

Конкурс научных работ НИОХ СО РАН 2017 года

Оглавление

«Опыт использования методов молекулярного моделирования в изучении возможных механизмов действия новых химических соединений».....	2
Экодружественное электрофильное фторирование ароматических и гетероароматических соединений	7
Органические светоизлучающие полупроводниковые кристаллы на основе фуран- и тиофен-содержащих со-олигомеров	9
«Дизайн биологически активных соединений на основе селективных трансформаций растительных кумаринов».....	13
Синтез и некоторые свойства галогенированных (F, Cl) 1,2-диаминобензолов, 1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов, 2,1,3-бензотиа/селенадизолов и 1,4-бензодиазинов	17
Полифункциональные и высокоспиновые нитронилнитроксилы	19
Бициклические монотерпеноиды камфора и борнеол в синтезе противовирусных агентов широкого спектра действия.....	21

**«Опыт использования методов молекулярного моделирования в
изучении возможных механизмов действия новых химических
соединений»**

НИОХ СО РАН: Баев Д.С., Соколова А.С., Липеева А.В., Живетьева С.И., Багрянская И.Ю., Маматюк В.И., Салахутдинов Н.Ф., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Третьяков Е.В., Фадеев Д.С., Хвостов М.В., Шернюков А.В., Штейнгарц В.Д., Шульц Э.Э., Яровая О.И.;

ИХКиГ СО РАН: Говди А.И., Василевский С.Ф.;

МГУ: Соколова Н.В, Ненайденко В.Г.;

НГУ: Покровский М.А., Покровский А.Г.;

ИНК РАН: Дьяконов В.А., Макаров А.А., Мулюкова А.Р., Джемилев У.М.;

БашГУ: Джемилева Л.У., Хуснутдинова Е.К.;

НИИ гриппа: Штро А.А., Зарубаев В.В.;

ИХБиФМ СО РАН: Захарова О.Д., Невинский Г.А.;

ИЦиГ СО РАН: Овчинникова Л.П.

В рамках сотрудничества лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН под руководством д.б.н. Т.Г. Толстиковой с рядом химических лабораторий НИОХ СО РАН, ИХКиГ СО РАН, МГУ и УНЦ РАН н.с. лаборатории к.б.н. Д.С. Баевым были проведены исследования молекулярных механизмов действия новых химических соединений методами молекулярного моделирования, основанными на данных о структуре лигандов и сайтов связывания мишеней.

Использование методов молекулярного моделирования позволяет осуществлять быстрый и направленный скрининг биологической активности новых молекул. Могут быть изучены особенности межмолекулярных взаимодействий в системе лиганд-рецептор, которые отражают связь «структура - активность» новых соединений. На основе полученной информации с использованием баз данных химических фрагментов можно создавать библиотеки новых производных, оптимизированных для связывания с выбранными биологическими мишенями. Использование фильтров ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity) может способствовать отбору структур не только с высокой целевой активностью в отношении молекулярной мишени, но также и эффективных в плане фармакокинетики, метаболизма и токсичности, что повышает вероятность успешности дальнейших испытаний потенциальных лекарственных препаратов.

В целях молекулярного моделирования в представленных работах использовался эффективный генетический алгоритм молекулярного докинга, реализованный в свободно распространяемой программе AutoDock Vina. Этот алгоритм создаёт случайные конформации лиганда, энергия связывания которого с активным сайтом мишени оценивается в процессе каждой итерации процесса докинга. Текущая конформация лиганда подвергается случайным мутациям углов вращающихся связей и новая конформация оценивается оценочной функцией докинга. Если минимальная энергия связывания новой конформации оказывается ниже текущей, то в следующей итерации процесса докинга мутациям подвергается новая конформация. После достижения минимального порога изменения энергии связывания процесс завершается. Программа предлагает исследователю рассмотреть 10 лучших конформаций для каждой из которых рассчитывается среднеквадратичное отклонение атомных координат от лучшей конформации.

Применение молекулярного моделирования позволило изучить особенности связывания новых соединений с биологическими мишенями. Так, в исследовании новых производных тритерпеноидов [1], полученных введением азидопептидных групп в положение С-3 тритерпеноидного остова в ИХКиГ СО РАН и МГУ, было установлено, что связывание Kelch-домена белка Keap1 возможно происходит за счет встраивания в рецепторную полость пептидных групп новых соединений. Такой вариант связывания приводит к формированию большого количества гидрофобных взаимодействий и водородных связей. Механизм действия, связанный с воздействием на сигнальный путь Nrf2/Keap1/ARE, ранее описывался для многих природных соединений, проявляющих противовоспалительную и антиоксидантную активность. Физические методы установления строения новых соединений в этой работе были выполнены сотрудниками лаборатории магнитной радиоспектроскопии НИОХ СО РАН в.н.с. к.х.н. В.И. Маматюком и м.н.с. Д.С. Фадеевым. Биологическая активность этих соединений изучалась *in vivo* в.н.с. лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН д.б.н. И.В. Сорокиной.

В цикле работ [2 – 4] изучались особенности возможного ингибирования топоизомераз диеновыми кислотами, полученными в ИНК РАН с целью реализации противоопухолевого эффекта. Наиболее вероятным механизмом ингибирования является конкуренция молекул диеновых кислот и топоизомераз за связывание с ДНК. Не исключается и прямое ингибирование диеновыми кислотами топоизомераз за счет связывания с ДНК-связывающими центрами этих ферментов.

Молекулярное моделирование возможного механизма противосвертывающего эффекта новых бикумаринов [5], полученных в лаборатории медицинской химии НИОХ

СО РАН н.с. к.х.н. А.В. Липеевой под руководством д.х.н. Э.Э. Шульц, было выполнено с целью изучения структурных особенностей этих молекул, влияющих на возможное связывание с фактором свертывания Ха. Интересной особенностью сайта связывания этого фактора свертывания является существенное влияние молекул кристаллизационной воды на взаимодействие с возможными лигандами. Было установлено, что формирование водородных связей с молекулами воды приводит к образованию дополнительных взаимодействий этих соединений с аминокислотными остатками сайта связывания, характерными для референсного лиганда. В данной работе исследование противосвертывающего эффекта новых бикумаринов было выполнено с.н.с. лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН к.б.н. М.В. Хвостовым.

С помощью молекулярного моделирования была выдвинута гипотеза о механизме цитотоксического действия новых производных гексафтор-1,4-нафтохинона [6], полученных в лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ СО РАН н.с. к.х.н. С.И. Живетьевой под руководством д.х.н. Е.В. Третьякова. Эти соединения предположительно могут ингибировать фосфатазы Cdc25A и Cdc25B. Существенную роль в связывании с активным сайтом фосфатазы Cdc25B могут играть активные атомы фтора, которые способны образовывать множество галогеновых и водородных связей с различными аминокислотными остатками в активном сайте. Были выявлены интересные различия в ориентации новых молекул в рецепторной полости, которые, по-видимому, существенно влияют на аффинность этих молекул в отношении фосфатазы Cdc25B. Химическая структура новых соединений была установлена с.н.с. группы рентгеноструктурного анализа центра спектральных исследований НИОХ СО РАН д.х.н. И.Ю. Багрянской.

