

**Российская Академия Наук
Сибирское отделение**
*Новосибирский Институт органической
химии
имени Н.Н. Ворожцова*

**КРАТКИЙ ОТЧЕТ
НИОХ СО РАН**

**о научной и научно-организационной
деятельности**

за 2014 год



Новосибирск 2015

СОДЕРЖАНИЕ

1. Кадровый состав	5
2. Дирекция	5
3. Ученый Совет	5
4. Научно-исследовательские подразделения	6
НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТА	7
5. Основные научные направления деятельности Института	7
6. Лаборатория изучения механизмов органических реакций	8
7. Лаборатория азотистых соединений	9
8. Лаборатория гетероциклических соединений	16
9. Лаборатория галоидных соединений	20
10. Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций	29
11. Лаборатория промежуточных продуктов	40
12. Лаборатория терпеновых соединений	49
13. Лаборатория физических методов исследования	54
14. Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа	96
15. Лаборатория микроанализа	116
16. Группа металлокомплексного катализа	120
17. Группа определения состава и строения органических веществ	122
18. Отдел медицинской химии	124
19. Лаборатория физиологически активных веществ	124
20. Лаборатория медицинской химии	152
21. Лаборатория фармакологических исследований	164
22. Неструктурный отдел химии материалов	185
23. Лаборатория органических светочувствительных материалов	185
24. Группа функциональных материалов	199
25. Группа синтеза катализаторов полимеризации	204
26. Группа органических материалов для электроники	204
27. Основные научные и прикладные результаты, полученные в ходе выполнения НИР по различным проектам	209
28. Краткий перечень публикаций за 2014 год	215
НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА	216
29. Деятельность Учёного Совета	216
30. Рост и подготовка научных кадров	217
31. Совместные лаборатории НГУ - ННЦ	217
32. Общая характеристика изобретательской и патентно-лицензионной работы	217
33. Международные научные связи	217

34. Научно-образовательные лектории «Актуальные проблемы органической химии»	219
35. Преподавательская деятельность	219
36. VI Олимпиада по органической химии для старшеклассников и студентов г. Новосибирска	219
37. Выставочная деятельность	219
38. Конкурс научных работ сотрудников Института	219
39. Конкурс молодых ученых	220
40. Награды Института и отдельных ученых	220

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук
(создан 27.06.1958 г.)**

Кадровый состав

На 31 декабря 2014 года в Институте работало 369 человек, из них 145 научных сотрудников, в том числе 30 докторов наук, 100 кандидатов наук, 15 без ученой степени. Должностной состав: 1 врио директора, 2 зам. директора по науке, 1 зам. директора по общим вопросам, 1 ученый секретарь, 14 зав. лабораториями, 5 руководителей тематических групп, 2 зав. отделом, 7 главных научных сотрудников, 12 ведущих, 54 старших, 45 научных, 12 младших научных сотрудников, 10 молодых специалистов, 27 аспирантов (в том числе 16 аспирантов НИОХ, 9 – НГУ, 1-ИК СО РАН и 1- МТЦ СО РАН).

Дирекция

Врио директора Института – проф., д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская
Заместители директора по научной работе:

- д.х.н. В.В. Шелковников

- д.х.н. А.Я. Тихонов

Ученый секретарь – к.х.н. И.А. Халфина

Заместитель директора по общим вопросам – А.П. Грязнов

Главный инженер – А.А. Исаков

Ученый Совет

Багрянская Е.Г.	д.ф.-м.н	врио директора института, председатель
Халфина И.А.	к.х.н.	ученый секретарь
Ткачев А.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Григорьев И.А.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Зибарев А.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Резников В.А.	д.х.н.	ведущий научный сотрудник
Тихонов А.Я.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Шелковников В.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Штейнгарц В.Д.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Шубин В.Г.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Волчо К.П.	д.х.н.	ведущий научный сотрудник
Олейник И.И.	д.х.н.	руководитель группы
Салахутдинов Н.Ф.	д.х.н.	заведующий отделом
Толстикова Т.Г.	д.б.н.	заведующая лабораторией
Шульц Э.Э.	д.х.н.	заведующая лабораторией
Мажукин Д.Г.	к.х.н.	научный сотрудник
Тихова В.Д.	к.х.н.	заведующий лабораторией
Малыхин Е.В.	к.х.н.	руководитель группы
Маматюк В.И.	к.х.н.	ведущий научный сотрудник
Морозов С.В.	к.х.н.	заведующий лабораторией
Тормышев В.М.	к.х.н.	руководитель группы
Чибирияев А.М.	к.х.н.	старший научный сотрудник
Бредихин Р.А.	к.х.н.	председатель Совета молодых ученых

Научно-исследовательские подразделения института и их руководители

В структуру научных подразделений Института входят 2 отдела, 14 лабораторий и 5 групп:

Отдел медицинской химии

Руководитель - проф., д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Лаборатория физиологически активных веществ

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Лаборатория медицинской химии

Заведующая лабораторией - проф., д.х.н. Э.Э. Шульц

Лаборатория фармакологических исследований

Заведующая лабораторией - проф., д.б.н. Т.Г. Толстикова

Неструктурный отдел химии материалов

Руководитель - д.х.н. В.В. Шелковников

Лаборатория органических светочувствительных материалов

Заведующий лабораторией - д.х.н. В.В. Шелковников

Группа функциональных материалов

Руководитель группы – к.х.н. Е.В. Малыхин

Группа синтеза катализаторов полимеризации

Руководитель группы – д.х.н. И.И. Олейник

Группа органических материалов для электроники

Руководитель группы – к.х.н. Е.А. Мостович

Лаборатории и группы

Лаборатория изучения механизмов органических реакций

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. В.Г. Шубин

Лаборатория азотистых соединений

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. И.А. Григорьев

Лаборатория галоидных соединений

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. В.Е. Платонов

Лаборатория гетероциклических соединений

Заведующий лабораторией - д.х.н. А.В. Зибарев

Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. В.Д. Штейнгарц

Лаборатория микроанализа

Заведующая лабораторией - к.х.н. В.Д. Тихова

Лаборатория промежуточных продуктов

Заведующий лабораторией - д.х.н. А.Я. Тихонов

Лаборатория терпеновых соединений

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. А.В. Ткачев

Лаборатория физических методов исследования

Заведующая лабораторией - проф., д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская

Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа

Заведующий лабораторией - к.х.н. С.В. Морозов

Группа металлокомплексного катализа

Руководитель группы - к.х.н. В.М. Тормышев

Группа определения состава и строения органических веществ

Руководитель группы - к.х.н. И.Ф. Михайлова

НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТА

Основные направления фундаментальных и прикладных исследований, утверждённые Уставом

Институт проводит фундаментальные и прикладные исследования по следующим направлениям:

- изучение механизмов реакций органических соединений, молекулярных перегруппировок, строения и свойств соединений и активных промежуточных частиц, включая квантово-химические методы расчета структуры и свойств веществ;
- методы синтеза ароматических, фторорганических, гетероциклических и гетероатомных (содержащих атомы азота, серы и др.) соединений, включая стабильные радикалы, полимеры, мономеры;
- разработка аналитических и инструментальных методик установления структуры и строения органических соединений, а также контроля объектов окружающей среды;
- синтез, изучение свойств и формирование органических, гибридных и полимерных материалов. Разработка научных основ технологий получения практически важных веществ и препаратов;
- методы и технологии выделения, химическая природа, реакционная способность и биологическая активность растительных метаболитов. Направленные синтетические трансформации, изучение фармакологических свойств и механизма действия биологически активных агентов природного и синтетического происхождения.

В рамках этих направлений в научных подразделениях Института ведутся исследования по различным проектам и программам.

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Лаборатория изучения механизмов органических реакций

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. В.Г. Шубин

Программа Фундаментальных научных исследований V.44. «Фундаментальные основы химии»

Проект V.44.1.13 «Механизмы ионных, ион-радикальных и радикальных органических реакций. Экспериментальное и теоретическое исследование строения и реакционной способности интермедиатов»

Пункт 5. *«Изучение необычной реакции образования долгоживущих дикатионов при взаимодействии монокатионов фенантренового ряда с диоксидом серы»*

Методом ЯМР ^1H , ^{13}C установлено, что долгоживущие 9,9-диметил-10-R-фенантрениевые катионы ($\text{R} = \text{PhC}\equiv\text{C}$, Me, OH), генерированные в кислотной системе $\text{HSO}_3\text{F-SbF}_5\text{-SO}_2\text{ClF}$, подвергаются реакции сульфирования сернистым ангидридом с образованием долгоживущих 7-дигидроксисульфонио-9,9-диметил-10-R-фенантрениевых дикатионов. Скорость реакции уменьшается в ряду: Me > $\text{PhC}\equiv\text{C}$ > OH. Ключевой стадией механизма этой реакции является присоединение SO_2 к протонированным формам фенантрениевых катионов.

Пункт 6. *«Изучение реакций электрофильного фторирования ароматических и гетероциклических соединений в условиях, соответствующих принципам «зеленой химии»»*

Осуществлено взаимодействие 6-метил- и 1,3,6-триметилурацилов с реагентом F-TEDA- BF_4 в воде. Установлено, что при фторировании наряду с 6-метил-5-фтор- и 1,3,6-триметил-5-фторурацилом образуются 6-гидрокси-6-метил-5,5-дифтор- и 6-гидрокси-1,3,6-триметил-5,5-дифтор-5,6-дигидроурацил, что можно объяснить взаимодействием катионных интермедиатов с водой.

Программа фундаментальных исследований ОХНМ РАН № 5.1. «Теоретическое и экспериментальное изучение природы химической связи и механизмов важнейших химических реакций и процессов»

Проект 5.1.4. «Изучение механизмов органических электрофильных реакций»

Пункт 1. *«Изучение реакции электрофильного замещения водорода в долгоживущих карбокатионах»*

Изучена реакция дейтерообмена долгоживущего 9,9-диметил-10-фенилэтинил-фенантрениевого катиона в сверхкислой среде $\text{DSO}_3\text{F-SbF}_5/\text{SO}_2\text{ClF}$. Установлено, что в эту реакцию вовлекаются атомы водорода в положениях 5-8, причём скорость реакции очень велика даже при температуре $-100\text{ }^\circ\text{C}$.

Проект, поддержанный мэрией г. Новосибирска «Разработка методов синтеза фторсодержащих пиразоло[1,5-а]пиридинов – фундаментальной основы лекарств нового поколения»

Разработан удобный метод синтеза 4-R-2-амино-3,5,6-трифторпиридинов взаимодействием пентафторпиридина с аминами (RH) и последующим нагреванием с водным раствором аммиака в микроволновом реакторе. Действием 2-х эквивалентов или избытка амина получены 2,4-дизамещенные-3,5,6-трифтор- или 2,4,6-тризамещенные-3,5-дифторпиридины. Их N-аминирование и последующее взаимодействие с диметилацетилендикарбоксилатом в присутствии основания приводит к соответствующим производным 4,6,7-трифтордигидропиразоло[1,5-а]пиридина.

Установлено, что фторирование пиразоло[1,5-а]пиридинов реагентом F-TEDA-BF₄ осуществляется преимущественно по пиразольному фрагменту.

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 8 статей, 14 тезисов докладов. Всего в лаборатории 13 сотрудников (в том числе 2 - д.х.н., 5 – к.х.н.).

Лаборатория азотистых соединений

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. И.А. Григорьев

Программа Фундаментальных научных исследований V.44. «Фундаментальные основы химии»

Проект V.44.5.8. «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные»

Пункт 11. «Молекулярный дизайн и синтез новых спиновых меток для определения межспиновых расстояний методом PELDOR»; **РФФИ № 12-04-01435-а, РНФ № 14-14-00922 /2014**

Синтезированная ранее гидроксисукцинимидная метка со спироциклогексановыми фрагментами использовалась для введения в РНК-дуплекс. Показано, что измерения ПЭЛДОР методом ЭПР для спироциклической спиновой метки можно проводить при температурах 80-120 К при охлаждении жидким азотом, а не более дорогим жидким гелием. Точность в измерении расстояний с использованием спиновых меток с объемными заместителями не уступает точности, достигаемой с тетраметильными аналогами.

Разработан оригинальный метод адресного введения указанной спиновой метки в нуклеиновые кислоты, основанный на использовании синтетического дезоксирибо-олигонуклеотида, комплементарного к заданному участку нативной РНК, и содержащего алкилирующий фрагмент в спейсере, способном к гидролитическому расщеплению. После алкилирования соседнего гуанинового остатка РНК производят гидролиз, денатурацию и пришивку ацилирующей спиновой метки по освободившейся аминогруппе. Это метод пригоден для нативной РНК (рис. 1).

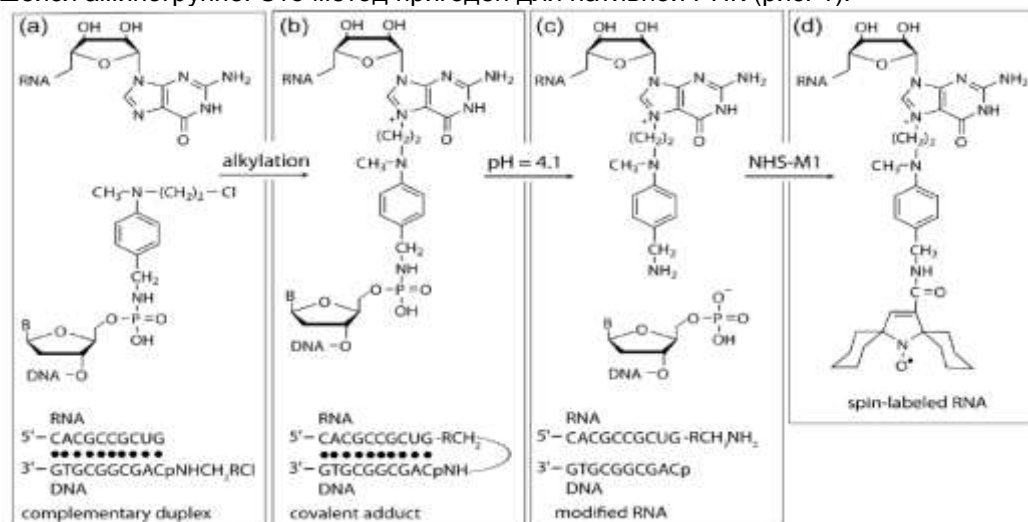


Рис. 1. Метод адресного введения спиновой метки в нативную РНК

Синтезирована новая спиновая метка со спироциклогексановыми фрагментами в окружении нитроксильного фрагмента и с терминальной ацетиленовой группой, являющаяся аналогом известной спиновой метки ТРА (схема 1).

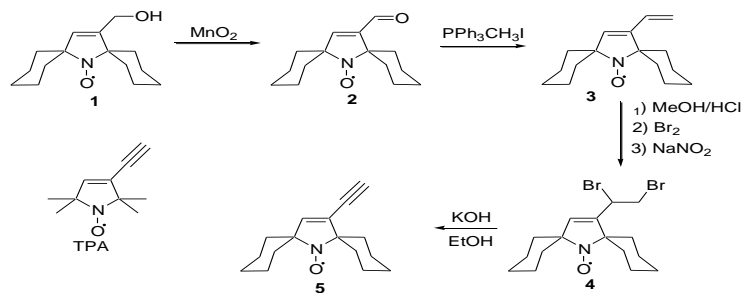


Схема 1. Синтез спиновой метки для РНК с терминальным ацетиленовым фрагментом

Эта метка отличается способностью эффективно связываться с искусственными иод-производными нуклеотидов через очень жёсткий ацетиленовый фрагмент. Она может быть пришта к искусственным нуклеотидам или другим биомолекулам, содержащим иод или азидную группу по реакции Соногаширы или по реакции Хьюзена.

Установлено, что взаимодействие с карбонилдиимдазолом (CDI) нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидрокси-метил)циклопентановым фрагментом в окружении нитроксильной группы, полученных с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, приводит к образованию ацилирующих меток, способных пришиваться по первичным аминогруппам (схема 2).

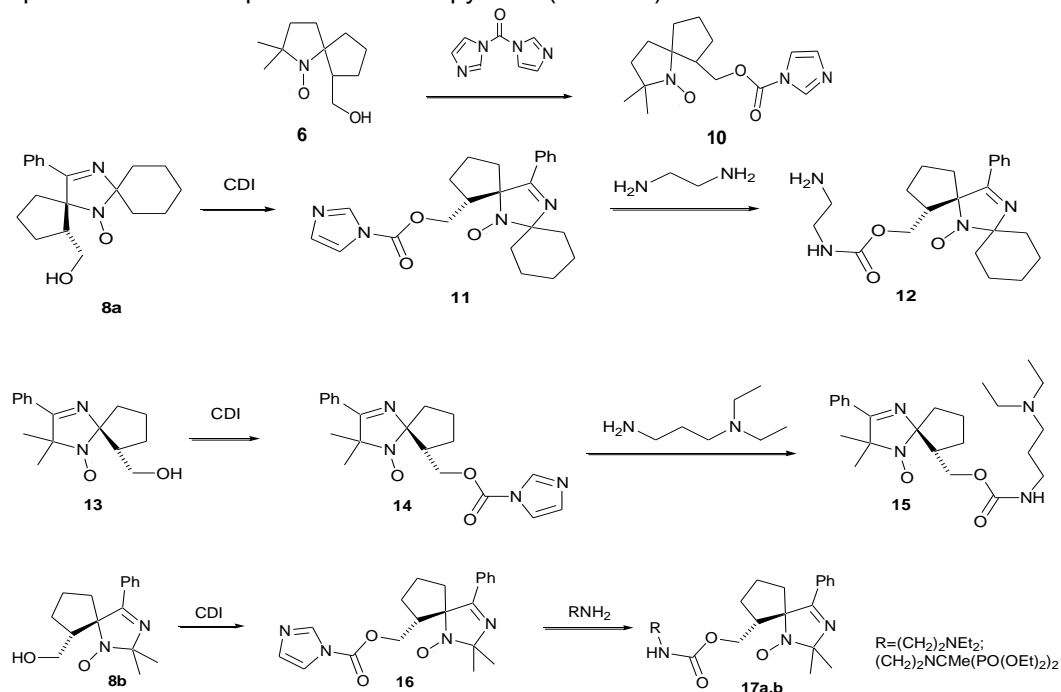


Схема 2. Синтез и некоторые реакции спиновых меток – карбонилимидазольных производных

Для одного из полученных нитроксильных радикалов проведено исследование температурной зависимости времён спиновой релаксации и показано, что, подобно бис-спироциклогексановым производным, они пригодны для измерений ПЭЛДОР при температурах 80-120 К.

Пункт 12. «Исследование влияния стерических факторов на антиоксидантные и СОД-миметические свойства пространственно-затруднённых нитроксильных радикалов и гидросиламинов»; РФФИ 12-03-00718-а

Синтезирован набор радикалов пиперидинового ряда с двумя спироциклогексановыми фрагментами в положениях 2 и 5 пиперидинового цикла, содержащих функциональные группы, способствующие накоплению в клетках

(диалкиламино, трифенилфосфониевую) или препятствующие проникновению в клетки (триметиламмониевая) (схема 3). Восстановлением последнего получен соответствующий гидроксиламин. Исследования этих соединений, проведенные в Университете Вандербилт (Тенесси, США) показали, что по скорости реакции с супероксидным радикалом бис-спироциклогексанзамещенные НР превосходят тетраметилные аналоги.

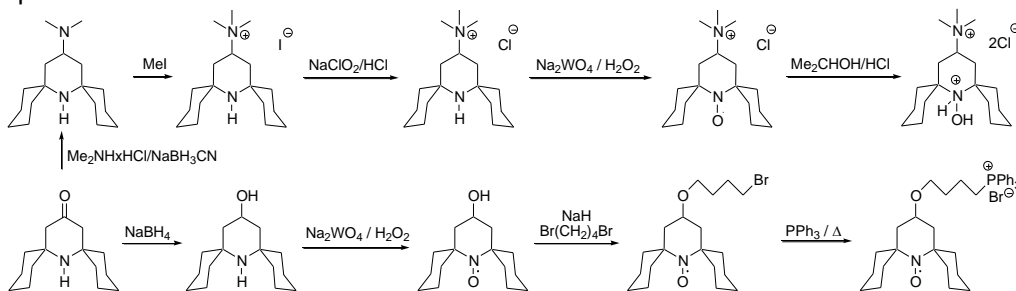


Схема 3. Синтез НР пиперидинового ряда со спироциклогексановыми фрагментами в окружении нитроксильной группы и соответствующих гидроксиламинов

Пункт 13. «Разработка pH-чувствительных спиновых меток для исследования электростатики мембран и поверхностей наночастиц»

Окислением 2-(4-гидроксиметилфенил)-2,5,5-триметил-4-пирролидино-2,5-дигидроимидазол-1-оксида оксоаммониевой солью, образующейся при обработке ТЕМПО хлором, синтезирована ацилирующая pH-чувствительная спиновая метка. Полученный альдегид может быть без выделения окислен в карбоновую кислоту системой NaClO_2 - изоамилен - KH_2PO_4 - H_2O (схема 4). После обработки кислоты избытком тионилхлорида в присутствии основания, а затем N-гидроксисукцинимидом получен смешанный ангидрид - ацилирующая спиновая метка.

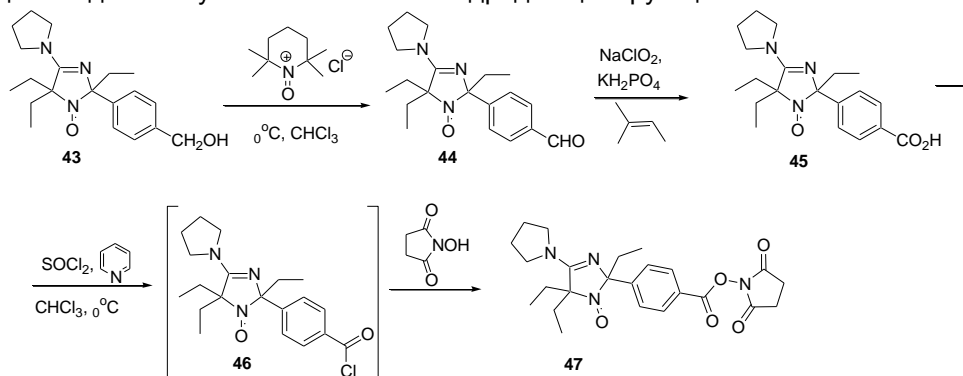


Схема 4. Синтез ацилирующей pH-чувствительной спиновой метки

Пункт 14. «Синтез конъюгатов биологически активных соединений и лекарств с бисфосфонатами - новых фармацевтических препаратов»; РФИ 14-03-31077_мол_a; Грант правительства НСО

Синтезирован диэтил(диэтоксифосфорил)(пиперазинил-1)метилфосфонат и его конъюгаты с тролоксом и урсоловой кислотой (схема 5).

Изучена противоопухолевая активность синтезированного ранее тетраэтил-2-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-иламино)-этилиден-1,1-бисфосфоната. Вещество обладает высоким индексом селективности по отношению к раковым клеткам в сравнении с клетками нормального фенотипа и выраженным противоопухолевым действием в отношении опухолей человека и животных.

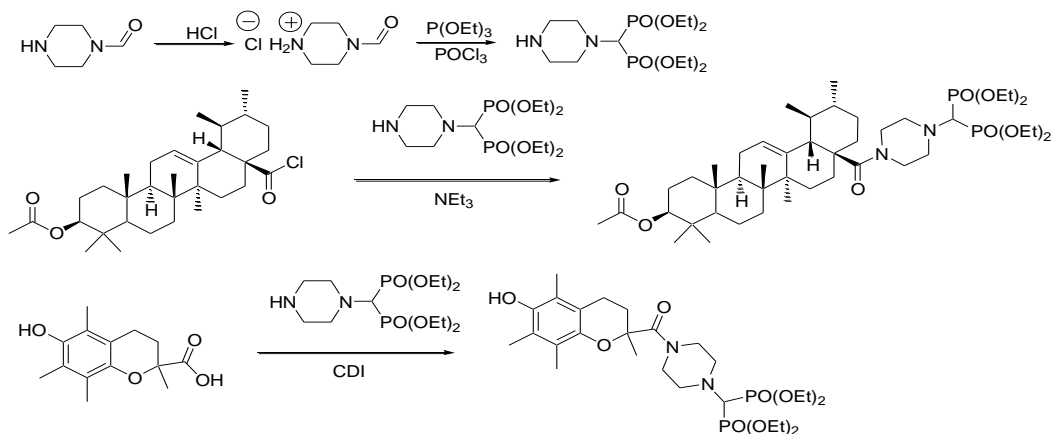


Схема 5. Синтез нового структурного блока, содержащего дифосфонатную группу и получение конъюгатов с природными соединениями

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования противоопухолевой активности этого соединения, возможных механизмов, а также проведения доклинических и клинических испытаний с целью определения перспективы создания на его основе кандидатного противоопухолевого препарата.

Пункт 15. «Обобщение литературных данных по методам синтеза соединений с NO-донорными фрагментами»

Начат поиск и анализ научно-технической и патентной информации по синтезу и использованию органических соединений – доноров окиси азота. На основе анализа литературных данных выявлены современные тенденции исследований в этой области. Наиболее перспективным с нашей точки зрения является синтез соединений, являющихся одновременно NO и H₂S –донорами, а также содержащих другие функциональные группы (совместно с ЛЭИХА).

Пункт 16. «Обобщение литературных данных по методам синтеза соединений с H₂S-донорными фрагментами»

Осуществлен поиск и анализ научно-технической и патентной информации по синтезу и использованию органических соединений – доноров сероводорода. На основе анализа литературных данных выявлены перспективные направления исследований в этой области (совместно с ЛЭИХА).

Пункт 17. «Исследование реакций получения конъюгатов нитроксильных радикалов с биологически активными (тролоксом, дигидрокверцетином, токоферолом, цитизином и др.) соединениями и лекарствами»; **РФФИ 12-03-00718-а**

При взаимодействии α-токоферил сукцината, входящего в группу митоканов, с НП ряда пиперидина и пирролидина (амино-ТЕМПО, амино-ПРОКСИЛ, аминотетил-ПРОКСИЛ) синтезированы соответствующие спин-меченые производные α-токоферил сукцината. Спин-меченые сукцинильные производные тролокса получены при ацилировании янтарным ангидридом соответствующих парамагнитных амидов тролокса.

При исследовании на мутагенность с применением SOS-хромотеста выявлено, что все синтезированные соединения не обладают генотоксичностью.

Полученные спин-меченые сукцинильные производные α-токоферола и тролокса являются полифункциональными тройными гибридными системами и могут быть использованы для создания современных митохондриально направленных противораковых препаратов и для биомедицинских исследований методами ЭПР и МРТ.

По реакции Манниха при взаимодействии дигидрокверцетина с цитизином получены биологически активные моно- и дизамещенные производные, являющиеся перспективными соединениями при создании новых медицинских препаратов широкого спектра действия, а также для последующего получения на их основе конъюгатов с нитроксильными радикалами (схема 6).

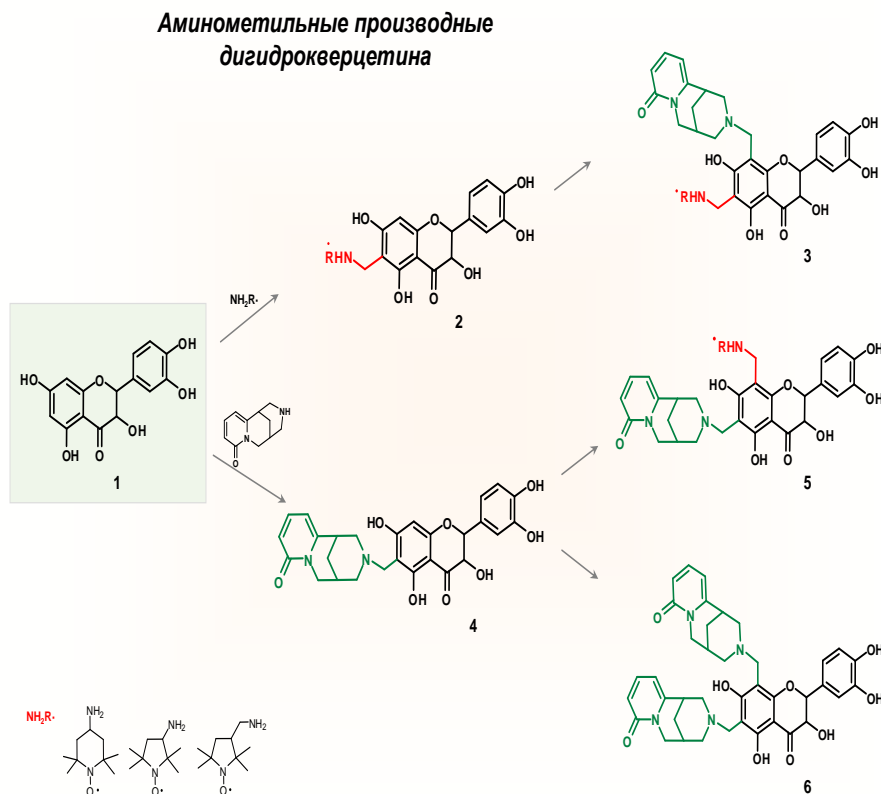
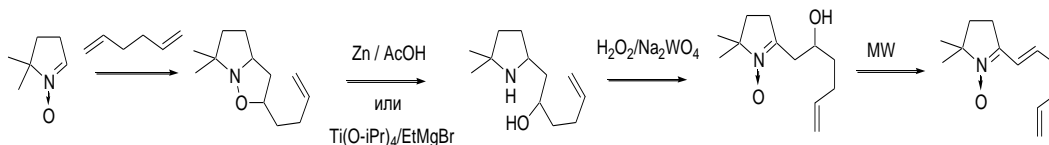


Схема 6. Синтез конъюгатов с нитроксильными радикалами

Грант РФФИ № 12-03-00737-а

«Новая стратегия синтеза пространственно-затруднённых нитроксильных радикалов, основанная на реакции внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов», Грант Президента РФ

На примере шести альдонитронов исследованы перспективы использования 1,5-гексадиена для синтеза алкенилнитронов с последующим превращением в спироциклические нитроксильные радикалы (схема 7). В результате были получены три альфа-(2-гидрокси-5-гексенил)-нитрона пирролинового ряда, однако их нагревание вместо циклоаддуктов приводит к образованию транс-альфа-(1,5-гексадиенил)-нитронов, не способных к циклизации.



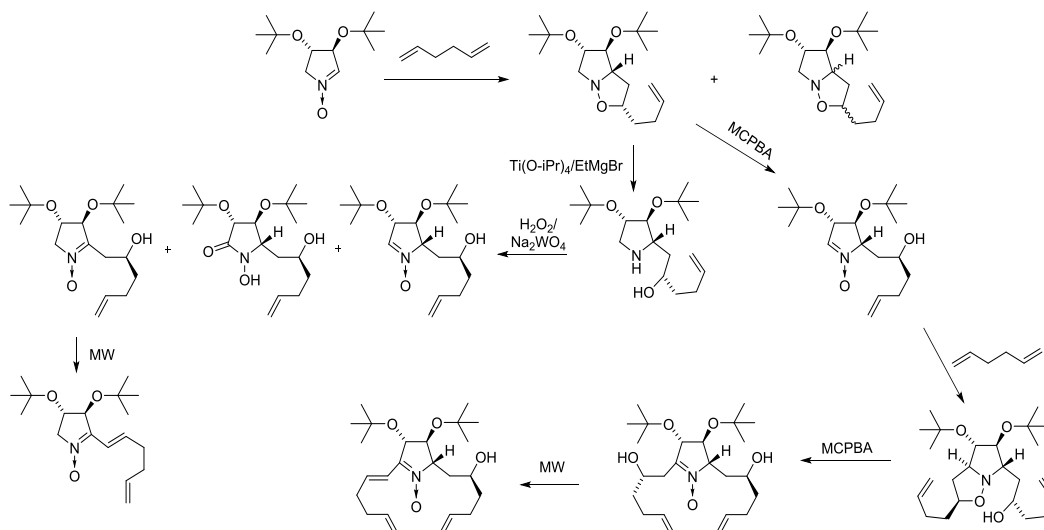


Схема 7. Синтез и свойства алкенилнитронов на основе 1,5-гексадиена и альдонитронов

Изучена возможность использования 1,4-пентадиена в синтезе НР. В результате последовательности превращений (1,3-диполярное циклоприсоединение, окислительное раскрытие изоксазолидинового цикла, внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение, восстановительное раскрытие изоксазолидинового цикла LVT-реагентом, окисление *m*-CPBA) из 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-N-оксида и 1,4-пентадиена получен соответствующий нитроксильный радикал со спироциклическим остовом (схема 8).

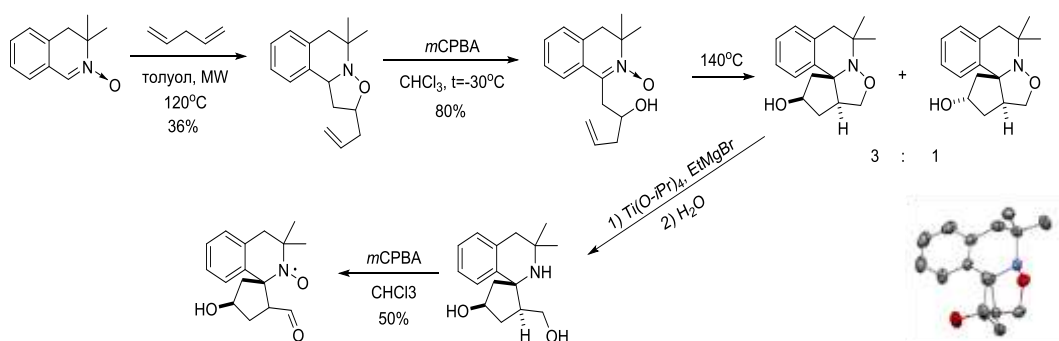


Схема 8. Синтез спироциклического нитроксильного радикала изохинолинового ряда

Грант РФФИ 14-03-31707_мол_а

«Изучение химического поведения нитронов в реакции Вильсмайера-Хаака»

Показано, что наличие нитронной группы в составе молекулы субстрата оказывает существенное влияние на направление реакции с реагентом Вильсмайера, определяя первоначальное направление электрофильной атаки по атому кислорода, независимо от возможности енолизации нитронной группы. Далее следует ряд перегруппировок, приводящих к образованию конечных продуктов реакции (схема 9).

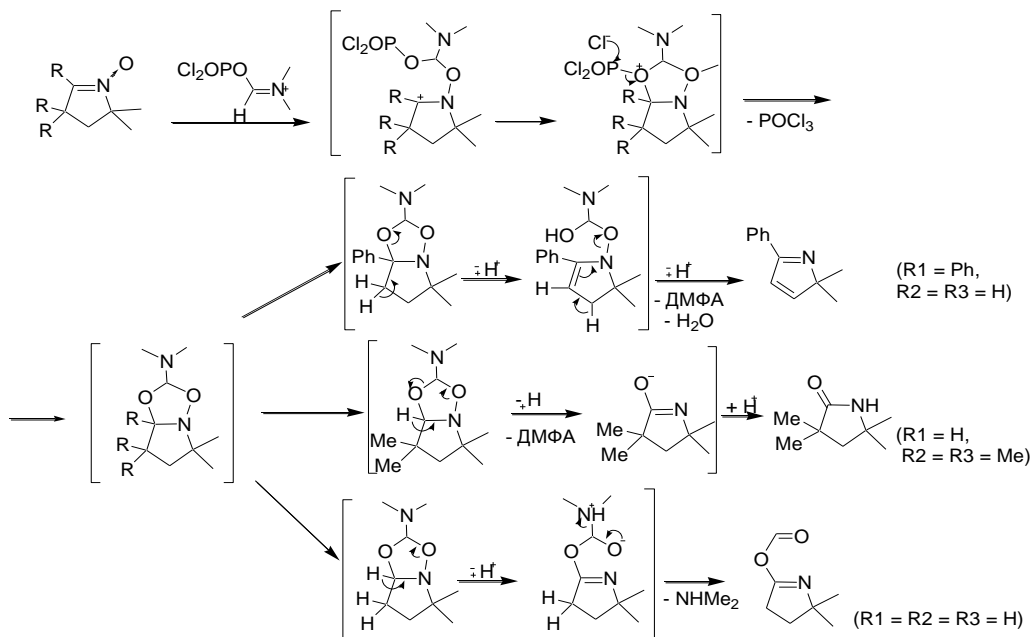


Схема 9. Превращения нитронов под действием реагента Вильсмайера

Грант РФФИ 14-03-31904_мол_а

«Молекулярный дизайн, синтез и исследование магнитных свойств би- и полирадикалов 3-имидазолинового ряда. Получение жидкокристаллических и полимерных материалов на их основе»

Методами ЯМР и ЭПР установлено, что 5,5'-(диазендиил-1,2)-бис-(4,4-диметил-4*H*-имидазол-3-оксиды) в растворе находятся преимущественно в диамагнитной динитронной форме, а уширение некоторых сигналов в спектрах ЭПР обусловлено минорной долей парамагнитных компонентов. Предложен метод препаративного окисления 5-метил-2-арил-4*H*-имидазол-3-оксидов в этиленовые димеры – 1,2-бис-(2-арил-4*H*-имидазол-3-оксид-5-ил)-этилены, заключающийся в окислении молекулярным иодом в бензоле (схема 10).

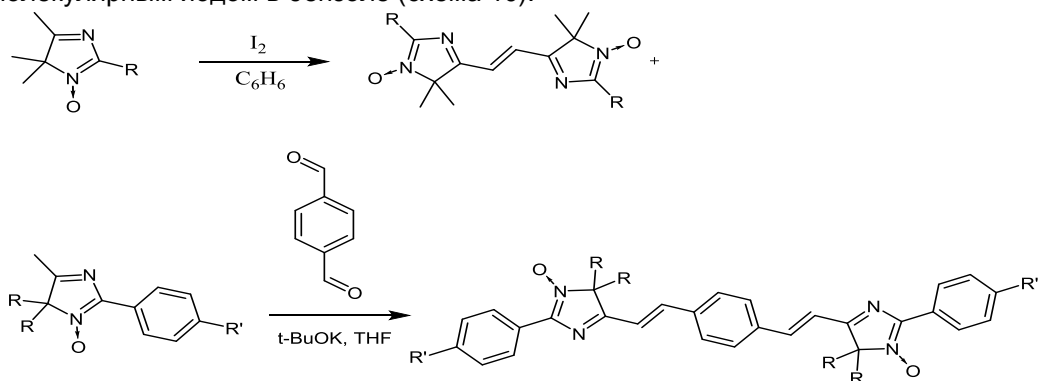


Схема 10. Синтез сопряжённых димеров 4*H*-имидазол-3-оксида

Установлено, что 5-метил-4*H*-имидазол-3-оксиды вступают в реакцию конденсации альдольно-кетонового типа с терефталевым альдегидом с образованием 5,5'-(1,4-фенилен-бис-(1,2-этендиил))-бис-(4*H*-имидазол-3-оксидов).

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 14 статей, 2 обзора, 39 тезисов докладов, 5 учебных пособий, получено 2 патента и 2 свидетельства о государственной регистрации.

Всего в лаборатории 15 сотрудников (в том числе 2 - д.х.н., 5 - к.х.н.).

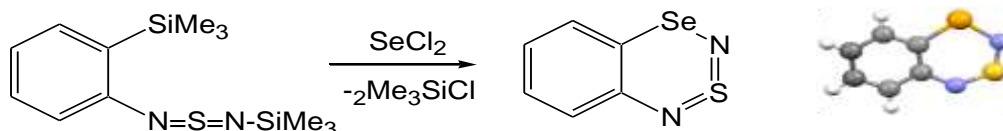
Лаборатория гетероциклических соединений

Заведующий лабораторией - д.х.н. А.В. Зибарев

Программа Фундаментальных научных исследований V.44. «Фундаментальные основы химии»

Проект V.44.5.8. «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные»

С использованием оригинального подхода синтезирован первый представитель новой гетероциклической системы – 3-селена-1-тиа-2,4-диаза-бензодитиadiaзин, строение соединения подтверждено PCA (схема 1). Подход имеет общее значение, позволяя синтезировать и другие производные.



Трехкомпонентной циклоконденсацией Биджинелли нитроацетона, замещенных салициловых альдегидов и мочевины получены новые соединения – замещенные нитропроизводные дигидро-2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцин-4-она, выделенные в форме диастереомера с конфигурацией хиральных центров $2R^*,6S^*,11S^*$. В апротонном биполярном растворителе этот диастереомер претерпевает внутримолекулярное превращение с образованием второго диастереомера с конфигурацией $2R^*,6S^*,11R^*$ и нитропроизводного 4-(гидроксифенил)-дигидропиримидин-2-она. В итоге в растворе устанавливается равновесие всех трех изомеров, ранее в ряду азотсодержащих гетероциклов не наблюдавшееся. Показано, что при замене одного из компонентов циклоконденсации – нитроацетона на α -нитроацетофенон, реакция с салициловыми альдегидами и мочевиной приводит к образованию смеси двух диастереомеров 8-R-11-нитро-2-фенил-5,6-дигидро-2H-2,6-метанобензо[g][1,3,5]оксадиазоцин-4(3H)-онов, соотношение которых зависит от концентрации кислотного катализатора (схема 2).

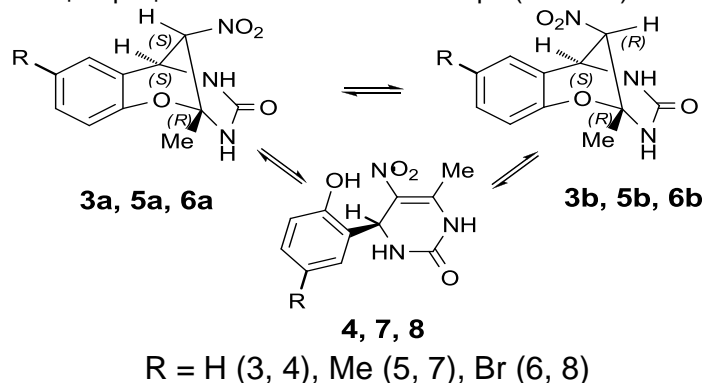


Схема 2

Оригинальными методами синтезированы новые пиразолилпиримидиновые и триазолилпиримидиновые лиганды для координационных соединений. На их основе получены новые комплексы Cu(I), Fe(II) и Cd(II). Изучены структурные, спектральные и магнитные свойства последних, включая спиновый кроссовер производных Fe и люминесценцию производных Cu и Cd.

Полученные результаты создают новые возможности в конструировании и синтезе функциональных молекулярных материалов и биологически активных веществ.

**Программа фундаментальных исследований Президиума РАН № 8.
«Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов»**

Проект № 8.14. «Дизайн, синтез, исследование структуры и свойств новых молекулярных магнитоактивных веществ на основе халькоген-азотных гетероциклических анион-радикалов»

Реализован оригинальный новый общий метод синтеза гетероспиновых ион-радикальных солей (ИРС) халькоген-азотных гетероциклических соединений, содержащих в катионах атомы 3d-, 4d- или 4f-переходных металлов, распространяющийся также на 5d-переходные металлы. Синтезированы новые гетероспиновые ИРС на основе халькоген-азотных π-гетероциклов, содержащие в катионах $[M\text{Cp}^*_2]^+$ парамагнитные атомы лантанидов. С использованием этого же подхода впервые синтезированы ИРС на основе ациклических аналогов 1,2,5-тиадиазолов (схема 3).

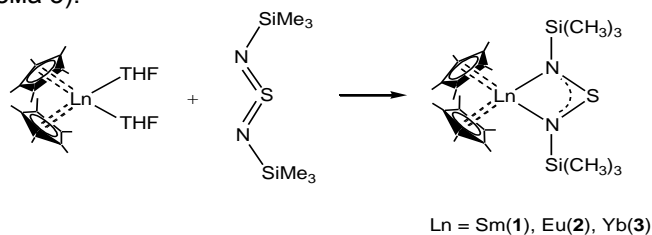


Схема 3

Структура полученных ИРС подтверждена РСА (рис. 1). Экспериментально изучены магнитные свойства ИРС в температурном интервале 2-300 К.

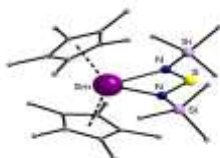


Рис. 1

Полученные результаты создают принципиально новые возможности в конструировании и синтезе магнитоактивных молекулярных материалов.

Проект фундаментальных исследований СО РАН № 13

«Новый подход к комплексам с переносом заряда и анион-радикальным солям – перспективным структурным блокам функциональных молекулярных материалов» (выполняемый совместно с НАН Украины)

Синтезированы новые комплексы с переносом заряда (КПЗ) на основе феноксателлурина и халькоген-азотных π-гетероциклов, в частности [1,2,5]тиадиазоло[3,4-с][1,2,5]тиадиазола, имеющие необычную стехиометрию 1 : 3. Строение КПЗ подтверждено РСА. Примечательно, что получение КПЗ совместной вакуумной возгонкой компонентов дает разупорядоченные структуры, совместной кристаллизацией – упорядоченные (рис. 2).

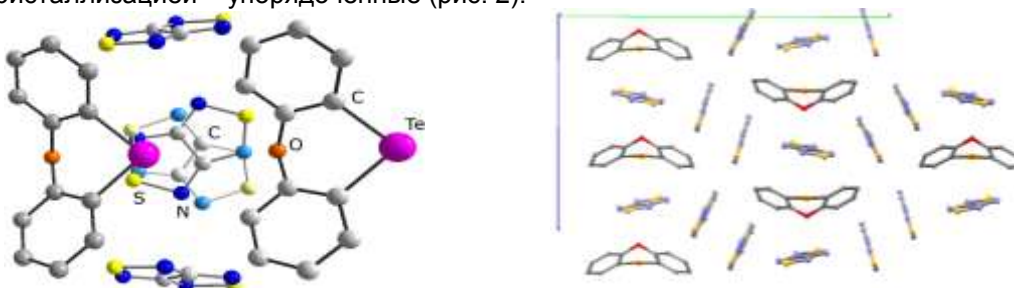


Рис. 2

Полученные результаты создают принципиально новые возможности в конструировании и синтезе электропроводных молекулярных материалов.

Грант РФФИ № 14-03-31653 «Новая реакция 1,2,5-халькогенадиазолов – координация заряженных нуклеофилов к атомам халькогенов»

Показано, что найденная ранее новая реакция – координация галогенид- и халькогенолят-ионов к атомам халькогенов 1,2,5-халькогенадиазолов – распространяется также на псевдогалогенид-ионы, в частности, тио- и селеноцианаты (схема 4).

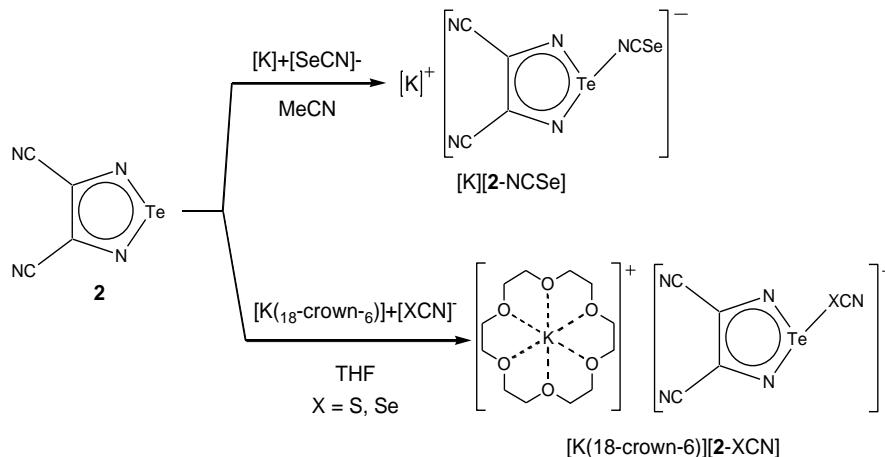


Схема 4

Строение полученных продуктов подтверждено РСА, при этом выяснено, что в случае калиевых солей псевдогалогенид-ионов способ их координации к атому халькогена зависит от присутствия / отсутствия в реакционной среде циклического полиэфира 18-краун-6 (рис. 3).

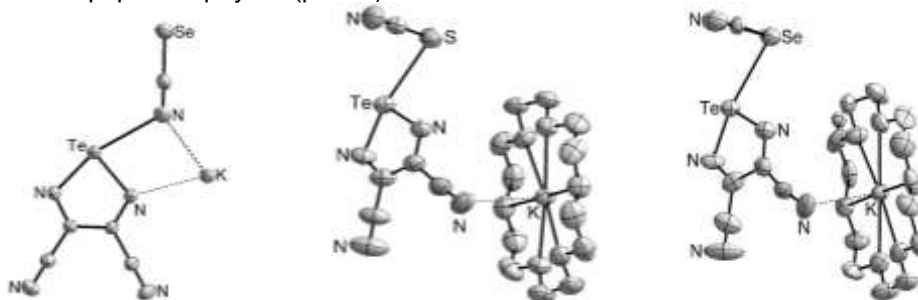


Рис. 3

Полученные результаты создают принципиально новые синтетические возможности в химии 1,2,5-халькогенадиазолов и инженерии их кристаллов.

Проект Deutsche Forschungsgemeinschaft's Project BE 3716/3-1 «New tellurium-nitrogen π -heterocycles: Syntheses, structures and potential applications as molecular magnets and conductors» (ФРГ)

Впервые изучено химическое восстановление 2,1,3-бензотеллурадиазола калием в графите в присутствии циклического полиэфира 18-краун-6. Обнаружено, что реакция сопровождается дальнейшими превращениями целевой анион-радикальной (АР) соли, возможно, инициированными поверхностью графита и приводящими к получению необычного продукта координации редкого тетрателлуридного дианиона к исходному гетероциклу (схема 5), строение которого подтверждено РСА (рис. 4).

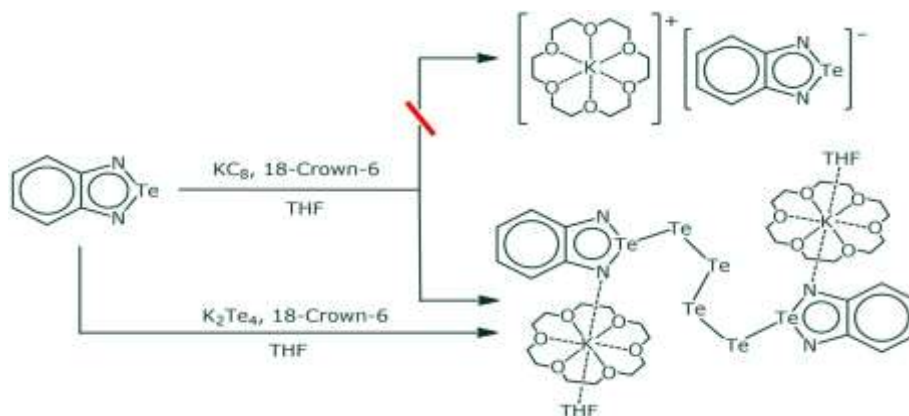


Схема 5

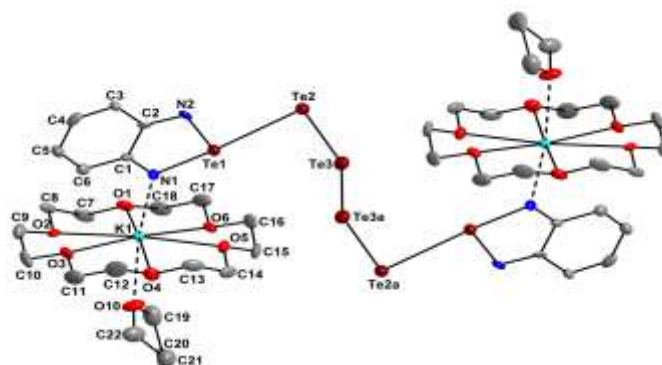


Рис. 4

Полученные результаты создают принципиально новые синтетические возможности в химии 1,2,5-халькогенадiazолов и инженерии их кристаллов.

Проект Leverhulme Trust's Project IN-2012-094 «Chalcogen-nitrogen compounds for electronics and spintronics» (Великобритания)

Предложен и реализован простой и удобный общий способ синтеза аннелированных 1,2,5-селенадiazолов – перспективных веществ для электроники и спинтроники – из соответствующих 1,2,5-тиадiazолов и диоксида селена в диметилформамиде (схема 6).

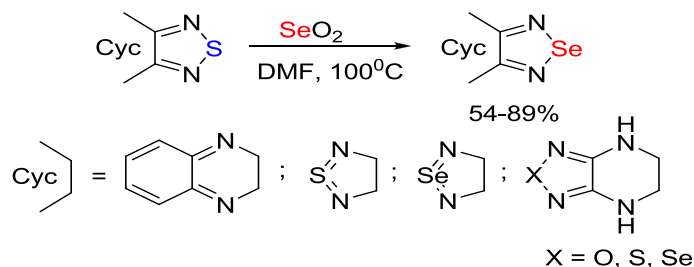


Схема 6

Полученные результаты создают принципиально новые синтетические возможности в химии 1,2,5-халькогенадiazолов и их использовании в материаловедении функциональных магнитных и электропроводных молекулярных материалов.

Проект Japanese Society for the Promotion of Science's Core-to-Core Project «Organic electronics of highly correlated systems» (Япония)

На основе синтезированного нами 3,4-дициано-1,2,5-теллурадiazола в лаборатории проф. Авага (Kunio Awaga) в университете г. Нагоя, Япония, получен и охарактеризован наноразмерный полевой транзистор (field-effect transistor).

Полученный результат – первый пример реального использования синтезированных халькоген-азотных гетероциклов в реальном материаловедении функциональных молекулярных материалов.

Договор о сотрудничестве № 79/12 между НИОХ СО РАН и НИУ-ТГУ «Создание методов синтеза аза-гетаренов, включая полифторированные, на основе глиоксаля, изучение их химических свойств и биологической активности, поиск применения синтезированных веществ в биомедицине и (или) материаловедении функциональных молекулярных материалов»

Посредством нуклеофильного замещения атомов фтора 4,5,6,7-тетрафтор-2,1,3-бензотиа- и селенадиазолов и 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина метоксид- и диметиламид-ионами синтезированы ранее неизвестные моно-, ди-, три- и тетрафункциональные производные этих гетероциклов для дальнейшего изучения их биологической активности. Строение ряда продуктов подтверждено РСА (рис. 5).

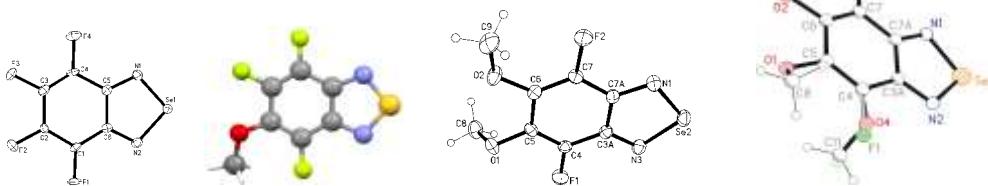


Рис. 5

Полученные результаты вносят оригинальный новый вклад в химию полифторированных аза-гетероциклов и родственных соединений и создают перспективы ее применения к созданию новых биологически активных веществ и функциональных молекулярных материалов.

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 11 статей, 10 тезисов докладов. Всего в лаборатории 10 сотрудников (в том числе: 3 - д.х.н., 4 - к.х.н).

Лаборатория галоидных соединений

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. В.Е. Платонов

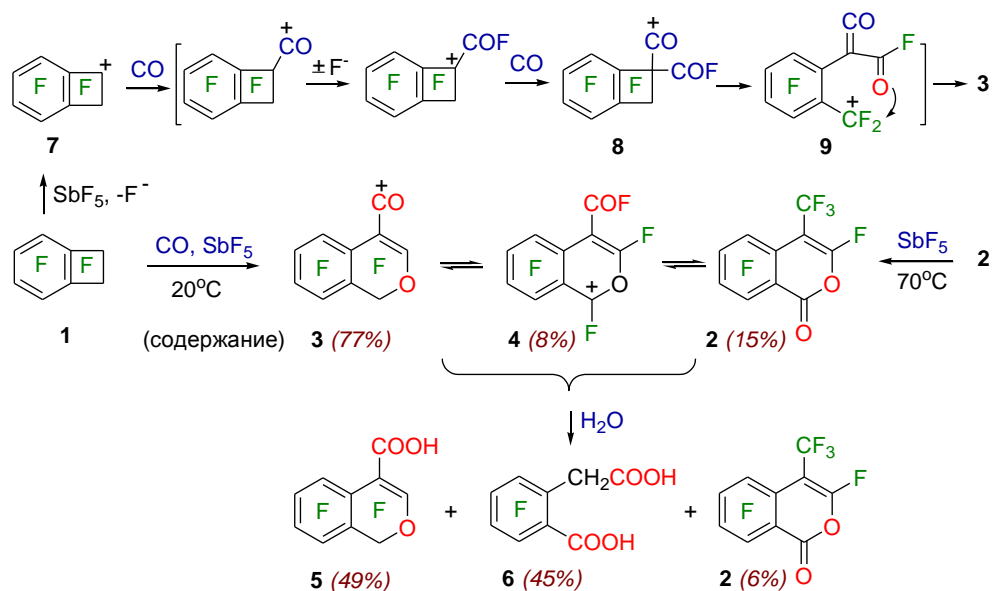
Программа Фундаментальных научных исследований V.44. «Фундаментальные основы химии»

Проект V.44.5.8. «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные»

Пункт 6. «Изучение взаимодействия перфторбензоциклобутена, перфторированных 1-алкил-, и 1-фенилбензоциклобутенов с окисью углерода в среде SbF_5 »

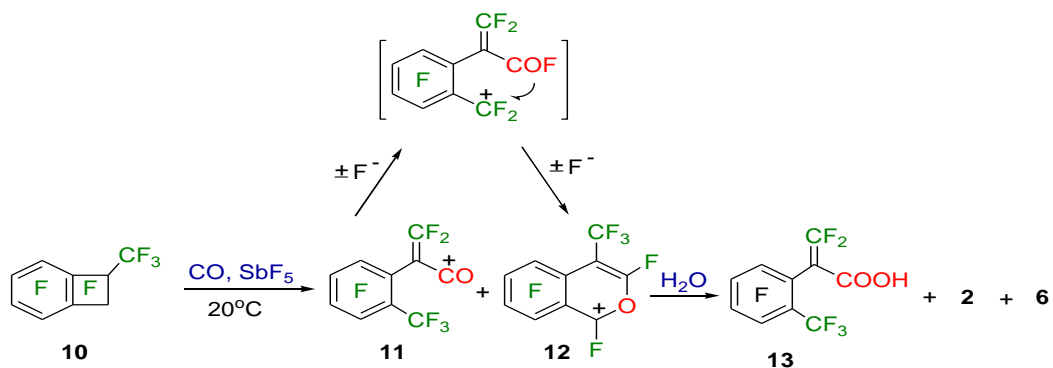
На примере перфторбензоциклобутена и его 1-алкил- и 1-фенилпроизводных впервые осуществлено карбонилирование фторуглеродов окисью углерода в среде SbF_5 . Получены производные перфторизохромена.

Показано, что перфторбензоциклобутен (1) в среде SbF_5 реагирует с окисью углерода при комнатной температуре и атмосферном давлении с образованием раствора, содержащего перфтор-4-метилизохромен-1-он (2) и соли перфтор(1H-изохромен-4-ил)оксометильного (3) и перфтор-4-фторкарбонилизохроменильного (4) катионов. Гидролиз реакционной массы дает смесь соединения (2), перфтор-4-карбокси-1H-изохромена (5) и 2-(карбоксиметил)-3,4,5,6-тетрафторбензойной кислоты (6) (схема 1).



Процесс, по-видимому, включает в себя генерирование из соединения (1) катиона (7), который затем присоединяет молекулу CO. Присоединение второй молекулы CO приводит к ацильному катиону (8), в котором происходит раскрытие четырехчленного цикла с образованием катиона (9). Последующая циклизация иона (9) приводит к катиону (3), который в среде SbF_5 , по-видимому, находится в равновесии с ионом (4) и соединением (2), что подтверждается образованием такой же смеси из индивидуального соединения (2).

Перфтор-1-метилбензоциклобутен (10) реагирует с окисью углерода в аналогичных условиях, при этом происходит присоединение одного моля CO по атому углерода, несущему трифторметильную группу, которое сопровождается раскрытием четырехчленного цикла. В результате получается раствор солей перфторированных 2-(2-метилфенил)акрилоильного (11) и 4-метилизо-хроменильного (12) катионов. Последний образуется из катиона (11), на что указывает увеличение его доли в смеси при увеличении выдержки (схема 2).



Гидролиз реакционной массы приводит к смеси перфторированных 2-(2-метилфенил)акриловой кислоты (13) и перфтор-4-метилизохромен-1-она (2) наряду с гомофталевой кислотой (6).

При взаимодействии перфтор-1-этилбензоциклобутена (14) с CO-SbF_5 получается раствор соли перфтор-2-(2-метилфенил)-2-бутеноильного катиона (15). Циклизация иона (15), в отличие от катиона (12), при комнатной температуре практически не происходит. Гидролиз реакционной смеси дает перфтор-2-(2-метилфенил)-2-бутеновую кислоту (16) с примесью перфторированных 4-фторкабонил- (17) и 4-карбоксо-3-метилизохромен-1-онов и (18), образование которых происходит, по-видимому, в момент гидролиза реакционной массы (схема 3).

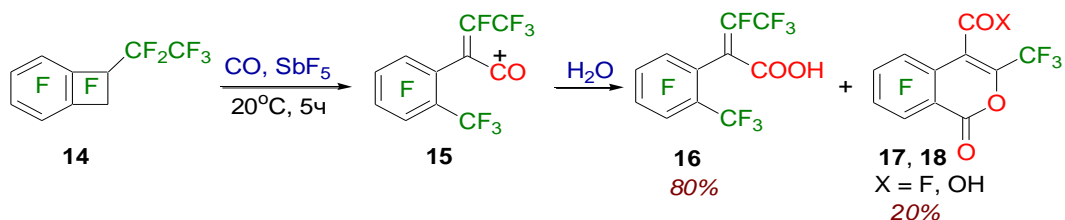


Схема 3

Несмотря на объемную перфторизопротильную группу, перфтор-1-изопропилбензоциклобутен (**19**) легко реагирует с CO-SbF_5 с образованием (после гидролиза) перфтор-2-(2-метилфенил)изопент-2-еновой кислоты (**20**) (схема 4).

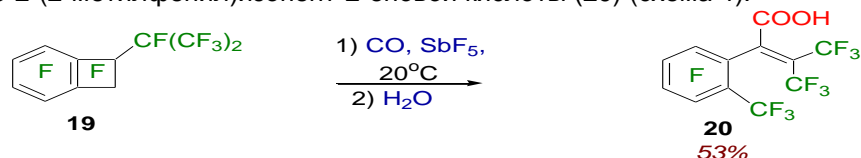


Схема 4

Перфтор-1-фенилбензоциклобутен (**21**) также легко вступает в реакцию с CO-SbF_5 с образованием раствора соли перфтор-4-фенилизохроменильного катиона (**22**), причем в отличие от предыдущих случаев, зафиксировать продукт раскрытия цикла не удается. При гидролизе реакционной смеси получается перфтор-4-фенилизохромен-1-он (**23**) (схема 5).

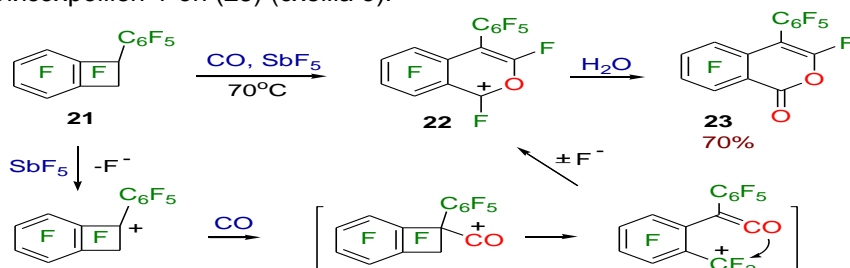


Схема 5

Таким образом, в реакции полифторбензоциклобутенов с окисью углерода в среде SbF_5 , по-видимому, происходит присоединение CO к положительно заряженному атому углерода четырехчленного цикла субстрата с образованием неустойчивых (1-R-бензоциклобутен-1-ил)оксометильных катионов, в которых происходит раскрытие четырехчленного цикла.

Пункт 7. «Изучение взаимодействия полифторалкилбензоциклобутенов и инданов с пятифтористой сурьмой»

Генерирован и охарактеризован (спектры ЯМР ^{19}F , ^{13}C , строение продуктов гидролиза) ряд неизвестных перфторалкилбензоциклоалкен-1-ильных катионов при взаимодействии перфторалкилбензоциклобутенов и -инданов с пятифтористой сурьмой. Из перфтор-1-изопропилбензоциклобутена и перфтор-1-изопропилиндана в системе $\text{SbF}_5\text{-SO}_2\text{ClF}$ неожиданно образуются перфтор-1-изопропилбензоциклобутен-1-ильный и перфтор-1-изопропилиндан-1-ильный катионы, содержащие электроноакцепторную перфторизопротильную группу у катионного центра.

При растворении 1-метилбензоциклобутена (**10**) в SbF_5 (20 моль на 1 моль субстрата) с добавлением SO_2ClF образуется перфтор-2-метилбензоциклобутен-1-ильный катион (**24**), а из 1-этилбензоциклобутена (**14**) в тех же условиях генерируется перфтор-2-этилбензоциклобутен-1-ильный катион (**25**) наряду с незначительным количеством перфтор-1-этилбензоциклобутен-1-ильного катиона (**26**). При этом в первом случае равновесие сдвинуто в сторону предшественника, а

во втором – соединение (14) и катион (25) находятся в растворе примерно в равном соотношении (схема 6).

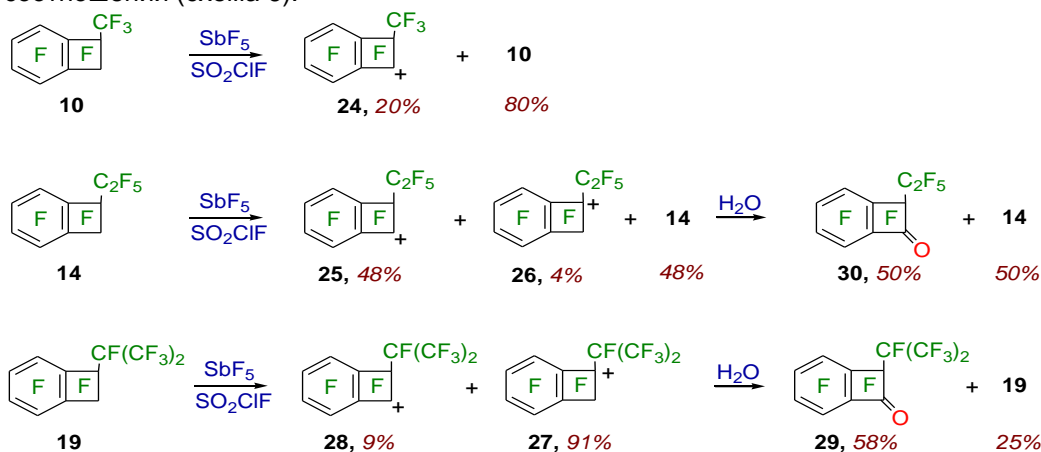


Схема 6

Из 1-изопропилбензоциклобутена (19) в аналогичных условиях неожиданно получается перфтор-1-изопропилбензоциклобутен-1-ильный катион (27) наряду с небольшим количеством перфтор-2-изопропилбензоциклобутен-1-ильного катиона (28), причём смесь катионов (27) и (28) образуется в отсутствие предшественника (19). При выливании в воду раствора солей катионов (27) и (28) в пятифтористой сурьме получается, в основном, перфтор-2-изопропилбензоциклобутен-1-он (29) наряду с предшественником (19). Обработка водой раствора, содержащего соединение (14) и катионы (25), (26) приводит к смеси соединения (14) и перфтор-2-этилбензоциклобутен-1-она (30).

Из перфтор-1-алкилинданов генерирован ряд перфторалкилиндан-1-ильных катионов, содержащих у катионного центра атом фтора или перфторалкильную группу. Так, из перфтор-1-метилиндана (31) в избытке SbF_5 с добавлением SO_2ClF зафиксировано образование небольшого количества перфтор-3-метилиндан-1-ильного (32) катиона, а из перфтор-1-этилиндана (33) – перфторированных 3-этилиндан-1-ильного (34) и 1-этилиндан-1-ильного (35) катионов. В то же время из перфтор-1-изопропилиндана (36) генерирован перфтор-1-изопропилиндан-1-ильный катион (37) в отсутствие изомерного перфтор-3-изопропилиндан-1-ильного катиона и предшественника (36). Гидролиз соли катиона (37) приводит к образованию смеси, содержащей перфтор-7-изопропилбицикло[4.3.0]нона-1,4,6-триен-3-он (38) наряду с перфтор-1-изопропил-индан-1-олом (39), перфтор-3-изопропилиндан-1-оном (40) и инданом (36) (схема 7).

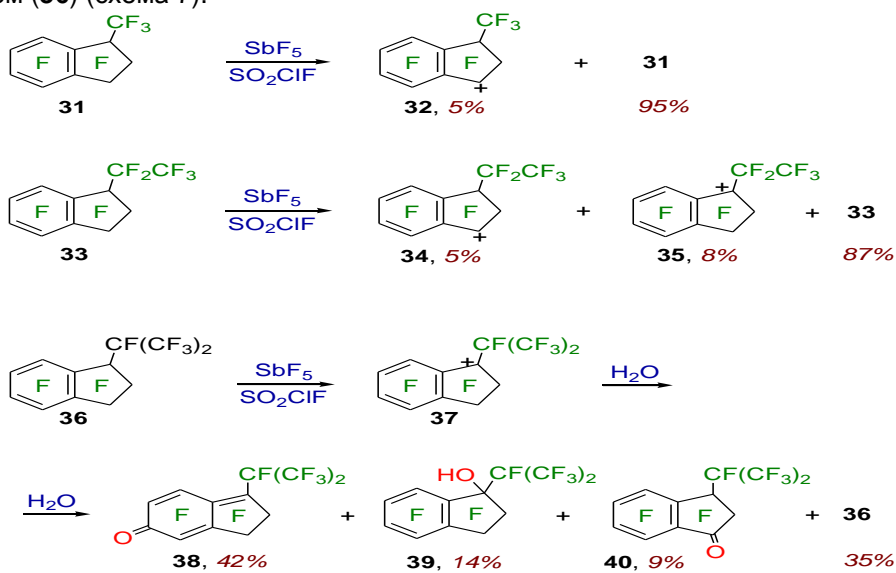


Схема 7

Пункт 8. «Исследование взаимодействия полифторированных циклогекса-2,4- и 2,5-диенонов и их производных с арилгидразинами»

Изучено взаимодействие пентафторхлорциклогекса-2,4- и -2,5-диенонов, а также их морфолинилпроизводных с арилгидразинами и комплексами арилгидразинов с хлористым алюминием. Показано, что полифторированные 4-хлорциклогекса-2,5-диеноны реагируют с фенил- и пентафторфенилгидразинами в присутствии $AlCl_3$ по карбонильной группе, приводя к соответствующим азобензолам. Реакция полифторированных 6-хлорциклогекса-2,4-диенонов с фенил- и пентафторфенилгидразинами как в присутствии $AlCl_3$, так и без него протекает в основном с образованием продуктов нуклеофильного замещения атома фтора при двойной связи – фторсодержащих 3-арилазофенолов (схема 8).

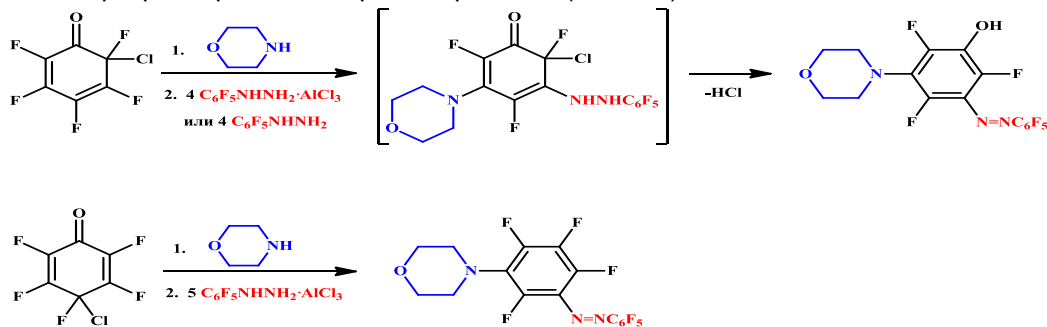


Схема 8

Основным отличием в поведении в данных реакциях пентафторфенил- и фенилгидразинов является образование в последнем случае заметных количеств продуктов восстановления – полифторированных фенолов и пентафторанилина.

Пункт 9. «Исследование реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрил-оксидов с полифторированными бицикло[2.2.2]окта-2,5-диенонами»

Полифторированные бицикло[2.2.2]окта-2,5-диеноны, имеющие две несопряженные $C=C$ связи с заместителями разной электронной природы и карбонильную группу, являются удобным субстратом для исследования относительной реакционной способности $C=C$ и $C=O$ связей в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Показано, что взаимодействие арилнитрилоксидов с полифторированными бицикло[2.2.2]окта-2,5-диенонами осуществляется последовательно по несодержащей атомов фтора $C=C$ связи и карбонильной группе. Глубина протекания реакции зависит от электронной природы заместителей в арилнитрилоксидах. Так, взаимодействие 3-нитробензонитрил оксида с полифторированными бицикло[2.2.2]окта-2,5-диенонами практически останавливается на стадии образования 3-окса-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундека-4,10-диен-9-она (**A**). В тоже время, взаимодействие 4-метоксибензонитрил оксида с полифторированными бицикло[2.2.2]окта-2,5-диенонами приводит к образованию 5'-окса-4'-азаспиро[1,3,4-диоксазол-2,8'-трицикло-5.2.2.0^{2,6}]ундекан]-3',10'-диена (**C**) (схема 9). Структура образующихся соединений (**A**) и (**C**) определена на основании данных РСА.

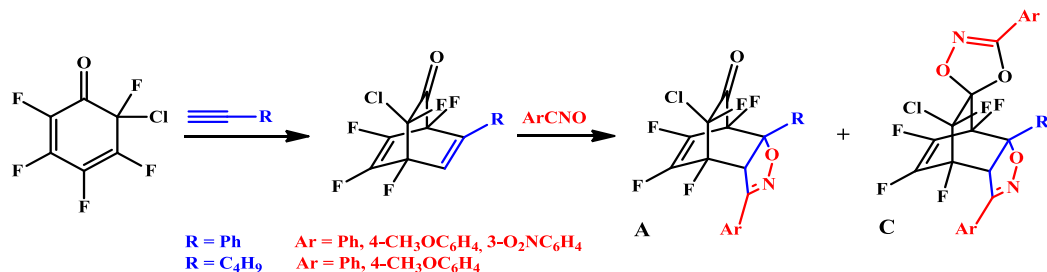


Схема 9

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения арилнитрилоксидов к полифторированным бицикло[2.2.2]окта-2,5-диенонам протекают с высокой регио- и стерео-

селективностью. Так, образующийся на первой стадии, трициклический продукт (**A**) имеет *эндо*-структуру. Взаимодействие арилнитрилоксида с карбонильной группой соединения (**A**) также приводит к образованию одного из возможных диастереомеров соединения (**C**).

Пункт 10» . «Разработка метода получения симметричных и несимметричных перфтортерфенилов»

Найдено, что нагревание 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторфенилцинк-органических соединений с декафтордифенилом в течение 33 часов приводит к образованию перфтор-4-метил-*p*-терфенила и 4-*H*-гептафтортолуола. Конверсия декафтордифенила при этом составила 64% (схема 10).

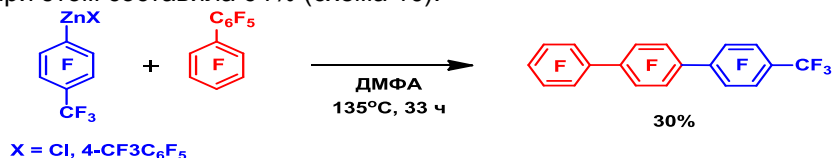


Схема 10

В реакциях перфтор-*m*-ксилола и перфториндана с избытком пентафторфенилцинк-органических соединений получаются перфтор-4',6'-диметил-*m*-терфенил и перфтор-5,6-дифенилиндан, соответственно. В качестве примесей в данных реакция образуются соответствующие перфтордиарилы (схема 11).

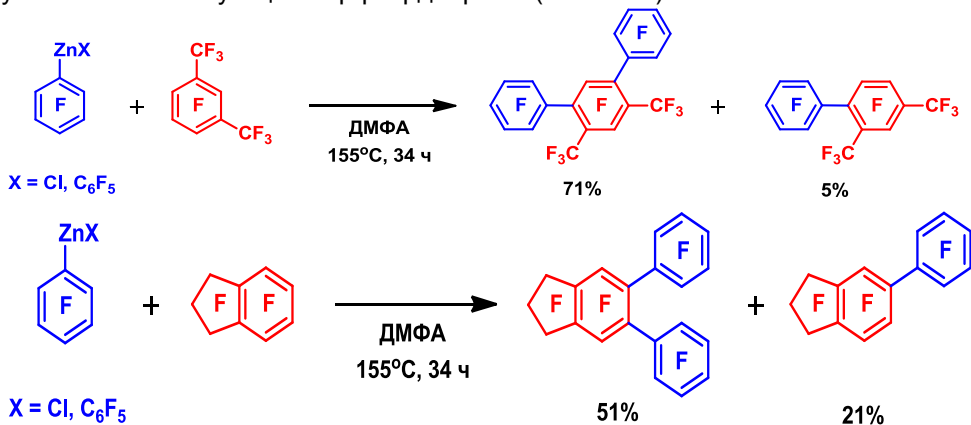


Схема 11

4-Тetraфторпиридилцинк-органические соединения взаимодействуют с перфтор-*m*-ксилолом и перфторинданом. В результате получены перфтор-4,4'-(4,6-диметил-1,3-фенилен) бис (пиридин) и 4,4'-(перфтор-1*H*-инден-5,6-диил)бис(2,3,5,6-тетрафторпиридин), наряду с перфтор-4-(4,6-диметилфенил)пиридином и 4-(перфтор-1*H*-инден-5-ил)-2,3,5,6-тетрафторпиридином (схема 12).

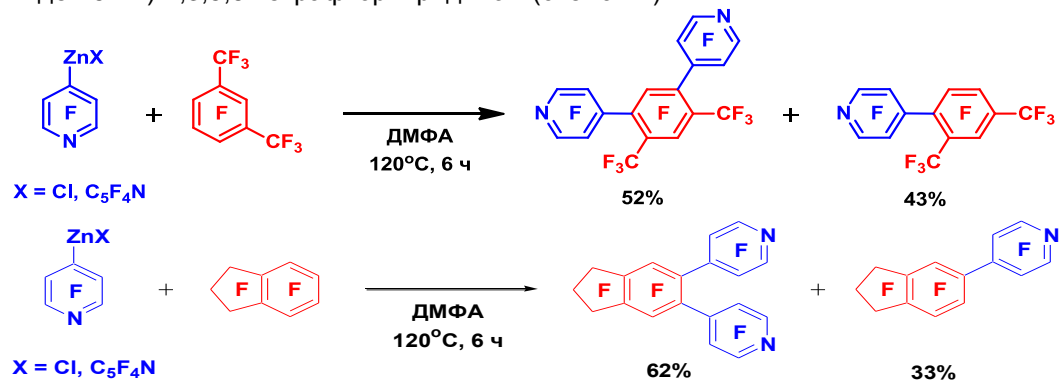


Схема 12

Данные реакции продемонстрировали возможность получения симметричных и несимметричных перфтортерфенилов на основе перфторароматических циклогорических реагентов.

Пункт 11. «Изучение реакций полифтораренсульфонилбромидов с бутадиеном»

Найдено, что полифтораренсульфонилбромиды в мягких условиях вступают в реакцию с бутадиеном-1,3 по типу радикального 1,4-присоединения с образованием соответствующих (*E*)-4-бром-1-полифтораренсульфонилбутенов-2 (аддукты) с выходами, близкими к количественным. Продукты присоединения охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа, конфигурация двойной связи установлена на основании данных РСА (схема 13).

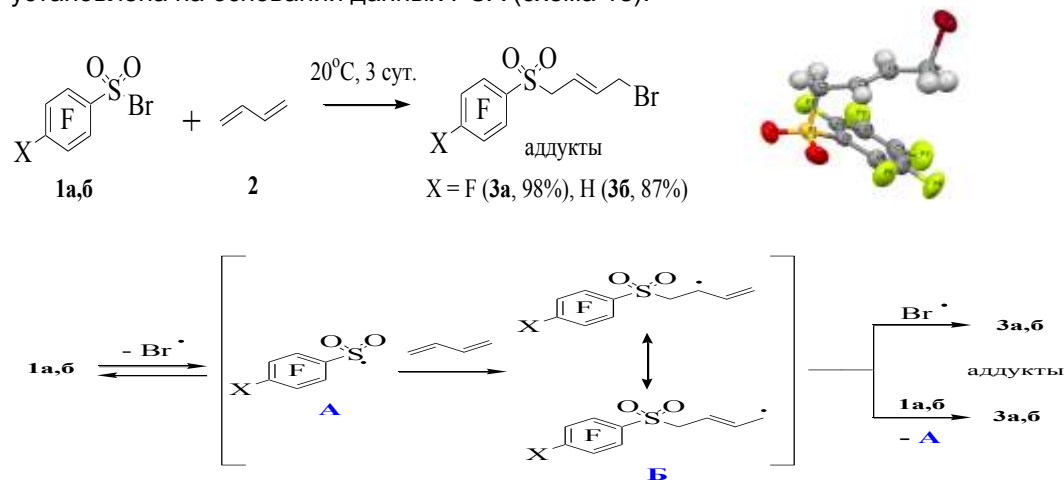
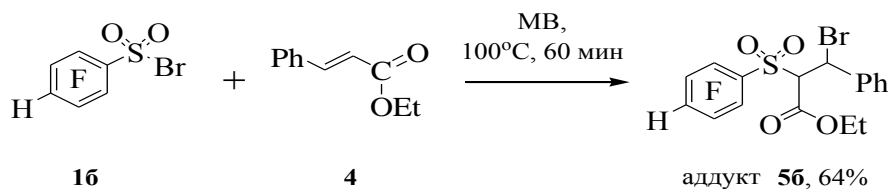
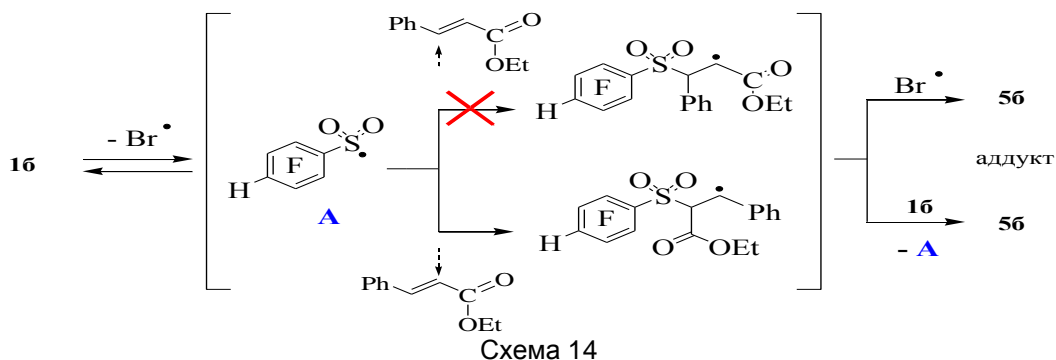


Схема 13

Примечательно, что независимо от соотношения реагирующих веществ, температуры (от 20 до 150°C) и времени реакции образуются исключительно продукты стехиометрии 1:1 и 1,4-присоединения, что вероятно обусловлено большей термодинамической стабильностью полученных аддуктов по сравнению с возможными изомерами. Отдельным экспериментом показано, что нагревание в микроволновом реакторе аддуктов с избытком полифтораренсульфонилбромидом не сопровождается присоединением последнего по двойной связи в отличие от найденной ранее реакции пентафторсульфонилбромидом с бромистым и хлористым аллилами.

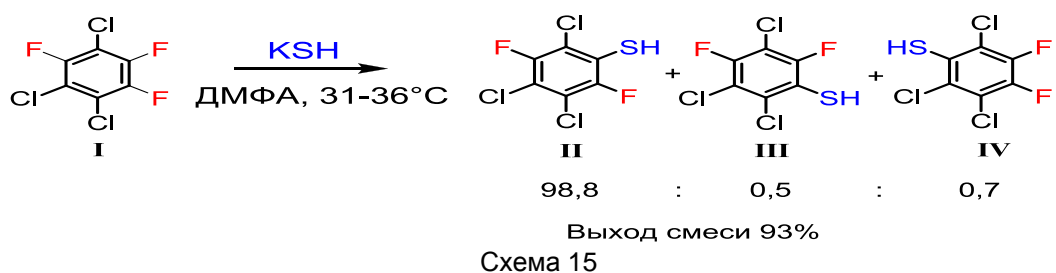
При взаимодействии 2,3,5,6-тетрафторбензолсульфонилбромидом с этиловым эфиром коричной кислоты, использованным в качестве гетероатомного аналога бутадиена-1,3, с хорошим выходом был получен этил-3-бromo-2-(2,3,5,6-тетрафторбензолсульфонил)-3-фенилпропаноат; процесс, по-видимому, происходит через промежуточное образование радикала бензильного типа (схема 14).



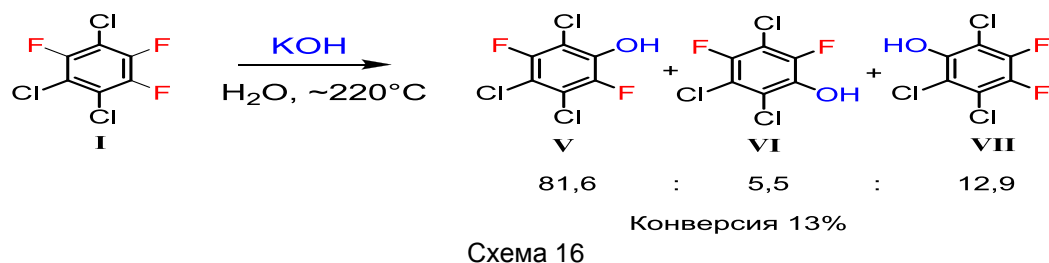


Пункт 12. «Изучение реакций нуклеофильного замещения 1,2,4-трифтор-трихлорбензола с O-, N-, S- и C-нуклеофилами»

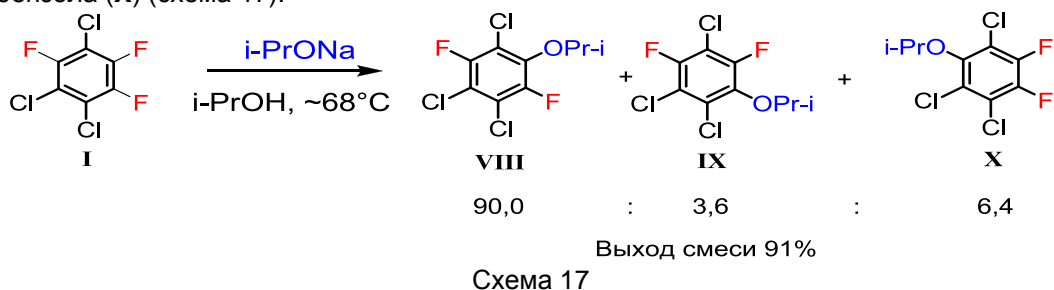
Впервые изучено взаимодействие малоизвестного ранее 1,2,4-трифтортрихлорбензола (I) с S-, O-, N- и C-нуклеофилами. Показано, что соединение (I) реагирует с KSH с образованием 3,6-дифтортрихлорбензолтиола (II) наряду с незначительными количествами других изомеров (по данным ЯМР ¹⁹F) (схема 15).



Нагревание в ампуле соединения (I) с водным раствором KOH при ~220°C в течение 5 дней привело при низкой конверсии соединения (I) (~13%) к образованию в качестве основного продукта 3,6-дифтортрихлорфенола (V), наряду с небольшим количеством 4,6- и 3,4-дифтортрихлорфенолами (VI, VII) (схема 16).

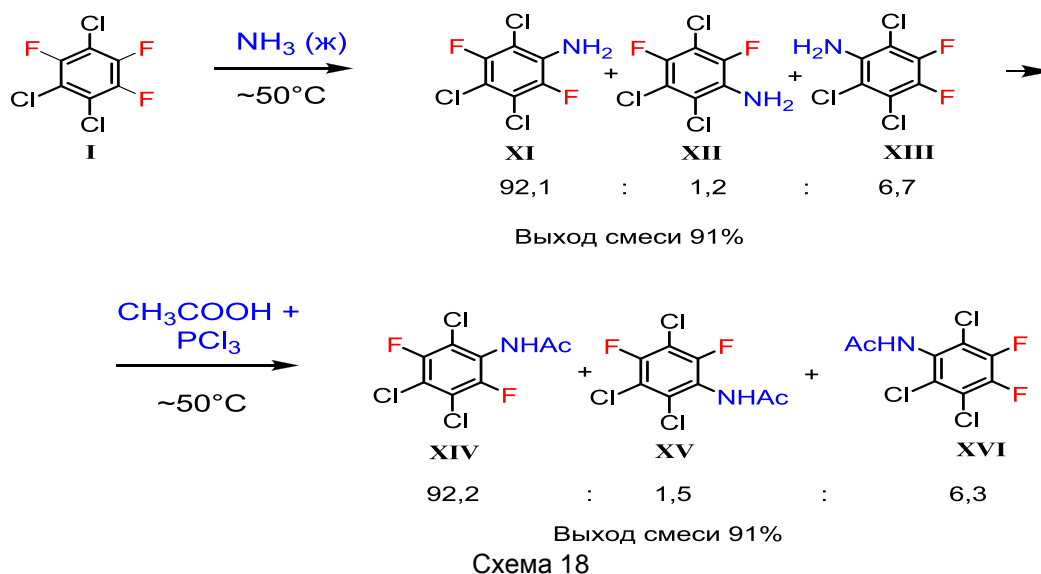


В то же время реакция соединения (I) с изопропилатом натрия протекает с полной конверсией и при этом главным образом получен 3,6-дифтор-5-изопропокси-1,2,4-трихлорбензола (VIII), наряду с образованием в качестве примесей 3,5-дифтор-6-изопропокси-1,2,4-трихлорбензола (IX) и 5,6-дифтор-3-изопропокси-1,2,4-трихлорбензола (X) (схема 17).



