум для обучающихся образовательных организаций, реализующих программы среднего профессионального образования.» Секция "Химические и биохимические технологии в промышленности и экспериментальной науке"



6. Почетного звание «Заслуженный ветеран СО РАН» (Постановление Президиума Сибирского отделения РАН от 11 мая 2022 года N150 «О присвоении почетного звания «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН»):

1. Бизяев Сергей Николаевич, к.х.н., научный сотрудник
2. Заикин Павел Анатольевич, научный сотрудник, руководитель группы
3. Зонов Ярослав Викторович, к.х.н., старший научный сотрудник
4. Майнагашев Илья Яковлевич, ведущий инженер
5. Морозова Екатерина Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник
6. Суслов Евгений Владимирович, к.х.н., заместитель директора по научной работе

7. Асанбаева Наргиз Байузаковна. Победа в конкурсе стипендий фонда DAAD (Германия)



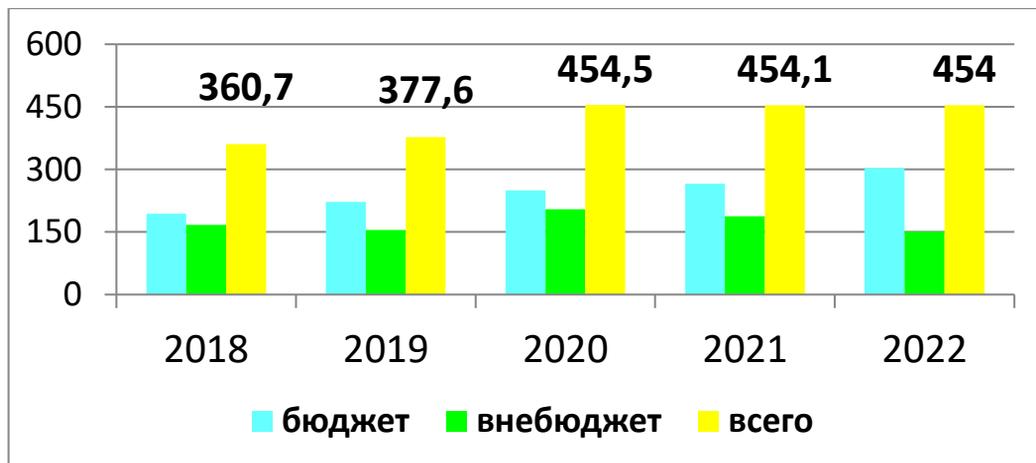
Председатель СО РАН
академик РАН

Главный научный секретарь СО РАН
член-корреспондент РАН

В.Н. Парнов
В. Н. Парнов

А.А. Тулупов
А. А. Тулупов

Поступление средств, млн. руб.



	2018	2019	2020	2021	2022
бюджет	193,6	222,4	250	266	303
внебюджет	167,1	155,2	204,5	188,1	151
всего	360,7	377,6	454,5	454,1	454
доля в/б	0,463	0,411	0,45	0,414	0,333

Краткий отчет о деятельности Института за 2022 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, к.х.н. Р.А. Бредихин, Шкарлат Д.А.

Формат 60×84/ 1/8 Печать офсетная.

НИОХ СО РАН, 2023 г.