Был рассмотрен возможный механизм противовирусного действия новых иминов камфоры в отношении вируса гриппа [7], полученных в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН н.с. к.х.н. А.С. Соколовой и с.н.с. к.х.н. О.И. Яровой под руководством д.х.н. Н.Ф. Салахутдинова. Было сделано предположение, что эти соединения могут ингибировать вирусный гемагглютинин по типу трет-бутилгидрохинона. В результате молекулярного докинга иминов камфоры в предполагаемую область связывания гемагглютинина был выявлен специфический гидрофобный сайт связывания этих соединений. Было установлено, что длина алифатического фрагмента соединений обратно коррелирует с количеством гидрофобных контактов и эффективностью связывания лиганда. Имины камфоры с самыми короткими алифатическими фрагментами обладают максимальной аффинностью к гемагглютину, а также максимальной противовирусной активностью в экспериментальном исследовании.

Физические методы установления структуры иминов камфоры были выполнены н.с. лаборатории магнитной радиоспектроскопии НИОХ СО РАН к.х.н. А.В. Шернюковым.

Опыт использования методов молекулярного моделирования для изучения возможных механизмов биологического действия новых химических соединений говорит о возможности применения этих методов к самым разнообразным молекулам химического пространства. Возникает возможность быстро и эффективно изучать возможные пути модификаций химических соединений с целью получения соединений с заданной активностью. С учетом накопленного опыта мы планируем использовать структурную информацию о сайтах связывания биологических мишеней для конструирования новых молекул *de novo*, используя базовые химические платформы и библиотеки фрагментов. Такой подход в сочетании с традиционным скринингом баз данных, созданных по принципам химического разнообразия, позволит существенно расширить возможности использования связи «структура - активность» для создания новых биологически активных молекул.

Список публикаций

1. A.I. Govdi, N.V. Sokolova, I.V. Sorokina, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, V.I. Mamatyuk, D.S. Fadeev, S.F. Vasilevsky, V.G. Nenajdenko. Synthesis of new betulinic acid-peptide conjugates and in vivo and in silico studies of the influence of peptide moieties on the triterpenoid core activity. *Medicinal Chemistry Communications*, 2015, V.6, N 1, pp. 230-238. <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/md/c4md00236a#!divAbstract>
2. V. A. D'yakonov, L.U. Dzhemileva, A.A. Makarov, A. R. Mulukova, D. S. Baev, E. K. Khusnutdinova., T. G. Tolstikova, U. M. Dzhemilev. Stereoselective synthesis of 11-phenylundeca-5Z,9Z-dienoic acid and investigation of its human topoisomerase I and II alpha inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, V. 25, N 11, 2015, pp 2405-2408. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X15003224>
3. V.A. D'yakonov, L.U. Dzhemileva, A.A. Makarov, A.R. Mulyukova, D.S. Baev, E.K. Khusnutdinova, T.G. Tolstikova, U.M. Dzhemilev. 11-Phenylundeca-5Z,9Z-dienoic Acid: Stereoselective Synthesis and Dual Topoisomerase I/II α Inhibition. *Current Cancer Drug Targets*, 2015, V. 15, N 6, pp 504-510. <http://www.eurekaselect.com/131039/article>
4. V.A. D'yakonov, L.U. Dzhemileva, A.A. Makarov, A.R. Mulyukova, D.S. Baev, E.K. Khusnutdinova, T.G. Tolstikova, U.M. Dzhemilev. nZ,(n + 4)Z-Dienoic fatty acids: a new method for the synthesis and inhibitory action on topoisomerase I and II α . *Medicinal Chemistry Research*, 2015, V 25, N 1, pp 31-39. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00044-015-1446-1>

5. A.V. Lipeeva, M.V. Khvostov, D.S. Baev, M.M. Shakirov, T.G. Tolstikova, E.E. Shults. Synthesis, in vivo anticoagulant evaluation and molecular docking studies of bicoumarins obtained from furocoumarin peucedanin. *Medicinal Chemistry*, 2016, V. 12, N 7, pp 674-683. <http://www.eurekaselect.com/138908/article>

6. S.I. Zhivetyeva, O.D. Zakharova, L.P. Ovchinnikova, D.S. Baev, I.Yu. Bagryanskaya, V.D. Shteingarts, T.G. Tolstikova, G.A. Nevinsky, E.V. Tretyakov. Phosphonium betaines derived from hexafluoro-1,4-naphthoquinone: Synthesis and cytotoxic and antioxidant activities. *Journal of Fluorine Chemistry*, V. 192, Part A, December 2016, pp. 68-77.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022113916303013>

7. A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, D.S. Baev, A.V. Shernyukov, A.A. Shtro, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov. Aliphatic and alicyclic camphor imines as effective inhibitors of influenza virus H1N1. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, V. 127, pp. 661-670.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523416308972>

Экодружественное электрофильное фторирование ароматических и гетероароматических соединений

Имя, отчество и фамилия авторов цикла работ: Геннадий Иванович Бородкин, Иннокентий Романович Еланов, Юрий Васильевич Гатилов и Вячеслав Геннадьевич Шубин

Фторированные ароматические и гетероароматические соединения широко используются в синтезе биологически активных соединений, лекарств, пестицидов, для приготовления новых материалов, включая нано-материалы. В последнее время большие усилия химиков-органиков были направлены на создание новых экодружественных способов фторирования. Электрофильное фторирование является одним из общедоступных методов синтеза фторорганических соединений. Большинство используемых для электрофильного фторирования реагентов (F_2 , OF_2 , $AcOF$, CF_3OF , XeF_2 , $CsSO_4F$ и др.) нельзя отнести к экоприемлемым. Так, F_2 чрезвычайно агрессивен по отношению ко многим материалам, а также токсичен и опасен в применении. OF -реагенты недостаточно стабильны и, кроме того, токсичны, а XeF_2 также токсичен и дорог. В последнее время в качестве источников фтора для мягкого селективного фторирования широко используются NF -реагенты, в частности, бис(тетрафторборат) 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан (F-TEDA- BF_4). Этот реагент весьма активен, обладает умеренной окислительной способностью и является мощным донором электрофильного фтора. Реакции с этим реагентом обычно проводят в таких растворителях, как $MeCN$, CH_2Cl_2 , $CHCl_3$ или $ClCH_2CH_2Cl$. Экологические и экономические проблемы ставят перед химиками-органиками задачу по использованию альтернативных экоприемлемых растворителей.

Целью настоящей работы являлась разработка новых экоприемлемых способов фторирования ароматических и гетероароматических соединений.

Нами исследовано взаимодействие 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан бис(тетрафторбората) с 6-метил- и 1,3,6-триметилурацилом в воде, как экоприемлемом растворителе. Кинетика фторирования урацилов отвечает бимолекулярному механизму с образованием катионных π -комплексов в качестве интермедиатов. В работах предложен новый эффективный способ фторирования урацилов и фенолов с использованием реагента F-TEDA- BF_4 и других экоприемлемых

растворителей (EtOH-IL, MeOH-IL). Нами обнаружен необычный эффект ускорения реакции фторирования при добавке в систему стехиометрических количеств ионной жидкости (IL), показано, что этот эффект существенно зависит от природы аниона в IL: $[\text{HSO}_4^-] > [\text{OTf}] \sim [\text{NTf}_2^-] > [\text{PF}_6^-] > [\text{BF}_4^-]$. Этот ряд соответствует акцепторной способности анионов к образованию водородных связей.

