

Важнейшие фундаментальные результаты научных исследований Института за 2004 – 2008 годы

Приоритетное направление 5.1 «Теоретическая химия и развитие методологии органического и неорганического синтеза, новые методы физико-химических исследований»:

Квантовохимические исследования (ROHF, CIS, UB3LYP, базис 6-31G*) показали, что поверхности потенциальной энергии (ППЭ) катион-радикалов (КР) низкосимметричных молекул изомерных декалинов являются поверхностями псевдовращения, что обычно свойственно высокосимметричным ян-теллеровских ионам. Высота барьера псевдовращения менее 2 ккал/моль для *транс*-, и около 9 ккал/моль для *цис*-изомера. В отличие от КР *транс*-декалина, все стационарные структуры которого вовлечены в цикл псевдовращения, структура минимальной энергии КР *цис*-декалина находится вне цикла (Рис. 1).

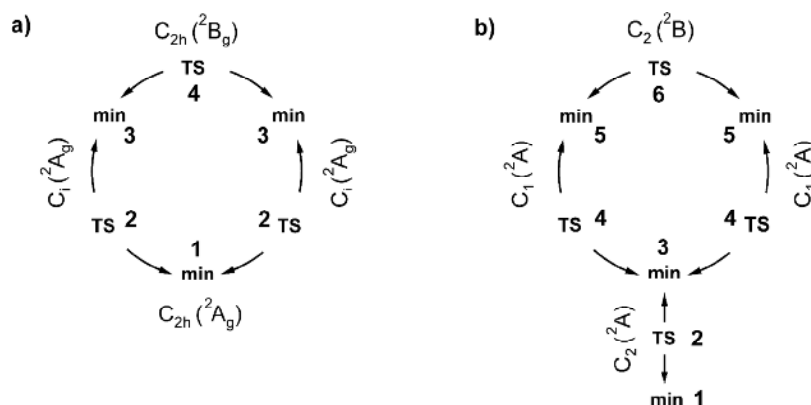


Рис. 1. Схемы ППЭ катион-радикалов *транс*- (а) и *цис*- (б) декалина.

Выявленные различия в строении ППЭ изомерных КР полностью объясняют различие их спектрального поведения во фреоновых матрицах. Спектр ЭПР *цис*-изомера, не зависит ни от матрицы, ни от температуры, тогда как для *транс*-изомера в зависимости от условий можно наблюдать либо два разных спектра ЭПР, либо спектральный обмен, что соответствует близким значениям энергии в минимумах ППЭ и низкому барьеру между ними (Рис. 2). Рассчитанные константы СТВ хорошо согласуются с экспериментальными.

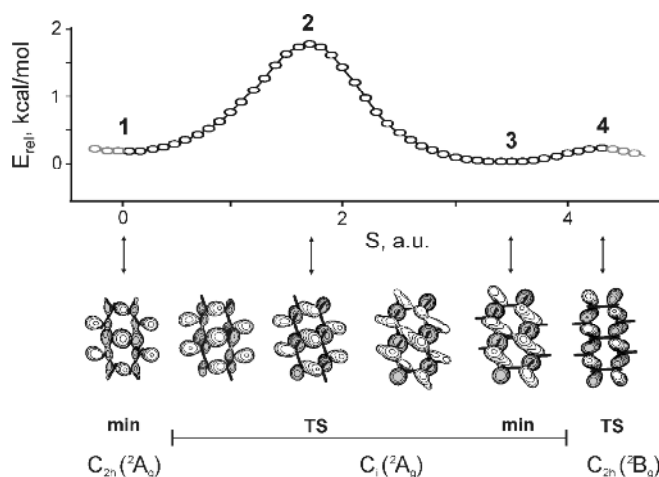
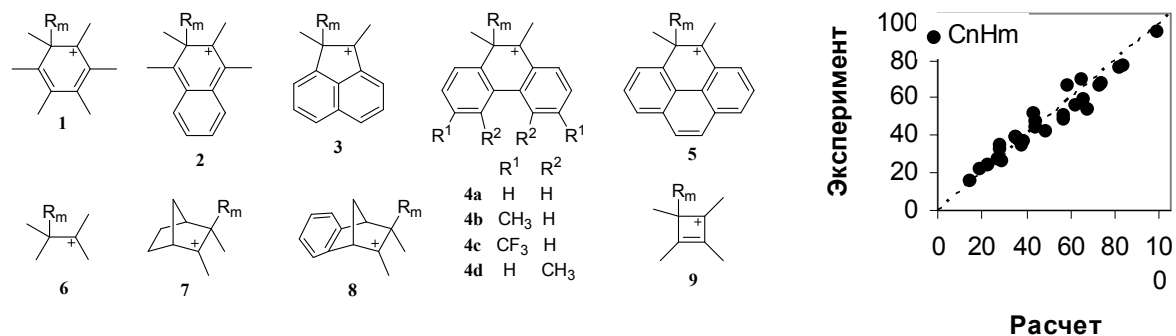


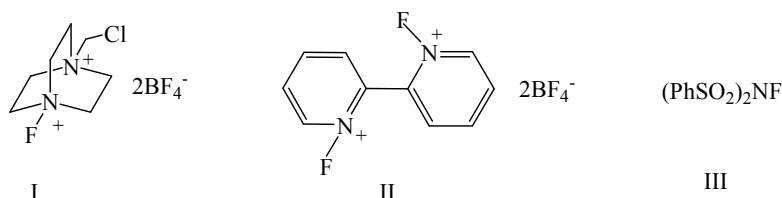
Рис. 2. Изменение энергии и МО неспаренного электрона катион-радикала *транс*-декалина при движении по желобу псевдовращения (показана половина цикла).

Методом DFT проведены квантово-химические расчеты энергетических барьеров вырожденных перегруппировок долгоживущих карбокатионов **1-9**, протекающих путем 1,2-сдвига различных атомов и групп. Полученные результаты сопоставлены с имеющимися экспериментальными данными. Найдено хорошее соответствие для углеводородных мигрантов (рис.3, энергия в кДж/моль).

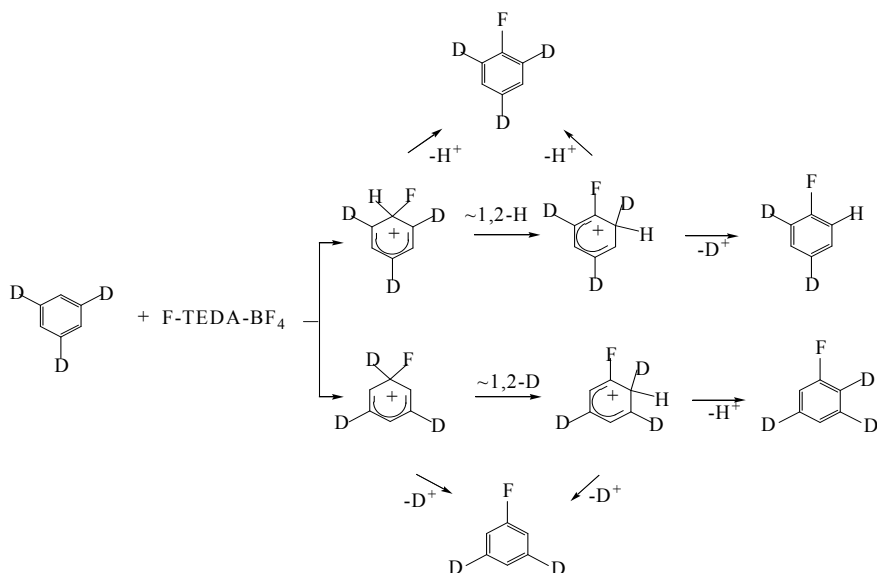
Рис. 3



Изучены кинетические изотопные эффекты Н/Д в реакции электрофильного фторирования ароматических соединений NF-реагентами (I-III).

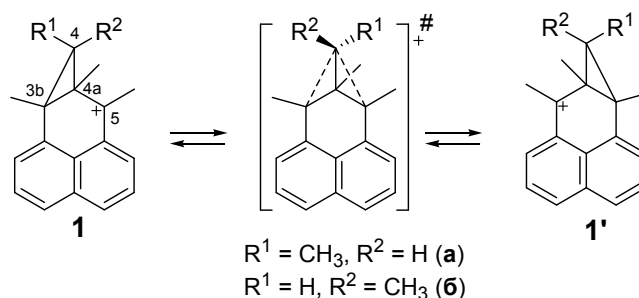


Малые величины k_H/k_D (0.86-1.00) согласуются с полярным механизмом реакции, по которому разложение комплекса Уэланда не является лимитирующей стадией. Методом ЯМР ¹H, ¹⁹F установлено, что фторирование аренов сопровождается 1,2-миграцией атома водорода (дейтерия):

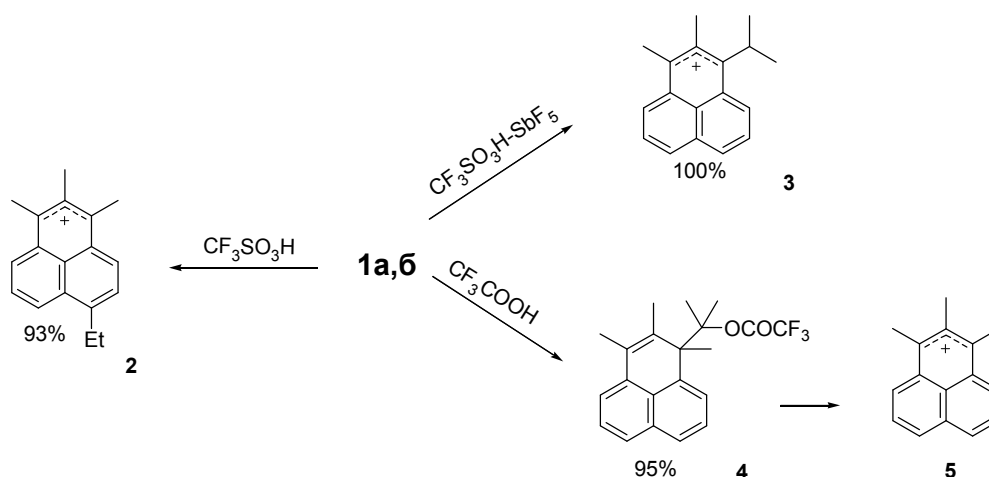


Методами динамического ЯМР и DFT изучена кинетика и механизм вырожденной перегруппировки долгоживущего **3b,4-экзо,4a,5-тетраметил-3b,4,4a,5-тетрагидро-4H-циклопропа[а]фенален-5-ильного катиона (1a)** и его эпимера (**1b**). Характерной особенностью этой реакции является то, что одна из связей циклопропанового фрагмента, а именно связь между атомами C⁴ и C^{4a} сохраняется, а связь C^{3b}C⁴ перемещает-

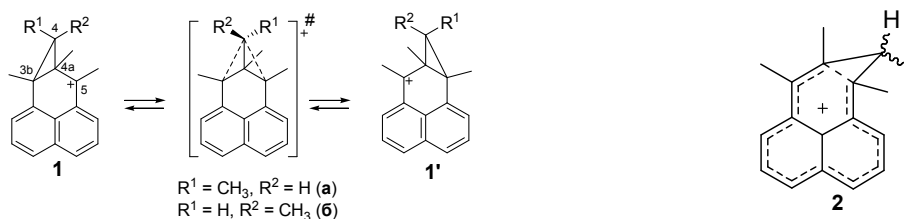
ся к атому C^5 карбокатионному центру. Механизм перегруппировки заключается в одностадийных обратимых перемещениях этой связи, подобных движению маятника.



Методом ЯМР установлено, что наряду с вырожденной перегруппировкой, катионы **1a,б** способны претерпевать невырожденные перегруппировки. В CF_3SO_3H эти катионы перегруппировываются в карбокатион феноленильного типа (**2**). В системе с большей кислотностью ($CF_3SO_3H-SbF_5$) образование катиона **2** полностью подавляется, и единственным продуктом перегруппировки становится катион **3**. Это указывает на межмолекулярный механизм образования катиона **2**. В более слабой кислоте (CF_3COOH) катион **1** превращается в трифторацетат **4**, который при длительном выдерживании раствора переходит в ион **5**. Весьма существенно то, что во всех случаях выходы продуктов перегруппировки являются практически количественными. Это открывает новые возможности для использования варьирования кислотной среды в качестве средства управления карбокатионными перегруппировками.

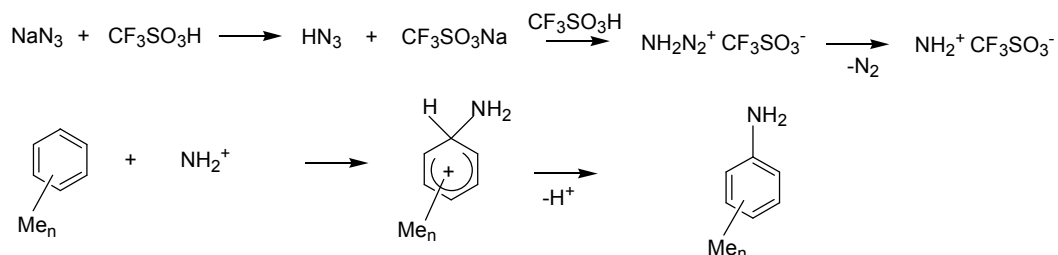


Анализ спектров ЯМР 1H и ^{13}C долгоживущего 3b,4-экзо,4a,5-тетраметил-3b,4,4a,5-тетрагидро-4H-циклопропа[а]фенален-5-ильного катиона (**1a**) и его *эндо*-эпимера (**1б**), для которых была обнаружена «маятниковая» перегруппировка, привел к заключению о том, что эти катионы представляют собой новый вид гомоароматических систем – гомофеналенильные карбокатионы (**2**).



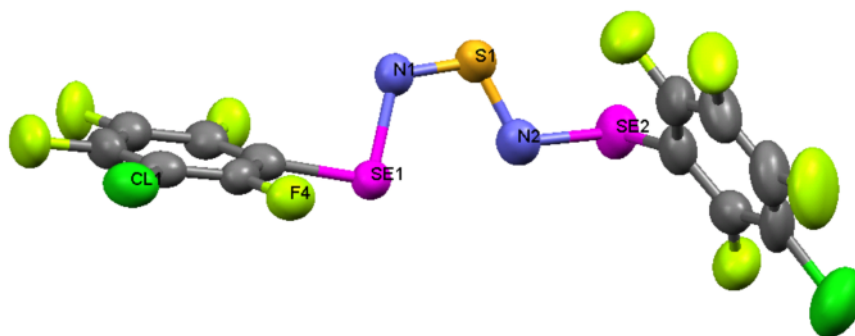
Обнаружена сильная температурная зависимость химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{13}C этих карбокатионов, свидетельствующая об их структурной нежесткости.

На примере электрофильного аминирования мезитилена системой $\text{NaN}_3\text{-CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ показана принципиальная возможность осуществления этой реакции без растворителя, что представляется важным в свете современных требований к «экологичности» химических процессов.

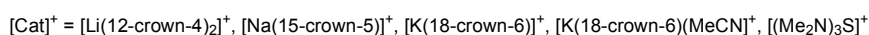
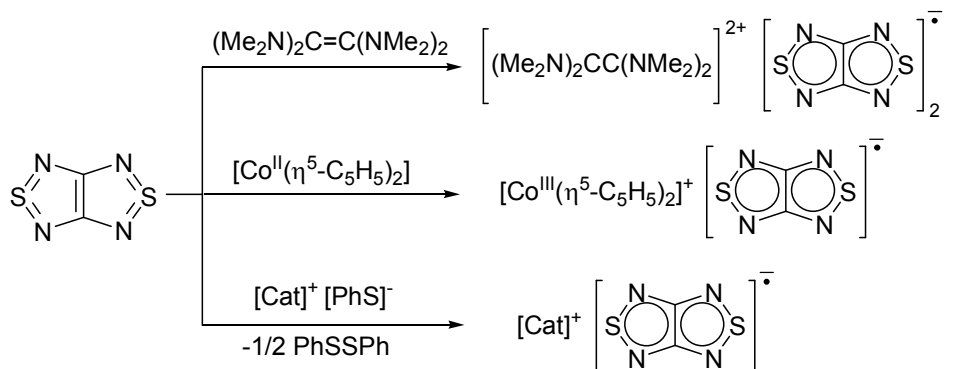


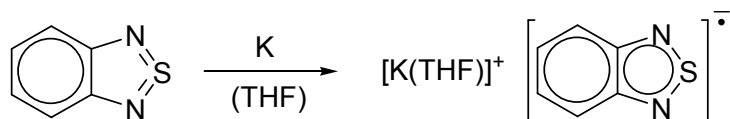
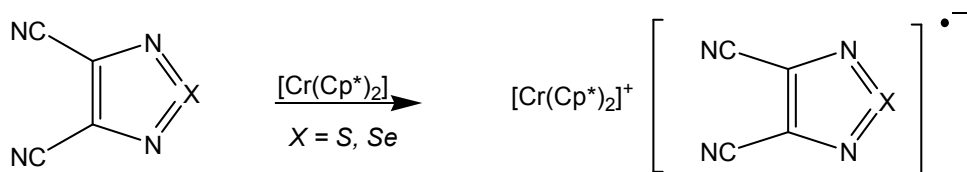
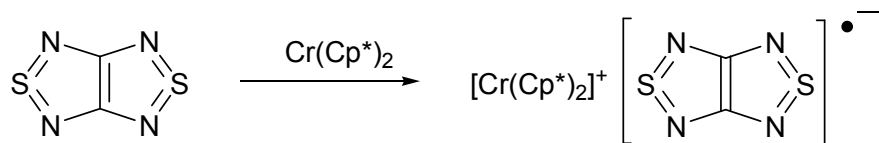
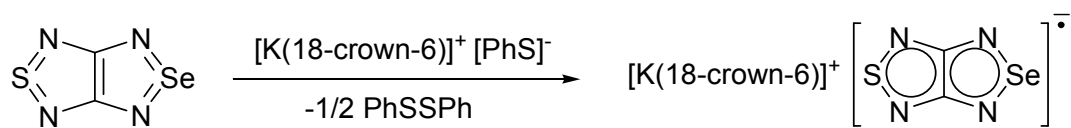
Впервые для кристаллической формы производных типа Ar-X-N=S=N-X-Ar ($\text{X}=\text{S}, \text{Se}$) установлена, на примере PCA кристалла $(\text{Cl-4})\text{F}_4\text{C}_6\text{-Se-N=S=N-Se-C}_6\text{F}_4(\text{Cl-4})$, *Z,E*-конфигурация (рис. 4). Полисопряжённые серазотные соединения типа $-\text{S}(\text{N}=\text{S}=\text{N}-\text{S})_n-$ являются олигомерными аналогами $(\text{SN})_x$, молекулярных металлов и низкотемпературных сверхпроводников.

