

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 2023 год**



Новосибирск 2024

Краткий отчет НИОХ СО РАН о научной и научно-организационной деятельности за 2023 год. – Новосибирск, 2024, – 251 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. Кирилук*,
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

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

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

Оглавление

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ	4
Научно-исследовательские подразделения института	6
Основные направления научной деятельности Института.....	9
ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНОЙ РАБОТЫ ИНСТИТУТА В 2023 ГОДУ	10
НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТУТА В 2023 г.	31
Отдел медицинской химии	31
Лаборатория физиологически активных веществ	31
Лаборатория медицинской химии	46
Лаборатория фармакологических исследований	49
Лаборатория направленных трансформаций природных соединений	65
Лаборатория ингибирования вирусных протеаз	70
Отдел физической органической химии.....	73
Лаборатория магнитной радиоспектроскопии	73
Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов	92
Центр спектральных исследований.....	111
Лаборатория галоидных соединений	139
Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций.....	144
Лаборатория азотистых соединений	153
Лаборатория микроанализа	158
Лаборатория терпеновых соединений	160
Лаборатория органических светочувствительных материалов.....	171
Лаборатория фоторезистивных материалов	174
Лаборатория органической электроники	175
Лаборатория фотоактивируемых процессов	182
Сведения о публикациях Института в 2023 году	185
Монографии и главы в научных книгах	185
Обзоры в зарубежных и отечественных журналах.....	186
Список статей, опубликованных в 2023 году в журналах с IF более 3.0	187
Научные проекты НИОХ СО РАН - 2023	213
НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА.....	224
Ученый Совет	224
Диссертационный Совет.....	225
Подготовка научных кадров в аспирантуре	227
Преподавательская деятельность сотрудников	239
Сотрудники НИОХ СО РАН в составе редколлегии научных журналов	241
Международная деятельность в области защиты окружающей среды	242
Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН.....	246
Конференции, организованные НИОХ СО РАН.....	247
Почетный доктор НИОХ.....	248
Награды	249
Поступление средств	250

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 378 сотрудников, в числе которых 169 научный работник. Квалификационный состав исследователей: 1 член-корреспондент РАН, 29 докторов наук и 106 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 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.
Кирилюк И.А.	к.х.н., в.н.с., доц., зав. лаб.
Лузина О.А.	д.х.н., в.н.с.
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
1.2.3 Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов (№29-ЛАЭСМ)	Зав. лабораторией – д.х.н. Леонид Анатольевич Шундрин тел. 8(383)330-94-32; внутр. тел. 3-63, 4-36 e-mail: shundrin@nioch.nsc.ru
1.2.4 Лаборатория фотоактивируемых процессов (№47-ЛФП)	Зав. лабораторией – к.х.н. Алексей Юрьевич Воробьев тел. 8(383)330-93-86, внутр. тел. 3-30 e-mail: vor@nioch.nsc.ru

1.2.5 Центр спектральных исследований (№30-ЦСИ)	Руководитель центра – к.ф.-м.н. Дмитрий Николаевич Половяненко тел. 8(383) 330-96-61, внутр. тел. 3-29 e-mail: dpolo@nioch.nsc.ru
1.3 Лаборатория галоидных соединений (№3-ЛГС)	Зав. лабораторией – д.х.н. Татьяна Владимировна Меженкова тел. (383) 330-69-43, внутр. тел. 2-90 e-mail: mtv@nioch.nsc.ru
1.4 Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций (№6-ЛИНИРР)	Зав. лабораторией – д.х.н. Лариса Владимировна Политанская тел. (383) 330-68-59, внутр. тел. 4-09 e-mail: plv@nioch.nsc.ru
1.5 Лаборатория гетероциклических соединений (№7-ЛГЦС)	Зав. лабораторией – к.х.н. Николай Андреевич Семенов тел. (383) 330-96-64, внутр. тел. 2-19, 3-95 e-mail: klaus@nioch.nsc.ru
1.6 Лаборатория азотистых соединений (№9-ЛАС)	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
1.8 Лаборатория микроанализа (№9-ЛМА)	Зав. лабораторией – к.х.н. Вера Дмитриевна Тихова тел. 8(383) 330-65-54, внутр. тел. 3-33, 2-39 e-mail: tikhova@nioch.nsc.ru
1.10 Лаборатория терпеновых соединений (№31-ЛТС)	Зав. лабораторией - д.х.н., профессор Алексей Васильевич Ткачев тел. (383) 330-88-52, внутр. тел. 2-17 e-mail: atkachev@nioch.nsc.ru
1.11 Лаборатория органических светочувствительных материалов (№35-ЛОСМ)	Зав. лабораторией - д.х.н. Владимир Владимирович Шелковников тел. (383) 330-89-96, внутр. тел. 2-93 e-mail: vsh@nioch.nsc.ru
1.12 Лаборатория органической электроники (№45-ЛОЭ)	Зав. лабораторией – к.х.н. Максим Сергеевич Казанцев внутр. тел. 4-11 e-mail: kazancev@nioch.nsc.ru
1.13 Группа перспективных технологий и материалов инжинирингового центра (№49-ГПТМ)	Руководитель группы Заикин Павел Анатольевич тел. (383) 330-56-03, внутр. тел. 2-69 e-mail: zaikin@nioch.nsc.ru
1.14 Лаборатория фоторезистивных материалов (№51-ЛФМ)	Зав. лабораторией – к.х.н. Евгений Владимирович Васильев тел. (383) 330-96-42, внутр. тел. 4-08 e-mail: vev@nioch.nsc.ru
1.15 Лаборатория химии и технологии вторичных метаболитов растений и животных (№50.6-ЛХТБМ)	Зав. лабораторией – к.х.н. Максим Евгеньевич Миронов тел. (383) 330-85-33, внутр. тел. 2-35 e-mail: mmironov@nioch.nsc.ru

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 2023 году на базе ИЦ осуществлялся выпуск и успешная реализация следующих основных видов продукции: стимулятор роста растений «Новосил», различные продукты переработки экстрактов древесной зелени пихты сибирской, стабилизатор полимерных материалов СО-3, регулятор полимеризации 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 СО РАН по разработке способов комплексной переработки отходов деревообрабатывающей отрасли и сельского хозяйства, а также выделению из них ценных компонентов, представляющих интерес для косметики, функционального питания.

В течение 2023 года велись работы по монтажу комплекса чистых помещений, сертифицированных по стандартам надлежащей производственной практики (GMP), сертификация которых позволит получить лицензию на производство активных фармацевтических субстанций, в частности, противоопухолевого препарата НИОХ-14.

В структуре ИЦ создана новая молодежная лаборатория химии и технологии вторичных метаболитов растений и животных, получившая грантовое финансирование на основании конкурса Правительства Новосибирской области в рамках СибБиоНОЦ. Тематика лаборатории охватывает как фундаментальные задачи направленной модификации природных соединений для получения новых фармакологических агентов, так и прикладные исследования по созданию современных биологически-активных добавок в пищу, а также полностью биоразлагаемых «органических» стимуляторов роста растений.

За счет привлеченных внебюджетных средств и гранта молодежной лаборатории приобретено и запущено в эксплуатацию новое технологическое (фильтрующая центрифуга) и аналитическое оборудование (прибор для определения точки плавления, газовый хроматограф и хромато-масс-спектрометр).



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

Основные направления научной деятельности Института

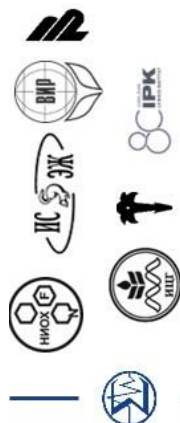
- изучение механизмов реакций органических соединений, молекулярных перегруппировок, строения и свойств соединений и активных промежуточных частиц, включая квантово-химические методы расчета структуры и свойств веществ;
- методы синтеза ароматических, фторорганических, гетероциклических и гетероатомных (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. N9 дополнены виды работ, выполняемых Институтом:

п. 21.14. Обеспечение функционирования науки, техники и производства как единой системы;

п. 21.15. Организационно-техническое обеспечение научной и/или научно-технической деятельности

ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНОЙ РАБОТЫ ИНСТИТУТА В 2023 ГОДУ



Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
Институт цитологии и генетики СО РАН
Институт систематики и экологии животных СО РАН
Всероссийский институт генетических ресурсов растений им. Н.И. Вавилова
Институт генетики растений и исследований сельскохозяйственных растений им. Лейбница
Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений
Центральный сибирский ботанический сад СО РАН

Эпигутикулярные липиды насекомых и растений. Фундаментальные и прикладные аспекты



Авторы: Морозов С.В., Черняк Е.И., Ганина М.Д., Домрачев Д.В. (НИОХ СО РАН), Герасимова С.В., Короткова А.М., Генаев М.А., Шмаков Н.А., Васильев Г.В., Кочетов А.В., Ефремова Т.Т., Чуманова Е.В. (ИЦИГ СО РАН), Колосовская Е.В., Вихарев А.В., Хлесткина Е.К. (ВИР), Тюрин М.В., Крюков В.Ю., Томилова О.Г., Толоконникова Х.П., (ИСИЭЖ СО РАН), Хертиг Х.В., Кушлен Й. (IPK), Малыш С.М. (ВИЗР), Храмова Е.П. (ЦСБС)

Методами многовекторного хроматографического профилирования установлены составы эпигутикулярных липидов наиболее опасных насекомых-вредителей сельского хозяйства и важных сельскохозяйственных культур. Полученные данные использованы для изучения:

- процессов онтогенеза и адаптации колорадского жука и саранчовых к изменяющимся факторам биотической и абиотической природы, включая глобальные изменения климата;
- изменения состава вторичных метаболитов ячменя и пшеницы при направленной селекции и геном редактировании, а также картофеля при колонизации энтомопатогенными грибами;
- экологически безопасных способов регуляции насекомых-вредителей

Разработанные подходы и полученные данные имеют фундаментальное и практическое значение для работ в области биологии, энтомологии, сельского хозяйства, биотехнологии.



Публикации:

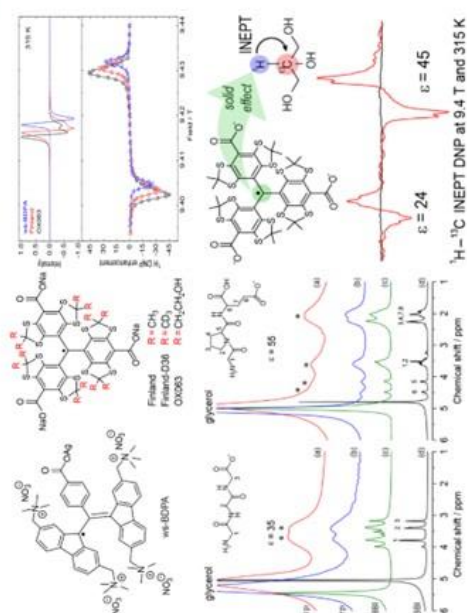
1. Gerasimova, S.V.; Vikhorev, A.V.; Korotkova, A.M.; Hertig, C.W.; Genaev, M.A.; Domrachev, D.V.; Morozov, S.V.; Chernyak, E.I.; Shmakov, N.A.; et al. WAX INDUCER 1 Regulates –Diketone Biosynthesis by Mediating Expression of the Cer-cu Gene Cluster in Barley. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 6762. <https://doi.org/10.3390/ijms24076762>;
2. Efremova T.T., Morozov S.V., Chernyak E.I., Chumanova E.V., Combining the genes of blue aleurone and purple pericarp in the genotype of spring bread wheat Saratovskaya 29 to increase anthocyanins in grain, *Journal of Cereal Science*, Volume 109, 2023, 103616, <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2022.103616>;
3. Tyurin, M.; Chernyak, E.; Tomilova, O.; Tolokonnikova, X.P.; Malyshev, S.M.; Khranova, E.; Morozov, S.; Kryukov, V. The Fungus *Beauveria bassiana* Alters Amounts of Sterols, Fatty Acids, and Hydroxycinnamic Acids in Potato *Solanum tuberosum*. *Plants* 2023, 12, 3938. <https://doi.org/10.3390/plants12233938>;
4. Ganiina M. D., Tyurin M. V., Kryukov V. Yu., Morozov S. V., Patterns in the formation of isomeric homologous series of epicuticular hydrocarbons in Colorado beetle *Leptinotarsa decemlineata*, *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 59, No. 6, November, 2023, DOI 10.1007/s10600-023-04189-z

Динамическая поляризация ядер ^1H и ^{13}C в сильном магнитном поле в вязких жидкостях

Авторы: Рогожникова О.Ю., Трухин Д.В., Тормышев В.М., Багрянская Е.Г. (НИОХ СО РАН)
 Кузнецов А.А., Дай Д., Денисенков В., Признер Т.Ф. (Университет Гёте)
 Ахмад И.М., Сигурдссон С.Т. (Университет Исландии)

Динамическую поляризацию ядер (ДПЯ) широко используют для повышения чувствительности экспериментов по ядерному магнитному резонансу в твердом и жидком состояниях, но ее реализация в вязких средах пока не изучена.

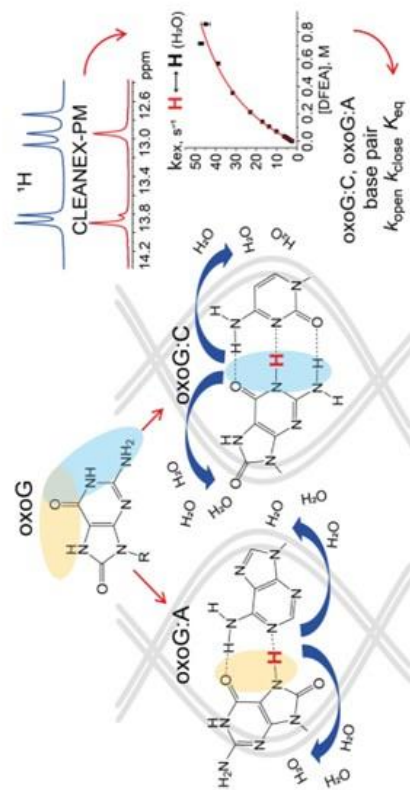
Нами был продемонстрирован высокопольный твердотельный эффект ДПЯ в вязких жидкостях на ядрах ^1H и ^{13}C . Найдено, что в вязких жидкостях в поле 9,4 Тл при 315 К можно достигнуть коэффициента усиления ^1H ДПЯ более 50 за счет поляризующих агентов с узкой линией: α,γ -бисдифенил- β -фенилаллил (BDPA) и триарилметильных радикалов. Зарегистрированы гиперполяризованные ^1H ЯМР-спектры трипептидов триглицина и глипромата в глицерине- d_8 . На примере триарилметильного радикала в качестве поляризующего агента и глицерина- $^{13}\text{C}_3$ показана применимость ДПЯ в вязких средах в поле 9,4 Тл при 293 К на ядрах ^{13}C с коэффициентом усиления до 45, для чего поляризация, индуцированная за счет твердотельного эффекта ДПЯ ^1H , была перенесена на ядра ^{13}C посредством последовательности INEPT.



Публикации:
 А.А. Кузнецов, В. Денисенков, И.М. Ахмад, О.Ю. Рогожникова,
 Д.В. Трухин, Е.Г. Багрянская, В.М. Тормышев,
 С.Т. Сигурдссон, Т.Ф. Признер.
 J. Amer. Chem. Soc., 2023, 145, 18, 10268. IF 15.
 D. Dai, V. Denysenkov, E.G. Bagryanskaya, V.M. Tormyshev,
 Th.F. Prisner, A.A. Kuzhelev
 J. Phys. Chem. Lett. 2023, 14, 31, 7059. IF 5.7

Исследование механизмов окислительных повреждений ДНК: амино-протонный обмен ДНК и динамика охoG:C, охoG:A

Авторы: Шернюков А.В., Багрянская Е.Г. (НИОХ СО РАН), Овчеренко С.С., Насонов Д.М. (НИОХ СО РАН, НГУ),
Ендуткин А.В. (ИХБФМ СО РАН), Жарков Д.О. (ИХБФМ СО РАН, НГУ)



Публикации: S.S. Ovcherenko, A.V. Shernyukov, D.M. Nasonov, A.V. Endutkin, D.O. Zharkov, E.G. Bagryanskaya. Dynamics of 8-Oxoguanine in DNA: Decisive Effects of Base Pairing and Nucleotide Context
Journal of the American Chemical Society, 2023, 145, 10, 5613–5617 IF 15 (2022) doi:10.1021/jacs.2c11230

Повреждения молекулы ДНК могут привести к появлению новообразований. При образовании в структуре ДНК 8-оксогуанина вместо гуанина клеточные системы могут включать в структуру ДНК аденин (А) вместо цитозина (С), что ведет к мутации. До сих пор неизвестно, как белки репарации ДНК узнают эту видоизмененную пару оснований. Нами впервые экспериментально показано, что открытие и закрытие пар с 8-оксогуанином сильно зависит от того, какие основания расположены напротив повреждения и вокруг него. Мы адаптировали протокол ЯМР CLEANEX-PM для обнаружения имино-протонного обмена ДНК и проанализировали динамику охoG:C, охoG:A и их неповрежденных аналогов в нуклеотидном окружении с различной энергией стэкинга. Даже в контексте плохого стэкинга пара охoG:C открывается не легче, чем G:C, что свидетельствует против вращательного захвата оснований с помощью Fpg/OGG1. В случае охoG:A значительно заселено вращательное состояние, что может способствовать распознаванию MutY/MUTYH. Полученные данные помогут лучше понять механизмы возникновения и предотвращения мутаций и усовершенствовать способы прогнозирования генетической предрасположенности к раку



**Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
Международный томографический центр СО РАН
АО «НПФ «Микран»**

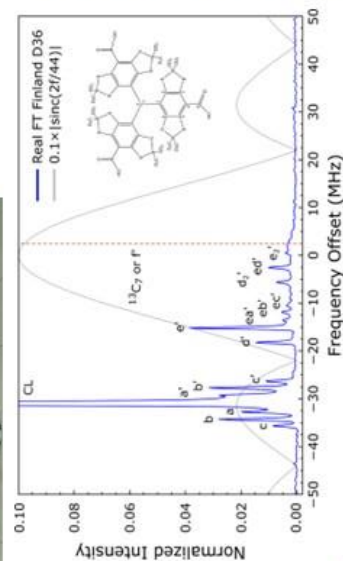


Широкополосный импульсный ЭПР-спектрометр X-диапазона

Авторы: Е.Г. Багрянская, М.К. Боуман, К.А. Ломанович, Д.Н. Половяненко (НИОХ СО РАН),
Н.П. Исаев, А.Р. Мельников, С.Л. Вебер, М.Ю. Иванов (МТЦ СО РАН), М.В. Дугин (АО «НПФ «Микран»)



Создан импульсный ЭПР-спектрометр X-диапазона нового поколения обладающий высокой производительностью и чувствительностью в диапазоне 8.5-11.5 ГГц, который позволяет проводить исследования в диапазоне температур от 4 до 325К. В качестве источника СВЧ измерительный мост использует широкополосный цифровой высокостабильный синтезатор частоты. Мост позволяет работать в режиме прямоугольных импульсов и импульсов произвольной формы с шириной спектра импульса до 350 МГц. В сборке применен прецизионный твердотельный усилитель с выходной мощностью 350 Ватт, который обеспечивает высокую стабильность мощности и фазы импульсов на выходе. Реализовано прямое детектирование, позволяющее возбуждать весь спектр одним импульсом, что существенно сокращает время измерений. Суперсимметричное 16-шаговое фазовое циклирование нивелирует фазовый и амплитудный дисбаланс каналов, убирает артефакты, улучшая качество сигнала. Возможно длительное накопление слабых сигналов, например, изотопмер ^{13}C в образце Finland D36 с концентрацией 16 нМ/л. Оборудование позволяет измерять короткие времена релаксации T1 и T2, порядка 100 нс (DPPH). Глубина модуляции импульсных измерений достигает для PELDOR - 34%, SIFTER - 91%.



Публикации:

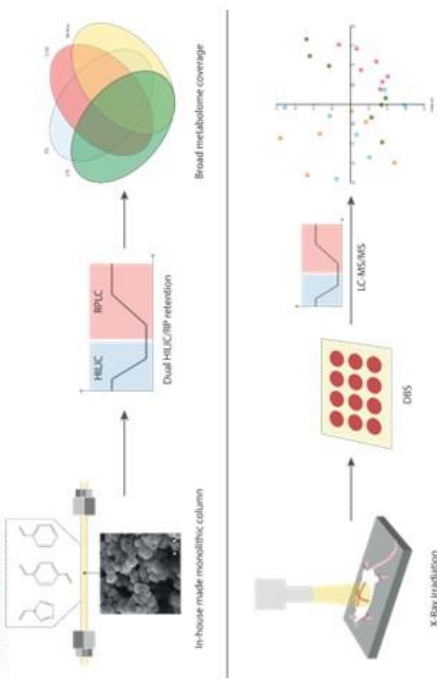
1. Патент 2 756 168 , Бюл. № 28, опубликовано: 28.09.2021.
2. N.P. Isaev, A.R. Melnikov, K.A. Lomanovich, M.V. Dugin, M.Yu.Ivanov, D.N. Polovyanenko, S.L. Veber, M.K. Bowman, E.G. Bagryanskaya. Journal of Magnetic Resonance Open, V. 14-15, June 2023, 100092



Метод метаболомного скрининга с использованием ВЭЖ-МС/МС и комбинации анализов в режиме гидрофильной и обращенно-фазовой хроматографии на монолитной колонке

Авторы: Басов Н.В., Рогачев А.Д., Алешкова М.А., Гайслер Е.В., Толстикова Т.Г., Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. (НИОХ СО РАН, НГУ)
Сотникова Ю.С. (НИОХ СО РАН, ИК СО РАН, НГУ), Патрушев Ю.В. (ИК СО РАН, НГУ), Покровский А.Г. (НГУ)

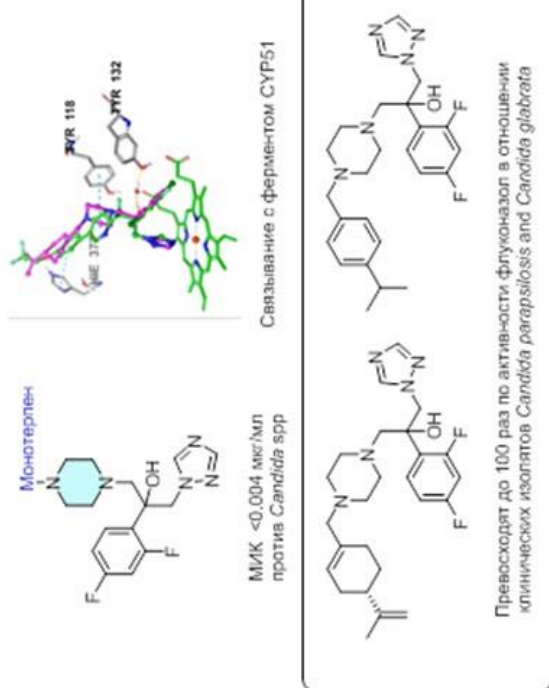
На рисунке сверху: хроматографическая колонка заполнена сорбентом, который обеспечивает разделение и регистрацию большого числа компонентов. Внизу: применение колонки для анализа крови «пораженных» мышей демонстрирует высокую чувствительность метода при регистрации маркеров «заболевания»



Публикации: N.V. Basov, A.D. Rogachev, M.A. Alekhkova, E.V. Gaisler, Y.S. Sotnikova, Y.V. Patrushev, T.G. Tolstikova, O.I. Yarovaaya, A.G. Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov. Talanta, 2024, v. 267, 125168.

Новые монотерпен-содержащие азолы, перспективные противогрибковые агенты

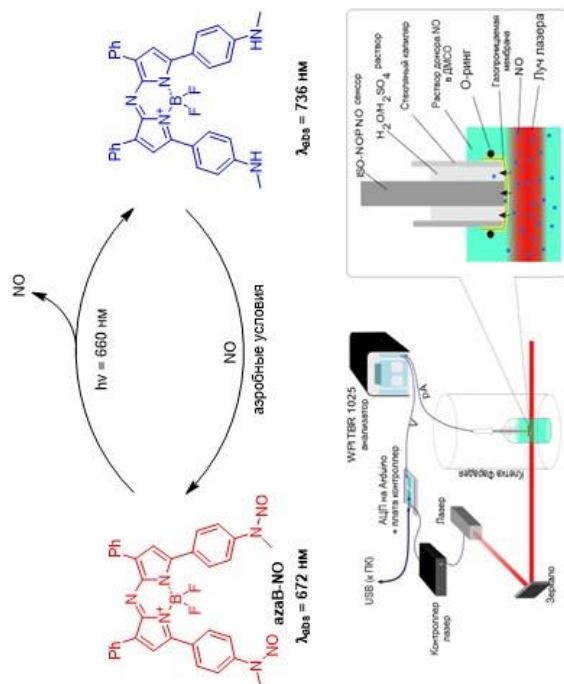
Авторы: Ли-Жуланов Н.С., Зайкова Н.П., Неведов А.А., Рыбалова Т.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. (НИОХ СО РАН),
Sari S., Gulmez D., Sabuncuoglu S., Ozadali-Sari K., Arkan-Akdagli S. (ун-т Хаджеттепе)



РНФ 22-73-00046

Публикации:

N.S. Li-Zhulanov, N.P. Zaikova, S. Sari, D. Gulmez, S. Sabuncuoglu, K. Ozadali-Sari, S. Arkan-Akdagli, A.A. Nefedov, T.V. Rybalova, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov.
Rational Design of New Monoterpene-Containing Azoles and Their Antifungal Activity // Antibiotics. 2023, 12, 818; IF 4,8. doi:10.3390/antibiotics12050818

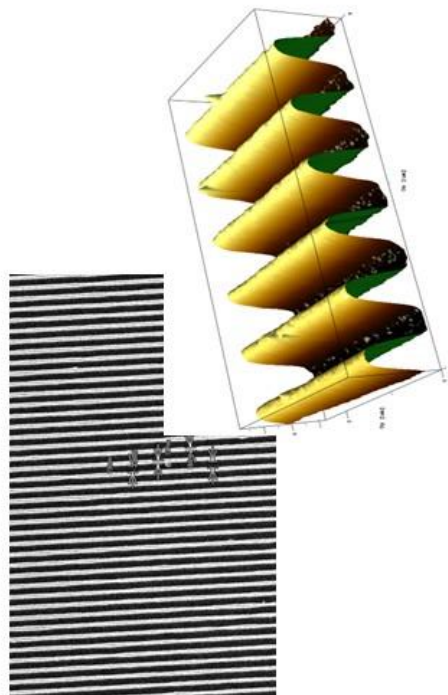


Materials Today Chemistry, 29, 101445.



НОВЫЙ ПОЗИТИВНЫЙ ФОТОРЕЗИСТ С ХИМИЧЕСКИМ УСИЛЕНИЕМ ДЛЯ 405 НМ ФОТОЛИТОГРАФИИ

ЛФМ НИОХ СО РАН, ЛОСМ НИОХ СО РАН
Васильев Е.В. (+7 383-330-96-42, vev@nioch.nsc.ru)



Изображение (СЭМ микроскопия) и рельеф (АСМ микроскопия) микроструктуры с периодом 0,4 мкм полученной на разработанном фоторезисте.

В рамках выполнения работ, направленных на развитие микроэлектронной промышленности Российской Федерации, отдельной задачей стоит разработка отечественных фоторезистивных композиций для видимой, UV и DUV областей спектра. В НИОХ СО РАН разработана технология изготовления позитивного фоторезиста, обладающего высокой чувствительностью к излучению 405 нм. Найдены методики синтеза компонентов фоторезиста, методика приготовления фоторезистивной композиции, методика нанесения фоторезистивной композиции, методики тестирования и определения параметров фоторезиста.

Новый позитивный фоторезист с химическим усилением разработан на базе поли (p-t-бутилоксикарбонилноксистирила) (PBOCST) в сочетании с неионным фотогенератором кислоты (PAG) и производной пиразолина в качестве сенсibilизатора к излучению с длиной волны 405 нм.

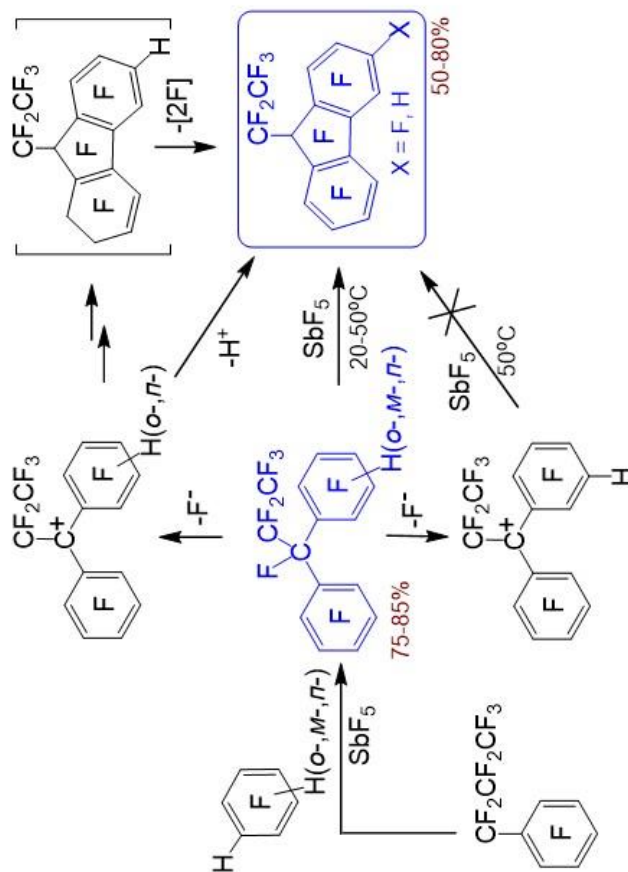
Разрешающая способность фоторезистивного слоя толщиной не менее 2500 линий/мм, чувствительность порядка 2-5 мДж/см², что сравнимо с чувствительностью лучших иностранных коммерческих позитивных фоторезистов.



Синтез полифторированных 9-этилфлуоренов

Авторы: В.В. Комаров, Т.В. Меженкова, В.М. Карпов,
Я.В. Зонов, В.И. Краснов

Полифторированные флуорены пока еще сравнительно труднодоступные соединения, представляют интерес как в научном, так и прикладном аспектах, являясь перспективными компонентами материалов для оптоэлектроники. Недавно нами впервые был синтезирован ряд перфтор-9-алкилфлуоренов из перфтор-1,1-дифенилалканов при нагревании со SbF_5 . В ходе изучения закономерностей найденной реакции и расширения ее синтетической значимости для получения труднодоступных полифторфлуоренов в данной работе показано, что замена только одного атома фтора на водород в пентафторфенильной группе существенно влияет на условия и саму возможность циклизации полифтор-1,1-дифенилалканов в полифтор-9-алкилфлуорены. В результате, полифтор-1,1-дифенилпропаны, содержащие атом водорода в орто- или пара-положении одной из фенильных групп, циклизуются в полифтор-9-этилфлуорены под действием SbF_5 уже при комнатной температуре, а изомер с атомом водорода в мета-положении не дает продуктов циклизации и в более жестких условиях.



Публикация:
V.V. Komarov, T.V. Mezhenkova, V.M. Karpov, Ya.V. Zonov, V.I. Krasnov. Formation of polyfluoro-1-ethylfluorenes in the reaction of perfluoropropylbenzene with tetrafluorobenzenes in an SbF_5 medium. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2023, V. 271, 110186

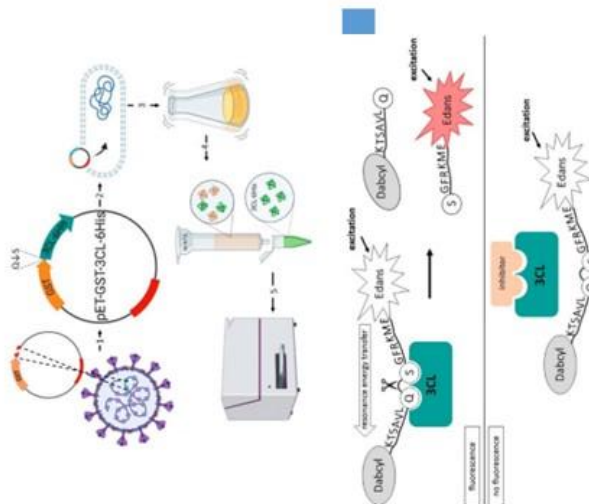


Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора
Новосибирский государственный университет
Алтайский государственный университет
Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН



Создание системы скрининга органических веществ на основе пептидного флуоресцентно меченого субстрата и рекомбинантного аналога 3-химотрипсин-подобной (3CLpro) протеазы вируса SARS-CoV-2.

Авторы: Хвостов М.В., Салахутдинов Н.Ф. (НИОХ СО РАН), Яровая О.И. (НИОХ СО РАН, НГУ), Беленькая С.В. (НИОХ СО РАН, ГНЦ ВБ «Вектор», НГУ), Щербаков Д.Н. (НИОХ СО РАН, ГНЦ ВБ «Вектор», АлтГУ), Меркульева Ю.А., Шаншин Д.В., Волосникова Е.А. (ГНЦ ВБ «Вектор»), Чиркова В.Ю., Шарлаева Е.А. (АлтГУ), Вацадзе С.З. (ИОХ РАН).

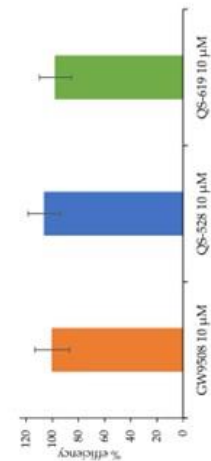


В мае 2023 года ВОЗ объявила об окончании пандемии COVID-19 вызванной новым коронавирусом SARS-Cov 2. Однако это не означает, что угроза заражения этим вирусом исчезла, как не исчезла и вероятность тяжелого течения этого заболевания, в том числе с летальным исходом. Это делает важным разработку эффективной фармакотерапии, способной эффективно снижать тяжесть течения болезни и уменьшая частоту госпитализаций. Для эффективного поиска новых лекарственных агентов в первую очередь необходимым является создание системы скрининга in vitro. Нами была создана такая система скрининга органических веществ на основе пептидного флуоресцентно меченого субстрата и рекомбинантного аналога 3-химотрипсин-подобной (3CLpro) протеазы вируса SARS-CoV-2. Работоспособность системы была проверена с использованием нескольких известных ингибиторов.

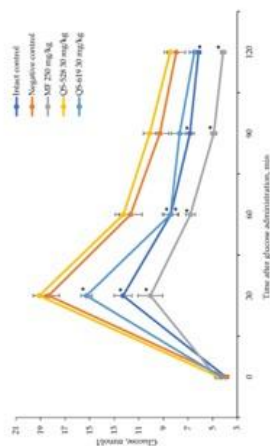
Публикации: S. V. Belenkaya, O.I. Yarova, V.Yu. Chirkova, E.A. Sharlaeva, D.V. Shanshin, E.A. Volosnikova, S.Z. Vatsadze, M.V. Khvostov, N.F. Salakhutdinov, D.N. Shcherbakov. The main protease 3CLpro of the SARS-CoV-2 virus: how to turn an enemy into a helper. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 29 June 2023, Sec. Synthetic Biology, V. 11 - 2023 doi:10.3389/fbioe.2023.1187761, IF 5.699



Антидиабетический эффект борнилсодержащих производных бензилоксифенилпропановой кислоты как новых агонистов рецепторов свободных жирных кислот-1 (FFAR1)



Способность соединений QS-528 и QS-619 активировать FFAR1.



ОГТТ у мышей C57Bl/6J через 4 недели эксперимента. * $p \leq 0.05$ по сравнению с отрицательным контролем (C57Bl/6J). MF: метформин.

Авторы: Понькина Д.А., Куранов С.О., Маренина М.К., Мешкова Ю.В., Жукова Н.А., Хвостов М.В., Лузина О.А., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф.

Сахарный диабет 2-го типа (CD2) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний во всем мире. Для его лечения используется несколько классов гипогликемических препаратов, однако различные побочные эффекты ограничивают их клиническое применение. Поэтому поиск новых противодиабетических средств остается актуальной задачей современной фармакологии. В данной работе мы изучили гипогликемическое действие борнилсодержащих производных бензилоксифенилпропановой кислоты (QS-528 и QS-619) на модели CD2, вызванной диетой. Животные получали исследуемые соединения per os в дозе 30 мг/кг в течение 4 недель. По окончании эксперимента соединение QS-619 продемонстрировало гипогликемический эффект, а QS-528 - гепатопротекторный. В тестах in vitro было установлено, что соединение QS-619 активирует рецептор свободных жирных кислот-1 (FFAR1) аналогично эталонному агонисту GW9508 и изученному ранее QS-528. Оба агента также повышали концентрацию инсулина и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида у мышей CD-1. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что QS-619 и QS-528, вероятно, являются полными агонистами FFAR1.

Публикации:

D.A. Pon'kina, S.O. Kuranov, M.K. Marennina, Yu.V. Meshkova, N.A. Zhukova, M.V. Khvostov, O.A. Luzina, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov
Bornyl-Containing Derivatives of Benzylxyphenylpropanoic Acid as FFAR1 Agonists: In Vitro and In Vivo Studies
Pharmaceutics 2023, 15(6), 1670; doi:10.3390/pharmaceutics15061670, IF=5.4

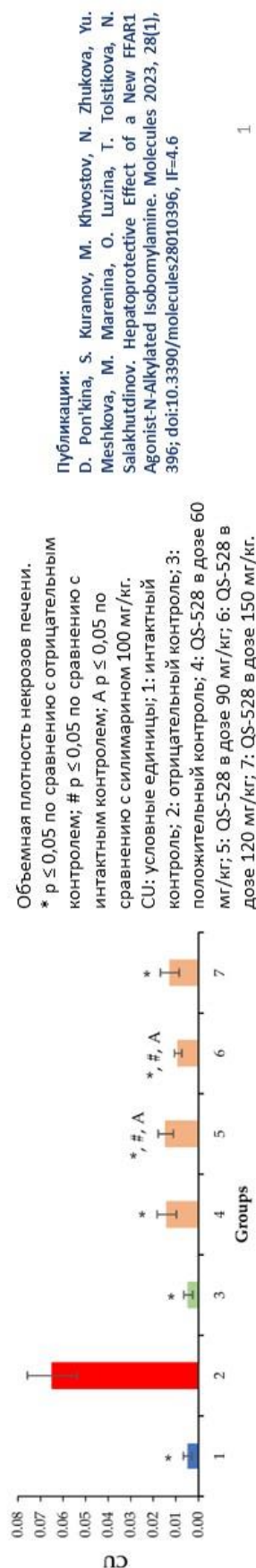


Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Гепатопротекторный эффект нового агониста FFAR1 – N-алкилированного изобориламина

Авторы: Понькина Д.А., Куранов С.О., Хвостов М.В., Жукова Н.А., Мешкова Ю.В., Маренина М.К., Лузина О.А., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф.

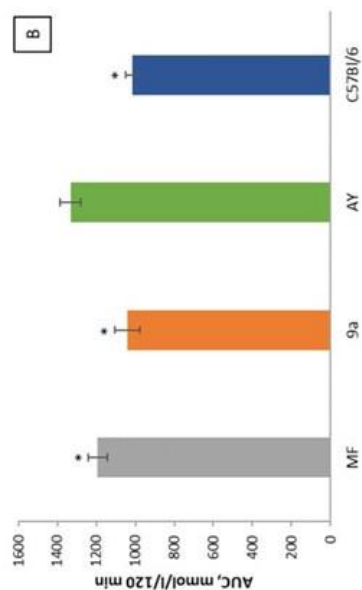
Рецептор свободных жирных кислот-1 (FFAR1) является одной из возможных терапевтических мишеней при поиске новых гепатопротекторных препаратов. Установлено, что агонисты FFAR1, помимо гипогликемического действия, обладают гиполипидемическим, антифибротическим, противовоспалительным, антипролиферативным и антиоксидантным эффектами. В данной работе мы провели исследование гепатопротекторного действия соединения QS-528 (ранее открытого как агонист FFAR1) в дозах 60, 90, 120 и 150 мг/кг на вызванное четыреххлористым углеродом (CCl₄) повреждение печени. В конце эксперимента биохимический анализ крови показал, что введение QS-528 дозозависимо снижает уровень печеночных ферментов (АСТ, АЛТ и ЩФ). Гистологические и морфометрические исследования печени животных, получавших QS-528 в дозах 120 и 150 мг/кг, показали снижение дегенеративно-некротических изменений в гепатоцитах и повышение регенеративной активности печени. Не было выявлено токсического эффекта при однократном введении мышам в дозе 1000 мг/кг, кроме этого, было отмечено повышение жизнеспособности клеток HepG2 *in vitro*. Таким образом, было установлено, что соединение QS-528 обладает гепатопротекторным действием против токсического поражения печени, вызванного CCl₄.





Терпеносодержащие аналоги глитазаров как потенциальные терапевтические средства для лечения метаболического синдрома

Авторы: Блохин М.Е., Куранов С.О., Хвостов М.В., Фоменко В.В., Лузина О.А., Жукова Н.А., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф.



AUC, рассчитанная по данным ОПГТ после 28 дней введения мышам AY соединения 9a.
Дозы: 9a-30 мг/кг, MF-250 мг/кг.

* $p < 0,05$ по сравнению с мышами AY.

Метаболический синдром – это комплекс нарушений, включающий в себя нарушение метаболизма глюкозы и липидов, который нуждается в эффективной фармакотерапии. Одним из способов снижения уровня липидов и глюкозы при данной патологии является одновременная активация ядерных PPAR-альфа и гамма. С этой целью нами был синтезирован ряд потенциальных агонистов на основе фармакофорного фрагмента глитазаров с включением в молекулярную структуру моно- или дитерпенового мотива. Изучение их фармакологической активности у мышей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (C57Bl/6Ay) выявило одно вещество, способное снижать уровень триглицеридов в печени и жировой ткани мышей за счет усиления их катаболизма и выражать гипогликемический эффект, связанный с сенситизацией тканей мышей к инсулину. Кроме того, было показано, что он не оказывает токсического действия на печень.

Публикации:

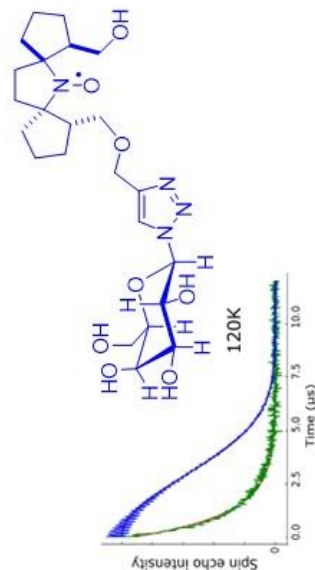
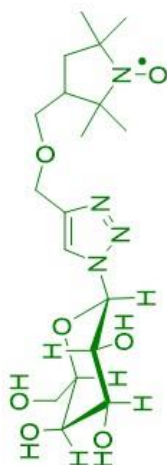
M.E. Blokhin, S.O. Kuranov, M.V. Khvostov, V.V. Fomenko, O.A. Luzina, N.A. Zhukova, C. Elhajjar, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov. Terpene-Containing Analogues of Gltazars as Potential Therapeutic Agents for Metabolic Syndrome. Curr. Issues Mol. Biol. 2023, 45(3), 2230-2247 doi:10.3390/cimb45030144, IF=3.1



Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН Новосибирский государственный университет Институт химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского СО РАН

Устойчивые к восстановлению спиновые метки с высокими временами релаксации

Авторы: Морозов Д.А., Рыбалова Т.В., Багрянская Е.Г.,
Кирилук И.А. (НИОХ СО РАН)
Хорошунова Ю.В., Кузнецов Д.А. (НГУ, НИОХ СО РАН)
Глазачев Ю.И. (ИХКГ СО РАН)



Спад сигнала спинового эха в результате фазовой релаксации при 120 К

Целью работы является разработка подходов к синтезу спиновых меток на основе пространственно затруднённых пирролидиновых нитроксильных радикалов, сочетающих высокую устойчивость к восстановлению с высокими временами спиновой релаксации и пригодных для исследований в живых системах методом SDSL-PELDOR.

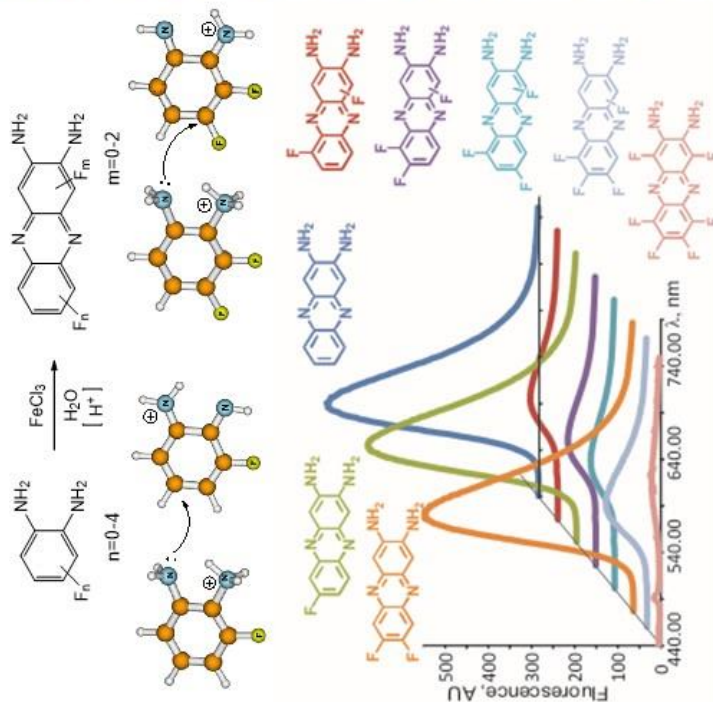
Разработана удобная методика синтеза пространственно затруднённых нитроксильных радикалов, основанная на внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в циклических пентенилнитронах. Получены спиновые метки, способные присоединяться к биомолекулам через ацилирование или азид-алкиновое циклоприсоединение и сочетающие высокую устойчивость к восстановлению с повышенными временами спиновой релаксации T_1 , T_2 и T_m при температурах 80–150 К.

Публикации: Yu.V. Khoroshunova, D.A. Morozov, D.A. Kuznetsov, T.V. Rybalova, Yu.I. Glazachev, E.G. Bagryanskaya, I.A. Kirilyuk. Synthesis and Properties of (1R(S),5R(S),7R(S),8R(S))-1,8-Bis(hydroxymethyl)-6-azadispiro[4.1.4.2]tridecane-6-oxyl: Reduction-Resistant Spin Labels with High Spin Relaxation Times // *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(14), 11498; doi:10.3390/ijms241411498, IF=5.6



Фторированные 2,3-диаминофеназины: синтез, механизм образования и свойства

Авторы: Селиванова Г.А., Краснов В.И., Карпова Е.В., Андреев Р.В., Генаев А.М., Шундрин И.К. (НИОХ СО РАН), Ли Д., Румянцева Е. (НГУ), Романов В.Е. (НГУ, НИОХ СО РАН).

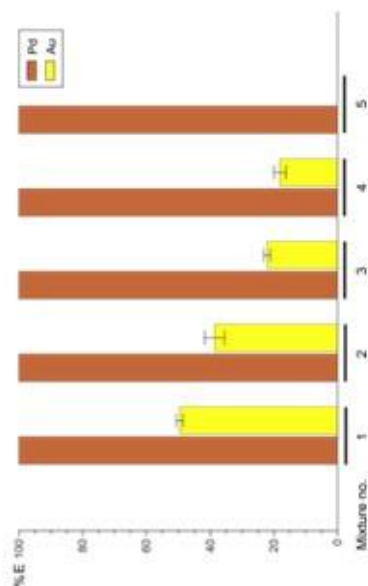
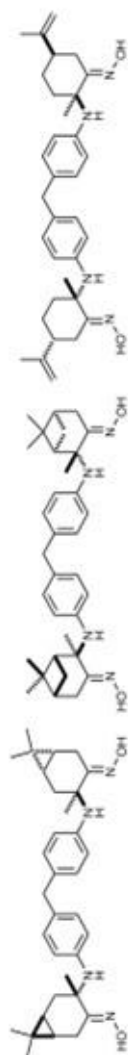


2,3-Диаминофеназин (ДФ) и его производные широко используются в качестве флуоресцентных зондов. Нами получен ряд новых фторированных ДФ-ов путем окисления *o*-фенилендиаминов действием $FeCl_3$ в разбавленной HCl . Установлено, что ДФ-ы, содержащие атомы F в обоих бензольных фрагментах, образуются из *o*-фенилендиаминов, имеющих атом F в *o*-положении к аминогруппе. Зависимости строения и соотношения изомерных продуктов от числа и расположения атомов F в *o*-фенилендиаминках, рассчитанные методом DFT, соответствуют экспериментально наблюдаемой картине реакции. Фторированные ДФ-ы термостойки и флуоресцируют от зеленого до красного в зависимости от количества атомов F в кольце, несущем аминогруппы. Присутствие атомов F снижает интенсивность излучения, но в то же время bathochромно смещает максимум флуоресценции. В отсутствие атома F в кольце, несущем аминогруппы, фторированные ДФ-ы проявляли интенсивность флуоресценции, сравнимую с интенсивностью нефторированного аналога.



Новые реагенты для экстракции Pd(II) и Au(III) из водных растворов

Авторы: Зубричева Д.В., Бизяев С.Н., Тихова В.Д., Ткачев А.В.



На основе доступных природных терпеновых соединений разработаны (синтезированы и детально исследованы - химически и аналитически) новые реагенты для экстракции благородных металлов.

Новые экстрагенты демонстрируют замечательную селективность при экстракции Pd(II) из сложных смесей различного состава;

переходные металлы 3d-ряда не мешают экстракции;

при совместном присутствии в смесях, наряду с палладием частично извлекается и золото; высокая селективность экстракции связана с образованием стабильных биядерных комплексов, которые, образуясь в водной фазе, переходят в органическую



Авторы: НИОХ СО РАН: д.х.н., проф. Шульц Э. Э., к.х.н. Миронов М. Е., Рыбалова Т. В., Шинкаренко Е. М.; НГУ д.м.н., проф. Покровский А.Г., Покровский М.А.

Разработаны оригинальные
методы направленной
с модификации спиртанолов с
замещением 1,2,3-
триазольных фрагментов в
положения С-6 или С-7 диосгенина
Результаты биологических
исследований *in vitro* показали, что
спиртанолы 1,2,3-триазолы
обладают значительной анти-
пролиферативной активностью в
отношении клеточной линии рака
молочной железы MCF-7,
либлостомы (SNB-19, T98G, A-
172) и нейробластомы (IMR-32, SH-
SY5Y). Методом двойного
окрашивания аннексином V и PI
получены первичные данные о
механизме цитотоксического
действия (ингибирование роста
клеток MCF-7 и апоптоз в
зависимости от концентрации).

✓ Публикация: 1) М.Е. Мironov, Т.В. Rybalova, М.А. Pokrovskii, F. Emaminia, E.R. Gandaliipov, A.G. Pokrovskii, E.E. Shults. Synthesis of fully functionalized spirostanic 1,2,3-triazoles by the three component reaction of diosgenin azides with acetophenones and aryl aldehydes and their biological evaluation as antiproliferative agents. *Steroids*. 2023, v. 190. Article N 109133.

2) Патент РФ № 2 798 105. М.Е. Мионов, М.А. Покровский, Ф. Есминина, А.Г. Покровский, Э.Э. Шульц. 7-Триазолипзамещенные гидроксистероиды, обладающие цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток человека. Заявка № 2023103830, приоритет от 20.02.2023, опубликовано: 15.06.2023. Бюл. № 17, 2023.



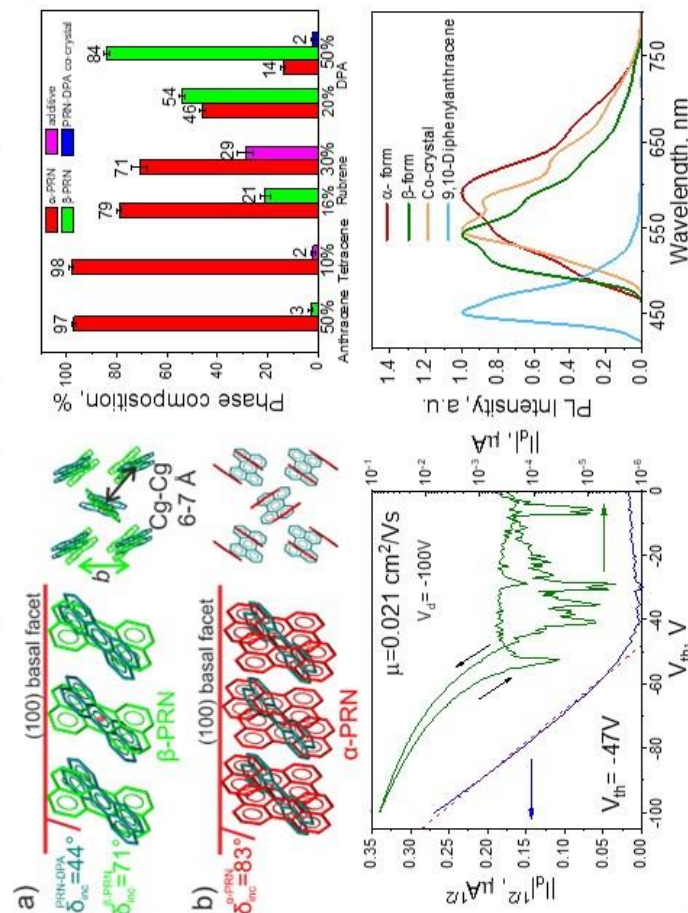
Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН Новосибирский государственный университет ФИЦ Институт Катализа им. Г.К. Борескова СО РАН



Кристаллизация органических сопряженных малых молекул в присутствии добавок

Авторы: Сонина А.А., Куимов А.Д., Коскин И.П., Чешкина Д.С.,
Шумилов Н.А., Казанцев М.С. (НIOX СО РАН), Кардаш Т.Ю. (ИК СО РАН)

Новые подходы для кристаллизации органических сопряженных малых молекул востребованы в оптоэлектронике для получения светоизлучающих полупроводников и устройств на их основе. Разработан подход кристаллизации сопряженных малых молекул в присутствии добавок структурно-родственных соединений. Показано, что можно контролировать фазовый состав и оптические свойства кристаллических образцов. Получены и исследованы уникальные сокристаллы дифенилантрацена с перилоном и пиреном. Сокристаллы имеют слоистую структуру с чередующимися молекулярными слоями и высокую эффективность фотолюминесценции до 50%. Сокристаллы перилена и дифенилантрацена также проявляют полупроводниковые свойства с подвижностью носителей заряда до $0.025 \text{ cm}^2/\text{Vs}$. Предложен механизм кристаллизации исследуемых соединений в присутствии добавок и влияния на фазовый состав образца



Публикации:

1. Sonina A.A., Kuimov A.D., Shumilov N.A., Koskin I.P., Kardash T.Yu., Kazantsev M.S., Additive-Assisted Perylene Polymorphism Controlled via Secondary Bonding Interactions, *Crystal Growth&Design*, (2023), 23, 4, 2710, DOI: 10.1021/acs.cgd.2c01501, (IF: 4.010)
2. Sonina A.A., Cheshkina D.S., Kazantsev M.S., Additive-assisted crystallization of 9,10-diphenylanthracene, *Crystals*, (2023), 13(6), 861, DOI: 10.3390/cryst13060861, (IF: 2.670).



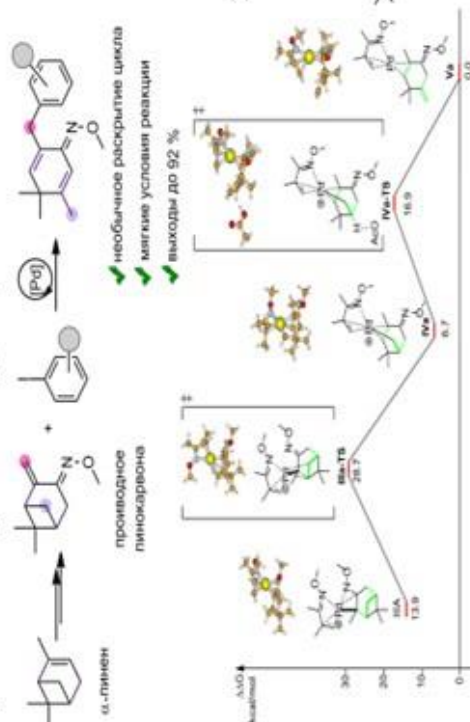
Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН
Институт неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН
Новосибирский государственный университет



Необычное раскрытие четырехчленного цикла бициклических терпенов при палладий-катализируемом кросс-сочетании с ароматическими галогенидами

Авторы: Е. С. Шутовская, Ю. П. Устименко, А. В. Ткачев, Ю. В. Буркина, А. М. Агафонцев, А. В. Ластовка, Д. Н. Половяненко, Т. С. Сухих.

Обнаружена и исследована новая необычная перегруппировка пинанового остова, происходящая при палладий-катализируемом кросс-сочетании О-метилксыма пинакарвона с арилгалогенидами по типу реакции Хека.

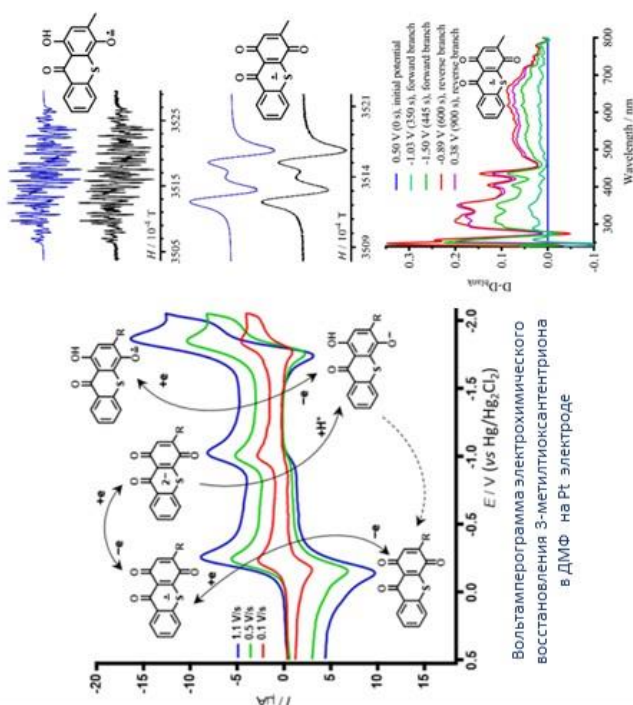


Методами масс-спектрометрии с привлечением квантово-химических расчётов изучен механизм ключевой стадии – перегруппировки пинанового остова и сформулирована непротиворечивая схема каталитического цикла, в которую укладываются все наблюдаемые экспериментальные данные.

Разработан метод синтеза ряда необычных арилованных производных 4,4,5-триметилциклогекс-2,5-диен-1-она – недоступных с использованием известных синтетических процедур.

Публикации: Evgeniya S. Shutovskaya, Yulia P. Ustimenko, Alexey V. Tkachev, Julia V. Burykina, Alexander M. Agafontsev, Anastasiya V. Lastovka, Dmitriy N. Polovyanenko, Taisiya S. Sukhikh. Unusual Ring Opening of Bicyclic Terpenes during Pd-catalyzed Coupling with Aromatic Halides. Advanced Synthesis & Catalysis. 2023. DOI: 10.1002/adsc.202300594

Электрохимическое восстановление 1*H*-тиоксантен- и 3-метил-1*H*-тиоксантен-1,4,9-трионов — соединений нового класса, структурно подобных тиоксантонам



Авторы: Д.С. Одинов, И.А. Оськина, И.Г. Иртегова, Л.А. Шундрин (НИОХ СО РАН).

1*H*-Тиоксантен-1,4,9-трионы представляют собой новый класс соединений, которые могут стать прекурсорами структурных блоков электроактивных полимеров, используемых для технологий энергонезависимых резистивных запоминающих устройств (мемристоров).

Синтезирован 3-метил-1*H*-тиоксантен-1,4,9-трион как прекурсор электроактивной пendants группы полимеров. С использованием комплекса электрохимических и спектральных методов впервые показано, что электрохимическое восстановление 1*H*-тиоксантен-1,4,9-трионов в апротонных растворителях является EEC-E-процессом и протекает с последовательным образованием анион-радикала, дианиона и дианион-радикала феноксильного типа. Охарактеризованы долгоживущие анион-радикальные интермедиаты электрохимического процесса.

Высокая электроноакцепторная способность 1*H*-тиоксантен-1,4,9-трионов, устойчивость образующихся при их восстановлении анион-радикалов и дианион-радикалов делает 1*H*-тиоксантен-1,4,9-трионы перспективными для использования в качестве электроактивных структурных блоков полимеров.

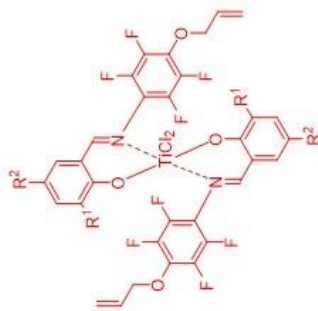
Публикации:

D.S. Odintsov, I.A. Os'kina, I.G. Irtegora, L.A. Shundrin. Electrochemical Reduction of 1*H*-Thioxanthene-1,4,9-trione and 3-Methyl-1*H*-thioxanthene-1,4,9-trione — Representatives of a New Class of Heterocycles Related to Thioxanthene // Eur. J. Org. Chem. 2023, 26, e202300459. doi:10.1002/ejoc.202300459.

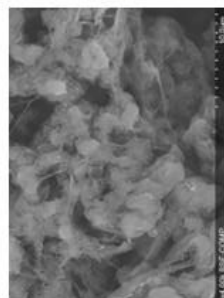
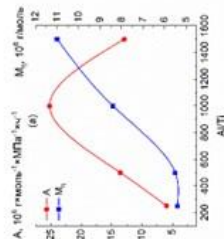


Высокоактивные гибридные катализаторы для синтеза сверхвысокомолекулярного полиэтилена с низким количеством межмолекулярных зацеплений

Авторы: Олейник И.В., Шундрин И.К., Олейник И.И.



C_2H_4 — Метилалюмоксан — неспутанный СВМПЭ



Публикации:

1. I.V. Oleynik, I.K. Shundrina, I.I. Oleynik. High-Performance Catalysts Based on Hybrid Salicylaldehydeimine Complexes of Titanium(IV) Dichloride for the Synthesis of Ultrahigh Molecular Weight Polyethylene with Untangled Macromolecules. *Polymer Science Ser. B.*, 2023 doi:10.1134/S1560090423701105; IF=1.2.
2. Олейник И.И., Олейник И.В., Шундрин И.К. Титаносодержащий компонент катализатора для полимеризации этилена в неспутанный сверхвысокомолекулярный полиэтилен, катализатор и способ его приготовления. Патент РФ № 2807896 (2023).

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТУТА В 2023 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

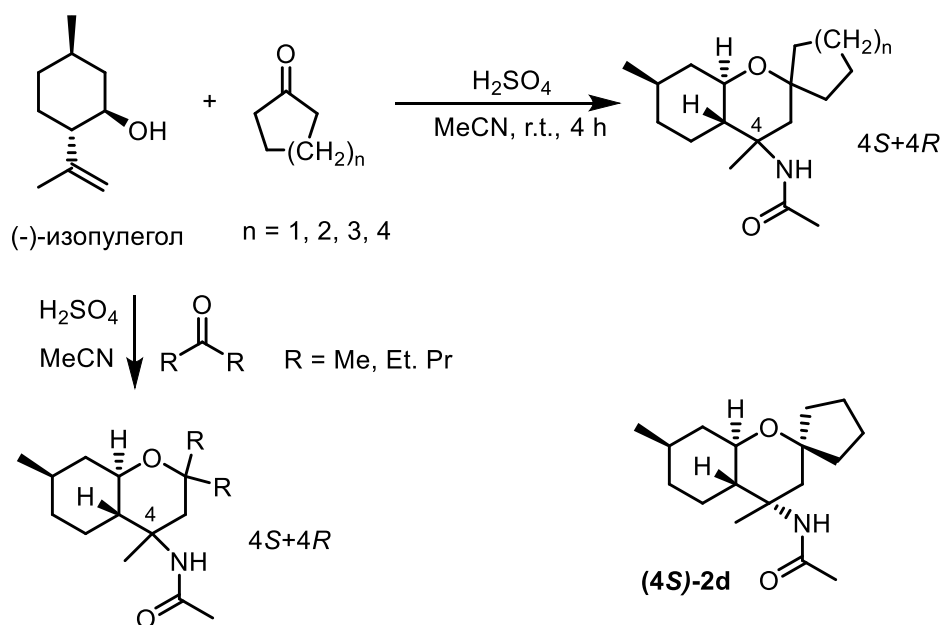
1. S. Dragomanova, V. Andonova, K. Volcho, N. Salakhutdinov, R. Kalfin, L. Tancheva Life 2023, 13(10), 2086; doi: 10.3390/life13102086 IF=3.2

В обзоре обобщены литературные данные по биологической активности монотерпеноида миртеналя и его производных. Исследование монотерпенов как природных соединений привлекло значительное внимание при поиске новых фармакологических средств в связи с их способностью проявлять широкий спектр биологической активности, включая противогрибковую, антибактериальную, антиоксидантную, противораковую, спазмолитическое, гипотензивное и сосудорасширяющее действие. Исследования *in vitro* и *in vivo* выявили их антидепрессивное, анксиолитическое и улучшающее память действие при экспериментальной деменции и болезни Паркинсона. Химическая модификация природных веществ путем конъюгирования с различными синтетическими компонентами – современный метод получения новых биологически активных соединений. Открытие новых потенциальных лекарств среди производных монотерпенов является прогрессивным направлением экспериментальной фармакологии, предлагающим многообещающий подход к терапии различных патологических состояний. Биологически активные вещества, такие как монотерпены, например борнеол, камфора, гераниол, пинен и тимол, используются для синтеза соединений, обладающих анальгезирующими, противовоспалительными, противосудорожными, антидепрессивными, антиальцгеймеровскими, противопаркинсоническими, противовирусными и антибактериальными (противотуберкулезными) свойствами. Миртеналь — перспективный монотерпеноид, обладающий терапевтическим потенциалом в различных областях медицины. Его химические модификации часто приводят к новым или более выраженным биологическим эффектам. Например, конъюгация миртеналя с признанным фармакофором адамантаном позволяет усилить некоторые из его основных свойств. Производные миртеналя-адамантана обладают множеством полезных свойств, таких как противомикробные, противогрибковые, противовирусные, противораковые, анксиолитические и нейропротекторные свойства, которые заслуживают более детального и подробного изучения.

2. Н.С. Ли-Жуланов, В.А. Кузнецова, Ю.В. Гатилов, К.П. Волчо, М.В. Хвостов, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов Известия Академии наук. Серия химическая, 2023, N 10, 2430-2438

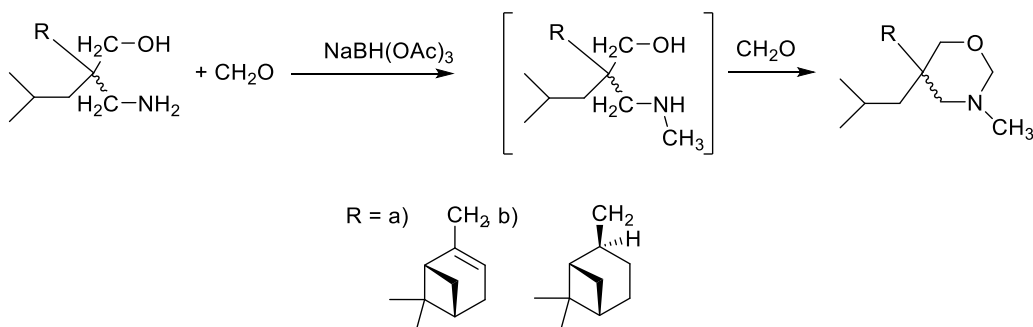
В одну препаративную стадию с помощью трехкомпонентной реакции Принса-Риттера синтезирован ряд новых ацетамидных производных октагидро-2*H*-хромена на основе монотерпеноида (–)-изопулегола. Структура полученных соединений установлена с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Большинство полученных продуктов проявляет высокую анальгетическую активность в тестах *in vivo*. Наибольшую анальгетическую активность имело спироциклическое соединение

(4S)-2d, эффект которого, по-видимому, реализуется через дофаминовую систему. Показано, что соединение (4S)-2d обладает низкой острой токсичностью.



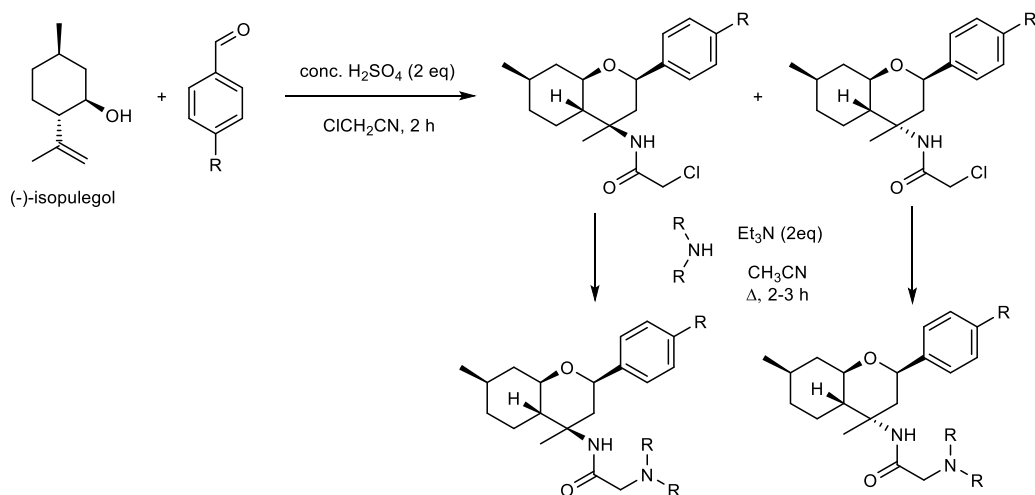
3. И.В. Нечепуренко, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах, 2023, Т. 512, N. 1, Сс 75-82, DOI:10.31857/S2686953522600283 IF=0.8.

Разработан новый метод синтеза 5,5-дизамещенных N-метил-1,3-оксазинов в виде смеси диастереомеров по положению 5, содержащих в положении 5 монотерпеновые и разветвленные алкильные заместители. 1,3-Оксазины 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) С алкилирование алкилбромидом (пиненилбромид, изобутилбромид) сполучением 2,2-дизамещенных цианоэтилацетатов; 4) восстановление алюмогидридом лития с образованием 2,2-дизамещенных 3-аминопропан-1-олов.



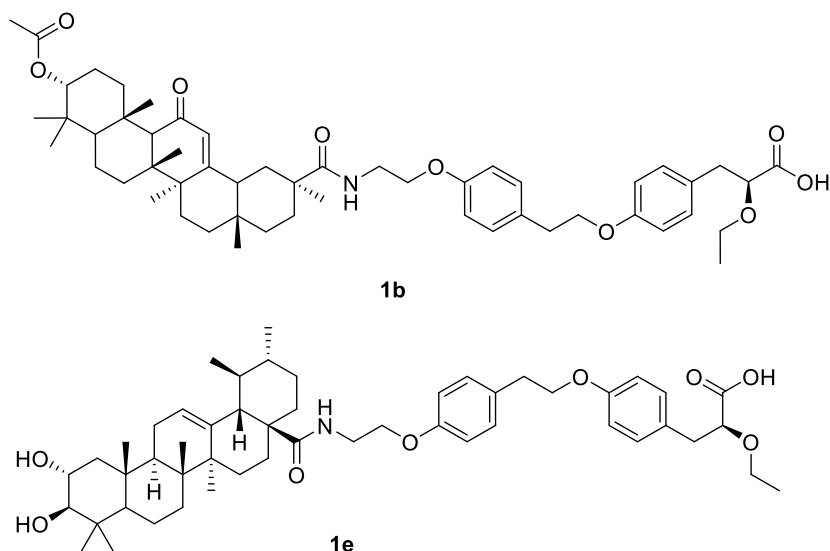
4. Н.С. Ли-Жуланов, К.М. Николайчук, Ю.В. Гатилов, К.П. Волчо, М.В. Хвостов, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах, 2023, Т. 512, N. 1, Сс 32-38, DOI:10.31857/S2686953522600751 IF=0.8

Синтезирован ряд новых производных октагидро-2*H*-хромена на основе монотерпеноида (–)-изопулегола. Состав и структура продуктов установлены с использованием спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Показано, что большинство полученных соединений проявляет высокую анальгетическую активность в тестах *in vivo*. Наибольшую эффективность в обоих тестах (уксусные корчи и горячая пластина) показали (4*S*)-диастереомеры морфолиноацетамидных производных октагидро-2*H*-хромена.



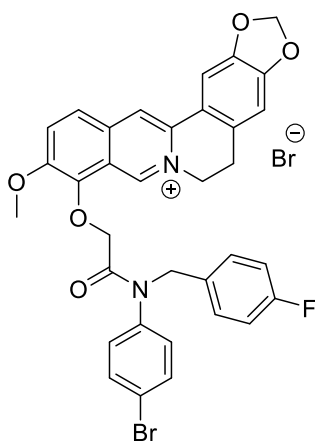
5. D.S. Baev, M.E. Blokhin, V.Yu. Chirkova, S.V. Belenkaya, O.A. Luzina, O.I. Yarovaya, N.F. Salakhutdinov, D.N. Shcherbakov *Molecules* 2023, 28(1), 303 doi: 10.3390/molecules28010303 IF=4.6

В рамках поиска химических соединений, способных оказывать противовирусное действие в отношении вируса SARS-CoV-2, мы синтезировали амиды тритерпеновых кислот и изучили их способность ингибировать основную протеазу SARS-CoV-2. Молекулярное моделирование показало, что соединения способны связываться с активным центром основной протеазы посредством нековалентных взаимодействий. Ферментный анализ на основе FRET показал, что соединения 1e и 1b могут ингибировать основную протеазу SARS-CoV-2 в микромолярных концентрациях.



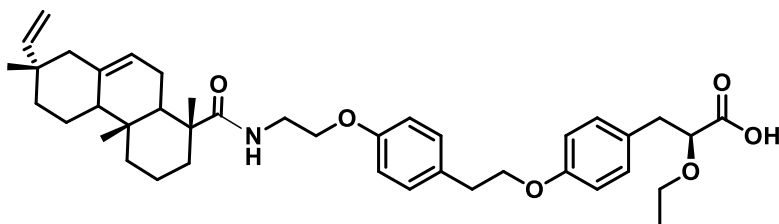
6. E.D. Gladkova, N. Valutsa, S.A. Borisov, M.V. Khvostov, O.A. Luzina, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov Molbank 2023, 2023(1), M1597; doi: 10.3390/M1597 IF=0.6

Берберин — изохинолиновый алкалоид растительного происхождения, обладающий рядом фармакологических эффектов, включая гипогликемический эффект. Его медицинское применение ограничено из-за очень низкой биодоступности. Нами синтезировано новое 9-О-производное берберина и проведена оценка его биологической активности. При пероральной дозе 25 мг/кг соединение продемонстрировало гипогликемическую активность в пероральном тесте на толерантность к глюкозе, проведенном с использованием мышей C57BL/6.

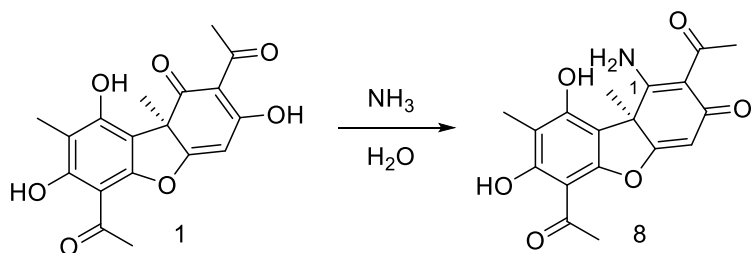


7. M.E. Blokhin, S.O. Kuranov, M.V. Khvostov, V.V. Fomenko, O.A. Luzina, N.A. Zhukova, C. Elhajjar, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov Curr. Issues Mol. Biol. 2023, 45(3), 2230-2247 doi: 10.3390/cimb45030144 IF=3.1

Метаболический синдром – комплекс нарушений, связанных с нарушением обмена глюкозы и липидов, требующий эффективной фармакотерапии. Одним из способов снижения уровня липидов и глюкозы, связанных с этой патологией, является одновременная активация ядерных PPAR-альфа и гамма. С этой целью мы синтезировали ряд потенциальных агонистов на основе фармакофорного фрагмента глитазаров с включением в молекулярную структуру моно- или дитерпенового фрагмента. При изучении их фармакологической активности на мышах с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (C57Bl/6Ay) выявлено одно вещество, способное снижать уровень триглицеридов в печени и жировой ткани мышей за счет усиления их катаболизма и проявления гипогликемического эффекта, связанного с сенситизацией тканей мышей к инсулину. Также было доказано, что он не оказывает токсического воздействия на печень.

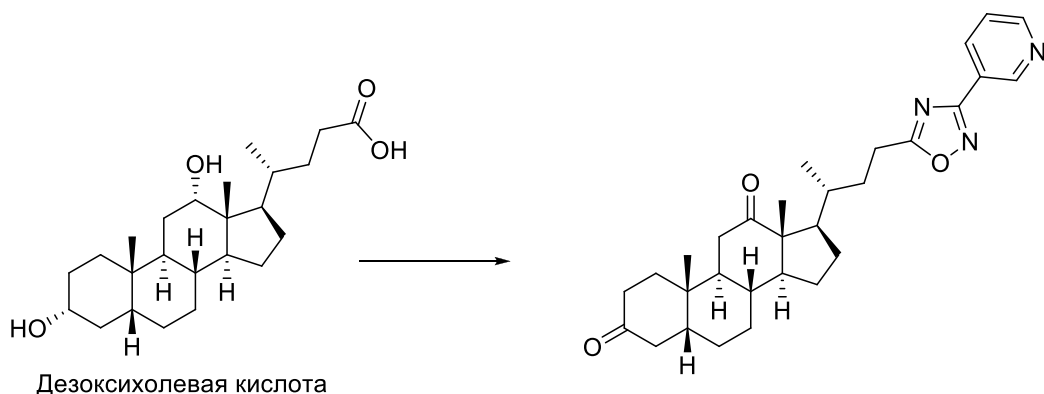


Усниновая кислота – хорошо известный вторичный метаболит лишайников, проявляющий широкий спектр биологической активности. Ранее было показано, что реакция усниновой кислоты с различными аминами приводит к образованию енаминной связи вместо карбонильной группы C(11)=O. В данной работе мы показали, что реакция усниновой кислоты с аммиаком протекает иначе, если растворитель заменить водой. Региоселективность этой реакции зависит от температуры и количества аммиака. Енамин С-1 как единственный продукт образования был получен реакцией усниновой кислоты с избытком аммиака (20 экв.) в воде при охлаждении (+9 °С).



9. Ю.В. Мешкова, Д.С. Баев, И.В. Сорокина, И.И. Попадюк, О.В. Саломатина, Н.А. Жукова, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов *Биоорганическая химия*. 2023. Т. 49. № 1. С. 79-92. DOI: 10.31857/S0132342323010189. IF=1

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), возникающая на фоне общего старения организма, является наиболее распространенным урологическим заболеванием, существенно снижающим работоспособность и качество жизни мужчин после 50-60 лет. В данной работе нами было разработано и синтезировано 3-мета-пиридин-1,2,4-оксадиазольное производное дезоксихолевой кислоты, доступного животного метаболита, которое в экспериментах на тестостероновой и сульпиридной моделях ДГПЖ показало простатопротекторное действие, сравнимое с действием финастерида - «золотого стандарта» в лечении ДГПЖ. Новый агент является менее токсичным, чем финастерид: величина ЛД₅₀ у мышей – более 1500 мг/кг против 1060 мг/кг у финастерида.



Дезоксихолева кислота

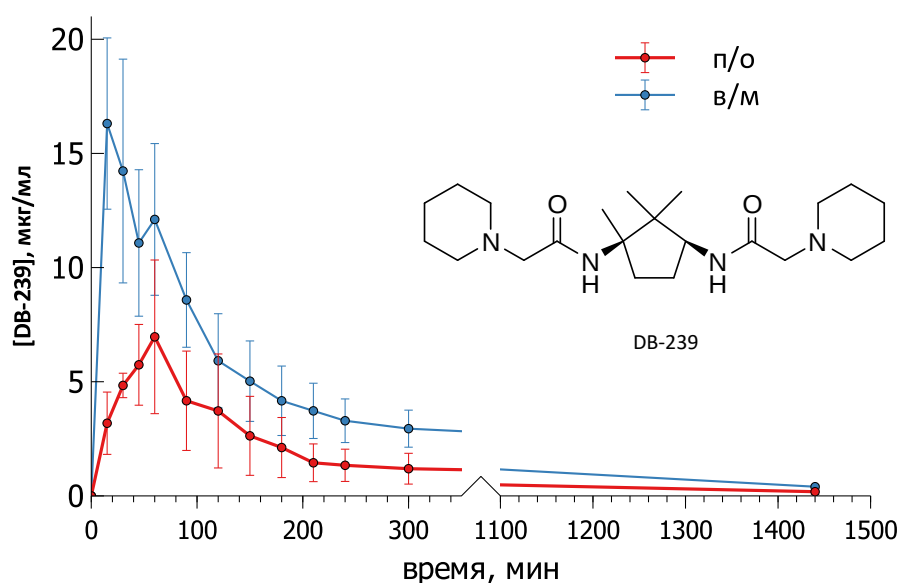
10. Ertürk, E., Akgün, O., Yıldız, Y., Alper Kalkan, P., Salomatina, O. V., Salakhutdinov, N. F., Ulukaya, E., & Ari, F. *Turkish journal of biology = Turk biyoloji dergisi*, 2023, 47(4), 247–261. <https://doi.org/10.55730/1300-0152.2660> IF=2.2

Продолжено изучение влияние солоксолон метила, полусинтетического производного 18βН-глицерретовой кислоты, на цитотоксичность и апоптоз клеточной линии рака молочной железы человека (T-47D) и популяции раковых стволовых клеток (CSC) (маммосферы; CD44+/CD24). - антиген), полученные из клеток рака молочной железы, были исследованы в данной работе. SM приводил к цитотоксичности в зависимости от времени и дозы за счет продукции АФК и стресса

ER в клетках T-47D в двух моделях. Способом гибели клеток был апоптоз, о чем свидетельствует воздействие фосфатидилсерина, активация каспаз и сверхэкспрессия bax. В маммосфере в качестве 3D-модели соединение вызывал гибель стволовых клеток. В совокупности СМ может быть многообещающим средством для лечения рака молочной железы, особенно из-за его антипролиферативной активности в отношении стволовых клеток.

11. О. И. Яровая, Д. В. Баранова, А. С. Соколова, А. Г. Немолочнова, О. П. Сальникова, А. В. Фатьянова, А. Д. Рогачев, А. С. Волобуева, В. В. Зарубаев, А. Г. Покровский, Н. Ф. Салахутдинов. *Изв. РАН. Сер. Хим.*, 2023, т. 72, №3, с. 807-818 IF=1.7

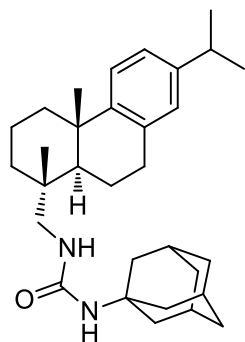
Подобраны эффективные условия синтеза азотсодержащих гетероциклических производных (1R,3S)-(+)-камфорной кислоты. С использованием разработанной методики получена серия гетероциклических соединений на основе (1R,3S)-(+)- камфорной кислоты, содержащих фармакофорные фрагменты. Соединения протестированы на противовирусную активность против вируса SARS-CoV-2 и вируса гриппа H1N1, выявлены эффективные ингибиторы, представляющие значительный интерес для дальнейших исследований. С помощью метода ВЭЖХ-МС/МС исследована стабильность соединений в биологических матрицах, а также изучена фармакокинетика соединения-лидера (агент DB-239) при внутривенном и внутримышечном введении мышам в дозе 200 мг/кг.



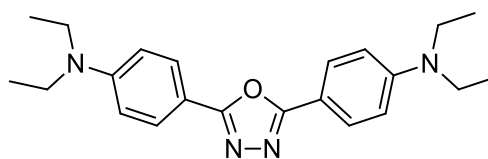
12. A.A. Okhina, A.D. Rogachev, K.S. Kovaleva, O.I. Yarovaya, A.S. Khotskina, E.L. Zavyalov, S.Z. Vatsadze, A.G. Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, V. 234, 20 September 2023, 115507 doi:10.1016/j.jpba.2023.115507, IF=3.4

Ранее было установлено, что препарат KS-389, представляющий собой конъюгат дегидроабиетиламина и 1-аминоадамантана, обладает ингибирующей активностью в отношении Tdp1. В данном исследовании были разработаны и валидированы методы количественного определения KS-389 в крови и нескольких органах (мозг, печень и почки) мышей на основе ЖХ-МС/МС. Валидация методов проводилась в соответствии с рекомендациями FDA и EMA в отношении селективности, линейности, точности, прецизионности, степени извлечения, влияния

матрицы, стабильности и переноса. Для подготовки образцов крови использовался метод высушенных пятен крови (DBS). ВЭЖХ-разделение проводилось на обращенно-фазовой колонке; общее время анализа составляло 12 мин. Масс-спектрометрическую детекцию проводили на масс-спектрометре 6500 QTRAP в режиме мониторинга множественных реакций. Переходы 463,5→135,1/107,2 и 336,2→332,2/176,2 сканировали для KS-389 и 2,5-бис(4-диэтиламинофенил)-1,3,4-оксадиазола, используемого в качестве внутреннего стандарта, соответственно.

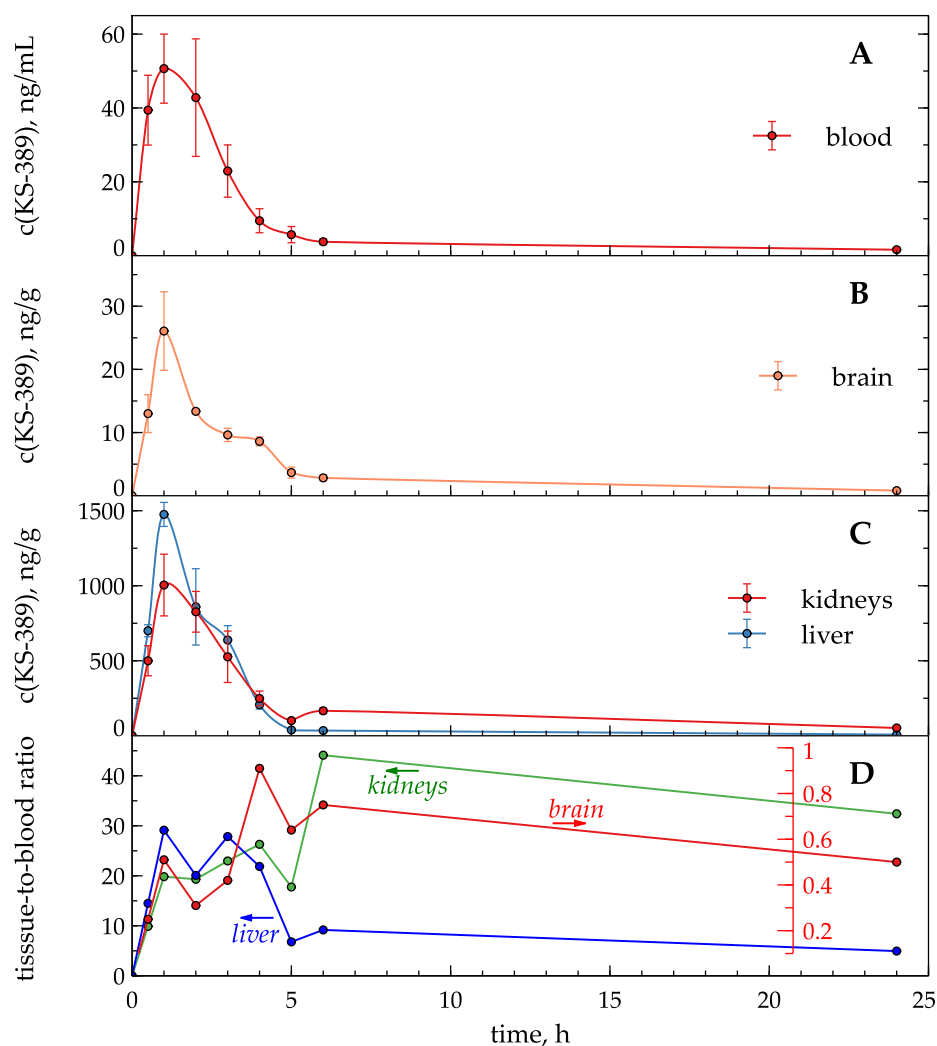


KS-389



2,5-BDPO (IS)

Фармакокинетику соединения, а также его распределение в органах изучали на мышах SCID после внутрибрюшинного введения вещества в дозе 5 мг/кг, и было установлено, что максимальная концентрация в крови достигается через 1-1,5 ч и составляет 80 нг/мл. Максимальная концентрация во всех органах достигается через одинаковое время и составляет примерно 1500 нг/г и 1100 нг/г в печени и почках, соответственно. Это первое сообщение о фармакокинетики ингибитора Tdp1 на основе дегидроабиетиламина и 1-аминоадамантана после однократного введения мышам. Также было установлено, что вещество способно проникать через важный для глиомы гематоэнцефалический барьер, а его максимальная концентрация составляет примерно 25-30 нг/г. Эти результаты важны для лечения глиомы, что делает применение исследуемого агента перспективным для этой цели.