Статьи, представленные на конкурс:

1. Promotional effect of ionic liquids in the electrophilic fluorination of phenols. Gennady I. Borodkin, Innokenty R. Elanov, and Vyacheslav G. Shubin. Arkivoc 2018, part ii, 60-71.
<http://pubs.rsc.org/-/content/articlelanding/2016/ra/c6ra10850d#!divAbstract>
2. Promotional effect of ionic liquids in electrophilic fluorination of methylated uracils. Gennady I. Borodkin, Innokenty R. Elanov, Yury V. Gatilov, and Vyacheslav G. Shubin. RSC Adv., 2016, 6, 60556-60564.
<http://pubs.rsc.org/is/content/articlelanding/2016/ra/c6ra10850d#!divAbstract>
3. Электрофильное фторирование 6-метил- и 1,3,6-триметилурацилов в воде. Г.И. Бородкин, И.Р. Еланов, В.Г. Шубин. Ж. орг. хим. 2015, Т. 51, Вып. 7, с. 1021–1025.
<https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428015070180>
4. Экодружественное фторирование 6-метил- и 1,3,6-триметилурацилов в воде. Бородкин, И.Р. Еланов, В.Г. Шубин. Ж. орг. хим. 2014, Т. 50, Вып. 7, с. 1079–1080.
<https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428014070252>

Органические светоизлучающие полупроводниковые кристаллы на основе фуран- и тиофен-содержащих со-олигомеров

Казанцев Максим Сергеевич, Белобородова Алина Александровна, Коскин Игорь Павлович, Рыбалова Татьяна Валерьевна, Шундринна Инна Казимировна, Карпова Елена Викторовна, Мостович Евгений Алексеевич,

Францева Екатерина Сергеевна, Бенасси Энрико, Кудряшова Людмила Геннадьевна, Константинов Владислав Геннадьевич, Маннанов Артур Амирович, Доминский Дмитрий Игоревич, Тафеенко Виктор Александрович, Камаев Геннадий Николаевич, Пшеничников Максим, Постников Валерий Анатольевич, Бруевич Владимир Васильевич, Лупоносов Юрий Николаевич, Сурин Николай, Борщев Олег Валентинович, Пономаренко Сергей Анатольевич, Парашук Дмитрий Юрьевич

Аннотация

Органические светоизлучающие полупроводниковые материалы широко востребованы в органической электронике и могут применяться в таких устройствах, как светодиоды, полевые и светоизлучающие транзисторы, лазеры. Для эффективной работы данных устройств необходимо сочетание транспорта зарядов и эффективной люминесценции. Однако комбинация данных свойств достаточно нетривиальна, т.к. для высокой подвижности зарядов требуется плотная кристаллическая упаковка, что, чаще всего, приводит к тушению люминесценции. Одними из наиболее перспективных материалов, в данном контексте, выступают кристаллы линейных молекул, такие, например, как тиофен/фениленовые со-олигомеры (ТФО), производные дистирилбензола, фуран/фениленовые со-олигомеры (ФФ) и др. Однако, для получения данных материалов, в литературе, как правило, используется метод физического парового транспорта (ФПТ), который дорогой и некалируемый.

В данной работе были исследованы монокристаллы ТФО и ФФ выращенные двумя методами – традиционным, для данной области, методом ФПТ в токе гелия высокой чистоты, и методом роста из смеси растворителей, который, разумеется, существенно более дешевый и перспективный для получения «печатных» активных слоев устройств органической оптоэлектроники (однако, требует соединения с высокой растворимостью). В работе исследуются: структура, оптические, полупроводниковые и др. характеристики монокристаллов выращенных этими методами, а также фундаментальные аспекты

зависимости свойств фуран/фениленовых со-олигомеров от молекулярной, электронной и кристаллической структуры.

Синтезирован ряд новых фуран-фениленовых со-олигомеров на основе 1,4-бис(5-фенилфуран-2-ил)бензола (BPFB).[1,2] Полученные соединения охарактеризованы комплексом физико-химических методов, установлена их кристаллическая структура, полупроводниковые и оптические свойства. Впервые выращены и исследованы кристаллы фуран/фениленовых со-олигомеров из раствора; показано, что, в отличие от тиофеновых аналогов, фурановые со-олигомеры имеют существенно бóльшую растворимость, что позволяет использовать кристаллизацию из раствора.[1] Продемонстрировано, что все ФФ обладают высокой эффективностью люминесценции, как в растворе, так и в кристаллическом состоянии, причем абсолютный квантовый выход фотолюминесценции кристаллов выращенных из раствора >66%, что ~в 2 раза выше, чем у тиофенового аналога, исследовавшегося ранее.[1] Установлено, что введение метильных заместителей позволяет эффективно влиять на взаимную ориентацию молекул в кристалле (не нарушая электронную структуру молекулы), и, соответственно, на взаимное расположение дипольных моментов перехода, позволяя увеличить абсолютный квантовый выход фотолюминесценции кристаллов до 80%, что является рекордным значением для гетероароматических со-олигомеров.[2] Для BPFB с метильными заместителями в положениях концевых фенилов показан угол наклона длинных осей молекул $\sim 28^\circ$, являющийся одним из рекордных для гетероароматических со-олигомеров.[2] Исследованы полупроводниковые характеристики производных BPFB и установлено, что наклон молекул относительно базальной плоскости кристалла приводит к снижению подвижности зарядов, однако данный эффект не коррелирует со стерическим эффектом заместителей. Таким образом, введение заместителей позволяет эффективно настраивать опто-электронные свойства для достижения оптимального баланса между подвижностью зарядов и эффективной люминесценцией.

Впервые показано, что кристаллы 5,5'-бис(4-(триметилсилил)фенил)-2,2'-битиофена (TMS-PTTP)[3] и BPFB,[1] выращенные из раствора, демонстрируют бóльшую эффективность люминесценции, чем кристаллы, выращенные (существенно более дорогим и «чистым») методом физического парового транспорта.[2] Более того кристаллы, выращенные из раствора, имеют полупроводниковые характеристики не хуже, чем выращенные из пара: подвижность зарядов $\sim 0.1 \text{ см}^2/\text{Вс}$ для BPFB и $\sim 0.06 \text{ см}^2/\text{Вс}$ для (TMS-PTTP). Впервые изготовлены и исследованы органические полевые транзисторы на основе кристаллов ТФО[3] и ФФ[1] с верхним затвором и верхними (печатными)

электродами, показано, что использование данной архитектуры транзистора позволяет увеличить подвижность зарядов и снизить контактное сопротивление.[3]