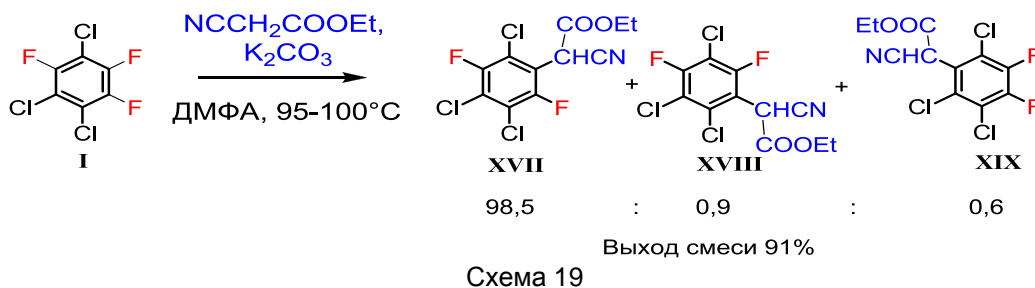
Гидролиз соединений (VIII - X) с помощью H₂SO₄ привел к образованию смеси фенолов (V, VI и VII) с суммарным выходом 90%; таким образом, двухстадийная схема приводит к получению гидроксипроизводных арена (I) с общим выходом ~80%.

Взаимодействие арена (I) с жидким аммиаком приводит к смеси изомерных аминопроизводных (XI, XII и XIII). Полученная смесь была подвергнута ацилированию смесью уксусной кислоты и треххлористого фосфора (схема 18).



Из полученной смеси ацетильных производных с помощью перекристаллизации выделено индивидуальное производное (XIV), щелочной гидролиз которого привел к образованию анилина (XI),

При взаимодействии арена (I) с этилцианоацетатом получен этил 2-циано-2-(3,6-дифтор-2,4,5-трихлорфенил)ацетат (XVII), наряду с незначительным образованием изомерных этил 2-циано-2-(4,6-дифтор-2,3,5-трихлорфенил)ацетата (XVIII) и этил 2-циано-2-(4,5-дифтор-2,3,6-трихлорфенил)ацетата (XIX) (схема 19).



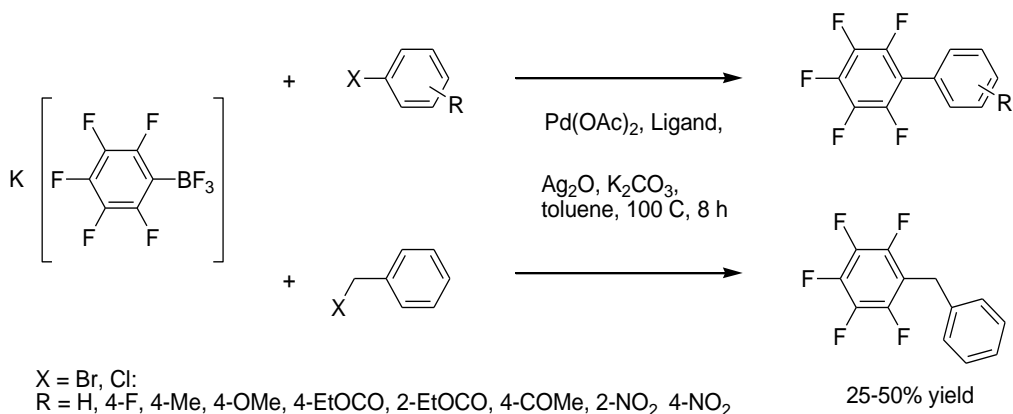
Пункт 13 . «Синтез модифицированных полифторарил(фтор)боратов – компонентов Pd-катализируемого арилирования органилгалогенидов (реакция Сузуки-Мияура)»

Осуществлена направленная модификация перфторарил(фтор)боратов и синтезирован ряд солей боратов K[4-ROCF₆F₄BF₃] (R = Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, PhCH₂, Ph, *t*-Bu, CH₂=CHCH₂O) и K[4-AzC₆F₄BF₃] (AzH = пиррол, пиразол, имидазол, индол, бензимидазол). Выявлено неопианное ранее существенное различие в нуклеофильности солей вторичных аминов, азолов, алифатических амидов и азолитов натрия (калия): AzH ~ R₂NH < R₂NM << AzM.

Продолжено систематическое изучение реакция кросс-сочетания (Сузуки-Миаура) с низконуклеофильными арилтрифторборатами. На примерах получения дифенилов

из арилбромидов и арилхлоридов сделан вывод о наибольшей эффективности стерически затрудненных фосфиновых лигандов. После оптимизации условий удалось провести кросс-сочетание даже с бензилгалогенидами (схема 20).

Влияние природы фосфина на протекание кросс-сочетания с арилгалогенидами и бензилгалогенидами



Наиболее эффективны стерически затрудненные лиганды:

Лиганд: P(o-Tol)₃, P(cyclohexyl)₃, P(t-Bu)₃ (выходы **70-95%**)
XantPhos, JohnPhos, MePhos, SPhos, DavePhos, RuPhos, (выходы **20-60%**)

Схема 20

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 6 статей, 3 обзора, 9 тезисов докладов.

Всего в лаборатории 14 сотрудников (в том числе: 3 - д.х.н., 6 - к.х.н.).

Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. В.Д. Штейнгарц

Программа Фундаментальных научных исследований V.44.

«Фундаментальные основы химии»

Проект V.44.1.13 «Механизмы ионных, ион-радикальных и радикальных органических реакций. Экспериментальное и теоретическое исследование строения и реакционной способности интермедиатов»

Пункт 1. «Изучение реакционной способности и синтетических приложений анионных интермедиатов восстановления циандифенилов»

С использованием восстановительной активации (в данном случае – восстановление щелочным металлом в жидком аммиаке) изомерных циандифенилов разработаны одnoreакторные синтезы функционализированных соединений с указанным остовом. Установлено, что 4- и 2-циандифенил при двухэлектронном восстановлении щелочным металлом в жидком аммиаке, образуют долгоживущие в условиях генерирования дианионы (1) и (2), алкилированием которых по положению 1 генерируются соответствующие долгоживущие цианциклогексадиенильные анионы – активные синтоны, использованные для получения алкилированных циандигидродифенилов, фенилциклогексадиенонов, алкилдифенилов и их полиалкилпроизводных (схема 1).

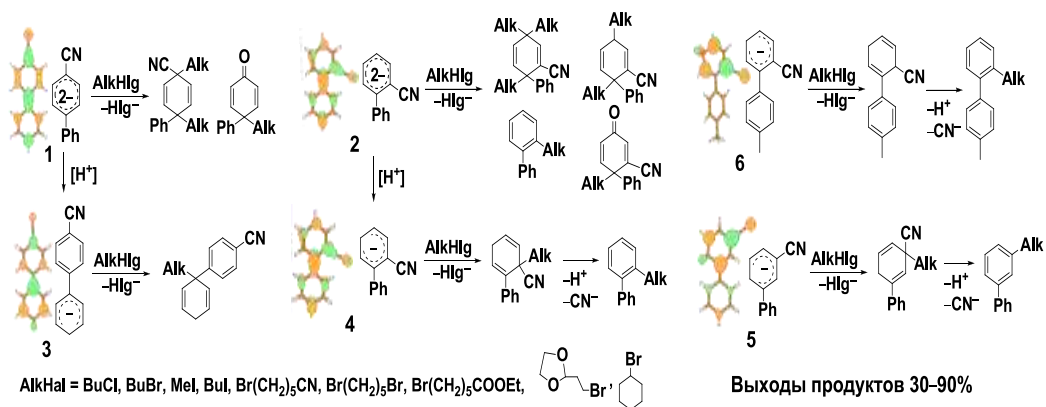


Схема 1

Действием MeOH или NH₄Cl дианион (1) протонируется по положению 4', а дианион (2) – по положению 5, давая, соответственно, долгоживущие циклогексадиенильные анионы (3) и (4), использованные как синтоны в аналогичных превращениях. Дианионы 3-циандифенила и 4-метил-2-циандифенила в условиях их генерирования протонируются аммиаком с образованием анионов (5) и (6), алкилирование которых приводит к моноалкилдигидродифенилам, которые путём дегидроцианирования превращаются в соответствующие алкилдифенилы. Ориентация алкилирования анионов (1–6) соответствует строению их ВЗМО, рассчитанному методом DFT (B3LYP/6-31+G*). Варьированием природы алкильного фрагмента установлено, что с алкилгалогенидами они реагируют преимущественно как нуклеофилы (механизм S_N), нежели одноэлектронные восстановители (механизм ET).

Показано, что анион-радикал (AP, продукт восстановления одним эквивалентом натрия) 4-циандифенила при действии *n*-бутилбромида в жидком аммиаке превращается в 1,4-дибутил-4-фенилциклогекса-2,5-диенкарбонитрил, что может быть объяснено алкилированием AP по *пара*-положению по отношению к цианогруппы, последующим восстановлением возникающего циклогексадиенильного радикала и *ипсо* по отношению к цианогруппы алкилированием возникающего цианциклогексадиенильного аниона. Результат соответствует тому, что AP выступает по отношению к алкилгалогениду как нуклеофил в рамках механизма S_N. В отличие от этого, при действии на AP *трет*-бутилбромида продукта образуются 4-*трет*-бутилдифенил и 3-*трет*-4-циандифенил, что является следствием реализации в этой реакции механизма ET и отражает региоселективность рекомбинации AP 4-циандифенила с *трет*-бутильным радикалом (схема 2).

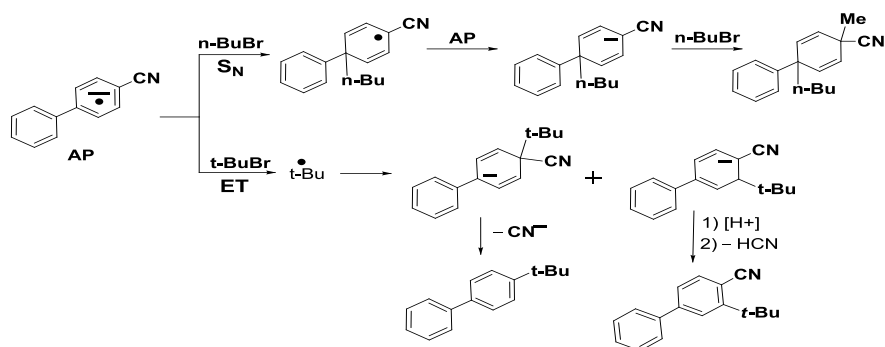


Схема 2

Показано, что AP 2-циандифенила взаимодействует с *n*-бутилбромидом подобно указанному выше для AP 4-циандифенила, с той разницей, что претерпевает *ипсо*-алкилирование по отношению как к циано-, так и фенильной группе.

Пункт 2. «Изучение взаимодействия углеродоцентрированных нуклеофилов, включающих α -цианокарбонильный фрагмент, с фторбензонитрилами»

Исследовано взаимодействие дианиона терефталонитрила (1^{2-}) с изомерными моно- и дифторбензонитрилами. Установлено, что (1^{2-}) арилирует 2- и 3-фторбензонитрил по *пара*-положению к циано-группе с образованием соответствующих 4,4'-дициандифенилов (3) и (4). В отличие от 2- и 3-изомеров 4-фторбензонитрил не претерпевает подобного превращения. Показано, что возможность и ориентация кросс-сочетания 1^{2-} с дифторбензонитрилами зависят от расположения в них атомов фтора. Производные дифенила образуются из 2,3-, 2,4-, 2,6- и 3,4-дифторбензонитрила. 2,3-Дифтобензонитрил дает 2-фтор-4',6'-дициан-дифенил 5 как результат *орто*-арилирования и последующего дефторирования. В остальных случаях осуществляется *пара*-арилирование, приводящее к монофтордициандифенилам (3), (4) и дифтордициандифенилу (6). 2,5- и 3,5-дифтор-бензонитрилы протонируют (1^{2-}), превращая его в бензонитрил (схема 3).

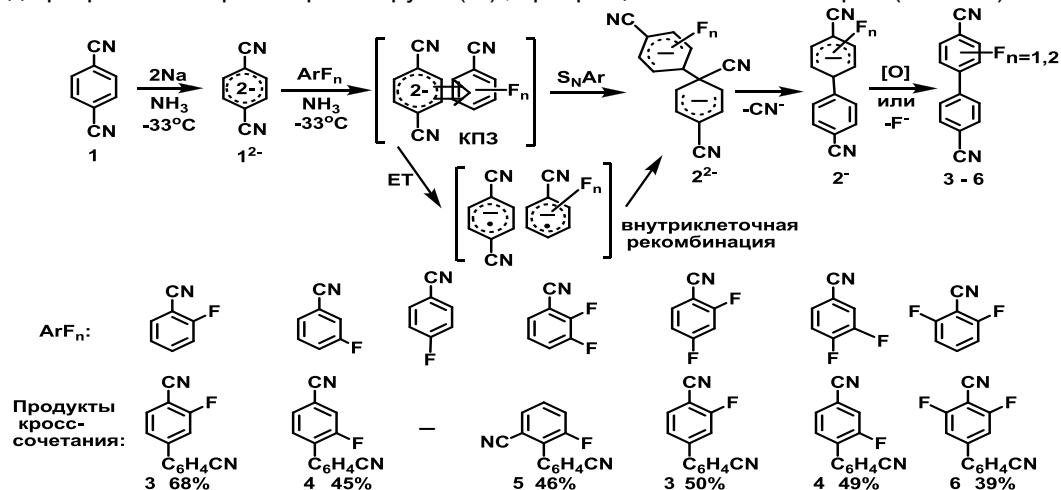


Схема 3

Полученные результаты интерпретируются на основе представлений об образовании КПЗ между 1^{2-} и ArCN с последующим его превращением в димерный дианион 2^{2-} по какому-либо из механизмов S_NAr и ET и, далее, в соответствующий 4,4'-дициандифенил.

Установлено, что взаимодействие фторсодержащих бензонитрилов с цианметильным анионом протекает как конкуренция присоединения нуклеофила по цианогруппе с образованием фторированных по бензольному ядру цианметилбензонитрилов и замещения фтора в бензольном кольце, приводящего к цианофенилацетонитрилам (схема 4).

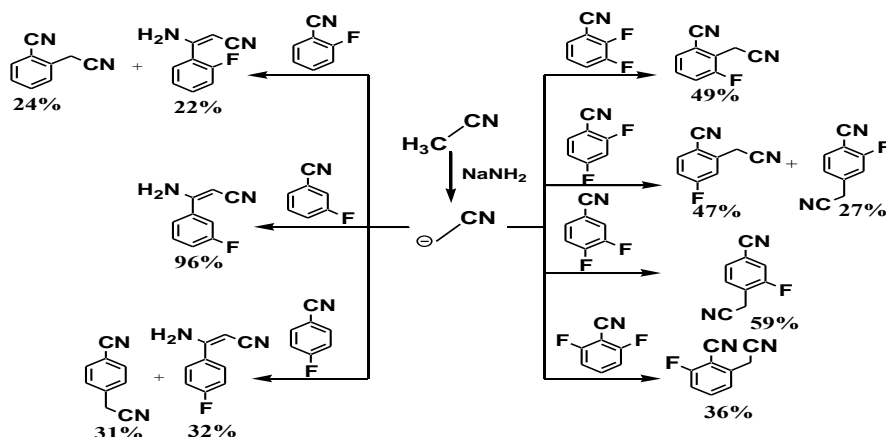


Схема 4

Пункт 3. «Разработка синтеза функционализированных по положению 4',2',3,4-трициан-дифенилов»

Показано, что взаимодействие 4-нитро-2,3',4'-трициандифенила с фторидом цезия в ДМСО при 100 °С при микроволновом облучении является способом получения 4-фтор-2,3',4'-трициандифенила (выход 67%), а взаимодействие 4-нитро-2,3',4'-трициандифенила с нитритом калия приводит к гексациандифениловому эфиру (выход 47%). Показана принципиальная возможность «сборки» фталоцианинового комплекса цинка на основе 4-фтор-2,3',4'-трициандифенила (схема 5).

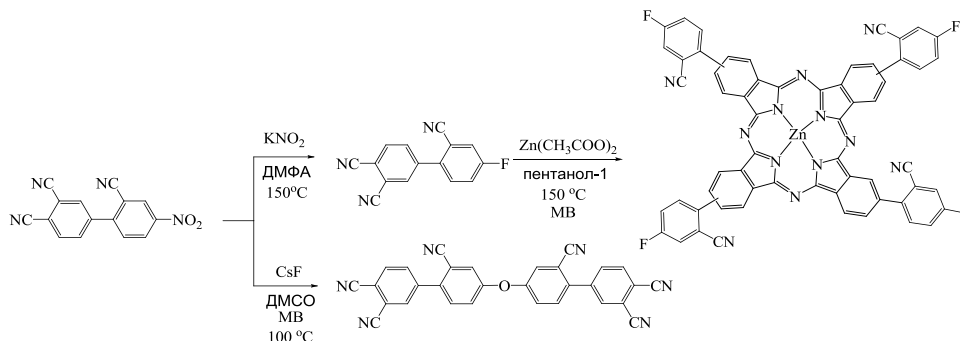


Схема 5

Проект V.44.5.8 «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные»

Пункт 2. «Изучение влияния строения субстрата и условий проведения реакции на региоселективность и синтетические приложения аминодегалогенирования фторированных 2-хлорхинолинов»

Установлено, что взаимодействие полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов с водным аммиаком осуществляется в интервале температур 100–150 °С как конкуренция замещения на аминогруппу атомов хлора в положении 2 и фтора в бензольном кольце с образованием в последнем случае смесей изомерных фторированных 2-хлорхинолинов, содержащих аминогруппу в бензольном кольце. Выявлена тенденция к увеличению вклада канала аминодехлорирования в общий результат взаимодействия с перемещением атомов фтора из активированных гетероциклическим азотом положений в неактивированные и при переходе от жидкого к водному аммиаку. Разработаны условия разделения смесей продуктов реакции и индивидуализации всех основных и некоторых минорных продуктов с помощью метода ТСХ. Выявлены закономерности, связывающие характеристики спектров ЯМР ^{19}F полифторированных по бензольному кольцу аминохинолинов, составляющие основу для установления строения вновь синтезируемых соединений исследуемого типа.

Пункт 3. «Изучение взаимодействия гексафтор-1,4-нафтохинона и его функционализированных по хинонному фрагменту аналогов с пирокатехином и этиленгликолем»

На примере реакции с пирокатехином как модельным бифункциональным нуклеофилом установлена возможность замещения в хинонном фрагменте гексафтор-1,4-нафтохинона (1) одного атома фтора и гетероциклизации с замещением двух соседних атомов фтора и формированием бензодиоксинового фрагмента. На этой основе разработаны синтезы, соответственно, 3-(2-гидроксифенокси)-пентафтор-1,4-нафтохинона (выход 24%) и дибензо[*b,e*]-7,8,9,10-тетрафторбензо[*b*][1,4]диоксин-6,11-диона (2) (95%). Показано, что взаимодействие хинона (2) и синтезированного ранее из хинона (1) 2-пиридиний-5,6,7,8-тетрафтор-(1,4-нафтохинонил)-3-енолята с

пирокатехином реализуется как неселективная гетероциклизация по тетрафторбензольному фрагменту и образованием смесей изомерных дифторнафтохинонов, конденсированных, соответственно, с одним и двумя фрагментами бензодиоксина. С помощью спектров ЯМР ^{19}F показано, что в первом случае преобладает гетероциклизация по положениям 5 и 6, а во втором – по положениям 6 и 7 нафтохинонового ядра, что позволило во втором случае получить индивидуальный 6,11-дифтор-7,10-диоксо-9-(пиридиний-1-ил)-7,10-дигидробензо-[b]добензо[b,e]-[1,4]диоксин-8-олят (выход 70%). Попытки получить конденсированный по хинонному кольцу гетероцикл при взаимодействии гексафтор-1,4-нафтохинона с этиленгликолем не увенчались успехом, очевидно, по причине того, что β -оксиэтоксигруппа, вводимая на стадии замещения первого атома фтор, своим электронодонорным эффектом дезактивирует соседнее положение для нуклеофильной атаки.

Пункт 4. «Изучение взаимодействия тетрафторбензохинона с трифенилфосфаном»

Установлена возможность трифенилфосфанодефторирования тетрафтор-1,4-бензохинона (фторанила) действием трифенилфосфана, которое реализуется в конкуренции с восстановлением хинона. С помощью спектра ЯМР ^{19}F в условиях тщательной защиты реакционной массы от влаги зафиксирован первичный продукт замещения одного атома фтора и присоединения возникающего фторид-иона к соседнему с трифенилфосфониевой группы положению, который легко гидролизует с образованием 5,6-дифтор-2-(трифенилфосфоний)-1,4-бензохинонил-3-енолята. Тем самым показано принципиальное отличие поведения в этой реакции фторанила от хлоранила, претерпевающего при действии трифенилфосфана только восстановление, и предложена интерпретация причин этого различия. Выявлена тенденция к увеличению вклада фосфанодефторирования в общий результат взаимодействия с увеличением полярности растворителя. Для реакции в диоксане и сульфолане показана возможность двукратного трифенилфосфанодефторирования фторанила, приводящего к соответствующему ди-(трифенилфосфоний)-диеноляту, который в случае реакции в сульфолане может присоединять третий эквивалент трифенилфосфана по карбонильной группе с последующим фосфанодеоксигенированием с образованием 2,4,6-трис(трифенилфосфоний)бензол-1,3,5-трис-олята. Установлено, что при нагревании полифторированных *орто*-(2-R-алкинил)-анилинов (R = Alk, Ph) в системах алифатический спирт – *пара*-толуолсульфокислота осуществляется конкуренция гидратации по тройной связи с образованием полифторированных 2-ациланилинов и циклизацию с образованием полифторированных по бензольному кольцу 2-R-индолов. Выявлена зависимость соотношения этих направлений реакции от набора заместителей в алкиниланiline. Полифторированные по бензольному кольцу 4-(2-аминофенил)-2-метилбут-3-ил-2-олы вслед за гидратацией гладко циклизуются в "one-pot" режиме, позволяя синтезировать этим путем фторированные по бензольному кольцу 2,2-диметил-2,3-дигидро-(1H)-хинолин-4-онов. Во всех случаях преобладающие продукты индивидуализированы и осуществлен синтез ряда ранее неизвестных и труднодоступных иными путями соединений указанных выше, представляющих значительный интерес в качестве «строительных блоков» для тонкого органического синтеза в интересах медицинской химии. Выявлены зависимости характеристик спектров ЯМР ^1H , ^{19}F and ^{13}C синтезированных соединений от их структуры. По результатам первичного тестирования ряд полифторированных производных 2,3-дигидро-(1H)-хинолин-4-она проявил противораковую активность.

Грант РФФИ № 14-03-00108. «Разработка подходов к синтезу полифторированных аренов, гетероаренов, хинонов и потенциально биоактивных соединений на их основе»

Изучены превращения широкого круга полифторированных 2-(R-алкинил)анилинов (R = C(CH₃)₂OH, CH₂OTHP, *n*-Bu, Ph) в спиртовых (AlkOH, где Alk = Me, Et, *n*-Bu)

средах в условиях кислотного (*para*-толуолсульфокислота) катализа и выявлена зависимость соотношения процессов гидратации и циклизации от набора заместителей. Обнаружено, что при R = C(CH₃)₂OH 2-(3'-окси-3',3'-диметилпропинил)анилины **1a–h** претерпевают гидратацию по тройной связи и возникают орто-ациланилины далее гладко циклизируются в "one-pot" режиме, с образованием полифторированных по бензольному кольцу 2,2-диметил-2,3-дигидро-(1H)-хинолин-4-онов **2a–i** с выходами 33–90%. Полученные соединения представляют интерес для тестирования на различные виды биологической активности. Установлено, что, в отличие от этого, при R = CH₂OTHP в системе спирт – *para*-толуолсульфокислота образуются функционализированные (*ortho*-аминополифторфенил)алкил кетоны **3(a–e)** – перспективные «строительные блоки» для сборки разнообразных труднодоступных иными путями полифторбензогетероциклических остовов, имеющих важное значение для тонкого органического синтеза в интересах медицинской химии. В ряде случаев наряду с кетонами образуются полифторированные по бензольному кольцу индолы. В тех же условиях при R = *n*-Bu и Ph индолы образуются в качестве преобладающих продуктов. Таким образом установлено, что в изученных условиях содействие заместителя R при тройной связи превращению полифторированных 2-(R-алкинил)анилинов в карбонильные соединения в конкуренции с индолизацией ослабевает в ряду C(CH₃)₂OH > CH₂OTHP > *n*-Bu ≥ Ph. Обнаружено, что эффект заместителя при тройной связи играет более важную роль как фактор, определяющий маршрут реакции, нежели влияние атомов фтора, стоящих в ароматическом кольце. Выявлены зависимости характеристик спектров ЯМР ¹H, ¹⁹F and ¹³C синтезированных соединений от их структуры (схема 6).

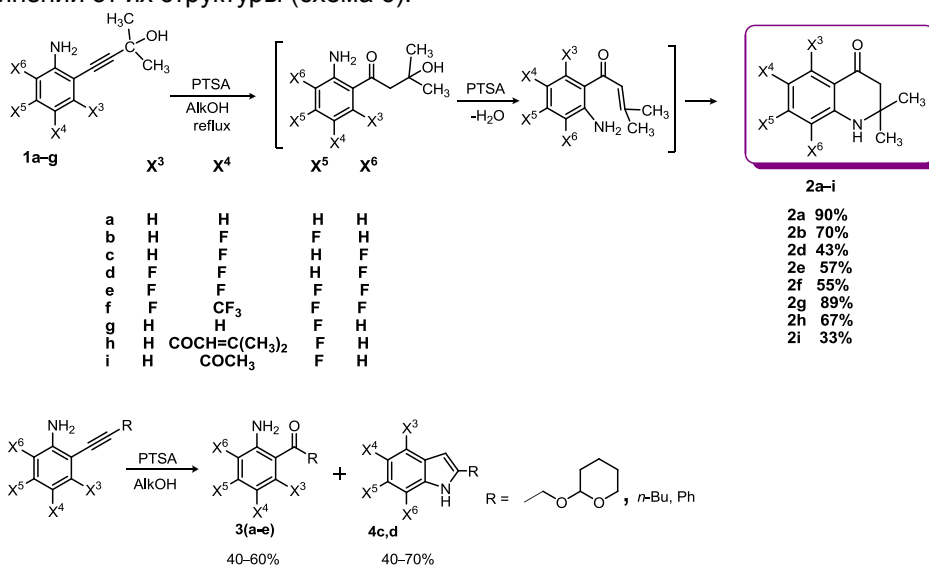


Схема 6

Установлено, что взаимодействие полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов с водным аммиаком осуществляется в интервале температур 100–150 °С как конкуренция замещения на аминогруппу атомов хлора в положении 2 и фтора в бензольном кольце с образованием в последнем случае смесей изомерных фторированных 2-хлорхинолинов, содержащих аминогруппу в бензольном кольце. Обнаружена тенденция к увеличению вклада канала аминодехлорирования в общий результат взаимодействия с перемещением атомов фтора из активированных гетероциклическим азотом положений в неактивированные и при переходе от жидкого к водному аммиаку. Разработаны условия разделения смесей продуктов реакции и индивидуализации всех основных и некоторых минорных продуктов с помощью метода ТСХ. Синтезировано 14 ранее неизвестных фторированных аминихинолинов. Выявлены закономерности, связывающие характеристики спектров ЯМР ¹⁹F полифторированных по бензольному кольцу аминихинолинов

с их структурой и составляющие основу для установления строения вновь синтезируемых соединений исследуемого типа (схема 7).

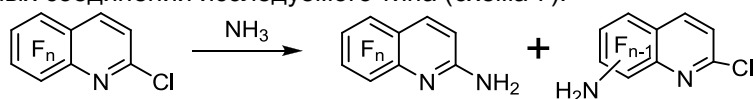


Схема 7

На примере реакций 4-бензил-5,7,8-трифтор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин-1-оксида (1), -диоксида (2), 4-бутил-5,7,8-трифтор-N,N-диметил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин-6-карбоксамид-1,1-диоксида (3) с метиламином и этилендиамином показано, что в соединениях с остовами 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин-6-карбоксамид-1,1-оксида и -1,1-dioxide наиболее активным в отношении нуклеофильной атаки является положение 8, а при использовании бифункционального нуклеофила является положение 7. Поскольку реакции (1) и (2) с этилендиамином, в отличие от (3), останавливаются на образовании продукта монозамещения, очевидно, что для его гетероциклизации необходима активация соседнего положения 7 электроноакцепторным заместителем. Показан аналогичный ход реакции соединений (1), (2) и (3) с фенолом, а их реакции с пирокатехином в присутствии поташа во всех случаях завершаются гетероциклизацией с формированием фрагмента бензодиоксина, что, в сравнении с реакциями 1 и 2 с этилендиамином, следует считать проявлением большей активности заряженного O⁻-нуклеофила по сравнению с нейтральным N-нуклеофилом. На примере взаимодействия 4-((2-хлорэтил)сульфонил)-2,3,5,6-тетрафтор-N,N-диметилбензамида (4) с гидразингидратом развиваемый подход впервые использован для построения остова 4-амино-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазина (схема 8).

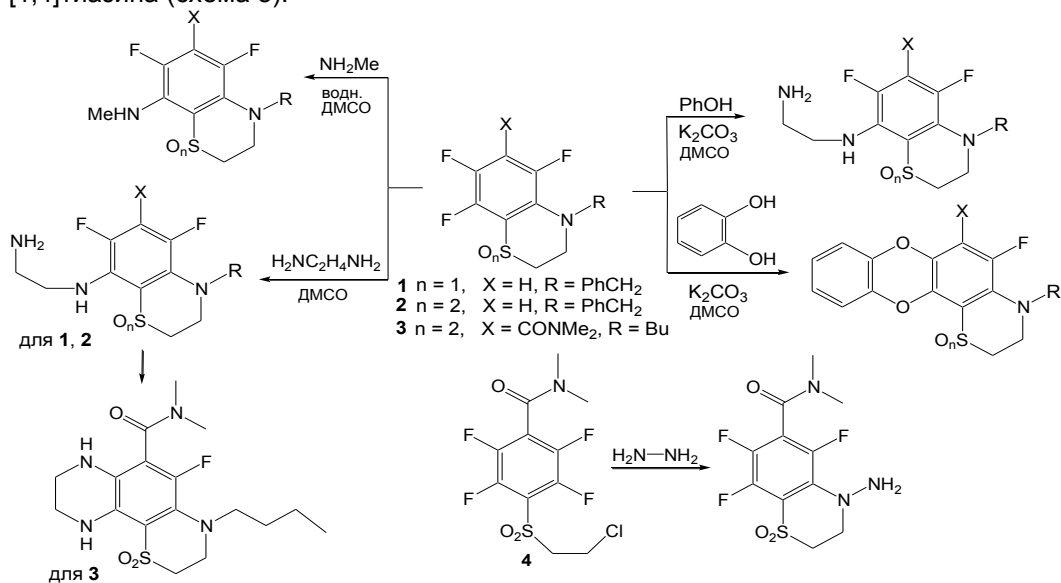


Схема 8

Установлена возможность дальнейших модификаций синтезированных ранее N-(пентафтор-1,4-нафтохинонил-2)аминокарбоновых кислот (1–3) по ω-карбоксовой группе на примере их превращения в соответствующие хлорангидриды (4–6) и далее *in-situ* в N,N-диэтиламиды или этиловые эфиры. Найдено, что, в отличие от этого, реакция кислоты (2) с тионилхлоридом приводит с высоким выходом к 2,5,6,7,8-пентафтор-3-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,4-нафтохинону (7), который при действии диэтиламина превращается в 2-(диэтиламино)-5,6,7,8-тетрафтор-3-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,4-нафтохинона (8) (схема 9).

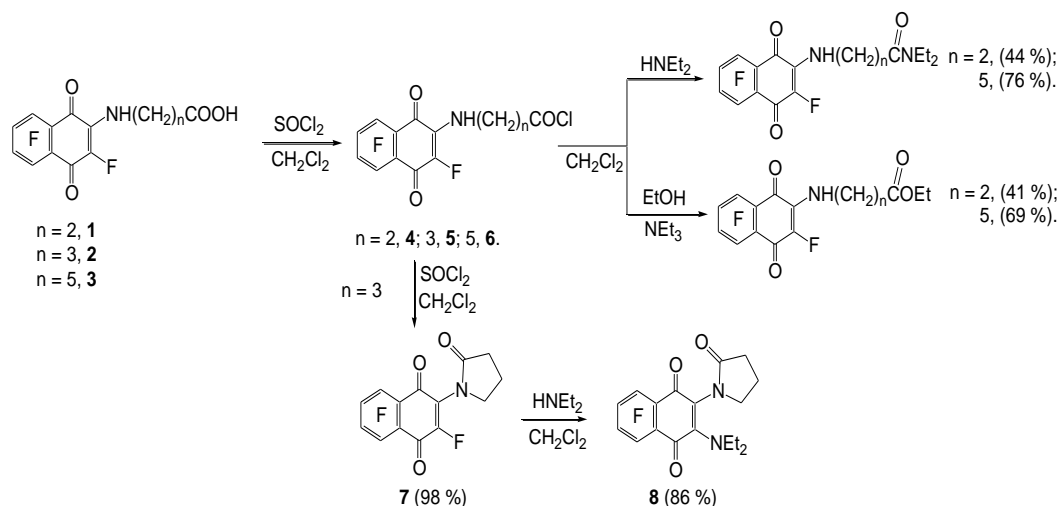


Схема 9

Показано, что взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона (**1**) с пирокатехином в присутствии триэтиламина в диоксане останавливается на стадии замещения одного атома фтора в хиноном фрагменте с образованием 3-(2-оксифенокси)-пентафтор-1,4-нафтохинона (**2**) (с выходом 24%). Проведение реакции в воде с добавкой ПАВ (додецилсульфат натрия) позволило гладко получить продукт гетероциклизации по хинонному фрагменту – дибензо[*b,e*]-7,8,9,10-тетрафторбензо[*b*]-[1,4]диоксин-6,11-диону (**3**) (выход 95%). Тем самым показана эффективность использования воды в качестве растворителя с добавкой ПАВ для превращений хинона (**1**) указанного типа и открыта возможность создания необходимой для проведения биологических испытаний библиотеки производных хинона (**3**), используя для его дальнейшей функционализации реакции электрофильного замещения по незамещенному бензольному кольцу и нуклеофильного замещения по тетрафторбензольному фрагменту. При изучении возможности повторной гетероциклизации по фторированному бензольному кольцу хинона (**3**) показано, что его взаимодействие с пирокатехином в присутствии K_2CO_3 в ДМСО при комнатной температуре в качестве основного продукта образуется хинон (**4**) (содержание в смеси ~80%) наряду с его изомерами. К аналогичному результату привела реакция цвиттерионного хинона (**5**) и с выходом 70% получен 6,11-дифтор-7,10-диоксо-9-(пиридиний-1-ил)-7,10-дигидробензо[*b*]дибензо[*b,e*][1,4]диоксин-8-олят (**6**). Таким образом, показано, что взаимодействие полифторированных нафтохинонов с пирокатехином является перспективным путем построения бензодиоксино-1,4-нафтохиноновых остовов, подверженных многообразным функционализациям с целью синтеза их потенциально биоактивных производных (схема 10).

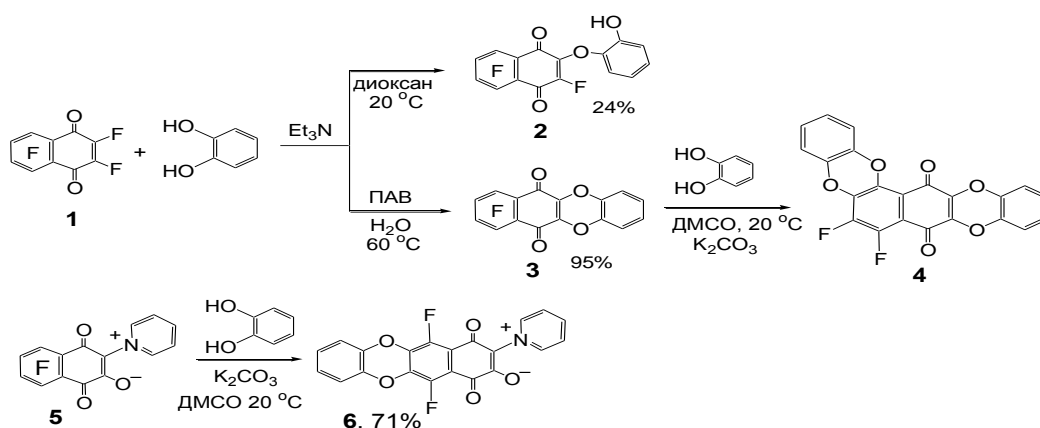


Схема 10

Показано, что при взаимодействии фторанила и 2-хлор-трифтор-1,4-бензохинона с трифенилфосфаном (PPh_3) реализуется конкуренция процессов нуклеофильного трифенилфосфанодифторирования и восстановления хинона, что отличает поведение в этой реакции указанных фторированные хиноны от хлоранила, претерпевающего при действии PPh_3 только восстановление (лит. данные). Предложено объяснение выявленного различия, основанное на представлениях о большей пространственной доступности и электрофильности атома углерода связи $\text{C}-\text{F}$ по сравнению с $\text{C}-\text{Cl}$. Проведение реакции без защиты от атмосферной влаги или обработка смеси продуктов водой приводят к образованию в качестве продуктов фосфанодифторирования цвиттерионных трифенилфосфонийхинониленололятов (1). Проведен анализ характеристик спектров ЯМР ^{19}F и ^{31}P этих соединений, подтвердивший представление об их хинонбетаиновой природе. С помощью спектроскопии ЯМР ^{19}F и ^{31}P в условиях тщательной защиты реакционной массы от влаги в качестве первичных продуктов замещения одного атома фтора зафиксированы аддукты (2), соответствующие ковалентному связыванию противоионов первично возникающих (1,4-бензохинонил-2)-трифенилфосфоний фторидов (3). Установлена чрезвычайно высокая чувствительность этих аддуктов к влаге с образованием в качестве продуктов гидролиза указанных выше бетаинов. В случае хлортрифторанила эти превращения реализуются как конкуренция процессов замещения структурно неэквивалентных атомов фтора с преимущественным замещением атома фтора в положении 6, что обусловлено более сильным электроноакцепторным влиянием 4- $\text{C}=\text{O}$ группы по сравнению с 1- $\text{C}=\text{O}$ группой. Выявлена тенденция к возрастанию вклада в суммарный результат реакции нуклеофильного замещения с возрастанием полярности растворителя в ряду использованных растворителей (бензол, диоксан, водный диоксан, метанол, диметилсульфоксид). С помощью спектров ЯМР ^{19}F показано, что в средах метанола и диметилсульфоксида устанавливается равновесие между полифторированными хиноном и (на примере метанола) циклогексадиеном (4), возникающим в результате нуклеофильного присоединения молекулы растворителя к карбонильной группе хинона. Учитывая высокую склонность полифторированных циклогексадиенов к нуклеофильному дифторированию, в общем случае это порождает неопределенность в отношении того, какая из двух находящихся в равновесии молекул претерпевает указанное превращение. Для реакций в диоксане и сульфолане выявлена возможность двукратного трифенилфосфанодифторирования фторанила, приводящего к соответствующему бис(трифенилфосфоний)диеноляту (5), который в случае реакции в сульфолане может присоединять третий эквивалент трифенилфосфана по карбонильной группе с последующим фосфанодифторированием с образованием 2,4,6-трис(трифенилфосфоний)бензол-1,3,5-трис-олята (6). (схема 11).

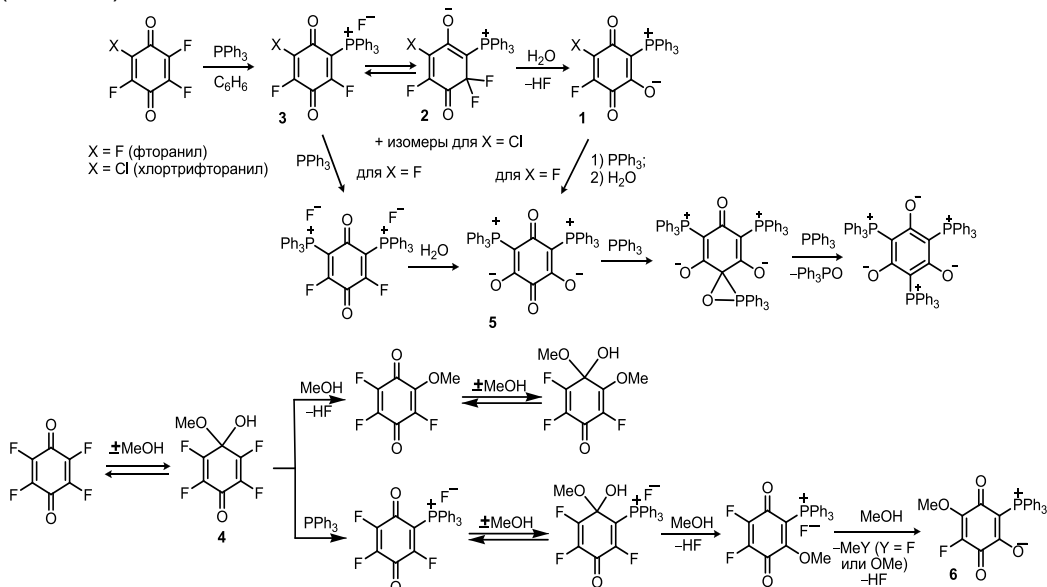


Схема 11

Получены данные первичного тестирования 12 полифторированных 1,4-нафтохинонов, содержащих в хиноном кольце фрагменты аминокислот, а также их этиловых эфиров и диэтиламидов на ростингибирующую активность по отношению к трем типам раковых клеток: клетки аденокарциномы человека (MCF-7), клетки миеломы человека (RPMI 8226) и эпителиальные раковые клетки гепатоцеллюлярной карциномы HEPG2 человека (HEP), а также к нормальным фибробластам мыши (LMTK) и клеткам китайского хомячка Ag 17 (AG). Все соединения проявили указанный тип активности, причем эфиры и диэтиламиды оказались более эффективными, чем сами кислоты. Изучены также мутагенная и антиоксидантная активности этих хинонов и установлено, что они не проявляют мутагенных свойств и способствуют снижению спонтанного или инициированного перекисью водорода мутагенеза. Предварительные результаты первичного тестирования 7,8,9,10-тетрафторбензо[b]дибензо[b,e][1,4]диоксин-6,11-диона и его 2-нитропроизводного на ростингибирующую активность по отношению к раковым клеткам миеломы человека (RPMI) и нормальным фибробластам мыши (LMTK) показали, что первое соединение подавляет рост раковых клеток при концентрациях, существенно меньших (в 10 раз), чем рост выбранных для сравнения нормальных клеток. Впервые обнаружена противораковая активность полифторированных по бензольному фрагменту индольного остова 2-фенилиндолов, что предопределяет целесообразность расширения круга соединений этого типа для проведения испытаний. В стадии первичного тестирования находятся 10 фосфорсодержащих 1,4-бензо-и-нафтохинонов.

Программа фундаментальных исследований ОХНМ РАН №5.1.

«Теоретическое и экспериментальное изучение природы химической связи и механизмов важнейших химических реакций и процессов»

Проект 5.1.7. «Строение и реакционная способность анионных интермедиатов восстановительной активации функционализированных цианаренов»

В развитие исследования механизма открытой исполнителями проекта реакции *пара*-цианфенилирования ароматических нитрилов дианионом терефталонитрила (ДА) методом $MP2/6-31+G^*$ выполнены расчёты энергетики и геометрии исходных ДА и бензонитрила (БН), комплекса с переносом заряда (КПЗ) между ними, первичного продукта кросс-сочетания бис-циклогексаденильного дианиона (бЦГДА) и продукта его частичной ароматизации 1-фенил-4-цианоциклогекса-2,5-диенильного аниона (ЦГДА). Установлено, что в газовой фазе наивысшей по энергии точкой на рассматриваемом участке пути реакции является исходное состояние $ДА^{2-}+БН$ (38 ккал/моль; здесь и далее относительно $КПЗ_{пар}$). Образование предреакционного комплекса стабилизирует систему на ~ 35 ккал/моль и приводит к образованию КПЗ в одной из двух возможных конформаций: $КПЗ_{пар}$ (кольца расположены коаксиально и плоскопараллельно на расстоянии между центрами ~ 3.0 Å) или немного более стабильной $КПЗ_{орт}$ (-3.1 ккал/моль; положение колец коаксиально и плоскоперпендикулярно, расстояние между ними ~ 3.1 Å). Попытка локализации переходного состояния (ПС) на пути от КПЗ к бЦГДА обнаружила седловую точку второго порядка. Одна из мнимых частот отвечает параллельному сдвигу компонентов КПЗ и образованию связи $C_{БН}^4-C_{ДА}^1$, вторая – взаимному повороту компонентов вокруг общей перпендикулярной оси. Можно полагать, что геометрия истинного ПС (его поиск продолжается) близка к найденной. Обнаружено, что бЦГДА может существовать по крайней мере в двух конформациях: в первой (-5.0 ккал/моль) двугранный угол $C_{БН}^4-C_{БН}^1-C_{ДА}^1-CN_{ДА}^4$ составляет $\sim 180^\circ$, во второй (-5.8 ккал/моль) $\sim 70^\circ$. Отщепление цианид иона от бЦГДА стабилизирует систему на ~ 52 ккал/моль, вероятно, протекает с низким активационным барьером или безбарьерно и является движущей силой всего процесса.

Азосочетанем азотированного 4-амино-2,3',4'-трициандифенила (**5**) с N,N-дибутиланилином получен 4-((4-(дибутиламино)фенил)диазенил)бифенил-2,3',4'-трикарбонитрил (**6**), охарактеризованный ИК, КР и электронными спектрами, данными ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии, ГХ-МС спектрометрии и исследованиями DSC, PCA, электронной и поляризационной оптической микроскопии (ПОМ). Электрохимическое

исследование показало способность азосоединения (6) образовывать стабильные катион-радикал, анион-радикал и дианион. При термографическом исследовании (6) обнаружены переходы от кристалла к жидкости при нагревании и от последней к более высокоплавкому чем кристаллический образец стеклу при охлаждении. При этом при плавлении кристаллического образца возникает капсула с оболочкой из стекла, которая расплавляется при дальнейшем повышении температуры. Очередность этих состояний и переходов между ними воспроизводятся, если стекло перекристаллизовать из этанола, в результате чего снова возникает кристаллический образец. Установлено, что азосоединение (6) во всех состояниях существует как *транс*-изомер. После РС облучения стекловидная пленка кристаллизуется. С помощью ПОМ обнаружена мезофазная структура кристаллизующейся стекловидной пленки.

Показано, что взаимодействие триметилсилилфосфинов PhRPSiMe₃ (1 R = Me, 2 R = Ph) с 1,2,3- (3), 1,3,5- (4) и с 1,2,4-трифторбензолами (5), гексафторбензолом (6), пентафторбензолом (7), октафтортолуолом (8) и пентафторпиридин (9) в бензольном растворе или без растворителя протекает как нуклеофильное фосфанодесфторирование, приводящее к соответствующим (дифторфенил)метилфенил- и –дифенилфосфинам. При этом субстратная и позиционная селективности реакций с трифторбензолами указывают на соотношение парциальных факторов скорости атомов фтора как заместителей $f_{o-F} > f_{m-F}$, что означает преобладание электроноакцепторного индукционного влияния *орто*-атома фтора над его резонансным электронодонорным влиянием и не соответствует представлениям о реализации общепринятого двухстадийного S_NAr механизма ароматического нуклеофильного замещения с интермедиатоподобным переходным состоянием (ПС). В результате выполненных квантово-химических DFT и MP2 расчетов получены указания на реализацию согласованного A_ND_N механизма с единственным ПС, отвечающим синхронности формирования связи С–Р и разрыва связи С–F и сохранению в значительной степени ароматичности остова. В целом соотношения рассчитанных для изомерных трифторбензолов энергий активации соответствуют экспериментально наблюдаемой субстратно-позиционной селективности. Рассчитанная для гексафторбензола величина энергии активации значительно ниже таковой для трифторбензолов, что согласуется с наблюдаемой в эксперименте относительной реакционной способности этих субстратов. Все ПС имеют заслоненную конформацию относительно формирующейся связи С–Р с *гош*-триметилсилильной группой. Расстояния между атомами Si и F составляют 3.5–4.0 Å, что означает отсутствие сколько-нибудь существенного взаимодействия между ними. В ПС расстояния С–F изменяются в интервале 1.42–1.50 Å, С–Р – 2.00–2.11 Å, в то время как в исходных фторбензолах длины связей С–F составляют 1.32–1.34 Å, а связей С–Р в образующихся арилфосфинах 1.85–1.87 Å. Поверхность потенциальной энергии вокруг ПС весьма полого, очевидно из-за эластичности связи С–Р, тем самым допуская легкую изменчивость структурных характеристик. Наблюдаемая тенденция к удлинению расстояния С–F при переходе от Me₂PSiMe₃ к MePhPSiMe₃ и Ph₂PSiMe₃ соответствует тому, что с дезактивацией реагента ПС становится более поздним. При переходе от трифтор- к гексафторбензолу расстояния С–Р в ПС удлиняются, а С–F сокращаются, что соответствует более раннему ПС для более активного субстрата. При детальном исследовании профиля реакции 1,3,5-трифторбензола с MePhPSiMe₃ установлено, что рассчитанное ПС ведет к промежуточному неглубокому минимуму, отвечающему структуре с пятикоординированным атомом фосфора, связанным с атомом фтора, а переход от этого интермедиата к конечным продуктам в результате высоко экзотермичного отщепления Me₃SiF связан с преодолением очень низкого энергетического барьера (рис. 1). Для более сильного нуклеофила Ph₂PLi установлено, что его реакция с 1,2,4-трифторбензолом, по крайней мере частично, протекает через промежуточное образование дегидробензола.

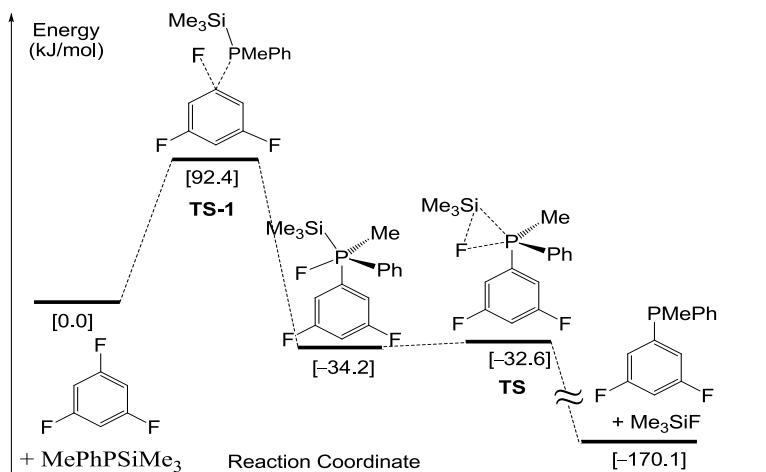


Рис. 1.

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 2 статьи, 8 тезисов докладов. Всего в лаборатории 10 сотрудников (в том числе: 1- д.х.н., 4 - к.х.н.).

Лаборатория промежуточных продуктов

Заведующий лабораторией - д.х.н. А.Я. Тихонов

Программа Фундаментальных научных исследований V.44. «Фундаментальные основы химии»

Проект V.44.1.13 «Механизмы ионных, ион-радикальных и радикальных органических реакций. Экспериментальное и теоретическое исследование строения и реакционной способности интермедиатов»

Пункт 7. «Изучение реакций аминирования (нуклеофильное замещение и присоединение) в растворе: влияние заместителей в субстрате и нуклеофиле на изменения активационных параметров и на скорость определяющую стадию»

Установлены закономерности изменения активационных параметров ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger в S_N2 , S_NV , Ad_N , S_NAg реакциях и реакциях с переносом ацильной группы с аминами в различных растворителях. Константы реакций $\delta\Delta H^\ddagger$ и $\delta\Delta S^\ddagger$, полученные из уравнений ΔH^\ddagger vs. σ и ΔS^\ddagger vs. σ , где σ – константы заместителей в ароматическом кольце нуклеофилов, позволяют количественно определить вклад изменений внутренней энтальпии $\delta\Delta H^\ddagger_{int}$, не зависящей от сольватации.

Найдены две линейных зависимости (1) и (2) внутренней энтальпийной константы $\delta\Delta H^\ddagger_{int}$ с константами реакции $\delta\Delta G^\ddagger$ или ρ для БНР, протекающих как по согласованному, так и ступенчатому механизму (рис. 1 и 2). Последний реализуется через интермедиат, стадии превращения которого в продукты могут быть скоростью определяющими. Отклонения от уравнений (1) и (2) дают возможность выявить реакционные серии, в которых имеет место изменение структуры переходного состояния или механизма реакции.

$$\delta\Delta H^\ddagger_{int} = (0.05 \pm 0.17) + (1.01 \pm 0.01)\delta\Delta G^\ddagger \quad (1)$$

$r 0.996, s 1.25, n 52$

$$\delta\Delta H^\ddagger_{int} = (-0.07 \pm 0.24) - (6.16 \pm 0.10)\rho \quad (2)$$

$r 0.993, s 1.73, n 52$

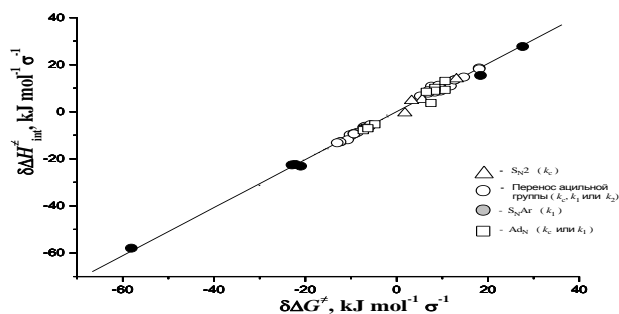


Рис. 1. Зависимость внутренней энтальпийной константы реакции $\delta\Delta H_{int}^\ddagger$ от константы реакции свободной энергии активации $\delta\Delta G^\ddagger$ для реакций S_N2 , S_NAr , Ad_N и реакций с переносом ацильной группы с аминами в различных растворителях

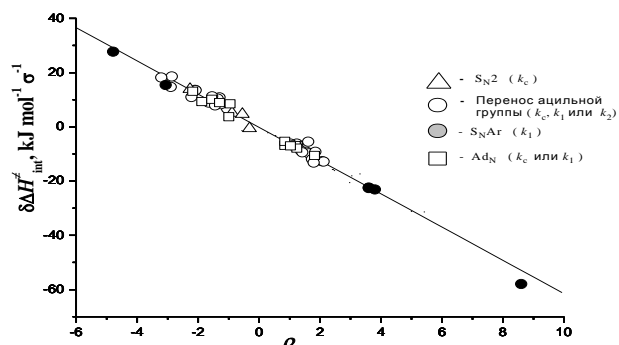


Рис. 2. Зависимость внутренней энтальпийной константы реакции $\delta\Delta H_{int}^\ddagger$ от константы реакции Гаммета ρ для реакций S_N2 , S_NAr , Ad_N и реакций с переносом ацильной группы с аминами в различных растворителях

Анализ кинетических данных на основании уравнений Бренстеда и Гаммета дал возможность установить единственную скоростьопределяющую стадию для БНР с аминами в растворе.

На основе изучения соотношений линейности свободных энергий для типичных бимолекулярных нуклеофильных реакций аминирования производных бензола в различных растворителях установлены критерии механизма и определена единственная лимитирующая стадия в механизме этих реакций. Две линейные зависимости констант реакции $\delta\Delta H_{int}^\ddagger$ с константами реакции $\delta\Delta G^\ddagger$ или ρ для БНР, протекающих как по согласованному, так и ступенчатому механизму, позволяют предсказание механизма.

Проведена работа по определению активационных параметров реакций переэтерификации R-замещенных фениловых эфиров бензойных кислот под действием 4-метоксифенола в присутствии карбоната калия в ДМФА. Найдены хорошие корреляции Гаммета с σ^0 -константами заместителя в уходящей группе, что указывает на отсутствие прямого резонансного взаимодействия заместителя в уходящей группе с реакционным центром. Наблюдаемые низкие значения коэффициентов Гаммета ρ_{LG} указывают на то, что отрыв уходящей группы происходит после стадии, определяющей скорость реакции. Значения коэффициентов Бренстеда β_{LG} демонстрируют слабое влияние заместителя в уходящей группе на реакционную способность R-замещенных фениловых эфиров бензойных кислот в исследуемой реакции. Показано, что реакция становится энтропийно контролируемой для электроноакцепторных заместителей в уходящей группе.



$R = H, 4\text{-CH}_3, 4\text{-Cl}, 4\text{-CN}, 4\text{-NO}_2$

$R' = 4\text{-CH}_3\text{O}$

ρ_{LG} 1.6, 1.3, 1.1

при 15, 24, 36 °С, соответственно

β_{LG} -0.2, -0.16, -0.13

$\Delta H^\ddagger < T\Delta S^\ddagger$ для электроноакцепторных заместителей в уходящей группе

Проект V.44.5.8 «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные»

Пункт 21. «Молекулярный дизайн и разработка методов синтеза перспективных парамагнитных агентов поляризации ядер в современных приложениях метода ДПЯ»

Оптимизированы методики синтеза диспироциклических нитроксильных бирадикалов ряда 3-имидазолина. Для получения высокоплавких термически устойчивых образцов бирадикалов, подходящих для проведения экспериментов РСА, разработана пошаговая стратегия синтеза модельных (не содержащих в арильном ядре функциональных группировок) спироциклических бирадикалов. На первой стадии получение нитроксида (**2**) осуществляли взаимодействие 1,2-гидроксиламинокетона (**1**) с 1,4-диоксаспиро-[4,5]дека-8-оном в насыщенном аммиаке метаноле в присутствии ацетата аммония при комнатной температуре, с последующим окислением соответствующего 1-гид-роксиимидазолина двуокисью марганца в хлороформе с суммарным выходом 60%. Снятие диоксолановой защиты с нитроксида (**2**), осуществленное в системе ТГФ/водн. соляная кислота 10% при 45 °С, привело к образованию кетопроизводного (**3**) с выходом 45%.

Поскольку НР являются сильными окислителями, проведение конденсации кетопроизводного (**3**) с 1,2-гидроксиламинокетонами невозможно, вследствие окисления последних до нитрозокетонов. Поэтому радикал (**3**) был предварительно восстановлен действием Zn/NH_4Cl в инертной атмосфере до соответствующего гидроксиламинопроизводного (**4**), взаимодействие которого с 1,2-гидроксиламинокетонами (**1**) в насыщенном аммиаке метаноле в присутствии ацетата аммония при 40 °С и окисление промежуточного имидазолина периодатом натрия в двухфазной системе хлороформ/вода привело к образованию бирадикалов *цис*-**5** и *транс*-**5** в соотношении 1:6.3, которые были разделены на индивидуальные изомеры методом колоночной хроматографии. Суммарный выход данного трёхстадийного превращения составил 30%. (схема 1).

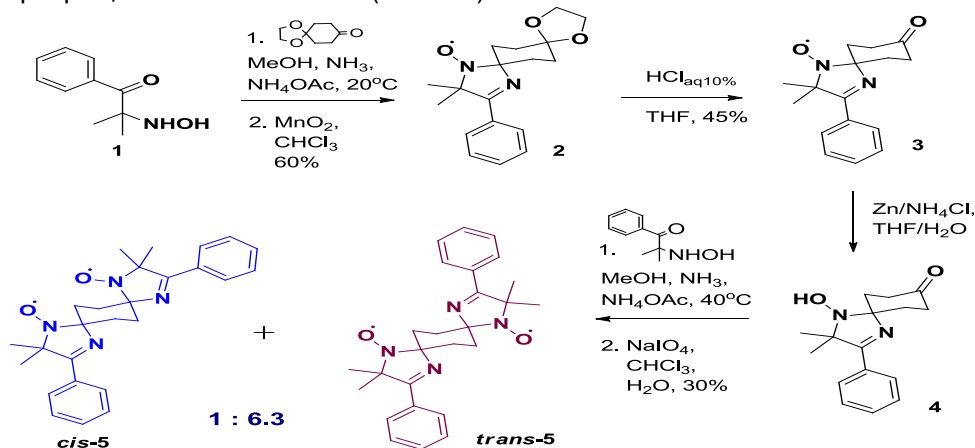


Схема 1. Синтез имидазолиновых трирадикалов на основе цианурхлорида

Нитроксид (7), содержащий в составе фенольную группировку, получен конденсацией 1-(4-гидроксифенил)-2-(гидроксиамино)-2-метилпропан-1-она (6) с циклогексаноном в метаноле, в присутствии ацетата аммония и последующим окислением промежуточного имидазолина двуокисью марганца в хлороформе с выходом 52%. Взаимодействием 3-х эквивалентов водного раствора фенолята нитроксид (7) с цианурхлоридом в ацетоне с выходом 60% синтезирован С-3 симметричный трирадикал (8) (схема 2).

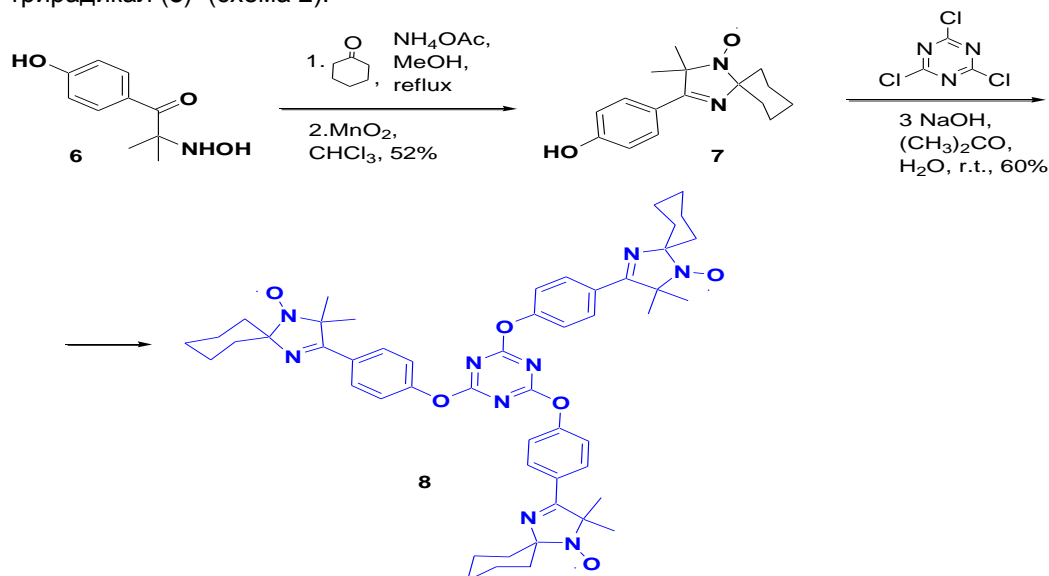


Схема 2. Синтез имидазолиновых трирадикалов на основе цианурхлорида

Строение трирадикала (8) было подтверждено данными ЭА, ИК- и ЭПР-спектрами, в том числе и методом РСА (рис. 3).

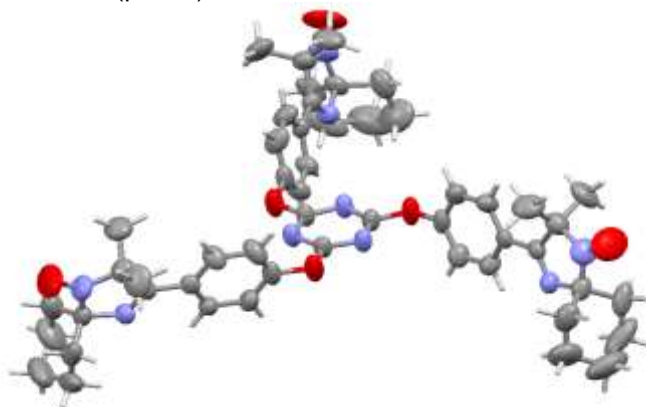


Рис. 3

Конденсация коммерчески доступного 4-(4-гидроксифенил)циклогексанона с 1-(4-бензилоксифенил)-2-(гидроксиамино)-2-метилпропан-1-оном (9) в насыщенном аммиаке метаноле в присутствии ацетата аммония при комнатной температуре привела к образованию *транс*-е-е изомера имидазолина (10) (выход 83%), пространственное строение которого было подтверждено данными ЯМР-спектроскопии. Окисление имидазолина (10) диоксидом марганца в хлороформе смеси привело к радикалу (11) (выход 72%). Ацилирование нитроксид (11) 3,4,5-трис(додецилокси)бензойной кислотой (ТДБК) в условиях реакции Мицунобу позволило получить радикал (12) с высоким выходом (схема 3).

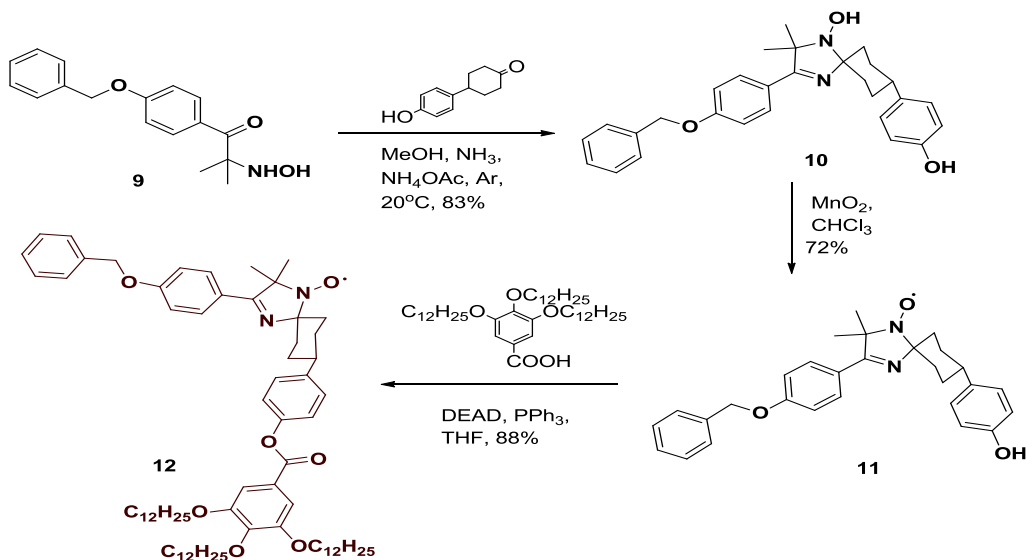


Схема 3

Ацилирование нитроксида (**13**) ТДБК в условиях реакции Мицунобу привело к образованию *транс*-изомер (**14**) с выходом 33%, пространственное строение которого было установлено путём анализа ЯМР-спектров его диамагнитного восстановленного производного – гидросиламина (**15**). Дебензилирование нитроксида (**14**) на Pd/C неизбежно сопровождается восстановлением радикального центра, поэтому для получения соответствующего радикала (**16**) полученный гидросиламин был окислен двуокисью марганца в хлороформе. Взаимодействие цианурхлорида с тремя эквивалентами фенолята нитроксида (**16**) привело к трирадикалу (**17**) с выходом 50%, содержащему мезогенные группировки (схема 4).

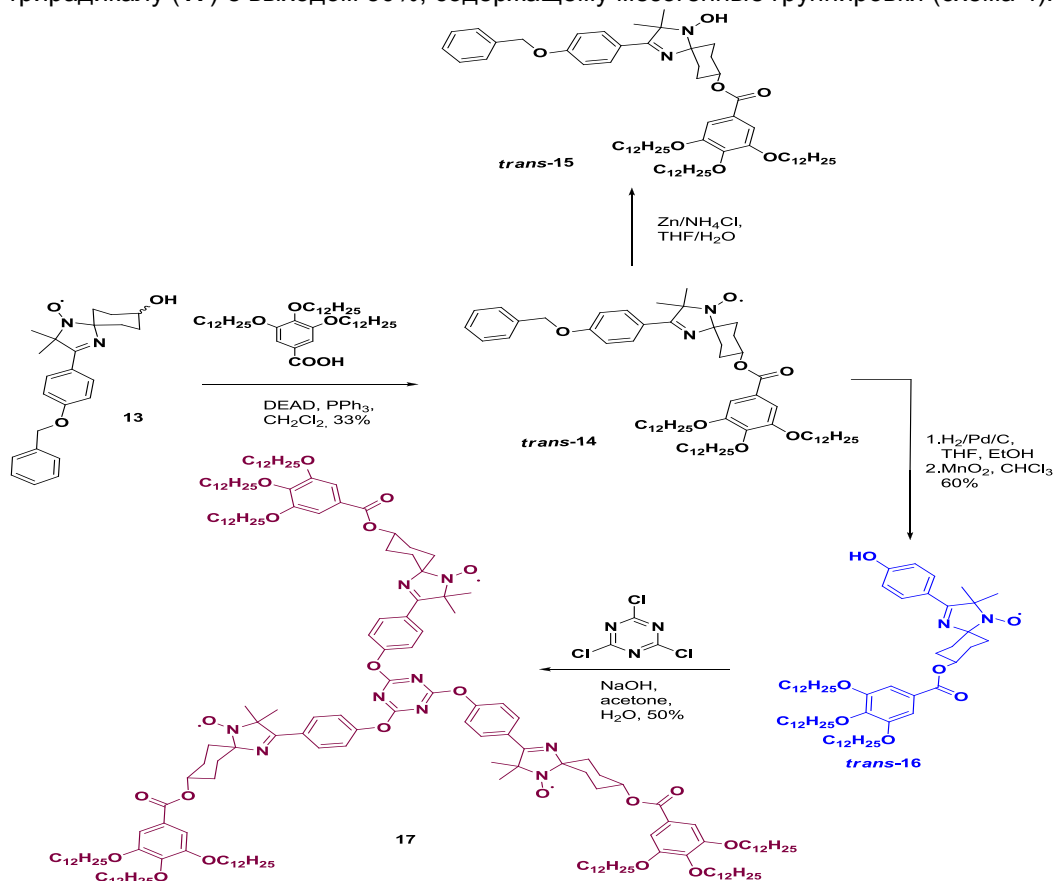
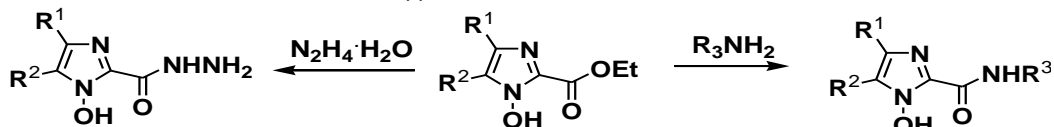


Схема 4

Пункт 22. «Разработка методов получения функциональных производных имидазол-2-карбоновых кислот»

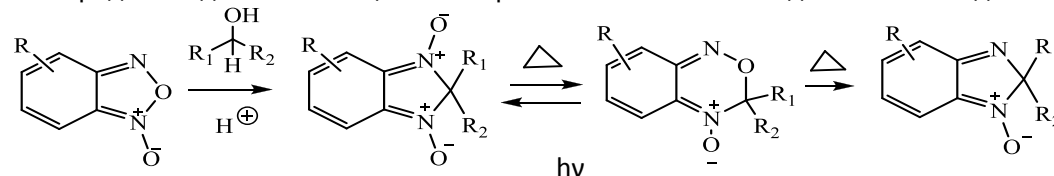
Взаимодействием этиловых эфиров имидазол-2-карбоновых кислот с аминами получены соответствующие амиды, которые представляют интерес как потенциальные биологически активные соединения.



Гидразиды имидазол-2-карбоновых кислот образуются с хорошими выходами при взаимодействии этиловых эфиров имидазол-2-карбоновых кислот с гидразин-гидратом.

Пункт 23. «Изучение свойств производных ряда 2H-бензимидазол-1,3-диоксидов»

Показано, что при взаимодействии бензофуроксанов со спиртами в серной или хлорной кислотах образуются 2H-бензимидазол-1,3-диоксиды. Установлено, что при нагревании последние перегруппировываются в 3H-бензо[1,2,5]оксадиазин-4-оксиды, которые проявляют фотохромные свойства, превращаясь при облучении обратно в 2H-бензимидазол-1,3-диоксиды. Выяснено, что введение электроноакцепторных заместителей в ароматическое кольцо увеличивает стабильность бензоксадиазинов. При нагревании бензоксадиазинов происходит отщепление атома кислорода оксадиазинового цикла и образование моно-N-оксида 2H-бензимидазола.



Междисциплинарный интеграционный проект № 1. «Синтез функциональных нитроксидов, ориентированный на создание новых магнитноактивных веществ и материалов»

На основе производных перфтор-*p*-гидроксибензальдегида и перфтортерефталевого диальдегида впервые получены перфторированные би- (18-20) и трирадикалы (21) Ульмановского типа (схема 5).

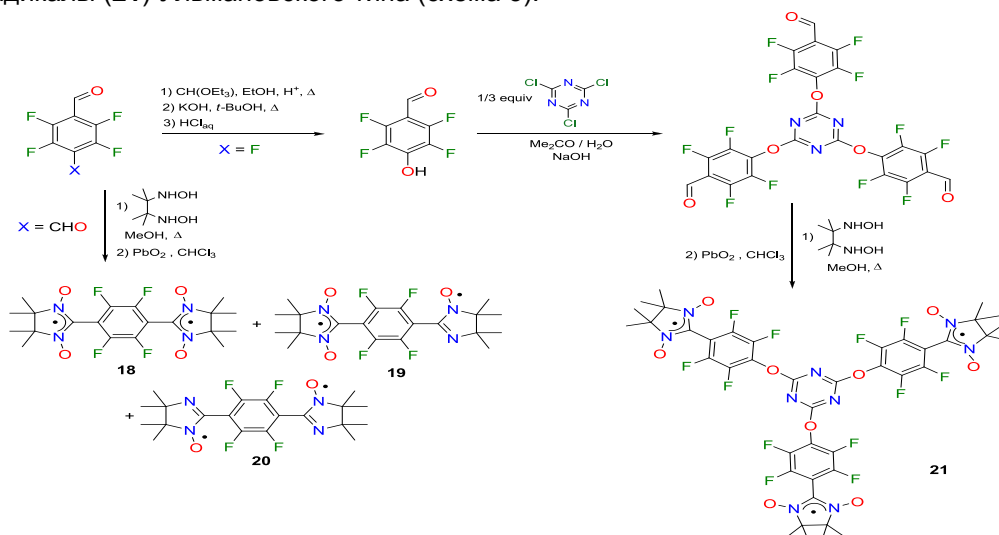


Схема 5

Наличие 4 атомов фтора в *орто*-положениях к гетероциклическому фрагменту 2-имидазолинового радикала (**18**) приводит к большему выведению бензольного кольца из сопряжения, что характеризуется значительной величиной торсионного угла между плоскостями циклов ($\sim 55^\circ$) (рис. 4), и как следствие, значительным уменьшением энергии антиферромагнитного обменного взаимодействия между парамагнитными центрами до $J/k_B = -9.8$ К (в нефторированном аналоге эта величина $J/k_B = -50$ К).

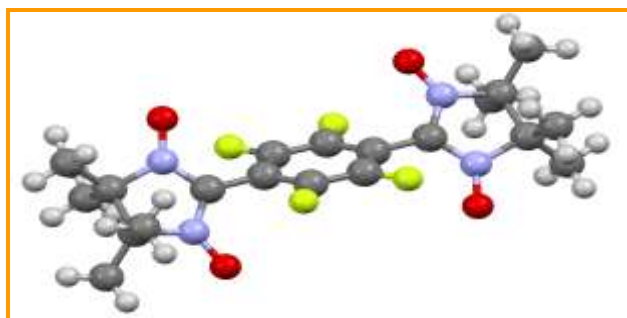


Рис. 4

Предложен подход к синтезу новых гибридных феноксил-нитроксильных (ФН) радикалов, содержащих спироциклическую группировку (**22**), для этого был разработан способ синтеза исходного гидроксиламинокетона (**23**). Конденсация (**23**) с 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксibenзальдегидом в присутствии ацетата аммония привела к 3-имидазолу (**29**), окисление которого двуокисью марганца, позволило получить 4*H*-имидазол-*N*-оксид (**30**). Гибридный ФН радикал (**22**) образуется количественно при окислении имидазола (**30**) диоксидом свинца (схема 6).

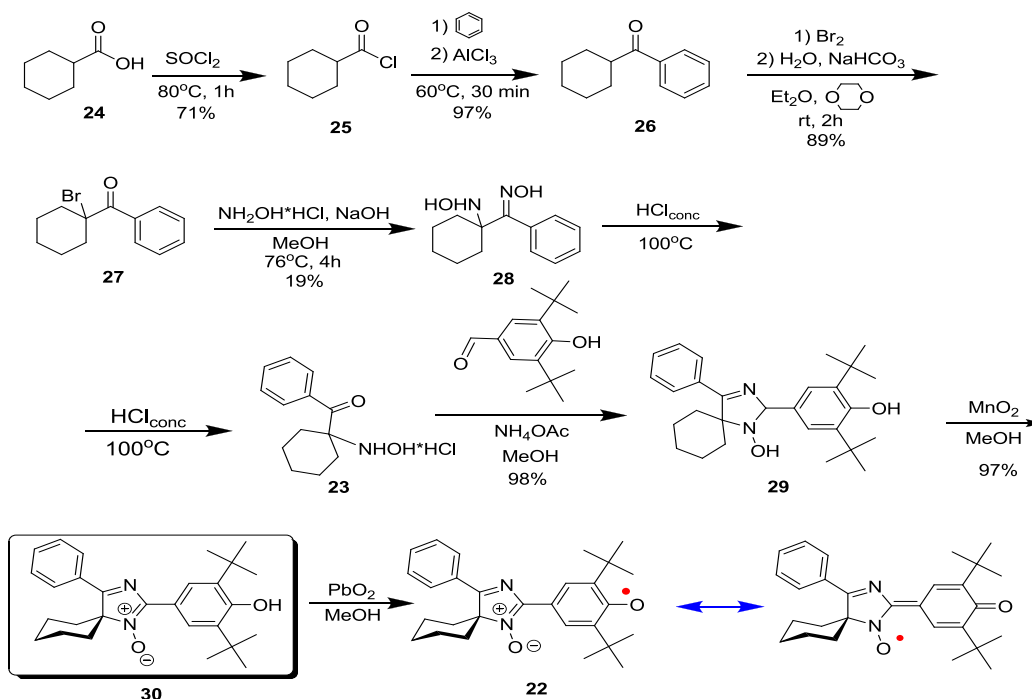


Схема 6.

Подобным образом получен гибридный ФН радикал (**36**), имеющий защищенную фенольную ОН-группу в *пара*-положении 4-арильной группы (схема 7).

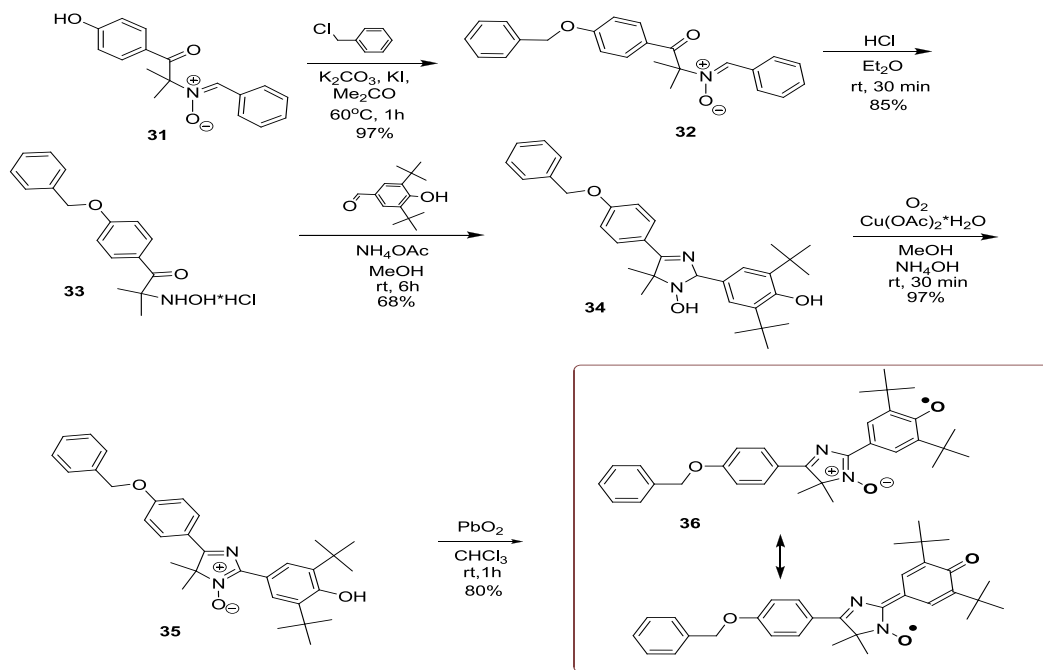


Схема 7.

Строение радикала подтверждено методами элементного анализа, спектрами ЯМР ^{13}C и ^1H (соединение **34**) и РСА (рис. 5).

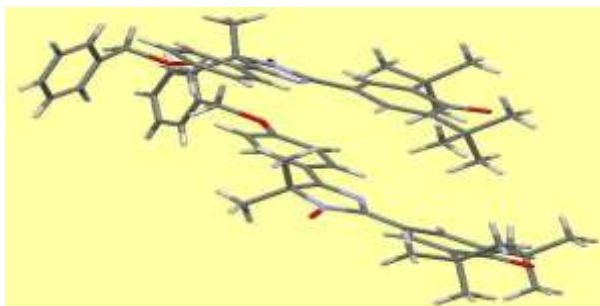


Рис. 5. Взаимное расположение двух молекул гибридного радикала (**36**) в кристалле

Аналогичная схема синтеза была использована для получения 4*H*-имидазол-*N*-оксида (**37**), содержащего тетрафторарилфенольную группировку в положении 2 гетероцикла (схема 8). Попытки трансформации имидазола (**37**) в гибридный радикал действием различных гетерогенных окислителей – MnO_2 или PbO_2 в различных растворителях пока не привели к успеху.

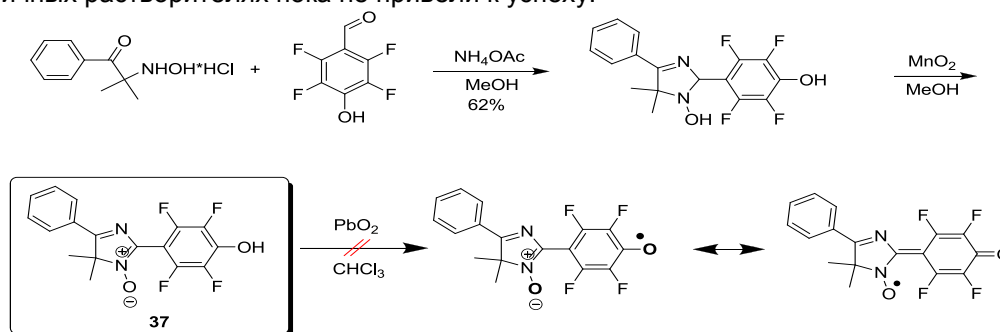
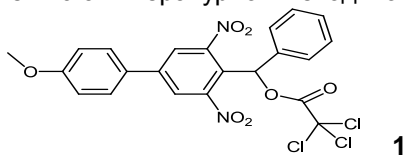


Схема 8

Междисциплинарный интеграционный проект № 138

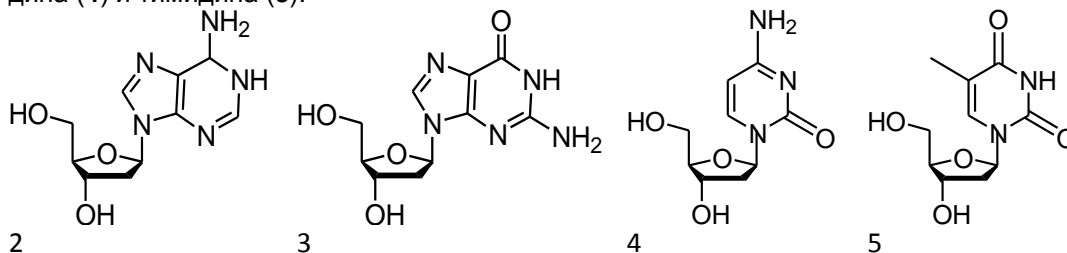
I. Фотокислота с трихлорацетильной группой

Улучшена методика синтеза фотокислоты (1), позволяющая получать её с более высоким выходом по сравнению с литературной методикой.

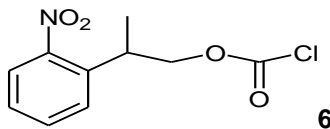


II. Интермедиаты для олигонуклеотидного синтеза

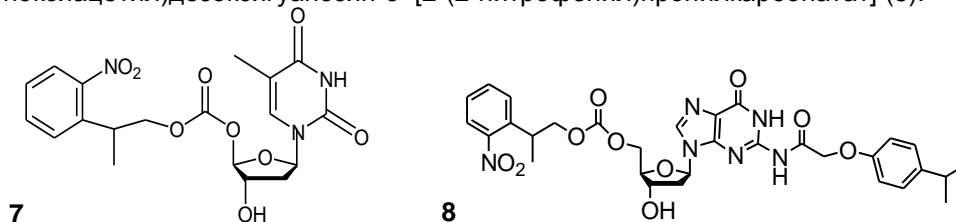
Проведен синтез производных дезоксиинуклеозидов, содержащих фотолабильную группу с использованием дезоксиаденозина (2), дезоксигуанозина (3), дезоксицитидина (4) и тимидина (5).



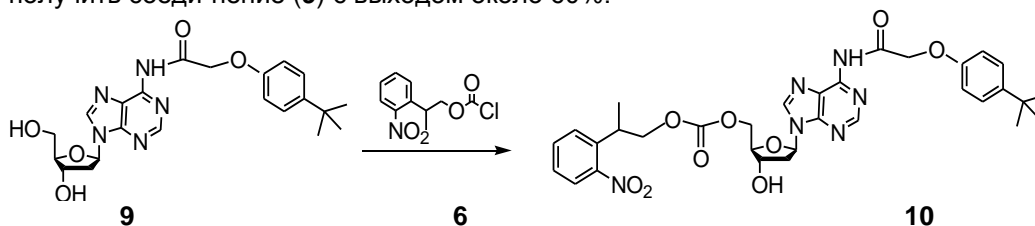
Для введения фотолабильной группы был использован 2-(2-нитрофенил)пропоксикарбонилхлорид (6).



Получены 5'-O-(2-(2-нитрофенил)пропоксикарбонил)тимидин (7) и N2-(4-изо-пропилфеноксиацетил)дезоксигуанозин-5'-[2-(2-нитрофенил)пропилкарбонат] (8).

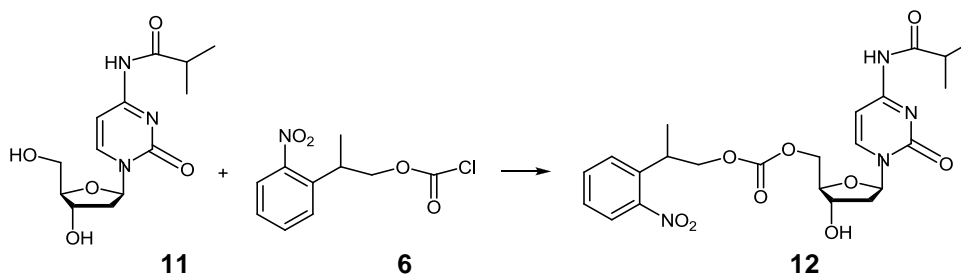


Соединение (9) легко дезацилируется в условиях колоночной хроматографии на силикагеле. В связи с этим синтез этого соединения проводили в условиях пониженной влажности, а для уменьшения времени контакта вещества с силикагелем для очистки использовали метод флеш-хроматографии. Это позволило получить соединение (9) с выходом около 60%.



Ацилирование соединения (9) карбонилхлоридом (6) в условиях пониженной влажности и очистки полученного продукта в режиме флеш-хроматографии привело к целевому продукту (10) с выходом 44%.

Ацилирование соединения (11) карбонилхлоридом (6) в хлористом метиле в присутствии большого избытка пиридина позволило провести реакцию в гомогенных условиях и получить соединение (12).



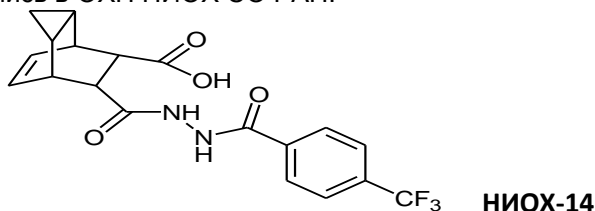
Федеральная целевая программа.

«Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации», Договор № НИОХ-14/14 с ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»

«Разработка методик анализа и контроля качества и синтез химической субстанции для создания и проведения доклинических исследований готовой лекарственной формы препарата НИОХ-14»

Синтезированы и отправлены на испытания на противовирусную активность более 20 новых соединений.