Грант РФФИ № 21-13-00026 «Дизайн новых агентов для борьбы с респираторно-синцитиальным вирусом у детей на основе трансформаций природных соединений»

В результате проведенных исследований осуществлен направленный синтез представителей всех выбранных химических библиотек, включая производные кумаринов, диффрактаевой кислоты и нескольких структурных типов монотерпеноидов. 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. С использованием различных подходов показано, что поверхностный белок F, ответственный за проникновение вируса в клетку, может рассматриваться в качестве потенциальной биологической мишени для производных кумаринов и борнеола. Показано, что производное борнеола обладает противовирусной активностью в отношении респираторно-синцитиального вируса в эксперименте *in vivo*, наиболее выраженной в группе, получавшей препарат интраназально.

Грант РФФИ № 23-43-10019 «Разработка каталитических систем для селективного синтеза новых хиральных биологически активных гетероциклических соединений на основе монотерпенов»

В результате реализации проекта разработаны каталитические методы, позволившие получить из альфа-пинена и 3-карена, основных компонентов скипидара, монотерпеноиды, содержащие гидроксиметильный заместитель. Показано, что реакции этих монотерпеноидов с карбонильными соединениями в присутствии кислотных катализаторов приводят к стереоселективному образованию разнообразных гетероциклических соединений, в том числе, с неописанными ранее остовами. Найдены условия, позволяющие управлять направлением превращений. Среди полученных продуктов обнаружены соединения с перспективной биологической активностью.

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

В результате проведенных исследований на основе природных соединений различных классов, включая усниновую и дезоксихоловую кислоты и монотерпены, осуществлен направленный синтез большого набора производных. Тестирование значительной части синтезированных соединений на способность ингибировать тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы TDP1 и TDP2, важные ферменты системы репарации ДНК, позволило выявить новые активные соединения, в том числе, и дуальные ингибиторы обоих ферментов. Продемонстрирована способность найденных ингибиторов ДНК-фосфодиэстераз усиливать цитотоксичность противоопухолевых лекарственных средств топотекана и этопозида в отношении раковых линий клеток.

Грант РНФ № 22-73-00046 «Рациональный дизайн новых азолов, содержащих монотерпеновые фрагменты, в качестве безопасных противогрибковых агентов широкого спектра действия»

В результате проведенных исследований синтезированы новые монотерпен-азольные гибриды. Проведено тестирование противогрибковой активности полученных соединений. Показано, что синтезированные монотерпен-содержащие азолы проявляют выдающуюся противогрибковую активность, на несколько порядков превосходящую таковую у препарата сравнения флуконазола, в том числе, в отношении флуконазол-резистентных штаммов.

Грант РНФ № 21-73-00246 «Синтез фенилпропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов, в качестве потенциальных агонистов FFA1 γ и изучение их противодиабетической активности»

В результате многостадийного синтеза были синтезированы 24 новых соединения, являющиеся потенциальными агонистами рецептора FFAR1. Исследования *in vitro* подтвердили высокую аффинность исследуемых соединений к рецептору. При исследовании синтезированных соединений в глюкозотолерантном тесте на мышах было выявлено несколько соединений, обладающих гипогликемическим действием. Было обнаружено гепатопротекторное действие одного из соединений. Также показано, что соединения, обладающие гипогликемическим эффектом способны проявлять инсулинотропное действие, а также увеличивать секрецию инкретина - глюкозозависимого инсулинотропного полипептида. Таким образом, синтезированные соединения являются перспективными кандидатами для дальнейшего изучения их биологической активности.

Грант РНФ № 23-16-00119 «Влияние инновационных биологических средств защиты растений на устойчивость мягкой пшеницы к грибным заболеваниям»

За отчетный период были разработаны стабильные комплексные препараты на основе новохиоля, содержащие различные БАВ фунгицидного действия и проведена оценка физико-

химических свойств этих препаратов с помощью различных методов (ЯМР- спектроскопии, ВЭЖХ, ИК- спектроскопии, электронной и атомно- силовой микроскопии). Был выполнен подбор условий создания формуляций, а именно: выявление оптимального соотношения объёмов смешиваемых растворов различных концентраций и скорость смешения, подбор оптимального растворителя, а также способ удаления растворителя. В препаратах с БАВ, имеющих фитотоксическое действие (сера, медь), концентрация этих веществ была снижена до минимальной (в случае серы- до 0,5%; в случае меди- до 0,069%), не оказывающей такого действия и сохраняющей адгезию и пенетрирующую способность препаратов. С помощью молекулярных маркеров (SSR, KASP) проведено генотипирование коллекции штаммов стеблевой ржавчины с целью их паспортизации с последующим использованием для моделирования и изучения молекулярно- генетических механизмов формирования устойчивости растений к грибным патогенам под действием изучаемых препаратов новохиоля. Коллекция включает штаммы, собранные в различных географических регионах РФ: Сибири (Омская, Кемеровская обл.), Поволжье, Центральном регионе России. В результате анализа SSR- маркеров были предложены 7 диагностических маркеров, которые позволяют идентифицировать различающиеся по географическому происхождению штаммы по наличию специфических по длине фрагментов амплификации. Несмотря на то, что корреляция между KASP-генотипами и географическим происхождением образцов не была выявлена, нами была установлена ассоциация некоторых KASP- маркеров с вирулентными/ авирулентными фенотипами штаммов. Последние маркеры будут в дальнейшем использованы для отбора и воспроизводства этих штаммов с целью заражения соответствующих им линий с различными Sr- генами устойчивости к стеблевой ржавчине. Проведена отработка условий применения препаратов новохиоля по результатам фитопатологической оценки в лабораторных условиях реакции на возбудитель стеблевой ржавчины растений мягкой пшеницы различных по восприимчивости сортов и линий, содержащих Sr- гены устойчивости к стеблевой ржавчине. Определена эффективная концентрация новохиоля (0,75%), обеспечивающая максимальное соотношение симптомов устойчивости к симптомам восприимчивости. Была протестирована панель генотипов мягкой пшеницы, в которую вошли сорта Скала и Новосибирская 29, а также линии сорта Тетчер, содержащие различные Sr- гены. Статистически воспроизводимые результаты были получены при работе с растениями, обработанными новохиолем на стадии проростков, при этом протестированные сорта и линии можно разделить по их чувствительности к обработке новохиолем на 2 группы: (1) эффект препарата не проявился (Скала, линия Sr38); (2) эффект препарата отмечен в той или иной степени (Новосибирская 29, остальные изученные линии Sr). Среди последней группы наибольший ответ на новохиоль был зафиксирован у линий Sr21, Sr6, Sr9, Sr25 по увеличению количества устойчивых растений относительно контроля (необработанные растения). Для визуализации различных защитных реакций организма в ответ на инфекцию стеблевой ржавчины растений пшеницы отработан ряд методов цитохимии и флуоресцентной микроскопии. В ходе освоения этих методов, на растениях мягкой пшеницы сорта Новосибирская 29 выявлена серия различных механизмов устойчивости в ответ на заражение тестирующей смесью монопустульных изолятов, различающихся по вирулентности и KASP-генотипу. Было также показано (но не доказано статистически), что после обработки растений 0.75% новохиолем происходит усиление некоторых защитных механизмов на различных стадиях после заражения, включая формирование полимеризованного лигнина вокруг устьиц и предотвращение проникновения гриба через устьица. Проведена фенотипическая оценка в полевых условиях расширенной выборки сортов растений мягкой пшеницы и ячменя по показателям урожайности и устойчивости к патогенам на фоне обработки препаратами новохиоля. Исследования проводились в Новосибирской области, независимо на двух опытных участках. Для оценки эффективности изучаемых препаратов использовали сорта яровой мягкой пшеницы Новосибирская 41 и Новосибирская 29, а также ячмень сорта Ача. В результате было установлено, что изучаемые препараты, независимо от способа их применения, оказывают

положительное влияние на яровую пшеницу во все фазы развития растений (от всходов до созревания), увеличивая тем самым их продуктивность. На ячмене однозначного влияния препаратов на рост и развитие растений не установлено. Установлена также способность препаратов снижать развитие корневых гнилей, создавая благоприятные фитосанитарные условия для развития растений.

Грант РНФ № 22-23-01068 «Синтез новых органических монолитных сорбентов для таргетированного скрининга метаболитов сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС/МС и поиска биомаркеров постоперационного делирия»

В ходе реализации проекта были разработаны методики и подобраны условия синтеза монолитных колонок на основе стирола, дивинилбензола и фторсодержащих ароматических модификаторов. Полученные колонки были исследованы методами элементного анализа, ИК спектроскопии, рентгенофлуоресцентного анализа, а также сканирующей электронной микроскопии. Исследование хроматографических свойств синтезированных фторсодержащих монолитных колонок показало, что они способны разделять органические соединения по обращенно-фазовому механизму, но в то же время проявлять более сильные удерживающие свойства по отношению к полярным молекулам. Сравнение результатов скрининга полярных (гидрофильных) и гидрофобных метаболитов (липидов) с использованием таких колонок показало перспективность их применения для анализа липидов и разработку соответствующих условий хроматографического разделения и масс-спектрометрической детекции.

Исследовано хроматографическое поведение некоторых классов метаболитов плазмы крови на монолитной колонке на основе 1-винил-1,2,4-триазола, в результате чего впервые было обнаружено, что данная монолитная колонка позволяет реализовать скрининг метаболитов плазмы крови как в режиме обращенно-фазовой (ОФХ), так и гидрофильной (HILIC) хроматографии. 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, если есть подозрение, что они присутствуют среди исследуемого класса или подкласса веществ.

Предложен подход к расширенному метаболомному скринингу на основе таргетированного анализа как полярных, так и неполярных метаболитов методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием монолитной колонки на основе стирола, дивинилбензола и 1-винил-1,2,4-триазола. Было показано, что эта колонка в сочетании с элюентами 20 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3 + \text{NH}_3$ (pH = 9.8, элюент А) и ACN (элюент В) позволяет разделять метаболиты различной природы в двух режимах, HILIC и RP LC, причем эти методы взаимно дополняют друг друга. Предложена комбинация анализов, основанная на этих двух режимах, позволяющая обнаружить около 400 метаболитов за время менее 30 мин. Сравнение разработанного метода с методами, использующими коммерчески доступные колонки с сорбентами различных типов, показало, что он может обеспечить более широкий охват метаболитов. С помощью разработанного подхода был проведен метаболомный скрининг высушенных образцов сухих пятен крови мышей, подвергшихся рентгеновскому облучению, и метаболитов, которые могут рассматриваться в качестве возможных маркерами облучения и повреждения тканей органов. Анализ метаболитов-маркеров выявил метаболические пути, которые были изменены под воздействием радиации. Сравнение полученных результатов с литературными данными показало эффективность разработанного подхода к метаболомному скринингу.

Проведен скрининг пациентов и сформирован биобанк образцов плазмы крови пациентов с послеоперационным делирием (ПОД) и контрольной группы (пациенты без ПОД). С использованием разработанного подхода к метаболомному скринингу были проанализированы метаболиты ряда сфингомиелинов. Было выявлено 4 статистически значимо отличающихся

сфингомиелина по содержанию у пациентов с ПОД по сравнению с пациентами, у которых не развился ПОД (контрольная группа). С помощью реконструкции генных сетей, описывающих генетическую регуляцию пути метаболизма сфинголипидов, были выявлены 82 регуляторных белка, из которых 47 – регуляторы экспрессии генов, кодирующих ферменты метаболического пути, и 35 – регуляторы активности, деградации и транспорта ферментов данного пути. Анализ перепредставленности заболеваний, с которыми ассоциированы эти регуляторные белки, показал, что регуляторы можно разбить на две группы, ассоциированные с сердечно-сосудистыми патологиями (ССП) и с нервно-психическими заболеваниями (НПЗ), соответственно. Регуляторы, ассоциированные с СПП, ожидаемо связаны с воздействием на ткани миокарда во время операции. Сделано предположение, что нарушение функции регуляторов, ассоциированных с НПЗ, может специфически обуславливать развитие ПОД после кардиохирургической операции. Таким образом, выявленные регуляторные гены, могут представлять основу для планирования дальнейших экспериментов по изучению нарушений на уровне экспрессии данных генов, а также нарушения функции кодируемых ими белков у пациентов с ПОД. Найденные сфинголипиды можно рассматривать как потенциальные маркеры ПОД.

На основании найденных биомаркеров – метаболитов класса сфингомиелинов была построена классификационная (статистическая) модель. Для построения модели использовался метод множественной линейной регрессии. Точность разработанной модели составила 87%.

Грант РНФ № 22-73-00168 «Разработка противовирусных агентов на основе природных соединений с потенциалом широкого спектра действия нацеленных на этап слияния мембран»

Посредством перегруппировки Вагнера-Меервена в присутствии глины K10 был получен терминальный алкин, включающий изоборнильный остов и проведено конъюгирование с азотсодержащими гетероциклическими соединениями с использованием методологии «клик»-химии. В результате получен набор производных, включающих 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый остов и азотсодержащий гетероцикл, связанные через линкер, содержащий триазольный цикл. Синтезированные соединения были протестированы на противовирусную активность в отношении вируса гриппа и с использованием псевдовиральной системы, имеющей на своей поверхности гликопротеин вирусов Эбола или Марбург. Обнаружено производное активное как в отношении вируса гриппа, так и в отношении псевдофилов. Для синтеза сложных эфиров, включающих 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептановый фрагмент, осуществлено гидроборирование (1R)-(+)- α -пинена до (-)-изопинокамфеола. Последующим трехстадийным синтезом получен ряд сложных эфиров (-)-изопинокамфеола, включающих азотсодержащий гетероцикл и исследована их противовирусная активность. Обнаружены агенты с умеренной активностью. Проведено молекулярное моделирование взаимодействия соединений-лидеров с гликопротеином вируса Эбола и показано, что связывание реализуется главным образом за счет гидрофобного взаимодействия. Исследованы лизосомотропные свойства производных (-)-борнеола, с применением лазерного сканирующего конфокального микроскопа. Обнаружено, что лизосомотропные свойства в значительной степени зависят от типа азотсодержащего гетероцикла.

Грант РНФ № 22-23-00618 «Разработка селективных ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 на основе доступных растительных метаболитов»

Нами разработан высокоэффективный метод скрининга для поиска новых эффективных ингибиторов вирусной протеазы 3CL^{pro}. В основе метода лежит измерение уровня флуоресценции, возрастающего вследствие протеолитической деструкции пептидного субстрата, включающего 3CL чувствительную область полипротеина SARS-CoV-2. В результате работы над

проектом нами проведен анализ ингибирующей активности в отношении основной протеазы 3CL^{pro} вируса SARS-CoV-2 разнообразных классов химических соединений (проверено более 250 соединений) с использованием разработанной нами биологической тест системы. Особое внимание было уделено вторичным метаболитам лишайников – усниновой кислоте и ее производным по кольцам А, В и С. Нами было показано, что наибольшую активность проявили производные на основе усниновой кислоты и секо-производные тритерпеновых кислот. В настоящей работе мы синтезировали набор как ранее описанных, так и новых производных (+)-усниновой кислоты для изучения их активности в отношении коронавируса SARS-CoV-2. Синтезированные в работе соединения были проверены с использованием инфекционных вирусов SARS-CoV-2. Результаты биологического тестирования показали, что усниновая кислота проявляет широкий спектр противовирусной активности. Основываясь на результатах предварительного скрининга библиотеки производных усниновой кислоты, были изучены производные усниновой кислоты содержащие гидразонотиазольный фрагмент. Обнаружены агенты, проявляющие активность в отношении 3CL^{pro} с концентрацией IC₅₀ в диапазоне от 19 до 45 мкМ. Были измерены кинетические параметры для производных, проявляющих существенную активность в отношении основной протеазы.

Грант РНФ № 23-23-10077 «Создание нового поколения ингибиторов ферментов репарации ДНК на основе доступных смоляных кислот и изучение их радиосенсибилизирующих свойств»

В течение первого года реализации проекта были отработаны методики получения гетероциклических соединений на основе дитерпенового соединения дегидроабиетиламина – производного природной смоляной дегидроабиетиновой кислоты. Разработан двухстадийный метод получения из дегидроабиетиламина производных, включающих в структуру ядро имидазолидин-2,4-диона (гидантоина). Взаимодействием дегидроабиетиламина с изоцианатами и изотиоцианатами был получен набор N-замещенных мочевин и тиомочевин, которые под действием оксалилхлорида были превращены в целевые имидазолидин-2,4,5-трионы и 2-тиоксоимидазолидин-4,5-дионы с хорошими выходами. С использованием разработанных нами в ходе проекта методов были синтезированы обширные библиотеки новых соединений. Также были получены новые имидазолидин-2,4,5-трионовые производные с норабиетиновым и нордегидроабиетиновым структурными блоками. Показано, что введение данной циклической группировки увеличивает растворимость норабиетиновых и нордегидроабиетиновых производных, в сравнении с их уреидными предшественниками. Для новых синтезированных гетероциклических производных смоляных кислот были определены ингибирующие концентрации IC₅₀ в отношении ферментов репарации ДНК тирозил-ДНК фосфодиэстеразы 1 и тирозил-ДНК фосфодиэстеразы 2 (TDP1 и TDP2). Цитотоксические характеристики CC₅₀ были исследованы с помощью стандартного колориметрического МТТ-теста в отношении различных клеточных линий: HEK293A (эмбриональная почка человека), HeLa (рак шейки матки), U87 и SNB19 (глиобластомы). Показано, что все данные соединения являются эффективными ингибиторами TDP1, работающими в микромолярном диапазоне. Для всех протестированных соединений полуингибирующие концентрации IC₅₀ оказались в диапазоне 0.52-4.95 мМ. Также показано, что 2-тиоксоимидазолидин-4,5-дионовые производные дегидроабиетиламина способны ингибировать фермент TDP2 в концентрациях 103-467 мМ. Была проведена оценка зависимости выживаемости клеточных линий HeLa, HCT116 и U87 под действием различных доз облучения, на основании чего были отобраны клеточные культуры для дальнейших экспериментов. Впервые начаты эксперименты по выявлению радиосенсибилизирующих эффектов новых ингибиторов TDP1 совместно с различными дозами радиации на перевиваемой клеточной линии HeLa.

Стипендия президента СП-483.2021.4 Получатель: Ли-Жуланов Николай Сергеевич

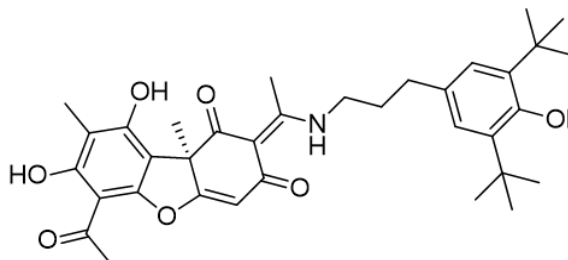
Были получены новые соединения-лидеры на основе результатов анализа структур-активность для ранее полученных соединений. Для синтеза использовали трехкомпонентную реакцию Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, п-изопропилбензальдегидом и хлорацетонитрилом. Полученная в результате этого превращения смесь диастереомеров 2-хлорацетамидов октагидрохромена была разделена с помощью колоночной хроматографии. Индивидуальные диастереомеры были затем вовлечены в реакцию алкилирования различных замещенных имидазолов с получением целевых amino-амидных октагидрохроменов с высокими выходами 60–90%. При изучении этих продуктов в тестах болевого раздражения на мышах был обнаружен неожиданный эффект, а именно мыши впали в состояние торпора, температура их тела значительно снизилась относительно нормальной и наблюдалось значительное снижение двигательной активности. Кроме того, в тесте укусы корчи количество корч во всех случаях достоверно снижалось практически до нуля. Таким образом в результате проведенного исследования были обнаружены не только эффективные анальгетические агенты, но также найден новый класс соединений с гипотермическим эффектом (способность понижать температуру тела ниже нормы).

Грант РНФ № 23-14-00374 «Глиально-мезенхимальный переход как перспективная мишень для адъювантной терапии мультиформной глиобластомы»

Продолжены исследования по модификации природной 18βН-глицирретовой кислоты и ее цианенонового производного –Солоксолона- амидоксимными и 1,2,4-оксадиазольными фрагментами, с целью поиска соединений обладающих мультитаргетной активностью в отношении глиобластомы *in vitro* и *in vivo*

Грант РНФ № 21-14-00105 «Ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 для сенсibilизации опухолевых клеток к химиопрепаратам, используемым в клинике».

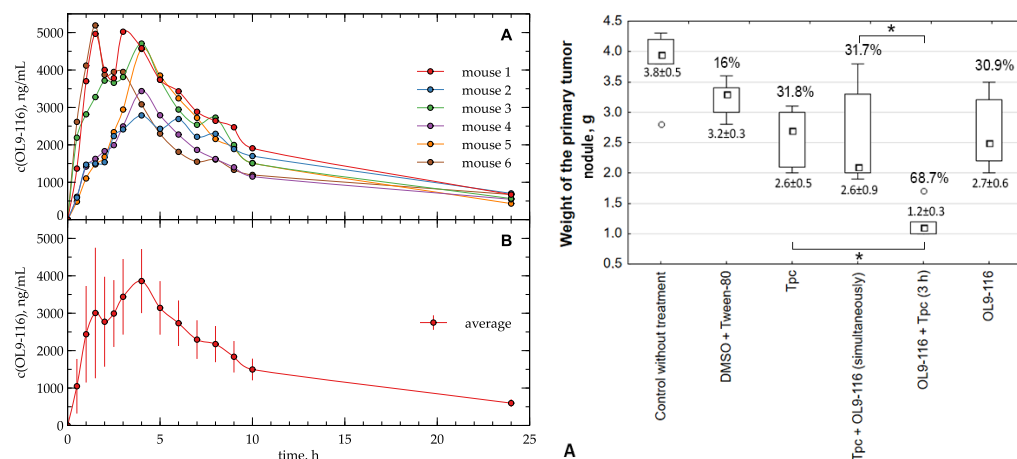
Ранее было показано, что ингибитор Tdp1, енаминовое производное усниновой кислоты, препарат OL9-116, усиливает противоопухолевую активность топотекана. В настоящем исследовании мы разработали и валидировали метод ЖХ-МС/МС для количественного определения OL9-116 в цельной крови мышей и изучили его фармакокинетику. Метод был валидирован с точки зрения селективности, линейности, точности, прецизионности, восстановления и стабильности подготовленного образца.



OL9-116

При внутривенном введении препарата OL9-116 в дозе 150 мг/кг максимальная концентрация в крови (около 5000 нг/мл) достигалась через 2-4 часа, после чего происходило распределение и выведение соединения. Исследование противоопухолевой активности

комбинации OL9-116 и топотекана против карциномы легких Льюиса показало, что введение топотекана через 3 ч после OL9-116 приводило к наиболее выраженному противоопухолевому эффекту по сравнению с одновременным или индивидуальным введением обоих соединений.



Стипендия президента СП-4779.2021.4 Получатель: Соколова Анастасия Сергеевна

В результате выполненных исследований был проведен синтез производных (-)-борнеола и (+)-камфоры и их скрининг противовирусной активности в отношении вируса гриппа и псевдовиральных частиц имеющих соответственно поверхностный белок GP вируса Эбола и вируса Марбург. Обнаружено, что оксим камфоры показал значительное противовирусное действие в отношении вируса гриппа, что может дать ценный вклад в дизайн новых эффективных ингибиторов вируса гриппа.

Стипендия президента СП-2194.2022.4 Получатель: Ковалева Ксения Сергеевна

Впервые были разработаны методы получения спироциклических оксадиазолиновых производных камфоры и фенхона. Реакция N-ацилгидразонов камфоры и фенхона с ацилирующими агентами проходит селективно в мягких условиях и с хорошими выходами, а также не требует катализатора. Была обнаружена взаимосвязь между строением каркасного монотепеноида и стереоселективностью внутримолекулярной циклизации. А именно, было показано, что циклизация ароилгидразонов камфоры приводит к образованию только одного изомера с конфигурацией спироцентра R. В то время как циклизация ароилгидразонов фенхона приводит к образованию пары диастереомеров, которые могут быть легко превращены в один изомер под действием кислоты. Было продемонстрировано, что циклизация легко проходит под действием хлорформатов различного строения, а при использовании хлорангидридов других кислот не всегда удается достигнуть желаемых результатов. Изучена противовирусная активность синтезированных соединений в отношении вируса осповакцины и псевдовиральной системы с поверхностными гликопротеинами филовируса Марбург.

Лаборатория медицинской химии

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

Государственное задание. Проект № 0238-2021-0004. 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 при выполнении настоящего этапа проекта являются бициклические дитерпеноиды (ламбертиановая и фломизоиковая кислоты), тритерпеноиды бетулин, бетулоновая и урсоловая кислоты, фурукумарин ореозелон, спиростанол диосгенин, производные изохинолиновых алкалоидов, хинолизиновый алкалоид лупинин.

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

В результате выполнения исследований в 2024 г. получены следующие **основные результаты**

- Осуществлены новые направленные превращения полифункциональных природных соединений и их производных.

Разработаны методы синтеза ряда перспективных производных природных бициклических дитерпеноидов (ламбертиановой кислоты) и тритерпеноидов (бетулоновой и урсоловой кислот), получены данные о биологической активности новых структур, а именно:

- Синтезированы производные метилового эфира ламбертиановой кислоты, содержащие 3-аминопропаноильный заместитель в фурановом цикле. Выявлена селективная цитотоксичность новых соединений на клеточных линиях Т-клеточного лейкоза (*CCRF CEM*) (MTT тест).

- Разработаны методики синтеза 18-амино-18-норлабдитриена. Замена карбоксильной группы ламбертиановой кислоты на аминогруппу и последующая модификация азотсодержащего заместителя с введением N'-замещенного глицил-амидного фрагмента, позволила изменить селективность цитотоксического действия (MTT тест). В ряду синтезированных соединений найдены перспективные для дальнейшего изучения соединения, обладающие селективной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток аденокарциномы молочной железы MCF7.

- Синтезированы изотиоцианаты урсанового типа с группами $N=C=S$, разноотстоящими относительно тритерпенового остова: нор-производное с изотиоцианатной группой непосредственно присоединенной к углеродному атому C-17 тритерпенового остова; соединения с изотиоцианатной группой по атому C-28 тритерпеноида и изотиоцианаты, связанные этиламинной функцией с углеродным атомом C-28. Изучены реакции тритерпеноидных изотиоцианатов урсанового ряда с аминами. Синтезированы новые гетероциклические производные урсанового типа, содержащие дигидротиазольные заместители, а также тритерпеноидные тиомочевины с 1,2,3-триазольными заместителями.

- Изучено иммуномодулирующее действие "гибридного соединения", содержащего фармакофорные фрагменты бетулоновой кислоты и 9-(N-метилпиперазин-1-илметил)ореозелона, соединенных триазольным линкером. На основе полученных данных новое соединение представляет интерес в плане использования для восстановления функциональности иммунной системы при первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях (СПИД, состояние в период между курсами химиотерапии, длительная терапия глюкокортикоидами и др).

- Синтезировано 6-кето-7-азидопроизводное дисгенина, CuAAC-реакцией которого с арилалкинами синтезировали 5 α -гидрокси-6-оксо-7 β -4-(арил-1,2,3-триазол-1-ил)-замещенные производные диосгенина. Показано, что восстановление кетогруппы указанных спиростанов протекает стереоселективно с образованием соответствующих 7 β -(4-арил-1,2,3-триазол-1-ил)спиростан-3 β ,5 α ,6 β -триолов. Новые производные диосгенина обладали значительной цитотоксичностью в отношении клеток глиобластомы (MTT-тест).

- Осуществлены новые превращения хинолизинового алкалоида лупинина. Выбрано соединение-лидер – 4-[(бензилокси-3-метоксифенил)-триазол-1-ил]метил]хинолизидин, проявляющее свойства смешанного ингибитора ацетилхолинэстеразы.

Грант РФ № 23-73-00077 Структурно-оригинальные конъюгаты растительных терпеноидов и полифенолов и макрогетероциклы на их основе: Синтез, изучение их характеристик и механизмов биологического действия с помощью современных инструментальных методов.

Разработаны хемоселективные подходы к получению гибридных соединений, включающих фрагменты растительных тритерпеноидов (урсоловой кислоты по атому С-28, 3-ацетата бетулиновой кислоты и диацетата бетулина по атому С-30) и галловых кислот или полифенолов, связанных через 1,2,3-триазольный линкер. В качестве ключевой стадии синтеза соединений выбрана CuAAC-реакция оригинальных пропаргил- или азидзамещенных производных галловой кислоты с проп-1-инил- или азидоэтил-замещенными производными урсоловой кислоты и ее амида или реакция пропаргилпроизводных галловой кислоты с 30-азидолупанами, полученными из 3,28-диацетилбетулина или ацетата бетулиновой кислоты. Показана перспективность изучения синтезированных соединений в качестве противовоспалительных агентов

На основе урсановых гетерокумуленов (изотиоцианатов и изоцианатов) синтезирован ряд урсановых производных ацилтиосемикарбазидов и ацилсемикарбазидов и изучены условия их циклизации в 2-("терпенил"-амино)-1,3,4-оксадиазолы и 4-"терпенил"-1,2,4-триазол-3-тионы. Выявлены ограничения и достоинства метода.

Новые ацилтиосемикарбазиды и ацилсемикарбазиды урсанового ряда были получены путем реакции алифатических или ароматических гидразидов с гетерокумуленами, содержащими группы -N=C=O или -N=C=S при атоме С-17 нор-урсанового или группу -N=C=S при атоме С-28 урсанового остова. Циклизацией ацилтиосемикарбазидов (тиомочевинный фрагмент отделен от тритерпенового остова метиленовой группой) в водно-спиртовой щелочи получены урсаны, содержащие 1,2,4-триазол-3-тионовый фрагмент при С-28. Циклизация до производных 1,2,4-триазол-3-тионов для ацилтиосемикарбазидов с группой -NHC(S)NH при С-17 пентациклического остова не протекала из-за стерических ограничений.

Установлено, что при окислительной циклодесульфурации ацилтиосемикарбазидов урсана и нор-урсана действием иодоксибензойной кислоты - Et₃N гладко образуются терпеноидные производные 2-амино-1,3,4-оксадиазолов. Синтез ацилсемикарбазидов из норурсан-изоцианата с последующей дегидратацией TsCl-Et₃N является эффективным подходом к получению 2-амино-1,3,4-оксадиазолов, который также позволяет получать нор-производные с сильными акцепторными заместителями, недоступными через серопроизводные. Дегидратация ацилсемикарбазидов и окислительная десульфурация ацилтиосемикарбазидов являются эффективными подходами к получению гибридов 2-амино-1,3,4-оксадиазола с различным положением тритерпеноидного фрагмента.

Синтезированы и охарактеризованы гибридные соединения, содержащие в структуре фармакофорные фрагменты амида бетулиновой кислоты и диарилпиразолов. Изучена противовоспалительная активность соединений *in vivo*. Обнаружено, что соединения обладают селективной противовоспалительной активностью на модели иммуногенного (конканавалинового) воспаления.

Предложен оригинальный метод синтеза (Z)-16-(N'-гидроксикарбамимидоил)-ламбертиановой кислоты из доступного растительного дитерпеноида ламбертиановой кислоты и разработаны эффективные методики синтеза лабдановых дитерпеноидов, содержащих 1,2,4-оксадиазольный фрагмент с различными заместителями в положении С-5.

Реакция Дильса-Альдера 16-(триметилсилилоксибутадиенил)фуранолабданоидов с 5-метилена(арилиден)-3,3-диметил-2,4-диоксан-1,5-дионом или 5-метилена(арилиден)-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионом в присутствии L-пролина протекает региоселективно и приводила к 7-терпенилзамещенным 3,3-диметил-2,4-диоксаспиро[5.5]ундекан-1,5,9-трионом или 2,4-диметил-2,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-1,3,5,9-тетраоном. Предложены условия одnoreакторного

синтеза терпенилзамещенных диоксаспиро[5.5]ундекан-1,5,9-трионов по катализируемой L-пролином, трехкомпонентной реакции Кнёвенагеля–Дильса–Альдера дитерпеноидного енона, альдегида и кислоты Мельдрума. Реакцией Сузуки бромфенилзамещенного спироциклического кетона с 3,4,5-(триметоксифенил)борной кислотой синтезировали дитерпеноидный аналог противоопухолевых агентов с 11-бифенил-2,4-диоксаспиро[5.5]ундеканоновым заместителем.

Взаимодействие изоалантолактона с первичными алкандиаминами или пиперазином протекало в мягких условиях, стереоселективно, и приводило к образованию димеров 11,13-изоалантолактона, соединенных алкилдиаминовым или пиперазиновым линкером. Реакцией изоалантолактона с гидрохлоридом пропаргиламина синтезированы 13-пропаргиламино-11,13-дигидроизоалантолактон или 13-пропаргиламино-N-бис(11,13-дигидроизоалантолактон). Полученные пропаргиламины проявили высокую активность в Cu-катализируемой реакции циклоприсоединения с органическими азидами. У вновь синтезированных соединений бис-эудесмановой структуры выявлена антибактериальная активность в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* и *Escherichia coli*.

Предложены методы синтеза макрогетероциклических соединений, содержащих фрагменты 11,13-дигидроизоалантолактона или 11,13-дигидро-(4,15-эпоксид)изоалантолактона в качестве заместителя. В качестве исходных соединений выступали новые 13-(дипропаргил)амино-11,13-дигидроизоалантолактон или 11,13-13-(дипропаргил)амино-4,15-эпоксидигидроизоалантолактон, синтезированные последовательностью реакций изоалантолактона или 4,15-эпоксидизоалантолактона с гидрохлоридом пропаргиламина и взаимодействием пропаргиламинопроизводных 11,13- с бромистым пропаргиллом. Изучена реакция азидалкинового циклоприсоединения новых диалкинов с диазидами. Синтезированы макрогетероциклические соединения, содержащие два 1,2,3-триазольных или четыре 1,2,3-триазольных циклов в макроциклической системе. Установлено значительное влияние природы диазида на состав и выход макрогетероциклических соединений. Строение всех синтезированных соединений установлено на основании спектральных данных. Структура обоих типов макрогетероциклов доказана на основе данных PCA.

Грант Правительства Новосибирской области на создание молодежной лаборатории «Молодежная лаборатория химии и технологии вторичных метаболитов растений и животных» (с ноября 2023 г.)

Основной результат по химической части проекта:

Разработан способ направленной модификации структуры метилового эфира фломизоиковой кислоты введением дополнительного кетопиразольного фрагмента в положение C-16 по реакции циклоконденсации дитерпеноидных алкин-1,2-дионов с арилгидразинами. Найдены условия региоселективного образования лабданоидных 1,3-диарилпиразол-5-илметанонов. Показана возможность осуществления последовательной четырехкомпонентной реакции в одnoreакторном варианте. Новые лабданоидзамещенные диарилпиразолы обладали значительной анальгетической активностью на моделях термического и химического раздражений.

Лаборатория фармакологических исследований

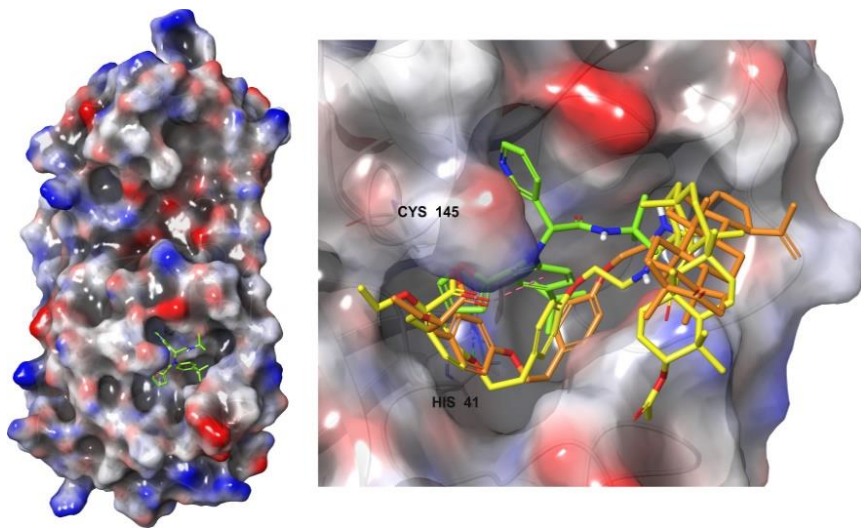
Заведующий лабораторией – д.б.н., профессор Толстикова Татьяна Генриховна

Государственное задание. «Современные подходы к изучению токсико-фармакологических свойств биологически активных веществ, лекарственных форм и материалов для медицины» (направление 1.4.5.4).

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*).

В рамках сотрудничества лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН с рядом лабораторий НИОХ СО РАН - медицинской химии, физиологически активных веществ, ГНЦ ВБ «БЕКТОР» за 2023 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 400 соединений.

1.1. Изучение возможного молекулярного механизма противовирусного действия амидов тритерпеновых кислот против вируса SARS-COV-2

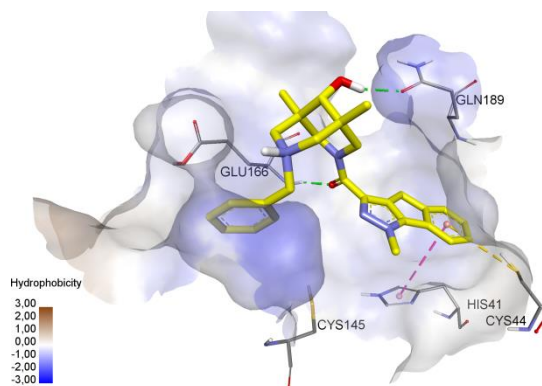


Среди производных амидов тритерпенов, содержащих (S)-этил-2-этокси-3-(4-гидрокси-фенил) пропановую кислоту в качестве фармакофорного фрагмента, были идентифицированы соединения, проявляющие ингибирующую активность в отношении основной протеазы SARS-CoV-2. Наиболее активными производными оказались амиды ацетилглицирретовой и корозоловой кислот. Молекулярное моделирование показало, что связывание с аминокислотами активного сайта основной протеазы происходит за счет полярных групп и π -систем фармакофорного фрагмента. Тритерпеновые остовы этих производных способны выполнять стабилизирующую функцию, удерживая соединения на основной поверхности протеазы за счет гидрофобных взаимодействий. Дальнейшая химическая модификация амидов глицирретовой кислоты представляется весьма актуальной для повышения потенциальной ингибирующей активности соединений этого класса в отношении основной протеазы SARS-CoV-2.

Baev, D.S. Blokhin, M.E. Chirkova, V.Yu. Belenkaya, S.V. Luzina, O.A. Yarovaya, O.I. Salakhutdinov, N.F. Shcherbakov D.N. //Molecules 2023.- V.28.-N1.-P. 303. doi: 10.3390/molecules28010303 IF=4.6.

1.2. Молекулярное моделирование возможного ингибирующего действия несимметричных амидов n-бензилбиспидинола в отношении основной протеазы вируса SARS-COV-2

Учитывая известные данные по активности N-бензилбиспидин-9-высокой ингибирующей активности N,N'-бис-амидов биспидина в основной протеазы вируса SARS-проведен дизайн несимметричных бензилбиспидин-9-олов с амидного фрагмента. На основании полученных с помощью моделирования, был синтезирован соединений, для которых затем была биологическая активность. Было несимметричные N-бензил, N'-ацилбиспидин-9-олы не проявляют выраженную ингибирующую активность по отношению к основной вирусной протеазе SARS-CoV-2, в отличие от симметрично N,N'-дизамещенных биспидинонов. Примечательно, что умеренную активность в отношении основной протеазы проявил именно тот агент, расчетная энергия связывания которого была наиболее низкой из всех описанных производных биспидина.



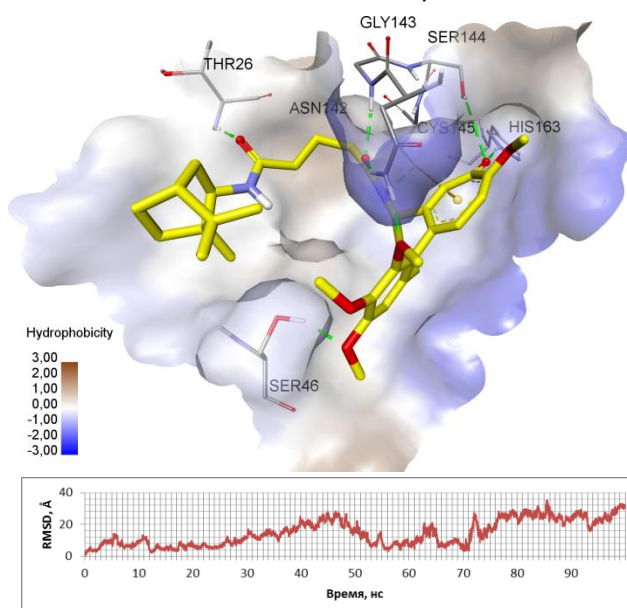
биологической олов, а также симметричных отношении CoV-2, был амидов N-варьированием данных, компьютерного набор изучена обнаружено, что

Полученные данные по слабоактивным соединениям позволяют разрабатывать, рационализировать и проверять новые химические объекты, используя эти результаты для явной идентификации химических фрагментов, связанных с их неактивностью или нежелательными свойствами.

2. Далингер, А.И., Баев, Д.С., Яровая, О.И., Чиркова, В.Ю., Шарлаева, Е.А., Беленькая, С.В., Щербаков, Д.Н., Салахутдинов, Н.Ф., Вацадзе С.З. //Известия Академии наук. Серия химическая. 2023.- № 1-С. 239-247. IF=1.7.

1.3. Конъюгаты (AR,7S)-колхицина и монотерпеноидов как вероятные ингибиторы основной протеазы вируса SARS-COV-2

Молекулярный докинг, учитывающий гибкость боковых цепей аминокислотных остатков сайта связывания основной протеазы, показал, что новые конъюгаты колхицина с монотерпенами могут демонстрировать существенно более низкие оценочные энергии связывания по сравнению с модельным ингибитором основной протеазы вируса SARS-CoV-2. Наиболее удачные конформации новых полученные в результате докинга, характеризуются колхицинового каркаса в основном протеазы. метоксигруппа трополонового конъюгатов, а также кислород амидной группы взаимодействуют с остатками на участке цепи водородные связи. система колхицинового конъюгатов участвует в стэкинг-с π-системой каталитической His41. Молекулярно-



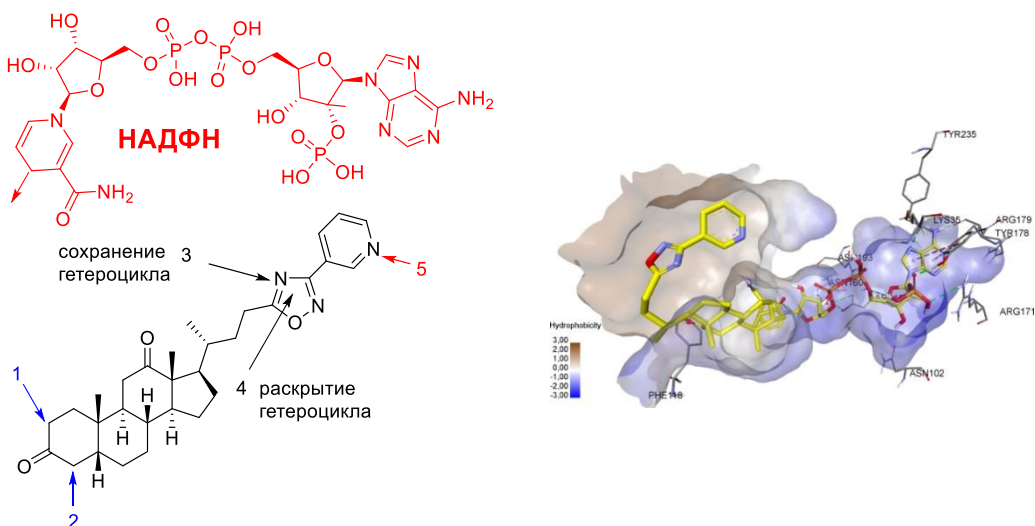
основной Наименее конъюгатов, молекулярного расположением активном центре Карбонильная и кольца карбонильный активно аминокислотными 141–145, образуя Шестичленная π-каркаса взаимодействии аминокислоты динамическое

исследование показало стабильность образующихся комплексов лиганд-мишень. Исследованные соединения могут стать удачной платформой для дальнейшей оптимизации с целью получения более эффективных ингибиторов основной протеазы вируса SARS-CoV-2.

Щегравина, Е.С., Усова, С.Д., Баев, Д.С., Можайцев, Е.С., Щербаков, Д.Н., Беленькая, С.В., Волосникова, Е.А., Чиркова, В.Ю., Шарлаева, Е.А., Свирщевская, Е.В., Фонарева, И.П., Ситдикова, А.Р. Салахутдинов, Н.Ф., Яровая, О.И., Федоров А.Ю. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2023.- № 1.- С. 248-262. doi: 10.1007/s11172-023-3730-4 IF=1.7.

1.4. Молекулярное моделирование механизма простатопротекторного эффекта 3-мета-пиридин-1,2,4-оксадиазольного производного дезоксиколевой кислоты

В исследовании была рассмотрена возможность формирования аддуктов новых производных и НАДФН, которые теоретически могут конкурентно замещать аддукт тестостерона в сайте связывания 5-альфа-редуктазы в процессе его превращения в дигидротестостерон. Подобным образом действуют известные ингибиторы 5-альфа-редуктазы финастерид и дутастерид. По-видимому, присоединение молекулы НАДФН по связи N–O 1,2,4-оксадиазольного цикла с последующим раскрытием последнего дает конформационные преимущества в сайте связывания 5-АР по сравнению с различными вариантами присоединения с сохранением цикла. Аддукты по пиридиновому кольцу, вероятно, также способны принимать в сайте связывания 5-альфа-редуктазы энергетически выгодные конформации. Интересно, что аддукты производного с более разветвленной структурой, когда молекула НАДФН может быть присоединена к атомам азотам 1,2,4-оксадиазольного цикла, не способны проникать в сайт связывания. Конформационные затруднения в сайте связывания также возникают и в случае аддуктов в 4-е и 12-е положения стероидного остова.



Наиболее

теоретически аффинный аддукт интересен гибкостью линкерного участка молекулы, возникающей в результате метаболического раскрытия 1,2,4-оксадиазольного цикла. Возникающая конформационная подвижность этой части молекулы приводит к занятию пиридиновым циклом аддукта глубокого кармана сайта связывания, где могут формироваться взаимодействия с аминокислотными остатками Cys119 и Phe216. Такое пространственное расположение молекулы аддукта приводит к расположению каркаса дезоксиколевой кислоты в стероидном кармане сайта связывания 5-альфа-редуктазы, что существенно отличает эту молекулу от аддуктов, в которых молекула НАДФН тоже присоединена к атомам гетероциклического заместителя.

Мешкова, Ю.В., Баев, Д.С., Сорокина, И.В., Попадюк, И.И., Саломатина, О.В., Жукова, Н.А., Толстикова, Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. // Биоорганическая химия. 2023.- Т. 49. -№ 1.- С. 79-92. DOI: 10.31857/S0132342323010189
doi: 10.1134/S1068162023010181 IF=1.

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

Проведен скрининг цитотоксичности новых производных ламбертиановой кислоты по карбоксильной группе в отношении клеток линий MCF7, HepG2, HeLa и DF-2. Установлено, что макрогетероциклические лабданоиды проявили значительную цитотоксичность в моделях опухолевых клеток человека MALE-8, MT-4 и U937.

Kharitonov, Yu.V., Antipova, V.I., Marenina, M.K., Meshkova, Yu.V., Tolstikova, T.G., Shults E.E. // Chemistry of Natural Compounds, 2023.- V.59.- N 6.- Pp 1109-1121. doi: 10.1007/s10600-023-04206-1 IF=0.8.

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

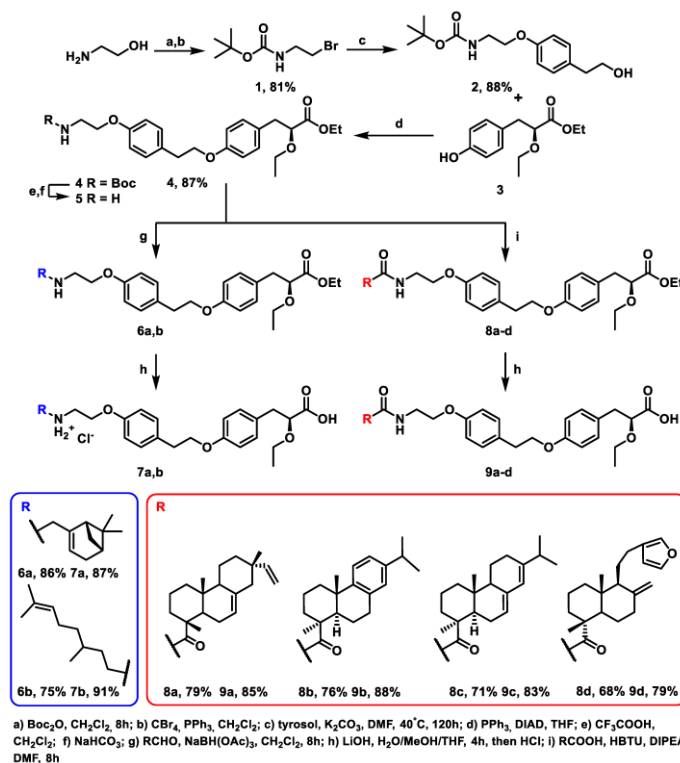
Все манипуляции с животными проводились в соответствии с законодательством РФ, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых в научных целях.

3.1. Влияние производных глитазаров с моно- или дитерпенового остовом на метаболический синдром.

Метаболический синдром – это комплекс нарушений, включающий в себя нарушение метаболизма

глюкозы и липидов, который нуждается в эффективной фармакотерапии. Одним из способов снижения уровня липидов и глюкозы при данной патологии является одновременная активация ядерных PPAR-альфа и гамма. С этой целью был синтезирован ряд потенциальных агонистов на основе фармакофорного фрагмента глитазаров с включением в молекулярную структуру моно- или дитерпенового остова.

Изучение их фармакологической активности у мышей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (C57Bl/6Ay) выявило одно вещество, способное снижать уровень триглицеридов в печени и жировой ткани мышей за счет усиления их катаболизма и обладать гипогликемическим эффектом, связанным с сенсibilизацией тканей мышей к инсулину. Кроме того, было показано, что он не оказывает токсического действия на печень.



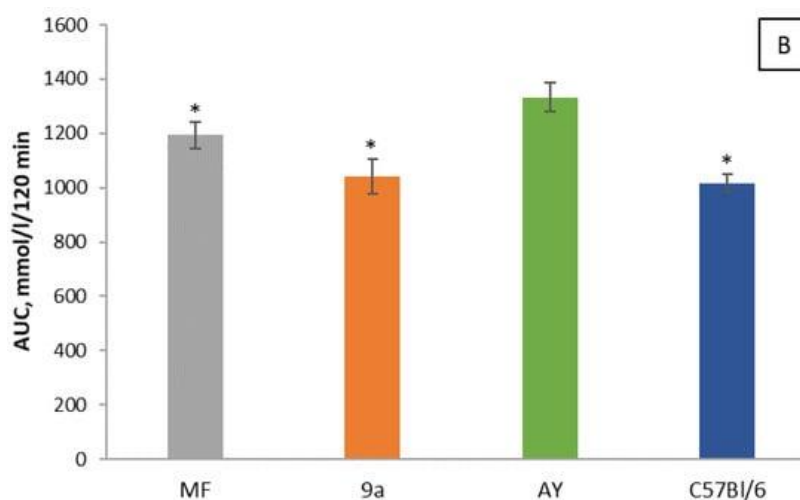


Рис. 1 AUC, рассчитанная по данным ОГТТ после 28 дней введения мышам АУ соединения 9a. Дозы: 9a-30 мг/кг, MF-250 мг/кг. * $p < 0,05$ по сравнению с мышами АУ.

Blokhin, M.E., Kuranov, S.O., Khvostov, M.V., Fomenko, V.V., Luzina, O.A., Zhukova, N.A., Elhajjar, C., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov N.F. Terpene-Containing Analogues of Glitazars as Potential Therapeutic Agents for Metabolic Syndrome // Curr. Issues Mol. Biol. 2023.- V.45.-N3.-Pp. 2230-2247. doi: 10.3390/cimb45030144 IF=3.1.

3.2. Анальгетическая активность ацетамидных производных октагидро-2H-хроменана основе монотерпеноида (-)-изопулегола

В одну препаративную стадию с помощью трехкомпонентной реакции Принса—Риттера синтезирован ряд новых ацетамидных производных октагидро-2H-хроменана основе монотерпеноида (-)-изопулегола. Структура полученных соединений установлена с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Большинство полученных продуктов проявляет высокую анальгетическую активность в тестах *in vivo*. Наибольшую анальгетическую активность имело спироциклическое соединение (4S)-2d, эффект которого, по-видимому, реализуется через дофаминовую систему. Показано, что соединение (4S)-2d обладает низкой острой токсичностью.

Ли-Жуланов, Н.С., Кузнецова, В.А., Гатилов, Ю.В., Волчо, К.П., Хвостов, М.В., Толстикова, Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. // Известия Академии наук. Серия химическая, 2023.- N 10.- С. 2430-2438. IF=1.7.

3.3. Анальгетическая активность производных октагидро-2H-хромена на основе монотерпеноида (-)-изопулегола.

Синтезирован ряд новых производных октагидро-2H-хромена на основе монотерпеноида (-) -изопулегола. Состав и структура продуктов установлены с помощью ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Показано, что большинство полученных соединений проявляют высокую анальгетическую активность *in vivo*. (4S)-диастереомеры морфолиноацетамидных производных октагидро-2H-хромена показали наибольшую эффективность в обоих тестах (тест «уксусные корчи» и «горячая пластина»).

Li - Zhulanov, N. S., Nikolaichuk. K. M., Gatilov, Yu. V., Volcho, K. P., Khvostov, M. V., Tolstikova, T. G., Salakhutdinov, N. F // Doklady Chemistry, 2023. -V. 512- Part 1- pp. 242–248.

3.4. Влияние композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на метаболические процессы в норме и патологии.

Исследуемые вещества: шрот клюквы, содержащий 40% урсоловой кислоты (производство в ОХП НИОХ СО РАН), экстракт левзеи сафлоровидной, содержащий 0.31% экдистена (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.

- *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 аутосомных 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

Установлено, что композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы, вводимая в течение 28 дней в дозе 70:500 мг/кг способствует 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 внутривентрально 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.

Khalikova, D., An'kov, S., Zhukova, N., Tolstikova, T., Popov, S., Saiko A. // Pharmaceuticals 2023.- V.16.-N5.-P. 768; doi: 10.3390/ph16050768 IF=4.6.

3.5. Изучение противовоспалительной активности новых производных арилсульфонилуреидо дитерпенов с различными заместителями на арильный фрагмент

Изучение противовоспалительной активности новых производных дитерпенов проводили на мышах на модели воспаления, индуцированном гистамином. Установлена связь «структура-активность», показано, что определяющим в выраженности противовоспалительного эффекта синтезированных производных играет наличие в их структуре сульфонилуреидного фрагмента.

Gromova, M.A., Kharitonov, Yu.V., Rybalova, T.V., Borisov, S.A., Tolstikova, T.G., Shults E.E. Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 42*. Synthesis and Biological Activity of (Arylsulfonylureido)Diterpenoids with Various Substituents on the Aryl Fragment //Chemistry of Natural Compounds, 2023.- V. 59- N 2.- Pp 296-308.doi: 10.1007/s10600-023-03981-1 IF=0.8.

3.6. Проведено исследование простатопротекторных свойств 3-мета-пиридин-1,2,4-оксадиазольного производного дезоксихолевой кислоты

В экспериментах на тестостероновой и сульпиридной моделях ДГПЖ установлено, что внутрижелудочное введение 1,2,4-оксадиазольного производного дезоксихолево́й кислоты, содержащего в 3-м положении гетероцикла *мета*-пиридиновый фрагмент, в дозе 20 мг/кг и финастерид в дозе 10 мг/кг оказывает сходное простатопротекторное действие путем уменьшения пролиферативных процессов в железистом эпителии и строме простаты крыс. Новый агент является менее токсичным, чем финастерид: величина ЛД₅₀ у мышей – более 1500 мг/кг против 1060 мг/кг у финастерида.

Мешкова, Ю.В., Баев, Д.С., Сорокина, И.В., Попадюк, И.И., Саломатина, О.В., Жукова, Н.А., Толстикова, Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. // Биоорганическая химия. 2023.- Т. 49. -№ 1.- С. 79-92. DOI: 10.31857/S0132342323010189

3.7. По результатам проведенных в 2022 году исследований по анальгетической, противовоспалительной, антитаритмической, гипотензивной, антимутагенной, антимикробной, ЦНС активности, были опубликованы статьи:

Вернигора, А.А., Брунилин, Р.В., Вострикова, О.В., Душкин, А.В., Кириллов, И.А., Котлярова, А.А., Метелева, Е.С., Морозова, Е.А., Навроцкий, М.Б., Толстикова, Т.Г., Новаков И.А.// Химико-фармацевтический журнал. 2023. -Т. 57.- № 4.- С. 27-37. DOI:10.30906/0023-1134-2023-57-4-27-37. doi: 10.1007/s11094-023-02915-z IF=0.9.

Петровский, Д.В., Гуляева, Е.П., Толстикова, Т.Г., Хоцкина, А.С., Завьялов Е.Л // Бюллетень науки и практики. 2023. -Т. 9.- № 4.- С. 30-37.doi: 10.33619/2414-2948/89/03

Smirnova, I.E., Tret'yakova, E.V. Baev, D.S. Kazakova O.B. // Natural Product Research, Formerly Natural Product Letters, 2023.- V. 37.- N 2.- Pp 313-321 doi: 10.1080/14786419.2021.1969566 IF=2.2 ГЗ

Kolesnikov, A.E., Bryzgalov, A.O., Tolstikov, S.E., Yanshole, V.V., Romanenko, G.V. Blokhin, M.E., Kuranov, S.O., Khvostov, M.V., Fomenko, V.V., Luzina, O.A., Zhukova, N.A., Elhajjar, C., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov N.F. // Curr. Issues Mol. Biol. 2023.- V.45.-N3.-Pp. 2230-2247.doi: 10.3390/cimb45030144 IF=3.1.

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

Нимесулид (NIM) – это нестероидное противовоспалительное средство, действующее специфически в качестве ингибитора циклооксигеназы-2 и широко используемое для лечения острой боли. В медицинской практике собран большой массив данных, описывающих влияние NIM на организм, при этом обнаружен побочный гепатотоксический эффект препарата. Механизм гепатотоксичности NIM неизвестен, но, вероятно, обусловлен своеобразной реакцией на промежуточное звено его метаболизма. Снижение побочного гепатотоксического действия NIM – актуальная задача современной фармакологии. Цель исследования заключалась в изучении гепатотоксичности механохимической композиции NIM с глицирризинатом натрия (Na₂GA) в сравнении с чистым NIM и физической смесью 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.

Петрова, Е.С., Жукова, Н.А., Евсеенко, В.И., Хвостов, М.В., Мешкова, Ю.В., Толстикова, Т.Г., Душкин А.В. // Сибирский научный медицинский журнал. 2023.- Т. 43. -№ 1.- С. 71-78. doi: 10.18699/SSMJ20230107.

4.2. Противоописторхозная активность супрамолекулярных комплексов по типу «гость-хозяин» куркумина с динатриевой солью глицирризиновой кислоты

Эксперименты показали, что куркумин (50 мг/кг) оказывает антигельминтное действие после 30 дней введения хомякам, инфицированным *O. felineus*, но эффект был слабее, чем у однократного введения празиквантела (400 мг/кг). Cur:Na₂GA (50 мг/кг, 30 дней), содержащий меньше свободного куркумина, не оказывал такого действия. Комплекс, как и свободный куркумин или лучше, активировал экспрессию генов синтеза желчных кислот (Cyp7A1, Fxr и Rxra), которая подавлялась инфекцией *O. felineus* и празиквантелом. Куркумин снижал скорость воспалительной инфильтрации, тогда как Cur:Na₂GA уменьшал перидуктальный фиброз. Иммуногистохимически обнаружено снижение маркеров воспаления печени, что определяется путем подсчета числа клеток, положительных по фактору некроза опухоли при лечении куркумином, и кинуренин-3-монооксигеназо-положительных клеток во время лечения Cur:Na₂GA. Биохимический анализ крови выявил нормализующее действие Cur:Na₂GA (сравнимое с куркумином) на липидный обмен. Мы полагаем, что дальнейшая разработка и исследование препаратов на основе куркуминоидов в отношении *Opisthorchis felineus* и других трематодозных инфекций будут полезны для клинической практики и ветеринарной медицины.

Lvova M.N., Ponomarev D.V., Tarasenko, A.A. Kovner, A.V., Minkova, G.A., Tsyganov, M.A., M. Li, Ya. Lou, Evseenko, V.I., Dushkin, A.V., Sorokina, I.V., Tolstikova, T.G., Mordvinov, V.A., Avgustinovich D.F // Pathogens. 2023. -Т. 12.-№ 6.- С. 819 doi: 10.3390/pathogens12060819 IF=3.7.

Блок 5. Исследование биосовместимости материалов медицинского назначения.

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

Гидроксиапатит (ГА), основной минеральный компонент зубной эмали и естественных костей, является хорошим кандидатом для инженерии костной ткани.

В экспериментах *in vivo* на крысах покрытие титановых имплантатов ГА стимулировало репаративный остеогенез в месте имплантации. Наличие допирующих ионов Zn²⁺ и SiO₄⁴⁻ 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.

Makarova, S.V., Bulina, N.V., Golubeva, Yu.A., Klyushova, L.S., Dumchenko, N.B., Shatskaya, S.S., Ishchenko, A.V., Khvostov, M.V., Dudina D.V. // Materials 2023.-V.16.-N 4.-P. 1385; doi: 10.3390/ma16041385 IF=3.4.

5.2. Исследование депротенизированной губчатой костной ткани – как основы матрицы тканеинженерной конструкции в травматологии (совместно с НИИТО)

Исследование *in vivo* осуществляли на кроликах линии NZW. Для создания матрицы использовали фрагменты депротенизированной губчатой костной ткани головки бедренной кости (человека), стромально-васкулярную фракцию жировой ткани кролика. Для оценки эффективности репаративного остеогенеза при реконструкции костных дефектов выполнялось моделирование костного дефекта с его последующим замещением. Выделены группы исследования: 1 группа (контрольная) — хирургическое моделирование костного дефекта бедренной кости без его реконструкции; 2 группа — хирургическое моделирование костного дефекта бедренной кости с его реконструкцией фрагментами депротенизированной губчатой костной матрицы; 3 группа — хирургическое моделирование костного дефекта бедренной кости с его реконструкцией фрагментами депротенизированной губчатой костной матрицы совместно со стромально-васкулярной фракцией жировой ткани (согласно технологии ACP SVF).

Сравнительный анализ репаративных процессов при использовании тканеинженерной конструкции на основе костной матрицы из депротенизированной губчатой костной ткани (человека) в сочетании со стромально-васкулярной фракцией жировой ткани и костной матрицы из депротенизированной губчатой костной ткани (человека) на экспериментальной модели *in vivo* выявил, что использование указанных костнозамещающих материалов способствует не только ранней активации репаративной регенерации основных структурных элементов костной ткани в месте замещения костного дефекта, но и их своевременной дифференцировке. Это обуславливает восстановление структурно-функциональной состоятельной костной ткани в месте повреждения, не вызывая развития выраженного реактивного воспаления. При чем, действие выбранной тканеинженерной конструкции с сочетанным влиянием нескольких факторов (ACP SVF) в ее составе оказалось более эффективным в отношении стимулирования репарации костной ткани и дифференцировки. Следовательно, это подтверждает возможность использования костной матрицы на основе депротенизированной губчатой костной ткани (человека) для создания тканеинженерных конструкций.

Анастасиева, Е.А., Черданцева, Л.А., Толстикова, Т.Г., Кирилова И.А. //Травматология и ортопедия России. 2023.- Т. 29. -№ 1. - С. 46-59.) doi: 10.17816/2311-2905-2016.

5.3. Оценка возможности и степени биodeградации цианоакрилатного клея "Сульфакрилат" после облитерации вен по методике вакуум-ассистированной цианоакрилатной облитерации вен на разных сроках наблюдения

При сравнении гистологических срезов материалов большой подкожной вены, полученных до операции и через 1 и 6 мес после операции вакуум-ассистированной цианоакрилатной облитерации вен, выявлены последовательные процессы формирования внутри просвета большой подкожной вены сначала грануляционной ткани, затем соединительной ткани, большое количество коллагеновых волокон. Через 12 и 24 мес обнаружено отсутствие гистологических признаков реканализации сосудов. К концу 2-го года наблюдения замещающая соединительная ткань полностью проросла клеевую композицию, имела типичное строение (смесь соединительнотканых волокон и клеток фибробластного ряда). Отмечено снижение интенсивности лимфоцитарной инфильтрации и остаточное ее наличие к концу 2-го года наблюдения в зоне бывшей стенки вены.

После цианоакрилатной облитерации вен по методике вакуум-ассистированной цианоакрилатной облитерации вен клеевая композиция "Сульфакрилат" практически полностью биodeградирует и замещается соединительной тканью в период до 24 мес.

Фокин, А.А., Надвиков, А.И., Гасников, А.В., Черноусов, В.В., Хисамутдинов, Д.А., Сергеевичев, Д.С. Брызгалов А.О. //Ангиология и сосудистая хирургия. 2023.- Т. 29.- № 1.- С. 50-58.doi: 10.33029/1027-6661-2023-29-1-50-58.

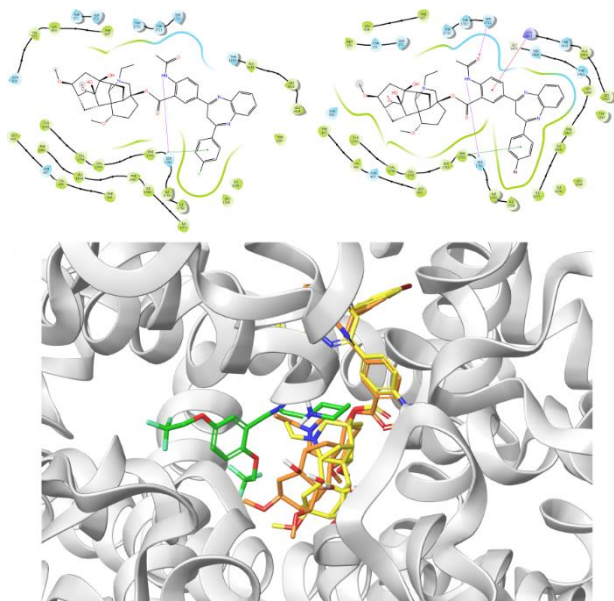
Результаты исследований по проектам РНФ

Грант РНФ 23-73-00077 Структурно-оригинальные конъюгаты растительных терпеноидов и полифенолов и макрогетероциклы на их основе: Синтез, изучение их характеристик и механизмов биологического действия с помощью современных инструментальных методов

Молекулярное моделирование возможного блокирования натриевых каналов nav1.5 новыми конъюгатами лаппаконитина и 1,5-бензодиазепина

Натриевый каналы Nav1.5 широко представлены в кардиомиоцитах и генерирует сердечные потенциалы действия. Nav1.5 отличается от других натриевых каналов уникальным гликозильным фрагментом и потерей способности к образованию дисульфидных связей в местах взаимодействия субъединиц Nav β . Антиаритмические препараты I класса прекращают и предотвращают сердечные аритмии, блокируя сердечные натриевые каналы сложным образом, в зависимости от конформационного состояния канала. По-видимому, блокаторы натриевых каналов разных химических классов занимают разные положения внутри поры канала, взаимодействуя с разными аминокислотами. Возможна также и аллостерическая регуляция в сайтах связывания за пределами поры.

Конформационные различия между изученными конъюгатами внутри центральной поры натриевого канала невелики. Однако присутствие атома брома в заместителе может привести к дополнительному образованию нековалентных взаимодействий с Ser1712 и Lys1421. По-видимому, длина связи C-F значительно короче, чем у связи C-Br, что приводит к более глубокому погружению фторированного соединения в боковой карман поры канала, перемещая полярные атомы от противоположной стороны поры. Новые соединения блокируют пору натриевого канала своим дитерпеноидным ядром. Латеральный 3Н-бензодиазепиновый заместитель новых соединений располагался в кармане между фенестрациями липидной мембраны. Молекула флеканида полностью располагается в просвете поры натриевого канала, не взаимодействуя с фенестрациями. Такая особенность связывания новых соединений может удлинять время блокирования натриевого канала по сравнению с известными блокаторами.



Cheremnykh, K.P., Bryzgalov, A.O., Baev, D.S., Borisov S.A., Sotnikova, Yu.S., Savelyev, V.A., Tolstikova, T.G., Sagdullaev, Sh.S., Shults E.E. // Molecules 2023.-V.- 28.-N10.-P. 4234; doi: 10.3390/molecules28104234 IF=4.6.

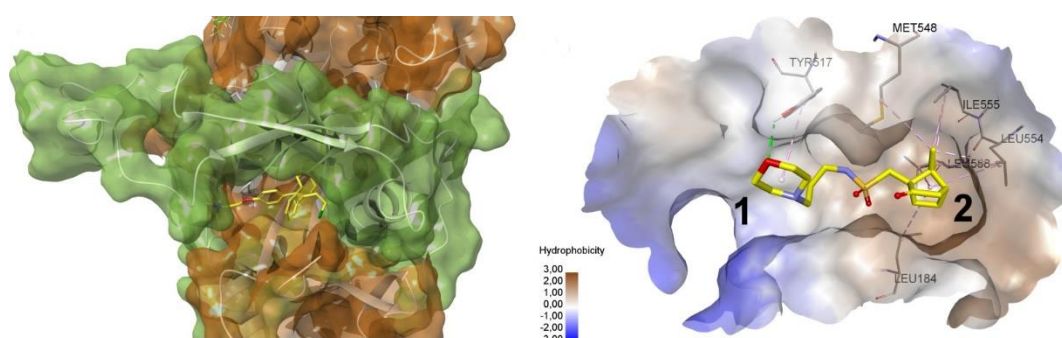
Стипендия Президента (СП-4779.2021.4) «Синтез новых производных природных соединений, обладающих противовирусной активностью»

Руководитель: с.н.с., к.х.н. ЛФАВ Соколова А. С.

Исполнитель от ЛФИ: с.н.с., к.б.н. Баев Д.С.

Изучение механизма противовирусного действия (1s)-(+)-камфора-10-сульфонамидов в отношении вируса Эбола

Гликопротеин вируса Эбола обладает высокой конформационной гибкостью, которая позволяет ему вызывать слияние мембран вирусных частиц с лизосомами клетки-хозяина посредством необратимого рефолдинга метастабильных тримерных частиц в конформационно стабильные комплексы. Показано, что молекулы различных химических классов могут вызывать дестабилизацию тримеров гликопротеина вируса Эбола до слияния мембран, что может препятствовать проникновению вируса в клетки. Выявлен общий сайт связывания малых молекул. Он расположен вблизи дисульфидного мостика между субъединицами GP1 и GP2 каждого мономера тримера метастабильного вирусного гликопротеина и образован боковыми аминокислотными цепями обеих субъединиц.



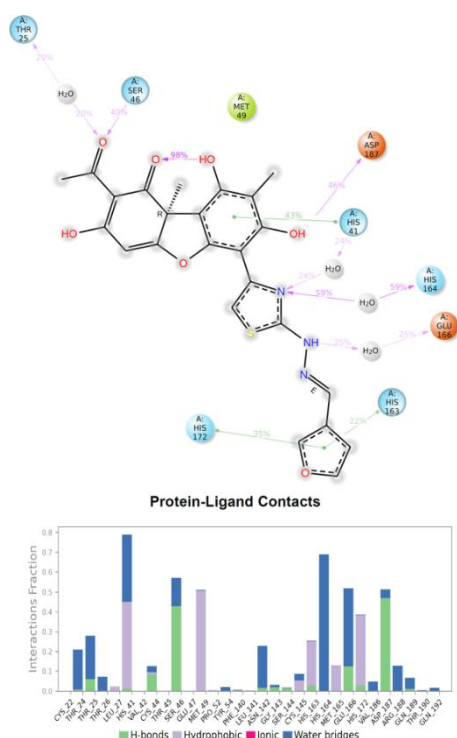
Анализируя особенности нековалентных взаимодействий новых соединений в сайте связывания вирусного гликопротеина,

было установлено, что возможная аффинность обусловлена взаимодействием молекул лигандов в двух участках сайта связывания, существенно различающихся по свойствам. Это гидрофильная область, богатая заряженными аминокислотами и глубокий гидрофобный карман. Поскольку новые соединения не содержат алифатического линкера, они могут компактно располагаться в гидрофобном кармане сайта связывания гликопротеина вируса Эбола и взаимодействуют с сайтом связывания посредством гидрофобных контактов. Анализ решений докинга этих соединений показывает, что одиночные водородные связи могут образовываться динамически с участием морфолинового атома кислорода и гидроксильных групп молекул, что, однако, энергетически менее выгодно, чем стабилизация только за счет гидрофобных взаимодействий.

Соколова, А.С., Баранова, Д.В., Яровая, О.И., Зыбкина, А.В., Мордвинова, Е.Д., Зайковская, А.В., Баев, Д.С., Толстикова, Т.Г., Щербаков, Д.Н., Пьянков, О.В., Максютков, Р.А., Салахутдинов Н.Ф. // Известия Академии наук. Серия химическая, 2023.- N 10.-С. 2536-2547. doi: 10.1007/s11172-023-4056-y IF=1.7

Грант РНФ № 22-23-00618 «Разработка селективных ингибиторов основной протезы SARS-CoV-2 на основе доступных растительных метаболитов»

Проведено молекулярное моделирование механизмов противовирусного действия новых тиазол-гидразоновых производных усниновой кислоты в отношении вируса SARS-COV-2



В качестве одной из гипотез механизма действия новых производных усниновой кислоты рассматривалась возможность их активного взаимодействия с аминокислотами активного центра основной протеазы вируса SARS-CoV-2, блокируя протеолиз вирусного полипротеина. На первом этапе моделирования осуществлялся молекулярный докинг новых молекул в активный центр основной протеазы с учетом гибкости боковых цепей ее аминокислот. В качестве отправных точек для симуляции молекулярной динамики процесса взаимодействия новых молекул с основной протеазой были использованы наиболее энергетически выгодные по оцененным параметрам комплексы лиганд-мишень. В результате было обнаружено, что тиазол-гидразоновые производные усниновой кислоты могут успешно взаимодействовать с некоторыми аминокислотами активного центра, которые считаются важными для ферментативной функции протеазы. Результаты симуляции молекулярной динамики показывают, что новые производные располагаются в активном центре основного протеазы усниновыми ядрами молекул, атомы которых претерпевают минимальные колебания по сравнению с их

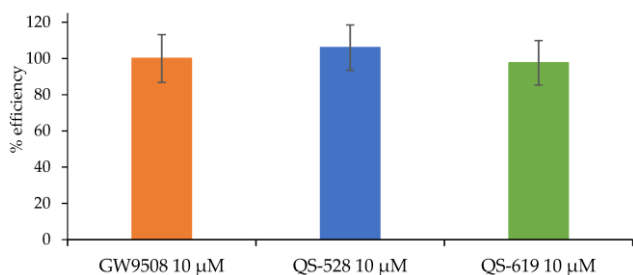
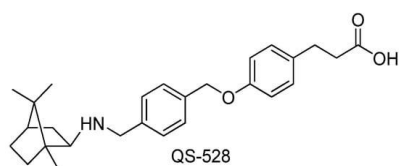
линкерной частью, и циклическими заместителями, расположенными на входе в активный центр и вне его, под влиянием молекул растворителя. Это хорошо видно при анализе колебаний (RMSF) отдельных атомов каждой молекулы.

Yarovaya, O.I., Filimonov, A.S., Baev, D.S., Borisevich, S.S., Chirkova, V.Yu., Zaykovskaya, A.V., Mordvinova, E.D., Belenkaya, S.V., Shcherbakov, D.N., Luzina, O.A., Pyankov, O.V., Salakhutdinov N.F. //New J. Chem., 2023.-V. 47.-N43.- P.19865-19879 doi: 10.1039/D3NJ03598K IF=3.3.

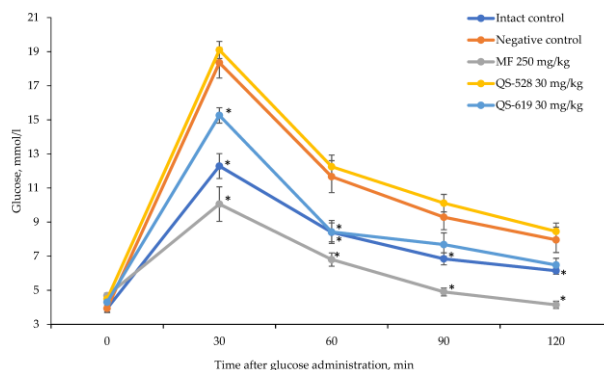
Belenkaya, S. V. Merkuleva, A., Yarovaya, O. I., Chirkova, V.Yu., Sharlaeva, E.A., Shanshin, D.V., Volosnikova, E. A., Vatsadze, S. Z., Khvostov, M.V., Salakhutdinov, N. F., Shcherbakov D.N. // Front. Bioeng. Biotechnol., 2023, Sec. Synthetic Biology - V. 11. doi: 10.3389/fbioe.2023.1187761 IF=5.699.

Грант РНФ 21-73-00246 Синтез фенилпропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов, в качестве потенциальных агонистов FFA1r и изучение их противодиабетической активности
Исполнители от ЛФИ: в.н.с., д.б.н. Хвостов М.В., с.н.с., к.б.н. Борисов С.А., м.н.с. Понькина Д.А.

1. Данное исследование посвящено изучению гипогликемического действия борнилсодержащих производных бензилоксифенилпропановой кислоты (QS-528 и QS-619) в модели СД2, вызванной диетой. Животные получали исследуемые соединения per os в дозе 30 мг/кг в течение 4 недель. В конце эксперимента соединение QS-619 продемонстрировало гипогликемический эффект, а QS-528 - гепатопротекцию. Кроме того, мы провели ряд экспериментов in vitro и in vivo, чтобы изучить предполагаемый механизм действия исследуемых агентов. Было установлено, что соединение QS-619 активирует рецептор свободных жирных кислот-1 (FFAR1) аналогично эталонному агонисту GW9508 и его структурному аналогу QS-528. Оба препарата также повышали концентрацию инсулина и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида у мышей CD-1. На основании полученных результатов можно предположить, что соединения QS-619 и QS-528, вероятно, являются агонистами FFAR1.



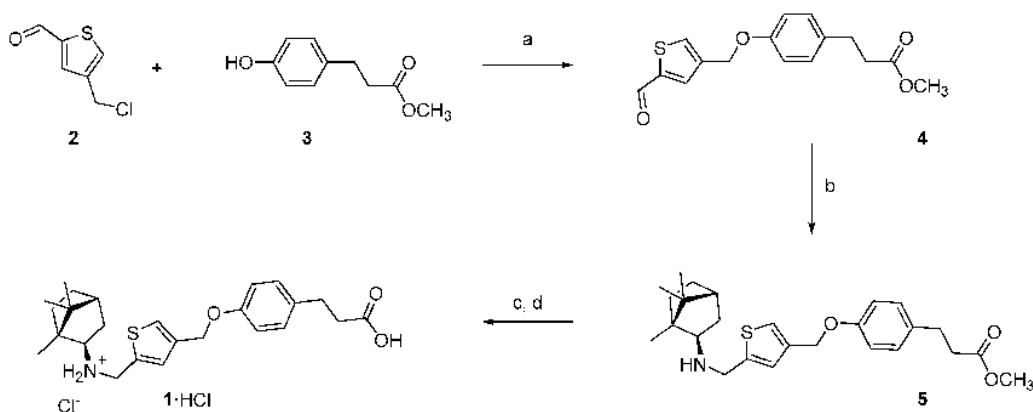
Способность соединений QS-528 и QS-619 активировать FFAR1.



ОГТТ у мышей C57Bl/6J через 4 недели эксперимента. * $p \leq 0,05$ по сравнению с отрицательным контролем (C57Bl/6J). MF: метформин.

Pon'kina, D.A., Kuranov, S.O., Marenina, M.K., Meshkova, Yu.V., Zhukova, N.A., Khvostov, M.V., Luzina, O.A., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov N.F // *Pharmaceutics* 2023.-V. 15.-N6.-P. 1670; doi: 10.3390/pharmaceutics15061670 IF=5.4.

- Синтезирован новый агонист рецептора свободных жирных кислот 1 (FFAR1) и проведена его оценка *in vitro*. Синтез титульного соединения был осуществлен из коммерчески доступных 4-гидроксibenзальдегида, 2-тиофенкарбоксальдегида и (+)-камфоры. Исследовали способность вещества активировать рецепторы свободных жирных кислот (FFAR1) в тест-системе с использованием клеток линии HEK293T. Было показано, что соединение обладает сродством к FFAR1.



Kuranov, S.O., Marenina, M.K., Khvostov, M.V., Luzina, O.A., Tolstikova, T.G. , Salakhutdinov N.F. // *Molbank* 2023.- N2.- M1617; doi: 10.3390/M1617 IF=0.6.

3. Агонисты рецептора свободных жирных кислот-1 (FFAR1) являются перспективными кандидатами для терапии диабета 2 типа благодаря своей способности нормализовать уровень сахара в крови при гипергликемии без риска гипогликемии. Ранее авторы настоящей работы синтезировали соединение QS-528, агонист рецептора FFA1, обладающий гипогликемическим эффектом у мышей C57BL/6NCrl. В данной работе были синтезированы структурные аналоги QS-528 на основе (гидроксифенил)пропаноиновой кислоты, имеющей в своей структуре борнильный фрагмент. Семь синтезированных новых соединений являются структурными изомерами соединения QS-528, варьируя положения заместителей в ароматических фрагментах, а также конфигурацию асимметрического центра в борнильном мотиве. Исследовали способность новых структурных изомеров фенилпропановой кислоты, содержащих аминокборнильные заместители, активировать рецепторы свободных жирных кислот (FFAR1) в тест-системе с использованием клеток линии HEK293T. Также оценивали их влияние на углеводный метаболизм клеток линии HepG2 (потребление глюкозы и выделение лактата).

Исследованные соединения показали способность активировать FFAR1 в концентрации 10 мкМ. Установлено, что синтезированные соединения увеличивают поглощение глюкозы клетками и не оказывают цитотоксического действия. Два соединения на основе метазамещенной фенилпропановой кислоты, 3-(3-(4-(((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]гептан-2-иламино) метил) бензилокси) фенил) пропановая кислота и 3-(3-(3-(((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло [2. 2.1] гептан-2-иламино) метил) бензилокси)фенил) пропаноиновая кислота, как было показано, обладают выраженным гипогликемическим эффектом в пероральном тесте на толерантность к глюкозе у мышей CD-1.

Kuranov, S.O., Pon'kina, D.A., Meshkova, Yu.V., Marenina, M.K., Khvostov, M.V., Luzina, O.A., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov N.F. // Int. J. Mol. Sci. 2023.- V.24.N9.-P. 8022; doi: 10.3390/ijms24098022 IF=5.6.

РНФ 20-13-00029 Разработка новых мультитаргетных гипогликемических средств путём направленной модификации природных соединений

Руководитель д.х.н., в.н.с. ЛФАН Лузина О.А.

Исполнитель от ЛФИ: в.н.с., д.б.н. Хвостов М.В.

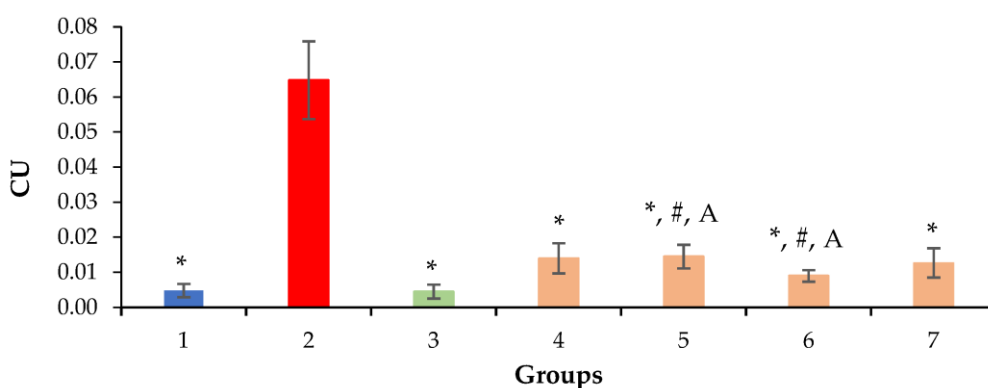
1. Берберин – это растительный изохинолиновый алкалоид, который демонстрирует несколько фармакологических эффектов, включая гипогликемический. Его применение в медицине ограничено очень низкой биодоступностью. Синтез новых производных берберина мог бы помочь в решении этой проблемы. В данной работе мы сообщаем о синтезе и биологической оценке нового 9-О-производного берберина. Оценивали влияния новых 9-N-п-алкил замещенных производных берберина с разной длиной алкильного заместителя (C5, C7, C10, C12) на углеводный метаболизм клеток линии HepG2 (потребление глюкозы и выделение лактата). В дозе 25 мг/кг это соединение продемонстрировало гипогликемическую активность в пероральном тесте на толерантность к глюкозе, проведенном на мышах C57BL/6.

Khvostov, M.V. Gladkova, E.D., Borisov, S.A., Fedotova, M.S., Zhukova, N.A., Marenina, M.K., Meshkova, Yu.V., Valutsa, N., Luzina, O.A., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov, N.F. // Pharmaceutics 2023. -V.15.-N1.-P. 44; doi: 10.3390/pharmaceutics15010044 IF=5.4.

Gladkova, E.D., Valutsa, N., Borisov, S.A., Khvostov, M.V., Luzina, O.A., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov N.F. //Molbank 2023.- N1.- M1597; doi: 10.3390/M1597 IF=0.6.

2. Рецептор свободных жирных кислот-1 (FFAR1) является одной из возможных терапевтических мишеней при поиске новых гепатопротекторных препаратов. Установлено, что агонисты FFAR1,

помимо гипогликемического действия, обладают гиполипидемическим, антифибротическим, противовоспалительным, антипролиферативным и антиоксидантным эффектами. В данной работе мы провели исследование гепатопротекторного действия соединения QS-528 (ранее открытого как агонист FFAR1) в дозах 60, 90, 120 и 150 мг/кг на вызванное четыреххлористым углеродом (CCl₄) повреждение печени. В конце эксперимента биохимический анализ крови показал, что введение QS-528 дозозависимо снижает уровень печеночных ферментов (АСТ, АЛТ и ЩФ). Гистологические и морфометрические исследования печени животных, получавших QS-528 в дозах 120 и 150 мг/кг, показали снижение дегенеративно-некротических изменений в гепатоцитах и повышение регенеративной активности печени. Не было выявлено токсического эффекта при однократном введении мышам в дозе 1000 мг/кг, кроме этого, было отмечено повышение жизнеспособности клеток HepG2 *in vitro*. Таким образом, было установлено, что соединение QS-528 обладает гепатопротекторным действием против токсического поражения печени, вызванного CCl₄.