Рис.4

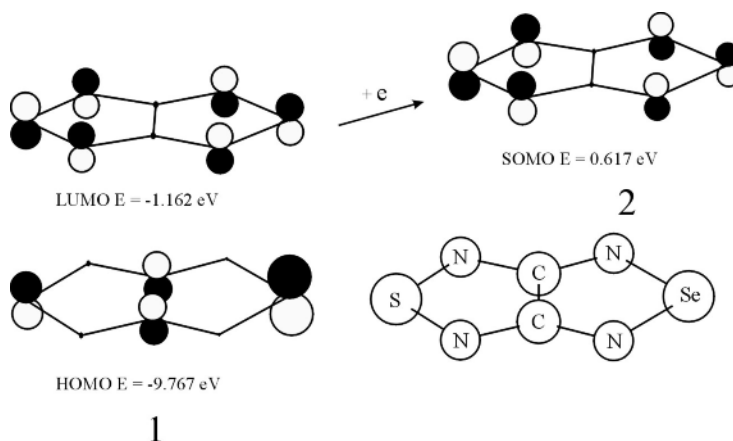
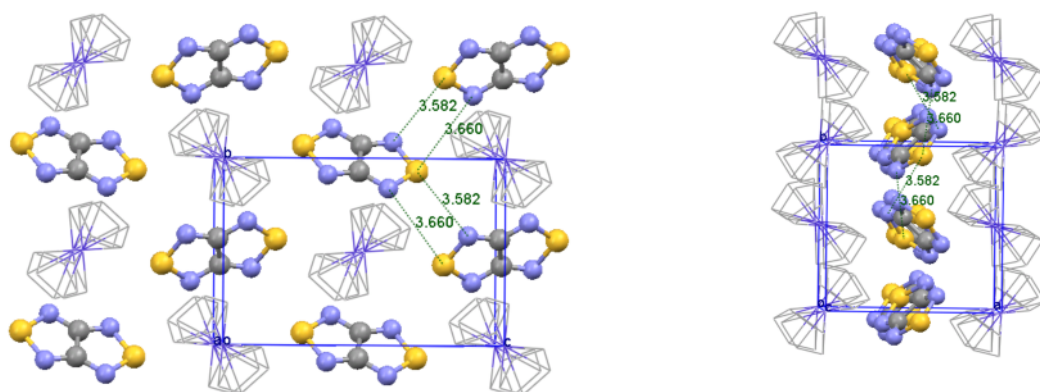


Найдено, что халькоген-азотные π -гетероциклы – производные и аналоги 1,2,5-тиадиазола легко восстанавливаются в долгоживущие анион-радикалы, выделенные в виде термически стабильных солей различных катионов. В частности, [1,2,5]тиадиазол[3,4-с][1,2,5]тиадиазол и его Se-аналог восстановлены в анион-радикалы тиофенолят-анионом, источником которого служили комплексы тиофенолятов ранних щелочных металлов ($\text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) с соответствующими краун-эфирами (12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6), или тиофенолят трис(диметиламино)сульфония. Первый из этих гетероциклов также восстановлен в анион-радикал 1,1,2,2-тетракис(диметиламино)этиленом и кобальтоценом. Он и 3,4-дициано-1,2,5-тиа(селена)диазолы восстановлены в анион-радикалы декаметилхромоценом. 2,1,3-Бензотиадиазол восстановлен элементарным калием в ТГФ, полученный анион-радикал выделен в виде соли катиона $[\text{K}(\text{THF})]^+$.





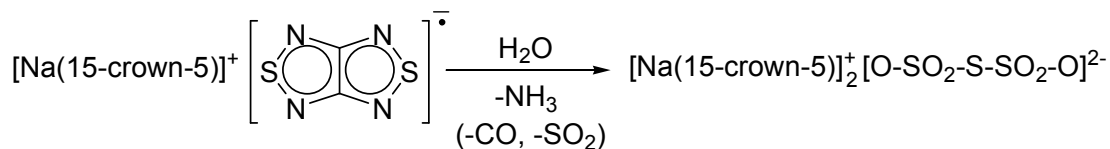
Строение всех синтезированных анион-радикальных солей подтверждено методами РСА и ЭПР, а также данными DFT и *post*-HF расчетов.



Изучение магнитных свойств солей в температурном интервале 2-300 К выявило антиферромагнитные обменные взаимодействия в их спиновых системах. Из квантово-химических расчетов следует, что магнитная топология кристаллов солей довольно

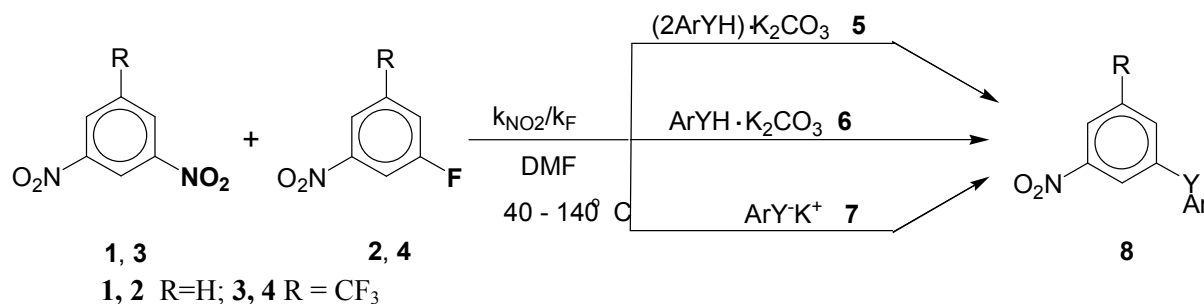
сложна – как правило, она не одномерная. В целом, обнаружен новый класс магнитно-активных веществ.

Найдено, что при взаимодействии с атмосферной влагой в гетерогенных условиях твердые [1,2,5]тиадиазоло[3,4-с][1,2,5]тиадиазолидильные соли медленно превращаются в соответствующие тритионаты, строение которых подтверждено РСА. Таким образом, обнаружена нетривиальная химическая реакция, предсказать которую *априори*, вряд ли было возможно.



Найдено, что конкурентное замещение нитрогруппы и атома фтора в *мета*-замещенных нитроаренах **1,3** и **2,4** под действием нуклеофильных комплексов **5,6** подвергается энтропийному контролю ($T\Delta\Delta S^\ddagger > \Delta\Delta H^\ddagger$), тогда как те же реакции с участием стандартных нуклеофилов **7** контролируются энтальпийной компонентой ($\Delta\Delta H^\ddagger > T\Delta\Delta S^\ddagger$) (схема 1). Очевидно, что реакции фтораренов **2,4** с нуклеофильными комплексами **5,6** более организованы, чем аналогичные реакции нитроаренов **1,3** и нуклеофильное замещение нитрогруппы в соединениях **1,3** характеризуется более ранним переходным состоянием на координате реакции, чем замещение фтора в соединения **2,4**.

Схема 1



- показано (на примере 25 реакций), что реализуется единое кинетическое энтальпийно-энтропийное компенсационное соотношение:

$$\Delta\Delta H^\ddagger = 0.69 + 0.33\Delta\Delta S^\ddagger \quad (R \ 0.9997, s \ 0.93, n \ 25),$$

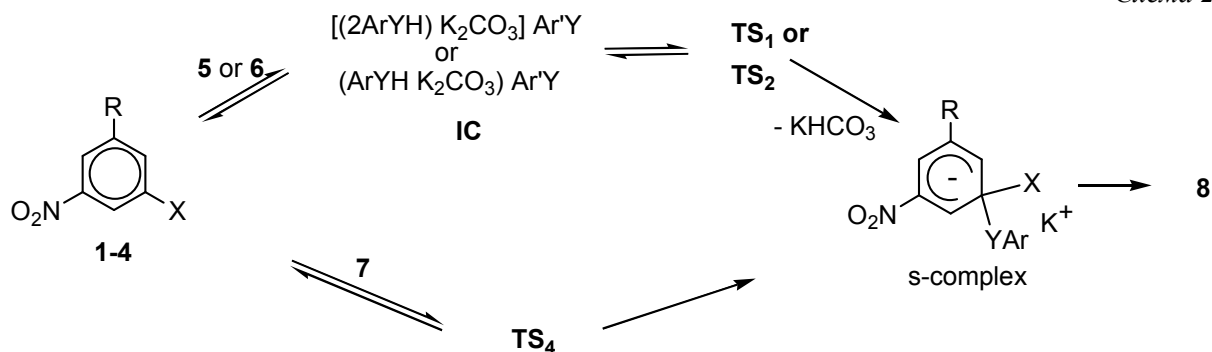
где величины $\Delta\Delta H^\ddagger$ изменяются от -8.3 до 125 кДж/моль, а величины $\Delta\Delta S^\ddagger$ – от -24 до 382 Дж/моль·К.

- изменения величин свободных энергий $\Delta\Delta G^\ddagger$ для всех изученных реакций невелики (от -16.8 до $+0.7$ кДж/моль) и они образуют компенсационную зависимость с величинами $\Delta\Delta H^\ddagger$ для реакций аренов **1,2** с нуклеофилами **6**, аренов **3,4** с нуклеофилами **5** и **7**:

$$\Delta\Delta H^\ddagger = 11.0 - 19.4\Delta\Delta G^\ddagger \quad (R \ 0.944, s \ 12.4, n \ 25)$$

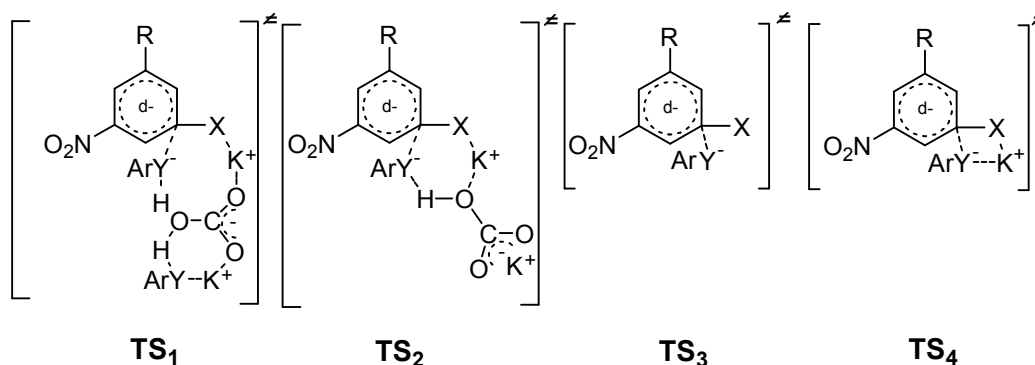
- предложена кинетическая схема для S_N^{ipso} – реакций *мета*-замещенных аренов с нуклеофильными реагентами **5 – 7**. На первой стадии происходит быстрое образование комплексов **IC**, которые далее могут претерпевать превращения через переходное состояние **TS₁** или **TS₂** в σ -комплексы и далее продукты реакции **8**.

Схема 2



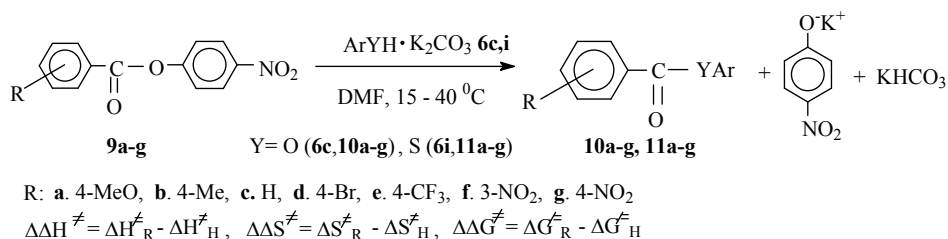
Высокая чувствительность параметров активации $\Delta\Delta H^\ddagger$ и $\Delta\Delta S^\ddagger$ к структуре нуклеофила определяется стадией равновесного образования комплексов **IC**, тогда как небольшой интервал изменений значений $\Delta\Delta G^\ddagger$ и величины КИЭ в реакциях со всеми типами нуклеофилов подтверждают образование σ -комплексов как лимитирующей стадией процесса. Положительные величины энтропии активации реакций аренов **1 – 4** с нуклеофилами **5** и **6** обусловлены рыхлой структурой переходных состояний **TS₁** или **TS₂** в сравнении с хорошо организованными переходными состояниями **TS₃** и **TS₄** для реакций аренов **1 – 4** с нуклеофилами **7** (схема 3).

Схема 3



При изучении энергетики бимолекулярных нуклеофильных реакций у карбонильного атома углерода найдены закономерности изменения активационных параметров в бимолекулярных нуклеофильных реакциях фенолиза и тиофенолиза сложных эфиров: - сравнительным изучением реакционной способности *O*- и *S*- нуклеофильных комплексов **6c,i** в реакции переэтерификации с производными 4-нитрофенилбензоатов **9a-g** показано, что чувствительность карбонильного центра к атаке *S*-нуклеофилом **6i** резко уменьшается при сравнении с аналогичной способностью *O*-нуклеофила **6c** (схема 4), вытекающее из значений констант реакции в уравнении Гаммета (ρ 3.43 для **6c** и ρ 1.60 для **6i**). Этот эффект, естественно, связан с более низкой реакционной способностью

Схема 4



мягких *S*-нуклеофилов по отношению к жесткому карбонильному атому углерода в эфирах **9a-g**. В то же время установленные значения ρ свидетельствуют о стадийном механизме реакции переэтерификации для обоих типов нуклеофилов.

- показано, что для реакций переэтерификации с обоими типами нуклеофилов наблюдается энтальпийно-энтропийный компенсационный эффект:

$\Delta\Delta H^\ddagger = 2.23 + 0.39\Delta\Delta S^\ddagger$ (R 0.999, s 1.67, n 7) для реакции с *O*-нуклеофилом **6с** и

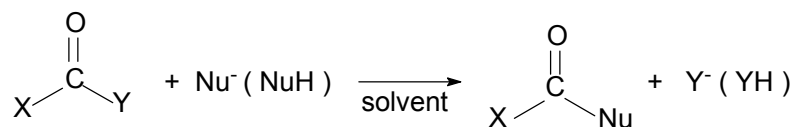
$\Delta\Delta H^\ddagger = -0.79 + 0.32\Delta\Delta S^\ddagger$ (R 0.998, s 3.03, n 6) для реакции с *S*-нуклеофилом **6i**.

Снижение компенсационной температуры β (от 390К до 320К) для реакции с *S*-нуклеофилом **6i** может свидетельствовать об изменении строения переходного состояния.

- при изучении кинетики реакций фенолиза фенилтиобензоатов **11a-g** и фенилбензоатов **10a-g** показано, что уходящая способность близких по основности 4-нитрофенолят- и тиофенолят-анионов в реакциях 4-нитрофенил- и тиофенилбензоатов с 4-хлорфенолом в присутствии карбоната калия в диметилформамиде заметно различаются. Активационные параметры реакций подтверждают образование более организованного и более сольватированного переходного состояния с *S*-уходящей группой, что приводит к ее более медленному замещению (в ~ 3 -5 раз) в сравнении с *O*-уходящей группой.

- найдено на примере реакции 2,4-динитрофенилбензоата с фенолами в присутствии карбоната калия, что строение *O*-нуклеофила кардинально влияет на его реакционную способность. В результате активационные параметры для реакций с нуклеофилами типа $(2\text{ArOH})\cdot\text{K}_2\text{CO}_3$ (донорные заместители в Ar) и $\text{ArOH}\cdot\text{K}_2\text{CO}_3$ (акцепторные заместители в Ar) образуют две изокINETических зависимости из-за различия в строении переходного состояния в лимитирующей стадии реакции.

- на основании изучения кинетики реакций фенолиза ацетатов, тiaoацетатов и тиобензоатов, а также ранее полученных данных по кинетике реакций ацильного переноса с заряженными и нейтральными нуклеофилами в протонной и апротонной средах найдена



общая зависимость между изменениями активационных параметров $\delta\Delta H^\ddagger$ и $\delta\Delta S^\ddagger$ в этих реакциях от σ – констант заместителей R в уходящей и неуходящей группе ацильного производного.

$$\delta\Delta H^\ddagger = (-10.0 \pm 0.6) + (0.31 \pm 0.01) \delta\Delta S^\ddagger$$

$$r = 0.994, s = 2.93, n = 22,$$

где значения $\delta\Delta H^\ddagger$ и $\delta\Delta S^\ddagger$ получены из уравнений типа Гаммета:

$$\Delta H^\ddagger = \delta\Delta H^\ddagger_\sigma + \Delta H^\ddagger_o, \quad \Delta S^\ddagger = \delta\Delta S^\ddagger_\sigma + \Delta S^\ddagger_o.$$

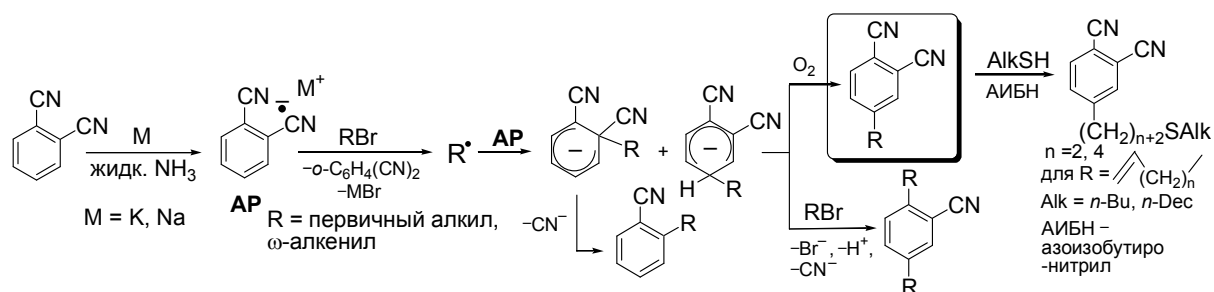
Найденная зависимость $\delta\Delta H^\ddagger$ от $\delta\Delta S^\ddagger$ позволяет оценить внутренний вклад энтальпии $\delta\Delta H^\ddagger_{\text{int}}$ в энтальпийную константу реакции $\delta\Delta H^\ddagger$, когда последняя разделяется на внутреннюю часть $\delta\Delta H^\ddagger_{\text{int}}$, связанную непосредственно с химической реакцией, и внешнюю часть $\delta\Delta H^\ddagger_{\text{ext}}$, зависящую от сольватации.

$$\delta\Delta H^\ddagger = \delta\Delta H^\ddagger_{\text{int}} + \delta\Delta H^\ddagger_{\text{ext}}$$

Таким образом, изучение энергетики бимолекулярных реакций типа $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ и ацильного переноса позволило выявить особенности влияния строения нуклеофила и субстрата на изменение параметров активации и механизмы этих реакций.