Синтез, разработка методики анализа и контроля качества лекарственной формы НИОХ-14 проводились в ОХП НИОХ СО РАН.



В 2014 году опубликовано в научных журналах: 12 статей, 1 обзор, 11 тезисов докладов.

Всего в лаборатории 10 сотрудников (в том числе: 2 - д.х.н., 5 - к.х.н.).

Лаборатория терпеновых соединений

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. А.В. Ткачев

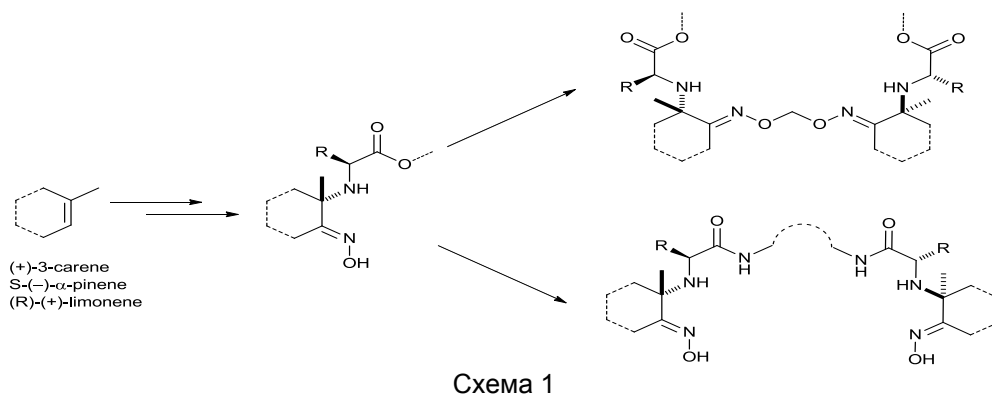
Программа Фундаментальных научных исследований V.44.

«Фундаментальные основы химии»

Проект V.44.5.8. «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные»

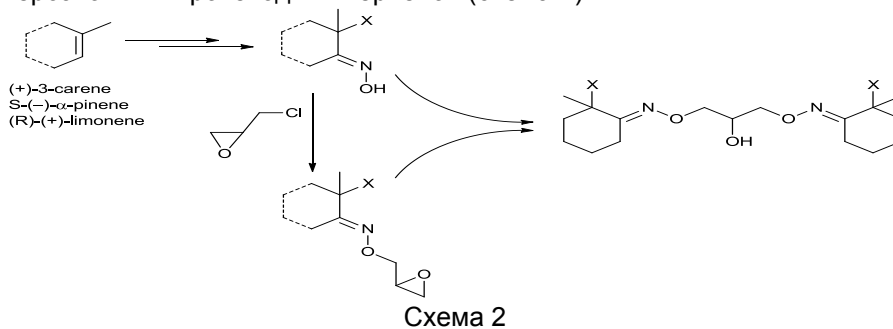
Пункт 27. «Исследование реакций получения гибридных хиральных C_2 -симметричных терпенаминокислотных макроциклов»

Разработаны два метода синтеза C_2 -симметричных гибридных производных содержащих в своей структуре фрагменты природных аминокислоты и терпена. Первый метод заключается в сшивке молекул аминокислотных производных терпеновых оксимов по оксимным группам хлористым метиленом в условиях межфазного катализа. Второй метод состоит в сшивке исходных соединений через карбоксильные группы фрагментов аминокислот при действии диаминов с образованием α,ω -бис-амидов. С использованием этих подходов синтезирован ряд хиральных гибридных C_2 -симметричных молекул, содержащих фрагменты различных аминокислот и монотерпеновых соединений (схема 1).



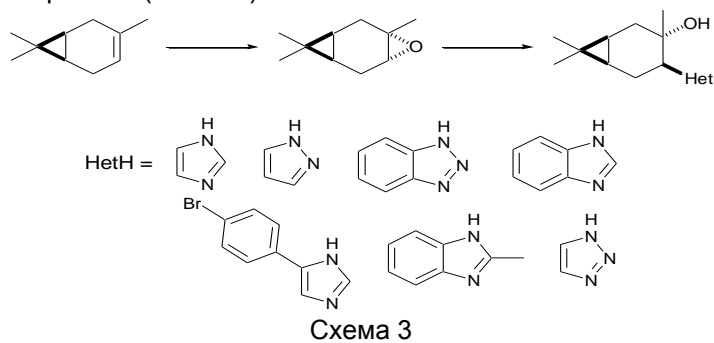
Пункт 28. «Исследование эпихлоргидрина и 1,3-дихлорпропанола-2 как линкеров в схемах дизайна полигетероатомных производных терпенового ряда»

Изучено взаимодействие эпихлоргидрина и 1,3-дихлорпропанола-2 с α -замещенными оксимами ряда 3-карена, α -пинена, лимонена. Установлено, что лучшими условиями для сшивки двух α -замещенных оксимов эпихлоргидрином является система диметилформаид – гидроксид калия, приводящая к образованию молекул, содержащих два остатка терпена, соединенных фрагментом глицерина. С использованием этой методики был синтезирован широкий ряд новых хиральных полигетероатомных производных терпенов (схема 2).



Пункт 29. «Изучение микроволновой активации в синтезе хиральных производных 3-карена»

Изучено взаимодействие *транс*-эпоксида 3-карена с имидазолом, пиразолом, бензотриазолом, бензимидазолом, 1,2,3-триазолом, 2-метилбензимидазолом, 5-(4-бромфенил)-1*H*-имидазолом, 3,5-диметилпиразолом. Установлено, что реакция протекает при микроволновом нагреве как в растворителе (метанол, этанол), так и в чистом виде при использовании в качестве нуклеофилов анионов соответствующих гетероциклов, наличие заместителей в *орто*-положении к нуклеофильному центру затрудняет протекание реакции и уменьшает выход целевых соединений. На основании полученных данных разработан метод синтеза α -гетарил-замещенных производных 3-каренола (схема 3).



Пункт 30. «Изучение синтетических методов построения конденсированных пинопиридов на основе оксима пинокарвона и енаминов карбонильных и 1,2-дикарбонильных соединений»

Разработан конвергентный метод построения хиральных пинопиридов с донорным лигандным фрагментом бипиридила, исходя из природного α -пинена и 1,2-дикетонов. Разработанный метод позволяет получать хиральные лиганды бипиридинового типа с переменной длиной дополнительной линкерной группы, контролирующей конформационную подвижность бипиридинового фрагмента (схема 4).

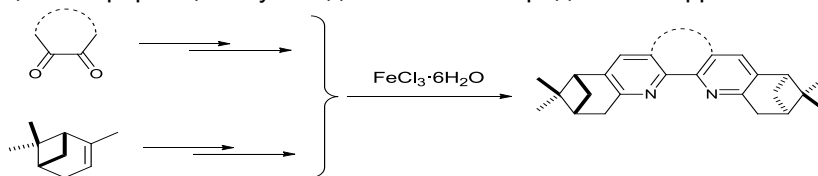


Схема 4

Пункт 31. «Изучение нитрозохлоридов в качестве алкилирующих реагентов в реакциях с цианидами»

Изучено взаимодействие нитрозохлоридов природных монотерпеновых углеводородов α -пинена, 3-карена и лимонена с органическими и неорганическими цианидами – донорами циан-ианиона. Показано, что реакция нитрозохлоридов с избытком ацетонциангидрида, используемого в качестве реагента и растворителя, в присутствии карбоната натрия при комнатной температуре стереоселективно с высоким выходом даёт продукты замещения атома хлора на циано-группу с образованием α -цианзамещённых оксимов. На основе изученной реакции разработаны методы синтеза новой группы хиральных терпеновых α -цианзамещённых оксимов ряда пинана, каран и лара-ментана (схема 5).

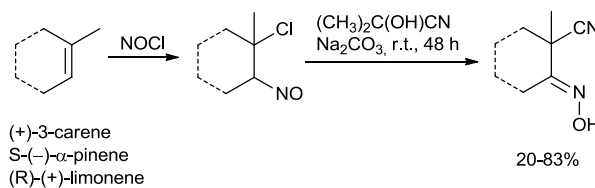


Схема 5

Программа Фундаментальных научных исследований V.46.

Проект V.46.5.4. «Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды»

Пункт 5. «Адаптация методов двумерной хромато-масс-спектрометрии для хироспецифического анализа летучих растительных веществ»

Разработаны методики определения энантиомерной чистоты отдельных компонентов сложных смесей летучих природных соединений с использованием двумерной газовой хроматографии с параллельным детектированием масс-селективным и пламенно-ионизационными детекторами. На примере анализа монотерпеновых компонентов показана эффективность и достаточно высокая чувствительность метода. С применением разработанных методик выполнен хироспецифический анализ экстрактов хвойных растений и определены соотношения энантиомеров основных компонентов. Полученные данные хорошо согласуются с результатами выполненных ранее анализов в одномерном варианте.

Пункт 6. «Фитохимическое изучение алкалоидоносных растительных объектов, представляющих потенциальный интерес для медицины с использованием физических методов активации экстракционных процессов выделения растительных веществ» (микроволновая, ультразвуковая и механохимическая активация)

Изучен состав алкалоидов мака Куваева (*Papaver kuvajevii* Schaulo et Sonnikova) – эндемика Западного Саяна. Показано, что основными алкалоидами этого вида мака являются амуренсинин и мекамбридин (=ореофилин). Изучено взаимодействие лапаконитина с поверхностью адсорбентов. Обнаружено, что в условиях механохимической активации в присутствии окиси алюминия лапаконитин разрушается с разрывом сложноэфирной связи, распадалась на лапаконин и N-ацетилантрапиловую кислоту. Механохимическая активация в присутствии силикагеля в тех же условиях не приводит к разрушению лапаконитина. Установлено, что совместная механическая обработка растительного сырья при экстракции хлороформом позволяет повысить выход лапаконитина и увеличить селективность его извлечения.

Грант РФФИ 13-03-00600-а «Исследование вторичных метаболитов терпеновой природы – ключевых промежуточных продуктов важнейших биологически активных веществ в растениях флоры Сибири»

Для уточнения данных по содержанию прохамазуленовых сесквитерпеновых лактонов разработан протокол анализа, который включает ряд процедур экстракции, хроматографического разделения и спектроскопических исследований. Разработанный протокол был применён к анализу экстрактов и фракций экстрактов трёх видов полыни, дающих эфирное масло с высоким содержанием хамазулена (*Artemisia pontica*, *Artemisia jacutica* и *Artemisia macrocephala*).

Выполняя анализ энантиомерной чистоты цембрена в различных продуктах, получаемых из кедра сибирского (живица, продукты вакуумной разгонки живицы, эфирные масла из хвойной лапки, продукты холодной экстракции), мы обнаружили, что содержание цембрена в исследуемых материалах не является постоянным, а для одинаковых и даже одних и тех же образцов сырья драматическим образом зависит от продолжительности и условий хранения сырья перед началом пробоподготовки, от способа извлечения суммы терпеноидов. Всё это может свидетельствовать о том, что цембрен не является нативным компонентом кедра, а образуется на одном из этапов пробоподготовки и/или анализа. Результаты анализа большого количества образцов показал, что: 1). нативным метаболитом цембранового ряда является не цембрен, а изоцебророл – соответствующий спирт; 2). содержание цембрановых углеводов в исследуемых экстрактах составляет от 1/20 до 1/100 от содержания изоцебророла; 3). поскольку известно, что дегидратация изоцебророла приводит к смеси цембрена и изоцебрена, можно предположить, что даже то малое количество цембрена и изоцебрена в экстрактах появляется в ходе вторичных процессов; 4). неоцебророл является нативным продуктом.

Выполнен групповой анализ сесквитерпеновых лактонов в образцах полыни Понтийской (*Artemisia pontica* L.), произрастающей в различных точках ареала на территории Южной Сибири. Показано, что общее содержание и компонентный состав сесквитерпеновых лактонов, во-первых, сильно отличается для южно-сибирских и европейских популяций, во-вторых, заметно отличается для растений из разных точек ареала на территории Южной Сибири (прохамазуленовые гваянолиды обнаружены в образцах растений степных равнин – Барабинской низменности и Кулундинской равнины, прохамазуленовые гваянолиды отсутствуют в образцах растений из южных предгорий Рудного Алтая).

Выполнен анализ массива образцов эфирных масел растений Южной Сибири и сопредельных территорий, насчитывающую в настоящее время 845 образцов (<http://web.nioch.nsc.ru/siboils/>), на предмет содержания гермакрановых соединений ((гермакрен D, бициклогермакрен, гермакрен А, гермакрен В, гермакрадиен-4-ол,

гермакрадиен-6-ол, гермакрон). Найдено 488 образцов эфирных масел, в которых содержание хотя бы одного из приведённых выше компонентов составляло не ниже 1.00%. Показано, что общее содержание гермакранов, их качественный состав и соотношение компонентов не являются случайными, а носят отчетливо выраженный видоспецифический характер.

Грант РФФИ 14-03-10001-к «Научный проект проведения экспедиционных исследований по сбору растительного сырья для изучения вторичных метаболитов – ключевых промежуточных продуктов биологически активных веществ в растениях флоры Сибири»

Место проведения экспедиции: Томская область (Молчановский район), Новосибирская область (Колыванский, Тогучинский и Маслянинский районы), Кемеровская область (Кемеровский и Ижморский районы), Алтайский край (Змеиногорский район), Красноярский край (Новоселовский район), Республика Алтай (Шебалинский и Онгудайский районы) и Республика Хакасия (Аскизский район). Собраны 34 образца растений нескольких видов и хеморас тысячелистников (*Achillea asiatica* Serg. и *Achillea millefolium* L.) и полыней (*Artemisia pontica* L. и *Artemisia macrocephala* Jacq. ex Bess.), выявленных ранее в качестве источников эфирного масла с высоким содержанием хамазулена.

В полевых условиях для всех собранных образцов сырья выполнена экстракция водно-спиртовыми растворами с целью консервации набора вторичных метаболитов для их последующего изучения в лабораторных условиях.

В полевых условиях на всех собранных образцах сырья проверен разработанный нами ранее в лаборатории экспресс-метод обнаружения сесквитерпеновых лактонов – прохамазуленов в свежесобранном сырье. Как показало последующее сравнение с результатами инструментального анализа образцов экстрактов, приготовленных из этих же образцов в полевых условиях, в 33 из 34 случаев данные, полученные экспресс-методом в полевых условиях совпали с данными лабораторного обнаружения. Единственный образец, в котором в полевых условиях не удалось определить прохамазулены, содержал исследуемые соединения в очень малом количестве. Таким образом, показано, что разработанный способ пригоден для полевого экспресс-тестирования растительного сырья на содержание значимых количеств прохамазуленовых соединений.

Собраны 56 образцов (пробы живицы, различные части растения – побеги, кора, генеративные органы в различных стадиях развития) кедра сибирского (*Pinus sibirica* Du Tour) из различных точек ареала, различающихся условиями произрастания кедра (высотные пояса от 70 до 2000 м над уровнем моря, от заболоченных южно-сибирских пойменных лесов до верхней границы тайги). Подготовлены и законсервированы суммарные экстракты для дальнейших исследований в лабораторных условиях.

Все собранные образцы сырья сопровождаются гербарными образцами (voucher specimen), подготовленными в установленном порядке и депонированными в Гербарии Центрального сибирского ботанического сада СО РАН.

Проект 140. Интеграционной программы СО РАН «Структура и климатически обусловленная динамика разнообразия 5-хвойных сосен России»

Отработана техника выполнения полного анализа летучих и условно летучих метаболитов кедровой живицы с использованием комплекса хроматографических методов для минимизации образования артефактов и получения достоверных данных о составе нативных компонентов.

С использованием отработанных приемов выполнен полный анализ кислот и нейтральных компонентов живицы кедра сибирского (*Pinus sibirica* Du Tour) селекционных образцов с плантаций клонов, отбираемых по урожайности и смолопродуктивности. Показано, что состав вторичных метаболитов является

общим для всех типов клонов, но существенно различается по количественному содержанию отдельных компонентов.

Договор 63-07/14 «Постполимеризационная in-chain модификация ДССК через стадию нитрозохлорирования»

Изучено взаимодействие модельного полимерного материала с электрофильными реагентами и реакции образующихся реакционноспособных аддуктов с различными нуклеофилами.

Установлены различия в реакционной способности функциональных групп на поверхности и внутри клубка полимерных молекул.

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 9 статей, 7 тезисов докладов. Всего в лаборатории 13 сотрудников (в том числе: 1 - д.х.н., 4 - к.х.н.).

Лаборатория физических методов исследования

Заведующая лабораторией - проф., д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская

Программа Фундаментальных научных исследований V.44.
«Фундаментальные основы химии»

Проект V.44.1.13 «Механизмы ионных, ион-радикальных и радикальных органических реакций. Экспериментальное и теоретическое исследование строения и реакционной способности интермедиатов»

Пункт 5. «Изучение необычной реакции образования долгоживущих дикатионов при взаимодействии монокатионов фенантренового ряда с диоксидом серы»

Установлена зависимость механизма реакции долгоживущих дикатионов при взаимодействии монокатионов фенантренового ряда с диоксидом серы от строения монокатиона.

Методом ЯМР ^1H , ^{13}C установлено, что долгоживущие 9,9-диметил-10-R-фенантреновые катионы ($\text{R} = \text{PhC}\equiv\text{C}$, Me, OH) (1), генерированные в кислотной системе $\text{HSO}_3\text{F}-\text{SbF}_5-\text{SO}_2\text{ClF}$, подвергаются реакции сульфенилирования сернистым ангидридом с образованием долгоживущих 7-дигидроксисульфо-9,9-диметил-10-R-фенантреновых дикатионов (2). Скорость реакции уменьшается в ряду: Me > $\text{PhC}\equiv\text{C}$ > OH. Ключевой стадией механизма этой реакции является присоединение молекулы сернистого ангидрида к протонированным формам фенантреновых катионов (схема 1).

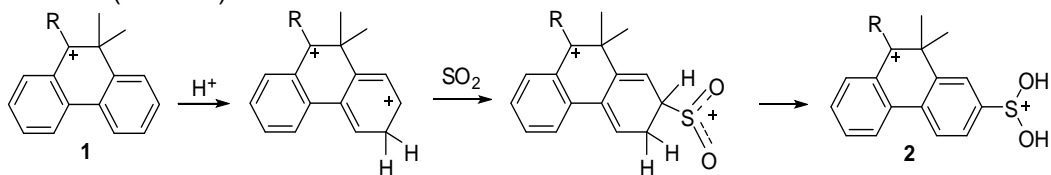


Схема 1

Пункт 8. «Электрохимические исследования и разработка синтетических подходов к функциональной модификации фторзамещенных антрахинонов с целью их потенциального применения в биоэлектрохимических технологиях в качестве электрохимических репортерных групп»

Получены данные о потенциалах и обратимости электрохимического восстановления фторзамещенных антрахинонов и их производных в апротонных растворителях, воде и их смесях, проведена оценка устойчивости одноэлектронно восстановленных форм и исследование их электронного строения методами ЭПР-спектроскопии в сочетании с квантовохимическими расчетами. Проведен отбор

наиболее подходящих соединений с целью модификации ими целевых олигонуклеотидов.

Методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) изучено электрохимическое восстановление (ЭХВ) и измерены соответствующие восстановительные потенциалы 1,2,3,4-тетрафтор-9,10-антрахинона (**1**), 1-пиперидин-2,3,4-трифтор-9,10-антрахинона (**2**) и 2-пиперидин-1,3,4-трифтор-9,10-антрахинона (**3**) в ДМФА, MeCN и их бинарных смесях с водой (схема 2).

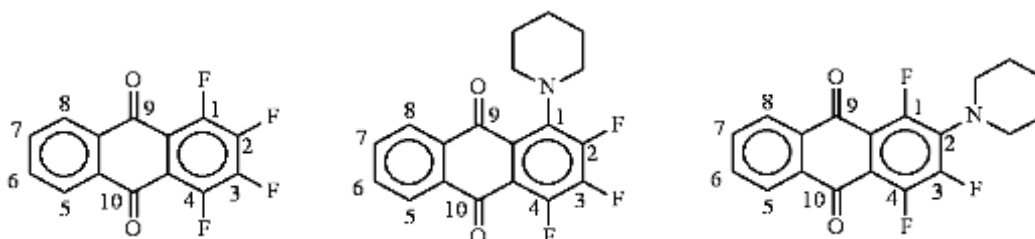


Схема 2

Показано, что ЭХВ антрахинона (**1**) в апротонных диполярных растворителях представляет собой ЕЕ-процесс с двумя хорошо разделенными обратимыми одноэлектронными пиками восстановления. При добавлении воды электрохимическая обратимость первого пика сохраняется, а второго пика – уменьшается (рис.1), с увеличением мольной доли воды (χ) потенциалы восстановления смещаются в область менее отрицательных значений. С увеличением χ перенос второго электрона становится медленным, однако необратимой гомофазной химической реакции, приводящей к деструкции (**1**), не происходит.

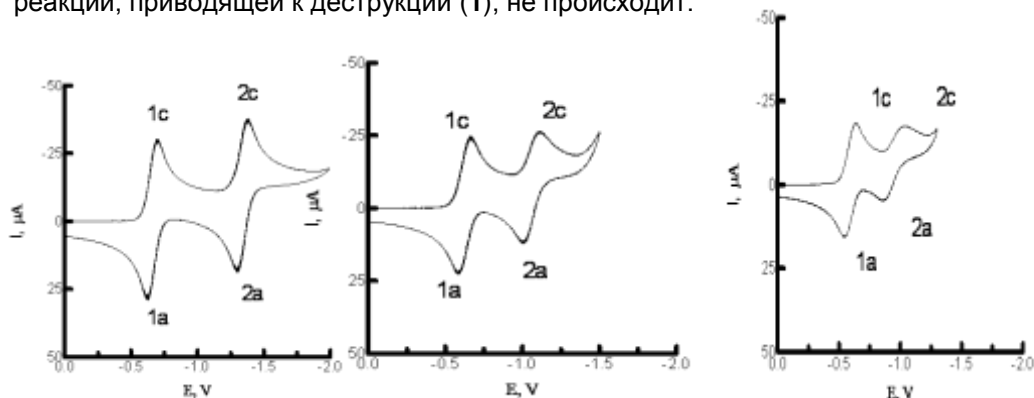


Рис.1. Циклические вольтамперограммы (**1**) в ДМФА (а) и его смесях с водой (б, в). χ = 0 (а); 0,256 (б); 0,464 (в)

ЭХВ (**2**) представляет собой ЕЕСЕ процесс в ДМФА и MeCN, а в бинарных смесях с водой первая стадия его ЭХВ становится необратимой, что указывает на нестабильность образующегося АР в данных условиях.

В апротонных растворителях процесс ЭХВ (**3**) подобен ЭХВ незамещенного (нефторированного) антрахинона. При увеличении содержания воды в смеси ДМФА-Н₂O первая стадия теряет обратимость при большом содержании воды, а в смесях MeCN-Н₂O процесс ЭХВ осложнен предволной, вероятно, адсорбционной природы.

Методами ЭХВ в сочетании с ЭПР-спектроскопией впервые получены и интерпретированы спектры ЭПР АР (**1-3**), которые охарактеризованы квантовохимическими расчетами методом смешенного функционала плотности (UB3LYP/6-31G*). Показано, что максимальными константами характеризуется изотропное сверхтонкое взаимодействие с ядрами ¹⁹F в положениях 2,3 АР (**1**); 3,4 АР (**2**) и 3 АР (**3**).

На основании полученных результатов сделан вывод, что соединение (**1**) пригодно для дальнейшей химической модификации с целью получения электрохимически активного модификатора олигонуклеотидов, предназначенных для биосенсорных технологий, поскольку при ЭХВ (**1**) не наблюдалось сторонних химических реакций, приводящих к распаду метки в широком диапазоне составов бинарных смесей.

Схема химической модификации (1) карбоксильной группой представлена на рис. 2.

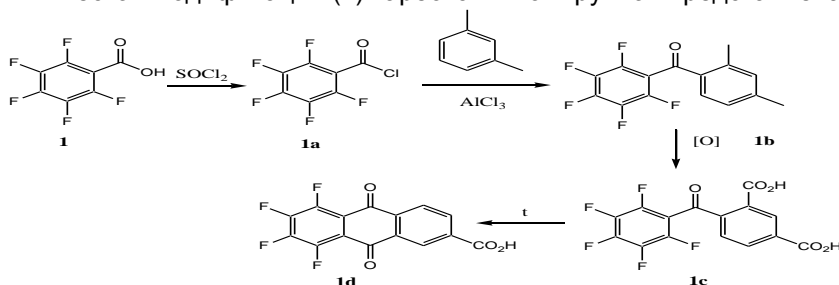


Рис. 2. Схема модификации тетрафторантрахинона карбоксильной группой

Пункт 9. «Изучение реакции динитронов илиденового ряда (5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-диарил-4,4',5,5'-тетрагидро-3,3'-бипирропилиден-4,4'-дион-1,1'-диоксидов) с N- и O-центрированными нуклеофилам»

Методами циклической вольтамперометрии и ЭПР спектрометрии получены данные о парамагнитных интермедиатах, образующихся в реакциях динитронов илиденового ряда с N- и O-центрированными нуклеофилами за счет одноэлектронного переноса, и выявлена связь механизма реакции с природой нуклеофила.

Динитроны илиденового ряда (5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-R₂-3,3'-бипиррол-4,4'-(5H,5'H)-дион-1,1'-диоксиды (R=Ph, CH₃, Bu^t, CF₃) (ДН) обладают уникальными для динитронов электрохимическими свойствами¹, а именно – способностью к обратимому ЭХВ и обратимому электрохимическому окислению (ЭХО) с образованием долгоживущих AP, дианионов и, в некоторых случаях, дикатионов.

С использованием методов ЦВА и спектроскопии ЭПР изучено взаимодействие 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-бифенил-3,3'-бипиррол-4,4'-(5H,5'H)-дион-1,1'-диоксида (4) с сильными нуклеофильными реагентами — гидроксид-анионом и изопропиламинем. Установлено, что реакция с гидроксид-анионом в ацетонитриле протекает через присоединение одной молекулы нуклеофила по одной из карбонильных групп динитрона (4) с последующим раскрытием пирролинового цикла анионного интермедиата А и образованием интермедиата В (схема 3).

Последующая циклизация анионного интермедиата приводит к бициклическим анионам/аниону (5), содержащим атом кислорода в одном из циклов. Образование данного аниона наблюдалось методом ЯМР в реакционной смеси. Наличие восстановленной формы (6) исходного динитрона среди продуктов реакции позволило предположить, что восстановителем динитрона (4) может выступать анион (5), и в этом случае в реакционной смеси должно наблюдаться образование парамагнитных частиц, которые действительно были зафиксированы методом ЭПР (P1, P2). На основании экспериментальных результатов предложена схема реакции (схема 3).

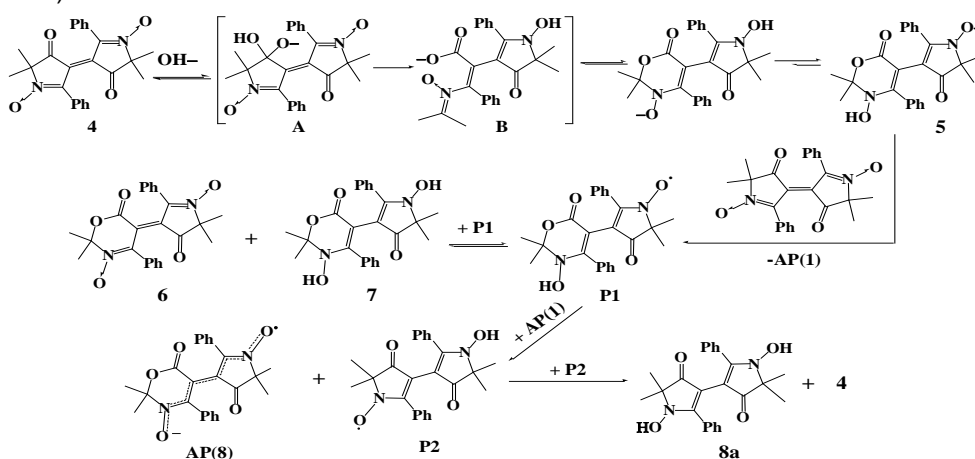


Схема 3. Процесс взаимодействия 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-дифенил-3,3'-бипиррол-4,4'-(5H,5'H)-дион-1,1'-диоксида с гидроксид-анионом

Реакция динитрона (4) с N-нуклеофилами изучена на примере изопропиламина (*i*-PrNH₂). Скорость и глубина протекания реакции динитрона (4) с *i*-PrNH₂ зависит от концентрации последнего: в присутствии даже десятикратного избытка *i*-PrNH₂ в MeCN происходит обратимое образование продукта присоединения, который удается обнаружить только методом ЦВА, а при попытке выделения продукта равновесие смещается в сторону исходного ДН. Лишь при проведении реакции в изопропилаmine (150-ти кратный избыток *i*-PrNH₂) методом ВЭЖХ-МС зафиксирована полная конверсия субстрата. Основным компонентам (9-11) реакционной смеси соответствуют молекулярные массы 445, 461 и 459. Соединение с массой 445 отвечает основанию Шиффа, полученному из восстановленной формы динитрона (4).

Наличие восстановленной формы исходного динитрона (4) в продуктах реакции указывало на протекание процесса восстановления при взаимодействии с анионной формой продукта присоединения амина к ДН, который выступал в качестве восстановителя. Действительно, в реакции динитрона (4) с *i*-PrNH₂ наблюдалось образование парамагнитных промежуточных продуктов, образованных при одноэлектронном окислении анионов D, E, причем величина констант СТВ одного из зафиксированных радикалов (14.2 Гс) указывала на образование нитроксильного радикала P3. На основании полученных экспериментальных данных предложена схема реакции динитрона (4) с *i*-PrNH₂ (схема 4).

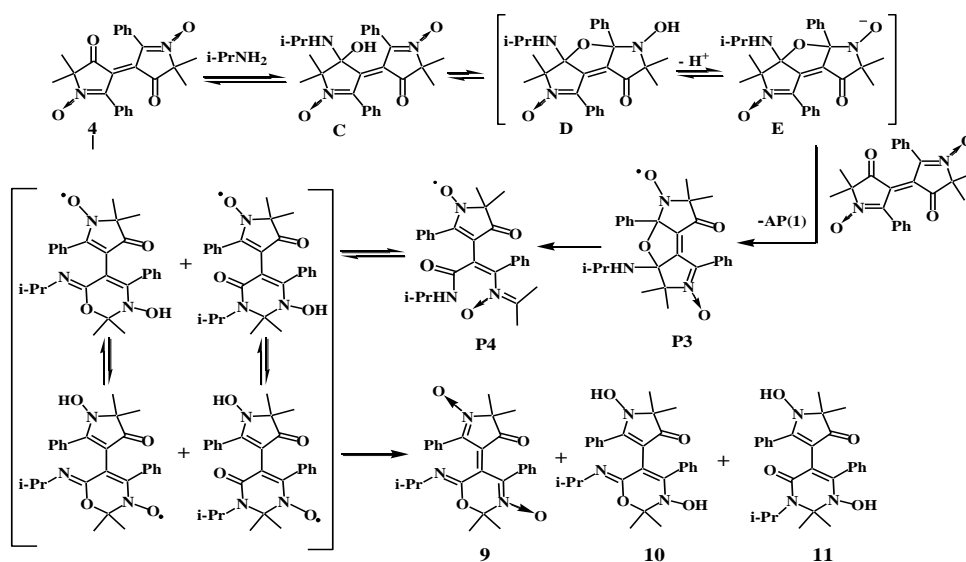


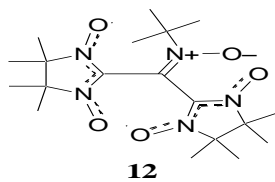
Схема 4. Процесс взаимодействия 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-дифенил-3,3'-бипиррол-4,4'-(5Н,5'Н)-дион-1,1'-диооксида с изопропиламином

Таким образом, в отличие от присоединения метилат-аниона к ДН², где наблюдается образование лишь одного продукта реакции, механизм реакции нуклеофильного присоединения ⁻ОН и нейтрального N-центрированного нуклеофила (на примере с *i*-PrNH₂) более сложен, сопровождается одноэлектронным переносом с образованием нитроксильных радикалов как интермедиатов процесса.

Пункт 10. «Электрохимия C(sp²)-центрированных нитронил нитроксильных бирадикалов»

Измерены потенциалы электрохимического восстановления и окисления C(sp²)-центрированных нитронил-нитроксильных бирадикалов, ЭПР спектры и изучено электронное строение одноэлектронно восстановленных (окисленных) форм. Электрохимия NN би- и полирадикалов представляет значительный интерес для дизайна молекулярных магнетиков, так как NN способны обратимо окисляться или восстанавливаться, приводя к молекулярным ионам различной мультиплетности.

Методом ЦВА изучено электрохимическое поведение *N*-(бис(4,4,5,5-тетраметил-3-оксид-1-оксил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-метил)-2-метилпропан-2-аминооксида (**12**) - первого представителя дирадикалов на основе двух NN, связанных C(sp²)-мостиком.



ЭХО (**12**) в MeCN (рис. 3а) характеризуется двумя одноэлектронными обратимыми пиками ($E_p^{1A^+}=0.85$ V, $E_p^{2A^+}= 1.22$ V отн. н.к.э), отвечающими образованию стабильных КР и оксоаммониевого дикатиона. На циклической вольтамперограмме (**12**) в области восстановительных потенциалов наблюдалось несколько пиков, из которых подробно изучен процесс ЭХВ, отвечающий окислительно-восстановительной паре $1C^-$ - $1A^-$ ($E_p^{1C^-} = -1.047$ V). Разность потенциалов пиков $1C^-$ - $1A^-$ зависит от скорости развертки потенциала (рис.3.б), что указывает на электрохимическую квазиобратимость процесса. Анализ электронности процесса по Рандлесу-Сэвчику с использованием первого одноэлектронного обратимого окислительного пика как «внутреннего» стандарта для определения коэффициента диффузии (**12**) показал, что восстановительный пик $1C^-$ отвечает переносу одного электрона. Оценка величины константы скорости гетерогенного переноса электрона для $1C^-$ по теории Николсона³ ($k_s = 0.0022$ см·с⁻¹) позволила отнести этот процесс к электрохимически квазиобратимому с замедленным переносом электрона, который не сопровождается гомофазной химической реакцией.

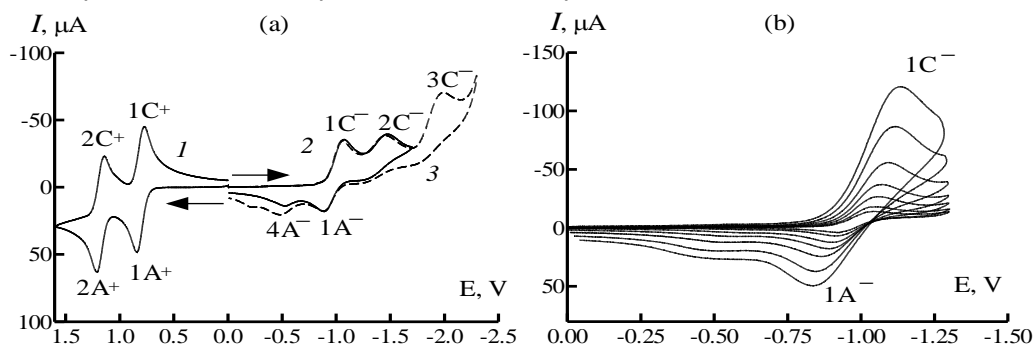


Рис.3. Циклические вольтамперограммы (**12**) в положительной (1) и отрицательной (2) областях потенциалов (а), циклические вольтамперограммы первого пика восстановления при различных скоростях развертки потенциала (10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 мВ/с) (б).

Одноэлектронное окисление и восстановление триплетного дирадикала (**12**) приводит к образованию соответствующих дублетных КР и АР, которые были получены с использованием комбинации ЭХВ и ЭПР (рис. 4) и охарактеризованы с помощью квантово-химических расчетов методом функционала плотности, по данным которых ОЗМО в обоих ион-радикалах локализована преимущественно на одном нитронилнитроксидном фрагменте, а внутреннее вращение этих фрагментов затруднено. Возможность генерирования АР (**12**) обусловлена квазиобратимым характером одноэлектронного переноса на первой стадии ЭХВ и устойчивостью АР в апротонном диполярном растворителе.

По нашему мнению, долгое время жизни однозарядных парамагнитных молекулярных ионов (**12**) дает возможность их использования в качестве лигандов в комплексах металлов для дизайна магнитно-активных молекулярных материалов.

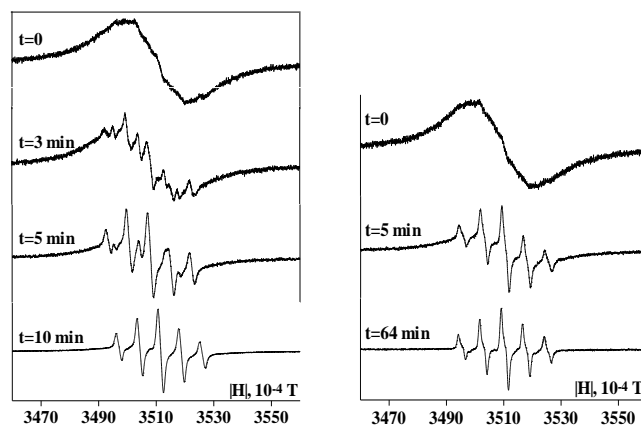


Рис. 4. Электрохимическое генерирование КР 12 (слева) и АР 12 (справа) из дирадикала 12 при ЭХО и ЭХВ соответственно

Пункт 11. «Исследование процессов полимеризации, контролируемой нитроксильными радикалами с иницированием нитронами и алкоксиаминами, с целью их применения для направленного синтеза полимеров методом «живой» радикальной полимеризации и синтеза амфифильных блок-сополимеров и сополимеров с полифункциональными заместителям»

Показано, что введение протонируемых функциональных групп в алкильный фрагмент алкоксиамина позволяет получить инициатор полимеризации, контролируемой нитроксильными радикалами (ПКНР) с рН-переключаемой скоростью иницирования. Увеличение скорости иницирования посредством протонирования исходного алкоксиамина позволяет добиться более быстрого выхода полимеризации на контролируемый режим. Однако необходимо использовать НР с высокой устойчивостью к кислотной среде, ибо нестабильность НР при низких значениях рН приводит к быстрой потере контролируемого режима полимеризации.

Экспериментально продемонстрировано, что введение протонируемых групп в нитроксильный фрагмент алкоксиамина позволяет варьированием рН среды изменять кинетические характеристики контролирующего агента ПКНР. Стоит отметить, что в этом случае эффект от изменения рН действует на протяжении всего процесса полимеризации, а не только на стадии иницирования. Константа скорости гомолиза алкоксиамина изменяется при протонировании последнее преимущественно вследствие дестабилизации радикальных продуктов реакции гомолиза. При этом масштаб изменения константы скорости k_d тем больше, чем больше изменение константы СТВ НР при протонировании.

Интересно, что наблюдается линейная корреляция между изменением значения RSE и константы СТВ на атоме азота нитроксильной группы a_N при протонировании НР 1[•] и 2[•] (рис. 5).

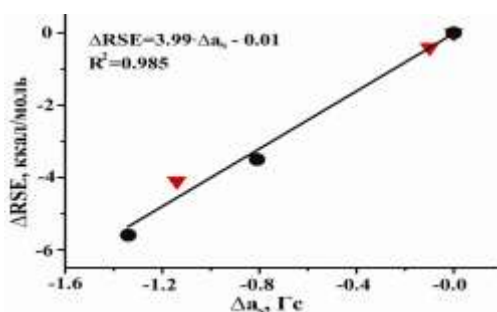


Рис.5. Линейная корреляция между изменением рассчитанных значений RSE и константы СТВ на атоме азота a_N при протонировании НР 1[•] (треугольники) и 2[•] (круги)

Протонирование имидазолиновых и имидазолидиновых НР приводит к уменьшению константы СТВ a_N . Этот эффект позволяет использовать такие НР для измерения рН. Значение константы СТВ a_N , в свою очередь, зависит от величины спиновой плотности локализованной на атоме азота нитроксильной группы. Поэтому уменьшение константы СТВ при протонировании НР означает сдвиг спиновой плотности в сторону атома кислорода. Увеличение локализации спиновой плотности на атоме кислорода приводит к увеличению реакционной способности (дестабилизации) нитроксильного радикала.

Непосредственно из определения RSE, видно, что стабилизация радикалов, образующихся в процессе гомолиза, приводит к уменьшению свободной энергии Гиббса реакции и, как следствие, уменьшению активационного барьера и увеличению константы скорости гомолиза (рис. 6).

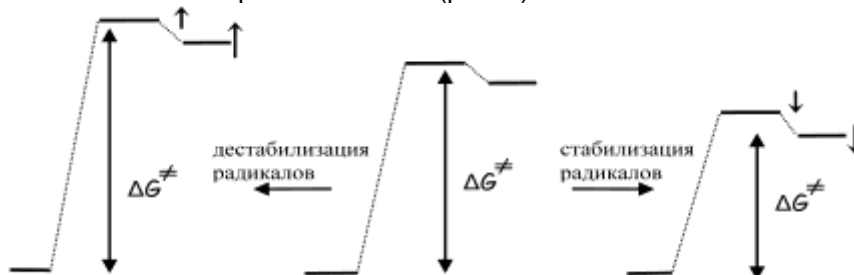


Рис. 6. Влияние стабилизации радикалов-продуктов гомолиза алкоксиамина на барьер реакции гомолиза

Дестабилизация образующихся радикалов, напротив, увеличивает барьер реакции гомолиза и уменьшает константу k_d (рис. 7).

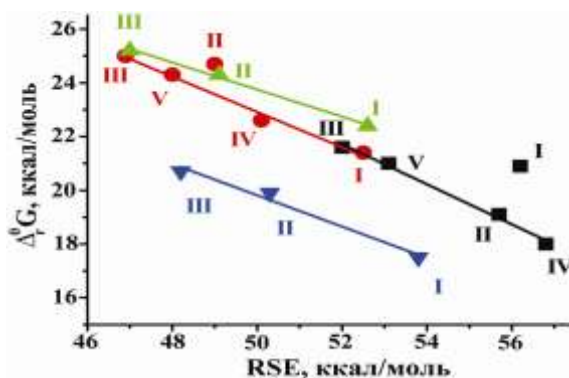


Рис. 7. Зависимость ΔG_r гомолиза протонированных форм алкоксиамина от совокупной энергии стабилизации нитроксильного и алкильного радикалов: ■ – 1a (чёрный), ● – 2a (красный), ▲ – 2b (зелёный), ▼ – 2c (синий)

Как видно из рис. 7, уменьшение энергии стабилизации радикалов, образующихся в процессе гомолиза алкоксиамина, при их протонировании сопровождается увеличением барьера реакции гомолиза.

Таким образом, расчеты показали, что протонирование алкоксиаминов приводит к увеличению барьера реакции гомолиза вследствие уменьшения стабильности образующихся НР. Кроме того, изменение стабильности радикалов (понижение величины RSE) оказывается тем сильнее, чем больше изменение константы СТВ на атоме азота НР. Это позволяет предположить существование корреляции между изменениями константы скорости гомолиза алкоксиамина и константы СТВ НР при протонировании.

Применение нитронов в радикальной контролируемой “живой” полимеризации основано на обратимой рекомбинации образующегося *in situ* нитроксильного макрорадикала с радикалом роста. Обычно данный процесс полимеризации, называемый *in situ* NMP, [Chem. Rev. 2008, 108,1104], проводят в температурном

интервале 100-125°C. В этих условиях происходит распад образующихся макроалкоксиаминов, и поэтому полимеризация носит “живой” характер. Однако в 2008 году Барнер-Коволликом с соавторами было замечено, что при проведении полимеризации с нитронами при более низких температурах также можно контролировать молекулярную массу образующегося полимера путем варьирования количества добавляемого контролирующего агента. Продукт, получающийся в такой полимеризации с захватом спина (ESCP – Enhanced Spin Capturing Polymerization), [J.Polym.Sci.: Polym. Chem. 2008,46,7273] представляет собой полимер, содержащий нитроксильный фрагмент в центре полимерной цепи. Строго говоря, полимеризация ESCP не имеет “живого” характера. Однако получающийся в результате нее полимер содержит алкоксиаминовую функциональную группу в центре полимерной цепи, что позволяет использовать его в синтезе триблок-сополимеров АВА при проведении реинициирования при более высокой температуре. Для эффективного контроля молекулярной массы полимера, получаемого методом ESCP, необходимо знать какое влияние на молекулярную массу полимера оказывают те или иные условия процесса полимеризации. Кроме того, для успешного применения продукта ESCP в синтезе блок-сополимеров важно высокое содержание в нем “живых” цепей (макроалкоксиаминов), которое зачастую бывает сложно получить при заданной молекулярной массе полимера. Таким образом, подбор оптимальных условий синтеза “живого” полимера методом ESCP представляет трудоемкую задачу.

Проведено численное исследование влияния условий полимеризации с захватом спина на характеристики (молекулярная масса, доля живых цепей) конечного полимера, рассмотрено влияние возможных побочных реакций на кинетику ESCP и характеристики получаемого полимера. Получены математические выражения, позволяющие численно рассчитывать временную зависимость молекулярно-массовых характеристик полимера. Кроме того, представлены аналитические выражения, позволяющие оценить молекулярную массу полимера и долю живых цепей и подобрать оптимальные условия для проведения полимеризации (рис. 8-10).

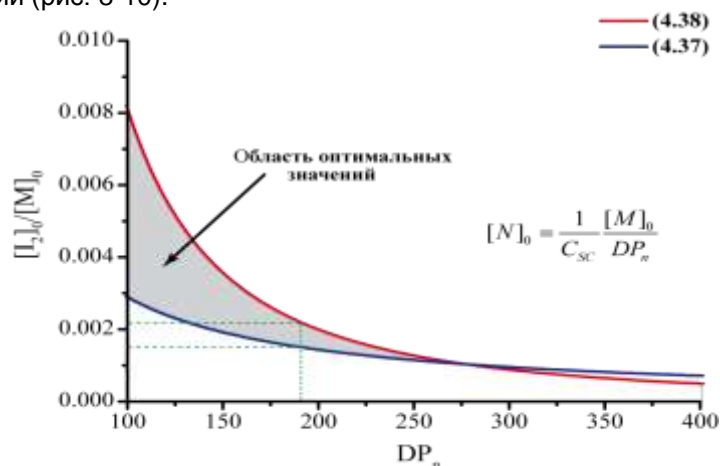


Рис.8. Диаграмма оптимальных условий процесса ESCP для полимеризации стирола в массе ($[M]_0=8.7M$) инициируемая перекисью бензоила при 80°C ($k_{in}=5 \cdot 10^{-5} c^{-1}$, $k_p=660 M^{-1}c^{-1}$, $k_t=10^{-8} M^{-1}c^{-1}$)

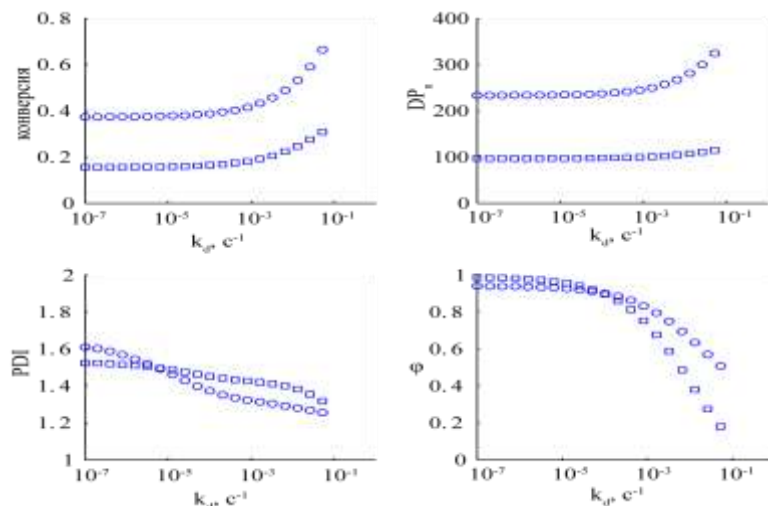


Рис. 9. Влияние константы скорости гамолиза макроалкоксиамина k_d на а) конверсию мономера, б) DP_n , в) PDI и г) долю «живых» цепей при концентрации нитрона: \square – $[N]_0=17$ mM; \circ – $[N]_0=34$ mM. $k_c=10^8$, $k_t=10^8$, $k_p=660$, $[I_2]_0=17$ mM, $C_{sc}=3$, $k_{in}=5 \cdot 10^{-5} c^{-1}$
 время полимеризации $50/k_{in}$

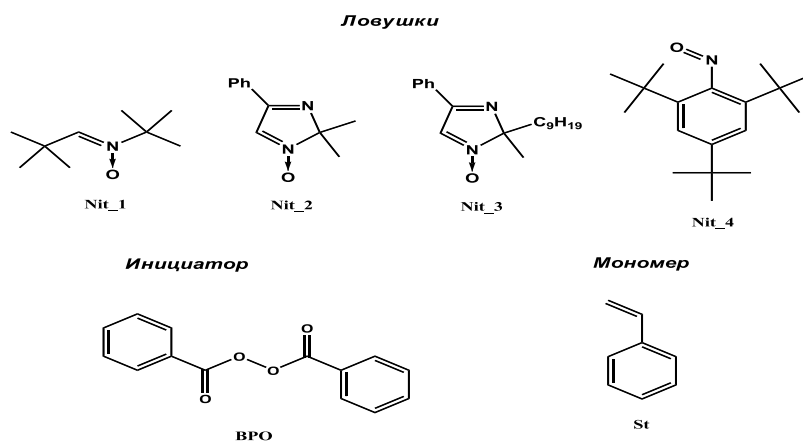


Рис. 10. Ловушки, инициаторы и мономеры, используемые в полимеризации ESCP

В результате теоретического изучения кинетической схемы идеальной полимеризации ESCP была введена поправка в основное уравнение. Получены математические выражения, позволяющие численно рассчитывать основные характеристики (\bar{M}_n , PDI, ϕ) полимера, получающегося в процессе ESCP. Кроме того, были получены аналитические выражения для оценки оптимальных условий полимеризации в присутствии нитронов. Было показано, что высокая скорость инициирования полимеризации приводит к ускорению процесса, однако конечный полимер характеризуется меньшей долей «живых» цепей по сравнению с медленным инициированием полимеризации. Высокая концентрация инициатора позволяет добиться более высокой конверсии мономера, однако для поддержания высокого значения доли «живых» цепей в конечном полимере необходимо увеличивать концентрацию нитрона в системе. Это приводит к уменьшению молекулярной массы получаемого полимера. Низкая скорость реакции захвата радикала растущей полимерной цепи нитроном позволяет достигать больших конверсий мономера, однако это сопровождается снижением доли «живых» цепей в конечном полимере и, как следствие, снижением его способности к реинициированию. Протекание побочных реакций приводит к отклонению молекулярной массы конечного полимера от ожидаемого значения, а так же уменьшению доли «живых» цепей в нём.

Исследована полимеризация стирола, инициированная пероксидом бензоила, в присутствии нитронов различной структуры, содержащих стерически незатрудненные и затрудненные заместители. Измерены константы присоединения мономерных радикалов к нитрону с образованием НР, содержащего высокомолекулярный заместитель.

С помощью созданной программы найдены математические выражения, описывающие оптимальные условия полимеризации. Проведена оценка влияния побочных реакций на характеристики получаемого продукта. Установлено, что наиболее существенный вклад вносит реакция межмолекулярного переноса атома водорода между нитроксильным и растущим макрорадикалами. Методом ЭПР установлено протекание ключевой стадии захвата спина (при полимеризации стирола с ловушками Nit_1-4. При полимеризации стирола на малых конверсиях определены значения констант захвата спина (C_{SC}) для ловушек Nit_2-4 при температурах 70, 80 и 90°C. Установлено заметное протекание побочных реакций при полимеризации стирола с ациклическим нитроном Nit_1. С помощью созданной программы рассчитаны оптимальные условия полимеризации стирола с ловушками Nit_2-4 до более глубоких конверсий. Методом гель-проникающей хроматографии определены характеристики продуктов полимеризации, из которых установлено, что использование нитронов циклического строения Nit_2 и Nit_3, а также нитрозосоединения Nit_4 в качестве контролирующих агентов для синтеза "живых" полимеров методом ESCP не является эффективным из-за заметных отклонений от механизма идеального процесса ESCP, вызванных протеканием побочных реакций.

Пункт 12. «Квантово-химическое исследование строения потенциальных поверхностей анион-радикалов изомерных тетрафторнафталинов, зависимость от метода расчета и учета полярного растворителя»

Получены данные о строении потенциальных поверхностей АР изомерных тетрафторнафталинов. Проведена оценка влияния перехода от АР перфторнафталина к его менее фторированным аналогам на строение потенциальных поверхностей. Методами Хартри-Фока и DFT B3LYP изучены АР трех изомерных тетрафторнафталинов. Показано, что термы $1,4,5,8-F_4C_{10}H_4^-$ не пересекаются. В случае $2,3,6,7-F_4C_{10}H_4^-$ пересечение термов отсутствует только в газовой фазе, в полярном растворителе (H_2O) по данным B3LYP поверхность потенциальной энергии (ППЭ) имеет форму восьмерки и образована минимумом, отвечающим плоской D_{2h} структуре, и двумя зеркально симметричными неплоскими переходными состояниями (ПС) симметрии C_2 , высота барьера псевдовращения 7.2 ккал/моль. Более сложное строение имеет ППЭ $2,3,4,5-F_4C_{10}H_4^-$. В газовой фазе цикл псевдовращения образован четырьмя неплоскими структурами - двумя минимумами (C_s) и двумя ПС (C_2), высота барьера 7.6 ккал/моль. В водной среде ППЭ барьер псевдовращения понижается до 4.1 ккал/моль. Сечение вдоль пути псевдовращения подобно таковому для $C_{10}F_8^-$ (рис. 11).

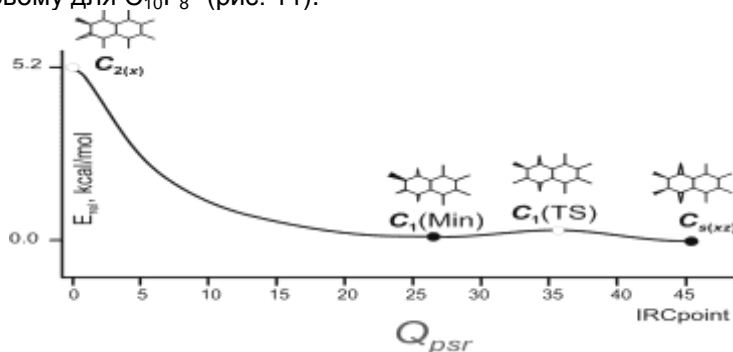


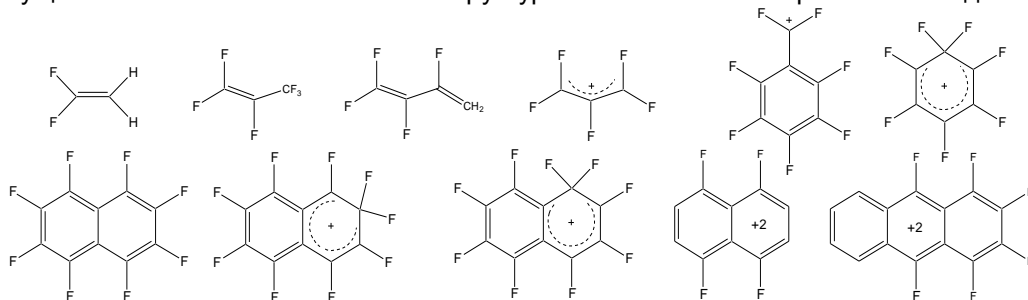
Рис. 11. Сечение ППЭ АР октафторнафталина вдоль координаты псевдовращения

Точке минимальной энергии на пути псевдовращения отвечает подобная C_1 (Min) асимметричная C_1 структура с неспаренным электроном, существенно локализованным на одной из β -связей С- F , которая значительно отклонена от

плоскости колец. В отличие от структуры $C_1(\text{Min})$, структура C_1 на ППЭ $2,3,4,5\text{-F}_4\text{C}_{10}\text{H}_4$ не является стационарной по отношению к координате растяжения этой связи, дальнейшее движение вдоль этой координаты приводит к распаду AP. Пренебрежимо малый барьер распада (~ 0.1 ккал/моль) определяется разностью энергий структур Cs и $C_1(\text{TS})$.

Пункт 13. «Экспериментальное и теоретическое исследование спектров ЯМР ^{19}F и ^{13}C фторзамещенных дикатионов нафталина и антрацена».

Закономерности констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) фтора вызывают интерес на протяжении многих лет. Кроме традиционно изучаемых нейтрально-заряженных фторсодержащих соединений в рассмотрение были включены полифторированные π -сопряженные карбокатионы, КССВ $^{19}\text{F} - ^{19}\text{F}$ которых существенно отличаются от изоструктурных констант нейтральных соединений.



Для определения динамики изменения КССВ от пространственной ориентации изучаемых атомов, влияния π -сопряжения и дефицита электронной плотности все вклады в КССВ $^{19}\text{F} - ^{19}\text{F}$ были проанализированы методом поляризационного пропагатора второго порядка SOPPA (CCSD) с использованием локально-плотных базисных наборов.

Получено хорошее соответствие теоретических и экспериментальных значений констант для исследуемого ряда соединений. Включение в рассмотрение карбокатионов (рис. 12) позволило показать большое значение не только Ферми-контактного взаимодействия (FC) в формировании КССВ, но и парамагнитного спин-орбитального (PSO), а также спин-дипольного (SD) вкладов.

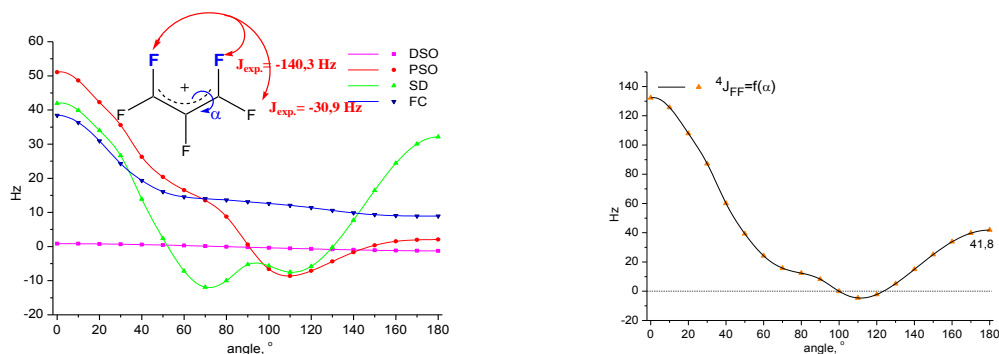


Рис. 12. Зависимость КССВ $^{19}\text{F} - ^{19}\text{F}$ через четыре связи в пентафтораллильном катионе от диэдрального угла между плоскостями CF_2 -групп. Слева представлена суммарное значение константы, справа вклады в эту константу

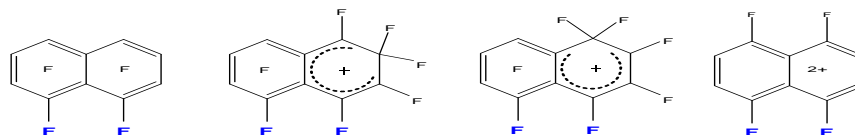
Наиболее интересные результаты получены для изогеометрических КССВ через четыре связи. Выяснено, что их величина отличается для резонансных и нерезонансных положений и сильно зависит от общего электронного дефицита соединения (таблица 1).

Считается, что КССВ *перу*-F – F в полифторированных нафталенах обусловлена взаимодействием через пространство. Действительно, расчетное значение *перу*-

константы в октафторнафталине указывает на преобладание Ферми-контактного вклада. В это же время *перу*-константа в α -нафталиниевом катионе существенно больше. В β -нафталиниевом катионе расчет предсказывает значение близкое константе в нейтральном дифторнафталине.

Вклад Ферми-взаимодействия незначительно меняется от соединения к соединению в этом ряду, а существенные отличия наблюдаются для спин-орбитального вклада в α -нафталиниевом катионе. Атомы фтора в нем находятся в резонансных положениях. Таким образом, высокое значение константы в α -нафталиниевом катионе обусловлено как взаимодействием через пространство, так и спин-дипольным взаимодействием, передаваемым по связям посредством 2p-орбиталей.

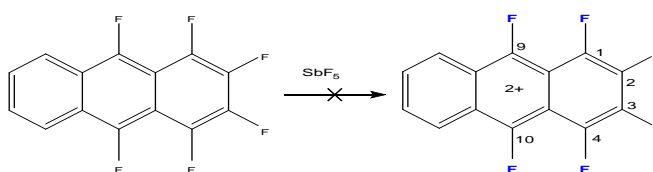
Таблица 1. Расчетные и экспериментальные значения *перу*-констант $^{19}\text{F} - ^{19}\text{F}$ в изогеометрических фрагментах



DSO	1,16	1,22	1,21	0,96
PSO	1,00	3,70	60,90	135,51
SD	-4,32	-13,55	29,32	167,82
FC	48,61	50,85	55,92	77,53
Σ	46,45	42,21	147,34	381,81
Эксп	59,2	—	150	—

Попытки генерировать дикатионы из гексафторантрацена и октафторнафталина, а также их алкилированных производных были неудачными, так как они окисляются только до катион-радикалов. Тем не менее, проведен квантово-химический расчет КССВ $^{19}\text{F} - ^{19}\text{F}$ и вкладов Рэмзи (таблица 2).

Таблица 2. Рассчитанные КССВ $^{19}\text{F} - ^{19}\text{F}$ и вклады Рэмзи для дикатиона гексафторантрацена



КССВ	F_9-F_{10}	F_1-F_9, F_4-F_{10}	F_1-F_{10}, F_4-F_9	F_1-F_4
Σ	-19,77	190,27	53,84	-66,18
DSO	-0,97	1,20	-0,83	-1,00
PSO	-6,18	84,55	23,68	-4,26
SD	-11,27	42,83	26,05	-49,03

FC	-1,35	61,68	4,93	-11,89
----	-------	-------	------	--------

Предсказано, что вид мультиплетной структуры сигналов в ^{19}F ЯМР-спектрах будет определяться большими значениями спин-спинового взаимодействия, особенно необычно большими константами *перу*-F – F, которые, согласно расчетным данным, обусловлены спин-дипольным (SD) и парамагнитным спин-орбитальным взаимодействием (PSO).

Таким образом, найдено, что метод квантово-химического расчета на уровне теории SOPPA(CCSD) позволяет объяснять экспериментально полученные значения констант и механизмы передачи спин-спинового взаимодействия ^{19}F – ^{19}F , а также определены методы расчета химических сдвигов ядер фтора и углерода, что может быть использовано для интерпретации спектральных данных в ряду фторзамещенных π -сопряженных карбокатионов и их нейтральных предшественников.

Пункт 14. «Исследование магнитно-резонансных свойств и стабильности относительно восстановления в модельных условиях ряда стереозамещенных нитроксильных радикалов»

Получены данные о магнитно-резонансных параметрах ряда НР и проведена оценка их применимости в качестве спиновых зондов в ЭПР-томографии.

Дизайн и применение новых ^{15}N содержащих НР и использование их в качестве спиновых зондов (меток) в *in vivo* L-band ЭПР-томографии представляет собой актуальную задачу современной химии НР.

Изучена применимость 3-карбокси-2,2,5,5-тетра ($^2\text{H}_3$) метил- (4-2H (^1H)) - 3-пирроллин- (^{15}N) -1-оксила (**1a,b**) и соответствующего недеийтерированного аналога (**2**) (рис.13) в качестве спиновых зондов для *in vivo* ЭПР-томографии L-диапазона на примере лабораторной мыши.

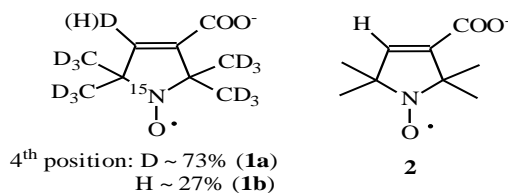


Рис.13. Структуры спиновых зондов пирролинового ряда

Спиновые зонды (**1a,b**), (**2**) были синтезированы из полностью дейтерированного (^{15}N) триацетонамина без специальных мер предосторожности для предотвращения обмена дейтерия и протия при бромировании и перегруппировки Фаворского (схема 5).

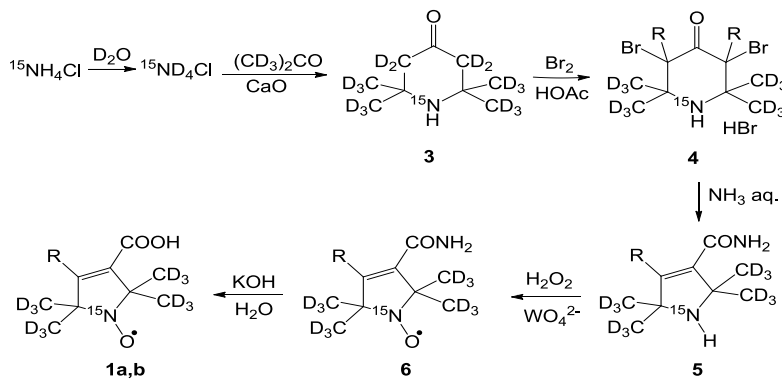


схема 5. Синтез нитроксильных радикалов **1 a,b**

Исследования кинетики восстановления (**1a,b**), (**2**) аскорбат-анионом, а также устойчивости в цельной крови и плазме мыши (рис. 14) показали низкую скорость восстановления и медленный распад в физиологических жидкостях. Спектр ЭПР

1a,b характеризуется более узкими линиями по сравнению с **2** (рис. 14a,b), что указывает на предпочтительность применения (**1a,b**) для *in vivo* ЭПР-томографии L-диапазона.

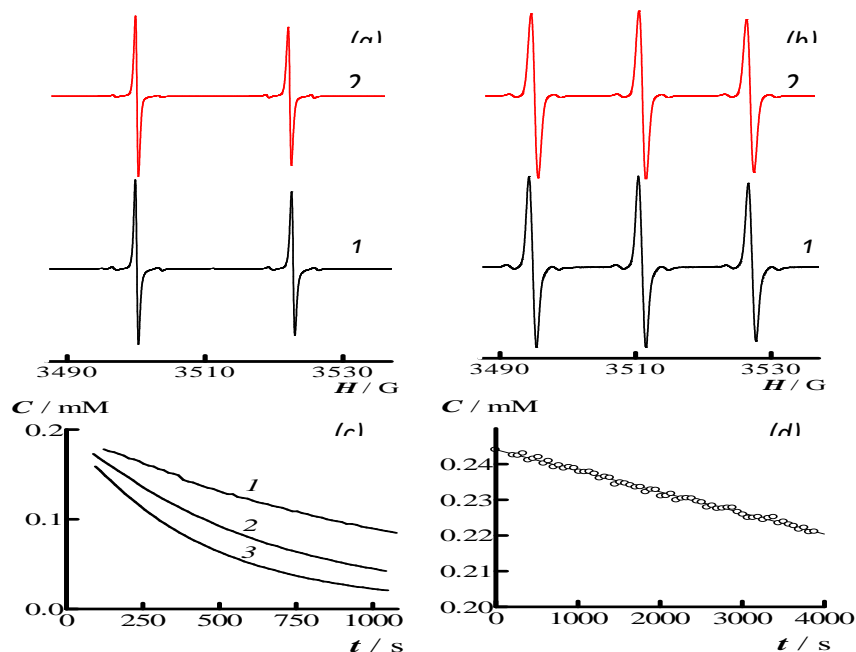


Рис.14. ЭПР спектры (X-диапазон) спиновых зондов **1a,b** (a) **2** (b) в фосфатном буфере (pH=7.40, 1-эксперимент, 2-реконструкция), и кинетика восстановления *in vitro* **1a,b** аскорбат-анионом (AscH⁻) (c): 5 mM (1), 10 mM (2), 15 mM (3) и в цельной крови мыши (d)

ЭПР изображения печеночной области живой лабораторной мыши продемонстрировали лучшее разрешение при использовании зонда (**1a,b**) по сравнению с (**2**) (рис.15).

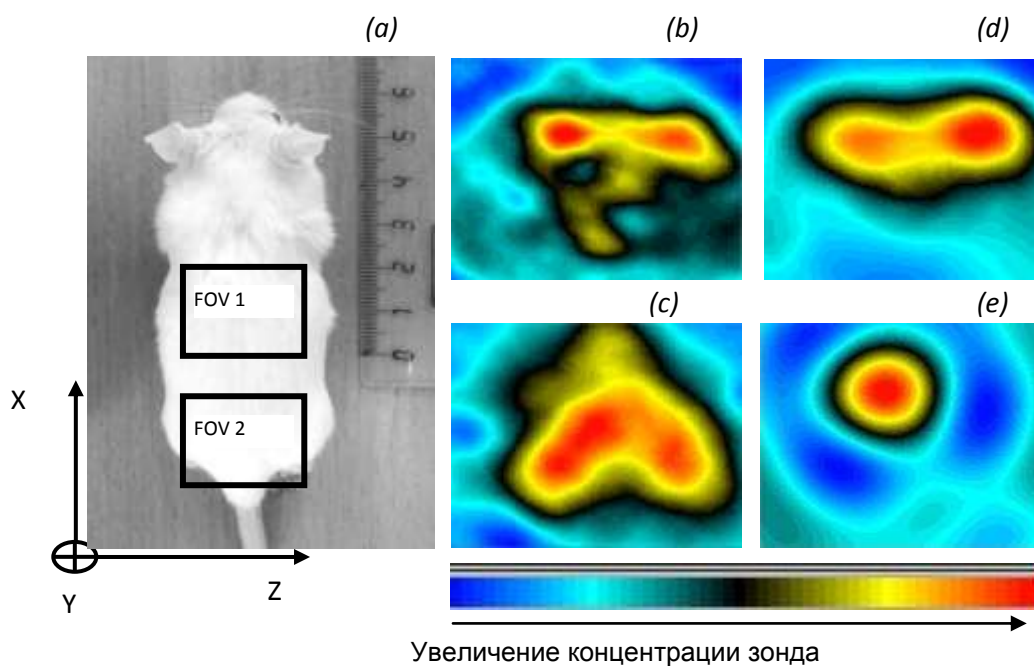


Рис.15. Поле видимости (FOV) (a) и соответствующие изображения печеночной области лабораторной мыши, полученные методом ЭПР томографии L-диапазона со спиновым зондом **1a,b** (FOV 1): проекция ZY (b), ZX проекция (c); с использованием

спиновом зонде **2**: ZY проекция (d) и ЭПР изображение с FOV 2, иллюстрирующий накопление **1a,b** в мочевом пузыре мыши через 90 мин после инъекции в хвостовую вену зонда **1a,b** (e).

Исследования фармакокинетики спиновых зондов показали, что (**1a,b**), (**2**) накапливаются и удерживаются в печени живых мышей в течение 10 - 70 мин после инъекции через хвостовую вену, а затем накапливаются в мочевом пузыре.

Таким образом, оба типа зонда (**1a,b**, **2**) показали относительно высокие времена удерживания у мышей, что позволяет осуществлять ЭПР-томографические эксперименты в течение более часа. Использование спинового зонда (**1a,b**) дает лучше разрешение изображения по сравнению с результатами, полученными с нитроксидом (**2**). Оба зонда могут быть применены как базовые структуры для молекулярного дизайна специальных зондов для ЭПР-томографии. В частности, спиновый зонд (**1a,b**) может быть применен для визуализации миокардиальной ткани методом ЭПР-томографии на модели изолированного сердца крысы.

Пункт 15. «Изучение применимости фторзамещенных нитронил-нитроксильных радикалов в качестве спиновых зондов на оксид азота в ЭПР томографии *in vivo*»

Экспериментально исследована возможность применения новых нитронил-нитроксильных и фтор-замещенных NN радикалов в качестве спиновых зондов на оксид азота в ЭПР томографии и ЯМР- томографии на мелких животных.

Проведены измерения распределения NN радикалов (спиновых зондов на оксид азота) на модели живых мышей методом ЭПР томографии в L-диапазоне. Данные ЭПР томографии подтверждает, что уменьшение концентрации радикалов в брюшинной области обусловлено перераспределением NN1 в теле мыши. На рисунке 16 показана область мочевого пузыря при различных временах после внутривентриальной инъекции NN1.

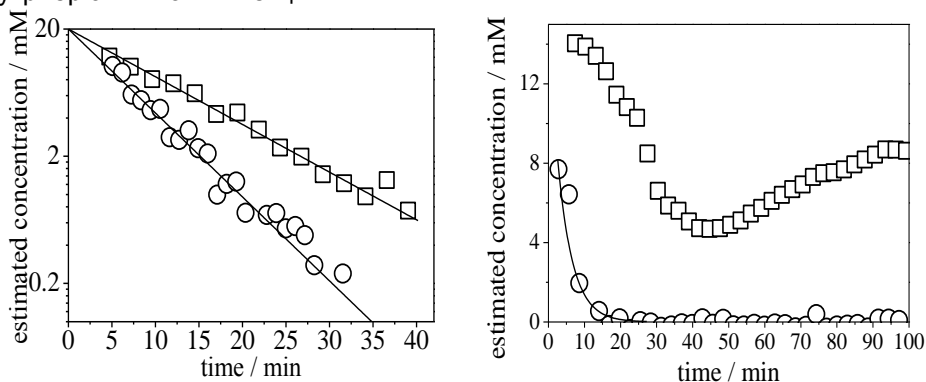


Рис.16. Кинетика ЭПР сигнала NN1 (□) и IN1 (○) от области брюшины при внутривентриальной инъекции. (b) Кинетика ЭПР сигнала NN1 (□) и IN1 (○) от области мочевого пузыря при внутривентриальной инъекции

ЭПР томограммы, полученные при двух задержках после внутривенной инъекции NN, показаны на рисунке 17. Время записи одной томограммы составляло 21 минуту. На временах больше 30 минут большая наибольшая концентрация радикалов наблюдается в мочевом пузыре.

Ранее было показано, что нитронил-нитроксильные радикалы NN1 и NN2 имеют низкую токсичность и являются перспективными контрастными реагентами для ЯМР-томографии. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что скорость восстановления этих радикалов в живых объектах и в модельных условиях очень высока. Восстановление радикалов происходит в эритроцитах, таким образом, скорость восстановления определяется скоростью их проникновения в клетки. Возможность применения высоких концентраций этих радикалов обусловлена их низкой токсичностью и быстрым выведением в мочевой пузырь животных.

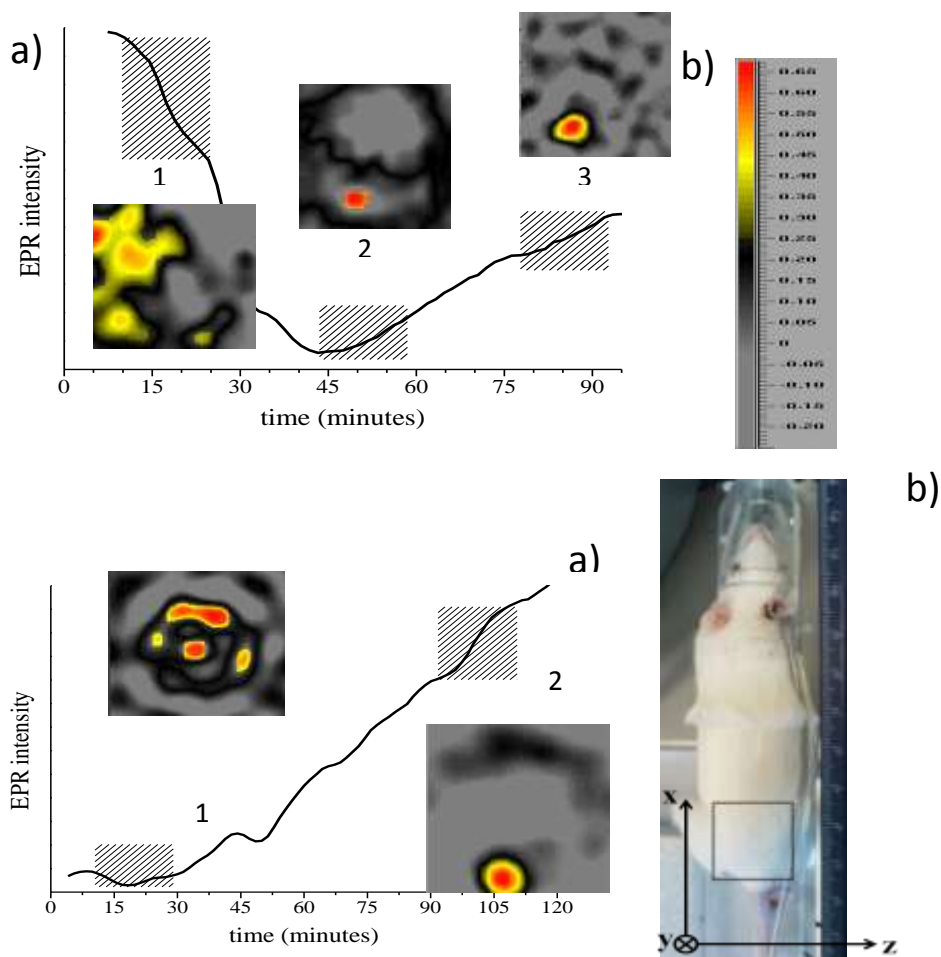


Рис. 17 (а). Кинетика сигнала ЭПР и соответствующие ЭПР томограммы в районе мочевого пузыря мыши при различных временах после внутрибрюшинной инъекции NN1

Проведены также ЯМР –томографические исследования, которые показали, что эти радикалы не накапливаются в опухолевых тканях и таким образом их применение в качестве контрастных реагентов неэффективно. Вследствие низкой токсичность радикалов нам удалось получить ЭПР-томограммы на временах порядка 1 часа и исследовать возможности их применения в качестве спиновых зондов на оксид азота. Показано, что при генерации оксида азота в живых мышах (под воздействием нитроглицерина или LPS) происходит существенное уменьшение концентрации радикалов из-за их быстрого восстановления в гидроксиламины.

Синтезированы фторированные нитронил- и иминонитроксильный радикалы, соответственно, 2-(5-трифторметил-пиразол-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидроимидазол-3-оксид-1-оксил (F-NN) и 2-(5-трифторметил-пиразол-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидроимидазол-1-оксил (F-IN), структура которых приведены на рис. 18.

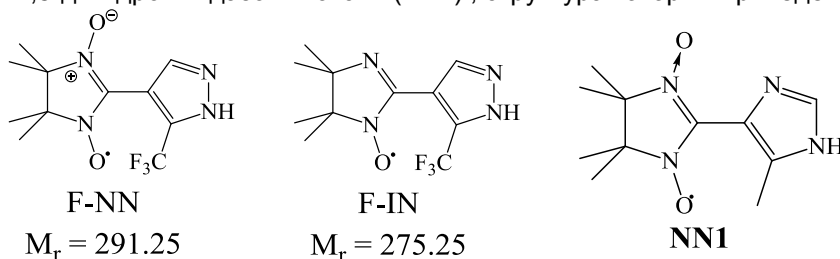


Рис. 18. Структура исследованных NN и иминонитроксильных радикалов

Исследована перспективность использования этих радикалов в качестве спиновых зондов на оксид азота методами ЭПР –томографии и ЯМР-спиновых ловушек. Измерены кинетики реакции радикала F-NN с аскорбиновой кислотой Asc при различных начальных концентрациях Asc (10^{-5} – 10^{-4} M). Полученная константа реакции оказалась близки по величине к соответствующим для близких по строению NN1 (2-(5-метил-имидазол-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидроимидазол-3-оксид-1-оксил) $k_{11} \approx 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Измерены спектры ЯМР на ядрах ^{19}F на приборе 300 МГц гидроксиламинов NN радикалов F-NN и F-IN. Для этого в раствор F-NN и F-IN в $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-D}_6$ 1:1 был добавлен пятикратным избыток аскорбиновой кислоты. Измерения методом ЭПР показали отсутствие сигналов парамагнитных частиц в такой системе. Полученные спектры ЯМР приведены на рис.19. Разница между химическими сдвигами гидроксиламинов в такой системе составила 0,05 м. д.

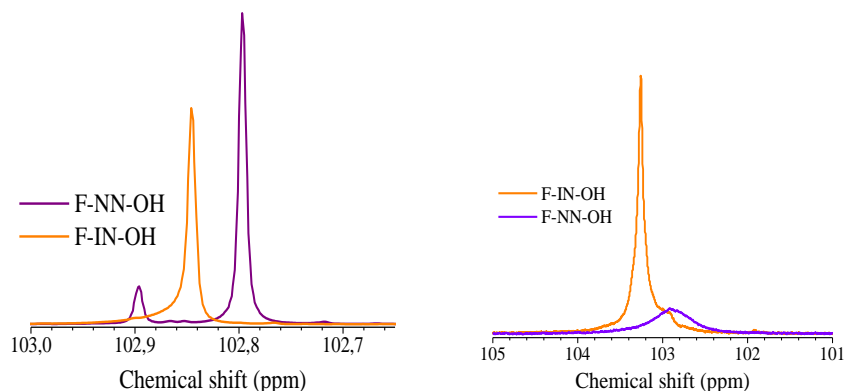


Рис. 19. (а) Спектры ЯМР ^{19}F смесей радикалов F-IN и F-NN с Asc (31 + 175 и 37 + 179 mM, соответственно) в растворе ДМСО- $\text{D}_6/\text{D}_2\text{O}$ 1:1. Спектр гидроксилamina F-NN имеет хим. сдвиг на 102,80 м. д., спектр гидроксилamina F-IN — на 102,85 м. д. Измерения проведены при pH ~ 3.

(b) Спектры ЯМР ^{19}F смесей радикалов F-IN и F-NN с Asc (24 + 73 и 27 + 73 mM, соответственно) в смеси кровь/ДМСО- D_6 2:1. Спектр гидроксилamina F-NN имеет хим. сдвиг на 102,92 м. д., спектр гидроксилamina F-IN — на 103,26 м. д. pH системы составил ~6,9

Аналогичный эксперимент был проведён с образцами крови крыс *in vitro*. Для этого радикалы с аскорбиновой кислотой растворили в ДМСО- D_6 , в полученные растворы добавляли кровь крыс. Соответствующие спектры ЯМР приведены на рисунке 19. (b).

Разница между химическими сдвигами гидроксиламинов в таких условиях составила 0,34 м. д.

Для увеличения стабильности спиновых зондов часто используется их инкапсулирование в супрамолекулы, такие как циклодекстрины, кукурбитурилы, каликсарены или полисомы. Были синтезированы спиновые зонды на оксид азота - NN радикалы, ковалентно связанные с циклодекстрином (NN и NN- β CD (NN с пришитым в пара-положение трижды метилированного циклодекстрина - TRIMEB) (рис. 20).

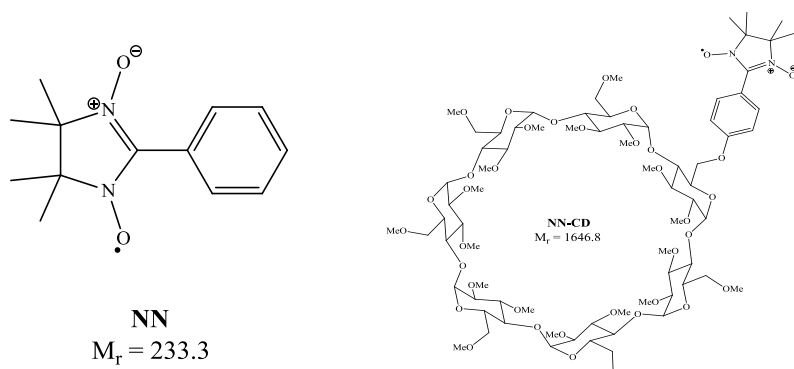


Рис. 20. Структура нитронил-нитроксильного радикала NN и NN-βCD

Получены кинетические кривые восстановления радикалов аскорбиновой кислотой в условиях псевдопервого порядка при разных начальных условиях. Проведено сравнение констант скоростей реакций свободного радикала NN, радикала, пришитого к метилированному β-циклодекстрину, а также смеси свободного радикала и циклодекстрина. Полученные кинетические кривые представлены на рис. 21.

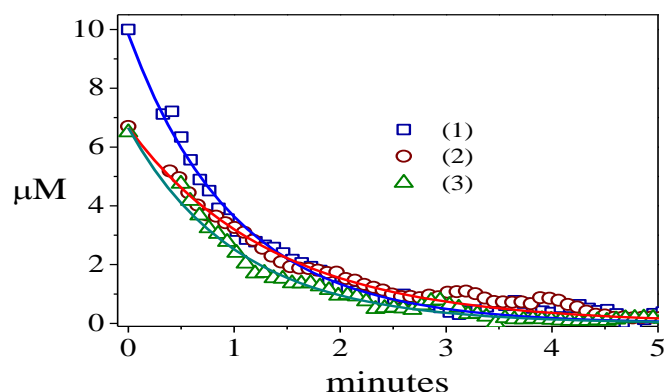


Рис. 21. Кинетические кривые первого порядка реакции 10 μM NN с 10 μM аскорбиновой кислотой в отсутствии (1, □) и в присутствии избытка, 166 μM, свободного циклодекстрина TRIMEB (2, ○), а также реакции 10 μM ковалентно-связанного с циклодекстрину радикала NN-CD (3, △). Сплошными линиями показаны соответствующие экспоненциальные приближения

Вычисленные константы второго порядка составили, соответственно: для свободного NN, $k_{11} = 1660 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, для NN-CD, $k_{11} = 1220 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, для смеси NN+TRIMEB, $k_{11} = 1620 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Малое отличие констант в первом и во втором случаях позволяет сделать вывод о том, что радикал, преимущественно локализуется вне полости циклодекстрина. Практически одинаковые значения констант в первом и третьем случаях свидетельствуют о том, что радикал имеет небольшое сродство к циклодекстрину и/или равновесие (включенный в полость/свободный радикал) слишком быстрое, так как аскорбиновая кислота реагирует с радикалом с одинаковой скоростью, будь он свободный или в смеси с избытком циклодекстрина.

Таким образом, полученный супрамолекулярный комплекс не позволяет увеличить стабильность спинового зонда и не является перспективным с точки зрения дальнейшего использования для детектирования оксида азота.

Пункт 16. «Разработка методов визуализации оксигенации и pH миокардиальной ткани методом томографии ЭПР»

Разработаны методы визуализации pH и оксигенации миокардиальной ткани на основе метода ЭПР томографии в спектрально-пространственных координатах. В качестве спиновых зондов были применены специально спроектированные и

синтезированные pH- и pO_2 -чувствительные НР. В среде программирования MATLAB был разработан алгоритм для реконструкции спектрально-пространственных томограмм методом обратного проецирования фильтрованных проекций. Был разработан алгоритм для быстрой симуляции большого объема спектральных данных и извлечения из них функциональных параметров. С использованием разработанных методов впервые в мире были получены карты pH и оксигенации ишемического сердца на модели изолированного и перфузируемого крысиного сердца. Для измерения pH миокардиальной ткани в качестве спинового зонда был применен pH-чувствительный НР, ковалентно связанный с молекулой глутатиона (RSG, рис. 22 А).

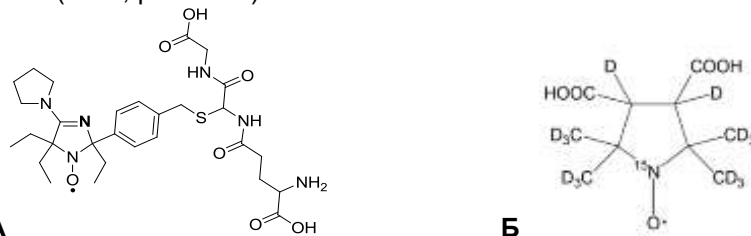


Рис.22. Химические структуры спиновых зондов. **А.** pH-чувствительный нитроксильный радикал, RSG. **Б.** дейтерированный ^{15}N нитроксильный радикал, D15N, примененный в качестве pO_2 -зонда

Обратимое протонирование данного радикала ($pK_b = 6.6$) приводит к значительным изменениям в наблюдаемой константе СТВ, что позволяет использовать его в качестве зонда для измерения pH методом ЭПР. Изолированные крысиные сердца перфузировали в присутствии 1 мМ радикала. Локальную ишемию сердца инициировали, накладывая лигатуру на нисходящую ветвь левой коронарной артерии, после чего запускали сканирование данных ЭПР в спектрально-пространственных координатах. В результате была получена карта pH перфузируемого сердца крысы при региональной ишемии (рис. 23)

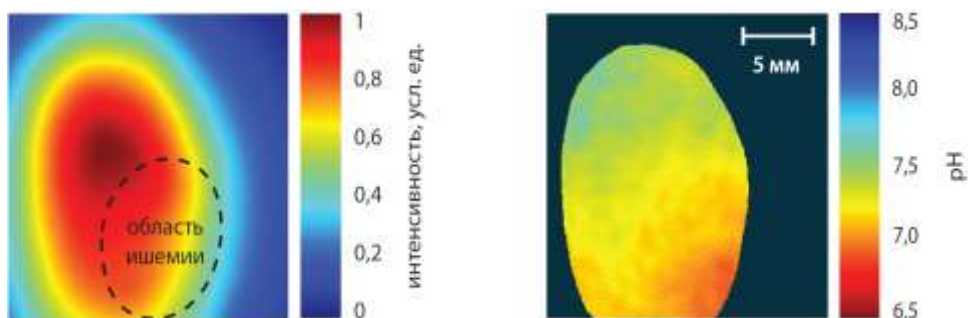


Рис.23. Спектрально-пространственная томограмма изолированного сердца крысы перфузируемого в присутствии 1 мМ RSG. Слева: интенсивность сигнала ЭПР. Справа: карта pH при региональной ишемии. Условия записи томограммы: две пространственных и одна спектральная координата; 8 градиентов магнитного поля при 23-х углах; максимальный градиент магнитного поля, 18 Гс/см; общее время сканирования данных 38,5 минут

На полученной карте видно, что pH здоровой миокардиальной ткани составляет 7,2–7,4, в то время как в ишемической области опускается до 6,8.