Объемная плотность некрозов печени. * $p \leq 0,05$ по сравнению с отрицательным контролем; # $p \leq 0,05$ по сравнению с интактным контролем; A $p \leq 0,05$ по сравнению с силимарином 100 мг/кг. CU: условные единицы; 1: интактный контроль; 2: отрицательный контроль; 3: положительный контроль; 4: QS-528 в дозе 60 мг/кг; 5: QS-528 в дозе 90 мг/кг; 6: QS-528 в дозе 120 мг/кг; 7: QS-528 в дозе 150 мг/кг.

Pon'kina, D., Kuranov, S., Khvostov, M., Zhukova, N., Meshkova, Yu., Marenina, M., Luzina, O., Tolstikova, T., Salakhutdinov N. // *Molecules* 2023.-V. 28.-N1.-P. 396; doi: 10.3390/molecules28010396 IF=4.6.

Грант РНФ № 22-23-00921 «Исследование фотопроцессов с участием плазмонных наночастиц благородных металлов и их биологического действия при аэрозольной доставке»

Руководитель: к.х.н. Пыряева А.П. (ИХК иГ)

Исполнители от ЛФИ: к.б.н., н.с. Аньков С.В.

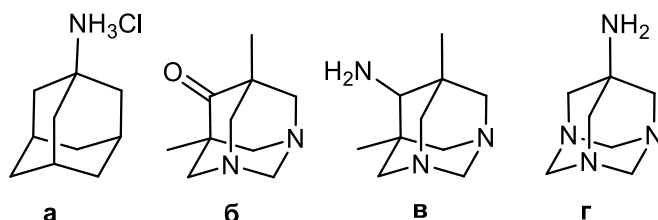
На базе ИХКиГ СО РАН, в лаборатории наночастиц проф. А.А. Онищука с помощью ультразвуковой системы распыления для генерации аэрозолей со средним диаметром и массовой концентрацией 700 ± 50 нм и 65 ± 5 мг/м³ соответственно, проводили исследования на мышах фармакокинетических параметров и антибактериальной активности аэрозольной формы композитных наночастиц Ag, обернутых поливинилпирролидоном. Массовая доля Ag в композитных частицах составляла $\alpha = 0,061$. Подачу аэрозоля осуществляли в камере для всего тела со временем экспозиции 20 мин. Проводили фармакокинетические измерения и измеряли концентрации серебра в крови и легких мышей как функцию времени после экспозиции с помощью электротермической (графитовой печи) атомно-абсорбционной спектроскопии. Определяли ингаляционную дозу и другие

фармакокинетические параметры. Антибактериальный эффект аэрозольного серебра оценивали для мышей, инфицированных *Klebsiella pneumoniae* 82 и *Staphylococcus aureus* ATCC 25953. Показан высокий процент выживаемости инфицированных мышей, на основании этих данных делается вывод о высокой антибактериальной активности наночастиц Ag в виде аэрозольной ингаляции.

Valiulin, S.V., Onischuk, A.A., Pyryaeva, A.P., An'kov, S.V., Baklanov, A.M., Shkil, N.N., Nefedova, E.V., Ershov, K.S., Tolstikova, T.G., Dultseva G.G. //Antibiotics- 2023.- V.12.-N10.-P 1534. doi: 10.3390/antibiotics12101534 IF=4.8.

Грант РФФИ 23-25-00428 «Протективные эффекты азотистых аналогов амантадина как модуляторов нейротрансмиссивных систем в моделях рассеянного склероза»

Исследованы противовоспалительная и анальгетическая активность трех аналогов амантадина – азаадамантанов, содержащих атомы азота в полициклическом каркасе: 5,7-диметил-1,3-дизаадамантан-6-она (**б**), 6-амино-5,7-диметил-1,3-дизаадамантана (**в**) и 7-амино-1,3,5-триазаадамантана (**г**). Эксперименты проводили на самцах мышей линий CD1 и CBA. Соединения вводили внутривенно в дозах 20 и 50 мг/кг. Противовоспалительную активность определяли на стандартных моделях гистаминового и конканавалинового воспаления с введением флогенов в апоневроз задней лапы. Для оценки анальгетической активности использовали тесты «горячая пластина» и «уксусные корчи». Показано, что введение гетероатомов в адамантановое ядро не уменьшает противовоспалительную активность дизаадамантанов (**б**, **в**) и усиливает таковую у триазаадамантана (**г**) по сравнению с амантадином. Модификация адамантанового остова атомами азота приводит к изменению анальгетических свойств молекулы, что проявляется в гипералгезии в тесте «уксусные корчи». Данный феномен, предположительно связан с влиянием азааналогов амантадина на ноцигенные каналы переменного рецепторного потенциала (TRPV1).



Сорокина И.В., Мешкова, Ю.В., Айдагулова, С.В., Толстикова, Т.Г., Пономарев, К.Ю., Сулов, Е.В., Волчо, К.П., Салахутдинов Н.Ф. //Химия в интересах устойчивого развития, 2023.- N 6.- Сс.- 712-717 doi: 10.15372/KhUR2023518

Грант РФФИ 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»

В рамках данной работы мы получили шесть новых фторированных производных 4-фенил-1,4-дигидропиридинов. Эти соединения были синтезированы модифицированной реакцией Ганча - взаимодействием полифторированных серосодержащих бензальдегидов с этилацетоацетатом и этил-3-аминобут-2-еноатом. Исследования на изолированном предсердии показали, что возможный механизм действия производных дигидропиридина заключается в блокаде бета-адренорецепторов. В то же время он не является блокатором калиевых и кальциевых каналов. Показано, что при исследовании фторированных производных 4-фенил-1,4-дигидропиридина показано выраженная активность на артериальное давление крыс, так с группами SCF2H приводило к снижению давления, с группой SO₂CH₃- к повышению давления.

Bryzgalov, A. Tolstikova, T. Koshcheev, B. Maksimov A. //Results in Chemistry, 2023.- V.5. January - P. 100705 doi: 10.1016/j.rechem.2022.100705

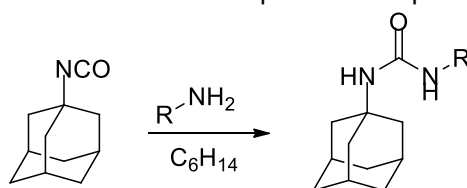
Лаборатория направленных трансформаций природных соединений

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

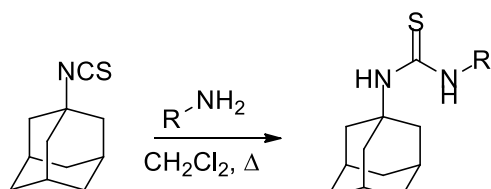
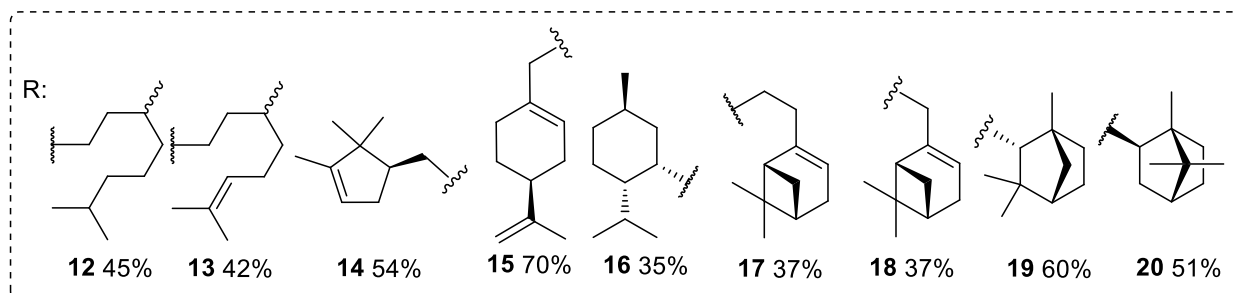
Грант РФФИ № 23-23-00546 «Исследование действия на центральную нервную систему производных имидазолидин-2,4,5-трионов, в том числе модифицированных спиро-сочлененным пиразоловым циклом, сочетающих в своей структуре адамантовый и монотерпеновый фрагменты»

Осуществлен синтез мочевины и тиомочевины, содержащих адамантовый и монотерпеновый камфоленовый фрагменты, для этого были получены адамантансодержащие изоцианат и изотиоцианат, также синтезирован камфолениновый амин.

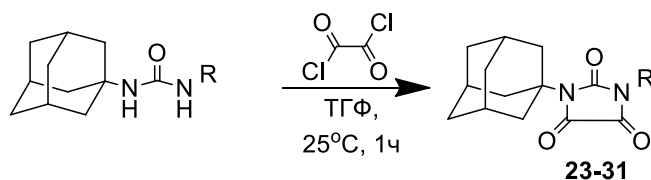
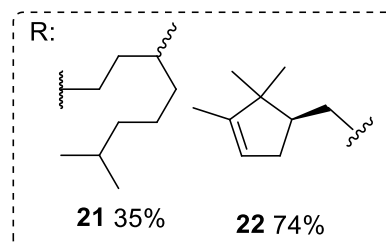
На основе мочевиновых производных синтезированы оксалилпроизводные. В случае тиопроизводного парабановой кислоты показано образование примесного имидазолидин 2,4,5 триона.



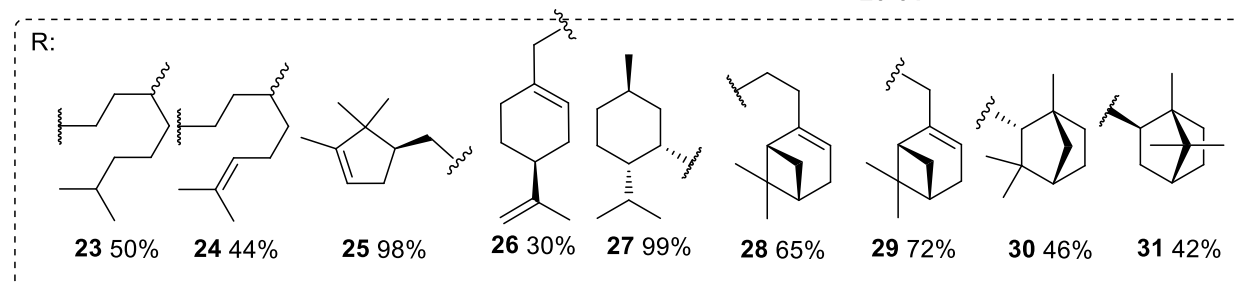
12-20

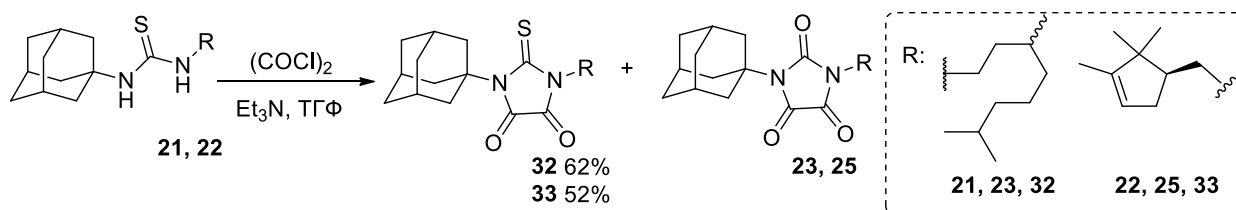


21, 22



23-31





Для новых соединений были проведены скрининговые исследования с целью обнаружения влияния на центральную нервную систему. Влияние на двигательную-исследовательскую активность проводили в тесте «открытое поле», а влияние на ГАМК-эргическую систему в тесте «коразоловая токсичности», противосудорожный эффект изучали в тесте «никотиновая токсичность». В результате первоначального скрининга не было обнаружено значимого влияния исследуемых соединений на двигательную-исследовательскую активность, а также эффекты коразола и никотина. Но в ходе тестирования была обнаружена анальгетическая активность у некоторых соединений. Исходя из этих данных, мы сместили фокус исследований в сторону изучения анальгетической активности всех синтезированных соединений в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластинка». По итогам проведенных экспериментов были обнаружено, что соединения содержащие остатки цитронеллола, камфоленового альдегида, камфоры, а также ментона проявляют анальгетическую активность в одном или обоих тестах.

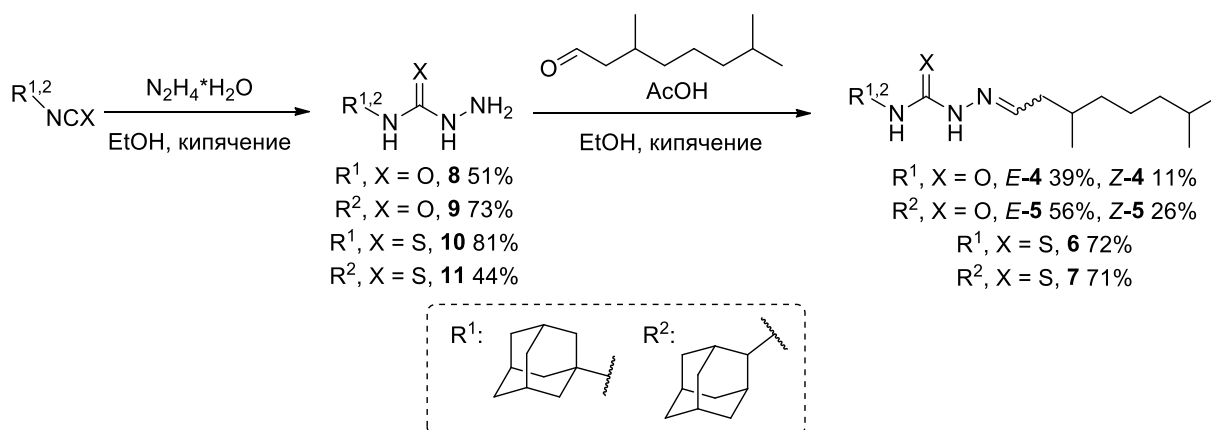
Таблица 1. Исследование анальгетической активности соединений в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластинка»

Соединение	“Уксусные корчи”		“Горячая пластинка”	
	M ± m (%)	контроль	M ± m (%)	контроль
25	5.8 ± 1.4* (45)	10.5 ± 1.2	7.6 ± 0.9	10.2 ± 1.3
16	8.8 ± 0.6 * (28)	12.3 ± 1.0	11.0 ± 1.5	11.4 ± 1.8
20	8.0 ± 1.1 * (35)	12.3 ± 1.0	10.4 ± 1.7	11.4 ± 1.8
13	7.4 ± 0.4 ** (40)	12.3 ± 1.0	20.3 ± 3.3 * (44)	11.4 ± 1.8

Примечание: % = $(t_{\text{контроль}} - t_{\text{опыт}}) / t_{\text{контроль}} \cdot 100\%$; * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001 по сравнению с контролем

Грант РФФИ № 22-73-00340 «Конъюгаты адамантана и монотерпенов как новые эффективные агенты против SARS-CoV-2»

Синтезированы четыре новых семикарбазинов и тиосемикарбазинов, содержащих адамантановый и 3,7-диметил-окт-1-ановый фрагменты, синтез осуществлен исходя из адамантан содержащих изоцианатов и изотиоцианатов, а также 3,7-диметил-октаноля.



Все целевые соединения были получены в виде смеси *E*- и *Z*- изомеров, разделяемых методом колоночной хроматографии в случае оксопроизводных. С использованием симулирования хим. сдвигов характерных сигналов 1H и ^{13}C -ЯМР спектров методами квантово-химических расчетов осуществлено установление абсолютной конфигурации каждого из изомеров. Оптимизация геометрических параметров соединений ORCA v. 5.0.3 (B3LYP/6-31+G(d,p)/D3BJ). Расчет значений констант экранирования PBE0/6-311+G(2d,p)/SMD(хлороформ)

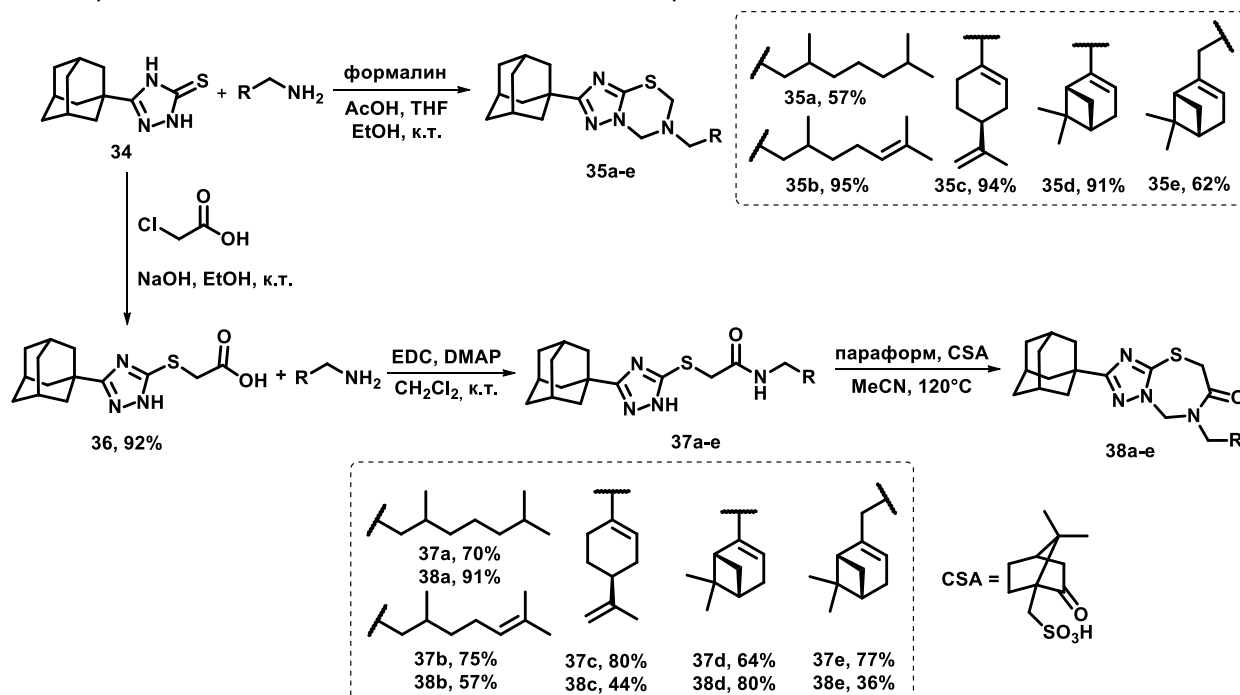
	Соотношение между <i>E</i> / <i>Z</i> -изомерами	Экспериментальные δ , мд		Рассчитанные δ , мд	
		$\underline{CH=N}$	$\underline{C-C=N}$	$\underline{CH=N}$	$\underline{C-C=N}$
<i>E-4</i>	68/32	7.02	39.16	6.77	40.60
<i>Z-4</i>		6.37	33.82	6.20	29.93
<i>E-5</i>	68/32	7.04	39.22	6.81	41.12
<i>Z-5</i>		6.43	33.81	6.27	29.79
<i>E-6</i>	80/20	7.13	39.09	6.85	40.50
<i>Z-6</i>		6.42	33.98	6.29	29.96
<i>E-7</i>	80/20	7.24	39.12	6.87	40.20
<i>Z-7</i>		6.50	33.98	6.49	36.59

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

Взаимодействие монотерпеновых аминов с 1,2,4-триазилин-3-тионом **34** в присутствии формалина и уксусной кислоты (реакция Манниха) в смеси ТГФ/EtOH при комнатной температуре приводит к образованию целевых соединений **35a-e**, содержащих [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазиновое ядро, выходы которых составили 57-95%.

С целью получения новых аннелированных 1,2,4-триазолов, содержащих в 5-ом положении 1-адамантильный заместитель, 1,2,4-триазилин-3-тион модифицировали при помощи хлоруксусной кислоты в присутствии гидроксида натрия в этаноле с получением соединения **36** с выходом 92%. Исходя из кислоты **36** был получен ряд амидов **37b-e**, содержащих фрагменты монотерпенов различных структурных типов - ациклического, моноциклического и бициклического. Выходы продуктов варьировались в диапазоне 64-77%. Синтезированные производные далее вовлекались в реакцию с параформом в ацетонитриле в присутствии каталитических количеств (+)-камфорсульфоновой кислоты при 120°C в условиях микроволнового излучения с получением целевых [1,2,4]триазоло[5,1-

b)[1,3,5]тиадиазепин-7-онов **38a-e**, имеющих 1-адамантильный фрагмент во 2-ом положении и монотерпеновый заместитель в 6-ом положении гетероцикла.



Большая часть синтезированных производных адамантана была протестирована на ингибирующую активность в отношении TDP1. Данные по значениям полуингибирующих концентраций представлены в таблице ниже.

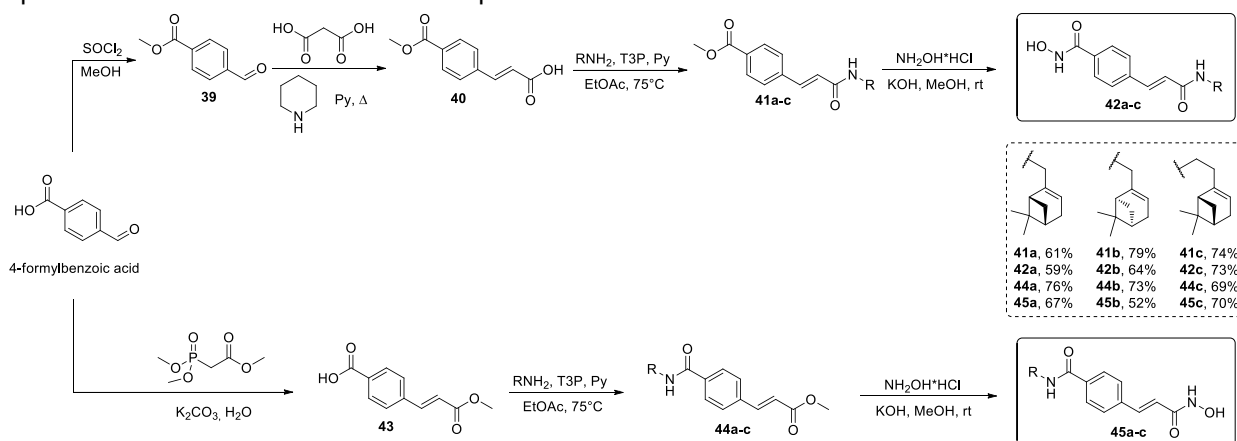
Полученные соединения проявляют ингибирующие свойства в микромолярном диапазоне концентраций, причем активность производных **35**, содержащих [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазиновый остов, оказывается в 2-3 раза ниже по сравнению с [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7-онами **38**. Наиболее эффективным ингибитором в данной линейке соединений является [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7-он **38a**, содержащий в 6-ом положении гетероцикла 3,7-диметилоктильный заместитель.

Соединение	IC ₅₀ , мкМ	Соединение	IC ₅₀ , мкМ
35a	55±14	38a	17±4
35b	43±6	38b	22±4
35c	77±6	38c	23±5
35d	62±13	38d	23±6

Грант РНФ № 22-23-00995 «Разработка новых методологических подходов синтеза полифункциональных гидроксамовых кислот с нейропротекторными или противоопухолевыми свойствами путём варьирования Сар-группы и линкерной части»

Множественная лекарственная устойчивость является одной из основных проблем для эффективной химиотерапии злокачественных новообразований. Хорошо известно, что неопластические клетки используют широкий спектр адаптивных механизмов для формирования и поддержания устойчивости к противоопухолевым агентам, что делает актуальным поиск новых лекарственных средств, которые могли бы преодолеть эту проблему. Гидроксамовые кислоты являются биологически активными соединениями и в последние годы активно рассматриваются как потенциально перспективные препараты для различного фармакологического применения. Мы синтезировали ряд гидроксамовых кислот, содержащих ядро п-замещенной коричной кислоты и имеющих в своей структуре остаток бициклические пинановые фрагменты, в том числе производные (-

)-миртенола, (+)-миртенола и (-)-нопола в качестве Сар-группа. Среди синтезированных соединений выявлена наиболее перспективная гидроксамовая кислота, содержащая фрагмент (-)-нопола в Сар-группе 42с. Это соединение действует синергично с цисплатином, усиливая его противораковый эффект и преодолевая резистентность к цисплатину, что может быть связано с ингибированием деацетилазы гистонов 1 и гликолитической функцией. В совокупности наши результаты показывают, что использование гидроксамовых кислот с бициклическим пинановым остовом можно считать эффективным подходом к эрадикации опухолевых клеток и преодолению лекарственной устойчивости при лечении злокачественных новообразований.



IC₅₀ цитотоксического действия цисплатина в монотерапии и в сочетании с гидроксамовыми кислотами на клеточную линию HELA

Соединения	CC ₅₀ , μM	Соединение	CC ₅₀ , μM
Cisplatin	28.97 ± 2.80	Cisplatin + 42c	18.98 ± 1.16*
		Cisplatin + 45a	27.04 ± 1.44
Cisplatin + 42a	29.10 ± 1.52	Cisplatin + 45b	32.69 ± 2.37
Cisplatin + 42b	30.00 ± 1.56	Cisplatin + 45c	25.73 ± 2.24

IC₅₀ цитотоксического действия цисплатина в монотерапии и в сочетании с гидроксамовыми кислотами на резистентную клеточную линию HELA/CDDP

Compounds	CC ₅₀ , μM	Compounds	CC ₅₀ , μM
Cisplatin	59.01 ± 3.25	Cisplatin + 42c	29.24 ± 2.08
		Cisplatin + 45a	59.56 ± 2.74
Cisplatin + 42a	60.24 ± 3.06	Cisplatin + 45b	61.55 ± 3.78
Cisplatin + 42b	60.69 ± 2.26	Cisplatin + 45c	56.07 ± 1.90

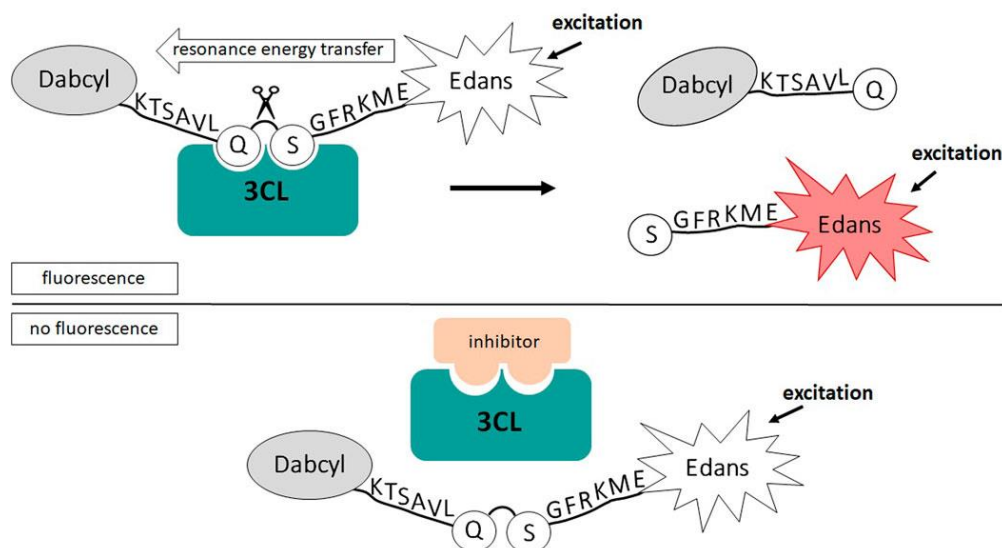
Лаборатория ингибирования вирусных протеаз

Заведующий лабораторией – д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович

Государственное задание Института

Основная протеаза 3CLpro вируса SARS-CoV-2: как превратить врага в помощника.

Несмотря на долгую историю использования и знание генетики и биохимии *E. coli*, до сих пор возможны проблемы с получением растворимой формы рекомбинантных белков в этой системе. Хотя растворимый белок может быть получен как в цитоплазме, так и в периплазме бактериальной клетки. Последний вариант является приоритетной стратегией получения растворимых белков. Для переноса целевого белка в периплазматическое пространство *E. coli* используется технология слитых белков с последующим отщеплением слитого белка с помощью протеаз. Мы впервые продолжили использовать для этой цели основную вирусную протеазу 3CL вируса SARS-CoV-2. Мы получили рекомбинантную протеазу 3CL и изучили ее каталитические свойства. Подлинность полученного рекомбинантного фермента подтверждена анализом специфической активности и подавлением активности известными низкомолекулярными ингибиторами. Показано, что каталитическая эффективность 3CL ($0,17 \pm 0,02$ мкМ⁻¹·с⁻¹) на порядок выше, чем у широко используемой протеазы вируса табачной травы ($0,013 \pm 0,003$ мкМ⁻¹·с⁻¹). Применение гена 3CL в генно-инженерных конструкциях обеспечивает эффективный специфический протеолиз слитых белков, что мы продемонстрировали на примере рецептор-связывающего домена шиповатого белка SARS-CoV-2 и слитого белка GST. При этом растворимость и иммунохимические свойства RBD сохранялись. Очень важно, что в работе мы показали, что протеаза 3CL эффективно работает непосредственно в клетках *E. coli* при совместной экспрессии с целевым слитым белком, а также при экспрессии в составе химерного белка, содержащего целевой белок, партнера по слиянию и саму 3CL. Полученные в работе результаты позволяют расширить репертуар специфических протеаз для исследователей и биотехнологов.



S. V. Belenkaya, A. Merkulova, O. I. Yarovaya, V. Yu. Chirkova, E. A. Sharlaeva, D. V. Shanshin, E. A. Volosnikova, S. Z. Vatsadze, M. V. Khvostov, N. F. Salakhutdinov, D. N. Shcherbakov. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 29 June 2023, Sec. Synthetic Biology, V. 11 - 2023 doi:10.3389/fbioe.2023.1187761, IF=5.699

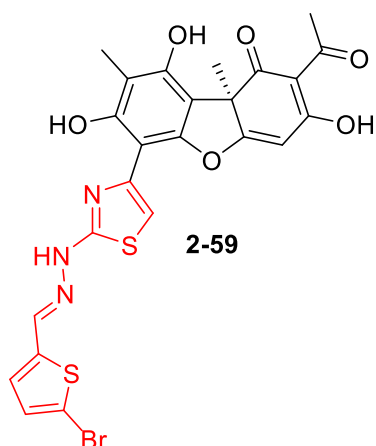
В 2023 году сотрудники ЛИВП принимали участие во второй всероссийской школе по медицинской химии для молодых ученых. По результатам проведения мероприятия была опубликована обзорная

работа. Вторая школа по медицинской химии проходила с 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии» при поддержке Санкт-Петербургского отделения Российского химического общества им. Д. И. Менделеева. В работе приняли участие ведущие специалисты в области медицинской химии, молодые ученые и студенты с разных институтов и университетов России.

Медицинская химия — это научная дисциплина, которая занимается разработкой, оптимизацией и получением лекарств и биологически активных соединений, изучает их метаболизм, механизм действия на молекулярном уровне, а также зависимости «структура-активность». Медицинская химия, как новое направление сформировалось во многом благодаря колоссальным усилиям акад. Н.С. Зефирова, а также его ученикам и последователям, представляющим ведущие академические и университетские центры Российской Федерации. В настоящее время кафедры медицинской химии открываются и действуют во многих ведущих университетах страны. В частности, в 2014-2015 годах кафедры медицинской химии возникли в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова на базе химического факультета, в Казанском (Приволжском) федеральном университете на базе Химического института им. А.М. Бутлерова, а также в Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина. Активное развитие медицинская химия получает в целом ряде отечественных университетских и научно-исследовательских центров Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Волгограда, Екатеринбурга, Казани и Ярославля. Образовательные программы по медицинской химии также активно внедряются в российское фармацевтическое образование. Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia) с международным участием проходила в сентябре 2013 года в Москве. После этого конференции по медицинской химии проходили в Новосибирске в 2015, в Казани в 2017 году, в Екатеринбурге в 2019 и в Волгограде в 2022 году. Целью этих значимых мероприятий было обсуждение состояния дел и перспектив развития работ во всех областях медицинской химии, химии биологически активных соединений и биотехнологии, развитие сотрудничества и интенсификация научных связей между исследователями России и других стран. В 2021 году на базе Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова прошла первая школа по медицинской химии. Основной задачей мероприятия являлось ознакомление российских молодых ученых, аспирантов и студентов с современными методами и подходами, используемыми в медицинской химии. Вторая школа по медицинской химии проходила с 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии» при поддержке Санкт-Петербургского отделения Российского химического общества им. Д. И. Менделеева. Соорганизатором школы являлся Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. В качестве пленарных и ключевых докладчиков в мероприятии приняли участие ведущие специалисты в области медицинской химии. В обзоре представлено краткое содержание пленарных лекций, приглашённых докладов участников школы-конференции и докладов молодых ученых.

Вторая всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых О.Ю. Бакулина, А.В. Сапегин, О.И. Яровая Журнал органической химии. 2023. Т. 59. № 12. С. 1549-1575. DOI: 10.31857/S0514749223120029 doi: 10.31857/S0514749223120029 IF=0.8

Синтезирована серия тиазол-тиофеновых производных (+)- и (-)-усниновой кислоты, изучена их активность в качестве ингибиторов основной вирусной протеазы с использованием разработанной тест системы. Показано, что метил- и бром-замещенные в тиофеновом фрагменте производные усниновой кислоты обладают активностью в отношении протеазы 3CLpro в концентрации 28-40 мкМ. Для наиболее активного соединения изучены кинетические параметры. Показано, что тиазол с 5-бромтиофеновым заместителем в гидразоновом фрагменте молекулы на основе (+)-усниновой кислоты, проявил существенную активность в отношении основной протеазы коронавируса (IC₅₀=28.2 мкМ), а также обладает активностью против широкого ряда штаммов SARS-CoV-2 (IC₅₀=20.0-41.5 мкМ).



IC_{50} (Wuhan) = 25.3 μ M, SI 14
 IC_{50} (Delta) = 41.5 μ M, SI 8
 IC_{50} (Omicron B1) = 20.7 μ M, SI 17
 IC_{50} (Omicron 5.2) = 20.0 μ M, SI 17
 IC_{50} (Omicron XBB) = 22.4 μ M, SI 15
 IC_{50} (Omicron BQ) = 32.3 μ M, SI 11
 IC_{50} (3CL^{pro}) = 28.2 μ M

По результатам работы подготовлена и отправлена в печать статья в журнал Viruses «The potential of Usnic-based thiazolo-thiophenes as main pro-tease inhibitors of SARS-CoV-2 viruses» Olga I. Yarovaya, Aleksandr S. Filimonov, Dmitriy S. Baev, Sophia S. Borisevich, Anna V. Zaykovskaya, Varvara Yu. Chirkova, Mariya K. Marenina, Yulia V. Meshkova, Svetlana V. Belenkaya, Dmitriy N. Shcherbakov, Maxim A. Gureev, Olga A. Luzina, Oleg V. Pyankov, Nariman F. Salakhutdinov and Mikhail V. Khvostov.

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.

1. Квантово-химические исследования строения и потенциальных поверхностей структурно-нежестких (ион-)радикалов

Проведен конформационный анализ ряда структурно-нежестких тритил-нитроксильных бирадикалов и на его основе определены характерные расстояния между радикальными центрами. Обнаружено, что максимальному сближению радикальных центров способствует длинный свободно изгибающийся линкер между ними.

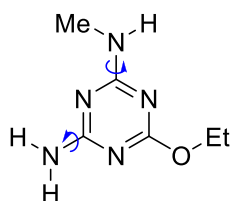
Н.Б. Асанбаева, О.Ю. Рогожникова, В.М. Тормышев, Д.А. Морозов, Ю.Ф. Полиенко, И.Ф. Журко, А.М. Генаев, Е.Г. Багрянская. Известия Академии наук. Серия химическая, 2023, N 11, 2677

Проведен квантово-химический расчет химических сдвигов ЯМР ядер ^1H , ^{13}C , ^{15}N и ^{19}F фторированных 2,3-диаминофеназинов. Обнаружено, что хотя абсолютные значения хим. сдвигов сигналов рассчитываются не всегда точно, их относительное расположение в парах изомеров предсказывается расчетами безошибочно, что существенно помогает делать отнесения в экспериментальных спектрах.

Ji. Li, V. Krasnov, E. Karpova, R. Andreev, A. Genaev, E. Rumyantseva, I. Shundrina, V. Romanov, G. Selivanova. New J. Chem., 2023, 47(42), 19556-19568. doi: 10.1039/D3NJ02875E

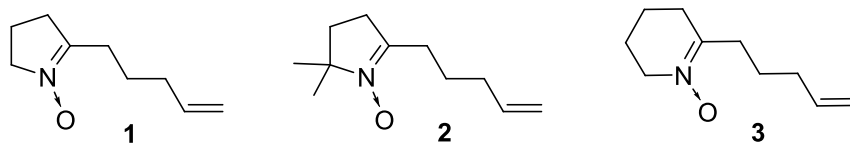
2. Изучение заторможенного вращения amino-групп в гетероароматических системах.

Экспериментальный материал по этому пункту получен. Обнаружено, что группа NHMe вращается существенно медленнее, чем NH_2 , несмотря на то, что вращение обеих групп стерически не затруднено. По результатам исследования готовится статья в печать.

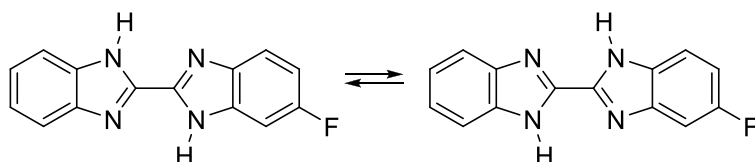


3. Изучение реакции внутримолекулярного 1,3-циклоприсоединения в алкенилнитронах.

Получен экспериментальный материал по кинетике циклоприсоединения для двух объектов **1** и **2** ($\Delta G^\ddagger$ 25.3 и 27.2 ккал/моль соответственно). Ожидается наработка еще одного объекта (**3**). Предварительный квантово-химический расчет продемонстрировал систематическое несоответствие с полученными экспериментальными данными, в частности, значительное занижение энергетических барьеров. Достигнута договоренность с группой Медведева (Москва) о разработке адекватной квантово-химической модели этой реакции.



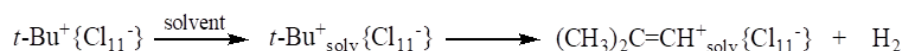
4. Изучение переноса протонов в дибензимидазолах.



Проведено квантово-химическое моделирование этой реакции. Предварительные экспериментальные данные) показали, что механизм переноса протонов в дибензимидазолах сложный, причем, вероятно, включает в себя взаимодействие с молекулами растворителя и/или примеси воды.

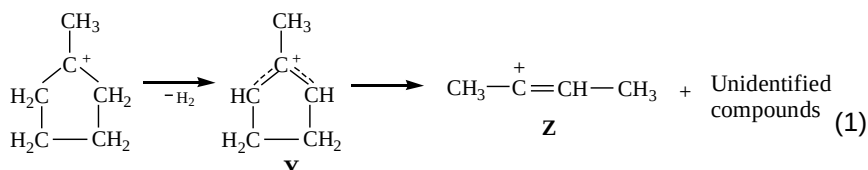
5. Исследование ненасыщенных карбокатионов, содержащих двойные и тройные связи: получение, определение состава и строения, исследование реакционной способности и механизмов реакции с нуклеофилами

Установлено, что алкановые карбокатионы, при растворении их солей с анионом $\text{CHB}_{11}\text{Cl}_{11}^-$ в хлорорганических растворителях, под влиянием сольватации переходят в непредельные винильные карбокатионы. В случае трет-бутильного карбокатиона этот переход можно схематически представить как



Скорость перехода зависит от длительности растворения, концентрации растворенной соли и природы растворителя.

При растворении соли катиона метилциклопентила, вначале он переходит в циклический аллильный катион Y (см. равновесие 1), который неустойчив и распадается с разрывом C-C связи на два и, возможно, более углеводородных соединения. Один из них идентифицирован методом РСА как карбокатион линейного бутилена Z (равновесие 1):



Обнаруженное свойство спонтанного перехода алкановых карбокатионов в винильные характерно для солей всех алкановых карбокатионов, при растворении их солей в слабоосновных хлорорганических растворителях. Молекулярный механизм этого перехода, в частности, разрыва C-C связи, еще предстоит изучить. Эта работа открывает простой путь для получения кристаллов солей винильных катионов через растворение солей алкильных карбокатионов, синтез которых хорошо освоен. Также

открывается возможность исследования винильных катионов в растворах обычных в химической практике растворителей методом ЯМР, и облегчается интерпретация их спектров.

Stoyanov, E. S., Stoyanova I.V. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 1802.

Методом РСА и ИК спектроскопии исследованы продукты взаимодействия винильных катионов $C_3H_5^+$ в $C_4H_7^+$ (в виде солей с анионом $CHB_{11}Cl_{11}^-$) с основными молекулами воды, спирта и ацетона. В растворах в дихлорметане и в C_6HF_5 взаимодействие с водой, по мере повышения ее концентрации, протекает в три стадии:

- (1) Образуется аддукт $Cat^+ \cdot OH_2$ (**A**) в котором молекула H_2O присоединяется к $C=C^+$ связи катиона через O- атом, образуя преимущественно ионную связь такой же силы, какую образует с катионом Na^+ в гексагидрате $Na(H_2O)_6^+$ (без вовлечения в H-связывание, рис. 1). Эта связь только слегка превышает силу связи винильного катиона с анионом в контактной ионной паре $Cat^+[An^-]$;

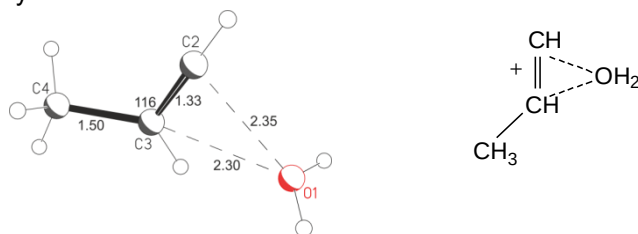


Рис.1 Рентгеновская структура катиона **A** в соли $C_3H_5^+ \cdot H_2O(CHB_{11}Cl_{11}^-)$ (слева) и ее схематическое представление (справа)

- (2) С увеличением содержания аддукта $Cat^+ \cdot OH_2$ в растворе он самоассоциируется с переносом протона на одну молекулу воды с образованием H_3O^+ и молекулы спирта, которая присоединяется через O-атом к группе $C=C^+H$ катиона, как представлено на Рис.2.

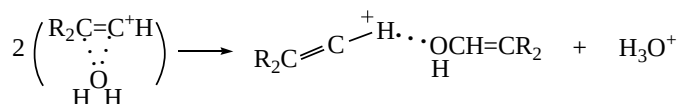


Рис. 2 Схематическое представление образования аддукта $C_3H_5^+ \cdot HOCH=CR_2$ из димерного гидрата винильного карбокатиона

В образующемся аддукте $C_3H_5^+ \cdot HOCH=CR_2$ (катион **B**, рис.3) атом O молекулы спирта взаимодействует преимущественно с H атомом группы $C=C^+H$ катиона образуя дисольват протона с сильной ассиметричной H-связью $=C^+H \cdots O$ с двукратным потенциалом протона, с более глубоким минимумом вблизи C-атома.

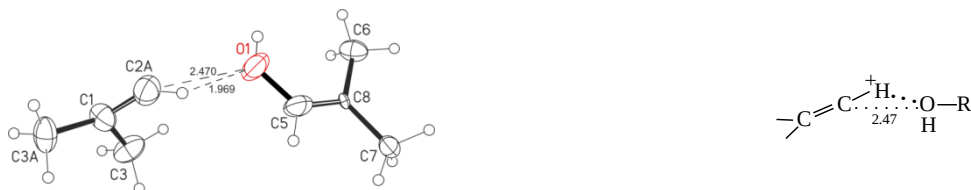


Рис. 3 Рентгеновская структура катиона **B** в соли $(C_3H_5^+ \cdot HOCH=CR_2)(CHB_{11}Cl_{11})$ (слева) и схематическое представление ее взаимодействующих группировок(справа)

- (3) С дальнейшим увеличением концентрации воды в растворах происходит полный переход винильных карбокатионов в молекулы спирта с образованием дисольватов протона LH^+L с сильной Н-связью (катион **С** с фрагментом $\text{O}-\text{H}^+-\text{O}$) и катионов H_3O^+ :

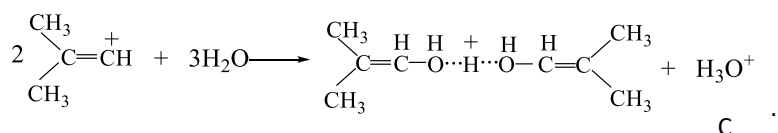


Рис. 4 Схематическое представление образования катиона **С** при взаимодействии катиона C_4H_7^+ с молекулами воды

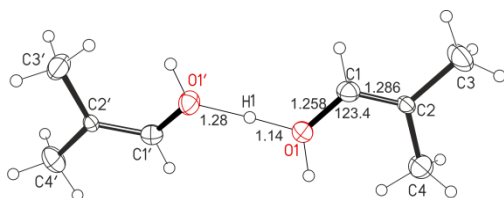


Рис. 5 рентгеновская структура катиона **С**

Взаимодействие винильных катионов даже с очень малыми количествами ацетона приводит к образованию только дисольватов протона типа **С**.

Образование катиона **С** с ненасыщенными молекулами спирта неожиданно, так как в сильно кислых средах связь $\text{C}=\text{C}$ должна протонироваться. Согласно квантово-химическим расчетам, катионы **А** и **В** не должны существовать.

Таким образом, взаимодействие винильных катионов с основными молекулами протекает по двум механизмам: через образование аддуктов ($\text{S}_{\text{N}}1$ реакции) и через проявление свойств протонирующих агентов.

Stoyanov, E. S., Bagryanskaya I. Yu., Stoyanova I.V. *Molecules* 2023, 28, 1146.

Методами РСА и ИК спектроскопии изучены C_4 -винильные карбокатионы с введенными в них Cl и O атомами. Атом хлора является слабым электроноакцептором, но в винильных карбокатионах проявляет себя как сильный электронодонор, принимая на себя положительный заряд. Его непосредственное присоединение к $\text{C}^+=\text{C}$ связи приводит к повышению на ней e^- -плотности настолько, что она превышает e^- -плотность $\text{C}=\text{C}$ связи в нейтральных углеводородах. То есть, перенос «+» заряда на атом хлора приводит к появлению слабого δ^- на $\text{C}=\text{C}$ связи. Этот эффект ослабевает при более удаленном от $\text{C}=\text{C}$ связи присоединении Cl-атома. Если два Cl атома присоединяются к $\text{C}_\gamma=\text{C}_\delta$ связи винильного катиона, как в $\text{Cl}_2\text{C}_\gamma\text{C}_\delta\text{HC}_\alpha\text{HCH}_3$, тогда катион преобразуется в аллильный тип с двумя практически эквивалентными и незаряженными полуторными $\text{C}_\gamma\text{C}_\delta\text{C}_\alpha$ связями. Когда столь сильный нуклеофил как O-атом внедрен в карбокатион, то получен протонированный эфир с $\text{C}-\text{O}(\text{H}^+)-\text{C}$ группой и сопряженной $\text{C}=\text{C}$ связью. С высокой вероятностью возможно получение карбокатионов с не протонированной $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ группой (то есть без внутримолекулярного переноса H^+ на O-атом).

Stoyanov, E. S., Bagryanskaya I. Yu., Stoyanova I.V. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 10734.

6. Измерение магнитно-резонансных свойств новых радикалов и бирадикалов, исследование их функциональных свойств и их применение для ряда исследовательских задач.

Метод динамической поляризации ядер (ДПЯ), основанный на переносе поляризации с неспаренных электронов поляризующих агентов (ПА) на ядерные спины (^1H или ^{13}C) исследуемых молекул, позволяет увеличить отношение сигнал/шум в спектрах ЯМР исследуемых молекул на один-два порядка. Бирадикалы являются эффективными поляризующими агентами для твердотельного ЯМР с динамической ядерной поляризацией (ДПЯ). Большинство недавно обнаруженных радикалов обладают значительной эффективностью ДПЯ в органических растворителях, но имеют плохую растворимость в водных средах, что неблагоприятно для биологических применений. В НИОХ СО РАН сотрудниками ЛАС и ЛМР синтезированы новые высокостабильные тритил-нитроксильные бирадикалы, перспективные для использования в качестве поляризующих агентов в динамической поляризации ядер в восстановительных средах, таких как живые клетки.

Нами были изучены бирадикалы на основе пятичленных нитроксильных радикалов с тетраэтильными заместителями, которые обеспечивают дополнительную стабильность, а в качестве тритильных фрагментов были использованы Finland и водорастворимый тритильный радикал ОХ063 (Рисунок 3). Методом стационарной ЭПР спектроскопии получены параметры сверхтонкого и обменного взаимодействия, оценены величины диполь-дипольного взаимодействия с помощью конформационного анализа и изучена кинетика восстановления синтезированных бирадикалов аскорбатом в модельной среде.

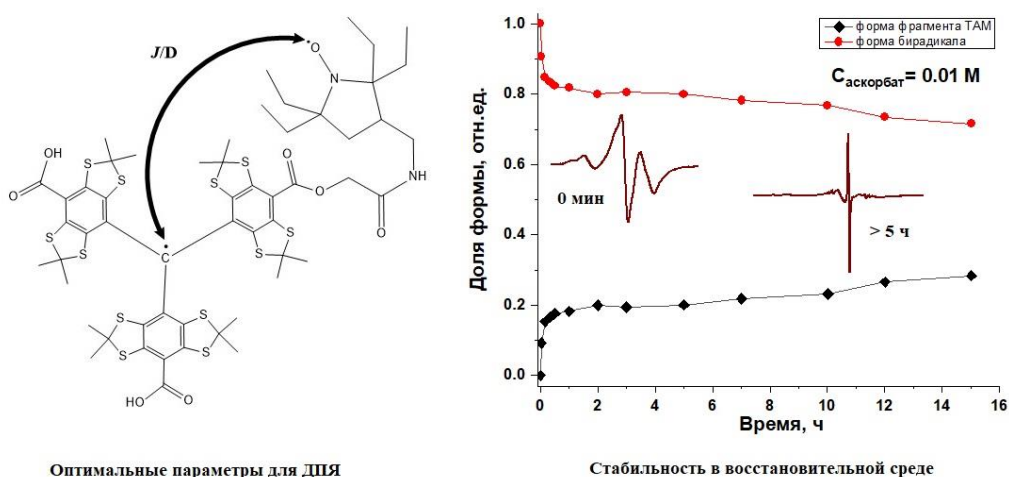


Рис. 6. Структура остова тритил-нитроксильного бирадикала, демонстрация его стабильности под воздействием сильного восстановителя - 0.01 M раствора аскорбата

Стабильность полученных ДПЯ-агентов очень высока, что позволяет использовать их для изучения структуры биополимеров в клетках методом ЯМР. Кроме того, на основе данных конформационного анализа для бирадикалов оценено диполь-дипольное взаимодействие. Рассмотрены перспективы применения бирадикалов для динамической поляризации ядер в различных магнитных полях на основе соотношения обменного и диполь-дипольного взаимодействий. С учетом экспериментально полученных значений обменного взаимодействия рассчитаны такие критические для ДПЯ параметры, как $J + D$ и J/D . Показано, что все исследуемые бирадикалы обладают значительным суммарным значением $J + D$ за счет вклада сильных обменных взаимодействий. При этом бирадикалу на основе тритила типа Finland и тетраэтилзамещенного пирролидинового нитроксильного радикала с наиболее длинным линкером соответствует еще и оптимальное для ДПЯ соотношение двух вкладов взаимодействий между неспаренными электронами.

Н.Б. Асанбаева, О.Ю. Рогожникова, В.М. Тормышев, Д.А. Морозов, Ю.Ф. Полиенко, И.Ф. Журко, А.М. Генаев, Е.Г. Багрянская. Изв. АН. Сер. хим., 2023, 72(11), 213-222.

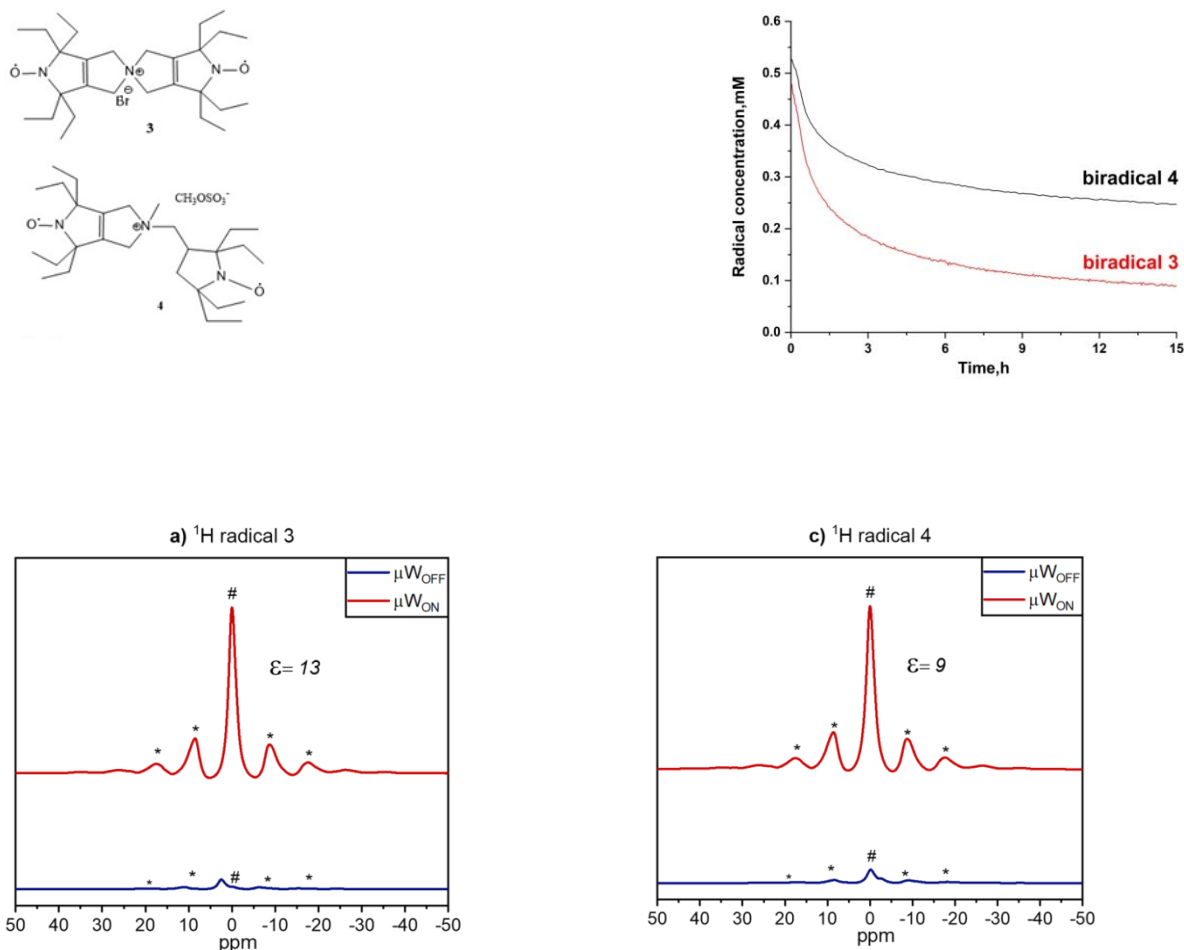


Рис. 7. Структуры нитроксильных бирадикалов, кинетические кривые восстановления под воздействием 0.1 М раствора аскорбата, демонстрация ДПЯ эффекта на примере ¹H ЯМР спектра.

Нами, совместно с немецкими коллегами из Технического университета г. Дармштадта, была продемонстрирована эффективность ДПЯ в сильном магнитном поле для двух водорастворимых бирадикалов, устойчивых к восстанавливающим средам. Растворимость в воде достигалась за счет получения радикалов в виде четвертичных аммониевых солей. Методом ЭПР-спектроскопии количественно оценены параметры сверхтонкого взаимодействия и обменного взаимодействия и определено их влияние на эффект ДПЯ. Выявлено, что для бирадикала со значительным вкладом конфигураций с нулевым обменным взаимодействием значения эффективности ДПЯ ниже. Высокая устойчивость бирадикалов к восстановлению была достигнута за счет использования тетраэтильных заместителей и пирролидиновых фрагментов. Показано, что полученные бирадикалы стабильны под воздействием сильного восстановителя аскорбата в течение более десяти часов.

N.B. Asanbaeva, S.A. Dobrynin, D.A. Morozov, N. Haro-Mares, T. Gutmann, G. Buntkowsky, E.G. Bagryanskaya. *Molecules* 2023, 28(4), 1926.

7. Исследование процессов радикальной контролируемой полимеризации и разработка новых подходов к управлению кинетики радикальной контролируемой полимеризации для

оптимизации условий и применение этих подходов для синтеза широкого круга соединений, в том числе полифторированных, применяемых в электронике, биомедицинских исследованиях и материаловедении.

7.1 Пентафторфенилвинилкетон: синтез, радикальная полимеризация, сополимеризация и деградация полимеров под действием УФ-излучения

Фторполимеры привлекают внимание благодаря своим ценным свойствам, таким как гидрофобность, химическая и термическая стабильность. Была исследована радикальная полимеризация нового фторированного винилового мономера, т.е. пентафторфенилвинилкетона (FPVK, рисунок 1), а также его сополимеризации со стиролом, метилвинилкетона и фенилвинилкетона.

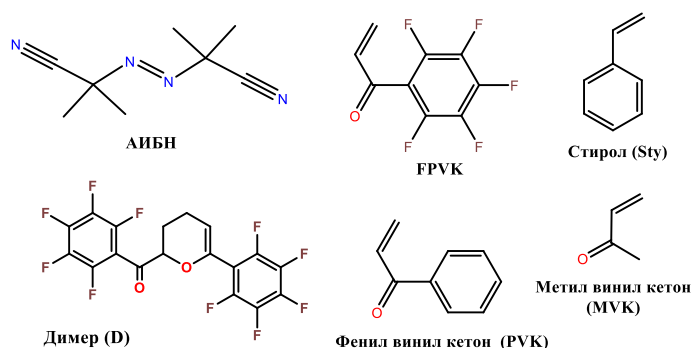


Рис. 8. Исследованные соединения

Гомополимеры на основе FPVK получали методом радикальной полимеризации с использованием АИБН в качестве инициатора и метилэтилового кетона в качестве растворителя (50% по объёму). При варьировании соотношения мономера и инициатора от 100:1 до 500:1 были получены образцы полиFPVK с молекулярной массой от 50 до 70 кДа. Сополимеризация FPVK со стиролом (Sty), метил винил кетоном (MVK) и фенил винил кетоном (PVK) была проведена с тремя соотношениями сомономеров в реакционной смеси: 3:1, 1:1, 1:3. В случае сополимеров FPVK с MVK и PVK соотношение мономерных звеньев в сополимере совпадает с соотношением мономеров в реакционной среде, что свидетельствует о том, что константы сополимеризации близки к 1. В случае сополимера FPVK со стиролом соотношение мономерных звеньев в сополимере составило примерно 1:1 вне зависимости от исходного состава реакционной смеси, что говорит о том, что константы сополимеризации $\ll 1$, иными словами, скорость кросс-полимеризации существенно превосходит скорость гомо-полимеризации, в итоге образующийся сополимер является альтернантным.

Полученные гомо- и сополимеры анализировали с помощью термического анализа, измерения угла контакта и устойчивости к УФ-излучению. Результаты показывают, что полиFPVK имеет несколько более высокое значение угла контакта (99° против 93°), на 40°C меньшее значение максимальной температуры скорости разложения и такую же способность к УФ-деградации по сравнению с нефторированным аналогом полиPVK (Таблица 1). Включение пентафторфенилвинилкетона в полистирол дает фоторазлагаемый сополимер с той же гидрофобностью и несколько более низкой температурой разложения (364°C против 415°C) по сравнению с чистым полистиролом.

Таблица 1. Краевые углы смачивания ($\theta_{\text{обв}}$, $n = 10$) и термические характеристики полученных (со)полимеров

Вход	M ₁	[M ₁]:[FPVK] ^a	M _n , кДа	Đ	θ _{obv} , °	T _r , °C	T _{mdr} , °C ^b
0	Sty	100:0	6.7	1.25	97,6±1,3	96	415
1	Sty	55:45	91.6	2.97	-*	na	368
2	Sty	51:49	92.8	3.36	98,2±0,8	na	364
3	Sty	41:59	93.4	2.74	-*	na	356
4	MVK	100:0	20.6	2.08	87,4±1,1	na	366
5	MVK	73:27	19.6	2.21	88. См.9±1.3	60	354
6	MVK	48:52	29.8	2.88	95. См.2±1.4	79	351
7	MVK	24:76	14.2	2.27	97,0±1.7	87	349
8	-	0:100	52.0	2.13	99,2±1,4	93	338
9	PVK	10 0:0	76.8	2.87	93,0±2,0	93	379
10	PVK	54:46	78.9	3.26	96,0±2,0	97	356

* Не определено; ^aв реакционной смеси; ^bT_{mdr} – температура максимальной скорости разложения

P.M. Kaletina, A.S. Vinogradov, N.O. Shaparenko, D.A. Parkhomenko, I.K. Shundrina, T.V. Mezhenkova, E.G. Bagryanskaya // Journal of Polymer Science, V. 61, Is. 20, 15 October 2023, Pp 2462-2474 doi:10.1002/pol.20230

7.2. Синтез магнитоактивных полимеров.

Клатрохелат **1** (рисунок 9) является сильным молекулярным магнетиком [Pavlov, A. A.; Savkina, S. A.; Belov, A. S.; Nelyubina, Y. V.; Efimov, N. N.; Voloshin, Y. Z.; Novikov, V. V., // Trigonal Prismatic Tris-pyridineoximate Transition Metal Complexes: A Cobalt(II) Compound with High Magnetic Anisotropy. // *Inorganic Chemistry* **2017**, 56 (12), 6943-6951]. Клатрохелат **1**, а также его аналоги содержащие ионы железа и никеля были модифицированы введением винильной группы в пара-положение фенильного кольца (соединения **2-4**, рисунок 2). Таким образом клатрохелаты **2-4** могут вступать в реакцию радикальной полимеризации, однако данные соединения твёрдые по агрегатному состоянию и слаборастворимы в органических растворителях, что делает невозможным получения их гомополимеров а также сополимеров с высоким содержанием клатрохелатов **2-4**.

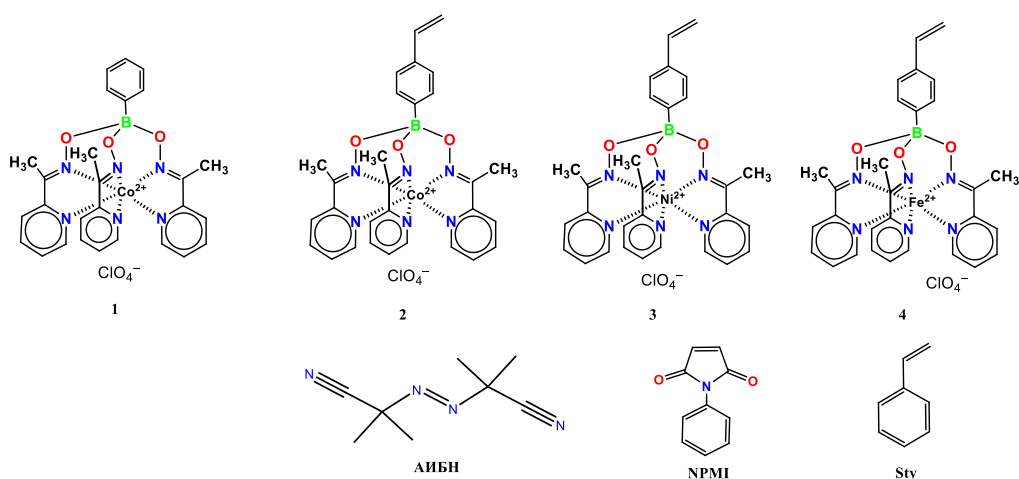


Рис. 9. Исследованные соединения

Эффективной стратегией включения клатрохелатов **2-4** в состав сополимера является использование сомономера, который характеризуется значением констант сополимеризации со стиролом $\ll 1$. N-фенил малеимид (NPMI) удовлетворяет данным требованиям, а сополимер NPMI со стиролом является классическим примером альтернантного сополимера. Были синтезированы сополимеры клатрохелатов **2-4** с NPMI и стиролом с массовой долей клатрохелатов в полученном сополимере около 10%. С целью достижения полной конверсии мономерных клатрохелатов в реакционной смеси NPMI был взят в двукратном избытке. Согласно данным ЯМР для реакционных смесей после 5 часов полимеризации при 50С, конверсия клатрохелатов **2-4** составила более 95%. Полученные сополимеры были исследованы методом магнитометрии (рисунок 3)

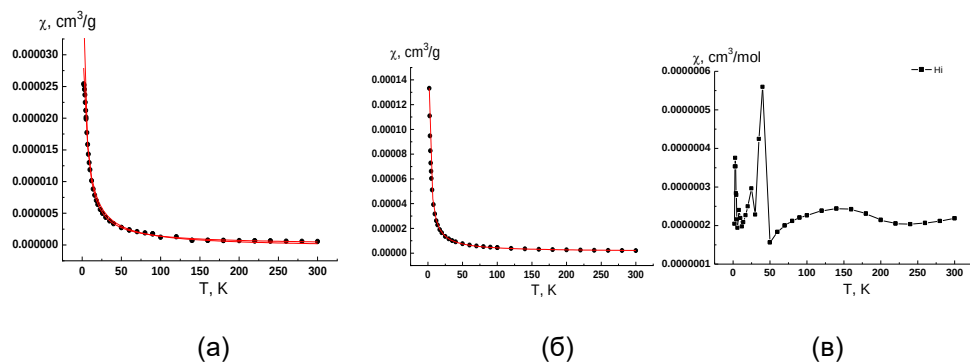


Рисунок 10. Температурная зависимость магнитной восприимчивости образцов а) поли(NPMI-co-2-co-Sty), б) поли(NPMI-co-3-co-Sty), в) поли(NPMI-co-4-co-Sty)

Ион железа в клатрохелате **4** находится в низкоспиновом состоянии, поэтому поли(NPMI-co-4-co-Sty) не проявляет магнитной активности. Оценка массовой доли клатрохелатов **2** и **3** в образцах поли(NPMI-co-2-co-Sty) и поли(NPMI-co-3-co-Sty) по результатам магнитометрических измерений, если допустить, что введение клатрохелата в полимер не изменяет магнитный момент иона металла, даёт значения 6.9% и 7.6% соответственно.

Аналогичные оценки были сделаны исходя из данных УФ-спектроскопии.

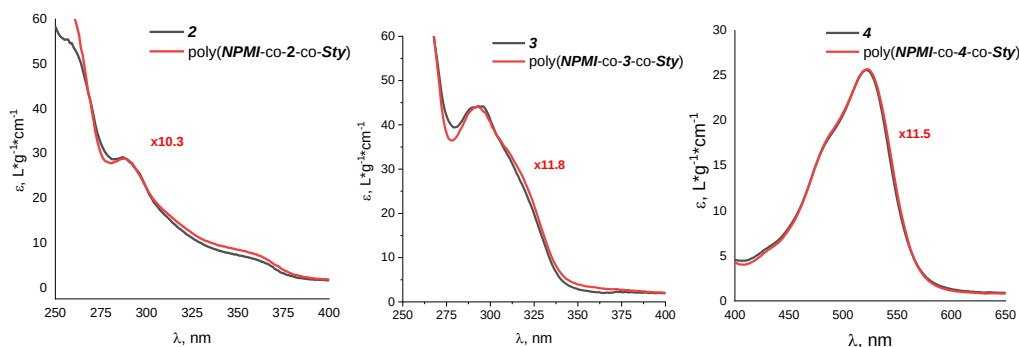


Рис.11. УФ-спектры клатрохелатов **2-4** и их сополимеров

УФ-спектры клатрохелатов **2-4** хорошо совпадают со спектрами их сополимеров в области $>275\text{nm}$ (рисунок 11), что позволяет предположить, что спектр мономерного клатрохелата слабо изменяется при его вхождении в полимерную цепь. Это, в свою очередь, позволяет оценить массовую долю клатрохелатов в составе сополимеров как 9.8%, 8.4% и 8.7% для клатрохелатов **2**, **3** и **4** соответственно.

Сопоставление данных по содержанию клатрохелатов в сополимерах, полученных из данных магнетометрии и УФ-спектроскопии позволяет сделать следующие выводы:

- 1) Введение клатрохелатов в полимерную цепь существенно не изменяет значение магнитного момента иона металла.
- 2) Успешно были получены магнитоактивные полимерные материалы поли(NPMI-co-**2**-co-Sty) и поли(NPMI-co-**3**-co-Sty) с весовым содержанием клатрохелатов около 8%.

По результатам исследований готовится статья в печать.

7.3 Динамическая ковалентная связь: способы активации связи C-OH в алкоксиаминах.

Материалы будущего во многом зависят от свойств, обусловленных "нестабильными" молекулами. Таким образом, динамические ковалентные связи (DCB) - это ковалентные связи, которые становятся лабильными под воздействием определенных стимулов и являются неотъемлемой частью разработки материалов нового поколения. Алкоксиамины R1R2NO-R3 демонстрируют уникальную C-O DCB, которая несимметрична между соседними O- и C-атомами. Эта связь может быть расщеплена гомолитически, гетеролитически и мезолитически в ответ на широкий спектр физических, химических и биологических стимулов, а кинетика и термодинамика расщепления может быть настроена по требованию путем изменения структуры R1, R2 и R3. Алкоксиамины легко включаются в полимеры посредством нитроксид-опосредованной полимеризации (NMP), однако их динамические ковалентные свойства еще не полностью использованы в материаловедении. Отчасти это объясняется тем, что сообщения об активации C-ON разбросаны по широкому кругу литературы по синтетической, физической и биологической химии, и всеобъемлющий обзор их отсутствует. В обзоре представлены и обсуждены 20 основных процессов активации C-OH с использованием УФ-света, поверхностного плазмонного резонанса, магнитотермии, электрохимии, химического окисления, протонирования, нековалентной связи, соникации, ферментативной активации и других, а также первичные примеры их применения.

Gérard Audran, Elena G. Bagryanskaya, Raphaël Bikanga, Michelle L. Coote, Olga Guselnikova, Chelsey L. Hammill, Sylvain R.A. Marquet, Philippe Mellet, Pavel S. Postnikov Progress in Polymer Science, V. 144, September 2023, 10176, IF=27.1

8. Разработка теоретических подходов описания спиновой динамики высокоспиновых систем – анизотропный g- тензор и дипольный алфавит Абрагама.

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, JS_1S_2 , где величина J пропорциональна обратному кубу расстояния между ПЦ и анизотропии их g-тензоров, 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 и появлению взаимодействия типа Дзялошинского-Мория. 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.

Maryasov A.G., Bowman M.K. Applied Magn. Reson., 54: 29-45, 2023. DOI: 10.1007/s00723-022-01512-9.

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

В 2023 году нами был разработан метод производных TAM FIN- ^{13}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.

В 2023 году была опубликована статья с описанием синтеза спиновых меток, включающих FIN- ^{13}C в качестве носителя неспаренного электрона.

Триарилметильные радикалы, синтезированные в НИОХ СО РАН, были применены для исследования улучшения результатов контроля гипоксических опухолей в трех различных типах опухолей с помощью клоногенного анализа в Чикагском университете. Для мультимодальной визуализации и радиотерапии были использованы три мышинные модели опухолей: аденокарциномы молочной железы MCa-4, плоскоклеточные карциномы SCC7 и фибросаркомы FSa. Для всех животных были получены зарегистрированные границы опухоли на T2-взвешенной МРТ, гипоксия, определенная по EPROI как $pO_2 \leq 10$ мм рт. ст. и границы усиления на КТ X-RAD 225Cх. Нагрузки 13 Гр направляли на гипоксические или равноинтегральные по объему оксигенированные участки опухоли и следили за их ростом. Для оценки вероятности локального контроля опухоли (LTCP) использовали анализ выживаемости Каплана-Мейера. Модель пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки отношения опасности прогрессирования опухоли при гипоксическом насыщении по сравнению с оксигенированным насыщением для каждого типа опухоли с учетом экспериментальных параметров, таких как радиочастота EPROI, объем опухоли, фракция гипоксии, а также задержка между визуализацией и лучевой терапией.

В полной группе трех типов опухолей наблюдалось значительное увеличение LTCP при лечении гипоксией по сравнению с кислородом ($p < 0,0001$). Влияние объема опухоли и фракции гипоксии на LTCP зависело от типа опухоли. Задержка между визуализацией и буст-терапией не оказала значимого влияния на LTCP для всех типов опухолей.

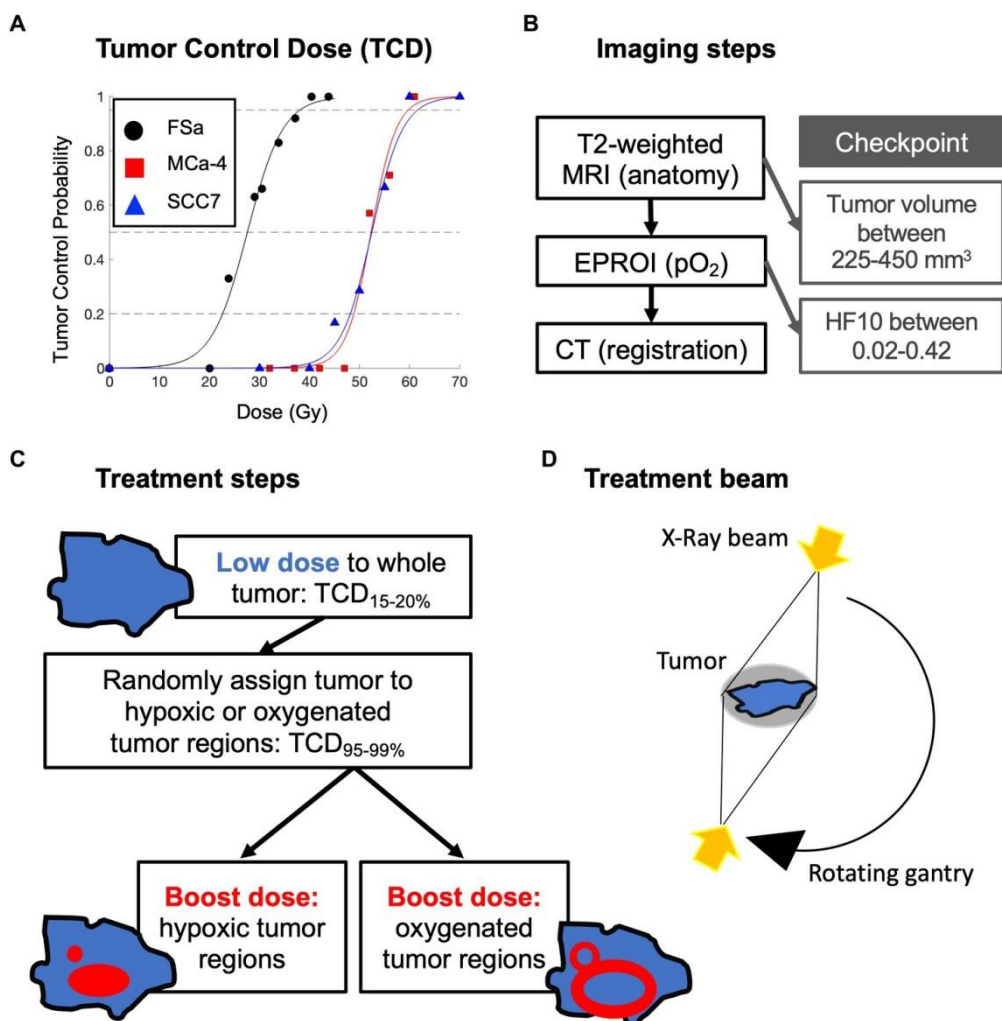


Рис. 12. Описание эксперимента: (А) начальные исследования контрольной дозы опухоли (ТCD) для определения типа опухоли с целью определения низких доз облучения всей опухоли и усиленных доз (доставляемых последовательно) в отдельном наборе животных; (В) порядок мультимодальной визуализации и контрольных точек для определения пригодности опухоли к лечению; (С) лечение всей опухоли с последующим случайным назначением усиленных доз с помощью (D) противоположных пучков рентгеновского излучения.

Данное исследование подтверждает, что ЭПР с усилением за счет эффекта Оверхаузера (EPROI) определяет местоположение устойчивых гипоксических областей опухоли для усиления облучения, увеличивая клоногенную LTCP, что потенциально повышает терапевтический индекс при трех типах опухолей. Доклинический абсолютный EPROI может обеспечить коррекцию клинических изображений гипоксии с помощью дополнительной клинической физиологической MPT.

J. Flores Martinez, M. Grana, M. Maggio, R.C. Mille, S.V. Sundramoorthy, M. Krzykawska-Serda, E. Pearson, B. Aydogan, R.R. Weichselbaum, V.M. Tormyshev, M. Kotecha, H.J. Halpern, I. Gertsenshteyn, B. Epel, M. Giurcanu, E. Barth, J. Lukens, K. Hall Front. Med., 2023, Sec. Nuclear Medicine, V.10 – 2023, doi: 10.3389/fmed.2023.1269689

10. Изучение спектров ЭПР устойчивых к восстановлению спиновых меток с высоким временем спиновой релаксации.

Известно, что циклические нитроксиды с несколькими щелочными алкильными заместителями, расположенными рядом с нитроксидной группой, демонстрируют гораздо более высокую устойчивость к биоредукции, чем их тетраметиланалоги. Среди так называемых "стерически экранированных" нитроксидов наиболее стабильными являются пирролидиновые производные. В спектрах ЭПР некоторых стерически экранированных пирролидин-1-оксидов наблюдались один или два крупных дополнительных дублета с константой около 0,2-0,4 мТл. Чтобы определить происхождение этих констант Сверх Тонкого Взаимодействия (СТВ), в лаборатории Азотистых Соединений НИОХ СО РАН была получена серия 2-R-2,5,5-триэтил-3,4-бис(гидроксиметил)-пирролидин-1-оксидов с метиленовыми группами, специфически обогащенными дейтерием, и нами были исследованы их стационарные спектры ЭПР. Кроме того, с помощью квантово-химических расчетов на уровне UB3LYP/def2-TZVP и NBO-анализа были исследованы нитроксиды. Очевидные константы были отнесены к СТВ σ -водородом в боковой цепи, причем основную роль играет вклад NBO-орбитали $\beta\pi^*(N-O)$ в естественную локализованную молекулярную орбиталь $\beta\sigma(C-H)$. Это взаимодействие эффективно, если этиловый заместитель находится в псевдоаксиальном положении кольца, а связь CH_2-CH_3 сонаправлена с N-O (параллельна ему). Кажущаяся константа Н увеличивается с ростом численности Больцмана данной конформации.

Yu.F. Polienko, S.A. Dobrynin, K.A. Lomanovich, A.O. Brovko, E.G. Bagryanskaya, I.A. Kirilyuk ACS Omega, 2023, 8, 41, 38723-38732 doi: 10.1021/acsomega.3c06090 IF=4.1

11. ^{13}C гиперполяризация вязких жидкостей путем переноса твердого эффекта 1H динамической ядерной поляризации в высоком магнитном поле

Динамическая ядерная поляризация (ДПЯ) широко используется в качестве метода повышения чувствительности ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Недавно была продемонстрирована

высокопольная ДПЯ в вязких жидкостях на ядрах ^1H с использованием узкополосных поляризующих агентов. В совместной работе с Франкфуртским университетом была расширена возможность применения ДПЯ в вязких средах на ядрах ^{13}C . Для гиперполяризации ядер ^{13}C твердотельный эффект ^1H ДПЯ был совмещен с последующим переносом поляризации ^1H на ^{13}C через нечувствительные ядра, усиленные переносом поляризации (INEPT). Этот подход был продемонстрирован с использованием триарилметильного радикала в качестве поляризующего агента и глицерин- $^{13}\text{C}_3$ в качестве аналита. Коэффициентов усиления ^{13}C оказались 45 при магнитном поле 9,4 Т и комнатной температуре.

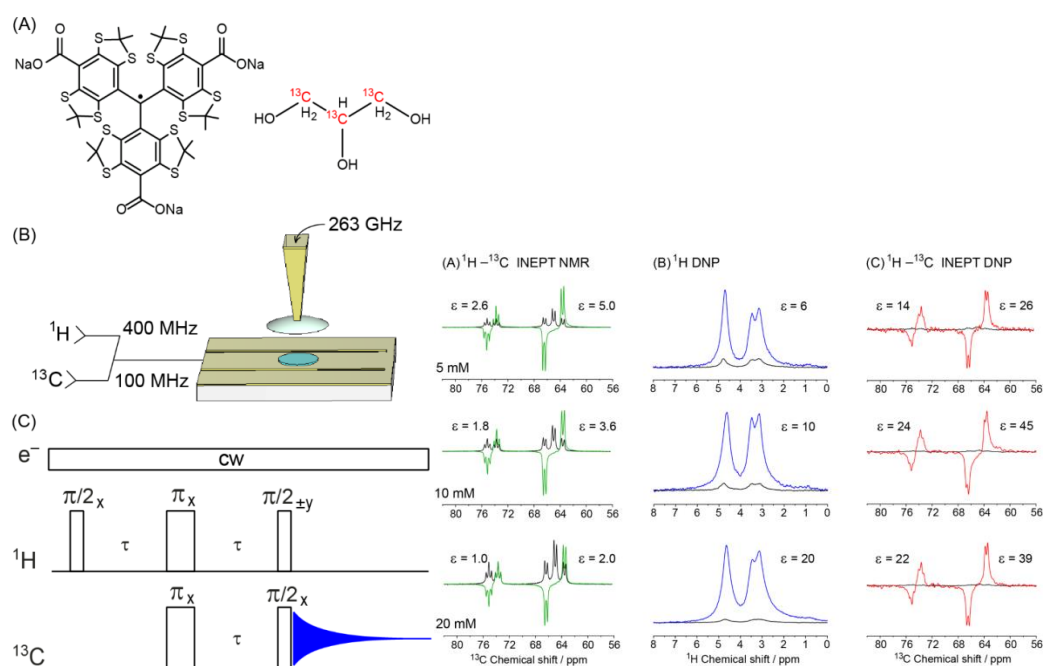


Рис. 13. Слева.- (A) Химическая структура финского тритила и глицерина- $^{13}\text{C}_3$. (B) Схема трехрезонансной зондирующей головки, способной одновременно вызывать резонансные переходы в жидком образце на трех частотах: ^1H на частоте 400 МГц, ^{13}C на частоте 100 МГц и спин электрона на частоте 263 ГГц. (C) Последовательность импульсов, использованная для достижения гиперполяризации ^{13}C с помощью твердотельного эффекта ^1H ДПЯ в сочетании с ^1H - ^{13}C INEPT. Длительность $\pi/2$ импульсов составляла 34 и 80 мкс для ^1H и ^{13}C , соответственно, а задержка импульса τ равнялась $1/4J_{\text{CH}}$, т.е. 1,7 мс. Микроволновое облучение проводилось в непрерывном волновом режиме. Справа - Спектры ^1H - ^{13}C INEPT ЯМР, (B) ^1H ДПЯ и (C) ^1H - ^{13}C INEPT ДПЯ, полученные при 9,4 Т с (красный, синий) или без (черный, зеленый) микроволнового облучения с использованием гиротронного источника 263 ГГц для глицерина- $^{13}\text{C}_3$ в присутствии тритила Финляндии в концентрации 5 мМ (вверху), 10 мМ (в середине) или 20 мМ (внизу). Эксперименты ЯМР или ДПЯ проводились с использованием головки Bruker BBI (A) или трехрезонансной головки (B, C). Спектры нормированы на однократное сканирование. Усиления измерялись по интенсивности сигнала и

12. Исследование свойств (стабильности, спектров ЭПР и электронной спиновой релаксации) новых нитроксильных радикалов, синтезированных в лаборатории Азотистых соединений НИОХ СО РАН.

Сайт-направленное спиновое мечение с последующим исследованием с помощью спектроскопии электронного парамагнитного резонанса - быстро развивающийся мощный биофизический метод

изучения структуры, локальной динамики и функций биомолекул с использованием импульсных методов ЭПР, наиболее широко используемыми спиновыми метками являются нитроксиды. Современные тенденции развития этого метода включают измерения непосредственно внутри живой клетки, а также измерения без глубокого замораживания (ниже 70 K), которые позволяют получить информацию, более соответствующую поведению исследуемых молекул в естественных условиях. Для таких исследований необходимы нитроксиды, которые устойчивы к действию биогенных восстановителей и обладают высоким временем спиновой релаксации (дефазировки), T_m. (1R(S),5R(S),7R(S),8R(S))-1,8-бис(гидроксиметил)-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил - уникальный нитроксид, сочетающий в себе эти свойства. В лаборатории Азотистых Соединений НИОХ СО РАН был разработан удобный метод синтеза этого радикала и изучили способы его функционализации. Получены перспективные спиновые метки, измерены параметры их спиновой релаксации T₁ и T_m, изучена кинетика восстановления аскорбатом.

Нами были измерены стационарные спектры ЭПР ряда нитроксидов 32 и 33, показанные на рисунке. В результате моделирования экспериментальных спектров с помощью программы EasySpin были получены магнитно-резонансные параметры. Для сравнения спектры 3-карбоксо-проксила (34) и 2,2,5,5-тетраметил-3-(((1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пирани-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил) метокси) метил) пирролидин-1-оксил (35). Измерения проводили в водных растворах и в толуоле. Уширение спектральных линий является типичной особенностью спироциклических нитроксидов. Это уширение обусловлено вкладом гиперфиновых взаимодействий неспаренного электрона с ядрами водорода на заместителях. В спектрах 34 и 35 при комнатной температуре вращение метильных групп приводит к усреднению СТВ на протонах.

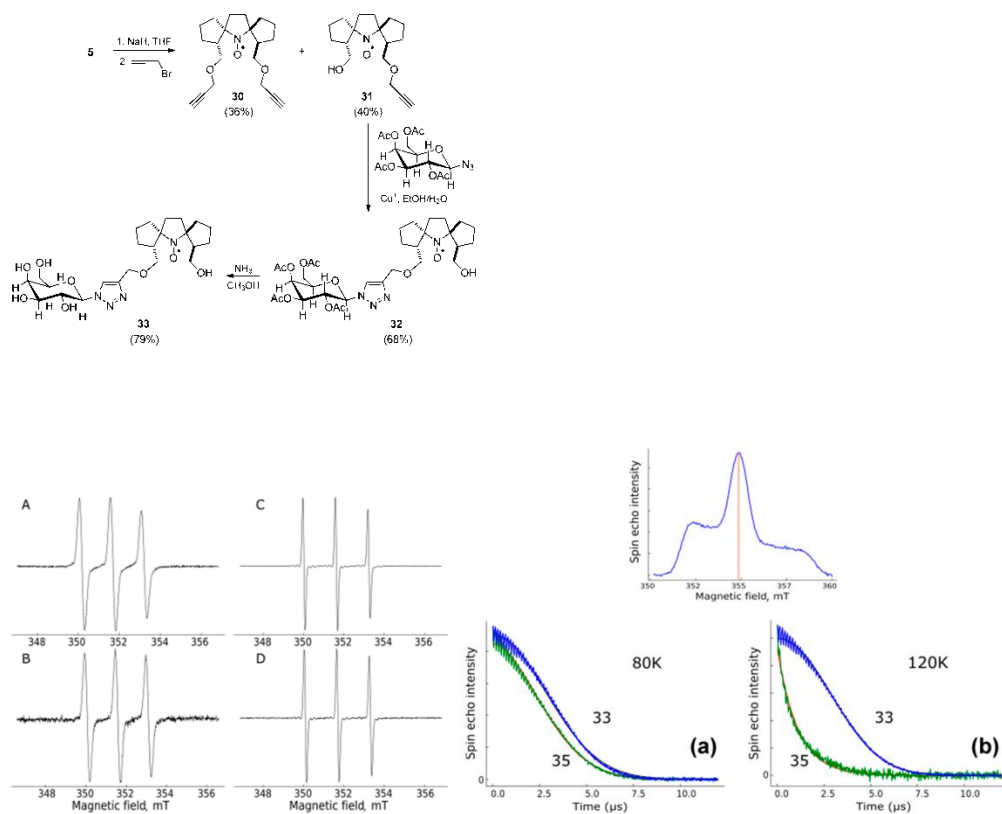


Рис. 14. Слева - Экспериментальные спектры ЭПР 0,1 мМ растворов нитроксидов 33 (А), 5 (Б), 35 (В) и 34 (Г) в водном растворе. Справа - Вверху: ЭПР-спектр 33, полученный с помощью эхо-детектирования. Красной линией показано положение магнитного поля, в котором измерялись времена спиновой релаксации электронов T_m и T₁. Экспериментальные огибающие затухания сигнала спинового эха в результате фазовой релаксации для

растворов 33 и 35 в воде-глицерине (1:1) при концентрации 0,5 мМ) и температурах: (а) 80 К, (b) 120 К; использовались СВЧ-импульсы длительностью $\pi/2$ импульса 20 нс и π импульса 40 нс, частота 9.70 ГГц, магнитное поле 354.8 мТл, соответствующее максимуму спектра; сплошные линии соответствуют данным моделирования по формуле $I = I_0 \times \exp(-t/T_2)$.