С использованием методов квантово-химических расчетов, исследована жесткость фуран/фениленового со-олигомера ВРФВ и его тиофенового аналога. Установлено, что фурановый со-олигомер имеет торсионный барьер ~в 2 раза больше, чем тиофеновый, что существенно улучшает оптоэлектронные свойства. Впервые установлена причина данного явления, которая, как было показано, заключается не в (предполагавшемся ранее) наличии внутримолекулярных Н...О дисперсных взаимодействий, а, исключительно, в большей эффективности сопряжения для фурановых систем.[4] Для исследования внутримолекулярных дисперсных взаимодействий применено два подхода, а именно: теория Бейдера, и (более информативный и надежный) метод усеченного градиента плотности, который, впервые в данной работе, был также применен для анализа дисперсных взаимодействий в возбужденном состоянии.[4] Показано, что тонкая структура спектра поглощения фуранового олигомера в растворе, действительно, является следствием большей жесткости. Кроме того, большая жесткость ФФ по сравнению с тиофеновым аналогом снижает энергию реорганизации (энергетический барьер) для транспорта, как зарядов, так и экситонов, что способствует их эффективному транспорту. Примечательно, что замена тиофена на фуран, в случае ВРФВ, приводит к снижению энергии реорганизации для экситонного транспорта ~ в 20 раз![4] Большая жесткость ФФ, также, является одним из факторов снижающих вероятность тушения люминесценции за счет конического пересечения первого синглетного и триплетных возбужденных состояний.

Получены и исследованы кристаллы ТФО 1,4-бис(5'-гексил-[2,2'-битиофен]-5-ил)бензола (ДН-ТТРТТ), которые впервые продемонстрировали уникальную комбинацию оптических, полупроводниковых свойств и механической гибкости.[5] Были получены игольчатые монокристаллы с латеральным размером до 1 см, которые имеют подвижность заряда $\sim 0.07 \text{ см}^2/\text{Вс}$ и квантовый выход фотолюминесценции $\sim 17\%$. Показано, что кристаллы толщиной $\sim 20 \mu\text{м}$ имеют критический радиус гибкости $\sim 0.2 \text{ мм}$, что соответствует деформации 5%, рекордной для полупроводниковых монокристаллов.[5] Установлено, что многократные циклы изгиба кристаллов ДН-ТТРТТ не приводят ухудшению фотолюминесцентных свойств, в то время как подвижность зарядов снижается незначительно.

Сотрудниками НИОХ СО РАН были выполнены следующие исследования:

Синтез и исследование фуран/фениленовых со-олигомеров: характеристика, рост кристаллов, РСА эксперименты, все квантовохимические расчеты, исследование термических и оптических свойств. Рост кристаллов тиофен/фениленовых со-олигомеров. Изготовление и исследование всех органических полевых транзисторов. Анализ результатов, подготовка публикаций.

СПИСОК ПРЕДСТАВЛЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ:

1. M. S. Kazantsev*, E. S. Frantseva, L. G. Kudryashova, V. G. Konstantinov, A. A. Mannanov, T. V. Rybalova, E. V. Karpova, I. K. Shundrina, G. N. Kamaev, M. S. Pshenichnikov, E. A. Mostovich, and D. Yu. Paraschuk*, Highly-Emissive Solution-Grown Furan/Phenylene Co-Oligomer Single Crystals, RSC Advances, 2016, 6, 92325, doi: 10.1039/C6RA23160H, (IF 3.289).

<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ra/c6ra23160h#!divAbstract>

2. L.G. Kudryashova, M.S. Kazantsev, V.A. Postnikov, V.V. Bruevich, Yu.N. Luponosov, N.M. Surin, O.V. Borshchev, S.A. Ponomarenko, M.S. Pshenichnikov, D.Y. Paraschuk* Highly Luminescent Solution-Grown Thiophene-Phenylene Co-Oligomer Single Crystals, Appl. Mater. Interfaces, 2016, 16, 10088, doi: 10.1021/acsami.5b11967 (IF 6.723).

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsami.5b11967>

3. M. S. Kazantsev*, A. A. Beloborodova, E. S. Frantseva, T. V. Rybalova, V. G. Konstantinov, I. K. Shundrina, D. Yu. Paraschuk and E. A. Mostovich, Methyl Substituents Effect on Structure, Luminescent and Semiconducting Properties of Furan/Phenylene Co-oligomer Single Crystals, CrystEngComm, 2017, 19(13), 1809, doi: 10.1039/c6ce02565j, (IF: 3.474)

<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/ce/c6ce02565j#!divAbstract>

4. I. P. Koskin, E. A. Mostovich, E. Benassi* and M. S. Kazantsev*, Way to Highly Emissive Materials: Increase of Rigidity by Introduction of a Furan Moiety in Co-Oligomers, Journal of Physical Chemistry C, 2017, 121, 23359, doi:10.1021/acs.jpcc.7b08305, (IF 4.536)

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jpcc.7b08305>

5. M. S. Kazantsev, V. G. Konstantinov, D. I. Dominskiy, V. V. Bruevich, V. A. Postnikov, Yu. N. Luponosov, V. A. Tafeenko, N. M. Surin, S. A. Ponomarenko, D. Yu. Paraschuk*, Highly Bendable Luminescent Semiconducting Organic Single Crystal, Synthetic Metals, 2017, 232, 60, doi:10.1016/j.synthmet.2017.07 (IF 2.435)

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379677917302084>

«Дизайн биологически активных соединений на основе селективных трансформаций растительных кумаринов»

авторы

А.В. Липеева¹, Э.Э. Шульц¹, Ю.В. Гатилов¹, И.Ю. Багрянская¹, М.М. Шакиров, Е.А. Махнева, Г.М. Мукушева³, Р.Ж. Жымныкханова³, Д.С. Баев¹, М.П. Долгих¹, А.Г. Покровский², М.А. Покровский², Е.А. Морозова¹, Т.Г. Толстикова¹, С.М. Адекенов³, Г.А. Толстиков

¹НИОХ СО РАН, 630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9;

²НГУ;

³МНПХ «Фитохимия» МОН РК, 100009, Республика Казахстан, Караганда

Разработка методов направленных трансформаций доступного растительного сырья в настоящее время является одним из перспективных направлений развития не только медицинской химии, но и органической химии в целом. Это особенно важно для создания биологически активных соединений с ценными фармакологическими свойствами. Природные и синтетические кумарины составляют важную группу биологически активных соединений, спектр терапевтического действия которых во многом определяется наличием и расположением заместителей. Объектом наших исследований стал природный фурукумарин пеucedанин (из горичника Морисона *Peucedanum morisonii* Bess.).

Предложена эффективная методика синтеза разнообразных замещенных по атому С2 фурукумаринов на основе фурукумарина ореозелона, легко получаемого из пеucedанина. Показано, что ореозелон легко реагирует с тозилхлоридом, давая 2-тозилореозелон, показавший высокую активность образования связи С–С в реакциях, катализируемых соединениями палладия. 2-Тозилореозелон реагирует с терминальными алкинами в присутствии Pd(PPh₃)₂Cl₂ с образованием соответствующих 2-алкинилфурукумарин-3-онов. Была показана возможность проведения «прямой реакции» ореозелона с тозилхлоридом и арил(гетарил)ацетиленами. Помимо этого, 2-тозилореозелон легко вступает в реакцию Сузуки с арил(гетарил)борными кислотами в присутствии комплексов палладия с моно- или бидентатными лигандами, тетрабутиламмоний бромидом и основаниями, давая 2-арил(гетарил)замещенные производные ореозелона.