Для визуализации концентрации кислорода был применен дейтерированный ^{15}N нитроксильный радикал (D15N, 22 Б). Радикал обладает узкой линией ЭПР, чувствительной к концентрации кислорода в растворе. Зависимость ширины линии от концентрации кислорода приведена на рис. 24.

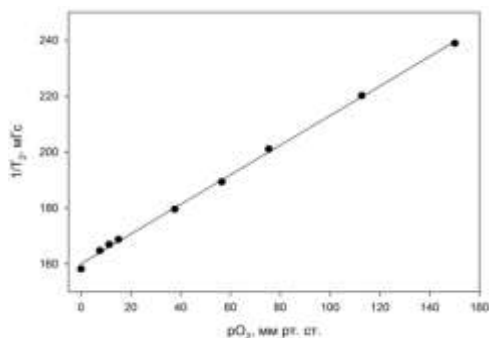


Рис. 24. Зависимость лоренцевой компоненты ширины линии ЭПР спектра D15N от концентрации кислорода в растворе

Изолированные крысиные сердца перфузировали в присутствии 0,5 мМ радикала. Были получены карты оксигенации во время перфузии, ишемии и реперфузии (рис. 25).

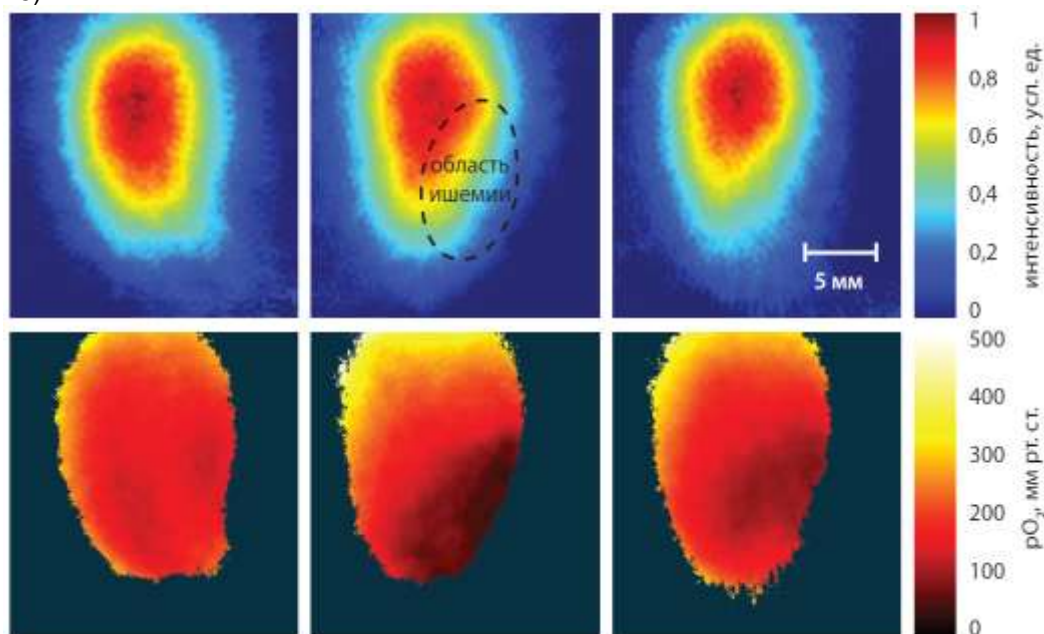


Рис. 25. Спектрально-пространственные томограммы изолированного сердца крысы перфузируемого в присутствии 0,5 мМ D15N при нормальной перфузии (слева), региональной ишемии (в центре) и реперфузии (справа). Сверху: интегральная интенсивность сигнала ЭПР. Внизу: оксигенация миокардиальной ткани. Условия записи томограмм: две пространственных и одна спектральная координата; 10 градиентов магнитного поля при 15-ти углах; максимальный градиент магнитного поля, 5 Гс/см; время сканирования одной томограммы 19 минут.

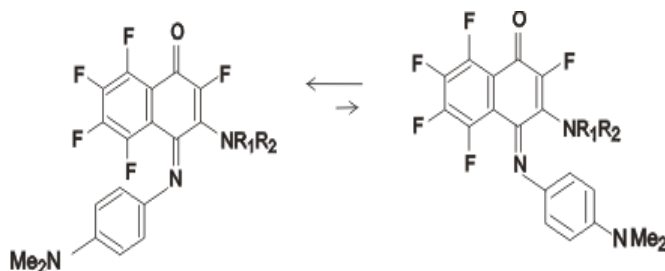
Концентрация кислорода в миокардиальной ткани при нормальной перфузии составляла ~ 200 мм рт. ст., при региональной ишемии наблюдаемая концентрация кислорода в ишемической области опускалась до 20–50 мм рт. ст. При реперфузии оксигенация ишемической области восстанавливалась не полностью.

Предложенные спиновые зонды RSG и D15N продемонстрировали хорошую стабильность и функциональную чувствительность в миокардиальной ткани. Присутствие зондов в буфере не влияло на сократительную функцию сердца, что указывает на отсутствие кардиотоксичности данных радикалов. Разработанные методы в дальнейшем могут быть использованы для неинвазивного пространственно разрешенного наблюдения за параметрами микроокружения живых биологических объектов методом томографии ЭПР.

Проект V.44.5.8. «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные»

Пункт 3. «Изучение взаимодействия гексафтор-1,4-нафтохинона и его функционализированных по хинонному фрагменту аналогов с пирокатехином и этиленгликолем»

Проанализированы спектры ЯМР ^{19}F и ^1H впервые синтезированных 4-(4-диметиламинофенилиминов) 3-диалкиламино-2,5,6,7,8-пентафтор-1,4-нафтохинонов при различных температурах. Установлено, что они существуют в растворах в виде равновесной смеси E- и Z- изомеров относительно иминной связи, с преобладанием E-изомера. Наблюдаемые относительные стабильности изомеров и скорости их взаимопревращения подтверждены результатами квантово-химических расчетов.



Пункт 19. «Исследование реакций получения монофункциональных производных тритильных радикалов, в том числе содержащих заместители, выполняющих роль хелатирующих лигандов»

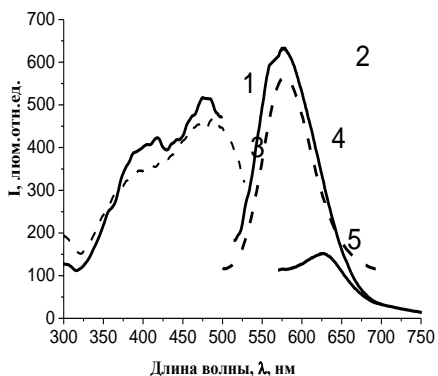
Показано, что C-, N-, P- и S-нуклеофилы вступают в реакцию с симметричным трис (2,3,5,6-тетраарил)метил катионами, генерируемыми из соответствующих триарилметанолов сильными кислотами и дают набор асимметричных однозамещенных триарилметильных (ТАМ) радикалов в качестве основных продуктов. Только в одном случае наблюдался симметричный продукт ТАМ.

Программа V.45. «Научные основы создания новых материалов с заданными свойствами и функциями, в том числе высокочистых и наноматериалов»

Проект V.45.3.10. «Разработка методов синтеза органических и гибридных соединений для создания новых функциональных наноструктурированных материалов»

Пункт 3. «Разработка методов синтеза новых флуорофоров и фотохимически активных соединений для сенсорных, оптоэлектронных и биохимических приложений ряда пирилоцианиновых красителей, полифторхалконов и бензофеназионов, а также фотогенераторов синглетного кислорода на основе красителей ксантенового и тиоксантенового ряда»

С целью разработки методов обнаружения ароматических аминов изучены спектрально-люминесцентные свойства продуктов трех пирилоцианиновых красителей с ароматическими аминами в растворах и на силикагеле. В этих реакциях образование люминесцентного пиридоцианина в растворе протекает в течение нескольких суток, а в адсорбированном состоянии на силикагеле - за несколько секунд. При равных количествах вещества люминесценция красителя на силикагеле больше, чем в растворе. Поскольку получаемые пиридоцианиновые красители обладают люминесценцией в области, отличной от таковой для исходных пирилоцианинов, исследованные пирилоцианины в адсорбированном состоянии могут быть использованы как активные реагенты на ароматические амины.



Спектры возбуждения и люминесценции на носителе Sorbfil: продукта реакции между пирилоцианиновым красителем и толуидином на носителе – Кривые 1, 2 (сплошная линия), Отдельно синтезированного и выделенного пиридоцианина – кривые 2, 4 (пунктир). Спектр люминесценции исходного пирилоцианинового красителя при возбуждении на 370 нм – кривая 5. При возбуждении на 480 нм в максимуме возбуждения 2а люминесценции исходного красителя практически не видно.

На основании анализа спектров возбуждения и люминесценции высказано предположение о существовании раскрытых форм пиридоцианинового красителя в ацетонитриле.

Программа Фундаментальных научных исследований V.46.

Проект V.46.5.4. «Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды»

Пункт 8. «Аналитическое сопровождение сложных синтезов новых перспективных органических соединений с использованием возможностей ВЭЖХ-МС, тандемной масс-спектрометрии и спектров оптического поглощения»

Подобраны оптимальные условия ВЭЖХ-МС анализа продуктов органического синтеза, проведена интерпретация всего набора получаемых экспериментальных данных. Результаты работ позволили во многих случаях оперативно скорректировать пути синтеза целевых продуктов, подтвердить успешное получение ожидаемых соединений и обнаружить неожиданные продукты реакций. В частности, было подтверждено образование новых продуктов присоединения анионов X^- ($X=F, I, PhS$) к атому Те в 3,4-дициано-1,2,5-теллурдиазоле.

Проводились работы по аналитическому сопровождению ряда экспериментальных синтетических исследований:

1. Изучение взаимодействия C-, N-, P- и S-нуклеофилов с симметричными трис-(2,3,5,6-тетратиарил)метильными катионами, образующимися из триарилметанолов в сильных кислотах, с образованием различных асимметричных монозамещенных долгоживущих триарилметильных радикалов как основных продуктов.

2. Исследование перегруппировок в производных изохинолина и берберина, содержащих фрагмент оксиуксусной кислоты у атома углерода C-9. Метил-2-(диметоксиберберинбромид-9-ил)оксиацетат реагировал с избытком пропиламина с последующим аминолизом и перегруппировкой, что приводило к образованию 2-гидрокси-N-(берберо-9-ил)-N-пропилацетамида с 80%-ным выходом. Взаимодействие берберрубина с вторичными амидами бромуксусной кислоты помимо перегруппировки дают N-замещенные 2-гидрокси-N-(берберо-9-ил)-ацетамида с выходом 20-36%. В ряде случаев удалось выделить промежуточные вторичные амиды.

Пункт 9. «Анализ нелетучих биологически активных веществ различного происхождения»

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии получены данные по изменчивости индивидуально-группового состава флавоноидов и гидроксикоричных кислот плодов и листьев двух подвидов жимолости синей (*Lonicera caerulea* L.), собранных в природных популяциях Горного Алтая. Выявлены корреляционные связи между содержанием отдельных классов биологически активных фенольных

соединений в органах жимолости синей. Показано, что эндогенные геофизические и геохимические аномалии в локальных геоактивных зонах могут оказывать выраженное влияние на накопление отдельных групп и индивидуальных компонентов флавоноидов и гидроксикоричных кислот в плодах и листьях жимолости синей, а также на изменение их соотношений между органами.

Пункт 11. «Развитие методологии компьютерного анализа результатов хромато-масс-спектрометрического исследования биологически активного комплекса растительных метаболитов»

Проводится постоянная работа по пополнению используемых библиотек масс-спектральных данных масс-спектрами и структурами.

L001 содержит 1151 спектр ранее описанных соединений с временами их выхода из колонки. В 2014 году введено 115 спектров;

L002 и **L0002** содержат 2621 спектр соединений, синтезированных или выделенных в нашем институте соединений, с временами их выхода из колонки. В 2014 году введены в каталог 82 спектра, включая фторсодержащие ароматические, гетероциклические и природные соединения. 69.5% соединений содержат в каталоге номера CAS;

AVT содержит 577 спектров природных соединений с временами их выхода из колонки, 93% соединений содержат в каталоге номера CAS;

Дополнительный каталог структур **Wiley** увеличен до 50330 структур за счет структур родных соединений, а также за счет структур, которые не выдаются со спектрами при сопоставлении этого каталога с обрабатываемыми хромато-масс-спектрограммами. В последующем это ускоряет процесс обработки хромато-масс-спектрограмм.

Пункт 12. «Исследование процессов термического разложения соединений методами хромато-масс-спектрометрии и пиролической хромато-масс-спектрометрии»

Разработка способа получения пространственно-затрудненных нафтолов

Впервые из доступных нафтолов разработан одностадийный путь получения пространственно-затрудненных нафтолов. Найдены удобные пути выделения продуктов из реакционных масс. Получен нафталиновый аналог γ -пропанола.

Пункт 13. «Совершенствование методов анализа полимерных материалов с использованием спектроскопических, термических, и механических измерений»

Исследование механизма действия веществ **CO3** и **CO4** как модификаторов полимерных композиций

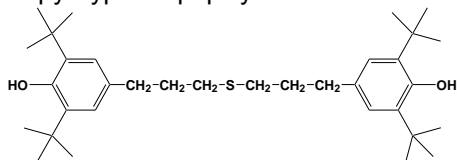
Работа производилась с использованием нового оборудования - газового хромато-масс-спектрометра высокого разрешения Agilent 7200 Q-TOF Accurate Mass GC/MS с приставкой для пиролических анализов Pyroprobe 1500.

Вещество **CO3**

Брутто-формула: $C_{34}H_{54}O_2S$

Молекулярный вес: 526.3845.

Структурная формула:

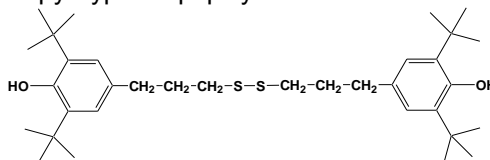


Вещество **CO4**

Брутто-формула: $C_{34}H_{54}O_2S_2$

Молекулярный вес: 558.3560

Структурная формула:



Вещества **CO3** и **CO4** являются модификаторами полимерных композиций. Термическая устойчивость **CO3** и **CO4** позволяет применять их в процессе

технологических операций с полимерами при температурах до 200 °С. Работы по получению **CO3** и **CO4** были осуществлены в НИОХ СО РАН ранее, тогда же были проведены опыты по применению их в качестве присадки к полимерам. Однако провести исследования, направленные на вскрытие механизма действия **CO3** и **CO4** при взаимодействии с полимерами, не удалось из-за невозможности провести анализ продуктов взаимодействия.

Работы проводились в два этапа – на первом изучались термические разложения соединений **CO3** и **CO4**. Далее выбирались более перспективные для дальнейших исследований соединения (им оказалось **CO4**) и проводились модельные опыты с ним. По данным пиролитического хромато-масс-спектрометрического анализа в инертной атмосфере, вещество **CO3** обладает термической устойчивостью вплоть до температуры ~ 250 °С, а вещество **CO4** - до температуры ~ 200 °С. Более точные данные были получены при помощи ДСК-ТГ. Проанализированы продукты термического разложения соединений **CO3** и **CO4** (рис. 26, 27).

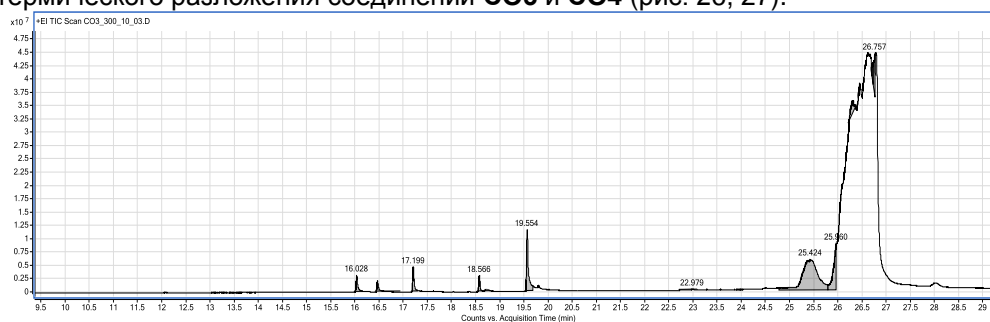


Рис. 26. Хроматограмма соединения **CO3** при кратковременном нагреве 300 °С

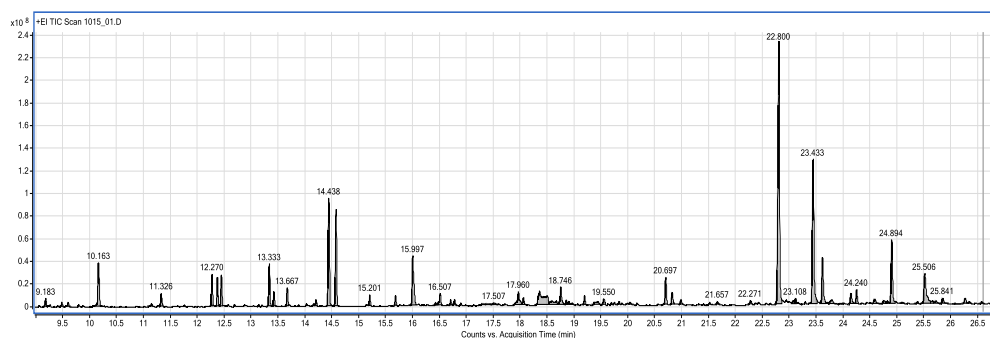
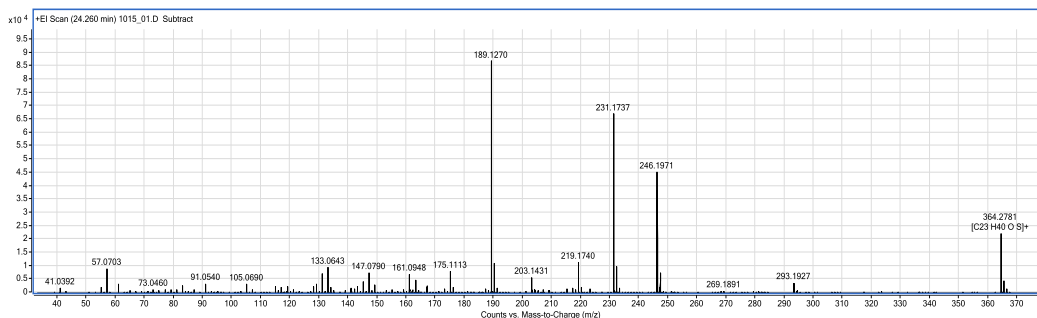


Рис. 27. Хроматограмма продуктов реакции в диапазоне 9-27 мин

Проведены исследования по изучению продуктов взаимодействия **CO4** с 1-гексенем в автоклаве при температуре ~ 260 °С. Выбор такой системы обусловлен желанием смоделировать процессы, которые могут происходить в полимере при использовании в качестве модификатора **CO4**, и одновременно получить реакционные продукты, которые возможно проанализировать методами газовой хромато-масс-спектрометрии с целью их идентификации как по базам данных, так и с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения.

Как видно, продуктов взаимодействия вещества **CO4** с гексенем-1 в условиях эксперимента (где идет наложение процесса разложения вещества **CO4**), характеризованных пиками на хроматограмме, довольно много. Часть из них, в начале, отвечает, в основном, трет-бутилфенолам (имеют время выхода до 20 минут), а более дальние пики - продуктам взаимодействия **CO4** с 1-гексенем. Почти все продукты были идентифицированы, рис. 28.



CO4+1-гексен, $C_{23}H_{40}OS$, $M_{расч.} = 364,2794$, $M_{изм.} = 364,2781$, возможное строение:

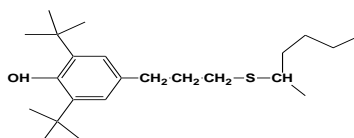


Рис. 28. Масс-спектр и возможная структура соединения с Rt 24.24 мин

Проведена количественная хромато-масс-спектральная оценка полученных продуктов.

Устойчивость к термическому разложению стабилизаторов CO-3 и CO-4 исследована методами термогравиметрии (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) (рис. 29-30).

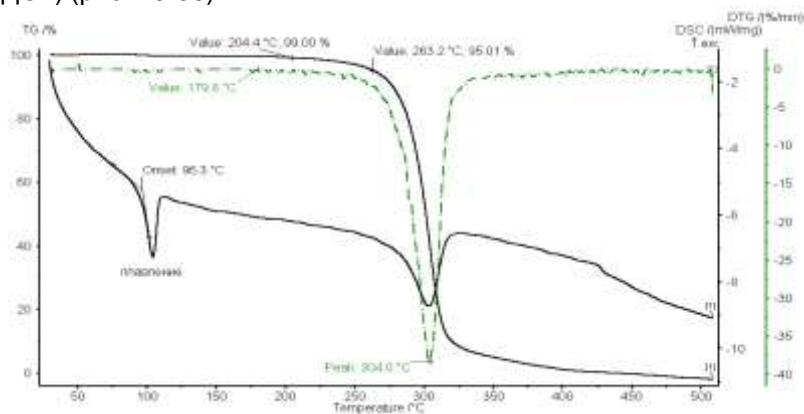


Рис.29. ТГ/ДСК диаграммы стабилизатора CO-4

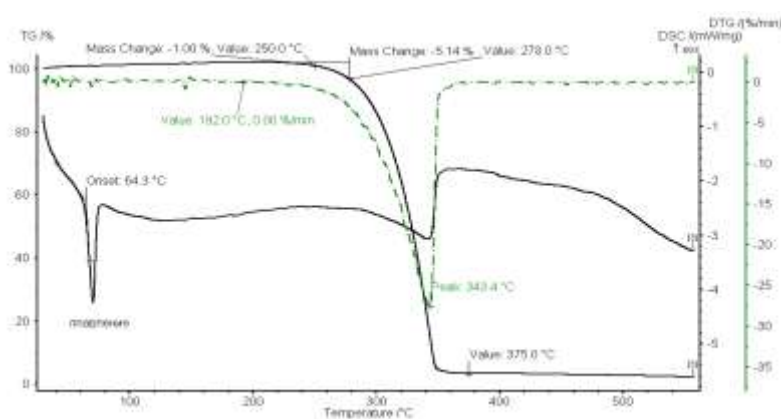


Рис.30. ТГ/ДСК диаграммы стабилизатора CO-3

Условия проведения анализа: атмосфера – инертная (He), 10 мл/мин; скорость нагрева образца- 10°С/мин.

		Стабилизатор СО-4	Стабилизатор СО-3
1	Температура плавления, °С	93.6	64.3
2	Температура начала потери 1% веса образца, °С	204	250
3	Температура начала потери 5% веса образца, °С	263	278
4	Температура максимальной скорости разложения, °С	304	343
5	Тепловой эффект при разложении	Эндотермический	эндотермический

Изучение димеров гидроксиалкилфенолов как перспективных модификаторов полимеров

Выявлена теоретически, а затем практически новая группа антиоксидантов из класса пространственно-затрудненных фенолов, которые при высокой температуре переработки полимеров могут реагировать с ними, модифицируя их эксплуатационные характеристики.

Наследование и фенотипическое проявление функционального и нулевого аллелей ароматической алкогольдегидрогеназы (CAD) у диплоидных пшениц

Цель работы заключалась в получении данных по наследованию и сцеплению аллельных вариантов CAD1, а также влияние генотипов CAD1 на ряд физических и химических характеристик стеблей растений.

Синтез лигнина и его отложение во вторичных клеточных стенках приводит к формированию склеренхимы – ткани, обладающей механической прочностью. Лигнифицированные ткани растений кроме механической (поддерживающей) функции выполняют проводящую и защитную функции. В биосинтезе лигнина и сопутствующих веществ задействован ряд ферментов, одним из которых является дегидрогеназа коричневого спирта (CAD), отвечающая за восстановление ароматических альдегидов до соответствующих спиртов. Мутации по ферментам могут вызывать изменение экспрессии соответствующих генов и (или) нарушения в структуре белковой молекулы. В результате могут происходить многочисленные изменения фенотипа: меняется структура и химический состав тканей, происходят изменения в процессах роста и развития растений.

Изучены гибридные потомства диплоидной пшеницы *T. monococcum* L. × *Triticum sinskajae* A. Filat. et Kurk, имеющие функциональный F и нулевой 0 аллели гена CAD1. Содержание основных компонентов стеблей и соотношение п-гидроксифенильных, гваяцильных и сирингильных звеньев в лигнине изучаемых форм пшеницы приведены в таблице 3.

Таблица 3. Состав стеблей 00 и FF форм диплоидной пшеницы

	00	FF
Экстрактивные вещества, %	7,72	4,85
Зола, %	5,60	6,30
Лигнин Комарова, %	19,30	18,50
Целлюлоза Кюршнера-Хоффера, %	46,69	45,14
Соотношение H:G:S	7 : 41 : 52	9 : 42 : 49
ГМЦ, %	20,69	25,21

Видно, что содержание основных компонентов клеточной стенки - соломин, целлюлозы и лигнина - в нормальной и мутантной формах пшеницы практически

одинаково. Наблюдается существенные различия в содержании гемицеллюлоз и экстрактивных веществ. Соотношение H:G:S в структуре лигнина также близко, что говорит о схожем строении макромолекулы лигнина этих форм пшеницы-однозернянки.

В таблице 4 приведены данные по размерам элементов соломины на поперечных срезах третьего и четвертого междоузлий. Нулевые гомозиготы заметно уступают нормальным растениям по толщине стенок за счет толщины слоя паренхимных клеток. Толщина клеточных стенок склеренхимы и внешнего слоя клеток эпителия также больше у нормальных растений.

Генотип	Толщина, мкм				
	стенки соломины	склеренхимы	паренхимы	внешней стенки клетки эпителиального слоя с кутикулой	стенок склеренхимных клеток
FF	266	84	151	3,5	1,63
00	202	84	134	1,4-2,0	1,02

Таблица 4. Размеры элементов тканей соломины у диплоидной пшеницы

Продольные срезы соломин и выделенного из них купраксам-лигнина приведены на рис. 31. Диоксид кремния (основной компонент золы) сосредоточен на наружной стороне стебля. В пшенице FF содержание золы выше. Это подтверждается электронной микроскопией – на внешней стороне стебля пшеницы FF вкрапления диоксида кремния крупнее и расположены чаще, чем в пшенице 00. На микрофотографиях поперечных срезов купроксам-лигнинов видно различие в строении пор стеблей - в FF-форме преобладают кольцевые сосуды, в 00-форме – спиралевидные.

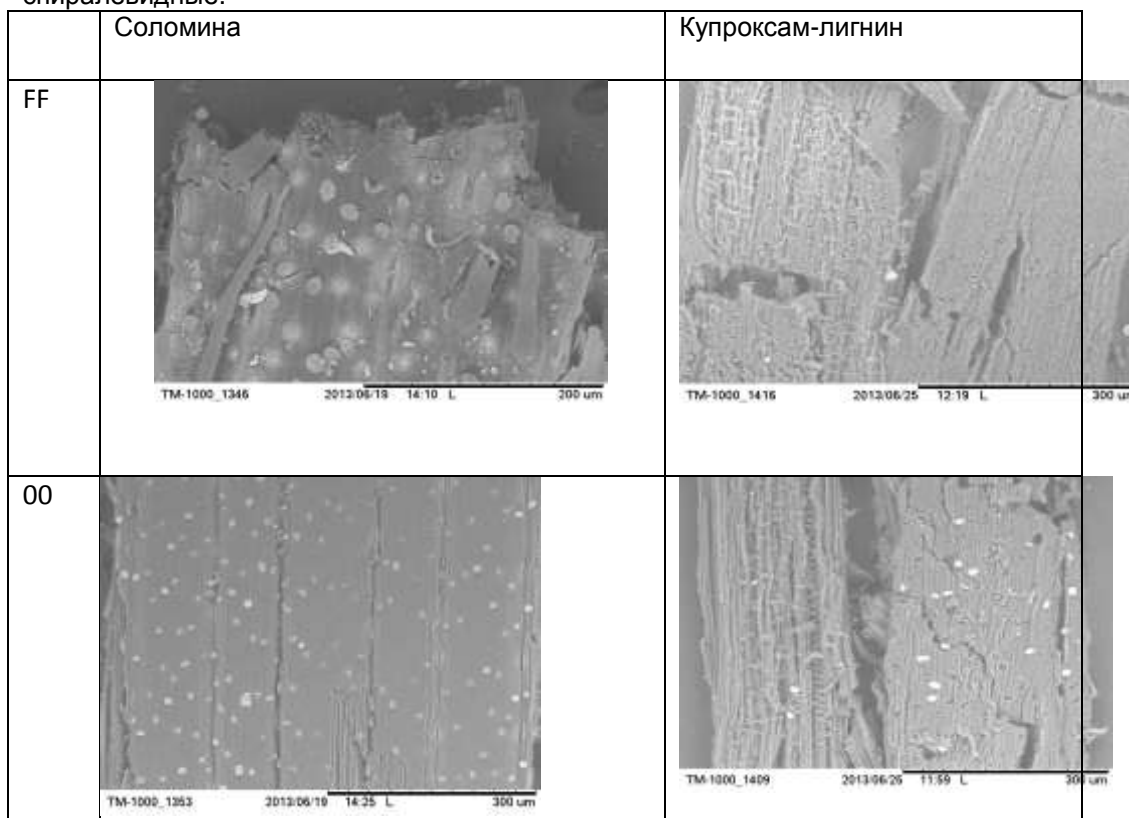


Рис. 31. Продольные срезы соломин и выделенного из них купроксам-лигнина (СЭМ, x400)

Распределение лигнина в клеточной стенке стеблей различно для 00 и FF форм (рис. 32). В FF-форме диплоидной пшеницы лигнин сосредоточен главным образом в срединной пластинке, тогда как в мутантной форме лигнин присутствует во всей клеточной стенке, о чем говорит окрашивание различных ее участков.

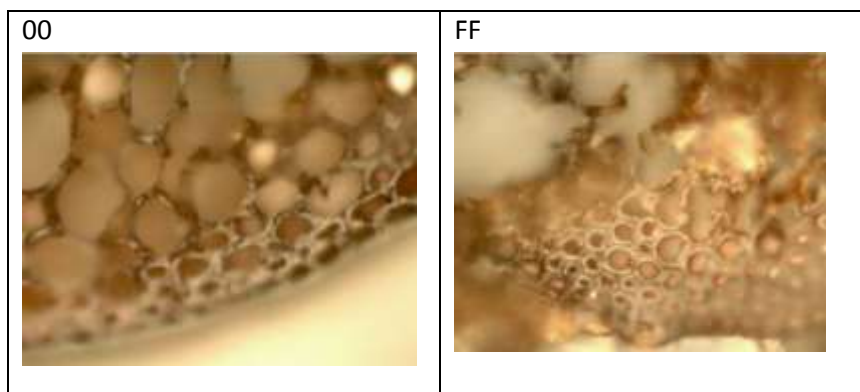


Рис. 32. Распределение лигнина в клеточной стенке 00 и FF форм диплоидной пшеницы (проба с флороглюцином)

Способность мутантных гомозигот к упругой деформации значительно ниже, чем у нормальных гомозигот (табл. 5). Гетерозиготы имеют промежуточное значение этого показателя. Предел упругой деформации у гомозигот FF достоверно превосходит этот показатель у гомозигот 00. Это свидетельствует о более высокой механической прочности функциональных гомозигот FF. Гетерозиготы имеют значение деформации, близкое к среднему между значениями гомозиготных классов, что свидетельствует о неполном (промежуточном) доминировании функционального аллеля над нулевым.

Таблица 5. Средние значения диаметра соломины и пределы упругой деформации у генотипов диплоидной пшеницы

Генотип, выборка	Диаметр, мм	Предел упругой деформации, $F_{упр}$, Н	Предел упругой деформации, $\epsilon_{упр}$, мкм
FF, 10 растений	2,02 ±0,12	1,09 ±0,21	60,04 ±10,08
F0, 22 растения	2,04 ±0,10	0,88 ±0,37	44,91 ±12,70
00, 9 растений	1,99 ±0,13	0,66 ±0,15	34,35 ±5,93
Среднее, 41 растение	2,01 ±0,12	0,86 ±0,30	45,51 ±14,45

Таким образом, изменение активности дегидрогеназы коричневого спирта в диплоидной пшенице оказывает влияние на толщину клеточной стенки и распределение в ней лигнина, приводит к ухудшению механических свойств стеблей растений.

Разработка методов получения, исследование структуры и свойств новых полимерных и композиционных материалов термическими методами анализа

1. Проведена модификация неорганических сорбентов, используемых в газовой хроматографии, Хромосорба Р NAW и оксида алюминия фторсодержащим полиимидом на основе 2,7-диаминогексафторнафталина и диангидрида 2,2-бис(3',4'-дихлоркарбонифенил)гексафторпропа. Методом термогравиметрии определены

оптимальные условия формирования карбонизированных слоев полиимида на поверхности неорганических сорбентов (рис. 33).

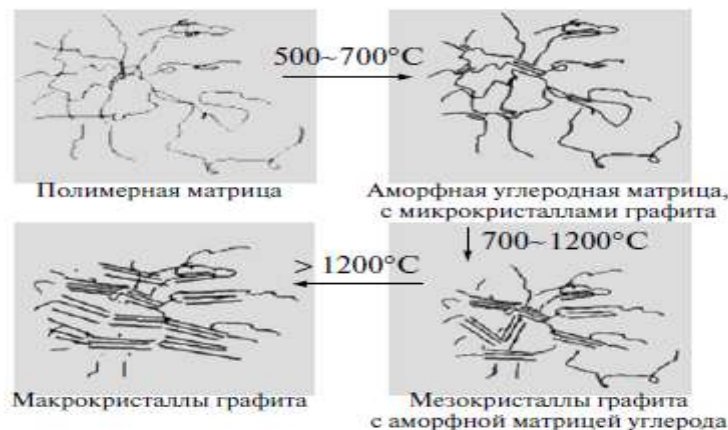


Рис. 33. Модель для развития структуры “поры” и перестройки от полимера к углероду

Процесс карбонизации приводит к существенному изменению пористой структуры исходной пленки ПИ. Показано, что изменяя температуру пиролиза ПИ, можно получать углеродные слои с разным элементарным составом и разными сорбционными характеристиками. Модифицированные сорбенты с регулируемым распределением пор эффективны для разделения постоянных газов и их смесей с углеводородами C1–C10.

2. Методами термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии исследовано влияние структуры органического заместителя в гомологических рядах солей бора на их температуры и скорость разложения, тепловые эффекты и состав продуктов распада (рис. 34).

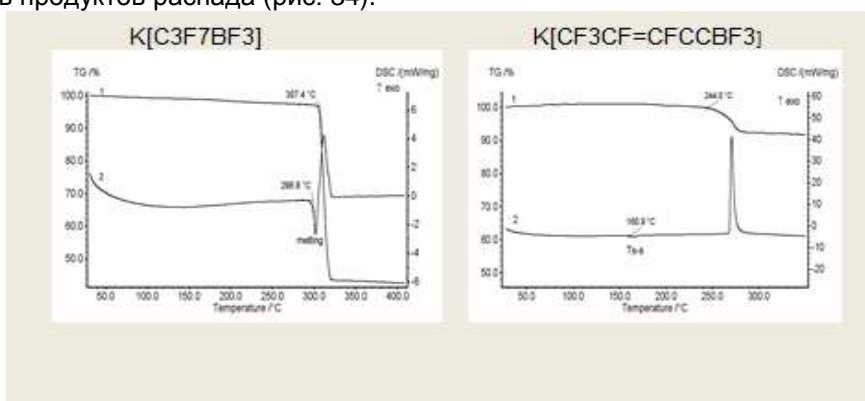
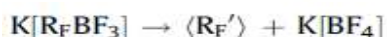
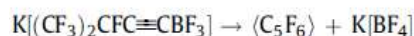
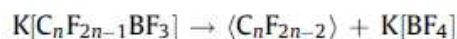
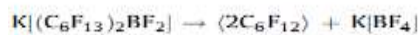
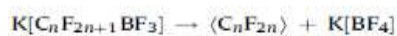
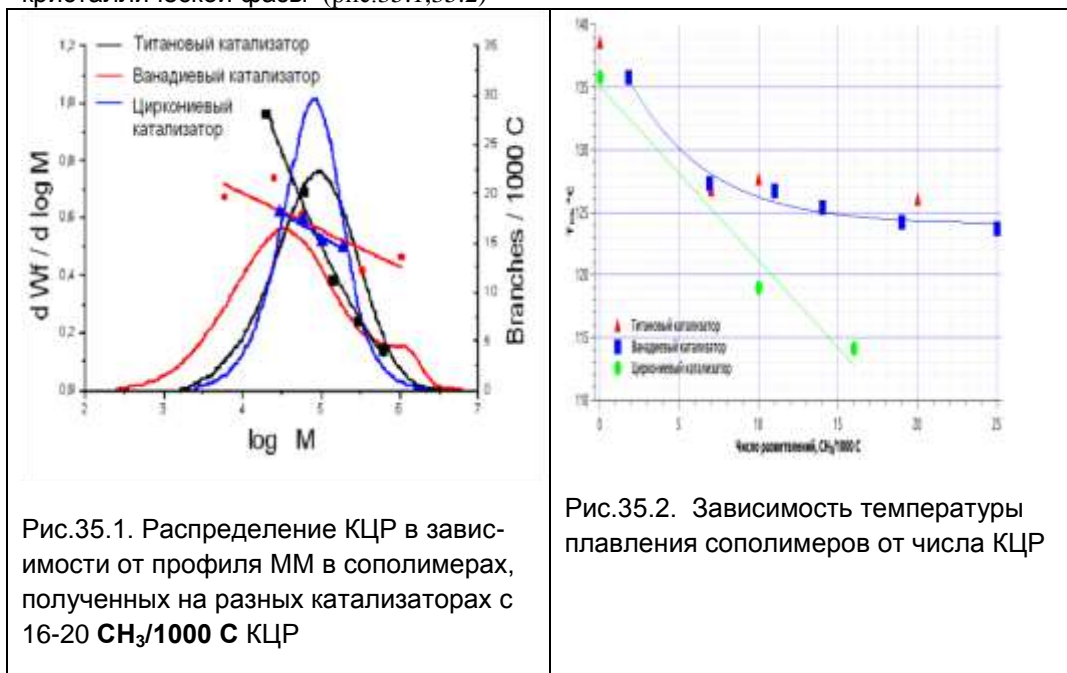


Рис.34. ТГ/ДСК диаграммы разложения



Методами термического анализа исследованы структура и свойства сополимеров этилена с 1-гексеном, имеющих разный профиль распределения короткоцепных

разветвлений (КЦР) относительно ММР. Показано, что гомогенность распределения КЦР в сополимерах оказывает влияние на параметры аморфно-кристаллической структуры сополимеров - степень кристалличности и температуру плавления кристаллической фазы (рис.35.1,35.2)



Пункт 15. «Использование рентгеноструктурного анализа в комплексных исследованиях молекулярной структуры и супрамолекулярной архитектуры кристаллов органических соединений - перспективных материалов, биологически активных и диагностических веществ»

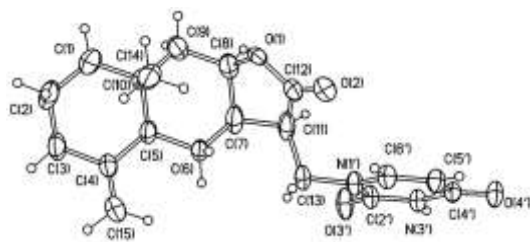
Работа базировалась на экспериментальном изучении методом РСА кристаллических структур: фармакологически значимых производных эвдесманолидов с урацильным фрагментом; стабильных спироциклических 2,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-окисильных радикалов с мезогенным фрагментом, способных выступать в качестве спиновых зондов для изучения жидких кристаллов методами ЭПР; 4-((4-(дибутиламино)фенил)дiazенил)бифенил-2,3',4'-трикарбонитрила с жидкокристаллическими свойствами; новых фторированных (известно, что во многих случаях замена атомов водорода атомами фтора улучшает свойства и материалов, и фармацевтических препаратов) 1,2-диаминоаренов, хиноксалинов и 2,1,3-аренотиа(селена)диазолов; развивается подход к анализу супрамолекулярной архитектуры на основании рассчитанных с использованием экспериментальных кристаллических координат атомов энергии взаимодействия молекулярных пар кристаллов гексафторинден-3-карбонитрила и его комплекса с диоксаном.

Кристаллическая структура эвдесманолидов с урацильным фрагментом

В работе внимание уделялось получению {фууро[2,3-*d*]-пиримидин-3(2*H*)-ил}эвдесманолидов, содержащих различные заместители в положении С-6 бициклического фрагмента, поскольку известно, что заместители в α -положении фуранового цикла оказывают существенное влияние на противоопухолевую и противовирусную активность соединений с фууро[2,3-*d*]пиримидиновым остовом. Строение двух промежуточных продуктов (реакции Михаэля изоалантолактона с замещенными урацилами - соединение **1**; далее их реакции кросс-сочетания с терминальными алкинами - соединение **2**) подтверждено рентгеноструктурными исследованиями.

Пространственное строение соединений (**1**) и (**2**) показано на рис. 36.

1



2

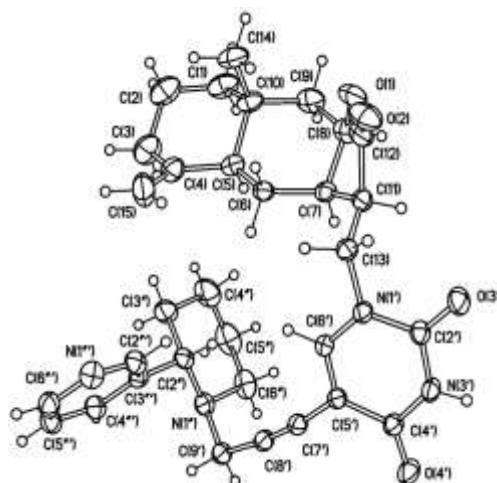


Рис. 36. Пространственное строение соединений (1) и (2)

Структура стабильных спироциклических 2,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-оксильных радикалов с мезогенным фрагментом

Привлекательной особенностью введения спироузла в молекулу парамагнитного объекта является тенденция к повышению устойчивости радикального центра по отношению к биогенным восстановителям. Исследованы структурные особенности стабильных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина (3), (4), содержащих спироузел и одну мезогенную группировку в положении 4 гетероцикла (рис. 37).

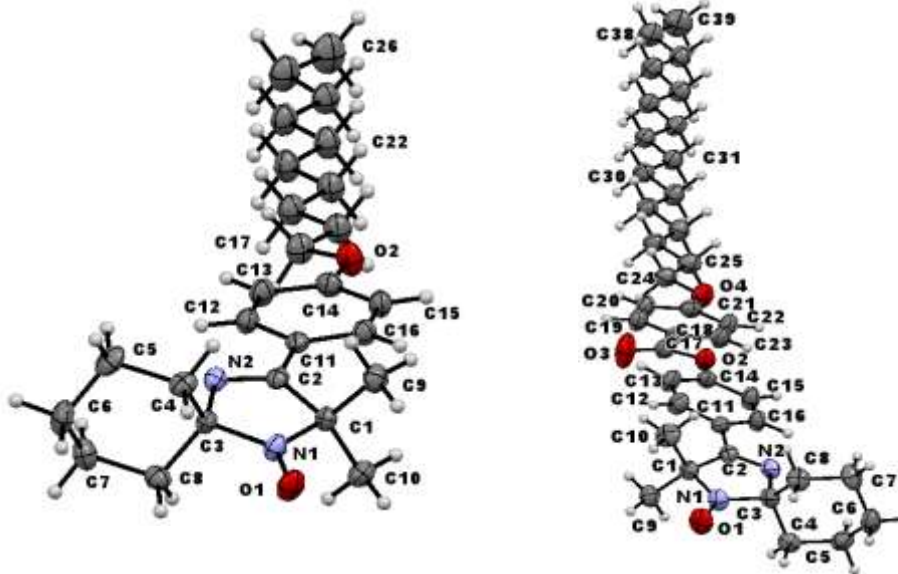


Рис. 37. Структурные особенности стабильных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина

В нитроксидах (3), (4) имидазолиновые циклы плоские в пределах $\pm 0.023(2)$ и $\pm 0.025(3)$ Å соответственно, длины связей имидазолинового фрагмента практически одинаковы и очень близки к соответствующим длинам в 4-фенил-2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-1-оксильном радикале. Циклогексановые фрагменты этих нитроксилов находятся в конформации *кресло*. Децильная и гексадецильная группы имеют линейное строение, характерное для длинных первичных алкилов, например, для *N*-[амино(фенил)-метиле]-3,4-бис(децилокси)бензамида и 4-(бензилокси)фенил 4-(гексадецилокси)-3-метоксибензоата. В упаковке молекул (3), (4) также наблюдается

характерная ассоциация алкильных групп с образованием «алкильных слоёв». В кристалле (4) это слои из параллельных алкильных групп, а в кристалле (3) слои образованы из крестообразно ориентированных алкильных групп (рис. 38).

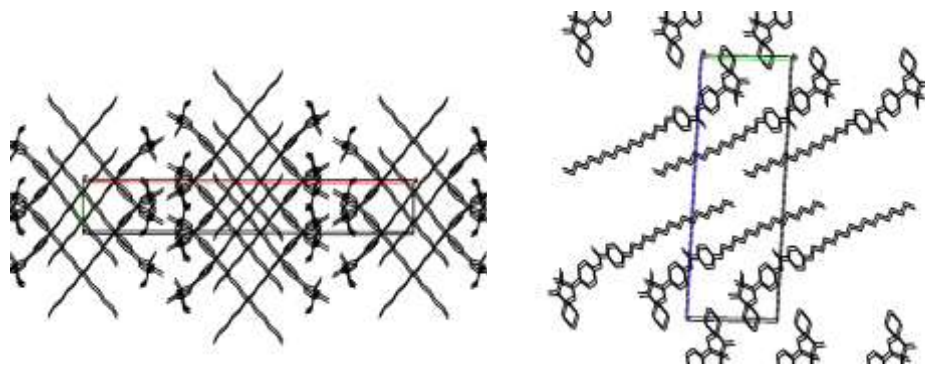
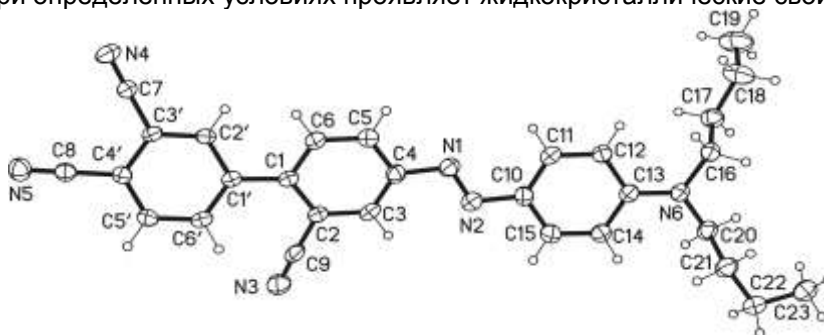


Рис. 38

Молекулярная и супрамолекулярная структура - 4-((4-(дибутиламино)фенил)-дiazенил)бифенил-2,3',4'-трикарбонитрила

Методами РСА и РФА изучена молекулярная и супрамолекулярная структура 4-(4-(дибутиламино)фенил)дiazенил)бифенил-2,3',4'-трикарбонитрила (5) (рис. 39), который при определённых условиях проявляет жидкокристаллические свойства.



5

Рис. 39

Остов молекулы (5) неплоский: фталонитрильный и бензонитрильный фрагменты вывернуты относительно друг друга на угол $38.16(7)^\circ$, фенильный цикл вывернут из плоскости бензонитрильного фрагмента на $12.3(1)^\circ$. В кристалле молекулы соединения за счет π -стекинг взаимодействия образуют бесконечные стопки голова-к-хвосту вдоль кристаллографической оси *b* с межплоскостным расстоянием $3.514(1)$ Å между бензонитрильными фрагментами соседних молекул (межцентроидное - $3.756(1)$ Å) и $3.675(1)$ Å между бензонитрильным и фенильным циклами (межцентроидное - $3.896(1)$ Å). В свою очередь эти стопки за счёт слабых водородных связей C-H...N типа связаны между собой.

Термографическим методом показано, что при нагревании кристаллов наблюдается несколько фазовых переходов при переходе от кристалла до изотропной жидкой фазы. После охлаждения расплава наблюдается формирование тонкой стекловидной плёнки, межмолекулярные взаимодействия в которой отличаются от наблюдаемых в кристаллах. После облучения стекловидной плёнки рентгеном ($\text{MoK}\alpha$ $\lambda=0.71$ Å) было обнаружено, что в плёнке начинает происходить процесс кристаллизации, который проходит через образование жидкокристаллической фазы. На рис. 40 представлены результаты исследования этих плёнок на поляризационном оптическом микроскопе, где видно образование жидкокристаллической фазы между кристаллической фазой и стекловидной плёнкой.

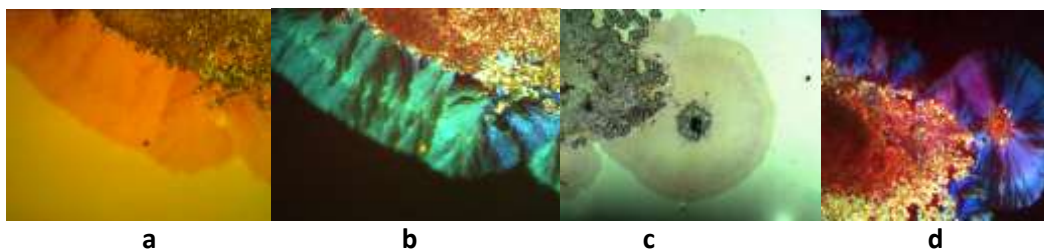


Рис. 40. Оптическая микрография: **a** and **c** – неполяризованный , **b** and **d** – поляризованный

В литературе не найдено подобных фактов кристаллизации стекловидных плёнок органических соединений после облучения рентгеном.

Рентгеноструктурное исследование новых фторированных 1,2-диаминоаренов, хиноксалинов и 2,1,3-аренотиа(селена)диазолов

Изучены молекулярные и кристаллические структуры, проанализированы межмолекулярные взаимодействия для ряда новых частично фторированных хиноксалинов, 2,1,3-аренотиа(селена)диазолов и 1,2-диаминоаренов, представленных на рис. 41.

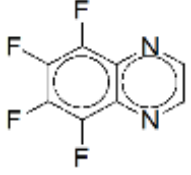
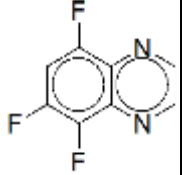
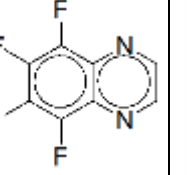
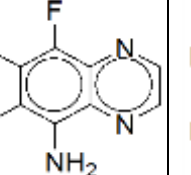
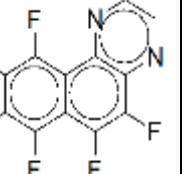
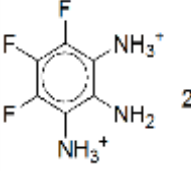
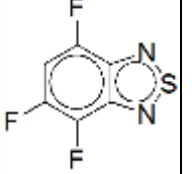
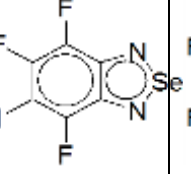
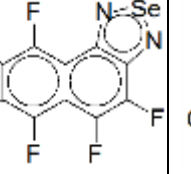
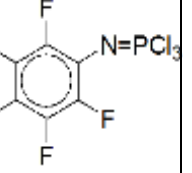
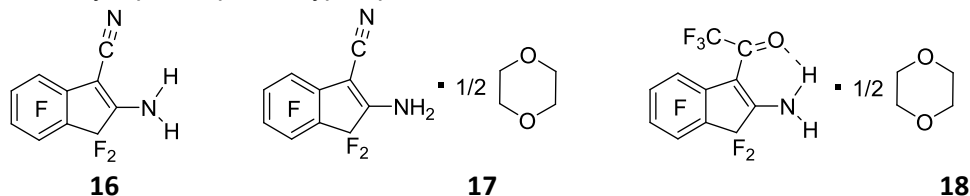
 <p>6 5,6,7,8-тетрафторхиноксалин</p>	 <p>7 5,6,8-трифторхиноксалин</p>	 <p>8 6-хлор-5,7,8-трифторхиноксалин</p>	 <p>9 6,7,8-трифторхиноксалин-5-амин</p>	 <p>10 5,6,7,8,9,10-гексафтор-1,4-фенантролин</p>
 <p>11 4,5,6-трифторбензо-1,2,3-триамин дигидрохлорид</p>	 <p>12 4,5,7-трифтор-2,1,3-бензотиадиазол</p>	 <p>13 5-хлор-4,6,7-трифтор-2,1,3-бензоселенадиазол</p>	 <p>14 гексафторнафто[1,2-с][1,2,5]селенадиазол</p>	 <p>15 N-(4-хлор-2,3,5,6-тетрафторфенил)-трихлориминофосфоран</p>

Рис. 41

В кристалле молекулы частично фторированных 1,2-диаминоаренов, хиноксалинов и 2,1,3-аренотиа(селена)диазолов чаще всего предпочитают супрамолекулярные мотивы стопочного характера за счёт π -стекинг взаимодействий разного типа: арен...полифторарен, гетероарен...гетероарен и наиболее редко встречающегося полифторарен...полифторарен. Также этим соединениям присущи супрамолекулярные мотивы за счёт межмолекулярных взаимодействий отдельных атомов F и π -систем соседних молекул. Во многих кристаллических упаковках π -стопки связаны между собой сокращенными контактами такими, как H...N, H...F, N...S(Se).

Разработка новых подходов для выявления закономерностей и особенностей супрамолекулярной организации на исследуемых классах веществ

Определены методом PCA структуры 2-амино-1,1,4,5,6,7-гексафторинден-3-карбонитрила (**16**), его комплекса (**17**) и комплекса 2-амино-1,1,4,5,6,7-гексафтор-3-трифторацетилиндена с 1,4-диоксаном (**18**), закристаллизовавшегося в виде двух полиморфных модификаций желтого и коричневого цвета. На основании рассчитанных с использованием экспериментальных кристаллических координат атомов энергий взаимодействия молекулярных пар проведен анализ супрамолекулярной архитектуры кристаллов.



Установлено, что в кристаллах этих соединений реализуется синтон енаминного димера за счёт водородных связей $N-H \cdots X$, $X = (N \equiv C, O=C)$. При этом энергия взаимодействия в димере с участием карбонитрила существенно больше, чем с участием кетона, т.е. карбонитрил может быть более эффективным инструментом в инженерии кристаллов.

Согласно анализу энергии взаимодействия МП кристаллы карбонитрила (**16**) и его комплекса с диоксаном (**17**) имеют слоистую структуру, но, если в кристаллах (**16**) слои образованы димерами карбонитрила, то в кристаллах его комплекса (**17**) данные димеры образуют с диоксаном молекулярные ленты, которые в свою очередь уложенные в слои.

Кристаллы обеих полиморфных модификаций комплекса енаминокетона с диоксаном (**18**) принадлежат к моноклинной сингонии, но во втором полиморфе (**18b**), в отличие от (**18a**), в независимую часть ячейки входит две молекулы. В полиморфе (**18a**) комплекса 2-амино-1,1,4,5,6,7-гексафтор-3-трифторацетилиндена с диоксаном также наблюдается образование молекулярных лент, аналогичных лентам в кристаллах комплекса с диоксаном родственного енаминокетона - 3-(1-амино-2,2,2-трифторэтилиден)-1,1,4,5,6,7-гексафториндан-2-она, уложенных в слои (рис. 42).

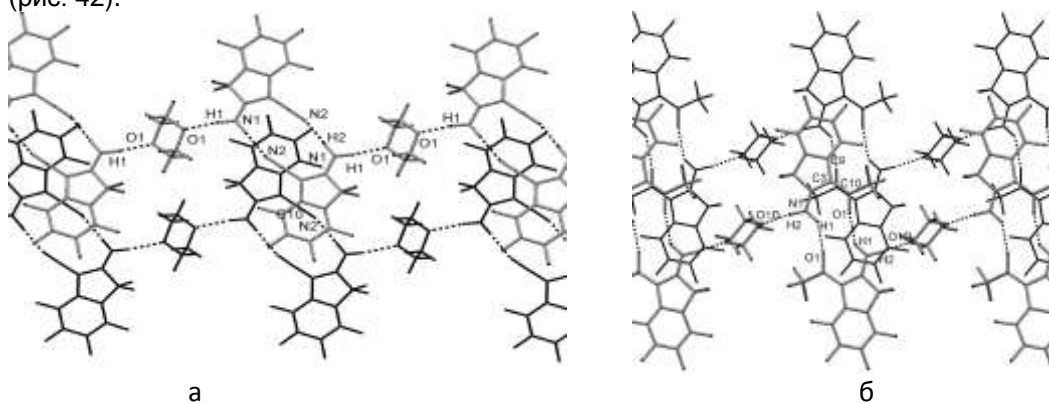


Рис. 42. Слой молекулярных лент в комплексе **17** (а) и **18a** (б)

Отличительной чертой полиморфа (**18b**) этого комплекса является разделение молекулярных лент на блоки за счет ослабления межмолекулярной компоненты бифуркатной водородной связи в паре, образованной одной из двух независимых молекул. В свою очередь блоки, включающие в себя четыре молекулы енаминокетона и две молекулы диоксана, упакованы в стопки вдоль оси b , формирующие 3D архитектуру кристалла (рис. 43).

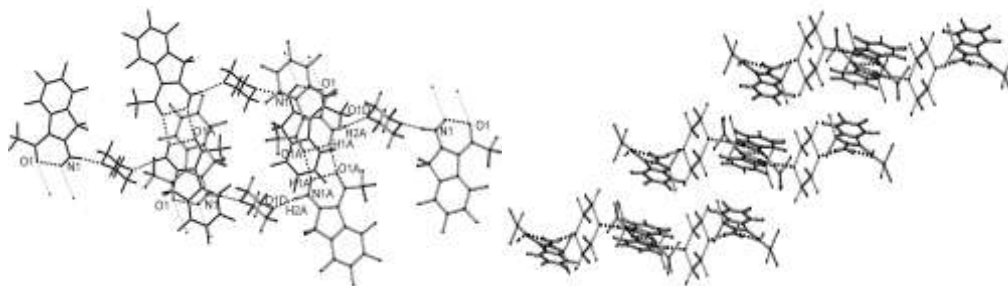


Рис.43. Стопки молекулярных блоков в полиморфе **186** (вид сверху (а) два блока и вид сбоку (б) три блока)

В случае полиморфов комплекса (**18**), OD мотив димера молекул енаминокетона не был выделен, т.к. энергия взаимодействия этих пар мало отличается от энергии взаимодействия енаминокетона с диоксаном.

Программа Фундаментальных научных исследований V.48.

Проект V.48.1.4 «Разработка методов направленной трансформации растительных метаболитов с целью создания соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях. Создание научных основ развития сырьевой базы растительных метаболитов»

Пункт 4. «Установление структуры продуктов реакций новых производных холиевой кислоты методами ЯМР»

Методом ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C с использованием различных одномерных и двумерных методик записи спектров установлено строение соединений, полученных в реакции (+)-3-карена и его производного 4-гидроксиметил-2-карена с ароматическими альдегидами, содержащими различные количества метокси- и гидроксигрупп. В зависимости от типа, количества и положения заместителей в бензальдегидах образуются новые гетероциклические соединения разных структурных типов; в основном, это соединения с бензофурановым, гексагидрофлуорено[9,1]фурановым и гексагидрофуоро[4,3,2]ксантоновым остовами. (Одно из соединений этой серии с гексагидрофлуорено[9,1]фурановым остовом проявило высокую противоопухолевую активность).

Установлено строение большого набора новых соединений, полученных в реакции этилового эфира сорбиновой кислоты с рядом гетероциклических аминов: в результате реакции образуются либо продукты 1,2-присоединения с E-конфигурацией двойной связи, либо продукты 1,4-присоединения с Z-конфигурацией заместителей у двойной связи. Все продукты проявляют заметную противоопухолевую активность в отношении разного типа раковых клеток; продукт с пиперазином продемонстрировал наиболее высокую активность.

Изучено строение ряда аминобезнопентатиепиновых соединений, полученных для проверки их на физиологическую активность, а также производных 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она, содержащих монотерпеновый фрагмент, для изучения их анальгезирующего действия.

Методом ЯМР надежно установлено стереохимическое строение всех изученных продуктов.

Грант РФФИ 13-06-12026 офи_м. «Древние технологии на Шелковом пути» по итогам междисциплинарных исследований материалов I в. до н. - I в. н. э. из погре-бальных комплексов хунну)

Проведен анализ красителей и волокон для ряда образцов текстильных изделий и анализ состава лаковых изделий из 22-го курганов.

Анализ красителей проводился по отработанной методике методом ВЭЖХ. Тип волокна определяли методом СЭМ (табл.6,7).

Таблица 6. Анализ красителей и типа волокна фрагментов изделия «боты»

№	Образец	Обнаруженные красители / возможный цвет	Характеристика волокна
100	Боты	Индигодин следы / синий или голубой	Шерсть, толщина волокон - 13-23 мкм
101	Вышивка ленты	Индигодин, индирубин / яркий синий	
102	Сшивная нить	Индигодин следы / синий или голубой	Шерсть, толщина волокон - 19-33 мкм, армирована волосом 90 мкм
103	Основа изделия	Ализарин, карминовая кислота / ярко-красный	Шерсть, толщина волокон - 12-37 мкм
104	Ткань аналог полос	Индигодин / синий	Шерсть, толщина волокон 11-39 мкм

Таблица 7. Анализ красителей и типа волокна фрагментов различных изделий 22-го кургана

№	Образец	Обнаруженные красители / возможный цвет	Характеристика волокна
8(2)	Фрагмент фиолетового шелка с узором, основа	-	Шелк, 14 мкм
8(2)	Фрагмент фиолетового шелка с узором, нити вышивки	-	Шелк, 14 мкм
56(1)	Шелк окрашенный	Индигодин, индирубин / синий	Шелк, 15 мкм
49	Шелк с красной вышивкой, нити вышивки	-	Шелк, 16 мкм
64	Сирийская ткань		
64-1	Красные нити	Ализарин, пурпурин, лаккаиновые кислоты, индигодин / сиреневый или фиолетовый	Шерсть, 30-40 мкм
64-2	Черные нити	Эллаговая кислота, индигодин / темно-зеленый	Шерсть, 15-35 мкм
64-3	Бежевые нити	следы индигодина / бледно-голубой	Шерсть, 20-26 мкм
64-4	Темно-коричневые нити	эллаговая кислота, следы индигодина / зеленый	Шерсть, 20-30 мкм, присутствуют ~50 мкм
64-5	Красные нити	Лаккаиновые кислоты / ярко-красный	Шерсть, 30-40 мкм
67	Войлочный ковер		
67-1	Тканая кайма, основа	Ализарин:Пурпурин= 35:69 / красный	Шерсть, 16-20 мкм
67-1	Тканая кайма, уток		Шерсть, 18-25 мкм

№	Образец	Обнаруженные красители / возможный цвет	Характеристика волокна
67-2	Покрытие центральной части ковра с прошивкой спиралей, основа	Индигодин / синий	Шерсть, 18-22 мкм
67-2	Покрытие центральной части ковра с прошивкой спиралей, уток		Шерсть, 27-35 мкм
67-2	Покрытие центральной части ковра с прошивкой спиралей, нить вышивки	Кермесовая кислота, карминовая кислота / ярко-красный	Шерсть, 14-20 мкм
67-2	Покрытие центральной части ковра с прошивкой спиралей, нить спирали	Кермесовая кислота / ярко-красный	Шерсть, 20-30 мкм
67-3	Серая спираль	Красители не обнаружены / белый	Шерсть, 17-30 мкм
67-4	Войлочная основа ковра, основа	Красители не обнаружены / белый	Шерсть, 12-20 мкм
67-4	Войлочная основа ковра, красные нити	Кермесовая кислота / ярко-красный	Шерсть, 16-40 мкм
Ремень			
	Подкладка	Индигодин, индирубин / возможно, были голубые	Шелк, 10 мкм
	Сшивная нить	Индигодин, индирубин / возможно, были голубые	Шелк, 10 мкм
	Кромка с изнанки	Индигодин, индирубин / возможно, были голубые	Шелк, 12 мкм
	Синие нити	Индигодин, индирубин / ярко-синий	Шелк, 10 мкм
	Коричневые нити	Индигодин, индирубин / возможно, были голубые	Шелк, 10 мкм

Анализ лаковых покрытий проводился методами СЭМ-ЭДС, ИК-спектроскопией.

Таблица 8. Анализ лаковых покрытий находок из 22-го кургана

№	Пигмент	Комментарий
4-22	Оксид железа	Черный лак – покрытие спиц зонта колесницы 22 кургана
7-22	Киноварь	Красное лаковое покрытие на черной грунтовке – лаковая оболочка боковой стенки кузова (деревянная основа кузова утрачена)
8-22	Оксид железа	Лаковое покрытие и грунтовка – лаковая оболочка передней стенки кузова (дерево утрачено)
12-22	Темные фрагменты - оксид железа, красные фрагменты - киноварь	Красное лаковое покрытие и грунтовка спиц колес колесницы
77-22	Оксид железа	Фрагмент лакового предмета с орнаментом
78-22	Оксид железа	Спица зонта, найденного в погребальной камере
72-1	Оксид железа	Лаковая ножка деревянного столика, лак

№	Пигмент	Комментарий
72-2	Основной металл - свинец	Клеящая масса для фиксации бронзового копыта на деревянной основе лакового предмета

Грант РФФИ № 13-03-000427а. «Квантово-химическое исследование структурно нежестких органических систем. Анион-радикалы полициклических ароматических молекул и их перфторированных аналогов»

Методами ОД ЭПР и ВМЭ впервые зафиксирован АР 1,2,3,5-тетрафторбензола. Методом ВМЭ удалось измерить константы СТВ в АР пентафторанилина, недоступном для ОД ЭПР исследований из-за малого времени жизни. Наблюдаемые для обоих АР константы СТВ интерпретированы в рамках динамического усреднения по асимметричным структурам минимальной энергии.

На уровне MP2 и DFT расчетов проведено исследование диссоциативного захвата электрона молекулами изомерных дихлорбензолов и хлорфенолов в газовой фазе. Показано, что молекулы орто-дихлорбензола и пара-хлорфенола в газовой фазе могут захватывать электроны нулевой энергии с образованием дипольно-связанных состояний. Трансформация последних в валентные сигма-состояния АР сопровождается отщеплением хлорид-иона.

Получены первые данные о сложной структуре ППЭ в ряду АР фторзамещенных пиримидинов. По предварительным данным, перспективным для экспериментальных исследований может быть АР 4,6-дифторпиримидина.

Грант РФФИ 12-04-01435. «Разработка и применение новых спиновых зондов для ЭПР томографии *in vivo* и ЭПР спектроскопии спин-меченных белков»

Синтезирован ряд новых функциональных спиновых зондов на основе нитроксильных и тритильных радикалов с улучшенными функциональными свойствами. Улучшение функциональных спиновых зондов и спиновых меток получено как за счет новых подходов к их синтезу, так и путем заключения их в супрамолекулы. Проведено исследование их реакций с алкильными радикалами и аскорбиновой кислотой. Исследованы основные факторы, определяющие константы скоростей рекомбинации нитроксильных и алкильных радикалов k_c и восстановления радикалов аскорбатом k_{red} и обнаружена корреляция между константами k_c и k_{red} . Изучены релаксационные свойства (времена релаксации T_1 и T_2 при различных температурах в органических и водно-глицериновых растворах) тритильных радикалов с различными заместителями и показана перспективность их применения в качестве спиновых меток для изучения структуры и функций белков. Впервые в мире проведены измерения расстояний в ДНК дуплексах с использованием тритильных радикалов в качестве спиновых меток при комнатных и физиологически важных температурах. Предложена новая методология введения в рибосомные белки и РНК-транскрипты спиновых меток двух типов, (традиционная спиновая метка MTSL и вновь синтезированная спиновая метка на основе нитроксильного радикала пиридинового типа со (спиро)циклическими фрагментами в альфа положении). Показана работоспособность этой методики для введения меток в нативные РНК. Проведены эксперименты по измерению расстояния в модельных биологических системах методом импульсной ЭПР спектроскопии PELDOR. Проведены исследования ЭПР томографии на мышцах с использованием новых нитронил-нитроксильных радикалов, исследована их фармакокинетика, локализация в теле животных при воздействии нитроглицерина и LPS. Отработана методика введения спиновой метки на основе синтезированных авторами проекта pH-чувствительных нитроксильных радикалов во внешнюю поверхность липосом. Обнаружено, что в присутствии липосом понижение pH раствора приводит к ограничению подвижности спиновой метки и, как следствие, к изменению формы спектра ЭПР. Проведено сравнение в сетчатке крыс OXYS и Вистар (контроль) транскрипционной активности генов NOSs: нейрональной (*nNOS*), индуцибельной (*iNOS*) и эндотелиальной (*eNOS*) методом

ПЦР в реальном времени. Показано, что и у крыс Вистар, и у крыс OXYS уровень мРНК всех NOSs от возраста не зависел.

Программа фундаментальных исследований ОХНМ РАН

Проект 5.1.2. ОХНМ РАН «Короткоживущие ион-радикалы и радикальные пары в растворах: структура, реакции и межмолекулярные взаимодействия»

Проведены расчеты низколежащих электронных состояний разной симметрии для высокосимметричных (D_{2h}) ядерных конфигураций анион-радикалов димеров (АРД) гексафторбензола, 1,2,4,5-тетрафторбензола и октафторнафталина. ОЗМО этих состояний являются симметричной и антисимметричной линейными комбинациями ОЗМО основных состояний мономерных АР. Вибронное взаимодействие описанных электронных состояний АРД определяет их устойчивость/неустойчивость в газовой фазе (рис. 44).

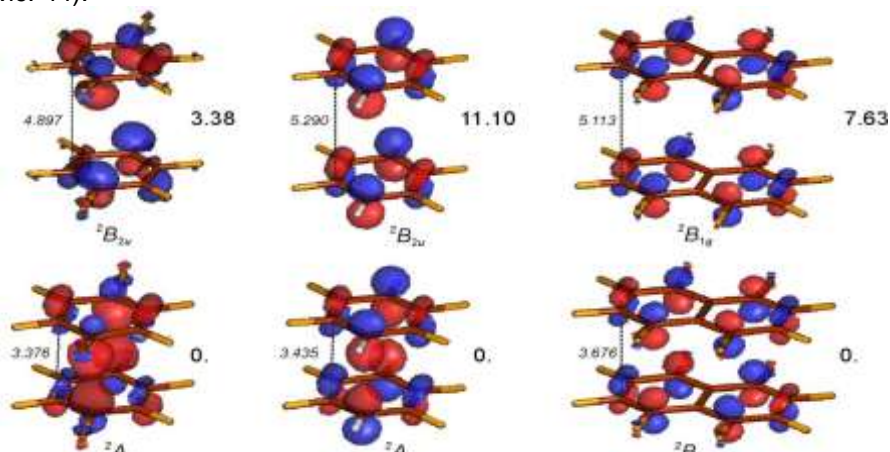


Рис.44 Парные $\pi_1+\pi_2$ (снизу) и $\pi_1-\pi_2$ (сверху) ОЗМО электронных состояний разной симметрии для высокосимметричных D_{2h} структур АРД $(2C_6F_6)^{\cdot-}$, $(2C_6H_2F_4)^{\cdot-}$ и $(2C_{10}F_8)^{\cdot-}$. Крупным шрифтом даны относительные энергии состояний в ккал/моль, курсивом – расстояния между мономерными фрагментами в Å. (Метод расчета ROHF/6-31G*, все изоповерхности построены с параметром $srace = 0.055$)

Грант РФ 14-14-00922. «Исследования структуры и функций протеинов и нуклеиновых кислот методами магнитного резонанса с использованием новых подходов»

Синтезирован большой ряд новых спиновых меток, имеющих преимущества по сравнению со спиновыми метками, широко применяемыми в настоящее время в структурной биологии. Среди полученных соединений имеются спиновые метки, способные жёстко и специфично связываться с РНК и белками и при этом обладающие улучшенными параметрами спиновой релаксации и повышенной устойчивостью к воздействию биогенных восстановителей. Предполагается, что некоторые из синтезированных НР будут использованы в запланированных структурных исследованиях, в частности при проведении экспериментов по измерению расстояний в комплексах белков и ДНК/РНК в трегалозе при различных температурах.

Синтезирован спироциклический аналог спиновой метки ТРА, широко используемой в структурных исследованиях нуклеиновых кислот, сохраняющий достоинства прототипа (жёсткая адресная пришивка к целевому нуклеотиду, позволяющая точно измерять расстояния), но отличающийся повышенным временем спиновой релаксации и повышенной устойчивостью к действию биогенных восстановителей. Впервые получены спиновые метки на основе НР со спиро-(2-гидроксиметил)-циклопентановыми фрагментами в окружении нитроксильной группы. Показано, что такие метки не уступают по своим параметрам релаксации нитроксильным

радикалам со спиро-циклогексановыми фрагментами в окружении нитроксильной группы.

Найдены подходы к получению принципиально новых спиновых зондов на основе ТАМ, позволяющие проводить селективное мечение сульфгидрильных групп белков. Найден оригинальный метод получения монофункциональных производных ТАМ, содержащих метантиосульфонатную и малеимидную группы. Получены образцы соответствующих спиновых меток. Проведены предварительные испытания эффективности пришивки указанных реагентов к мутантным белкам с известной дислокацией цистеиновых фрагментов. Показаны

А) высокая, близкая к количественной, степень пришивки меток к цистеиновым звеньям белков.

Б) демонстрация метками высоких значений времен T1 и T2, дающих возможность успешного применения методик импульсного ЭПР для измерения межспиновых расстояний.

Эксперимент по спин-мечению 10-мерных комплементарных последовательностей Lr-GACGCCGCT и GTGCGGCGFC-Lr (Lr-линкер пиперазинового типа, расположенный на 5'-конце нуклеотида) ТАМ 2 показал преимущественное вхождение единственной метки в каждую из цепей. В присоединении к атому азота концевого линкера принимает участие лишь одна из трех хлорацильных функций, при этом две оставшиеся реакционные группы дезактивируются в процессе выделения меченого олигонуклеотида. Достигнутая в серии опытов высокая степень монофункционализации указывает на то, что применительно к олигонуклеотидам возможно значительное упрощение синтетических стратегий, избавляющее экспериментатора от необходимости разрабатывать подходы к получению труднодоступных монофункциональных спиновых меток.

Синтезированы спин-меченые конъюгаты олигонуклеотидов, несущие в своем составе нитроксильные и тритильные спиновые метки. Исследована термическая стабильность спин-меченых НК-комплексов. Показано, что наличие как тритильных, так и нитроксильных спиновых меток в составе модифицированного НК-комплекса не влияет на термодинамические параметры формирования комплекса. С использованием глицерина, трегалозы и катионного сорбента отработаны три различных способа иммобилизации спин-меченых НК-комплексов, позволяющие проводить измерение расстояний между спиновыми метками в составе НК-дуплекса методами дипольного ЭПР при низких и комнатных температурах. Впервые проведены измерения межспиновых расстояний в тритил-меченом НК-комплексе в трегалозе при физиологических температурах. Показана перспективность использования тритилов в качестве спиновых меток и трегалозы в качестве иммобилизатора для структурных исследований методами дипольного ЭПР.

На примере фрагмента геномной РНК вируса гепатита С (ВГС), содержащего около 330 н. и обладающего сложной вторичной и третичной структурой, разработана стратегия сайт-направленного введения спиновых меток в заданные положения природных РНК, в основе которой лежит комплементарно-адресованное алкилирование РНК 4-[(N-2-хлорэтил-N-метил)амино]-бензилфосфамидными производными олигодезоксирибонуклеотидов. Последующий гидролиз фосфамидной связи в ковалентных аддуктах, образующихся в результате алкилирования РНК, приводит к высвобождению алифатической аминогруппы, по которой затем селективно вводится спиновая метка с помощью реакции ацилирования. С использованием этой стратегии получены и охарактеризованы производные IRES РНК со спиновыми метками, введенными по двум определенным положениям в домен II IRES ВГС, структура которого исследована с помощью ЯМР спектроскопии. Расстояния между спиновыми метками, измеренные в этих производных с помощью ЭПР спектроскопии, хорошо соответствуют рассчитанным расстояниям между теми атомами азота в соответствующих нуклеотидах, к которым через аминокислотный линкер были присоединены спиновые метки. Производное IRES ВГС со спиновой меткой во внутренней петле домена II использовано для комплексообразования с рибосомным белком S5, несущим спиновую метку в бета-шпильке, который, как известно, обладает высокой аффинностью к IRES ВГС и, по аналогии с белком S5 в составе 40S субчастицы, взаимодействует этой бета-шпилькой с апикальной петлей домена II. Расстояние

между спиновыми метками в РНК и белке, измеренное с помощью ЭПР спектроскопии, коррелирует с соответствующей величиной, рассчитанной для модельного комплекса 40S субчастиц с IRES ВГС с использованием доступных структурных моделей 80S рибосомы человека и её комплекса с IRES ВГС, полученных с помощью криоэлектронной спектроскопии.

Таким образом, представленные результаты демонстрируют, что стратегия сайт-направленного введения спиновых меток в заданные положения РНК, основанная на комплементарно-адресованной модификации, позволяет получать спин-меченые производные длинных структурированных РНК, что открывает новые перспективы в использовании ЭПР-спектроскопии для изучения структуры и динамики РНК и их комплексов с белками.

С целью последующего исследования структуры лактапина методом двумерной ЯМР спектроскопии синтезирован аналог лактапина, обогащенный изотопами азота ^{15}N . Для этого отработана методика культивирования клеток продуцентов RL2 на питательной среде, содержащей в качестве источников азота изотопы ^{15}N . При культивировании рекомбинантного штамма *E.coli* BL21(DE3)/pFK2 на среде, обогащенной по изотопу ^{15}N , было получено 2,8 г биомассы, проведена его очистка и характеристика. Из биомассы клеток продуцентов выделен и очищен рекомбинантный аналог лактапина RL2 в количестве 4,5 мг. Методом MALDI TOF масс-спектрометрии показано, что препарат RL2 содержит в качестве источника азота изотоп ^{15}N . Проведены первые измерения одномерных спектров ^1H и ^{15}N ЯМР синтезированного протеина.

Разработан и изготовлен высокочувствительный СВЧ-резонатор X-диапазона с использованием диэлектрического элемента из германата висмута (BGO). Показано, что в изготовленном резонаторе реализуется СВЧ-мода TE012. Проведены эксперименты по сравнению чувствительности СВЧ-резонатора со стандартным диэлектрическим элементом и с элементом из BGO. Показано, что в случае СВЧ-моды TE012 чувствительность резонатора с BGO вставкой снижается на 70% относительно коммерчески доступного резонатора с сапфировой вставкой. Однако, наблюдаемые паразитные сигналы в резонаторе с BGO вставкой на порядок меньше, что обеспечивает итоговое увеличение качества регистрируемых спектров.

Программа фундаментальных исследований Президиума РАН № 8

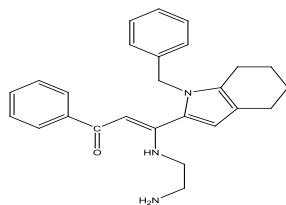
Проект 8.14. «Дизайн, синтез, исследования структуры и свойств новых молекулярных магнитоактивных веществ на основе халькоген-азотных гетероциклических анион радикалов»

Предложена новая общая методика селективного синтеза 1,2,5-тиадиазола 2-оксидов (в том числе их конденсированных производных) по реакции вицинальных глиоксимов с S_2Cl_2 и пиридином в ацетонитриле. Изучены электрохимические свойства 1,2,5-тиадиазола 2-оксидов с помощью циклической вольтамперометрии и в сочетании с методом ЭПР-спектроскопии и квантовохимическими DFT-расчетами показано, что 2,1,3-бензотиадиазол 1-оксиды подвергаются не наблюдавшемуся ранее восстановительному дезоксигенированию. Путем моделирования формы циклических вольтамперограмм предложены механизмы наблюдаемых электрохимических реакций, адекватно описывающие форму ЦВА-кривой.

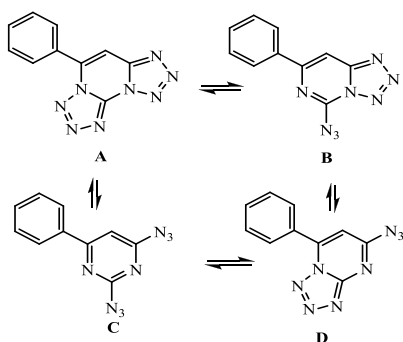
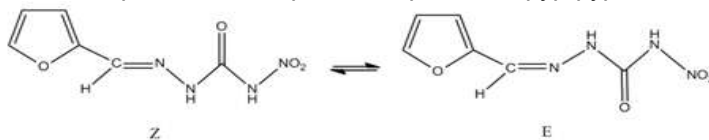
Инициативные проекты

Группа ЯМР-спектроскопии

1. Определена структура 3-(2-аминоэтиламино)-3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она - продукта взаимодействия диаминоэтана с 2-бензоилэтинил-1-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндолом. Установлено, что соединение имеет *Z*-конфигурацию на основании спектров NOESY ^1H - ^1H .

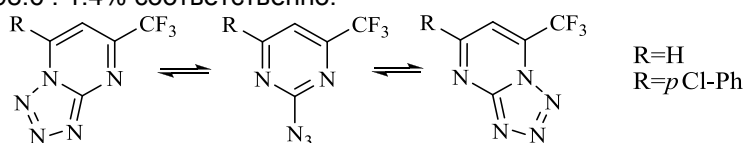


2. Наблюдаемое уширение сигналов от группы $\text{CH}=\text{N}$ в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C этого соединения было объяснено существованием динамического равновесия между E- и Z-изомерами. Низкая температура (-90°C в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) позволила заморозить обмен и наблюдать сигналы от группы $\text{CH}=\text{N}$ для E- и Z-изомеров в отдельности. Отнесение их к конкретным формам на основании имеющихся данных не представилось возможным. Таким образом, спектроскопическими методами показано существование цис- и транс-изомеров для 5-нитросемикарбазона фурфура.



3. Впервые изучено азидо-тетразольное равновесие 2,4-дiazидо-6-фенилпиримидина методами ЯМР спектроскопии, для которого в CDCl_3 регистрируется только diaзидный таутомер 3C, а в растворе DMCO-d_6 устанавливается четырехкомпонентное равновесие с преобладанием последнего и трех минорных компонент — форм A, B, D (соотношение таутомеров A:B:C:D 2.0:1.9:81.9:14.2 % соответственно).

4. Обнаружено таутомерное равновесие 5-трифторметилтетразоло[1,5-а]пиримидин, 2-азидо-4-трифторметилпиримидин и 7-трифторметилтетразоло[1,5-а]пиримидин в исходном маслообразном состоянии (соотношение таутомеров 4.4 : 93.7 : 1.9% соответственно) и в растворе DMCO-d_6 (51.92 : 45.96 : 2.12% соответственно), а в растворе CDCl_3 — равновесная смесь 5-трифторметилтетразоло[1,5-а]пиримидина и 2-азидо-4-трифторметилпиримидина (2.89 : 97.11% соответственно). Для 2-азидо-4-трифторметил-6-(4-хлорфенил)пиримидина в CDCl_3 регистрируется только азидный таутомер, а в растворе DMCO-d_6 последний находится в равновесии с 5-(трифторметил)-7-(4-хлорфенил)тетразоло[1,5-а]пиримидином с соотношением таутомеров 98.6 : 1.4% соответственно.



5. Основным источником структурных ограничений программы генерации структур по данным ЯМР спектроскопии являются 1M (^{13}C и ^1H) и 2M ЯМР спектры, анализ которых позволяет устанавливать допустимые топологические расстояния между парами атомов углерода, образующих связанности. Как правило, для каждого типа корреляций предполагаются связанности «стандартной» длины, в частности, для COSY корреляций — длины 1 C-C связь, а для HMBC корреляций — от 1 до 2 связей. Однако, при наличии в спектре корреляций ^{4-5}J , соответствующие им связанности будут иметь «нестандартную» длину. Только после обработки (удлинения) всех нестандартных связанностей возможно построение правильного решения и установление структуры исследуемого соединения.

6. Разработан новый алгоритм и написана программа анализа на непротиворечивость связанностей, получаемых при обработке данных 2M ЯМР спектроскопии. При

этом связанности анализируются на непротиворечивость данным о свойствах атомов углерода: гибридизация, наличие/запрет соседних гетероатомов и т.д., так и на непротиворечивость связанностей между собой. Наличие противоречия указывает на наличие нестандартных связанностей. Работа проводилась в трех направлениях:

- быстрый интерактивный анализ дополнительных связанностей, «вручную» вводимых пользователем;
- анализ на непротиворечивость всех связанностей для каждого атома для локализации нестандартных связанностей;
- анализ на непротиворечивость всего набора связанностей.

Данные анализа связанностей на непротиворечивость доступны пользователю для выбора направления дальнейшего исследования соединения, а также используются при «нечеткой» генерации структур по данным ЯМР спектроскопии.

Группа ЭПР-спектроскопии и электрохимии

Предложен метод синтеза и изучено электрохромное и электрохимическое поведение новых клатрохелатных материалов на основе железа (II). Показано, что их электрохимическое восстановление представляет собой ЕЕ-процесс с образованием долгоживущих анионрадикалов и дианионов.

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 77 статей, 46 тезисов докладов, 1 обзор.

Всего в лаборатории 45 сотрудников (в том числе: 5- д.х.н. и 16 - к.х.н.)

Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа

Заведующий лабораторией - к.х.н. С.В. Морозов

Программа Фундаментальных научных исследований V.44. «Фундаментальные основы химии»

Проект V.44.5.8. «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные»

Пункт 16. «Обобщение литературных данных по методам синтеза соединений с H_2S -донорными фрагментами»

Осуществлен поиск и анализ научно-технической и патентной информации по синтезу и использованию органических соединений – доноров сероводорода. На основе анализа литературных данных выявлены перспективные направления исследований в этой области:

а) синтез соединений, которые выделяют сероводород и их терапевтическое действие обусловлено только этим процессом; б) синтез гибридных соединений, содержащих H_2S -выделяющий фрагмент.

Пункт 17. «Исследование реакций получения конъюгатов нитроксильных радикалов с биологически активными (тролоксом, дигидрокверцетином, токоферолом, цитизином и др.) соединениями и лекарствами»

17.1. Синтез спин-меченых сукцинильных производных α -токоферола и тролокса

Взаимодействием токоферил сукцината (1), входящего в группу митоканов – митохондриально направленных агентов, проявляющих противоопухолевые свойства, с НР: 4-амино-2,2,6,6,-тетраметилпиперидин-1-оксидом (4-амино-ТЕМПО, **2a**), 3-аминометил-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксидом (3-аминометил-ПРОКСИЛ, **2b**) и 3-амино-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксидом (3-амино-

ПРОКСИЛ, **2c**), соответственно, в ТГФ в присутствии N-гидроксисукцинимид, 1,3-дициклогексилкарбодиимида и триэтиламина (схема 1) синтезированы спин-меченные производные α -токоферола (**3a-c**).

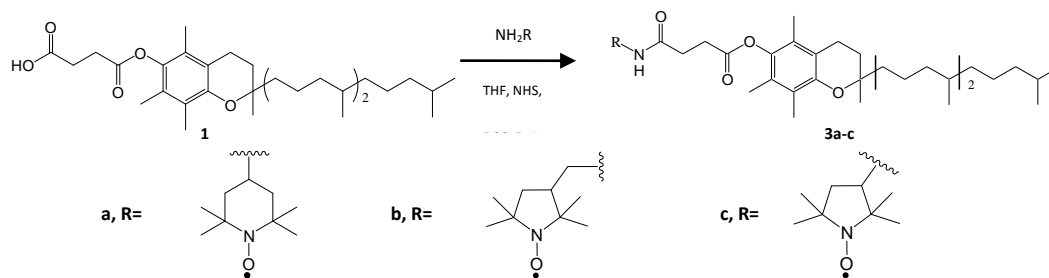


Схема 1

При ацилировании янтарным ангидридом в CH_2Cl_2 в присутствии триэтиламина и диметиламинопиридина синтезированных ранее спин-меченных амидов тролокса (**4a-c**) получены соответствующие спин-меченные сукцинильные производные тролокса (**5a-c**), схема 2.

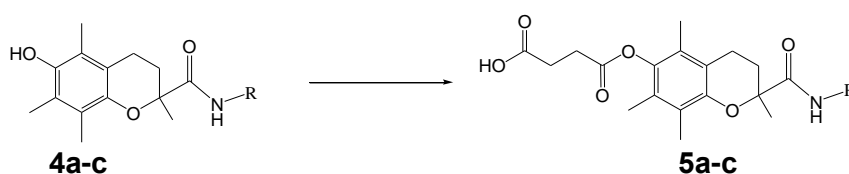


Схема 2

Строение всех синтезированных соединений доказано с помощью спектральных данных и результатов элементного анализа.

17.2. Синтез первых конъюгатов флавоноида дигидрокверцетина с алкалоидом цитизином

Широкий спектр биологической активности и низкая токсичность дигидрокверцетина (ДКВ) позволяют отнести его в группу соединений-лидеров для химической модификации с целью синтеза новых гибридных полифункциональных фармакологически активных веществ. Среди многочисленных гетероциклических природных соединений особое место занимают алкалоиды, одним из представителей которых является цитизин, относящийся по фармакологическим свойствам к группе дыхательных аналептиков, а также проявляющий гиполипидемическую и противовоспалительную активность.