Yu.V. Khoroshunova, D.A. Morozov, D.A. Kuznetsov, T.V. Rybalova, Yu.I. Glazachev, E.G. Bagryanskaya, I.A. Kirilyuk Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(14), 11498; doi: 10.3390/ijms241411498 IF=5.6

Было показано, что стерически экранированные нитроксиды устойчивы к биовосстановлению. По этой причине они вызывают большой интерес в качестве спиновых меток и зондов для ЭПР и ЯМР in-cell и in vivo. Реакция формального [3 + 2] циклоприсоединения донорно-акцепторных циклопропанов с пропионитрилом позволила получить 1-пирролины, которые через несколько стадий были преобразованы в новые стерически экранированные ахиральные пирролидиновые нитроксиды.

Нами были исследованы из стационарные спектры ЭПР, получены их магнитно-резонансные параметры и скорость восстановления аскорбиновой кислотой.

A. I. Taratayko, S. Yu. Trakhinina, K. A. Lomanovich, I. A. Kirilyuk Tetrahedron Letters, V. 123, 23 June 2023, 154546 doi: 10.1016/j.tetlet.2023.154546 IF=1.8

РНФ 21-14-00219 «Изучение структуры и динамики биологических систем, моделирующих репарацию ДНК методами магнитного резонанса»

1. Синтезированы спиновые метки на основе триарилметильных радикалов для ковалентного связывания с протеинами и олигонуклеотидами, в том числе спиновые метки на основе триарилметильных радикалов с обогащением по ^{13}C , и отработаны новые способы введения триарилметильных меток в олигонуклеотиды. ^{13}C ТАМ оказались очень перспективными для измерения микровязкости в живых средах, в качестве спиновых меток, а также поляризующих агентов для динамической поляризации ядер.

Опубликовано четыре статьи с благодарностью гранту: Известия Академии наук, Серия химическая, 2021, N 12, стр. 2278.; Ж.Орган. химии, 2023, 59, № 6, 790-796; ХИУР. 2023, 31, 678-684; JACS, 2023, 145, 18, 10268-10274.

2. Синтезированы новые спиновые метки на основе нитроксильных радикалов для различных применений: для экспериментов по измерению нанометровых расстояний в ДНК дуплексах и их комплексах с белками, **рН-чувствительные метки, спиновые метки с жестким коротким линкером** с возможностью их ковалентной пришивки к биополимеру по двум положениям и обеспечивающим отсутствие мобильности метки, и позволяющие исследовать динамику протеинов.

Опубликована статья *Gels* 2022, 8(1),11.

3. Разработана методика 19F ENDOR с использованием триарилметильных радикалов. Синтезированы фторсодержащие ТАМ с короткими расстояниями между неспаренным электроном и атомом фтора. Показано, что проведение экспериментов в сильных магнитных полях позволяет экспериментально разрешить резонансные линии от ядер 19F и протонов, а длительное время релаксации тритилов помогает увеличить задержки между импульсами в экспериментах Mims ENDOR W-диапазона. В отличие от нитроксидов, возможно получение спектров только в одном резонансном положении из-за низкой анизотропии g-фактора ТАМ и существенному сокращению времени необходимого для проведения экспериментов. Показано, что измерения ENDOR в W-диапазоне фторированного N-

гомоцистеинилированного человеческого сывороточного альбумина позволяет исследовать процесс тиольного обмена между двумя белками РССР 2023.

Опубликована статья РССР, 24,10, 5982-6001.

Методом ^{19}F ENDOR (ДЭЯР) спектроскопии исследована структура и динамика 20-мерных ДНК дуплексов, меченных ТАМ на 5'-конце и с 2'-фтормодифицированным нуклеотидом на 3'-конце комплементарного олигонуклеотида в первом или втором положении от 3'-конца. Получены значения расстояний между центром ТАМ и атомами фтора, а также распределения этих расстояний. Проведено сравнение с результатами расчетов МД-моделирования и получена информация о терминальной структуре дуплексов ДНК.

Опубликована статья РССР, 2023, 25(35), 23454-23466.

4. Исследована кинетика раскрытия поврежденных пар в ДНК и ее роль в узнавании повреждений ферментами репарации.

Динамика 8-оксогуанина в ДНК: решающее влияние спаривания оснований и нуклеотидного контекста.

В число самых распространенных повреждений в ДНК входит 8-оксогуанин, возникающий при окислении одного из четырех нормальных оснований – гуанина. Если напротив гуанина в ДНК всегда стоит цитозин, то напротив 8-оксогуанина клеточными системами могут включаться либо цитозин, либо аденин, и второй случай приведет к мутации, если только специальная система репарации ДНК не исправит эту ситуацию. Дефекты генов, отвечающих за удаление 8-оксогуанина, значительно повышают риск развития онкологических заболеваний. Однако до сих пор точно не известно, как белки репарации ДНК узнают эту видоизмененную пару оснований. В нашей работе впервые экспериментально показано, что открытие и закрытие пар с 8-оксогуанином очень сильно зависит от того, какие основания расположены напротив повреждения и вокруг него. Мы адаптировали протокол ЯМР CLEANEX-PM для обнаружения имино-протонного обмена ДНК и проанализировали динамику охоG:C , охоG:A и их неповрежденных аналогов в нуклеотидных контекстах с различной энергией стэкинга. Даже в контексте плохого стэкинга пара охоG:C открывается не легче, чем G:C , что свидетельствует об отсутствии внеспирального захвата оснований с помощью Fpg/OGG1. В случае ОхоG напротив A внеспиральное состояние значительно заселено, что может способствовать распознаванию MutY/MUTYH. Полученные данные помогут лучше понять механизмы возникновения и предотвращения мутаций и усовершенствовать способы прогнозирования генетической предрасположенности к раку.

Опубликована статья JACS, 2023, 145, 10, 5613-5617.

5. *Изучена динамика комплементарных пар азотистых оснований додекамера Дрю–Дикерсона в милли-микросекундном временном масштабе по данным дисперсии ядерной спиновой релаксации R1ρ иминопротонов.*

Показано, что динамические процессы с характерными временами в милли-микросекундном масштабе не наблюдаются для всех комплементарных пар оснований, кроме предконцевых и концевых, вплоть до температуры 300 К. При этом динамика предконцевой G2 C11 пары сильно отличается, что приводит к выраженной зависимости значений релаксации R1ρ от мощности поля спинлока. Эти данные дополняют информацию о динамике комплементарных пар оснований, полученную ранее методом переноса намагниченности с воды за счет обмена. По результатам опубликована статья «Динамика комплементарных пар азотистых оснований додекамера Дрю–Дикерсона в милли-микросекундном временном масштабе по данным дисперсии ядерной спиновой релаксации R1ρ иминопротонов».

Опубликована статья ХИУР 31 (2023) 665–670.

6. Изучение механизмов непрямого узнавания поврежденной ДНК белками.

Методом многомерной ЯМР спектроскопии была исследована динамика остова неповрежденной и поврежденной ДНК, содержащей метоксиаминовое производное АП сайта. Были синтезированы дуплексы олигонуклеотидов, моделирующие неповрежденную и поврежденную ДНК, содержащую метоксиаминовое производное АП сайта и получен ЯМР-образец модельного дуплекса. Показано, что за исключением неправильной пары С-У, находящейся в середине дуплекса, все основания связаны по каноническому Уотсон-Криковскому типу. Сделан вывод о том, что пары С-Г, находящиеся между концевыми парами и парами АТ, являются прочным и образуются стабильные спирали В-типа. Обнаружено, что часть сигналов особенно С-У и близлежащих пар сужаются при повышении температуры, что свидетельствует о наличии быстрого обмена между структурами, за счет процесса протекающего в центральном фрагменте, который содержит неправильную пару С-У.

7. Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) – фермент репарации ДНК, который удаляет с 3'-конца цепи ДНК ковалентные комплексы ДНК-топоизомеразы 1 (Top1) в случае, если этот комплекс по какой-то причине стабилизирован. Синтезированы олигонуклеотидные субстраты, имитирующие природный субстрат Tdp1 и содержащих тритильную ЭПР метку на 3'-конце. Показано, что Tdp1 способна узнавать их в качестве субстрата, но при этом не гидролизовать 3'-модифицированный конец. Полученные методом импульсной дипольной ЭПР спектроскопии данные показали, что основной пик в распределении по расстояниям между нитроксильной и тритильной метками расположен на 2.7 нм, что свидетельствует о сближении спин-меченного цистеина в белке и 3'-конца ДНК в комплексе. Распределение по межспиновым расстояниям не изменяется при добавлении ингибитора. Измерены расстояния внутри третичного комплекса между нитроксильной меткой, расположенной в ферменте, и медью, локализованной в ингибиторе AF-512-3. Основной пик в распределении соответствует расстоянию 3 нм. Эти данные позволили впервые установить, что ингибитор в третичном комплексе локализуется на ферменте TDP1 или в непосредственной близости от него.

8. Методом ЭПР измерена рН в активном центре фермента с использованием синтезированных спиновых меток, чувствительных к рН/электростатике и к близости молекул воды. Получены рН-зависимости модельных спин-меченных олигонуклеотидов, дуплексов и комплексов спин-меченных дуплексов ДНК с одним и двумя разрывами белками Fpg (дикого типа или мутанта E2Q). Методом модуляции спинового эха (ESEEM) была изучена доступность спиновой метки в активном центре путем сравнения в дейтерированной воде для свободного дуплекса и в комплексе в Fpg и Fpg с мутацией E2Q.

РНФ 23-74-00009 «Компоненты динитрозильных комплексов железа - катионы нитрозония как блокаторы коронавирусной инфекции»

В основную задачу проекта «Компоненты динитрозильных комплексов железа – катионы нитрозония как блокаторы коронавирусной инфекции» на первый – 2023 год – входила проверка обнаруженного нами ранее (1) блокирующего действия вводимых последовательно аэрозолей растворов биядерных динитрозильных комплексов железа с глутатионом (Б-ДНКЖ-GSH) и диэтилдитиокарбамата (ДЭТК) на инфекцию сирийских хомячков коронавирусом SARS-CoV-2. Активным началом при таком воздействии, как предполагалось, могли выступать компоненты Б-ДНКЖ-GSH – катионы нитрозония (NO⁺), высвобождающиеся из этих комплексов при их разрушении под действием ДЭТК.

Как было показано нами ранее, появление в Б-ДНКЖ с тиол-содержащими лигандами, такими как Б-ДНКЖ-GSH, катионов нитрозония определяется механизмом их синтеза, в ходе которого молекулы

оксида азота (NO), попарно связываясь с ионом Fe²⁺, вступают в реакцию диспропорционирования, что и приводит к появлению в лигандной сфере Fe²⁺ катиона нитрозония, а также аниона нитроксила (NO⁻) (1). Протонирование последнего приводит к его удалению из лигандного окружения железа в форме молекулы нитроксила (HNO) с последующим включением в освободившееся лигандное место у железа другой молекулы NO. В результате возникает железо-динитрозильная группа, характеризующаяся резонансной структурой Fe²⁺(NO⁺)(NO). Предотвращение гидролиза NO⁺ в ней в анион нитрита (в результате взаимодействия с анионом гидроксидов), которое приводило бы к распаду железо-динитрозильной группы, обеспечивается включением в лигандное окружение Fe²⁺ двух тиол-содержащих лигандов с образованием моно- или биядерного ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами соответственно {(RS-)2Fe²⁺(NO⁺)(NO)} или [(RS-)2Fe²⁺(NO⁺)2(NO)2]. Высокая электрон-донорная активность атомов серы определяет перенос электронной плотности с этих атомов в ДНКЖ на катионы нитрозония, что приводит к нейтрализации положительного заряда на этих катионах, что тем самым блокирует взаимодействие NO⁺ с OH⁻ и сохранение ДНКЖ содержащими катионы нитрозония. При взаимодействии этих комплексов с ДЭТК последний перехватывает на себя из железо-динитрозильной группы железо-мононитрозильный фрагмент Fe²⁺(NO) с образованием стойких мононитрозильных комплексов железа с ДЭТК: (ДЭТК)2Fe²⁺(NO) – (МНКЖ-ДЭТК) (2). Тем самым нейтральные молекулы NO, входившие в состав ДНКЖ, «выходят из игры», тогда как другой нитрозильный лиганд ДНКЖ – катионы нитрозония выходят из комплексов в свободной форме и могут, связываясь с тиоловыми группами критически важных белков вируса и инфицированных им клеток (с образованием S-нитрозотиолов), оказывать токсическое действие на эти биосистемы, в частности, подавлять размножение вируса SARS-CoV-2.

Проведённые в рамках проекта исследования показали, что действительно при последовательной ингаляции в течение 20 минут 10 мМ диспергированных растворов Б-ДНКЖ-GSH + ДЭТК сирийским хомячкам происходит существенное снижение в тканях носовой полости и лёгких этих животных нагрузки коронавируса SARS-CoV-2 hCoV19/Russia-Vologda-171613-12-08/2020, высоко гомологичного оригинальному штамму Wuhan-Hu-1 (идентификатор GISAID). В тканях носовой полости концентрация вирусной РНК через 6 дней после проведения указанной одноразовой ингаляции снижалась в 9,11 раз, а в тканях лёгких – в 183,46 раз. Значение инфекционного титра в тканях носовой полости достоверно отличались от контрольных на 1,07 lg ТЦД50/мл. В тканях лёгких инфекционный титр снижался на 1,21 lg ТЦД50/мл по сравнению с контролем.

Блокирующее действие на вирус SARS-CoV-2 в организме хомячков оказывали и Б-ДНКЖ с меркаптосукцинатом (Б-ДНКЖ-МС), причём сами по себе без сочетанного действия ДЭТК. В носовой полости этих животных концентрация вирусной РНК при такой обработке снижалась по сравнению с контролем в 8,35 раз, а в тканях лёгких – в 2,15 раз. Значение инфекционного титра при этом в тканях носовой полости по сравнению с контролем снижались на 1,36 lg ТЦД50/мл. Не исключено, что эта активность Б-ДНКЖ-МС определяется низкой (по сравнению с Б-ДНКЖ-GSH) стабильностью этих комплексов, обеспечивающей их распад в тканях хомячков с высвобождением катионов нитрозония в отсутствие ДЭТК.

Полученные результаты позволяют надеяться, что на основе ДНКЖ с тиол-содержащими лигандами без добавления к ним ДЭТК, как и в его присутствии удастся создать лекарства, купирующие COVID-19.

Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов

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

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

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

АННОТАЦИЯ

Методом радикальной полимеризации получен новый амбиполярный полимер, содержащий электроноакцепторную пendantsкую группу на основе 1Н-тиоксантен-9-он S,S-диоксида.

Методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) и комбинации ЭПР-спектроскопии и потенциостатического электрохимического восстановления изучен 1,2,3,4-тетрафтордифенилен – прототип (прекурсор) амбиполярных органических материалов для органической электроники.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из важнейших задач микроэлектроники является разработка универсальной памяти, сочетающей в себе высокую производительность и неограниченное количество циклов переключения оперативной памяти и энергонезависимой флэш-памяти. Одним из наиболее перспективных кандидатов на такую память является мемристор, который считается четвертым фундаментальным пассивным элементом схемы для хранения информации в виде сопротивления. Наряду с рядом неорганических материалов, используемых для активных сред мемристоров, органические полимеры также считаются перспективными материалами для разработки мемристорных сред благодаря их хорошей пленкообразующей способности, совместимости с металлическими и полупроводниковыми платформами, структурной гибкости, простоте изготовления трехмерных запоминающих структур и достаточной термостойкости. Кроме того, ключевые электрические свойства органических полимеров, в частности ширину запрещенной зоны (E_g), можно легко варьировать, изменяя структуру полимерной цепи или химические структуры подвесных (боковых) групп, связанных с цепью.

Недавно нами были синтезированы новые термостойкие полиимиды (ПИ) с пendantsкими (боковыми) группами на основе 2-замещенных 9Н-тиоксантен-9-она и соответствующего S-диоксида, показавшие достаточно низкие потенциалы электрохимического восстановления и окисления, электрохромную активность, которая в области восстановительных потенциалов связана с образованием анион-радикалов пendantsких групп, и хорошую совместимость с ITO – и ++p-Si платформами с образованием достаточно однородного слоя полимера толщиной ~40 нм. Введение тиоксантеновых пendantsких групп позволило добиться вариации E_g в пределах 0.27 эВ и некоторого увеличения ширины запрещенной зоны по сравнению с родственным полиимидом, содержащим сопряженную с основной цепью антрахиноновую пendantsкую группу. Модельные запоминающие устройства, полученные на основе этих ПИ, продемонстрировали энергонезависимое WORM (write-once-read-many-times) поведение.

Основные результаты:

1.1. Синтез, молекулярно-массовые, электрохимические и термические характеристики нового амбиполярного сополимера метилметакрилата и 2-гидроксиэтилметакрилата, содержащего электроноакцепторную пendantsкую группу на основе 1Н-тиоксантен-9-он S,S-диоксида.

При постановке задачи синтеза (дизайне структуры) сополимера метилметакрилата и 2-гидроксиэтилметакрилата, содержащего электроноакцепторную пendantsкую группу на основе 1Н-тиоксантен-9-он S,S-диоксида мы исходили из наших предыдущих результатов по успешному использованию тиоксантенонов в качестве пendantsких групп в полиимидах. Поскольку 9Н-тиоксантен-9-он S,S-диоксидная структура (ThSO₂) обладает более сильными электроноакцепторными свойствами, чем не окисленная 9Н-тиоксантен-9-оновая структура, пendantsкая группа ThSO₂ будет представлять собой более «глубокую» ловушку электронов в процессе транспорта заряда через слой полимера. Поскольку ширина запрещенной зоны не модифицированного метилметакрилата довольно высока (4,5 эВ), введение ThSO₂ в качестве пendantsкой группы может привести к появлению электронных ловушек с граничными орбиталями, лежащими «внутри», запрещенной зоны сополимера метилметакрилата. Таким образом, основная идея состояла в том, чтобы синтезировать сополимер с «внутренними» электронными ловушками для последующей разработки мемристорных устройств на основе этого полимера.

Сополимер, содержащий ThSO₂ пendantsкую группу (PMMA-2) получали методом химической модификации сополимера этилметакрилата и 2-гидроксиэтилметакрилата с мольным соотношением звеньев b:a=66:34 по схеме 1

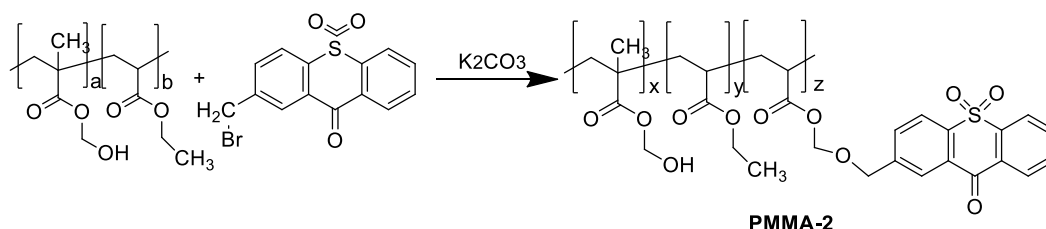


Схема 1.1. Химическая модификация сополимера этилметакрилата и 2-гидроксиэтилметакрилата с мольным соотношением звеньев b:a=66:34.

Полученный сополимер растворяли в растворе ДМФА, добавляли двукратный избыток K₂CO₃ относительно мольного содержания 2-гидроксиэтилметакрилатных звеньев в сополимере и эквивалентное количество 2(бромметил)-9Н-тиоксантен-9-он-10,10-диоксида. Реакцию проводили при температуре 70 °С в течение 2.5 ч. Полученный полимер очищали двукратным переосаждением в этанол, высушивали до постоянного веса при температуре 80 °С в течение суток. Структура полученного сополимера подтверждена методом ¹Н-ЯМР (Рис.1.1). Мольное соотношение звеньев в сополимере PMMA-2 x:y:z= 59:34:7

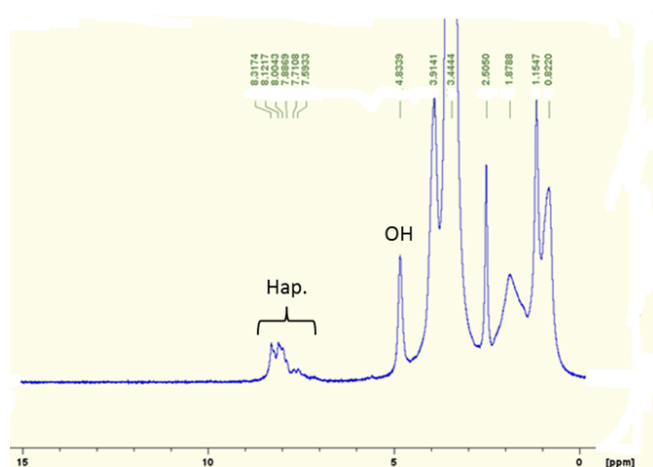


Рисунок 1.1. ¹Н-ЯМР спектр сополимера PMMA-2 в DMSO-d₆.

Молекулярно-массовые характеристики РММА-2 получены с помощью гель проникающей хроматографии на хроматографе Agilent LC-1200 (Agilent Technologies, США), оснащенного колонкой для смешивания с гелем PL 1110-6500 толщиной 5 мкм. В качестве элюента использовали тетрагидрофуран со скоростью потока 1 мл/мин при 40°C. Для калибровки хроматографа использовали стандарты полистирола фирмы Waters company (США).

Термогравиметрический анализ (TGA) и дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) проводили с использованием синхронного термоанализатора STA 409 (Netzsch, Германия) при скорости нагрева 10°C/мин. Температура стеклования (T_g) была определена по кривым DSC как центр перехода во втором цикле нагрева в потоке гелия. Результаты представлены в Табл.1.

Таблица 1. Выход, молекулярные массы, индекс полидисперсности, температура стеклования (T_g) и результаты термогравиметрического анализа полимера РММА-2.

Полимер	Выход, %	M_n, kDa	M_w, kDa	PDI ^a	$T_g, ^\circ C$	$T_{3\%}, ^\circ C$ He
РММА-2	92	27	42	1.56	157	250

^a Индекс полидисперсности (M_w/M_n).

РММА-2 обладает молекулярно-массовыми характеристиками, достаточными для образования однородных тонких пленок с хорошей морфологией на Si и ITO подложках, поэтому может быть использован для изготовления резистивных запоминающих устройств, качественных с точки зрения морфологии рабочего слоя.

РММА-2, содержащий помимо электроноакцепторной тиоксантенсульфоновой пendantsкой группы еще и OH- группу (Схема 1), после осаждения в процессе синтеза неожиданно оказался очень слаборастворимым практически во всех растворителях, кроме ДМСО и амидных растворителей. На наш взгляд, это связано с образованием прочных межмолекулярных водородных связей за счет имеющихся гидроксильных групп в структуре РММА-2.

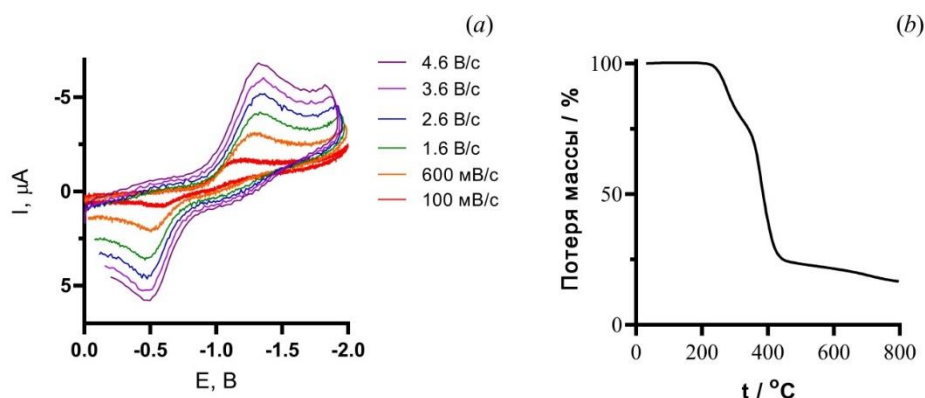


Рисунок 1.2. ЦВА пленки сополимера РММА-2 на Pt рабочем электроде в ацетонитриле (a) и термограмма РММА-2 (b).

Потенциал катодного пика ЦВА тонкой пленки сополимера РММА-2 (-1.17 В, 100 мВ/с, отн. н.к.э) близок к величине соответствующего потенциала прекурсора – 2-метил-1Н-тиоксантен-9-он S,S-диоксида (-1.12 В), что указывает на природу ловушек электронов в РММА-2 как пendantsких групп

ThSO₂. Вместе с тем, в отличие от тонких пленок полиимидов с пendantsкими группами тиоксантенонового ряда [9], перенос электрона в пленке сополимера РММА-2 оказался неожиданно медленным. Медленная кинетика электронного переноса приводит к сильному уширению ЦВА-волны и существенной зависимости потенциалов катодного и анодного пиков от скорости развертки потенциала (Рис.1.2а). Вместе с тем, практически одинаковые по модулю величины токов катодного и анодного пиков ЦВА пленки РММА-2 указывают на устойчивость восстановленной формы сополимера, то есть на устойчивую природу однократно заполненных ловушек, а достаточно низкое значение восстановительного потенциала означает положение уровней электронных состояний «заполненной» ловушки внутри E_g сополимера. Отметим также, что ThSO₂ пendantsкая группа является более «глубокой» ловушкой по сравнению с ее неокисленной формой, что может заметно повлиять на природу транспорта заряда в соответствующих резистивных запоминающих устройствах на основе РММА-2.

Термогравиметрический анализ РММА-2 показал довольно высокую температуру стеклования и хорошую термоустойчивость сополимера. Это позволит подобрать оптимальные условия для напыления противоэлектродов при изготовлении резистивных МДМ/МДП структур с использованием напылительной установки “Acadenvac” методами как термического напыления, так и, возможно, магнетронного.

Отметим также очень высокую адгезию РММА-2 на Pt рабочем электроде при электрохимических исследованиях. Так, при развертке потенциала до – 2.0 В (отн. н.к.э) не наблюдалось уменьшения токов обоих пиков ЦВА, связанное с отслоением полимерной пленки от электрода (рис. 1.2а).

1.2. Исследование электрохимических свойств и стабильности одноэлектронно восстановленных/окисленных форм 1,2,3,4-тетрафтордифенилена - прототипа каркасной структуры для создания электроактивных фторсодержащих амбиполярных материалов.

С помощью реакции кросс-сочетания Ульмана синтезирован 12π-электронный 1,2,3,4-тетрафтордифенилена (**2**) - прототип каркасной структуры для создания электроактивных фторсодержащих амбиполярных материалов (Рис.1.3). Согласно дескриптору NICS 4-членное кольцо соединения **2** является антиароматическим, а 6-членные кольца – ароматическими. Введение атомов фтора в одно из колец заметно уменьшает антиароматичность первого и увеличивает ароматичность второго по сравнению с архетипическим дифениленом.

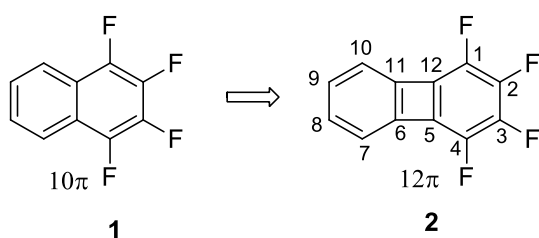


Рисунок 1.3 Структура 1,2,3,4-тетрафтордифенилена.

Соединения **1,2** обладают электрохимической окислительно-восстановительной активностью. На циклических вольтамперограммах (ЦВФ) соединений **1** и **2** в MeCN при низкой скорости развертки потенциала $\nu = 100 \text{ мВ с}^{-1}$ наблюдаются необратимые пики восстановления и окисления (1C и 1A, соответственно). Однако, в отличие от **1**, увеличение $\nu > 300 \text{ мВ с}^{-1}$ для окисления и $\nu > 900 \text{ мВ с}^{-1}$ для восстановления приводит к появлению соответствующих пиков восстановления/окисления на обратных ветвях развертки потенциала **2**, что свидетельствует о наличии нестабильных при низких скоростях развертки ион-радикалов **2**, а также позволяет точно оценить соответствующие значения E_{1/2}. Оценка CV-оценка энергетической разницы ($\Delta\epsilon$) между граничными МО соединений **1** и **2**

достаточно хорошо согласуется с данными квантовохимических расчетов DFT, согласно которым $\Delta\epsilon$ у **2** меньше, чем у **1** (Рис.1.4, Табл. 1).

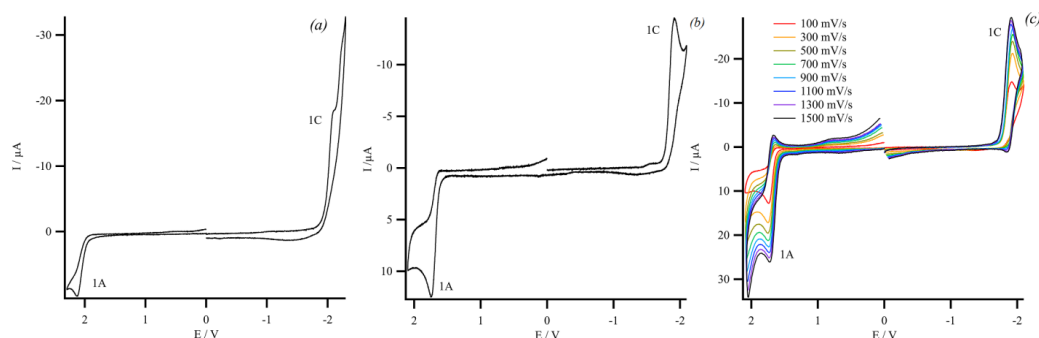


Рисунок 1.4. Циклические вольтамперограммы соединений **1** (а) и **2** (b) в MeCN при скорости развертки потенциала $\square = 100 \text{ мВ с}^{-1}$, а также ЦВА **2** при различных $\square$, (обозначено цветом) (с). В качестве поддерживающего электролита использовали 0,1 М Et₄NClO₄, а в качестве электрода сравнения - насыщенный каломельный электрод (н.к.э.).

Таблица 1. Потенциалы начала, потенциалы пика и $E_{1/2}$ циклических вольтамперограмм соединений **1** и **2**, а также разности граничных МО ($\Delta\epsilon$), определенных методами ЦВА и DFT.

Соед.	CV ^{a-c}			$\Delta\epsilon$, ЦВА ^d /DFT ^e				
	Восстановление			Окисление				
	E_{onset}^f	E_p^{1C}	E_p^{1A}	$E_{1/2}^{\text{Red}}$	E_{onset}^f	E_p^{1A}	E_p^{1C}	$E_{1/2}^{\text{Ox}}$
1	-1.94	-2.10	—	-2.05 ^g	1.96	2.13	—	2.06 ^g
2	-1.78 ^h	-1.93 ^h	-1.85 ^h	-1.89	1.60 ⁱ	1.75 ⁱ	1.64 ⁱ	1.70

^a $E_p^{1C(1A)}$ and $E_{1/2}^{\text{Red(Ox)}}$ в Вольтах, отн. н.к.э., $\Delta\epsilon$ в эВ. ^b Получено для раствора MeCN относительно н.к.э. ^c $E_{1/2}^{\text{Red}}$ отн. н.к.э., ^d Рассчитано относительно стандарта - ферроцена (Fc) в MeCN, эВ; ^e B3LYP/6-311++G(d,p), эВ; ^f Потенциал начала отсчета измерен на том же $\square$, что и E_p . ^g Приблизительные значения ($\square 0.01 \text{ В}$) рассчитаны по соответствующим значениям E_{onset} и E_p , измеренным при том же $\square$. ^h Измерено при $\square = 900 \text{ мВ с}^{-1}$. ⁱ Измерено при $\square = 300 \text{ мВ с}^{-1}$.

Понижение температуры до -20 °С и использование комбинации потенциостатического электролиза и ЭПР-спектроскопии позволило однозначно обнаружить катион-радикал [**2**]^{•+} (Рис.1.5). Согласно расчетам DFT, π^* -ОЗМО [**2**]^{•+} является существенно разрыхляющей (Рис. 1.5) а при превращении **2** в [**2**]^{•+} расстояния связей С-С между 6-членными циклами и расстояния С-F сокращаются (С-С - до ~1,46 Å).

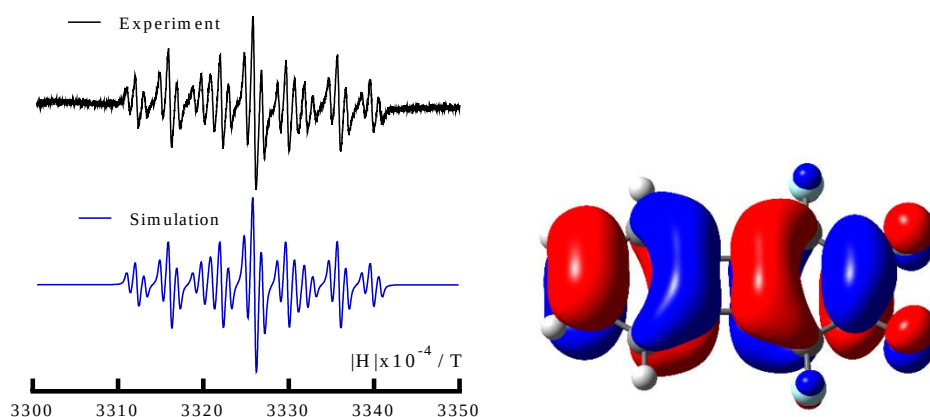


Рисунок 1.5. Спектр ЭПР $[2]^{\bullet+}$ (слева), экспериментальные и рассчитанные константы ИСТВ, а также его π^* -ОЗМО $[2]^{\bullet+}$ (справа): константы ИСТВ (mT), эксперимент / UB3LYP/6-31+G(d) с учетом растворителя (MeCN) по модели PCM / SMD 0.990 / 0.901 ($2\pi^{19}\text{F}_{2,3}$), 0.386 / $\square$ 0.416 ($2\pi^1\text{H}_{8,9}$), 0.098 / $\square$ 0.127 ($2\pi^{19}\text{F}_{1,4}$), 0.016 / 0.043 ($2\pi^1\text{H}_{7,10}$); нумерация атомов см. схему 1.

Попытка аналогичного детектирования анион-радикала $[2]^{\bullet-}$ в интервале температур $\square 10 / -30$ °C при потенциале электролиза -1,9 В привела к получению спектра ЭПР не идентифицированного продукта. Это вещество может быть продуктом элиминирования F⁻ из $[2]^{\bullet-}$ и последующей рекомбинации нейтральных радикалов, либо продуктом нуклеофильного замещения атома F в **2** на HO $\square$ из-за наличия остаточной воды в области рабочего электрода с последующим одноэлектронным восстановлением в обоих случаях. Следует отметить, что высокая нестабильность анион-радикалов при попытке получения в обычных условиях характерна для фторированных ароматических соединений, таких как C6F672, **1**, и ожидаема для антиароматических соединений, таких как **2**.

Отметим также, что исследования транспорта заряда в поликристаллическом тонком слое соединения **2** показало, что в твердой фазе **2** является диэлектриком, а не полупроводником, что может быть объяснено широкой запрещенной зоной (Табл.1), а увеличение подвижности заряда требует расширения молекулярного каркаса в сторону частично фторированных [n]фениленов ($n \geq 2$).

ВЫВОДЫ (Пункт 1)

1. Сополимер этилметакрилата и 2-гидроксиэтилметакрилата с пendants группой тиоксантенондиоксидного ряда (PMMA-2) образуется с хорошим выходом путем химической модификации сополимера этилметакрилата и 2-гидроксиэтилметакрилата с мольным соотношением звеньев b:a=66:34 2-бромметил-1Н-тиоксантен-9-он S,S-диоксидом.
2. PMMA-2 обладает хорошими молекулярно-массовыми характеристиками для образования тонких пленок на различных подложках, относительно высокой температурой стеклования и термической устойчивостью, достаточной для изготовления на его основе структур МДМ и МДП типа.
3. PMMA-2 проявляет восстановительную электрохимическую активность, обусловленную присутствием в его структуре электроноакцепторной пendants группы ThSO₂. Последняя образует долгоживущие одноэлектронно-восстановленные (анион-радикальные) состояния, тем самым играя роль ловушек электронов в процессе транспорта заряда в пленке PMMA-2. Перенос электрона на пленку PMMA-2 является медленным.

4. 1,2,3,4-тетрафтордифенилен, представляющий собой 12π-электронную молекулу и рассматриваемый как прототип каркасной структуры для синтеза новых амбиполярных органических материалов для органической электроники, обладает восстановительной и окислительной электрохимической активностью, и при пониженных температурах в условиях электрохимического окисления дает катион-радикал π-типа.

5. Согласно данным ЦВА, разность энергий граничных МО у 1,2,3,4-тетрафтордифенилен составляет ~3.6 эВ, то есть вещество в твердой фазе является диэлектриком, что было подтверждено исследованиями транспорта заряда в его тонкой поликристаллической пленке. Вместе с тем, электрохимическая активность 1,2,3,4-тетрафтордифенилен позволяет рассматривать его в качестве прекурсора для получения амбиполярных органических материалов, в частности, в качестве цепного блока/пендантной группы электроактивных полимеров, используемых как рабочих слоев в мемристорных устройствах.

Пункт 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.

АННОТАЦИЯ

С целью дальнейшего совершенствования бисарилиминных каталитических систем полимеризации этилена синтезированы не известные ранее бутан-2,3-бисарилиминные комплексы дибромиды никеля – [2,3-бис(2,4-добензгидрил-6-циклоалкилфенилимино)бутан]кобальт(II) дибромиды, по схеме, включающей конденсацию 2,3-бутандиона с 6-циклоалкиланилинами или их гидрохлоридами с последующим комплексообразованием с дибромидом никеля NiBr_2 по унифицированной методике. , показана пригодность рассматриваемых бутан-2,3-бисарилиминных комплексов дибромиды никеля для промышленного использования.

Синтезирован широкий набор не известных ранее гибридных салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана – бис{2-[(4-аллилокси-2,3,5,6-тетрафторфенилимино)метил]-4- R^2 -6- R^1 -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)салицилальдимино с $\text{TiCl}_2(\text{OPr-i})_2$.

Показано, что разработанная каталитическая система полимеризации этилена дает порошкообразный сверхвысоко-молекулярный полиэтилен $[(4.3\text{--}16.0) \times 10^6 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}]$ с низким количеством межмолекулярных зацеплений (неспутанный СВМПЭ) с кристаллическостью до 97% и насыпной плотностью не выше $0.1 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$. Каталитическая система является высокоактивной (до $27.8 \times 10^6 \text{ гПЭ} \cdot \text{мольTi}^{-1} \cdot \text{МПа} \cdot \text{C}_2\text{H}_4^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$) в температурном интервале 10-60°C. Показано, что в процессе полимеризации комплексы самопроизвольно иммобилизируются на макромолекулах СВМПЭ. Катализаторы на основе изученных комплексов обладают потенциалом промышленного применения, поскольку получающиеся реакторные порошки неспутанного СВМПЭ пригодны для производства высокомолекулярных высокопрочных нитей и волокна современным наукоёмким технологически более совершенным, экономичным и экологически безупречным способом, основанным на твердотельной деформационной обработке реакторных порошков.

ВВЕДЕНИЕ

Полиэтилен и полипропилен производятся в РФ на закупленных у иностранных фирм заводах. Все российские производства полиолефинов используют импортные катализаторы. В этой связи актуальной является задача обеспечения технологического суверенитета на основе разработки

отечественных катализаторов последнего поколения, использование которых способно повысить возможности старых производств и ослабить зависимость от западных технологий.

Наиболее перспективными являются каталитические системы на основе постметаллоценовых комплексов титана, железа, никеля и кобальта благодаря простоте синтеза таких комплексов, меньшей чувствительности к кислороду, влаге и полярным примесям в мономере и растворителе. Преимуществом таких каталитических систем является практически неограниченная возможность получения любого сочетания характеристик полимера варьированием строения комплекса и внешних условий. Совершенствование каталитических систем полимеризации этилена направлено на поиск и выявление высокоактивных, термостабильных и способных поддерживать постоянный уровень активности кандидатов, пригодных для промышленного применения.

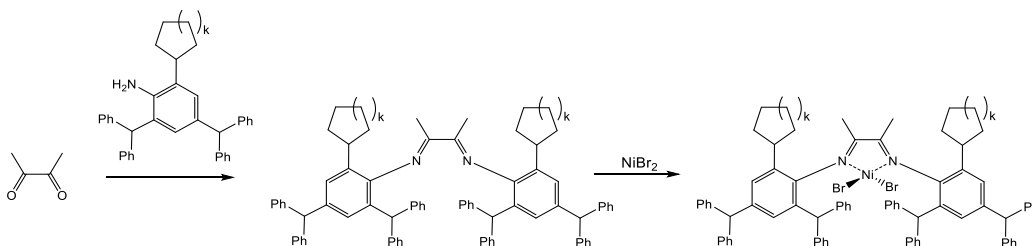
Для достижения высокой эффективности промышленного производства высокоразветвленного полиэтилена желательно иметь в распоряжении высокопроизводительную каталитическую систему, позволяющую за счёт варьирования внешних условий полимеризации управлять значением ММ и ММР получающегося полимера в широком диапазоне, поскольку в таком случае переход к производству полимера с другим желаемым значением ММ и ММР возможен без перенастройки производственного оборудования, неизбежной при замене каталитической системы.

Особое значение имеет разработка новых самоиммобилизирующихся салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана, позволяющих получать СВМПЭ с малым количеством молекулярных зацеплений макромолекул, поскольку реакторные порошки такого СВМПЭ могут перерабатываться в высокопрочное высокомолекулярное волокно простым, безопасным, высокопроизводительным методом холодного формования.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ (Пункт 2)

2.1. Эластомерный высокомолекулярный высокоразветвленный полиэтилен образуется при сополимеризации этилена с α -олефинами или гомополимеризации α -олефинов при использовании определённых вариантов катализаторов Циглера-Натта, металлоценовых или постметаллоценовых комплексов переходных металлов в присутствии алюминийорганических или борорганических соединений-активаторов. Известные каталитические системы на основе бисарилиминных комплексов и алюминийорганических соединений, характерной чертой которых является увеличение количества разветвлений при увеличении температуры полимеризации, способны производить высокомолекулярный высокоразветвленный полиэтилен.

С целью дальнейшего совершенствования бисарилиминных каталитических систем полимеризации этилена синтезированы не известные ранее бутан-2,3-бисарилиминные комплексы дибромиды никеля – [2,3-бис(2,4-добензгидрил-6-циклоалкилфенилимино)бутан]кобальт(II) дибромиды, по схеме, включающей конденсацию 2,3-бутандиона с 6-циклоалкиланилинами или их гидрохлоридами с последующим комплексообразованием с дибромидом никеля NiBr_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. 2. Спектр ЯМР C^{13} полиэтилена, полученного на каталитической системе на основе циклогексильного комплекса.

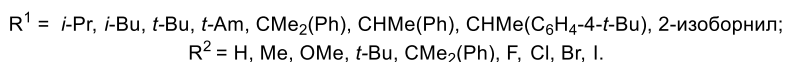
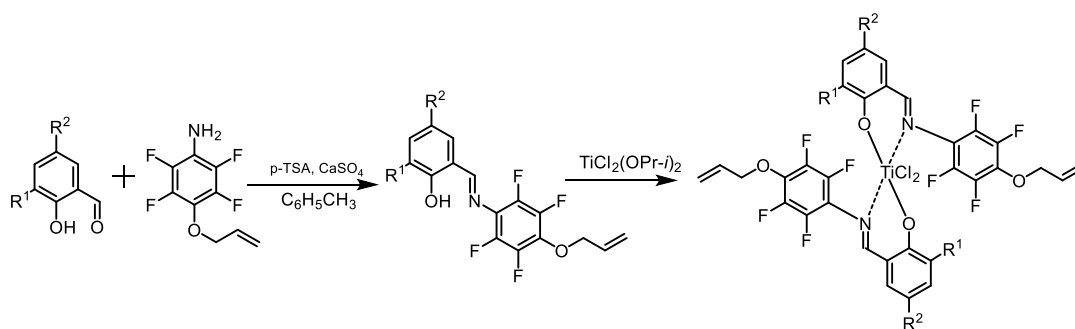
Механические свойства этих образцов полиэтилена, измеренные при температуре 30°C и 60°C, подтвердили предположение, что степень кристалличности и молекулярная масса являются основными факторами, влияющими на прочность при растяжении и деформационное удлинение при разрыве ($\epsilon_b = 353\text{--}861\%$). Кроме того, деформационные испытания показали, что полученные полиэтилены обладают хорошей эластичностью (47.4–71.2%), соответствующей термоэластопластам.

Таким образом, показана пригодность рассматриваемых бутан-2,3-бисарилиминных комплексов дибромида никеля для промышленного использования.

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

2.2. Известные салицилальдарилиминные комплексы дихлорида титана(IV), структура которых способствует их самоиммобилизации на растущей макромолекуле в процессе полимеризации этилена, обеспечивают возможность получения высоко-кристаллических реакторных порошков сверхвысокомолекулярного полиэтилена, макромолекулы которого уложены в стопки кристаллических ламелей с низким числом зацеплений. СВМПЭ такой морфологии (неспутанный СВМПЭ) является ценным полимером, поскольку пригоден для получения сверхвысокопрочного и высокомодульного волокна технологически простым, безопасным, экологичным и малозатратным способом «холодного формования».

С целью дальнейшего совершенствования самоиммобилизирующихся каталитических систем полимеризации этилена синтезирован широкий набор не известных ранее гибридных салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана – бис{2-[(4-аллилокси-2,3,5,6-тетрафторфенилимино)метил]-4- R^2 -6- R^1 -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)салицилальдимино с $TiCl_2(OPr-i)_2$. 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.



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 Е-изомерами. В спектрах ЯМР 1H комплексов присутствуют близко-расположенные сигналы протонов $HC=N$ -групп в области 8.02-8.43 м.д., что указывает на присутствие нескольких стереоизомерных форм комплексов.

При активации МАО все комплексы являются высокоактивными (до $27.8 \times 10^6 \text{ г(ПЭ)} \cdot \text{моль(Тi)}^{-1} \cdot \text{МПа(C}_2\text{H}_4)^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$) в температурном интервале 10-60°C. Каталитическая система позволяет получать реакторные

порошки неспутанного СВМПЭ с ММ от 4.4 до 16.0×10^6 г·моль⁻¹, $T_{пл}$ 137-144°C, с высокой кристалличностью (до 97%) и низкой насыпной плотностью (не выше 0.1 г·см⁻³).

При изменении молярного соотношения Al/Ti с 250 до 1500 при 20° и 40°C наибольшая активность наблюдалась при молярном соотношении 1000 (18.02×10^6 г(пэ)·моль(Ti)⁻¹·МПа(С₂H₄)⁻¹·ч⁻¹ и 25.18×10^6 г(пэ)·моль(Ti)⁻¹·МПа(С₂H₄)⁻¹·ч⁻¹). С увеличением соотношения Al/Ti молекулярные массы полученного полиэтилена увеличиваются с 5.00×10^6 г·моль⁻¹ до 9.40×10^6 г·моль⁻¹ при 20°C и с 5.40×10^6 г·моль⁻¹ до 11.00×10^6 г·моль⁻¹ при 40°C. По-видимому, для рассматриваемых комплексов увеличение концентрации алюминия не усиливает перенос цепи на алюминий.

При изменении температуры полимеризации этилена в интервале от 10 до 60°C максимальная активность наблюдалась при 40°C. С повышением температуры молекулярная масса полученного полиэтилена увеличивалась до максимума при 40°C до 8.40×10^6 г·моль⁻¹ и снижалась до 6.30×10^6 г·моль⁻¹ при 60°C. Уменьшение молекулярной массы полиэтилена с ростом температуры полимеризации свыше 40°C принято интерпретировать как усиление дезактивации активных центров и как ускорение переноса цепи при повышенной температуре.

В процессе полимеризации наблюдается быстрое линейное увеличение молекулярной массы полиэтилена с 6.50×10^6 г·моль⁻¹ до 7.60×10^6 г·моль⁻¹ в интервале от 5 до 60 минут. Такое поведение каталитической системы свидетельствует в пользу представлений о реализации если не живой, то, по меньшей мере, псевдоживой полимеризации.

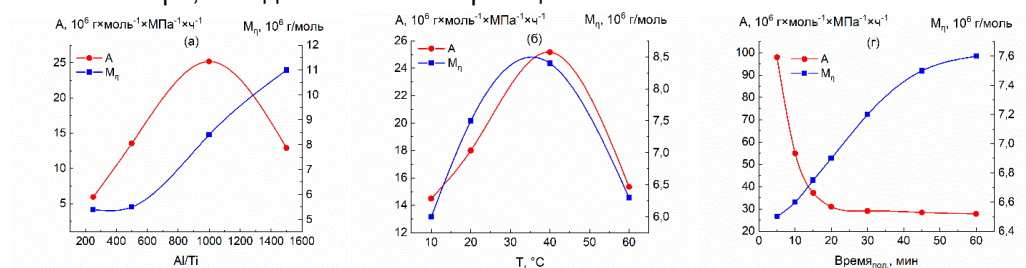


Рис. 3. Зависимость каталитической активности (A) и молекулярной массы образующегося полимера (M_n) от отношения Al/Ti, от температуры полимеризации и времени полимеризации.

По ходу полимеризации меняется морфология частиц реакторного порошка: наблюдается линейное увеличение насыпной плотности с 0.030 г·см⁻³ до 0.111 г·см⁻³ с ростом продолжительности полимеризации от 5 до 60 минут. Реакторные порошки получали в виде сыпучего порошка, состоящего из агрегированных микрогранул, имеющих характерную фибриллярную текстуру.

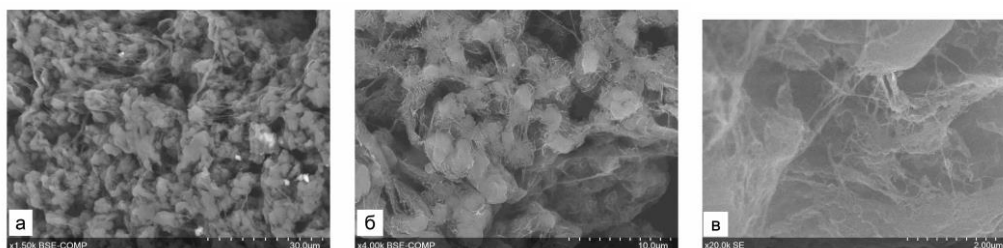


Рис. 4. Фибриллярная морфология микрогранул СВМПЭ, увеличение 1500 (а), 4000 (б), 20000 (в).

Таким образом, разработана каталитическая система полимеризации этилена на основе новых гибридных комплексов дихлорида титана(IV), содержащих 4-аллилокси-2,3,5,6-тетрафторфенилиминогруппу, продуцирующая порошкообразный сверхвысоко-молекулярный полиэтилен [$(4.3-16.0) \times 10^6$ г·моль⁻¹] с низким количеством межмолекулярных зацеплений (неспутанный СВМПЭ) с кристалличностью до 97% и насыпной плотностью не выше 0.1 г·см⁻³. Каталитическая система является высокоактивной (до 27.8×10^6 г(пэ)·моль(Ti)⁻¹·МПа(С₂H₄)⁻¹·ч⁻¹) в температурном интервале 10-60°C. Показано, что в процессе полимеризации комплексы самопроизвольно иммобилизируются на макромолекулах СВМПЭ. Катализаторы на основе изученных комплексов обладают потенциалом промышленного применения, поскольку получающиеся реакторные порошки неспутанного СВМПЭ

пригодны для производства высокомодульных высокопрочных нитей и волокна современным наукоёмким технологически более совершенным, экономичным и экологически безупречным способом, основанным на твердотельной деформационной обработке реакторных порошков.

ВЫВОДЫ к пункту 2.

1. Разработаны методы синтеза новых бутан-2,3-бисарилиминных комплексов дибромид никеля, содержащих циклоалкильные и алкилароматические заместители. Строение комплексов подтверждено методом РСА.

2. Изучена каталитическая активность каталитических систем полимеризации этилена на основе бутан-2,3-бисарилиминных комплексов дибромид никеля: изучено влияние соотношения Al/Ni, 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 бутан-2,3-бисарилиминных комплексов дибромид никеля. Показано, что полученные полиэтилены обладают эластичностью, соответствующей термоэластопластам.

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

5. Осуществлён синтез новых гибридных самоиммобилизирующихся салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана, содержащих тетрафтораллилоксифенилиминогруппу.

6. Изучена каталитическая активность каталитических систем полимеризации этилена на основе самоиммобилизирующихся салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана, содержащих тетрафтораллилоксифенилиминогруппу: изучено влияние соотношения Al/Ti, температуры, давления этилена и продолжительности полимеризации на активность каталитической системы и молекулярную массу полиэтилена. Получающиеся реакторные порошки неспутанного СВМПЭ пригодны для производства высокомодульных высокопрочных нитей и волокна способом твердотельной деформационной обработки реакторных порошков.

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

Пункт 5. Интерпретация экспериментальных данных и прогнозирование спектральных свойств и/или реакционной способности новых, экспериментально не исследованных частиц.

АННОТАЦИЯ

1. Методами квантовой химии показано, что дистонический комплекс $(2,2,6,6\text{-тетраметилпиперидин})_2^{2+}$ образуется в алкановых растворителях в результате последовательного межмолекулярного переноса электрона и протона при взаимодействии катион-радикала и молекулы тетраметилпиперидина. Результат согласуется с выводами, сделанными на основе экспериментальных данных.

2. Ряд новых фторированных 2,3-диаминофеназинов получен окислением фторированных о-фенилендиаминов треххлористым железом в воде, подкисленной HCl. При наличии в о-фенилендиаминных атомах F в орто-положении по отношению к аминогруппе получают изомерные 2,3-диаминофеназины с атомами F в обоих бензольных фрагментах. Соотношение изомеров зависит от числа и положения атомов F в исходных о-фенилендиаминных. Расчеты методом DFT позволили объяснить экспериментально наблюдаемое соотношение изомеров.

3. Влияние числа и положения атомов F на направление бромирования ряда фторированных хинолин-2-онов было изучено в предположении, что реакция протекает по механизму электрофильного замещения. Относительные энергии σ -комплексов катиона Br^+ и фторированных хинолин-2-онов, рассчитанные методом DFT, согласуются с экспериментально наблюдаемой региоселективностью бромирования.

ВВЕДЕНИЕ к Пункту 5

Перенос протона или отрыв атома водорода относятся к самым распространенным элементарным химическим актам, происходящим, как в газовой фазе, так и в растворах. В частности они наблюдаются при взаимодействии катион-радикалов (КР) алифатических аминов с их нейтральными молекулами.

Наши коллеги и соавторы из ИХКГ СО РАН методами спиновой химии исследовали [1, 2] возможности протекания данных реакций в ряду стерически затруднённых аминов. Только для одного представителя ряда – 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (TMP) в ходе реакции наблюдалось образование относительно стабильного КР. Была высказана гипотеза, что этим КР является димерный комплекс $(\text{TMP})_2^{2+}$, в котором протон при атоме азота одной частицы смещен в направлении атома азота другой частицы настолько, что неспаренный электрон не имеет СТБ с этим протоном, т.е. происходит пространственное разделение спина и заряда

Квантовохимические расчёты [1] показали, что данный комплекс образуется в результате переноса протона от КР (TMP^{+}) к молекуле TMP. Однако проведённые позднее эксперименты (Боровков В.И., 2010) показали, что наиболее вероятным путём образования $(\text{TMP})_2^{2+}$ является отрыв атома водорода от молекулы TMP. Эти два канала неразличимы по продукту реакции, а оценить их конкурентоспособность методами квантовой химии на тот момент оказалось невозможно. Возросшие за последнее десятилетие компьютерные мощности и накопленный опыт исследований позволили нам вернуться к этой задаче. Полученные результаты представлены в отчёте.

2,3-Диаминофеназин (DAP) известен уже более ста лет [3]. Сотрудники ЛИНИРП НИОХ СО РАН работают над синтезом новых соединений, производных DAP, которые обладают фармацевтической активностью. Ряд новых фторированных 2,3-диаминофеназинов получен окислением фторированных о-фенилендиаминов (о-PDA) треххлористым железом в воде, подкисленной HCl (схема 1). При наличии в о-фенилендиамин-атоме F в орто-положении по отношению к аминогруппе получаются изомерные DAP с атомами F в обоих бензольных фрагментах. Соотношение изомеров интерпретировано на основе квантовохимических расчётов.

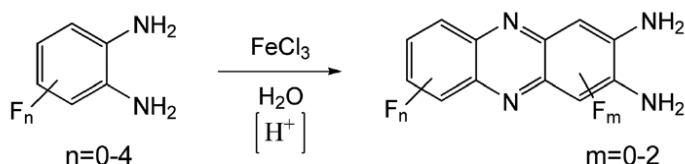


Схема 1.

Результат бромирования фторированных хинолин-2-онов (схема 2), содержащих от одного до четырех атомов F в бензольном кольце, зависит от положения этих атомов. В предположении, что реакция протекает по механизму электрофильного замещения, были рассчитаны σ -комплексы катиона Br^+ и рассматриваемых хинолин-2-онов. Их относительные энергии позволили объяснить наблюдаемые экспериментально закономерности.

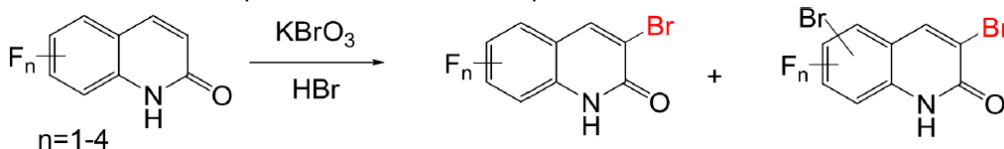
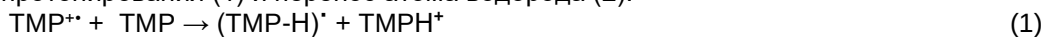


Схема 2.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ Пункта 5

5.1 Методами квантовой химии исследован механизм образования дистонического комплекса $(\text{TMP})_2^{2+}$. Рассмотрено два варианта взаимодействия TMP^{+} и молекулы TMP – реакция депротонирования (1) и перенос атома водорода (2):



Согласно полученным данным, сближение TMP^{+} и TMP^{+} в газовой фазе приводит к сечению поверхности потенциальной энергии (ППЭ) $(\text{TMP})_2^{2+}$, отвечающему процессу (1). Все попытки нахождения предреакционного комплекса и последующих его превращений для варианта (2), закончились неудачей. Это означает, что экспериментальные данные и результаты «прямых» расчётов указывают на разные механизмы образования дистонического комплекса $(\text{TMP})_2^{2+}$. Преодолеть данное расхождение удалось, приняв во внимание окружение, что весьма неожиданно, поскольку эксперименты были выполнены в алканах. Ранее мы не сталкивались с ситуацией, когда присутствие молекул алканов влияло бы на строение органических ион-радикалов или на протекание процессов с их участием. Использование континуальной модели учёта влияния растворителя не помогло, решение было найдено в рамках модели супермолекулы, причём в расчёты потребовалось включить всего одну молекулу растворителя (Alk).

Проведённые модельные расчёты показали, что TMP^{+} образует ассоциаты с молекулами алканов, при этом отчётливо прослеживается усиление связывания с увеличением длины Alk. Далее было рассмотрено взаимодействие двух таких ассоциатов, $[\text{TMP}^{+} \cdots \text{Me}]$ и $[\text{TMP}^{+} \cdots \text{cHex}]$, где Me – молекула метана и cHex – молекула циклогексана, с молекулой TMP. Расчёты с самым маленьким

представителям ряда (Me), требовали минимума ресурсов, но позволили выявить эффект влияния растворителя, а циклогексан – один из растворителей, использованных при проведении экспериментов. Качественно полученные результаты оказались близки; далее излагаются результаты для Alk = cHex.

При сближении TMP и [TMP^{•+} ... cHex] связь между ассоциированными частицами не нарушается, что препятствует созданию сильной ион-молекулярной водородной связи N–H...N, обуславливающей реализацию канала (1). Вместо этого происходит образование трёхчастичного комплекса **min1**, стабилизированного более слабыми взаимодействиями: N–H...H–C и N...H–C (рис. 1). Структура **min1** является предреакционным комплексом процесса (2), который протекает в две стадии (рис. 1) с прохождением промежуточного минимума (структура **min2**) – происходит последовательный перенос электрона (ET) и протона (PT).

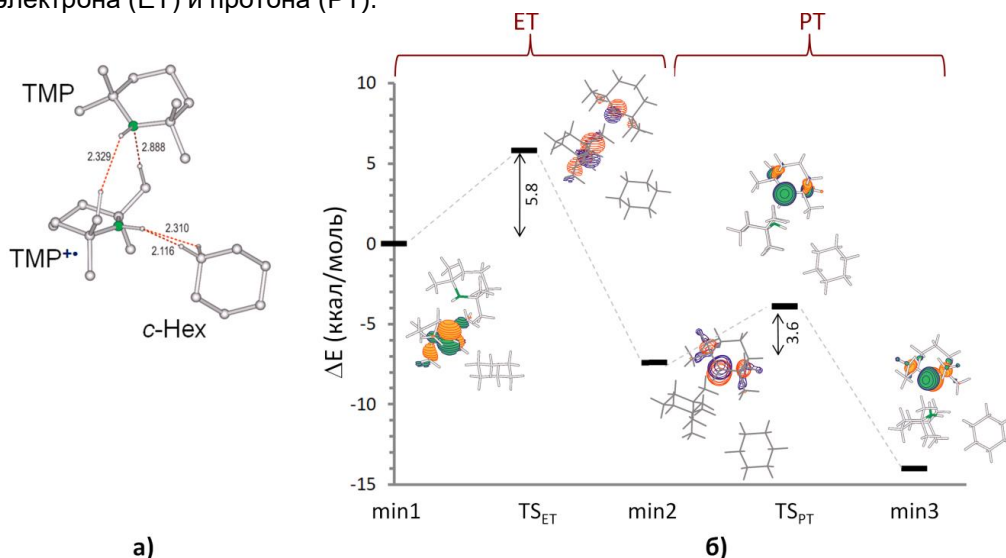


Рис. 1. а) Трёхчастичный комплекс **min1** (см. текст). Показаны только значимые протоны. Межатомные расстояния в ангстремах. б) Модельный путь реакции (2) в предположении участия в процессе одной молекулы растворителя (cHex). Стационарные структуры, отвечающие минимумам ППЭ (**min**) и переходным состояниям (TS), вид ОЗМО (МО дырки). (CAM-B3LYP/6-31G*)

Таким образом, учёт взаимодействия TMP^{•+} с алкановым растворителем в рамках модели «супермолекулы» позволил нам найти путь реакции между КР и молекулой TMP, приводящий к образованию комплекса [TMP^{•+} ... TMP] и отвечающий ожидаемому из экспериментальных данных механизму. Расчёты, выполненные для КР и молекул других стерически затруднённых аминов, а также – незамещённого пиперидина, подтвердили уникальность случая TMP.

Полученные результаты готовятся к публикации. Совместно с экспериментаторами (ИХКГ СО РАН) создан черновой вариант статьи с рабочим названием: Interaction with “Inert” Alkane Solvent Affects the Competition between Proton and H-Atom Transfer Channels in Formation of (2,2,6,6-Tetramethylpiperidine)₂^{•+} Complex.

5.2. В 2023 году завершено оформление диссертационной работы на соискание учёной степени доктора химических наук Береговой И.В. «Адиабатические поверхности потенциальной энергии – основа квантовохимической интерпретации структурных особенностей и реакционной способности органических ион-радикалов и их ассоциатов с нейтральными молекулами», в которую вошли результаты выполненных на этапе 2021-2022 г.г. исследований ППЭ анион-радикалов полифторароматических соединений, нейтрального и катион-радикального димера (КРД) бензола, КРД этиленкарбоната.

5.3. Изучен механизм образования фторсодержащих 2,3-диаминофеназинов (DAP) из орто-фенилендиаминов (o-PDA) при окислении FeCl₃ или H₂O₂. Для объяснения соотношения экспериментальных выходов изомерных DAP: **10a/10b**, **12a/12b**, **13a/13b** и **15a/15b** (рисунок 1) методом B3LYP проведены квантовохимические расчеты путей их образования.

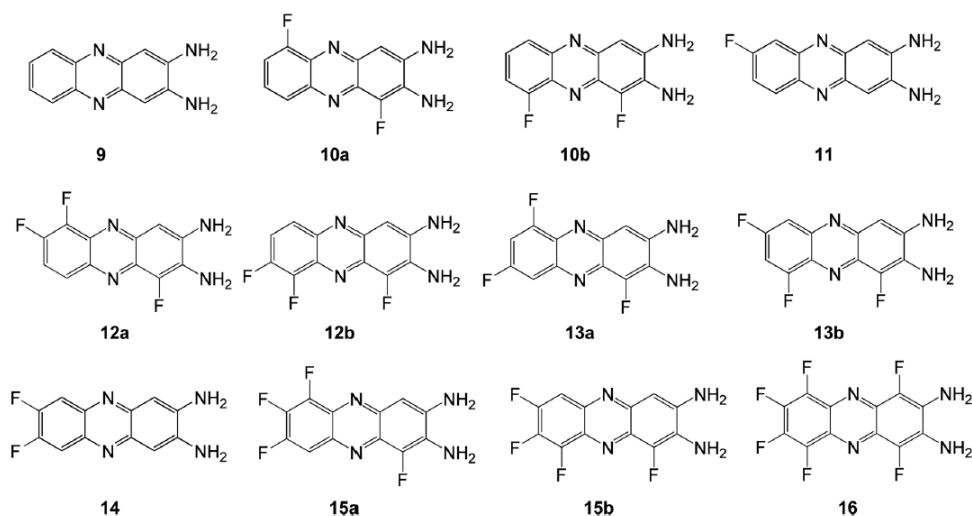


Рис. 1. Полученные структуры диаминофеназинов.

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 3 на примере образования **9**.

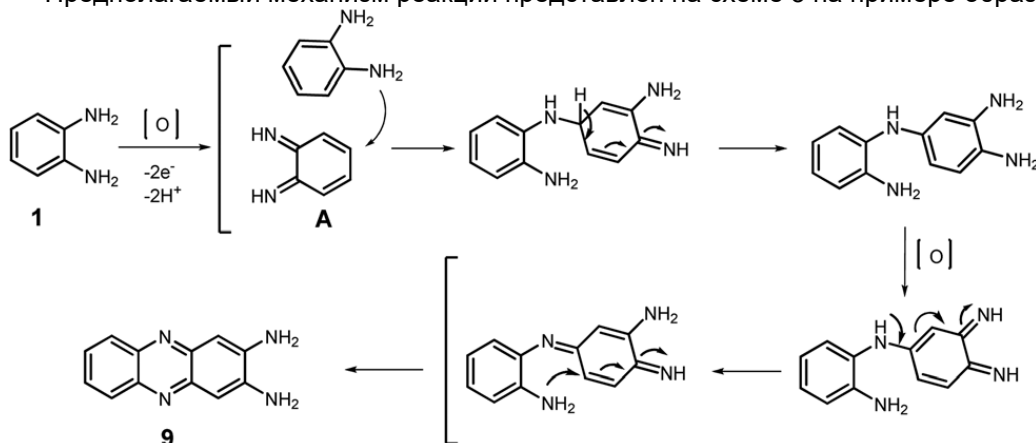


Схема 3.

Предполагается, что окисление фторированного o-PDA в кислой среде включает его протонирование (схема 4). Барьер перехода **C'** в **C''** > 16 ккал/моль; **B'** в **B''** < 5,3 ккал/моль.

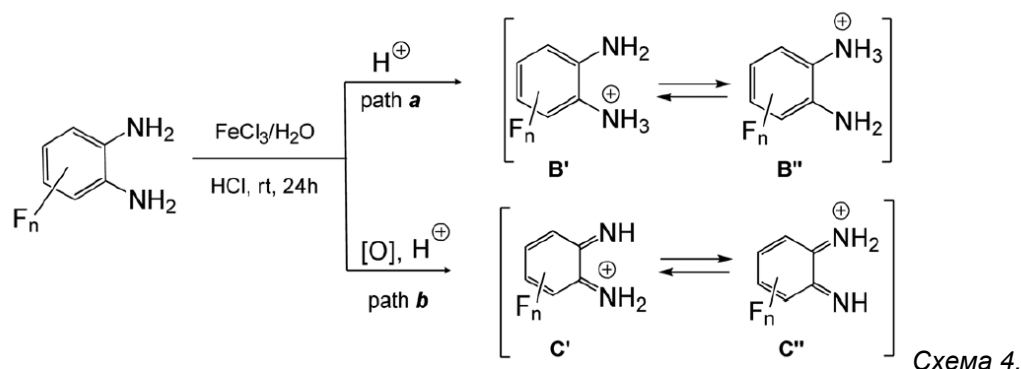


Схема 4.

Фторированные DAP образуются аналогично **9** (схема 3) при взаимодействии двух протонированных o-PDA – по одному из каждой пары (**B'**, **B''** и **C'**, **C''**). На схеме 5 показано образование DAP **10b**, который является основным в экспериментальной смеси: атом N группы NH_2 в протонированном **2B'** атакует наиболее стабильный протонированный имин **2C''**.

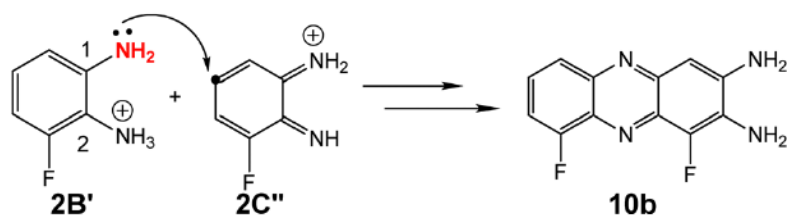


Схема 5.

Распределение зарядов на атомах N и C в протонированных **o-PDA** и дииминах **A**, рассчитано на основе NBO-анализа. Сравнение полученных величин (по аналогии с [4]) позволяет объяснить образование преобладающего изомера действием аминогруппы с наибольшим зарядом на атоме N протонированных **o-PDA** на наиболее обедненное электронами положение наиболее стабильного протонированного диимина.

5.4. Проведено квантовохимическое исследование реакции бромирования фторированных хинолин-2-онов (Q-2-онов) в предположении, что реакция протекает по механизму электрофильного замещения через образование соответствующих σ -комплексов [5] (схема 9 - пример атаки по позиции 3). Определены предпочтительные положения атаки катионами Br^+ фторированных Q-2-онов.

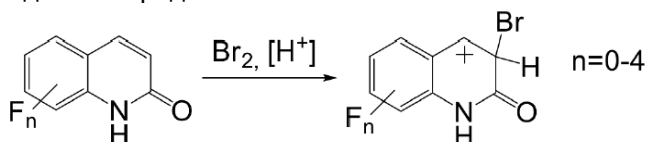


Схема 9

Рассчитаны (B3LYP/6-31G(d)) относительные энергии образования σ -комплексов для ряда фторированных хинолинонов (схема 10). Полученные данные хорошо согласуются с результатами монобромирования Q-2-онов **3–13** с образованием их 3- и 6-бромпроизводных, а также позволяют интерпретировать получение продуктов последующего бромирования.

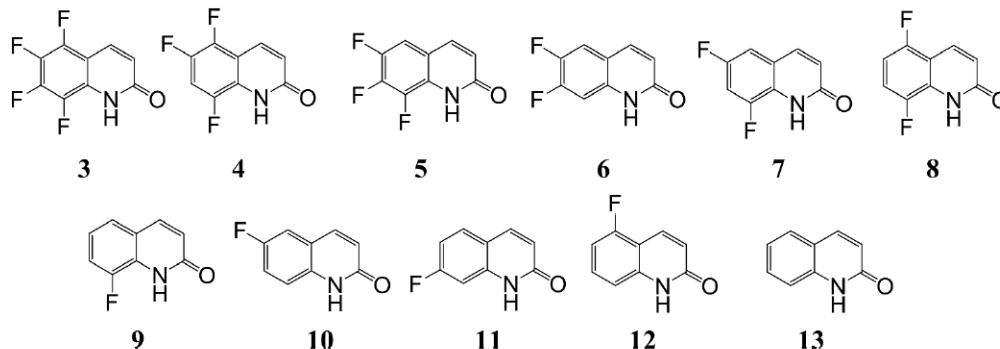


Схема 10

РЕЗУЛЬТАТЫ и ВЫВОДЫ к Пункту 5

В ходе проведённых исследований получены следующие основные результаты:

1) На основе квантовохимических расчётов создана теоретическая модель образования дистонического димерного комплекса $(\text{TMP})_2^{2+}$, зафиксированного экспериментально. Согласно этой модели, $(\text{TMP})_2^{2+}$ образуется в алкановых растворителях в результате последовательного двустадийного процесса, в котором переносу протона предшествует перенос электрона, что формально эквивалентно переносу атома водорода. Предложенный механизм соответствует имеющимся экспериментальным данным.

2) Объяснено соотношение изомеров фторированных 2,3-диаминофеназинов, полученных окислением **o**-фенилендиаминов FeCl_3 в воде, подкисленной HCl . Показано, что образование преобладающего изомера происходит, когда аминогруппа протонированных **o**-фенилендиаминов, имеющая наибольший заряд на атоме азота, взаимодействует с самым обедненным электронами положением наиболее стабильного протонированного диимина. Образование еще одного изомера происходит при реакции протонированного по другой аминогруппе **o**-фенилендиамина с тем же фторированным диимином.

3) Порядок относительных энергий (ΔE) σ -комплексов катионов брома и фторированных хинолинонов, оцененных методом DFT для реакции бромирования ($KBrO_3/HBr$) широкой выборки фторированных хинолин-2(1H)-онов, позволяет объяснить получение как монобромпроизводных хинолинонов с атомом Br в положениях 3 или 6, так и их дибромпроизводных.

Проект РНФ № 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**»

1. На базе Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН создан полный технологический цикл изготовления модельных мемристоров с использованием установки для центрифугирования «spinNXG-P1AC», оборудованной специально разработанной камерой для центрифугирования в насыщенных парах растворителя, и приставки для термического/магнетронного напыления металлов в составе комбинированной высоковакуумной установки «Academyvac» с весовым контролем толщины напыленного слоя.

2. Синтезированы и исследованы электрохимические свойства 3-метил(3-Н)-1Н-тиоксантен-1,4,9-трионов - соединений нового класса, структурно подобных тиоксантонам, а также их частично восстановленных форм - 1,4-дигидрокси-1Н-тиоксантен-9-онов. Методами циклической вольтамперометрии и спектроскопии электрохимии показано, что электрохимическое восстановление 1Н-тиоксантен-1,4,9-триона и его 3-метилпроизводного в ДМФ и ацетонитриле является трехстадийным процессом, приводящим к образованию соответствующих долгоживущих анион-радикалов и нестабильных дианионов на первой и второй стадиях, соответственно. В условиях протолитического равновесия дианионы превращаются в анионы 1-окси-4-гидрокси-1Н-тиоксантен-9-она, а их одноэлектронное обратимое электрохимическое восстановление приводит к соответствующим дианион-радикалам с последующим образованием (3-метил/Н)-1,4-дигидрокси-1Н-тиоксантен-9-онов в качестве конечных продуктов. Последние являются мономерами для синтеза электроактивных полимеров с цепными блоками тиоксантенового ряда. URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.202300459>

Синтезированы, охарактеризованы спектральными и электрохимическими методами: 2-метил (2-метилбром) селенаксантенон, который является прекурсором соответствующей пendantsной группы; 4-бромметилбензо[2,1,3]селенадиазол, акрилоильный мономер на его основе для проведения радикальной сополимеризации с метилметакрилатом; 5,6-диамино[2,1,3]бензотиадиазол, являющийся прекурсором для синтеза полиимида EP-15 с гетероциклическим серусодержащим цепным блоком. Синтезирован акрилоильный мономер с пendantsной группой на основе 1Н-тиоксантен-9-он S,S-диоксида. Методом ЦВА установлено, что все прекурсоры и мономеры способны образовывать долгоживущие (анион-радикальные) состояния с локализацией электрона на гетероциклических структурах, т.е. содержат субъединицы со свойствами электронных ловушек. URL: <https://doi.org/10.15372/KhUR2023513>; <https://www.sibran.ru/journals/issue.php?ID=187626>

3. Синтезированы пять новых амбиполярных электроактивных полимеров: полиимид с сопряженным бензотиадиазольным цепным блоком (EP-15), сополимеры метилметакрилата: с электроноакцепторной пendantsной группой на основе 1Н-тиоксантен-9-он S,S-диоксида (PMMA-2); сополимер с содержанием тиоксантеновых пendantsных групп 93:7 (PMMA-3); сополимер, содержащий только электроноакцепторную пendantsную группу на основе 1Н-тиоксантен-9-он S,S-диоксида (PMMA-4), а также арилэфирный полимер с электроноакцепторным цепным блоком на основе 3-метил-1,4-дигидрокси-1Н-тиоксантен-9-она и тетрафтордифенильного блока (EAP-6). Все новые полимеры обладают молекулярно-массовыми характеристиками достаточными для образования однородных тонких пленок на Si и ITO подложках, хорошей термической устойчивостью, а

электрохимические исследования показали наличие обратимых волн восстановления для большинства полимеров.

4. Проведены поисковые исследования подходящих по своим свойствам гетероциклических структур для будущего создания электроноакцепторных цепных блоков/пендантных групп ряда галогенпроизводных бензотиа/селена/теллуриодиазолов. Методом циклической вольтамперометрии в сочетании с ЭПР-спектроскопией и квантовохимическими DFT-расчетами показано, что молекулярное электронное сродство (ЭС) указанных соединений увеличивается с уменьшением электроотрицательности по Аллену атомов $E=S, Se, Te$. Предполагается, что увеличение ЭС обусловлено более эффективной делокализацией заряда/спина в анион-радикалах более тяжелых производных за счет вкладов от диффузных (расширенных в реальном пространстве) p -АО более тяжелых гетероатомов E ; и что этот контринтуитивный эффект может иметь общий характер. URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphc.202200876>

5. Исследован ряд мемристорных эффектов на основе полимеров EAP-3 (структура содержит тиоксантеноновый и тетрафторбифенильный фрагменты), EP-15 и EAP-6. Устройство $p++Si(100)/EAP-3/Al$ показало биполярный мемристорный эффект с окном памяти и продемонстрировало низкие напряжения переключений: из *в 4-порядка* высокорезистивного (HRS) в низкорезистивное (LRS) состояние при +3 В и обратное в диапазоне $-2.5 < U < -1.5$ В. Устройство $ITO/EAP-3/Al$ также продемонстрировало мемристорный эффект с высоким окном памяти. (Рис. 2.1.1)

На примере устройства $pSi(100)/EAP-3/Al$ с толщиной диэлектрического слоя $d=111$ нм изучен транспорт заряда в пленке полимера EAP-3 путем сопоставления экспериментальных вольтамперных характеристик устройства с различными теоретическими моделями транспорта заряда. Показано, что транспорт заряда в пленке EAP-3 описывается механизмом фонон-облегченного туннелирования между соседними ловушками (моделью Насырова-Гриценко), а не общепринятой моделью Френкеля.

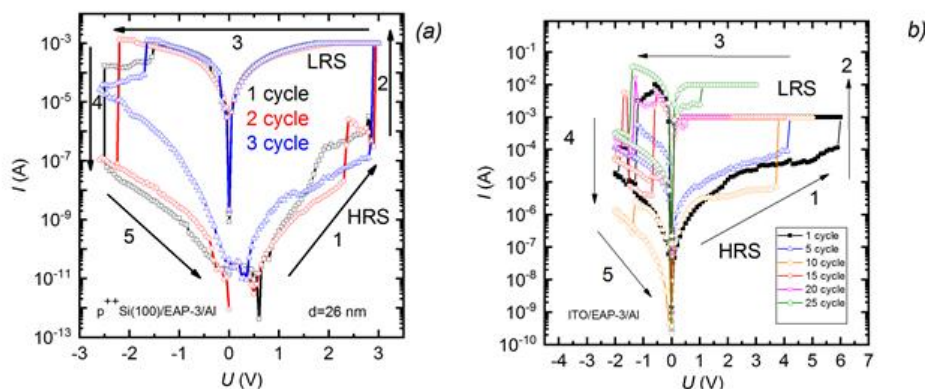


Рис. 2.1.1. Мемристорные эффекты на устройствах $p++Si(100)/EAP-3/Al$ (a) и $ITO/EAP-3/Al$ (b).

МДП/МДМ устройства на основе полиимида EP-15, $p++Si(100)/EP-15/Al$ и $ITO/EP-15/Al$ продемонстрировали мемристорные эффекты с биполярным переключением и с окном памяти в 3-4 порядка. Мемристорная структура $p++Si(100)/EAP-6/Al$ на основе нового арилэфирного амбиполярного полимера EAP-6 показала униполярное переключение при отрицательном напряжении - 5 В.

Таким образом, показано, что арилэфирные полимеры EAP-3, EAP-6 и полиимид EP-15 являются перспективными материалами для технологии резистивной памяти с произвольным доступом (ReRAM), поскольку технология ReRAM требует напряжения переключения не более 5 В.

6. Изучен и механизм транспорта заряда и мемристорный эффект в устройстве $n^{++}\text{Si}(100)/\text{PMMA-1}/\text{Al}$ с рабочим слоем на основе сополимера метилметакрилата, содержащего акриловые звенья с электроноакцепторной 1Н-тиоксантен-9-оной пendants группой (PMMA-1), введенной в сополимер в качестве ловушки электронов. PMMA-1 проявляет электрохимическую/электрохромную активность, обусловленную образованием долгоживущих анион-радикальных состояний пendants тиоксантоновых групп внутри пленки сополимера. Эти состояния демонстрируют оптические переходы в видимой области спектра в виде широкой полосы оптического поглощения в диапазоне 500 - 900 нм с максимумом при 675 нм ($W_{\text{opt}}(\text{ThS})=1.84$ эВ). С помощью температурных измерений вольтамперных характеристик модельного устройства структуры $p\text{-Si}(100)/\text{PMMA-1}/\text{Al}$ показано, что перенос заряда в пленке PMMA-1 происходит по многофононному механизму, который количественно описывается моделью Насырова-Гриценко фонон-облегченного туннелирования между ловушками. Значение энергии оптического перехода ловушки, определенное их электрофизических измерений по модели Насырова-Гриценко, $W_{\text{opt}}=1.8$ эВ, находится в хорошем согласии с энергией оптического перехода ловушки в анион-радикальном состоянии $W_{\text{opt}}(\text{ThS})$. Последняя величина была определена независимым методом спектроскопии тонкого слоя PMMA-1, нанесенного на рабочий ITO электрод электрохимической ячейки. Тем самым подтверждена природа ловушек как 9Н-тиоксантен-9-оных пendants групп сополимера.

Устройство памяти $n^{++}\text{Si}(100)/\text{PMMA-1}/\text{Al}$ продемонстрировало мемристорный эффект с начальным циклом "формирования", за которым следуют повторяющиеся циклы памяти, характеризующиеся биполярным переключением.

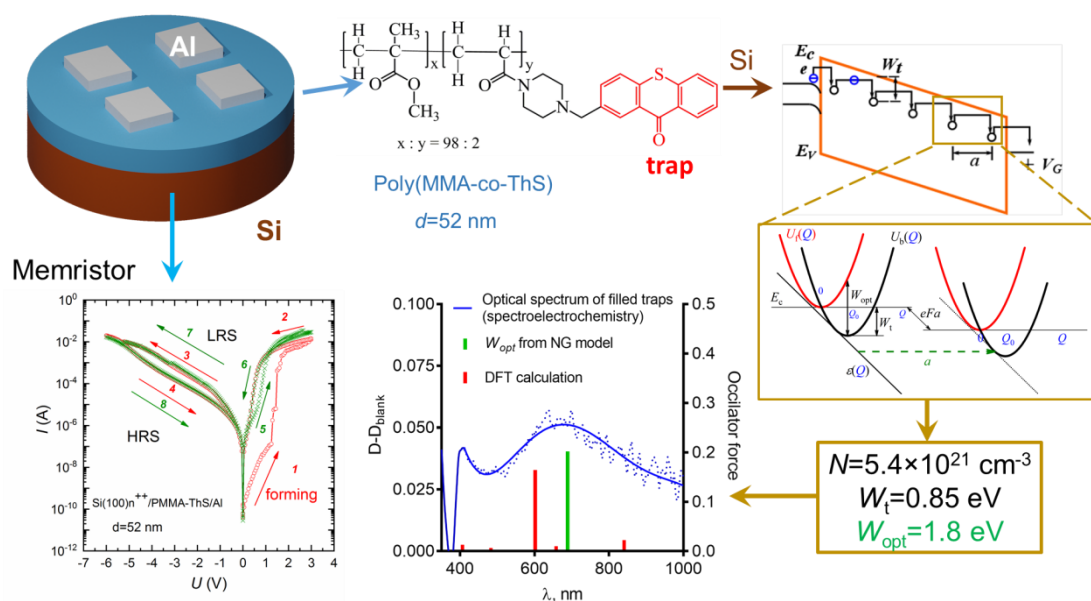


Рис. 2.1.2. Механизм транспорта заряда и мемристорный эффект в МДП устройстве с сополимером Poly(MMA-co-ThS) (PMMA-1) в качестве рабочего диэлектрического слоя.

Научная значимость результата состоит в том, что впервые при исследовании транспорта заряда в органических полимерах было найдено совпадение энергий первого оптического перехода ловушки электронов, определенных независимо методами электрофизики и спектроскопии.

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. Изучение свойств сосудистых биопротезов и трансплантатов. Различия течения кальцификации биопротезных материалов

Причины кальцификации биопротезов сердечного клапана до сих пор не ясны. В этой работе проведено сравнение кальцификации в стенках аорты и яремной вены свиньи, а также перикарда крупного рогатого скота. Биоматериалы, консервированные глутаровым альдегидом и диглицидиловым эфиром этиленгликоля, имплантировали подкожно молодым крысам на 10, 20 и 30 дней. Коллаген, эластин и фибриллин визуализировались в неимплантированных образцах. Для изучения динамики кальцификации использовали атомно-абсорбционную спектроскопию, гистологические методы, сканирующую электронную микроскопию и инфракрасную спектроскопию с преобразованием Фурье. К 30-м суткам кальций наиболее интенсивно накапливался в коллагеновых волокнах перикарда, консервированного глутаральдегидом. В материалах, богатых эластином, отложения кальция были связаны с волокнами эластина, локализованными в стенках аорты и вены. Перикард, консервированный диэпоксидом, вообще не кальцинировался в течение 30 дней. Установлено, что щелочная фосфатаза не влияет на кальцификацию, поскольку не обнаружена в ткани имплантата. Фибриллин окружает волокна эластина в аорте и вене, но его участие в кальцификации не доказано. В подкожном пространстве молодых крыс, которые используются для моделирования кальцификации имплантатов, содержание фосфора было в пять раз выше, чем у стареющих животных. Мы предполагаем, что центрами зарождения фосфата кальция являются положительно заряженный азот пиридиновых колец, который является основным в свежем эластине и появляется в коллагене в результате консервации глутаровым альдегидом.