Не менее интересным и важным является разработанный нами оригинальный способ синтеза 1,2-оксазин-замещенных фурукумаринов на основе 2-тозилореозелона. Взаимодействие 2-тозилореозелона с терминальными алкинами приводит к 2-(арилэтинил)фурукумаринам, которые реагируют с гидросиламином, давая соответствующие (Z,E)-3-(гидроксимино)-2-(арилэтинил)фурукумарины с соотношением изомеров (Z:E) 1:0.5. Последующая катализируемая золотом циклоизомеризация (Z)-оксимов приводит к новой группе гетероциклических соединений - хромено[6',7':4,5]фууро[3,2-с][1,2]оксазинам. Установлено, что образующийся (E)-изомер в ходе реакции трансформируется в (E)-3-(гидроксимино)-2-(пропан-2-илиден)ореозелон. Была изучена биологическая активность полученных гетероциклических производных и показано, что, помимо противовирусных и анальгетических свойств, данные соединения обладают низкой токсичностью, что делает их перспективными агентами для создания новых лекарственных препаратов. На данные соединения получен патент РФ.

Также показано, что реакция 2-бромореозелона, получаемого бромированием пеucedанина, с азидом натрия гладко приводит к 2-азидореозелону, структура которого подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. 2-азидореозелон был использован далее для синтеза широкого круга 2-(1,2,3-триазолил)модифицированных фурукумаринов, а также кумарин-халконовых гибридов. Для ряда соединений были исследованы их цитотоксические свойства против клеточных линий СЕМ-13, МТ-4, U-937 и показано, что наиболее активными являются 2-(4-{2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин} триазолил)-3-оксо-2,3-дигидрофурукумарины и 2-(4-арилтриазолил)-3-оксо-2,3-дигидрофурукумарины с (4-метилпиперазин)-1-илметильным заместителем в положении С9 фурукумаринового остова. Для одного из соединений, обладающего ценными анальгетическими свойствами, получен патент РФ.

Другим перспективным направлением модификации фурукумаринов является синтез новых гетероциклических аналогов противоопухолевого препарата комбретастатина. Используя в качестве исходных соединений 2-изопропил-3-(трифторметансульфанилокси)ореозелон, 2-изопропил-9-(4-метилпиперазин-1-илметил-3-(трифторметансульфанилокси)ореозелон и 2-тозилореозелон с помощью реакции кросс-сочетания Соногаширы с различными терминальными ацетиленами и последующим восстановлением полученных соединений был синтезирован широкий круг 3-(Z)-стирил и 2 (Z)-стирилфурукумаринов, которые можно рассматривать как новые гетероциклические аналоги комбретастатина. Для полученных соединений были исследованы их цитотоксические свойства и установлено, что активность 2 (Z)-стирилфурукумаринов выше, чем 3 (Z)-стирилфурукумаринов. Наличие метокси, гидроксидных и формильных

заместителей в ароматическом кольце (Z)-стирильного фрагмента также играет важную роль, так, для соединений, содержащих данные заместители, были получены высокие значения цитотоксических свойств против клеточной линии СЕМ-13 - СТD50 составила от 4.9 до 5.1 μM .

1. B. Lipeeva, E. E. Shul'ts, M. M. Shakirov, G. A. Tolstikov. Plant coumarins: XI. Cross coupling reactions with 2-(tosyl)oreoselone. Russian Journal of Organic Chemistry January 2013, Volume 49, Issue 1, pp 99-107
<https://link.springer.com/article/10.1134/S107042801301017X>
2. A. V. Lipeeva, E. E. Shul'ts, M. M. Shakirov, I. Yu. Bagryanskaya, G. A. Tolstikov. Plant coumarins: XIII. Synthesis of 2,3,9-trisubstituted furocoumarins Russian Journal of Organic Chemistry March 2013, Volume 49, Issue 3, pp 403-411
<https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428013030159>
3. A. V. Lipeeva, E. E. Shul'ts, M. M. Shakirov, G. A. Tolstikov. Synthesis of (Z)-styrylfurocoumarins as the heterocyclic analogues of combretastatins. Doklady Chemistry December 2012, Volume 447, Issue 2, pp 282-285
<http://www.mdpi.com/1420-3049/19/6/7881>
5. A. V. Lipeeva, E. E. Shults, E. A. Makhneva, M. M. Shakirov, G. A. Tolstikov. Study of plant coumarins. 12*. Synthesis of 2-(1,2,3-triazolyl)-modified furocoumarins. Chemistry of Heterocyclic Compounds July 2013, Volume 49, Issue 4, pp 551-560
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10593-013-1281-6>
6. Alla V. Lipeeva, Elvira E. Shults, Makhmut M. Shakirov, Mikhail A. Pokrovsky Andrey G. Pokrovsky. Synthesis and cytotoxic activity of a new group of heterocyclic analogues of the combretastatins, Molecules, 2014, 19, 7881-7900;
<http://www.mdpi.com/1420-3049/19/6/7881>
7. Gulim K. Mukusheva, Alla V. Lipeeva, Pernesh Zh. Zhanymkhanova, Elvira E. Shults*, Yurii V. Gatilov, Makhmut M. Shakirov, Sergazy M. Adekenov. The flavanone pinostrobin in the synthesis of coumarin-chalcone hybrids with a triazole linker, Химиягетероциклическихсоединений 2015, 52(2), 146–152
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10593-015-1672-y>
8. A. V. Lipeeva, E. E. Shul'ts. Plant coumarins: XV. Oreoselone in the synthesis of 3-[(Z)-alkenyl]- and 3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)psoralens. 2015, Volume 51, Issue 7, pp 957–966
<https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428015070012X>
9. Alla V. Lipeeva, Mikhail A. Pokrovsky, Dmitry S. Baev, Makhmut M. Shakirov, Irina Y. Bagryanskaya, Tatijana G. Tolstikova, Andrey G. Pokrovsky, Elvira E. Shults. Synthesis of

1H-1,2,3-triazole linked aryl(arylamidomethyl)-dihydrofurocoumarin hybrids and analysis of their cytotoxicity, European Journal of Medicinal Chemistry 100 (2015) 119-128

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S022352341530043X>

9. Шульц Э.Э., Липеева А.В., Долгих М.П., Морозова Е.А., Толстикова Т.Г. Патент РФ на изобретение №2549574 «(E)-2-(4-([3-(2,4-диметоксифенил)акриламидо]метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-изопропил-9-(4-метилпиперазин-1-ил)-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен, обладающий анальгетической активностью» от 13 марта 2014 г.

10. Alla V. Lipeeva, Dmitry S. Baev, Margarita P. Dolgikh, Tatijana G. Tolstikova, Elvira E. Shults. Rapid access to oxazine fused furocoumarins and in vivo and in silico studies of theirs biological activity. MedicinalChemistry, 2017, 13, p. 625-632.

<http://www.eurekaselect.com/152849/article>

11. Шульц Э.Э., Липеева А.В., Долгих М.П., Морозова Е.А., Толстикова Т.Г. Патент РФ №2622768 «3 - арил - 4^a - изопропил - 4^aH -хромен[6',7':4,5]фуоро[3,2 -с][1,2]оксазин - 8 - оны, обладающие противовоспалительной и анальгетической активностью» от 08.08.2016 г.