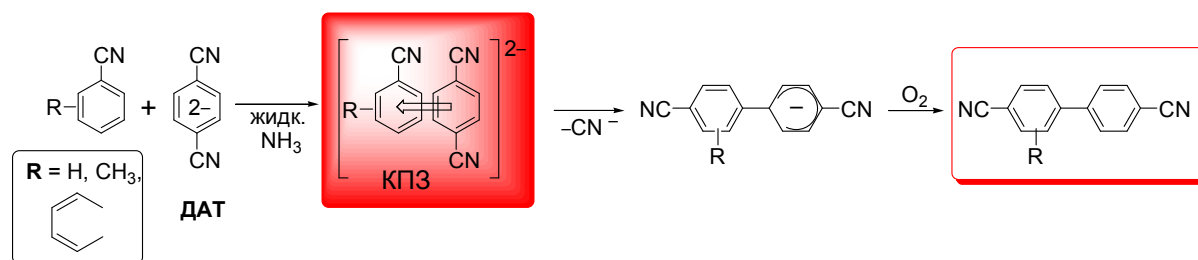
Для генерированных двухэлектронным восстановлением бензонитрила и толунитрилов калием в жидком аммиаке цианциклогексадиенильных анионов (циан-ЦГДА) установлена линейная корреляция между изменениями химических сдвигов $\delta^{13}\text{C}$ при переходе от исходных нитрилов к циан-ЦГДА ($\Delta\delta_{\text{C}}$) и π -электронных зарядов q_π для кольцевых атомов углерода по уравнениям $\Delta\delta_{\text{C}} = 111q_\pi$ ($r = 0.97$) или $\Delta\delta_{\text{C}} = 127q_\pi$ ($r = 0.99$) для тех из них, которые, согласно расчету, имеют плоскую конфигурацию. При этом величина локализованного на цианогруппе π -заряда составляет $-0.19 \div -0.23$.

При изучении взаимодействия АР *мета*- и *пара*-толунитрилов (**1a,6**) с алкилбромидом в жидком аммиаке обнаружена смена механизма с S_N на ET , во-первых, в реакциях с циклопропилметилбромидом при переходе от бензонитрила или нитрила (**1a**) к (**16**) и, во-вторых, в реакции с АР нитрила (**16**) при переходе от бутил- к циклопропилметилбромиду. Тем самым показано, что введение метильной группы в *пара*-положение усиливает в большей степени восстановительную нежели нуклеофильную активность АР. Показано, что взаимодействия АР фталонитрила с алкилгалогенидами является кратчайшим из известных путей к алкилированным моно- и полинитрилам как базовым соединениям для получения практически важных веществ и материалов, в частности компонент жидких кристаллов, фото- и каталитически активных комплексов. Осуществлено ω -алкенилирование анионных синтонов, генерируемых восстановлением фтало- и терефталонитрила щелочными металлами в жидком аммиаке, что составляет удобный способ получения ω -алкенил-бензонитрилов. Показано, что взаимодействие получаемых этим путем из фталонитрила 2-(ω -алкенил)бензо- и 4-(ω -алкенил)фталонитрилов с алкилтиолами – эффективный метод синтеза 2-(алкилтиоалкил)-бензонитрилов и 4-(алкилтиоалкил)фталонитрилов:



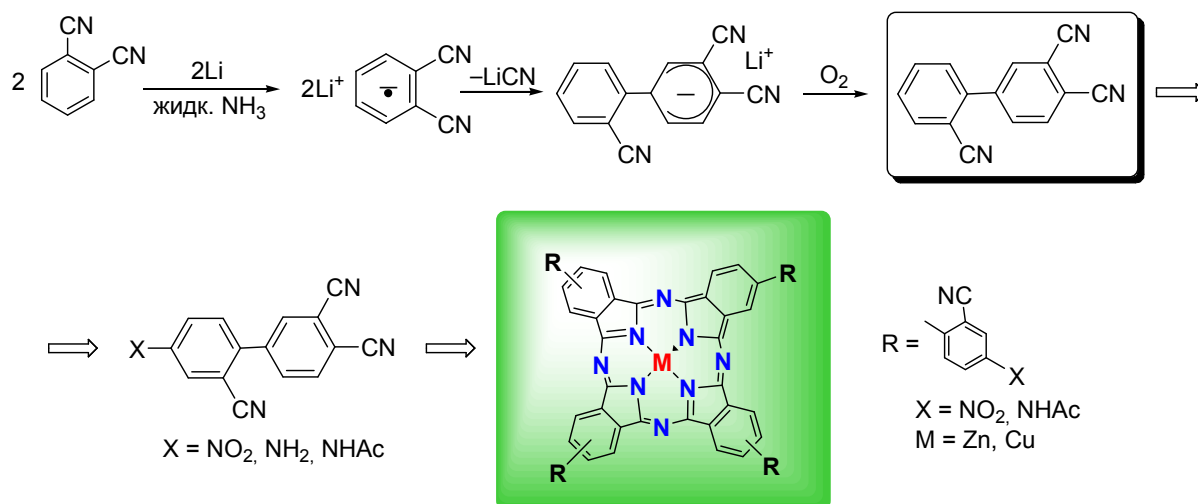
Показано, что взаимодействием 4-циан-2-метил-ЦГДА, генерированного из *мета*-толунитрила действием лития в системе $\text{NH}_3/\text{ТГФ}/t\text{-BuOH}$, с α, ω -дибромалканами можно получать труднодоступные иными путями 1-циано-1- ω -бромалкил-3-метилциклогекса-2,5-диены. Найдено, что аналогичное взаимодействие АР терефталонитрила приводит к *пара*-(ω -бромалкил)бензонитрилам, тогда как в случае дианиона терефталонитрила (ДАТ) оно дает только α, ω -бис-(*пара*-цианфенил)алканы. Тем самым обнаружено преимущество в конкуренции с исходными дибромалканами промежуточно образующихся *пара*-(ω -бромалкил)бензонитрилов, что указывает на возможную роль КПЗ, образуемых ими с ДАТ, как ключевых интермедиатов в этой реакции.

Открыта реакция *пара*-(4-циан)фенилирования ароматических нитрилов действием ДАТ, которая кратчайшим путем приводит к 4,4'-дициандиарилам. Поскольку, как показано, это не является следствием диффузионной рекомбинации АР нитрилов, предложена и обоснована результатами квантово-химических расчетов ключевая роль КПЗ ДАТ с ароматическим нитрилом как интермедиата.

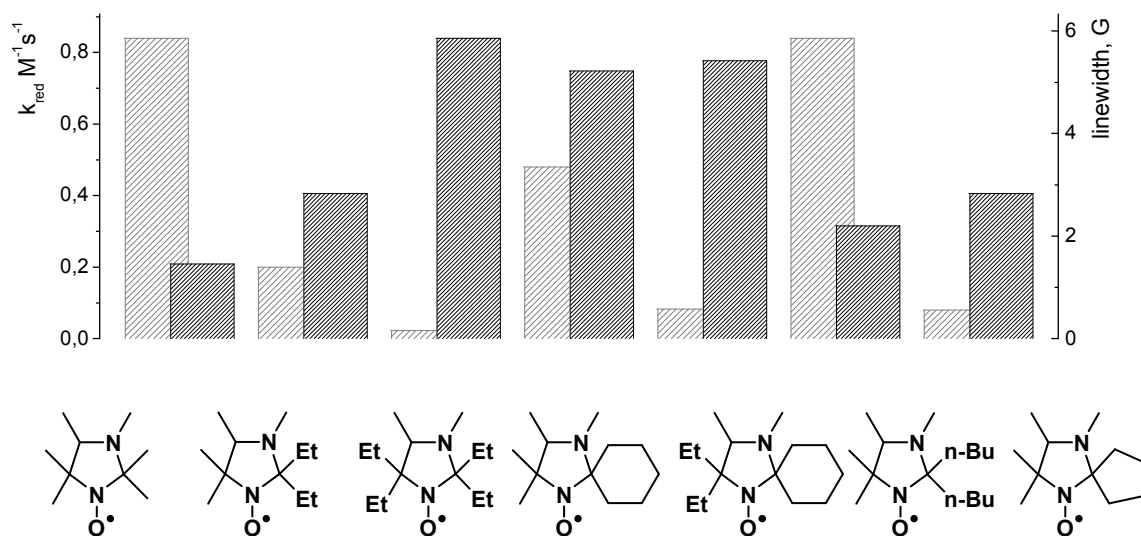


Разработан подход к функционализированным 4-арилфталонитрилам, включающий конденсацию фталонитрила под действием щелочных металлов (лучше всего лития) в среде жидкого аммиака с образованием 2,3',4'-трициандифенила и дальнейшую функцио-нализацию этого базового соединения по 2-цианфенильному фрагменту. На

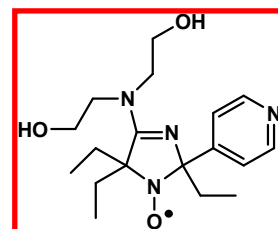
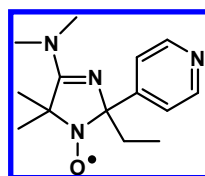
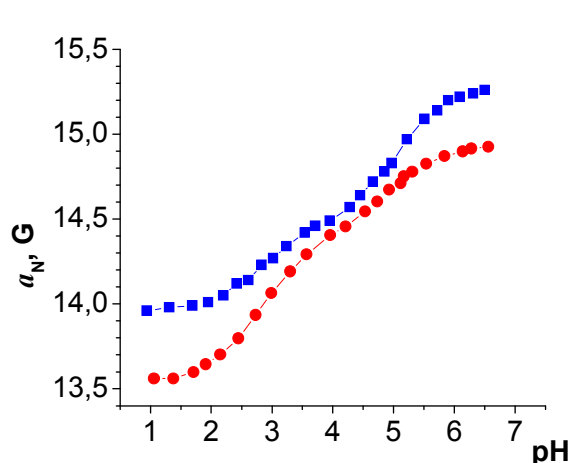
этой основе синтезирован ряд 2-цианфенилзамещенных фталоцианинов и их металло-комплексов:



Установлено, что объёмные липофильные заместители в ближайшем окружении радикального центра в нитроксильных радикалах повышают устойчивость этих радикалов к восстановлению аскорбатом (константы скорости восстановления показаны светло-серым), но увеличивают ширину линий в спектрах ЭПР (тёмно-серым).



Этот принцип использован для молекулярного дизайна специального спинового зонда **Б** для мониторинга pH в желудке *in vivo* с использованием низкопольного ЭПР. Полученный новый спиновый зонд значительно устойчивее к восстановлению, чем предложенный ранее **А**, что позволяет проводить измерения долгое время без значительного падения интенсивности сигнала.



A

B

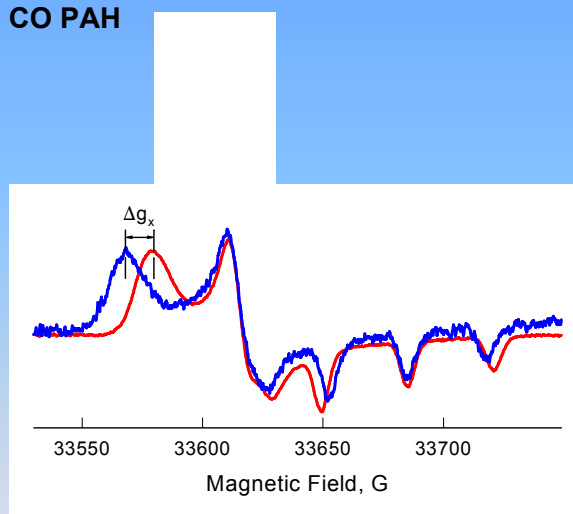
$$k_{\text{red}} = 4.4 \pm 0.2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$k_{\text{red}} = 1.31 \pm 0.06 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

Показано, что метка **IMTSSL** может быть "пришита" к тиольным группам цистеинового остатка в модельных протеинах – *изо*-цитохроме *c* и HAS (human serum albumin) точно так же, как и ранее описанная спиновая метка MTSL. Данные спектров циркулярного дихроизма *изо*-цитохрома *c* и спин-меченого *изо*-цитохрома *c* свидетельствуют о том, что введение в молекулу белка спиновой метки не нарушает ее пространственную структуру. Изучено влияние pH среды и полярности растворителя на параметры спектров ЭПР IMTSSL как таковой и спин-меченых цистеина и глутатиона. Показано, что прецессионные измерения величины g-фактора, возможные в высоких магнитных полях (95 GHz), дают новую информацию о локальных электростатических эффектах и позволяют разделить эффекты полярности и pH-среды в спектрах ЭПР нитроксильных радикалов. С использованием IMTSSL было проведено исследование локальных pH и взаимодействие с модельной мембраной пептида P11, являющегося фрагментом участка 925-933 цепи В1 мембрано-специфичного гликопротеина ламинина.

Использование pH-чувствительной спиновой метки IMTSSL для исследований локальных pH в протеинах.

Григорьев И.А., Резников В.А., Войнов М.А., (НИОХ СО РАН) Смирнов А.И. (США)
ЦКП Химический сервисный центр СО РАН



Строение *изо*-цитохрома *C*, меченного по аминокислотному остатку Cys 102 спиновой меткой IMTSSL, и его спектр ЭПР (95 GHz) при различных значениях pH

Осуществлен многостадийный синтез (рис. 5) полифункциональных гидрофильных нитроксильных радикалов и установлено, что эти соединения могут быть использованы для создания новых диагностических методов в биологии и медицине.

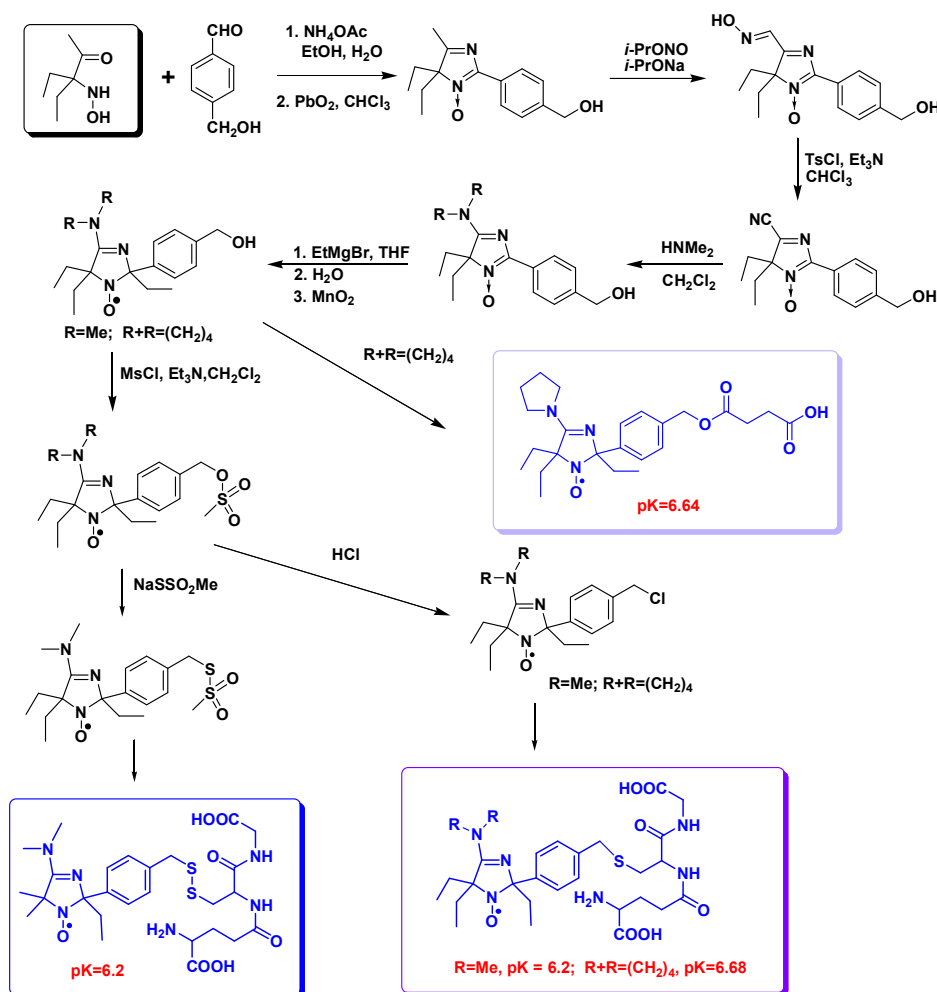
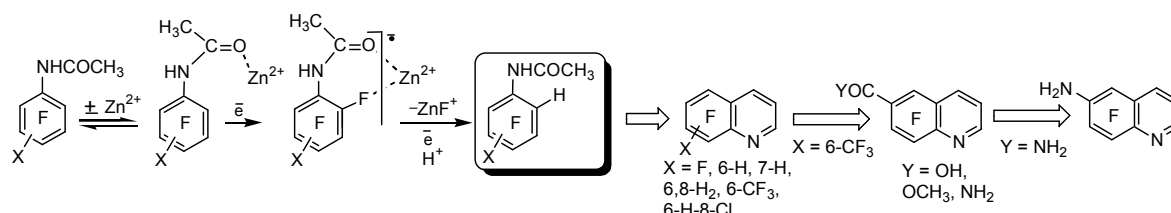


Рис. 5. Синтез новых гидрофильных pH-чувствительных спиновых зондов

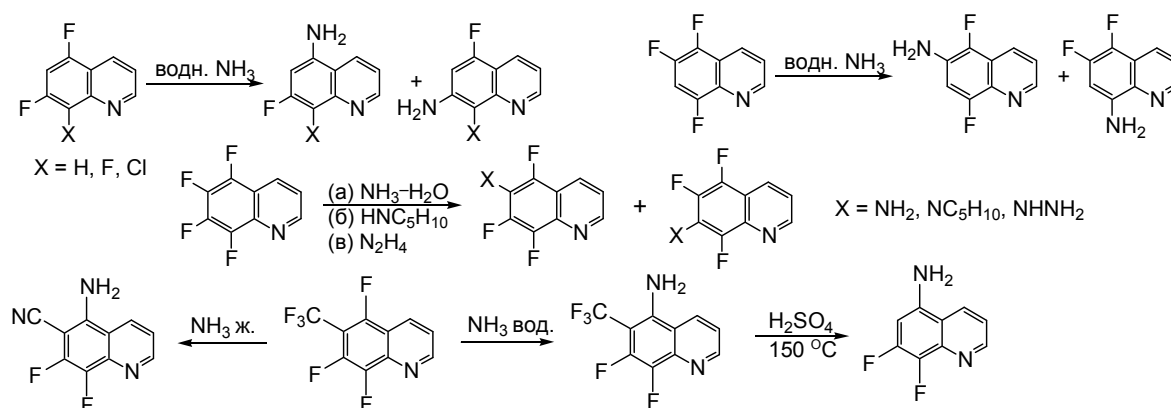
Установлена возможность селективного гидродегалогенирования полифторхлоранилинов действием цинка в водном аммиаке с образованием труднодоступными иными путями частично фторированных ариламинов – базовых соединений для получения ранее малоизученных полифторбензоазгетероциклов. Отсутствие, в отличие от гидродефторирования, необходимости предварительного N-ацетилирования амина, указывает на то, что электрон поступает, по-видимому, непосредственно на σ^* -МО связи C–Cl.