Разработка и оценка герметизирующего покрытия с антибактериальным эффектом для синтетических сосудистых протезов

Инфицирование сосудистого протеза является серьёзным осложнением в сердечно-сосудистой хирургии, характеризуется тяжёлым течением и высокой смертностью. Несмотря на то, что антибактериальные покрытия для сосудистых протезов широко распространены, в мире продолжают работы по их улучшению. Цель работы заключалась в разработке и экспериментальном изучении свойств герметизирующего покрытия с антимикробным эффектом для синтетических сосудистых протезов из дакрона.

В работе использовали 2 типа сосудистых протезов с разным типом переплетения нитей. Пропитку протезов проводили в несколько этапов желатином, с добавлением ванкомицина в раствор на начальной стадии приготовления. Желатиновое покрытие на образцах визуализируется в виде тонкой ровной плёнки и обеспечивает нулевую водопроницаемость. Негативным эффектом является увеличение жёсткости протеза и, соответственно, радиуса перегиба. Введение ванкомицина в покрытие привело к значительной задержке роста в культурах микроорганизмов *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*.

Влияние добавки одностенных углеродных нанотрубок на механические свойства полимерных плёнок и сосудистых каркасов

Углеродные нанотрубки используются в самых разных областях: от электротехники до производства медицинского оборудования. Хорошо известно, что добавление нанотрубок может влиять на механические свойства различных промышленных материалов, в том числе пластмасс. В данном исследовании определено влияние добавки суспензий одностенных углеродных нанотрубок (ОУНТ) на структурные и механические свойства полимерных наливных плёнок и каркасов, полученных электроспиннингом. Для получения плёнок и каркасов использовали растворы поли-ε-капролактона и полициклогексенкарбоната, содержащие до 0,05% углеродных нанотрубок. Образцы были охарактеризованы с помощью испытаний на растяжение, атомно-силовой и сканирующей электронной микроскопии. Было показано, что все исследованные концентрации ОУНТ снижают растяжимость и прочность каркасов, поэтому использование ОСУНТ было сочтено непригодным для этого метода. Содержание 0,01% ОСУНТ в плёнках поли-ε-капролактона повышала прочность полимера, а фракции 0,03% и более существенно снижали прочность и растяжимость полимера по сравнению с нелегированным полимером. Полимерные плёнки полициклогексенкарбоната показали аналогичное поведение с экстремумом при концентрации 0,02% прочности на разрыв.

2. Изучение влияния фенилпропаноидных и стеридных метаболитов на устойчивость яровой мягкой пшеницы к грибным инфекциям листьев

Определение роли конкретных генов и их продуктов в устойчивости растений к стрессовым факторам, в том числе и биотической природы, является актуальной задачей фитопатологии и дает дополнительную информацию для практического использования. У яровой мягкой пшеницы *Triticum aestivum* изучали генотипы CAD-im (дегидрогеназа коричневого спирта), влияющие на устойчивость к бурой ржавчине. Устойчивый и восприимчивый генотипы выращивали на инфекционном фоне и при его отсутствии. Ткани растений изучали по ряду показателей, в том числе по содержанию фенилпропаноидных метаболитов, а также стеридов и сапонинов. По фенилпропаноидам наблюдается увеличение относительного содержания ряда метаболитов под действием инфекции, особенно кониферилacetата и синапового альдегида. Обнаружено уменьшение относительного содержания некоторых стеридов у устойчивого генотипа CAD-im⁺ под влиянием инфекции. Предполагается, что у него под влиянием инфекции происходит переключение ацетатномевалонатного пути метаболизма с синтеза стеридов на синтез защитных веществ – фитоалексинов.

3. Изучение процесса экстракции индия из сернокислых растворов ди(2-этилгексил)фосфорной кислотой

В данной работе исследована растворительная экстракция In(III) из сульфатных растворов смесями ди(2-этилгексил)фосфорной кислотой с октиловым спиртом и октановой кислотой. Показано, что введение добавок в органическую фазу приводит к антагонистическому эффекту, что способствует эффективному удалению индия из загруженной органической фазы. Антагонистический эффект значительно выше в смесях ди(2-этилгексил)фосфорной кислоты и октилового спирта. Образование устойчивых ассоциатов между ними приводит к снижению эффективности экстракции индия. В присутствии спирта можно достичь почти полного удаления индия из фазы, насыщенной ди(2-этилгексил)фосфорной кислотой, с получением реэкстракционной жидкости, содержащей >33,0 г/л In. На основании анализа данных экстракции и методов ядерного магнитного резонанса и инфракрасной спектроскопии органических фаз сделан вывод, что экстракция индия ди(2-этилгексил)фосфорной кислотой в октиловом спирте обусловлена образованием экстрагируемого соединения InR₃. Экстракционные системы, содержащие ди(2-этилгексил)фосфорную кислоту и октиловый спирт, могут быть использованы для извлечения индия из различных промышленных растворов, в частности из растворов свинцово-цинкового производства и отходов жидкокристаллических дисплеев.

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

Для подразделений НИОХ СО РАН и сторонних организаций было зарегистрировано 3940 ИК-спектров, более 900 спектров поглощения в УФ- и видимой областях, 178 спектров флуоресценции, для 500 образцов определён угол вращения плоскости поляризации света. Для 445 образцов получены микрофотографии, для 300 определён элементный состав.

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

На 2023 год группа имела задачи по экологическим исследованиям, а именно по проведению анализов на содержание стойких органических загрязнителей (СОЗ), в том числе согласно списка мониторинга Стокгольмской конвенции по СОЗ и веществ-кандидатов в этот список, полиароматических углеводородов (ПАУ), ряда других загрязняющих окружающую среду соединений, исследованию содержаний микропластиков в природных образцах.

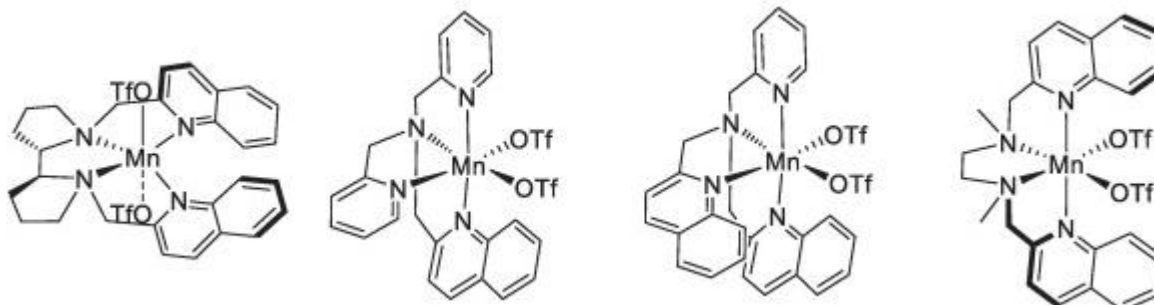
В 2023 году основными задачами Группы масс-спектрометрии Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН было аналитическое сопровождение исследований методами масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии работ, осуществляемых другими подразделениями НИОХ СО РАН и сторонними организациями, входящих в 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, за исключением работ, выполненных для Лаборатории Медицинской Химии НИОХ СО РАН. Можно считать, что Группа работала почти по всем разделам Госзадания на НИОХ СО РАН.

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

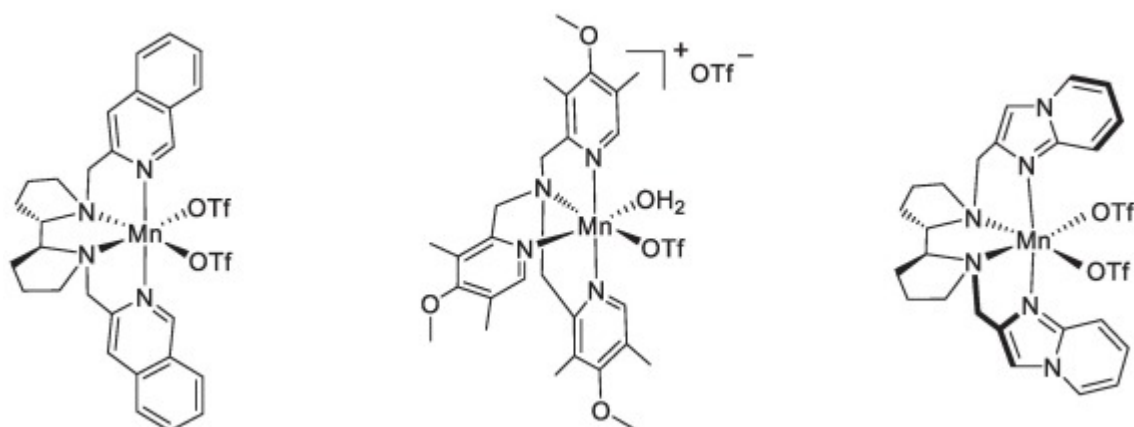
1. Больше всего работ в 2023 году Группа масс-спектрометрии провела совместно с Институтом катализа СО РАН.

Первой такой работой было сопровождение синтеза координационных соединений марганца (II), используемых как стереоселективные катализаторы окисления в ряде реакций (например, при окислении эстронов, как было показано в более ранних, 2022 года, работах). Пространственная конфигурация таких комплексов затем определяет, какой именно эффект будет иметь тот или иной катализатор.

Часть соединений не обладала необходимой каталитической активностью:

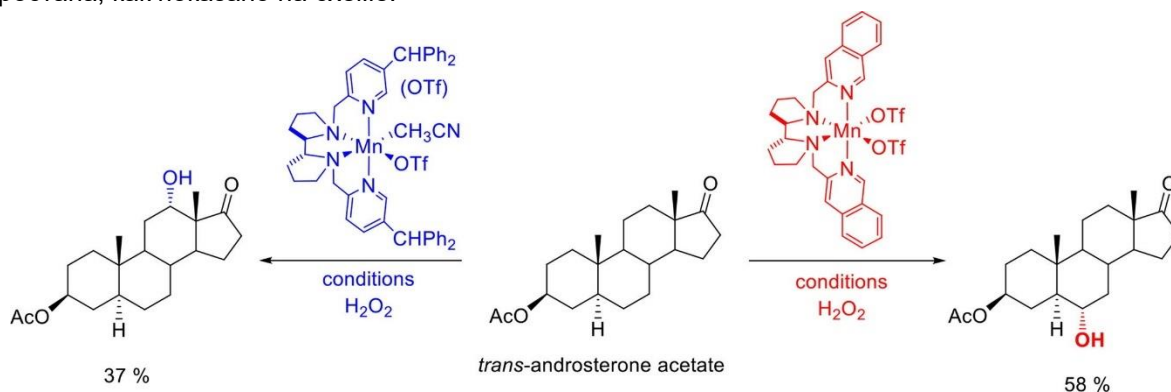


Тем не менее, было получено три комплекса, показавших каталитические свойства:



В исследовании был поднят вопрос, почему одни комплексы имеют каталитическую активность, а другие нет. Разрешить этот вопрос могли проведенные рентгеноструктурные исследования кристаллов полученных соединений. Однако радикальных отличий в структурах, имеющих каталитическую активность, и не имеющих ее, в окружении атома марганца, обнаружено не было. Вероятно, следует искать другие, дополнительные факторы, влияющие на каталитическую активность таких катализаторов в реакциях нуклеофильного окисления C=C и C-H связей.

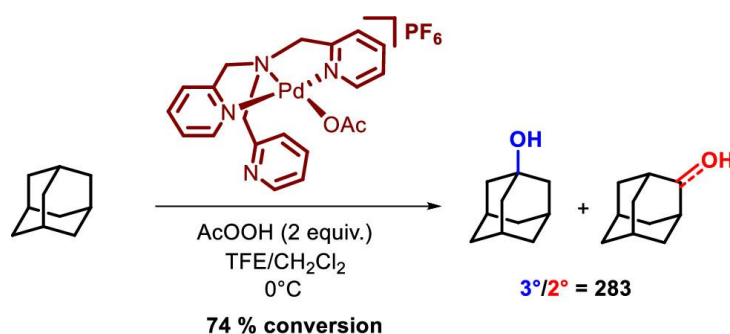
Полученные в результате комплексные марганцевые катализаторы использовались в другой работе, посвященной регио- с стереоселективному гидроксигированию производных 5 α и 5 β -андростана, как показано на схеме:



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

В зависимости от строения лиганда и его оптической активности (хиральности) в комплексе с ионом Mn²⁺ удавалось избирательно гидроксигировать или, далее, до кетона окислять атом C12, или же гидроксигировать атом C6, получая целевые соединения с высоким выходом. Синтезированные определенного строения моноокисленные производные могут быть подвергнуты дальнейшим окислительным преобразованиям для получения полиокисленных метаболитов. Всего было синтезировано более 20 производных андростанов.

Третьей совместной работой с Институтом катализа СО РАН стало исследование еще одной каталитической системы на основе трис-(пиридилметил)аминового комплекса палладия (II). Катализатор применялся для избирательного окисления связей C-H у третичного атома углерода в соединениях с sp³-гибридизованными атомами углерода на примере адамантана. В качестве окислителя выступали органические пероксикислоты:



В результате получались соединения, где окислению подвергся третичный преимущественно атом углерода: соотношения между продуктом 3 и 2 составляют около 300:1, т.е. окисление происходит очень специфично по третичному атому углерода, с выходом продукта 74%.

Задачами Группы масс-спектрометрии в этом исследовании было хроматографическое сопровождение изучаемых процессов и подтверждение брутто-формул получаемых соединений методами газовой и жидкостной масс-спектрометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

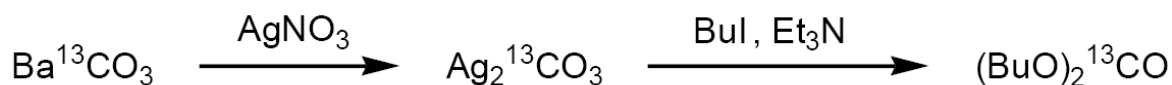
Результаты работ были опубликованы трех статьях («Inorganic Chemistry Communications», «Journal of Catalysis», «Organic Letters», приведены в списке публикаций ниже).

2. 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 и центром проводилось исследование липофильных компонент экстрактов рододендрона Адамса.

В качестве растворителя для экстракции, по опыту предыдущих работ показавшем свою лучшую пригодность по сравнению с часто применяемым для этих целей диэтиловым эфиром, использовался метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), он не образует пероксидов при стоянии и, благодаря более высокой температуре кипения, не создает повышенного газового давления при обращении с ним в ходе эксперимента. Кислые и нейтральные компоненты экстрактов характеризовались методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Сравнение с базами данных масс-спектров позволило идентифицировать в образцах тритерпеновые, фенолкарбоциклические, алифатические кислоты с длиной цепи от 8 до 30 атомов углерода, включая насыщенные, ненасыщенные и двухосновные кислоты. В качестве нейтральных компонент обнаружены алифатические и терпеновые соединения – углеводороды, кетоны, спирты, некоторое количество стеролов. Число идентифицированных компонент в экстрактах составило более 150 соединений. Состав экстрактов потенциально имеет биологическую активность, которая была подтверждена биологическим тестированием по подавлению основной протеазы вируса SARS-CoV-2, со значением IC_{50} , составляющим $0,05 \pm 0,005 \text{ мг/см}^3$.

По результатам исследований 2023 вышла статья (Journal of Bioorganic Chemistry) и представлен доклад докладов в трудах конференции «Байкальские чтения 2023» (см. список опубликованных работ).

3. Совместно с группой Тормышева В.М. (Лаборатория магнитного резонанса НИОХ) исследовалась реакция получения меченного изотопом углерода C-13 дибутилкарбоната $(\text{BuO})_2^{13}\text{CO}$ по общей схеме:



Первоначально имеющийся в продаже препарат карбоната бария (содержание $\text{Ba}^{13}\text{CO}_3$ не менее 99%) количественно превращали в карбонат серебра $\text{Ag}_2^{13}\text{CO}_3$ с использованием ультразвуковой бани при активном перемешивании водного раствора с суспензией карбоната бария. Это, в частности, позволило избежать необходимости создания большого избытка нитрата серебра, рекомендованного

в ранее опубликованных работах. Реакцию следует проводить без доступа солнечного или комнатного освещения, поскольку образующийся продукт, карбонат серебра, светочувствителен.

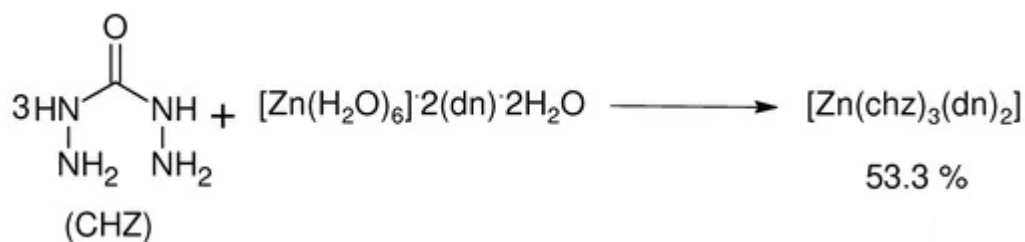
Получение дибутилкарбоната происходило по реакции взаимодействия бутил-йодида с нитратом серебра в диметилформамиде, в присутствии в качестве межфазного катализатора бутил(триэтил)аммония йодида, который образовывался в реакционной смеси за счет добавления к ней триэтиламина, либо может быть добавлен в виде именно бутил(триэтил)аммония йодида заранее. Замена триэтиламина на трибутиламин не приводит к изменению в величине выхода продукта реакции, но существенно ускоряет ее проведение.

По окончании реакции и выделения целевого вещества выход составил 88% по исходному веществу, с чистотой полученного дибутилкарбоната 99.8%. Измеренная методами масс-спектрометрии изотопная чистота полученного продукта показала, что содержание в нем $(\text{BuO})_2^{13}\text{CO}_3$ составляет $98.0 \pm 2.1\%$.

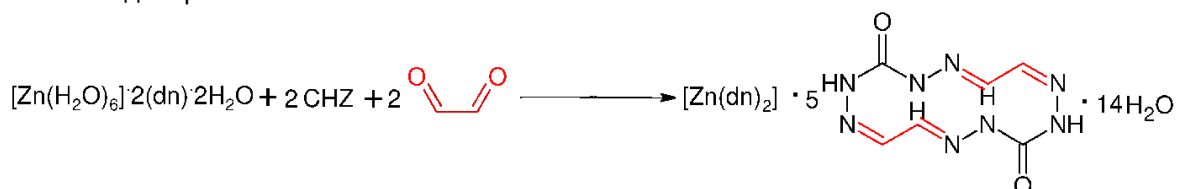
Эффективность метода показала, что его можно применять для синтеза соединений, обогащенных гораздо более дорогим изотопом C-14.

По результатам работы в 2023 году вышла статья («Журнал органической химии», см. список опубликованных работ).

4. В 2023 году совместно с Институтом проблем химико-энергетических технологий СО РАН (г. Бийск) проводилось аналитическое сопровождение исследований аддуктов – координационных соединений, получаемых при взаимодействии соли цинка и динитрамидной кислотой (HDN) - динитрамида цинка $\text{Zn}(\text{N}(\text{NO}_2)_2)_2$ ($\text{Zn}(\text{dn})_2$), с карбогидразидом $((\text{H}_2\text{NHN})_2\text{C}=\text{O})$ (CHZ):

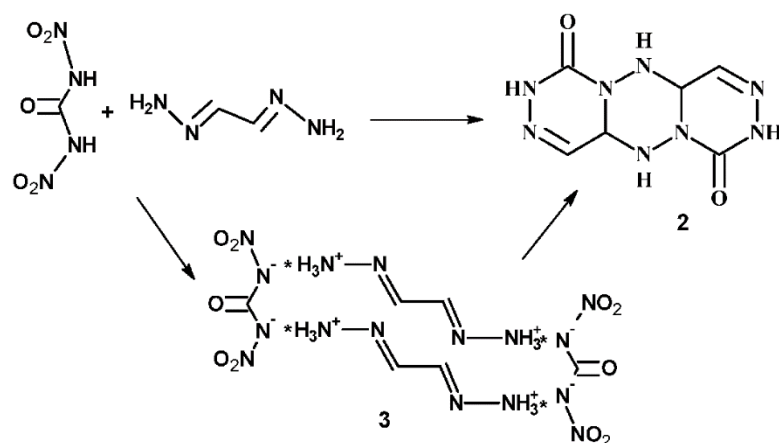


а также одновременно с CHZ и глиоксалем:

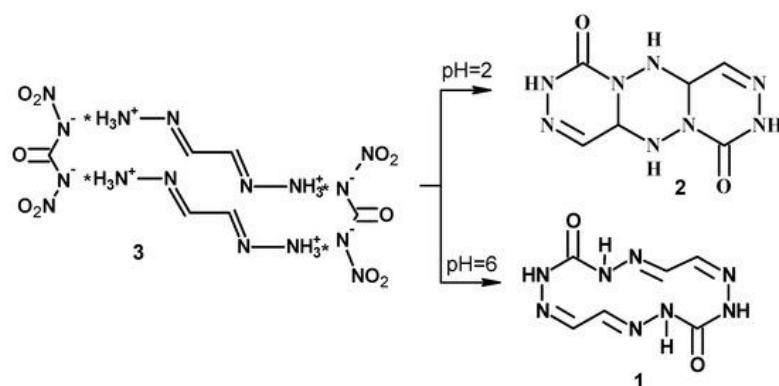


Получаемые при этом с довольно большим выходом соединения (их строение подтверждалось физико-химическими методами: ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией, рентгено-структурным анализом) являются перспективными в качестве ингибиторов-регуляторов горения прессованных пиротехнических составов (твердых ракетных топлив), что было изучено на примере влияния их на процессы горения композиций KClO_4/Al и KNO_3/Zr .

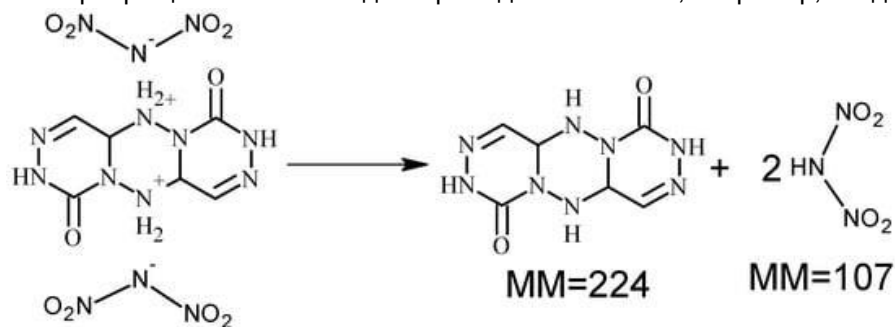
В этом же году с той же группой исследователей из ИПХЭТ СО РАН проводилось исследование взаимодействия N,N'-динитро мочевины и гидразинового производного глиоксаля согласно схемам, первая:



вторая:



Получающиеся в результате соединения 1 и 2 выделялись (выход в одностадийном процессе составлял 25-30%), охарактеризовывались физико-химическими методами (масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия), затем превращались в соли с динитрамидной кислотой, например, соединение 2:



Полученные соли также, особенно соединение 1, как и в первой работе, оказались перспективными регуляторами-ингибиторами горения пиротехнических композиций, при этом отличаясь малой чувствительностью к механическому воздействию и высокой термической стабильностью.

По результатам исследований 2023 года вышли две статьи (Materials, см. список опубликованных работ).

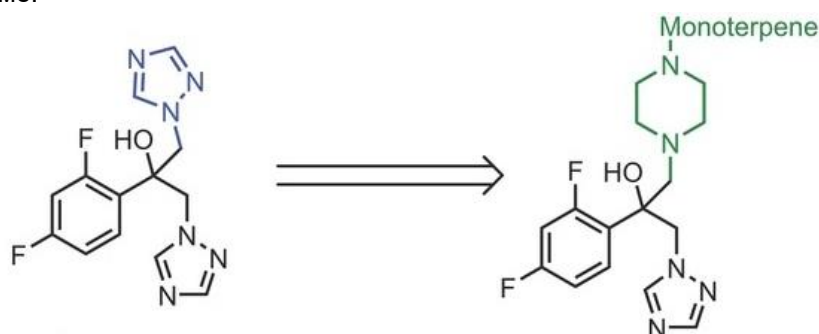
5. В 2023 году Группой масс-спектрометрии совместно с Институтом цитологии и генетики СО РАН методом сравнения исследовался состав метаболитов яровой мягкой пшеницы.

Определение роли конкретных генов и их продуктов в устойчивости растений к стрессовым факторам, в том числе и биотической природы, является актуальной задачей фитопатологии и дает дополнительную информацию для практического использования. У яровой мягкой пшеницы *Triticum aestivum* изучали генотипы CADim (Cinnamyl alcohol dehydrogenase, дегидрогеназа коричневого спирта; КФ 1.1.1.195), влияющие на устойчивость к бурой ржавчине. Устойчивый и восприимчивый генотипы

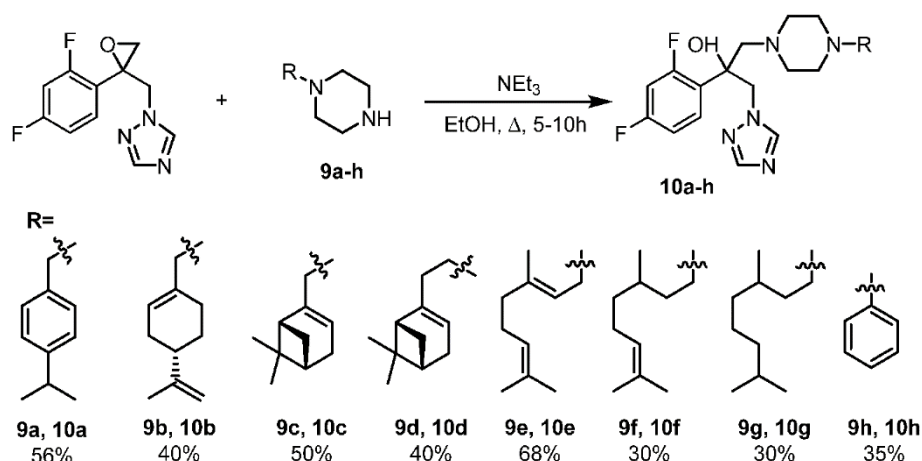
выращивали на инфекционном фоне и при его отсутствии. Ткани растений изучали по ряду показателей, в том числе по содержанию фенилпропаноидных метаболитов, а также стерина и сапонинов. По фенилпропаноидам наблюдается увеличение относительного содержания ряда метаболитов под действием инфекции, особенно кониферилацетата и синапового альдегида. Обнаружено уменьшение относительного содержания некоторых стерина у устойчивого генотипа CADim+ под влиянием инфекции. Предполагается, что у устойчивого генотипа CADim+ под влиянием инфекции происходит переключение ацетатно-мевалонатного пути метаболизма с синтеза стерина на синтез защитных веществ – фитоалексинов.

По результатам работы опубликована статья («Микология и фитопатология», см. список опубликованных работ).

6. Совместно с Лабораторией физиологически активных веществ НИОХ исследовались синтезированные производные фторсодержащих флуконазолов с монотерпеновыми группами, получаемыми по схеме:



Флуконазолы в течение долгого времени являются основными препаратами для подавления грибковых инфекций. Однако долгое применение таких препаратов привело к тому, что появились инфекции, устойчивые к применению флуконазолов. Это вынуждает разрабатывать все новые производные флуконазолов. В данной работе исследовались монотерпеновые производные, соединенные с основой флуконазола через пиперазиновый «мостик». В представленной работе была синтезирована серия производных по схеме:



Все полученные соединения обладали более высокой противогрибковой активностью, чем исходный флуконазол, при этом соединения 10a и 10c показывали такую же активность при концентрации в 100 раз меньшей, чем немодифицированный флуконазол (исследовано на грибе *Candida parapsilosis*). Кроме того, полученные соединения не показали цитотоксичности при их применении в активных (терапевтических) концентрациях, что показывает их перспективность для получения противогрибковых медицинских препаратов на их основе, либо на основе других, получаемых по той же схеме, терпенсодержащих веществ.

Результаты исследований были опубликованы в виде статьи в журнале «Antibiotics» (приведена в списке публикаций ниже).

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

Группой масс-спектрометрии было выполнено 3204 исследования для нужд НИОХ СО РАН и 56 исследований для других организаций СО РАН. Значительная часть из таких работ выполнялись в рамках бюджетных проектов из Государственного задания НИОХ СО РАН.

Также в 2023 году Группа выполняла экологические анализы на содержание полихлорбифенилов (ПХБ), пестицидов групп ГХЦГ и ДДТ, входящих в программу мониторинга стойких органических загрязнителей (СОЗ) согласно Стокгольмской конвенции о СОЗ, полиароматических углеводородов (ПАУ), микропластиков в водных образцах. Кроме того, по заданиям Министерства природы НСО были проведены нецелевые анализы по определению качественного состава опасных соединений в местах их складирования в интересах дальнейшей утилизации. В общей сложности было проведено более 100 комплексных анализов проб грунтов, жидкостей, вод.

По договорам с внешними организациями, не относящимися к СО РАН, было выполнено исследование 131 образца, сопровождавшихся выдачами отчетов и заключений заказчикам.

В целом количество исследований Группой осталось на том же уровне, что и в 2022 году, который был своего рода рекордом – около 3400 образцов.

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

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

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

Проведен анализ возможностей использования инструментов химической дактилоскопии в экологических исследованиях.

Химическая дактилоскопия является основой экологической криминалистики (environmental forensics), быстро развивающейся междисциплинарной областью знаний, целью которой является получение объективных данных о состоянии объектов окружающей среды для выявления возможных источников загрязнения или экологических инцидентов на основе анализа многомерных «химических образов» исследуемых объектов или процессов. Это позволяет с высокой степенью вероятности выявлять источники загрязнения, факторы и уровни риска для экосистем и населения. Этот подход на данный момент представляется, по-видимому, единственным надежным методом для решения задач определения происхождения и степени загрязнения окружающей среды, о чем свидетельствует развитие направления экологической криминалистики (environmental forensics).

1.1.1. Применение методологии химической дактилоскопии для обследования территорий промышленных и природных объектов, экологических аварий и объектов накопленного экологического вреда в различных регионах Сибири, включая Арктическую зону России

Инструменты химической дактилоскопии были применены для обследования почв, донных отложений, воды и воздуха с территорий промышленных объектов нефте-, газо- и угледобычи, экологических аварий и объектов накопленного экологического вреда, расположенных в Новосибирской, Иркутской и Кемеровской областях; Арктической зоне Красноярского края и Ямало-

Ненецкого АО и выявления возможных источников загрязнения и экологического риска. Совокупный анализ полученных данных позволяет предположить, что загрязнение обследованной территории является достаточно долговременным и может быть обусловлено не только разливом дизельного топлива, но и другими источниками техногенного происхождения, оказывающими негативное воздействие на экосистему обследованной территории.

Инструменты химической дактилоскопии были успешно применены при анализе содержания стойких органических загрязнителей, отходов, образовавшихся в результате работы Байкальского целлюлозно-бумажного комбината (БЦБК), которые представляют собой объекты накопленного экологического вреда и несут высокий риск экосистеме уникального оз. Байкал, являющегося территорией Всемирного наследия. Методология химической дактилоскопии была эффективно использована нами при обследовании территорий угольной и нефтегазовой промышленности ЯНАО; при разработке экологических способов утилизации отходов биомассы животноводческих предприятий в сверхкритической воде и способов утилизации полимерных отходов путем бескислородного термоллиза, а также при изучении поведения стойких органических загрязнителей, ПАУ и *n*-алканов в объектах окружающей среды Байкал-Селенгинской озерно-речной экосистемы (Монголия и Республика Бурятия).

Разработанные алгоритмы могут быть использованы для решения фундаментальных и прикладных задач в области охраны окружающей среды и здоровья населения, экологической химии, химической экологии, геохимии, оценки экологического вреда, экологической экспертизы источников загрязнения и разработки природоохранных технологий, а также биологии, фитохимии и медицины.

1.1.2. Исследование состава полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) в породах и почвах отвалов, инфильтрационных и талых снеговых водах территории Горловского месторождения антрацита.

Методом ГХ/МС были получены данные о компонентном составе и содержании основных ПАУ в породах и почвах природных и техногенных ландшафтов, произрастающих на них грибов (*Verpa bohemica* и *Suillus luteus*), а также в инфильтрационных и талых снеговых водах в пределах территории Горловского месторождения антрацита.

Проведенные исследования показывают, что содержание ПАУ в компонентах ландшафтов Горловского антрацитового месторождения варьирует в широком диапазоне значений. Для складированных в отвалы вскрышных и углевмещающих пород оно находится в пределах 180÷2260 нг/г. Максимальные концентрации ПАУ среди пород отходов угледобычи характерны для антрацита. В пылевых фракциях угля (<0.1 мм) содержание ПАУ в 12 раз выше, чем во фракции песка (0.5÷1.0 мм). В почвах, сформированных на отвалах отходов добычи, содержание ПАУ находится в еще более широком диапазоне значений – 100÷74720 нг/г. В инфильтрационных водах отвалов и водах талого снега концентрации полиаренов составляют, соответственно, 32÷1020 и 1880÷10593300 нг/л. В пробах *Verpa bohemica* и *Suillus luteus* сумма ПАУ варьирует в пределах от 30 до 230 нг/г и увеличивается до 1200 нг/г в *Verpa bohemica*, произрастающих на углесодержащих почвах. Полученные результаты показывают, что основным источником ПАУ в компонентах техногенных и прилегающих природных ландшафтов Горловского антрацитового месторождения выступает уголь и продукты его трансформации не пирогенной природы.

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

Высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха в НСО зафиксирован в районе г. Искитима, расположенного примерно в 80 км южнее г. Новосибирска. Одними из основных источников загрязнения являются крупные предприятия, относящиеся к промышленности строительных материалов и металлургической промышленности – Искитимский цементный завод (АО «Искитимцемент») и Новосибирский электродный завод (АО "ЭПМ - НовЭЗ") (ИЦЗ и НЭЗ). При

снеготаянии эти вещества поступают в природные среды, главным образом в почву и воду, загрязняя их. Для оценки экологической опасности промышленных аэрогенных выбросов в качестве объекта исследования выбран снежный покров, являющийся естественным планшетом-накопителем поступающих в атмосферу загрязняющих веществ. Зоны обследования включают территории, расположенные в г. Искитиме, где расположен ИЦЗ, пригороде г. Искитима, а также в южном направлении от города, где на расстоянии ~ 20 км находится НЭЗ. Исследование проводилось методом ГХ/МС на содержание 19 приоритетных ПАУ.

При анализе данных, полученных о количественном составе ПАУ в снеге, отобранном с территорий по трансекту юг-север от НЭЗ (зона 1) выявлены существенные различия. На расстоянии до 3 км от НЭЗ в северном направлении диапазоны варьирования Σ ПАУ, Σ канц. ПАУ и бенз(а)пирена составляют 1198 – 1699, 397 – 563 и 38,5 – 53,9 мкг/л соответственно, в то время как в южном направлении на таком же расстоянии эти показатели значительно более низкие: 43 – 198, 15 – 65 и 2,1 – 8,2 мкг/л соответственно. Средние значения доли Б(а)П и Σ канц. ПАУ от суммы ПАУ составляют 3,5 и 32,5 % с соответствующими интервалами 3,0 – 4,9 и 30,1 – 35,5%. Диапазон соотношений Σ ТПАУ/ Σ ЛПАУ на расстоянии до 3 км от НЭЗ в северном направлении составляет 4,7 – 5,3, в южном 6,1 – 7,0, т.е. доля тяжелых ПАУ в южном направлении несколько выше.

При рассмотрении данных по содержанию Σ ПАУ в радиусе ~ 3 км от НЭЗ, показано, что в северном направлении от НЭЗ с воздушными потоками выносятся в 10 раз больше ПАУ, чем в южном; на расстоянии ~ 10 км от НЭЗ в северном направлении концентрации Σ ПАУ составляет 43 мкг/л, что в 6 раз выше фоновых значений (5-6 мкг/л). Максимальные значения содержания Σ ПАУ, Σ канц. ПАУ и Б(а)П вблизи НЭЗ более чем в 200 раз превышают минимальные значения на обследуемой площади.

При анализе полученных данных о количественном составе ПАУ на обследованной территории выявлено, что содержание ПАУ в южном пригороде и городской черте г. Искитима существенно различается. Диапазон варьирования суммы ПАУ и бенз(а)пирена в городской зоне составляет 7,6 – 12,1 и 0,31 – 0,59 мкг/л соответственно, в то время как в южном пригороде значительно более высокие показатели: 16,3 – 58,2 и 0,71 – 2,24 мкг/л соответственно. Причем максимальные содержания суммы ПАУ и бенз(а)пирена выявлены в пригороде на максимальном удалении от ИЦЗ (~ 7÷10 км) в южном направлении и составляют 47,7 – 58,2 и 1,88 – 2,24 мкг/л соответственно. При этом соотношения внутри группы ПАУ для города и пригорода близки. Максимальное содержание Σ ПАУ превышает минимальные значения примерно 6 раз. Соотношение Σ ТПАУ/ Σ ЛПАУ находится в диапазоне 4,8 – 5,4 и характерно для пирогенного источника загрязнения.

При оценке уровня загрязненности ПАУ в зоне, находящейся в северном направлении от г. Искитима, выявленные интервалы содержания Σ ПАУ и бенз(а)пирена составляют 4,5÷6,6 и 0,2÷0,3 мкг/л соответственно. Показано, что средние значения доли бенз(а)пирена и Σ канц. ПАУ от суммы ПАУ в образцах снега в среднем составляют 4,4 % и 34,1 % соответственно. Соотношение Σ ТПАУ/ Σ ЛПАУ находится в диапазоне 4,3 – 5,6, что характерно для пирогенного источника загрязнения.

При совместном рассмотрении данных по содержанию ПАУ на всей обследованной территории Искитимского промышленного узла показано, что в зоне, максимально удаленной от НЭЗ, содержания Σ ПАУ имеют минимальные значения. Подтверждением однотипности источника загрязнения на обследованной территории Искитимского промышленного узла являются высокие коэффициенты парные корреляций между концентрациями разных ПАУ и их комбинациями, например такими как концентрация бенз(а)пирена – Σ ПАУ, Σ ТПАУ – Σ ЛПАУ.

1.1.4. Диагностические исследования производств углехимической промышленности и переработки отходов

Методика химической дактилоскопии была эффективно использована для диагностических исследований углеродистых материалов, используемых при выплавке алюминия, продуктов

термической обработки отходов полимерных материалов и отходов биомассы, образующихся в животноводстве.

1.1.4.1. Термолизные масла (совместно с ЦКАЛ)

Исследуемые термолизные масла (ТМ), полученные термической обработкой полимерных отходов и индивидуальных полимеров [полиэтилен (ПЭ), полипропилен (ПП), полистирол (ПС)] представляют собой сложные многокомпонентные смеси жидких углеводородов различного строения.

Методом ГХ/МС проанализировано ТМ (смесь полимеров, СП), полученное из смеси полимеров твердых бытовых отходов. Реконструкция хроматограммы по полному ионному току по характеристичным ионам с m/z 85, 83 и 81 показала, что основными углеводородами являются алканы, алкены и алкадиены состава $C_{10}\div C_{32}$ с преобладанием алкенов. В режиме селективного детектирования индивидуальных ионов количественно определено содержание ПАУ, фенола и метилфенолов. Содержание Σ ПАУ составило 4.5 мг/кг с существенным преобладанием легких 2-3 ядерных ПАУ. Содержание нафталина в сумме ПАУ составило 60%, отношение Σ ЛПАУ/ Σ ТПАУ составило 7.5. Для выявления характерных соединений были проанализированы ТМ, полученные из индивидуальных полимеров. При анализе ТМ (ПЭ), показано, что основными углеводородами являются алканы, алкены и алкадиены состава $C_{10}\div C_{32}$ с преобладанием алканов.

В ТМ (ПП) основными углеводородами являются алкены состава $C_9\div C_{36}$ и алкадиены состава $C_9\div C_{37}$. В ТМ (ПС) основными соединениями являются стирол, димер стирола и тример стирола. Кроме того идентифицированы группы ПАУ (нафталин, флуорен, фенантрен, антрацен, флуорантен и пирен), содержание которых составило 1 мг/кг, соотношение Σ ЛПАУ/ Σ ТПАУ равно 3, содержание нафталина составляет 17 % от суммы ПАУ.

1.1.4.2. Исследование углеродных материалов

Методом ГХ/МС в режимах селективного детектирования индивидуальных ионов и полного ионного тока исследованы три образца каменноугольной смолы (КС) и три образца пластифицированного пека (ПП). Содержание неметилированных ПАУ в КС и ПП составило 264 ± 60 г/кг и 267 ± 55 г/кг соответственно, при этом качественный состав ПАУ оказался существенно различным: соотношение тяжелых (4-6 колец) ПАУ к легким (2-3 кольца) ПАУ составило в КС и ПП 8.5 ± 2.1 и 0.2 ± 0.2 соответственно, кроме того, в ПП присутствуют фенол, метил- и диметилфенолы в интервале содержания 0.4 – 11 мг/кг. При статистической обработке результатов исследования методом главных компонент показано, что наиболее тесную положительную связь с первой компонентой (65 % от общей дисперсии) имеют ПАУ с 4-5 кольцами, со второй компонентой (30 % от общей дисперсии) – ПАУ с 5-6 кольцами. Таким образом, для разных типов термолизных масел и углеродных материалов получены характерные многовекторные хроматографические профили и выявлены характерные диагностические соединения и изомерно-гомологические группы, которые могут быть использованы для идентификации продуктов нефтехимической и углехимической промышленности, оценки их экологической опасности и разработки природоохранных технологий.

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

1.2.1. Исследование изменчивости качественного и количественного составов растительных восков листьев и стеблей ячменя в результате направленных генных мутаций

Методом ГХ/МС в рамках совместных исследований с ИЦИГ СО РАН с целью изучения генетических механизмов регуляции накопления ячменного воска проведено исследование качественного и количественного составов растительных восков листьев и стеблей ячменя в результате направленных генных мутаций и соответствующих контрольных образцов.

Основными группами идентифицированных соединений после стандартизированной пробоподготовки в системе 1% H₂SO₄ – MeOH, являлись алифатические первичные и вторичные спирты (алкан-2-олы C13 и C15, алкан-1-олы C22, C24, C26, C28, C30), альдегиды C26, C28, C30, C32, C34), углеводороды C25–C33, метиловые эфиры жирных кислот C16–C34 и β-дикетоны C29, C31, C33. Кроме того, идентифицированы две группы алкилрезорцинолов – липофильных полифенольных соединений.

На основании полученных данных сделан вывод, что транскрипционный фактор WIN1 является основным и специфическим триггером биосинтеза кутикулярного воска во время генеративного развития ячменя. Полученные данные могут быть использованы при изучении генетических регуляторных механизмов организации кутикулы на колосе, стебле и пластинках листа.

1.2.2. Исследование содержания антоцианов в зернах пшеницы, полученных в результате селекции яровой пшеницы сорта Саратовская 29

С целью создания новых перспективных линий зерна яровой пшеницы с высоким содержанием антоцианов сотрудниками ИЦИГ СО РАН в результате межсортовой гибридизации получены линии пшеницы, имеющие темно-фиолетовое, почти черное зерно. При проведении направленных селекционных работ на основе яровой пшеницы сорта Саратовская 29 при комбинации генов *Pr* и *Ba*, контролирующих биосинтез антоцианов, созданы изогенные линии яровой мягкой пшеницы.

Методом УФ-спектрофотометрии для новых изогенных линий яровой пшеницы выявлено существенное увеличение содержание антоцианов в селекционных образцах. В родительском сорте пшеницы Саратовская 29 содержание антоцианов составляло 9.9 мкг/г; в селекционных образцах эти значения находились в диапазоне 120 ÷ 240 (среднее 160) мкг/г. Таким образом, показано, что содержание антоцианов в гибридных линиях яровой пшеницы существенно выше, чем в исходном родительском сорте.

Проводимые исследования направлены на обеспечение продовольственной безопасности РФ, включающей как обеспечение населения страны качественной сельскохозяйственной продукцией, так и созданием необходимых резервов с возможностью длительного хранения.

1.2.3. Исследование качественного и количественного составов дитерпеноидов хвои лиственницы сибирской – кормового растения вредителей лесов Сибири и Урала

С целью выявления возможных детерминантов токсичности для непарного шелкопряда и оценки возможности формирования очагов поражения хвойных лесов проведено исследование качественного и количественного составов вторичных метаболитов хвои лиственницы. Образцы взрослых зеленых игл *Larix sibirica* отобраны на территориях Алтайского края, Новосибирской и Томской областей в широтном географическом градиенте в северном направлении, относящихся к лесной, лесостепной и степной природным зонам. Максимальное расстояние между точками отбора проб в трансекте юг-север составило 750 км.

Методом ГХ/МС в экстракте воздушно-сухих игл лиственницы идентифицированы несколько групп вторичных растительных метаболитов, основными среди которых являются насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты C14÷C32, терпеновые соединения, длинноцепочечные спирты и кетоны C30, фитостерины. В группе терпеновых соединений по характеристичным ионам выявлены две группы дитерпеноидов: ациклические и трициклические.

При анализе полученных данных установлено, что при движении с юга на север состав и содержание основных вторичных метаболитов хвои лиственницы практически не меняется, исключение составляют дитерпеновые кислоты, содержание которых уменьшается в 2,5 раза.

Полученные данные могут быть использованы для оценки возможной экспансии непарного шелкопряда в северном направлении в условиях глобального изменения климата.

1.2.4. Исследование изменений липидного состава тела личинок колорадского жука при развитии грибной инфекции, вызванной *Metarhizium robertsii*

Методом ГХ/МС получены данные о липидном составе целого тела личинок колорадского жука при развитии грибной инфекции, вызванной *Metarhizium robertsii*, конидий гриба до и после колонизации и гибели насекомого, личинные шкурки личинок.

В липидах целого тела личинок колорадского жука были обнаружены предельные метилразветвленные углеводороды состава C28-C32, свободные (C12-C20) и связанные (C14-C20) карбоновые кислоты. Суммарное содержание углеводородов уменьшалось в 16 раз при микозе. Общее содержание связанных карбоновых кислот значительно при микозе не изменялось, но среди главных соединений уровни кислот C18:2 и C18:1 увеличивались, уровень кислоты C18:3 снижался, а содержание C16:0 и C18:0 не изменялось. Общее содержание свободных кислот у личинок уменьшалось в 3 раза при инфекции, при этом тренд к уменьшению наблюдался для всех мажорных кислот (C16:0, C18:2, C18:1, C18:3, C18:0), но наибольшее снижение было у кислоты C18:3.

В липидах личинных шкур личинок колорадского жука IV-го возраста идентифицированы предельные моно-, ди- и триметилразветвленные углеводороды состава C28-C33. В обработанных грибом образцах общее содержание углеводородов уменьшалось в 2.5 раза по сравнению с контролем.

Общее содержание связанных кислот в эпикутикуле при микозе существенно не изменялось, основными связанными кислотами были C16:0, C18:2, C18:1, C18:0.

Таким образом, впервые показано, что *M. robertsii* утилизирует метилразветвленные алканы личинок колорадского жука при развитии грибной инфекции. Показано уменьшение уровня свободных кислот в экстрактах целого тела личинок при микозе.

1.2.5. Исследование состава стеринов, жирных кислот и фенолокислот в растениях картофеля, инокулированных конидиями *B. bassiana*

Методами ГХ/МС и ВЭЖХ/УФ впервые получены данные об изменениях профиля стеринов, жирных кислот и фенолокислот в листьях и корнях картофеля после колонизации *B. bassiana*. Основным наблюдаемым эффектом было уменьшение содержания стигмастерола, 2-ОН-гексадекановой кислоты и гидроксикоричных кислот в листьях, и увеличение гидроксикоричных кислот в корнях. Вероятно, эти изменения связаны с перекисным окислением липидов растений картофеля при колонизации штаммом *B. bassiana*. Наблюдаемые изменения согласуются с данными по биохимическому отклику, обусловленному стимуляцией роста растений и усилением защитных механизмов при воздействии фитопатогенов.

Это исследование расширяет знания об иммуномодулирующих и ростостимулирующих действиях энтомопатогенных грибов при их взаимодействии с растениями. Учитывая факт, что изучаемый штамм *B. bassiana* влияет на биохимию растений и стимулирует рост картофеля, данное исследование может послужить основой для разработки биопрепаратов на основе этого гриба.

1.2.6. Исследование флавоноидного состава некоторых видов растений рода *Silene*

Впервые изучен состав флавоноидов 12 видов растений рода *Silene*, интродуцированных в Западную Сибирь. Из надземной части *S. chalcedonica* выделен С-дигликозид апигенина – шафтозид, структура которого идентифицирована методами ВЭЖХ, масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии.

1.2.7. Разработка алгоритма анализа нового перспективного препарата с противопаркинсоническим действием в крови и мозге мышей.

В отделе медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова было получено новое производное монотерпеноида, имеющее рабочее название РА-96 (рис.1), которое проявило нейропротекторные свойства в гистологических исследованиях. Достижению мишеней расстройств центральной нервной системы препятствует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что делает широкий ряд соединений недоступными для цели. В связи с этим важным этапом исследования моделей *in vivo* перспективных препаратов является изучение распределения соединения не только в общем кровотоке, но и в целевом органе – мозге, и получение количественных данных о доле вводимого потенциального препарата, которая проходит ГЭБ.

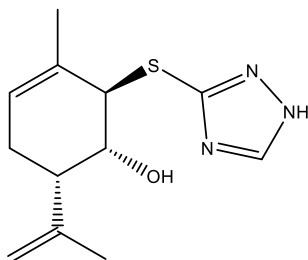


Рис.1. Структурная формула РА-96 – (1R,2R,6S)-2-(1H-1,2,4-триазол-3-илтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол

Ранее был разработан алгоритм анализа нового перспективного препарата с противопаркинсоническим действием в различных биологических матрицах – крови и мозге мышей. Установлено время жизни соединения, а также исследованы фармакокинетические профили в биологических системах.

После разработки методики определения РА-96 в тканях мозга мышей необходимо было провести ее валидацию. Для этого получили градуировочную зависимость, определили нижний предел количественного обнаружения (НПКО), степень извлечения и матричный эффект.

Также ранее была валидирована методика определения РА-96 в крови мышей, после чего было принято решение провести фармакокинетические исследования на большой выборке мышей. Изучение проводили при различных способах введения: внутривенном и пероральном. Внутривенно вводили лекарственную форму РА-96 с твин-80 в дозировке 1 и 10 мг/кг. Исходя из полученных данных установлено, что максимально достижимая концентрация в кровотоке при снижении дозировки в 10 раз изменяется не пропорционально, а более, чем в 23 раза. Провели расчет фармакокинетических параметров для обеих дозровок. Также провели исследование дозозависимости при пероральном введении в диапазоне 1-10 мг/кг. Перорально изучали распределение РА-96 в дозировках: 10 мг/кг, 5 мг/кг, 1 мг/кг. Полученные данные по распределению в дозировках 10 и 5 мг/кг приведены на рис. 2. При анализе проб эксперимента с введением дозировки 1 мг/кг, РА-96 в крови обнаружен не был. При пероральном и внутривенном введении наблюдается одинаковый профиль распределения, при этом биодоступность соединения оказалось малой. При расчете из данных, полученных из экспериментов при введении 10 мг/кг перорально и внутривенно параметр составил 8,2%. Дозозависимые эксперименты показали, что концентрация РА-96 изменяется непропорционально вводимой дозировке.

В результате работы удалось получить важные данные для перспективного нейропротекторного соединения для лечения болезни Паркинсона: распределение в крови *in vivo*.

1.2.8. Разработка аналитических методик определения компонентов экстрактов, полученных из растительного сырья.

Разработаны 2 аналитические методики: 1) методика определения кофейной кислоты в растительном сырье «нонея русская», произрастающем на территории сибирского региона, методом

ВЭЖХ-ДМД. Данная методика была валидирована по показателям селективность, предел обнаружения, предел количественного определения, линейность градуировочного графика, правильность и прецизионность. Разработанные условия будут применены для характеристики и сравнения разных партий растительного сырья, собранного на территориях западной Сибири: Новосибирская, Томская, Кемеровская, Омская области, а также на территории Восточной Сибири: Иркутск и Улан-Удэ, по показателю «содержание кофейной кислоты». 2) методика определения кемпферола, L-эпикатехина, эпигаллокатехин галлата, изорамнетина, кверцетина и EGC в фитоэкстрактах на основе чая с добавлением облепихи. Подобраны условия анализа методом ВЭЖХ с использованием диодно-матричного детектора и водно-метанольной подвижной фазы. Установлено, что в полученных фитоэкстрактах содержание перечисленных аналитов менее 0.0005 мг/мл.

Государственное задание «Накопление, анализ, систематизация и обмен информацией в соответствии с направлениями деятельности Регионального центра Стокгольмской конвенции по контролю за стойкими органическими загрязнителями (2023 год)»

1. Исследование состава стойких органических загрязнителей в воде и донных отложениях оз. Байкал.

Методом ГХ/МС в режиме селективного детектирования индивидуальных ионов проведено исследование состава СОЗ (ПАУ, ПХБ, ХОП) в поверхностной воде и донных отложениях озера Байкала. Пробы были отобраны в 7 точках в местах, подвергающихся промышленному и хозяйственному воздействию, а также в местах интенсивного использования территорий для туризма и отдыха населения.

Интервалы содержания ХОП, ПХБ и ПАУ в воде озера Байкал составили: н/о-8.0 нг/л, н/о-3.9 нг/л и 31-914 нг/л соответственно; в донных отложениях н/о-4.1 нг/г, н/о-11.2 нг/г и 3.6-300 нг/г соответственно.

Анализ данных позволил сделать следующие выводы:

- содержания ХОП и ПХБ в поверхностной воде и донных отложениях оз. Байкал представляют собой, по всей вероятности, фоновые или близкие к фоновым, значения.
- содержание ПАУ в поверхностной воде и донных отложениях оз. Байкал в т. 9, 10, 14, 15, представляются достаточно высокими, что обусловлено как промышленно-хозяйственной деятельностью на берегах озера, так и переносом загрязняющих веществ с территории Иркутско-Черемховского промышленного узла.
- В поверхностной воде и донных отложениях преимущественными ПАУ являются нафталин, фенантрен, флуорантен, пирен и хризен.
- Из анализа соотношений характеристичных ПАУ следует, что преимущественными источниками ПАУ в исследованных районах являются техногенные пиролитические процессы сжигания нефтепродуктов, угля и дров.

2. Исследование состава и содержания СОЗ и других загрязняющих веществ в окрестностях промышленных предприятий в регионах Российской Федерации на примере Новосибирской области.

2.1. Исследование состава и содержания ПАУ в пробах снега на территории Искитимского промышленного узла НСО

На основе анализа снежного покрова на территории Искитимского промышленного района методом ГХ/МС проведена оценка уровня ее загрязненности ПАУ. На основании анализа соотношений

характерных ПАУ, а также с учетом соотношений содержаний легких и тяжелых ПАУ (Σ ТПАУ/ Σ ЛПАУ), доли бенз(а)пирена в сумме ПАУ, можно полагать, что основным источником экологической опасности на обследованной территории вносят пиролитические процессы высокотемпературной обработки и сжигания угля на НЭЗ. Выявлены высокие уровни содержания ПАУ как вблизи, так и на большом расстоянии от НЭЗ. Промышленные выбросы от НЭЗ с воздушными потоками, преимущественно юго-западного и южного направлений, достигают южных окраин г. Искитима.

2.2. Анализ источников полициклических ароматических углеводородов в компонентах ландшафтов зоны влияния Горловского антрацитового месторождения

Полученные результаты показывают, что основным источником ПАУ в компонентах техногенных и прилегающих природных ландшафтов Горловского антрацитового месторождения выступает уголь и продукты его трансформации не пирогенной природы. Тонкодисперсные частицы угля характеризуются более высоким содержанием суммы ПАУ, в том числе и тяжелых ПАУ. Основным их источником является автодорога, по которой транспортируется добываемый на Горловском и других месторождениях антрацит. Образование продуктов трансформации антрацита происходит в верхних горизонтах углесодержащих почв отвалов и сопровождается образованием преимущественно тяжелых ПАУ, которые способны накапливаться в почвах, грибах *Verpa bohemica* и мигрировать с инфильтрационными водами.

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

На примере обследования различных территорий промышленных и природных объектов, расположенных в Новосибирской, Иркутской и Кемеровской областях, Арктической зоне Красноярского края и Ямало-Ненецкого АО, Республике Бурятия и Монголии показаны возможности химической дактилоскопии для характеристики и дифференциации источников пирогенного и петрогенного происхождения. Предложенный подход позволяет идентифицировать вещества, выявлять изомерные и гомологические группы и характерные типы ассоциаций загрязняющих веществ, маркерные соединения и диагностические параметры объектов и процессов, распознавать «химический образ» сложных систем (идентифицировать объекты и процессы), выявлять источники загрязняющих веществ.

4. Сведения о состоянии законодательной и нормативно-правовой базы по обороту и использованию в Российской Федерации новых рассматриваемых веществ кандидатов на включение в приложения Стокгольмской конвенции

Правовое регулирование в области обращения с химическими веществами (включая пестициды) осуществляется рядом Федеральных законов и иными нормативными правовыми актами Российской Федерации, которые отражают общие требования по предотвращению опасного воздействия химических веществ. Разработаны стандарты по технической документации на химическую продукцию, по классификации опасности и маркировке химической продукции.

Технический регламент «О безопасности химической продукции» станет ключевым документом, обеспечивающим целостность системы регулирования обращения химической продукции и внедрение международных подходов к оценке опасности.

5. Обзор существующей отечественной и зарубежной методической и научно-исследовательской базы по анализу содержания рассматриваемых веществ кандидатов на включение в список Стокгольмской конвенции (дехлоран плюс, УФ-328, хлорпирифос и др.) в объектах окружающей среды и продуктах промышленного производства

В Российской Федерации разработаны методики по определению в объектах окружающей среды для следующих соединений – хлорпирифоса и метоксихлора (в почве, водах, пищевой и сельскохозяйственной продукции), хлорированных парафинов C14-17 (в воздухе рабочей зоны),

длинноцепных перфторкарбоновых кислот (в пищевой продукции). Наиболее полно разработаны методики определения хлорпирифоса.

Зарубежная методическая база представлена методиками Агентства по охране окружающей среды США (EPA USA) для метоксихлора, хлорпирифоса, перфторкарбоновых кислот.

Научно-исследовательская база по определению веществ кандидатов в объектах окружающей среды представлена российскими научными публикациями по определению хлорпирифоса, зарубежные научные публикации отражены в документах Стокгольмской конвенции.

6. Разработка системного подхода пробоподготовки образцов природной и сточной воды для последующего содержания микропластика

Был разработан системный подход пробоподготовки образцов природной и сточной воды и методики анализа пластика/микропластика как потенциального переносчика CO₂ в объектах окружающей среды. В результате проделанной работы было протестировано 3 методики разложения природного органического материала и 2 методики отделения от неорганического материала. Установлено, что наиболее эффективным способом удаления природного органического материала является двухступенчатое разложение в надуксусной кислоте и реактиве Фентона на водяной бане при температуре 90°C. Установлено, что отделение от песка с помощью тяжелой жидкости с плотностью 1.70 г/см³ позволяет полностью отделить частицы микропластика от неорганического компонента - песка. Определено, что процедура удаления ПОМ с помощью кипячения в надуксусной кислоте не оказывает существенного влияния на частицы микропластика (кроме полиуретана) в части потери массы и изменений химической структуры. Данный двухстадийный способ пробоподготовки позволяет полностью удалить природные органические и неорганические компоненты из проб природной воды. Кроме того, использование надуксусной кислоты, которая ранее не применялась ни в одном исследовании для разложения ПОМ, позволило сократить общее время пробоподготовки природной воды.

7. Исследование уровня загрязнения микропластиком природной воды р. Обь и Обского водохранилища и сточной воды, вытекающей в данные водоемы

В ходе работы была разработана методика определения микропластика методами ИК-микроскопии и пиролитической газовой хромато-масс-спектрометрии с последующей апробацией на реальных образцах. Установлено, что методом ИК-микроскопии удастся определять число частиц и тип пластика для фрагментов микропластика размером до 100 мкм. Установлено, что возможен как качественный, так и количественный анализ содержания полимеров в виде микропластика в природных образцах по характеристичным продуктам пиролиза полимеров: показана возможность создания калибровочных зависимостей для индивидуальных полимеров – ПП, ПВХ, ПЭ, ПММА, ПЭТ, ПС, АБС. Проведен подбор условий пиро-хроматографического с использованием разработанных и коммерчески доступных стандартных образцов микропластика. Осуществлена апробация разработанных методик для определения содержания микропластика в реальных образцах природной и сточной воды, отобранной на р. Обь. Установлено, что корреляции между объемом отфильтрованной воды и количеством микропластика отсутствуют. Данным методом проанализировано 11 реальных проб. По результатам проведенных измерений можно отметить, что наиболее часто встречающимся пластиком является полиэтилен, полиэтилентерефталат и поливинилхлорид. Максимальный уровень загрязнения микропластиком был отмечен в точке «Обь2», около 50 мкг в пробе 20 дм³, минимальный – в точке «Обь1», менее 0.1 мкг в пробе 20 дм³ (рисунок 1).

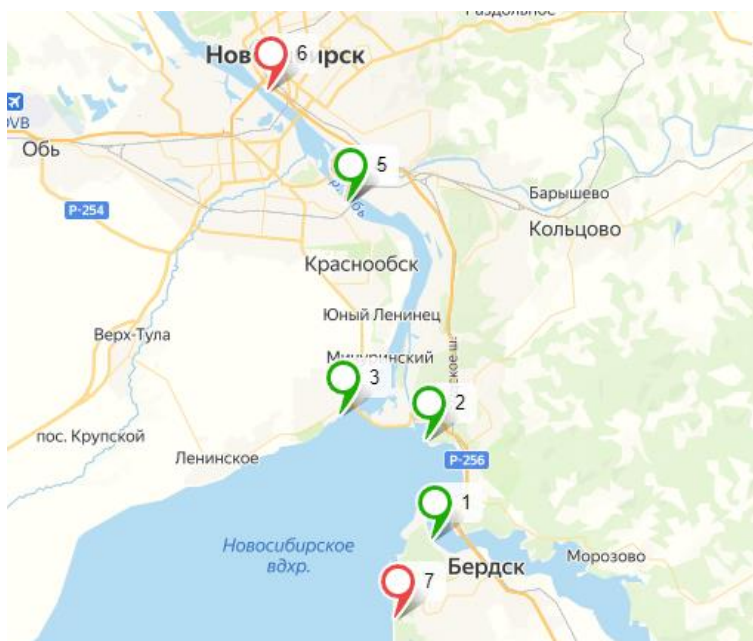


Рисунок 1 – Точки отбора природной и сточной вод на реке Обь

Средний уровень загрязненности находится на уровне около 20 мкг микропластика в пробе. Метод ПироГХ-МС демонстрирует более высокую чувствительность по сравнению с ИК-спектроскопией. Подтверждение типа микропластика по пирограммам и масс-спектрам с сопоставлением с базами данных позволяет идентифицировать и при наличии стандартов оценить количественное содержания разных типов полимеров в виде микропластика в пробе.

Грант РФФИ № 20-74-10043 «Роль эпикуткулярных липидов симбиотических микроорганизмов в развитии грибных инфекций у насекомых»

Методом ГХ/МС получены данные о липидном составе целого тела личинок колорадского жука при развитии грибной инфекции, вызванной *Metarhizium robertsii*, конидий гриба до и после колонизации и гибели насекомого, линочных шкур личинок.

В липидах линочных шкур личинок колорадского жука IV-го возраста идентифицированы предельные моно-, ди- и триметилразветвленные углеводороды состава C28-C33. В обработанных грибом образцах общее содержание углеводородов уменьшалось в 2.5 раза по сравнению с контролем. Для всех идентифицированных соединений наблюдались значимые отличия, кроме 7-метилоктакозана. Наибольшие изменения были зафиксированы для 2,10- и/или 2,18-диметилоктакозана (уменьшение в 6 раз) и 2,12- и/или 2,18-диметилтриаконтана (уменьшение в 5 раз).

Общее содержание связанных кислот в эпикуткуле при микозе существенно не изменялось, основными связанными кислотами были C16:0, C18:2, C18:1, C18:0. Сумма свободных кислот в эпикуткуле увеличивалась в 2.1 раз при микозе, но изменения были незначительными. Тенденция к увеличению наблюдалась для всех мажорных кислот (C16:0, C18:1, C18:0).

Таким образом, впервые показано, что *M. robertsii* утилизирует метилразветвленные алканы личинок колорадского жука при развитии грибной инфекции. Показано уменьшение уровня свободных кислот в экстрактах целого тела личинок при микозе.

Грант РФФИ № 23-24-00116 «Органическое вещество почв техногенных ландшафтов антрацитовых месторождений Сибири: накопление и трансформация»

Оценено содержание и состав 19 приоритетных полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) в породах и почвах отвалов, произрастающих на них грибах (*Verpa bohemica* и *Suillus luteus*), а также инфильтрационных и снеготалых водах территории Горловского антрацитового месторождения. Показано, что основным источником ПАУ в компонентах техногенных и прилегающих природных ландшафтов месторождения выступают тонкодисперсные частицы угля и продукты его трансформации непирогенной природы.

Отличительной особенностью состава ПАУ в пробах исследуемых объектов является преобладание легких ПАУ (ЛПАУ) в породах и углях и тяжелых ПАУ (ТПАУ) в инфильтрационных и снеготалых водах.

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

В работе A.V. Artem'ev, A.Yu. Baranov, A.S. Berezin, D.V. Stass, Ch. Hettstedt, U.A. Kuzmina, K. Karaghiosoff, I.Yu. Bagryanskaya «TADF and X-ray Radioluminescence of New Cu(I) Halide Complexes: Different Halide Effects on These Processes» Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(6), 5145 doi:10.3390/ijms24065145

проведен рентгеноструктурный анализ (PCA) для ряда комплексов $[[Cu_2X_2(Pic_3PO)_2]$ ($X = Cl, Br, I$) на основе трис(пиридин-2-илметил)фосфиноксида (Pic_3PO). Данные соединения были структурно охарактеризованы и исследованы с точки зрения фотофизики и квантовой химии. При температуре окружающей среды вышеуказанные соединения показывают термически замедленную флуоресценцию (TADF) от голубого до зеленого цвета с квантовыми выходами до 54% и временем распада 4,3-9 нс. При переходе от йодида ($X = I$) к хлориду ($X = Cl$) наблюдается увеличение эффективности эмиссии. Кроме того, для полученных соединений обнаружена рентгеновская радиолуминесценция. Следует отметить, что по сравнению с TADF эффективность радиолуминесценции возрастает в обратном порядке $X = Cl < Br < I$. Наблюдаемый порядок, вероятно, объясняется повышенным поглощением рентгеновских лучей более тяжелыми атомами. Представленные в работе результаты дают новые знания о влиянии галогенов на фото- и радиолуминесценцию комплексов галогенидов $Cu(I)$.

В работе M.I. Rogovoy, M.I. Rakhmanova, E.H. Sadykov, Gia.M. Carignan, I.Yu. Bagryanskaya, J. Li, A.V. Artem'ev «Fast and reversible solvent-vapor-induced 1D to 2D transformation in emissive Ag(I)-organic networks» Chem. Commun., 2023, 2023, 59(76), 11413-11416 doi:10.1039/D3CC03540A

проведен PCA 2-х соединений: $[Ag_3L_2(CH_3CN)_2(OTf)_3]$ (1) и $[Ag_3L_2(OTf)_3]$ (2). Анализ упаковок этих соединений показал, что соединение 1 в кристалле образует бесконечные 1D-цепи, а соединение 2 – 2D-сетки. Обе структуры содержат основную единицу $\{Ag_2L_2\}$, в которой два атома Ag соединены двумя L-лигандами (μ_2-P,N) в направлении голова к хвосту, чтобы обеспечить короткие контакты $Ag \cdots Ag$ (2.9865 (7) и 3.1946 (5) Å в 1 и 2, соответственно. В упаковке 1D-цепи распространяются вдоль оси, и вдоль этого направления они выглядят как полые трубки. В полимере 2 подмножества $\{Ag_2L_2-(\mu_2-OTf)\}$ объединяются в зигзагообразные 2D-сетки посредством сшивания через $Ag(\kappa^1-OTf)_2$. При индуцировании парами органического растворителя обнаружено беспрецедентно быстрое и обратимое преобразование между 1D и 2D упаковками. Трансформации происходят при комнатной температуре всего за 15-20 мин, сопровождаясь значительным изменением наблюдаемой фосфоресценции.

Эти результаты дают новое представление о конструкции люминесцентных сетей с разной размерностью, которую можно быстро менять. На фундаментальном уровне наши результаты способствуют развитию инженерии кристаллов.

В статье Петюк М.Ю., Рахманова М.И., Садыков Е.Х., Багрянская И.Ю., Соколов М.Н., Брылев К.А., Стась Д.В., Artem'ev A.V. «Высокоэффективная термически-активированная замедленная флуоресценция комплекса меди(I) на основе октахлор-1,10-фенантролина» Журнал структурной химии, 2023, Т.64, №12, 121372 DOI 10.26902/JSC_id121372

методом PCA исследован комплекс состава $[\text{Cu}(\text{phen-Cl8})(\text{Xantphos})]\text{PF}_6 \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ($1 \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$) на основе октахлор-1,10-фенантролина (phen-Cl8) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos). При 298 К в кристаллическом состоянии данный комплекс проявляет интенсивную термически-активированную замедленную флуоресценцию (ТАЗФ) в оранжево-красной области. Наблюдаемая ТАЗФ обусловлена переносом заряда от металла и фосфинового лиганда на дииминный фрагмент. Также продемонстрирована его способность к рентгенолюминесценции.

Координационным полиэдром атома меди в соединении $1 \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ является искаженный тетраэдр, образованный донорными атомами азота и фосфора хелатирующих лигандов phen-Cl8 и Xantphos, соответственно. Длины связей Cu-N и Cu-P лежат в пределах типичных значений. Пиридинные кольца лиганда выгнуты навстречу друг другу с межплоскостным углом 17° , что в 3 раза больше, чем у некоординированного пролиганда. Бензольное кольцо координированного лиганда phen-Cl8, при этом, схоже по форме с циклогексаном в конформации лодка. В целом, увеличение количества галогенидных атомов в структуре лигандов может приводить к значительной деформации не только молекулярной структуры, но и кристаллической упаковки, в том числе за счет галогенных связей.

В работе A.Yu. Baranov, M.I. Rakhmanova, Xi. Hei, D.G. Samsonenko, D.V. Stass, I.Yu. Bagryanskaya, M.R. Ryzhikov, V.P. Fedin, J. Li, A.V. Artem'ev «A new subclass of copper(I) hybrid emitters showing TADF with near-unity quantum yields and a strong solvatochromic effect» Chem. Commun., 2023, 59(20), 2923-2926 doi:10.1039/D3CC00119A

методом PCA изучена молекулярная и супрамолекулярная структура нового подкласса гибридных излучателей меди (I), одновременно содержащих $[\text{CuXly}]^-$ анионы и катионы $\text{Cu}^+(1-3)$, разделенных в пространстве лигандом Py3P. При кристаллизации в кристаллы вошли сольватные молекулы: $1 \cdot \text{MeCN}$, $2 \cdot 8\text{CH}_2\text{Cl}_2$ и $3 \cdot \text{PhCN}$. В структурах 1-3 лиганд Py3P действует как головной лиганд, который соединяет ионы Cu^+ и $[\text{CuXly}]^-$ в N, N', N''-триподальной и P-моодентатной манере соответственно. Каждый атом Cu^+ также ограничен Ph3P лигандом с образованием единицы $[\text{Cu}(\text{Py3P})\text{Ph3P}]^+$, которая дополнительно связана с $[\text{CuXly}]^-$ анионами как через Cu-P-дативные связи, так и через кулоновские взаимодействия. Оба Cu^+ атома в «катионных» и «анионных» мотивах 1-3 принимают тетраэдрическое расположение со связями Cu-X (X = N, P, I) типичной длины. Исследованные гибриды демонстрируют короткоживущую ТАЗФ (термически активированную замедленную флуоресценцию) в голубо-зеленой области. Кроме того, данные гибриды проявляют сильную рентгеновскую радиолюминесценцию, оставаясь при этом достаточно стабильными. В целом, предлагаемая стратегия проектирования «два в одном» открывает новые возможности для будущей разработки высокоэффективных материалов ТАЗФ на основе Cu(I).

В статье M.P. Davydova, L. Meng, M.I. Rakhmanova, I.Yu. Bagryanskaya, V.S. Sulyaeva, H. Meng, A.V. Artem'ev «Highly Emissive Chiral Mn(II) Bromide Hybrids for UV-Pumped Circularly Polarized LEDs and Scintillator Image Applications» Advanced Optical Materials, 20223, V. 11, N 8, 2202811 doi:10.1002/adom.202202811

методом PCA изучена молекулярная и кристаллическая структура парызантиоморфных (энантиоморф 1Si энантиоморф 1R) 0DMn(II) бромидных гибридов. Mn(II) гибриды были получены путем смешивания люминогенных $[\text{MnBr}_4]^{2-}$ анионов с катионами R/S-[MBA-Me3]⁺ в единой ионной структуре. Данные гибриды R/S-[MBA-Me3]MnBr4 демонстрируют ярко-зеленую центрированную циркулярно поляризованную фосфоресценцию (CPL). Монокристаллы R/S-[MBA-Me3]MnBr4 были использованы для изготовления CP-светодиодов с УФ-накачкой, демонстрирующих высокую оптическую селективность при воздействии условий правой и левой круговой поляризации. Кроме того, обнаружено, что названные соединения излучают сильную рентгеновскую радиолюминесценцию, которая используется для демонстрации рентгеновского изображения. Эти результаты показывают большой потенциал R/S-[MBA-Me3]MnBr4 в качестве недорогих материалов для CPL-светодиодов, сцинтилляторов и приложений для рентгеновской визуализации.

В работе I. Zayakin, E. Tretyakov, A. Akyeva, M. Syroeshkin, Ju. Burykina, A. Dmitrenok, A. Korlyukov, D. Nasyrova, I. Bagryanskaya, D. Stass, V.P. Ananikov «Overclocking nitronyl nitroxide gold derivatives in cross-coupling reactions» Chemistry - A European Journal, 2023, V.29, N 6, e202203118 doi:10.1002/chem.202203118

сообщается о производных нитронилнитроксида с золотом, которые могут вступать в Pd (0)-катализованные реакции перекрестного сочетания с различными арилбромидами, давая соответствующие функционализированные нитронилнитроксидами. Синтезированные производные золота 1-3 были очень стабильными и были полностью охарактеризованы физико-химическими методами. В рамках данной работы нами методом PCA были изучены молекулярные и кристаллические структуры производных 1 и 3.

В работе Zayakin, G. Romanenko, I. Bagryanskaya, B. Ugrak, M. Fedin, E. Tretyakov «Catalytic System for Cross-Coupling of Heteroaryl Iodides with a Nitronyl Nitroxide Gold Derivative at Room Temperature» *Molecules* 2023, 28(22), 7661; doi:10.3390/molecules28227661 методом PCA была изучена молекулярная и кристаллическая структура 9 новых функционализированных нитронилнитроксидами.

В работе E.Yu. Schmidt, I.V. Tatarinova, N.A. Lobanova, I.A. Ushakov, I.Yu. Bagryanskaya, B.A. Trofimov «Rapid, room-temperature self-organization of polyarylated 1H-pyrroles from acetylenes and nitriles in the KOBu^t/DMSO system»

Organic & Biomolecular Chemistry, 2023, 21 (35), 7209-7218 doi:10.1039/D3OB01311A было показано, что три молекулы арилацетилена быстро (15 мин) собираются с одной молекулой нитрила при комнатной температуре в системе КОБут/ДМСО с получением 2-арил-3-арилэтинил-4-арил-5-бензил-1H-пиррола с 76% выходом. Это является беспрецедентным процессом самоорганизации. Структура вышеназванного соединения была изучена методом PCA.

В работе M.P. Davydova, L. Meng, M.I. Rakhmanova, Zh. Jia, A.S. Berezin, I.Yu. Bagryanskaya, Qi. Lin, H. Meng, A.V. Artem'ev «Strong Magnetically-Responsive Circularly Polarized Phosphorescence And X-Ray Scintillation in Ultrarobust Mn(II)–Organic Helical Chains» *Advanced Materials*, 2023, V. 35, N 35, 2303611

методом PCA изучена супрамолекулярная структура 2-х хиральных энантиоморфов (RR-1 и SS-1) - Mn(II)-органических спиральных полимеров. За последние годы Mn(II)-органические материалы показали круговую поляризационную люминесценцию (CPL) и привлекли внимание из-за их экологичности, дешевизны и фосфоресценции при комнатной температуре. По данным PCA в кристалле они образуют зеркальные 1D спиральные цепочки RR-1 и SS-1. В упаковке зеркальные спиральные цепи SS-1 и RR-1 распространяются вдольось c, и не имеют заметных межмолекулярных взаимодействий

друг с другом. В повторяющейся [-L-Mn (Br)₂ -] единице атом металла имеет деформированный тетраэдр {Mn@Br₂O₂}. Эти исследования вносят значительный вклад в материаловедение, магнитооптику. С практической точки зрения, эти Mn(II)-органические полимеры с высоким магнитным CPL имеют хорошие перспективы в качестве передовых магнито-хирооптических материалов, рентгеновских скинтлляторов и излучателей для CPL-OLED.

В работе М.И. Роговой, И.Ю. Багрянская, Е.Х. Садыков «Комплексы AgNO₃ с дифенил(2-пиримидил)фосфином: синтез, структура и люминесцентные свойства» *Журнал структурной химии*, 2023, Т.64, №9, 116486, DOI 10.26902/JSC_id116486 («AgNO₃ complexes with diphenyl(2-pyrimidyl) phosphine: synthesis, structure, luminescent properties» // M.I. Rogovoy, I.Y. Bagryanskaya, E.H. Sadykov // *Journal of Structural Chemistry*, 2023, V. 64, N 9, Pp 1654-1663 doi:10.1134/S0022476623090093) дифенил(2-пиримидил)фосфин и нитрат серебра (I) использовали для получения Ag-комплексов с новой координацией. В рамках этой работы методом PCA было изучено строение 3-х комплексов: двухядерного [Ag₂L₃(NO₃)₂] (1), цепного координационного полимера [Ag₂L₂(NO₃)₂] (2) и слоистого полимера [Ag₃L₂(NO₃)₃] (3). Все три соединения проявляют P, N-мостиковую координацию с дифенил(2-пиримидил)фосфином. Цепи 1-MeCN полимера состоят из фрагментов [Ag₂L₂], содержащих пару атомов серебра, координированных двумя P, N-мостиковыми L-лигандами в режиме «голова к хвосту». Расстояние Ag₁...Ag₂ (3.1089 (5) Å) намного короче, чем сумма VanderWaals радиусов Ag по Бонди (3.34 Å), что указывает на наличие аргентофильного взаимодействия. Молекулярная структура биядерного комплекса 2·CH₂Cl₂ образована двумя атомами серебра, которые связаны тремя молекулами лиганда P,N-мостиковым так, что две расположены по типу «голова-к-голове», а одна – «голова-к-хвосту». Атомы серебра расположены на расстоянии 2.968 Å, которое предполагает аргентофильное взаимодействие. Координационный полимер 3 образует в кристалле 3D каркасные сетки.

В работе М.П. Давыдова, И.Ю. Багрянская, Е.Х. Садыков, В.К. Брель «Гибридный комплекс Mn(II)-Cu(I) на основе 1,3,5-трис(дифенилфосфинил)бензола» Журнал общей химии. 2023. Т. 93. № 7. С. 1132-1138. DOI: 10.31857/S0044460X23070181 (Hybrid Mn(II)-Cu(I) Complex Based on 1,3,5-Tris(diphenylphosphinyl)benzene/ М. P. Davydova, I. Yu. Bagryanskaya, E. Kh. Sadykov, V. K. Brel// Russian Journal of General Chemistry, 2023, V. 93, N 7, Pp 1767-1773 doi:10.1134/S1070363223070186) методом PCA изучена молекулярная и кристаллическая структура гибридного комплекса $[MnL_4(H_2O)_2][Cu_5I_7(CH_3CN)]$ ($L=1,3,5$ -трис(дифенилфосфинил)бензол), содержащего ион Mn^{2+} в октаэдрическом окружении, образованном четырьмя L -лигандами и двумя скоординированными молекулами воды. Кристаллическая структура сольвата $1 \cdot 7MeCN$ содержит $[MnL_4(H_2O)_2]^{2+}$ катион и $[Cu_5I_7(MeCN)]^{2-}$ анион и сольватируется молекулами ацетонитрила, которые образуют трехмерную супрамолекулярную структуру благодаря слабым контактам $C-H \cdots X$ (O, N, I, C) и $O-H \cdots O$. Было показано, что синтезированный комплекс при 298 К проявляет слабую фотолюминесценцию.

В работе Ya.V. Demyanov, M.I. Rakhmanova, I.Yu. Bagryanskaya, A.V. Artem'ev

«Cu₄I₄-cubane cluster based on tris(p-anisyl)arsine: Synthesis, crystal structure and photophysical properties» Mendelevov Communications, V. 33, N 4, July-August 2023, Pp 484-486 doi:10.1016/j.mencom.2023.06.014

методом PCA изучена молекулярная и кристаллическая структуры нового кубанового кластера $[Cu_4I_4(AsAn_3)_4]$ (1). Соединение $1 \cdot CH_2Cl_2$ состоит из ядра $[Cu_4I_4]$, поддерживаемого четырьмя An_3As лигандами.

По данным PCA в кристалле наблюдаются множественные сокращенные контакты (меньше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов). При этом сокращенные контакты $Cu \cdots Cu$ от 2.824(2) до 2.846(2) Å, близки к значению, которое указывает на металлофильные взаимодействия. При температуре окружающей среды этот кластер демонстрирует яркую желто-зеленую фосфоресценцию ($I_{max} = 546$ нм) с квантовым выходом 35% и временем распада 4.1 мс.

В работе A.V. Artem'ev, E.P. Doronina, M.I. Rakhmanova, X. Hei, D.V. Stass, O.A. Tarasova, I.Yu. Bagryanskaya, D.G. Samsonenko, A.S. Novikov, N.A. Nedolya, J. Li «A family of CuI-based 1D polymers showing colorful short-lived TADF and phosphorescence induced by photo- and X-ray irradiation» Dalton Trans., 2023, 52(13), 4017-4027 doi:10.1039/D3DT00035D

методом PCA установлена молекулярная и кристаллическая структура 9 новых комплексов на основе CuI, где в качестве 1,3-N,S-лигандов использовались 2-(алкилсульфонил)пиридины. Все исследованные комплексы демонстрируют полимерную структуру, а именно, 1D бесконечные цепи. Все комплексы обладают замечательными фотофизическими свойствами. При комнатной температуре они показывают термически замедленную флуоресценцию (ТАЗФ) и эффективную фосфоресценцию в диапазоне от глубокого синего до красного. В большинстве изученных комплексов наблюдаются сокращенные контакты $Cu \cdots Cu$. На фундаментальном уровне представленные структуры существенно расширяют знания в области координационной химии на основе Cu(I) и открывают новые возможности для разработки эффективных ТАЗФ и фосфоресцентных материалов.

В работе М.П. Давыдова, И.Ю. Багрянская, М.И. Рахманова, В.К. Брель

«Комплекс перхлората Mn(II) с (2-метилпропан-1,3-диил)бис(дифенилфосфиноксидом): синтез, структура и двойная люминесценция» Журнал общей химии. 2023. Т. 93. № 2. С. 266-272. DOI: 10.31857/S0044460X23020129

методом PCA была изучена структура сольвата $1 \cdot CH_2Cl_2 \cdot MeOH$, где 1 - катионный комплекс $[MnL_2(MeOH)_2](ClO_4)_2$, содержащий ион Mn^{2+} в октаэдрическом окружении на основе лиганда $L=(2$ -метилпропан-1,3-диил)бис(дифенилфосфиноксида). Согласно данным PCA ион Mn^{2+} имеет искаженное октаэдрическое окружение $Mn@O_6$, образованное двумя хелатными лигандами L и двумя координированными молекулами метанола. Благодаря слегка сокращенным контактам $C-H \cdots O$, $C-H \cdots C$, $O-H \cdots O$ и $C-H \cdots N$ в кристалле наблюдается 3D трехмерная супрамолекулярная структура. При комнатной температуре этот комплекс проявляет двойную люминесценцию. Наличие множественных связей $C=C$ в комплексе открывает возможности для дальнейшей модификации его лиганда для того, чтобы увеличить квантовую эффективность люминесценции.

В рамках работы И.А. Заякин, А.Я. Акыева, М.А. Сыроешкин, И.Ю. Багрянская, Е.В. Третьяков, М.П. Егоров «Синтез, структура и электрохимия нитронилнитроксилзамещенного 1,4-нафтохинона» Известия Академии наук. Серия химическая. 2023, № 1, стр. 213-222. doi:10.1007/s11172-023-3726-0

методом PCA установлена молекулярная и кристаллическая структура нового нафтохинона с дополнительной редокс-активной парамагнитной группой, а именно, 2-бром-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-3-оксид-1-оксил-имид азолидин-2-ил)-феноксинафталин-1,4-дионона. Вышеназванный стабильный органический парамагнетик, в котором две редокс-активные группы (нафтохиноидный фрагмент и нитронил-нитроксильная группа) связаны парафеноксильным линкером. Согласно данным PCA показано, что в твердой фазе реализуется упаковка, в которой чередуются слои, насыщенные хиноидными фрагментами, и слои с повышенной плотностью парамагнитных центров.

В рамках работы E.A. Chulanova, E.A. Radiush, N.A. Semenov, E. Hupf, I.G. Irtegov, Yu.S. Kosenkova, I.Yu. Bagryanskaya, L.A. Shundrin, J. Beckmann, A.V. Zibarev «Tuning Molecular Electron Affinities against Atomic Electronegativities by Spatial Expansion of a π -System» ChemPhysChem, 2023, V. 24, N 9, May 2, e202200876 doi:10.1002/cphc.202200876

Методом PCA была установлена структура 3-х2,1,3-бензохалькогендиазолов, которые являются 10 π -электронными гетероаренами. На рисунке представлены молекулярные структуры соединений S/Br, Se/Br и Te/Cl· Me₂S = O по данным PCA. Результаты этой работы проясняют ранее необъяснимую ситуацию с EAA C₆R₆ (R = F, Cl, Br, I) бензолов, среди которых C₆I₆ является более сильным акцептором электронов, чем C₆F₆. Ожидается, что обнаруженный эффект может иметь общий характер в химии основной группы и найти применение в дизайне и синтезе новых функциональных материалы.

В работе F.K. Verkhov, A.D. Skolyapova, V.I. Krasnov, I.Yu. Bagryanskaya, R.V. Andreev, E.V. Karpova, E.E. Kalizhnikova, G.A. Selivanova «Bromination of quinolin-2(1H)-ones fluorinated on the benzenemoiety» Journal of Fluorine Chemistry, V. 268, May 2023, 110132 doi:10.1016/j.jfluchem.2023.110132

методом PCA изучена структура фторированного хинолин-2(1H)-она и его бромированного аналога: 3,6-дибромпроизводного. Проведен сравнительный анализ молекулярной и супрамолекулярной структуры. Бромированные соединения являются важными исходными соединениями и промежуточными продуктами в органическом синтезе, и широко используются как строительные блоки. В работе приведен способ бромирования без использования металлсодержащих катализаторов, следовательно, бром-хинолоны, полученные этим способом, могут быть использованы в качестве фармацевтических промежуточных продуктов.

В работе E.S. Stoyanov, I.Yu. Bagryanskaya, I.V. Stoyanova «Interaction of Vinyl-Type Carbocations, C₃H₅⁺ and C₄H₇B⁺ with Molecules of Water, Alcohols, and Acetone» Molecules 2023, 28(3), 1146; doi:10.3390/molecules28031146

методом PCA исследованы продукты взаимодействия винильных катионов C₃H₅⁺ в C₄H₇⁺ (в виде солей с анионом CHB₁₁Cl₁₁⁻) с основными молекулами воды, спирта и ацетона. В растворах в дихлорметане и в C₆HF₅ взаимодействие с водой, по мере повышения ее концентрации, протекает в три стадии.