При взаимодействии ДКВ (**1**), цитизина (**2**) и формальдегида впервые синтезированы продукты моно- и дизаменции - производные (**3**) и (**4**), соответственно (схема 3).

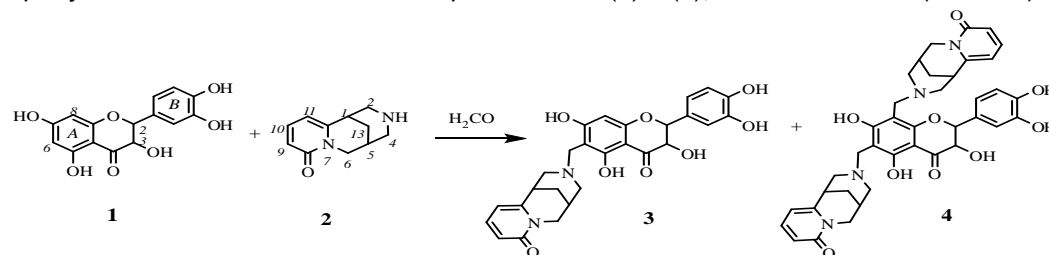


Схема 3

Соединения (**3**) и (**4**) выделены из реакционных смесей и охарактеризованы методами ИК-, УФ-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Пункт 18. «Обобщение литературных данных по использованию целлюлозы в современных химических технологиях»

Опубликован обзор: «Контроль локального гемостаза с помощью препаратов окисленной целлюлозы». (Чернявский А.М., Григорьев И.А., Морозов С.В., Таркова А.Р., Ткачева Н.И.), в котором обобщены литературные данные по применению препаратов окисленной целлюлозы в различных областях хирургии. Показано, что окисленная целлюлоза и гибридные гемостатические препараты на ее основе перспективны для контроля локального гемостаза.

Программа Фундаментальных научных исследований V.46.

Проект V.46.5.4. «Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды»

Пункт 1. «Исследование состава и хроматографических профилей полиароматических соединений, нормальных углеводородов и реликтовых биомаркеров нефти (гопаны, стераны) в воде, прибрежных донных осадках озера

Известно, что на озере Байкал известны три основных района выхода нефти: у станции Танхой; у мыса Толстый и у мыса Горевой Утес, южнее Баргузинского залива. Кроме этого, по данным разных авторов, проявления нефти, озокеритов, байкеритов и других битумов встречались у мыса Облом, в Больших Котах, в Баргузинском заливе, заливе Губа Таланка, северной части Чивыркуйского залива и в Малом Море. Методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) проведено определение содержания, профилей и характерных соотношений ПАУ и n-алканов в образцах поверхностно-стной воды и прибрежных донных осадках, отобранных в районе мыса «Горевой утес».

В поверхностной воде интервал содержания и средние значения ПАУ составили: 0,9-13,1 и 6,1 нг/л; в прибрежных донных отложениях - 2,8-76,8 и 19,3 нг/г сух. веса соответственно. Регулярные изопреноиды пристан (2,6,10,14-тетраметилпентадекан) и фитан (2,6,10,14-тетраметилгексадекан) широко используются в геохимических исследованиях. Для нефтей и органического вещества с большим вкладом наземной растительности характерно преобладание пристана над фитаном, для нефтей и органического вещества, исходным материалом для которых были морские организмы - преобладание фитана над пристаном.

Соотношения пристан/фитан в образцах прибрежных донных отложений (рис. 1) составили 0,5-1, 2; (среднее значение 0,7). Для дизельного топлива и природной нефти данные соотношения составили 1,1 и 1,9 соответственно.

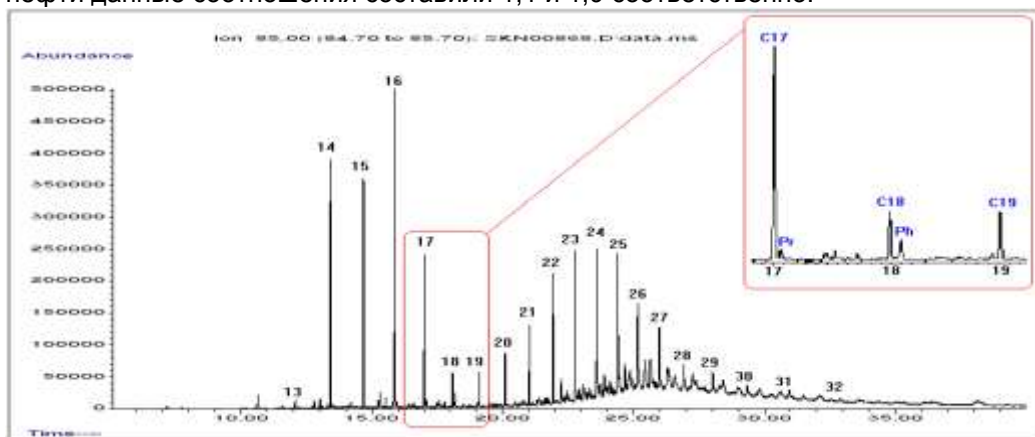


Рис. 1. ГХ-МС фрагментограмма углеводородов (m/z 85) в образце донного осадка №4

Стандартные методы определения принадлежности источника загрязнения включают в себя исследования содержания и распределения важнейших

реликтовых биомаркеров нефти - гопанов и стеранов, представляющих группу тритерпеноидных углеводородов пента- и тетрациклического строения. Сканирование по фрагментному характеристичному иону с m/z 191 позволило получить ГХ-МС фрагментограммы гопанов ряда C27-C35 (рис. 2), относительное распределение которых в прибрежных донных осадках (в % от суммы гопанов) составило: C27 (1.1-15.3), C28 (2.2-5.3), C29 (17.5-23.0), C30 (19.6-26.7), C31 (20.0-24.9), C32 (5.8-13.2), C33 (3.2-8.9).

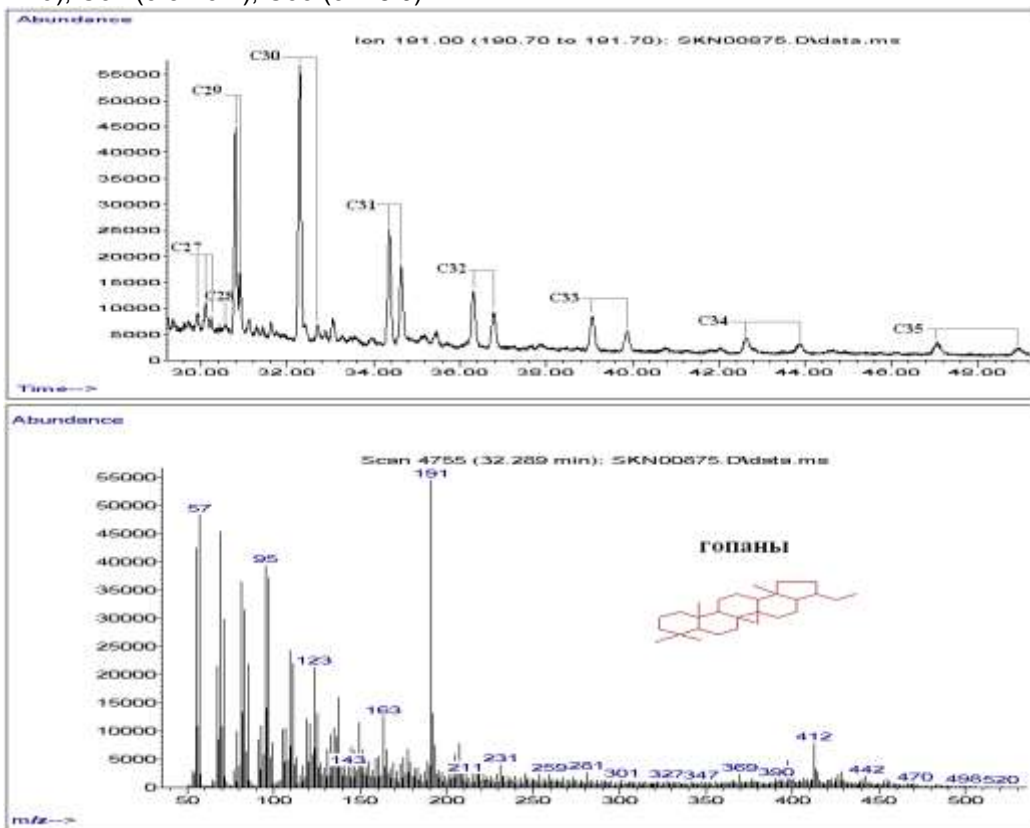
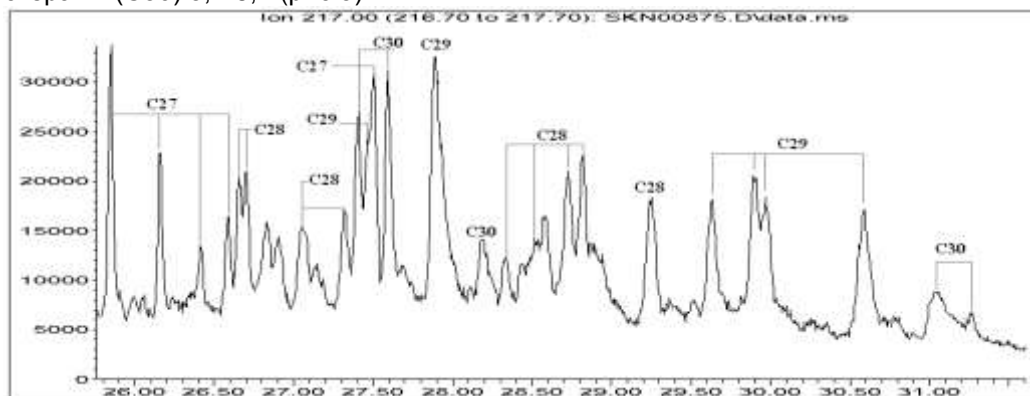


Рис.2. ГХ-МС фрагментограмма гопанов C29-C35 (m/z 191) и масс-спектр гопана C30 в образце №4 донных осадков оз.Байкал

При сканировании по фрагментному характеристичному иону с m/z 217 получены ГХ-МС фрагментограммы стеранов ряда C27-C30 для прибрежных донных осадков. Относительное распределение суммы стеранов (в % от суммы стеранов) составило: холестаны (C27) 14,3-34,2, эргостаны (C28) 13,3-29,3, ситостаны (C29) 31,4-69,2, стераны (C30) 3,4-8,4 (рис.3).



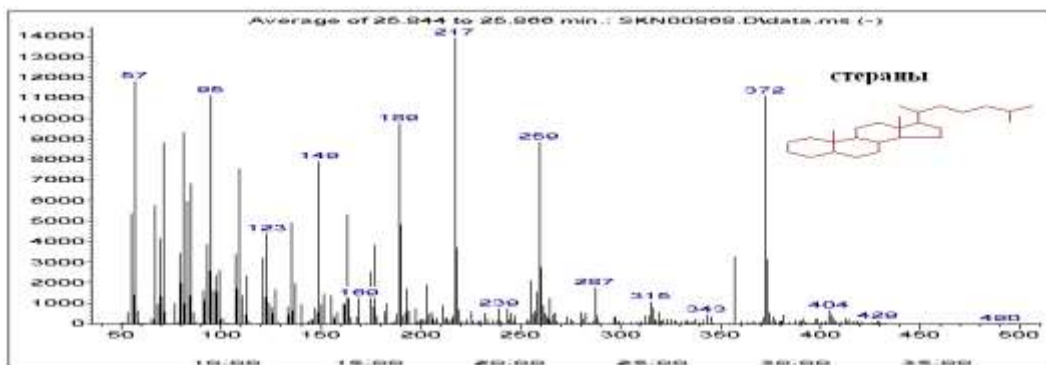


Рис.3. ГХ-МС фрагментограмма стеранов C27-C30 (m/z 217) и масс-спектр стерана C27 в образце №4 донных осадков оз. Байкал

Совокупность структурных признаков позволяет с большой вероятностью полагать, что углеводороды, обнаруженные в исследованных образцах донных осадков, имеют нефтяное происхождение.

Для анализа происхождения ПАУ были использованы соотношения индивидуальных ПАУ, позволяющие идентифицировать источники поступления ПАУ в окружающую среду.

Для поверхностной воды использованы соотношения фенантрен/антрацен, хризен/бенз(а)антрацен, антрацен/(антрацен+фенантрен) и флуорантен/пирен. Данные соотношения при значениях >10, >1, <0,1 и <1 соответственно, свидетельствуют о поступлении ПАУ петрогенной природы, при обратных значениях - пиролитической природы.

Значения соотношений антрацен/(антрацен+фенантрен) и флуорантен/пирен для образцов поверхностной воды составили 0,01-0,06 и 0,5-1,2 соответственно, что свидетельствует о наличии локальных источников пиролитической и преимущественно петрогенной природы (рис.4).

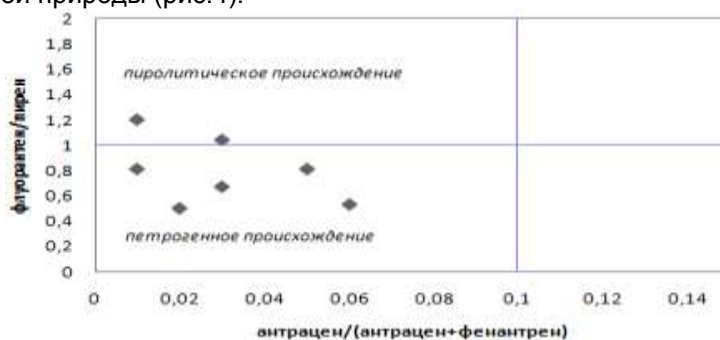


Рис.4. Соотношения ПАУ антрацен/(антрацен+фенантрен) и флуорантен/пирен, полученные для поверхностной воды

Для прибрежных донных осадков использованы следующие соотношения ПАУ: фенантрен/антрацен и антрацен/(антрацен+фенантрен), а также соотношения индено(1,2,3-сд)пирен/(индено(1,2,3-сд)пирен + бенз(г,н,и)перилен) и хризен/бенз(а)-антрацен. При значениях от 0,2 до 0,5 и >0,1 соотношения индено(1,2,3-сд)пирен/(индено(1,2,3-сд)пирен + бенз(г,н,и)перилен) и хризен/бенз(а)антрацен, соответственно, указывают на поступление ПАУ пиролитической природы, при значениях >0,5 и <0,1 петрогенной природы.

Для донных осадков значения соотношений фенантрен/антрацен и антрацен/(антрацен+фенантрен), индено(1,2,3-сд)пирен/(индено(1,2,3-сд)пирен + бенз(г,н,и)перилен) и хризен/бенз(а)антрацен составили 7,3-75,5; 0,01-0,13; 0,4-0,8 и 1,2-3,2 соответственно. Полученные значения для прибрежных донных осадков озера Байкал также свидетельствует о наличии локальных источников, преимущественно, петрогенной природы (образцы, отобранные в районе мыса Горовой Утес и Баргузинском заливе) (рис.5,6).

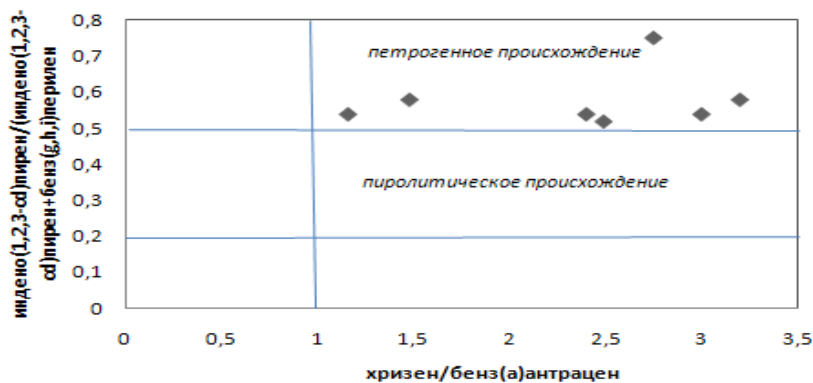


Рис.5. Соотношения ПАУ индено(1,2,3-сд)пирен/(индено(1,2,3-сд)пирен +бенз(а)антрацен) и хризен/бенз(а)антрацен, полученные для донных осадков

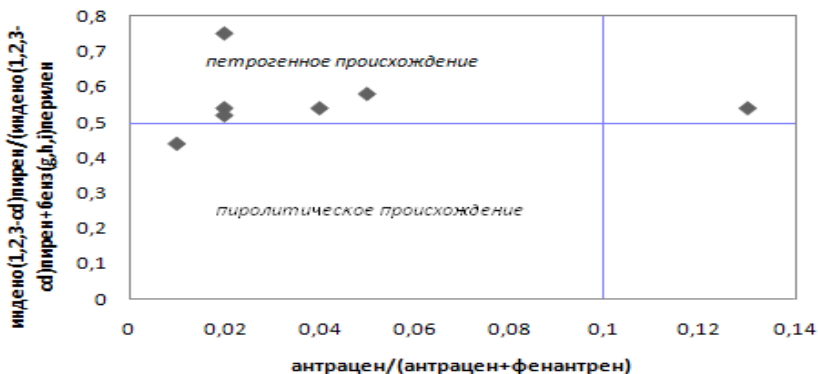


Рис.6. Соотношения ПАУ антрацен/(антрацен+фенантрен) и индено(1,2,3-сд)пирен/(индено(1,2,3-сд)пирен +бенз(а)антрацен), полученные для донных осадков

Пункт 2. «Изучение химического состава надземной части смолевки (*Silene colporphylla* Wrigley) методами высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим и масс-селективным детектированием»

Растения рода *Silene* L. (Caryophyllaceae) являются продуцентами большой группы биологически активных соединений, таких как тритерпеновые сапонины, фенилпропаноиды, экдистероиды и др. Некоторые виды смолевки издавна используются в народной медицине и являются перспективными источниками БАВ для получения фитопрепаратов разнообразного физиологического действия. Характерная особенность растений рода *Silene* - успешная адаптация к различным климатическим условиям с сохранением способности к биосинтезу, а в некоторых случаях с увеличением содержания экдистероидов. Учитывая полифункциональность физиологического действия БАВ *Silene*, исследование перспективных видов, продуцирующих их в достаточно больших количествах, является актуальной задачей биоорганических и фитохимических исследований.

В качестве объектов исследования использованы надземные части *S. colporphylla*, интродуцированные в Сибирском ботаническом саду Томского государственного университета, собранные в период цветения в 2009-2012 гг. Полученный этанольный экстракт разделили на полярную и неполярную части распределением между гексаном и н-бутанолом, после чего из бутанольной фракции методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюентов смеси хлороформ-этанол (9:1) и этанол-вода (7:3) выделили слабополярную (А) и полярную (Б) фракции соответственно.

Методом ВЭЖХ/УФ для фракций А и Б были получены хроматографические профили (рис. 7 и 8) на характерных для экдистероидов и флавоноидов длинах волн 254 и 360нм соответственно.

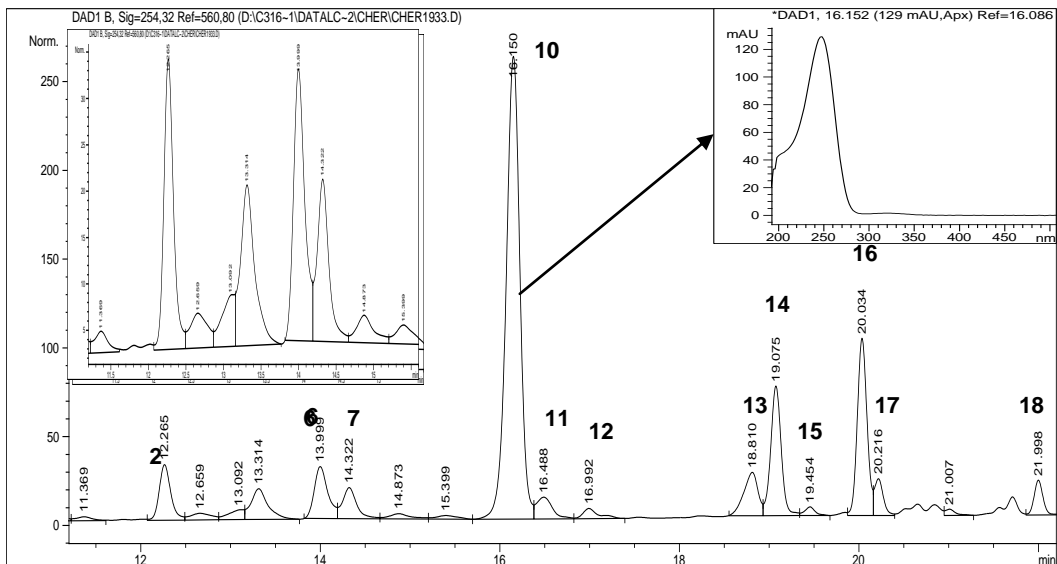


Рис. 7. Хроматографический профиль (ВЭЖХ) хлороформно-этанольной (эктистероидной) фракции бутанольного экстракта *S. colporphylla* (λ 254nm) и типичный УФ-спектр на основных пиках

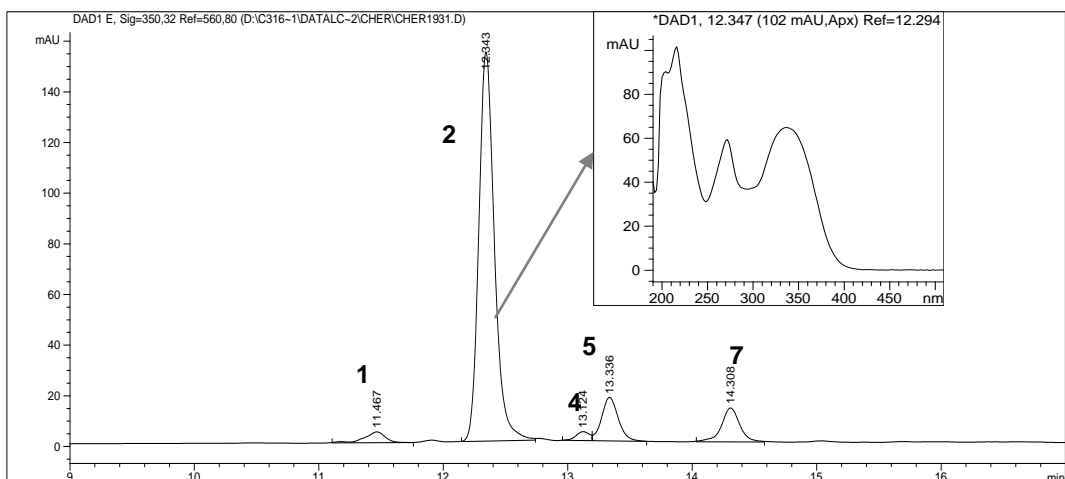


Рис. 8. Хроматографический профиль (ВЭЖХ) водно-этанольной (флавоноидной) фракции бутанольного экстракта *S. colporphylla* (λ 254nm) и типичный УФ-спектр на пиках 1, 2, 4, 5, 7

При анализе полученных УФ-спектральных характеристик мажорных пиков на хроматограммах исследуемых фракций экстракта смолевки, выявлено, что основные соединения (6), (8)-(18) на хроматограмме хлороформно-этанольной фракции (рис. 7) имеют УФ-спектры с максимумами поглощения в области 244-252 нм и соответствуют эктистероидам растений рода *Silene*, структурной особенностью которых является наличие α,β -ненасыщенной кетогруппировки. УФ-спектры основных пиков водно-этанольной фракции имеют по два максимума поглощения (рис. 8), характерные для фенилпропаноидов $C_6-C_3-C_6$ типа апигенина, что позволяет отнести эту группу соединений к флавононам.

Для более детального исследования строения групп эктистероидов и флавоноидов методом ВЭЖХ/МС были получены их масс-спектральные характеристики.

Структурной особенностью эктистероидов является наличие нескольких спиртовых ОН-групп, благодаря чему в масс-спектрах этих соединений при положительной ионизации регистрируются ионы $(M-H_2O)^+$, $(M-2H_2O)^+$ и т.д., обусловленные отщеплением молекул воды. Такая характерная для эктистероидов фрагментация наблюдается для соединений (6), (8)-(18) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики экистероидов хлороформно-этанольной фракции экстракта смолевки

№№ соед. (рис.1)	Время удерж. мин.	Отн. время удерж. от 20Е	λ_{max} , нм	(МН) ⁺	Фрагментные ионы (условия положит. ионизации)	Соединение
6	14.00	0.87	248	497.33	479.32, 461.31, 443.30, 425.29	Интегри- стерон А
8	14.87	0.92	250	497.33, 513.33	479.32, 461.31, 443.28, 425.27 и 495.31, 477.30, 459.28	не иденти- фициро- вано
9	15.40	0.95	-	479.32	461.31, 443.30, 445.28	не иденти- фициро- вано
10	16.15	1.00	246	481.33	463.32, 445.31, 427.30, 409.29	20- гидрокси- экизон
11	16.49	1.02	250	497.33	481.33, 463.32, 445.31, 427.30	полиподин В
12	17.00	1.05	248	481.34	463.32, 445.31, 427.30	не иденти- фициро- вано
13	18.81	1.16	250	539.34	521.33, 479.32, 461.31, 443.30, 425.29	не иденти- фициро- вано
14	19.08	1.18	248	465.34	447.33, 429.32, 411.31	экизон
15	19.45	1.20	244	523.35	505.33, 463.32, 445.31, 427.30	не иденти- фициро- вано
16	20.03	1.24	246	465.34	447.33, 429.32, 411.31, 393.30	2-дезоксид- 20- гидрокси- экизон
17	20.22	1.25	248	465.34	447.33, 429.32, 411.31, 393.29	2-дезоксид- экизон
18	22.00	1.36	248	449.34	431.33, 413.32	Не иденти- фициро- вано

В качестве примера приведен характерный фрагмент масс-спектра экистероида (10) (рис. 9).

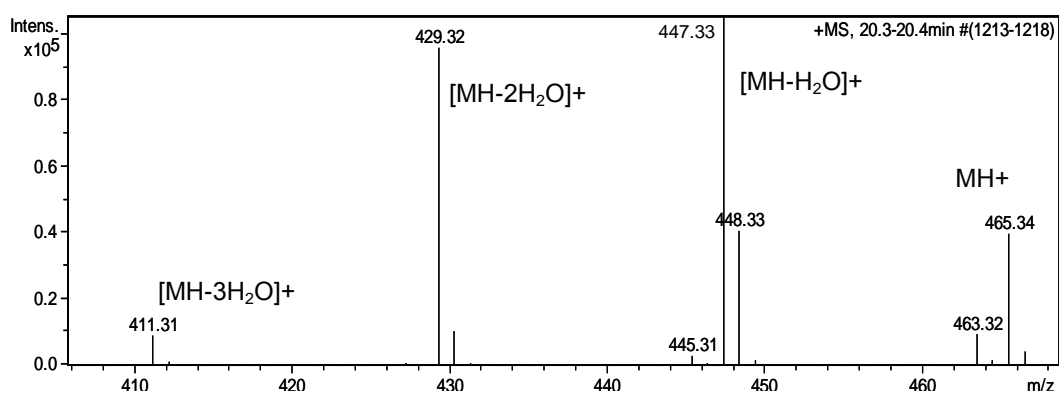


Рис. 9. Фрагмент масс-спектра 20-гидрокиэкизона в диапазоне сканирования масс 400-470 а.е.м.

Для двух соединений (**13**) и (**15**) кроме отщепления молекул воды наблюдается также отрыв от молекулярного иона фрагмента с m/z 60, соответствующего иону $(\text{M}-\text{CH}_3\text{COOH})^+$, что характерно для ацетатов экидистероидов. Соединение (**10**) (рис. 7) идентифицировано как 20-гидроксиэкидизон, основным экидистероидом растений рода *Silene*, спектрально-хроматографические характеристики (табл. 1) которого совпадают с таковыми для аутентичного образца.

Аналогичным проведена идентификация соединений (**6**) и (**11**), (**14**), (**16**) и (**17**).

В качестве примера на рис. 10 приведены фрагменты масс-спектров в области значений соответствующих масс молекулярных ионов 20-гидроксиэкидизона, интегристерона А, полиподина В и экидизона.

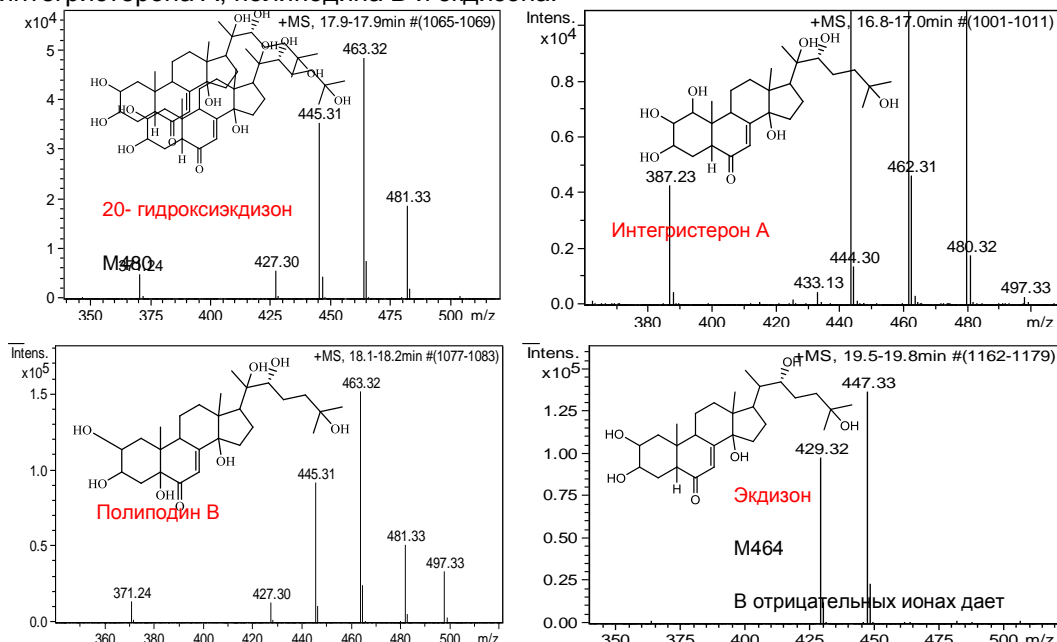


Рис. 10. Фрагменты масс-спектров в области значений соответствующих масс молекулярных ионов 20-гидроксиэкидизона, интегристерона А, полиподина В и экидизона.

В масс-спектрах флавоноидов (**1**), (**2**), (**4**), (**5**) и (**7**) (рис. 8), полученных методом ВЭЖХ/МС водно-этанольной фракции бутанольного экстракта *S. colpophylla* в условиях низкой энергии ионизации (20 эВ.), регистрируются только молекулярные ионы (табл. 2), не наблюдается фрагментных ионов, соответствующих отщеплению углеводных фрагментов. Это указывает на то, что соединения (**1**), (**2**), (**4**), (**5**) и (**7**) являются С-гликозидами флавоноидов, поскольку для О - гликозидов флавоноидов в подобных условиях кроме молекулярных регистрируются осколочные ионы, соответствующие отщеплению углеводных фрагментов. Кроме того следует отметить, что С-гликозилированные флавоноиды были идентифицированы ранее в *S. conoidea*. Анализ полученных УФ - и масс-спектральных характеристик этих соединений (табл. 2) позволил предположить, что они являются изомерными С-гликозидами флавононов, различающимися составом и положением углеводных фрагментов.

Таблица 2. Спектральные данные флавоноидов *S. colpophylla*

Номер соединения (рис. 2)	λ_{max} , нм	$(\text{M}-\text{H})^-$ m/z	$(\text{M}+\text{H})^+$ m/z
1	274, 336	563.14	565.17
2	272, 334	563.14	565.17
4	274, 330	563.14	565.17
5	272, 338	563.14	565.17
7	272, 338	739.19	741.21

Суммарное содержание экистероидов и флавоноидов в бутанольном экстракте составляет 2,7% (20-гидроксиэкидзона – 1,4%) и 5,6% (С-гликозилированного флавона 2 – 4,3%) соответственно.

Пункт 3. «Исследование детального состава фенолпропаноидов экстрактов перспективных лекарственных растений республики Бурятия»

Методом ВЭЖХ исследованы экстракты из растительного сырья Бурятии, традиционно используемого в тибетской медицине: цветков календулы лекарственной, надземных части череды трехраздельной, сушеницы топяной, пятилистника кустарникового, зверобоя продырявленного, лапчатки белой, сухой крапивы, горца птичьего, черники; корней девясила высокого и коры ивы козьей.

Анализ проводили одновременно на характеристичных для фенольных соединений длинах волн: 254 нм (производные бензойных кислот), 280 нм (катехины), 320 нм (гидроксикоричные кислоты и флавононы), 360 нм (флавонолы).

Установлено, что основными группами фенольных соединений в экстрактах являются фенолоксиды типа С6-С1 и фенолпропаноиды типа С6-С3 и С6-С3-С6, содержание которых составляет 1-63, 1-70 и 10-175 мг/г соответственно. Практически во всех экстрактах идентифицирована хлорогеновая кислота и гликозилированные флавоноиды типа рутина. В качестве примера на рис. 11 приведены хроматографические профили фенолпропаноидов и производный бензойной кислоты экстракта надземной части черники.

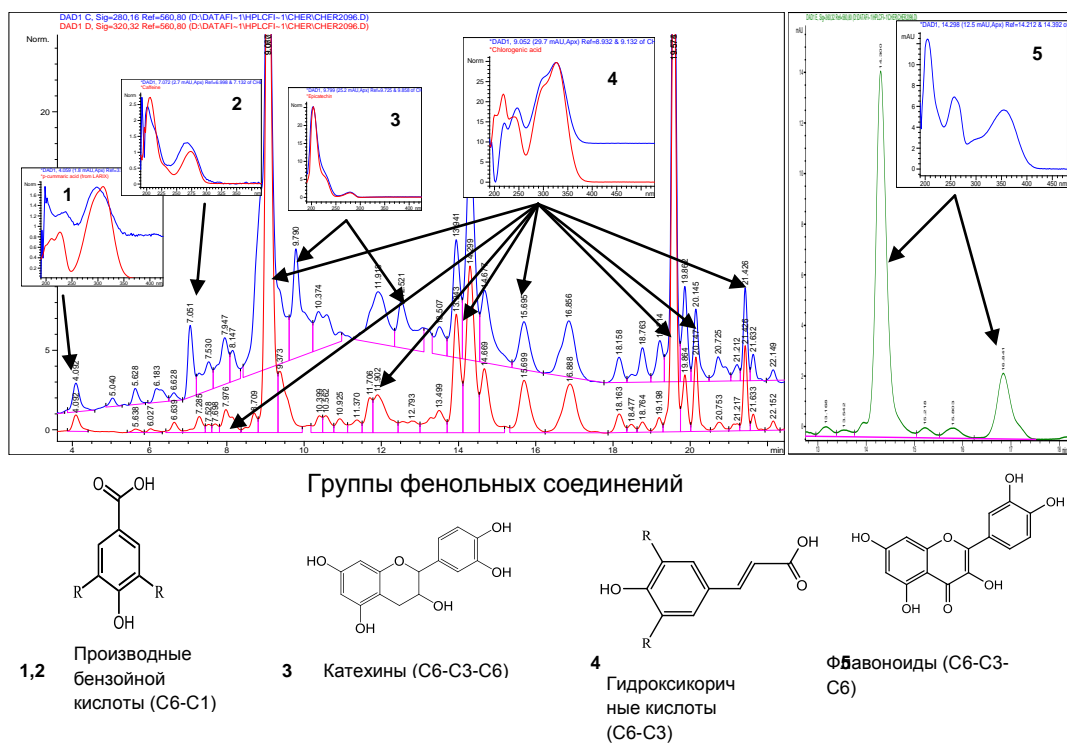


Рис. 11. Хроматографические профили (ВЭЖХ) и УФ-спектры основных фенолпропаноидов и производный бензойной кислоты экстракта надземной части черники (λ280, 320 и 360нм).

Пункт 23. «Отбор и анализ проб поверхностных вод, донных осадков и других объектов окружающей среды оз. Хубсугул, оз. Байкал, бассейна р. Селенга, дельты р. Селенга»

Полихлорированные бифенилы представляют особый интерес, поскольку обладают высокой токсичностью и устойчивостью в окружающей среде. Они хорошо растворяются в жирах, накапливаются в биотканях, богатых липидами.

Для анализа поступления и распределения полихлорированных бифенилов в бассейне озера Байкал на Байкальской природной территории (БПТ) в качестве объектов исследования выбраны поверхностные воды и донные отложения из центральной и буферной экологических зон. Как известно, поверхностные воды являются приемниками загрязняющих веществ и отражают текущее загрязнение водной экосистемы, а донные отложения аккумулируют ПХБ за счет седиментации взвешенных частиц, на которых они сорбируются и представляют собой постоянный источник вторичного загрязнения водоемов.

Методом хроматомасс-спектрометрии в режиме детектирования по индивидуальным характеристичным ионам и с использование метода «ионной экстракции» проведено исследование содержания и профилей ПХБ в пробах природной поверхностной воды экосистемы бассейна озера Байкал: бассейн р. Селенги от границы с Монголией до дельты, озеро Гусиное, река Переемная, заливы Сор-Черкалов и Провал. Все выбранные станции расположены на Байкальской природной территории: 10 станций в центральной экологической зоне (ЦЭЗ), 16 станций в буферной экологической зоне (БЭЗ) (рис.12).

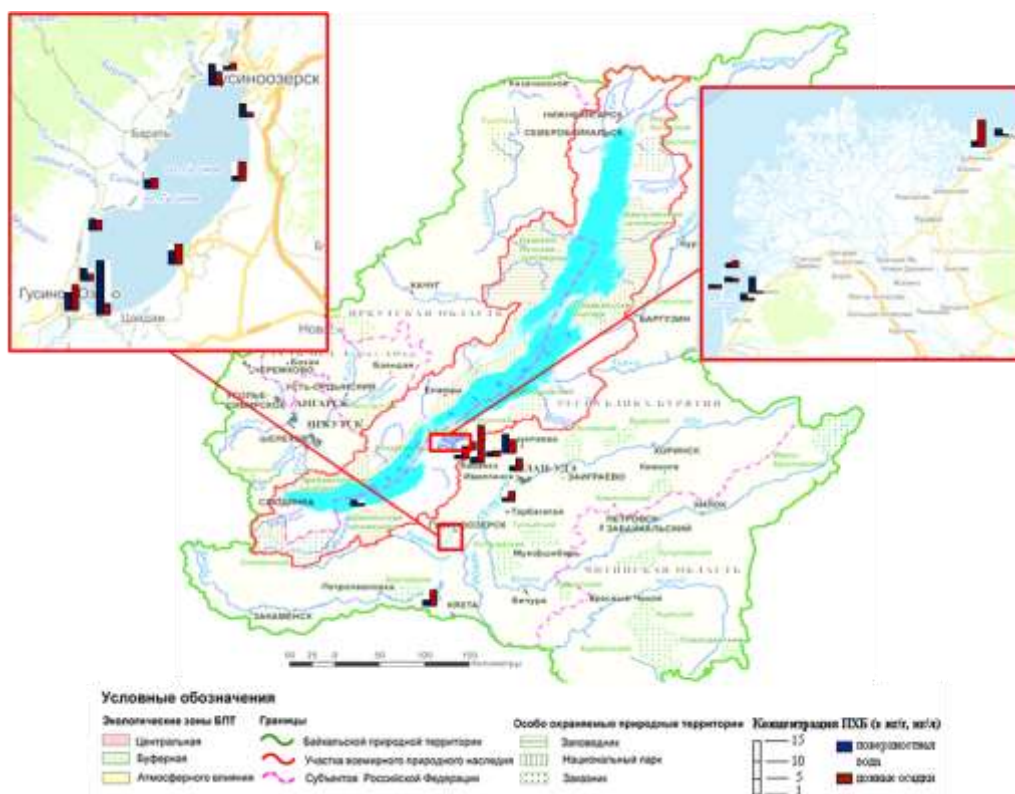


Рис.12. Карта расположения станций пробоотбора поверхностной воды и донных осадков на Байкальской природной территории; содержание Σ ПХБ в образцах

Определено суммарное содержание и идентифицированы основные тетра-, пента- и гексахлор изомеры ПХБ (ПХБ 66, ПХБ 70, ПХБ 74, ПХБ 99, ПХБ 101, ПХБ 105, ПХБ 110, ПХБ 118, ПХБ 128, ПХБ 138, ПХБ 153).

Содержания ПХБ в поверхностных водах ЦЭЗ (заливе Сор-Черкалов, заливе Провал и р. Переемная) составили 0,9-4,0; 1,3-1,6 и 1,4 нг/л соответственно, а в поверхностных водах БЭЗ (р. Селенга и озеро Гусиное) – 0,8÷4,8 и 0,9÷14,2 нг/л соответственно.

В образце поверхностной воды озера Гусиное (БЭЗ), отобранной в районе поселка Тамча обнаружено превышение ПДК по содержанию ПХБ для водных объектов, имеющих рыбохозяйственное значение. Установлено, что наибольшее содержание ПХБ в поверхностной воде характерно для проб, отобранных в буферной

экологической зоне (р. Селенга и оз. Гусиное) вблизи основных источников загрязняющих веществ (г. Улан-Удэ, пос. Селенгинск, Гусиноозерская ГРЭС). Донные отложения используются в качестве индикатора для выявления состава, интенсивности и масштаба техногенного загрязнения водных экосистем. Аккумулируя загрязняющие вещества, донные отложения, с одной стороны, способствуют самоочищению водной среды, с другой – являются постоянным источником ее вторичного загрязнения.

Содержание ПХБ в донных отложениях ЦЭЗ (заливы Сор-Черкалов, Провал и р. Переемная) составили 0,1-1,6; 0,1-6,9 и 0,5 нг/г соответственно, а в донных отложениях БЭЗ (р. Селенга и озеро Гусиное) составила $1,5 \div 10$ и $1,0 \div 6,6$ нг/г соответственно.

Установлено, что содержание ПХБ в проанализированных пробах донных отложений бассейна озера Байкал не превышает уровень наименьшего влияния (70 нг/г) и пороговую эффективную концентрацию (60 нг/г). В донных осадках также, как и в поверхностной воде, наибольшее содержание ПХБ было характерно для проб, отобранных в буферной экологической зоне (пос. Селенгинск, пос. Гусиное озеро).

Установлено, что процентное соотношение тетра-, пента- и гексахлорбифенилов в исследованных образцах воды и донных отложений соответствовало составу технической смеси "Совол" (рис. 13, 14).

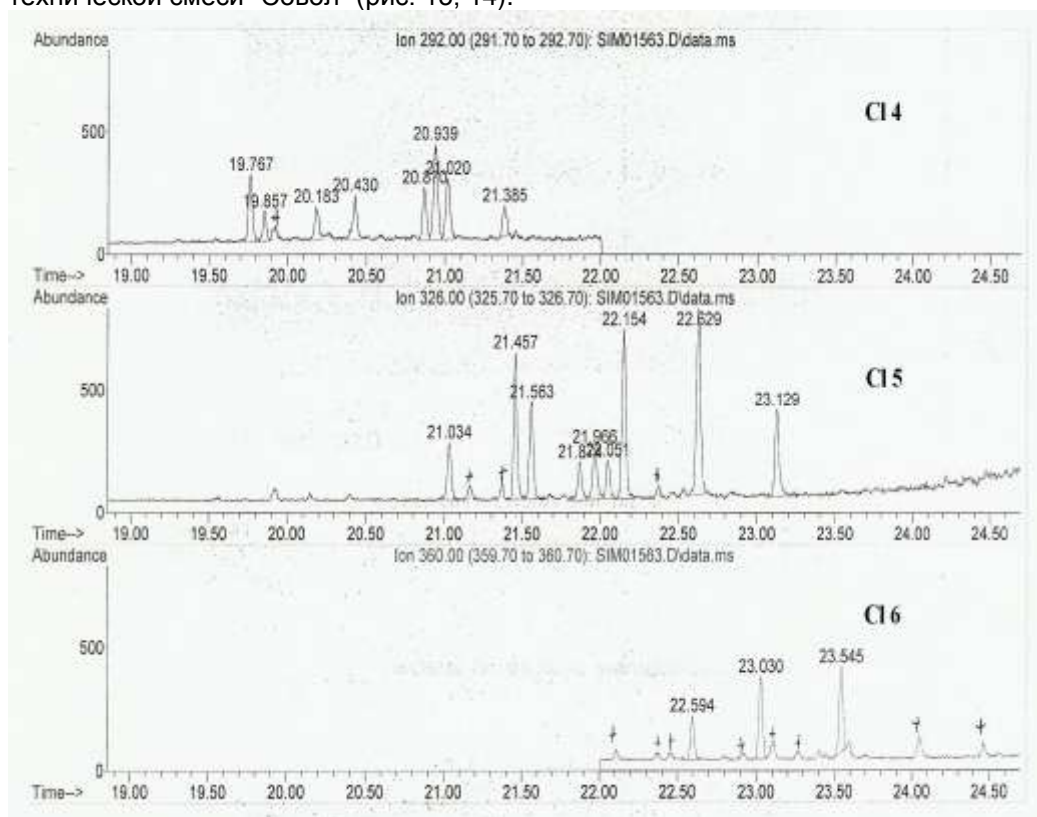


Рис. 13. Хроматографические профили полихлорированных бифенилов* в поверхностной воде и донных осадках бассейна озера Байкал (на примере образца донного осадка №6).

* где CI 4, CI 5 и CI 6 - тетра-, пента- и гексахлорбифенилы соответственно

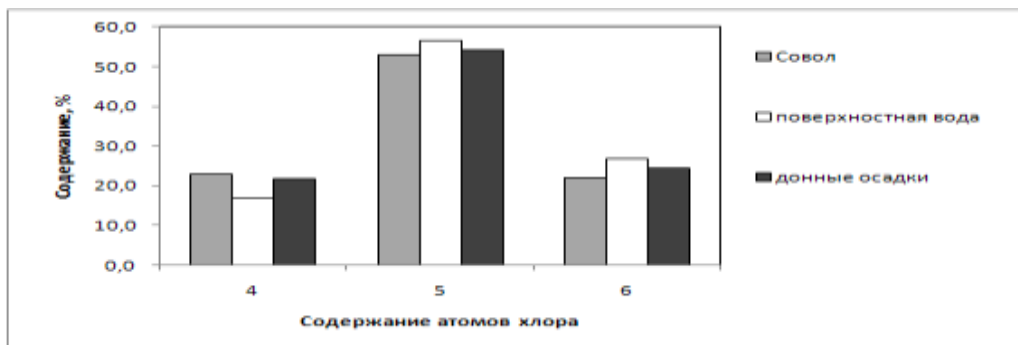


Рис. 14. Процентное соотношение тетра-, пента- и гексахлорбифенилов в исследованных образцах воды, донных отложений и технической смеси "Совол".

Таким образом, ПХБ, обнаруженные в водных экосистемах, имеют локальное происхождение, поскольку для него характерны более летучие ПХБ с малым числом атомов хлора. Предполагаемым источником является широкое использование в Байкальском регионе электротехнического и др. оборудования, содержащего ПХБ.

Проект ПРБ-17 «Разработка научно-технологической базы для формирования фармацевтического кластера в Республике Бурятия»

«Индивидуально-групповой анализ сложных многокомпонентных композиций природного происхождения спектрально-хроматографическими методами»

Методом ВЭЖХ исследованы экстракты из растительного сырья Бурятии, традиционно используемого в тибетской медицине: цветков календулы лекарственной, череды трехраздельной (трава), сушеницы топяной (трава), пятилистника кустарникового (побеги), черники (надземная часть), зверобоя продырявленного (трава).

Анализ проводили одновременно на характеристичных для фенольных соединений длинах волн: 254 нм (производные бензойных кислот), 280 нм (катехины), 320 нм (гидроксикоричные кислоты и флавононы), 360 нм (флавонолы).

Установлено, что основными группами фенольных соединений в экстрактах являются фенилпропаноиды типа С6-С3 и С6-С3-С6, содержание которых составляет 11-70 и 9-68 мг/г соответственно. В таблице 3 приведены данные по содержанию фенольных соединений в изученных экстрактах.

Таблица 3. Данные по содержанию фенольных соединений в экстрактах из растительного сырья Бурятии

Экстракт	Содержание*, мг/г					
	Гидроксикоричные кислоты ¹	Флавонолы ²	Флавонолы ³	Производные бензойных кислот ⁴	Катехины ⁵	Соединения группы стильбенов ⁶
Календула	11,9	15,0	-	-	-	1,6
Черёда	52,4	43,1	25,3	-	-	-
Сушеница	69,7	9,1 (на хлороген. кисл.)	-	-	-	-
Пятилистник	13,2	40,2	-	5,0	43,9	-
Черника	42,3	10,3	-	1,6	1,6	-
Зверобой	16,8	67,3	-	-	-	-

* Пересчет содержания на ¹ хлорогеновую кислоту, ² кверцетин, ³ дигидрокверцетин. ⁴ метиловый эфир п-ОН-бензойной кислоты, ⁵ катехол, ⁶ ресвератрол.

Междисциплинарный интеграционный проект СО РАН №88

«Биохимические и молекулярно-биологические основы взаимоотношений в системе «дерево-насекомое-патоген»

Пункт «Исследование состава и спектрально-хроматографических профилей тритерпеноидов листьев березы (*Betula Pendula*) и динамики их изменений в зависимости от времени его созревания»

Методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) с использованием спектрально-хроматографических характеристик природных соединений и методов «ионной экстракции», получены данные о составе основных тритерпеноидов листьев березы повислой (*Betula pendula*).

Типичный хроматографический профиль (ГХ/МС) метанольного экстракта листьев березы приведен на рис. 15, в котором четко различаются две зоны. В первой зоне (10÷36 мин.) идентифицируются углеводороды, жирные кислоты, спирты, альдегиды и стерины, во второй (42÷60 мин.) – тритерпеноиды (рис. 15, 16).

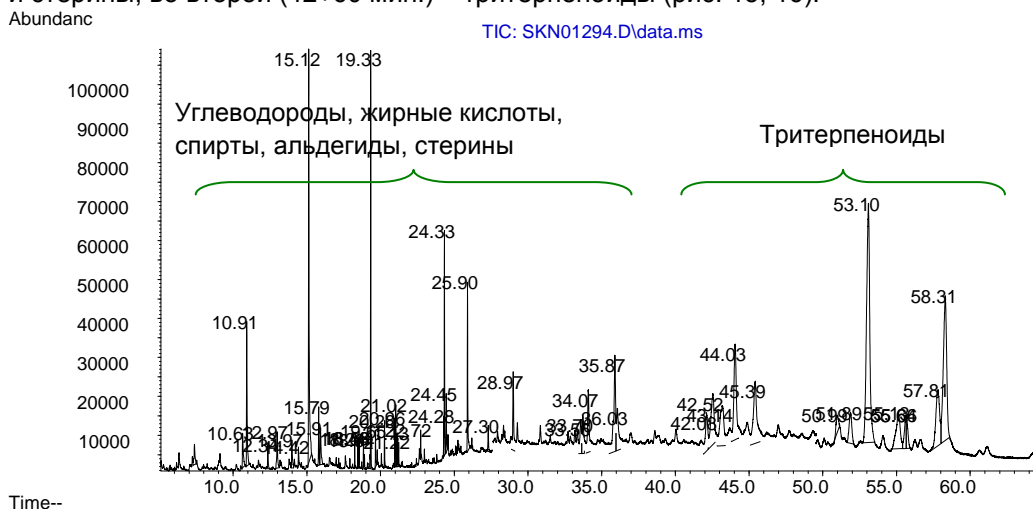


Рис. 15. Хроматографический профиль (ГХ/МС) метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*)

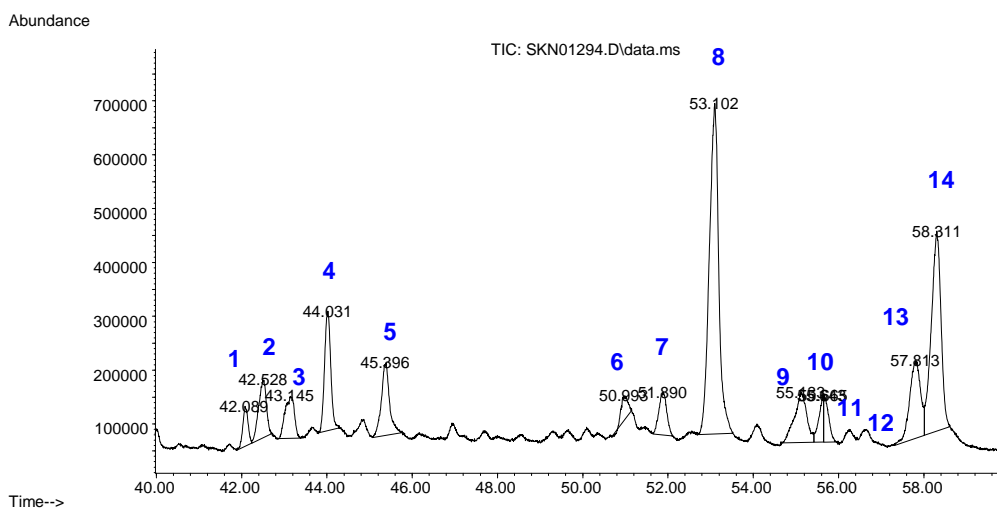


Рис. 16. Хроматографический профиль (ГХ/МС) тритерпеноидов метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*) (в режиме полного ионного тока).

Известно, что основными тритерпеноидами в листьях березы повислой (*Betula pendula*) являются тритерпеноиды с даммарановым, лупановым и олеонановым остовами, которые имеют различные характеристические ионы в масс-спектрах электронного удара. В масс-спектрах тетрациклических тритерпеноидов с даммарановым типом остова наблюдаются характеристические фрагментные ионы с $m/z143(I=100\%)$, а в масс-спектрах пентациклических тритерпеноидов с олеонановым и лупановым остовами – характеристические фрагментные ионы с $m/z135(I=100\%)$. С использованием метода "ионной экстракции" получены соответствующие хроматографические профили тритерпеноидов, различающиеся типом остовов. При сканировании по характеристическим фрагментным ионам $m/z143$ и $m/z135$ получены ГХ/МС профили тритерпеноидов с даммарановым (рис. 17) и олеонановым и лупановым (рис. 18) остовами.

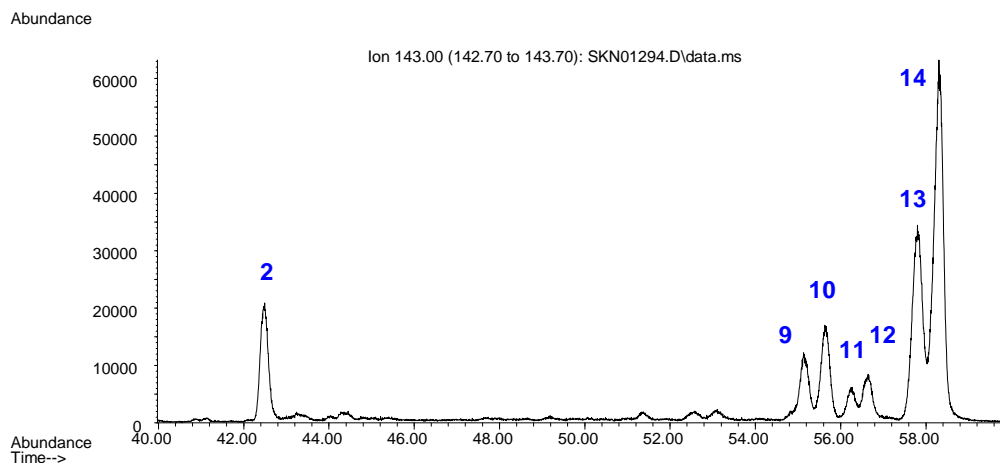


Рис. 17. Хроматографический профиль (ГХ/МС) тритерпеноидов даммаранового типа метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*) (в режиме «ионной экстракции» по иону $m/z143$)

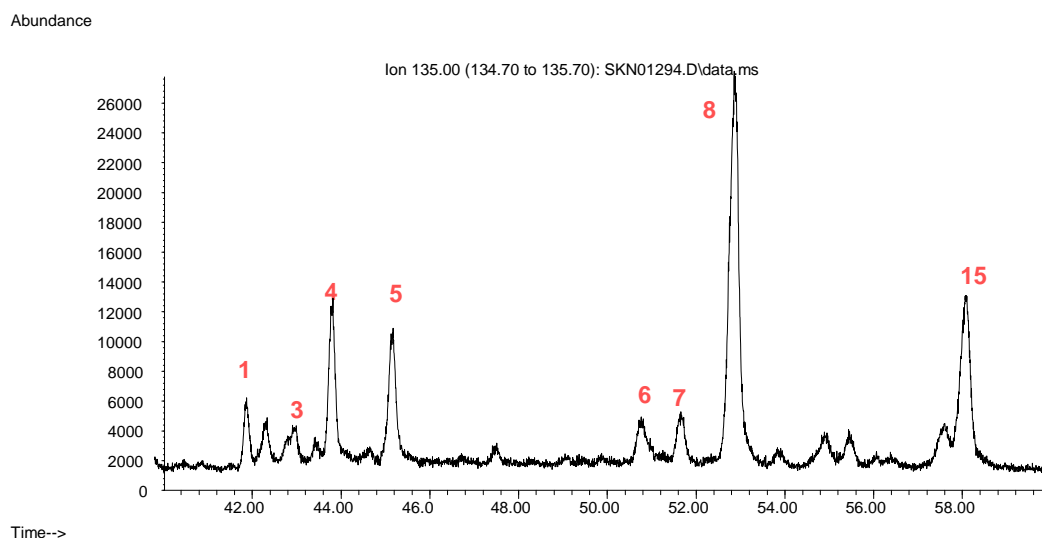


Рис. 18. Хроматографический профиль (ГХ/МС) тритерпеноидов олеонанового и лупанового типов метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*) (в режиме «ионной экстракции» по иону $m/z135$)

Следует отметить, что в масс-спектрах тритерпеноидов даммаранового типа не наблюдается молекулярных ионов, в то время как для пентациклических тритерпеноидов (4), (5), (8) и (15) наблюдаются молекулярные ионы с $m/z 466$, для

соединений (3), (6), (7), (11), (12) молекулярные ионы с m/z 422 и 424. В качестве примера на рис. 19 и 20 приведены масс-спектры соединений (8) и (14) соответственно.

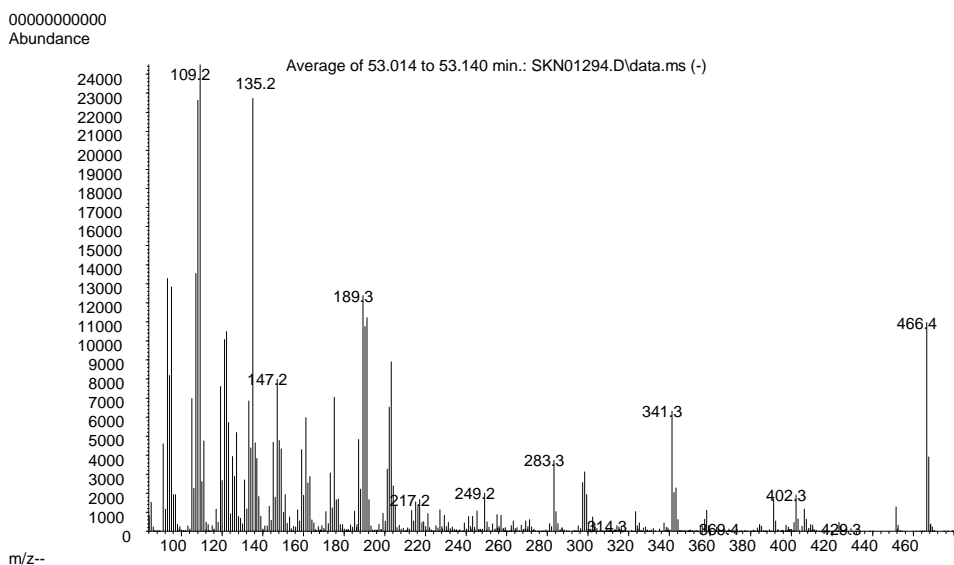


Рис. 19. Масс-спектр пентациклического тритерпеноида 8 олеонанового или лупанового типов метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*)

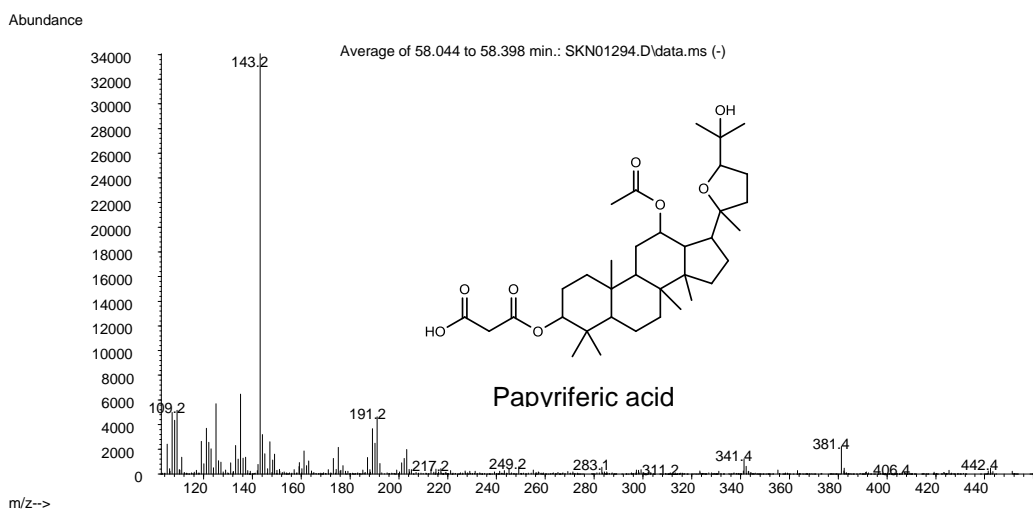


Рис. 20. Масс-спектр папирифериковой кислоты 14 (рис. 15) метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*)

С использованием электронной базы масс-спектральных данных соединение (14) отнесено как папирифериковая кислота с молекулярной массой 604 а.е.м., а (13) – как ее деацилированное производное с молекулярной массой 562 а.е.м., учитывая разницу в значениях молекулярной массы и времена выхода соединений. Папирифериковая кислота является маркерным соединением для листьев березы повислой (*Betula pendula*).

Таким образом в результате проведенного хромато-масс-спектрометрического исследования метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*) в группе

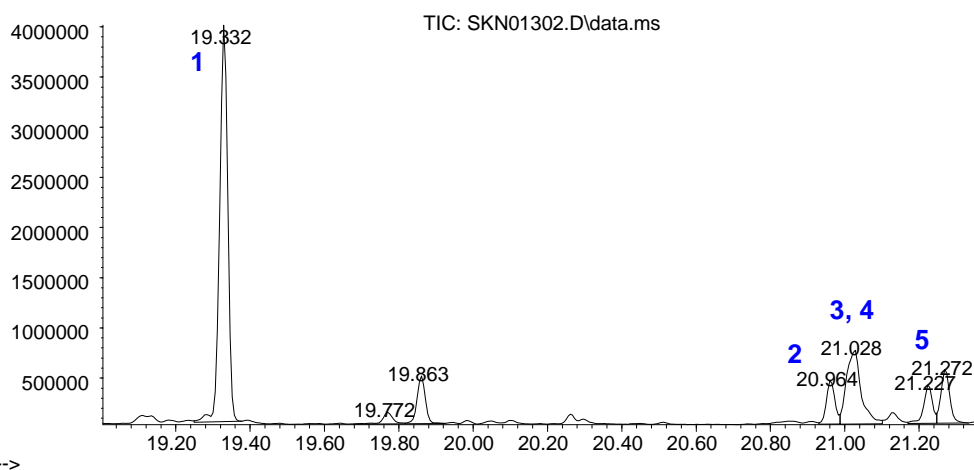
тритерпеноидов проведена групповая идентификация и показано, что основными являются тритерпеноиды с даммарановым, олеонановым и лупановым типами остовов, что соответствует литературным данным по составу листьев березы (*Betula pendula*). Соотношение тетра- и пентациклических тритерпеноидов в исследуемом экстракте ~1:1. В группе даммарановых тритерпеноидов идентифицировано маркерное соединение листьев березы (*Betula pendula*) папирифериковая кислота и ее деацилированное производное.

Грант РФФИ № 1№12-04-01228-а «Сопряженность онтогенеза непарного шелкопряда с фенологическим развитием листьев кормового растения: ее значение для взаимодействия в трофической цепи растение – фитофаг – паразит»

Для выявления возможного влияния свободных тритерпеноидов и жирных кислот на жизнеспособность филлофагов методом ГХ/МС получены данные об их динамике в зависимости от созревания листьев березы (*Betula Pendula*). Для проведения исследования использовали метанольный экстракт измельченного воздушно-сухого сырья.

Для идентификации и определения содержания свободных жирных кислот проведено метилирование полученного метанольного экстракта диазометаном. На рис. 21 в качестве примера приведен фрагмент хроматограммы в области выхода метиловых эфиров жирных кислот.

Abundance



Time-->

Рис. 21. Хроматографический профиль (ГХ/МС) жирных кислот метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*) (в режиме полного ионного тока) в виде метиловых эфиров

Идентификация основных соединений в группе свободных жирных кислот приведена приведена в таблице 4.

Таблица 4. Метиловый эфиры свободных жирных кислот метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*)

№ пика (рис.4)	Время выхода, мин.	Соединение
1	19,332	Метиловый эфир пальмитиновой кислоты C16:0
2	20,964	Метиловый эфир линолевой кислоты C18:2
3+4	21,028	Метиловый эфир олеиновой кислоты C18:1 + метиловый эфир линоленовой кислоты C18:3
5	21,227	Метиловый эфир стеариновой кислоты C18:0

При анализе данных по содержанию жирных кислот в экстракте выявлено, что на долю пальмитиновой кислоты (С16:0) приходится от 50 до 70 % от суммы свободных жирных кислот, что соответствует литературным данным.

Для определения содержания свободных тритерпеноидов использовали нативный метанольный экстракт. Данные по суммарному содержанию свободных тритерпеноидов и жирных кислот приведены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5. Содержание свободных тритерпеноидов и жирных кислот в образцах листьев березы (*Betula pendula*)

Дата сбора листьев	№ дерева	Содержание, % на а.с.с.	
		Свободные тритерпеноиды	Свободные жирные кислоты
30.04.12	1	0,40	0,6
30.04.12	2	0,80	0,5
30.04.12	3	1,20	0,6
30.04.12	4	1,60	0,5
30.04.12	5	2,00	0,5
05.05.12	1	0,40	0,3
05.05.12	2	0,80	0,6
05.05.12	3	1,20	0,8
05.05.12	4	1,60	0,5
05.05.12	5	2,00	0,6
10.05.12	1	0,40	0,5
10.05.12	2	0,80	0,8
10.05.12	3	1,20	0,7
10.05.12	4	1,60	0,8
10.05.12	5	2,00	0,8
15.05.12	1	0,40	0,9
15.05.12	2	0,80	0,8
15.05.12	3	1,20	0,8
15.05.12	4	1,60	0,7
15.05.12	5	2,00	0,8
20.05.12	1	0,40	0,7
20.05.12	2	0,80	0,8
20.05.12	3	1,20	0,7
20.05.12	4	1,60	0,7
20.05.12	5	2,00	1,0

Таблица 6. Данные по диапазонам изменения свободных тритерпеноидов и жирных кислот в образцах листьев березы (*Betula pendula*).

Соединения	Среднее значение, % на а.с.с.	Диапазон изменения, % на а.с.с. (мин. значение – макс. значение)
Свободные тритерпеноиды	0,8	0,1 – 1,8
Свободные жирные кислоты	0,7	0,3 – 1,0

Динамика содержания суммы свободных тритерпеноидов и жирных кислот листьев березы (*Betula pendula*) приведена на рис. 22 и 23 соответственно. Данные по содержанию свободных тритерпеноидов и жирных кислот соответствуют литературным данным.

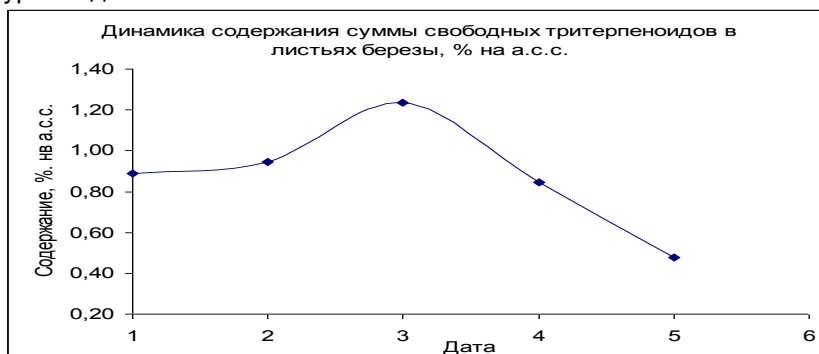


Рис. 22. Диаграмма содержания суммы свободных тритерпеноидов в метанольном экстракте листьев березы (*Betula pendula*)

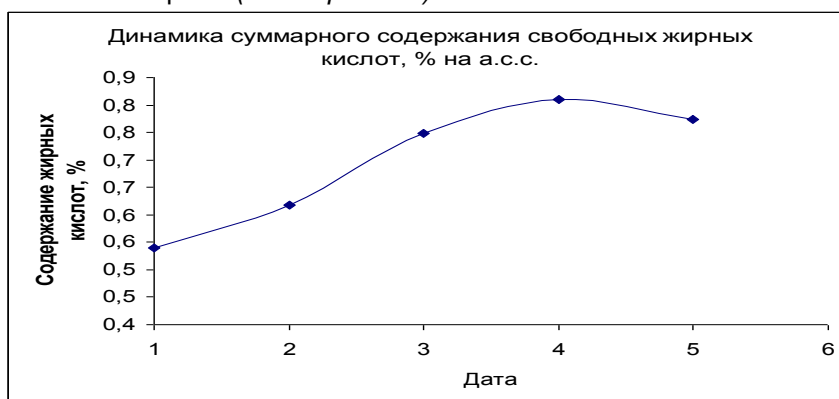


Рис. 23. Диаграмма содержания суммы свободных жирных кислот в метанольном экстракте листьев березы (*Betula pendula*).

Для идентификации и оценки содержания основных простых углеводов листьев березы (*Betula pendula*) получен метанольный экстракт и проведена дериватизация моносахаридов, входящих в состав полученного извлечения, силирующей смесью, состоящей из N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида и тетраметилсилана (BSTFA-TMS) (99:1). Для количественной оценки содержания основных моносахаридов к исследуемому экстракту листьев в качестве внутреннего стандарта добавлена ксилоза. Выбор ксилозы обусловлен тем, что, по имеющимся в литературе данным, она не идентифицирована в растениях рода *Betula* и являясь пентозой, имеет времена удерживания циклических и открытых форм меньше соответствующих производных гексоз, являющихся основными моносахаридами берез. ГХ/МС анализ силильных производных моносахаридов проводили на хроматографе Agilent 6890 с масс-селективным детектором HP 5975. С использованием электронной базы масс-спектральных данных NIST CSD (275000

соединений), литературных и спектрально-хроматографических характеристик стандартных образцов в метанольном экстракте листьев березы (*Betula pendula*) были идентифицированы моносахариды фруктоза, галактоза, глюкоза и инозитол. В некоторых образцах идентифицирован дисахарид сахароза. Типичная хроматограмма силильных производных моносахаридов метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*) и идентификация основных хроматографических пиков приведены на рис. 24.

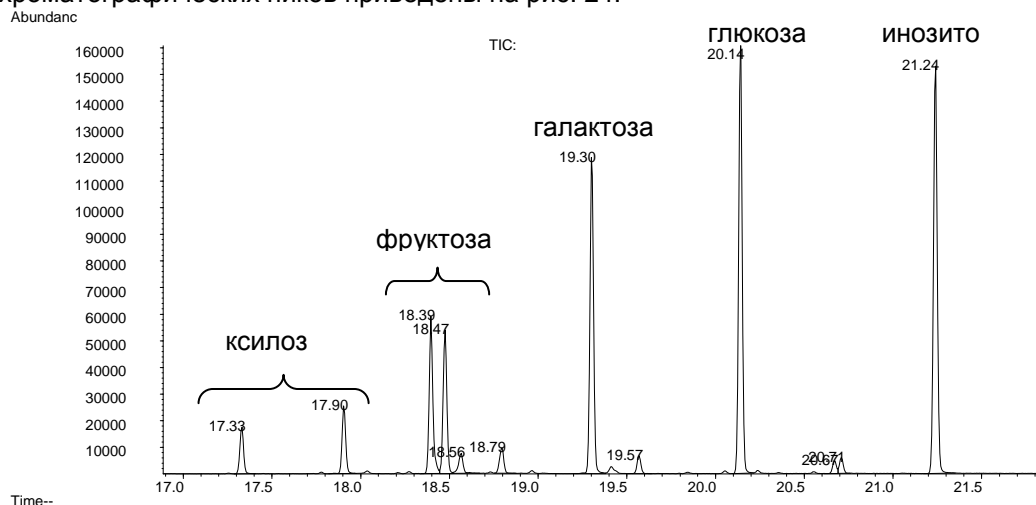


Рис. 24. Фрагмент хроматограммы (ГХ/МС) силированного метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*). Указана идентификация для соединений в виде триметилсилильных производных

В таблице 7 приведены данные по среднему содержанию идентифицированных углеводов в исследованных образцах листьев березы. Содержание индивидуальных моносахаридов в листьях березы находится в диапазоне от 1 до 4%, дисахарида сахарозы ~0,1%.

Таблица 7. Данне по среднему содержанию основных простых углеводов в листьях березы

Дни	Содержание, % на а.с.с.				
	фруктоза	галактоза	глюкоза	инозитол	сахароза
0	2,8	2,7	3,4	3,6	
5	1,3	1,4	1,4	2,3	
15	1	1,4	1,7	2,4	
20	2,3	3,3	3,9	2,6	0,1

На рис. 25 и 26 показана динамика изменения содержания основных идентифицированных моносахаридов метанольного экстракта листьев березы (*Betula pendula*) и их суммы в зависимости от созревания листа.

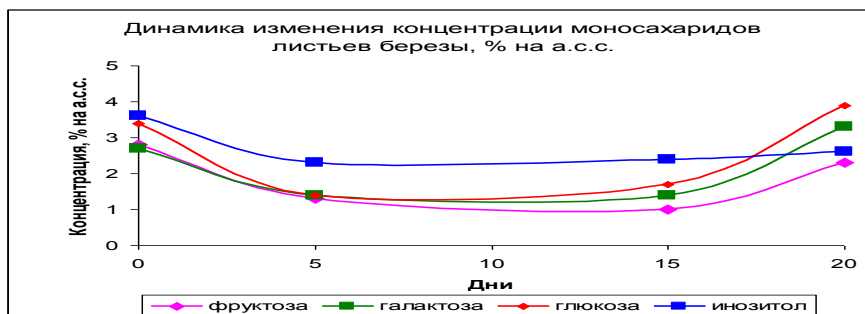


Рис. 25. Зависимость содержания фруктозы, глюкозы, галактозы и инозитола в листьях березы от созревания листа

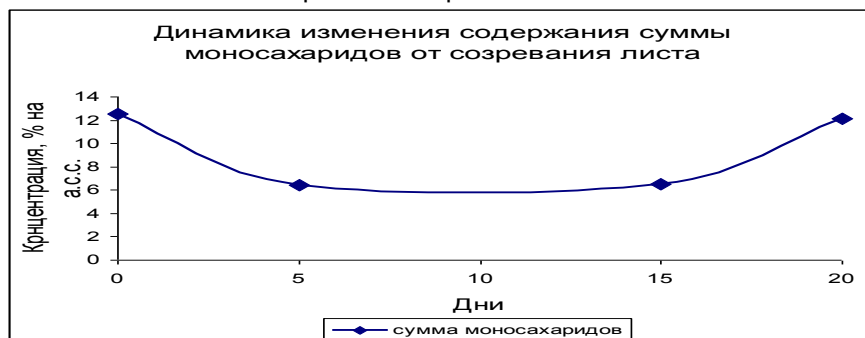


Рис. 26. Зависимость суммарного содержания простых углеводов в листьях березы от созревания листа

Полученные данные по качественному и количественному содержанию простых углеводов листьев березы соответствуют литературным данным.

Грант № 12-00-10282_ир «Доступ к электронным научным информационным ресурсам зарубежных издательств»

По итогам конкурса «ИР» 2014 г. на получение доступа к электронным научным информационным ресурсам зарубежных издательств НИОХ СО РАН будет предоставлен доступ к ресурсам следующих издательств: American Physical Society, Elsevier, Royal Society of Chemistry, Springer, Chemical Abstracts Service (SciFinder), Wiley.

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 5 статей, 2 обзора, 4 тезисов докладов, 1 патент и 1 свидетельство о государственной регистрации. Всего в лаборатории 9 сотрудников (в том числе 3 - к.х.н).

Лаборатория микроанализа

Заведующая лабораторией - к.х.н. В.Д. Тихова

Программа Фундаментальных научных исследований V.46.

Проект V.46.5.4. «Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды»

Пункт 17. «Исследование органических реагентов для применения в спектрофотометрическом определении теллура в органических веществах. Выбор условий анализа с использованием модельных растворов Te(IV). Выбор условий пробоподготовки теллурсодержащих органических веществ»

Целью работы являлась разработка методики определения Te в теллур-содержащих органических соединениях спектрофотометрическим методом. В качестве метода

пробоподготовки был выбран метод сжигания в колбе, наполненной кислородом (по Шенигеру). Такая пробоподготовка с правильно подобранным поглотительным раствором для продуктов сжигания обеспечивает количественное получение теллура в форме Te (IV). Из описанных в литературе реагентов для спектрофотометрического определения Te на модельных растворах неорганических соединений были опробованы три: ксиленоловый оранжевый, тетраметилтиомочевина и висмутол II.

Для каждого из реагентов с использованием модельных растворов ГСО теллура были подобраны оптимальные условия спектрофотометрического определения (длина волны, pH, время развития окраски комплекса, область выполнения закона Бера), определен коэффициент молярной экстинкции. По результатам анализа модельных растворов был сделан вывод, что наиболее эффективным и рациональным из исследованных реагентов является ксиленоловый оранжевый, он имеет максимальный коэффициент молярной экстинкции и прост в использовании.

Однако при анализе реальных теллурурганических веществ было установлено, что значения оптических плотностей сильно зависят от значения pH конечного раствора для спектрофотометрического определения. Небольшие корреляции значения pH приводят к высоким значениям погрешностей определения. Наименьшие значения погрешностей удалось получить при использовании в качестве поглотительного раствора смеси 1 мл H_2O_2 , 1 мл концентрированной HCl и 10 мл H_2O , однако, полученные результаты все-таки оказались неудовлетворительными для элементного анализа.

При определении теллура с тетраметилтиомочевинной с помощью графиков построенных по модельным растворам оказалось невозможно с хорошей точностью определить процентное содержание теллура в теллурурганических соединениях. Следовательно, при определении теллура в органических веществах необходимо строить график после пробоподготовки стандартного теллурурганического вещества и только лишь по этому графику возможно определять процентное содержание теллура. Для построения градуировочного графика использовали раствор, полученный после сжигания навески стандартного теллурурганического соединения C_4N_4Te . Несмотря на линейную зависимость оптической плотности от концентрации теллура, при определении результаты получались завышенными, по сравнению с рассчитанными данными, поэтому перешли к спектрофотометрическому определению теллура с висмутолом II.

Для построения градуировочного графика использовали раствор, полученный после сжигания навески стандартного теллурурганического соединения C_4N_4Te . Для растворов, полученных после сжигания стандартного теллурурганического вещества соблюдалась линейная зависимость оптической плотности от концентрации теллура (IV) в интервале концентраций от 1,00 до 9,00 мкг/мл, но коэффициент корреляции выше в диапазоне от 1,00 до 5,00 мкг/мл (рис. 1).

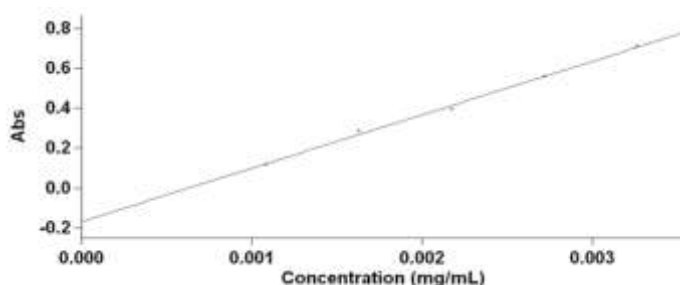
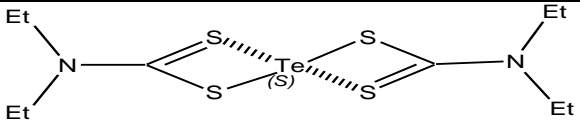


Рис. 1. Зависимость оптической плотности образовавшегося комплекса от концентрации теллура в интервале от 1,09 мкг/мл до 3,26 мкг/мл

Результаты определения процентного содержания теллура в теллурурганическом соединении с использованием висмута II представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты определения содержания теллура (P=0,95; n=5).

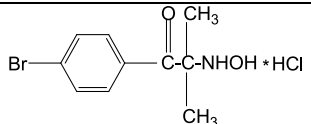
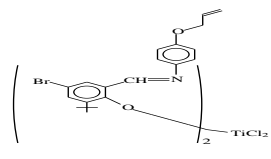
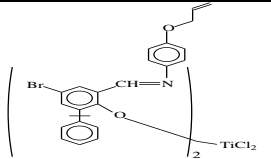
Вещество	Рассчитано, % Te	Найдено, % Te
 (бис)-диэтилдитиокарбамат теллура (II)	30,1	30,5±0,6

Пункт 18. «Изучение применимости метода прямой потенциометрии для определения галогенов (Cl, Br, I) в органических веществах при их совместном присутствии»

Разработана методика одновременного количественного определения галогенов (Cl, Br, I) в галогенсодержащих органических веществах. В качестве пробоподготовки использовано сжигание вещества в колбе, наполненной кислородом. Для поглощения продуктов сгорания был подобран поглотительный раствор - 0,1M раствор NaOH с добавкой H₂O₂. Определение полученных галогенид-ионов выполняли потенциометрическим титрованием 0,02M раствором AgNO₃ с ион-селективными электродами в водно-спиртовой среде с добавкой уксусной кислоты, что обеспечивает предотвращение адсорбции свободных галогенид-ионов на образующихся осадках галогенидов серебра. С применением разработанной методики проанализированы разнообразные по элементному составу и строению галогенсодержащие органические вещества. Присутствие в них таких элементов, как N, S, P, F, Na, K, Ca, Ba, Ti, не оказывает влияния на результаты определения галогенов. Погрешность определения составляет ± 2% отн.

Полученные результаты представлены в таблицах 2,3,4.

Таблица 2. Результаты определения массовой доли хлора и брома с использованием хлор-селективного электрода (n=5; P=0,95)

Соединение	Br %			Cl %		
	вычислено	найде-но	S _r	вычислено	найде-но	S _r
 C ₁₀ H ₁₃ O ₂ NCIBr	27,12	27,12	0,51	12,03	12,23	0,80
 C ₄₀ H ₄₂ Br ₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ Ti	17,89	18,15	0,73	7,94	7,89	0,82
 C ₅₀ H ₄₆ Br ₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ Ti	15,70	15,99	0,46	6,97	7,17	1,34

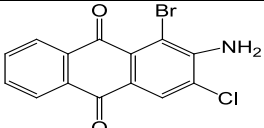
 $C_{14}H_7NO_2ClBr$	23,74	23,78	0,97	10,55	10,40	2,05
--	-------	-------	------	-------	-------	------

Таблица 3. Результаты определения массовой доли брома и йода с использованием бром-селективного электрода ($n=5$; $P=0,95$)

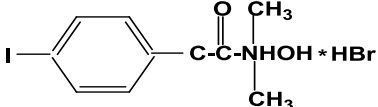

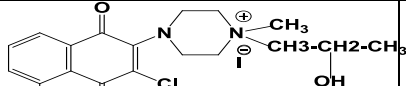
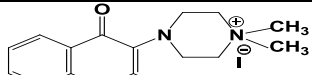
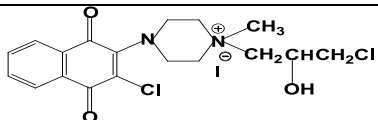
Соединение	I%			Br %		
	вычислено	найде-но	S_r	вычи-лено	найде-но	S_r
 $C_{10}H_{13}O_2NI$	32,87	32,68	0,51	20,70	20,76	1,31

Таблица 4. Результаты определения массовой доли хлора и йода с использованием бром-селективного электрода ($n=5$; $P=0,95$)

Соединение	I %			Cl %		
	вычислено	найде-но	S_r	вычислено	найде-но	S_r
 $C_{20}H_{26}N_2O_2I$	25,96	25,73	0,62	7,26	7,34	0,95
 $C_{18}H_{22}N_2O_3I$	26,62	26,91	0,53	7,45	7,50	0,47
 $C_{16}H_{17}N_3O_2I$	26,56	26,69	1,61	7,43	7,55	1,0
 $C_{18}H_{21}N_2O_3I_2$	24,85	24,66	0,48	13,89	13,93	

Пункт 19. Исследование изменчивости состава донных отложений (сапропелей) малых озер юга Западной и Восточной Сибири методами органического элементного анализа.

Для сравнительного анализа условий образования сапропелей различных сибирских озер получены новые данные об элементном (CHNS) составе кернов донных отложений оз. Духовое, Б.Тороки, Мензелинское.

Проведено послойное исследование состава 7-метрового керна сапропеля озера Духовое, расположенного в Восточно-Байкальском регионе. Показано, что данный сапропель образован главным образом фитопланктоном, разложение которого приводит к образованию органо-минеральных комплексов, образованию геохимических барьеров и новых фаз, аккумуляции или выщелачиванию элементов.

Исследованы биогеохимические особенности формирования сапропелей с различным генезисом органического вещества – планктонным и макрофитовым (на примере шести сапропелевых озер сибирского региона).

Проведено исследование торфогуминовых препаратов, полученных из торфа озера Круглое обычным химическим (щелочной гидролиз) методом и с использованием кавитационной обработки с целью их дальнейшего использования для очистки шахтных дренажных вод и концентрирования стратегически важных металлов.

Пункт 20. *«Сравнительный анализ содержания основных органогенных элементов (CHNS) в составе верховых, низинных и переходных торфов Томской области, подвергнутых термической модификации»*

Получены новые данные о составе торфов Томской области, как нативных, так и подвергнутых термической модификации, для оценки изменений, происходящих в данном природном объекте под воздействием температуры в среде собственных газов разложения.

Показаны изменения состава торфов под влиянием термообработки до 250 °С в среде собственных газов разложения и установлена связь глубины данных изменений и типом торфа (на примере торфов Томской области)

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 5 статей, 7 тезисов докладов. Всего в лаборатории 11 сотрудников (в том числе 1 - д.х.н., 2 - к.х.н.).

Группа металлокомплексного катализа

Руководитель группы - к.х.н. В.М. Тормышев

Программ фундаментальных научных исследований V.44 «Фундаментальные основы химии»

Проект V.44.5.8. «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные»

Пункт 19. *«Исследование реакций получения монофункциональных производных тритильных радикалов, в том числе содержащих заместители, выполняющих роль хелатирующих лигандов»*

Пункт 20. *«Дизайн и синтез мультиспиновых системы на основе тритильных радикалов. Исследование их характеристик с целью оценки перспективности их использования в качестве магнитных материалов и реагентов для генерации ДПЯ»*

Найдены эффективные подходы к получению функциональных производных тритильных радикалов с различными типами базового остова. Производное, содержащее остаток метантиосульфата, показало эффективность в селективном присоединении к SH-группам цистеина, представленного в мутантных белках.

Грант P41 EB002034 *«Center for Electron Paramagnetic Resonance Imaging in vivo Physiology»* национального Института Здоровья США – совместно с Университетом Чикаго, США

Впервые получен тритильный радикал поликатионной природы, отличающийся аномально узким синглетным сигналом, высокой устойчивостью и водорастворимостью.