Экспериментальное и квантовохимическое исследование механизма и синтетических приложений селективного *орто*-гидродегалогенирования полифторанилинов и -ацетанилидов впервые открыло возможность систематически разрабатывать область полифтор-бензоазгетероциклов. Получен ряд ранее крайне малодоступных или неизвестных полифторированных и функционализированных по бензольному кольцу хинолинов:

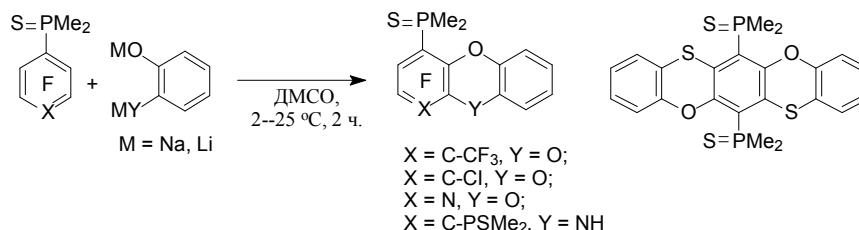


Синтезированные хинолины подвержены нуклеофильной функционализации по бензольному кольцу с замещением атома фтора, ориентация которого определяется ба-

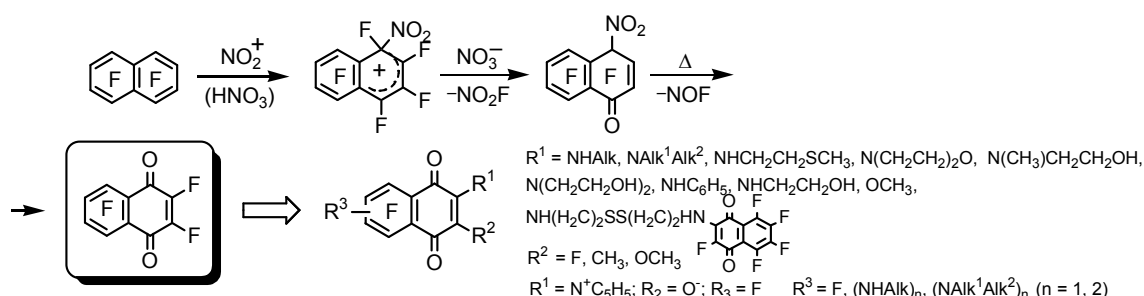
лансом влияний гетероциклического азота и атомов галогенов, а на примере пиперидинодефторирования обнаружена возможность ее изменения путем перехода от энталпийного к энтропийному контролю при варьировании температуры.



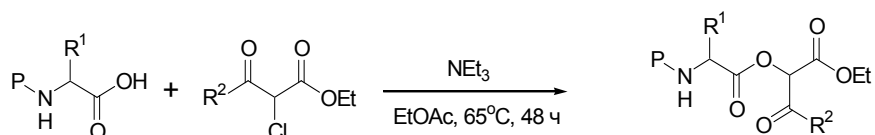
Совместно с университетами Мюнстера и Бремена (ФРГ) разработан общий способ получения диметил-(полифторарил)фосфинов, основанный на реакции фторгалоген-бензолов $\text{C}_6\text{F}_n\text{XH}_{5-n}$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{H}$; $n = 2-5$) с реагентами Me_2PM ($\text{M} = \text{SiMe}_3, \text{SnMe}_3, \text{Li}$). Для ди- и трифторбензолов выявлена селективность замещения фтора, указывающая на возможность реализации синхронного механизма типа $\text{S}_\text{N}2$. Из полученных арилдиметил-фосфинов синтезированы комплексы с палладием. Показана возможность использования полифторарилтиофосфинов $1\text{-P(S)Me}_2\text{-4-XC}_6\text{F}_4$ [$\text{X} = \text{CF}_3, \text{P(S)Me}_2, \text{Cl}$] и $4\text{-P(S)Me}_2\text{C}_5\text{NF}_4$ в качестве базовых соединений для получения потенциально биологически активных фосфорсодержащих производных бензогетероциклов:



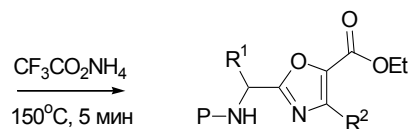
Установлены возможность и ориентация замещения атома фтора в 2-Х-пентафтор-1,4-нафтохинонах ($\text{X} = \text{F}, \text{CH}_3, \text{H}$) при действии аминов. Этим путем синтезирован ряд производных 2-аминопентафтор-1,4-нафтохинона, некоторых из которых являются ингибиторами роста раковых клеток.



Разработан метод синтеза ранее малодоступных 2-(1-аминоалкил)оксазол-5-карбоксилатов – уникальных синтонов, предназначенных для получения циклических и ациклических пептидомиметиков. Метод включает последовательность энантиоселективных превращений: реакцию хиральных аминокислот, содержащих бензилоксикарбонильную защиту при аминогруппе, с α -хлор- β -кетоксидами, с последующей гетероциклизацией полученных ацилоксикетонов их сплавлением с трифторацетатом аммония, при этом сохраняется конфигурация экзоциклического атома углерода $\text{C}^{(1)}$. Во всех случаях показана высокая энантиоселективность: *ee* 94-96 %.

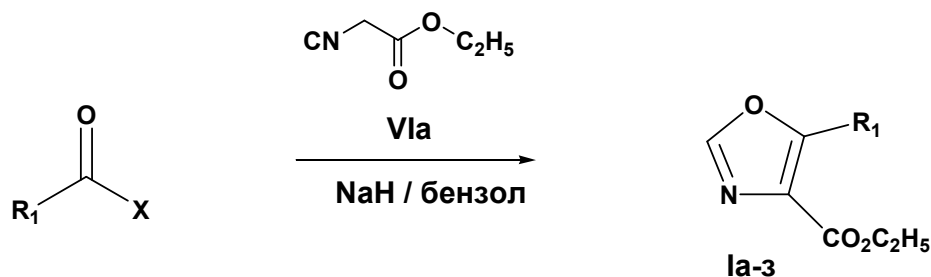


P = Boc, Cbz; R¹ = H, sec-C₃H₇, CH₂Ph; R² = CH₃, Ph.



P = Cbz; R¹ = H, sec-C₃H₇, CH₂Ph; R² = CH₃, Ph.

Показано, что взаимодействие этилового эфира изоциануксусной кислоты с гидридом натрия в безводном бензоле с последующим добавлением хлорангидридов или *N*-оксисукцинимидных эфиров карбоновых кислот (V) является удобным и универсальным способом получения эфиров 5-замещенных оксазол-4-карбоновых кислот (I), в том числе для карбоновых кислот различных структурных типов: насыщенных алифатических, α,β-ненасыщенных, алициклических, ароматических, гетероциклических кислот и *N*-Boc-замещенных аминокислот.



Va R₁ = *изо*-пропил, X = Cl

Vб R₁ = метил, X = Cl

Vв R₁ = циклогексил, X = Cl

Vг R₁ = *транс*-2-(тиофен-2-ил)-винил, X = Cl

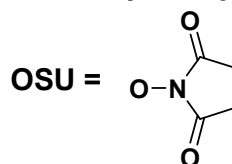
Vд R₁ = фенил, X = Cl

Ve R₁ = пиридин-3-ил, X = OSU

Vж R₁ = Boc-NHCH₂, X = OSU

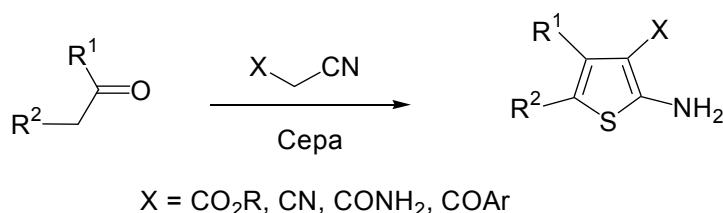
Vз R₁ = Boc-NHC(CH₃)₂, X = OSU

Boc = *трет*-бутилоксикарбонил



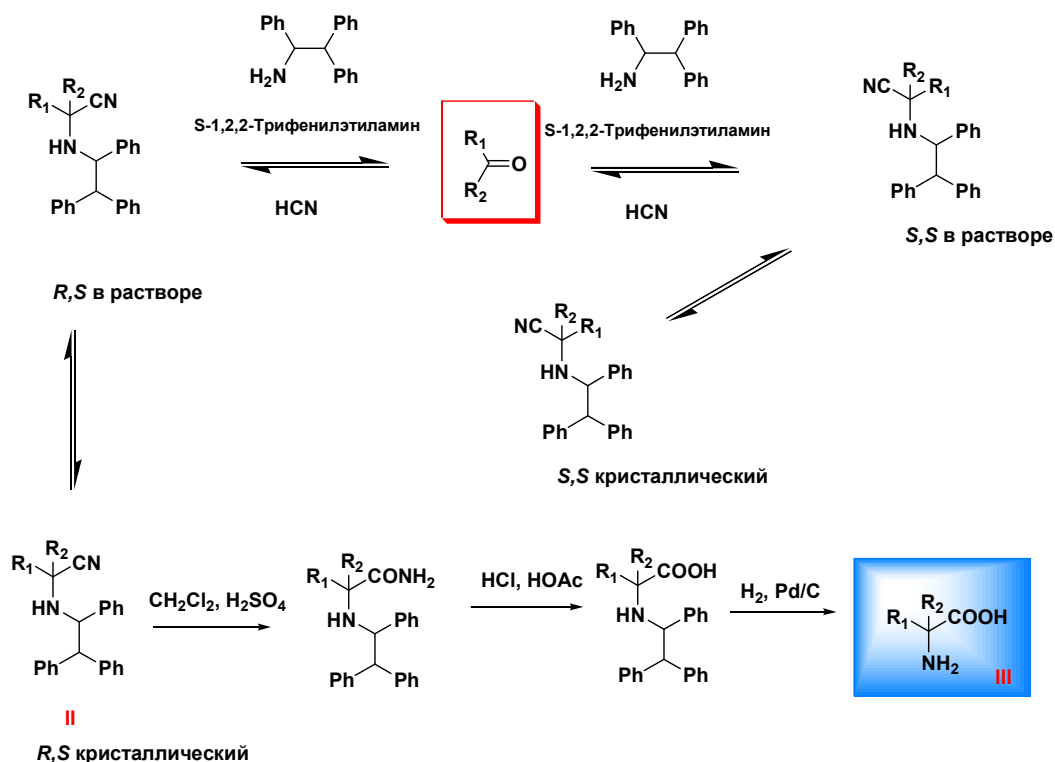
Метод предоставляет возможность синтеза оксазол-4-карбоксилатов как в препаративном масштабе, так и в микропрепаративном масштабе, типичном для комбинаторной химии. Использование функциональных производных карбоновых кислот (в виде ацилгалогенидов или OSU-эфиров) приводит к получению полифункциональных оксазолов, труднодоступных в рамках существующих методов синтеза. В частности, OSU-эфиры *N*-Boc-замещенных аминокислот с высокими выходами дают не изученные ранее аминокислоты оксазолового ряда.

Разработан удобный метод синтеза 2-аминотиофен-3-карбоксилатов, содержащих широкий спектр арильных заместителей при тиофеновом C-4 атоме.



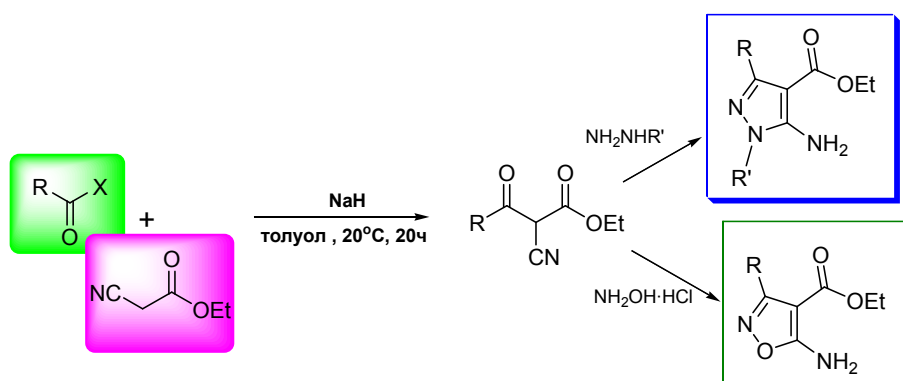
Показано, что использование ацетата морфолина и морфолина в качестве кислотнo-основного катализатора и высокополярного растворителя приводит к получению ранее недоступных 2-аминотиофен-4-арил-3-карбоксилатов.

Разработан подход к синтезу оптически активных неприродных аминокислот. Выбор хиральных трифенилэтиламина в качестве аминной компоненты позволил решить задачу синтеза и выделения аминонитрилов Штрекера в кристаллическом виде с существенным преобладанием одного из двух разрешенных по условиям реакции диастереомеров. На схеме указанные превращения иллюстрируются на примере диастереоселективного синтеза *R,S*-аминонитрила с участием *S*-формы хирального амина. Аналогичный результат – но с обращением конфигурации на обоих хиральных центрах – достигается при использовании *R*-антипода. Показано, что этот метод пригоден для получения хиральных аминонитрилов с величинами *de*, изменяющимися от 70 % (алифатические кетоны) до 96 % (алифатические и ароматические альдегиды).



Гидролиз аминонитрилов **II**, последующий гидрогенолиз промежуточно получаемой *N*-замещенной аминокислоты и кристаллизация сырых продуктов приводит к получению хиральных аминокислот **III** высокой оптической чистоты с высокими выходами. Так, при использовании перфторбензальдегида в качестве исходной карбонильной компоненты получен 2-(пентафторфенил)-глицин с *ee* 95 % с общим выходом 56 % по совокупности 4 стадий.

Найден подход к получению бифункциональных 1*H*-пиразолов с использованием доступных синтонов:



Стадия гетероциклизации допускает участие монозамещенных гидразинов с разнообразными заместителями, в том числе и гидразина собственно. Аналогичным образом был реализован весьма простой и удобный в исполнении синтез 3-замещенных 5-аминоизоксазол-4-карбоксилатов.

Впервые в химии гетероциклических нитронов методом ЦВА получено экспериментальное доказательство обратимости первой стадии электрохимического восстановления динитронов (DN) в смесях MeCN-H₂O и в H₂O, а также получены и охарактеризованы методами ЭПР и квантовой химии долгоживущие анион-радикалы соединений ряда нитронов в указанных бинарных смесях.

Синтезированы функциональные производные 3,3'-бис(2-диарил-5,5-диметил-4-оксопирролин-илиден)-1,1'-диоксида, содержащие в *para*-положении одного из двух бензольных колец карбоксильную, сложноэфирную или амидную группы. Показано, что аминолиз ди- и монокарбоновых кислот в мягких условиях может служить методом введения DN в олигонуклеотидные или модельные полипептидные структуры.

Получены модифицированные олигонуклеотиды с концевой DN-группой типа olig-linker-DN и методом ЦВА показано, что DN группы могут служить активными электрохимическими репортерными группами для электрохимической детекции образования совершенных дуплексов, ковалентно иммобилизованных на поверхности модифицированных Au – электродов, что может быть использовано в технологиях ДНК-диагностики, а также в качестве функциональных групп в пептидных структурах с функцией сильных акцепторов электрона.

В результате проведенных исследований были решены основные задачи – молекулярный дизайн репортерных групп на основе базовых структур - 3,3'-би(2-R-5,5-диметил-4-оксопирролин-илиден)-1,1'-диоксидов (DN) (Схема 5) для технологии электрохимической детекции ДНК на модифицированных микроэлектродах и разработка методов синтеза модельных полипептидов, содержащих DN в качестве функциональной группы, способной к обратимому транспорту электрона.

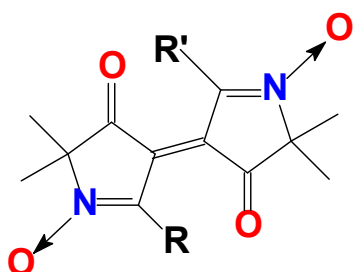
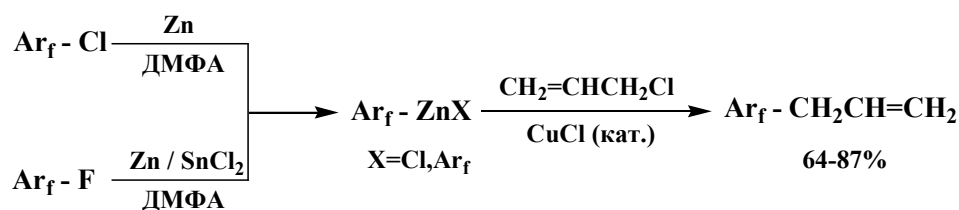


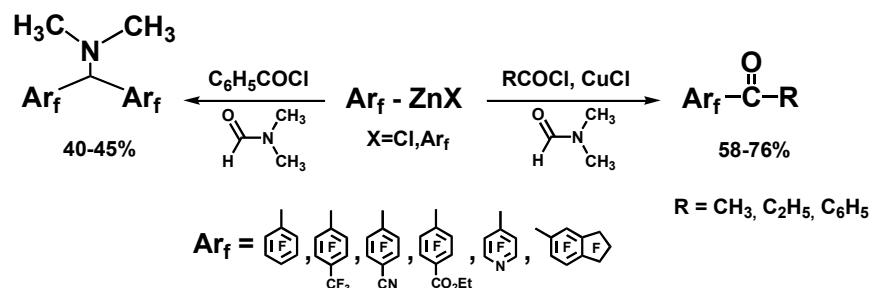
Схема. 5 Синтезированные и исследованные - 3,3'-бис(2-R-5,5-диметил-4-оксопирролин-илиден)-1,1'-диоксиды DN.

R = CH₃ (1), t-Bu (2), CF₃ (3), Ph (4), R = -C₆H₄-COOEt (V), R, R' = -C₆H₄-COOH (VI), R = -C₆H₄-COOH, R' = H (VII), R, R' = -C₆H₄-CONH-iPr (IX), R = -C₆H₄-CONH-iPr, R' = H (X).

Найдены новые превращения полифторароматических цинкорганических соединений (Ar_fZnX) - представителей ряда бензола, индана и пиридина. Полифторароматические цинкорганические соединения были впервые использованы в реакциях с аллилхлоридом в присутствии CuCl (1 мол.%), как катализатора, для получения аллилполифтораренов. На этой основе был разработан удобный, общий метод введения аллильной группировки в полифторарены.

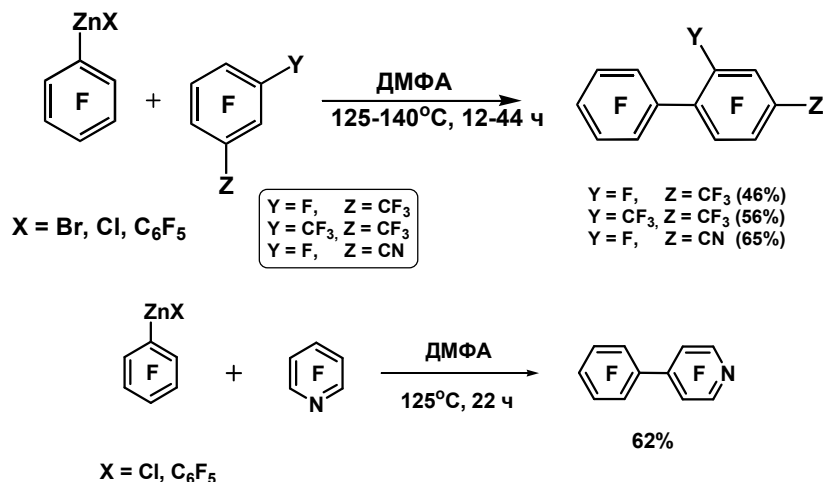


В реакциях Ar_fZnX с пивалоил- или бензоилхлоридами вместо ожидаемых соответствующих полифторароматических кетонов были синтезированы разнообразные N,N-диметиламинобис(полифторарил)метаны.