Стадия 1. Образуется аддукт Cat⁺·OH₂ в котором молекула H₂O присоединяется к C=C⁺ связи катиона через O-атом, образуя преимущественно ионную (без вовлечения в H-связывание). Эта связь только слегка превышает силу связи винильного катиона с анионом в контактной ионной паре Cat⁺[An⁻].

Стадия 2. С увеличением содержания аддукта Cat⁺·OH₂ в растворе он самоассоциируется с переносом протона на одну молекулу воды с образованием H₃O⁺ и молекулы спирта, которая присоединяется через O-атом к группе C=C+H катиона. В образующемся аддукте C₃H₅⁺·HOCH=CR₂ атом O молекулы спирта взаимодействует преимущественно с H атомом группы C=C+H катиона образуя дисольват протона с сильной асимметричной H-связью =C⁺·H⁺·O.

Стадия 3. С дальнейшим увеличением концентрации воды в растворах происходит полный переход винильных карбокатионов в молекулы спирта с образованием дисольватов протонов LH+Lc сильной H-связью.

Взаимодействие винильных катионов даже с очень малыми количествами ацетона приводит к образованию только дисольватов протона. Образование катионов дисольвата протона с ненасыщенными молекулами спирта неожиданно, так как в сильно кислых средах связь $C=C$ должна протонироваться. Согласно квантово-химическим расчетам, вышеназванные катионы не должны существовать.

В работе E.S. Stoyanov, I.Yu. Bagryanskaya, I.V. Stoyanova «Substitution of H Atoms in Unsaturated (Vinyl-Type) Carbocations by Cl or O Atoms» *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(13), 10734; doi:10.3390/ijms241310734

методом PCA изучены C4-винильные карбокатионы с введенными в них Cl и O атомами. Если в нейтральных молекулах Cl-атом является слабым электроноакцептором, то в винильных карбокатионах проявляет себя как сильный электронодонор. При присоединении непосредственно к $C+=C$ связи подача на нее π -плотности настолько значительна, что превышает π -плотность $C=C$ связи в нейтральных углеводородах. То есть на ней появляется слабый δ^- . Этот эффект ослабевает при более удаленном присоединении Cl-атома к $C=C$ связи. Если два Cl атома присоединяются к одному C-атому кратной CC связи, как в винильном катионе $Cl_2C_4H_5^+$, то он преобразуется в аллильный тип с практически эквивалентными и незаряженными полуторными CCC связями. Когда столь сильный нуклеофил как O-атом внедрен в карбокатион, то образуется протонированный эфир с $C-O(H^+)-C$ группой, сопряженной с одной (рис. 2) или двумя $C=C$ связями.

В работе S. G. Il'yasov et al. *Materials* 2023, 16, 70. DOI: 10.3390/ma16010070 описан синтез координационных соединений, которые являются веществами с высоким содержанием азота и проявляют свойства, аналогичные свойствам ингибитора скорости горения пиротехнических составов. Строение комплекса $tris(carbohydrazide-N,O)zinc(II)dinitramide$ подтверждено методом PCA. В независимой части ячейки кристалла расположены два катиона (на рисунке показан только один), четыре аниона (один из них разупорядочен) и одна молекула воды.

В работе T. A. Vaganova et al. *CrystEngComm*, 2023, 25, 3284, DOI: 10.1039/d3ce00327b были использованы ряд фенилендиаминов, содержащих группу NO_2 и атомов фтора от 3 до 0, а также эфир 18-краун-6 для изучения зависимости стехиометрии и супрамолекулярной структуры сокристаллов от степени фторирования фенилендиамина. 2,4-Диамино-3,5,6-трифтор- и -3,5-дифторнитробензол образуют сокристаллы двух стехиометрий: 2:1 (предпочтительно) и 1:1. 2,4-диамино-5-фторнитробензол и нефторированный аналог дают сокристаллы только в соотношении 1:1.

В работе K.S. Kovaleva et al. *European Journal of Organic Chemistry*, 2023, V. 26, Iss. 42, e202300811 DOI:10.1002/ejoc.202300811 впервые были разработаны методы синтеза спироциклических оксадиазопроизводных камфоры и фенхона. Структурные особенности целевых продуктов были изучены с помощью ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

В работе Leonid V. Kulik et al. *Eur. J. Org. Chem.* 2023, e202300848. DOI: 10.1002/ejoc.202300848 для изучения влияния сопряженных тиофеновых колец на свойства молекул на основе нафталимидов были синтезированы три небольшие молекулы, состоящие из тиено-сопряженных нафталимидных звеньев, соединенных ароматическими линкерами. Строение одной из них подтверждено методом PCA.

В работе P.V. Nikul'shin et al. *Mend. Comm.*, 2023, V. 33, N 5, P 721-722 DOI:10.1016/j.mencom.2023.09.041 показано, что направление реакции между замещенным перфторбензолом и тиоуксусной кислотой зависит от расположения заместителей в перфторароматическом кольце. Гексафторбензол реагирует в положениях 1 и 4, перфтор-м-ксилол реагирует в положениях 4 и 6, в то время как перфториндан реагирует в положениях 5 и 6 с образованием соответствующих дитиолов с пара-, мета- и орто-расположением тиольных групп соответственно. Строение трех продуктов реакции подтверждено методом PCA.

В работе Н. С. Ли-Жуланов et al. *Известия АН. с. х.*, 2023, том 72, № 10, 2430-2438 DOI: /10.1007/s11172-023-4044-2 синтезирован ряд новых ацетамидных производных октагидро-2H-хромена на основе монотерпеноида (-)-изопулегола. Структура трех продуктов реакции подтверждена методом PCA. В кристаллах молекулы связаны водородными связями $N-H...O$ в цепочки вокруг винтовых осей третьего порядка и винтовой оси второго порядка.

В работе I.V. Ilyina et al. *Molbank* 2023, 2023(4), M1734; doi:10.3390/M1734 представлен синтез (2aR,2a1S,5aR,9bR)-4-изопропил-7,8-диметокси-2a1-метил-2,2a,2a1,3,5a,9b-гексагидрофлюорено[9,1-bc]фурана, полученного из 3-карена и структура которого подтверждена методом PCA.

В работе A. Filimonov et al. Molbank 2023, 2023(2), M1618; doi:10.3390/M1618 было показано, что региоселективность реакции между усниновой кислотой и аммиаком зависит от растворителя, температуры реакции и количества аммиака. Проведение реакции путем перемешивания (+)-усниновой кислоты в водном растворе аммиака с охлаждением (+9 °C) приводило к единственному продукту — C(1)-енамину, строение которого подтверждено методом PCA.

В работе Turdybekov, K.M. et al. Eurasian Journal of Chemistry 2023, 110(2), 69- 75. DOI:10.31489/2959-0663/2-23-2 описан синтез (E)-1-(2-(4-бромобутокс)-6-гидрокси-4-метоксифенил-3-фенилпроп-2-ен-1-она, полученного из пиностробина. Пространственное строение этого соединения установлено методом PCA. Угол между плоскостями фенильных циклов равен 14.3°. Отмечена внутримолекулярная водородная связь O4-H...O1.

В работе Turdybekov, K.M. et al. Eurasian Journal of Chemistry 2023, 109(1), 13-19. DOI:10.31489/2959-0663/1-23-1 представлены результаты химического исследования полыни полусухой (*Artemisia semiarid*), эндемичного растения Казахстана. Строение полученного соединения (5,5-дигидрокси-6,3'4'-триметоксифлавонон) установлено методами ИК и ЯМР и подтверждено методом PCA. Угол между плоскостями хромона и фенила равен 4.1°. В кристалле молекулы связаны в цепочки водородными связями O5-H5...O2. Проведен также газофазный конформационный анализ этого соединения полуэмпирическим методом PM6.

A. O. Finke, V. I. Krasnov, T. V. Rybalova, V. Yu. Chirkova, S.V. Belenkaya, E.A. Volosnikova., D.N. Shcherbakov., E. E. Shults «A straightforward trifluoromethylation at the C6 position of morphinane alkaloids, their modification and evaluation of inhibition of the SARS-CoV-2 main protease» Journal of Fluorine Chemistry, V. 271, October 2023, 110189 doi:10.1016/j.jfluchem.2023.110189

В работе продолжено изучение синтетических трансформаций морфинановых алкалоидов, в ходе которого была определена структура 6β-трифторметил-14β-(триметилсилокси)кодеина. Конформации циклов обычные для соединений морфинанового ряда, кроме цикла C5C6C7C8C14C13, имеющего конформацию, близкую к софе, в отличие от обычной для таких соединений конформации ванны. Атом азота N17 имеет пирамидальную геометрию, присутствует внутримолекулярная водородная связь.

В работе М.А. Громова, Ю.В. Харитонов, Т.В. Рыбалова, В.А. Ларионов, Т.С. Голубева, Э.Э. Шульц «Синтетические трансформации высших терпеноидов. 42. Синтез новых производных 18-нор-4-(карбоксиэтил)изопимара-7,15-диена и изучение их цитотоксичности на линиях опухолевых клеток MCF7, U-87 MG и Du 145» Биоорганическая химия. 2023. Т. 49. № 5. С. 509-522. DOI: 10.31857/S0132342323050032 (Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 42.1 doi:10.1134/S1068162023050151)

Работа посвящена продолжению изучения синтеза производных изопимаровой кислоты, потенциально проявляющих разнообразную биологическую активность. В ходе работы была исследована структура 2-((E)-2-((2S,4aS,4bS,8S,8aS)-8-(2-Карбоэтил)-2,4b,8-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-додекагидрофенантрен-2-ил)винил)бензойной кислоты. Циклогексановые кольца А и С трициклического остова молекулы находятся в конформации кресло, тогда как транс-сочлененное циклогексановое кольцо В принимает конформацию полукресла. Карбоксильная группа на C2' лежит почти в плоскости фенильной группы C1'÷C6', что благоприятно для образования общей π-системы, а также слабой внутримолекулярной водородной связи C3'-H3'... O3. Напротив, транс-двойная связь C15=C16 развернута из плоскости фенильного кольца и сопровождается образованием слабой внутримолекулярной водородной связи C16-H...O4.

В работе М.А. Громова, Ю.В. Харитонов, Т.В. Рыбалова, С.А. Борисов, Т.Г. Толстикова, Е.Е. Шульц «Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 42*. Synthesis and Biological Activity of (Arylsulfonylureido)Diterpenoids with Various Substituents on the Aryl Fragment» Chemistry of Natural Compounds, 2023, V. 59, N 2, Pp 296-308 doi:10.1007/s10600-023-03981-1

В рамках изучения взаимодействия изоцианата изопимаровой кислоты с сульфамидами различного строения получены первые (арилсульфонилуреидо)замещенные производные трициклических дитерпеноидов. Были изучены молекулярная и кристаллическая структуры (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-винил-1-(3-(4-метоксифенилсульфонил)уреидо)-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрена(1) и 1-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)мочевина (2), показавших

противовоспалительную активность на модели гистаминового воспалительного отека, которая значительно зависит от заместителя в сульфониуреидном фрагменте. Соединения имеют одинаковые длины связей и конформацию дитерпенового остова, характерную для трициклических дитерпеноидов с C-7,8 двойной связью. Ориентация концевой двойной связи C15=C16 различна. Геометрия (4-метоксифенилсульфонил)уреидного заместителя при атоме C-4 дитерпенового остова в независимых молекулах 1 практически совпадает, при этом межплоскостной угол между фенильным циклом и плоскостью карбамидного фрагмента близок к прямому, однако его ориентация относительно терпенового остова отличается для двух независимых молекул. Отметим также наличие в данном фрагменте внутримолекулярной водородной связи. Независимые молекулы 1 образуют молекулярный димер посредством водородных связей N2A-H...O1 и N2-H...O1A. В свою очередь в кристаллах соединения 2 образуются молекулярные цепочки с водородными связями N1-H...O1 и N2-H...O1.

В работе М.Е. Mironov, Т.В. Rybalova, М.А. Pokrovskii, F. Emaminia, Е.Р. Gandalipov, А.Г. Pokrovskii, Е.Е. Shults

«Synthesis of fully functionalized spirostane 1,2,3-triazoles by the three component reaction of diosgenin azides with acetophenones and aryl aldehydes and their biological evaluation as antiproliferative agents» Steroids, V. 190, February 2023, 109133 doi:10.1016/j.steroids.2022.109133, В данной работе из диосгенина были получены диастереомеры стероидных азидов – известный 6 β -азидоспиростан-3 β ,5 α -диол (1) и новый 6 α -азидоспиростан-3 β ,5 β -диол (2), структура которого была изучена нами. Также изучена молекулярная структура спиростановых 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов (3 - 5), полученных дальнейшей синтетической трансформацией 1

Общий для всех исследованных соединений спиростановый фрагмент имеет следующую конформацию: тетрагидропирановый цикл spiro- сочленен с тетрагидрофурановым, который в свою очередь cis- сочленен с циклопентановым фрагментом, циклогексановые фрагменты trans – сочленены между собой и с циклопентановым фрагментом во всех соединениях, кроме 2, в котором циклы C1C2C3C4C5C10 и C5C6C7C8C9C10 cis-сочленены.

В работе N.S. Li-Zhulanov, N.P. Zaikova, S. Sari, D. y Gulmez, S. Sabuncuoglu, K. Ozadali-Sari, S. p Arian-Akdagli, A.A. Nefedov, T.V. Rybalova, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov «Rational Design of New Monoterpene-Containing Azoles and Their Antifungal Activity» Antibiotics 2023, 12(5), 818; doi:10.3390/antibiotics12050818,

Были синтезированы новые монотерпенсодержащие азолы с высокой противогрибковой активностью. Структура 2-(2,4-дифторфенил)-1-(4-(((S)-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол определена методом РСА. Соединение кристаллизуется в centrosymmetric группе P-1, при этом каждый энантиомер, в свою очередь, представлен эпимерами по C20, что доказывается разупорядоченностью атомов C20 и C21 в соотношении 1:1 по двум положениям (второе положение на рисунке показано пунктиром). Образование 4х оптических изомеров, по-видимому, обусловлено не полной чистотой (95%) исходного L-(-)-периллальдегида

В работе Е.В. Третьякова, Т.В. Рыбалова, Д.Н. Половяненко «Синтез и молекулярная структура 1 α -гидрокси-13-изопропил-7,10 α -диметил-4-оксооктадекагидро-4b,12-метанохризено[1,12-bc]фуран-7-карбоновой кислоты и метил 1 β -ацетокси-13-ацетил-7,10 α -диметил-4-оксогексадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-7-карбоксилата» Журнал структурной химии, 2023, Т.64, №11, 118295 doi:10.26902/JSC_id118295 (Synthesis and Molecular Structure of 1 α -Hydroxy-13-Isopropyl-7,10A-Dimethyl-4-Oxo-octadecahydro-4B,12-Methanochryseno[1,12-BC]Furan-7-Carboxylic Acid and Methyl 1 β -Acetoxy-13-Acetyl-7,10A-Dimethyl-4-Oxo-hexadecahydro-1H-4B,12-Ethenochrysen-7-Carboxylate./ Е.В. Третьякова, Т.В. Рыбалова, Д.Н. Половяненко// J Struct Chem, 2023, V. 64, N 11, Pp 2130-2136 doi:10.1134/S0022476623110100 Изучена молекулярно-кристаллическая структура 1 α -гидрокси-13-изопропил-7,10 α -диметил-4-оксооктадекагидро-4b,12-метанохризено[1,12-bc]фуран-7-карбоновой кислоты 1 и 1 α -ацетокси-13-ацетил-7,10 α -диметил-4-оксогексадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-7-карбоксилата 2.

В работе Yu.V. Khoroshunova, D.A. Morozov, D.A. Kuznetsov, T.V. Rybalova, Yu.I. Glazachev, E.G. Bagryanskaya, I.A. Kirilyuk «Synthesis and Properties of (1R(S),5R(S),7R(S),8R(S))-1,8-Bis(hydroxymethyl)-6-azadispiro[4.1.4.2]tridecane-6-oxyl: Reduction-Resistant Spin Labels with High Spin Relaxation Times» Int.

J. Mol. Sci. 2023, 24(14), 11498; doi:10.3390/ijms241411498, был получен набор новых диспироциклических нитроксидов с очень привлекательными свойствами для изучения методами SDSL/EPR в биологической среде и в клетке. Соединения демонстрируют устойчивость к восстановлению и высокое время спиновой релаксации нитроксидов с двумя спироциклическими фрагментами, соседствующими с N-O-группой, а именно. Структура промежуточных и целевых соединений 1 - 8 была подтверждена методом PCA. В независимую часть ячейки 3, 6, 8 входит половина молекулы, в кристаллах 4 и 2- две и три молекулы соответственно. Конформационно подвижные цикlopentanовый и азалидиновый фрагменты в 6 и 7 статистически разупорядочены в соотношении 3:1 и 7:1 соответственно. Имидазольный цикл в 8 также разупорядочен по двум положениям, благодаря повороту вокруг экзоциклической связи C-N в соотношении 1:1. Водороды в изображении молекулярной структуры соединений опущены для ясности.

В работе E. B. Nikolaenkova, S. Yu. Grishchenko, T. V. Rybalova, A. Ya. Tikhonov

Preparation of 2-unsubstituted 5-aryl(hetaryl)-1-hydroxy-1H-imidazoles from of 4-aryl(hetaryl)-1-hydroxy-2,5-dihydro-1H-imidazole-2-carboxylic acid 3-oxides

Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2023, 59(11/12), 752-757 doi:10.1007/s10593-024-03268-5 при установлении методом PCA строения 1-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-4-метил-1H-имидазола положение водорода гидроксильной группы было получено из разностного синтеза электронной плотности и уточнялось независимо, что доказывает существование соединения в гидроксидной, а не кетонной форме.

В работе A.Y. Sosorev, M. V. Vener, O. G. Kharlanov, E.V. Feldman, O. V. Borshchev, N. I. Sorokina, T. V. Rybalova, S. A. Ponomarenko, D. Y. Paraschuk «Efficient Suppression of Dynamic Disorder in Organic Semiconductors via Electron-Donating and -Withdrawing Substituents» The Journal of Physical Chemistry C, 2023, 127, 36, 17948-17957 doi:10.1021/acs.jpcc.3c02959 исследована кристаллическая структура и межмолекулярное взаимодействие в кристаллах тиофен-фенилена PTPP и его метоксипроизводного MeO-PTPP-MeO, а также влияние введения метоксигрупп на оптические свойства

В работе V.A. Trukhanov, A.V. Kuevda, D.I. Dominskiy, A.L. Mannanov, T.V. Rybalova, V.A. Tafeenko, A.Yu. Sosorev, V.G. Konstantinov, M.S. Kazantsev, O.V. Borshchev, S.A. Ponomarenko, M.S. Pshenichnikov, D.Yu. Paraschuk «Strongly polarized surface electroluminescence from an organic light-emitting transistor» Mater. Chem. Front., 2023, 7(2), 238-248 doi:10.1039/D2QM01046A синтезирован новый тиофен-фениленовый сополимер 1,4-бис(5-(4-(триметилсилил)фенил)тиофен-2-ил)бензол (TMS-PTPP-TMS) и с объёмным триметилсилильным концевым заместителем и изучены его оптические и полупроводниковые свойства. TMS-заместитель улучшает растворимость и рост кристаллов из раствора. Кристалл имеет паркетную упаковку, вместе с тем не большой наклон молекул к поверхности пластины улучшает выход люминесценции и приводит к высоко анизотропным фотолюминесцентным свойствам. Монокристаллы TMS-PTPP-TMS являются полупроводниками p-типа с подвижностью заряда 0,05- 0,06 см²/В.

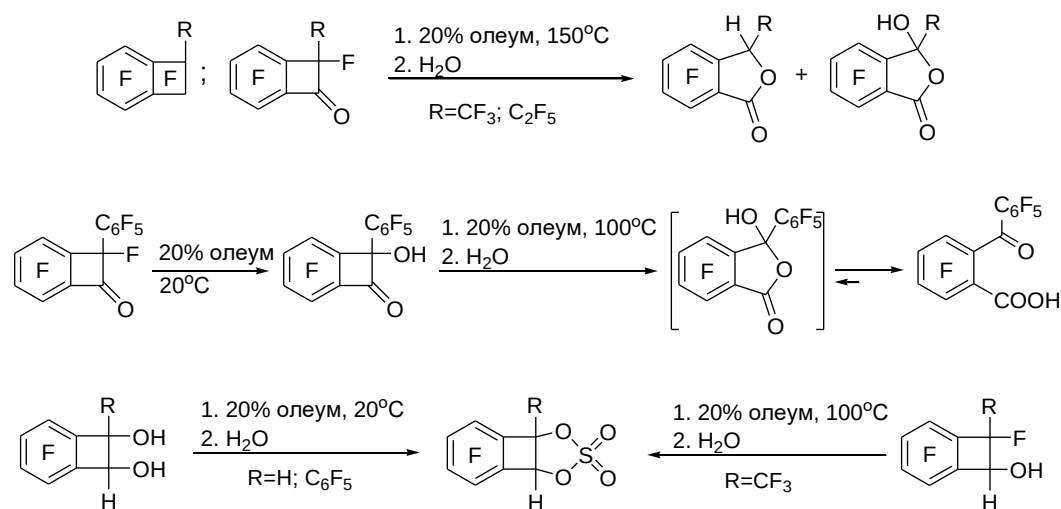
В работе N.F. Lazareva, M.A. Alekseev, I.V. Sterkhova, T.V. Rybalova «N-Isopropyl-N',N'-diphenyl-N-(silylmethyl)ureas: Synthesis and structure» Mendeleev Communications, V. 33, N 4, July-August 2023, Pp 484-486. doi:10.1016/j.mencom.2023.06.019 Рентгеноструктурный анализ соединений N - {[фтор(диметил)силил]метил}-N-изопропил-N',N'-дифенилкарбамида (1) и N - {[дифтор(метил)силил]метил}-N-изопропил-N',N'-дифенилкарбамида (2) показал, что данные соединения существуют в форме (O-Si) хелатов с внутримолекулярной дативной связью C=O→Si.

Лаборатория галоидных соединений

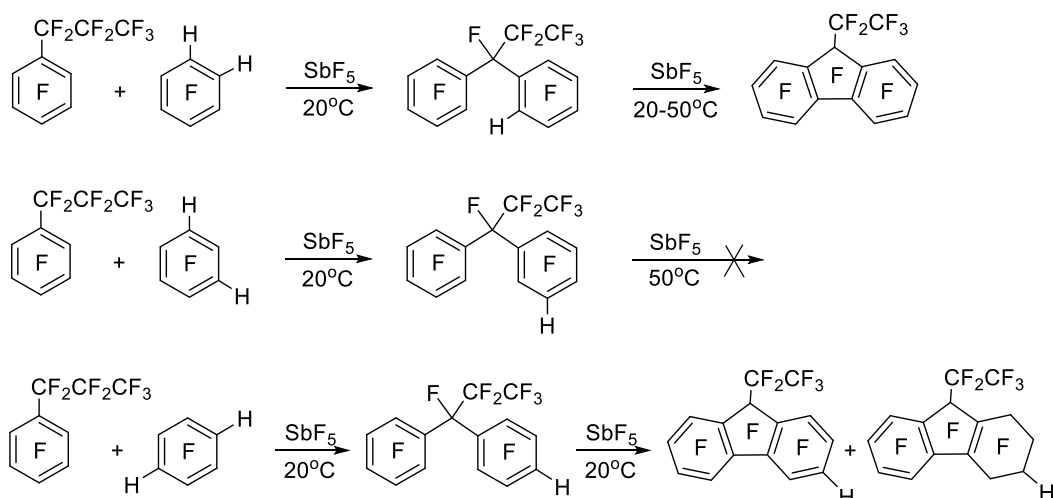
Заведующий лабораторией – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна

Государственное задание.

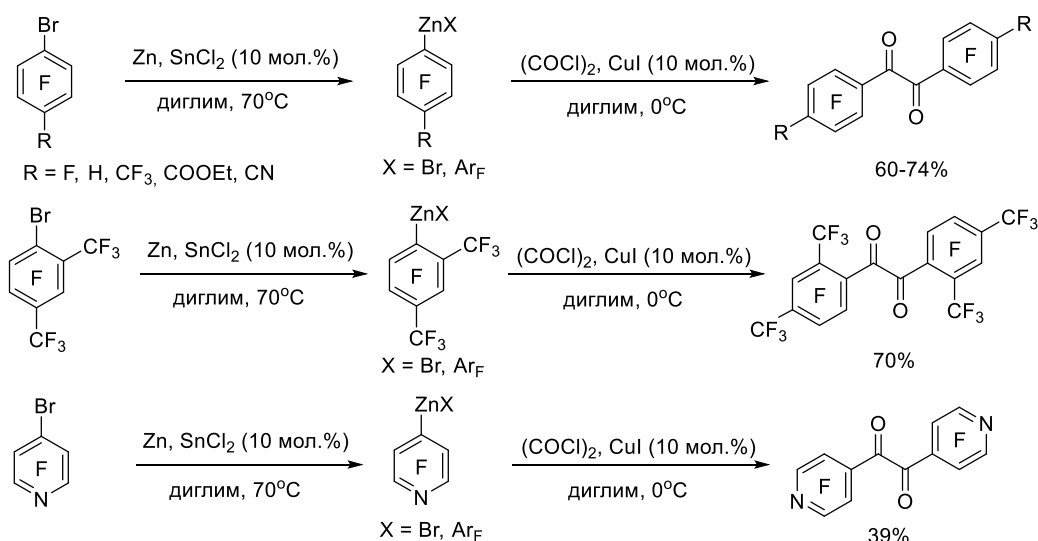
Изучены реакции полифторбензоциклобутенов с олеумом. При взаимодействии перфторированных 1-алкилбензоциклобутенов и 2-алкилбензоциклобутенонов с 20%-ным олеумом получаются 3-перфторалкил-4,5,6,7-тетрафторфталиды и перфтор-3-гидрокси-3-алкилфталиды через промежуточное образование перфтор-2-гидрокси-2-алкилбензоциклобутенонов, а перфтор-2-фенилбензоциклобутенон под действием олеума превращается в перфтор-2-бензоилбензойную кислоту. Полифторбензоциклобутен-1,2-диоли с 20%-ным олеумом дают соответствующие циклические сульфаты.



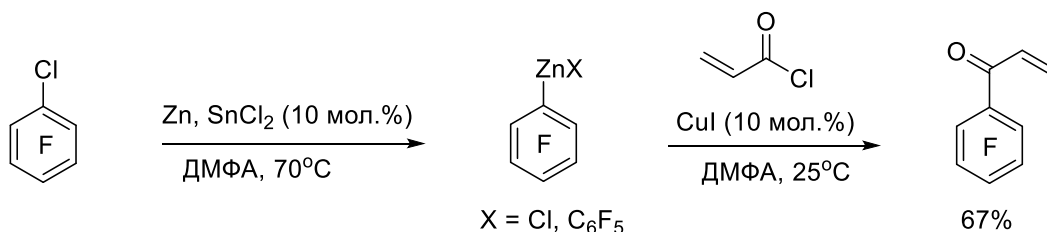
Рнее нами впервые был синтезирован ряд перфтор-9-алкилфлуоренов из перфтор-1,1-дифенилалканов при нагревании со SbF_5 . В ходе изучения закономерностей найденной реакции и расширения ее синтетической значимости для получения труднодоступных полифторфлуоренов было показано, что замена только одного атома фтора на водород в пентафторфенильной группе существенно влияет на условия и саму возможность циклизации полифтор-1,1-дифенилалканов в полифтор-9-алкилфлуорены. Установлено, что перфторпропилбензол реагирует с 1,2,3,4-тетрафторбензолом в среде SbF_5 при 20°C с образованием соответствующего 1,1-дифенилпропана, который уже в этих условиях претерпевает циклизацию в перфтор-9-этилфлуорен, а при повышении температуры реакции до 50°C последний получен с высоким выходом. При взаимодействии перфторпропилбензола с 1,2,3,5-тетрафторбензолом в среде SbF_5 образуется дифенилпропан, который не дает продуктов циклизации даже при нагревании. В аналогичной реакции перфторпропилбензола с 1,2,4,5-тетрафторбензолом при 20°C получается смесь полифторированных флуорена и тетрагидрофлуоренов.



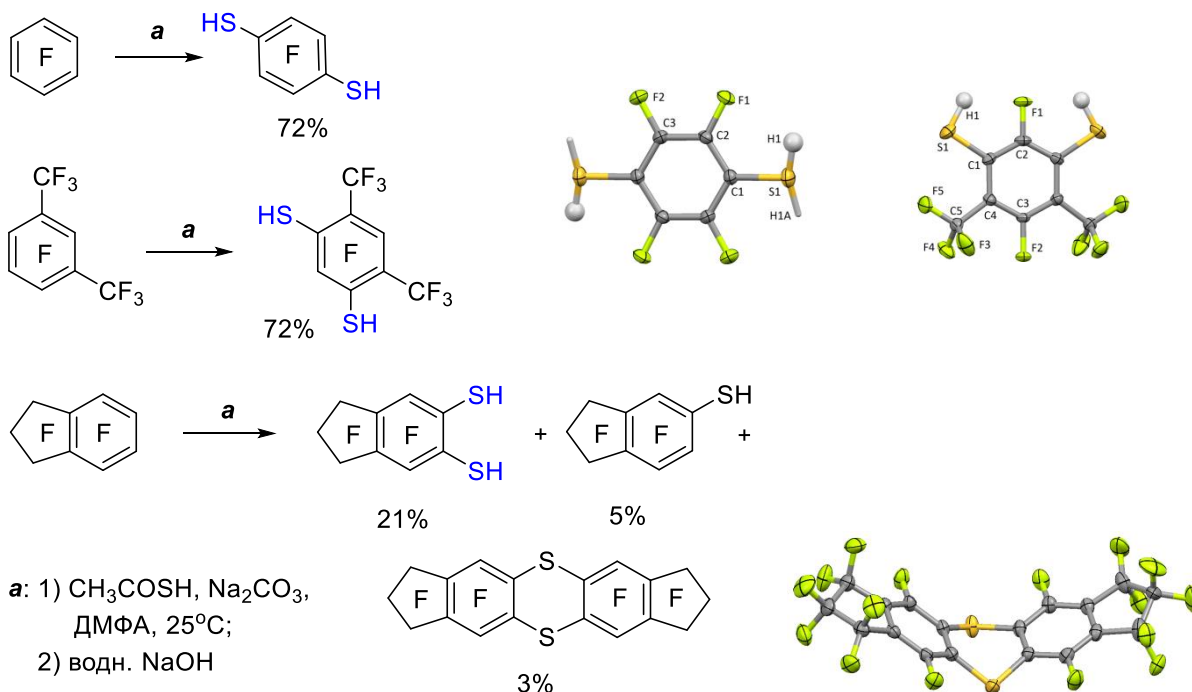
Ранее в лаборатории был разработан способ получения полифторированных ароматических альдегидов из соответствующих цинкорганических соединений под действием реагента Вильсмейера-Хаака, образующегося из оксалилхлорида и ДМФА. Найдено, что замена ДМФА на диглим в реакции цинкорганических соединений с оксалилхлоридом приводит к изменению направления процесса. Показано, что при нагревании бромполифтораренов с цинком в диглиме в присутствии SnCl_2 образуются полифторарилцинкбромид и бис(полифторарил)цинк, которые затем реагируют с оксалилхлоридом в присутствии CuI при 0°C , давая 1,2-бис(полифторарил)этан-1,2-дионы с хорошими выходами.



Реакции полифторароматических цинкорганических соединений могут использоваться также для синтеза новых полифторированных мономеров. Так, было показано, что при нагревании хлорпентафторбензола с цинком в ДМФА в присутствии SnCl_2 получается смесь пентафторфенилцинкхлорида и бис(пентафторфенил)цинка, которая реагирует с акрилоилхлоридом в присутствии CuI при комнатной температуре с образованием пентафторфенилвинилкетона.



Разработан удобный метод получения полифторированных бензолдитиолов. Показано, что реакция полифтораренов с таким нуклеофилом как тиоуксусная кислота протекает в мягких условиях, что позволяет избежать образования полизамещенных продуктов. Направление реакции зависит от расположения заместителей в исходном перфторарене. Так, взаимодействие гексафторбензола с тиоуксусной кислотой в присутствии карбоната натрия при комнатной температуре с последующим щелочным гидролизом приводит к продукту *пара*-дизамещения, тетрафторбензол-1,4-дитиолу, а в аналогичной реакции перфтор-*мета*-ксилола образуется соответствующий *мета*-дитиол. В отличие от этого, из перфториндана продукт *орто*-дизамещения, перфториндан-5,6-дитиол, получается с невысоким выходом. Реакция сопровождается значительным смолообразованием, и наряду с дитиолом были выделены минорные примеси нонафториндан-5-тиола и полициклического соединения, содержащего структурный фрагмент тиантрена.



Грант РФФИ 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»

Работа, проводимая в течение 1 года выполнения проекта была направлена на формирование ароматического фрагмента целевых соединений проекта – 4-[(алкилтио)трифторфенил]-2,6-диметил-3,5-бис(этоксикарбонил)-1,4-дигидропиридинов с заданным положением серосодержащей функции, атомов фтора и углеродсодержащей функции, на основе которой в ходе дальнейшей работы будет собираться 1,4-дигидропиридиновый цикл. В рамках решения задач 1 года выполнения проекта была наработана библиотека 1-алкил"тио"-4-X-2,3,5,6-тетрафтораренов (X = H или CF₃; "тио" =

сульфанильная и сульфонильная функции, алкил = Me, Bn, C₂H₄OH или CF₂H), состоящая из 16 соединений, в том числе получены ранее неизвестные 1-дифторметилсульфонил- и 1-бензилсульфонил-2,3,5,6-тетрафторарены, и изучены их реакции с источником углеродсодержащей функции – нитрометаном в присутствии ДБУ, выделены и охарактеризованы при помощи физико-химических методов образующиеся нитрометильные производные. При взаимодействии 1-алкилсульфанил-4-X-2,3,5,6-тетрафтораренов (X = CF₃, H) с нитрометаном происходит замещение атома фтора в положениях 2 или 3 в зависимости от влияния серосодержащей группировки и заместителя в положении 4. В случае 1-алкилсульфанил-4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензолов, включающих в себя в качестве алкильных компонентов группы – Me, C₂H₄OH и Bn, образуются 1-алкилсульфанил-4-трифторметил-3-нитрометил-2,5,6-трифторбензолы. Взаимодействие 1-дифторметилсульфанил-2,3,5,6-тетрафторбензола с нитрометаном дало 1-дифторметилсульфанил-2-нитрометил-3,5,6-трифторбензол. В реакции обладающего двумя акцепторными группами 1-дифторметилсульфанил-4-трифторметил-2,3,5,6-трифторбензола образуется смесь 3- и 2-нитрометильных производных в практически равном соотношении. В то же время низкая реакционная способность 1-алкилсульфанил-2,3,5,6-тетрафторбензолов (X = H, алкил = Me, C₂H₄OH и Bn) не позволила провести реакцию с нитрометаном. В реакциях 1-алкилсульфонил-4-X-2,3,5,6-тетрафтораренов с нитрометаном помимо образования целевого продукта замещения атома фтора в положении 2 происходит также ипсо-атака нуклеофила, что дает 1-нитрометил-2,3,5,6-тетрафторарены, либо замещение сульфонильной функции на атом водорода, в результате чего получают гидропроизводные – 1-H-4-X-2,3,5,6-тетрафторарены. При взаимодействии 1-(R)сульфонил-4-X-2,3,5,6-тетрафтораренов (R = CH₃, C₂H₄OH и Bn, X = CF₃; R = C₂H₄OH, X = H) с нитрометаном образуются ипсо- и целевые 2-нитрометильные производные в близких соотношениях. В противовес этому реакции 1-алкилсульфонил-2,3,5,6-трифторбензолов (R = Me, Bn) с нитрометаном практически полностью приводят к 1-алкилсульфонил-2-нитрометил-3,5,6-трифторбензолам, 1-нитрометил-2,3,5,6-тетрафторбензол образуется лишь в незначительной степени (7 %). При взаимодействии 1-дифторметилсульфонил-4-X-2,3,5,6-трифторбензолов (X = H, CF₃) с нитрометаном основными продуктами являются 2-нитрометильные производные, в небольшом количестве обнаружены также гидропроизводные тетрафтораренов. Исследование антиаритмической активности 4-(4'-R-2',3',5',6'-тетрафторфенил)-3,5-бис(этоксикарбонил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридинов (R = SMe, SCF₂H, SMe, SOCF₂H, SO₂Me, SO₂CF₂H) на примере крыс с использованием в качестве аритмогена адреналина показало, что в случае SO₂Me-агента происходило восстановление параметров ЭКГ в 80% случаев. Для получения информации о возможном механизме действия данного соединения было изучено его влияние на выделенное правое предсердие крысы. В эксперименте показано, что при одновременном введении исследуемого агента вместе с адреналином наблюдалось примерно в 2 раза меньшее увеличение амплитуды и частоты сокращений по сравнению с введением только адреналина. Возможный механизм действия агента лежит в блокаде β-адренорецепторов.

Грант РФФИ 23-23-00547. «Полифторированные ароматические тетракарбоновые кислоты – перспективные структурные блоки для современных функциональных материалов. Синтез и изучение физико-химических свойств»

В ходе выполнения работ по проекту впервые из диэтиловых эфиров 4-бромтрифторизофталевой и тетрафторфталевой кислот были получены новые полифторарилцинкорганические соединения. Были получены цинкорганические соединения из перфтор-м-ксилола и предложен метод синтеза из них перфтор-2,2',4,4'-тетраметилбифенила. На основе химических превращений перфтор-2,2',4,4'-тетраметилбифенила, цинкорганических соединений из диэтиловых эфиров 4-бромтрифторизофталевой и тетрафторизофталевой кислот были разработаны методы получения гексафторбифенил-2,2',4,4'-тетракарбоновой кислоты.

Предложены подходы к синтезу ранее неизвестного 4-этоксикарбонилтетрафторбензонитрила и впервые показано образование из него цинкорганических соединений. На базе этих цинкорганических соединений реализован способ получения новой гексафторбифенил-2,2',5,5'-тетракарбоновой кислоты.

В реакции диэтилового эфира тетрафторфталевой кислоты с цинком впервые были получены 3,4-бис(этоксикарбонил)-2,5,6-трифторфенилцинковые соединения, на основе которых был разработан метод получения гексафторбифенил-3,3',4,4'-тетракарбоновой кислоты.

С целью синтеза гексафторбифенил-3,3',5,5'-тетракарбоновой кислоты были изучены химические превращения этилового эфира 3,5-дихлортрифторбензойной кислоты. Взаимодействием этилового эфира 3,5-дихлор-трифторбензойной кислоты с цинком были получены новые 3-хлор-5-(этоксикарбонил)-2,4,6-трифторфенилцинковые соединения и на их основе предложено два способа получения диэтилового эфира 5-хлор-2,4,6-трифторизофталевой кислоты. Из этого диэфира были получены новые 3,5-бис(этоксикарбонил)-2,4,6-трифторфенилцинковые соединения, которые в результате последовательных химических трансформаций были превращены в целевую гексафторбифенил-3,3',5,5'-тетракарбоновую кислоту.

На примере 1-(пентафторфенил)пропан-1-она впервые показано образование цинкорганических соединений из перфтораренов, содержащих кето-группу. Из полученных цинкорганических соединений был синтезирован 1,1'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)дипропан-1-он, из которого в 2024 году планируется получить 4,4'-(перфтор-1,4-фенилен)бис(тиазол-2,5-дикарбоновую кислоту), в качестве полифторированной тетракарбоновой кислоты, содержащей два тиазольных ядра.

Синтезированные гексафторбифенилтетракарбоновые кислоты хорошо растворяются в воде, что может облегчить получение металл-органических координационных соединений из этих кислот и неорганических солей.

Грант РФ 19-73-20087-П. «Соединения включения на основе пористых металл-органических каркасов: структура, реакционная способность и функциональные свойства»

Разработаны условия проведения селективной фотоиндуцируемой [2+2]-димеризации 2-циклопентенона в порах трехмерного транс-тиенотиофендикарбоксилата европия (III) в объемном образце. Экспериментально доказана высокая (до 98 %) селективность фотореакции в объеме, подтверждающая данные PCA монокристаллов. Результаты данной части работ опубликованы в журнале Chemical Communications.

Получены новые соединения включения на основе пористого транс-тиенотиофендикарбоксилата европия(III) с неопределёнными субстратами. Установлены кристаллические структуры его аддуктов с норборнадиеном и транс-коричным спиртом. Данные аддукты представляют интерес для разработки методик пространственно-селективной димеризации или полимеризации производных норборнадиена и коричневого спирта. Результаты данной части работ опубликованы в Журнале структурной химии.

Получен первый высокопористый перфторизофталат скандия (III), демонстрирующий селективную адсорбцию лёгких алканов. Впервые для перфторированного МОКП изучено фронтальное разделение смеси алканов. Показаны практическая возможность и высокая эффективность разделения тройной смеси $C_3H_8/C_2H_6/CH_4$, имитирующая природный газ, и получения чистого метана. Для выделения пропана и этана требуются дополнительные циклы очистки на этой же или аналогичной колонке.

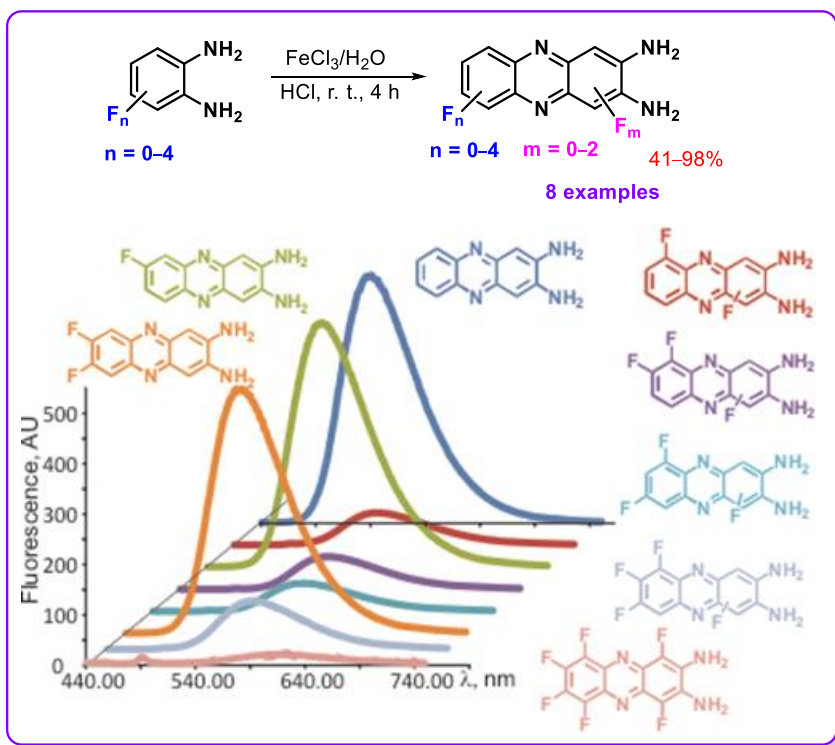
Завершено изучение превращений типа монокристалл в монокристалл для МОКП $[Cd(bdc-X)(bmip)]$ при замещении гостевых молекул. Результаты исследования опубликованы в Inorganic Chemistry.

Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

Заведующий лабораторией – д.х.н. Политанская Лариса Владимировна

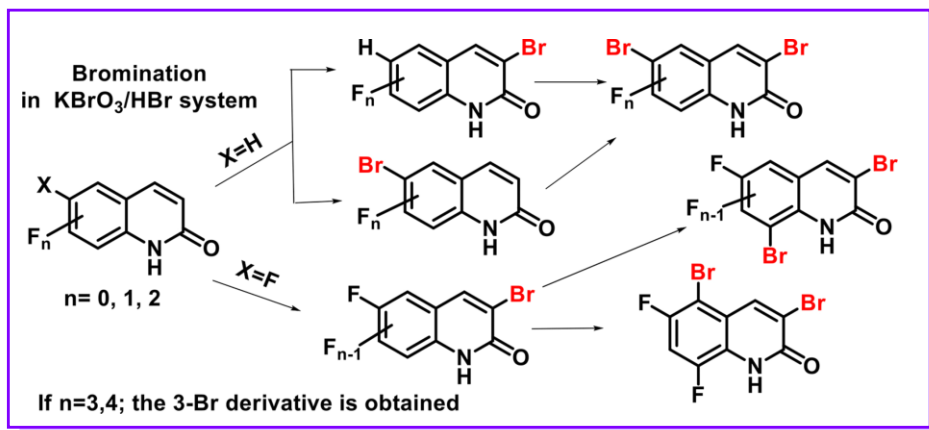
Государственное задание. Разработка новых синтетических подходов к фторированным карбо- и гетероциклическим соединениям обусловлена растущим спросом на создание неизвестных ранее представителей этого класса, ввиду весомого потенциала их использования в качестве новых лекарственных средств, агрохимикатов и функциональных материалов. В 2023 году нами было продолжено систематическое исследование реакционной способности фторированных субстратов для создания практически значимых структур на их основе.

1. 2,3-Диаминофеназин и его производные широко используются в различных областях человеческой деятельности. Они являются универсальными структурными блоками, на основе которых создаются красители, флуоресцентные маркеры для биологических систем, электроактивные материалы (OFET, OLED), а также зонды для выявления катионов тяжелых металлов или органических загрязнителей при анализе окружающей среды. В рамках исследования подходов к получению фторсодержащих производных 2,3-диаминофеназина установлено, что при взаимодействии ряда фторированных *o*-фенилендиаминов с FeCl₃ в водном растворе HCl образуются целевые изомерные продукты, содержащих в бензольных фрагментах от одного до шести атомов фтора. Обнаружено, что гетероциклы, содержащие атомы фтора в обоих бензольных фрагментах, образуются из *o*-фенилендиаминов, имеющих атом F в *o*-положении к аминогруппе. Зависимости строения и соотношения изомерных продуктов от числа и расположения атомов F в *o*-фенилендиаминных, рассчитанные методом DFT, соответствуют экспериментально наблюдаемой картине реакции. Фторированные 2,3-диаминофеназины термостойки и флуоресцируют от зеленого до красного в зависимости от количества атомов F в кольце, несущем аминогруппы.

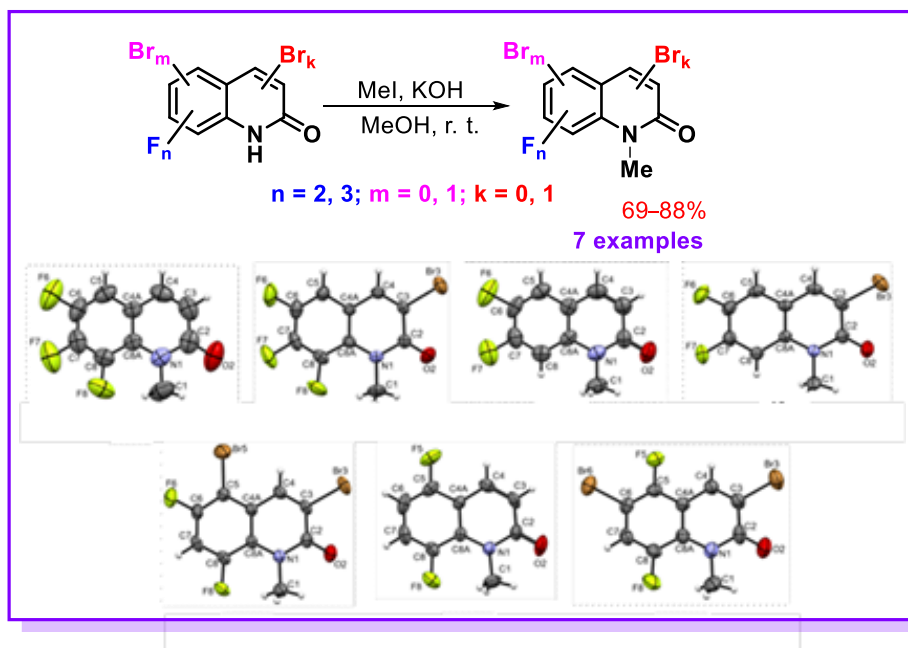


2. Реализован синтетический подход к получению широкого ряда галогенсодержащих хинолин-2(1*H*)-онов – удобных строительных блоков, перспективных для дизайна новых биоактивных молекул. Исследована реакция электрофильного бромирования 10 изомерных хинолин-2(1*H*)-онов, содержащих от 0 до 4 атомов фтора в системе KBrO₃/HBr. Выявлена зависимость ориентации введения атома брома

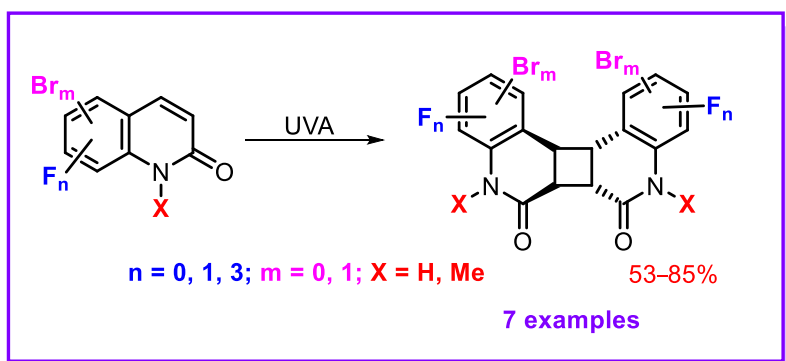
от количества и расположения атомов фтора в структуре исходного субстрата, а также строения промежуточного продукта при многоступенчатом характере превращения. Относительные энергии рассматриваемых σ -комплексов (ΔE), оцененные с помощью DFT расчетов для рассматриваемых реакций, согласуются с экспериментально наблюдаемой региоселективностью процесса бромирования.



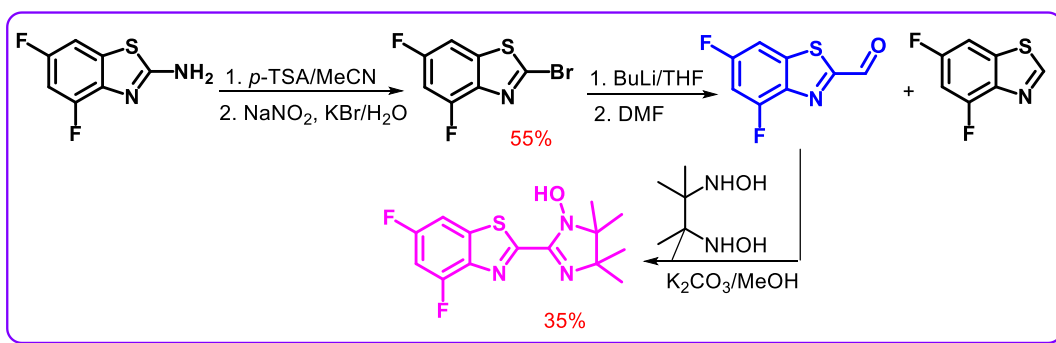
3. Осуществлены реакции *N*-метилирования фторированных бромхинолин-2(1*H*)-онов, полученные соединения исследованы методом рентгеноструктурного анализа.



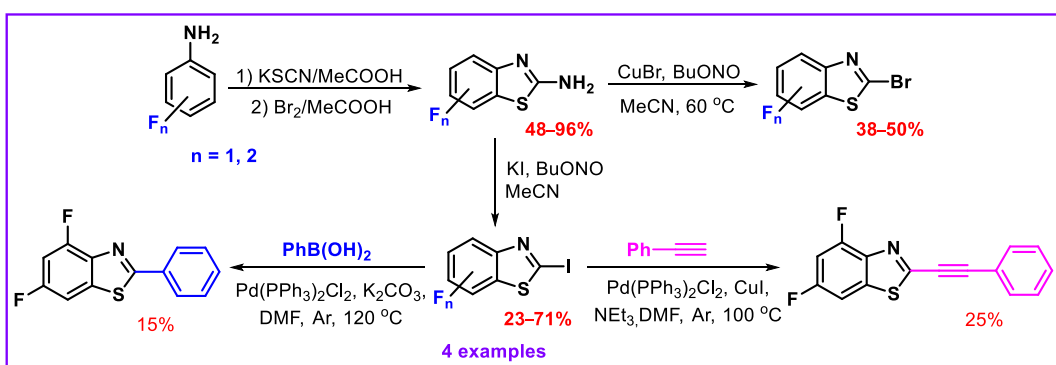
4. Исследовано протекание процесса фотодимеризации ([2+2]-циклоприсоединения) ряда производных хинолин-2-онов под воздействием длинноволнового излучения ультрафиолета А (UVA) в условиях реакционной установки с применением флуоресцентных УФ-ламп ($\lambda_{\text{peak}} = 365 \text{ нм}$, 26 Вт). На основании анализа ЯМР спектров выделенных соединений, и сопоставления этих данных с расчетными величинами (^1H ЯМР) установлено, что структура образующихся продуктов соответствует варианту «голова к голове».



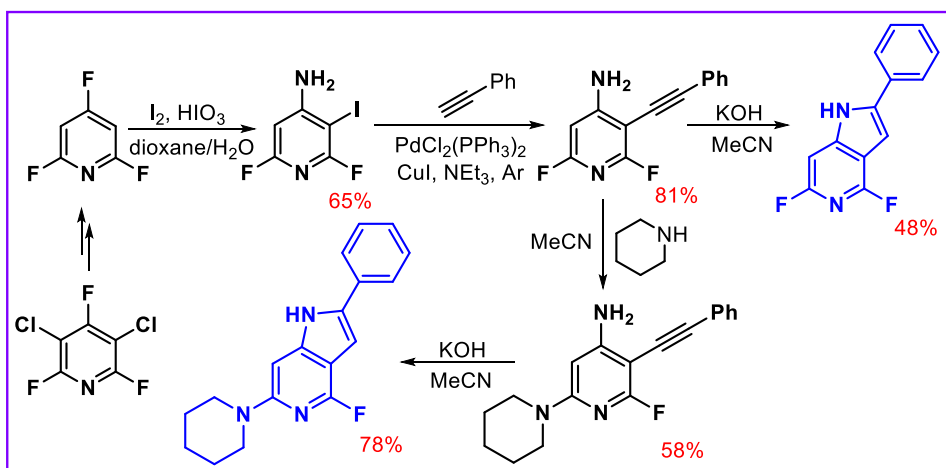
Введение формильной группы в гетероциклическую молекулу открывает перспективу создания на ее основе структур, содержащих различные гетероциклические блоки. Осуществлены исследования, направленные на поиск условий синтеза 4,6-дифторбензотиазол-2-карбальдегида. Для иллюстрации синтетической продуктивности этого соединения в построении фторированных бисгетероциклических каркасов реализован синтез бис-гетероцикла, сочетающего в своей структуре фрагменты дифторбензотиазола и 4,5-дигидро-1*H*-имидазола.



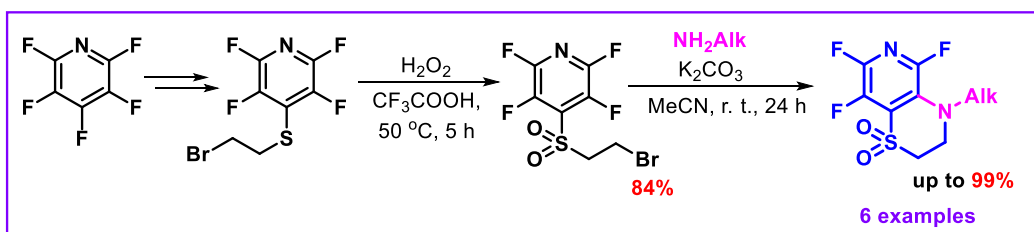
5. Разработаны эффективные методы синтеза фторированных 2-галогенбензотиазолов и исследована возможность осуществления реакций кросс-сочетания на их основе.



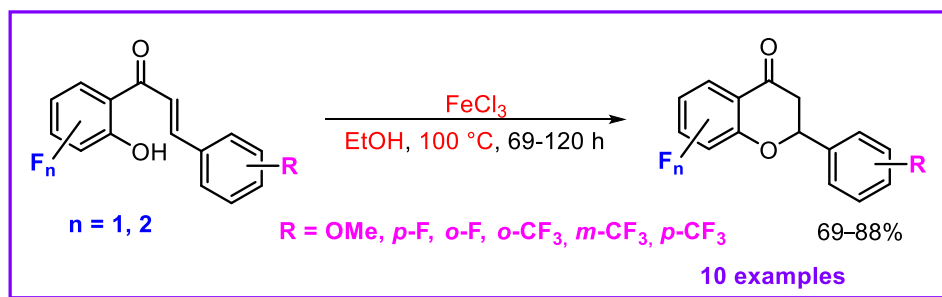
6. Разработан синтетический подход к фторсодержащим 2-арилазаиндолам путем циклизации производных 3-(арилэтинил)пиридин-4-амин и нуклеофильного ароматического замещения атома фтора в шестичленном гетероциклическом фрагменте молекул действием алифатических аминов.



7. Осуществлена эффективная стратегия синтеза новых производных полифторпиридина, являющихся ценными строительными блоками в синтезе потенциально биологически активных фторсодержащих соединений. Исследовано взаимодействие 4-((2-бромозтил)сульфонил)тетрафторпиридина с первичными аминами, приводящее к получению гетероциклических соединений, сочетающих в своей структуре фрагменты пиридина и 3,4-дигидро[1,4]тиазин-1,1-диоксида путем последовательного нуклеофильного замещения атомов Br и F.

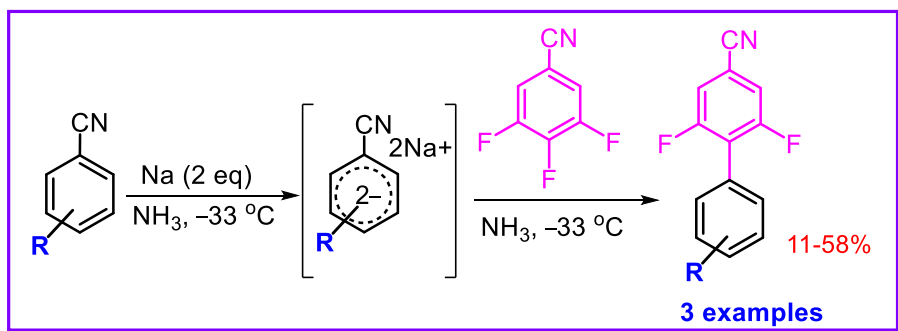


8. Хромоновый остов присутствует во многих веществах, вырабатываемых естественным образом в живых организмах, а также в широком спектре биологически активных соединений и фармацевтических агентов. По этой причине хромон относится к одной из так называемых привилегированных структур, присутствие которой в более сложных системах означает высокую вероятность того, что такие соединения будут проявлять ярко выраженные и целенаправленные биологические эффекты. Была исследована возможность синтеза фторированных 2-арилхроман-4-онов и 2-арилхромен-4-онов из 2-гидроксиалконов в присутствии FeCl_3 . Установлено, что варьированием растворителя (MeOH, EtOH) и температуры проведения реакции можно добиться селективного получения одного из целевых гетероциклов. Был синтезирован ряд изомерных 2-арилхроман-4-онов, являющихся перспективными ингибиторами роста раковых клеток.



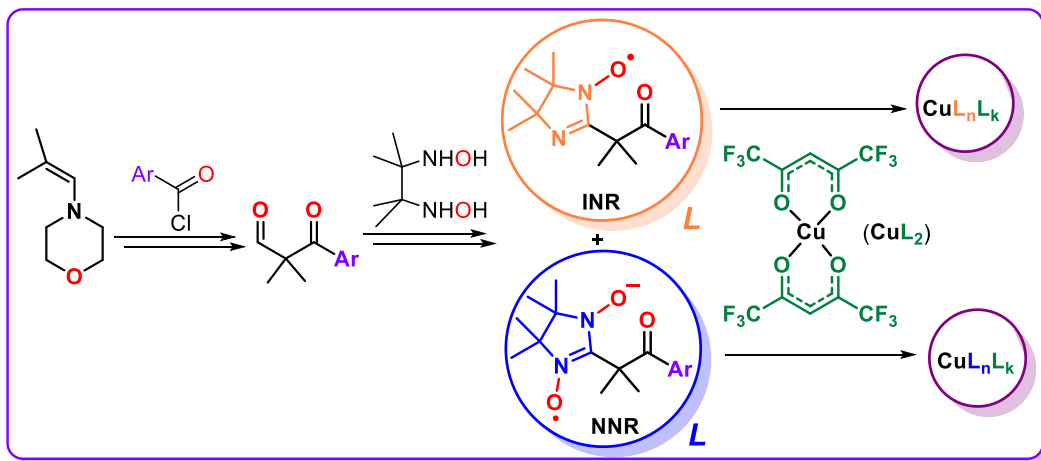
9. В развитие подхода, использующего анионные восстановленные формы цианаренов для некаталитического арилирования нейтральных ароматических соединений, исследована реакционная

способность нескольких нитрилов с бензольным и дифенильными остовами при их двухэлектронном восстановлении натрием в жидком аммиаке и последующем взаимодействии с трифторбензонитрилом. Установлено, что циклогексадиенильные анионы, образующиеся при двухэлектронной активации бензонитрилов Na в NH₃ эффективно арилируют 3,4,5-трифторбензонитрил, замещая *para*-атом F в этом соединении арильным фрагментом.



Проект 122040800264-3 «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков» направление 1.4.1.1

Функционализированные нитроксильные моно-, ди- и полирадикалы представляют интерес для создания молекулярных магнитов, строительных блоков для фотопереключаемых молекулярных систем, парамагнитных материалов и т.д. Разработан новый подход к синтезу конформационно гибких нитронилнитроксидов (NNR) и иминонитроксидов (INR), содержащих функциональную ароильную группу, отделенную от парамагнитного фрагмента σ -спейсером. На основе этих парамагнитных лигандов осуществлен синтез комплексов Cu(II), изучена их кристаллическая структура.



Синтез, структура и физико-химические свойства новых функционализированных нитронилнитроксидов и феноксилнитроксидов, исследование кристаллической структуры их комплексов с гексафторацетилацетонатом меди (II)

Молекулярный дизайн магнетиков на основе комплексов металлов с органическими радикалами – востребованная область исследований, целью которой служит получение магнитно-активных систем с улучшенными характеристиками. Функционализированные нитроксильные моно-, ди- и полирадикалы представляют интерес для создания молекулярных магнитов, строительных

блоков для фотопереключаемых и активных в окислительно-восстановительных процессах молекулярных систем, а также парамагнитных материалов и т.д.

Основываясь на доступном енамине **1** был разработан подход к синтезу конформационно гибких нитронилнитроксидов (NNR) и иминонитроксидов (INR), содержащих функциональную аромильную группу, отделенную от парамагнитного фрагмента σ -спейсером (Схема 1).

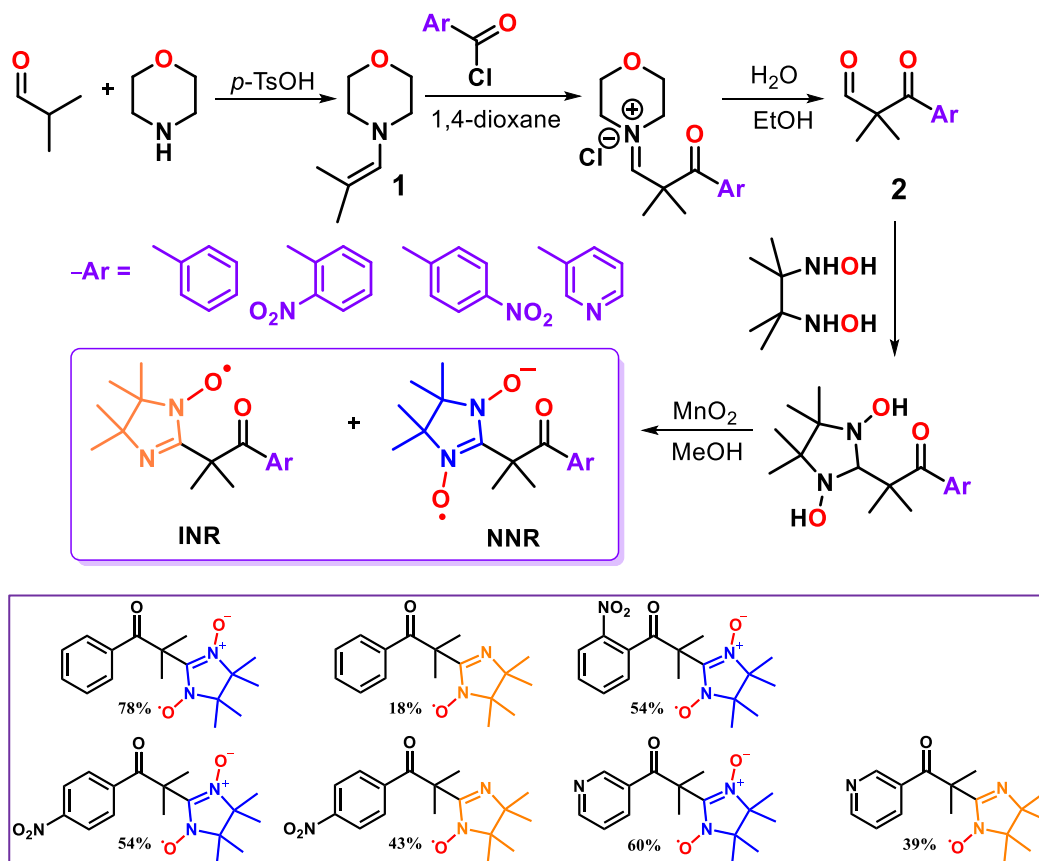


Схема 1. Получение функционализированных нитронил- и иминонитроксидов.

Енамин **1** был получен взаимодействием изомасляного альдегида с морфолином в присутствии *пара*-толуолсульфокислоты. Реакция **1** с серией ароматических хлорангидридов с последующим гидролизом образующихся солей привела к получению соответствующих кетоальдегидов **2**. Далее эти соединения вводили в реакцию с бис-гидроксиламином, полученные имидазолидины окисляли действием MnO_2 в метиловом спирте. Образующиеся в результате реакции нитронилнитроксиды и иминонитроксиды выделяли с помощью колоночной хроматографии с выходами 54–78% и 18–48% соответственно. Полученные парамагнитные соединения ранее не описаны в литературе. Для всех радикалов удалось получить качественные монокристаллы и подтвердить их строение с помощью рентгеноструктурного анализа. Парамагнитная природа полученных соединений дополнительно была подтверждена методом ЭПР.

Установлено, что полученные соединения взаимодействуют с гексафторацетилацетонатом меди (II) в качестве парамагнитных лигандов с образованием комплексов различного строения: молекулярного, димерного, полимерного, а также полимерно цепочечного строения с мотивами «голова к голове» и «голова к хвосту». При этом взаимодействие с атомом меди может осуществляться посредством атомов кислорода карбонильной группы, а также нитронилнитроксильного и иминонитроксидного фрагментов. Кроме того, в некоторых комплексах была зафиксирована

координация атомов меди с атомами азота иминонитроксильного фрагмента и пиридинового кольца (Рисунок 1).

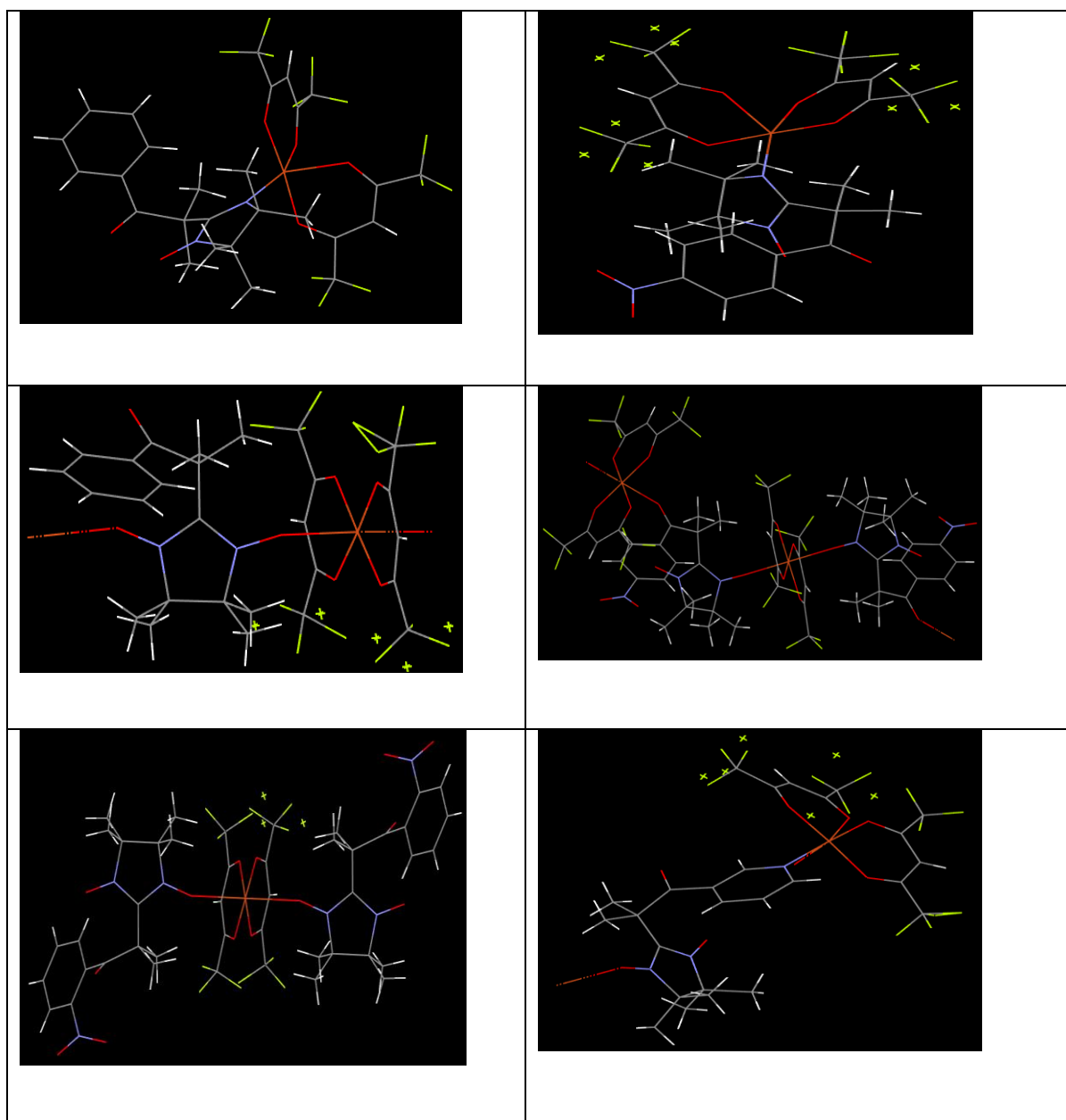


Рисунок 1. Структуры комплексов нитронилнитроксидов (NNR) и иминонитроксидов (INR) с гексафторацетилацетонатом меди (II)

Проект РНФ 23-23-00008 «Разработка методов синтеза и исследование биологической активности фторсодержащих хромонов»

Грипп представляет собой высоко контагиозное заболевание человека. Пандемия гриппа A(H1N1) характеризовалась широким охватом населения многих стран мира, тяжелым клиническим течением и высокой летальностью. Таким образом, разработка новых противовирусных агентов является одной из важнейших задач медицинской химии.

На основе взаимодействия 2-гидроксиацетофенонов или 2-алкинилфенолов с бензальдегидами был синтезирован ряд новых биологически ценных фторированных 2-арилхроман-4-онов и их 3-арилиденовых производных. Установлено, что *one-pot* реакция указанных субстратов в присутствии *p*-толуолсульфоновой кислоты приводит к преимущественному образованию гетероциклов, соответствующих конденсации 2-гидроксиацетофенона с двумя молекулами бензальдегида, в то время как 2-арилхроман-4-оны были получены с меньшими выходами. В отличие от этого, взаимодействие фторированных 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами в щелочной среде вызывало селективное образование соответствующих халконов, которые затем были трансформированы в 2-арилхроман-4-оны действием *p*-толуолсульфоновой кислоты с высокими выходами. Было обнаружено, что полученные фторированные 3-арилиден-2-арил-хроман-4-оны реагируют с малонитрилом в присутствии триэтиламина с образованием *Z* и *E* изомеров производных 4,5-диарил-4*H*,5*H*-пирано[3,2-*c*]хромена.

Большая серия полученных производных флаванона, а также продуктов их модификации (35 примеров), содержащих от 1 до 12 атомов фтора в структуре, была протестирована *in vitro* на цитотоксичность на клеточной линии MDCK, а так же на противовирусную активность в отношении вируса гриппа А. Фторированные флаваноны, в целом, проявили значительную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1), что делает перспективным дальнейшее исследования избранных соединений, а так же их модифицированных аналогов для получения фармакологически оптимальных препаратов.

Анализ зависимостей структура – активность показал, что как расположение атомов фтора, так и наличие халконового фрагмента в хромоновом каркасе играют важную роль в определении противовирусных свойств гетероциклов, в то время как заместители в арильных фрагментах в основном влияют на токсичность молекул. Минимальную токсичность продемонстрировали флаваноны, содержащие *p*-трифторметильный заместитель в арильных фрагментах. Наиболее перспективным соединением-лидером оказался 2-арилхроман-4-он, имеющий 6,8-дифторзамещенный каркас; он продемонстрировал низкую токсичность ($CC_{50} > 915 \mu M$) и высокую ингибирующую активность по отношению к вирусу гриппа А (H1N1) ($IC_{50} = 6 \mu M$) при $SI = 150$. Более того, он был активен против филогенетически различных вирусов гриппа А (H5N2) и гриппа В ($SI = 53$ и 42 соответственно).

Таким образом, можно полагать, что фторированные 2-арил-хроман-4-оны являются достойными кандидатами для дополнительного изучения с целью выяснения точных данных о механизме их действия для создания новых эффективных противовирусных агентов.

Были реализованы методы синтеза новых фторированных 2-арил-хроман-4-онов, а также их 3-бензилиден- и 8-циннамоил- производных, основанные на взаимодействии 2-гидроксиацетофенонов с серией ароматических альдегидов и последующих трансформациях образующихся при этом производных 2-арил-хроман-4-она. Синтезированные гетероциклы, содержащие от 1 до 12 атомов фтора в структуре были протестированы на противовирусную активность в отношении вируса гриппа А. Среди изученных 35 гетероциклов 6,8-дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он проявил наибольшую активность в отношении вируса гриппа А/Пуэрто-Рико/8/34 (H1N1). Более того, это соединение оказалось активным в отношении филогенетически далеких вирусов гриппа А/mallard/Pennsylvania/10218/84 (H5N2) и В/Florida/04/06. Способ синтеза и противовирусные свойства этого соединения были оформлены в виде заявки на патент.

Лаборатория азотистых соединений

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

Государственное задание. Разработаны методы синтеза ахиральных спиновых меток на базе 2,2,5,5-тетраэтилзамещённых 2,5-дигидропиррол-1-оксидов, в том числе содержащих полярные заместители в положении 4, обеспечивающие растворимость спиновой метки в воде. Полученные спиновые метки отличаются высокой устойчивостью к восстановлению и при этом имеют простой триплетный спектр ЭПР с относительно узкими линиями.

Предложена удобная масштабируемая методика получения частично дейтерированного спинового зонда 2-(4-((2-(4-амино-4-карбоксибутанамидо)-3-(карбоксиметиламино)-3-оксипропилтио)метил)фенил)-4-пирролидино-2,5,5-триэтил-(D₁₁)-2,5-дигидро-1H-имидазол-1-оксила, применяющегося для визуализации ацидоза в тканях млекопитающих методами ЭПР-томографии или Оверхаузеровской ЯМР-томографии.

На основе спироциклического нитроксильного радикала - 7-азадиспиро[5.1.5.3]гексадекан-15-ол-1-оксила синтезированы парамагнитные 1,3-диалкилимидазолиевые соли и их диамагнитные аналоги, обладающие свойствами ионных жидкостей. Методами импульсного ЭПР изучены температурные зависимости параметров либрации нитроксильных фрагментов в растворах парамагнитных ионных жидкостей в их диамагнитных аналогах. Установлено, что во всех случаях наблюдается аномальное поведение, заключающееся в неожиданном понижении подвижности при повышении температуры вблизи точки стеклования. Показано, что этот эффект характеризует общее свойство ионных жидкостей, а не является артефактом, связанным с особенностями спиновой релаксации спинового зонда.

Методом ЭПР изучена динамика высвобождения спинового зонда (3-карбокси-Проксила) из плёнок, изготовленных из крахмала разного происхождения и разной степени механической обработки. Показано, что спиновый зонд не образует в плёнках отдельной фазы и распределяется преимущественно в областях с повышенным содержанием воды. Высвобождение спинового зонда в 77% этанол описывается комбинацией фииковской диффузии из полимерной матрицы и быстрого высвобождения на границе её набухания.

Изучена эффективность нитроксил-нитроксильных и тритил-нитроксильных радикалов на основе устойчивых к восстановлению 2,2,5,5-тетраэтилзамещённых нитроксильных радикалов пирролидинового и пирролинового рядов в качестве поляризующих агентов для динамической поляризации ядер в исследованиях биомакромолекул методом MAS-ЯМР. Исследованные структуры показали относительно невысокую эффективность, но отличаются повышенной устойчивостью к восстановлению, что может быть важно при исследовании биологических образцов.

Методами импульсного ЭПР исследованы структурные изменения при фотолизе комплексов синтетических олигонуклеотидов, образующих гуанозиновые квадруплексы, с порфирином. Использование олигонуклеотидов, сайт-специфично модифицированных тиофосфатными фрагментами, и 3-йодметил-2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидропиррол-1-оксила позволило селективно ввести спиновую метку по заданным положениям. Последующее измерение расстояний в комплексе спин-меченого олигонуклеотида H-Tel-22 с двумя молекулами 5,10,15,20-тетраакис(1-метил-4-пиридинио)порфирина позволило подтвердить образование предсказанных теоретически квадруплексов с параллельной и антипараллельной морфологией и продемонстрировать разрушение квадруплексной структуры при фотолизе.

Разработана удобная методика синтеза нитронилнитроксильных и иминонитроксильных радикалов с 2-(2-метил-1-оксо-1-арил(гетарил)пропан)овым заместителем в положении 2 имидазолинового цикла, строение многих соединений этого ряда было подтверждено данными РСА. Изучены реакции этих радикалов с гексафторацетилацетонатом меди и было установлено, что в

зависимости от наличия и расположения заместителя в бензольном ядре могут получаться мооядерные либо полимерные комплексы.

По реакции 2,4,6-трис(4-иодфенил)-1,3,5-триазина с трифенилфлсфиновым комплексом золота и 4,4,5,5-тетраметил-2-имидазолин-3-оксид-1-оксила (NN-Au-P) синтезирован нитронилнитроксильный трирадикал. Методом РСА установлено, что этот трирадикал имеет две структурные модификации, из которых одна характеризуется планарным расположением всех циклов, а во второй арилимидазолиновых фрагментов практически ортогонален плоскости триазина.

Синтезирован 5-(2-фурил)-4,4-диметил-2-(4-гидрокси-3,5-дитретбутилфенил)-4Н-имидазол-3-оксид и установлено, что в реакции с N-бромсукцинмидом получают феноксил-нитроксильные радикалы, причём при избытке бромсукцинимиды реакция окисления может сопровождаться бромированием в 5 положение фуранового кольца.

РНФ 23-13-00178 «Контраст-реагенты для МРТ на основе дендримеров, целиком собранных из нитроксильных радикалов»

1. Разработаны способы получения асимметричных структур с одной и двумя защищёнными аминогруппами путём функционализации пространственно затруднённых 3,4-бис-гидроксиметил-пирролидин-1-оксилов по заместителям в 3 и 4 положениях. Поскольку в синтезе дикарбоновых кислот и их модификации возникли неожиданные сложности, работы переориентированы на введение других функциональных групп, способных связываться с аминами: малеимидной, бромацетамидной, 2-оксиранилметоксильной и (1Н-имидазол-1-карбонилокси)метильной.
2. Показано, что 2-этинил-2,5,5-триэтилпирролидин-1-оксиды легко вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с органическими азидами в присутствии меди (I) (CuAAC). С помощью этой реакции получены производные карбоновых кислот.
3. Синтезированы два бифункциональных и два трифункциональных блока, содержащих активно связывающуюся с аминогруппами функцию (малеимидную, бромацетамидную или 2-оксиранилметоксильную) и защищённую аминогруппу(ы). Помимо этого синтезировано множество других структур, которые можно рассматривать, как перспективные предшественники би- и трифункциональных блоков.
4. Разработаны методы введения полярных заряженных или ионизирующихся при физиологических pH групп (одной или нескольких) на фоне реакционноспособных групп, предназначенных для связывания с аминогруппой или тиольной группой и др. Получен целый набор спиновых меток и радикалов с полярными группами (в явной и скрытой формах), которые могут использоваться в качестве концевых (терминальных) групп при построении дендримеров.
5. Все новые соединения охарактеризованы необходимым набором спектральных данных и данными анализа. Для радикалов это: ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C с восстановленных форм, ЭПР, масс спектрами высокого разрешения. Строение их подтверждено данными элементного анализа. Для ряда соединений строение подтверждено данными РСА.
6. Разработаны удобные методы синтеза нитроксильных радикалов пирролидинового ряда и предложены методы синтеза разнообразных функциональных производных, которые могут использоваться в синтезе целевых соединений (аминов, азидов, нитрилов, карбоновых кислот и их эфиров, бромацетамидов, малеимидов, глицидиловых эфиров). Разработанные методы не только позволят получить желаемые дендримерные полирадикалы, но и будут востребованы в синтезе спиновых меток, спиновых зондов и других соединений, применяемых в различных областях науки.
7. Показано, что нитроксильные блоки, содержащие малеимидную, бромацетамидную, (1Н-имидазол-1-карбонилокси)метильную или 2-оксиранилметоксильную группы легко присоединяются по первичным аминогруппам. Радикалы, содержащие бромацетамидную

группу способны дважды присоединяться по одной аминогруппе. Установлено, что трет-бутоксикарбонильная защита легко снимается муравьиной кислотой.

8. Два наиболее перспективных блока наработаны в граммовых количествах.
9. Для представительно серии разнообразных полученных радикалов изучена кинетика восстановления в модельных системах, содержащих аскорбиновую кислоту и глутатион и кинетика гибели в гомогенате печени. Для нескольких соединений измерена липофильность (коэффициент распределения октанол-вода).

РНФ 23-23-00617 «Устойчивые к восстановлению нитроксильные радикалы с высоким временем спиновой релаксации»

1. Была проведена оптимизация схемы синтеза одного из ключевых для проекта нитроксильных радикалов - бис(спиро-(2-гидроксиметил)циклопентил)пирролидин-1-оксила. В результате проделанной работы исходя из коммерчески доступного 4-хлорбутирилхлорида через последовательность «внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение – раскрытие изоксазолидинового цикла - окисление» за 11 стадий с суммарным выходом 35% наработан целевой радикал в достаточном для дальнейших исследований количестве. Найдены особо чувствительные к внешним факторам стадии и предложены альтернативные пути синтеза.
2. Был наработан в достаточном для продолжения исследований количестве оптически чистый 3,4-бис(третбутокси)-бис(спиро-(2-гидроксиметил)циклопентил)пирролидин-1-оксил. Это вещество во время второго года выполнения проекта будет модельным для получения спиновых меток с повышенной гидрофильностью и высокими временами релаксации.
3. Опробован метод окисления гидроксиметильных групп в карбоксильные в бис(спиро-(2-гидроксиметил)циклопентил)пирролидин-1-оксиде. Показано, что наличие нитроксильного центра делает невозможным этот процесс. Сделаны предположения о причинах такого поведения при окислении. Опробованы процедуры окисления гидроксиметильных групп в предшественниках этого радикала, а также в соответствующем алкоксиамине. Показано, что с хорошим выходом и без образования побочных продуктов эта реакция протекает на аминокислоте и при этом образуется соответствующая аминокислота.
4. Получены нитроксильные радикалы, содержащие две карбоксильные или метоксикарбонильные группы в спироциклических фрагментах. Показано, что в отличие от диамагнитных предшественников, метиновые атомы углерода в них легко претерпевают изменение конфигурации асимметрических центров при карбоксильных/сложноэфирных группах, что ставит под сомнение целесообразность синтеза ацилирующих спиновых меток на их основе.
5. Проведены модельные эксперименты модификации гидроксиметильных фрагментов через алкилирование, взаимодействие с карбонилдиимидазолом и изоцианатом с целью выхода на спиновые метки различной природы: содержащие терминальный алкильный фрагмент для реакций азид-алкинового циклоприсоединения, ацилирующие карбонилимидазольные фрагменты, а также карбоксильные группы. Продемонстрирована перспективность этого подхода: получена спин-меченная галактоза.
6. Измерены параметры полученных нитроксильных радикалов: константа скорости восстановления аскорбатом, времена спиновой релаксации. Полученные данные подтверждают изначальную идею синтеза нитроксидов со спироциклическими фрагментами вблизи радикального центра – молекулы устойчивы к восстановлению (что эквивалентно большим временам жизни в экспериментах *in vivo*) и полученные радикалы имеют высокие времена спиновой релаксации.

РНФ 22-73-00098 «Исследование стереоэлектронных эффектов нитроксильных радикалов пирролидинового ряда. Подходы к созданию функциональных спиновых зондов нового типа»

1. На ряде различных производных 1-пирролин-1-оксида была продемонстрирована универсальность подхода к синтезу пространственно затрудненных нитроксильных радикалов через взаимодействие нитронов с алкинилмагнийгалогенидами.
2. Было продемонстрировано влияние заместителей во 2 и 3 положении гетероцикла на наблюдаемую константу сверх тонкого расщепления в спектрах ЭПР полученных нитроксильных радикалов.
3. Путем синтеза различных дейтерированных производных 2-этинил-2,5,5-триэтил-3,4-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-оксида и 2,2,5,5-тетраэтил-3,4-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-оксида, а также с применением квантовохимических вычислений, наблюдаемые большие константы были отнесены гамма-атомам водорода этильных групп в псевдо-аксиальной позиции гетероцикла.
4. Было установлено, что большие константы СТВ на атомах водорода возникают за счет прямого перекрывания орбиталей связи С-Н с орбиталями нитроксильного фрагмента и только в случае, если этильный фрагмент преимущественно направлен параллельно связи N-O.
5. Было показано, что различимые константы СТВ могут возникать на дельта-атомах водорода, при этом возникновение больших констант далее 4 сигма-связей от нитроксильного фрагмента является маловероятным.

РНФ 21-73-00281 «Синтез водорастворимых пространственно затруднённых нитроксильных радикалов ряда пирролидина - перспективных спиновых зондов и контрастных агентов для томографии»

1. Определена причина низкого выхода целевых гидроксиламинов при восстановлении алюмогидридом лития кетонитронов ряда пирролин N-оксида, содержащих 3-метокси-3-оксопропильный заместитель в пятом положении гетероцикла. Так, при взаимодействии образующейся гидроксиламино группы со сложным эфиром происходит образование производных оксазинона, которые далее восстанавливаются до вторичных аминов. Предварительный гидролиз сложного эфира в соответствующую карбоновую кислоту позволяет избежать подобных реакций и получить желаемые гидроксиламины с высокими выходами.
2. Предложена синтетическая последовательность, позволяющая уменьшить липофильные свойства нитроксильных радикалов, содержащих гидроксипропильный заместитель. Так, последовательное превращение гидроксигруппы в азидогруппу и далее во фрагмент триазолдикарбоновой кислоты понижает липофильность радикала на два порядка, при этом вводимый дикарбокситриазольный заместитель практически не увеличивает константу скорости восстановления радикала аскорбатом.
3. Для парамагнитных триазолдикарбоновых кислот и их предшественников (радикалов с гидроксипропильным заместителем) были измерены параметры спектров ЭПР (g-фактор, константы СТВ), коэффициенты распределения в системе октанол-вода и константы скорости взаимодействия с аскорбатом. Показано, что 2-аллилзамещенные радикалы практически не уступают своим n-пропильным аналогам по показателям устойчивости по отношению к восстановлению аскорбатом.
4. Показана возможность использования донорно-акцепторных циклопропанов в синтезе нитроксильных радикалов ряда пирролидина. Так, формальной реакцией [3+2] циклоприсоединения донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в своей структуре объемные алкильные заместители (гем-диэтил, спироциклогексил) и пропионитрила в условиях кислотного катализа были получены производные 1-пирролина, которые далее в несколько этапов были превращены в ряд гидрофильных стерически затрудненных нитроксильных радикалов ряда пирролидина.
5. Химическое строение всех синтезированных нитроксильных радикалов, а также промежуточных продуктов синтеза надежно доказано комплексом необходимых физико-химических анализов: ЭПР-, ИК-, масс-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия (с восстановленных форм) и данными элементного анализа.