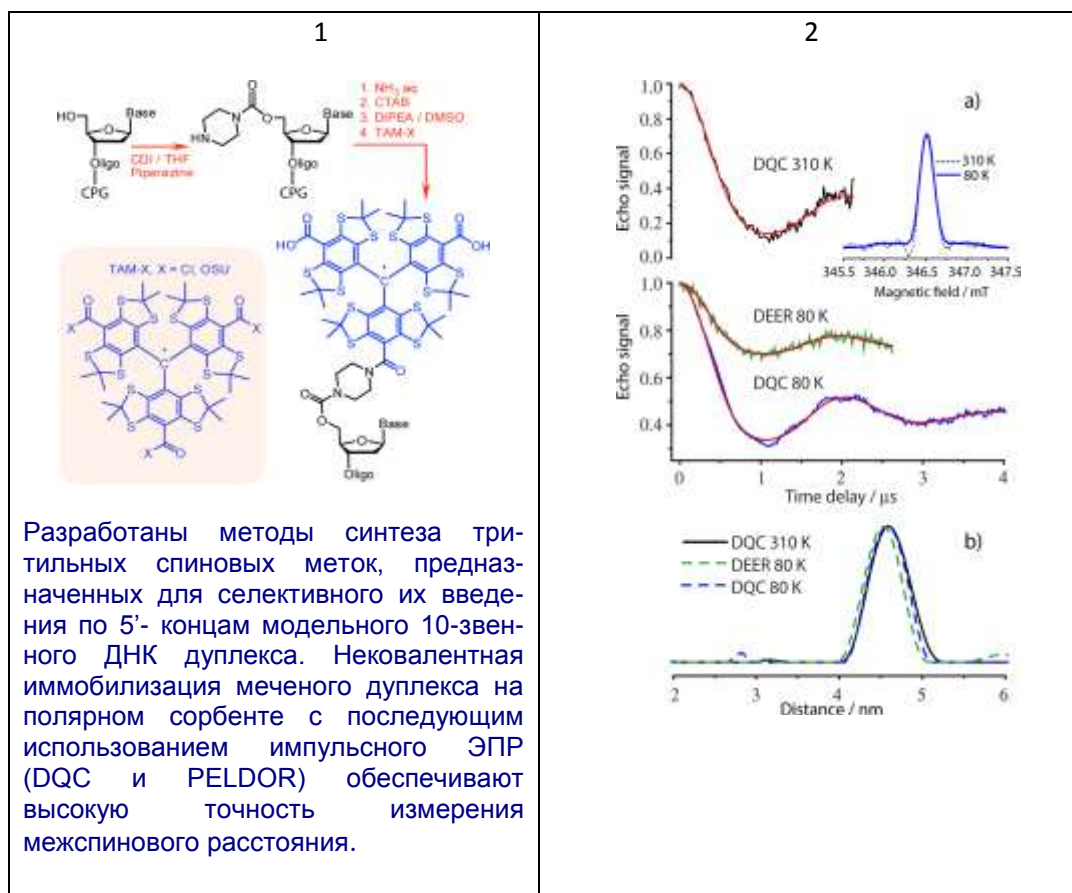
Грант РФФИ 14-03-93180 "Международное сотрудничество в области химии: Динамическая поляризация ядер наночастицами и кластерами"

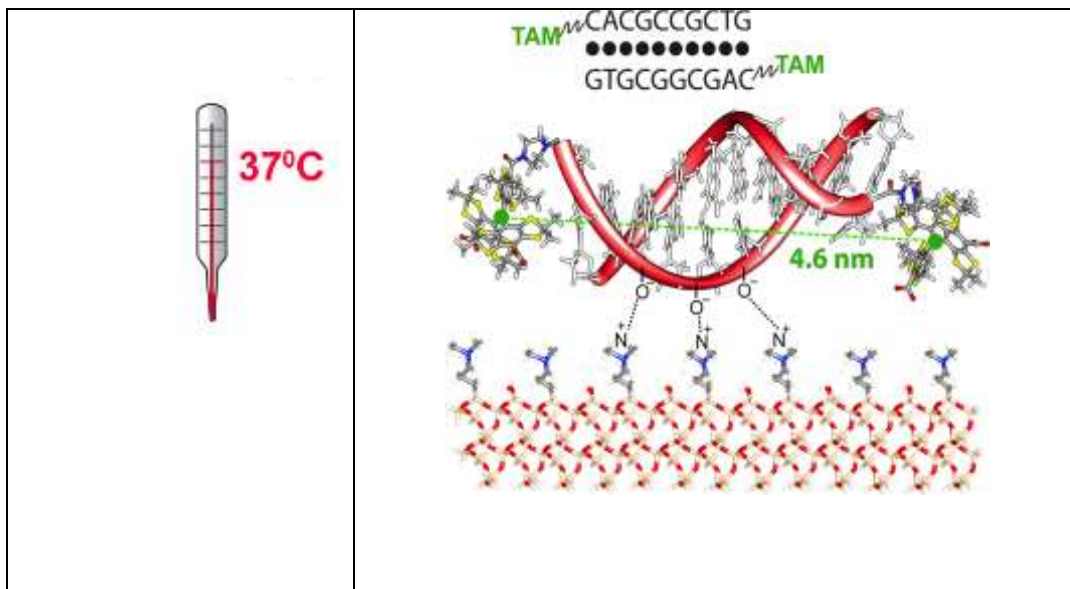
Найдены подходы к получению мультиспиновых систем стехиометрической и статистической природы. Так, производное, содержащее тиогликолевую кислоту в качестве заместителя, использовано для синтеза представителей мультиспиновых систем: би- и полирадикалов.

Грант РФФИ 13-04-00680 «Разработка спиновых меток с оптимизированными свойствами и их применение в структурных исследованиях биомолекул методами дипольной ЭПР спектроскопии»

Разработаны методы получения тритильных спиновых меток, предназначенных для селективного присоединения к олигонуклеотидам. На примерах модельных 10-мерных комплементарных последовательностей Lr-GACGCCGCT и GTGCGGCGFC-Lr (Lr-линкер пиперазинового типа, расположенный на 5'-конце нуклеотида) показана селективная функционализация олигонуклеотидов с преимущественным образованием продуктов монопрививки. Дуплекс, полученный из указанных нуклеотидных последовательностей количественно иммобилизуется на полярном носителе Nucleosil@DMA, что с использованием методов импульсного ЭПР позволило далее измерить с высокой точностью расстояние между тритильными метками в двух температурных режимах - в замороженной матрице при $-193\text{ }^{\circ}\text{C}$ (методами DEER и DQC) и при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ (DQC).

Впервые в мировой практике достигнуты две важные отметки: 1) измерения выполнены при температуре, превышающей $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2) измерено расстояние, приближающееся к 50 \AA . Аналогичные эксперименты с использованием пар тритил-нитроксил и нитроксил-нитроксил позволяют измерить сопоставимые расстояния, однако измерения могут быть проведены только для замороженных матриц.





В 2014 году опубликовано в научных журналах 2 статьи и 11 тезисов докладов. Всего в группе 4 сотрудника (в том числе 3- к.х.н.).

Группа определения состава и строения органических веществ

Руководитель группы - к.х.н., И.Ф. Михайлова

Программа Фундаментальных научных исследований V.46.

Проект V.46.5.4. «Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды»

Пункт 16. «Использование современных физико-химических методов анализа для исследования состава промышленных эпоксидных композиций для эффективной защиты металлических конструкций в условиях углеводородного пожара и для очистки оборудования по переработке пластмасс для последующей разработке оригинальных структур».

Договор №41-13 «Исследование огнезащитной вспучивающей композиции Пламкор-3 и огнезащитного материала Огракс»

Установлен состав двух интумесцентных красок на основе эпоксидных смол и отвердителей к ним. Идентифицированы компоненты, обеспечивающие образование вспученного защитного слоя, полимерные связующие и другие компоненты. Краски «Пламкор-3» и «Огракс» заметно отличаются количеством основных компонент (эпоксидной смолы, полифосфата аммония, интеркалированного графита), составом наполнителей, газообразующих и других добавок. Отвердителем краски «Пламкор-3» является композиционный состав на основе ксилитендиамин, краски «Огракс» - основание Манниха (продукт конденсации фенола, формальдегида и этиленаминов).

Исследован состав импортного очистителя оборудования по переработке пластмасс (KAPUSOL), представляющий собой водно-масляную дисперсию оптимизированных количеств неорганических наполнителей, поверхностно-активных веществ, желатинизатора и функциональных добавок. На основании результатов исследования и анализа литературных и патентных данных разработана оригинальная рецептура чистящего средства «КлинОк», отработана методика его получения и наработка опытных образцов. Составлены: Отчёт «Исследование

состава композиционного чистящего препарата «D-M-E KAPUSOL»; Лабораторный регламент «Получение композиционного чистящего средства «КлинОк»; разработаны Технические условия «Чистящее средство «КлинОк» (ТУ 2383-089-03533903-2014) и инструкция по его применению; оформлено служебное ноу-хау №46 (решение комиссии НИОХ от 21.02.2014 г ; проведены промышленные испытания опытных образцов чистящего средства «КлинОк» на установках по переработке пластмасс (полиэтилена низкого и высокого давления, поливинилхлорида/полипропилена); проведена государственная регистрация чистящего средства для оборудования по переработке пластмасс «КлинОк» (получено свидетельство о государственной регистрации RU.54.НС, 01.015.Е.000051.08.14).

Договор № 62-13 «Физико-химические исследования композиционных добавок, используемых для модификации свойств строительных бетонов»

Исследованы: добавки к бетонам, разнообразные по составу и модифицирующему действию. Основу связующего для минеральных агломератов «ALCOTAC CB 6» и стабилизирующей добавки для бетонных и растворных смесей «SIKA STABILIZER» составляют полимерные материалы (полиакриламид и смесь полипропиленгликоля и гидроксипропилкрахмала, соответственно), в составах идентифицированы функциональные добавки; воздухововлекающая добавка «MISCHOEL LP 71» - композиция из природных соединений (модифицированных смоляных кислот и лигнинов); гидроизолирующие добавки №242 В и №243 В – смесь солей органических и неорганических кислот с функциональными добавками; дефлокулянт «DESCO CF» для контроля вязкости буровых растворов - комплексное соединение природного танина и соли железа.

Договор №21-14 «Определение компонент реагентов для иммунотурбиметрического анализа специфических белков»

В результате проведенного исследования двенадцати реагентов подтверждено присутствие компонентов, указанных в инструкциях, в большинстве реагентов выявлены компоненты, не указанные в инструкциях, обеспечивающие стабильность и точность анализов. Проведен анализ двух субстратных растворов для иммуноферментного анализа на основе 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ). В водных растворах выявлены буферные добавки (соли лимонной кислоты, НЕРЕС, неорганический фосфат), стабилизирующая добавка (соль ЭДТА) и другие функциональные добавки (N-метил-2-пирролидон, поверхностно-активное вещество).

Договор №15-14 «Исследование низкопенного щелочного и концентрированного пенного средств Химитек Чудодей Комби»

Исследованы два состава моющих средств для пищевого оборудования: трубопроводов, тары, инвентаря, посуды и других поверхностей. Основу пенного и низкопенного средств «Химитек Чудодей-Комби» составляет водный сильнощелочной раствор гипохлорита натрия с функциональными добавками (алкилдиметиламинооксида, соли лимонной кислоты, бутилкарбитола и метасиликата натрия, соли сополимера акриловой и малеиновой кислот, соответственно).

Договор №47-14 «Исследование материала втулок и композитной панели»

Проведено сравнительное исследование двух полимерных материалов оборудования для автоматической линии изготовления оболочки колбасных изделий. Установлено, что в отличие от материала корейского производства, изготовленного из сополимера формальдегида, американский полимер, превосходящий его по техническим характеристикам в процессе эксплуатации, представляет собой гомополимер формальдегида, стабилизированный 2-(2Н-бензотриазол-2-ил)-4,6-бис-(1-метил-1-фенилэтил)-фенолом.

В 2014 году подготовлено 9 отчетов.
Всего в лаборатории 5 сотрудников (в том числе 3- к.х.н.).

Отдел медицинской химии

Руководитель - проф., д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Лаборатория физиологически активных веществ

Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

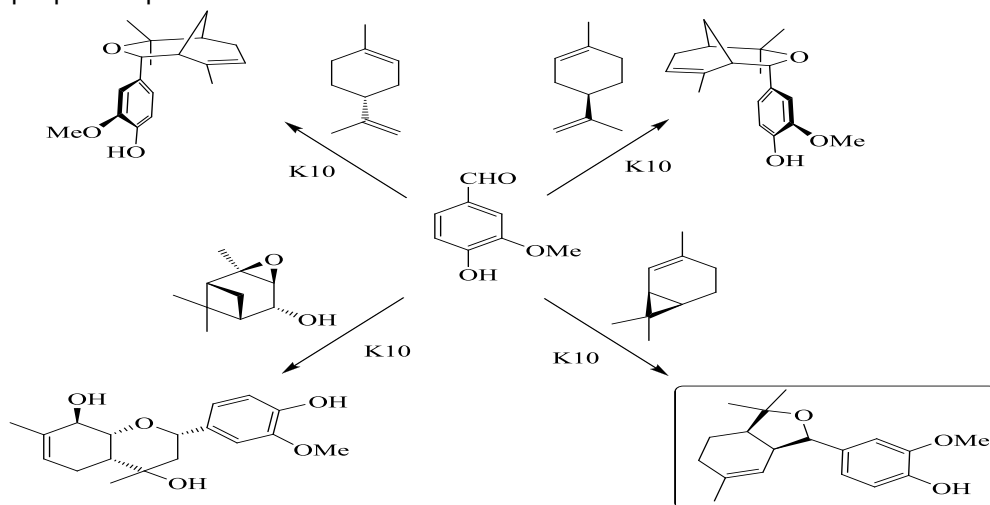
Программа фундаментальных научных исследований V.48.

Проект V.48.1.4.

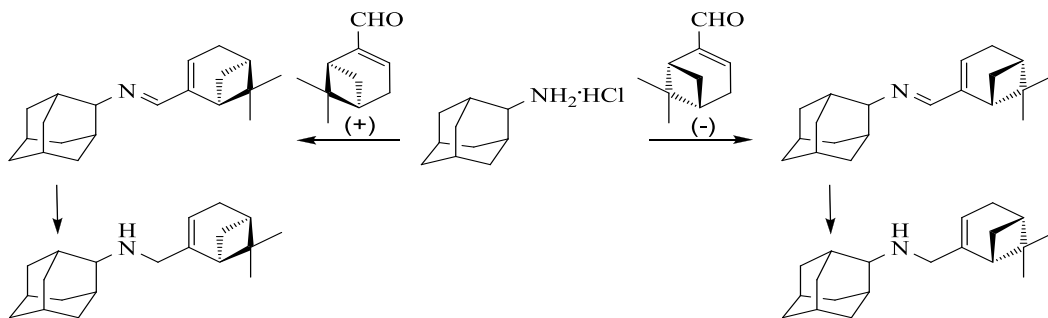
«Разработка методов направленной трансформации растительных метаболитов с целью создания соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях. Создание научных основ развития сырьевой базы растительных метаболитов»

Пункт 1. «Изучение реакционной способности монотерпеноидов и их производных в том числе в условиях гетерогенного и гомогенного катализа, с целью разработки методов получения биологически активных соединений».

Исходя из доступных монотерпеноидов, синтезирован набор соединений с различными типами остовов, сочетающих монотерпеноидный и 4-гидрокси-3-метоксифениловый фрагменты. Тестирование полученных соединений *in vivo* на модели с МРТР показало, что 4-[(3aR,7aS)-1,3,3a,4,5,7a-гексагидро-3,3,6-триметилизобензо-фуран-1-ил]-2-метоксифенол, получаемый взаимодействием (+)-2-карена с ванилином, обладает существенной нейропротекторной активностью. Соединения с другими типами остовов оказались менее эффективными. Обнаружено, что наличие незамещенной фенольной гидроксигруппы в ароматическом кольце является важным для проявления нейропротекторной активности.

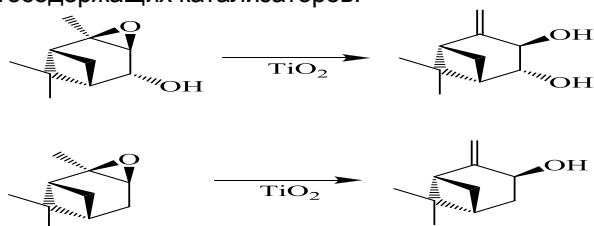


Взаимодействием 2-аминоадамантана и (+)- и (-)-миртеналей получены соответствующие амины, для которых было проведено исследование влияния на поведение самцов и самок мышей линии C57BL/6J в модернизированном тесте «свет/темнота», позволяющем оценивать тревожность, двигательную и исследовательскую активность у животных. Выявлено различное влияние энантиомеров на поведение животных, более перспективным для дальнейшей разработки анксиолитического средства является (-)-изомер.

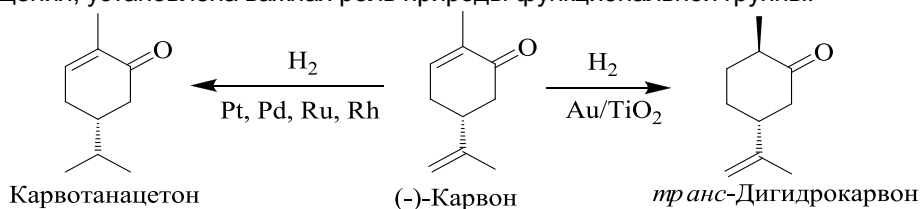


Совместно с сотрудниками Института катализа СО РАН и EboAkademiUniversity (Турку, Финляндия) были проведены исследования, посвященные поиску эффективных катализаторов для селективного проведения избранных превращений монотерпеноидов:

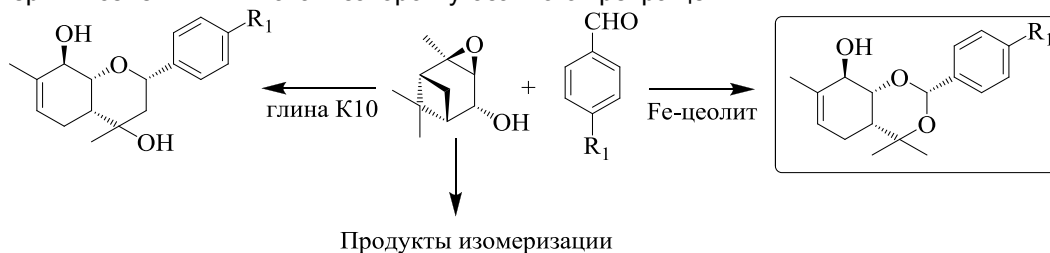
А) Впервые продемонстрирована возможность проведения селективной изомеризации эпоксидов пинанового ряда в соответствующие аллильные спирты без раскрытия циклобутанового цикла в присутствии TiO_2 и в отсутствие каких-либо благородных металлов. Ранее подобные перегруппировки удавалось проводить только в присутствии золотосодержащих катализаторов.



Б) Найден первый гетерогенный катализатор селективного гидрирования б,в-двойной связи в карвоне, основанный на наноструктурированном золоте и позволяющий получать *транс*-дигидрокарвон, широко использующийся в парфюмерной промышленности, а также являющийся ценным стартовым соединением в медицинской химии. Известно, что применение других благородных металлов в качестве катализаторов приводит к преимущественному гидрированию изопропиленовой двойной связи. Изучено влияние растворителя на скорость и селективность превращения, установлена важная роль природы функциональной группы.



В) Показано, что цеолит Fe-Нв является эффективным катализатором реакции эпоксида вербенола с ароматическими альдегидами, позволяя селективно получать продукты с бензодиоксиновым остовом, проявляющие высокую анальгетическую активность. Эта реакция осложняется наличием большого количества конкурентных путей, ведущих к образованию разнообразных продуктов изомеризации и гетероциклических соединений с хроменовым остовом, и Fe-Нв цеолит является первым селективным катализатором указанного превращения.



Пункт 2. «Разработка методов химической модификации природных тритерпеновых и холиевых кислот с целью получения эффективных противоопухолевых и противовоспалительных агентов»

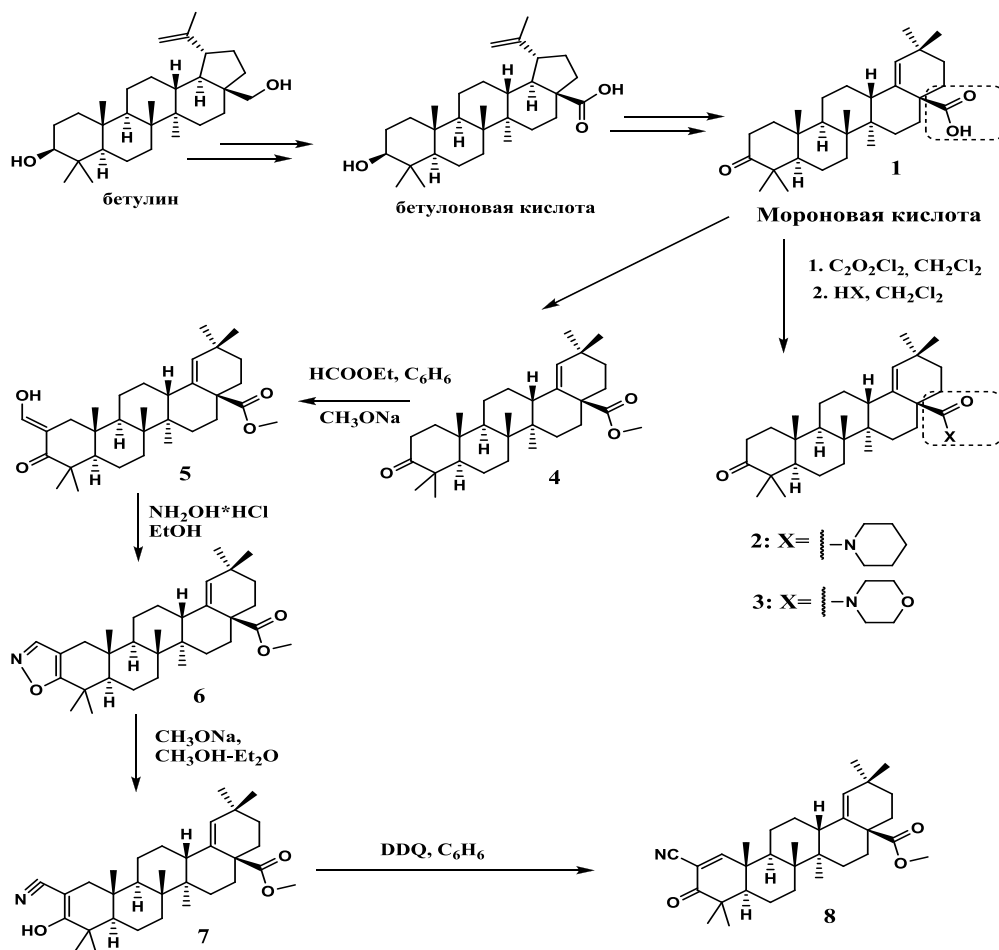
В результате работы, являющейся продолжением исследования, посвященного синтезу новых биологически активных соединений путем химической модификации природных метаболитов растительного и животного происхождения, решены следующие задачи: найдены новые платформы для направленных химических модификаций: мороновая кислота (синтезирована из бетулина - доступного растительного метаболита), 2-гидроксиметиленовые, а также 3-эпоксипроизводные 3,12-диоксохолановой кислоты. Проведены первоначальные исследования, которые показывают перспективность полученных соединений в качестве платформ для дальнейшего получения полусинтетических производных. Все полученные соединения, а также полупродукты были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы с помощью методов ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии.

Синтез производных мороновой кислоты

В продолжение исследований по модификации тритерпеновых кислот, проведена работа по получению новых соединений на базе доступного растительного метаболита бетулина. Мороновая кислота – тритерпеновая кислота олеананового типа, содержащая в кольце E двойную связь - обладает широким спектром биологической активности (противомаларийная, противовирусная) Однако, исследования данного соединения осложняются тем, что тритерпеноид не имеет надежных сырьевых источников. Ранее нами была отработана схема получения мороновой кислоты из бетулоновой кислоты.

На данном этапе исследований мы использовали мороновую кислоту как платформу для дальнейших химических превращений (схема 1). Были синтезированы амиды мороновой кислоты, а также производное метилового эфира мороновой кислоты, содержащее фармакофорный 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый фрагмент в кольце A. Ключевой стадией при получении амидных производных являлось образование хлорангирида реакцией карбоксильной группы мороновой кислоты и хлористого оксалила, и последующее взаимодействие с соответствующим амином.

Получение метилового эфира 2-циано-3-оксоолеан-1(2),18(19)-диен-28-овой кислоты **(8)** включает в себя многостадийный синтез, однако на всех стадиях синтеза образуется только один продукт и полупродукты могут использоваться в дальнейшей цепочке синтеза без дополнительной очистки, т.о. аналитическая чистота продукта достигается на последней стадии. Среди многообразия различных способов введения нитрильной группы, выбран способ, включающий в себя реакции образования и последующего расщепления изоксазольного кольца, поскольку именно этот метод часто используется в химии природных соединений.



Синтез производных дезоксихолевой кислоты

Продолжены исследования по поиску новых платформ для модификации стероидного остова дезоксихолевой кислоты, легкодоступного животного метаболита с высокой энантиомерной чистотой и рядом ценных биологических свойств. Анализ биологической активности полученных ранее производных дезоксихолевой кислоты показал, что увеличение полярности кольца А стероидного основа (введение конденсированного изоксазольного кольца, нитрильной или гидроксиметиленовой групп) значительно увеличивает цитотоксическое действие полусинтетических производных по отношению к опухолевым клеткам. Поэтому на данном этапе была поставлена задача поиска новых перспективных платформ для модификации кольца А. В качестве функциональных групп перспективных для дальнейшей модификации были выбраны гидроксиметиленовая и эпоксидная, и отработаны методы введения этих групп в стероидный остов соответствующей холевой кислоты. Стартовым материалом для синтеза являлся метиловый эфир 3,12-диоксохолановой кислоты (9), полученный метилированием карбоксильной группы дезоксихолевой кислоты и последующим окислением реактивом Джонса. (схема 2).

Обнаружено, что взаимодействие соединения (9) с метилформиатом в бензоле и присутствии метилата натрия приводит к образованию 2- и 4-гидроксиметиленовых производных (10) и (11) в соотношении 2:1 по данным ЯМР ^1H (схема 2). Замена метилата натрия на гидрид натрия приводит к изменению соотношения изомеров (10):(11) = 8:1, что позволяет рассматривать 2-гидроксиметиленовое производное (10) перспективным для дальнейшей модификации, например, диаминами. Взаимодействие соединения (10) с N,N-димилэтан-1,2-диамином и с N,N-

диметилпропан-1,3-диамином в ТГФ в атмосфере аргона при кипячении получены продукты (12) и (13) с выходами 61 и 56%, соответственно (схема 2). Эти соединения вводились в реакцию с MeI для получения солей 2-аминометиленовых производных (14) и (15). Таким образом, показано, что 2-гидроксиметиленовая группа является интересной платформой для последующей модификации, которая позволяет модифицировать кольцо А дополнительными полярными группами.

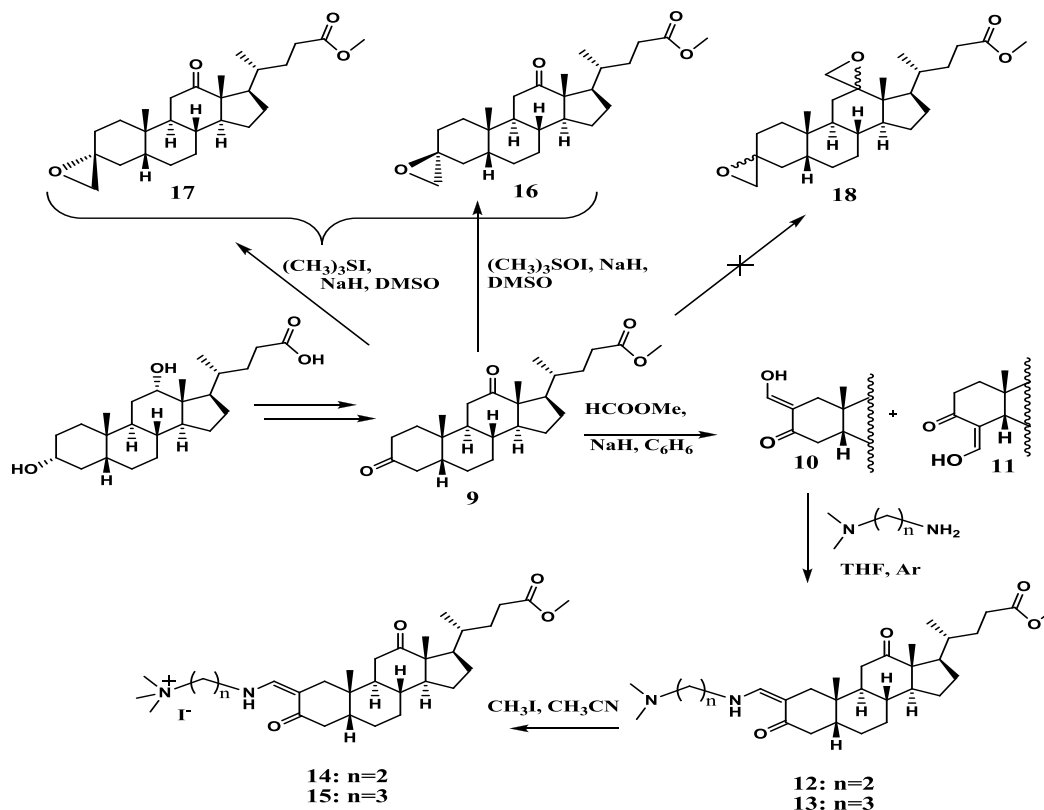


Схема 2

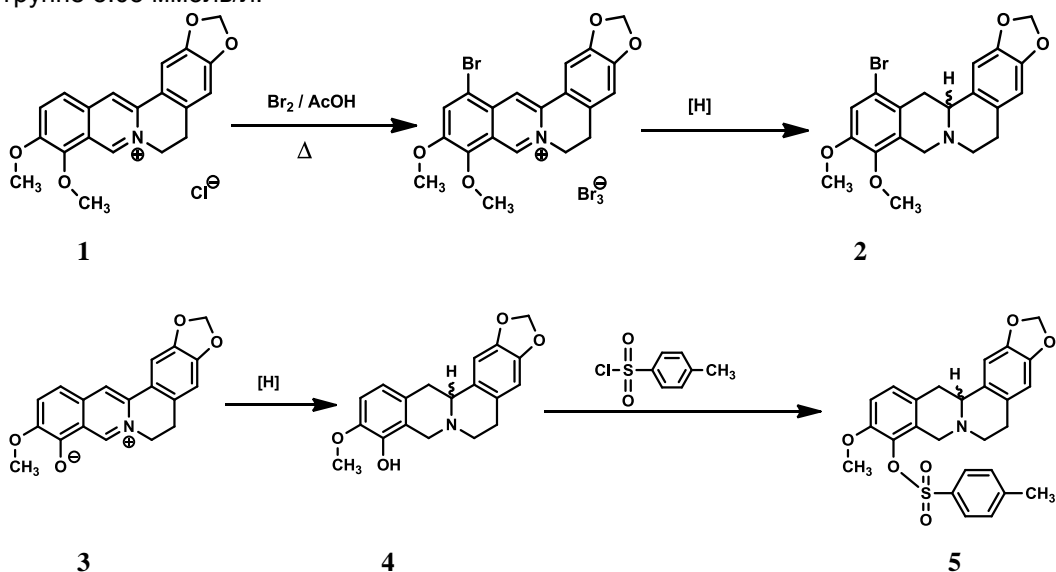
Взаимодействие соединения (9) с диметилсульфоилидом серы, получаемым *in situ* реакцией йодида триметилсульфония с гидридом натрия, привело к образованию смеси 3-спироэпоксипроизводных (16 и 17), а при взаимодействии соединения (9) с менее реакционноспособным илидом – диметилсульфоксилидом, образовался только один стереоизомер (16) с выходом 87%. Хотелось бы отметить, что чистота образующегося эпоксипроизводного (16) достаточно высока (~95%), и в дальнейших превращениях (16) может быть использован без дополнительной очистки. Синтезировать соединение (18), содержащее две эпоксидные группы в кольцах А и С не удалось, несмотря на увеличение количества реагента, времени протекания реакции и температуры. По-видимому, инертность 12-оксогруппы в реакциях с илидами серы связана со стерическими факторами.

Пункт 3. «Изучение реакционной способности протобербериновых алкалоидов и мажорных метаболитов лишайников Сибири и Алтая. Разработка новых селективных процессов трансформации этих соединений с целью получения перспективных биологически активных соединений»

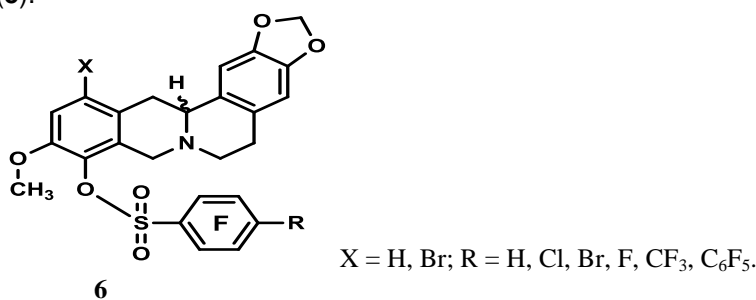
Синтез производных протобербериновых алкалоидов, обладающих потенциальной гипохолестеринемической активностью

На основании ранее проведённых скрининговых исследований на гипохолестеринемическую активность 16-ти ароматических и восстановленных производных алкалоида берберина (1), для дальнейшего изучения были отобраны восста-

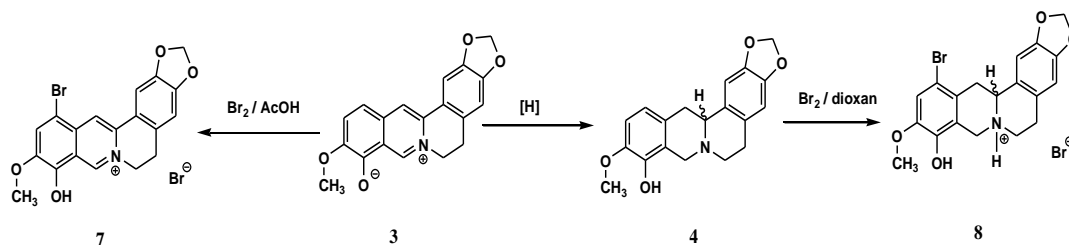
новленные производные берберина (**2** и **5**). Была осуществлена их наработка в количестве 3.0 г каждого вещества и изучена их гиполипидемическая активность на модели мышей, генетически склонных к ожирению (желтые мыши линии C57Bl/6J-A^y). Показано, что при внутрижелудочном введении соединений (**2** и **5**) в дозе 100 мг/кг в течение 28 дней, уровень общего холестерина при применении соединения (**2**) снизился на 29% и составил 3.07 ммоль/л; для соединения (**5**) - снизился на 39% и составил 3.07 ммоль/л, при уровне холестерина в контрольной группе 5.03 ммоль/л.



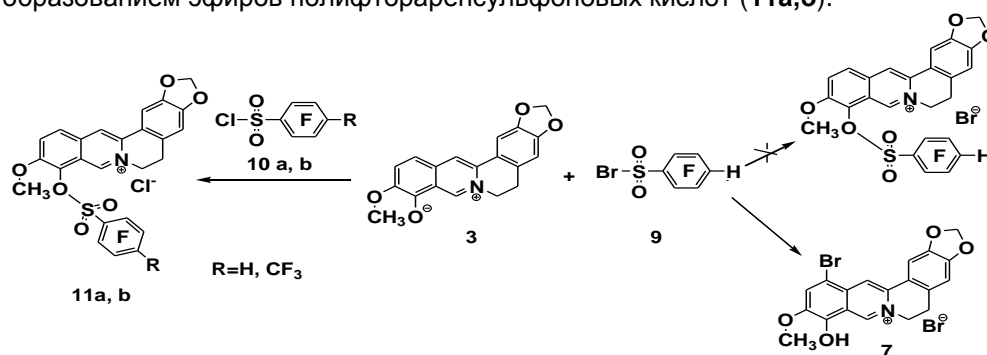
Полученные результаты свидетельствуют о перспективности поиска соединений, обладающих гиполипидемической активностью, среди производных, структурно подобных соединениям (**2**) и (**5**). Одним из возможных механизмов действия этих соединений является блокирование фермента пропротеинконвертаза PCSK9, который должен связываться с рецепторами липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При подобном блокировании PCSK9 увеличивается экспрессия рецепторов ЛПНП и происходит уменьшение концентрации холестерина в крови. Компьютерный анализ показал, что соединения типа (**6**), содержащие фрагменты фторароматических сульфонов, обладают хорошей аффинностью к сайту связывания фермента PCSK9 на уровне $E = -8.1 \div -6.5$ ккал/моль, что превышает энергии связывания соединений (**2**) (-5.5 ккал/моль) и (**5**) (-6.3 ккал/моль), следовательно соединения типа (**6**) могут обладать большей гиполипидемической активностью, чем соединения (**2**), (**5**).



Исходя из алкалоида берберрубина (**3**) разработан метод получения стартовых соединений (**4**), (**7**) и (**8**). Тетрагидроберберрубин (**4**) был получен восстановлением соединения (**3**) боргидридом натрия в метаноле при комнатной температуре. Бромирование берберрубина (**3**) в уксусной кислоте при комнатной температуре приводит к бромберберрубину (**7**) с выходом 70%. Бромирование тетрагидроберберрубина (**4**) проводили в диоксане при комнатной температуре, с выходом 50 % получили бромпроизводное (**8**).

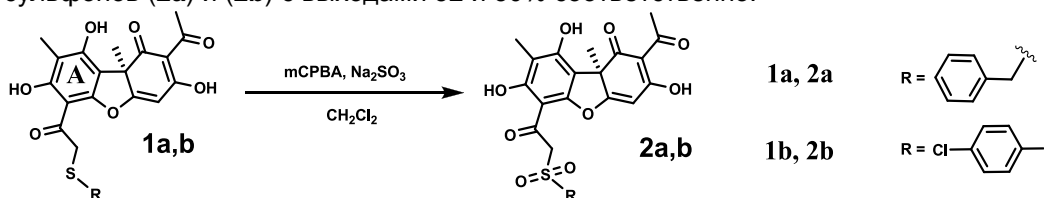


Соединения (3), (4), (7), (8) использовали как «платформы» (скаффолды) для синтеза соединений типа 6. Обнаружено, что при взаимодействии берберрубина (3) с сульфониломбромидом (9) не образуется соединения типа (6), а с выходом 17 % был выделен продукт бромирования (7). Образование бромпроизводного (7) может быть объяснено высокой склонностью сульфониломбромида (9) к образованию радикалов и последующим протеканием радикального бромирования. В то же время, взаимодействие берберрубина (3) с сульфонилахлоридами (10а,б) протекало гладко с образованием эфиров полифтораренсульфоновых кислот (11а,б).

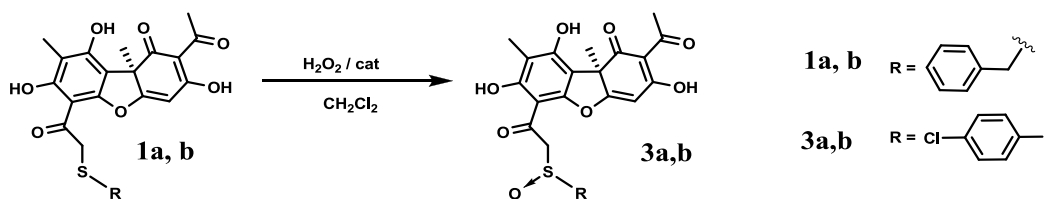


Синтез сульфонов и сульфоксидов на основе (+)-усниновой кислоты

Разработан метод окисления сульфидов на основе (+)-усниновой кислоты до сульфонов путём взаимодействия первых с надкислотами. Сульфиды (1а) и (1б) были окислены избытком *мета*-хлорнадбензойной кислоты до соответствующих сульфонов (2а) и (2б) с выходами 52 и 50% соответственно.



Для синтеза хиральных сульфоксидов был разработан метод, основанный на энантиоселективном окислении прохиральных сульфидов с использованием металлокомплексных катализаторов с хиральными органическими лигандами. В качестве металлокомплексного катализатора был выбран $\text{VO}(\text{AcAc})_2$, работа с которым удобна и не требует специально приготовленных растворителей, инертной атмосферы. В роли лигандов были салицилальдимины, полученные на основе хиральных аминок спиртов. Окислитель – 30% перекись водорода. Реакции проводили при комнатной температуре.



Перекись водорода в хлористом метиле окисляет сульфиды (**1a**) и (**1b**) до смеси диастереомерных сульфоксидов в соотношении 1:1 (по данным спектров ^1H ЯМР). Для проведения хирального окисления использовались 4 лиганда. В присутствии 1 моль % $\text{VO}(\text{AcAc})_2$ и такого же количества хирального лиганда (рис.1) реакция окисления соединений (**1a**) и (**1b**) завершалась образованием сульфоксидов (**3a, b**) с различным диастереомерным избытком (*de*). Данные по этим экспериментам приведены в таблице 1.

Обнаружено, что реакция окисления соединения (**1b**) с лигандами (**4-6**) приводит к продуктам с более высоким *de* (46-58%), чем для (**1a**) (10-14%). По-видимому, это обусловлено тем, что атом серы в сульфиде (**1b**) находится в стерически более затрудненном положении, чем в соединении (**1a**), что обеспечивает свободный подход окисляющего агента преимущественно с одной стороны молекулы. В присутствии лиганда (**7**), диастереомерный избыток в продуктах реакции оказался небольшим, но, что примечательно, в этом случае меньший *de* получился при окислении сульфида (**1b**) (5%), а не (**1a**) (10%). Наиболее высокие значения *de* получились для реакций с лигандом (**4**). Можно также сделать вывод о том, что на диастереомерную чистоту продуктов реакции окисления влияет в большей мере близость объемного заместителя к иминной связи лиганда, чем наличие объемных заместителей в его ароматическом цикле.

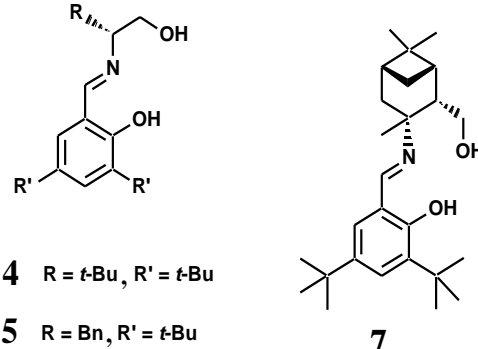
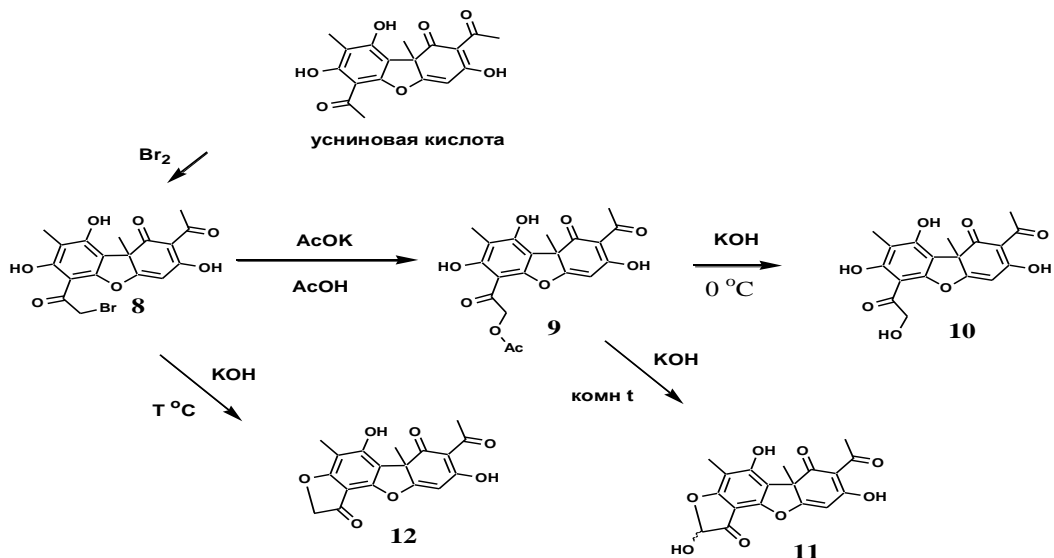
		Таблица 1			
		исходное соединение	лиганд	<i>de</i> , %	продукт
4	1a	4	14	3a	
	1b		58	3b	
5	1a	5	10	3a	
	1b		50	3b	
6	1a	6	-10*	3a	
	1b		46	3b	
7	1a	7	10	3a	
	1b		5	3b	

Рис. 1

* в смеси преобладает другой диастереомер

Синтез кислородсодержащих производных усниновой кислоты

Разработан метод введения гидроксильной группы в б-положение феноцильного фрагмента УК (соединение **10**). Реакция осуществлялась в три стадии через промежуточное монобромпроизводное (**8**), замещение брома ацетатным остатком (соединение **9**) и последующее омыление ацетата щелочью при охлаждении. Показано, что проведение щелочного гидролиза при комнатной температуре приводит к образованию производного УК с гидроксифураноновым циклом (**11**). Взаимодействие бромпроизводного УК напрямую с щелочью количественно приводит к внутримолекулярной циклизации с образованием фуранонового производного (**12**)



Пункт 4. «Синтез иминопроводных камфоры и изучение их биологической активности»

Взаимодействием природного бициклического монотерпеноида (+)-камфоры (**1**) с алифатическими и ароматическими диаминами были получены симметричные диимины (**2a-f**). Стереоселективным восстановлением иминной группы получены соответствующие диамины (**3b,c,e,f,g**). Метилированием диметилсульфотом получены симметричные третичные амины (схема 3).

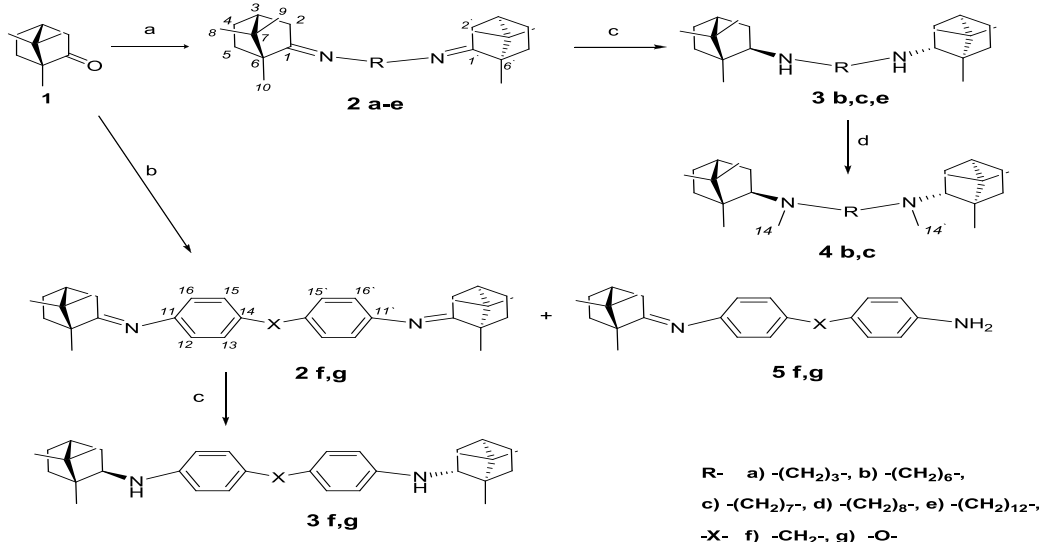


Схема 3. (a) NH_2-R-NH_2 (0.50 equiv), $BF_3 \cdot Et_2O$ (1–5 mol %), PhMe, reflux (Dean–Stark), 12–48 h; (b) $NH_2-Ph-X-Ph-NH_2$ (0.50 equiv), $SiOEt_4$ (1 equiv), H_2SO_4 (5 mol %) reflux; (c) $NiCl_2$ (4 equiv), $NaBH_4$ (20 equiv), MeOH, $-30^\circ C$ –rt; (d) $(CH_3O)_2SO_2$ (10 equiv), K_2CO_3 (1.0 equiv), MeOH, rt, 12 h.

Все полученные соединения изучены в качестве противовирусных агентов. Показано, что наибольшую противовирусную активность проявляют диимины, содержащие алифатический линкер, а переход от иминосоединений к вторичным аминам приводит к значительному увеличению токсичности. Наибольшую активность проявил агент (**2b**), индекс селективности которого превосходит таковой у препаратов сравнения – ремантадина и амантадина в 10 и более раз. Данные по противовирусной активности приведены в таблице 2.

Таблица 2. Antiviral activity of camphor-based compounds **1-5** against influenza virus A/California/7/09 (H1N1) pdm09 in MDCK cells.

Compound	CTD ₅₀ ^a , μM	ED ₅₀ ^b , μM	SI ^c
1	3289.5 ± 216.0	1644.7 ± 144.4	2
2a	283.6 ± 25.4	9.3 ± 0.8	30
2b	1346.6 ± 126.1	15.1 ± 1.1	89
2c	1256.3 ± 114.2	22.8 ± 2.3	55
2d	390.1 ± 35.9	24.2 ± 2.1	16
2e	2216.2 ± 214.8	45.0 ± 3.9	49
2f	>1072.9	351.4 ± 32.3	3
2g	>1067.0	373.4 ± 35.1	3
3b	5.4 ± 0.4	0.77 ± 0.1	7
3c	10.4 ± 1.0	3.2 ± 0.2	3
3e	14.4 ± 1.5	4.4 ± 0.3	3
3f	>638.2	153.2 ± 11.9	4
3g	>635.5	207.6 ± 19.5	3
4b	110.3 ± 9.1	110.1 ± 10.4	1
4c	697.6 ± 72.2	40.4 ± 3.8	17
5f	30.1 ± 2.9	15.0 ± 1.2	2
5g	32.9 ± 2.7	4.2 ± 0.0	8
Rimantadine	335.2 ± 26.8	67.0 ± 4.9	5
Amantadine	284.1 ± 21.4	64.2 ± 4.7	4
Deitiforin	1266.2 ± 81.5	208.6 ± 15.4	6
Ribavirin ^d	>2000.0	24.6	>81.0

^a CTD₅₀ - cytotoxic concentration; the concentration resulting in death of 50% of cells.

^b ED₅₀ - 50% effective concentration; the concentration leading to 50% inhibition of virus replication.

^c SI - selectivity index, ratio CTD₅₀/ED₅₀.

^d data are taken fromⁱ

Исходя из иминоамина (**6**), синтезирована библиотека соединений, содержащих в своем остоле не только две иминные группы и бициклический природный фрагмент, но и два четвертичных атома азота. Взаимодействием иминоамина (**6**) с дигалогеналканами получены дикватернизованные соли (**7 a-g**), исчерпывающим алкилированием получены моночетвертичные соли (**8 a,b**) (схема 4).

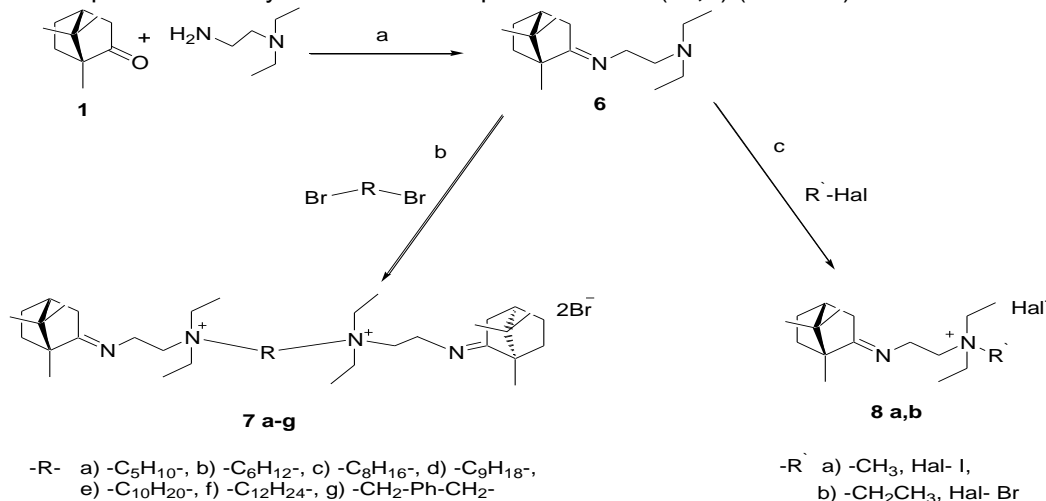


Схема 4. (a) PhMe, BF₃·Et₂O (1–5 mol %), reflux (Dean–Stark), 12h; (b) Br-R-Br (0.50 equiv), CH₃CN, K₂CO₃, reflux 8–24 h, (c) Hal-R (3 equiv), CH₃CN, reflux 4–8 h.

Изучена противовирусная активность камфорных производных (**6-8**). Показано, что наиболее активными в данном ряду соединениями являются иминоамин (**6**) и соли (**7a**) и (**7d**) (таблица 3). Показано, что в ряду бисчетвертичных аммонийных солей увеличение длины алифатической цепочки приводит к увеличению токсичности.

Таблица 3.

Compound	CTD ₅₀ ^a , μM	EC ₅₀ ^b , μM	SI ^c
1	3289.5±216.0	1644.7±144.4	2
6	806.8±75.2	10.0±0.6	81
7a	1281.8±114.4	14.7±1.1	87
7b	1712.3±169.8	81.2±6.3	21
7c	552.5±49.1	13.2±1.2	42
7d	577.6±46.5	6.9±0.4	82
7e	285.3±26.4	55.3±3.7	5
7f	127.5±11.6	59.9±4.4	2
7g	1446.4±138.2	43.4±2.6	33
8a	1886.8±176.1	40.4±3.8	47
8b	1784.9±154.4	139.8±9.4	13

Изучены цитотоксические свойства полученных соединений на трех видах раковых клеток. Результаты показали умеренную цитотоксичность изученных веществ, наиболее активным являлась соль (**7f**). Важным является тот факт, что токсичность изученных соединений на раковых клетках также увеличивается с увеличением длины алифатической цепочки (таблица 4).

Таблица 4. Цитотоксичность соединений (**7-8**)

Compound	Cytotoxicity (CTD ₅₀ , μM) against cell line		
	SEM-13	U-937	MT-4
7a	>100	95.8	57.5
7b	60.2	82.1	48.3
7c	71.1	67.2	69.8
7d	66.0	58.6	66.0
7e	22.4	53.6	66.1
7f	6.7	15.9	40.4
7g	>100	54.9	40.5
8a	>100	58.6	>100
8b	>100	>100	>100

Таким образом, найдены перспективные соединения, обладающие высокой противовирусной активностью. Полученные соединения содержат в своем осто́ве каркасный фрагмент, аналогичный строению адамантановых противовирусных препаратов. Было предположено, что мишенью противовирусного действия соединения изученных соединений является специфический вирусный белок М2, представляющий собой протонный канал и состоящий из внешнего, транс-мембранного и внутреннего доменов.

Предлагаемые соединения, подобно другим ингибиторам ионного канала, блокируют поток протонов внутрь вириона, что препятствует слиянию мембран и диссоциации РНП. Компьютерное моделирование соединений (**2b**) и (**7a**) с вирусным белком М2 показало, что наиболее активные агенты предпочтительно связываются с мишенью в районе аминокислот 41-58 (рисунки 2 и 3).

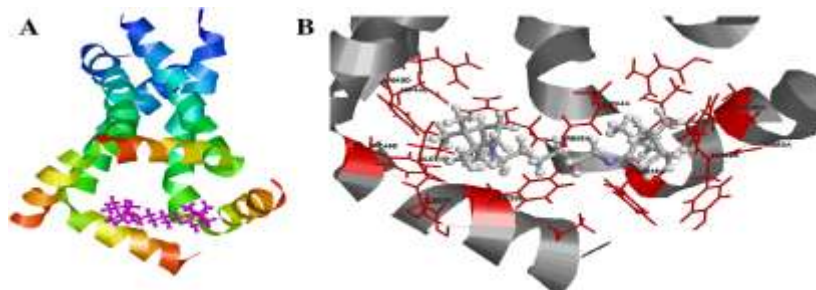


Рис. 2.

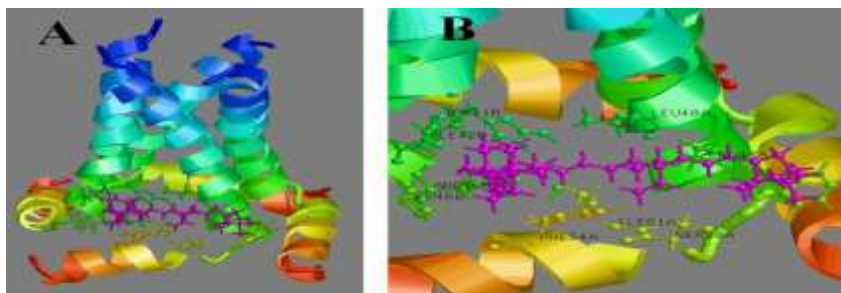


Рис. 3

Интеграционный проект СО РАН, выполняемый совместно со сторонними организациями № 30.

«Разработка пролонгированных форм нейротоксинов для купирования аритмии на *in vivo* модели фибрилляции предсердий»

С учетом важных клинических характеристик (высокая специфическая активность, низкая токсичность, подходящие для эндоваскулярного катетера реологические свойства, высокая стабильность и пролонгированное действие) разработан оптимальный состав, содержащий следующие компоненты:

ботулотоксин типа А	200 ЕД/мл (4 нг/мл)
хитозан	2,5 мг/мл
сахароза	50 мг/мл
физраствор	до 0,5 мл

Обнаружено, что разработанный фармакологический состав обладает способностью блокировать выделение ренина клетками ЮГА. Водный раствор хитозана не влияет на нормальную секрецию ренина почками.

Кроме того, данный состав обладает способностью блокировать повышение давления, вызванного электрической стимуляцией. Длительность действия ФС на минисвиньях продолжается до 3 месяцев.

Таким образом, можно ожидать, что применение нового препарата на людях даст временное блокирование (~ 6-12 мес) артериальной гипертензии при этом не будет наблюдаться необратимого разрушения нервных структур как при абляции. Данный

метод характеризуется минимальной инвазивностью (введение в ренальную артерию) и отсутствием осложнений (стеноз, повреждение стенки сосуда и др).

В ходе выполнения данной работы были сделаны следующее заключение:

- 1). Проведена разработка фармакологического состава, содержащего ботулотоксин типа А и Хитозоль;
- 2). Нароботаны образцы фармакологического состава, содержащего ботулотоксин типа А и Хитозоль для начала проведения доклинических исследований
- 3). Показана применимость разработанного фармакологического состава для снижения артериального давления..

Таким образом, поставленные задачи по теме НИР успешно решены в полном объеме.

Программа фундаментальных исследований Президиума РАН № 5. «Фундаментальные науки – медицине»

Проект ФНМ-10 «Новые противоопухолевые агенты на основе природных соединений, подвергнутых направленной химической модификации»

Синтез производных дезоксихолевой кислоты комбинированной модификацией колец А и С

Продолжены исследования по поиску новых платформ для модификации стероидного остова дезоксихолевой кислоты, легкодоступного животного метаболита с высокой энантиомерной чистотой и рядом ценных биологических свойств. Анализ биологической активности полученных ранее производных дезоксихолевой кислоты показал, что увеличение полярности кольца А стероидного основа (введение конденсированного изоксазольного кольца, нитрильной или гидроксиметиленовой групп) значительно увеличивает цитотоксическое действие полусинтетических производных по отношению к опухолевым клеткам. В связи этим были поставлены следующие задачи: поиск новых перспективных платформ для модификации кольца А; синтез полусинтетических производных дезоксихолевой кислоты комбинированной модификацией кольца С и кольца А (б,в-ненасыщенные карбонильные и 2-циано-3-оксо-1(2)-еновые фрагмент); поиск зависимости «структура – биологическая активность» (схема 5).

Стартовым материалом для синтеза являлся метиловый эфир 3,12-диоксохолановой кислоты (1), полученный метилирования карбоксильной группы дезоксихолевой кислоты и последующим окислением реактивом Джонса.

Конденсация соединения (1) с метилформиатом в бензоле и присутствии NaOMe привела к образованию 2- и 4-гидроксиметиленовых производных (2 и 3, соответственно) в соотношении 2:1 по данным ЯМР ¹H. Замена метилата натрия на гидрид натрия приводит к изменению соотношения изомеров 2:3 = 8:1, что позволяет рассматривать 2-гидроксиметиленовое производное (2) перспективным для дальнейшей модификации, например, диаминами. Формирование необходимого фармакофорного фрагмента проводили последовательными превращениями, включающими в себя формирование изоксазольного кольца (конденсацией 2-гидроксиметиленового производного с NH₂OH·HCl (1.1 экв.) в MeOH-H₂O при 45 - 50°C), расщепление изоксазольного кольца (метилат натрия в MeOH) и формирование 1,2-двойной связи взаимодействием с дихлордицианхиноном (DDQ), что привело к образованию целевого продукта (4), содержащего 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый фрагмент в кольце А.

С целью синтеза соединений, содержащих 12-карбонильную группу в кольце С и кратные С=С связи в различных положениях кольца А, получены соединения (5, 6 и 7). Для введения 1(2) и 4(5)-двойных связей использовалась литературная методика, включающая в себя получение бромпроизводного с последующим дегидробромированием. При использовании 1 экв. брома образовывались соединения (5) и (6), в соотношении 4:1, которые были разделены методом колоночной хроматографии на силикагеле. Соединение (7) получали взаимодействием diketона (1) с избытком брома (2 экв) и последующим дегидробромированием (нагревание в диметилформамиде в присутствии карбоната и бромида лития). Попытка селек-

тивного введения 1,2-двойной связи с помощью PhSeCl и последующим окислением, приводила к образованию преимущественно соединения (6), однако конверсия составляла только 50%.

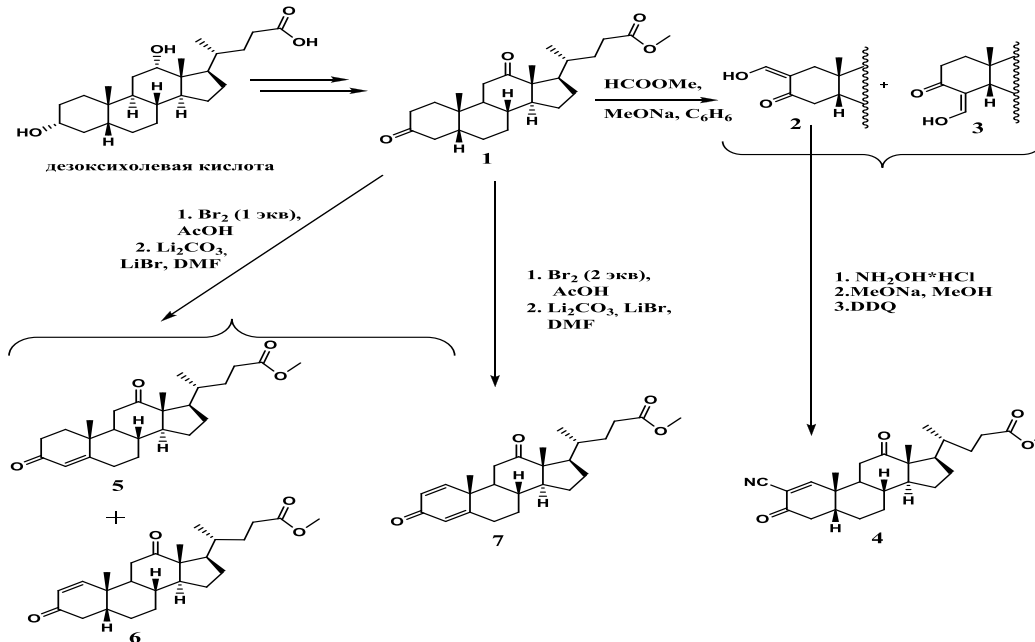


Схема 5

Синтез эпоксипроизводных дезоксихолевой кислоты

Эпоксидный цикл является важной функциональной группой в органическом синтезе. Синтез эпоксидов осуществляется окислением алкенов либо взаимодействием карбонильных групп с илидами серы.

Так, взаимодействие соединения (1) с диметилсульфоилидом серы, полученным *in situ* взаимодействием йодида триметилсульфония с гидридом натрия, привело к смеси 3-спироэпоксипроизводных (8) и (9), а при взаимодействии с менее реакционно-способным илидом – диметилсульфоксилидом - образовался только один стерео-изомер (8) с выходом 87%. Хотелось бы отметить, что чистота образующегося эпокси-производного (8) достаточно высока (~95%), и в дальнейших превращениях он может быть использован без дополнительной очистки (схема 6). Синтезировать соединение (10), содержащего две эпоксидные группы в кольцах А и С не удалось, несмотря на увеличение количества реагента, времени протекания реакции и температуры. По-видимому, инертность 12-оксогруппы в реакциях с илидами серы связана со стерическими факторами.

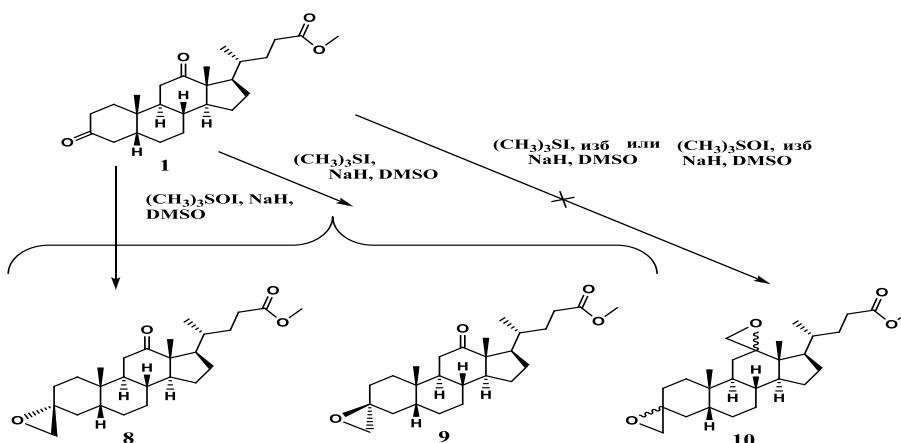


Схема 6

Предварительные исследования *in vitro* полученных полусинтетических производных дезоксихолево́й кислоты позволяют рассматривать данные вещества в качестве перспективных противовоспалительных и противоопухолевых агентов. Все полученные соединения, а также полупродукты были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы с помощью методов ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии.

**Программа фундаментальных исследований Президиума РАН № 5.
«Фундаментальные науки – медицине»**

Проект ФНМ-17. «Участие биогенных аминов мозга в молекулярном механизме действия на центральную нервную систему новой группы биологически активных соединений – бензопентатиепинов)»

Осуществлен синтез ряда солей 8-трифторметан-1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6-амина с органическими (виноградная, молочная) и неорганическими (HBr) кислотами и проверена их растворимость в воде. Показано, что вне зависимости от природы противоиона растворимость солей 8-трифторметан-1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6-амина в воде является незначительной.

Обнаружено значительное влияние метода получения гидрохлорида на морфологические характеристики кристаллов и, соответственно, на стабильность получаемой из гидрохлорида 8-трифторметан-1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6-амина суспензии.

Разработаны методы экстракции целевого соединения из биологических жидкостей и количественный метод его идентификации с помощью ВЭЖХ.

Проведен анализ экстрактов биологических образцов, показано почти полное отсутствие неметаболизированного соединения в экстрактах, сделаны предположения о возможном строении основных метаболитов.

**Программа фундаментальных исследований Президиума РАН № 8.
«Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов»**

Проект 8.7 «Разработка методов химической трансформации бетулина – возобновляемого растительного сырья, с целью получения новых биологически активных соединений»

В продолжение исследований по модификации тритерпеновых кислот, проведена работа по получению новых соединений на базе доступного растительного метаболита бетулина. Мороновая кислота – тритерпеновая кислота олеананового типа, содержащая в кольце E двойную связь - обладает широким спектром биологической активности (противомалярийная, противовирусная). Однако, исследования данного соединения осложняются тем, что тритерпеноид не имеет надежных сырьевых источников. Ранее (отчет 2012г.) была отработана схема получения мороновой кислоты из бетулоновой кислоты, которая включает в себя расширение пятичленного кольца до шестичленного, и последующее формирование двойной связи в кольце E.

На данном этапе исследований мы использовали мороновую кислоту как платформу для дальнейших химических превращений.

Получены амиды мороновой кислоты и производное метилового эфира мороновой кислоты, содержащее фармакофорный 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый фрагмент в кольце A. (схема 7).

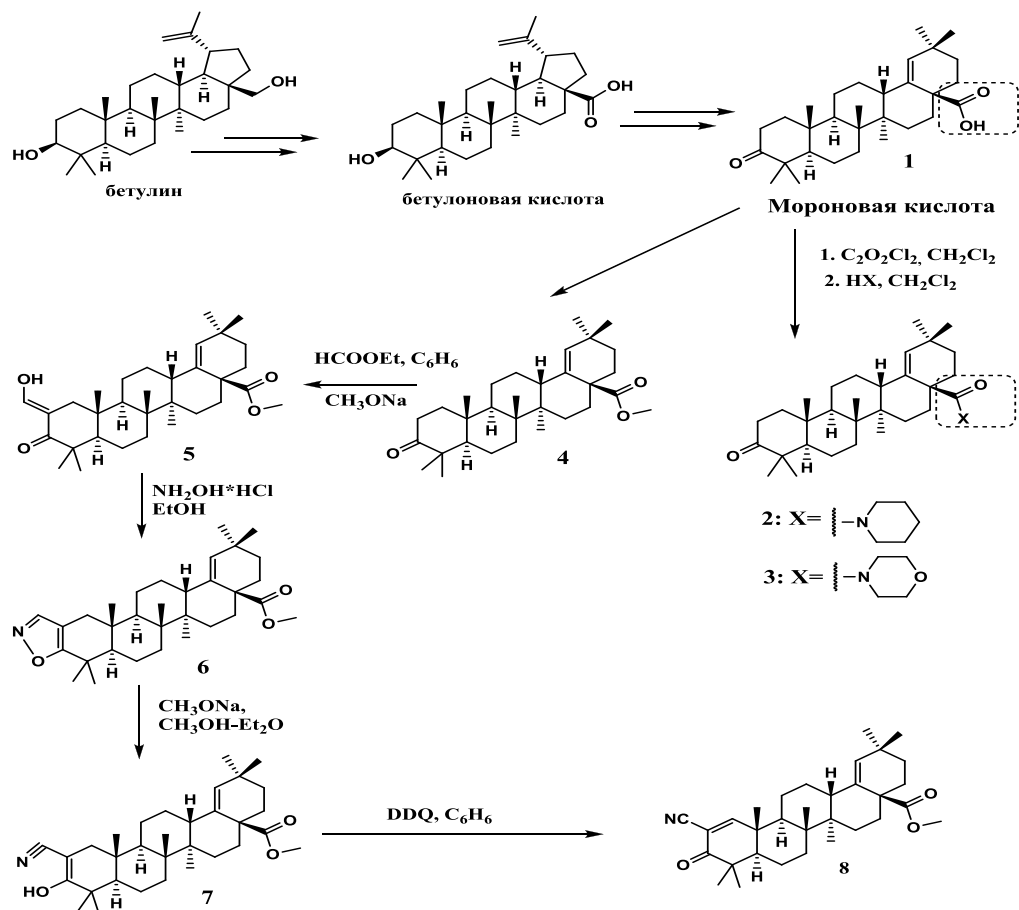
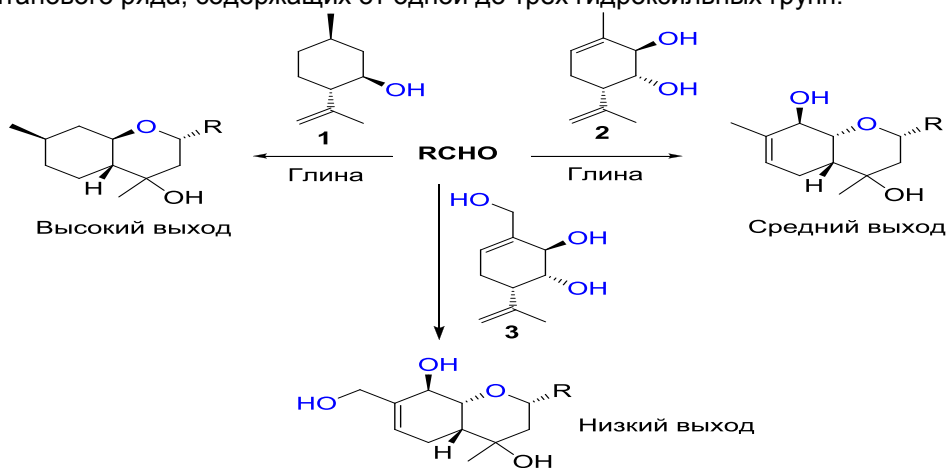


Схема 7

**Программа фундаментальных исследований Президиума РАН № 28.
«Проблемы происхождения жизни и становления биосферы»**

Проект 28.5 «Самосборка сложных органических соединений и возникновение хиральности на химических этапах эволюции»

Проведен стереоспецифичный синтез хиральных монотерпеноидных спиртов параментанового ряда, содержащих от одной до трех гидроксильных групп.



Показано, что оптически активные монотерпеноиды пара-ментанового ряда, содержащие одну или две гидроксильные группы, вступают в реакции с ароматическими альдегидами, в том числе и природного происхождения, в присутствии монтмориллонитовых глин, рассматривающихся как абиотические аналоги ферментов, приводя к образованию различных хиральных гетероциклических соединений с высокой стереоселективностью. Увеличение количества гидроксильных групп до трех приводит к резкому снижению выхода межмолекулярных продуктов.

**Программа фундаментальных исследований ОХНМ РАН № 5.9.
«Медицинская химия»**

Проект 5.9.4. «Разработка высокоэффективных противотуберкулезных агентов нового поколения путем направленной модификации растительных метаболитов»

Производные усниновой кислоты

Проведен ряд химических модификаций, представленных на схеме 8, приводящих к синтезу соединений с ауриновым структурным фрагментом в кольце А усниновой кислоты и с неизменённым трикетонным фрагментом. Синтез протекает в три стадии. Бромирование усниновой кислоты (**1а, б**) бромом в присутствии бромоводородной кислоты даёт производное (**2а, б**), обработка которого ацетатом калия приводит к внутримолекулярной циклизации с образованием соединений с фурановым фрагментом (**3а, б**). На третьей стадии соединения (**3а, б**) вводились в реакцию с ароматическими альдегидами в щелочной среде с образованием соединений (**4а, б**).

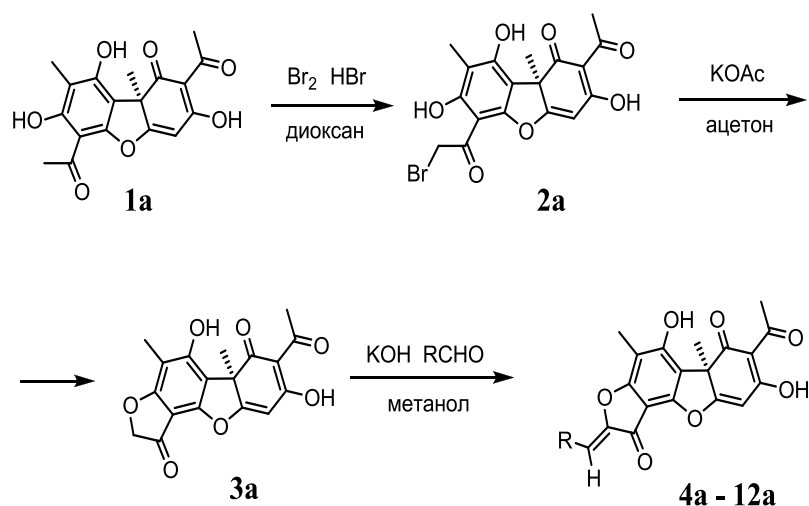
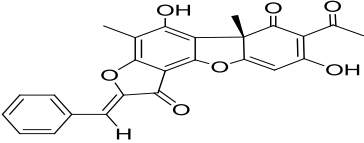
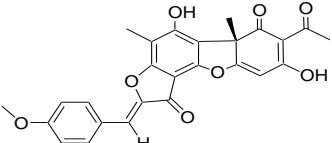
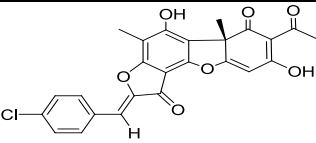
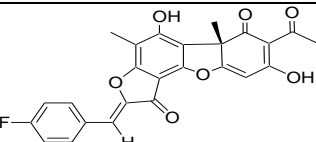
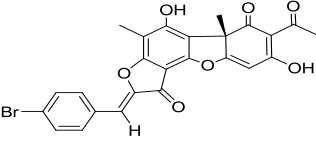
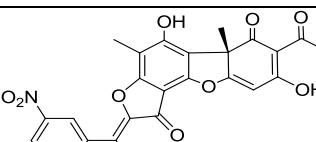
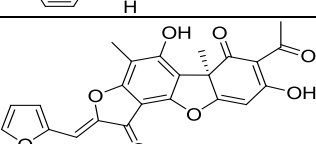
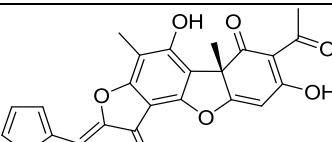


Схема 8.

Синтезированные соединения (**4-10**) протестированы в качестве потенциальных противотуберкулезных агентов в тест-системе *Mycobacterium smegmatis* mc^2 , результаты приведены в табл. 5. Все тестированные бензилиденфураноновые производные (**4-9**) не проявляют активность в тест-системе *Mycobacterium smegmatis*, в качестве перспективных кандидатов можно рассматривать только фурилиденфураноновые соединения (**10а, б**), действующая концентрация которых менее 10 нМ.

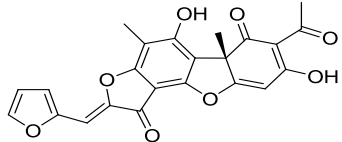
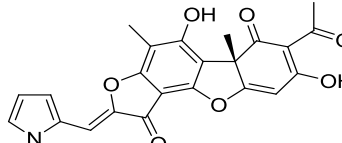
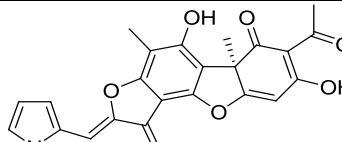
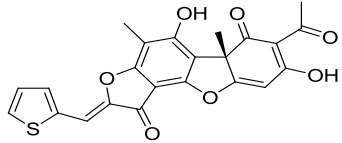
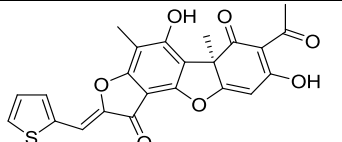
Таблице 5

Шифр	Соединение	<i>M.smegmatis</i> Зона ингиб мм/конц. нмоль
4a		неактив
5a		7.5/100
6a		7.5/100
7a		7.5/100
8a		7.5/100
9a		7.2/100
10a		8/4.2
10b		7.5/4.2

С целью выявления наиболее активных производных такого типа синтезированы производные обоих энантиомеров усниновой кислоты, содержащих пятичленный гетероароматический фрагмент с другими гетероатомами. Среди синтезированных соединений – производные с тиофеновым (**11a, b**) и пиррольным (**12a, b**) структурными фрагментами. Для соединений (**10a, b – 12a, b**) изучена бактерицидная активность соединения в отношении чувствительного лабораторного штамма *M.tuberculosis* H37Rv, определена минимальная ингибирующая концентрация, при которой не был зарегистрирован рост культуры. Все синтезированные соединения (**10a,b – 12a,b**) показали высокую противотуберкулёзную активность, при этом

наименьшее значение и соответственно наилучшие результаты показало соединение (**10b**), полностью подавляющее рост микобактерий в концентрации 5мкг/мл. Результаты приведены в таблице 6.

Таблица 6

Шифр	Соединение	M.tuberculosis	токсичность
		МИК (мкг/мл)	
10b		5мкг/мл- МИК(100) 2.5мкг/мл- МИК(90)	ЛД ₅₀ = 1866 (1620÷2113) мг/кг МПД = 1417 мг/кг
11b		10	токсичен
11a		10	токсичен
12b		10	Слабо токсичен
12a		10	Средне токсичен

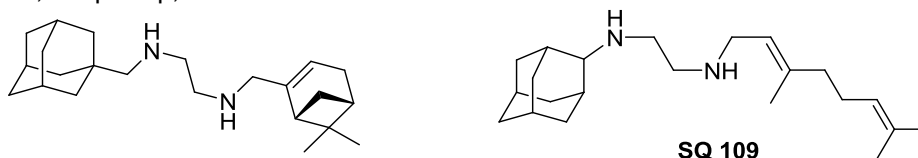
Для соединения (**10b**) определена острая токсичность. Дозы, характеризующие токсичность, приведены в таблице 2 и составили: ЛД₅₀ = 1866 (1620÷2113) мг/кг, МПД = 1417 мг/кг. Проведена сравнительная оценка токсичности соединений (**11a,b**) и (**12a,b**) относительно соединения (**10b**). Данные приведены в таблице 6.

Таким образом, синтезирована библиотека производных (+)- и (-)-усниновых кислот, содержащих структурный фрагмент ауринового типа. Проведён скрининг веществ в тест-системе *Mycobacterium smegmatis* для выявления перспективных противотуберкулёзных соединений, выявлена зависимость ингибирующей активности от структуры ауринового фрагмента. Синтезирована линейка соединений, подобных наиболее активному производному, для которых проведено исследование динамики роста штамма микобактерий туберкулеза *M.tuberculosis* H37Rv. На основании комплекса исследований выявлено наиболее активное соединение, рекомендованное для дальнейших испытаний в отношении штаммов микобактерий туберкулёза, обладающих множественной или широкой лекарственной устойчивостью и выявления механизма антимикобактериального действия.

Производные монотерпеноидов

Соединения, сочетающие аминоадамантовый и монотерпеновый фрагменты, могут обладать существенной противотуберкулёзной активностью. В частности, высокая активность против штаммов туберкулеза с множественной устойчивостью к

традиционным лекарственным препаратам была обнаружена у диаминов, имеющих фрагменты *N*-2-адамантил-1,2-диаминоэтана и монотерпеноида ((-)-миртеналь или гераниаль, например, SQ109.



Впервые осуществлен синтез аналогов соединения SQ109 с использованием гетероадамантанового фрагмента вместо аминоадамантанового (схема 9).

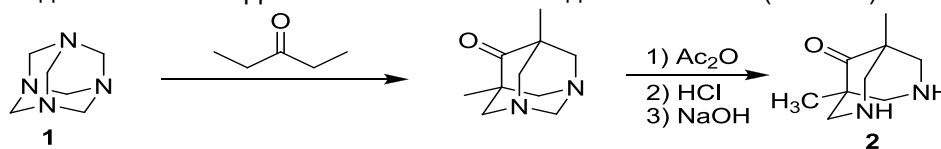


Схема 9

Взаимодействием соединения (2) с альдегидами монотерпеноидного ряда цитралем и цитронеллалем впервые синтезированы соединения (3) и (4) (схема 10), являющиеся перспективными для дальнейшего изучения их противотуберкулезной активности.

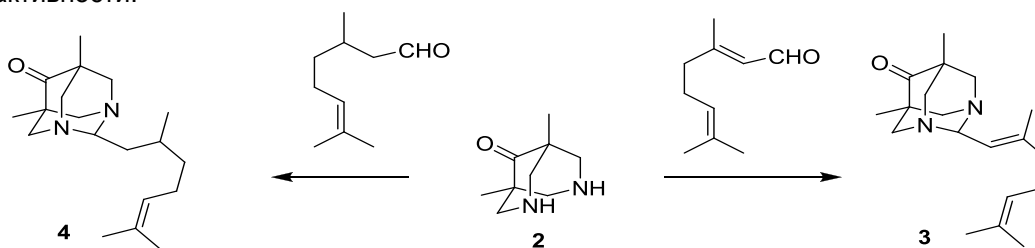


Схема 10

Изучение противотуберкулезной активности соединений (3) и (4), наряду с аминоадамантановыми аналогами (5-8), синтез которых на основе 1- и 2-аминоадамантанов был разработан нами ранее, позволит установить первоначальные зависимости «структура – биологические свойства» и выбрать наиболее перспективные для дальнейших исследований направления (схема 11)

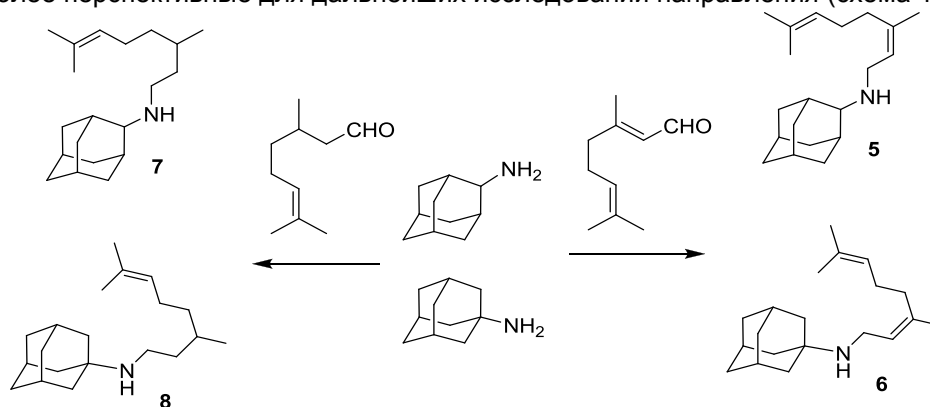


Схема 11

Грант РФФИ №13-03-00206

«Получение новых хиральных гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов пара-ментанового ряда. Фундаментальные закономерности и синтетический потенциал»

Изучены реакции 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола и изопулегола с альдегидами, содержащими фурановое и тиофеновое кольцо, в присутствии

монтмориллонитовой глины, приводящие к образованию гетероциклических продуктов с хроменым типом остова. В качестве заместителей в ароматических кольцах исходных альдегидов использовались алкильные группы, галогены и нитро-группы (схема 12), находящиеся в различных положениях ароматического кольца.

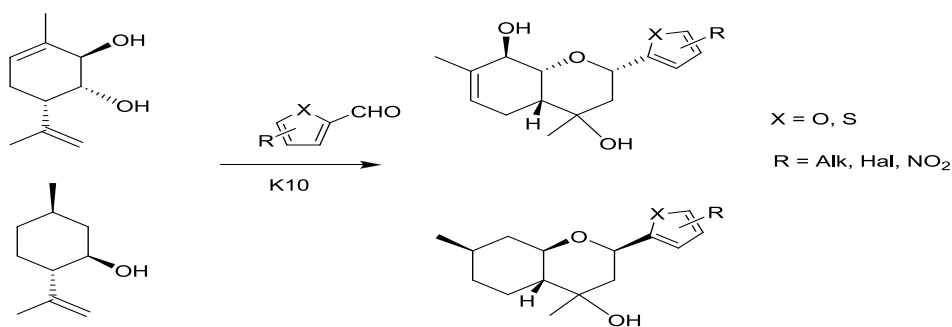


Схема 12

Показано, что введение алкильного и галогенного заместителя в гетероциклическое кольцо приводит к увеличению времени реакции с 0.5 часа (в случае незамещенных альдегидов) до 2-2.5 часов, мало сказываясь на выходе целевых продуктов. При использовании 5-нитро-замещенных альдегидов целевой хромен в реакции с 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диолам был выделен только в случае с замещенными тиофенами, тогда как соответствующий нитрофуран в реакции не вступал. В то же время, взаимодействие изопулегола с нитро-замещенными гетероциклическими альдегидами гладко привело к соответствующим хроменам. Исходя из фруктозы, осуществлен синтез 5-гидрокси-метилфуральдегида, реакция которого с изопулеголом позволила получить целевой хромен с умеренным выходом (схема 13).

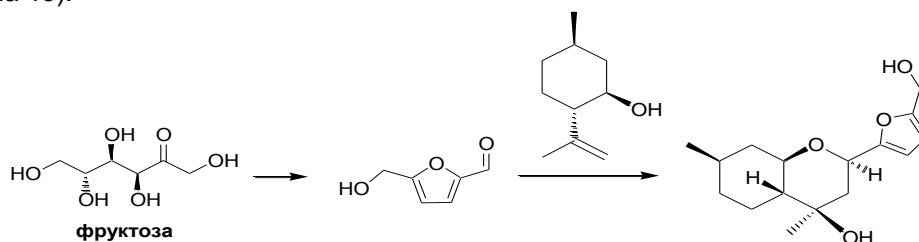


Схема 13

Взаимодействие 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола с 5-гидрокси-метилфуральдегидом привело к образованию сложной реакционной смеси, не содержащей целевых продуктов. В качестве побочных продуктов во многих случаях, особенно при увеличении времени контакта, поданных ХМС и ЯМР наблюдалось образование соединений, содержащих дополнительную двойную связь. По-видимому, эти соединения являются продуктами дегидратации первоначально образующихся спиртов с хроменым остовом, однако, выделить эти соединения в достаточно чистом для установления строения виде не удавалось. Обнаружено, что подходящим катализатором для получения этого типа продуктов является паратолуолсульфокислота в присутствии молекулярных сит. На примере реакции тиофенкарбоксальдегида с изопулеголом обнаружено, что эти продукты образуются в виде смеси изомеров по положению двойной связи, основным является изомер с ее экзо-расположением (схема 14).

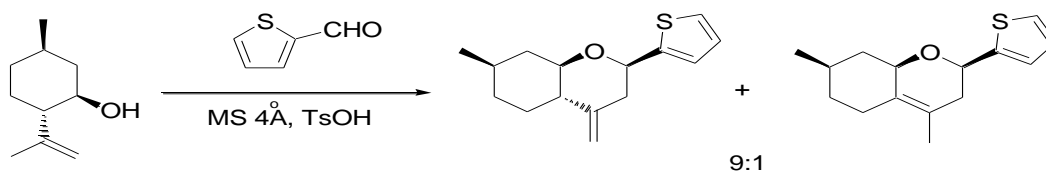
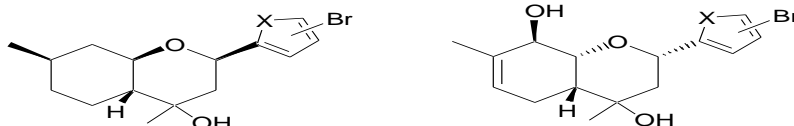


Схема 14.

Важной задачей химической модификации образующихся продуктов является введение в них заместителей, содержащих аминный атом азота, так как известно, что введение таких заместителей может существенно влиять на биологическую активность природных соединений и их производных. В то же время, введение в реакцию аминоксодержащих альдегидов по разработанной нами методике невозможно из-за происходящего в этом случае отравления катализатора. В связи с этим, мы синтезировали бромзамещенные по гетероциклическому ароматическому кольцу конечные продукты, на которых опробовали ряд методик по замене атома брома на амины.