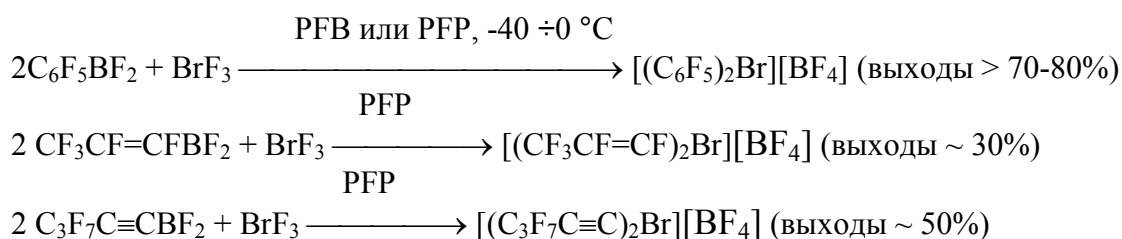


Добавление CuCl изменяет направление реакции. В этом случае был получен ряд полифторароматических кетонов.

Разработан метод получения симметричных и труднодоступных несимметричных полифтордиариллов в реакциях полифторарилцинкорганических соединений как нуклеофильных реагентов с перфтораренами.

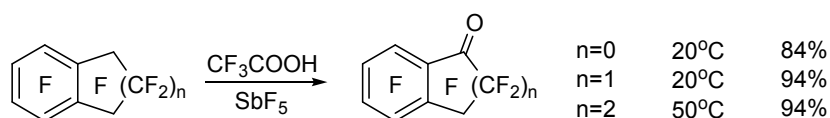


Изучены реакции перфторорганилдифторборанов с трифторидом брома в слабокоординирующих растворителях. Показана возможность получения симметричных ди(органил)бромониевых солей, содержащих перфторированные арильные, алкенильные и алкинильные группы.



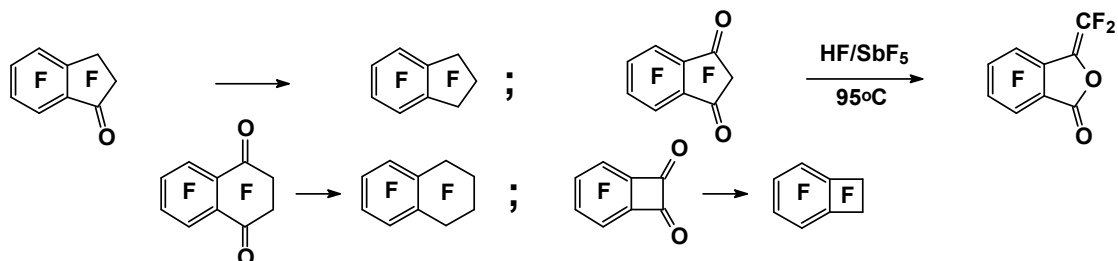
PFP: $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$. PFB: $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ - промышленно выпускаемые озонобезопасные заменители фреонов.

Разработан метод получения перфторбензоциклоалкен-1-онов из перфторбензоциклоалкенов и их перфторалкилпроизводных в реакции с CF_3COOH в присутствии SbF_5 .

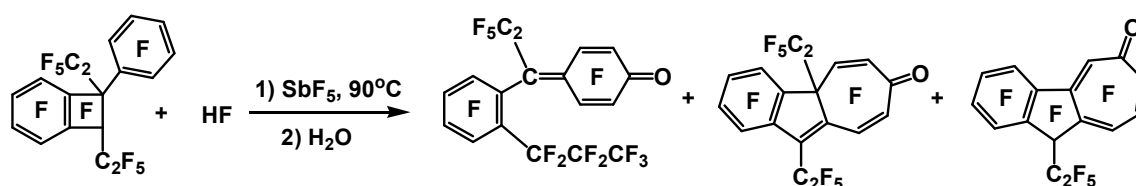


Изучены превращения карбонильных производных перфторароматических соединений в среде HF-SbF_5 . Обнаружена неизвестная для перфторкетонов изомеризация перфториндан-1,3-диона в перфтор-3-метиленфталид. Впервые установлено, что в пер-

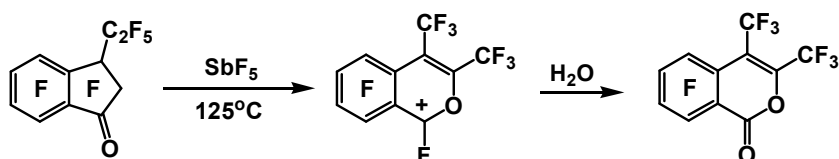
фториндан-1-оне в среде HF-SbF₅ происходит замена атома кислорода на фтор. В других перфторароматических моно- и diketонах в среде HF-SbF₅ карбонильные группы превращаются также в дифторметиленовые группы с образованием соответствующих перфторароматических соединений.



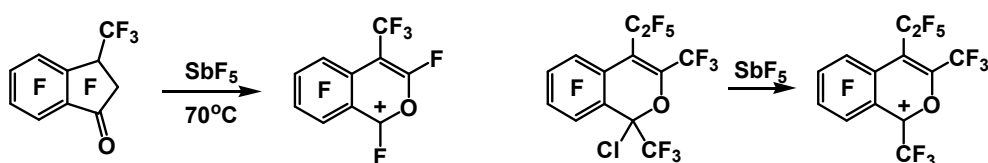
Обнаружено неизвестное в ряду полифторированных соединений катионоидное расширение пентафторбензольного кольца до семичленного в реакции перфтор-1-фенил-1,2-диэтилбензоциклобутена (**1**) с пятифтористой сурьмой.



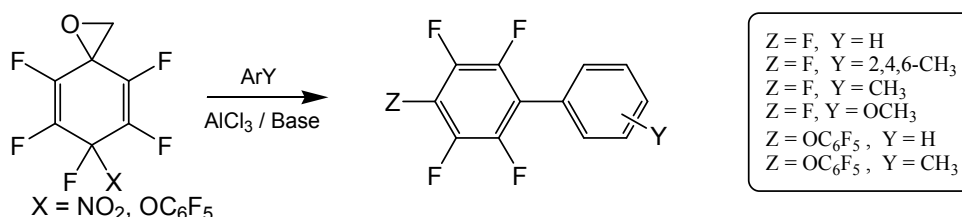
Обнаружено неизвестное в ряду полифторированных кетонов катионоидное расширение пятичленного кольца до шестичленного с включением в него атома кислорода.



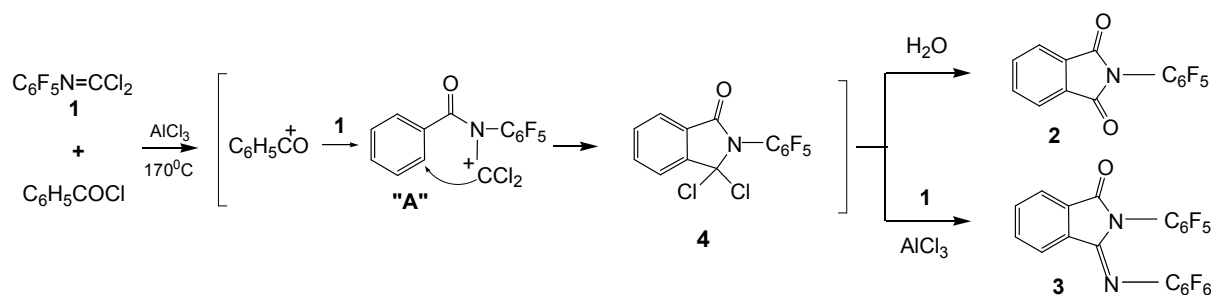
Генерированы перфтор-4-метилизохромен-1-ильный и перфтор-1,3-диметил-4-этилизохромен-1-ильный катионы из перфтор-3-метилиндан-1-она и 4-пентафторэтил-1,3-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрафтор-1-хлор-1*H*-изохромена соответственно под действием SbF₅.



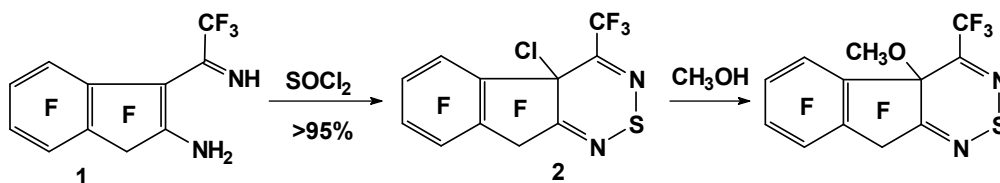
Найдено, что полифторированные циклогексадиенспирооксираны в присутствии AlCl₃ реагируют с различными ароматическими соединениями с образованием замещенных фторсодержащих дифенилов.



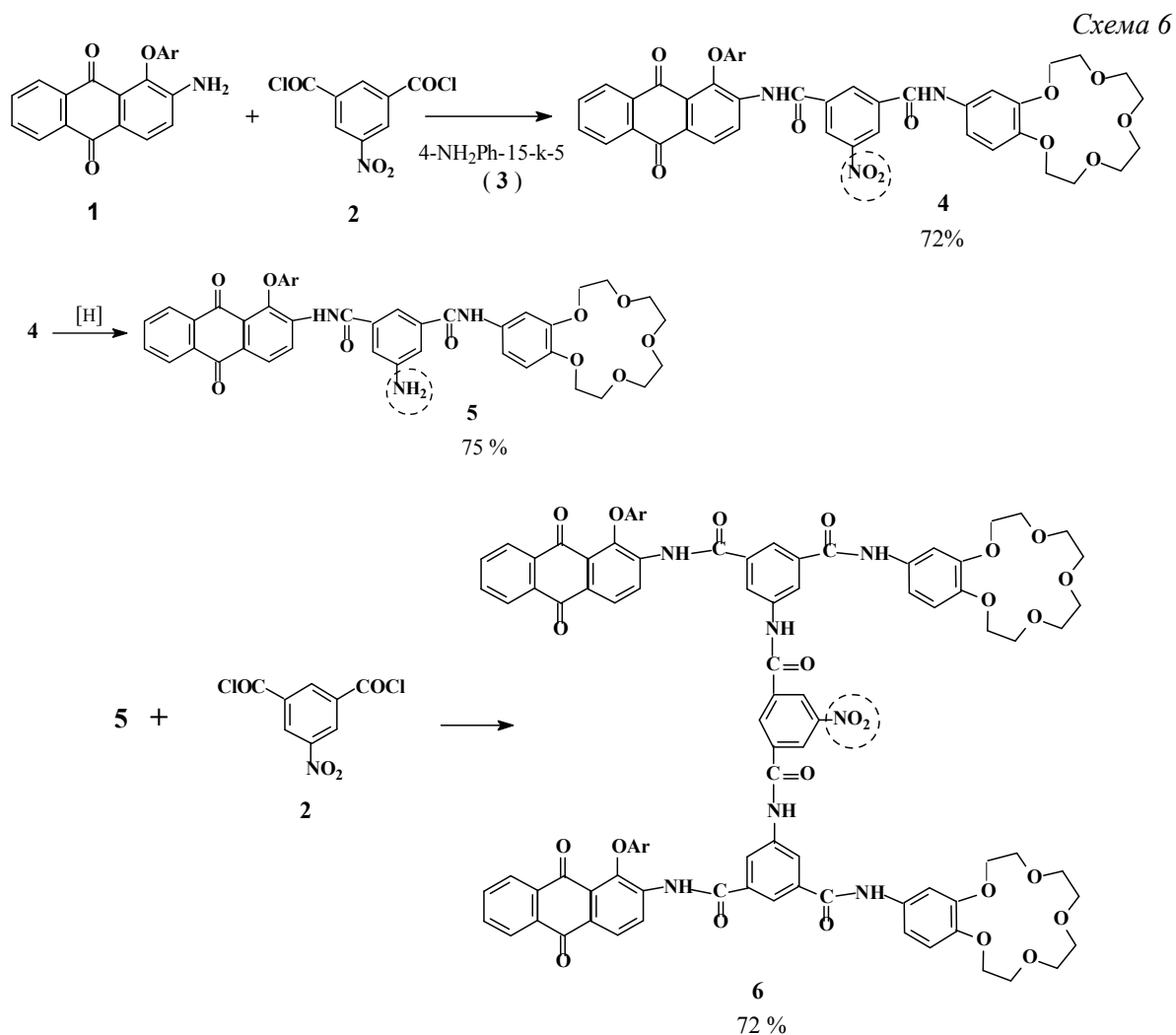
Разработаны методы гетероциклизации в ряду полифторароматических соединений. При изучении реакций *N*-пентафторфенилкарбонимидоилдихлорида (**1**) с ароматическими кислотами и их производными в присутствии AlCl₃ получены пентафторфенилсодержащие гетероциклические соединения изоиндолинового ряда.



На базе 2-амино-3-(1-имино-2,2,2-трифторэтил)гексафториндена (**1**) синтезированы первые представители неизвестной группы полифтор-2-тиа-1,3-дизафлуоренов.



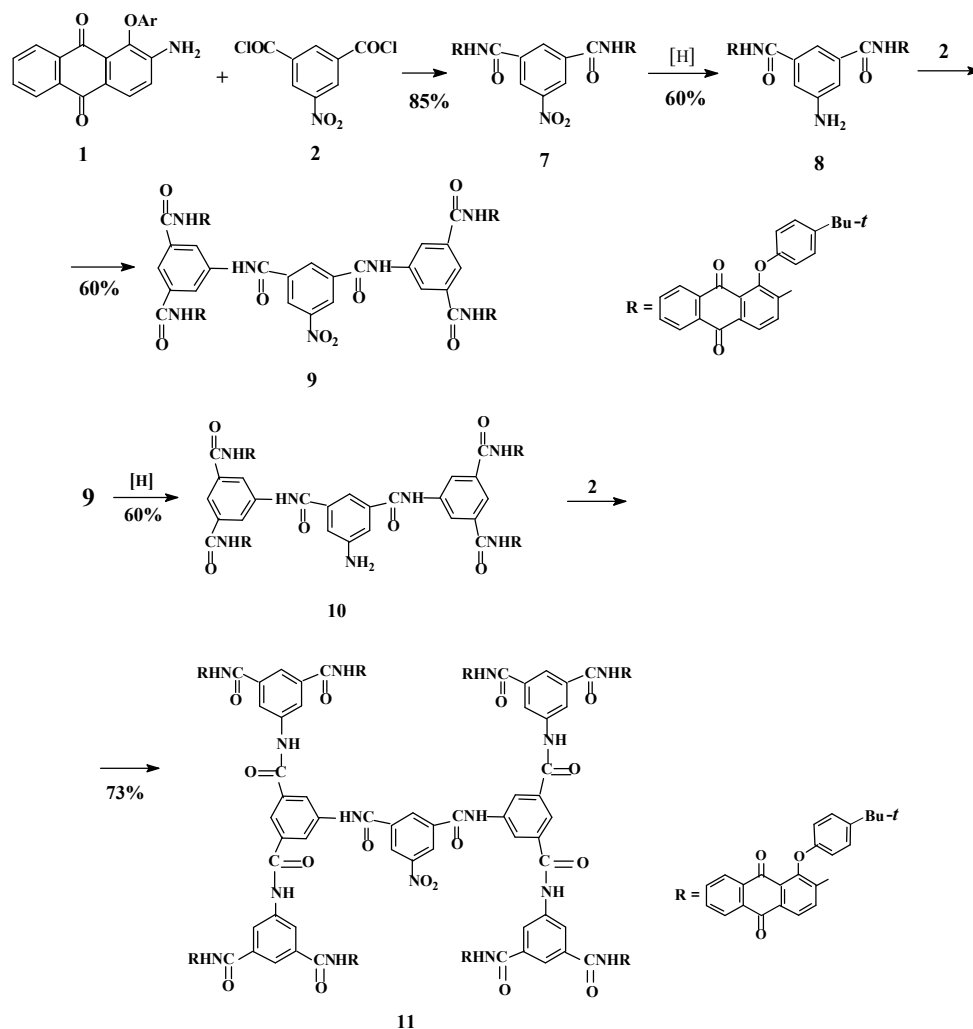
Разработан синтетический подход к конструированию фотоактивных дендримерных молекул с использованием фотохромного 1-арилокси-2-амино-9,10-антрахинона (**1**), дихлорангидрида 5-нитро-изо-фталевой кислоты (**2**) и 4-аминобензокраун-5-эфира (**3**) (схема 6). В результате были получены дендроны **4** и **5**, обладающие одновременно двумя функциями – фотоактивной и комплексообразующей. Последующая стадия привела к генерации фотоактивного дендримера 1-го поколения – соединению **6**, содержащему уже удвоенное число фотоактивных и комплексообразующих фрагментов.



Показано, что дендримерная полифункциональная молекула **6** обладает фотохромными свойствами: при облучении УФ-светом бензольного раствора в электронном спектре поглощения появляется новый максимум поглощения при $\lambda_{\text{макс}}$ 560 нм, медленно исчезающий при облучении видимым светом, при этом полностью восстанавливается спектр исходного соединения при $\lambda_{\text{макс}}$ 372 нм. Процесс повторяется многократно.

Дендример **6** обладает высокой светочувствительностью, хорошим световым контрастом ($\Delta\lambda = 190$ нм), низкой скоростью обратной темновой реакции при комнатной температуре, обеспечивающей длительное темновое хранение фотоиндуцированной формы. Последняя легко реагирует с ароматическим амином – *n*-толуидином с образованием диимина, что свидетельствует о последовательности процесса фотовозбуждения в молекуле **6**, содержащей два фотоактивных центра.

Аналогичный синтетический подход к конструированию фотоактивных дендримерных молекул с использованием фотохромного 1-арилокси-2-амино-9,10-антрахинона **1** и дихлорангидрида 5-нитро-*изо*-фталевой кислоты **2** был использован в синтезе дендримеров **9** и **11**, содержащие четыре и восемь фотоактивных антрахиноновых фрагментов соответственно.



Синтезированные полифункциональные соединения **9** и **11** являются типичными фотохромными соединениями. Они обладают высокой светочувствительностью, хорошим цветовым контрастом, малой скоростью обратной темновой реакции при комнатной температуре, что обеспечивает длительное темновое хранение фотоформы. Квантовый выход обратной фотоперегруппировки для соединений **9** и **11** уменьшился по сравнению с соединением типа **1** в ~2 раза.