6. Для нитроксильных радикалов, содержащих трет-бутильный заместитель во втором положении гетероцикла, методом ЭПР определены константы скорости восстановления в гомогенатах печени крысы. Показано, что стерический фактор – это не единственный параметр, определяющий устойчивость радикалов в биологических объектах. Наряду с ним устойчивость радикалов также определяется параметрами липофильности: чем меньше липофильность радикала, тем медленнее он гибнет в гомогенатах печени, что, по всей видимости, связано со скоростью связывания радикала с цитохромом P450.

СП-514.2021.4, «Разработка простого метода синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов пиперидинового ряда», к.х.н. Добрынин С.А.

На 2023 год были запланированы работы по модификации полученных ранее нитроксильных радикалов без затрагивания свободной валентности с получением функциональных производных, а также сужение гетероцикла с получением производных пирролина. Полученный ранее 2,2,6,6-тетраэтилпиперидин-4-он-1-оксил восстанавливали алюмогидридом лития, с последующим окислением образующегося гидроксилamina кислородом воздуха, с получением 2,2,6,6-тетраэтилпиперидин-4-ол-1-оксила с выходом 97%. Гидроксильная группа была превращена в аминогруппу путем мезилирования, замещения на азидогруппу с последующим восстановлением алюмогидридом лития с получением 4-амино-2,2,6,6-тетраэтилпиперидин-1-оксила с суммарным выходом 58%. Последующее взаимодействие 4-амино-2,2,6,6-тетраэтилпиперидин-1-оксила с хлорангидридом хлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина в сухом хлороформе позволило получить алкилирующую спиновую метку 4-(2-хлорацетамидо)-2,2,6,6-тетраэтилпиперидин-1-оксил с выходом 71%. Так же был получен хлорид 4-(2-(трифенилфосфонио)ацетамидо)-2,2,6,6-тетраэтилпиперидин-1-оксила, пространственно затрудненный аналог известного спинового зонда mitoTEMPO путем нагревания 4-(2-хлорацетамидо)-2,2,6,6-тетраэтилпиперидин-1-оксила в толуоле в присутствии трифенилфосфина. Для полученных производных 4-амино-2,2,6,6-тетраэтилпиперидин-1-оксила и хлорида 4-(2-(трифенилфосфонио)ацетамидо)-2,2,6,6-тетраэтилпиперидин-1-оксила были измерены константы скорости восстановления в модельной системе аскорбатом натрия в фосфатном буфере (pH 7.4) которые составили 0,0043 и 0,0027 $M^{-1}s^{-1}$. Для сужения гетероцикла по реакции Фаворского был выбран модельный амин 2,2-диэтилпиперидин-4-он который был получен из соответствующего диоксоланового производного 7,7-диэтил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана полученного ранее. Снятие диоксолановой защиты проводили соляной кислотой в ацетоне, выход соответствующего кетона составил 75%. Дальнейшее бромирование 2,2-диэтилпиперидин-4-она двумя эквивалентами брома в уксусной кислоте позволило получить гидробромид 3,5-дибром-2,2-диэтилпиперидин-4-она. Сужение цикла через перегруппировку Фаворского проводили в большом избытке аммиака с получением 5,5-диэтил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксамиды с выходом 30%. Так же была предпринята попытка сужения гетероцикла на 7,7-диэтилгексагидро-1*H*-циклопента[3,4]изоксазол[2,3-а]пиридин-9(10*H*)-оне полученного из 7,7-диэтилоктагидроспиро[циклопента[3,4]изоксазол[2,3-а]пиридин-9,2'-[1,3]диоксолана] путем снятия диоксолановой защиты. Однако все попытки бромирования оказались безуспешными и каждый раз приводили к осмолению реакционной смеси.

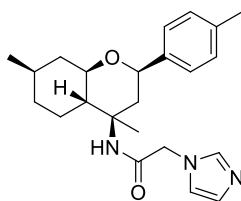
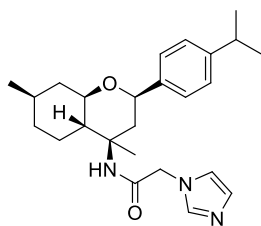
Лаборатория микроанализа

Заведующий лабораторией – к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна

Государственное задание. В 2023 году лаборатория микроанализа проводила исследовательские работы в соответствии с приоритетным направлением **V.46** по проекту **46.1.3**. «Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины, химической экологии и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности» (**№ 0302-2019-0005**). Научные задачи лаборатории изложены в **Блоке 6** данного проекта: «Развитие методов элементного анализа, термического анализа и паровфазной осмометрии как основы аналитического сопровождения исследований синтетических и природных органических веществ и создания новых материалов»:

6.1 Развитие методик анализа биологически активных веществ, лекарственных препаратов и растительного сырья

С использованием предложенного в лаборатории унифицированного подхода к анализу новых перспективных соединений, обладающих высокой фармакологической активностью и низкой токсичностью, проводится исследование соединений **I** и **II**, оказывающих воздействие на центральную нервную систему.



I

II

Разработанные биоаналитические методики применены для получения фармакокинетических показателей исследуемых соединений при введении различных дозировок разными способами: перорально и внутривенно. Полученные данные позволят получить важнейшие ADME-показатели *in vivo*.

6.2 Изучение содержания металлов и металлоидов в составе синтетических органических и природных объектов с использованием атомно-эмиссионной спектрометрии с микроволновой плазмой; разработка методик пробоподготовки для выполнения микроанализов

Продолжено использование метода атомно-эмиссионной спектрометрии с микроволновой плазмой, с различными способами пробоподготовки, для органического элементного анализа.

- для определения селена в новых супрамолекулярных комплексах халькогенодиазолов с содержанием фтора, брома и иода;
- для определения лантаноидов в составе металлоорганических комплексов.

Предложен новый метод определения хлора в органических соединениях с использованием ионной хроматографии со сжиганием

6.3 Исследование особенностей пробоподготовки и анализа основных органогенных элементов и металлов в составе фторорганических соединений.

Определен элементный состав, исследована термическая стабильность и оптические характеристики фторграфита (C₂F_x)_n с $x = 0,92$ и $0,87$, интеркалированного ацетонитрилом и 2-бутанолом.

6.4 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.

- Методами CHNO-анализа, ИК-спектроскопии и потенциометрического титрования исследованы изменения состава и сорбционных свойств гуминовых кислот, механохимически обработанных с перкарбонатом натрия после выделения из бурого угля.
- Проведено исследование бактерицидного действия ряда полифенолов (гуминовых веществ и меланинов) из природного сырья, полученных в результате механохимической обработки смесей сырья с твердым окислителем – перкарбонатом натрия и восстановителем – цинком в отношении условно-патогенных бактерий, важных для птицеводства: *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

Лаборатория терпеновых соединений

Заведующий лабораторией: д.х.н., профессор Ткачев Алексей Васильевич

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

1.1 Дипинодиазафлуорены как лиганды в координационных соединениях цинка (II) и кадмия (II)

Показано, что производные ряда дипинодиазафлуорена, синтезируемые из α -пинена (**1**) через оксим пинокарвона (**2**) по Схеме 1.1 являются перспективными лигандами для координационных соединений переходных металлов. Синтезированы хлоридные комплексы дипинодиазафлуоренона **4** с Zn(II) и Cd(II) (Схема 1.2), изучены их структуры и фотофизические свойства. В то время как комплекс цинка (II) является мономерным и имеет тетраэдрическую геометрию координационного узла ZnN_2Cl_2 , его аналог кадмия (II) имеет одномерную полимерную структуру из-за мостиковой координации хлорид-анионов с ионами Cd^{2+} , имеющими октаэдрическую геометрию координационного узла CdN_2Cl_4 (Рис. 1.1).

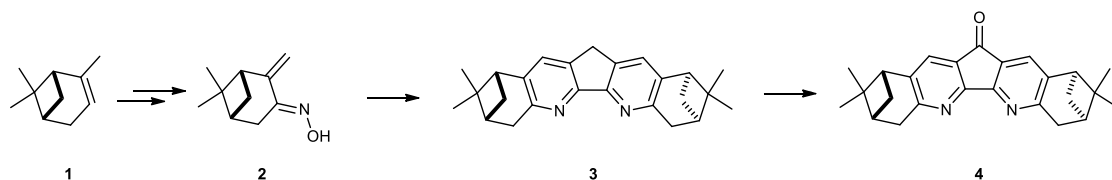


Схема 1.1. Схема синтеза производные ряда дипинодиазафлуорена из α -пинена.

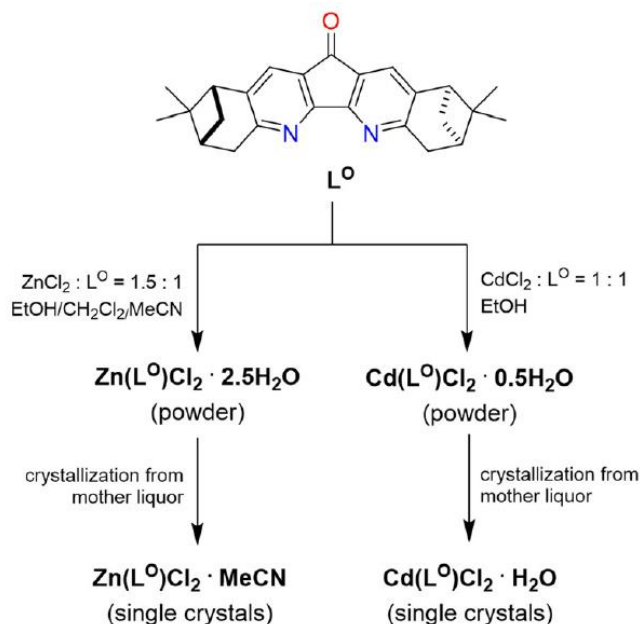


Схема 1.2. Схема синтеза координационных соединений дипинодиазафлуоренона **4** с ZnCl_2 и CdCl_2 .

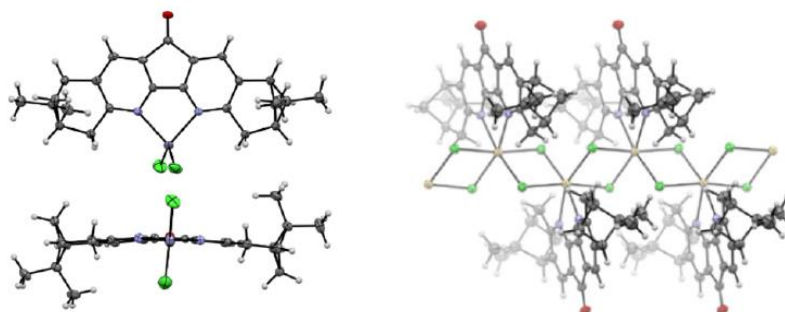


Рисунок 1.1. Молекулярная структура комплекса дипинодиазафлуоренона **4** с $ZnCl_2$ (слева) и кристаллическая структура полимерного комплекса дипинодиазафлуоренона **4** с $CdCl_2$ (справа) по данным монокристаллической дифрактометрии.

Сравнение фотофизических свойств лигандов **3** и **4** и полученных из них комплексов с $Zn(II)$ и $Cd(II)$ кислородсодержащего лиганда **L** и его комплексов цинка(II) и кадмия(II) выявило драматическое влияние атома кислорода в ядре лиганда на люминесценцию лигандов и комплексов. Показано, что введение атома кислорода в ядро лиганда приводит к резкому красному смещению полосы испускания из-за переноса заряда на короткое расстояние, что обусловлено гораздо более выраженными различиями в геометрии состояний S_0 и S_1 для лиганда **4** и его комплексов.

1.2. Производные пинопиридина в синтезе координационных полимеров

Этиловый эфир конденсированного производного никотиновой кислоты **5**, получаемый из α -пинена (**1**), использован синтеза соответствующей натриевой соли **6** (Схема 1.3), на основе которой получены металл-органические координационные полимеры при конденсации с 1,2-ди(4-пиридил)этиленом и солями $Co(II)$ и $Ni(II)$.

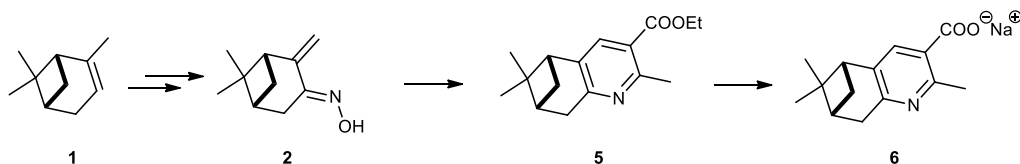


Схема 1.3. Синтез натриевой соли конденсированного производного никотиновой кислоты.

При использовании $Co(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ и $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ получены металл-содержащие координационные полимеры, структура которых установлена методом РСА (Рис. 1.2).

Изучение фотофизических свойств полученных координационных полимеров показало, что применение разных металлов при синтезе изоструктурных каркасов позволяет настраивать полосу пропускания оптической модуляции, что открывает возможность получения устойчивых координационных полимеров для создания настраиваемых оптических модуляторов.

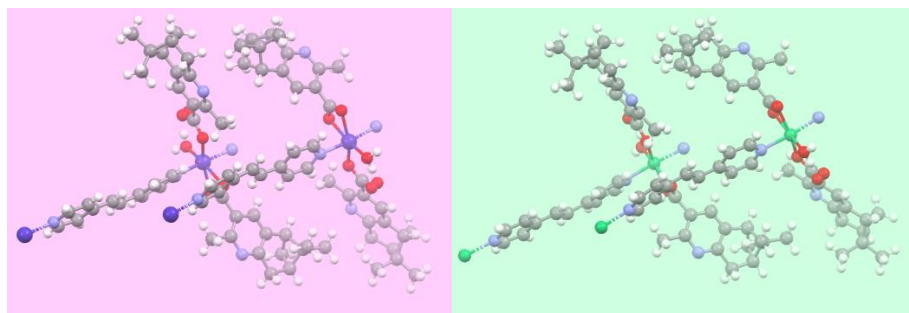


Рисунок 1.2. Фрагменты 1D координационных полимеров на основе солей Co^{2+} (слева) и Ni^{2+} (справа) по данным РСА.

1.3 Новые хиральные лиганды для комплексов $Cd(II)$, $Zn(II)$ и $Pd(II)$

Синтезированный ранее 2-(((3aR,5R,6aS,6aR)-5-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ил)окси)-1,10-фенантролин (**7**) использован для получения координационных соединений $Cd(II)$, $Zn(II)$ и $Pd(II)$ (Схема 1.4).

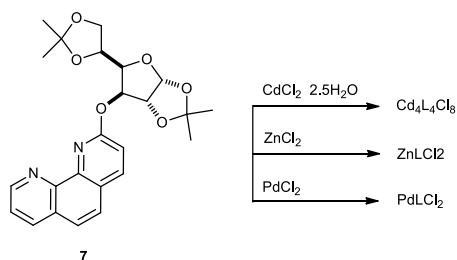


Схема 1.4. Синтез натриевой соли конденсированного производного никотиновой кислоты.

Детально изучена структура соединения с Cd(II) , которая является тетраядерным комплексом состава $\text{Cd}_4\text{L}_4\text{Cl}_8$ (Рис. 1.3). Лиганд **7** является бидентатно-циклическим лигандом, атомы Cl проявляют как мостиковую, так и монодентатную лигандную функцию.

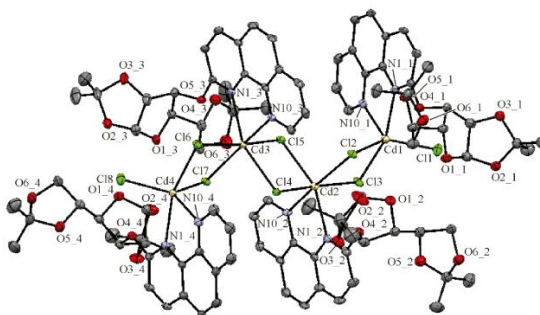


Рисунок 1.3. Кристаллическая структура тетраядерного комплекса соединения **7** по данным РСА: координационные полиэдры двух терминальных и двух центральных ионов Cd^{2+} – искаженная тригональная бипирамида (Cl_2N_3) и искаженный октаэдр (Cl_4N_2) соответственно.

Комплексы лиганда **7** с CdCl_2 и ZnCl_2 проявляют лиганд-центрированную люминесценцию, причём квантовые выходы люминесценции достигают 15 %.

1.4 Синтезы новых типов гибридных хиральных лигандов

Пинопипразолопиридины

Синтезированный из хинолина 3-метил-1-(хинолин-2-ил)-1*H*-пипразоло-5-амин (**8**) использован для получения нового перспективного лиганда **9** – производного 1*H*-пипразоло[3,4-*b*]пиридина по отработанной ранее реакции конденсации оксима пинокарвона (**2**) в присутствии FeCl_3 (Схема 1.5).

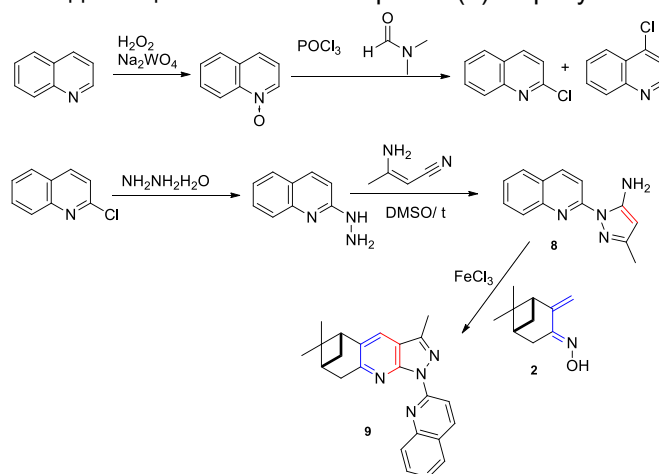


Схема 1.5. Превращение хинолина 3-метил-1-(хинолин-2-ил)-1*H*-пипразоло-5-амин (**8**) и синтез на его основе производного 1*H*-пипразоло[3,4-*b*]пиридина **9**.

Пинопипразолопиримидины

Продолжено изучение реакции конденсации оксима пинокарвона (**2**) с 1*H*-1,2,4-триазол-5-аминами в направлении расширения ассортимента получаемых продуктов. В результате проведенного исследования, в дополнение к полученным ранее производным **9a** и **9b**, синтезированы ряд новых нопинананелированных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **9c-e** – перспективных лигандов для координационной химии (Схема 1.6).

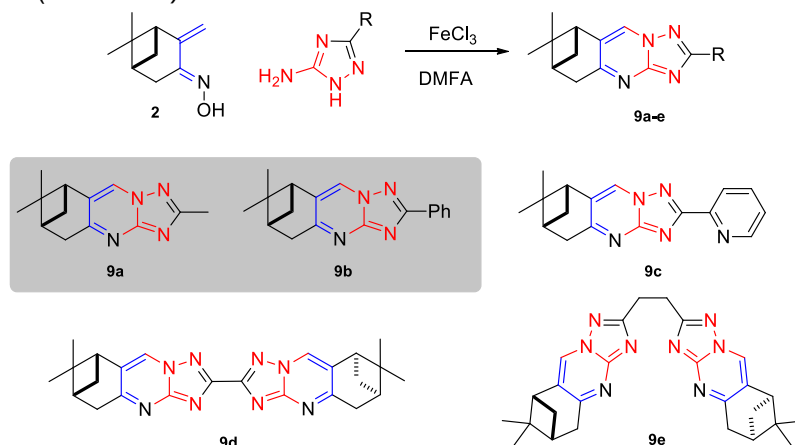


Схема 1.6. Конденсация оксима пинокарвона (**2**) с 1*H*-1,2,4-триазол-5-аминами.

Найденные условия проведения реакции были применены для конденсации производных тетразола, в результате чего установлено, что в этих условиях протекает реакция оксима пинокарвона (**2**) также и с 5-амино-1*H*-тетразолом с образованием пино-тетразоло-[5,1-*b*]пиримидина **10** (Схема 1.7).

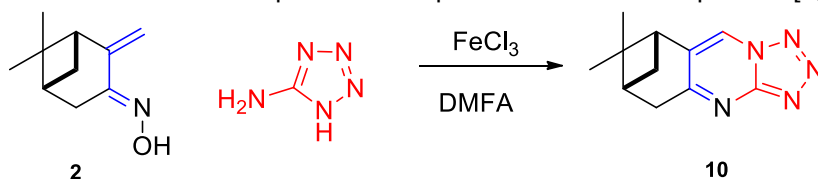


Схема 1.7. Конденсация оксима пинокарвона (**2**) с 5-амино-1*H*-тетразолом.

Терпен-фенантролиновые гибриды

Исследовано поведение галоген-замещенных производных фенантролина **11**, содержащих фрагменты терпеновых молекул (ментола) в условиях реакции Сузуки (Схема 1.8). Показано, что конденсация с некоторыми арилборными кислотами приводит к целевым соединениям **12** с хорошими выходами.

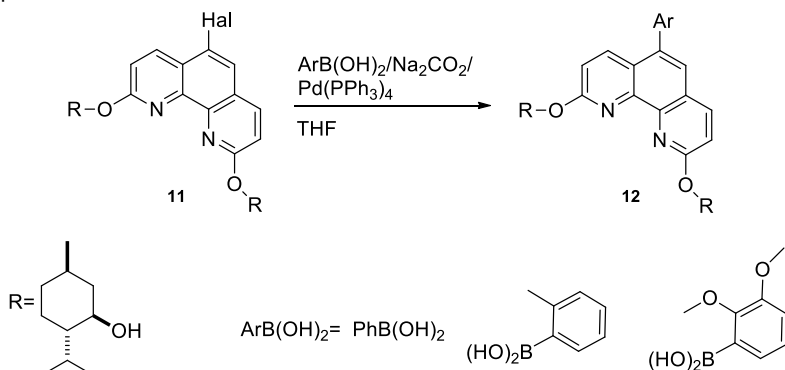


Схема 1.8. Конденсация терпенил-замещенных фенантролинов с арилборными кислотами.

Нуклеотиды для биохимических исследований

Синтезированы несколько серий производных для изучения эффективности гидролиза РНК, содержащей различные модификации в 3'-концевой области, экзонуклеазой nsp14 SARS-CoV-2 и ее комплексом со вспомогательным белком nsp10 (Рис. 1.4). Результаты исследований показали, что

наибольшее влияние на активность nsp14 оказали модификации фосфодиэфирной связи между предпоследним и последним нуклеотидами.

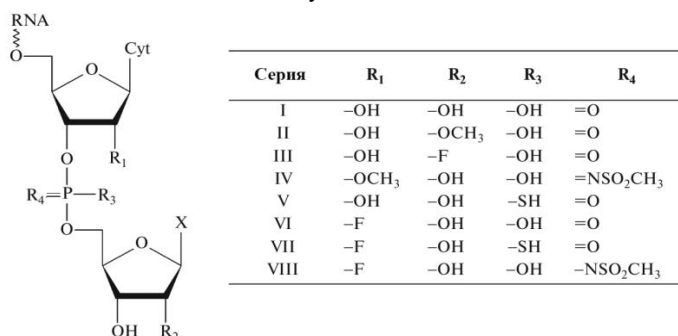


Рисунок 1.4. Серии производных, синтезированных для изучения эффективности гидролиза РНК.

Осуществлен синтез новых производные цвиттер-ионных олигонуклеотидов, содержащие 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфонилфосфорамидатную группу. (Рис. 1.5) Полученные соединения могут образовывать дуплексы с комплементарными ДНК и РНК, стабильность которых лишь незначительно отличается от стабильности природных дуплексов ДНК:ДНК и ДНК:РНК.

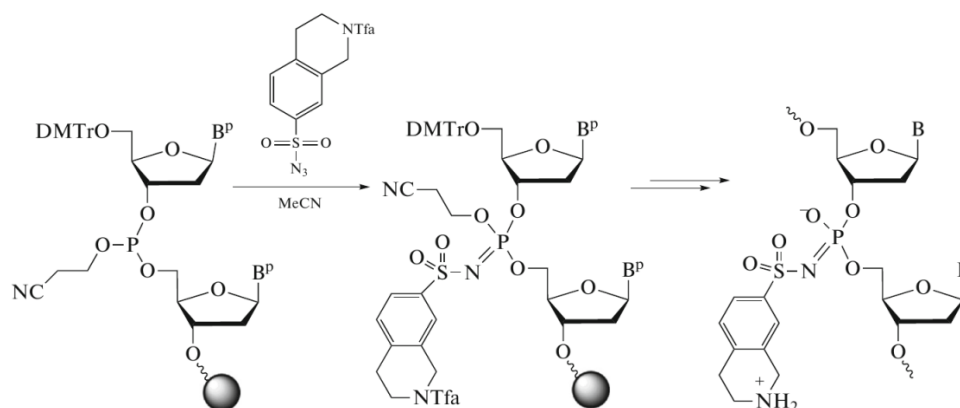


Рисунок 1.5. Серии производных, синтезированных для изучения эффективности гидролиза РНК.

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»

2.1 Исследование гидролатов

Конденсаты, получаемые при сушке древесины, представляют собой разбавленные водные растворы летучих веществ и по своим свойствам наиболее близки широко известным гидролатам. Ранее нами была разработана методика анализа подобного рода субстанций, опробованная на конденсатах древесины сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* var. *Mongolica* Litv.).

Оказалось, что при анализе серийных образцов, получаемых при сушке разных партий древесины одного и того же вида хвойных породы, заготавливаемых в одно и том же регионе в разное время, получающиеся конденсаты существенно различаются между собой как по общему содержанию терпеноидов (от 0.1 до 10 мг/л), так и по соотношению основных компонентов. Примеры хроматограмм по результатам анализа конденсатов, полученных при сушке пиломатериалов сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* var. *Mongolica* Litv.) в разное время года, показаны на Рис. 2.2.

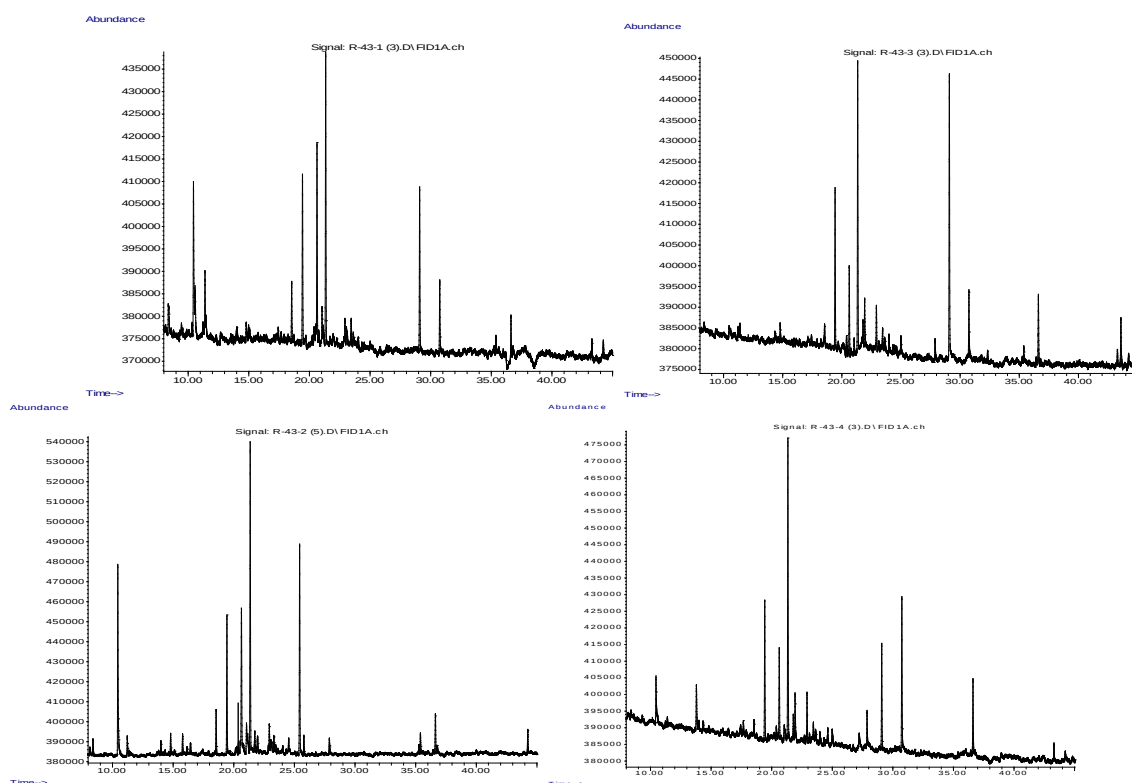


Рис. 2.1. Хроматограммы экстрактов конденсатов, получаемых при сушке древесины сосны обыкновенной (*Pinussylvestris*var. *mongolica*Litv.) в разное время (ГЖХ/ПИД, капиллярная колонка HP-5ms).

По результатам газохроматографического хромато-масс-спектрометрического анализа основными компонентами являются (в порядке увеличения времени удерживания): гексанол-1, α -фенхол, камфора, борнеол, пара-цименол, вербенон, тимол, метилэвгенол. Появление части компонентов можно объяснить протеканием вторичных процессов с участием воды и кислорода воздуха при повышенной температуре после извлечения летучих веществ из древесины: (1) борнеола в норме нет среди летучих веществ сосны, но он может получиться при гидролизе борнилацетата, который всегда в каком-то количестве присутствует в сосновой живице (смоле); (2) камфора – продукт окисления борнеола, которое может происходить под действием кислорода воздуха; (3) вербенон – продукт окисления под действием кислорода воздуха α -пинена – основного летучего вещества сосны; (4) пара-цименол и тимол – обычные продукты окисления некоторых терпеноидов; (5) фенхол образуется при гидратации α -пинена.

Вместе с тем, различие в составах не поддаётся пока логическому объяснению. И эти различия никак не связаны с самой методикой анализа, которая характеризуется высокой межлабораторной воспроизводимостью, что было показано специальными экспериментами.

2.2 Исследование эфирных масел растений флоры Монголии

Выполнен газохроматографический и хромато-масс-спектрометрический анализ образцов эфирных масел следующих растений, собранных и обработанных на территории Республики Монголия в Ховдском филиале Монгольского государственного университета:

*Atremisiascoparia*Waldst. et Kit. (Asteraceae) (сбор–август 2022 г.)

*Atremisiascoparia*Waldst. et Kit. (Asteraceae) (сбор–сентябрь 2022 г.)

*Atremisiascoparia*Waldst. et Kit. (Asteraceae) (сбор–октябрь 2022 г.)

Schizonepetamultifida(L.) Briq. (Lamiaceae) (сбор–октябрь 2022 г.)

*Nepetasibirica*L. (Lamiaceae) (сбор–июль 2023 г.)

На основании сравнения полных масс-спектров электронного удара (70 эВ) и линейных индексов удерживания обнаруженных компонентов со значениями из атласа хромато-масс-спектрометрических данных идентифицированы основные компоненты эфирных масел. Результаты анализов представлены в Таблицах 2.1–2.5.

Таблица 2.1 Состав образца эфирного масла *Atrémisia scoparia* Waldst. et Kit. (Asteraceae) из Монголии (сбор образца – август 2022 г.)

Название компонента	содержание, %
bornyl acetate	5,44
eugenol	8,46
α -copaene	2,22
β -bourbonene	1,41
methyl eugenol	11,75
caryophyllene	6,40
(E)- β -farnesene	1,03
germacrene D	1,06
ar-curcumene	4,69
α -zingiberene	1,08
capillene	6,57
δ -cadinene	2,19
(E)-nerolidol	1,27
spaphulenol	16,19
caryophyllene oxide	5,50
isospaphulenol	1,71
eugenolisobutanoate	1,16
eudesma-4(15),7-dien-1 β -ol	1,42
eugenol 2-methyl-butanoate	3,46

Таблица 2.2 Состав образца эфирного масла *Atrémisia scoparia* Waldst. Et Kit. (Asteraceae) из Монголии (сбор образца – сентябрь 2022 г.)

Название компонента	содержание, %
α -copaene	1,15
caryophyllene	8,29
(E)- β -farnesene	1,99
germacrene D	4,56
ar-curcumene	4,10
bicyclogermacrene	1,93
capillene	18,29
δ -cadinene	1,80
4- α -Me-dihydrocaryophyllene-5-one	1,25
(E)-nerolidol	2,94

spaphulenol	12,73
caryophyllene oxide	7,47
isospaphulenol	1,37
α -cadinol	1,32
eugenolisobutanoate	1,76
eugenol 2-methyl-butanoate	11,86
eugenol 3-methyl-butanoate	3,08

Таблица 2.3 Состав образца эфирного масла *Atrémisia scoparia* Waldst. Et Kit. (Asteraceae) из Монголии (сбор образца – октябрь 2022 г.)

Название компонента	содержание, %
α -pinene	1,47
β -pinene	2,00
p-cymene	1,51
limonene	3,36
trans- β -ocimene	2,79
γ -terpinene	1,56
bornyl acetate	4,25
α -copaene	1,95
β -bourbonene	5,99
caryophyllene	13,76
β -copaene	1,37
humulene	1,34
(E)- β -farnesene	3,29
germacrene D	7,74
aryl curcumene	3,05
α -zingiberene	1,45
bicyclogermacrene	2,31
β -cadinene	1,74
4- α -Me-dihydrocaryophyllene-5-one	1,44
(E)-nerolidol	1,76
spaphulenol	7,65
caryophyllene oxide	6,67
salvia-4(14)-en-1-one	1,12
isospaphulenol	1,58
α -cadinol	1,12
eudesma-4(15),7-dien-1 β -ol	2,45

Таблица 2.4 Состав образца эфирного масла *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. (*Lamiaceae*) из Монголии (сбор образца – октябрь 2022 г.)

Название компонента	содержание, %
α -pinene	16,55
camphene	1,63
β -pinene	5,73
limonene	7,51
bornyl acetate	29,49
caryophyllene	2,38
ar-curcumene	2,42
spaphulenol	9,07
caryophyllene oxide	3,83
hexahydrofarnesyl acetone	2,38

Таблица 2.5 Состав образца эфирного масла *Nepeta sibirica* L. (*Lamiaceae*) из Монголии (сбор образца – июль 2023 г.)

Название компонента	содержание, %
α -copaene	1,44
β -bourborene	4,21
α -gurjunene	1,00
caryophyllene	8,05
β -copaene	1,10
humulene	1,38
g-muurolene	1,32
germacrene D	5,43
a-muurolene	1,48
γ -cadinene	2,16
δ -cadinene	3,70
palustrol	3,85
spaphulenol	10,51
caryophyllene oxide	19,37
salvial-4(14)—en-1-one	1,85
humulene-6,7-epoxide	1,91
T-cadinol	2,29
T-muurolol	1,15
α -cadinol	4,28
valeranone	1,84
eudesma-4(15),7-dien-1 β -ol	1,46
nor-dehydroabeitan	1,00

Грант РФФИ № 23-23-10043 «Новые реагенты и материалы для извлечения благородных металлов» (совместно с Лабораторией микроанализа НИОХ СО РАН)

(1) Разработаны методики синтеза потенциальных хелаторов типа бис-альфа-аминооксимов типа Терр-N-L-N-Терр, где «Терр» – это фрагмент оксима каренона, оксима дигидрокарвона и оксима пинокамфона (получаемых при использовании в качестве исходных соединений соответственно 3-карена, лимонена и альфа-пинена), а «L» – это фрагмент дифенилметана. Методики масштабированы до объемов загрузки десятки грамм и дают воспроизводимые результаты, как в части выходов целевых продуктов, так и в части их чистоты.

(2) Для всех синтезированных соединений получен набор спектрально-аналитических характеристик. Чистоту синтезированных соединений характеризовали через содержание основного вещества, которое определяли по соотношению интенсивностей сигналов примесей и сателлитов ^{13}C основного вещества в спектрах ЯМР ^1H . Чистота новых органических веществ – потенциальных хелаторов-экстрагентов – составила 96-99%.

(3) Разработаны методики приготовления активированного угля с нанесёнными хелаторами. По данным анализов полученный продукт представляет собой уголь с нанесённым бис-альфа-аминооксимом (50:1 по массе).

(4) Изучены экстракционные свойства синтезированных хелаторов (бис- α -аминооксимов с дифенилметановым линкером) в отношении ряда переходных металлов. Основные результаты изучения экстракционной способности заключаются в следующем:

Синтезированные хелаторы способны селективно извлекать палладий из водных растворов смесей, содержащих все 3d-переходные металлы.

Степень извлечения палладия (%E) при однократной экстракции терпеновыми производными выше (76-97%), чем нетерпеновым производным (54%).

Степень извлечения палладия (%E) растёт с 82 до 98% при увеличении концентрации ионов палладия в водной фазе 0,000008 до 0,00005 М и при дальнейшем повышении концентрации практически не изменяется.

Степень извлечения палладия (%E) растёт с увеличением концентрации экстрагента в органической фазе.

Степень извлечения палладия (%E) максимальна при pH водной фазы около 1,2.

Экстракция палладия является быстрой и в выбранных условиях практически завершается за 20 мин.

Экстракционный процесс имеет порядок 2,3 по палладию, что согласуется с гипотезой об образовании биядерных комплексов:

При одновременном присутствии 3d-переходные металлов и благородных металлов синтезированные хелаторы способны извлекать палладий и золото, причем соотношение %EPd и %EAu зависит от соотношения концентраций палладия и золота в водной фазе.

Показано, что Pd(II) может быть выделен из органической фазы. Так, если органическую фазу после проведения экстракции отделить и обработать водным раствором тиомочевины (50 мл, 0,01 М в 0,1 М водн.HCl), то в водную фазу переходит не меньше 95% экстрагированного палладия.

Синтезированные соединения не изменяются при обработке солянокислым водным раствором тиомочевины и могут быть использованы в следующем цикле извлечения палладия.

(5) Изучены экстракционные свойства активированного угля с нанесёнными хелаторами указанного выше типа (бис- α -аминооксимов с дифенилметановым линкером). Основные результаты состоят в следующем:

В выбранных условиях уголь с нанесённым хелатором способен количественно извлекать палладий из кислого водного раствора, содержащего палладий в смеси с 3d-переходными элементами.

Уголь с нанесённым хелатором способен в разной степени извлекать также и некоторые другие благородные металлы (Au, Pt) из кислых водных растворов, содержащих 3d-элементы (CrVI, MnII, FeIII, CoII, NiII, CuII, ZnII) и благородные металлы (RuIII, RhIII, IrIII, PtIV, AuIII, PdII).

Использование угля с нанесённым хелатором позволяет провести экстракцию в режиме жидкость-твёрдое, не прибегая к использованию какого-либо органического растворителя.

Водная фаза после экстракции палладия обогащается 3d-переходными металлами, которые содержатся в углях.

Разные марки активированных углей содержат разное количество 3d-переходных элементов, главными из которых являются: Cr - от 0,000049 до 0,0016 %, Mn - от 0,0039 до 0,11 %, Fe - от 0,03 до 0,71 %, Co - от 0,00016 до 0,0018 %, Cu - от 0,0011 до 0,0071%, Zn - от 0,00022 до 0,0016 %.

Разработаны методы синтеза новой группы хиральных гибридных C2-симметричных макроциклических соединений, молекулы которых представляют собой бис-альфа-аминооксимы (производные циклогексена, 3-карена и лимонена), имеющие по месту аминогрупп линкер в виде пиперазинового цикла или фрагмента альфа, альфа'-диамино- мета-ксилола и сшитые между собой по атомам кислорода оксимных групп фрагментом три-, тетра- или гексаэтиленгликоля.

(6) Синтезированные макроциклы представляют собой кристаллические твердые вещества, которые демонстрируют значительную гидрофобность и легко растворяются в малополярных органических растворителях (углеводородах и хлорированных углеводородах). Химическая структура синтезированных соединений и их чистота подтверждаются необходимым набором спектральных и аналитических характеристик (поляриметрия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия (включая масс-спектрометрию высокого разрешения), ядерный магнитный резонанс на ядрах ^1H и ^{13}C). Выявлены особенности ИК-спектров и масс-спектрометрического распада новых макроциклов в условиях электронного удара. Детально исследованы спектры ЯМР высокого разрешения и с использованием результатов квантово-химических расчётов установлены особенности конформационного поведения новых макроциклических соединений. Структура одного из соединений (производного лимонена) подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

(7) Все синтезированные макроциклические соединения исследованы как потенциальные экстрагенты благородных металлов с использованием атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой так. Основные результаты изучения экстракционной способности заключаются в следующем:

Синтезированные новые макроциклические соединения способны селективно извлекать палладий (PdII) и золото (AuIII), из кислых водных растворов

сложных смесей, содержащих щелочные металлы (Li, Na, K), все 3d-переходные элементы и благородные металлы (RuIII, RhIII, IrIII, PtIV, AuIII, PdII).

Степень извлечения (%E) при однократной экстракции терпеновыми производными 3-карена выше (86-100% PdII и 64-86% для AuIII), чем нетерпеновым производным.

Производное лимонена демонстрирует более низкие степени извлечения. Вероятная причина – химическая нестойкость производных с двойными углерод-углеродными связями в сильно кислых условиях.

Выполненные квантово-химические расчёты методом функционала плотности позволяют объяснить особенности экстракционного поведения макроциклических соединений (изменение энергий сольватации в ряду лиганды–протонированные лиганды–протонированные моноядерные комплексы–моноядерные комплексы; различная доступность металлоцикла в макроциклах разного размера).

Лаборатория органических светочувствительных материалов

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

По программе ФНИ государственных академий наук на 2021-2025 годы 0238-2021-0006. Тема проекта «Научные основы синтеза органических и гибридных соединений и создания функциональных материалов и полимеров для оптики, электроники, сенсорики»

Пункт 3. Разработка методов синтеза полиметиновых донорно-акцепторных красителей, позволяющих проводить нелинейно-оптические преобразования в широком спектральном диапазоне. Исследование физико-химических свойств НЛО материалов.

Синтез 5-Метил-4-циано-1,2-дитиол-3-тиона, как акцепторного фрагмента для НЛО-красителей

Нелинейно-оптические (НЛО) хромофор-полимерные материалы привлекают внимание благодаря большому потенциалу применения в устройствах фотоники и электрооптики. Оптически активным компонентом в таких средах являются органические донорно-акцепторные (Д-А) хромофоры с большой электронной гиперполяризуемостью в необходимом диапазоне спектра. Значительную роль в Д-А хромофорах играет акцепторный фрагмент, определяющий поляризуемость, дипольный момент и спектральный сдвиг Д-А хромофора в целом. Разработка новых акцепторных блоков хромофоров является актуальной задачей.

Синтезирован новый акцепторный блок для НЛО хромофоров 4-циано-5-метил-1,2-дитиол-3-тион. Показано образование термически устойчивого Д-А красителя при конденсации данного блока с *л*-диметиламинобензальдегидом.

Пункт 4. Разработка методов синтеза компонентов фотополимерных композиций и создание фотополимерных материалов для применения в области оптической голографии и литографии. Исследование характеристик материалов.

Отражательные голографические фотополимерные решетки с ангармоническим распределением профиля модуляции показателя преломления

В результате записи элементарных объемных голографических решеток происходит изменение показателя преломления фотополимерного материала, имеющее вид периодического гармонического распределения в соответствии с интерференционной картиной экспонирования двумя когерентными световыми пучками. Однако, на практике на стадиях записи и постобработки голограмм результирующий профиль показателя преломления может изменяться и иметь ангармоническое распределение, что приводит к появлению высших порядков дифракции. Появление второго порядка дифракции в пропускающих голографических решётках записанных в фотополимере Bayfol HX на основе полиуретановой матрицы наблюдала в [Bruder F.-K., Fdcke T., Rainer H., et al.

Second harmonics HOE recording in Bayfol HX // Proc. SPIE. 2015. V. 9508. P. 95080G1. <https://doi.org/10.1117/12.2178269>. Там же сделано заключение что данный эффект отсутствует в отражательных голограммах.

Исследованы дифракционные и спектральные свойства объемных отражательных решеток, изготовленных с использованием голографических фотополимерных материалов, синтезированных в НИОХ СО РАН. Найдены условия формирования в них ангармонического распределения профиля показателя преломления, вследствие которого возникают высокие порядки дифракции. Тип полимерного связующего оказывает значительное влияние на дифракционные свойства формируемых голограмм. Получены образцы объемных отражательных решеток с эффективностью первого и второго порядков дифракции 90%.

Голографические свойства фотополимеров на основе кислород и серосодержащих спироциклических мономеров.

Голографические фотополимерные материалы (ГФПМ) востребованы во многих областях приложения голографии: голографическая запись изображений, защитные и антиконтрафактные голографические знаки, голографические диски памяти, голографические оптические элементы, голографическая интерферометрия.

Формирование голограммы в ГФПМ базируется на модуляции показателя преломления между полимеризованными и неполимеризованными областями фотополимера, в соответствии с минимумами и максимумами интерференционной картины, образованной в области пересечения когерентных лазерных пучков при голографической записи. Дифракционная эффективность (ДЭ) записываемых голограмм зависит от разницы показателей преломления между полимером матрицы и полимером, образующимся из реакционноспособного мономера, чем она больше, тем выше значение ДЭ. В связи с этим актуален синтез мономеров с показателем преломления превышающим показатель преломления матрицы. Кроме того, важно отсутствие рассеяния света из-за неоднородностей ГФПМ.

Одним из подходов к получению мономеров с высокими показателями преломления является введение атомов серы в его структуру. Серосодержащие полимеры, как правило, имеют большие величины показателей преломления по сравнению с кислородсодержащими. Количественные исследования голографических свойств материала при последовательной замене в мономере кислорода на серу ранее не проводили.

Проведено исследование влияния атомов кислорода и серы в структуре спироциклических мономеров ($-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-S-$) на основе акрилоильных производных 4-пиперидона на физико-химические и голографические свойства фотополимерного материала. Измерены показатели преломления мономеров и полученных из них полимеров, оценены константы скоростей полимеризации и обрыва цепи мономеров. Методом ИК-спектроскопии исследована степень конверсии двойных связей акриламидных мономеров при УФ

инициированной полимеризации. Проведена голографическая запись элементарных фазовых пропускающих дифракционных решеток в фотополимерных материалах и выявлено, что наибольшей модуляцией коэффициента преломления обладают образцы на основе акрилоильного дитиаазаспирогетероциклического ($-S-CH_2-CH_2-S-$) мономера. Проведена оценка величин светорассеяния фотополимерных слоев при записи дифракционных решеток. Показано, что светорассеяние, вызванное несовместимостью полимера матрицы и образованного полимера, вносит заметный негативный вклад в спад дифракционной эффективности голограмм.

Квантовые выходы фотогенераторов кислоты. Использование фотогенераторов кислоты в микрочиповом синтезе олигонуклеотидов.

Фотогенераторы кислоты помимо приложений в оптических технологиях представляет интерес для биотехнологий. Биохимические исследования требуют наличия большого числа синтетических нуклеотидов, которые используются для создания библиотек различных вариантов нуклеотидного секвенирования. Развитие метода олигонуклеотидного синтеза на ДНК микрочипах открывает широкие возможности биохимической идентификации биологических молекул и массового использования синтетических олигонуклеотидов в геномной инженерии. Наиболее перспективной схемой микрочипового синтеза олигонуклеотидов является подход, использующий детритилирование фотоактивированное фотогенератором кислоты, поскольку все остальные стадии наращивания олигонуклеотидной цепи являются традиционными и хорошо отработанными. При детритилировании удаление диметокситритильных защитных групп обеспечивает кислота, образующаяся в ходе фотохимической реакции. Поиск фотогенераторов кислот (ФГК), эффективных в реакции детритилирования, является актуальной задачей.

Для синтеза олигонуклеотидов на микрочипе посредством применения фотокислоты создан прототип синтезатора и метод изготовления микрореакторов путём фотолитографии.

Фотохимическая активность тиюфен оксимовых эфиров и соли сульфония PAG 290 была исследована в реакции фотообразования тритильного катиона.

Квантовые выходы фотопревращения ФГК и выхода фотодетритилирования DMTtT были определены. Исследованные фотокислоты за исключением PAG 405 имеют квантовые выходы приемлемые для синтеза олигонуклеотидов.

Фотокислоты [(Z)-[(3Z)-3-[cyano(o-tolyl)methylene]-2-thienylidene]amino] 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonate (H 365) и tris[4-(4-acetylphenyl)sulfanylphenyl]sulfonium tetrakis(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)boranuide (PAG 290) были использованы как фотоактиваторы детритилирования в ходе синтеза олигонуклеотида на прототипе микрочипового синтезатора. Несколько олигонуклеотидов были успешно синтезированы. Выход на стадии роста олигонуклеотидной цепи составил 94–96%.

Таким образом, исследованные фотокислоты могут быть применены для синтеза олигонуклеотидов на микрочипе.

Лаборатория фоторезистивных материалов

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

Государственное задание по программе развития электронной промышленности РФ на 2022-2024 годы «Фоторезистивные материалы для литографии в UV и DUV областях спектра»

Результаты реализации II стадии проекта в 2023 г. Разработана фоторезистивная композиция, чувствительная к излучению с длиной волн 405 нм, а также разработана фоторезистивная композиция, чувствительная к излучению с длиной волн 375/355 нм. В общем виде композиции состоят из 3-х компонентного со-полимера, фотогенератора кислоты, растворителя и некоторых других оригинальных компонент (готовится патентная заявка). Проведены поисковые исследования в области синтеза компонентов фоторезистивных композиций, чувствительных к излучению с длинами волн 405 нм, 375/355 нм. Разработаны методики синтеза компонентов фоторезистивных композиций. Проведены поисковые исследования в области приготовления и нанесения фоторезистивных композиций. Разработаны методики приготовления фоторезистивных композиций и методики нанесения фоторезистивных композиций. Проведены поисковые исследования в области создания установок тестирования фоторезистивных структур при экспонировании на длинах волн 405 нм и 375/355 нм. Созданы макеты экспериментальных лазерных установок для исследования и тестирования фоторезистов на длинах волн 405 нм и 355 нм. Разработаны методики тестирования и определения параметров фоторезистов.

Изготовлены образцы фоторезистивных слоев толщиной 0.5-1 мкм, чувствительных к излучению с длиной волн 405 нм и 375/355 нм. На данных образцах методом интерференционной литографии были получены периодические микро- и наноструктуры с периодами 5 мкм, 0.8 мкм и 0.4 мкм. Чувствительность лучших образцов фоторезистивных слоев составила 2 мДж/см². Полученные наноструктуры были охарактеризованы методами СЭМ и АСМ микроскопии.

Лаборатория органической электроники

Заведующий лабораторией – к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич

Государственное задание. Целью работы являлось исследование акцепторно-замещенных производных фуран-фениленовых соолигомеров, бифенилена, производных тетраазапирена, органических светоизлучающих сокристаллов аренов и одностенных и многостенных фторированных углеродных нанотрубок.

Получены и исследованы модельные производные 2,5-дифенил-3-фторфуран и 2,5-дифенил-3,4-дифторфуран. Изучена фотоокислительная стабильность фтор-фуран-содержащих соолигомеров. Показано, что введение одного атома фтора в фурановый фрагмент не приводит к существенному увеличению фотостабильности, в то время как наличие дифторфуранового фрагмента приводит к снижению константы скорости фотоокислительной деградации. С помощью квантовохимических расчетов проведено моделирование уровней энергии граничных орбиталей и энергетических зазоров для акцепторно-замещенных фуран-фениленовых соолигомеров. Установлено, что с увеличением количества атомов фтора в молекуле наблюдается снижение уровня ВЗМО, однако для 3,4-дифторзамещенных фуранов и 4-замещенных фуранов наблюдается нежелательное увеличение энергетического зазора ~на 0.3 эВ по сравнению с аналогичными 3/4-фуран-замещенными соединениями. Таким образом, моно-фторзамещенные по фурановым фрагментам соолигомеры являются наиболее перспективными. Установлено, что замена четырех атомов фтора в центральном фениленовом фрагменте на цианогруппы приводит не только к снижению энергии ВЗМО на ~0.55 эВ, но и к уменьшению энергетического зазора на ~0.7 эВ. Показано, что цианозамещенные производные 1,4-бис(5-фенилфуран-2-ил)бензола, в частности соединения с центральным циано-замещенным фениленовым фрагментом, а также терминальными замещенными фрагментами представляют интерес в качестве молекулярных акцепторов электрона и электрон-проводящих материалов в органической оптоэлектронике.

Установлено, что тонкие пленки фторсодержащих нанотрубок на проводящей поверхности подвергаются необратимому восстановлению с потенциалами ~ -0.5 и -0.9 В относительно ферроценовой пары. Из полученных данных оценены энергии низшей вакантной молекулярной орбитали исследуемых систем, как -3.9 эВ и -4.3 эВ. Установлено, что плазменная обработка одностенных углеродных нанотрубок приводит к снижению потенциала восстановления. Исследуемые углеродные материалы можно использовать в качестве добавок для повышения эффективности разделения зарядов в органических солнечных элементах.

Изучены производные тетраазапирена (ТАР) и ТАР, модифицированный нитроксильным радикалом (ТАР-ТЕМРО). С помощью метода циклической вольтамперометрии обнаружены два окислительно-восстановительных процесса, соответствующие сопряженному остову а также дополнительный окислительно-восстановительный процесс с потенциалом полуволны ~0.4 В для ТАР-ТЕМРО соответствующий радикальному центру. Показано, что энергии ОЗМО и НСМО для ТАР-ТЕМРО имеют промежуточные значения по отношению к таковым для полимера PCDTBT и производного фуллерена PCBM, что является предпосылкой для использования исследуемых соединений в качестве добавки, улучшающей разделение фотоиндуцированных зарядов в органических фотовольтаических ячейках.

Исследованы фотолюминесцентные свойства кристаллов и сокристаллов пирена и 9,10-дифенилантрацена. Установлено, что кристаллы индивидуальных соединений имеют квантовые выходы фотолюминесценции ~23% и максимум фотолюминесценции ~450 нм для 9,10-дифенилантрацена и ~500 нм для пирена. Показано, что сокристалл данных соединений

со стехиометрическим соотношением 1:1 и послойно-сегрегированной кристаллической упаковкой имеет квантовый выход >50% и излучение в области 430-450 нм. Усиление фотолюминесценции для сокристалла связано с образованием неклассической для пирена паркетной структуры. Показано, что сокристаллизация является эффективным подходом для улучшения оптических свойств материала.

Показано, что тетрафторбифенилен является биполярным с дипольным моментом ~ 3.77 D. Установлено, что Пирсоновская жесткость снижается при переходе от нафталина 1 к бифениленам, где она не зависит от наличия атомов фтора. В кристалле тетрафторбифенилена наибольшим вкладом обладают взаимодействия F...F и F...H дисперсного характера. Обнаружена высокая анизотропная угловая зависимость подвижности носителей заряда за счет образования π -стекингов взаимодействий. Усредненная подвижность носителей заряда для транспорта электронов выше, чем для дырок в ~ 1.3 раза и составляет ~ 0.06 см²В⁻¹с⁻¹ против ~ 0.05 см²В⁻¹с⁻¹ соответственно. Экспериментальное исследование транспорта зарядов в органических полевых транзисторах на основе кристаллов тетрафторбифенилена показало, что соединение не проявляет полевого эффекта. Тем не менее, исследуемый класс материалов может быть хорошей платформой для расширения π -системы, снижения ширины запрещенной зоны и улучшения переноса зарядов.

Проект РНФ 20-73-10090 «Со-кристаллизация как эффективный инструмент контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников»

В ходе реализации проекта получена и систематически исследована серия фторсодержащих фуран-фениленовых соолигомеров. Установлено влияние введения заместителей на структуру и функциональные свойства соолигомеров. Показано, что избирательное введение фторных заместителей является эффективным подходом для улучшения фото- и термостабильности, растворимости, кристаллической упаковки, межмолекулярных взаимодействий и транспорта зарядов. Изучены сокристаллы перилена с дифенилантраценом, а также впервые получены и исследованы кристаллы с переносом заряда на основе фуран-фениленовых соолигомеров. Монокристаллы исследованы методами оптической микроскопии и рентгеновской дифракции, установлена их морфология и кристаллическая структура. Показано, что уровни энергии граничных орбиталей понижаются при введении фторных заместителей в фуран-фенилены, при этом ширина запрещенной зоны сохраняется на уровне ~ 3 эВ. Выявлены наиболее эффективные положения для введения заместителей - центральный фениленовый фрагмент и мета-положения концевых фенильных фрагментов. Показано, что «полное» замещение атомов водорода на фторы в фенил(ен)овых фрагментах снижает торсионную жесткость, поэтому эффективным подходом является частичное замещение. Показано, что все фторсодержащие фуран-фенилены являются эффективными люминофорами с квантовыми выходами фотолюминесценции в растворе до 90% и в кристаллах до 70%. Показано, что введение фторных заместителей и переход от паркетной упаковки к π - π стекингу не приводят к тушению фотолюминесценции и фторсодержащие фуран-фенилены также являются ярко-люминесцирующими полупроводниками.

Изучены оптические и полупроводниковые свойства сокристаллов дифенилантрацена и перилена в сравнении с индивидуальными фазами. Показано, что сокристалл перилена и дифенилантрацена имеет максимум фотолюминесценции на ~ 550 нм и квантовый выход 45%, что близко значениям для β -формы перилена. Продемонстрировано, что сокристаллизация является перспективным подходом для оптимизации структуры и свойств органических полупроводниковых материалов, однако необходим рациональный выбор соответствующих и совместимых материалов. С помощью методов квантовохимических расчетов изучены поверхности потенциальной энергии для всех исследуемых систем, выявлены ключевые внутри- и межмолекулярные взаимодействия.

Проведено моделирование транспорта заряда в исследуемых материалах. Найдены наиболее перспективные соединения из серии, имеющие наивысшую подвижность зарядов и наименьшую анизотропию соответственно. Установлено, что перилен обладает значительно меньшей энергией реорганизации по сравнению с дифенилантраценом. Вычислены соответствующие интегралы переноса в различных слоях сокристалла перилена и дифенилантрацена. Установлено, что перенос зарядов в сокристаллах перилена и дифенилантрацена наиболее эффективен в слое перилена.

Исследован транспорт заряда для всех исследуемых материалов - изготовлены и исследованы органические полевые транзисторы в геометрии с верхним затвором и верхними электродами, а также в геометрии с нижним затвором и верхними электродами. Устройства на основе монокристаллов 2,2'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис(5-фенилфуран)а и 2,2'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис[5-(4-фторфенил)фуран]а проявили подвижность р-типа 0.06 и 0.03 $\text{см}^2/\text{Вс}$, соответственно. Показано, что при увеличении количества фторных заместителей происходит ухудшение дырочного транспорта, однако впервые для фуран-фениленовых соолигомеров продемонстрирован транспорт электронов, а также получены и исследованы перспективные амбиполярные полупроводниковые материалы. Показано, что наиболее перспективным соолигомером из представленной серии выступает 2,2'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис[5-(3,5-дифторфенил)фуран] для которого установлены значения подвижности дырок на уровне $\sim 0.001 \text{ см}^2/\text{Вс}$, а электронов 0.011 $\text{см}^2/\text{Вс}$. Для тиюфен-фениленового соолигомера с триметилсилильными группами показан дырочный тип проводимости с максимальной и средней подвижностью зарядов $\sim 0.05 \text{ см}^2/\text{Вс}$ и $\sim 0.03 \text{ см}^2/\text{Вс}$. Для сокристаллов перилена и дифенилантрацена показан дырочный транспорт зарядов с подвижностью $\sim 0.02 \text{ см}^2/\text{Вс}$. Изготовлены и изучены растворные тонкопленочные транзисторы на основе серии фторсодержащих фуран-фениленов с различными диэлектрическими слоями. Для производного 5,5'-(2,5-дифтор-1,4-фенилен)бис(2-(4-фторфенил)фуран)а показана дырочная подвижность на уровне $10^{-5} \text{ см}^2/\text{Вс}$.

Разработан синтетический подход для управления самодопированием, основанный на дизайне гетероарилена-виниленового соолигомера с центральным этиленовым фрагментом, который можно получить комбинацией реакций кросс-сочетания и Мак-Мерри. Установлено, что использование реакции Мак-Мерри на последней стадии позволяет получить более чистый продукт и минимизировать концентрацию люминесцентных самодопантов. Полученные материалы охарактеризованы комплексом физико-химических методов, подтверждена идентичность полученных разными способами образцов и фазовый состав. Показано, что образцы 1,2-бис(5-(4-октилфенил))тиофен-2-ил)этена, полученные обоими способами имеют практически идентичные спектры поглощения и фотолюминесценции в растворе и квантовый выход фотолюминесценции 38%. Показано, что с помощью смешивания полученных материалов можно контролировать оптические свойства. Разработан подход для улучшения кристаллизации 1,2-бис(5-(4-октилфенил))тиофен-2-ил)этена с использованием метода наклонной подложки. Показано, что кристаллизация на наклонных подложках позволяет увеличить продольный размер кристаллов и влияет на их ориентацию на подложке. Изучен транспорт зарядов в полученных пленках. Обнаружен дырочный тип проводимости с подвижностью заряда $\sim 0,1 \text{ см}^2/\text{Вс}$. Таким образом, материалы на основе 1,2-бис(5-(4-октилфенил))тиофен-2-ил)этена обладают высоким потенциалом для получения органических полупроводников с контролируемым легированием, кристаллизацией и настраиваемыми оптическими свойствами.

Выявлены критерии совместимости молекул для осуществления молекулярного легирования. Показано, что молекулярная планарность, короткая молекулярная ось, а также фторные заместители являются критичными для получения допированных сокристаллов. Однако, длинная молекулярная ось допанта, количество, расположение и тип ароматических фрагментов, природа гетероатома и необъемные терминальные заместители не влияют на совместимость молекул матрицы хозяина и допанта. Таким образом, на основании проделанной работы были разработаны принципы и рекомендации для подбора допантов к

конкретной молекуле «хозяина», руководствуясь его химической структурой и природой для получения допированных светоизлучающих полупроводниковых материалов.

Изучена совместная кристаллизация соединений из библиотеки донорно-акцепторных систем на основе соолигомеров, олигоаценов и коммерчески доступных молекул. Выявлены комбинации материалов, позволяющие получать молекулярные сокристаллы. Полученные образцы изучены методами фотолюминесценции в твердом теле и рентгеновской дифракции. Установлено, что наличие фторных заместителей препятствует эффективной сокристаллизации донорно-акцепторных систем на основе гетероарил-содержащих соолигомеров. Показано, что в ходе совместной кристаллизации фторсодержащих молекул происходит разделение фаз. Однако, в случае использования циано-замещенных акцепторных молекул наблюдается эффективная сокристаллизация что показано на примере тетрацианохинодимера.

Проект РФФ 21-73-00287 «Управление структурой органических сопряженных молекул методом добавок»

Во второй год работы исследовалось влияние структурно-родственных добавок на кристаллизацию следующих органических оптоэлектронных материалов: пирена, антрацена, 9,10-дифенилантрацена, рубрена и 1,4-бис{5-[4-(трифторметил)фенил]фуран-2-ил}бензола. Все кристаллы были получены методом диффузии паров из системы толуол/iPrOH, где iPrOH использовался в качестве осадителя. Концентрация добавок варьировалась до 5 мол% по отношению к хозяину. Время роста кристаллов составляло 3 дня. Соединения добавки были выбраны из органических π-сопряженных малых молекул по принципу разной длины и ширины молекулы, кристаллической упаковки и молекулярной планарности. Наиболее интересные результаты были получены при исследовании кристаллизации 9,10-дифенилантрацена (DPA). 9,10-дифенилантрацен (DPA) является непланарным люминесцентным π-сопряженным материалом, кристаллизующимся в трех полиморфных модификациях (термодинамически стабильная α-форма, и метастабильные β- и γ-формы). α-форма имеет морфологию призмы, β- и γ-формы – пластинки. Метастабильные β- и γ-формы DPA имеют схожие параметры элементарной ячейки и исходя из литературных данных кристаллизуются как смесь при сублимации и из расплава.

Использование пирена (PYR), перилена (PRN), антрацена (ANT) и рубрена (RUB) не дает воспроизводимый эффект на кристаллизацию полиморфных модификаций DPA. И только использование тетрацена в разных концентрациях в качестве добавки воспроизводимо позволяет получить крупные кристаллы (около 1 см) всех трех полиморфных модификаций DPA, что было показано впервые. При концентрации тетрацена ниже 1%, α-DPA кристаллизуется в форме пластинок с главной гранью (111). При насыщенных концентрациях тетрацена (3 мол%) кристаллизуются пластинки относящиеся к β-DPA и при концентрациях (1-2%) кристаллизуются пластинки γ-DPA. Полученные результаты подтверждены данными монокристалльной и порошковой рентгеновской дифракции. Механизм влияния тетрацена на полиморфизм DPA был предложен исходя из морфологии кристаллов DPA и структуры его со-кристаллов.

При со-кристаллизации DPA с пиреном был получен их со-кристалл (PYR-DPA) в соотношении 1:1 со слоистой структурой и чередующимися слоями DPA и PYR. Структура со-кристалла оказалась изоструктурна со-кристаллу DPA с периленом, полученным в первый год работы (PRN-DPA, CSD-QIFKAV) [Additive-Assisted Perylene Polymorphism Controlled via Secondary Bonding Interactions, CrystGrowth&Des, <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c01501>]. Со-кристаллы кристаллизуются в моноклинной группе симметрии P21/c и имеют схожие параметры элементарной ячейки. Расположение молекул DPA в со-кристаллах идентично, что хорошо видно при наложении фрагментов кристаллических структур. Слои пирена и перилена имеют похожую паркетную упаковку, с идентичным наклоном молекул и межмолекулярными взаимодействиями со слоем DPA. Паркетная упаковка пирена в со-кристалле реализуется только за счет образования C-H...π межмолекулярных

взаимодействий со слоем DPA, об этом говорят большие межмолекулярные расстояния между молекулами пирена в слое. Кроме того, паркетная упаковка является не типичной для пирена, поскольку в его полиморфных модификациях молекулы образуют пи-стекинг паркетную упаковку или просто пи-стекинг. Данный эффект образования со-кристаллов DPA может быть использован для темплатной кристаллизации новых полиморфных форм пирена с паркетной упаковкой, или других π-сопряженных малых молекул. Со-кристалл демонстрирует высокий квантовый выход фотолюминесценции порядка 51%, который является больше, чем для со-кристалла перилена и DPA (PRN-DPA, 45%). Более высокий квантовый выход фотолюминесценции реализуется за счет менее плотной паркетной упаковки слоя пирена по сравнению с паркетным слоем перилена.

Возвращаясь к кристаллизации полиморфных модификаций DPA, был предложен механизм влияния тетрацена посредством изучения морфологии кристаллов DPA. Предположительно, при зародышеобразовании полиморфной α-формы DPA (которая кристаллизуется без добавок) происходит адсорбция тетрацена на слое (111) и ингибирование роста этой грани с изменением упаковки α-формы DPA на слоистую упаковку β- и γ-форм DPA, чья ширина межмолекулярного слоя сопоставима с размером молекулы тетрацена (около 10 Å).

Кристаллизация пирена (PYR), антрацена (ANT) и 1,4-бис{5-[4-(трифторметил)фенил]фуран-2-ил}бензола (CF3-FP5) методом структурно-родственных добавок не привела к направленной кристаллизации их полиморфных модификаций или появлению новых полиморфных модификаций согласно данным порошковой рентгеновской дифракции. Из чего был сделан вывод, что метод добавок работает для соединений, имеющих сопутствующий полиморфизм при одинаковых условиях.

При кристаллизации рубрена, во всех случаях получалась смесь его триклинной формы I и ромбической. Кристаллизация в присутствии антрацена и тетрацена преимущественно дает триклинную форму I рубрена, в присутствии DPA – ромбическую форму. К сожалению, из-за невозможность отличить кристаллы этих двух форм визуально (обе формы имеют морфологию иголок/удлиненных призм красного цвета) и определить индексы Миллера, мы не смогли предложить определенные механизмы влияния добавок на полиморфизм рубрена.

Проект РНФ 23-73-10015 «Диазафлуорены для органической оптоэлектроники и сенсорики» Проект получен в 2023 году.

Аннотация из заявки:

Органические оптические и электронные устройства и «умные» материалы набирают все большую популярность в различных областях науки и технологий. Активно используются и продолжают развиваться технологии органических светоизлучающих диодов, органических солнечных элементов, лазеров, сенсоров, недорогих и легких чипов, полевых и светоизлучающих транзисторов. Для эффективного функционирования подобных устройств необходимы яркие люминесцентные материалы, обладающие необходимыми функциональными свойствами: эффективным транспортом зарядов, вариативностью, механо/флуорохромизмом и сенсорными свойствами. Дизайн таких материалов, изучение подходов к их синтезу, а также исследование их физико-химических, полупроводниковых, комплексообразующих и сенсорных свойств является актуальной задачей для современной науки.

В ходе реализации проекта впервые будет проведено получение и систематическое мультидисциплинарное исследование библиотеки производных диазафлуоренов с различными положениями гетероатомов, типом сочленения и заместителями. Производные флуорена, благодаря жесткой структуре, возможности функционализации и доступности являются одними из наиболее «удобных» и перспективных структурных блоков для получения органических сопряженных малых молекул и полимеров, однако производные диазафлуорена и производные флуоренилидена систематически не изучались. Данные структурные фрагменты представляют большой интерес, как с фундаментальной, так и с

практической точки зрения, поскольку введение атомов азота в сопряженные фрагменты может привести к улучшению акцепторных свойств, снижению энергии граничных орбиталей, улучшению планарности и конформационному разнообразию, сенсорным, комплексообразующим и др. свойствам. Все эти явления являются востребованными для материаловедения и требуют детального систематического исследования, во-первых, для формирования понимания закономерностей «структура-свойства», и, во-вторых, для получения новых материалов с уникальными функциональными свойствами. Для достижения целей проекта будет использоваться мультидисциплинарный подход, включающий тонкий органический синтез, физико-химические исследования, квантово-химические расчеты, исследование кристаллической структуры и фазового поведения полученных материалов, в том числе при воздействии внешних стимулов, исследование электронных, электрохимических, полупроводниковых и оптических характеристик материалов.

Целевые соединения будут получены, выделены и охарактеризованы с использованием современного инструментария синтетической и физической органической химии с применением реакций кросс-сочетания, конденсации и др. С использованием методов кристаллизации из раствора, а также метода физического парового транспорта (ФПТ) будут получены кристаллические образцы исследуемых соединений, будет исследована их структура и морфология с использованием методов микроскопии. Методом рентгеноструктурного анализа будет установлена кристаллическая структура исследуемых соединений. Оптические свойства будут исследоваться с помощью УФ- и флуоресцентной спектроскопии в растворе и твердой фазе. Сенсорные свойства полученных соединений и материалов будут исследоваться в растворе различных аналитов и твердой фазе при воздействии различных стимулов. Полупроводниковые свойства полученных материалов будут исследованы с использованием метода органических полевых транзисторов различной архитектуры. С помощью методов квантово-химических расчетов будет исследована молекулярная структура, торсионные барьеры, энергии граничных орбиталей и перенос заряда. Будут выявлены наиболее эффективные положения атомов азота в флуоренах, также наиболее выгодные для тех или иных применений варианты сочленения в линейные, конформационно-подвижные, планарные, замещенные структуры для получения перспективных материалов для органической фотоники, электроники и сенсорики.

Проект РНФ 23-73-01263 «Индукцированная темплатом кристаллизация органических полупроводников» Проект получен в 2023 году.

Аннотация из заявки:

Органическая электроника привлекательна не только за счет своих высоких оптоэлектронных характеристик и возможности использования в качестве бионических систем, но и за счет методов нанесения материалов из раствора, тогда как неорганическая электроника обычно требует при производстве высоких температур и вакуума. Органические материалы можно наносить, используя печать на струйном принтере, распыление и др. Используя такой подход можно создавать светоизлучающие устройства и полевые транзисторы большой площади. Поэтому разработка новых методов управления процессом кристаллизации из раствора важно для улучшения кинетики зародышеобразования кристаллов и для получения желаемых упорядоченных систем, а иногда и новых полиморфных модификаций.

Предыдущий проект РНФ автора был посвящен исследованию метода структурно-родственных добавок на кристаллизацию органических полупроводников, где мы показали [DOI: 10.1021/acs.cgd.2c01501], что использование 9,10-дифенилантрацена (DPA) приводит к направленной кристаллизации бета метастабильного полиморфа перилена, в работе также удалось получить их со-кристалл, чья структура помогла понять, что DPA выступает в качестве темплата для кристаллизации паркетной упаковки бета-перилена. Новый проект,

относящийся к развитию метода темплатной кристаллизации является продолжением развития методов кристаллизации органических полупроводников. Кристаллизация на поверхности темплата относится к гетерогенному зародышеобразованию кристаллов растворенного вещества, темплат вводится в раствор преднамеренно или появляется естественным образом в процессе кристаллизации. Данный метод более детально изучен в технологиях приготовления лекарственных субстанций и в качестве метода позволяющего контролировать зародышеобразование и полиморфизм во время производства фармацевтических ингредиентов [doi.org/10.1039/C9CE00404A], однако для области органической электроники метод применяется впервые.

Основными поверхностными факторами гетерогенной кристаллизации на поверхности темплата являются эпитаксия (сходство кристаллической структуры молекул зародышеобразующего растворенного вещества со структурой темплата), топография поверхности (поры, сколы, узоры на поверхности) и химия поверхности (функциональные группы, межмолекулярные взаимодействия), а также пересыщение и природа растворителя. Компьютерное моделирование взаимодействий между растворенным веществом и кристаллом темплата показало, что химия поверхности оказывает большее влияние на индуцированное темплатом зародышеобразование по сравнению с эпитаксиальными взаимосвязями [doi.org/10.1039/C5CE01080B].

В нашей работе по гранту (2021-2023 гг) удалось получить со-кристалл перилена-9,10-дифенилантрацен (PRN-DPA), который имеет слоистую упаковку с попеременным чередованием слоев DPA и PRN. Слой перилена в со-кристалле имеет упаковку схожую с упаковкой *beta*-перилена, поэтому использование монокристаллов со-кристалла в качестве подложки вероятно будет способствовать кристаллизации *beta*-PRN. Однако, интересным является вопрос, можно ли получить новую форму DPA при использовании кристаллов со-кристалла в качестве темплата? Можно ли влиять на морфологию кристаллов, на преимущественный рост вдоль других направлений? Можно ли получить новый полиморф рубрена, или его направленно кристаллизовать, так как методом добавок удастся рубрен кристаллизуется как смесь трех полиморфов: триклинного (I), ромбического и моноклинного.

Таким образом, в данном проекте планируется исследование темплатной кристаллизации органических полупроводников, в качестве темплатов будут использованы монокристаллы пирена, перилена, антрацена, 9,10-дифенилатрацена, тетрацена и рубрена. Данный набор соединений позволит проанализировать влияние эпитаксии и химии поверхности на кристаллическую структуру, морфологию и получение новых полиморфов полупроводниковых соединений.

Лаборатория фотоактивируемых процессов

Заведующий лабораторией – к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич

Государственное задание. В ходе работы по проекту за отчетный период было показано, что 3-замещенные индолизил-1-фосфонаты и 2-фенил индолизил-1-фосфонаты могут быть получены в результате окислительного [3+2]циклоприсоединения метилитов пиридиния с диэтил этинилфосфонатом и 2-фенилэтинилфосфонатом. Диэтил этинилфосфонат заметно более активен, чем 2-фенилэтинилфосфонат, а диэтил гексин-1-ил-1-фосфонат, фактически, в данную реакцию циклоприсоединения не вступает.

Изучено механохимическое фторирование напроксена и его солей реагентом Selectfluor (F-TEDA-BF₄). Реакция напроксена с избытком Selectfluor дает с высоким выходом продукт дифторирования - 2-(5,5-дифтор-6-оксо-5,6-дигидронафталин-2-ил)пропионовую кислоту. Использование небольшого количества таких добавок, как Al₂O₃, SiO₂, M₂CO₃ (M = Na, K, Rb, Cs), а также ионных жидкостей (ИЖ), краун-эфиров и N-оснований увеличивает скорость реакции напроксена с Selectfluor и долю продукта монофторирования по сравнению с продуктом дифторирования.

Подготовлена обзорная работа, обобщающая результаты последних лет по использованию карбокатионов, как экологичных безметалльных аналогов кислот Льюиса. А также две обзорных работы, обобщающих результаты последних лет по механохимическому галогенированию органических соединений и, в частности, гетероциклических соединений.

РНФ № 23-14-00358. Рук. Ломзов А. А., ИХБФМ СО РАН

В результате выполнения работ на первом этапе осуществлен синтез новых олигонуклеотидных производных ряда имидазолов и начато изучение их свойств. Исследованы свойства ранее предложенных к синтезу производных олигонуклеотидов, содержащих межнуклеотидные N-бензимидазольные или бензокса/(тия)зольные фосфорамидные группы. I. Синтетический блок 1. Разработаны методы синтеза и получены пять новых азидов: нафтилимидазольный, фенантроимидазольный, нитробензимидазольный, кофеиновый и тетрафторпиридиновый - потенциальных модификаторов олигонуклеотидов. Структуры полученных азидов были подтверждены ¹H- и, в некоторых случаях, ¹³C- ЯМР, а также ИК спектрами. Нарботаны в достаточных количествах для синтезов (1-3 г), ранее апробированные бензоазольные азиды: 2-азидобензимидазола, 2-азидобензотиазола и 2-азидобензоксазола. 2. Показана возможность реакции новых азидов с трехвалентным фосфором (реакция Штаудингера) на модельных соединениях. Установлены характерные времена реакции. С использованием новых азидов показана возможность и высокая эффективность синтеза четырех типов новых производных олигонуклеотидов, содержащих вышеописанные группы. В случае одного из азидов необходима оптимизация условий синтеза. Для одного азидо-модификатора установлена возможность получения производных олигонуклеотидов в ходе автоматического твердофазного амидофосфитного синтеза в реакции полученных азидов с трехвалентным фосфором (реакция Штаудингера) без значительных изменений стандартных протоколов получения модифицированных олигомеров. Синтезированы наборы олигонуклеотидов (22 олигонуклеотида с новыми модификациями, 23 нативных и 134 бензоазольных олигонуклеотида) в количествах, необходимых для проведения физико-химических и молекулярно-биологических исследований. II. Блок физико-химических исследований 1. Изучены оптические и флуоресцентные свойства новых олигонуклеотидных производных. Определен вклад модифицирующих остатков в коэффициенты молярной экстинкции олигонуклеотидов. Для разных модификаций он составил от 3040 до 13270 М⁻¹ см⁻¹ (на длине волны 260 нм). Получены спектры поглощения и флуоресценции олигонуклеотидов их комплексов с комплементарными цепями НК. Показано, что олигонуклеотидные производные, содержащие остатки 1H-нафто[2,3-d]имидазол или 2-

азидофенантроимидазола обладают потенциалом для использования в качестве флуоресцентных зондов. Охарактеризована вторичная структура методом кругового дихроизма шести типов производных олигонуклеотидов. Показано отсутствие значительных нарушений В-формы двойной спирали ДНК у комплексов модифицированных олигонуклеотидов, несущих от одной до трех модификаций. 2. Определено влияние модификаций на термодинамическую стабильность комплексов модифицированных олигонуклеотидов с комплементарными цепями НК. Показана возможность описания формирования комплексов бензоазольных олигонуклеотидов с ДНК в рамках приближения модели двух состояний. Установлено, что для большинства модификаций, за исключением олигомеров содержащих 2,3,5,6-тетрафторпиридин, наблюдается снижение термостабильности дуплексов 8-, 10 и 12-звенных олигонуклеотидов при введении модификации в среднем на 3-5 градусов в расчете на одну модификацию. Для протяженных олигонуклеотидов (20 нт. звеньев) такое снижение составляет до 2.5 градусов в расчете на одну модификацию. Влияние модификаций на термостабильность зависит от нуклеотидов, ее окружающих. 3. Оработан и оптимизован метод определения значений рКа для применения к модифицированным по фосфатным остаткам олигонуклеотидов. Он основан на анализе изменения спектров оптического поглощения олигонуклеотидов при варьировании рН буферного раствора. С его использованием определены величины рКа для ранее синтезированных и новых производных олигонуклеотидов. Величины рКа для разных фрагментов модифицированных фосфатных остатков лежат в диапазоне от 3 до 10.5. Результаты были использованы для проведения молекулярно-динамического моделирования. 4. Методами молекулярной динамики изучена структура и динамика олигонуклеотидных производных. Разработан подход, позволяющий адаптировать проведение МД расчетов для различных производных олигонуклеотидов, несущих модифицированные остатки фосфорной кислоты. Проведено моделирование бензоазольных олигонуклеотидов и их комплементарных комплексов с ДНК. Установлено, что в соответствии с данными спектроскопии кругового дихроизма, значимых изменений структуры и динамики комплексов при введении в структуру модификаций не происходит. III. Блок молекулярно-биологических исследований 1. Исследованы субстратные свойства N-бензимидазольных или бензокса/(тия)зольных (бензоазольных) олигонуклеотидных производных по отношению к Taq ДНК-полимеразе. Определены наиболее важные положения в структуре модифицированных олигонуклеотидов (выступающего как праймером, так и матрицей), влияющие на удлинение праймера. Показано, что наличие одной модификации в структуре праймера в различных положениях слабо влияет на эффективность его удлинения. Введение двух модификаций на 3'-конце праймера существенно снижает эффективность элонгации, а введение в дополнение к одной модификации одонуклеотидного несоответствия, во многих рассмотренных случаях, практически терминирует удлинение. 2. Изучено влияние наличия, положения и числа модификаций на эффективность и специфичность определения мутаций KRAS методом аллель-специфической ПЦР с использованием TaqMan зондов. Установлены закономерности влияния модификаций и мисматчей на параметры АС-ПЦР. Наиболее эффективными для дальнейшего применения в АС-ПЦР оказались бензоксазольные и бензотиазольные модификации. Установлено что такие модифицированные олигонуклеотиды-праймеры способны повысить специфичность ПЦР без потери чувствительности за счет синергетического эффекта с дополнительным мисматчем, повышая надежность клинического анализа АС-кПЦР. 3. Исследована устойчивость созданных производных олигонуклеотидов к действию нуклеаз сыворотки. Время полудеградациии нативного додекамера ДНК составляет около 4 часов, в то время как самые неустойчивые N-бензимидазол-содержащие (N) олигонуклеотиды имеют время полупревращения около 15 часов, а самые устойчивые N-бензотиазольные (S) олигомеры через 24 часа инкубации в 10% FBS деградируют только на 15-20%. Устойчивость к действию нуклеаз увеличивается для олигомеров, содержащих большее число модифицированных межнуклеотидных фосфатных остатков. 4. Изучена возможность расщепления РНК в

комплексах, содержащих N-бензимидазольные или бензокса/(тия)зольные (бензоазольные) производные олигонуклеотидов с помощью РНКазы Н. Определено влияние положения и числа модификаций на эффективность расщепления РНК. Установлено, что сохраняется возможность рекрутирования РНКазы Н комплексами фосфорамидобензоазольных олигонуклеотидов с РНК. При этом эффективность расщепления РНК зависит от типа модификаций и снижается при увеличении числа модификаций, что позволяет регулировать скорость деградации РНК. Таким образом, синтезирован и охарактеризован ряд новых азидов для введения в структуру олигонуклеотидов с использованием реакции Штаудингера. С их использованием синтезировано пять новых типов производных олигодезоксирибонуклеотидов, несущих модифицированный фосфатный остаток. Для синтезированных аналогов нуклеиновых кислот, в том числе содержащих фосфорамидные группы N-бензоазолов, изучены физико-химические и молекулярно-биологические свойства. Показана возможность и высокая эффективность применения N-бензоазольных производных в качестве праймеров в системе анализа методом АС-ПЦР при выявлении точечных мутаций в гене KRAS. Установлена перспективность их дальнейшего применения в системах ПЦР анализа. Кроме того, фосфорамидные бензоазольные модификации показывают потенциал для их применения в качестве элементов терапевтических нуклеиновых кислот.

Сведения о публикациях Института в 2023 году

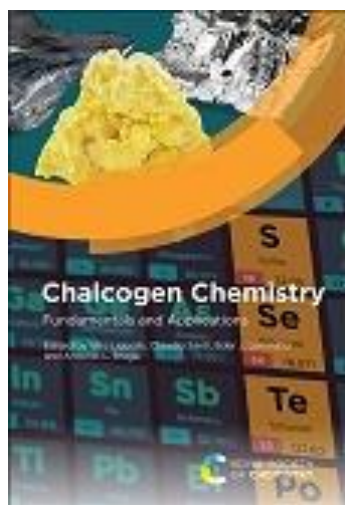
Монографии и главы в научных книгах



Лаев С.С., Салахутдинов Н.Ф.

Препаративная химия природных фенольных соединений. Ч.1. Простые фенолы, фенолоальдегиды и фенолкарбоновые кислоты, гидроксиацетофенолы, гидроксифенилуксусные кислоты, тирозол, гидрокситирозол.

Российская Академия наук, Сибирское отделение, Новосибирский институт органической химии. - Академиздат Новосибирск, 2023 - 336 с, 28 усл. п. листов



Zibarev A.V.