Синтез и некоторые свойства галогенированных (F, Cl) 1,2-диаминобензолов, 1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов, 2,1,3-бензотиа/селенадиазолов и 1,4-бензодиазинов

Макаров А.Г., Прима Д.О., Макаров А.Ю., Шундрин Л.А., Иртегова И.Г., Васильева Н.В., Притчина Е.А., Грицан Н.П., Михайловская Т.Ф., Селихова Н.Ю., Багрянская И.Ю., Гатиллов Ю.В., Воронцова Е.В., Иванов И.Д., Баев Д.С., Авроров П.А., Фролова Т.С., Тихова В.Д., Мальков В.С., Князев А.С., Слизов Ю.Г., Толстикова Т.Г., Зибарев А.В.

Развиты ранее предложенные в ЛГетС НИОХ оригинальные препаративные методы синтеза полифторированных 1,2-диаминобензолов, 2,1,3-бензотиа/селенадиазолов и 1,4-бензодиазинов (хиноксалинов). Из диаминов получены новые галогенированные (F, Cl) 1,3-бензодиазолы (бензимидазолы), 1,2,3-бензотриазолы, 2,1,3-бензотиа/селенадиазолы и 1,4-бензодиазины. С использованием O- и N-нуклеофилов проведена дальнейшая функционализация тиа/селенадиазолов и 1,4-бензодиазинов.

Найдено, что ряд синтезированных диазолов, триазолов и селенадиазолов обладает высокой апоптозной цитотоксичностью по отношению к клеткам Her2 рака гортани при низких концентрациях в сочетании с малой цитотоксичностью по отношению к нормальным клеткам. На основе ди- и триазолов проведено эволюционное компьютерное моделирование веществ, взаимодействующих со связывающим сайтом домена PAS-B транскрипционного фактора NIF, и синтезированы наиболее перспективные из них.

Обнаружено, что синтезированные галогенированные тиа/селенадиазолы и диазины в условиях ЦВА образуют долгоживущие анион-радикалы, охарактеризованные ЭПР в сочетании с квантово-химическими расчетами методами DFT. Показано, что селенадиазолы – более сильные акцепторы электронов, чем тиадиазолы. Это – нетривиальный результат, противоречащий электроотрицательности и атомному сродству к электрону халькогенов.

Полученные результаты представляют интерес для фундаментальной химии и ее биомедицинских и материаловедческих приложений.

Вклад сотрудников НИОХ: вся синтетическая работа выполнена авторами в ЛГетС; измерения ЦВА и ЭПР и расчеты DFT – в ЛЭАСМ; изучение цитотоксичности проведено Д.О. Прима в ИМББ СО РАН; эволюционное компьютерное моделирование выполнено в

ЛФармИ. Элементный анализ соединений проведен в ЛМА; РСА, измерения ЯМР, МС и ГХМС – в ЦСИ НИОХ в рамках общеинститутского сервиса.

1. T.F. Mikhailovskaya, A.G. Makarov, N.Yu. Selikhova, A.Yu. Makarov, I.Yu. Bagryanskaya, V.D. Tikhova, Yu.G. Slizhov, A.V. Zibarev, Carbocyclic functionalization of quinoxalines, their chalcogen congeners 2,1,3-benzothia/selenadiazoles, and related 1,2-diaminobenzenes based on nucleophilic substitution of fluorine, *Journal of Fluorine Chemistry*, **2016**, *183*, 44–58. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.01.009.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022113916300094>

2. L.A. Shundrin, I.G. Irtegora, N.V. Vasilieva, P.A. Avrorov, N.Yu. Selikhova, A.G. Makarov, A.Yu. Makarov, Yu.G. Slizhov, A.V. Zibarev, Electrochemical properties and radical anions of carbocyclefluorinated quinoxalines and their substituted derivatives, *Journal of Physical Organic Chemistry*, **2017**, *30*, article e3667. DOI: 10.1002/poc.3667.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/poc.3667/full>

3. L.A. Shundrin, I.G. Irtegora, P.A. Avrorov, T.F. Mikhailovskaya, A.G. Makarov, A.Yu. Makarov, A.V. Zibarev, Electrochemical reduction, radical anions, and dehalogenation of fluorinated/chlorinated 2,1,3-benzothia/selenadiazoles, *Arkivoc*, **2017**, *iii*, 166–180. DOI: 10.3998/ark.5550190.p010.116.

<http://www.arkat-usa.org/get-file/60419/>

4. D.O. Prima, E.V. Vorontsova, A.G. Makarov, A.Yu. Makarov, I.Yu. Bagryanskaya, T.F. Mikhailovskaya, Yu.G. Slizhov, A.V. Zibarev, Halogenated (F, Cl) 1,3-benzodiazoles, 1,2,3-benzotriazoles, 2,1,3-benzothia/selenadiazoles and 1,4-benzodiazines inducing Hep2 cell apoptosis, *Mendeleev Communications*, **2017**, *27*, 439–442. DOI: 10.1016/j.mencom.2017.09.002.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959943617301888>

5. D. O. Prima, D. S. Baev, E. V. Vorontsova, T. S. Frolova, I. Yu. Bagryanskaya, Yu. G. Slizhov, T. G. Tolstikova, A.Yu. Makarov, A. V. Zibarev, New cancer cells apoptosis agents: Fluorinated aza-heterocycles, *AIP Conference Proceedings*, **2017**, *1882*, article 020057. DOI: 10.1063/1.5001636.

<http://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.5001636>

Полифункциональные и высокоспиновые нитронилнитроксилы

(работа на конкурс научных работ НИОХ СО РАН 2017 года)

Третьяков Е.В., Пешков Р.Ю., Пантелеева Е.В., Журко И.Ф., Гурская Л.Ю., Полиенко Ю.Ф., Федюшин П.А., Романов В.Е., Воробьев А.Ю., Багрянская И.Ю., Пархоменко Д.А., Казанцев М.С., Береговая И.В., Шундрин И.К., Мажукин Д.Г.

В работе предложены новые подходы к синтезу функционально-замещенных нитронилнитроксилов, бирадикалов с триплетным и синглетным основным состоянием на основе нитронилнитроксилов, изучены новые типы связывающих парамагнитные центры ароматическим систем, выявлены магнитно-структурные корреляции, присущие синтезированным парамагнетикам.

Идейный замысел и основные направления научного поиска, включая постановку задач исследования и выбор структур парамагнетиков, были определены и сформулированы Е.В. Третьяковым. Идейный замысел работы 2 по списку принадлежит Д.Г. Мажукину. Все представленные работы написаны в НИОХ СО РАН, отправлены в печать из НИОХ СО РАН также Е.В. Третьяковым. Им же выполнен ряд синтетических экспериментов, выращены кристаллы некоторых парамагнетиков.

В синтезе предшественников и образцов исследований принимали участие: R. Yu. Peshkov, E. V. Panteleeva, I. F. Zhurko, L. Gurskaya, Yu. Polienko, P. A. Fedyushin, V. Romanov, A. Vorob'ev.