Однако ни в одних из использованных условий получить целевые продукты из наших производных монотерпеноидов не удалось. Исходя из изопулегола синтезирован его изомер - неоизопулегол, имеющий такое же *цис*-расположение изопропиленовой и гидроксигрупп, как и 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол. Показано, что реакция неоизопулегола с тиофенкарбальдегидом протекает с таким же выходом, как и с изопулеголом, тогда как выход реакции последнего с фуральдегидом оказался значительно ниже (схема 15).

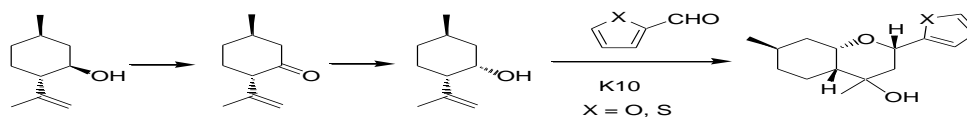


Схема 15

Осуществлен синтез триола с пара-ментановым остовом, обнаружено существенное снижение выхода реакции этого монотерпеноида с фуральдегидом, по сравнению с соответствующей реакцией диола с пара-ментановым остовом (схема 16).

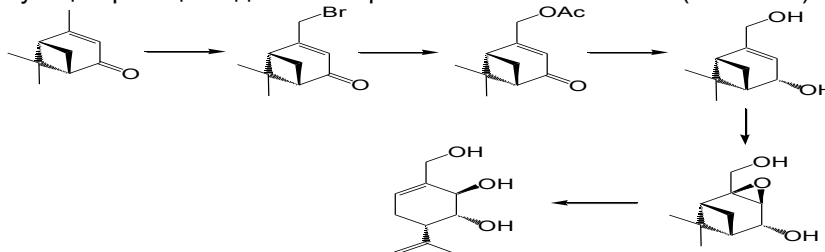
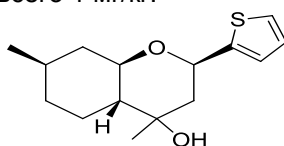


Схема 16

Проведено изучение анальгетической активности полученных гетероциклических продуктов, обнаружено существенное влияние типа и расположения заместителей в ароматическом кольце альдегидов на анальгетическую активность. В частности, обнаружено, что соединения, содержащие атом брома в четвертом положении тиофенового кольца демонстрируют более выраженную анальгетическую активность по сравнению с изомерными соединениями, имеющими атом брома в пятом положении. Метильная группа в этих же положениях не оказывает существенного влияния на величину анальгетического эффекта. Показано, что 4,7-диметил-2-(тиофен-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ол, получаемый взаимодействием изопулегола с тиофенкарбальдегидом, сохраняет анальгетический эффект в течение 24 ч при пероральном введении в дозе всего 1 мг/кг.



Изучение острой токсичности этого соединения показало, что его ЛД50 превышает 1500 мг/кг, то есть его терапевтический индекс превосходит 1500 (для сравнения, терапевтический индекс диклофенака натрия в тесте укусыные корчи составляет 74).

Грант РФФИ №13-03-00810

«Изучение фундаментальных закономерностей реакционной способности природных фенолов на примере усниновой кислоты. Получение новых хиральных производных»

Разработан метод окисления надкислотами сульфидов на основе усниновой кислоты до сульфонов. Сульфиды (**1a**) и (**1b**) были окислены избытком *meta*-хлорнадбензойной кислоты до соответствующих сульфонов (**2a**) и (**2b**) с выходами 52 и 50%, соответственно. Обнаружено, что для протекания реакции необходимо присутствие Na_2SO_3 , которая выводит из реакции образующуюся *meta*-хлорбензойную кислоту. В отсутствие Na_2SO_3 , по-видимому, протекает окисление цикла **A** в исходном сульфиде (**1**) с образованием эпоксида (**1c**), подобно тому как было показано ранее в реакциях окисления усниновой кислоты органическими надкислотами. Наличие атома серы в соединении (**1c**) способствует раскрытию образующегося эпоксидного цикла и протеканию внутри- и межмолекулярных реакций, приводящих к образованию сложной смеси продуктов (схема 17).

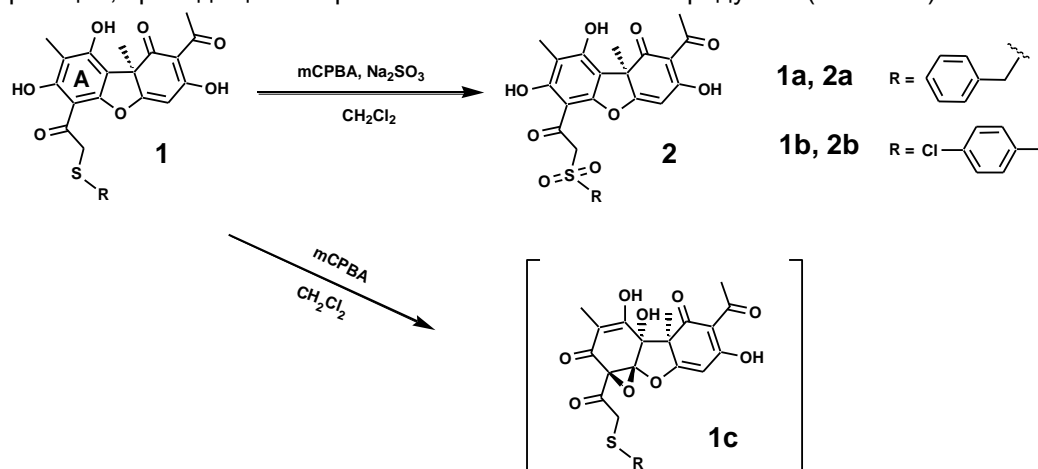


Схема 17

Для синтеза хиральных сульфоксидов разработан метод энантиоселективного окисления прохиральных сульфидов с использованием металлокомплексных катализаторов с хиральным органическим лигандом. В качестве металлокомплексного катализатора выбран $\text{VO}(\text{AcAc})_2$, работа с которым удобна и не требует специально приготовленных растворителей, инертной атмосферы. В роли лиганда был выбран салицилальдимин, полученный на основе хирального аминокислота. Окислитель – 30% перекись водорода. Реакции проводили при комнатной температуре (схема 18).

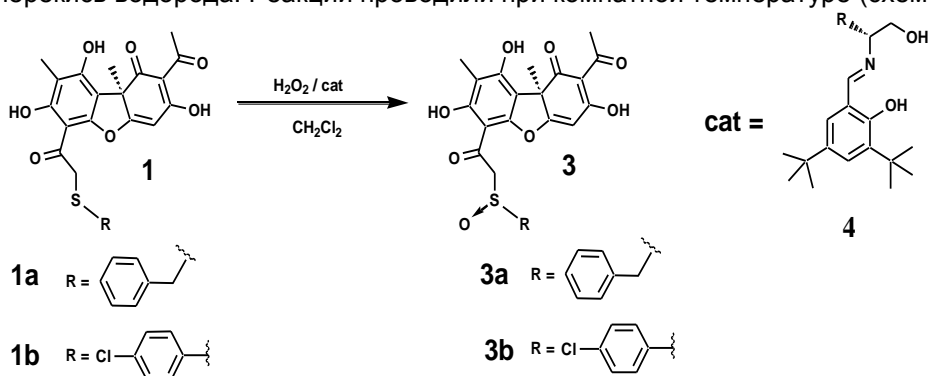


Схема 18

Перекись водорода в хлористом метиле окисляет сульфиды (**1a**) и (**1b**) до смеси диастереомерных сульфоксидов в соотношении 1:1 (по данным спектров ^1H ЯМР). В присутствии 1 молярного % $\text{VO}(\text{AcAc})_2$ и такого же количества хирального лиганда (**4**) реакция окисления соединений (**1a**) и (**1b**) завершалась образованием сульфоксидов с различным диастереомерным избытком (*de*). Обнаружено, что реакция окисления соединения (**1b**) приводит к продуктам с более высокими *de* (58%), чем для (**1a**) (14%). По-видимому, это обусловлено тем, что атом серы в сульфиде (**1b**) находится в стерически более затрудненном положении, чем в соединении (**1a**), что обеспечивает свободный подход окисляющего агента преимущественно с одной стороны молекулы.

Проведена модификация ранее разработанной методики получения аминотиазола (**12**) - производного усниновой кислоты. Подобраны условия реакций, позволяющие получить тиазолсодержащие соединения (**6-11**) с выходами от 43 до 69% (схема 19).

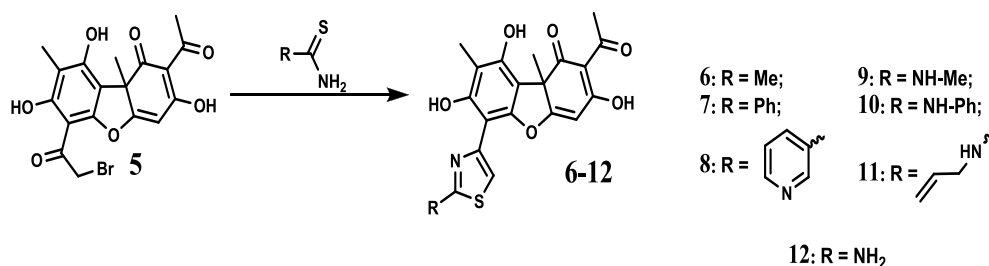


Схема 19

С целью поиска активных антимикобактериальных производных усниновой кислоты в Институте общей генетики РАН был проведен скрининг веществ в тест-системе *M. Smegmatis*. По результатам тестирования все вновь полученные производные оказались менее активны, чем незамещенные аминотиазолы (**12**). Выявлена зависимость активности соединения от природы заместителя в тиазольном цикле. Большие жестко закрепленные заместители (фенил, пиридил) резко снижают биологическую активность соединения. Остальные соединения с заместителями небольшого объема проявили примерно одинаковую умеренную активность в тест-системе *M. Smegmatis*.

На основе обоих энантиомеров УК создана библиотека халконов (**13**) 14 соединений, схема 20), различающихся заместителями в бензольном кольце.

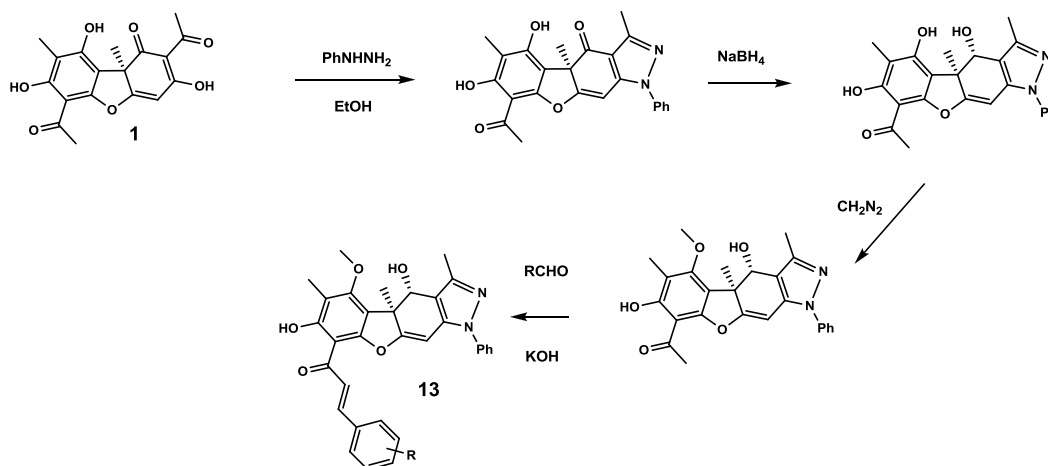
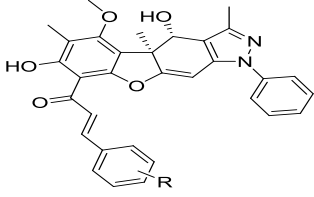
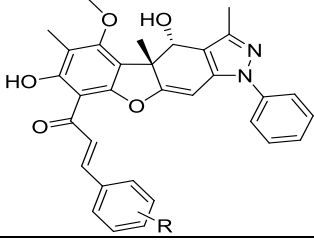


Схема 20

На основании скрининга этих соединений на активность в отношении вируса гриппа выявлено, что на токсичность и ингибирующую активность халконов влияют тип и расположение заместителей в бензольном кольце (таблица 7).

Таблица 7

	R	CTD ₅₀ , μМ	ED ₅₀ , μМ	SI
				
(+)-13a	H	19	17	1
(+)-13b	4-Cl	140	30	4.6
(+)-13c	2-OMe	500	45	11
(+)-13d	3-OMe, 4-OMe	250	20	12,5
(+)-13e	2-OMe, 3-OMe	500	28	17
(+)-13f	2-OMe, 3-OMe, 4-OMe	170	20	8,5
(+)-13g	3-OMe, 4-OMe, 5-OMe	60	5	12
(+)-13i	2-OMe, 5-OMe	300	15	20
(+)-13j	2-OMe, 4-OMe	300	15	20
(+)-13k	4-SMe	300	30	10
				
(-)-13a	H	55	31	1.7
(-)-13b	4-Cl	64	44	1.5
(-)-13c	2-OMe	500	34	14
(-)-13d	3-OMe, 4-OMe	500	44	11.3

Наиболее выраженную активность и низкую токсичность показали соединения с метоксильными заместителями. В ряду халконов удалось выделить зависимость активности от расположения метоксигрупп в ароматическом кольце халконового фрагмента. В плане противовирусной активности предпочтительнее соединения с метоксильным заместителем в орто-положении ароматического кольца (индекс селективности SI = 14-20). Ингибирующая активность соединений варьировалась от 5 до 45 мкг/мл. Токсичность от 19 до 500 мкг/мл. Индексов селективности производных варьировались в достаточно узком интервале, поскольку изменение структуры, приводящее к увеличению ингибирующей активности, влекло за собой и

увеличение токсичности. Установлено, что конфигурация ангулярной метильной группы не оказывает существенного влияния на биологическую активность. На основе монобромпроизводных усниновых кислот (оба энантиомера) реакцией с селеномочевинной проведен синтез соединений (**14**), содержащих селеноазольный цикл с выходом 57% (схема 21). Структура обоих соединений подтверждена рентгеноструктурным анализом.

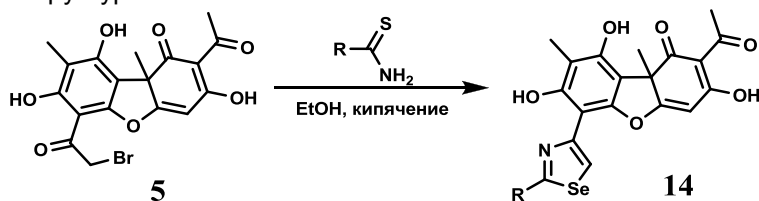


Схема 21

Фосфорсодержащее производное усниновой кислоты синтезировано по реакции нуклеофильного замещения атома брома в альфа-фенацильном фрагменте (схема 22). Обнаружено, что реакцию возможно провести только при наличии заместителя при фенольной гидроксильной группе в 7-ом положении усниновой кислоты, поскольку наличие свободной гидроксильной группы приводит к преимущественному протеканию внутримолекулярной перегруппировки, а не целевому замещению. Дифенилфосфиновое производное (**16**) синтезировано на основе метилового эфира усниновой кислоты **15**, полученного с выходом 41%.

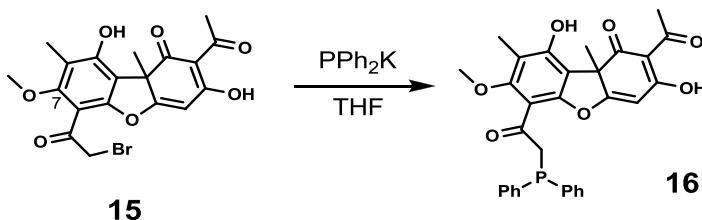


Схема 22

Разработаны методы получения ряда кислородсодержащих производных усниновой кислоты (схема 23).

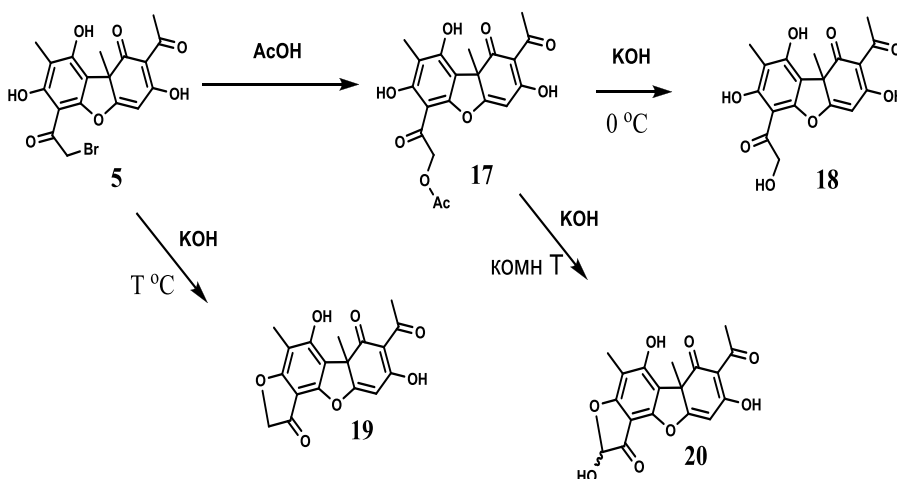


Схема 23

Введение гидроксильной группы в альфа-положение фенацильного фрагмента УК (спирт **18**) осуществляется в два этапа через промежуточное замещение брома в соединении (**5**) ацильным заместителем и последующее омыление ацетата (**17**) щелочью при охлаждении. Та же реакция при комнатной температуре приводит к образованию соединения (**20**) с гидроксифураноновым циклом. Взаимодействие бромпроизводного усниновой кислоты (**5**) напрямую со щелочью даёт фураноновое производное (**19**). Выходы соединений 17-20 варьируются от 70 до 95%.

Установлено, что реакция бромпроизводного (5) с соединениями, содержащими аминогруппу, протекает быстро и неселективно с образованием сложной смеси продуктов. Образование целевых соединений в реакционной смеси зафиксировано нами методом ЯМР, однако, образующиеся соединения нестабильны и быстро разлагаются. Наиболее устойчивым соединением является производное усниновой кислоты(21), полученное по реакции с фталымидом калия (схема 24).

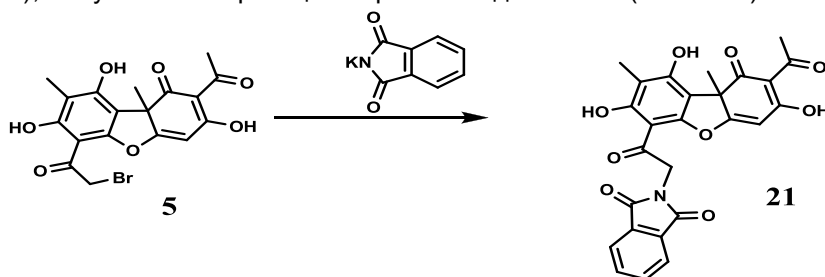
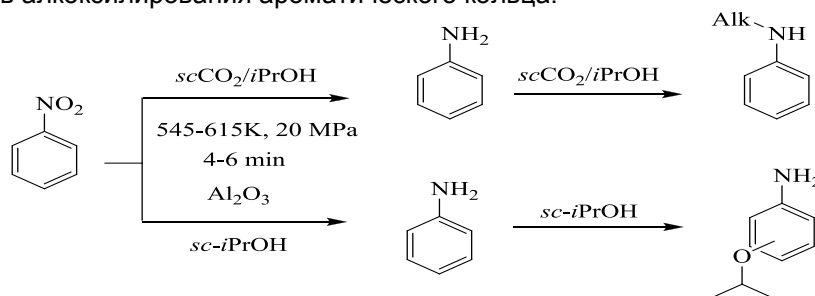


Схема 24

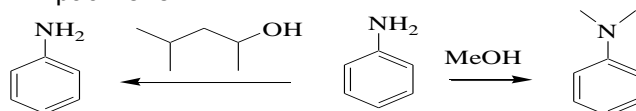
Грант РФФИ №14-08-00210

«Создание фундаментальных основ каталитического синтеза аминов из нитросоединений с использованием сверхкритических спиртов»

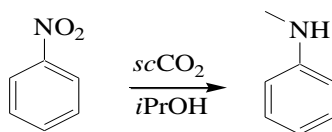
Показана важная роль состава сверхкритического растворителя, во многом определяющего селективность превращений нитробензола в ароматические амины в сверхкритических спиртах в реакторе проточного типа в присутствии оксида алюминия. В частности, обнаружено, что использование *sc*CO₂ в качестве компонента комплексного сверхкритического растворителя оказывает существенное влияние и на ход восстановления нитробензола в анилин, и на протекание вторичных и побочных превращений. Так, в присутствии CO₂ наблюдается образование значительного количества *N*-алкилированных производных, а в отсутствие CO₂ – продуктов алкоксилирования ароматического кольца.



Продемонстрировано, что в качестве восстановителей можно использовать и первичные, и вторичные спирты, при этом наибольшая селективность по анилину (до 95%) была достигнута при применении наиболее пространственно-затрудненного спирта. Использование в качестве восстановителя/растворителя метанола позволяет в один технологический прием проводить и восстановление нитробензола в анилин, и его диалкилирование в *N,N*-диметиланилин, являющийся ключевым промежуточным соединением в промышленном синтезе триарилметановых красителей.

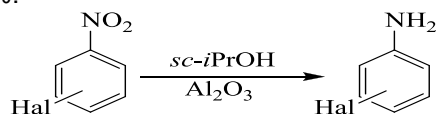


Кроме того, обнаружена возможность образования *N*-метиланилина из анилина и CO₂ в условиях реакции.



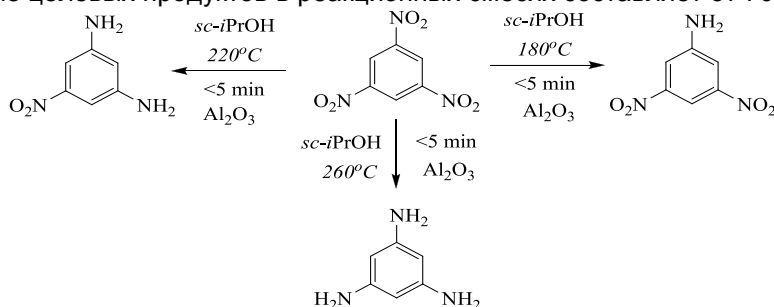
На основании полученных результатов предложены механизмы протекающих превращений, хорошо объясняющие образование всех наблюдающихся продуктов.

Найдены условия, позволяющие восстанавливать хлор- и бром-замещенные нитробензолы в соответствующие амины с высокой конверсией и селективностью, приближающейся к 100%.



Показано, что процессы гидродегалогенирования, зачастую серьезно осложняющие селективное восстановление галоген-замещенных нитробензолов, вносят существенный вклад только при высоких температурах реакции.

Изучено восстановление разнообразных полинитроароматических соединений сверхкритическим изопропанолом в реакторе проточного типа в присутствии Al_2O_3 . Показано, что варьирование температуры реакции во всех случаях позволяет получать продукты селективного восстановления одной, двух, или трех нитрогрупп. Содержание целевых продуктов в реакционных смесях составляет от 70 до 100%.



Проект РФФИ №14-03-10000

«Научный проект проведения экспедиции по исследованию метаболитов растений флоры Сибири, как основа для создания лекарственных и профилактических препаратов»

В рамках данного экспедиционного проекта удалось обнаружить и произвести сбор растений, произрастающих в совершенно разных климатических условиях, в районах, расположенных относительно недалеко друг от друга (примерно 300 – 400 км).

Первой задачей проекта являлся сбор растений (лишайников), содержащих усниновую кислоту. Показано, что лишайники родов *Usnea* (уснея) и *Cladonia arbuscula* содержат преимущественно (+)-усниновую кислоту, тогда как лишайники *Cladonia stellaris* - преимущественно (-)-изомер усниновой кислоты. В зависимости от местообитания лишайников изменяется как содержание усниновой кислоты, так и её оптическая чистота, что имеет первостепенное значение, так как для синтетических трансформаций желательнее использовать максимально оптически чистое исходное соединение.

Сбор лишайников рода *Usnea* проводили в лесной зоне (350 м над ур. моря, Турочакский район, окрестности с. Турочак, 1 местообитание) и в зоне кедрово-лиственничного редколесья (1800 м над ур. моря, Чемальский район, окрестности г. Кабарга, 1 местообитание). Сбор лишайников *Cladonia arbuscula* и *Cl. stellaris* проводили в зоне горной тундры (2000 м над ур. моря, Чемальский район, окрестности г. Кабарга, 2 местообитания каждого; 2000 м над ур. моря, Усть-Коксинский район, окрестности г. Красная, 2 местообитания каждого). При выделении усниновой кислоты из различных лишайников её выход колебался незначительно в пределах 1.9 – 2.3 %. В то же время различие в оптической чистоте было более значимым, так, значения удельного вращения $[\alpha]$ составляли от +214 до +289, и от -301 до -488 градусов. Наиболее оптически чистая усниновая кислота была выделена из образцов лишайников, собранных в Чемальском районе.

Второй задачей проекта являлся сбор барбариса сибирского, содержащего алкалоид берберин. Известно, что содержание берберина в корнях намного превосходит его содержание в надземной части. По этому заготовка надземной части нетехнологична и нерациональна Барбарис сибирский собирали в степной зоне (800 м над ур. моря, Онгудайский район, окрестности с. Иня, 2 местообитания). **Третьей задачей** являлось определение круга растений, перспективных для выделения основных химических компонентов. Важной научно-технической задачей является рациональное использование отходов лесной промышленности. В Чемальском районе (кедрово-лиственничное редколесье, 1800 м над ур. моря) собраны кора и отходы от переработки шишки кедра сибирского, проводится изучение содержания в них производных резвератрола, собрана кора лиственницы сибирской, изучается содержание дигидрокверцетина и других фенольных соединений в ней.

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 18 статей, 2 обзора, 1 монография, 10 тезисов докладов, получено 6 патентов.

Всего в лаборатории 18 сотрудников (в том числе 2- д.х.н. и 12 - к.х.н.).

Лаборатория медицинской химии

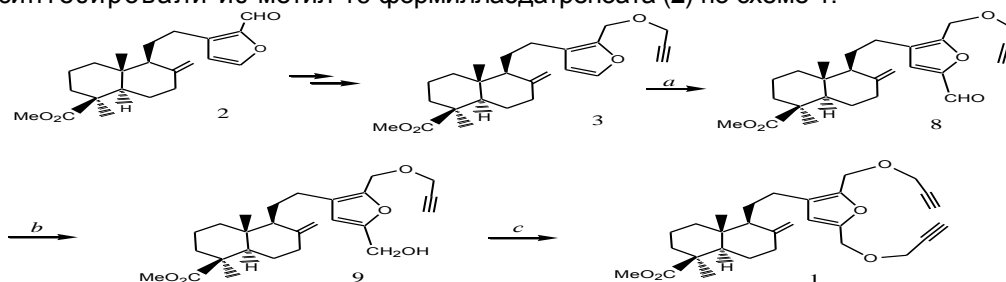
Заведующий лабораторией - проф., д.х.н. Э.Э. Шульц

Программа фундаментальных научных исследований V.48.

Проект № V.48.1.6 «Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на базе растительных алкалоидов, высших терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов»

Пункт 1. «Исследование взаимодействия ацетиленовых производных растительных лабданоидов с моно- и диазидами линейной и циклической структуры в условиях катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения»

Цель работы заключалась в изучении возможности получения макрогетероциклических соединений с фурановым мостиком, содержащих фрагменты 1,2,3-триазолов и природных дитерпеноидов. В качестве метода построения указанных полифункциональных молекул предложена Cu(I)-катализируемая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения (CuAAC-реакция) нового 15,16-бисалкинилзамещенного лабдатриена (**1**). Метил 16-(пропинилоксиметил)-ламбертианат (**1**) синтезировали из метил-16-формиллабдатриеноата (**2**) по схеме 1.



Реагенты и условия: (a): POCl_3 , DMF, AcONa, 20°C , 48 ч; (b): NaBH_4 , i-PrOH, 20°C , 24 ч; (c) $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaH, CH_3CN , 0°C , затем 20°C , 4 ч.

Схема 1. Синтез метил 16-(пропинилоксиметил)ламбертианата (**1**)

Реакцией диалкина (**1**) с различными диазидами – 1,5-диазидопентаном, 1,10-дiazидодеканом, 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этаном или 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном. диазидами в присутствии медного купороса и аскорбата натрия в качестве восстанавливающего агента в системе хлористый метилен-вода синтезированы триазолсодержащие макрогетероциклы с фурановым мостиком (схема 2).

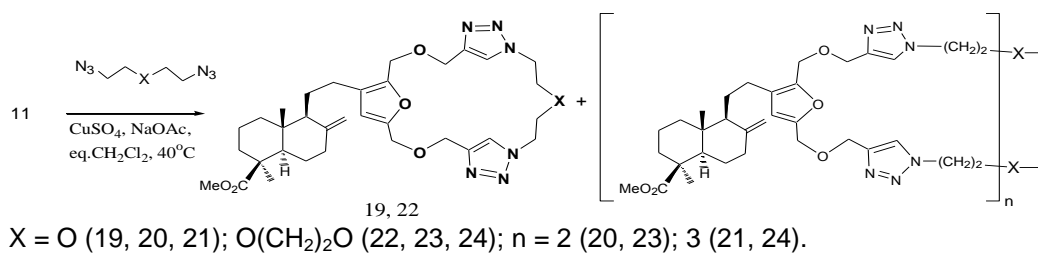
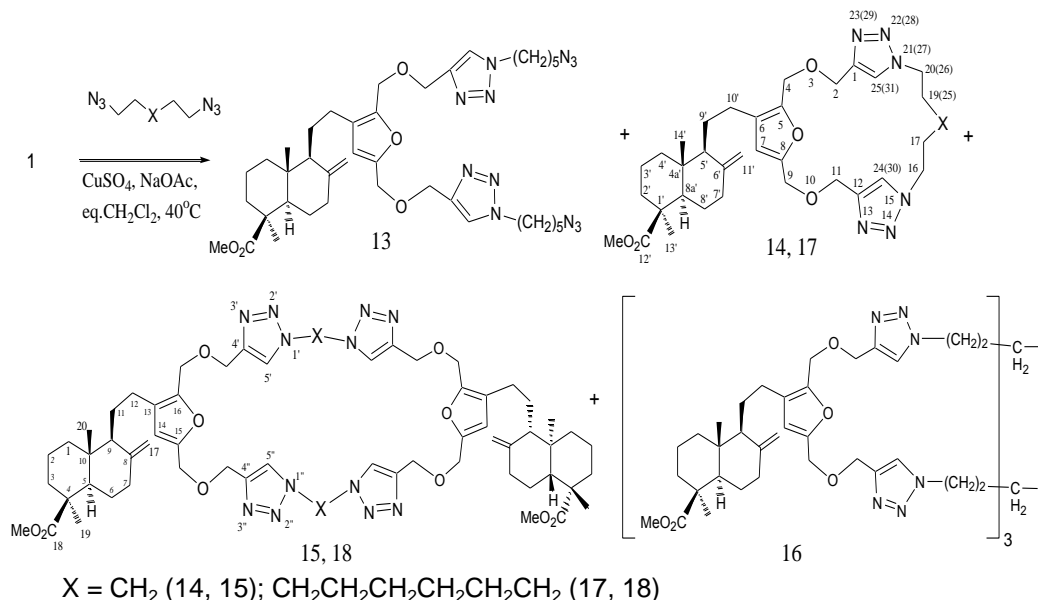


Схема 2. Синтез макрогетероциклических соединений с фурановым мостиком, содержащих фрагменты 1,2,3-триазолов и природных дитерпеноидов

В результате выполненного исследования синтезировали би-, тетра- и гекса(1,2,3-триазолил)содержащие макроциклические соединения с фурановым мостиком. Установлено, что выход и состав целевых макроциклических соединений зависит от природы азида. Более высокий выход целевых би-(1,2,3-триазолил)содержащих макрогетероциклов наблюдается в реакции с 1,5-диазидопентаном и 1,10-диазидогексаном в условиях сильного разбавления (выход **14**, **17** составил 53-68%). Для кислородсодержащих би-(1,2,3-триазолил)содержащих макрогетероциклов (**19**), (**22**) в этих условиях выход составил 32-38%.

Пункт 2. «Изучение реакции аминирования производных 14α-гидроксидигидроизопимаровой кислоты»

Для введения азотсодержащих заместителей в цикл В трициклических дитерпеноидов исследована реакция каталитического аминирования метилового эфира 14α-гидрокси-15,16-дигидроизопимаровой кислоты (**1**) с 2-нитроанилином (**2**) в ацетонитриле в присутствии хлорида золота (III) (2 мол%) протекает селективно с образованием метил 7α-(2-нитрофениламино)-15,16-дигидросандаракопимарата (**3**) (выход 90%) (схема 3).

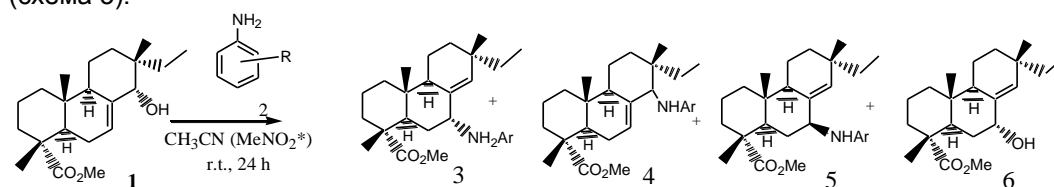


Схема 3. Каталитическое аминирование 14α-гидроксидигидроизопимаровой кислоты

Реакция аллилового спирта (1) с 4-нитроанилином в этих условиях дает смесь метил 7 α -(4-нитрофениламино)-15,16-дигидросандаракопимарата (3) (выход 76%) и метил 14-(4-нитрофениламино)-15,16-дигидроизоопимарата (4) (выход 19%). Значительно меньшим выходом (конверсия 76%) и селективностью отличается реакция соединения (1) с 3-нитроанилином; при этом выделены метил 7 α -(3-нитрофениламино)-15,16-дигидросандаракопимарат (3) (выход 24%), метил 14-(3-нитрофениламино)-15,16-дигидроизоопимарата (4) (выход 13%), метил 7 β -(3-нитрофениламино)-15,16-дигидросандаракопимарат (5) (выход 6%) и 7 α -гидроксисандаракопимарат (6) (выход 14%). образование соединения 6 наблюдается при выдерживании соединения (1) в ацетонитриле в присутствии AuCl₃ в условиях реакции (выход 13%). На примере реакции 14-гидроксидигидроизоопимаровой кислоты (1) с 3-нитроанилином (2) исследовано влияние природы каталитической системы на состав и выход продуктов. Увеличению селективности реакции способствует использование каталитической системы хлорид золота(III) (2 мол%) – трифлат серебра (6% мол), (таблица 1).

Таблица 1. Взаимодействие 14-гидрокси-15,16-дигидроизоопимаровой кислоты 1 с замещенными анилинами

№	Соединение 2 R=	Катализатор	Выход, %				Конверсия, %
			3	4	5	6	
1	2-NO ₂	2мол% AuCl ₃	90	-	-	-	100
2	4-NO ₂	2мол% AuCl ₃	74	19	-	-	100
3	3-NO ₂	2мол% AuCl ₃	24	6	13	14	76
4	3-NO ₂	6% AuCl ₃	52	22	11	5	92
5	3-NO ₂	2%AuCl ₃ \ 6%AgOTf	51	18	8	9	92
6*	3-NO ₂	2%AuCl ₃ \ 6%AgOTf	63	19	9		100
7	3-NO ₂	6%AgOTf	45	16	7	13	87
8	3-NO ₂	4%AgBF ₄	34	12	4	8	62
9	3-NO ₂	2%AuClPPh ₃ \ 6% AgOTf	41	16	9	6	96
10	3-NO ₂	2%AuClPPh ₃ \ 4%AgBF ₄	38	15	8	14	77
11	4-Ас	2мол% AuCl ₃	29	15	2	11	76
12	4-Ас	2%AuCl ₃ \ 6%AgOTf	67	11	1	-	98
13	4-CF ₃	2%AuCl ₃ \ 6%AgOTf	70	1	14	-	98

*Реакцию проводили в нитрометане

При этом наблюдается снижение содержания метил-7-гидроксисандаракопимарата (6). Соединение (6) не образуется при проведении реакции в нитрометане (пример 7). Катализ с помощью солей серебра (AgOTf и AgBF₄) не является эффективным; наблюдается низкая степень конверсии. Увеличению конверсии и селективности по образованию продуктов аминирования способствует использование каталитических систем на основе трифенилфосфин хлорида золота (I) и солей серебра (пример 9), однако по селективности образования 7 α -(3-нитрофениламино)-15,16-дигидросандаракопимарата (3) эта система уступает системе хлорид золота(III) (2

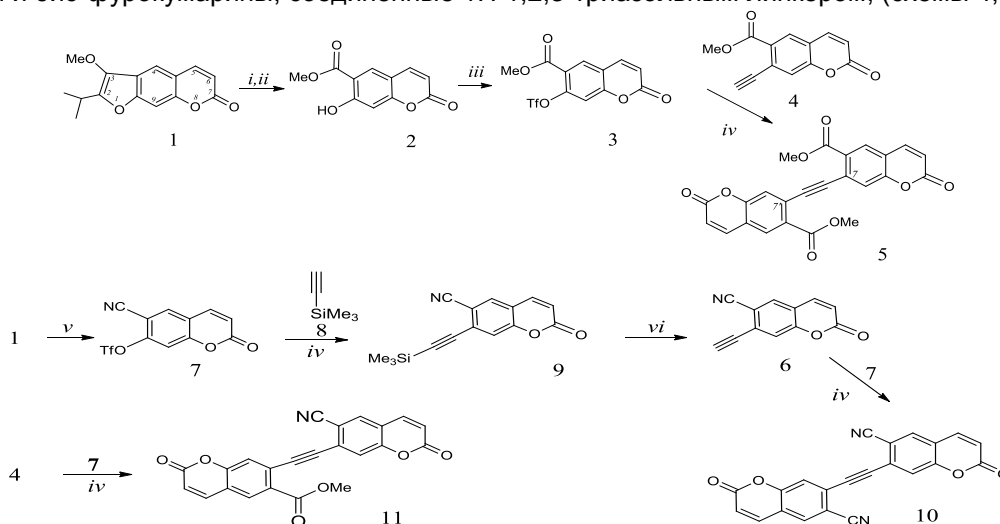
мол%) – трифлат серебра (6% мол). Система 2%AuCl₃/6%AgOTf оказалась эффективной в реакции аминирования аллилового спирта (**1**) 4-аминоацетофеноном или 4-(трифторметил)анилином. Выход метил 7α-(ариламино)-15,16-дигидросандаракопимарата (**3**) составил 67-70% (таблица 1). Взаимодействием соединения (**1**) с 2-хлор-4-нитроанилином или 2-нитро-4-метокси-анилином основной продукт - 7α-(ариламино)-15,16-дигидросандаракопимарат выделяется с выходом 52-81%. Аминирование дитерпеноида 1 *трет*-бутилкарбаматом в найденных условиях протекает селективно с образованием метил 7α-(третбутоксикарбамино)-15,16-дигидросандаракопимарата (выход 65%), который гладко гидролизуеться до метил 7α-(амино)-15,16-дигидро-сандаракопимарата.

Таким образом, впервые синтезирован ряд 7- и (или) 14-аминозамещенных производных метилового эфира 15,16-дигидросандара-копимаровой кислоты на основе реакции каталитического аминирования метилового эфира 14α-гидрокси-15,16-дигидроизоопимаровой кислоты производными анилинами и *трет*-бутилкарбаматом. Получены данные по влиянию структуры анилина, природы каталитической системы и растворителя на направление реакции.

Пункт 4. «Разработка методов синтеза ключевых соединений кумаринового ряда – 7-алкинилкумаринов на основе 6- и 9-замещенных 7-гидроксикумаринов. Изучение синтетического потенциала указанных субстратов: синтез бискумаринов с помощью CuAAC-реакции (реакции азидов различной структуры с алкинилкумаринами), реакции окислительной димеризации по Глазеру и реакции Соногаширы»

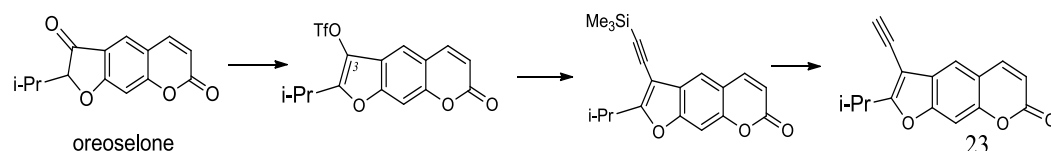
Синтезированы два типа димеров – потенциальных антикоагулянтов:

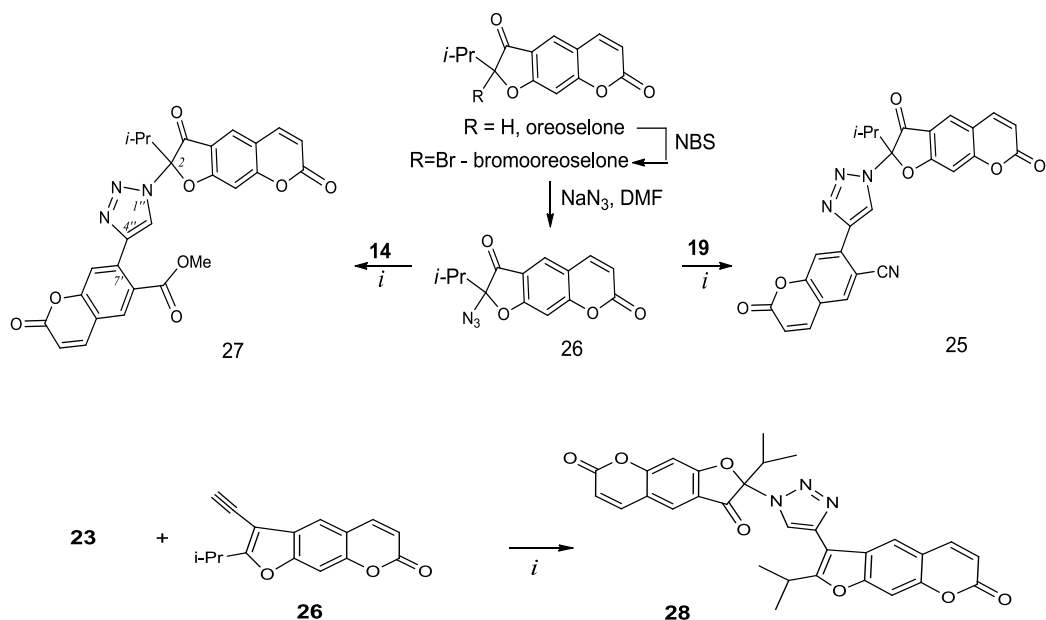
- бискумарины, содержащие C7-C7' алкиновый мостик, -смешанные соединения - бис-(1*H*-1,2,3-триазол-хромен-фурукумариновые конъюгаты и бис-фурукумарины, соединенные 1*H*-1,2,3-триазольным линкером, (схемы 4, 5).



Реагенты и условия: (i) МРВА, CHCl₃; (ii) NaOH, водн. MeOH; (iii) Tf₂O, Py; (iv) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, DMF, 120°C, 20 ч; (v) H⁺, затем NH₂OH HCl, затем PCl₅, затем Tf₂O, Py; (vi) CsF, MeOH, Bn(Me)₃N⁺Cl⁻, 20°C.

Схема 4. Фурукумарин пеucedанин в синтезе 7,7-бискумаринов





Реагенты и условия: (i) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5 моль %), аскорбат натрия (15 моль %), $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 20°C , 3 ч, затем 40°C , 1 ч.

Схема 5. Синтез 1,4-дизамещенных бис-кумаринил триазольных гибридов 25, 27, 28

Синтез ряда C7-C7' бикумаринов из доступного линейного фурукумарина пеucedанина (1) приведен на схеме 4. 7-Гидроксикумарин пеурутеницин (2) трансформировали в соответствующий трифторметилсульфонат пеурутенина (3). Реакция Соногаширы трифлата (3) с 7-(этинил)-6-метоксикарбонилхроменоном (4) протекала в ДМФА в присутствии *транс*-дихлоробис(трифенилфосфин)палладия(II) (10 моль. %), иодида меди(I) (5 моль. %) и триэтиламина (1.3 экв.). Бикумарин (5) получен с выходом 66%. Синтез 6-циано-7-этинилкумарина (6) осуществляли по схеме 5 последовательностью реакции Соногаширы 7-трифторметилсульфонил-окси-6-цианокумарина (7) с триметилсилилацетиленом (8) и десилилирования 7-триметилсилилалкинилкумарина (9). Реакцию Соногаширы трифлата (7) с алкином (6) проводили при нагревании смеси реагентов в ДМФА в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI и триэтиламина. Выход соединения (10) составил 62%. Реакцией Соногаширы терминального алкина (4) с трифлатом (7) получали бикумарин (11) (выход 65%).

Пункт 5. «Модификация пеucedанина по положениям C-(2) и C-(3) с помощью реакций кросс-сочетания трифлатов и тозилатов фурукумаринов, а также 1,3-диполярного циклоприсоединения»

Исследования по данному разделу выполнялись, в основном, по двум направлениям: (а) синтез 2-арил(ариламетил)-1*H*-(1,2,3-триазолил)- и 2-арил-1*H*-(1,2,3-триазолил)-фурукумаринов, (б) синтез и реакции кросс-сочетания 2-изопропил-3-этинилпсоралена.

(а) Для синтеза 2-(триазол-1-ил)фурукумаринов разработан способ получения 2-азидореозелонов (14, 15) (схема 6).

Азид (14) получен при взаимодействии 2-бромореозелона (12) с азидом натрия. Азид (15) получен реакцией Манниха азида (14) с *N*-метилпиперазином и формальдегидом в метаноле. Терминальные алкины (3-7) и (14-20) синтезированы из доступных арилкарбоновых кислот, или ароматических альдегидов (схема 6). Эксперименты показали, что реакция 2-азидореозелона (11) с алкинами (3-7), (15-21) (1.1 экв.) в присутствии аскорбата натрия (15 моль. %) и CuSO_4 (5 моль. %) в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-вода}$ (1:1) приводит к образованию 2[4-арил(ариламетил)]-1*H*-1,2,3-триазолилфурукумаринов.

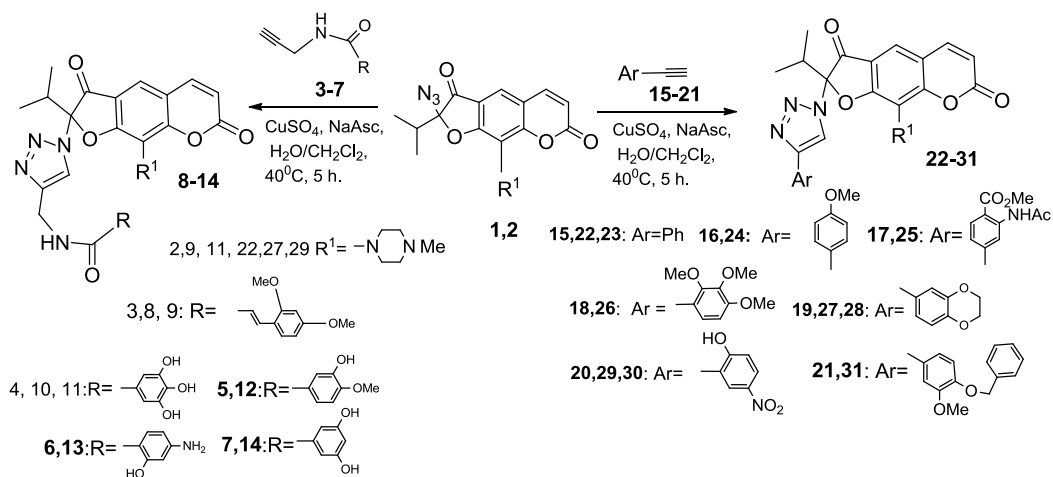


Схема 6. Бифункциональные гибриды типа арил(ариламидометил) – фурукумарин

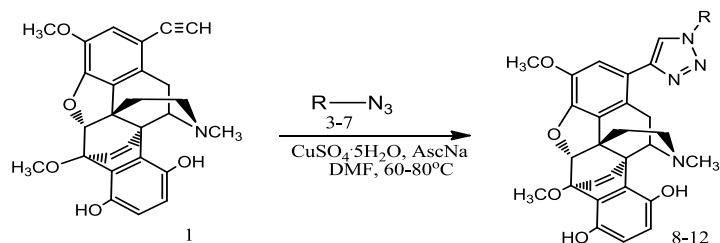
Получены данные по цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам человека (МТТ-тест) и мутагенной активности в тесте Эймса. Соединения не обладали мутагенной активностью, в ряду 2-(арил-амидометил)-1*H*-(1,2,3-триазол-4-ил)фурукумаринов найдены соединения с анти-мутагенной активностью. Установлено значительное влияние заместителя в ароматическом фрагменте 2-арил(ариламидометил)-1*H*-(1,2,3-триазол-4-ил)фурукумаринов на цитотоксичность соединения. Осуществлено компьютерное моделирование взаимодействия 2-арил(ариламидометил)-1*H*-(1,2,3-триазол-4-ил)фурукумаринов с фосфодиэстеразой PDE4B. Наличие орто- и(или) пара-гидроксигрупп в ароматическом фрагменте значительно увеличивает цитотоксичность соединений по отношению к опухолевым клеткам человека. Эти же соединения обладают высокой потенциальной аффинностью к с фосфодиэстеразе PDE4B и могут являться её перспективными блокаторами. Это исследование продолжается.

Для (Е)-2-(4-([3-(2,4-диметоксифенил)акриламидо]метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-2-изопропил-9-(4-метилпиперазин-1-ил)-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2*H*-фуро[3,2-*g*]хроменов выявлена, значительная анальгетическая активность.

Пункт 7. «Разработка селективных методов модификации аннелированных 1-алкинилтетрагидротетрабаинов и 1-алкинил-бензо[*l*]изоморфинанов»

Осуществлен синтез серии новых производных изохинолиновых алкалоидов - 7,8-аннелированных дигидро- и тетрагидротетрабаинов (схема 7).

Исследования по проекту включали получение новой группы производных аннелированных морфинанов, содержащих 1,2,3-триазольные заместители в положении С-1. С помощью CuAAC реакции терминальных алкинов (1), (2) с азидами: 4-(2-азидо)-2,6-дитретбутилфенолом, [4-(2-азидоэтил)фенолом, 4-(2-азидоэтил)-2,6-дитретбутилфенолом, 4-(3-азидопропил)-2,6-дитретбутилфенолом, 4-(азидометил)-2,3,5,6-тетраметилфенолом], полученными из 4-гидроксиарил, 4-гидрокси-аралкилгалогенидов 3-7, синтезирован ряд производных (8)-(12) (выход 73-85%) и (13)-(17) (выход 56-74%), содержащих 4-гидроксиарильные, 4-гидроксиаралкильные заместители при атоме N-1 триазольного цикла.



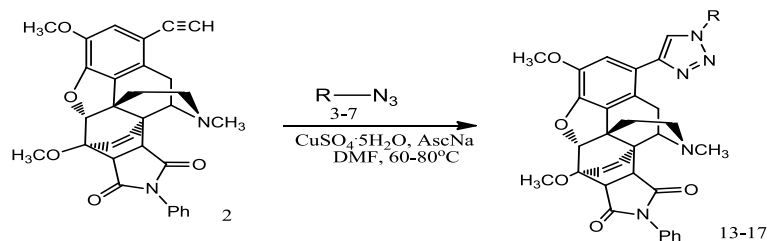


Схема 7. Синтез 1-[1-R-триазол-4-ил]замещенных 4,5 α -эпокси-6,18-эндо-этенобензо[1,4]-изоморфинанов и 7 α ,8 α -(2,5-диоксопирролидино)-[3,4-h]-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабинов

Проект СО РАН № 51 «Исследование метаболитов морского и растительного происхождения – научная основа разработки важных лекарственных препаратов»

Пункт 1. «Синтетические трансформации смоляных кислот. Разработка способов селективных превращений малеопимарат»

Предложены подходы к синтезу оптически активных гетерополициклов различного строения на основе уреидоэфиров, полученных из малеопимарата. Нужно отметить, что структурный фрагмент нафто[2,1-d]индола содержит алкалоиды крининового типа – тазеттин, претазеттин, (+)-виттатин, обладающие антивирусной и противоопухолевой активностью. В рамках выполнения проекта развиты исследования по превращениям терпеноидного 4-пиреридона с модификацией по карбонильной функции и получением дитерпеноидных аналогов анальгетика проксидола.

Интеграционный проект СО РАН № 108.

«Исследование химических превращений растительных метаболитов флоры Республики Казахстан и регионов Сибири Российской Федерации с целью разработки лекарственных препаратов»

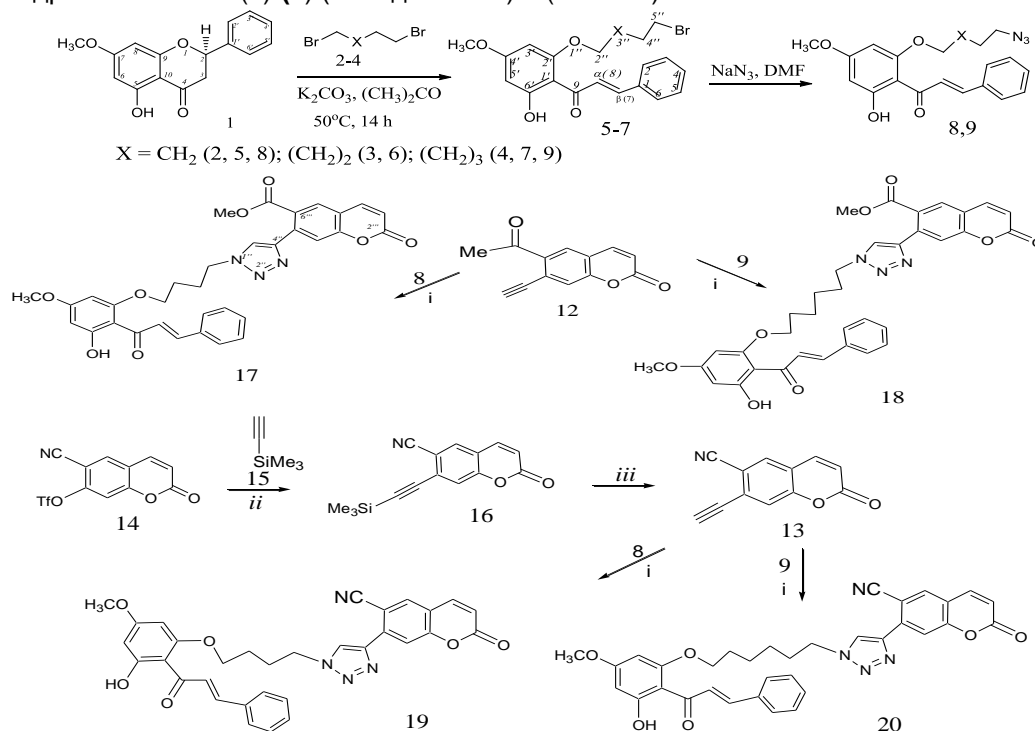
Пункт 1. «Разработка методов функционализации сесквитерпеновых лактонов гваянового типа на основе реакций кросс-сочетания с галогенаренами. Исследование катализируемой соединениями палладия реакции кросс-сочетания метиленлактонов эвдесманового типа с кофеином и его производными. Исследование биологической активности новых производных метиленлактонов активности новых производных метиленлактонов»

Исследовано химическое поведение метиленлактонов гваянового типа гросгемина (2), людартин (3) и арглабина (4) в реакции Хека с арилгалогенидами. Взаимодействие гросгемина (2) с 2-бромтолуолом (1) проводили в растворе ДМФА в присутствии Pd(OAc)₂-(o-Tol)₃P (4/16 мол %) и триэтиламина в течение 16 ч при 120°C, что привело к полной конверсии исходного соединения. 11(E)-арилидензамещенное производное гросгемина получено с выходом 22%. Добавка бензилтриэтиламмоний бромид и увеличение температуры реакции привело к смеси трех продуктов (E)-13-(o-толил) (11b), (Z)-13-(o-толил)-8 α -гидрокси-5,7 α (H),6 β (H)-3-оксогвай-10(14)-ен-12,6-олида (12b) и 13-(o-толил)-8 α -эпокси-5,7 α (H)-3-оксогвай-10(14),7(11)-диен-12,6 β -олида (13b) с выходом 13, 4 и 38% соответственно. Взаимодействие людартина (3) с 2-бромтолуолом (1) привело к значительному осмолению реакционной смеси, из которой выделили арилпроизводное людартина (9), содержащее 7,11-двойную связь, и хамазулен (10). Синтез соединений, содержащих 11,13-двойную связь проводили в более мягких условиях (90° С) при длительном нагревании. Взаимодействие лактона арглабина 4 2-бромтолуолом (1) в ДМФА в присутствии Pd(OAc)₂-P(o-Tol)₃ в присутствии Et₃N протекало с полной конверсией исходного лактона и привело к трем продуктам: (E)-13-(o-толил)-1,10 β -эпокси-5,7 α (H),6 β (H)-гвай-3(4)-ен-12,6-олиду (11a) (выход 15%), (Z)-13-(o-толил)-

1,10β-эпокси-5,7α(Н),6β(Н)-гвай-3(4)-ен-12,6-олиду (**12a**) (выход 5%) и 13-(*o*-толил)-1,10β-эпокси-5,7α(Н)-гвайа-3(4),7(11)-диен-12,6β-олиду (**13a**) (выход 33%). Реакция лактона (**4**) с 2-йодтиоанизолом (**5**) в аналогичных условиях приводит к образованию (*E*)-13-(2-тиофенил)- (**11b**), (*Z*)-13-(2-тиофенил)-1,10β-эпокси-5,7α(Н),6β(Н)-гвай-3(4)-ен-12,6-олида (**12b**) и 13-(2-тиофенил)-1,10β-эпокси-5,7α(Н)-гвайа-3(4),7(11)-диен-12,6β-олида (**13b**) с выходами 38, 7 и 19%, соответственно. Как видно, заместители в арилгалогениде оказывают значительное влияние на выход и состав продуктов реакции. Природа каталитической системы также оказывает значительное влияние на выход и состав продуктов реакции. Взаимодействие лактона (**4**) с 2-бромтолуолом (**1**) в присутствии бис-(трифенилфосфин)палладий дихлорида в присутствии триэтиламина в ДМФА протекало с образованием соединений (**11a**), (**12a**) и (**13a**) с выходом 25, 18 и 3%, соответственно. На указанной каталитической системе увеличивается образование (*Z*)-изомера и практически не образуется продукта сдвига двойной связи.

Пункт 2. «Синтез кумарин-халконовых гибридов с триазольным линкером из флаванона пиностробина»

Изучена возможность получения функционализированных халконов из флаванона пиностробина (**1**) – доступного соединения, выделяемого из тополя бальзамического *Populus balsamifera* L и обладающего антипролиферативными, антимикробными, нейропротективными и противовоспалительными свойствами. Исследованы превращения халконов для получения гибридных структур, в частности, соединений, включающих фрагменты халконов и кумаринов. Данная работа посвящена 1). разработке способа получения 2-(бромалкокси)- и соответствующих 2-(азидоалкокси)халконов из пиностробина и 2). исследованию реакций 2-(азидоалкокси)халконов с 7-этинилкумаринами. Показано, что взаимодействие пиностробина (**1**) с дигалогеналканами (1,4-дибром-бутаном (**2**), 1,5-дибромпентаном (**3**) или 1,6-дибромгексаном (**4**)) в присутствии поташа в ацетоне протекает с образованием продуктов расщепления пиранового цикла, соответствующих 2-(бромалкокси)-6-гидроксихалконов (**5**-**7**) (выход 72-75%) (схема 8).



i: CuSO₄, sodium ascorbate, CH₂Cl₂-H₂O, 20 → 40°C; ii: Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N, DMF, 120°C, 20 h; iii: CsF, MeOH, Bn(Me)₃N⁺Cl⁻, rt.

Схема 8. Синтез “кумарин-халконовых” гибридов

Увеличению выхода 2-(бромалкокси)-6-гидроксиалконов способствует разбавление реакционной смеси и последовательное добавление дибромидов (избыток 1.2 экв). Как видно, флаванон (1) претерпевает ретро-реакцию Михаэля пиранового цикла и последующее О-алкилирование полученного халкона. Взаимодействие бромидов (5),(7) с азидом натрия в ДМФА протекает с образованием 2-(азидоалкокси)алконов (8),(9) (выход 62-65%). Cu-катализируемая реакция азидов с терминальными алкинами (CuAAC-реакция) является эффективным способом получения 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. Реакция 2-(бромбутокси)-6-гидрокси-4-метоксиалкона 5 с фенилацетиленом (10) в присутствии CuSO₄ (5 моль. %) и аскорбата натрия (15 моль. %) в системе CH₂Cl₂-вода (1:1) (в ранее найденных нами условиях приводит к образованию (E)-1-[4-(2-циннамоилфенокси)бутил]-4-фенил-1,2,3-триазола (11), выделенного с выходом 66% после колоночной хроматографии (схема 8). Учитывая ценные фармакологические свойства халконо-кумаринов, а также значительный интерес, проявляемый к 7-триазолилзамещенным кумаринам, мы осуществили синтез смешанных соединений, содержащих в структуре фрагменты кумарина, халкона и 1,2,3-триазольный цикл в качестве линкера с помощью CuAAC реакции азидов (8), (9) с 7-этинилкумарином (12),(13). Синтез цианозамещенного этинилкумарина (13) осуществили по схеме 8 последовательностью реакции Соногаширы 7-трифторметилсульфонилокси-6-цианокумарина (14) с триметилсилилацетиленом (15) (ДМФА в присутствии Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (10 моль. %), CuI (5 моль. %) и (1.3экв) Et₃N) и десилилирования полученного 7-триметилсилилалкинилкумарина (16). Выход соединения (16) 62%. Десилилирование (16) фторидом цезия в MeOH в присутствии ТЭБАХ привело к алкину (13) (выход 68%). Взаимодействие азидов (8), (9) с 7-алкинилкумарином (12),(13) в присутствии аскорбата натрия (15 моль. %) и CuSO₄ (7 моль. %) в системе CH₂Cl₂-вода (1:1) приводит к 1-[2(алкокси)халкон]-4-(2-оксохромен-7-ил)триазолам (17)-(20) (выход 52-58%).

Грант РФФИ № 14-13-00822

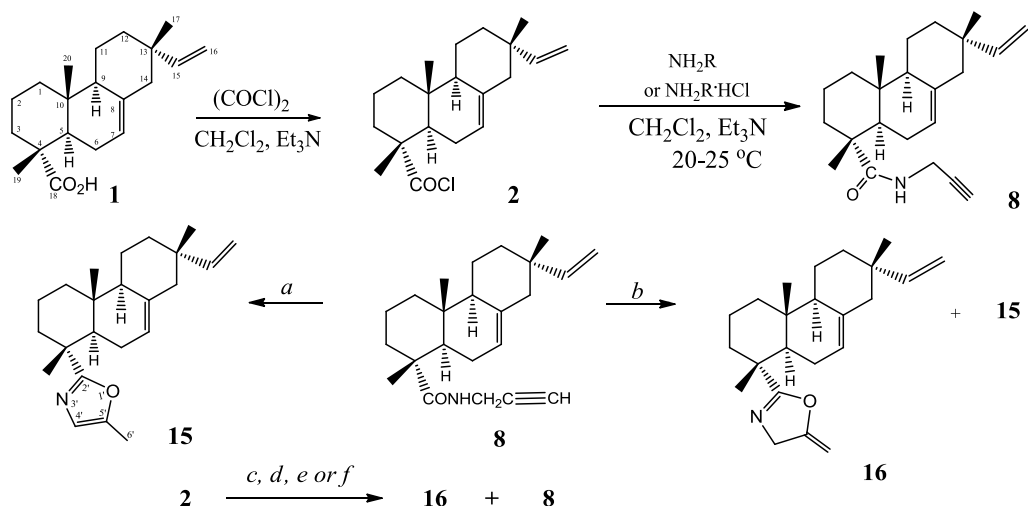
«Новые селективные превращения растительных алкалоидов, высших терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов в условиях металлокомплексного катализа. Возобновляемое сырье как источник агентов для лечения особо опасных заболеваний»

Пункт 1. «Модификации изопимаровой кислоты по кислотной функции»

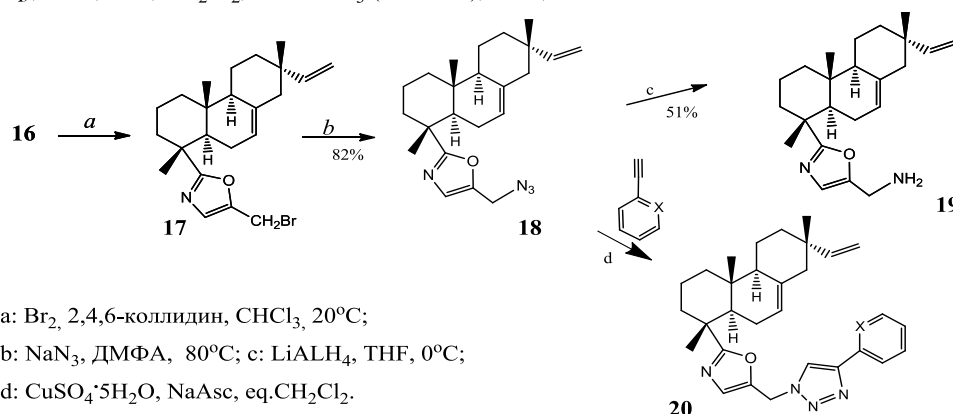
конденсацией хлорангидрида изопимаровой кислоты (2) (схема 9) с бензиламином, тирамином, гидрохлоридом пропаргиламина, метиловыми эфирами 9-аминопеларгоновой, 11-аминоундекановой и 3-амино-3-фенилпропионовой кислот синтезировали производные, содержащие у атома С-18 соответствующие вторичные аминогруппы (выход 81-97% в расчете на изопимаровую кислоту (1).

Реакции проводили при комнатной температуре в безводном хлористом метиле в присутствии триэтиламина. N-Пропаргилзамещенный амид изопимаровой кислоты (8) далее использовался в синтезе дитерпеноидных производных оксазола. Найдено, что при обработке соединения (8) действием AuCl₃ (2 мол%) в ацетонитриле образуется 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-метилоксазол (15) (выход 62%) (схема 9). 2-(Додекагидрофенантрен-1-ил)-5-метил-4,5-дигидрооксазол (16) в этих условиях выделить не удалось. Попытка улавливания соединения (16) добавлением брома и 2,4,6-коллидина в реакционную смесь в разные временные интервалы от начала реакции (30 мин, 1 ч, 6 ч) не привела к успеху. Проведение циклоизомеризации (8) в присутствии ZnI₂ (1 экв) в CH₂Cl₂ приводило к образованию трудноразделимой смеси соединений (15) и (16) с общим выходом 25% (соотношение 1:1, по данным ЯМР ¹H).

Найдено, что "one pot" процедура превращения хлорангидрида изопимаровой кислоты в присутствии пропаргиламина и кислоты Льюиса (ZnI₂) является удобным способом получения 5-метиленоксазолина (16).



a: AuCl₃ (2 mol%), CH₃CN, 20°C, 24 h; b: ZnI₂ (1 eq), CH₂Cl₂, 20°C, 24 h; c: **3c** (1.2 eq), Et₃N (2 eq), ZnI₂ (2 eq), CH₂Cl₂, 20°C, 48 h; d: **3c** (1.2 eq), Et₃N (2 eq), 20°C, 24 h, CH₂Cl₂, then ZnI₂ (2 eq), 20°C, 24 h; e: **3c** (1.2 eq), Et₃N (2 eq), AuCl₃ (10 mol%), CH₂Cl₂, 20°C, 48 h; f: **3c** (1.2 eq), Et₃N (2 eq), 20°C, 24 h, CH₂Cl₂, then AuCl₃ (10 mol%), 20°C, 24 h.



a: Br₂, 2,4,6-коллидин, CHCl₃, 20°C;
 b: NaN₃, ДМФА, 80°C; c: LiAlH₄, THF, 0°C;
 d: CuSO₄·5H₂O, NaAsc, eq. CH₂Cl₂.

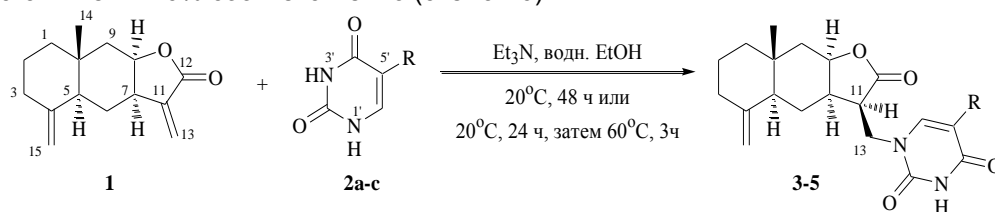
Схема 9. Синтез и превращения гетероциклических производных изоимаровой кислоты

Исследованы возможности превращений соединения (**16**) по положению С-5 оксазольного цикла. Установлено, что при обработке соединения (**16**) бромом в присутствии 2,4,6-коллидина селективно образуется 2-(додеканогидрофенантрен-1-ил)-5-(бромметил)оксазол (**17**) (выход 62%) (схема 9). При взаимодействии бромида **17** с азидом натрия в ДМФА получили азидометильное производное (**18**). Показана возможность использования азида в синтезе амина (**19**) или производных дитерпеноидов, содержащих оксазол-триазольный заместители (схема 9).

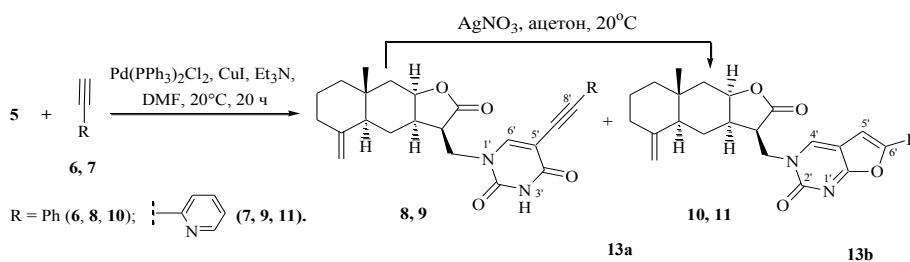
Пункт 2. «Синтез и исследование азотсодержащих производных сесквитерпеновых лактонов»

Основная задача проекта состояла в разработке способа получения гибридных соединений, содержащих фрагмент сесквитерпенового лактона, пиримидин-1,4-диона или фуро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-она на основе селективных превращений продукта реакции Михаэля изоалантолактона (**1**) с 5-бромурацилом [13-(5-иодурацил-1-ил)эвдесмонолида] (**5**) (схема 10). Внимание уделялось получению {фуро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эвдесманолитов, содержащих различные заместители в положении С-6 бициклического фрагмента, поскольку известно, что заместители в α-положении фуранового цикла оказывают существенное влияние на

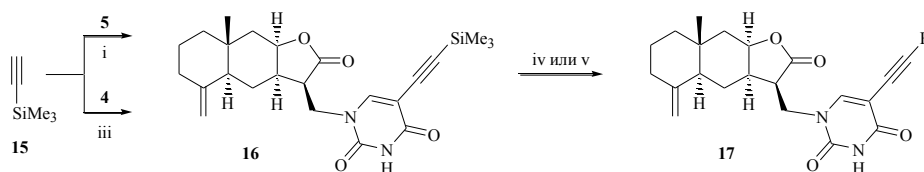
противоопухолевую и противовирусную активность соединений с фууро[2,3-*d*]пиримидиновым остовом. Показано, что реакция аза-Михаэля изоалантолактона (**1**) с урацилами (**2a-c**) в водном спирте при комнатной температуре протекает региоселективно с образованием продукта присоединения по экзотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олида (**3-5**) (выход 76-85%). Установлено, что соединение (**5**) обладает высокой активностью в реакции кросс-сочетания с фенилацетиленом (**6**) и 2-этинилпиридином (**7**) (комнатная температура, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 моль. %), CuI (20 моль. %) и Et₃N (2 экв.) в ДМФА). Выход 5-алкинилпиримидинов (**8**) или (**9**) составил 84 и 70% соответственно (схема 10).



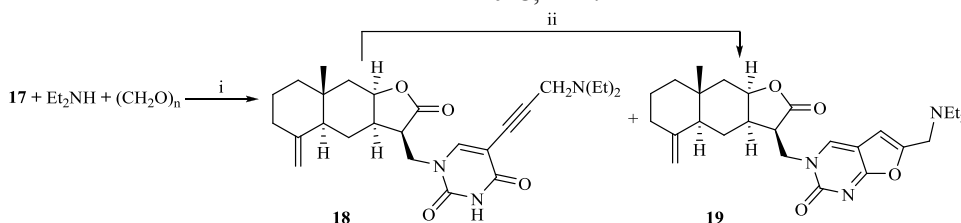
R = H (**2a**, **3**); R = Br (**2b**, **4**); R = I (**2c**, **5**).



R = Ph (**6**, **8**, **10**); (7, 9, 11).



i) Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N, DMF, 20°C, 20 ч; ii) Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N, DMF, 60°C, 18 ч; iii) Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N, DMF, 60°C, 10 ч; iv) Bu₄NF, THF, 20°C, 2 ч; v) NH₄F, Bu₄NBr, MeOH, 20°C, 24 ч.



Условия реакций: i) CuI, диоксан, 60°C, 5 ч; ii) AgNO₃, ацетон, 20°C, 24 ч.

Схема 10. Синтез 13{2-оксофууро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эвдесманолидов

Исследована возможность получения {фууро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}-эвдесманолидов, содержащих метиламинозаместители в положении С-6 бициклического фрагмента. Показано, что при взаимодействии терминального алкина (**17**) с диэтиламином и формальдегидом в диоксане в присутствии каталитических количеств CuI образуется 5-[(3-диэтиламино)пропинил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил]эвдесманолид (**18**) (73%) (схема 3). Увеличение температуры реакции до 95°C приводит к смеси соединения (**18**) и продукта циклизации (**19**) (соотношение 1:2, по данным ЯМР ¹H). Индивидуальное соединение (**19**) (выход 82%) получали при циклизации (**18**) под действием нитрата серебра в ацетоне. Получены продукты реакции Манниха алкина (**17**) с циклическими вторичными аминами: пирролидином (**20**), N-метилпиперазином (**21**), анабазином

(22) или пиперидин-4-оном (23) и осуществлена их циклизация в соответствующие фууро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-оны (28)-(31) при действии AgNO_3 (10 моль. %) в ацетоне.

Грант РФФИ № 12-03-00535-а «Поиск фармакологически перспективных агентов на основе синтетических трансформаций доступных растительных метаболитов»

Осуществлены направленные модификации природных ди- и тритерпеноидов, дитерпеновых алкалоидов и кумаринов с использованием катализируемых соединениями палладия реакций кросс-сочетания. Проведены направленные синтетические трансформации растительных фуанолабданоидов ламбертиановой и фломизоиковой кислот. Разработаны методы получения замещенных производных лабданоидов, содержащих разнообразные гетероциклические заместители в положении С-16. Показана эффективность приложения органокатализа к превращениям лабдановых диенов. Осуществлен синтез разнообразных алкинилзамещенных фуанолабданоидов и исследованы их CuAAC -реакции. Предложены методы окислительных превращений изопимаровой и дигидроизопимаровой кислот и осуществлена перегруппировка 7-кетооксима трициклического дитерпеноида в соединения тетрадекагидродибензо[*b,d*]-азепинового ряда. Взаимодействием 30-бромлупанов с азидом натрия синтезировали тритерпеноидные азиды, показавшие высокую активность в CuAAC реакции с различными алкинами. В результате синтезирован ряд 30-(4-*R*-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-енов. Разработан подход к синтезу оптически активных аминов фенантренового типа и алкалоидов амидинового типа из малеопимаровой кислоты. Перегруппировкой Лоссена *N*-тозилоксималеинимида в присутствии аминов синтезированы оптически активные 7-фенантрениламины.

Разработаны методы синтеза 5-замещенных производных антраниловой кислоты и лаппаконитина на основе реакции Сузуки соответствующих метилового эфира 5-бромантраниловой кислоты или 5-бромлаппаконитина и арилборных или гетарилборных кислот. Найдено, что каталитическая система $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{AsPh}_3$ эффективна в реакции кросс-сочетания метил *N*-ацетил-5-бромантранилата с фуанборными и пиридинборными кислотами, а система $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{o-Tol})_3\text{P}$ – в реакции 5'-бромлаппаконитина с гетарилборными кислотами. Обнаружена легкость образования продуктов этерификации по C^8 и C^9 гидроксигруппам аконитанового остова при взаимодействии 5'-бромлаппаконитина или 5'-фениллаппаконитина с фенилборной кислотой.

Предложены способы получения трифлатов кумаринов – пеуртеницина и 6-циано-7-гидроксикумарина из фуокумарина пеucedанина – основного метаболита горичника морисона *Peucedanum morisonii* L. Исследовано их поведение в реакции в реакции каталитического аминирования. Показана эффективность каталитической системы палладий ацетат-BINAP. Разработаны новые подходы к синтезу 7,7-бикумаринов, а также кумарин-фуокумариновых гибридов с использованием на ключевой стадии реакций кросс-сочетания указанных трифлатов или 7-алкинилкумаринов. Разработаны способы получения 2-азидоорезеленов и исследованы CuAAC реакции с терминальными алкенами. Получены данные о цитотоксичности синтезированных производных. Выявлены новые фармакологически перспективные противоопухолевые агенты в ряду би- и трициклических дитерпеноидов.

Программа фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине»

Проект № ФНМ-46. «Антимитотические противоопухолевые нейропротекторные агенты на основе лабдановых дитерпеноидов»

Обнаружено, что амид ламбертиановой кислоты (АмЛК) подавляет гипер-активацию ионотропных глутаматных рецепторов, вызванную снижением уровня ионов магния (селективного блокатора НМДА типа глутаматных рецепторов) на

срезах гиппокампа. Обработка срезов АмЛК в нормальном физиологическом растворе не препятствует развитию НМДА-зависимой синаптической потенциации. Возможно, ламбертиановая кислота и ее производные могут стать источником доступных препаратов с глутаматергическим механизмом действия, которые применяются для лечения когнитивных расстройств и нейродегенеративных заболеваний.

Синтезирован ряд новых спирозамещенных производных флормизиновой кислоты. Проведена оценка цитотоксической активности ряда соединений на опухолевых клетках человека (МТТ-тест), получены данные об апоптозе индуцирующей активности соединения. Результатом работы является создание новых производных лабданоидов, обладающих способностью к подавлению роста опухолевых клеток человека в микромолярных концентрациях. Представляется целесообразным дальнейшее изучение агента ММ-236.

Программа фундаментальных исследований ОХНМ РАН № 5.9. «Медицинская химия»

Проект 5.9.2. «Направленные синтетические трансформации низкомолекулярных растительных метаболитов и их аналогов. Новые структуры – лидеры и источники вентов для лечения социально значимых заболеваний»

Найдены новые возможности модификации фурукумаринов и предложен способ получения производных, содержащих макрогетероциклический фрагмент в положении С-2. Показано, что реакция терпеноидных силоксибутадиенов с 5-метиленамалонатами протекает преимущественно с образованием соответствующих спироаддуктов. Взаимодействие 3-триметилсилокси-1-(фуран-3ил)-1,3-бутадиена с имидами, генерированными из метиловых эфиров α -аминомасляной кислоты, метионина, валина и формальдегида протекает преимущественно с образованием оптически активных (*E*)-1-(фуран-3-ил)-5-аминопентенонов – ценных синтетических блоков для пептидомиметиков.

Таким образом, использованием методов металлокомплексного катализа и органокатализа в приложении к превращениям полифункциональных природных соединений синтезированы фармакологически перспективные соединения, относящиеся к структурным типам – макрогетероцикл-фурукумарин (1,2), фуранодитерпеноид–спироциклогексанон (3,4), среди которых выявлены высокоэффективные селективные анальгетики и перспективные противоопухолевые агенты, подавляющие рост опухолевых клеток человека в микромолярных концентрациях.

В 2014 году опубликовано в научных журналах и книгах: 12 статей, 5 обзоров, 14 методик в книге, 8 тезисов докладов, получен 1 патент. Всего в лаборатории 18 соавторов (2 - д.х.н., 6 - к.х.н.).

Лаборатория фармакологических исследований

Заведующая лабораторией - проф., д.б.н. Т.Г. Толстикова

Программа фундаментальных научных исследований V.48.

Проект V.48.1.5. «Развитие современных подходов к фармакологическим исследованиям перспективных для медицины агентов, полученных на основе целенаправленного органического синтеза»

Пункт 1. «Проведение виртуального скрининга структура – активность с использованием специальных программ (PASS, AutoDock Vina, MGL Tools), позволяющих определить предполагаемую биоактивность, механизм действия, подобрать и рассчитать сайт связывания искомой структуры с белковой молекулой рецептор».

Цель исследования - проведение докинга 8 новых производных бетулиновой кислоты и Kelch-домена белка Keap1 (PDB ID 4IQK).

В результате изучения ре-докинга Cpd16 в сайт связывания 4IQK (рис. 1) среднеквадратичное отклонение (RMSD) координат нативного лиганда и координат Cpd16, рассчитанных AutoDock Vina составило 1,100Å, что свидетельствует об успешной валидации алгоритмов докинга ($1,100\text{Å} < 2,000\text{Å}$).

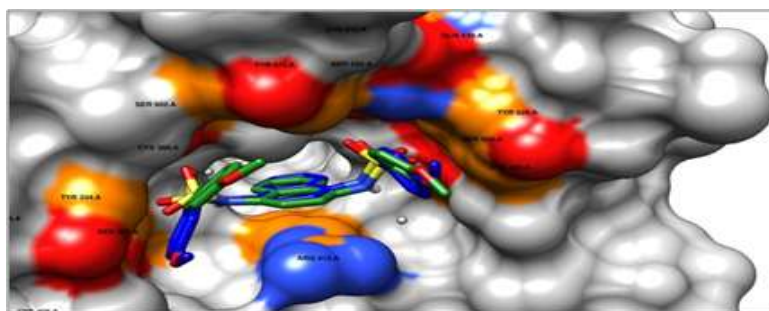


Рис.1. Ре-докинг Cpd16. Синим цветом обозначена структура, рассчитанная AutoDock Vina, зеленым – лиганд в исходных координатах

Изучение докинга показали следующие результаты (таблица 1).

Таблица 1. Результаты докинга в AutoDock Vina в сравнении с противовоспалительным эффектом *in vivo*

Лиганд	Минимальная энергия связывания, ккал/моль	Противовоспалительный эффект <i>in vivo</i> , % (50 мг/кг внутривенно)
Cpd16	-10.6	-
HG-16 (2a)	-9.1	25.2
Индометацин	-8.8	32.8
HG-29 (4a)	-8.3	33.4
HG-28 (5)	-8.2	14.5
HG-19 (4b)	-7.6	31.5
HG-20 (4f)	-7.5	2.5
HG-21 (4c)	-7.2	23.0
HG-26 (4d)	-7.0	38.8
HG-25 (4e)	-6.8	31.2

На рисунках 2 и 3 представлена визуализация докинга соединений HG-16 и HG-29 в сайт связывания модели 4IQK.

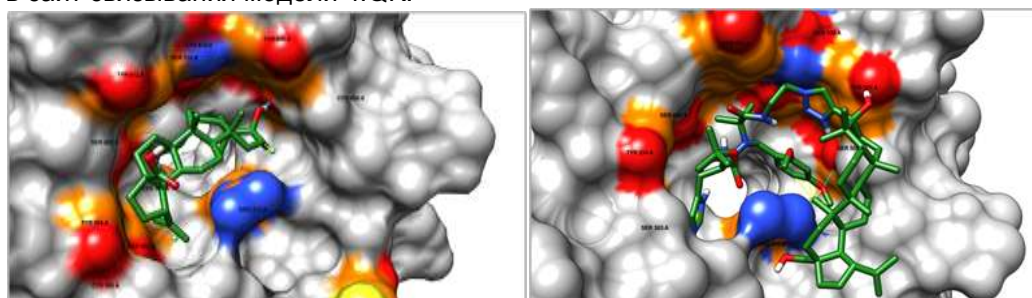


Рис. 2. Докинг HG-16 (зеленый)

Рис. 3. Докинг HG-29 (зеленый).

Минимальная энергия связывания обратно пропорциональна вероятности аффинности лиганда к сайту связывания рецептора. По результатам докинга все рассмотренные соединения обладают меньшей аффинностью к сайту связывания 4IQK, чем нативный лиганд Срд16. Однако, минимальные энергии связывания всех лигандов достаточно низкие и не исключают возможности их взаимодействия с Kelch-доменом белка Кеар1. Необходимо отметить, что аффинность двух соединений — НG-16 и Нg-26 выше, чем у индометацина. Таким образом, в нашем исследовании было показано, что существует высокая вероятность связывания изученных соединений с Kelch-доменом Кеар1, что свидетельствует о возможном влиянии соединений такого типа на регуляцию механизмов клеточной защиты от оксидативного стресса.

Анализ пространственных конформаций соединений в сайте связывания 4IQK выявил два типа конфигурации лигандов. К первому типу относится соединение НG-16, которое встраивается в сайт связывания тритерпеновым остовом. Ко второму типу относятся все остальные соединения, которые встраиваются в сайт связывания сложной аминокислотной группой при С3 тритерпенового остова.

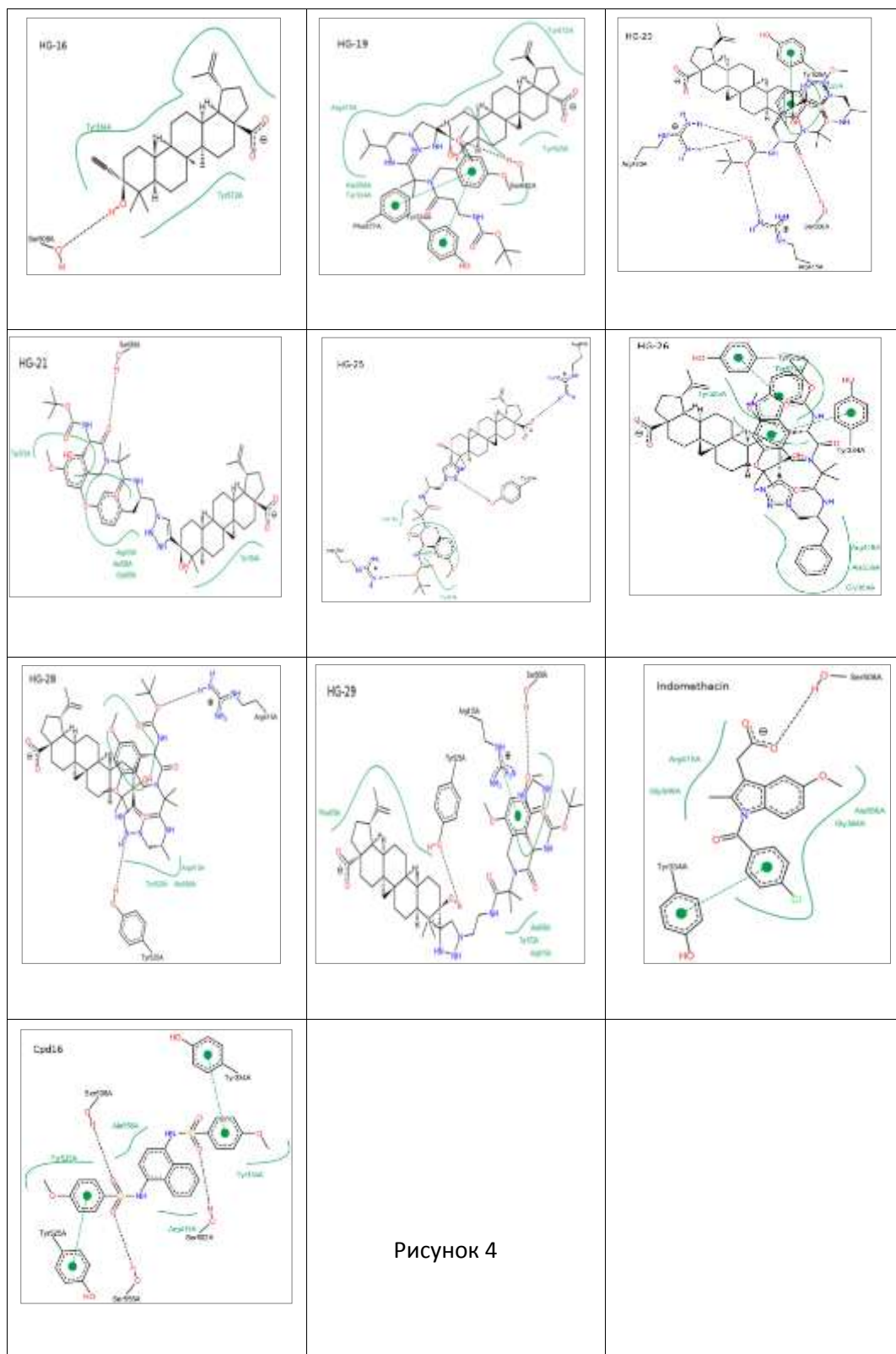
Расчет двумерных моделей комплексов лиганд-рецептор в программе PoseView позволил подробно изучить характер связей соединений с аминокислотными остатками сайта связывания модели 4IQK. На рис. 4 представлены двумерные схемы комплексов лиганд-рецептор различных исследованных соединений, индометацина и Срд16.

Нековалентные взаимодействия между лигандами и аминокислотными остатками в сайте связывания представлены водородными связями (черный пунктир), π -взаимодействиями (зеленый пунктир) и гидрофобными контактами (зеленые сплошные линии).