Chapter 7: Chalcogen–Nitrogen Heterocyclic Radicals, Pp. 168-186. In Book: Chalcogen Chemistry: Fundamentals and Applications, Published: 15 Feb 2023

<https://doi.org/10.1039/BK9781839167386-00168>

Обзоры в зарубежных и отечественных журналах

1. S. Dragomanova, V. Andonova, K. Volcho, N. Salakhutdinov, R. Kalfin, L. Tancheva
Therapeutic Potential of Myrtenal and Its Derivatives-A Review
Life 2023, 13(10), 2086; (This article belongs to the Special Issue Novel Insights into Medical Oncology), doi:[10.3390/life13102086](https://doi.org/10.3390/life13102086)
2. G.I. Borodkin
Mechanochemical synthesis of halogenated heterocyclic compounds
Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2023, V. 59, N 8, Pp 525–533
(Translated from *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, 2023, 59(8), 525–533), doi:[10.1007/s10593-023-03227-6](https://doi.org/10.1007/s10593-023-03227-6)
3. G. Audran, E.G. Bagryanskaya, R. Michelle, L. Coote, O. Guselnikova, C.L. Hammill, S.R-A. Marque, P. Melletti, P.S. Postnikov
Dynamic Covalent Bond: Modes of Activation of the C-ON Bond in Alkoxyamines
Progress in Polymer Science, V. 144, September 2023, 101726, doi:[10.1016/j.progpolymsci.2023.101726](https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2023.101726)
4. Г.И. Бородкин
Механохимический синтез галогенорганических соединений: взгляд синтетика
Успехи химии. 2023. Т. 92. № 9. RCR5091.
(Mechanochemical synthesis of organohalogen compounds: a synthetic chemist's view G I Borodkin/ G I Borodkin// Russian Chemical Reviews, 2023, 92 (9), RCR5091), doi:[10.59761/RCR5091](https://doi.org/10.59761/RCR5091)
5. 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](https://doi.org/10.57634/RCR5056?locatt=label:RUSSIAN)
(ANTIVIRAL PROPERTIES OF DITERPENES AND THEIR DERIVATIVES/ O.I. Yarovaya, S.S. Laev, N.F. Salakhutdinov// Russian Chemical Reviews, 2023, 92 (1), RCR5056), doi: [10.57634/RCR5056](https://doi.org/10.57634/RCR5056)

Список статей, опубликованных в 2023 году в журналах с IF более 3.0

	Авторы	Название статьи	Журнал	DOI	IF
1.	N. Troshkova, L. Politsanskaya, I. Bagryanskaya, I. Chuikov, Ji. Wang, P. Ilyina, M. Mikhalski, Ia. Esaulkova, A. Volobueva, V. Zarubaev	Fluorinated 2-arylchroman-4-ones and their derivatives: synthesis, structure and antiviral activity	<i>Molecular Diversity</i>	10.1007/s11030-023-10769-6	3.8
2.	P.V. Nikulshin, A.Yu. Makarov, I.P. Koskin, Ch.S. Becker, M.S. Kazantzev, J. Beckmann, Ya. Balmohammadi, S. Grabowsky, S. Mebs, O.V. Naumova, D.Yu. Protasov, K.A. Svit, I.G. Irtegova, E.A. Radiush, I.Yu. Bagryanskaya, L.A. Shundrin, A.V. Zibarev	1,2,3,4-Tetrafluorobiphenylene: A Prototype Janus-Headed Scaffold for Ambipolar Materials	<i>ChemPlusChem</i>	10.1002/cplu.202300692	3.4
3.	S.S. Kirikovich, E.V. Levites, A.S. Proskurina, G.S. Ritter, S.E. Peltek, A.R. Vasilieva, V.S. Ruzanova, E.V. Dolgova, S.G. Oshihmina, A.V. Sysoev, D.I. I. Koleno, E.D. Danilenko, O.S. Taranov, A.A. Ostanin, E.R. Chernykh, N.A. Kolchanov, S.S. Bogachev	The Molecular Aspects of Functional Activity of Macrophage-Activating Factor GcMAF	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms242417396	5.6
4.	A.D. Moralev, O.V. Salomatina, I.V. Chernikov, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova, A.V. Markov	A Novel 3-meta-Pyridine-1,2,4-oxadiazole Derivative of Glycyrrhetic Acid as a Safe and	<i>ACS Omega</i>	10.1021/acsomega.3c06202	4.1

		Promising Candidate for Overcoming P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance in Tumor Cells			
5.	D. Sergeevichev, M. Vasiliyeva, E. Kuznetsova, B. Chelobanov	Preservation of Mechanical and Morphological Properties of Porcine Cardiac Outflow Vessels after Decellularization and Wet Storage	<i>Biomimetics</i>	10.3390/biomimetics8030315	4.5
6.	S. Miroshnichenko, M. Pykhtina, A. Kotliarova, A. Chepurnov, A. Beklemishev	Engineering a New IFN-ApoA-I Fusion Protein with Low Toxicity and Prolonged Action	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28248014	4.6
7.	V.S. Glukhacheva, S.G. Il'yasov, D.S. Il'yasov, E.E. Zhukov, I.V. Eltsov, A.A. Nefedov	A New Approach for the Synthesis of 2,3,4a,6,7,8a,9,10-Octaaza-4,8-dioxo-3,4,4a,7,8,8a,9,9a,10,10a-decahydroanthracene and High-Energy Performance Characterization of Its Dinitramide Salt	<i>Materials</i>	10.3390/ma16237437	3.4
8.	M. Tyurin, E. Chernyak, O. Tomilova, Kh. Tolokonnikova, S.M. Malysh, E. Khramova, S. Morozov, V. Kryukov	The Fungus Beauveria bassiana Alters Amounts of Sterols, Fatty Acids, and Hydroxycinnamic Acids in Potato Solanum tuberosum	<i>Plants</i>	10.3390/plants12233938	4.5
9.	I. Zayakin, G. Romanenko, I. Bagryanskaya, B. Ugrak, M. Fedin, E. Tretyakov	Catalytic System for Cross-Coupling of Heteroaryl Iodides	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28227661	4.6

		with a Nitronyl Nitroxide Gold Derivative at Room Temperature			
10.	E. Shutovskaya, Yu. Ustimenko, A. Tkachev, Ju. Burykina, A. Agafontsev, A. Lastovka, D. Polovyanenko, T. Sukhikh	Unusual Ring Opening of Bicyclic Terpenes during Pd-catalyzed Coupling with Aromatic Halides	<i>Advanced Synthethys and Catalysis</i>	10.1002/adsc.202300594	5.4
11.	A.V. Podturkina, O.V. Ardashov, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov	A New Stereoselective Approach to the Substitution of Allyl Hydroxy Group in para-Mentha-1,2-diol in the Search for New Antiparkinsonian Agents	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28217303	4.6
12.	J. Flores Martinez, M. Grana, M. Maggio, R.C. Mille, S.V. Sundramoorthy, M. Krzykawska-Serda, E. Pearson, B. Aydogan, R.R. Weichselbaum, V.M. Tormyshev, M. Kotecha, H.J. Halpern, I. Gertsenshteyn, B. Epel, M. Giurcanu, E. Barth, J. Lukens, K. Hall	Absolute oxygen-guided radiation therapy improves tumor control in three preclinical tumor models	<i>Front. Med.</i>	10.3389/fmed.2023.1269689	3.9
13.	O.I. Yarovaya, A.S. Filimonov, D.S. Baev, S.S. Borisevich, V.Yu. Chirkova, A.V. Zaykovskaya, E.D. Mordvinova, S.V. Belenkaya, D.N. Shcherbakov, O.A. Luzina, O.V. Pyankov, N.F. Salakhutdinov	Usnic acid based thiazole-hydrazones as multi-targeting inhibitors of a wide spectrum of SARS-CoV-2 viruses	<i>New J. Chem.</i>	10.1039/D3NJ03598K	3.3
14.	Ji. Li, V. Krasnov, E. Karpova, R. Andreev, A. Genaev, E. Romyantseva, I. Shundrina, V. Romanov, G. Selivanova	Fluorinated 2,3-diaminophenazines fluorescence from green to red depending on	<i>New J. Chem.</i>	10.1039/D3NJ02875E	3.3

		the number of F atoms in the ring bearing NH2 groups.			
15.	Yu.Aleksandrova,A. Munkuev,E. Mozhaitsev,E. Suslov,K. Volcho,N. Salakhutdinov,M. Neganova	Hydroxamic Acids Containing a Bicyclic Pinane Backbone as Epigenetic and Metabolic Regulators: Synergizing Agents to Overcome Cisplatin Resistance	<i>Cancers</i>	10.3390/cancers15204985	5.2
16.	A.L. Zakharenko, N.S. Dyrkheeva, O.A. Luzina, A.S. Filimonov, E.S. Mozhaitsev, A.A. Malakhova, S.P. Medvedev, S.M. Zakian, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	Usnic Acid Derivatives Inhibit DNA Repair Enzymes Tyrosyl-DNA Phosphodiesterases 1 and 2 and Act as Potential Anticancer Agents	<i>Genes</i>	10.3390/genes14101931	3.5
17.	S.V. Valiulin, A.A. Onischuk, A.P. Pyryaeva, S.V. An'kov, A.M. Baklanov, N.N. Shkil, E.V. Nefedova, K.S. Ershov, T.G. Tolstikova, G.G. Dultseva	Aerosol Inhalation Delivery of Ag Nanoparticles in Mice: Pharmacokinetics and Antibacterial Action	<i>Antibiotics</i>	10.3390/antibiotics12101534	4.8
18.	Yu.F. Polienko, S.A. Dobrynin, K.A. Lomanovich, A.O. Brovko, E.G. Bagryanskaya, I.A. Kirilyuk	Origin of Long-Range Hyperfine Couplings in the EPR Spectra of 2,2,5,5-Tetraethylpyrrolidine-1-oxyls	<i>ACS Omega</i>	10.1021/acsomega.3c06090	4.1

19.	N.A. Shekhovtsov, S. Vorob'eva, E.B. Nikolaenkova, A.A. Ryadun, V.P. Krivopalov, Ch. Gourlaouen, M.B. Bushuev	Complexes on the Base of a Proton Transfer Capable Pyrimidine Derivative: How Protonation and Deprotonation Switch Emission Mechanisms	<i>Inorganic Chemistry</i>	10.1021/acs.inorgchem.3c02036	4.6
20.	G.A. Seitimova, A. Shokan, T.G. Tolstikova, N. Zhukova, D.Yu. Korulkin, N.O. Kudrina, Yu.A. Litvinenko, N.D. Meduntseva, N. Terletskaia, T.E. Kulmanov	Antiulcer Activity of Anthraquinone–Flavonoid Complex of Rumex tianschanicus Losinsk	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28052347	4.6
21.	K.V. Odarenko, O.V. Salomatina, I.V. Chernikov, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova, A.V. Markov	Soloxolone Methyl Reduces the Stimulatory Effect of Leptin on the Aggressive Phenotype of Murine Neuro2a Neuroblastoma Cells via the MAPK/ERK1/2 Pathway	<i>Pharmaceuticals</i>	10.3390/ph16101369	4.6
22.	E. A. Radiush, Hu.Wang, E. A. Chulanova, Ya. A. Ponomareva, B.Li, QiaoYu. Wei, G. E. Salnikov, S. Yu. Petrakova, N. A. Semenov, A. V. Zibarev	Halide Complexes of 5,6-Dicyano-2,1,3-Benzoselenadiazole with 1:4 Stoichiometry: Cooperativity between Chalcogen and Hydrogen Bonding	<i>ChemPlusChem</i>	10.1002/cplu.202300523	3.4
23.	M.N. Lvova, D.V. Ponomarev, A.A. Tarasenko, A.V. Kovner, G.A. Minkova, M.A. Tsyganov, M. Li, Ya. Lou, V.I. Evseenko, A.V. Dushkin, I.V. Sorokina, T.G. Tolstikova, V.A. Mordvinov, D.F. Avgustinovich	Curcumin and its supramolecular complex with disodium glycyrrhizinate as potential drugs for the liver fluke infection caused by opisthorchis felineus	<i>Pathogens</i>	10.3390/pathogens12060819	3.7

24.	D.V. Pinakov, G.N. Chekhova, Yu.V. Shubin, V.I. Sysoev, I.V. Yushina, V.D. Tikhova, A.V. Okotrub, L.G. Bulusheva	Effect of Guest Molecules on Thermal Stability and Optical Characteristics of Fluorinated Graphites	<i>The Journal of Physical Chemistry C</i>	10.1021/acs.jpcc.3c04513	3.7
25.	J.P. Dolan, S. Ahmadipour, A.J. C. Wahart, A.Ni. Cheallaigh, S. Sari, Ch. Eurtivong, M.A. Lima, M.A. Skidmore, K.P. Volcho, J. Reynisson, R.A. Field, G.J. Miller	Virtual screening, identification and in vitro validation of small molecule GDP-mannose dehydrogenase inhibitors	<i>RSC Chemical Biology</i>	10.1039/D3CB00126A	4.1
26.	A.A. Okhina, T.E. Kornienko, A.D. Rogachev, O.A. Luzina, N.A. Popova, V.P. Nikolin, A.L. Zakharenko, N.S. Dyrkheeva, A.G. Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	Pharmacokinetic study of Tdp1 inhibitor resulted in a significant increase in antitumor effect in the treatment of Lewis lung carcinoma in mice by its combination with topotecan	<i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i>	10.1016/j.jpba.2023.115731	3.4
27.	M.I. Rogovoy, M.I. Rakhmanova, E.H. Sadykov, Gia.M. Carignan, I.Yu. Bagryanskaya, J. Li, A.V. Artem'ev	Fast and reversible solvent-vapor-induced 1D to 2D transformation in emissive Ag(i)-organic networks† Check for updates	<i>Chem. Commun.</i>	10.1039/D3CC03540A	4.9

28.	A.Y. Sosorev, M. V. Vener, O. G. Kharlanov, E.V. Feldman, O. V. Borshchev, N. I. Sorokina, T. V. Rybalova, S. A. Ponomarenko, D. Y. Paraschuk	Efficient Suppression of Dynamic Disorder in Organic Semiconductors via Electron-Donating and -Withdrawing Substituents	<i>The Journal of Physical Chemistry C</i>	10.1021/acs.jpcc.3c02959	3.7
29.	E.Yu. Schmidt, I.V. Tatarinova, N.A. Lobanova, I.A. Ushakov, I.Yu. Bagryanskaya, B.A. Trofimov	Rapid, room-temperature self-organization of polyarylated 1H-pyrroles from acetylenes and nitriles in the KOBut/DMSO system	<i>Organic & Biomolecular Chemistry</i>	10.1039/D3OB01311A	3.2
30.	A. Komarovskikh, A. Danilenko, A. Sukhikh, A. Berezin, A. Lavrov, B. Selivanov	Tetrabromidocuprate(II) complexes with diprotonated 1-hydroxy-4methyl-2-(pyridin-2-yl)-5-phenylimidazole and 1-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazole ligands: Relationship between the structure and magnetic properties	<i>Journal of Physics and Chemistry of Solids</i>	10.1016/j.jpcs.2023.111618	4

31.	N.B. Asanbaeva, D.S. Novopashina, O.Yu. Rogozhnikova, V.M. Tormyshev, A. Kehl, A.A. Sukhanov, A.V. Shernyukov, A.M. Genaev, A.A. Lomzov, M. Bennati, A. Meyer, E.G. Bagryanskaya	¹⁹ F electron nuclear double resonance (ENDOR) spectroscopy for distance measurements using trityl spin labels in DNA duplexes	<i>Phys. Chem. Chem. Phys.</i>	10.1039/D3CP02969G	3.3
32.	R.V. Ottenbacher, A.G. Medvedev, A.A. Nefedov, K.P. Bryliakov	Why non-heme Mn complexes of amino 2-quinolylmethyl ligands are inactive in oxidation catalysis? An insight from X-ray data	<i>Inorganic Chemistry Communications</i>	10.1016/j.inoche.2023.111282	3.8
33.	N.E. Sannikova, M.I. Kolokolov, T.A. Khlynova, A.S. Chubarov, Yu.F. Polienko, M.V. Fedin, O.A. Krumkacheva	Revealing light-induced structural shifts in G-quadruplex-porphyrin complexes: a pulsed dipolar EPR study	<i>Phys. Chem. Chem. Phys.</i>	10.1039/D3CP01775C	3.3
34.	A.A. Shtro, A.M. Klabukov, A.V. Garshinina, A.V. Galochkina, Yu.V. Nikolaeva, T.M. Khomenko, D.E. Bobkov, A.A. Lozhkov, K.V. Sivak, K.S. Yakovlev, A.B. Komissarov, S.S. Borisevich, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov	Identification and Study of the Action Mechanism of Small Compound That Inhibits Replication of Respiratory Syncytial Virus	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms241612933	5.6
35.	E. Gibadullina, M. Neganova, Yu. Aleksandrova, Hoang Bao Tran. Nguyen, A. Voloshina, M. Khrizanforov, Thu.Nguyen. Thi, E. Vinyukova, K. Volcho, D. Tsypyshev, A. Lyubina, S. Amerhanova, A. Strel'nik, Ju. Voronina,	Hybrids of Sterically Hindered Phenols and Diaryl Ureas: Synthesis, Switch from Antioxidant Activity to ROS Generation and Induction of Apoptosis	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms241612637	5.6

	D. Islamov, R. Zhapparbergenov, N. Appazov, B. Chabuka, K. Christopher, A. Burilov, N. Salakhutdinov, O. Sinyashin, I. Alabugin				
36.	A.N. Sinyakov, E.V. Kostina, D.E. Zaytsev, N.V. Chukanov, G.N. Kamaev, V.P. Bessmeltsev, V.V. Shelkovnikov, E.V. Vasil'ev	New photoacids in microarray synthesis of oligonucleotides	<i>Journal of Saudi Chemical Society</i>	10.1016/j.jscs.2023.101709	5.3
37.	D.V. Zubricheva, S.N. Bizyaev, V.D. Tikhova, A.V. Tkachev	New reagents for selective extraction of Pd(ii) and Au(iii) from acidic media	<i>New J. Chem</i>	10.1039/D3NJ02061D	3.3
38.	D. Dai, V. I Denysenkov, E.G. Bagryanskaya, V.M. Tormyshev, Th.F. Prisner, A.A. Kuzhelev	¹³ C Hyperpolarization of Viscous Liquids by Transfer of Solid-Effect ¹ H Dynamic Nuclear Polarization at High Magnetic Field	<i>J. Phys. Chem. Lett.</i>	10.1021/acs.jpcllett.3c01732	5.7
39.	Ni.K. Kulachenkov, B. Orlioglo, E.S. Vasilyev, S.A. Povarov, A.M. Agafontsev, S. Bachinin, S. Shipilovskikh, A. Lunev, D.G. Samsonenko, V.P. Fedin, K.A. Kovalenko, V.A. Milichko	Metal-mediated tunability of MOF-based optical modulators† Check for updates	<i>Chem. Commun.</i>	10.1039/D3CC02180G	4.9
40.	P.M. Kaletina, A.S. Vinogradov, N.O. Shaparenko, D.A. Parkhomenko, I.K. Shundrina, T.V. Mezhenkova, E.G. Bagryanskaya	Pentafluorophenyl vinyl ketone: Synthesis, radical polymerization, copolymerization, and polymer degradation under ultra-violet irradiation	<i>Journal of Polymer Science</i>	10.1002/pol.20230185	3.4

41.	S. V. Belenkaya, A. Merkulova, O. I. Yarovaya, V. Yu. Chirkova, E. A. Sharlaeva, D. V. Shanshin, E. A. Volosnikova, S. Z. Vatsadze, M. V. Khvostov, N. F. Salakhutdinov, D. N. Shcherbakov	The main protease 3CLpro of the SARS-CoV-2 virus: how to turn an enemy into a helper	<i>Front. Bioeng. Biotechnol.</i>	10.3389/fbioe.2023.1187761	5.7
42.	M. Breygina, O. Luneva, O. Schekaleva, N. Lazareva, K. Babushkina, I. A. Kirilyuk	Pattern of ROS generation and interconversion on wet stigmas in basal and divergent angiosperms	<i>Plant Growth Regulation</i>	10.1007/s10725-023-01033-w	4.2
43.	M. P. Davydova, L. Meng, M. I. Rakhmanova, Zh. Jia, A. S. Berezin, I. Yu. Bagryanskaya, Qi. Lin, H. Meng, A. V. Artem'ev	Strong Magnetically-Responsive Circularly Polarized Phosphorescence And X-Ray Scintillation in Ultrarobust Mn(II)–Organic Helical Chains	<i>Advanced Materials</i>	10.1002/adma.202303611	29.4
44.	A. A. Okhina, A. D. Rogachev, K. S. Kovaleva, O. I. Yarovaya, A. S. Khotkina, E. L. Zavyalov, S. Z. Vatsadze, A. G. Pokrovsky, N. F. Salakhutdinov	Development of an LC-MS/MS-based Method for Quantification and Pharmacokinetics Study on SCID Mice of A Dehydroabietylamine-adamantylamine Conjugate, A Promising Inhibitor of the DNA Repair Enzyme	<i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i>	10.1016/j.jpba.2023.115507	3.4
45.	A. A. Sonina, A. D. Kuimov, N. A. Shumilov, I. P. Koskin, T. Yu. Kardash, M. S. Kazantsev	Additive-Assisted Perylene Polymorphism Controlled via Secondary Bonding Interactions	<i>Crystal Growth & Design</i>	10.1021/acs.cgd.2c01501	3.8

46.	S.S. Ovcherenko, A.V. Shernyukov, D.M. Nasonov, A.V. Endutkin, D.O. Zharkov, E.G. Bagryanskaya	Dynamics of 8-Oxoguanine in DNA: Decisive Effects of Base Pairing and Nucleotide Context	<i>Journal of the American Chemical Society</i>	10.1021/jacs.2c11230	15
47.	R. Nakaoka, K. Kato, K. Yamamoto, H. Yasui, S. Matsumoto, I.A. Kirilyuk, V.V. Khramtsov, O. Inanami, H. Hirata	Electron Paramagnetic Resonance Implemented with Multiple Harmonic Detections Successfully Maps Extracellular pH In Vivo	<i>Analytical Chemistry</i>	10.1021/acs.analchem.2c03194	7.4
48.	R.V. Ottenbacher, D.G. Samsonenko, A.A. Bryliakova, A.A. Nefedov, K.P. Bryliakov	Manganese Catalyzed Direct Regio- and Stereoselective Hydroxylation of 5 α - and 5 β -Androstane Derivatives	<i>Journal of Catalysis</i>	10.1016/j.jcat.2023.06.003	7.3
49.	O. N. Fedyaeva , S. V. Morozov , A. A. Vostrikova	Supercritical water gasification of chicken manure continuously supplied into the reactor	<i>The Journal of Supercritical Fluids</i>	10.1016/j.supflu.2023.105998	3.9
50.	M. Barshutina a, N. Doroshina, A. Baizhumanov, E. Nikelshparg, A. Fedotova, A. Popov, A. Semyanov, D. Yakubovsky, G. Tselikov, O. Luneva, I. Kirilyuk, G. Maksimov, V. Volkov, A. Arsenin, N. Brazhe, S. Novikov	SERS substrates based on rose petal replicas for the oxidative stress detection	<i>Applied Surface Science</i>	10.1016/j.apsusc.2023.157281	6.7
51.	A.A. Dokuchaeva, S.V. Vladimirov, V.P. Borodin, E.V. Karpova, A.A. Vaver, G.E. Shiliaev, D.S. Chebochakov, V.A. Kuznetsov, N.V. Surovtsev, S.V. Adichtchev, A.G. Malikov, M.A. Gulov, I.Y. Zhuravleva	Influence of Single-Wall Carbon Nanotube Suspension on the Mechanical Properties of Polymeric Films and Electrospun Scaffolds	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms241311092	5.6

52.	O.G. Shakirova, I.A. Os'kina, E.V. Korotaev, S.A. Petrov, N.V. Kuratieva, A.Ya. Tikhonov, L.G. Lavrenova	Spin Crossover and Thermochromism in Iron(II) Complexes with 2,6-Bis(1H-imidazol-2-yl)-4-methoxypyridine	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24129853	5.6
53.	M.Yu. Ivanov, O.D. Bakulina, Yu.F. Polienko, I.A. Kirilyuk, S.A. Prihod'ko, N.Yu. Adonin, M.V. Fedin	Radical ionic liquid: an efficient self-probe to study heterogeneous structure in glassy state using EPR spectroscopy	<i>Journal of Molecular Liquids</i>	10.1016/j.molliq.2023.121830	6
54.	E.S. Stoyanov, I.Yu. Bagryanskaya, I.V. Stoyanova	Substitution of H Atoms in Unsaturated (Vinyl-Type) Carbocations by Cl or O Atoms	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms241310734	5.6
55.	N.A. Shekhovtsov, E.B. Nikolaenkova, S.N. Vorobyova, V.F. Plyusnin, K.A. Vinogradova, T.S. Sukhikh, A.Ya. Tikhonov, M.B. Bushuev	Luminescence of ESIPT-capable zinc(ii) complexes with a 1-hydroxy-1H-imidazole-based ligand: exploring the impact of substitution in the proton-donating moiety	<i>Dalton Trans.</i>	10.1039/D3DT01190A	4
56.	Sh. Jiang, Yu. Zheng, I.V. Oleynik, Zh. Yu, A.Solan. Gregory, I.I. Oleynik, M. Liu, Ya. Ma, T. Liang, Wen-Hua. Sun	N,N-Bis(2,4-Dibenzhydryl-6-cycloalkylphenyl)butane-2,3-diimine–Nickel Complexes as Tunable and Effective Catalysts for High-Molecular-Weight PE Elastomers	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28124852	4.6
57.	O.G. Khudina, Ya.V. Burgart, N.A. Malkova, E.V. Shchegolkov, O.P. Krasnykh, G.A. Triandafilova, K.O. Malysheva, S.Yu. Solodnikov, E.S. Dubodel, Yu.V. Korolkova, S.A. Kozlov,	5-Alkoxy-1-aryl-3-polyfluoroalkylpyrazoles with Antinociceptive Activity: Partial Agonists of TRPV1 Ion Channels	<i>ChemMedChem</i>	10.1002/cmdc.202300063	3.4

	S.S. Borisevich, E.S. Mozhaitsev, V. Saloutin				
58.	T.A. Vaganova, Yu.V. Gatilov, N.A. Kryuchkova, D.P. Pishchur, A.A. Zhukove, E.V. Malykhin	How does the combination of the nitro group and fluorine atoms affect the (co)crystallization behaviour of arylenediamines?	<i>CrystEngComm</i>	10.1039/D3CE00327B	3.1
59.	T.E. Kokina, N.A. Shekhovtsov, E.S. Vasilyev, L.A. Glinskaya, A.V. Mikheylyis, V.F. Plyusnin, A.V. Tkachev, M.B. Bushuev	Efficient emission of Zn(ii) and Cd(ii) complexes with nopinane-annelated 4,5-diazafluorene and 4,5-diazafluoren-9-one ligands: how slight structural modification alters fluorescence mechanism	<i>Dalton Trans.</i>	10.1039/D3DT00904A	4
60.	D.A. Pon'kina, S.O. Kuranov, M.K. Marenina, Yu.V. Meshkova, N.A. Zhukova, M.V. Khvostov, O.A. Luzina, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov	Bornyl-Containing Derivatives of Benzyloxyphenylpropanoic Acid as FFAR1 Agonists: In Vitro and In Vivo Studies	<i>Pharmaceutics</i>	10.3390/pharmaceutics15061670	5.4
61.	Yu. Aleksandrova, A. Munkuev, E. Mozhaitsev, E. Suslov, D. Tsypyshev, K. Chaprov, R. Begunov, K. Volcho, N. Salakhutdinov, M. Neganova	Elaboration of the Effective Multi-Target Therapeutic Platform for the Treatment of Alzheimer's Disease Based on Novel Monoterpene-Derived Hydroxamic Acids	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24119743	5.6
62.	T.M. Khomenko, A.L. Zakharenko, T.E. Kornienko, A.A. Chepanova, N.S. Dyrkheeva, A.O. Artemova, D.V.	New 5-Hydroxycoumarin-Based Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24119155	5.6

	Korchagina, Ch. Achara, A. Curtis, Jo. Reynisson, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdin, O.I. Lavrik	Inhibitors Sensitize Tumor Cell Line to Topotecan			
63.	K.P. Cheremnykh, A.O. Bryzgalov, D.S. Baev, S.A. Borisov, Yu.S. Sotnikova, V.A. Savelyev, T.G. Tolstikova, Sh.S. Sagdullaev, E.E. Shults	Synthesis, Pharmacological Evaluation, and Molecular Modeling of Lappaconitine–1,5-Benzodiazepine Hybrids	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28104234	4.6
64.	E.A. Katlenok, M.L. Kuznetsov, N.A. Semenov, N.A. Bokach, V.Yu. Kukushkin	A new look at the chalcogen bond: π -hole-based chalcogen (Se, Te) bonding which does not include a σ -hole interaction	<i>Inorg. Chem. Front.</i>	10.1039/D3QI00087G	7
65.	D. Khalikova, S. An'kov, N. Zhukova, T. Tolstikova, S. Popov, A. Saiko	Effect of the Composition of Leuzea and Cranberry Meal Extracts on Metabolic Processes in Norm and Pathology	<i>Pharmaceuticals</i>	10.3390/ph16050768	4.6
66.	E. Podgorbunskikh, T. Kuskov, A. Matveeva, A. Ulihin, A. Bychkov, I. Lomovskiy, Yu. Polienko	Disordering of Starch Films as a Factor Influencing the Release Rate of Biologically Active Substances	<i>Polymers</i>	10.3390/polym15102303	5
67.	A.A. Kuzhelev, V. Denysenkov, I.M. Ahmad, O.Yu. Rogozhnikova, D.V. Trukhin, E.G. Bagryanskaya, V.M. Tormyshev, S.Th. Sigurdsson, T.F. Prisner	Solid-Effect Dynamic Nuclear Polarization in Viscous Liquids at 9.4 T Using Narrow-Line Polarizing Agents	<i>Journal of the American Chemical Society</i>	10.1021/jacs.3c01358	15

68.	S.O. Kuranov, D.A. Pon'kina, Yu.V. Meshkova, M.K. Marenina, M.V. Khvostov, O.A. Luzina, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov	Synthesis and Evaluation of Hypoglycemic Activity of Structural Isomers of ((Benzyloxy)phenyl)propanoic Acid Bearing an Aminobornyl Moiety	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24098022	5.6
69.	K.P. Volcho, O.I. Lavrik	Inhibition of DNA Repair Enzymes as a Valuable Pharmaceutical Approach	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24097954	5.6
70.	N.S. Li-Zhulanov, N.P. Zaikova, S. Sari, D. y Gulmez, S. Sabuncuoglu, K. Ozadali-Sari, S. p Arikan-Akdagli, A.A. Nefedov, T.V. Rybalova, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov	Rational Design of New Monoterpene-Containing Azoles and Their Antifungal Activity	<i>Antibiotics</i>	10.3390/antibiotics12050818	4.8
71.	P.V. Nikul'shin, R.G. Fedunov, L.V. Kuibida, A.M. Maksimov, E.M. Glebov, D.V. Stass	Recombination of X-ray-Generated Radical Ion Pairs in Alkane Solution Assembles Optically Inaccessible Exciplexes from a Series of Perfluorinated para-Oligophenylenes with N,N-Dimethylaniline	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24087568	5.6

72.	M.P. Davydova, L. Meng, M.I. Rakhmanova, I.Yu. Bagryanskaya, V.S. Sulyaeva, H. Meng, A.V. Artem'ev	Highly Emissive Chiral Mn(II) Bromide Hybrids for UV-Pumped Circularly Polarized LEDs and Scintillator Image Applications	<i>Advanced Optical Materials</i>	10.1002/adom.202202811	9
73.	I.Y. Zhuravleva, E.V. Karpova, A.A. Dokuchaeva, A.T. Titov, T.P. Timchenko, M.B. Vasilieva	Calcification of Various Bioprosthetic Materials in Rats: Is It Really Different?	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24087274	5.6
74.	I.A. Schepetkin, Zh.S. Nurmaganbetov, S.D. Fazylov, O.A. Nurkenov, A.I. Khlebnikov, T.M. Seilkhanov, A.S. Kishkentaeva, E.E. Shults, M.T. Quinn	Inhibition of Acetylcholinesterase by Novel Lupinine Derivatives	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28083357	4.6
75.	N.A. Shekhovtsov, E.B. Nikolaenkova, A.A. Ryadun, S.N. Vorobyeva, V.P. Krivopalov, M.B. Bushuev	Dual emission of ESIPT-capable 2-(2-hydroxyphenyl)-4-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidines: interplay of fluorescence and phosphorescence	<i>New J. Chem.</i>	10.1039/D3NJ00570D	3.3
76.	A.V. Artem'ev, E.P. Doronina, M.I. Rakhmanova, X. Hei, D.V. Stass, O.A. Tarasova, I.Yu. Bagryanskaya, D.G. Samsonenko, A.S. Novikov, N.A. Nedolya, J. Li	A family of CuI-based 1D polymers showing colorful short-lived TADF and phosphorescence induced by photo- and X-ray irradiation	<i>Dalton Trans.</i>	10.1039/D3DT00035D	4
77.	A.V. Vikhorev, A.M. Korotkova, Ch.W. Hertig, M.A. Genaev, D.V. Domrachev, S.V. Morozov, E.I. Chernyak, N.A. Shmakov, G.V. Vasiliev, A.V. Kochetov, J. Kumlehn, E.K. Khlestkina, S.V. Gerasimova, E.V. Kolosovskaya	WAX INDUCER 1 Regulates β -Diketone Biosynthesis by Mediating Expression of the Cer-cu Gene Cluster in Barley	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24076762	5.6

78.	E.O. Zhermolenko, T.Yu. Karogodina, A.Yu. Vorobev, M.A. Panfilov, A.E. Moskalensky	Photocontrolled release of nitric oxide for precise management of NO concentration in a solution	<i>Materials Today Chemistry</i>	10.1016/j.mtchem.2023.101445	7.3
79.	S.S. Borisevich, V.V. Zarubaev, D.N. Shcherbakov, O.I. Yarovaya, N.F. Salakhutdinov	Molecular Modeling of Viral Type I Fusion Proteins: Inhibitors of Influenza Virus Hemagglutinin and the Spike Protein of Coronavirus	<i>Viruses</i>	10.3390/v15040902	4.7
80.	E. Chugunova, E. Gibadullina, K. Matylitsky, B. Bazarbayev, M. Neganova, K. Volcho, A. Rogachev, N. Akylbekov, H-B. Nguyen, A. Voloshina, A. Lyubina, S. Amerhanova, V. Syakaev, A. Burirov, N. Appazov, M. Zhanakov, L. Kuhn, O. Sinyashin, I. Alabugin	Diverse Biological Activity of Benzofuroxan/Sterically Hindered Phenols Hybrids	<i>Pharmaceuticals</i>	10.3390/ph16040499	4.6
81.	Yu. Aleksandrova, K. Chaprov, A. Podturkina, O. Ardashov, E. Yandulova, K. Volcho, N. Salakhutdinov, M. Neganova	Monoterpenoid Epoxidiol Ameliorates the Pathological Phenotypes of the Rotenone-Induced Parkinson's Disease Model by Alleviating Mitochondrial Dysfunction	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24065842	5.6
82.	A.L. Zakharenko, O.A. Luzina, A.A. Chepanova, N.S. Dyrkheeva, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	Natural Products and Their Derivatives as Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24065781	5.6

83.	T.M. Khomenko, A.A. Shtro, A.V. Galochkina, Yu.V. Nikolaeva, A.V. Garshina, S.S. Borisevich, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov	New Inhibitors of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Replication Based on Monoterpene-Substituted Arylcoumarins	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28062673	4.6
84.	E.A. Nikiforov, N.F. Vaskina, T.D. Moseev, M.V. Varaksin, I.I. Butorin, V.V. Melekhin, M.D. Tokhtueva, D.G. Mazhukin, A.Y. Tikhonov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin	Indolyl-Derived 4H-Imidazoles: PASE Synthesis, Molecular Docking and In Vitro Cytotoxicity Assay	<i>Processes</i>	10.3390/pr11030846	3.5
85.	A.Yu. Baranov, M.I. Rakhmanova, Xi. Hei, D.G. Samsonenko, D.V. Stass, I.Yu. Bagryanskaya, M.R. Ryzhikov, V.P. Fedin, J. Li, A.V. Artem'ev	A new subclass of copper(I) hybrid emitters showing TADF with near-unity quantum yields and a strong solvatochromic effect	<i>Chem. Commun.</i>	10.1039/D3CC00119A	4.9
86.	D.P. Lubov, M.V. Shashkov, A.A. Nefedov, K.P. Bryliakov	A Predictably Selective Palladium-Catalyzed Aliphatic C-H Oxygenation	<i>Organic Letters</i>	10.1021/acs.orglett.2c04371	5.2
87.	M.E. Blokhin, S.O. Kuranov, M.V. Khvostov, V.V. Fomenko, O.A. Luzina, N.A. Zhukova, C. Elhajjar, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov	Terpene-Containing Analogues of Glitazars as Potential Therapeutic Agents for Metabolic Syndrome	<i>Curr. Issues Mol. Biol.</i>	10.3390/cimb45030144	3.1
88.	A.V. Artem'ev, A.Yu. Baranov, A.S. Berezin, D.V. Stass, Ch. Hettstedt, U.A. Kuzmina, K. Karaghiosoff, I.Yu. Bagryanskaya	TADF and X-ray Radioluminescence of New Cu(I) Halide Complexes: Different Halide Effects on These Processes	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24065145	5.6

89.	N.S. Dyrkheeva, A.A. Malakhova, A.L. Zakharenko, L.S. Okorokova, D.N. Shtokalo, S.V. Pavlova, S.P. Medvedev, S.M. Zakian, A.A. Nushtaeva, A.E. Tupikin, M.R. Kabilov, S.N. Khodyreva, O.A. Luzina, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	Transcriptomic Analysis of CRISPR/Cas9-Mediated PARP1-Knockout Cells under the Influence of Topotecan and TDP1 Inhibitor	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24065148	5.6
90.	E.V. Podrezova, A.A. Okhina, A.D. Rogachev, S.V. Baykov, A. Kirschning, M.S. Yusubov, N.S. Soldatova, P.S. Postnikov	Ligand-free ullmann-type arylation of oxazolidinones by diaryliodonium salts	<i>Org. Biomol. Chem.</i>	10.1039/D2OB02122F	3.2
91.	A.V. Sen'kova, I.A. Savin, K.V. Odarenko, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova, A.V. Markov	Protective effect of soloxolone derivatives in carrageenan- and LPS-driven acute inflammation: Pharmacological profiling and their effects on key inflammation-related processes	<i>Biomedicine & Pharmacotherapy</i>	10.1016/j.biopha.2023.14231	7.5
92.	N.B. Asanbaeva, S.A. Dobrynin, D.A. Morozov, N. Haro-Mares, T. Gutmann, G. Buntkowsky, E.G. Bagryanskaya	An epr study on highly stable nitroxyl-nitroxyl biradicals for dynamic nuclear polarization applications at high magnetic fields	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28041926	4.6
93.	D.I. Ivankin, T. E. Kornienko, M. A. Mikhailova, N. S. Dyrkheeva, A. L. Zakharenko, Ch. Achara, J. Reynisson, V.M. Golyshev, O. A. Luzina, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	Novel TDP1 Inhibitors: Disubstituted Thiazolidine-2,4-Diones Containing Monoterpene Moieties	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24043834	5.6

94.	N.A. Shekhovtsov, E.B. Nikolaenkova, A.A. Ryadun, D.G. Samsonenko, A.Ya. Tikhonov, M.B. Bushuev	ESIPT-Capable 4-(2-Hydroxyphenyl)-2-(Pyridin-2-yl)-1H-Imidazoles with Single and Double Proton Transfer: Synthesis, Selective Reduction of the Imidazolic OH Group and Luminescence	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28041793	4.6
95.	E.D. Mordvinova, P.A. Nikitina, O.I. Yarovaya, E.A. Volosnikova, D.E. Murashkin, A.A. Isaeva, T.Y. Koldaeva, V.P. Perevalov, N.F. Salakhutdinov, D.N. Shcherbakov	Inhibitors of the rbd-ace-2 found among a wide range of dyes by the immunoassay method	<i>Chemosensors</i>	10.3390/chemosensors11020135	4.2
96.	V.S. Chernonosova, I.E. Kuzmin, I.K. Shundrina, M.V. Korobeynikov, V.M. Golyshev, B.P. Chelobanov, P.P. Laktionov	Effect of Sterilization Methods on Electrospun Scaffolds Produced from Blend of Polyurethane with Gelatin	<i>J. Funct. Biomater.</i>	10.3390/jfb14020070	4.8
97.	I. Zayakin, E. Tretyakov, A. Akyeva, M. Syroeshkin, Ju. Burykina, A. Dmitrenok, A. Korlyukov, D. Nasyrova, I. Bagryanskaya, D. Stass, V.P. Ananikov	Overclocking nitronyl nitroxide gold derivatives in cross-coupling reactions	<i>Chemistry - A European Journal</i>	10.1002/chem.202203118	4.3
98.	E.S. Stoyanov, I.Yu. Bagryanskaya, I.V. Stoyanova	Interaction of Vinyl-Type Carbocations, C ₃ H ₅ ⁺ and C ₄ H ₇ B ⁺ with Molecules of Water, Alcohols, and Acetone	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28031146	4.6

99.	E.A. Chulanova, E.A. Radiush, Ya. Balmohammadi, J. Beckmann, S. Grabowsky, A.V. Zibarev	New charge-transfer complexes of 1,2,5-chalcogenadiazoles with tetrathiafulvalenes	<i>CrystEngComm</i>	10.1039/D2CE01385A	3.1
100.	V.A. Trukhanov, A.V. Kuevda, D.I. Dominskiy, A.L. Mannanov, T.V. Rybalova, V.A. Tafenko, A.Yu. Sosorev, V.G. Konstantinov, M.S. Kazantsev, O.V. Borshchev, S.A. Ponomarenko, M.S. Pshenichnikov, D.Yu. Paraschuk	Strongly polarized surface electroluminescence from an organic light-emitting transistor	<i>Mater. Chem. Front.</i>	10.1039/D2QM01046A	7
101.	E.S. Stoyanov, I.V. Stoyanova	Spontaneous Transition of Alkyl Carbocations to Unsaturated Vinyl-Type Carbocations in Organic Solutions	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24021802	5.6
102.	L.N. Shishkina, O.Yu. Mazurkov, N.I. Bormotov, M.O. Skarnovich, O.A. Serova, N.A. Mazurkova, M.A. Skarnovich, A.A. Chernonosov, B.A. Selivanov, A.Ya. Tikhonov, S.G. Gamaley, G.G. Shimina, G.M. Sysoyeva, O.S. Taranov, E.D. Danilenko, A.P. Agafonov, R.A. Maksyutov	Safety and Pharmacokinetics of the Substance of the Anti-Smallpox Drug NIOCH-14 after Oral Administration to Laboratory Animals	<i>Viruses</i>	10.3390/v15010205	4.7
103.	V.S. Moskaliuk, R.V. Kozhemyakina, T.M. Khomenko, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, A.V. Kulikov, V.S. Naumenko, E.A. Kulikova	On Associations between Fear-Induced Aggression, Bdnf Transcripts, and Serotonin Receptors in the Brains of Norway Rats: An Influence of Antiaggressive Drug TC-2153	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	10.3390/ijms24020983	5.6

104.	D. Pon'kina, S. Kuranov, M. Khvostov, N. Zhukova, Yu. Meshkova, M. Marenina, O. Luzina, T. Tolstikova, N. Salakhutdinov	Hepatoprotective Effect of a New FFAR1 Agonist-N-Alkylated Isobornylamine	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28010396	4.6
105.	V. Shelkovnikov, E. Vasiliev, D. Derevyanko, A. Bukhtoyarova, V. Berezhnaya, I. Shundrina	The holographic properties of photopolymers on the base of oxygen- and sulfur-containing spirocyclic monomers	<i>Journal of Materials Science</i>	10.1007/s10853-022-08105-8	4.5
106.	A.Yu. Sidorenko, Yu.M. Kurban, A.F. Peixoto, N.S. Li-Zhulanov, J.E. Sanchez-Velandia, A. Aho, J. Warna, Y. Gu, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, D.Yu. Murzin, V.E. Agabekov	Bronsted acid catalyzed Prins-Ritter reaction for selective synthesis of terpenoid-derived 4-amidotetrahydropyran compounds	<i>Applied Catalysis A: General</i>	10.1016/j.apcata.2022.118967	5.5
107.	D.S. Baev, M.E. Blokhin, V.Yu. Chirkova, S.V. Belenkaya, O.A. Luzina, O.I. Yarovaya, N.F. Salakhutdinov, D.N. Shcherbakov	Triterpenic Acid Amides as Potential Inhibitors of the SARS-CoV-2 Main Protease	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28010303	4.6
108.	M.V. Khvostov, E.D. Gladkova, S.A. Borisov, M.S. Fedotova, N.A. Zhukova, M.K. Marenina, Yu.V. Meshkova, N. Valutsa, O.A. Luzina, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov	9-N-n-alkyl Berberine Derivatives: Hypoglycemic Activity Evaluation	<i>Pharmaceutics</i>	10.3390/pharmaceutics15010044	5.4
109.	E.S. Mozhaitsev, E.V. Suslov, D.A. Rastrepayeva, O.I. Yarovaya, S.S. Borisevich, E.M. Khamitov, D.S. Kolybalov, S.G. Arkhipov, N.I. Bormotov, L.N. Shishkina, O.A. Serova, R.V. Brunilin, A.A. Vernigora, M.B. Nawrozkiy,	Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of the Cage-Amide Derived Orthopox Virus Replication Inhibitors	<i>Viruses</i>	10.3390/v15010029	4.7

	A.P. Agafonov, R.A. Maksyutov, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov				
110.	S.G. Il'yasov, V.S. Glukhacheva, D.S. Il'yasov, E.E. Zhukov, I.V. El'tsov, A.A. Nefedov, Yu.V. Gatilov	Adducts of the Zinc Salt of Dinitramic Acid	<i>Materials</i>	10.3390/ma16010070	3.4
111.	T.T. Efremova, S.V. Morozov, E.I. Chernyak, E.V. Chumanova	Combining the genes of blue aleurone and purple pericarp in the genotype of spring bread wheat Saratovskaya 29 to increase anthocyanins in grain	<i>Journal of Cereal Science</i>	10.1016/j.jcs.2022.103616	3.8
112.	Ya.V. Burgart, N.A. Elkina, E.V. Shchegolkov, O.P. Krasnykh, G.F. Makhaeva, G.A. Triandafilova, S.Yu. Solodnikov, N.P. Boltneva, E.V. Rudakova, N.V. Kovaleva, O.G. Serebryakova, M.V. Ulitko, S.S. Borisevich, N.A. Gerasimova, N.P. Evstigneeva, S.A. Kozlov, Yu.V. Korolkova, A.S. Minin, A.V. Belousova, E.S. Mozhaitsev, A.M. Klabukov, V.I. Saloutin	Powerful Potential of Polyfluoroalkyl-Containing 4-Arylhydrazinylidenepyrazol-3-Ones for Pharmaceuticals	<i>Molecules</i>	10.3390/molecules28010059	4.6
113.	S.V. Makarova, N.V. Bulina, Yu.A. Golubeva, L.S. Klyushova, N.B. Dumchenko, S.S. Shatskaya, A.V. Ishchenko, M.V. Khvostov, D.V. Dudina	Hydroxyapatite Double Substituted with Zinc and Silicate Ions: Possibility of Mechanochemical Synthesis and In Vitro Properties	<i>Materials</i>	10.3390/ma16041385	3.4

114.	D. Duvinage, F. Mostaghimi, M. Damrath, Ju. Spils, P. Komorr, D.S. Odintsov, M. Fedin, L.A. Shundrin, S. Mebs, J. Beckmann	Synthesis and Single-Electron Oxidation of Bulky Bis(m-terphenyl)chalcogenides. The Quest for Kinetically Stabilized Radical Cations	<i>Chemistry-A European Journal</i>	10.1002/chem.202203498	5
------	--	--	---	---	---

Патенты НИОХ СО РАН - 2023

N	Авторы	Название патента	Номер	Заявка
1.	И.И. Олейник, И.В. Олейник, И.К. Шундрина	Титансодержащий компонент катализатора для полимеризации этилена в неспутанный сверхвысокомолекулярный полиэтилен, катализатор и способ его приготовления	RU 2 807 896	2023111770
2.	Н.С. Ли-Жуланов, С. Суат, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов	Новые азолы, содержащие монотерпеновые фрагменты, в качестве противогрибковых агентов широкого спектра действия	RU 2 806 368	2023109532
3.	И.И. Олейник, И.В. Олейник, Сунь Вэнь-Хуа	Железосодержащий компонент катализатора для полимеризации этилена в высоколинейный полиэтилен, термостабильный катализатор и способ его приготовления	RU 2 805 919	2023101407
4.	С.А. Попов, А.В. Шпатов, Э.Э. Шульц, Чживэнь. Ци, Пу.Цзюнь. Се, Чэнчжан. Ван	Гибридные производные урсоловой кислоты и галловой кислоты, содержащие 1,2,3-триазольные линкеры, обладающие антиоксидантной и противовоспалительной активностью	RU 2 802 957	2022132904
5.	А.С. Соколова, С.О. Куранов, О.И. Яровая, Л.Н. Шишкина, Н.И. Бормотов, О.Ю. Мазурков, О.А. Серова, Р.А. Максютков, Н.Ф. Салахутдинов	N-борнил- и N-фенхилкарбоксамида, используемые в качестве ингибиторов репликации ортопоксвирусов	RU 2 800 448	2022117301
6.	К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, Е.В. Суслов, О.И. Яровая, Е.С. Можайцев, Д.А. Растрепяева, Н.И. Бормотов, Л.Н. Шишкина, О.А. Серова, А.П. Агафонов, Р.А. Максютков, А.А. Вернигора, А.В. Давиденко, Р.В. Брунилин	Амиды, содержащие адамантановые и ароматические фрагменты, используемые в качестве ингибиторов репродукции ортопоксвирусов	RU 2 798 665	2021132484

7.	Е.Д. Гладкова, М.В. Хвостов, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов	Средство для повышения чувствительности тканей к инсулину при сахарном диабете 2го типа	RU 2 798 603	2022113718
8.	В.В. Чернышов, О.И. Яровая, Я.Л. Есаулкова, Е.О. Синегубова, В.В. Зарубаев, Н.Ф. Салахутдинов	О-Ациламидоксимы и 1,2,4-оксадиазолы, содержащие фрагмент бицикло[2.2.1]гептанона-2, в качестве ингибиторов репродукции филогенетически различных вирусов гриппа А: штаммы A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), A/Anhui/1/2013 (H7N9)	RU 2 798 171	2022107681
9.	А.Г. Покровский, Е.М. Шинкаренко, Э.Э. Шульц, М.Е. Миронов, М.А. Покровский, Ф. Емамнина	7-Триазолил-замещенные гидроксиспиростаны, обладающие цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток человека	RU 2 798 105	2023103830
10.	И.Б. Ившина, Н.А. Лучникова, П.Ю. Мальцева, И.В. Ильина, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов	Способ биотрансформации растительного монотерпеноида (-)-изопулегола для получения биологически активных соединений	RU 2 796 679	2022126789
11.	А.В. Подтуркина, А.А. Котлярова, А.В. Павлова, Ю. Сидорова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов	2-((1Н-1,2,4-Триазо-3-ил)тио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол в качестве противопаркинсонического средства	RU 2 796 729	2022124048
12.	С.С. Хуцишвили, А.И. Перфильева, О.А. Ножкина	Модифицированная питательная среда для культивирования растений картофеля на основе агаризованной питательной среды Мурасиге-Скуга и способ выращивания растений картофеля в асептических условиях с использованием данной питательной среды	RU 2 794 777	2022108033
13.	И.И. Олейник, И.В. Олейник, Сунь Вэнь-Хуа	Кобальтсодержащий компонент катализатора для полимеризации этилена в низкомолекулярный линейный полиэтилен, содержащий терминальные винильные группы, катализатор и способ его приготовления	RU 2 788 748	2021139490
14.	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)	RU 2 787 352	2022107350

Научные проекты НИОХ СО РАН - 2023

**Проведение фундаментальных научных исследований по государственной программе
«Фундаментальные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности
общества и государства» (47 ГП) в 2023 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» (FWUE-2022-0001) (направление 1.4.5.4)	д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна	122040400038-4
2	«Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами» (FWUE-2022-0002) (направление 1.4.1.2)	д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна	122040400035-3
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» (FWUE-2022-0007) (направление 1.4.5.3)	чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович	122040400033-9

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» (FWUE-2022-0003) (направление 1.4.5.3)	д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	122040400030-8
5	«Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области химической экологии, фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности» (FWUE-2022-0005) (направление 1.4.3.2)	д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич	122040400029-2
6	«Научные основы синтеза органических и гибридных соединений и создания функциональных материалов и полимеров для оптики, электроники, сенсорики» (FWUE-2022-0006) (направление 1.4.2.3)	д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович	122040400028-5
7	«Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров» (FWUE-2022-0012) (направление 1.4.1.1)	д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	122040800265-0

8	«Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков» (FWUE-2022-0004) (направление 1.4.1.1)	к.х.н., доцент Кириллюк Игорь Анатольевич	122040800264-3
9	Фундаментальные основы создания органических материалов для оптоэлектроники (новая лаборатория) (FWUE-2022-0011) (направление 1.4.2.3)	к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич	122040800263-6
10	Фотокатализируемые и фотоактивируемые превращения органических веществ (новая лаборатория) (FWUE-2022-0009) (направление 1.4.1.1)	к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич	122040800262-9
11	«Направленный поиск, структурный дизайн и разработка методов синтеза потенциальных биологически активных веществ, конструирование лекарственных средств (новая лаборатория)» (FWUE-2022-0010) (направление 1.4.5.3)	к.х.н. Суслов Евгений Владимирович	122040800261-2
12	«Фоторезистивные материалы для литографии в UV и DUV областях спектра» (FWUE-2022-0016) (направление 1.4.2.3)	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» (FWUE-2022-0014) (направление 1.4.5.4)	д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович	122112800079-7
Экспертно-аналитическая деятельность в интересах (по заказам) органов государственной власти			
14	Накопление, анализ, систематизация и обмен информацией в соответствии с направлениями деятельности Регионального центра Стокгольмской конвенции по контролю за стойкими органическими загрязнителями (2023 год) (FWUE-2023-0008)	д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	123120100149-8

Программы Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Номер Соглашения	Название проекта	Руководитель проекта	Номер государственной регистрации в ЕГИСУ НИОКТР
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.-корр. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович	AAAA-A20- 120102790021-5 зарегистрирована ИОС УрО РАН НИОХ СО РАН – соисполнитель

Научно-образовательные центры мирового уровня в 2023 г.

Грант в форме субсидии из областного бюджета Новосибирской области на создание научных лабораторий под руководством молодых ученых			
Номер Соглашения	Название проекта	Руководитель проекта	Номер государственной регистрации в ЕГИСУ НИОКТР
Соглашение о предоставлении гранта 0000005406995998235121742 / №МЛ-2 от 26.10.2023	«Разработка технологий комплексной переработки сырья растений Сибири и Дальнего Востока с получением препаратов для медицины, сельского хозяйства, пищевой и косметической промышленности»	к.х.н. Миронов Максим Евгеньевич	123120500060-2

Гранты Российского фонда фундаментальных исследований

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта	Номер государственной регистрации в ЕГИСУ НИОКТР
1.	23-13-00178	Контраст-реагенты для МРТ на основе дендримеров, целиком собранных из нитроксильных радикалов	К.х.н., доцент Кирилюк Игорь Анатольевич	123051700036-2
2.	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	122080400030-4

3.	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	122080400031-1
4.	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	121042300054-0
5.	21-14-00219	Изучение структуры и динамики биологических систем, моделирующих репарацию ДНК методами магнитного резонанса	Д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	121042300083-0
(№ 73) Конкурс 2022 года «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований международными научными коллективами» (БРФФИ)				
6.	23-43-10019	Разработка каталитических систем для селективного синтеза новых хиральных биологически активных гетероциклических соединений на основе монотерпен	Чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович	123011000016-5
(№ 76) Конкурс 2023 года «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами» (региональный конкурс)				
7.	23-23-10043	Новые реагенты и материалы для извлечения благородных металлов	Д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич	123050200034-6
8.	23-23-10077	Создание нового поколения ингибиторов ферментов репарации ДНК на основе доступных смоляных кислот и изучение их радиосенсибилизирующих свойств	К.х.н. Ковалева Ксения Сергеевна	123050200033-9

(№ 79) Конкурс 2023 года по мероприятию «Проведение исследований на базе существующей научной инфраструктуры мирового уровня» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными

9.	23-73-00077	Структурно-оригинальные конъюгаты растительных терпеноидов и полифенолов и макрогетероциклы на их основе: Синтез, изучение их характеристик и механизмов биологического действия с помощью современных инструментальных методов	Д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	123050200032-2
<i>Конкурс «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами»</i>				
10.	23-23-00008	Разработка методов синтеза и исследование биологической активности фторсодержащих хромонов	к.х.н. Политанская Лариса Владимировна	123020800090-9
11	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	123020400026-2

12	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	123020400038-5
13	23-23-00617	Устойчивые к восстановлению нитроксильные радикалы с высоким временем спиновой релаксации	к.х.н. Морозов Денис Александрович	123020400023-1
14	23-24-00463	Исследование структуры гетеродимерного комплекса сериновой протеазы вируса Денге методами магнитного резонанса	к.х.н. Шернюков Андрей Владимирович	123020400024-8
15	23-25-00428	Протективные эффекты азотистых аналогов амантадина как модуляторов нейротрансмиссивных систем в моделях рассеянного склероза	д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна	123021000094-2
16	22-23-00618	Разработка селективных ингибиторов основной протезы SARS-CoV-2 на основе доступных растительных метаболитов	Д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	121122500038-7
17	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	121122500037-0

Конкурс «Проведение исследований научными группами под руководством молодых ученых» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными				
18.	23-73-10015	Диазафлуорены для органической оптоэлектроники и сенсорики	к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич	123082900068-5
19.	23-73-10157	Хиральные бистабильные флуорофоры на основе 4,5-диазафлуорена	к.х.н. Васильев Евгений Сергеевич	123082900067-8
20.	21-73-10291	Халькоген-азотные гетероциклы – рецепторы заряженных и нейтральных оснований Льюиса: синтез и некоторые аспекты супрамолекулярной химии	к.х.н. Семёнов Николай Андреевич	121091400174-2
21.	20-73-10090	Со-кристаллизация как эффективный инструмент контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников	к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич	120102890054-2
Конкурс «Проведение инициативных исследований молодыми учеными» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными				
22.	23-73-01263	Индукцированная темплатом кристаллизация органических полупроводников	к.х.н. Сониная Алина Александровна	123082900065-4

23.	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	122080400029-8
24.	22-73-00098	Исследование стереоэлектронных эффектов нитроксильных радикалов пирролидинового ряда. Подходы к созданию функциональных спиновых зондов нового типа	к.х.н. Добрынин Сергей Александрович	122080300051-0
25.	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	122080300050-3
26.	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	122080300047-3
27.	22-73-00340	Конъюгаты адамантана и монотерпенов как новые эффективные агенты против SARS-CoV-2	к.х.н. Пономарев Константин Юрьевич	122080300048-0
28.	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	121091400177-3
29.	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	121091400131-5

30.	21-73-00287	Управление структурой органических сопряженных молекул методом добавок	к.х.н. Сониная Алина Александровна	121091400172-8
-----	-------------	--	---------------------------------------	----------------

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 азагетероциклических производных триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-она в качестве новых ингибиторов опасных вирусных инфекций»	Молодой ученый к.х.н. Ковалева Ксения Сергеевна

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА

Ученый Совет

Ученый Совет избран Общим собранием научных работников НИОХ СО РАН
30.03.2021 в составе 26 человек.

Состав Ученого совета НИОХ СО РАН:

1. д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна, директор, председатель
2. д.х.н. Бардин Вадим Викторович
3. К.х.н. Бредихин Роман Андреевич, ученый секретарь
4. д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
5. к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич
6. д.х.н. Зибарев Андрей Викторович
7. к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич
8. к.х.н., доцент Кирилук Игорь Анатольевич
9. д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
10. д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна
11. к.х.н. Морозов Денис Александрович
12. к.х.н. Морозов Сергей Владимирович
13. к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич
14. к.ф.-м.н. Половяненко Дмитрий Николаевич
15. чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
16. к.х.н. Суслов Евгений Владимирович
17. д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич
18. д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна
19. к.х.н., доцент Тормышев Виктор Михайлович
20. к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна
21. д.х.н. Харитонов Юрий Викторович
22. д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович
23. д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович
24. д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна
25. д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич
26. д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Диссертационный Совет

До 22.12.2023 на базе НИОХ СО РАН работал диссертационный совет **24.1.192.01**. В соответствии с приказом Минобрнауки №2128 от 27.11.2023 был создан диссертационный совет **24.1.192.02** и с 23.12.2023 осуществляются защиты диссертаций по специальностям: 1.4.3. Органическая химия (химические науки), 1.4.4. Физическая химия (химические науки), 1.4.16. Медицинская химия (химические науки).

Состав Совета		
ФИО	Членство в совете	Ученая степень
Волчо Константин Петрович	Председатель	д.х.н., 1.4.16 (химические науки)
Тихонов Алексей Яковлевич	Зам. председателя	д.х.н., доцент, 1.4.3 (химические науки)
Лузина Ольга Анатольевна	Ученый секретарь	д.х.н., 1.4.16 (химические науки)
Артемьев Александр Викторович	Член совета	д.х.н., 1.4.4 (химические науки)
Багрянская Елена Григорьевна	Член совета	д.ф.-м.н., профессор, 1.4.3(химические науки)
Багрянская Ирина Юрьевна	Член совета	д.х.н., ст. научный сотрудник, 1.4.4(химические науки)
Бардин Вадим Викторович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Басова Тамара Валерьевна	Член совета	д.х.н., 1.4.4(химические науки)
Бородкин Геннадий Иванович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Гатилов Юрий Васильевич	Член совета	д.х.н., ст. научный сотрудник, 1.4.4(химические науки)
Зибарев Андрей Викторович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Иванов Андрей Викторович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Карпов Виктор Михайлович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Колтунов Константин Юрьевич	Член совета	д.х.н., доцент, 1.4.3(химические науки)
Макаров Александр Юрьевич	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)

Малыхин Евгений Васильевич	Член совета	д.х.н., доцент, 1.4.3(химические науки)
Меженкова Татьяна Владимировна	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Платонов Вячеслав Евдокимович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Салахутдинов Нариман Фаридович	Член совета	д.х.н., профессор, чл.- корр. РАН, 1.4.16(химические науки)
Ткачев Алексей Васильевич	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Фисюк Александр Семенович	Член совета	д.х.н., профессор, 1.4.3(химические науки)
Харитонов Юрий Викторович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Шелковников Владимир Владимирович	Член совета	д.х.н., ст. научный сотрудник, 1.4.4(химические науки)
Шульц Эльвира Эдуардовна	Член совета	д.х.н., профессор, 1.4.16(химические науки)
Шундрин Леонид Анатольевич	Член совета	д.х.н., 1.4.4(химические науки)
Яровая Ольга Ивановна	Член совета	д.х.н., 1.4.16(химические науки)

Подготовка научных кадров в аспирантуре

Аспирант Фамилия, имя, отчество	Специальность	Тема исследования	Научный руководитель	Срок обучения
Выпуск 2023				
Александрова (Плешкова) Надежда Владимировна	физическая химия	Исследование азидотетразольной таутомерии в ряду замещенных азидопиримидинов	в.н.с., к.х.н. Маматюк Виктор Ильич	академический отпуск
Зубричева Дарья Владиславовна	органическая химия	Исследование селективности экстракции переходных металлов новыми полигетероатомными терпеносодержащими 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
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)	Эпикуткулярные 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
Сыци 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

Четвёртый 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 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
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 - 2024
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
Сальникова Ольга Павловна	органическая химия (ФЕН НГУ)	Исследование влияния инновационных противовирусных соединений на функциональные системы млекопитающих	д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	2020-2024
Спицына Анна Сергеевна	химическая физика (ФФ НГУ)	Разработка и применение импульсных методов электронного парамагнитного резонанса для исследования биомолекул	к.ф.-м.н. Крумкачева Олеся Анатольевна	2020-2024
Хань Хуэйчжэ	органическая химия (ФЕН НГУ)	Пентафторнитробензол и этилпентафторбензоат – удобные	с.н.с., к.х.н. Ковтонюк Владимир Николаевич	2020 - 2024

		строительные блоки для синтеза полифторированных гетерокаликсаренов		
Третий 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
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 дегидроабиетилamina	к.х.н., с.н.с. Рогачев Артем Дмитриевич	2021 - 2025
Мордвинова Екатерина Денисовна	органическая химия (ФЕН НГУ)	“Разработка суррогатных систем для поиска ингибиторов вирусных поверхностных белков I типа”	д.х.н., в.н.с. Яровая Ольга Ивановна	2021 - 2025
Второй год обучения				
Байраш 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., с.н.с. Ли-Жуланов Николай Сергеевич	2022-2026
Комаров Владислав Владимирович	органическая химия	Ситез 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 Сергеевна	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
Первый год обучения				
Хан Гул Вали (Khan Gul Wali) (гр-н Пакистана)	органическая химия (ФЕН НГУ)	«Синтез функциональных полиспиновых лигандов на основе производных имидазола и получение их комплексов с металлами 3d- и 4f-рядов»	к.х.н., доц. Мажук Дмитрий Геннадьевич	2023-2027
Крестьянинова Валерия Сергеевна	аналитическая химия	«Комплекс методик для изучения состава термолизного масла и продуктов его гидрогенизационной переработки»	с.н.с., к.х.н. Сайко Анастасия Васильевна	2023-2027
Орешко Владислав Викторович	органическая химия	«Синтез новых производных каркасных монотерпеноидов с гидразоновой группировкой в	н.с., к.х.н. Ковалева Ксения Сергеевна	2023-2027

		качестве потенциальных противовирусных агентов»		
Усатов Михаил Сергеевич	органическая химия	«Синтез бифункциональных производных пространственно затрудненных нитроксильных радикалов пирролидинового ряда	с.н.с., к.х.н. Добрынин Сергей Александрович	2023-2027
Питухин Максим Павлович	Фармакология, клиническая фармакология	«Протективные эффекты модуляторов нейротрансмиссивных систем на основе азотистых аналогов амантадина в нервной системе мышей с индуцированной демиелинизацией»	в.н.с., д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна	2023-2027
Зайкова (Гранова) Надежда Павловна (ак.отпуск до 06.10.2025)	органическая химия	«Синтез монотерпеноид-содержащих аналогов азольных противогрибковых препаратов»	г.н.с., д.х.н. Волчо Константин Петрович	2021- ак.отпуск

Защиты диссертаций

В 2023 г. сотрудниками Института защищены 6 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

№	ФИО, Название диссертации	Дата защиты	Организация, в которой проводилась защита	Присвоенная ученая степень	Ссылка на информацию о защите
1	Решетников Д.В. «Синтез и химические модификации галоген-, amino- и алкинилзамещенных природных метилксантинов»	12.05.2023	НИОХ СО РАН	к.х.н.	https://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/oznakomtes-s-dissertatsiej/oznakomtes-s-dissertatsiej-na-soiskanie-uchjonoj-stepeni-kkhn-reshetnikova-danily-vladimirovicha
2	Ван Сыци «Синтез полифторированных алкилароматических спиртов, содержащих OH-группы в бензильных положениях, и их карбонилирование в суперкислотах»	23.06.2023	НИОХ СО РАН	к.х.н.	https://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/van-sytsi-kkhn-23-06-2023-09-30
3	Радюш Е.А. «Высокоакцепторные производные 1,2,5-халькогенадиазолов, их анион-радикалы, супрамолекулярные комплексы и комплексы с переносом заряда: дизайн, синтез, исследование структуры и свойств»	06.10.2023	НИОХ СО РАН	к.х.н.	https://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/radyush-ekaterina-alekseevna-kkhn
4	Хорошунова Ю.В. «Синтез и реакции нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в ближайшем окружении радикального центра»	06.10.2023	НИОХ СО РАН	к.х.н.	https://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/khoroshunova-yuliya-vladislavovna-kkhn-06-10-2023-11-30

5	Панфилов М.А. «Синтез флуоресцентных индикаторов и фотоактивируемых доноров оксида азота (II)»	13.10.2023	НИОХ СО РАН	к.х.н.	https://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/panfilov-mikhail-andreevich-kkhn-13-10-2023-09-30
6	Асанбаева Н.Б. «Исследование функциональных свойств триарилметильных и нитроксильных радикалов в качестве спиновых меток, спиновых зондов и поляризующих агентов для ДПЯ методом ЭПР»	22.11.2023	ИХКиГ СО РАН	к.х.н.	http://www.kinetics.nsc.ru/index.php/ru/dissertatsii/2023/asanbaeva-nargiz-bajuzakovna
7	Коскин И.П. «Теоретическое изучение фуран-фениленовых со-олигомеров как перспективных материалов для органической электроники»	15.06.2023	ИНЭОС РАН	К.х.н.	https://ineos.ac.ru/dissertations/dissertations-on-d-00225001

Дипломные работы в НИОХ СО РАН, 2022-23 учебный год

ФИО соискателя	ВУЗ	Дата защиты	Присвоенная квалификация	Лаборатория НИОХ СО РАН	Научный руководитель
Романов Андрей Сергеевич	НГУ	20.06.23	магистр 04.04.01 – «Химия»	ЛФАВ	Саломатина Оксана Владимировна к.х.н. Марков Андрей Владимирович к.б.н.
Немолочнова Арина Георгиевна	НГУ	22.06.23	Специалист 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия	ЛФАВ	Рогачев Артем Дмитриевич к.х.н.
Стацевич Эльвира Игоревна	ГБПОУ НСО «Новосибирский химико – технологический колледж им. Д.И. Менделеева»	20.06.23	лаборант химического анализа 18.02.01 Аналитический контроль качества химических соединений	ЛМХ	Савельев Виктор Александрович к.х.н.
Бессмертный Александр Евгеньевич	ГБПОУ НСО «Новосибирский химико – технологический колледж им. Д.И. Менделеева»	20.06.23	лаборант химического анализа 18.02.01 Аналитический контроль качества химических соединений	ЛМА	к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна
Новоселова Дарья Денисовна	ГБПОУ НСО «Новосибирский химико-технологический колледж им. Д.И. Менделеева»	21.06.23	18.02.12 Технология аналитического контроля химических соединений	ЦКАЛ	к.х.н. Сайко Анастасия Васильевна

Родзик Егор Александрович	ГБПОУ НСО «Новосибирский химико- технологический колледж им. Д.И. Менделеева»	21.06.23	18.02.12 Технология аналитического контроля химических соединений	ЦКАЛ	к.х.н. Сайко Анастасия Васильевна
Гармажапов Тумэн Александрович	НГУ	22.06.23	Бакалавр 04.03.01 «Химия»	ЦКАЛ	к.х.н. Сайко Анастасия Васильевна
Овчинникова Дарья Евгеньевна	НГУ	22.06.23	Бакалавр 04.03.01 «Химия»	ЦКАЛ	к.х.н. Сайко Анастасия Васильевна
Титова Анастасия Сергеевна	НГУ	22.06.23	Бакалавр 04.03.01 «Химия»	ЛМА	к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна
Костин Василий Васильевич	НГУ	22.06.23	бакалавр	ГПТМ	к.х.н. Дян Ок Тон
Меремьянина Оксана Эдуардовна	НГТУ	16.06.23	бакалавр	ЛФМ	к.х.н. Васильев Евгений Владимирович
Мандып-оол Долзат Чингис уруу	НГТУ	16.06.23	бакалавр	ЛОСМ	к.х.н. Васильев Евгений Владимирович
Кичинова София Аброровна	НГПУ	14.06.23	«Химик. Преподаватель химии» Специальность 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия,	ЛТС	Домрачев Дмитрий Васильевич, Ткачев Алексей Васильевич

			специализация – фармацевтическая химия		
Гольцова Виктория Владиславовна	НГУ	23.06.23	Специалист химик, преподаватель химии 04.05.01 – «Фундаментальная и прикладная химия»	ЛФАВ	к.х.н. Ильина Ирина Викторовна
Орешко Владислав Викторович	НГУ	23.06.23	Магистр 04.04.01 – «Химия»	ЛИВП	к.х.н. Ковалева К.С.
Ковтун Борис Эдуардович	НГУ	23.06.23	Магистр 04.04.01 – «Химия»	ЛТС	к.х.н. Агафонцев А.М.
Крестьянинова Валерия Сергеевна	НГУ	22.06.23	Магистр 04.04.01 «Химия»	ЦКАЛ	к.х.н. Сайко Анастасия Васильевна
Ян Нань	НГУ	23.06.23	Магистр 04.04.01 – «Химия»	ЛТС	к.х.н. Агафонцев А.М.
Асанбаева Наргиз Байузаковна	НГУ	22.06.23	Исследователь. Преподаватель- исследователь 03.06.01 «Физика и астрономия»	ЛМР	д.ф.-м.н., профессор Багрянская Елена Григорьевна
Калетина Полина Михайловна	НГУ	22.06.23	Исследователь. Преподаватель- исследователь 03.06.01 «Физика и астрономия»	ЛМР	д.ф.-м.н., профессор Багрянская Елена Григорьевна

Ван Сыци	НГУ	26.06.23	Исследователь. Преподаватель-исследователь	ЛГС	к.х.н. Зонов Ярослав Викторович
Панфилов Михаил Андреевич	НИОХ СО РАН	09.06.23	-	ЛФП	к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич
Зубричева Дарья Владиславовна	НИОХ СО РАН	16.06.23	Исследователь. Преподаватель-исследователь	ЛМА	д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич, к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна
Иванкин Дмитрий Игоревич	НИОХ СО РАН	16.06.23	Исследователь. Преподаватель-исследователь	ЛФАВ	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
Куимов Анатолий Дмитриевич	НИОХ СО РАН	16.06.23	Исследователь. Преподаватель-исследователь	ЛОЭ	к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич
Понькина Дарья Андреевна	НИОХ СО РАН	20.06.23	Исследователь. Преподаватель-исследователь	ЛФИ	д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович
Халикова Дарья Александровна	НИОХ СО РАН	20.06.23	Исследователь. Преподаватель-исследователь	ЛФИ	д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна

Преподавательская деятельность сотрудников

В преподавательскую деятельность в 2023 г. были вовлечены более 30 сотрудников Института, в том числе в отделе аспирантуры НИОХ СО РАН трудятся – 9 сотрудников, в НГУ – 34, НГТУ – 1, НГПУ – 4, НГАУ – 1, НХТК им. Д.И. Менделеева – 1, СУНЦ НГУ – 4, школы Новосибирска – 2.

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;
Бережная Виктория Николаевна, к.х.н. – доцент;
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;
Воробьев Алексей Юрьевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Миронов Максим Евгеньевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Патрушев Сергей Сергеевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Романов Василий Евгеньевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Таратайко Андрей Игоревич, к.х.н. – старший преподаватель;
Добрынин Сергей Александрович, к.х.н. – преподаватель;
Ли-Жуланов Николай Сергеевич, к.х.н. – преподаватель;
Финке Анастасия Олеговна, к.х.н. – старший преподаватель;
Куранов Сергей Олегович, к.х.н. – старший преподаватель;
Трофимов Дмитрий Геннадьевич, к.х.н. – старший преподаватель;
Трошкова Надежда Михайловна, к.х.н. – старший преподаватель;
Панфилов Михаил Андреевич – ассистент;
Филиппов Игорь Романович – ассистент.

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;
Тихова Вера Дмитриевна, к.х.н. – доцент

Кафедра химии твёрдого тела

Сонина Алина Александровна, к.х.н. – старший преподаватель;

Кафедра общей химии

Асанбаева Наргиз Байузаковна – ассистент

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, д.б.н. – старший преподаватель.

Рогачев Артем Дмитриевич, к.х.н. – старший преподаватель.

Романов Василий Евгеньевич, к.х.н. – старший преподаватель

Блохин Михаил Евгеньевич – ассистент.

Иванкин Дмитрий Игоревич – ассистент.

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;

Харитонов Юрий Викторович, д.х.н. – профессор;

Черемных Кирилл Павлович, к.х.н. – доцент.

Новосибирский государственный технический университет

Физико-технический факультет

Кафедра оптических информационных технологий

Шелковников Владимир Владимирович, д.х.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;

Лякишева Ирина Владиславовна - преподаватель.

Школы г. Новосибирска

Петракова Светлана Юрьевна – школа-лицей №12, преподаватель

Зубричева Дарья Владиславовна – школа-лицей №12, преподаватель

Сотрудники НИОХ СО РАН в составе редколлегии научных журналов

1. Багрянская Е.Г. член редколлегии Applied Magnetic Resonance, Molecules, Журнал структурной химии
2. Волчо К.П. член Topic board of International journal of molecular sciences (издатель: MDPI; ISSN 1422-0067)
3. Рогачев А. Д. Член Topical Advisory Panel журнала Metabolites (издательство MDPI).
4. Салахутдинов Н.Ф. член редколлегии журналов «Структурная химия», «Химия природных соединений».
5. Сорокина И.В. Приглашенный редактор трех тематических выпусков в издательстве MDPI ("Terpenes and Terpenoids As Therapeutic Drugs: Molecular Pharmacology and Toxicology" – 2023 г. Журнал "Pharmaceuticals", «Natural Substances and Their Derivatives: In Search of New Structures, Activities and Applications. 1st Edition» - 2023 г. Журнал «Molecules», «Natural Substances and Their Derivatives: In Search of New Structures, Activities and Applications. 2nd Edition» - 2024 г. Журнал «Molecules»).
6. Толстикова Т. Г. член редколлегии «Химия в интересах устойчивого развития». г. Новосибирск., член редколлегии журнала «Медицинский академический журнал» г. Санкт- Петербург
7. Харитонов Ю.В. – член редколлегии журнала «Химия в интересах устойчивого развития».
8. Хвостов М.В. приглашенный редактор в Спец. выпусках: J. Materials. Advances in Biomedical Materials: Preparation, Characterization, and Applications, J. Pharmaceuticals. Diabetes Mellitus: Promising Molecules, Drug Modification, Formulations, and Therapy
9. Шульц Э. Э. член редколлегии журнала «Медицинский академический журнал».
10. Яровая О.И. приглашенный редактор журнала Molecules «Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of bioactive compounds» (издатель: MDPI; ISSN 1420-3049)
11. Яровая О.И. приглашенный редактор журнала Pharmaceuticals «Terpenes and terpenoids as therapeutic drugs: molecular pharmacology and toxicology» (издатель: MDPI; ISSN 1424-8247)

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



ЮНЕП

SC

UNEP/POPS/COP.9/30



Стокгольмская конвенция
о стойких органических
загрязнителях

Distr.: General
27 June 2019

Russian
Original: English

Конференция Сторон Стокгольмской конвенции
о стойких органических загрязнителях
Девятое совещание
Женева, 29 апреля – 10 мая 2019 года

Решение СК-9/14 (фрагмент):

Конференция Сторон:

1. *подчеркивает* роль региональных и субрегиональных центров в расширении предоставления технической помощи по созданию потенциала для поддержки национальных усилий развивающихся стран и стран с переходной экономикой по осуществлению конвенций, касающихся химических веществ и отходов, в соответствии с их сферой компетенции;
2. *подчеркивает также роль региональных и субрегиональных центров в содействии передаче технологий, связанных с осуществлением Стокгольмской конвенции*, и предлагает им осуществлять сотрудничество и координацию между собой и с соответствующими партнерами в тех областях специализации, в которых они могут оказывать помощь;
4. *с удовлетворением отмечает* обширную работу, уже выполненную региональными и субрегиональными центрами в отношении воздействия пластмассовых отходов, включая морской пластиковый мусор и микропластики пластмасс, и мер по предотвращению и экологически обоснованному регулированию, и предлагает им продолжать свою деятельность;
8. *утверждает* на очередной четырехлетний период региональные и субрегиональные центры Стокгольмской конвенции по созданию потенциала и передаче технологий, перечисленные в приложении к настоящему решению;
9. *утверждает также Новосибирский институт органической химии, расположенный в Новосибирске (Российская Федерация), в качестве регионального центра Стокгольмской конвенции по созданию потенциала и передаче технологий в соответствии с решением СК-3/12 на четырехлетний период;*

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.

В 2023 году руководитель Центра Е.Г. Багрянская приняла участие в следующих мероприятиях (очно):

1. Подготовительное совещание Сторон Стокгольмской, Роттердамской и Базельской Конвенций, г. Загреб, Хорватия, 28-30 марта.
2. 16-я Конференция Сторон Базельской, Роттердамской и Стокгольмской Конвенций, г. Женева, Швейцария, 1-12 мая.
3. 19-е заседание Комитета по рассмотрению стойких органических загрязнителей г.Рим, Италия, 9-13 октября.



Деятельность РКЦ высоко оценена секретариатом Стокгольмской конвенции. Полномочия РКЦ продлены на 2024-2028 годы.

Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН

27-29 ноября 2023 г. состоялся ежегодный конкурс студентов и аспирантов НИОХ СО РАН (представлено 32 работы).

Диплом I степени и Стипендия им. акад. Н.Н. Ворожцова был присужден: **Верхову Фёдору Константиновичу**, Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

Дипломы II степени и повышенная стипендия по результатам Конкурса присуждены **Охиной Алине Александровне** (ЛФАВ) и **Басову Никите Вячеславовичу** (ЛФАВ).

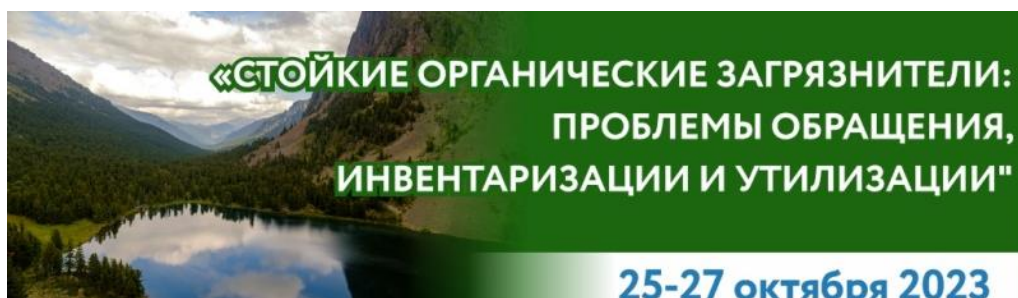
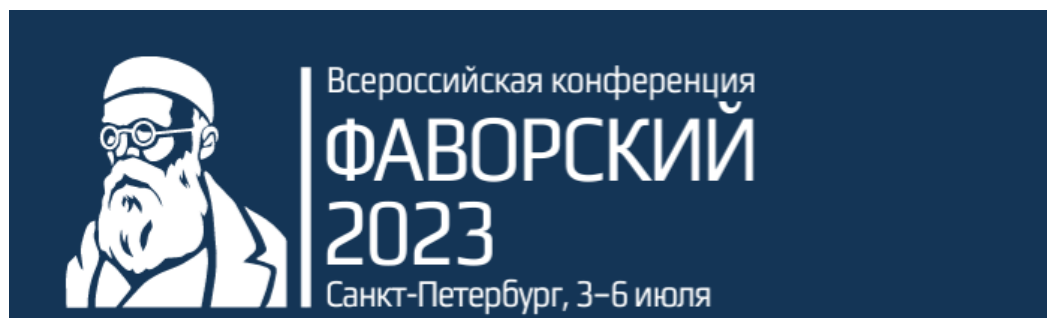
Дипломов III степени удостоены **Филимонов Александр Сергеевич** (ЛНТПС), **Стыпник Ника Вячеславовна** (ЛФАВ), **Комаров Владислав Владимирович** (ЛГС).

Премия имени д.х.н., проф., заслуженного деятеля науки РСФСР Валентины Александровны Пентеговой присуждена сотруднику Лаборатории физиологически активных веществ **Дивейкиной Анастасии Александровне**.

Конференции, организованные НИОХ СО РАН

В 2023 году НИОХ СО РАН был организатором/соорганизатором трёх научных конференций:

1. Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», Новосибирск, 26-30 июня 2023, посвященная 65-летию НИОХ СО РАН
2. Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии», Вторая школа по медицинской химии, 3-6 июля 2023
3. Конференция «Стойкие органические загрязнители: проблемы обращения, инвентаризации и утилизации» 25-27 октября 2023 г.



Почетный доктор НИОХ

В 2023 году профессор Бременского университета, ФРГ, Йенс Бекманн (Jens Beckmann) был избран почетным доктором наук НИОХ им. Н. Н. Ворожцова СО РАН (Doctor honoris causa)».



Награды

Памятный знак «За труд на благо города» в честь 130-летия г. Новосибирска

Амайзер Ирина Николаевна, заведующая хозяйственным отделом
Анисимова Ирина Львовна, руководитель сектора внешнеэкономической и патентно-лицензионной деятельности
Воробьев Алексей Юрьевич, старший научный сотрудник (к.х.н.)
Дерябина Юлия Михайловна, ведущий инженер
Жукова Наталья Анатольевна, ведущий научный сотрудник (д.м.н.)
Заикин Павел Анатольевич, руководитель ИЦ
Зонов Ярослав Викторович, старший научный сотрудник (к.х.н.)
Казанцев Максим Сергеевич, старший научный сотрудник (к.х.н.)
Карпунин Вячеслав Алексеевич, монтажник сантехнических систем 6 разряда
Лузина Ольга Анатольевна, ведущий научный сотрудник (д.х.н.)
Максименко Наталья Вячеславовна, главный бухгалтер
Митасов Михаил Михайлович, старший научный сотрудник (к.х.н.)
Морозов Сергей Владимирович, ведущий научный сотрудник (к.х.н.)
Патрушев Сергей Сергеевич, старший научный сотрудник (к.х.н.)
Пехтерева Ирина Владимировна, заместитель начальника отдела
Сальников Георгий Ефимович, старший научный сотрудник
Тихова Вера Дмитриевна, заведующая лабораторией
Уланова Ирина Валерьевна, заместитель заведующего аспирантурой
Шашков Юрий Александрович, главный энергетик
Яровая Ольга Ивановна, ведущий научный сотрудник (д.х.н.)

Почетное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН»

Постановление Президиума Сибирского отделения РАН от 11.05.2022 №150 «О присвоении почетного звания «Заслуженный ветеран СО РАН»

Брызгалов Аркадий Олегович, к.б.н., научный сотрудник
Жукова Наталья Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник
Зайцева Татьяна Александровна, ведущий бухгалтер
Карпова Елена Викторовна, к.х.н., старший научный сотрудник, руководитель группы
Морозов Денис Александрович, к.х.н., заместитель директора по научной работе
Петриков Александр Дмитриевич, слесарь-ремонтник 6 разряда
Стаценко Ольга Борисовна, ведущий инженер

Почетная грамота мэрии города Новосибирска

Багрянская Елена Григорьевна, д.ф.-м.н., проф., директор.
Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., зав. ЛФИ.

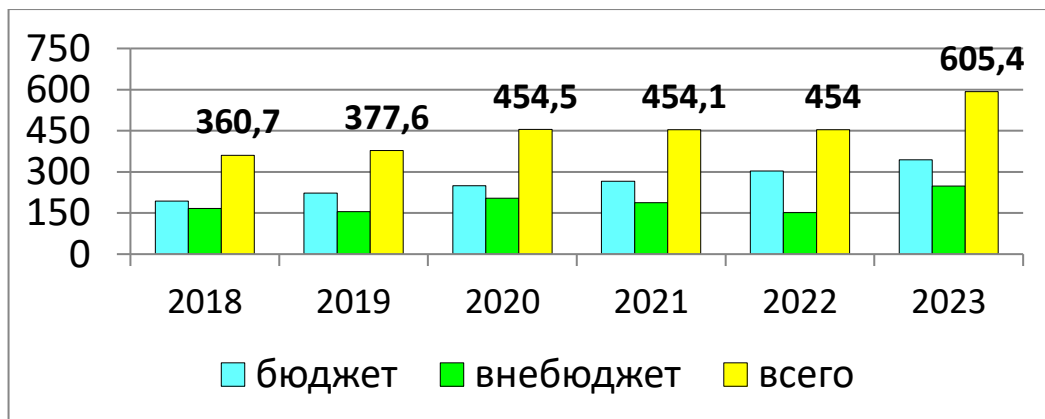
РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ от 05.09.2023 № 630-рп «О присуждении именных премий Правительства Новосибирской области за выдающиеся научные достижения в 2023 году»

Лучший научный руководитель – к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич

РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ от 05.09.2023 № 629-рп «О выделении именных стипендий Правительства Новосибирской области в 2023 году»

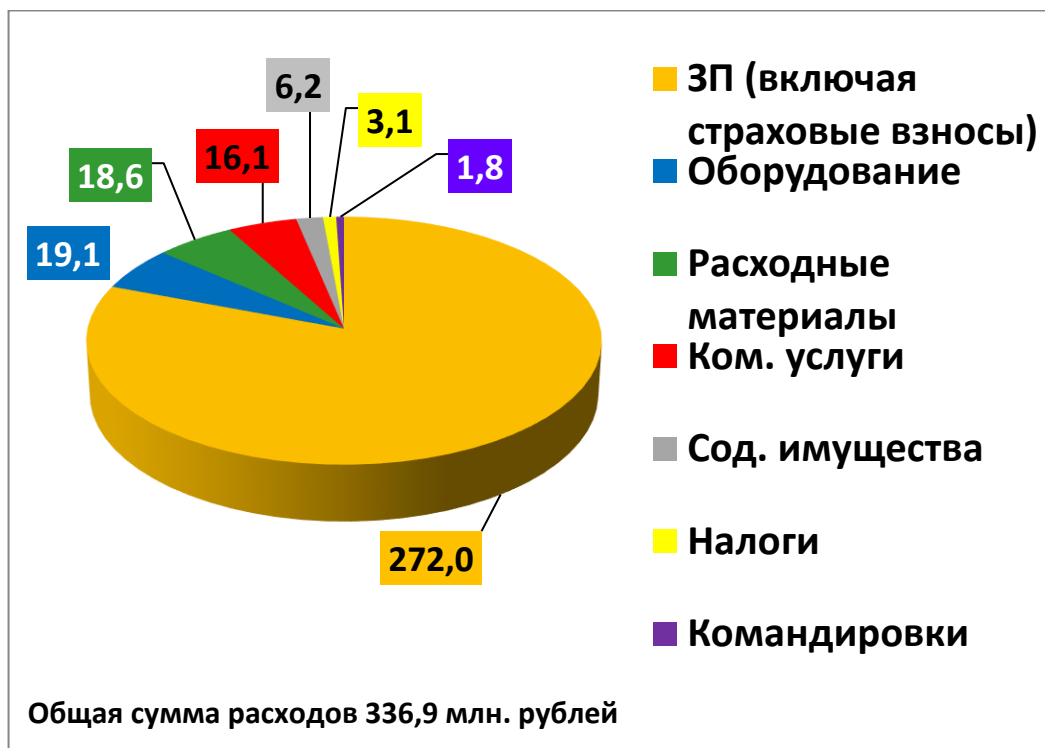
Блохин Михаил Евгеньевич
Цыпышев Дмитрий Олегович

Поступление средств, млн. руб.



Прирост к 2022 году:

- ✓ бюджет +16,7%
- ✓ внебюджет +66,7%
- ✓ всего +33,3%



Краткий отчет о деятельности Института за 2023 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, 2024 г.