Совместно с МТЦ СО РАН в модельных водных системах методом ВЭЖХ изучены фотохимические и термохимические превращения кинуренина – одного из основных метаболитов триптофана. Кинуренин и его производные обнаружены в хрусталиках глаз человека, где они играют роль светофильтров, защищающих сетчатку от ультрафиолетового облучения. Предполагается, что реакции с участием кинуренинов и продуктов их фото- и термохимических превращений могут приводить к модификации белков хрусталика и вызывать катаракту. Механизмы этих реакций являются неизвестными и поэтому исследование химических и фотохимических свойств кинуренинов имеет большое значение для фотохимии, биологии и медицины. Изучен состав продуктов фотохимических и термохимических превращений кинуренина и получены кинетические параметры процессов. На основании полученных данных предложена схема термохимического превращения кинуренина, включающая процессы деаминирования, декарбоксилирования и циклизацию, впервые обнаружено образование гидроксихинолина. Показано, что преимущественным процессом является деаминирование. С использованием современных спектральных и хроматографических методов совместно с МТЦ и ИЦиГ СО РАН установлены состав и строение кинурениновых УФ-фильтров катарактального хрусталика глаза человека и экспериментально подтверждена одна из схем необратимой модификации белков хрусталика с участием кинурениновых УФ-фильтров, приводящая к развитию катаракты (рис. 6-7).

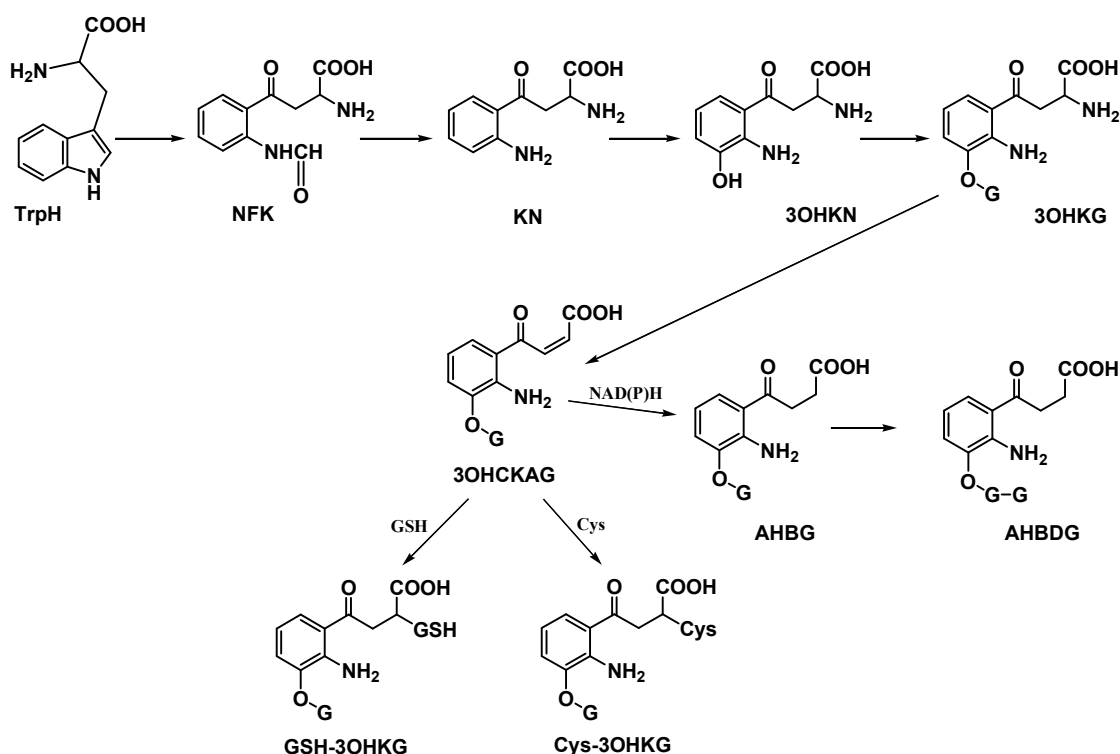


Рис. 6. Схема трансформаций кинурениновых УФ-фильтров в хрусталике глаза человека.

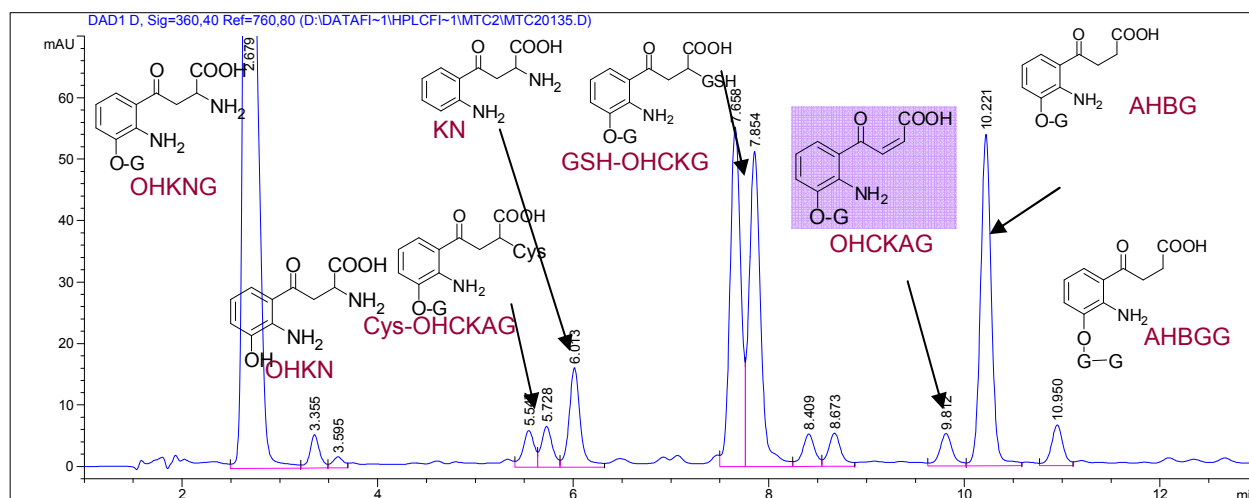


Рис. 7. ВЭЖХ-хроматограмма экстракта катарактозного хрусталика глаза человека.

Впервые обнаружен деаминированный гликозид гидроксикинуренина (ОНСКAG) – ключевое промежуточное соединение, приводящее к необратимой модификации белков хрусталика глаза человека. Исследована возрастная динамика кинуренина и триптофана в хрусталиках специальных линий быстро стареющих крыс.

Полученные данные о молекулярных процессах катарактогенеза открывают возможности для разработки медицинских средств профилактики и лечения катаракты.

С использованием современных хроматографических методов впервые получены уникальные систематические данные по содержанию стойких органических загрязнителей (хлорорганические пестициды, полихлорированные бифенилы и диоксины, полициклические ароматические соединения, фенолы, нефтяные углеводороды, фталаты) в объектах окружающей среды в различных районах Сибири, которые позволили оценить состояние экосистем, выявить основные антропогенные источники загрязнения и оценить их относительный вклад в общий уровень загрязнения.

Совместно с ИВМиМГ СО РАН полученные данные использованы для разработки моделей комплексного мониторинга аэрозольного загрязнения территорий в рай-

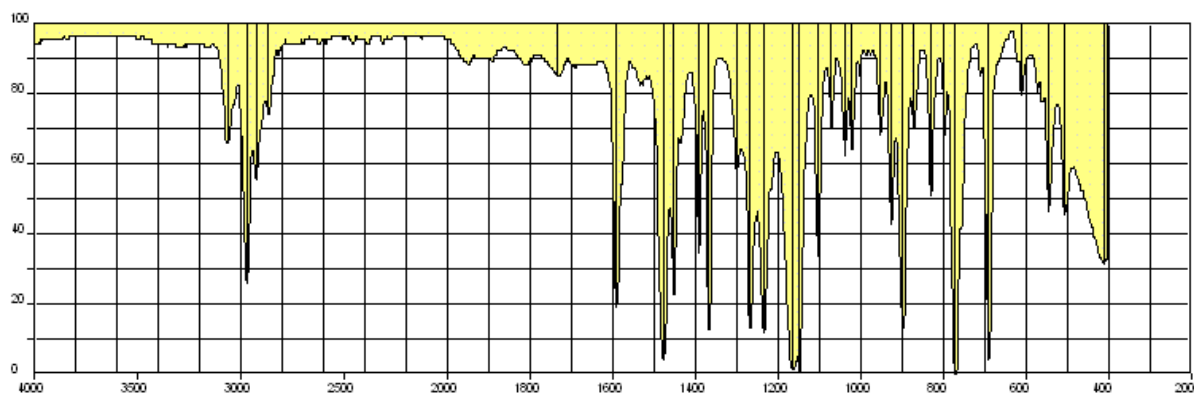
онах факельного сжигания попутного газа при добыче нефти, выбросов ТЭЦ и автотранспорта на основе данных контактных и дистанционных наблюдений, а также для выявления характерных соотношений полициклических ароматических углеводородов, позволяющих адекватно устанавливать источник загрязнения.

С использованием комплекса хроматографических методов по результатам многолетних экспериментальных исследований совместно с БИП СО РАН впервые установлен детальный состав и профили стойких органических загрязнителей в различных объектах экосистемы озера Байкал, установлены характерные загрязняющие вещества для южной, центральной и северной частей озера, коэффициенты биоаккумулирования хлорорганических и полиароматических соединений, распределение изомеров полихлорированных бифенилов в воде, донных осадках и жире нерпы.

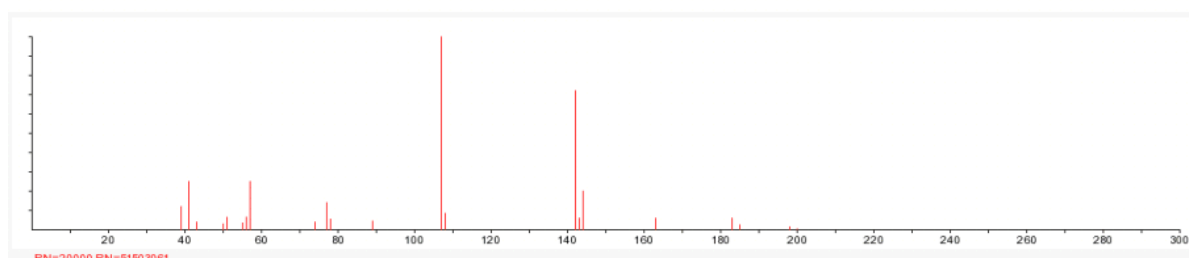
В рамках российско-корейско-монгольской экспедиции совместно с БИП СО РАН, институтом геоэкологии АН МНР и Корейским институтом окружающей среды впервые проведено детальное обследование поверхностных вод, донных осадков и почв бассейна р. Селенга на территории Монголии и Бурятии. Установлен детальный состав и профили стойких органических загрязнителей в бассейне р. Селенга та территории Монголии, включая озеро Хубсугул, расположенное на территории Национального парка МНР. Полученные данные позволили сделать оценку фоновых концентраций стойких органических загрязнителей для Байкальского водного бассейна и могут быть использованы для прогнозирования состояния экосистемы озера Байкал и разработки математических методов оптимального мониторинга крупных озерных экосистем. Установлены зоны наибольшего техногенного загрязнения экосистемы р. Селенга на территории Монголии (гг. Улан-Батор, Эрдэнэт, Замар, Дархан). Анализ профилей полициклических ароматических углеводородов позволил установить, что основными источниками техногенного загрязнения являются – сжигание и автотранспорт.

Завершена разработка первой очереди комплексной системы для установления строения органических соединений по ИК и масс-спектрам с доступом по ИНТЕРНЕТ. Ключевой особенностью данной системы является то, что она ориентирована на анализ органических соединений, информация о которых *не представлена* в спектральных базах данных. В процессе анализа формируются гипотезы о наиболее вероятных структурных фрагментах исследуемого соединения. Такой подход существенно расширяет возможности использования баз данных по молекулярной спектроскопии при установлении строения новых, не описанных ранее соединений, а также любых соединений, информация о которых в настоящее время отсутствует в БД.

Пользователь по ИНТЕРНЕТ передаёт информацию о ИК и масс-спектрах интересующего его соединения



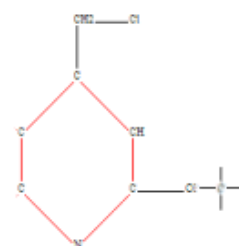
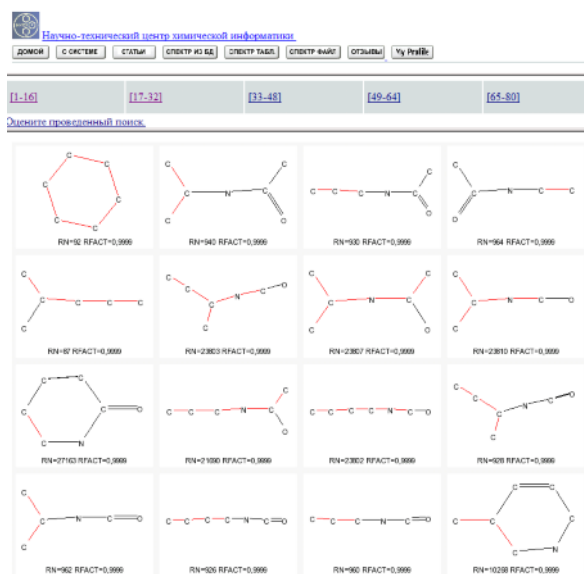
№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
x	39	41	43	50	51	55	56	57	74	77	78	89	107	108	142	143	144	163	183	185	198	200
y	1200	2500	360	300	620	310	610	2500	390	1400	540	420	9999	820	7199	580	2000	560	600	230	120	45



в табличном виде или в виде спектральной кривой.

Система проводит поиск ближайших спектральных аналогов в БД по ИК и масс-спектрам, анализирует химические структуры, соответствующие отображенным спектрам и выдаёт пользователю список структурных фрагментов, предположительно содержащихся в исследуемом соединении. Каждый структурный фрагмент сопровождается статистической оценкой неслучайности его появления в структурах поискового ответа.

Совместное использование данных ИК спектроскопии и масс-спектрометрии позволяет, с одной стороны, расширять разнообразие выявляемых структурных фрагментов анализируемых соединений, а с другой стороны – более надёжно определять те фрагменты структуры, которые подтверждаются обоими методами.



Результаты выявления фрагментов по масс и ИК спектрам и предполагаемая структура исследуемого соединения (красным цветом помечены связи в ароматических циклах).

Данная разработка ориентирована на решение исследовательских задач молекулярной спектроскопии и аналитической химии органических соединений. Эффективность используемого подхода продемонстрирована ранее в рамках системы «ИК ЭКС-ПЕРТ», обоснованность и корректность результатов отражена в наших публикациях по данной тематике за последние 10 лет. Ознакомиться с работой системы можно по адресу <http://ch-inf.nioch.nsc.ru>

Разработан эффективный алгоритм генерации структур с элементами симметрии с целью ускорения процесса генерации за счет учета данных о молекулярной симметрии. Симметричные соединения характеризуются относительно небольшим числом сигналов атомов углерода и корреляций между ними. Применение в таких случаях программы генерации структур по заданному набору связанностей наталкивается на вычисли-

тельную трудоёмкость решения задачи генерации всех возможных изомеров сложных симметричных структур. Если заранее известно наличие симметрии в исследуемом соединении (небольшое число сигналов в ЯМР-спектре при заведомо большем числе атомов углерода), то можно учесть эту симметрию на ранних стадиях генерации, как локальную симметрию в частично построенной структуре. Выполненная работа решает проблему эффективной генерации гипотетических изомеров: разработан алгоритм и соответствующая программа генерации структур по данным двумерного ЯМР сложных органических соединений, учитывающая локальную симметрию атомов углерода.

В рамках сотрудничества с Институтом физики НАН республики Беларусь (М.В.Королевич) проведены совместные работы по анализу и предсказанию ИК спектров глюкопиранозидов и их производных на основе методов теоретического расчёта и эмпирического моделирования с использованием БД по ИК спектрам (рис.8).

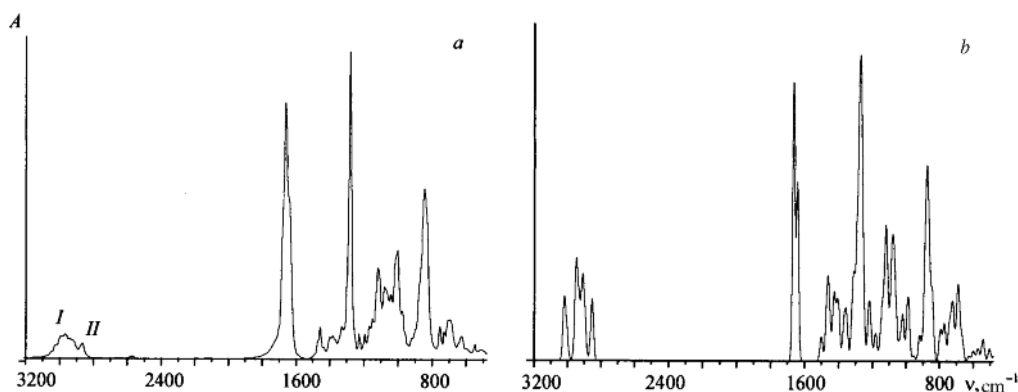


Рис. 8 Экспериментальный (а) и теоретический (б) ИК спектры 4-О-метил-2,3,6-три-О-нитрометил-β-D-глюкопиранозиды. (Пример взят из нашей статьи в *Journal of Applied Spectroscopy*, Vol. 75, No. 1, 2008, p.43-52).

Приоритетное направление 5.6 «Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения»

Изучен состав около 600 образцов эфирных масел из 190 видов растений (представители 22 ботанических семейств) для такого обширного региона как юг Западной Сибири, который охватывает таежную и степную зоны и различные высотные пояса горных массивов Алтая, включая Восточно-Казахстанскую область Республики Казахстан, юг Красноярского края (левобережье Енисея), Хакасии, Тувы.

Исследовано соотношение энантиомеров основных летучих компонентов растений семейства Зонтичных (*дудник, борщевик, жабрица, горичник, бутень, поручейник, пусторебришник володушка, кадения, китагавия, пастернак* и др.), произрастающих на территории юга Западной Сибири (Новосибирская и Кемеровская обл., Алтайский край, Красноярский край, Республика Хакасия, Республика Тыва, Горный Алтай) и имеют значение для хемосистематики и биохимии растений, для решения проблем экоаналитической химии, для решения многих прикладных вопросов, возникающих при определении качества и подлинности потребительских продуктов на основе растительных веществ (лекарственные препараты, пищевые продукты и добавки, душистые вещества), для специальных целей при определении происхождения тех или иных природных веществ или их следов, для фармацевтической промышленности, экстракционных производств и промышленности тонкого органического синтеза.

Исследованы структуры биологически активных веществ растений Сибири: установлена абсолютная конфигурация биркеналя – нового нор-сесквитерпенового альдегида из почек березы; установлена структура акорафурана – нового сесквитерпеноида кадалинового ряда из экстракт корней аира болотного; установлена структура (Е)-3-(3,4-дигидроксифенилиден)-5-(3,4-дигидроксифенил)-2(3Н)-фуранона,

выделенного из экстракта корней полыни сантолинолистной, и идентичного биологически активному противораковому фактору BE-23372M мицеллия *Rhisoctonia solani* F23372, установлена структура нового бис-хамазуленового производного из эфирного масла полыни – 2,12'-бис-хамазуленила. Среди дикорастущих растений Сибири найдены мощные продуценты природных биологически активных ацетиленов – бензилдиацетилен и метилбензилдиацетилен.