РСА выполнен I. Yu. Bagryanskaya.

Спектры ЭПР зарегистрированы D. Parkhomenko.

ЦВА выполнялась M. Kazantsev.

Квантово-химическое исследование проводила I. V. Beregovaya.

ДСК эксперименты выполнены I. Shundrina.

Все перечисленные сотрудники НИОХ СО РАН принимали участие в подготовке рукописей статей.

Список публикаций:

1. E. V. Tretyakov, R. Yu. Peshkov, E. V. Panteleeva, A. S. Scrypnik, D. V. Stass, G. V. Romanenko, V. I. Ovcharenko. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57(21), 2327–2330.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403916304324>
2. S. E. Tolstikov, E. V. Tretyakov, D. E. Gorbunov, I. F. Zhurko, M. V. Fedin, G. V. Romanenko, A. S. Bogomyakov, N. P. Gritsan, D. G. Mazhukin. *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 14598–14604. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201602049/abstract>
3. I. Bagryanskaya, M. Fedin, D. Gorbunov, N. Gritsan, L. Gurskaya, M. Kazantsev, Yu. Polienko, D. Stass, E. Tretyakov. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 478–481.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403916317233>
4. E. V. Tretyakov, P. A. Fedyushin, E. V. Panteleeva, D. V. Stass, I. Yu. Bagryanskaya, I. V. Beregovaya, A. S. Bogomyakov. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4179–4185.
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.joc.7b00144>
5. E. Tretyakov, A. Keerthi, M. Baumgarten, S. Veber, M. Fedin, D. Gorbunov, I. Shundrina, N. Gritsan. *ChemistryOpen*, **2017**, 6, 642–652.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/open.201700110/abstract>
6. V. Romanov, A. Vorob'ev, I. Bagryanskaya, D. Parkhomenko, E. Tretyakov. *Aust. J. Chem.*, **2017**, 70, 1317–1320. <http://www.publish.csiro.au/ch/CH17476>
7. M. Haraguchi, E. Tretyakov, N. Gritsan, G. Romanenko, D. Gorbunov, A. Bogomyakov, K. Maryunina, S. Suzuki, M. Kozaki, D. Shiomi, K. Sato, T. Takui, S. Nishihara, K. Inoue, K. Okada. *Chem. Asian J.* **2017**, 12, 2929–2941.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/asia.201701085/abstract>

Бициклические монотерпеноиды камфора и борнеол в синтезе противовирусных агентов широкого спектра действия.

Аннотация конкурсной работы от коллектива авторов:

Яровая О.И., Соколова А.С., Рогачев А.Д., Салахутдинов Н.Ф., Шернюков А.В., Гатилов Ю.В., Корчагина Д.В., Комарова Н.И., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В., Аньков С.В., Баев Д.С., Борисова М.С., Морозова Е.А., Семенова М.Д. Зарубаев В.В., Третяк Т.С., Покровский А.Г., Покровский М.А., Лавриненко В.А., Анфимов П.М., Киселев О.И. Бекмелишев А.В., Федорова В.А., Штро А.А., Разумова Ю.В., Бабина А.В., Артюшин О.И., Шарова Е.В., Виноградова Н.М, Генкина Г.К., Моисеева А.А., Клеменкова З.С., Оршанская И.Р., Кадырова Р.А., Бельский Ю.П., Бельская Н.В., Хазанов В.А. Кононова А.А., Черезис С.В., Чепурнов С.А., Никитина Р.Н.

Представленный цикл работ выполнен в рамках научного направления, записанного в Уставе НИОХ СО РАН, а именно пункт 21.1 «Направленные синтетические трансформации, изучение фармакологических свойств и механизма действия биологически активных агентов природного и синтетического происхождения».

Терпеноиды вообще, и монотерпеноиды в частности, поразительно широко представленные в природе, не переставали интересовать исследователей во все периоды развития органической химии. Бициклические терпеноиды широко распространены в природе и, как правило, обладают высокой оптической чистотой. Не удивительно, поэтому, что они нередко рассматриваются в качестве ценных исходных веществ для синтеза хиральных лигандов или как синтоны в асимметрическом синтезе. Однако биологическая активность производных данного класса соединений ранее систематически не была изучена. Представленная работа посвящена синтезу библиотек соединений на основе камфоры и борнеола – доступных бициклических монотерпеноидов с целью выявления агентов, обладающих противовирусными свойствами. Авторами было показано, что синтезированные и описанные производные проявляют выраженную вирусингибирующую активность против вирусов гриппа; выявлены агенты, эффективные против вируса Марбург. Для соединения лидера разработаны аналитические методики определения субстанции в крови животных и изучена безопасность на животной модели.

Сотрудниками НИОХ были проведены синтезы на основе камфоры и борнеола (Яровая О.И., Соколова А.С., Семенова М.Д.), описание физико-химических характеристик полученных соединений (Яровая О.И., Соколова А.С., Шернюков А.В., Гатилов Ю.В., Корчагина Д.В., Комарова Н.И.), разработка аналитических методик и

валидация (Яровая О.И., Рогачев А.Д.) фармакологические исследования (Толстикова Т.Г., Хвостов М.Д., Аньков С.В., Баев Д.С., Борисова М.С, Морозова Е.А.), общая координация участников и руководство проектом – Салахутдинов Н.Ф..

Представленная работа ранее на конкурс НИОХ СО РАН не подавалась.

Статьи в журналах

1. **New quaternary ammonium camphor derivatives and their antiviral activity, genotoxic effects and cytotoxicity** *A.S. Sokolova, O. I. Yarovaya, A.V. Shernyukov, M.A. Pokrovsky, A.G. Pokrovsky, V.A. Lavrinenko, V.V. Zarubaev, T.S. Tretiak, P.M. Anfimov, O.I. Kiselev, A.B. Beklemishev, N.F. Salakhutdinov* Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013, V. 21, N 21, P: 6690-6698. doi: [10.1016/j.bmc.2013.08.014](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.08.014)

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089613006962?via%3Dihub>

2. **Camphor-based symmetric diimines as inhibitors of influenza virus reproduction** *A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, D.V. Korchagina, V.V. Zarubaev, T.S. Tretiak, P.M. Anfimov, O.I. Kiselev, N.F. Salakhutdinov* Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2014, V. 22, N 7, Pp 2141-2148. doi: [10.1016/j.bmc.2014.02.038](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.038)

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089614001448?via%3Dihub>

3. **Broad range of inhibiting action of novel camphor-based compound with anti-hemagglutinin activity against influenza viruses in vitro and in vivo** *V.V. Zarubaev, A.V. Garshinina, T.S. Tretiak, V.A. Fedorova, A.A. Shtro, A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, N.F. Salakhutdinov* Antiviral Research, V. 120, 2015, Pp 126-133. doi: [10.1016/j.antiviral.2015.06.004](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.06.004)

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354215001357?via%3Dihub>

4. **Discovery of a new class of antiviral compounds: Camphor imine derivatives** *A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, A.V. Shernyukov, Yu.V. Gatilov, Yu.V. Razumova, V.V. Zarubaev, T.S. Tretiak, A.G. Pokrovsky, O.I. Kiselev, N.F. Salakhutdinov*. European Journal of Medicinal Chemistry, V. 105, 13 November 2015, Pp 263-273. doi: [10.1016/j.ejmech.2015.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.010).