В результате проведения фитохимических исследований разработан подход для определения группового и индивидуального составов многокомпонентных смесей природных биологически активных соединений на основе хроматографических профилей, времен удерживания и спектральных характеристик (спектральных отношений, УФ- и масс-спектров). Для большой группы природных биологически активных соединений, принадлежащих к группам флавоноидов, антоцианов, лигнанов, оксикоричных кислот, катехинов, стеринов, флаволигнанов, капсаициноидов, жирных кислот, терпеноидов, моносахаридов, витаминов современными методами хромато-масс-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным и масс-селективным детектированием в стандартизованных условиях получены идентификационные параметры. В качестве идентификационных параметров выбраны хроматографические профили ("отпечатки пальцев"), времена удерживания, УФ- и масс-спектры, характерные спектральные отношения. Выявлено, что характерные спектральные отношения для гидроксикоричных кислот являются отношения $A(320/280)$, $A(320/220)$ и $A(220/280)$; для флаваноидов - $A(254/220)$, $A(360/254)$ и $A(360/220)$; для лигнанов - $A(254/220)$ и $A(280/254)$; для флаволигнанов - $A(254/220)$, $A(280/254)$ и $A(280/220)$; для антоцианов - $A(520/280)$ и $A(280/254)$. Применимость подхода продемонстрирована на примере изучения липидных, фенольных и углеводных комплексов древесной зелени пихты сибирской, древесины и коры лиственницы, почек тополя и др. объектов.

Разработанный подход может быть эффективно использован для исследований в области фитохимии, развития методологии спектрально-хроматографического анализа многокомпонентных композиций низкомолекулярных органических веществ природного происхождения, разработки научных основ создания новых биологически активных препаратов для медицины, сельского хозяйства, пищевой и косметической промышленности из возобновляемого сырья.

В целях разработки научных основ новых технологий переработки растительного сырья изучена химическая модификация β -пинена и эквимольной смеси β - и α -пиненов в сверхкритических спиртах и их смесях с водой, проведено сравнение реакционной способности структурно подобных монотерпенов между собой. Отмечено, что при переходе термолита от газофазных к сверхкритическим условиям наблюдаются значительные различия в скоростях реакции и слабые вариации в селективности превращения. Показано, что высокая реакционная способность исходных соединений и конечных продуктов не влияет на характер превращения: процесс термолита для каждого из пиненов протекает независимо друг от друга и никаких «перекрёстных» продуктов не образуется. Полученные данные позволили создать кинетическую модель превращения, адекватно описывающую весь процесс и позволяющую использовать её для проектирования пилотных установок-реакторов для сверхкритического термолита монотерпенов. Независимость маршрутов термических превращений пиненов в СК этаноле делает возможным проведение термической изомеризации не изолированных соединений, а скипидара в целом как многокомпонентной смеси монотерпенов – дешёвого, доступного и крупнотоннажного продукта отечественной лесохимической промышленности.

Изучены экстракты растений и индивидуальных соединений, обладающих инсектицидной активностью. Все экстракты прошли испытания на двух видах насекомых – огневке восковой (*Galleria mellonella*) и непарном шелкопряде (*Osneria dispar*) (в ИСи-

ЭЖ СО РАН). Образцы мажорного метаболита ряда лишайников - усниновой кислоты и ее модифицированные производные прошли летом 2006 года полевые испытания на личинках колорадского жука и саранче, получены положительные результаты.

Проведено широкое исследование внутри- и межмолекулярных реакций доступных терпеноидов пинанового ряда в присутствии природной монтмориллонитовой глины асканит-бентонит. Получен широкий набор оптически активных соединений, которые можно использовать как синтоны в синтезе биологически активных веществ и лигандов.

Исходя из метилового эфира ацетата 18-дегидроглициреттовой кислоты, было получено соединение, содержащее 2-циано-3-он-1-енового фрагмент в кольце А. Испытания на противоопухолевую активность на линии клеток эпидермоидной карциномы человека KB-3-1 показали, что это соединение в концентрации 10^{-6} - 10^{-7} моль/л., не только «убивает» опухолевую клетку, но и ингибирует ее рост с течением времени.

При изомеризации эпоксида вербенола в присутствии глины, было получен диол с *n*-ментановым остовом, обладающий выдающейся противосудорожной активностью.

Выполнен цикл исследований по направленным синтетическим превращениям доступных растительных терпеноидов и алкалоидов с использованием методов и подходов металлоорганической химии.

Впервые применен металлокомплексный катализ в химии дитерпеновых алкалоидов для создания С-С связи.

- Реакцией Меервейна, катализируемой комплексами палладия, в применении к *N*-дезацетиллаппаконитину и антраноилэлатидину получены производные замещенных в ароматическом кольце эфиров коричной кислоты.

- Реакцией Хека галоидзамещенных производных лаппаконитина получены новые производные дитерпеновых алкалоидов антранилатного типа, содержащие олефиновые заместители, сопряженные с ароматическим циклом.

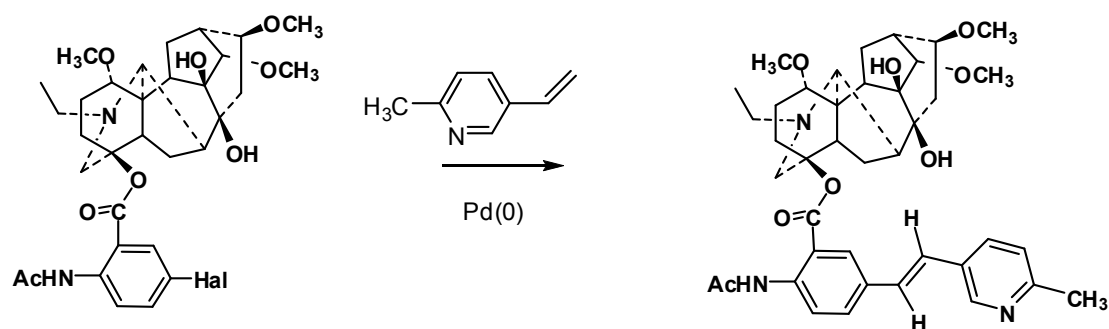
- Конденсацией 5'-иодлаппаконитина с терминальными ацетиленами (2-пропин-1-олом, 2-метил-3-бутин-2-олом, фенилацетиленом и 5-этинилпиримидином) в условиях реакции Соногаширы впервые получены новые ацетилениллаппаконитины.

Синтезированы бивалентные лиганды аконитанового типа на основе 5'-этиниллаппаконитина.

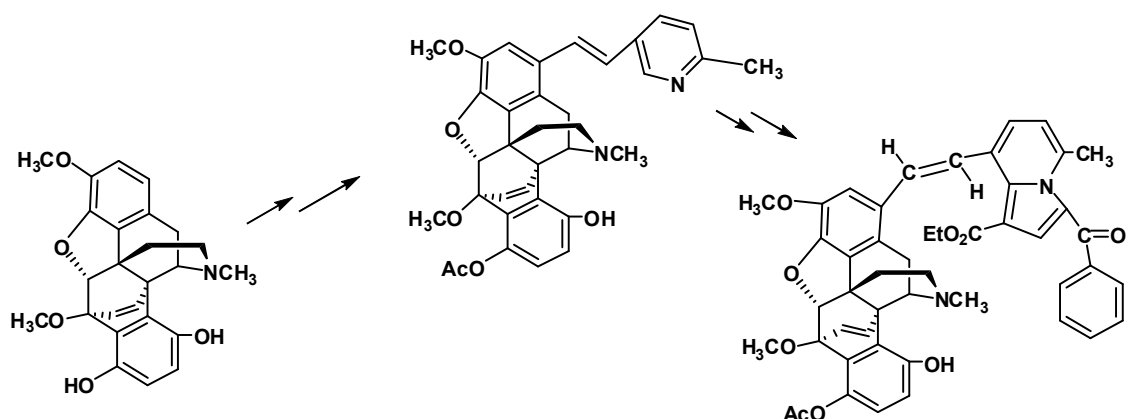
Впервые исследована реакция Хека полифункциональных алкалоидов изохинолинового типа – *эндо*-этенотетрагидротebaинов. Разработанный метод представляет новые возможности направленной функционализации высокоэффективных анальгетиков полициклического типа с целью снижения их побочных эффектов. Предложен эффективный метод синтеза 1-алкинилзамещенных производных тетрагидро- и дигидротebaина с помощью Pd-катализированной реакции Соногаширы. Получены азотсодержащие производные морфинановых алкалоидов новых структурных типов, в том числе – «гибридные» структуры. Показано, что каталитическое алкинилирование производных 6,14-*эндо*-этенотетрагидротebaина и 6,14-*эндо*-этенодигидротebaингидрохинона представляет новые возможности направленной функционализации анальгетиков полициклического типа.

Показано, что катализированное комплексами палладия арилирование сесквитерпеновых метиленлактонов является новым общим подходом к получению перспективных для медицины веществ.

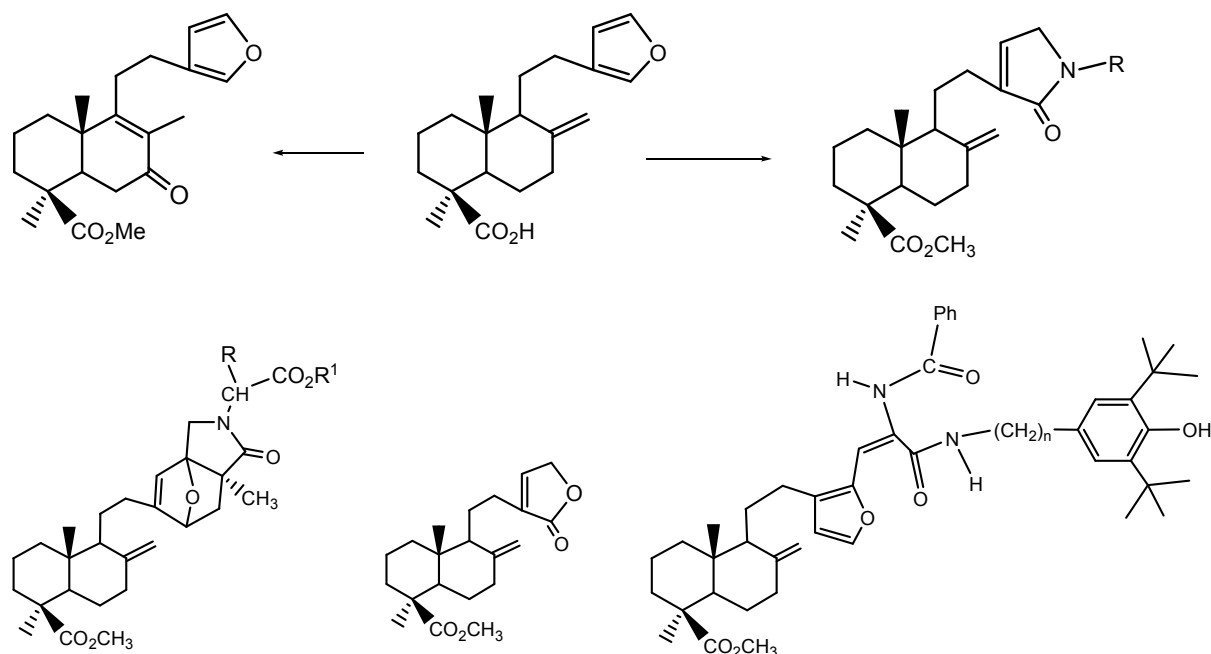
Впервые применен металлокомплексный катализ в химии *сесквитерпеновых лактонов* для создания С-С связи. На примере алантолактона и изоалантолактона показано, что сесквитерпеновые метиленлактоны являются активными алкеновыми компонентами в катализируемой палладием реакции кросс-сочетания с арилгалогенидами.



Синтез производного 5-(пиридин-3-ил)этиленбензоилоксиаконитандиола

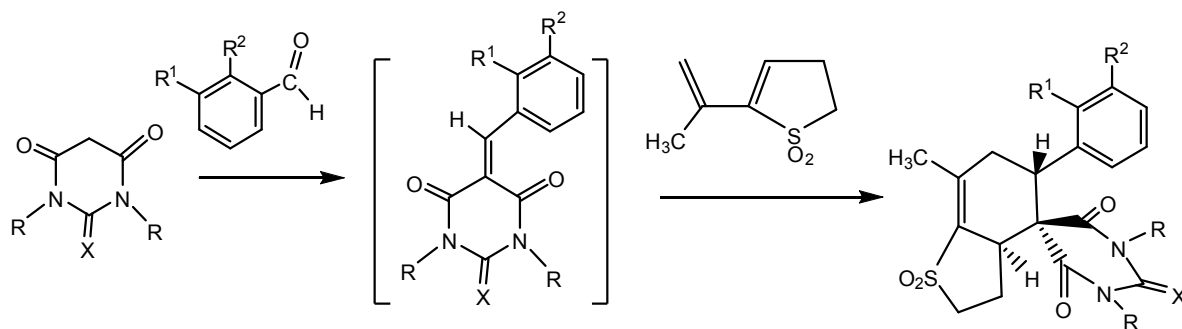


В результате трансформаций ламбертиановой кислоты – дитерпенового метаболита сибирского кедр - с построением в боковой цепи азотсодержащих структурных элементов получены соединения, относящиеся к перспективной для фармакологии группы Δ^8 -7-кетолабданоидов. Среди полученных соединений обнаружены фармакологически ценные агенты.



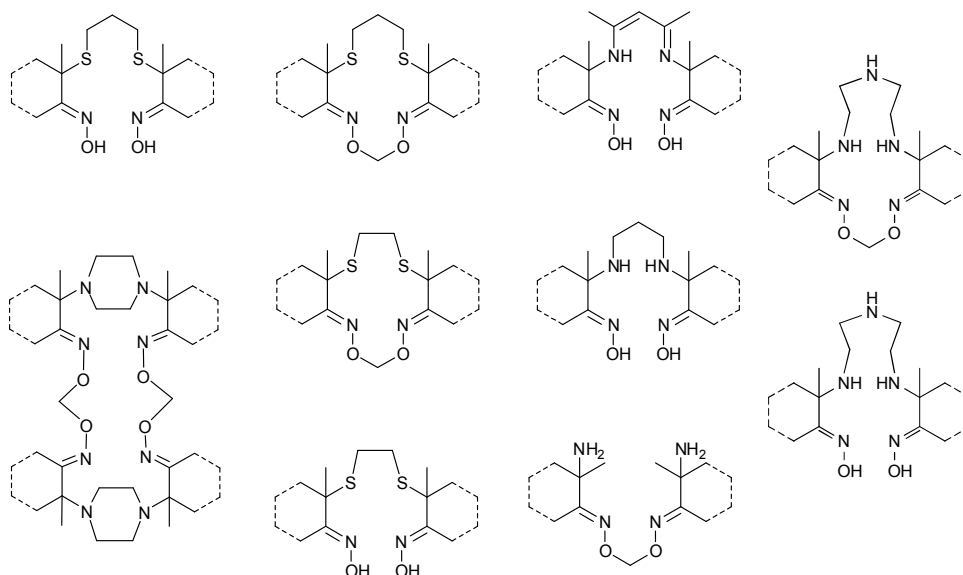
Реакцией [4+2]-циклоприсоединения между 2-изопропенилсульфоном-2 и арил-барбитуратами и тиобарбитуратами получена новая группа соединений - производных спиро(бензо[*b*]тиофендиоксидо)-пиримидинтрионов и 2-тиоксопиримидин-дионов. Впервые продемонстрирована возможность применения энантиоселективного орстано-

катализа для осуществления синтеза с участием диенов и диенофилов сложного нетривиального строения. Получены аддукты с оптической чистотой до 80%.



$R^1, R^2 = \text{H, OCH}_3$; $R = \text{H, CH}_3$; $X = \text{O, S}$.

На основе реакции нитрозохлоридов терпенового ряда с α, ω -бифункциональными реагентами разработаны методы синтеза новой группы оптически активных полигетероамтоновых ансамблей замкнутой и открытоцепной топологии и симметрии C_2 и D_2 с фрагментами структуры природных монотерпеновых соединений 3-карена, α -пинена и лимонена и линкерными группами на основе 1,2-этандитиола, 1,3-пропандитиола, пиперазина, этилендиамина, 1,3-диаминопропана и 2-амино-4-имино-2-пентена, диэтилентриамина:



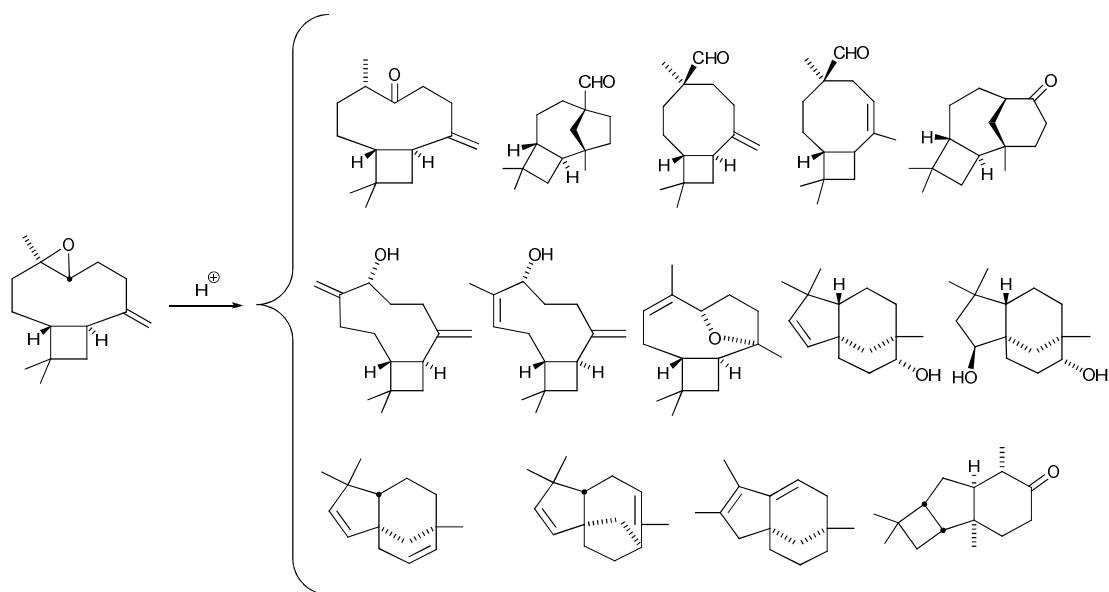
Полученные оптически активные вещества демонстрируют уникальное сочетание свойств: обладают способностью растворяться в жирах и демонстрируют высокую склонность к образованию липофильных комплексов с ионами переходных металлов, что делает полученные соединения перспективными хиральными реагентами для органической, неорганической и биоорганической химии и применения в металлокомплексном катализе.

На основе новых хиральных лигандов совместно с ИХХ СО РАН синтезирована обширная группа новых координационных соединений металлов первого переходного ряда – Fe (III), Co(II), Ni(II), Cu(II) – и палладия. Показана перспективность исследования новых координационных соединений в качестве катализаторов полимеризации олефинов.

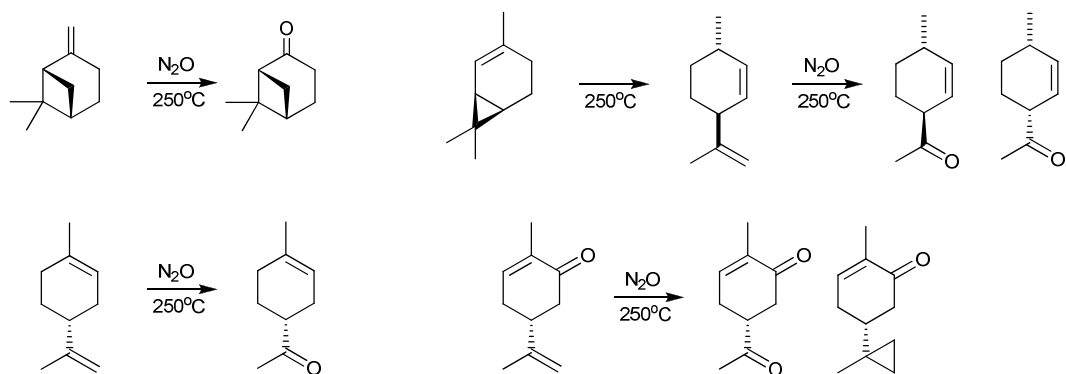
Изучены химические превращения ряда терпеноидов в присутствии кислот и в окислительных условиях.

Показано, что изомеризация окиси кариофиллена в гетерогенных и гомогенных условиях ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiO}_2$, $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{гексан}$, $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{ацетон}$, $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{эфир}$) позволяет получить термодинамически наиболее стабильные продукты (в основном

трициклические диены с клоновым и псевдоклоновыми скелетами), и разработанная экспресс-изомеризация является удобным способом приготовления стандартных смесей для ГЖХ-МС:



Изучена реакция окисления монотерпенов при действии *трет*-бутилгидропероксида в присутствии Sr-модифицированного монтмориллонита, установлено, что высокой степени превращения можно добиться только для α -пинена, степень же конверсии других монотерпенов в данной реакции не превышает 30%. Изучено некаталитическое окисление ряда ненасыщенных монотерпеновых соединений (β -пинена, 3-карена, 2-карена, дегидролиналоола, лимонена, карвона) в условиях жидкофазного некаталитического окисления под действием закиси азота. Показано, что селективность и характер образующихся продуктов существенным образом зависят от структуры субстрата: в случае β -пинена и лимонена с хорошими выходами протекает деструктивное окисление и образуются нор-карбонильные соединения, при окислении карвона в заметном количестве образуется продукт циклопропанирования:



Установлено, что бромсодержащее производное пирролидиноморфина не оказывает побочного действия, характерного для морфина (угнетение дыхания, брадикардия, нестабильность артериального давления). Оба агента блокируют развитие боли по мультимодальному механизму путем воздействия на опиоидные и ацетилхолиновые рецепторы. Показано, что при длительном введении они не вызывают лекарственной зависимости.

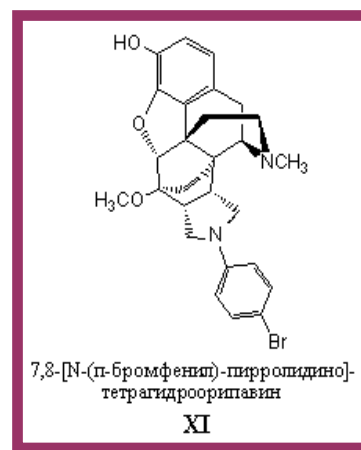
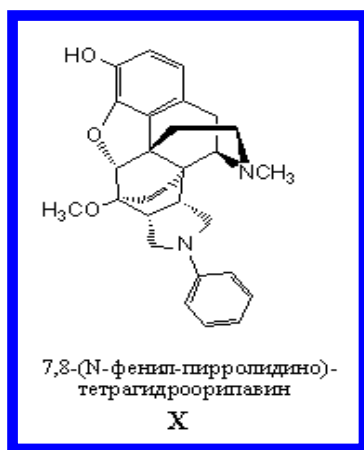
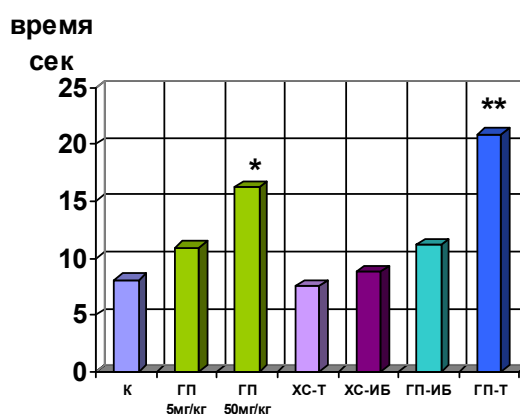
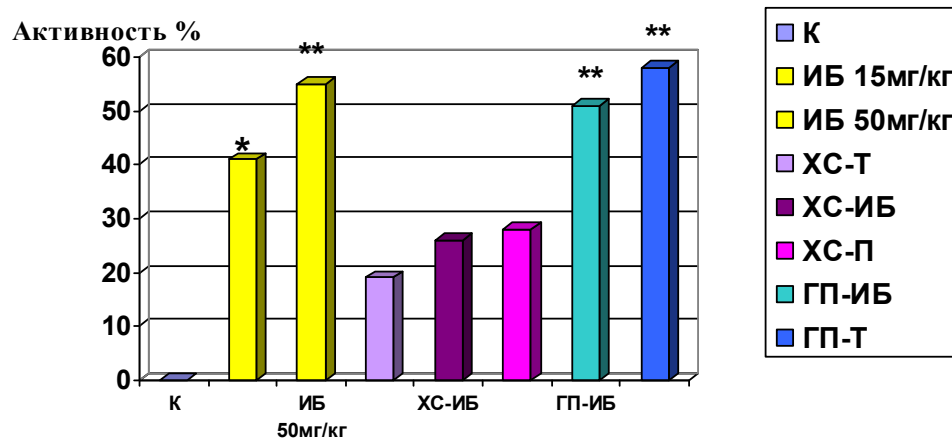


Диаграмма. Фармакологические свойства конъюгатов гликозаминогликанов: Противовоспалительная (препарат сравнения ибупрофен (ИБ)) и антикоагулянтная (препарат сравнения гепарин (ГП)) активности :



Установлено, что:

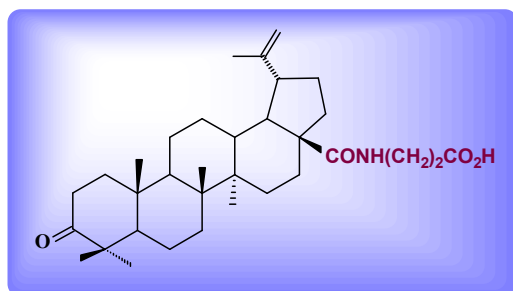
- конъюгация гепарина с таурином повышает противовоспалительную и антикоагулянтную активность гепарина;
- конъюгация хондроитинсульфата с нестероидными противовоспалительными агентами ибупрофеном и парацетамолом не изменяет его активности;
- активность гепарина в конъюгате с таурином обусловлена повышением его аффинитета к белкам, регулирующим процессы свертывания крови и воспаления.

Разработан политаргетный препарат БЕТАМИД на основе растительных тритерпеноидов - препарат-модификатор для комплексной цитостатической противоопухолевой терапии:

- Усиливает противоопухолевое и антиметастатическое действие цитостатических препаратов
- Снижает побочные токсические эффекты цитостатической терапии на здоровые ткани
- Обладает антиоксидантной, противовоспалительной, иммуностимулирующей активностью

Испытания препарата проведены:

- на мышах с перевиваемыми опухолями: *карциноме легких Льюис*, двух штаммах *лимфом LS и RLS*, *меланоме B16*;
- в условиях цитостатической полихимиотерапии (доксорубицин, винкристин, циклофосфан, преднизолон)
- в условиях цитостатической монокимиотерапии (циклофосфан, доксорубицин);
- При различных курсовых режимах введения (продолжительность 7, 14 и 40 дней)



Структура 2β-аланин бетулоновой кислоты

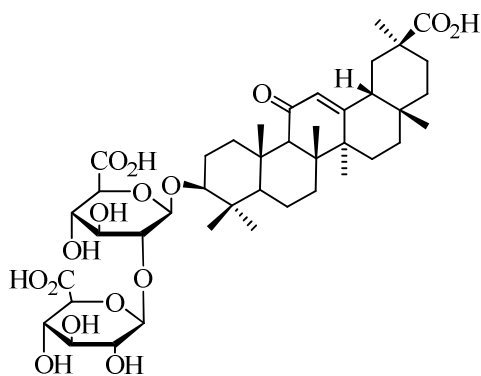
БЕТАМИД

«ГЛИЦИДИПИН»- новый водорастворимый антигипертензивный и антиаритмический агент: Комплекс нифедипина и глицирризиновой кислотой в соотношении 1:4 имеет следующие преимущества перед известным антигипертензивным препаратом нифедипином:

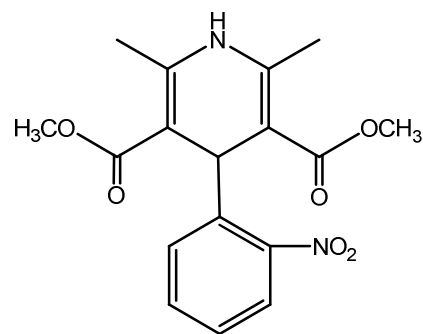
1. Снижение терапевтической дозы нифедипина в 10 раз, при сохранении высокой базовой активности.
2. Купирование аритмии без воздействия на артериальное давление в дозе в 29 раз меньшей терапевтической.
3. Увеличение водорастворимости в 8,5 раз.

Комплексообразование с ГК не только позволяет снизить дозу НФ как антигипертензивного средства, но и открывает возможность применения хорошо апробированного фармакона в качестве антиаритмика, как в целях профилактики, так и острых клинических случаях.

«Глицидипин» безопасен при длительном парентеральном применении и предлагается для дальнейшего фармакологического и доклинического исследования в качестве высокоэффективного водорастворимого антигипертензивного и антиаритмического препарата для купирования острых состояний.



Глицирризиновая кислота

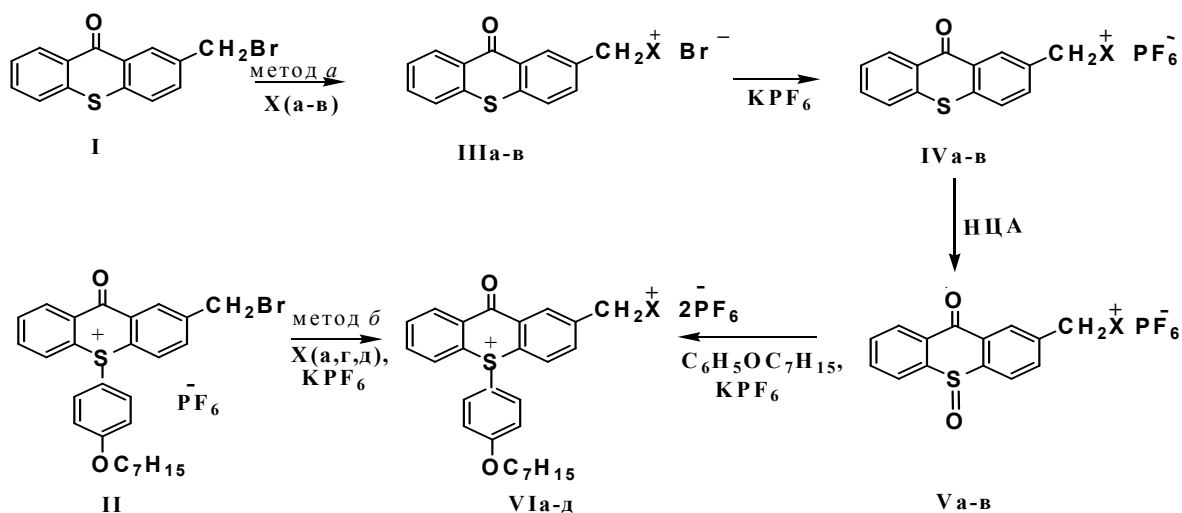


Нифедипин

Приоритетное направление 5.2 «Современные проблемы химии материалов, включая наноматериалы»

Для формирования искусственных периодических трехмерных нано- и микрофотонных структур путем двухквантовой полимеризации были разработаны новые фотоинициаторы на основе производных тиоксантена. Были введены в молекулу тиоксантена соответствующие заместители и получены катионный аммониевый или фосфониевый центр, помимо имеющегося в молекуле фотохимически активного карбонильного атома кислорода и катионного фотохимически активного сульфониевого (по атому серы тиоксантена) центра. В ряду производных тиоксантен-9-она синтезированы дикатионные сульфониево-аммониевые и сульфониево-фосфониевая соли.

Исследование эффективности двухквантового фотоинициирования проведено совместно с ИАиЭ СО РАН путем голографической записи микрофракционных решеток при возбуждении импульсным лазерным излучением с длиной волны 532 нм при наличии полосы одноквантового поглощения инициатора в области 260 нм. Показана высокая эффективность двухквантового фотоинициирования полученных соединений.



X = NEt₃ (а); NC₅H₅ (б); PPh₃ (в); N(CH₃)₂CH₂Ph (г); N₄C₆H₁₂ (д)

Предложен альтернативный вариант равномерной записи голограмм по всей глубине регистрирующего слоя, заключающийся в использовании для записи голограмм запрещенных синглет-триплетных электронных переходов, которые частично разрешены в красителях, содержащих тяжелые атомы.

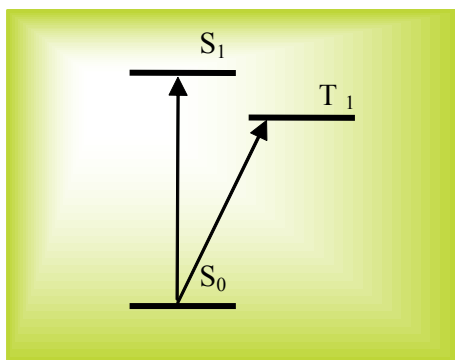


Схема электронных переходов, поясняющая возможность голографической записи с участием триплетных уровней молекулы. Одноквантовое синглет-синглетное и синглет-триплетное возбуждение

Экспериментальные исследования проведены в голографическом фотополимерном материале, содержащем тетраидозамещенный ксантовый краситель-сенсibilизатор *Эритрозин* в матрице ПВА. Разрешенный синглетный $\pi-\pi$ -переход *Эритрозина* находится в видимой области с максимумом поглощения при 550 нм, но спектр T_1-S_0 поглощения перекрывает линии излучения He-Ne ($\lambda=633$ нм) и Kr^+ ($\lambda=647$ нм) лазеров.

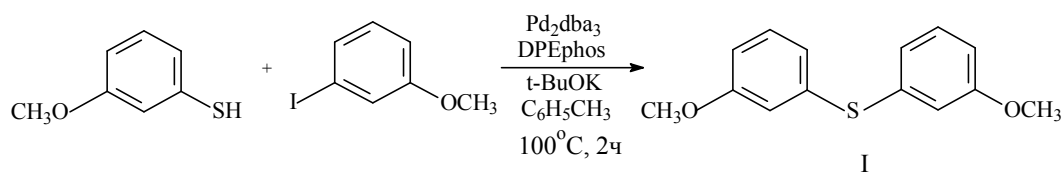
Проведена оценка значений интенсивностей записывающего излучения при возбуждении в области основного поглощения красителя I_{0S} и в области запрещенного перехода I_{0T} для достижения одинаковой скорости фотопревращения (dC/dt) на начальной стадии фотохимической реакции. $I_{0T} = I_{0S} \frac{\varepsilon_{SS} C_{0S}}{\varepsilon_{ST} C_{0T}}$, где ε_{SS} и ε_{ST} – коэффициенты экстинкции для разрешенных и запрещенных переходов, и C_{0S} и C_{0T} начальные концентрации хромофора. При $C_{0T} = 10 C_{0S}$ значение $I_{0T} = 10^4 I_{0S}$. Например, при записи в полосе запрещенного перехода красителя потребуется интенсивность 10–100 Вт/см², что на 7 порядков ниже, чем необходимо для записи путем двухфотонного поглощения.

Экспериментальную запись голограмм осуществляли излучением He-Ne и Kr^+ (647 нм) лазеров при различной интенсивности. Под действием излучения He-Ne лазера интенсивностью 12 мВт/см² в течение 1 минуты в образце ГФПМ толщиной ~100 мкм формируется голограмма с $DE \sim 50\%$. Также была проведена запись серии шестнадцати наложенных голограмм с угловым интервалом опорного пучка между каждой из них $3,0^\circ$.

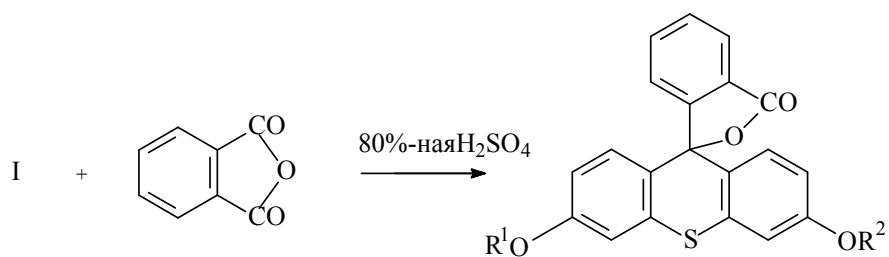
Результаты этих экспериментов показывают принципиальную возможность записи голограмм на запрещенном триплет-синглетном переходе красителя-сенсibilизатора с использованием маломощного непрерывного He-Ne лазера. При действии излучения различной интенсивности Kr^+ лазера показано, что скорость роста DE линейно зависит от интенсивности падающего излучения, что означает наличие двухступенчатого характера возбуждения и участие в фотореакции следующего высоковозбужденного триплетного состояния красителя.

Для исследования зависимости эффективности голографической записи на запрещенных синглет-триплетных переходах от структуры красителя была проведена разработка методов синтеза сенсibilизаторов фотополимеризации – красителей ксантового ряда, содержащих тяжелые атомы для увеличения вероятности синглет-триплетных переходов. В ходе разработки красителей с высоким квантовым выходом в триплетное состояние осуществлен синтез тиофлуоресцеина с выходом 76% непосредственно из 1,1'-тиобис(3-метоксибензола) (схемы 7, 8).

Схема 7



dba = дибензилиденацетон, DPEphos = 2,2'-бис(дифенилфосфино)дифениловый эфир



III-V

III $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; IV $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$; V $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$

Найдены условия синтеза моно-, ди-, три- и тетразамещенных бром и иод тиофлуоресцеинов (схема 9).