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523415302932>

5. **Synthesis and analgesic activity of new α -truxillic acid derivatives with monoterpenoid fragments** *A. Sokolova, A. Pavlova, N. Komarova, O. Ardashov, A. Shernyukov, Yu. Gatilov, O. Yarovaya, T. Tolstikova, N. Salakhutdinov* Medicinal Chemistry Research, 2016, V. 25, N 8, pp 1608-1615. doi: [10.1007/s00044-016-1593-z](https://doi.org/10.1007/s00044-016-1593-z)

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00044-016-1593-z>

6. **Действие нового противовирусного агента камфецина на поведение мышей.** *А.В. Бабина, В.А. Лавриненко, О.И. Яровая, Н.Ф. Салахутдинов* Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 162. № 9. С. 329-332. doi: [10.1007/s10517-017-3612-6](https://doi.org/10.1007/s10517-017-3612-6).

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10517-017-3612-6>

7. **Development and validation of ultrafast LC–MS/MS method for quantification of anti-influenza agent camphecene in whole rat blood using dried blood spots and its application to pharmacokinetic studies** *A.D. Rogachev, O.I. Yarovaya, S.V. Ankov, M.V. Khvostov, T.G. Tolstikova, A.G. Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov* Journal of Chromatography B, Volumes 1036-1037, 15 November 2016, Pages 136-141. doi: [10.1016/j.jchromb.2016.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.10.009)

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023216310170?via%3Dihub>

8. **Aliphatic and alicyclic camphor imines as effective inhibitors of influenza virus H1N1** *A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, D.S. Baev, A.V. Shernyukov, A.A. Shtro, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov* European Journal of Medicinal Chemistry, 2017, V. 127, Pp 661-670. doi: [10.1016/j.ejmech.2016.10.035](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.035)

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523416308972?via%3Dihub>

9. **Synthesis and biological activity of heterocyclic borneol derivatives** *A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, A.A. Shtro, M.S. Borisova, E.A. Morozova, T.G. Tolstikova, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov* Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2017, V. 53, N 3, pp 371-377 doi: [10.1007/s10593-017-2063-3](https://doi.org/10.1007/s10593-017-2063-3)

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10593-017-2063-3>

10. **Synthesis of Camphecene Derivatives using Click Chemistry Methodology and Study of their Antiviral Activity** *O.I. Artyushin, E.V. Sharova, N.M. Vinogradova, G.K. Genkina, A.A. Moiseeva, Z.S. Klemenkova, I.R. Orshanskaya, A.A. Shtro, R.A. Kadyrova, V.V. Zarubaev, O.I. Yarovaya, N.F. Salakhutdinov, V.K. Brel* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, V.27, N 10, Pp 2181-2184. doi: [10.1016/j.bmcl.2017.03.051](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.051)

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X17303013?via%3Dihub>

11. **Synthesis and in vitro study of novel borneol derivatives as potent inhibitors of the influenza A virus** *A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, M.D. Semenova, A.A. Shtro, I.R. Orshanskaya, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov* Med. Chem. Commun., 2017, 8(5), 960-963. doi: [10.1039/C6MD00657D](https://doi.org/10.1039/C6MD00657D)

<http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2017/MD/C6MD00657D#!divAbstract>

12. **N-Heterocyclic borneol derivatives as the inhibitors of Marburg virus glycoprotein-mediated VSIV pseudotype entry** *A. Kononova, A. Sokolova, S. Cheresiz, O. Yarovaya, R. Nikitina, A. Chepurnov, A.G. Pokrovsky, N. Salakhutdonov* Med. Chem. Commun., 2017, Accepted Manuscript doi: [10.1039/C7MD00424A](https://doi.org/10.1039/C7MD00424A)

<http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2017/MD/C7MD00424A#!divAbstract>

Патенты

1. **ИМИНОПРОИЗВОДНЫЕ КАМФОРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АРОМАТИЧЕСКИЙ ИЛИ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЙ ФРАГМЕНТ, - ИНГИБИТОРЫ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСА ГРИППА (штамм A/California/07/09 (H1N1)pdm09)**

О.И. Яровая, А.С. Соколова, А.В. Шернюков, Т.С. Третьяк, В.В. Зарубаев, Ю.П. Бельский, Н.В. Бельская, О.И. Киселев, В.А. Хазанов, Н.Ф. Салахутдинов Заявка 2015143596, приоритет от 12.10.2015 Патент RU 2607451, Бюл. № 1, опубликовано: 10.01.2017.

2. **ИМИНОПРОИЗВОДНЫЕ КАМФОРЫ - ЭФФЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСА ГРИППА (штамм A/California/07/09 (H1N1)pdm09)**

А.С. Соколова, О.И. Яровая, А.В. Шернюков, Т.С. Третьяк, В.В. Зарубаев, О.И. Киселев, Н.Ф. Салахутдинов Заявка 2014127957/04, приоритет от 08.07.2014, Патент RU 2554934, Бюл. № 19, опубликовано 10.07.2015.

3. **Применение 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанола в качестве ингибитора репродукции вируса гриппа**

О.И. Яровая, А.С. Соколова, Т.С. Третьяк, В.В. Зарубаев, О.И. Киселев, Н.Ф. Салахутдинов Заявка 2013118530/15, приоритет от 22.04.2013, Патент RU 2530554, Бюл. № 28, опубликовано 10.10.2014.

4. **Симметричные диимины на основе камфоры - ингибиторы репродукции вируса гриппа (штамм A/California/07/09 (H1N1)pdm09)**

А.С. Соколова, О.И. Яровая, Н.Ф. Салахутдинов, О.И. Киселев, В.В. Зарубаев, Т.С. Третьяк Заявка 2013105423/04, приоритет от 08.02.2013, Патент RU 2520967, Бюл. № 18, опубликовано 27.06.2014.

В работе участвовал коллектив авторов:

Сотрудники НИОХ: Яровая Ольга Ивановна, Соколова Анастасия Сергеевна, Рогачев Артем Дмитриевич, Салахутдинов Нариман Фаридович, Шернюков Андрей Владимирович, Гатилов Юрий Васильевич, Корчагина Дина Владимировна, Комарова Нина Ивановна, Толстикова Татьяна Генриховна, Хвостов Михаил Владимирович, Аньков Сергей Владимирович, Баев Дмитрий Сергеевич, Борисова Марина Сергеевна, Морозова Екатерина Александровна, Семенова Мария Дмитриевна

Сотрудники других организаций:

Зарубаев В.В., Третьяк Т.С., Покровский А.Г., Покровский М.А., Лавриненко В.А., Анфимов П.М., Киселев О.И., Бекмелишев А.В., Федорова В.А., Штро А.А., Разумова Ю.В., Бабина А.В., Артюшин О.И., Шарова Е.В., Виноградова Н.М, Генкина Г.К., Моисеева А.А., Клеменкова З.С., Оршанская И.Р., Кадырова Р.А., Бельский Ю.П., Бельская Н.В., Хазанов В.А. Кононова А.А., Черезис С.В., Чепурнов С.А., Никитина Р.Н.