Стереохимию сайта связывания 4IQK определяют аминокислотные остатки аргинина 415, аланина 556, тирозинов 334, 572 и 525, а также серины 508, 602 и 555. Причем, остатки аланина 556 и тирозина 572 формируют только гидрофобные поверхности в сайте связывания, гидроксильная группа остатка серина 508 образует с лигандами водородную связь, а остальные аминокислотные остатки, участвуют как в гидрофобных контактах, так и в образовании водородных связей и π -взаимодействий.

В химической структуре лигандов характерно участие π -системы диметоксифенильной группы в образовании π -взаимодействия. В случае соединения НG-19, эта группа взаимодействует с фенильными группами остатков тирозина 334 и фенилаланина 577. У соединения НG-29 Рi-система диметоксифенильной группы взаимодействует с гуанидиновой группой аргинина 415. Гидроксильная группа при С3 тритерпенового остова образует водородную связь с гидроксилом серина 508 у соединения НG-16, а в случае НG-29 эта группа взаимодействует с гидроксильной группой остатка тирозина 525. Существенное значение для образования нековалентных взаимодействий изученных соединений с аминокислотными остатками в сайте связывания 4IQK имеют атомы кислорода со смещенной электронной плотностью в структуре аминокислотного заместителя при С3 структуры бетулиновой кислоты.

Таким образом, установлено, что аминокислотная группа при С3 тритерпенового остова новых производных бетулиновой кислоты играет важную роль во взаимодействии этих соединений с Kelch-доменом Кеар1. Благодаря наличию полярных атомов кислорода и Рi-систем фенильных радикалов, эта группа активно вступает в нековалентные взаимодействия с аминокислотными остатками сайта связывания и обладает конформацией, способной встраиваться в геометрическую конфигурацию кармана С-концевого домена Кеар1. Более высокая аффинность НG-16 может быть связана с более низким молекулярным весом и энергией молекулы, её большей компактностью, способностью более плотно взаимодействовать с сайтом связывания за счет встраивания в гидрофобную полость, тогда как количество нековалентных взаимодействий для этого соединения минимально.



Проведен PASS для 40 соединений Красноярского технического университета, ИПХЭТ, Института нефтехимии и катализа г. Уфа.

Пункт 2. «Поиск перспективных антифлогистиков широкого спектра действия среди производных урсоловой кислоты»

Изучено 13 производных урсоловой кислоты с различными заместителями в 3- и 28-положениях, показавших высокую вероятность антифлогогенного действия в результате предварительного компьютерного прогноза биологической активности. Экспериментальная оценка противовоспалительных свойств проведена на трех моделях индуцированного воспаления различного генеза. На фоне введения гистамина, вызывающего местную воспалительную реакцию, урсоловая кислота и ее производные № 1, 6, 9, 12 и 13 достоверно снижают выраженность отека в 1,7 - 1,9 раз по сравнению с контролем. Наиболее выраженный противовоспалительный эффект отмечен у агентов № 6, 9 и 12, которые по активности не уступали референсному препарату индометацину.

Экспериментальная оценка противовоспалительных свойств проведена на трех моделях индуцированного воспаления различного генеза. На фоне введения гистамина, вызывающего местную воспалительную реакцию, урсоловая кислота и ее производные №1, 6, 9, 12 и 13 достоверно снижают выраженность отека в 1,7 - 1,9 раз по сравнению с контролем. Наиболее выраженный противовоспалительный эффект отмечен у агентов № 6, 9 и 12, которые по активности не уступали референсному препарату индометацину.

На модели «псевдоаллергического» воспаления лапы, индуцированного конканавалином А, исследовано влияние соединений на реакции, опосредованные активацией тучных клеток, ответственных за развитие острой воспалительной реакции и адаптивный иммунитет. Внутривнутрибрюшинное введение изучаемых производных урсоловой кислоты перед введением конканавалина А снижает отек в 1,8 – 3,0 раза относительно контроля. По выраженности эффекта агенты 7, 9, 8 и 6 не уступали нестероидному противовоспалительному препарату диклофенаку.

Для тестирования на модели реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к эритроцитам барана (ЭБ) использованы агенты 6, 9 и 13, показавшие высокую противовоспалительную активность на модели экссудативного воспаления. Установлено, что производные урсоловой кислоты, как и сама кислота, обладают значимой Т-супрессорной активностью. Наиболее выраженный эффект отмечен к калиевой соли гликолята урсоловой кислоты (13).

Таким образом, среди производных урсоловой кислоты выявлены соединения с выраженными противовоспалительными свойствами в условиях экссудативного, псевдоаллергического и Т-клеточного воспаления:

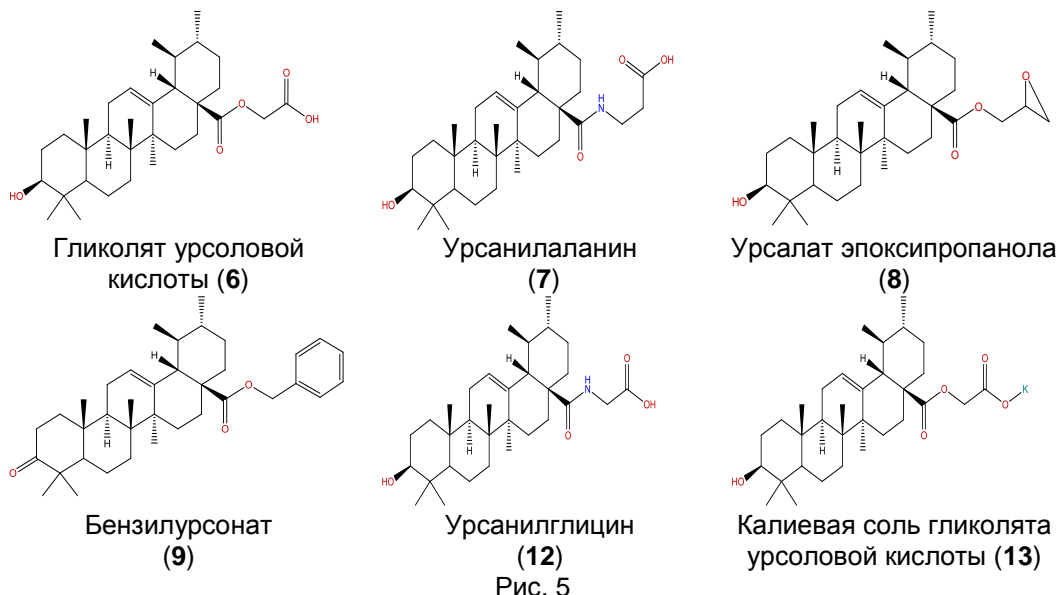


Рис. 5

Пункт 3. «Изучение ЦНС активности и анальгетического эффекта у соединений, содержащих моно- и дитерпеноидные фрагменты»

Продолжены исследования свойств наиболее активного анальгетика производного монотерпеноида пинанового ряда. Ранее из монотерпеноида вербенона был осуществлен синтез новых соединений с гексахроменным остовом (рис.6), для которых был проведен фармакологический скрининг на анальгетическую активность.

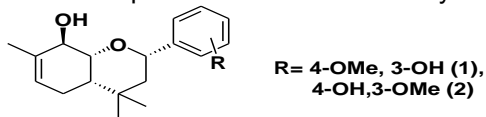


Рис. 6

По итогам скрининга были выбраны соединения (1) и (2), обладающие выраженной анальгетической активностью в тестах "уксусные корчи" и "горячая пластинка". Для этих соединений проведены расширенные фармакологические исследования с целью определения предположительного механизма действия. Установлено, что оба соединения не проявляют противовоспалительной активности. Агент (1) проявляет антагонистическое действие в отношении как Н, так и М- холинергической системы, тогда как агент (2) не оказал достоверного влияния на холинергическую систему. В тесте «открытое поле» соединение (1) достоверно снизило параметры двигательной исследовательской активности, в то время, как соединение (2) достоверно повлияло лишь на дистанцию и скорость движения животных, значительно снизив их. Установлено, что одной из систем, опосредующих анальгетический эффект агента (1) в тесте на висцеральную боль, является опиоидная система.

Для дальнейшего изучения предположительного механизма действия были проведены следующие тесты: "коразоловая токсичность", "йохимбиновая токсичность", тест взаимодействия с L-DOPA, тест "уксусные корчи" на фоне введения антагониста каннабиноидных рецепторов римонабанта.

Работа проводилась на белых беспородных мышах весом 20-25г, полученных из вивария института цитологии и генетики СО РАН, содержащихся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и стандартному гранулированному корму.

Результаты экспериментов показали, что механизм действия агента (2) опосредуется, по крайней мере, частично, через каннабиноидные рецепторы. При изучении влияния агентов на адренергическую систему в тесте "йохимбиновая токсичность" показали, что агент (2) оказывает влияние на адренергическую систему, снижая токсичный эффект йохимбина, а агент (1) не оказал достоверного влияния на летальность животных, вызванную введением йохимбина. Оба агента не проявляют достоверного влияния на блокирующее действие коразола в отношении ГАМК. Агент (2) не влияет на эффект L-DOPA, в то время как агент (1) потенцировал угнетающее действие на двигательную исследовательскую активность животных предшественника дофамина L-DOPA. То есть, агент (1) обладает дофаминимитическими свойствами.

Для дальнейших исследований был выбран агент (2), для которого были изучены побочные эффекты, характерные для каннабиноидов: влияние агента на слизистую оболочку желудка при пероральном введении, уменьшение двигательной активности, каталепсия, снижение температуры тела при длительном введении. Обнаружено, что агент (2) в дозе 30 мг/кг не оказывает гастротоксического действия на слизистую оболочку желудка крыс. Семидневное введение агента (2) в дозе 10 мг/кг не оказало влияния на двигательную исследовательскую активность животных, массу и температуру тела, а также не вызывало развития каталепсии у животных.

Таким образом, выбранный агент (2) не вызывает при длительном введении такие побочные эффекты, как нейротоксичность, гастротоксичность и может быть рекомендован для дальнейших исследований в качестве анальгетика.

3.2. Изучено влияние изомеризации ламбертиановой кислоты и ее амидов на анальгетическую и психотропную активность.

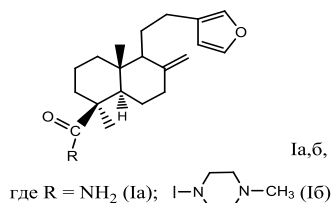


Рис.7

Показано, что изомеризация ламбертиановой кислоты (ЛК) в фломизоиковую приводит к появлению выраженной анальгетической активности у последней на модели висцеральной боли. Амиды ЛК в зависимости от структуры проявляют активность на модели либо висцеральной, либо термической боли. Так, агент (Ia) проявляет анальгетическую активность в тесте «УК», достоверно снижая количество корчей, однако, не влияет на время нахождения животных на горячей пластине. Агент (Iб) почти в 2 раза увеличивает латентное время болевой реакции животного на горячей пластине, но не обладает активностью в тесте «уксусные корчи».

Установлено также, что если изомеризация ЛК в фломизоиковую приводит к появлению выраженной активности на модели висцеральной боли, то аналогичная изомеризация амидов ЛК приводит к полному нивелированию анальгетической активности у полученных соединений.

Таким образом, положение двойной связи в молекуле производных ЛК является определяющим фактором для проявления их анальгетической активности. В то же время перенос двойной связи в молекуле самой ЛК способствует появлению анальгетической активности у ее изомера – фломизоиковой кислоты.

Исследование влияния соединений на поведение животных в тесте «открытое поле» с помощью фотосенсорной установки TruScan показало, что ламбертиановая и фломизоиковая кислоты практически не оказывают влияния на поведение животных. Введение амидного заместителя в молекулу ЛК приводит к появлению стимулирующего действия у этих производных на двигательную и исследовательскую активность животных. При этом если агент (Ia) достоверно увеличивал только скорость движения животных и пройденное ими расстояние, то агент (Iб) также достоверно увеличил и вертикальную активность животных. Аналогичные химические трансформации ФК никак не влияют на способность соединений воздействовать на поведение животных, т.е. амиды ФК не влияют на поведение животных.

В результате изучения острой токсичности для ЛК, ФК (Ш) и их амидов была определена LD₅₀ при внутрижелудочном введении мышам (табл.2). Полученные данные позволяют отнести исследуемые соединения к 3-му классу умеренно токсических веществ. Наименьшей токсичностью обладает амид ЛК (Ia).

Таблица 2

Агент	ЛК	Ia	Iб	ФК (Ш)	IIIa	IIIб
LD ₅₀ (мг/кг)	920 мг/кг	>1500	750	633	> 500	> 500

Таким образом, амиды ЛК являются низкотоксичными соединениями, обладающими анальгетической активностью и стимулирующим действием на поведение животных. Это стимулирующее действие носит дозозависимый характер и не связано со способностью соединений снижать тревожность мышей. Изомеризация амидов ЛК в амиды ФК приводит к нивелированию выявленных свойств.

Пункт 5. «Поиск перспективных антикоагулянтов и антиагрегантов в ряду димерных кумаринов»

Проведены исследования 8 производных димерных кумаринов в сравнении антикоагулянтом варфарином. Основным фармакологическим критерием оценки эффективности служило протромбиновое время через 24 часа у крыс после однократного внутрижелудочного введения агентов. Все вещества вводили в дозе 40, 100 и 200 мг/кг. По результатам эксперимента было обнаружено, что минимально эффективной дозой является 40 мг/кг, этому критерию соответствовало

2 новых соединения. Максимально введённая доза составила 200 мг/кг, в которой два отобранных вещества по своей силе эффекта полностью соответствовали варфарину, вводимого в дозе 2 мг/кг, при этом гибели животных отмечено не было.

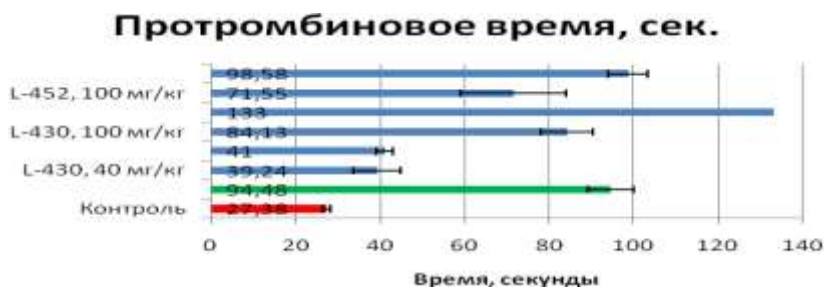


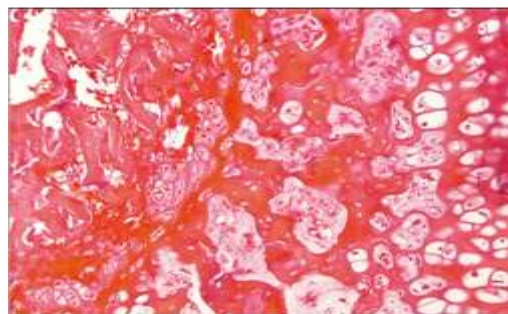
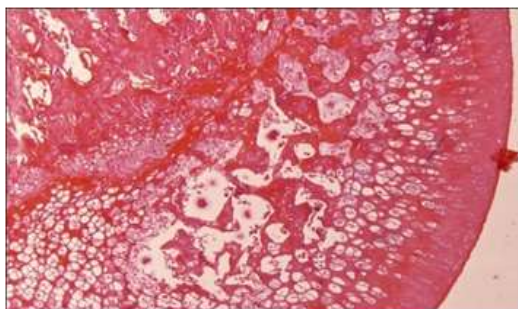
Рис. 8

Таким образом, подтверждены ранее полученные данные о том, что представляют интерес для дальнейшего исследования димерные кумарины 7(L-452) и 8 (L-430).

Пункт 7. «Изучение влияния новых соединений на органы-мишени с использованием гистохимической и патоморфометрической оценки»

Модель асептического некроза головки бедренной кости алкогольной этиологии

В результате экспериментов, проведенных на крысах – самцах, которым в течение 11 недель вводили внутривенно 40% спирт в дозе 0,8 мг/гр. веса, выявлены признаки деструктивных поражений головки бедренной кости у 80 % животных. Головка бедренной кости имеет шаровидную форму без признаков деформации. Поверхность головки бедренной кости покрыта гиалиновым хрящом. В периферической зоне хряща дегенеративных и деструктивных изменений хондроцитов не выявлено. В зоне зрелого хряща основная масса хондроцитов находилась в состоянии выраженной деструкции. Наблюдалось большое количество клеточных форм с признаками кариолизиса и пустых клеточных лакун (рис.9). В глубокой зоне хряща отмечается развитие очагового некроза хрящевой ткани с образованием кистообразных полостей, заполненных клеточным детритом и рыхлой соединительной тканью (рис. 10). Строение субхондральной кости без выраженных изменений. Отработана модель асептического некроза головки бедренной кости алкогольной этиологии на крысах. Установлено, что хроническая (11 недельная) алкоголизация (40% этанол) вызывает развитие асептического некроза головки бедренной кости у 80 % животных.



<p>Рис. 9. Головка бедренной кости крысы после 7-недельного введения 40% этанола. В зоне зрелого хряща дистрофические изменения хондроцитов и пустые клеточные лакуны. Ув. 100. окраска гематоксилином и эозином.</p>	<p>Рис. 10. Головка бедренной кости крысы после 7-недельного введения 40% этанола. В глубокой зоне хряща очаговый некроз хрящевой ткани в виде кистообразных полостей, заполненных клеточным детритом и рыхлой соединительной тканью. Ув. 200. окраска гематоксилином и эозином.</p>
---	--

Модель тромбозмболии легочной артерии

Проведено изучение антиагрегантного и тромболитического влияния препарата тробефлин.

Эксперименты проведены на мышах, полученных из вивария ИЦиГ. Животных разбили на 2 группы - опытная и контрольная. По завершении эксперимента для гистологического анализа взяты легкие, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующей стандартной гистологической обработкой на комплексе «MICROM» «Karl Zeiss» Германия, включая заливку в парафиновые блоки, получение срезов 3 – 5 мкм и окраску гематоксилином и эозином. Оценку морфологических изменений проводили полуколичественным методом по Smiths. По 4-х бальной шкале оценивали степень тромбирования сосудов (мелких, средних и крупных), площадь геморрагических инфарктов, некрозы межальвеолярных тканей. По данной шкале 0 баллов – изменения отсутствуют; 1 балл – изменения в 25% ткани; 2 балла – 50%; 3 балла – 75%; 4 балла – 100% - тотальное поражение по всей площади среза.

В результате проведенных гистологических исследований показано, что в **контрольной группе животных** наблюдаются ярко выраженные признаки тромбозмболии долевых и сегментарных легочных артерий. На всей площади среза (100%) отмечается закупорка тромботическими массами мелких и межсегментарных ветвей легочной артерии, на 50% - закупорены долевые и сегментарные легочные артерии (табл. 1). На 50 % площади среза отмечается наличие геморрагических инфарктов, а на 25% площади среза встречаются фибриноидные некрозы межальвеолярных перегородок (рис. 11). У всех животных в легких выявляется очаговое полнокровие центральных отделов легких, чередующееся с небольшими участками ателектазов. Наблюдается периваскулярный отек с кровоизлияниями, сужение просветов сегментарных бронхов (выражена складчатость слизистой). В нижних отделах легких наблюдается эмфизематозное расширение терминальных бронхиол и альвеол (рис. 12).

В группе животных, получавших тробефлин, отмечается выраженная положительная динамика патологического процесса по сравнению с животными контрольной группы. В 2 раза уменьшилась площадь мелких тромбированных сосудов, на 25% уменьшилась площадь тромбирования междолевых и сегментарных ветвей легочной артерии (табл. 3).

Таблица 3. Полуколичественная оценка тромбозмболитических осложнений.

параметры \ группы	м/с	к, с/с	г/и	некрозы
Контроль с тромбозмболией	4,0±0	1,93±0,25	2,0±0,31	1,57±0,14
Тробефлин	2,11±0,2***	1,44±0,18	0,33±0,17**	0,55±0,18*
АСК	2,25±0,18***	1,75±0,3	0,83±0,24*	0,75±0,25*

м/с – мелкие кровеносные сосуды; к,с/с – крупные и средние кровеносные сосуды

г/и – геморрагический инфаркт;

*p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 относительно контрольной группы

На 73 % уменьшилась площадь геморрагических инфарктов и на 65 % - сократилась площадь некрозов межальвеолярных перегородок по сравнению с животными контрольной группы, показания которой приняты за 100% (рис. 13). По сравнению с животными референсной группы отмеченные изменения менее выражены и статистически недостоверны.

У животных группы сравнения, получавших АСК, отмечается статистически достоверное уменьшение площади тромбирования мелких сосудов, а также площади геморрагических инфарктов и некрозов межальвеолярных перегородок по сравнению с контрольной группой. Как и в группе животных, получавших тробефлин, наблюдаются очаговый периваскулярный отек тканей с диапедезными

кровоизлияниями и очаговое эмфизематозное расширение терминальных бронхиол и альвеол.

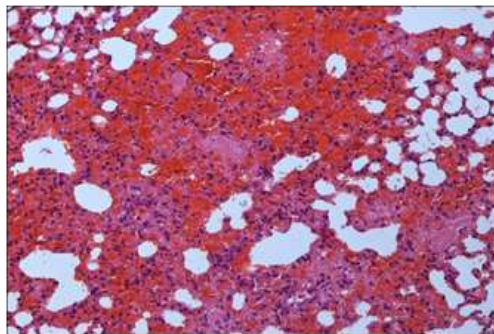
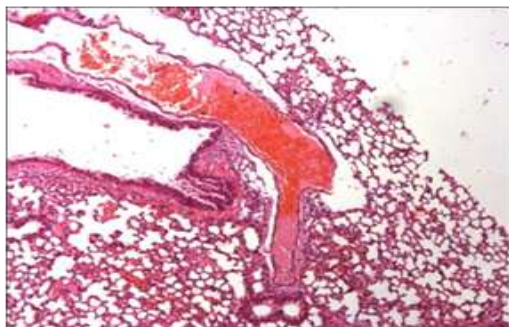


Рис. 11. Легкое контрольного животного. Тромб в просвете долевого сосуда. Мелкие артерии закупорены эритроцитами и фибрином. Окраска гематоксилин - эозин. Ув. 200.

Рис. 12. Легкое контрольного животного. Геморрагический инфаркт, просветы эмфизематозно расширены. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

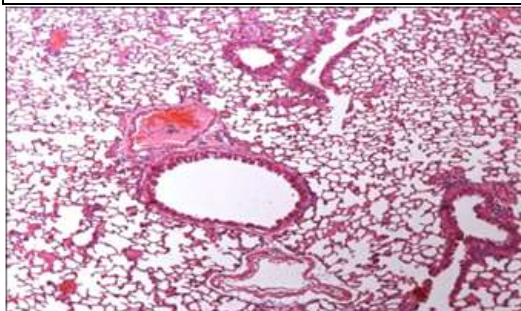


Рис.13. Легкое животного, получавшего тробефлин. В просвете мелких артерий и капилляров видны массы фибрина. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

Таким образом, инъекционная форма антиагрегантного препарата тробефлин аналогично аспирину проявляет антиагрегантную активность, уменьшая площадь тромбирования мелких сосудов, площади геморрагических инфарктов и некрозов межальвеолярных перегородок

Пункт 8. «Оценка фармакокинетических параметров перспективных препаратов-кандидатов»

Проведена отработка методики для оценки фармакокинетических параметров и абсорбции лекарственных веществ (на примере комплекса альбендазола с арабиногалактаном) *in vitro* через барьер клеток Caco-2. Клетки карциномы кишечника Caco-2 морфологически и функционально похожи на барьерный эпителий кишечника и успешно применяются для оценки проницаемости и абсорбции в кишке человека, а также для изучения активного транспорта веществ. По результатам предварительных экспериментов отработана методика культивирования клеточной культуры Caco-2 на мембранах Transwell, проведены измерения конфлюентности клеточного монослоя и определение цитотоксичности агентов для выявления диапазона рабочих концентраций.

Пункт 9. «Фармакологический скрининг вновь синтезированных соединений»

зучена фармакологической активности изофталамидных производных 1, 2, 3, 4 и диэтилового эфира 2-гидрокси-5-диэтиламиноацетида-4,6-диметилизофталевои кислоты на антигипертензивную и антиаритмическую активность (Красноярский технический университет, кафедра химии, проф. Тобис М.С.).

Определение биологической активности исследуемых веществ проведено на нормотензивных, наркотизированных тиопенталом натрия (в дозе 30 мг/кг внутривенно) половозрелых крысах самцах массой 190-220г. Изучение антиаритмической активности проведены при внутривенном введении агентов в различных дозах. Аритмия вызывается путем однократного введения в бедренную вену 10% раствора CaCl₂ в дозе 250 мг/кг или адреналина гидрохлорида (АГ) в дозе 0,3 мг/кг. Данные дозы являются летальными для крыс в 100% случаях. Запись ЭКГ произведена в течение 10 мин. ЭКГ регистрирована во втором стандартном отведении на приборе фирмы «LabLinc V» model v75-11. Оценена длительность интервалов RR, PQ, QRS, QT, зубца P; амплитуду зубцов P, T, R. Определение параметров артериального давления проведено в остром эксперименте путем введения канюли в сонную артерию.

На основании проведенного скрининга можно сделать следующие выводы:

Соединение №1: 5-amino-2-hydroxy-4,6-dimethyl-N1,N3-diphenylisophthalamide антиаритмической и антигипертензивной активности не проявило.

Соединение № 2: 5-amino-N1,N3-bis(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalamide не проявило антиаритмической активности на хлоридкальциевой аритмии, но проявляет эффект в дозе 0,5 мг/кг на модели адреналовой аритмии, вызывая восстановление ЭКГ в 50% животных. Кроме того, показано, что соединение в дозе 0,45мг/кг проявляет гипотензивный эффект, снижая давление у крыс более, чем на 20%.

Соединение № 3: 5-amino-N1,N3-bis(4-bromophenyl)-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalamide - антиаритмической и антигипертензивной активности не проявило.

Соединение №4: 5-amino-2-hydroxy-4,6-dimethyl-N1,N3-dip-tolylisophthalamide – не проявило активность на модели хлоридкальциевой аритмии, но в дозе 4 мг/кг проявляет антиаритмический эффект на адреналовой аритмии, вызывая восстановление ЭКГ в 70% животных. Исследования влияния агента на артериальное давление крыс показало, что введение агента в дозе 0, 5мг/кг оказывает гипотензивный эффект и снижает давление более чем на 20%.

Для диэтилового эфира 2-гидрокси-5-диэтиламиноацетида-4,6-диметилизофталево́й кислоты биологической активности не обнаружено.

Таким образом, для дальнейших исследований в качестве антиаритмиков и гипотензивных агентов из выше представленных соединений перспективными агентами являются (2) и (4)

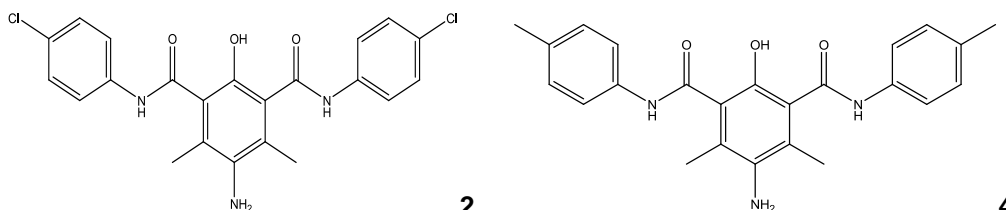


Рис.14

Из ФГБУН ИОЭБ СО РАН (г. Улан – Уде)

Проведены исследования на токсичность и противовоспалительную активность 8 образцов растительных сухих экстрактов и сборов: № 1 – *Teloxys austata* (семена); № 2 – *Bergenia crassifolia*; № 3 - *Teloxys aristata* (надземная часть); № 4 – *Rubia tipeterium*; № 5 – *Resine lacca*; № 6 – сбор № 1 (*Rubia* + *Resine* + *Bergenia*); № 7 – Сбор №2 (*Rubia* + *Teloxys* + *Bergenia*) – надземная часть; № 8 – Сбор №3 (*Rubia* + *Teloxys* + *Bergenia*) – семена.

Показано, что фитосборы относятся к 4 классу малотоксичных веществ. Установлено, что только сухие экстракты № 3 - *Teloxys aristata* (надземная часть), № 4 – *Rubia tipeterium* и № 5 – *Resine lacca* проявляют незначительную противовоспалительную активность.

Программа ОХНМ РАН. Проект 5.9.» Медицинская химия»

Пункт 5.9.3. *«Химическая модификация природных биологически активных соединений, анализ взаимосвязи структура-активность и отбор потенциально значимых для медицины агентов»*

Исследованы противовоспалительные свойства ряда синтезированных комбретастатинов на воспаление, индуцированное гистамином и конканавалином А. Показано, что β-аминовинилкетоны с пирролидиновым, пиперидиновым и морфолиновым остатками снижают величину отёка в среднем в 1.5 раза относительно контроля. При этом их эффект не имеет достоверных различий с таковым у индометацина (1.4 раза против контроля). Соединения с пиперидиновым и морфолиновым фрагментами не проявляют противовоспалительной активности.

Исследование конканавалинового воспаления свидетельствует о том, что β-аминовинилкетоны с пирролидиновым, пиперидиновым и морфолиновым остатками не оказывают какого-либо эффекта на воспаление, индуцированное конканавалином А, тогда как соединения с пиперидиновым и морфолиновым фрагментами проявляют тенденцию к стимуляции действия этого лектина. В отличие от производных комбретастатина, референсный препарат диклофенак достоверно подавляет воспалительную реакцию.

Сравнение результатов двух экспериментов показывает, что исследованные β-аминовинилкетоны модифицируют воспалительные реакции в тканях, возможно, за счет непосредственного влияния на проницаемость сосудистой стенки для клеточных участников воспалительной реакции. Вместе с тем, нельзя исключить их регулирующее влияние на клеточные и гуморальные факторы воспаления. В частности, можно предположить, что виниламины с пиперидиновым и морфолиновым фрагментами активируют тучные клетки и способствуют повышению адаптивного иммунитета. β-Аминовинилкетоны с пирролидиновым, пиперидиновым и морфолиновым остатками, по-видимому, воздействуют на иные эффекторные клетки воспаления.

Программа фундаментальных исследований Президиума РАН

Проект 8.9. *«Разработка научных основ получения биологически активных веществ на основе нитропроизводных мочевины и природных соединений различных классов»*

Для тестирования на биологическую активность были предоставлены следующие производные нитромочевины:

1. анилиновая соль динитромочевины (АДНМ)
2. нитро-3-фенилмочевина (НФМ)
3. нитросемикарбазон ванилальдегида (НСКВ)

Изучение антиаритмического эффекта оценивалось по степени восстановления параметров ЭКГ при введении веществ, вызывающих аритмию на фоне исследуемых агентов. Для оценки антиаритмического эффекта использовались две стандартные модели вызванной аритмии. 1- введение хлорида кальция в летальной дозе 250 мг/кг. 2- введение летальной дозы адреналина

Исследование антиаритмической активности проводили в дозах 5, 0,5, и 0,05мг/кг.

В ходе исследования выяснено, что анилиновая соль динитромочевины показывает хорошую антиаритмическую активность в дозе 5 мг/кг на хлоридкальциевой аритмии. В дозе 0,5 мг/кг наблюдалось выживание 50% крыс из группы, а в дозе 0,05мг/кг антиаритмическая активность не выявлена. Исследования агента на адреналиновой аритмии не выявило никакой активности.

Соединение нитро-3-фенилмочевина не проявляет антиаритмической активности ни на одной из моделей аритмий. Нитросемикарбазон ванилальдегида не показывает активность на хлоридкальциевой аритмии, но модели адреналиновой аритмии показал хорошую активность в дозе 0,5 мг/кг. В дозах 5мг/кг и 0,05мг/кг восстановление ЭКГ не происходило.

Программа фундаментальных исследований Президиума РАН № 5.

«Фундаментальные науки – медицине»

Проект ФНМ-39. «Разработка антигиперхолестеринимических и гипогликемических средств на основе химически трансформированных индивидуальных растительных метаболитов»

Пункт 1. «Проведение исследования по изучению специфической активности на SPF животных линии *Agouti yellow* с генетически обусловленной склонностью к ожирению перспективных производных берберина»

В результате проведенного биохимического исследования сыворотки крови мышей линии C57Bl/6J-A^y, получавшим вещества BS-76 и BS-145, было установлено, что соединение BS-76 в дозе 100 мг/кг достоверно снижает уровень холестерина, глюкозы, липопротеидов низкой и высокой плотности, тем самым проявляя выраженный гиполипидемический эффект. Соединение BS-145 в дозе 100 мг/кг проявило только гипогликемическое действие (таблица 3).

Таблица 3. Биохимические показатели сыворотки мышей линии C57Bl/6J-A^y, получавших соединения BS-76 и BS-145, а также контрольных групп.

Соединения	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	ЛПВП, мг/дл	ЛПНП, мг/дл
BS-76, 100 мг/кг	4,92±0,19*	1,83±0,19* [#]	4,61±0,76*	132,63±4,81* [#]	6,76±1,956* [#]
BS-145, 100 мг/кг	5,56±0,28 [#]	1,18±0,05 [#]	5,84±0,47*	151,54±9,52 [#]	29,52±4,55 [#]
C57Bl/6J-A ^y	5,63±0,25 [#]	1,13±0,11 [#]	7,72±0,47 [#]	173,21±12,05 [#]	27,66±3,21 [#]
C57Bl/6J (генетич. контроль без ожирения)	3,27±0,25	0,63±0,13	4,98±0,33	97,10±9,48	12,98±2,19

*p<0,05 по отношению к C57Bl/6J-A^y
[#] p≤0,05 по отношению к C57Bl/6J

Пункт 2. «Оценка фармакокинетических особенностей комплексов арабиногалактана с гипотензивными препаратами»

Комплекс получен твердофазным способом (Институт химии твердого тела СО РАН,), путем совместной механической обработки Нифедипина (Sigma) и арабиногалактана из *Larix sibirica* (Иркутский институт химии СО РАН, чистота >99,5%) в ротационной мельнице BM-1.

После однократного внутрижелудочного введения кровь для анализа отбирали из хвоста (200-250 мкл) каждые 30 мин. в течение 5 часов. Кровь центрифугировали для получения сыворотки. Затем образцы сыворотки анализировали на масс-спектрометре Agilent 6410 QQQ (Agilent Technologies, USA).

По результатам проведенного анализа концентрации НФ в крови обеих экспериментальных групп была построена фармакокинетическая кривая (рис. 15).

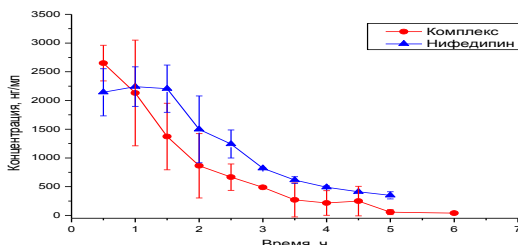


Рис. 15. Фармакокинетическая кривая нифедипина в дозе 3,5 мг/кг и комплекса НФ:АГ 1:10 в дозе 35 мг/кг после однократного перорального введения

Установлено, что концентрации НФ, введенного в свободной форме и в виде комплекса с АГ, отличаются друг от друга во всех временных точках. Выбрано производное берберины BS-76, проявляющее наиболее выраженный гиполипидемический эффект. При изучении фармакокинетики комплекса нифедипина с арабиногалактаном выявлено отличие комплекса от чистого нифедипина, заключающееся в более длительном выведении (в течение 6 часов) нифедипина из крови животных.

Программа фундаментальных исследований Президиума РАН №24

Проект 24.63. «Комплексы и конъюгаты природных гликозидов, полисахаридов – основа создания наноструктурированных лекарственных препаратов»

«Механохимический синтез и изучение влияния длительного введения комплекса ацетилсалициловой (АСК) кислоты с арабиногалактаном (АГ) на слизистую желудка крыс. Оценка фармакологической активности комплекса ибупрофена с арабиногалактаном (ИБ:АГ)»

Комплексы синтезированы механохимическим способом в Институте химии твердого тела и механохимии СО РАН и охарактеризованы физико-химическими методами. Полученные комплексы имеют соотношение по массе 1:10 (АСК :АГ и ИБ :АГ). Установлена безопасность длительного 30 –ти дневного внутрижелудочного введения комплекса **ацетилсалициловой кислоты с арабиногалактаном** в дозе 500 мг/кг(содержание АСК =46 мг/кг), тогда как АСК в эффективной дозе 50 мг/кг оказывает выраженное ульцерогенное действие на слизистую оболочку желудка и, возможно, тонкой кишки. Показано, что комплекс аспирина с арабиногалактаном в весовом соотношении 1:10 обладает аналогичной АСК эффективностью. Показано, что комплекс **ибупрофена с арабиногалактаном** в дозах 200 и 400 мг/кг (20 и 40 мг/кг ибупрофена, соответственно) проявляет выраженную противовоспалительную и анальгетическую активность, тогда как чистый ибупрофен проявлял такой эффект только в дозе 40 мг/кг. Достоверное антиагрегантное действие комплекс ИБ:АГ проявлял лишь в дозе 400 мг/кг, аналогично чистому ибупрофену в эквивалентной дозе 40 мг/кг.

Программа фундаментальных исследований с НАН Беларуси

Проект 23. *«Синтетические трансформации высших терпеноидов как путь создания перспективных препаратов»*

Изучены цитотоксические свойства фторсодержащих конъюгатов 2-ацилциклопентан-2,3-диононов с растительными метаболитами – бетулиновой и бетулоновой кислотами (синтезированы в ИБОХ НАН Беларуси) в сравнении с базовыми соединениями – бетулоновой и бетулиновой кислотами.

Наибольшую цитотоксичность по отношению к лимфоидным опухолевым клеткам МТ-4 и клеткам моноцита человека U-937 проявляют амиды бетулиновой кислоты **ВТНФА, ВТНФВА** (таблица 4).

Обнаружено, что цитотоксическая активность у исследуемых соединений по отношению к лимфоидным опухолевым клеткам СЕМ-13 и МТ-4 ниже, чем у бетулиновой кислоты. Влияние амидного заместителя проявляется при сравнении цитотоксичности амидов бетулиновой кислоты **ВТНФА, ВТНФВА** (4-фторфениламинопроизводного и 4-фторбензиламинопроизводного) на клетках МТ-4 или соответствующих амидов бетулоновой кислоты на клетках U-937. Введение аминокислотной функции в положение С(3) (соединения **ВТРФС-1** и **ВТРФС-2**) приводит к заметному увеличению цитотоксической дозы по отношению ко всем трем типам опухолевых клеток (по сравнению с бетулиновой кислотой).

Таблица 4. Цитотоксическая активность фторсодержащие производные бетулиновой и бетулоновой кислот в тесте МТТ

Шифр	Структурная формула	СЕМ-13	МТ-4	U-937
ВТНФА		28±2.85	9.5±1.67	3.2±1.67
ВТНФВА		50±1.22	41±6.48	6.1±3.14
ВТФА		42±1.47	32±5.72	6.7±2.66
ВТФВА		35±3.53	36±3.89	24±5.11
ВТРФС-1		41±2.19	53±7.35	22±4.54
ВТРФС-2		33±3.62	33±7.25	17±5.56
Бетулоновая кислота		32.5±2.8	44.4±4.6	26.5±1.9
Бетулиновая кислота		4.0±0.8	2.8±0.7	4.5±0.2

На основании представленных результатов сделан вывод о высокой перспективности фторфенильных производных бетулиновой кислоты ВТНФА и ВТРФС-1 как противовоспалительных агентов.

Проект СО РАН № 10. «Изучение безопасности и совместимости тканей с поверхностью имплантантов, обработанных электронно-ионно-плазменными технологиями»

Оценка биосовместимости и атравматичности опытных образцов материалов, обработанных электронным пучком после имплантации (проведение испытаний на животных).

Для оценки биосовместимости и атравматичности опытных образцов материалов, обработанных электронным пучком после имплантации было предоставлено 12 образцов.

Проведены испытания для пластин аппарата чрескостного остеосинтеза следующих образцов: ВТ 6+ ЭП, ВТ 6+Zr, ВТ 6+Zr. + ЭП, ВТ 1-0+ ЭП, ВТ 1-0+ Zr, ВТ 1-0+ Zr+ ЭП, 12x18H10T+ ЭП, 12x18H10T+ Zr, 12x18H10T+ Zr+ЭП, CoCrMo+ЭП, CoCrMo+Zr, CoCrMo+Zr+ЭП

Проведённые предварительные исследования по имплантации опытных образцов имплантов крысам, показали, что на протяжении всего эксперимента (30 дней) общее состояние животных, масса тела, температура тела, параметры периферической крови оставалось в норме без изменений. На основании гистоморфологического анализа тканей, забранных в месте имплантации отрицательного воздействия также не обнаружено. Для всех животных в месте введения имплантации пластин не выявлено признаков перифокального воспаления и остеомиелита на гистологических срезах.

Проект СО РАН № 19. «Создание антигельминтных препаратов нового поколения на основе методов супрамолекулярной химии и комплексное исследование механизмов их действия»

Проведено гистоморфологическое исследование антигельминтного действия албендазола (АБЗ) и его композиции с арабиногалактаном (АГ) в массовом соотношении 1:10

На фоне описторхозной инвазии у животных в паренхиме выявлены обширные очаги пролиферации желчных капилляров с признаками тканевого и клеточного атипизма, инфильтрированные лимфоцитами и эозинофилами.

Стенки желчных протоков резко утолщены за счет интраканаликулярного фиброза, выстланы активно пролиферирующим высоким призматическим эпителием. В частности, в контрольной группе выявляется мелкоочаговая гидropическая дистрофия гепатоцитов, единичные фокальные и моноцеллюлярные некрозы в паренхиме (рис. 16), признаки гемосидероза, свидетельствующие о нарушении пигментного обмена и наличии холестаза.

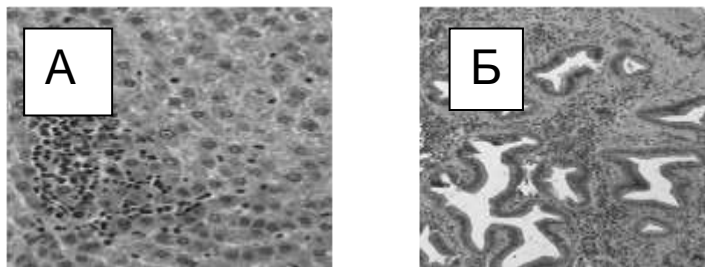


Рис.16. Гистологическая картина печени контрольной группы животных. А. Мелкоочаговый некроз и ядерный полиморфизм гепатоцитов. Б. Проплиферация эпителия долевого желчного протока с признаками тканевого и клеточного атипизма. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

У животных, получавших албендазол (доза 6х50 мг/кг), выражены признаки токсического поражения печени, а именно, крупноочаговая гидропическая дистрофия, дисплазия и множественные некрозы гепатоцитов (рис. 17). В теле гельминтов, найденных в желчных протоках, отмечаются деструктивные процессы в органах размножения в виде их расширения, вакуолизации и некроза (рис. 17), что свидетельствует о необратимых повреждениях репродуктивной системы гельминта.

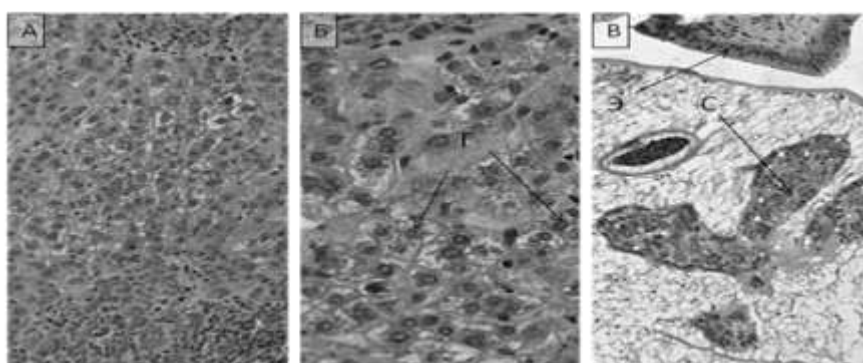


Рис. 17. Гистологическая картина печени животных, обработанных альбендазолом в дозе 6Х50 мг/кг. А. Выражены признаки токсического повреждения: очаговая гидропическая дистрофия гепатоцитов. Б. Дистрофия и дисплазия гепатоцитов. Г – ядра гепатоцитов. Б. В желчном протоке найден гельминт с разрывом семенника. С – семенник, Э – эпителий желчного протока. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

В отличие от группы, обработанной албендазолом, животные, получившие композицию албендазола и арабиногалактана (А:АГ 1:10) в той же дозе (6х50 мг/кг) не обнаруживают признаков токсического поражения гепатоцитов. Гепатоциты характеризуются однородностью, дисплазия и деструктивные процессы не выражены (рис. 17). В синусоидах выявляется большое количество купферовских клеток с признаками повышенной активности. У гельминтов в желчных протоках видны более выраженные деструктивно-некротические изменения в органах размножения, по сравнению с животными, обработанными только албендазолом. Репродуктивные органы гельминтов гипертрофированы, очаги размножения в них сочетаются с некрозами клеток, ярко выражен отек (рис. 17), что свидетельствует о большей фармакологической активности комплексов АБЗ и АГ, чем исходного албендазола в отношении паразитов печени *O.felineus*.

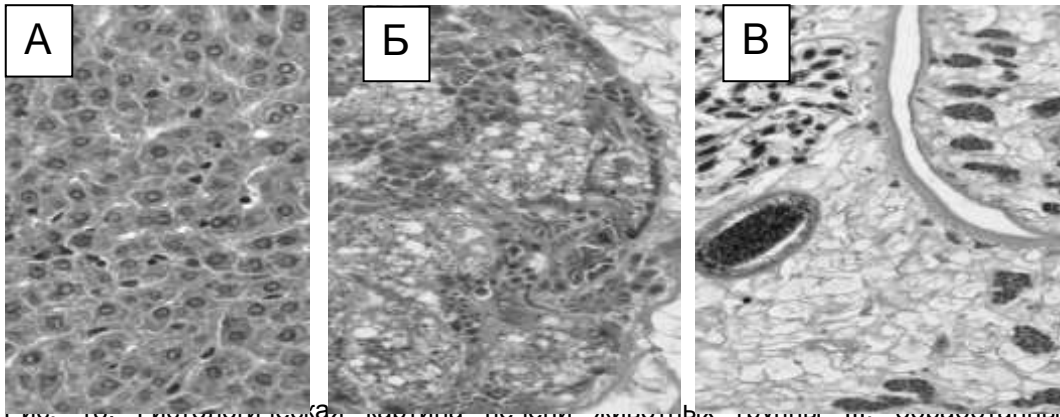


рис. 18. Гистологическая картина печени животных группы III, обработанных композицией А:АГ.

Гепатоциты характеризуются однородностью, дисплазия и деструктивные процессы не выражены (рис.18). Видны двухъядерные гепатоциты, в просвете синусоидов увеличенные купферовские клетки. Б. Деструктивно некротические изменения в семенниках гельминта. В. Отек и некроз клеток в репродуктивных органах гельминта. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Таким образом, при сравнительном исследовании албендазола и его композиции с арабиногалактаном (1:10) *in vivo* на модели экспериментального описторхоза на хомьяках *M. auratus* на основании проведенного гистоморфологического анализа можно сделать заключение, что комплексы АБЗ и АГ (1:10) не вызывает токсического повреждения гепатоцитов, в отличие от официального АБЗ. Кроме того, комплексы АБЗ и АГ проявляют более высокую фармакологическую активность, чем исходный АБЗ по отношению к взрослой особи *Opisthorchis felineus*.

Проект СО РАН № 21. «Исследование закономерностей и тенденции развития самоорганизующихся систем на примере вебпространства и биологических сообществ»

Совместно с сотрудниками ИДСТУ СО РАН написано программное обеспечение, позволяющее расшифровывать записи электрокардиограммы (ЭКГ) программного комплекса Labview и переводить в формат, необходимый для анализа и получения заданных параметров.

С помощью данной программы проведены исследования по обработке данных ЭКГ крыс, полученных ранее.

Проект СО РАН № 41. «Поиск и создание новых гепатопротекторных препаратов на основе природных тритерпеноидов для коррекции токсического и лекарственного поражения печени»

Осуществлен синтез серии новых ацетиленовых производных бетулоновой кислоты (БК) с разнохарактерными заместителями при атоме углерода тройной связи. Показано, что введение аминопропаргильных группировок (реакцией Манниха) в структуру амида БК приводит к появлению значимой спазмолитической активности, не характерной для тритерпеноидной части молекулы. При этом у оснований Манниха в низкой дозе 20 мг/кг сохраняется умеренная против-воспалительная активность и антихолестазные свойства. Введение триазольных фрагментов в структуру ацетиленового заместителя в амиде БК снижает против-воспалительную активность, а также, весьма вероятно, потенциальную токсичность и гепатопротекторную активность соединений по сравнению с исходным пропаргиламидом БК. Спазмолитическая активность у триазольных производных не прогнозируется.

С целью подтверждения наличия у оснований Манниха спазмолитической активности проводили серию опытов *in vivo* и *ex vivo*. В первом случае использовали модель тетрациклинового поражения печени, которая характеризуется функциональным холестазом (нарушением оттока желчи по желчным капиллярам и протокам) и умеренным воспалением ткани печени при отсутствии выраженного цитолиза и некроза гепатоцитов. Применение спазмолитиков при холестатических нарушениях способствует увеличению желчеотделения и улучшению эвакуаторной функции печени. Показано, что в условиях гепатотоксичности, вызванной высокими дозами тетрацилина, аминокпропаргильные производные БК проявляют значимое антихолестазное действие в дозе 50 мг/кг, снижая в 1,2-2,0 раза активность щелочной фосфатазы. Для получения прямых доказательств нами были проведены дополнительные эксперименты *ex vivo* на модели изолированной кишки крыс. Для этого часть подвздошной кишки, взятой сразу после забоя животного, инкубировали в растворе Рингера-Локка с пропаргиламинами БК при температуре 37 °С в течение 5 минут в концентрациях 1×10^{-3} , 1×10^{-4} и 1×10^{-5} . Установлено, что пропаргиламины БК (**3a**) и (**3d**) в концентрации 10^{-4} уменьшают силу сокращений кишки в 5,4 и 5,1 раз относительно фоновых значений, тогда как эталонные спазмолитики дротаверин (Но-Шпа) и тропикамид - соответственно в 3,3 и 1,1 раз (рис.19). Таким образом, основания Манниха (**3a**) и (**3d**) превосходят по спазмолитической активности эталонные препараты в 1,5– 4,5 раза. Эффективность производных (**3b**) и (**3c**) в полтора раза ниже, чем у дротаверина, но в два раза выше, чем у тропикамида (рис. 19). Сила сокращений, г

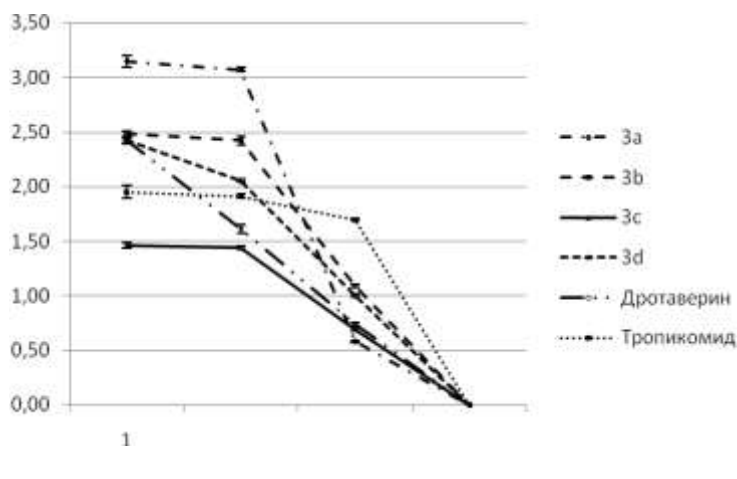


Рис. 19. Концентрационная зависимость спазмолитического эффекта оснований Манниха (**3a-d**) в сравнении с дротаверином и тропикамидом на изолированной подвздошной кишке крысы.

Проект СО РАН № 51

«Исследование метаболитов морского и растительного происхождения – научная основа разработки важных лекарственных препаратов»

Исследовался регенераторный эффект гелевой формы высокомолекулярного комплекса каппа-карагинан ВМ:хитозан ВМ 10:1 в/в на моделях ожоговых и лоскутных ран кожи. Активность комплекса сравнивалась с активностью образующих его полисахаридов (каппа-карагинана и хитозана). Установлено, что в модели лоскутных ран кожи при отсутствии видимого воспалительного процесса хитозан, каппа-карагинан и их комплекс ускоряют регенерацию и сокращают сроки восстановления кожи. В течение первых 8 суток ускорение заживления полисахаридами и их комплексом обеспечивается не только за счет их регенеративной, но и анти-экссудативной активности. В дальнейшем, с 10 по 14 сутки, оба полисахарида и их комплекс оказывают заметный стимулирующий эффект на эпителизацию рубцов по сравнению с контролем, при этом соответствующий эффект хитозана выше, чем у каппа-карагинана (рис. 20).

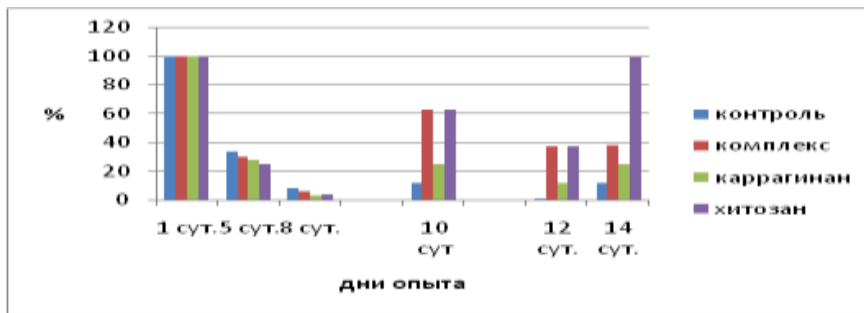


Рис. 20. Динамика заживления лоскутных ран кожи крыс в %. 1 – 8-е сутки - площадь струпа в % от исходного размера, 10-е сутки - % животных с зарубцевавшейся раной относительно общего числа животных в группе, 12 – 14-е сутки - % животных с полным заживлением раны относительно общего числа животных в группе

Ожоговые раны кожи наносили концентрированной серной кислотой. Особенностью ожоговых ран является образование грубого некротического струпа, под которым идет процесс заживления. Установлено, что в этот период (с 1 по 17 день) комплекс **хитозан:каппа-каррагинан** не оказывает существенного влияния на скорость заживления ожоговых ран. Индивидуальные полисахариды в тот же период тормозят заживление: у животных этих групп площади раневой поверхности были в 1,5- 2 раза больше чем в контроле. Однако к 17-ым суткам разница с контролем и в этих группах нивелируется (рис. 21).

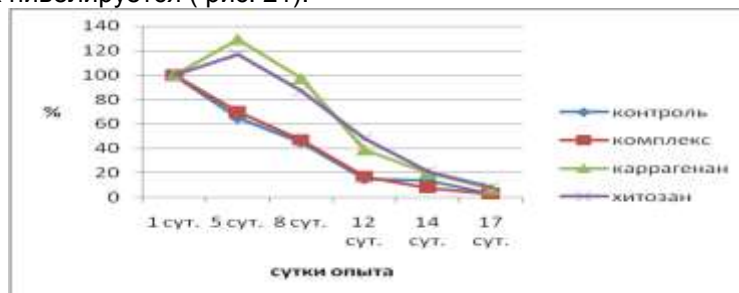


Рис. 21. Динамика уменьшения площади струпа ожоговых ран кожи (в % от исходной площади ожога в группе).

Отрицательное влияние хитозана и каппа-каррагинана предположительно связано со стимулирующим эффектом полисахаридов на фагоцитирующие клетки, утилизирующие на этом этапе раневого процесса продукты некроза с выделением провоспалительных реактивных метаболитов. Кроме того, хитозан и каппа-каррагинан способны непосредственно взаимодействовать с Toll-like рецепторами лейкоцитов, активирующими про-воспалительный сигнальный путь NF-κB. В этой связи обращает на себя внимание отсутствие подобного эффекта у комплекса хитозан: каппа-каррагинан.

Таким образом, на модели лоскутных ран кожи установлено, что водорастворимый комплекс **хитозан:каппа-каррагинан** обладает умеренным ранозаживляющим эффектом. В условиях химического ожога кожи показано, что комплекс, в отличие от образующих его хитозана и каппа-каррагинана, не задерживает, но и не стимулирует темп естественной регенерации. Для усиления терапевтического эффекта водорастворимого комплекса рекомендуется модифицировать лекарственную форму с целью достижения его более продолжительного контакта с раневой поверхностью.

Проект СО РАН №108 «Нетрадиционные способы введения веществ в организм и физические методы модифицирования их свойств»

Проведены исследования анальгетической активности наноаэрозоля индометацина, бутадiona, диклофенака натрия, полученного методом гомогенной нуклеации

пересыщенным паром, позволяющего получать наночастицы размером от 20 - 220 нм с высокой концентрацией и стабильностью.

Для оценки анальгетической активности наноаэрозольной формы НПВС использовали стандартную модель: тест висцеральной боли «уксусные корчи» («УК»). «УК» вызывали в/б введением уксусной кислоты (0,75%, по 0,1 мл/мышь), болевую реакцию оценивали по количеству корчей с 5 по 8 мин. после введения уксусной кислоты. Процент угнетения болевой реакции (УБР) рассчитывали по формуле: $100\% \cdot (A-B)/A$, где А- среднее количество судорог в контрольной группе, В- среднее количество судорог в тестируемой группе.

Для ингаляции использовали стеклянные камеры для одного животного, таким образом, что в потоке аэрозоля находился только его нос.

С целью достоверности проявления активности наноаэрозольной формы НПВС, проведены исследования по оценке обнаружения эффекта при внутрижелудочном способе введения в дозах, приближенных к ингаляционным. Результаты сравнительных исследований приведены в таблицах.

Предварительно в отдельной серии экспериментов оценивали эффективность индометацина при внутрижелудочном способе введения в диапазоне доз от 0,002 мг/кг до 20 мг/кг. Показано, что индометацин проявляет анальгетическую активность только в дозе 20 мг/кг.

При исследовании анальгетической активности наноаэрозольной формы индометацина установлено, что значимый, по сравнению с контролем, анальгетический эффект обнаружен после ингаляции наноаэрозоля в дозах $1,5 \times 10^{(-2)}$ и $5,9 \times 10^{(-4)}$ мг/кг. При ингаляции дозы $1,5 \times 10^{(-2)}$ мг/кг отмечается более высокая активность по сравнению с индометацином, введённым внутрижелудочно. В ингаляционной дозе $5,9 \times 10^{(-4)}$ мг/кг анальгетический эффект был аналогичный, введённому индометацину внутрижелудочно в дозе 20 мг/кг (таблице 5).

Таблица 5. Анальгетический эффект индометацина при ингаляционном способе введения на модели «уксусные корчи»

Эффект	Контроль	Индометацин, мг/кг			
		внутрижелудочно	аэрозольная форма		
			20	$1,5 \times 10^{(-2)}$	$5,9 \times 10^{(-4)}$
Кол-во актов, шт.	10,6±1,7	7,8±1,6	3,4±0,9*#	5,9±0,7*	13,5±1,8*#
Кол-во актов, %	100	73	32	55	173
Эффект, %	0	27	68	45	-73

* $p < 0.05$ достоверно относительно контроля; # $p < 0.05$ достоверно относительно референса (индометацин 20 мг/кг)

Таким образом, введение ингаляционным способом индометацина позволяет значительно повысить его активность при снижении дозы в 10^5 раз.

В следующих сериях экспериментов проведено изучение анальгетической активности разных форм доставки бутадiona. В ходе проведённых исследований определены эффективные дозы бутадiona, как при внутрижелудочном, так и при ингаляционном введении. Результаты исследований в таблице 6.

Таблица 6. Анальгетический эффект бутадiona при ингаляционном способе введения на модели «уксусные корчи»

Эффект	Контроль	Бутадion, мг /кг			
		внутрижелудочн о	аэрозольная форма		
			50	$2,0 \times 10^{(-6)}$	$1,4 \times 10^{(-4)}$
Кол-во актов, шт.	14,2±1,2	7,6±1,3*	15,1±1,4	5,7±2,1*	6,0±1,4*
Кол-во актов, %	100	53	130	49	52
Эффект, %	0	47	-30	51	48

* $p < 0.05$ достоверно относительно контроля

В частности, достоверный по сравнению с контролем и аналогичный референсному препарату, наблюдался анальгетический эффект при ингаляции наноаэрозоля бутадиона в дозах 1.4×10^{-4} (* $p < 0.05$) и 1.3×10^{-3} (* $p < 0.05$).

Таким образом, введение бутадиона в виде ингаляции позволяет повысить активность препарата при снижении его дозы в 10^5 раз по сравнению с внутривенным введением.

Изучено влияние разных форм доставки диклофенака натрия на проявление анальгетического эффекта. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Анальгетический эффект диклофенака натрия при ингаляционном способе введения на модели «уксусные корчи»

Эффект	Контроль	Диклофенак натрия, мг/кг			
		внутрижелудочно	аэрозольная форма		
			10	$2,1 \times 10^{(-6)}$	$1,2 \times 10^{(-3)}$
Кол-во актов, шт.	11,5±1,9	4,6±1,1*	4,7±1,6*	8,9±1,6	6,6±0,7
Кол-во актов, %	100	40	41	77	57
Эффект, %	0	60	59	23	43

Установлена эффективная доза диклофенака натрия при внутрибрюшинном введении, при которой наблюдался высокий анальгетический эффект. Она составила 10 мг/кг.

Для наноаэрозольной формы диклофенака натрия обнаружен достоверный анальгетический эффект в дозе $2,1 \times 10^{(-6)}$ мг/кг по сравнению с контролем и аналогичное действие диклофенака натрия, введённого внутривенно. При ингаляции диклофенака натрия в более высоких дозах $1,2 \times 10^{(-3)}$ и $2,1 \times 10^{(-3)}$ мг/кг наблюдается проявление анальгетического действия, сопоставимого с эффектом внутривенного введения. Эффективность аэрозольной доставки диклофенака натрия в проявлении свойств, как и в случае с индометацином, бутадионом, как минимум, на несколько порядков выше, чем при внутривенном введении.

ГОС контракт ФЦП № 16.522.12.2001 «Проведение сертификационных доклинических испытаний лекарственной субстанции противотуберкулезного препарата изониазида на основе окисленного декстрана («Декстразид») для фармацевтической промышленности»

Проведены доклинические исследования (острой, хронической, специфической токсичности) на крысах и кроликах по стандартам GLP. Оформлены СОПы и отчёт, доказана безвредность препарата при длительном введении. В отличие от применяемого изониазида, новая форма препарат не обладает гепатотоксичностью.

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 12 статей, 6 тезисов докладов, получено 2 патента.

Всего в лаборатории 17 сотрудников (2- д.б.н., 1-д.м.н., 5 - к.б.н.).

Неструктурный отдел химии материалов

Руководитель - д.х.н. В.В. Шелковников

Лаборатории органических светочувствительных материалов

Заведующий лабораторией д.х.н. В.В. Шелковников

Программа V.45. «Научные основы создания новых материалов с заданными ими свойствами и функциями, в том числе высокочистых и наноматериалов»

Проект № V.45.3.10 «Разработка методов синтеза органических и гибридных соединений для создания новых функциональных наноструктурированных материалов»

Пункт 3. «Разработка методов синтеза новых флуорофоров и фотохимически активных соединений для сенсорных, оптоэлектронных и биохимических приложений. Синтезы хромофоров ряда пирилоцианинов, полифторхалконов, красителей ксантенового и тиоксантенового ряда»

3.1. Разработка методов синтеза и спектрально-люминесцентные характеристики пирилоцианиновых красителей - потенциальных сенсоров на ароматические амины

За счет производных трициклического альдегида – 9-формил-юлолидина расширен ряд исходных пирилоцианинов, которые могут быть использованы в качестве флуоресцентных меток на ароматические амины.

Для красителей этого типа известно использование в качестве сенсоров на биологические объекты с улучшенными люминесцентными свойствами. С целью исследования сенсорных свойств юлолидиновых пирилоцианинов по отношению к ароматическим аминам синтезированы красители общей структуры (1) (схема 1).

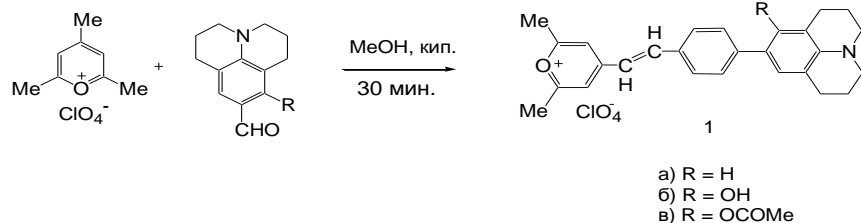


Схема 1

3.2. Новые подходы к синтезу фотохимически активных соединений и флуорофоров на основе замещенных полифторхалконов для фоторезистивных и электролюминесцентных материалов

Продолжались работы по синтезу новых флуорофоров с использованием реакций полифторзамещенных халконов с бинуклеофильными реагентами.

3.2.1. Исследование взаимодействия полифторхалконов с о-фенилендиамином
Исследовано взаимодействие полифторхалконов с о-фенилендиамином. В качестве халконов были использованы соединения (2a-с) (рис. 1).

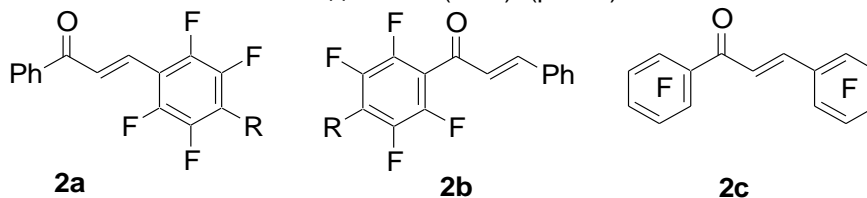


Рис. 1

Реакции с о-фенилендиамином проводились в этиловом и изопропиловом спиртах в присутствии триэтиламина (ТЭА) и бензилтриэтиламмоний хлорида (ТЭБАХ). Показано, что состав реакционной смеси зависит от структуры халкона и условий реакции. Так, пентафторбензальацетофенон (2a) при взаимодействии с избытком о-

фенилендиамин в кипящем этаноле в присутствии ТЭА за 5 ч образует реакционную смесь, содержащую аза-аддукт Михаэля (**3a**) и бензо-1,5-дiazепин (**4a**), а также значительное количество исходного халкона (**2a**) (схема 2).

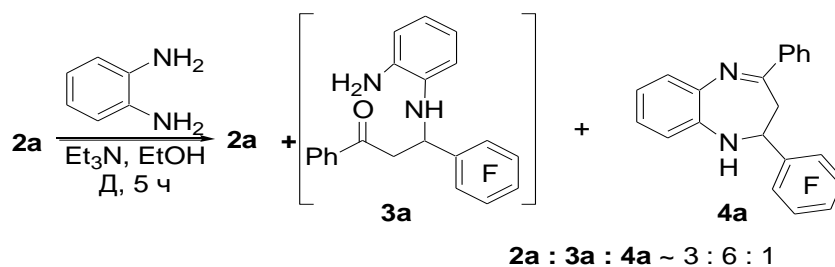


Схема 2

Увеличение времени реакции до 28 ч приводит к единственному продукту - бензо-1,5-дiazепину (**4a**) (выход 67%). Промежуточный аза-аддукт Михаэля (**3a**) не удалось выделить из реакционной смеси; по-видимому, он недостаточно стабилен. Предполагаемая структура (**3a**) была установлена на основании спектров ЯМР ^1H и ^{19}F реакционной смеси.

Бензальпентафторацетон (**2b**) в тех же условиях не реагирует с *o*-фенилендиамин. Это может быть объяснено меньшим влиянием C_6F_5 -группы на электрофильность β -атома углерода в халконе (**2b**) по сравнению с (**2a**), поскольку перфторфенильное кольцо в этом соединении не лежит в плоскости сопряжения (так, двугранный угол составляет около 57° в $\text{C}_6\text{F}_5\text{COCH}_3$ и 60.3° в декафторхалконе). Декафторхалкон (**2c**) в этих же условиях образует сложную неидентифицируемую смесь продуктов.

Кипячение пентафторбензальацетофенона (**2a**) с избытком *o*-фенилендиамин и ТЭАХ в изопропанолe дает смесь бензо-1,5-дiazепина (**4a**) и соединения с неожиданной структурой - 1,2,3,4-тетрафтор-6а-фенил-6а,7-дигидробензимидазо-[1,2-а]хинолина (**5a**). Декафторхалкон (**2c**) образует два аналогичных продукта - (**3c**) и (**4c**) (схема 3).

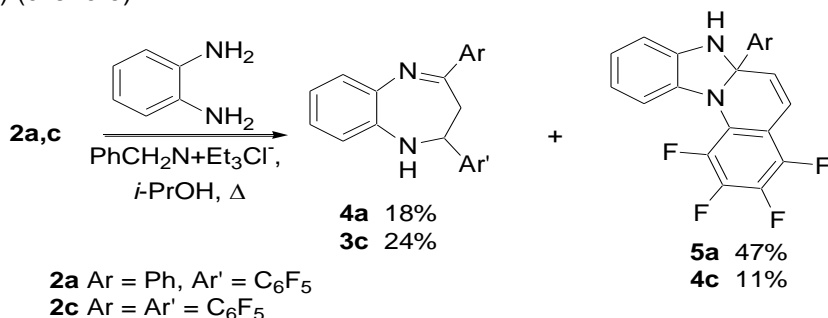
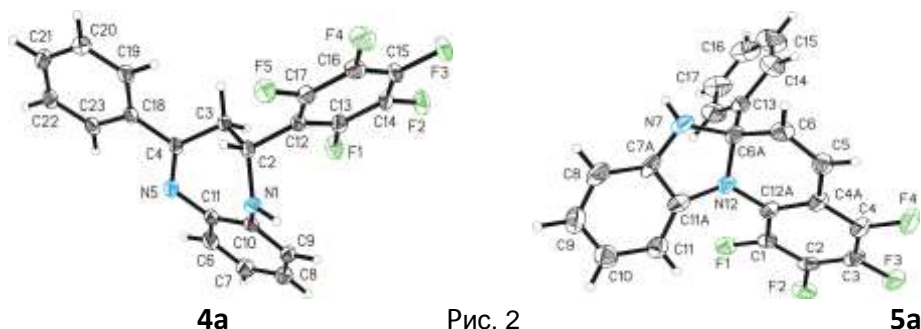


Схема 3

Достоверность структур бензо-1,5-дiazепина (**4a**) и бензимидазохинолина (**5a**) подтверждается данными РСА (рис. 2).



Образование соединения (**5a**) может быть объяснено внутримолекулярной циклизацией первоначально образующегося бензо-1,5-дiazепина (**4a**) путем замещения *o*-фтора NH-группой и возникновением нестабильного промежуточного

тетрациклического соединения (**6a**); последнее подвергается скелетной перегруппировке в (**5a**) (схема 4). Предположение подтверждается превращением (**4a**) в (**5a**) как в условиях реакции, так и в отсутствие ТЭБАХ.

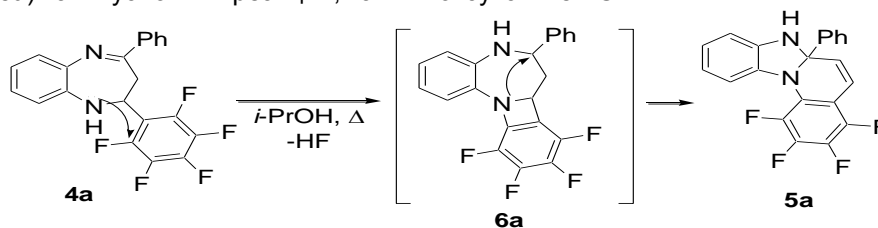


Схема 4

Бензальпентафторацетофенон (**2b**) в этих же условиях дает только бензо-1,5-дiazепин (**7b**), который не способен к замещению о-фтора, поскольку фторированное кольцо и аминогруппа удалены друг от друга (схема 5).

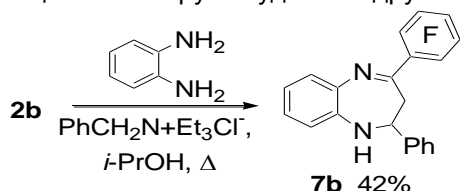


Схема 5

Все синтезированные бензодиазепины обладают заметной желто-зеленой флуоресценцией, однако в большинстве растворителей они неустойчивы и быстро теряют флуоресценцию.

3.2.2. Исследование спектрально-люминесцентных свойств пиразолинов и электрон-проводящих оксихинолинов алюминия в тонких пленках

Триарилпиразолиновые люминофоры относятся к перспективному классу люминофоров, обладающих люминесценцией и электролюминесценцией в синеголубой области спектра. Ранее в лаборатории ОСМ были синтезированы новые соединения, обладающие дырочно-проводящими, электропроводящими, люминесцентными /электролюминесцентными свойствами и пригодные для применения в безвакуумных технологиях (рис. 3).

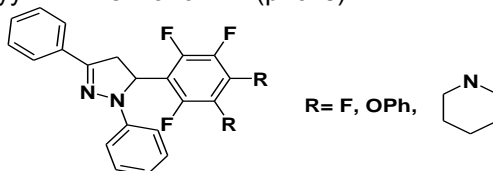


Рис. 3

Проведена работа по исследованию спектрально-люминесцентных свойств полифторзамещенных пиразолиновых люминофоров, а также электропроводящих оксихинолинов алюминия в тонких пленках, для чего были синтезированы растворимые функциональные производные 8-гидроксихинолината алюминия (схема 6).

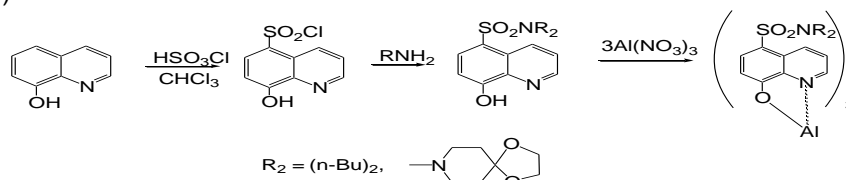


Схема 6

Основными задачами в рамках исследования являлись:

- Получение двойных пленок на пластинах анодированного алюминия: слой с электронной проводимостью и люминесцирующий слой.
- Исследование зависимости интенсивности люминесценции образцов от температуры нагрева.

На фотографии пиразолиновых люминофоров в УФ свете можно наблюдать группу люминофоров, отличающихся по интенсивности люминесценции. Например, пиразолиновые люминофоры 2 и 3 имеют слабую люминесценцию по сравнению с остальными люминофорами (рис. 4).

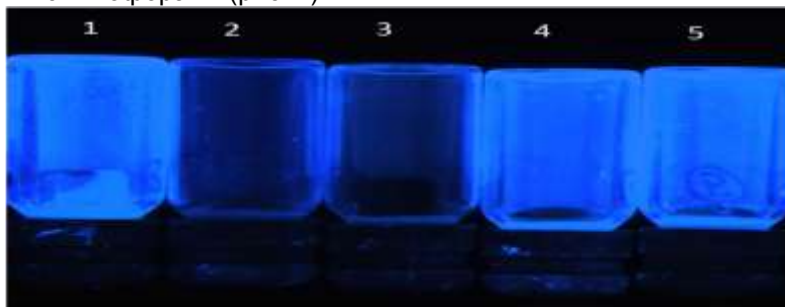


Рис. 4

Этот факт подтверждают спектры возбуждения и люминесценции растворов пиразолиновых люминофоров в хлороформе (рис. 5).

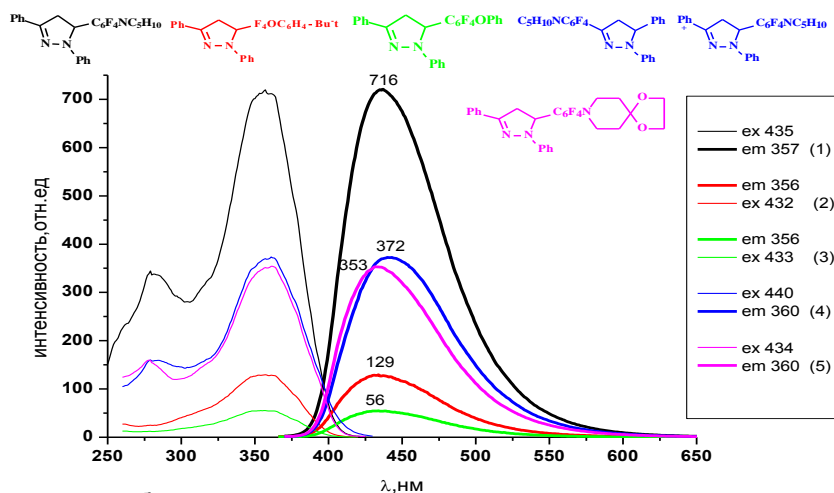


Рис. 5. Спектры возбуждения люминесценции и люминесценции пиразолиновых люминофоров в хлороформе

Наибольшую интенсивность люминесценции проявляет раствор с люминофором 1 (716 отн. ед). В два раза меньшей интенсивностью обладают растворы с люминофорами 4 и 5 (372, 353 отн. ед. соответственно).

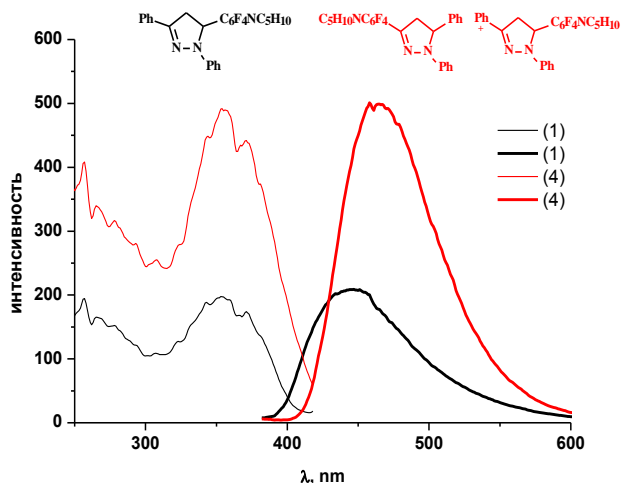


Рис. 6. Спектры возбуждения люминесценции и люминесценции пиразолиновых люминофоров в тонких пленках

Далее была исследована люминесценция электропроводящего оксихинолината алюминия на поверхности алюминиевой анодированной пластины. Для этого на одну подложку нанесли оксихинолинат алюминия, на другую – гидроксихинолин, сопоставили спектры люминесценции и получили полное их совпадение, что свидетельствует об образовании комплекса алюминия на поверхности (рис 7).

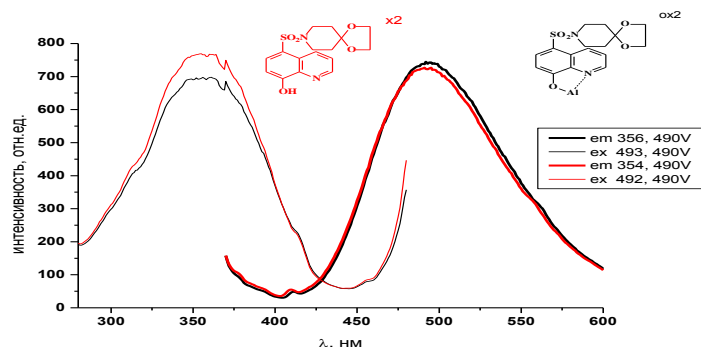


Рис. 7. Спектры возбуждения люминесценции и люминесценции люминофоров с электронной проводимостью на Al подложке

Для более прочного закрепления люминофоров с электронной проводимостью на поверхности анодированного алюминия нагревали образцы, изменяя температуру и время нагрева. Показано, что для достижения наибольшей интенсивности люминесценции люминофоры с электронной проводимостью следует нагревать до 150°C в течение 30 минут. Для получения двойных пленок на пластинах анодированного алюминия в качестве слоя с электронной проводимостью взяли гидроксихинолины x2, x3, а в качестве люминесцирующего слоя – люминофор 1. Растворы наносились методом центрифугирования. Из графика, приведенного на рис. 8, видно, что образцы с двойным слоем «электропроводящий слой – люминофор» лучше люминесцируют, чем образец с одним слоем пиразолинового люминофора.

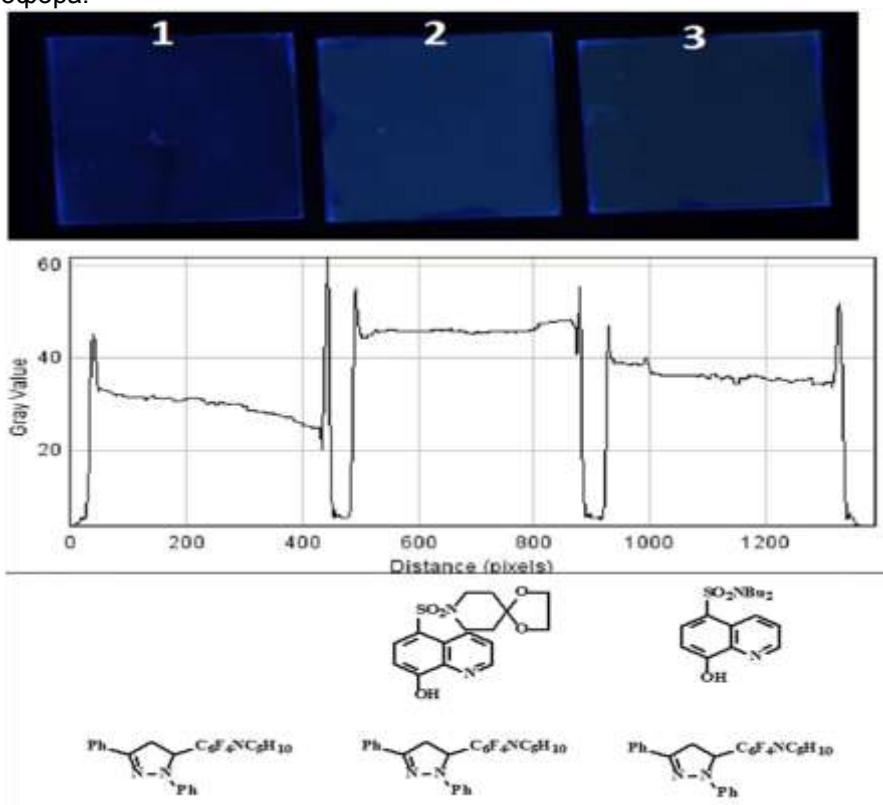


Рис. 8. Люминесцентные свойства двойных слоев электропроводящий слой – люминофор

3.3. Синтез новых люминофоров ряда полифторированных бензофеназионов

Ранее обнаружено, что при взаимодействии фторированных нафтохинониминов с аминами образуются люминесцентные соединения - фторсодержащие красители ряда феноксазинона. Аминирование 2,3,5,6,7,8-гексафтор-N-(4-N,N-диалкиламинофенил)-1,4-нафтохинон-4-иминов первичными аминами приводит к 3-аминопроизводным, которые далее циклизируются с образованием 7-алкил(арил)-1,2,3,4,6-пентафтор-5*H*-бензо[а]феназин-5-онов (схема 7). Пентафторбензофеназионы люминесцируют в растворах органических растворителей, максимум люминесценции лежит в области 598-603 нм. Полученные соединения представляют потенциальный интерес в качестве флуоресцентных зондов при исследовании биологических молекул.

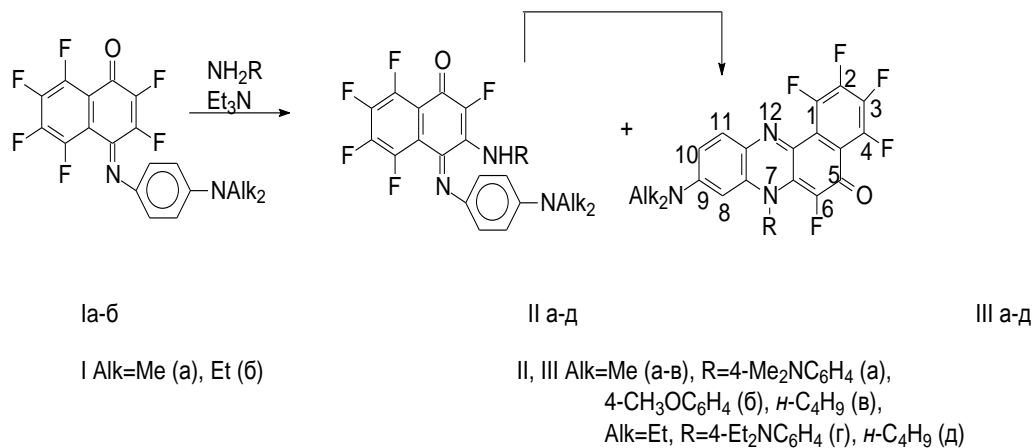


Схема 7

3.4. Разработка методов синтеза органических фотогенераторов кислот, чувствительных в видимой области спектра

С целью расширения спектрального диапазона фотоиницирующей чувствительности инициаторов в более длинноволновую область реализован синтез солей сульфония, ковалентно связанных с керамидониновыми красителями на основе гетероциклической системы 9*H*-нафто[3,2,1-*k*]акридин-9-она с диапазоном поглощения в сине-зеленой области спектра. С этой целью исследована реакция соответствующих (керамидонил)(арил)-сульфоксидов (III, IV) и гептилфенилового эфира (схема 8). По предложенной схеме синтезированы гексафторфосфаты (керамидонил)(арил)(4-гептоксифенил)сульфония (I, II). Реакция проводилась в смеси метансульфонокислота – фосфорный ангидрид (10:1), выход продуктов от 45-80 %.

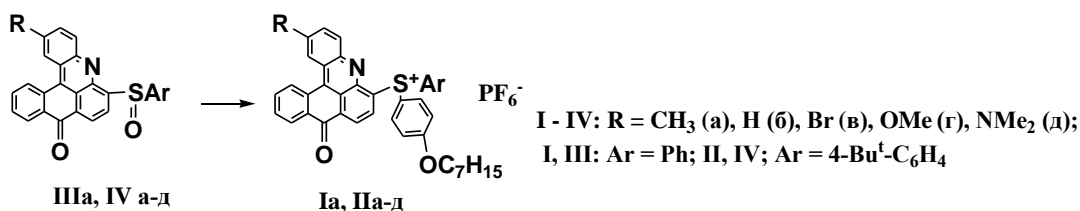


Схема 8

На рис. 9 приведены структуры используемых красителей.

Спектры поглощения сульфониевых солей керамидонина приведены на рис. 10.

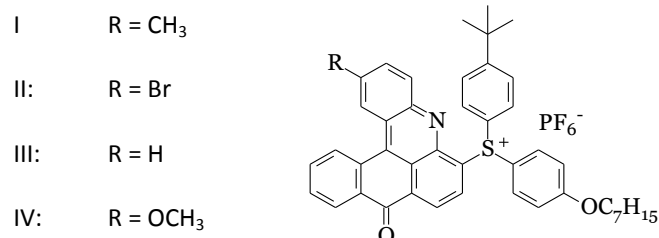


Рис. 9. Структуры сульфониевых солей керамидона

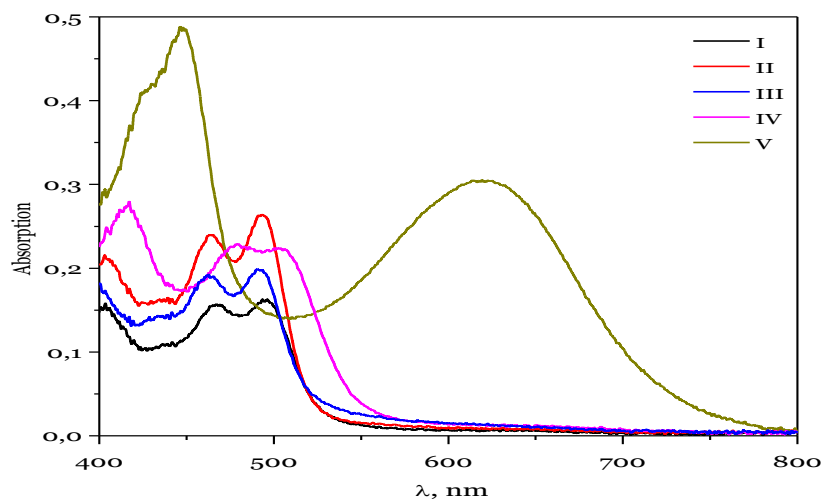


Рис. 10. Спектры поглощения сульфониевых солей керамидона

Длинноволновый максимум поглощения данных красителей, в зависимости от заместителя, находится в области 500 нм и далее.

Исходя из данных, приведенных на рис. 10, можно ожидать, что керамидиновые красители могут инициировать реакцию фотополимеризации при поглощении излучения как в сине-зеленой области спектра, так и в красной области (соединение V).

3.5. Синтез замещенных селеносодержащих мономеров, люминофоров и сенсibilizаторов

В качестве синтез-блока при получении селенорганических термо- и фотополимеризующихся материалов используется бис(4-гидроксифенил)селенид (I) с последующей функционализацией гидроксильных групп и синтезом fotocувствительных мономеров.

Целью данной работы являлась разработка эффективного метода синтеза соединения (I), а также селеносодержащих эпоксидных и акрилатных мономеров на его основе.

Найден улучшенный по сравнению с известным способ получения соединения (I) из фенола и дихлорида селена. Новизна этого способа заключается в использовании диэтилового эфира вместо хлороформа в качестве растворителя (схема 9).

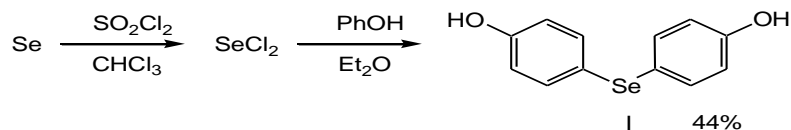
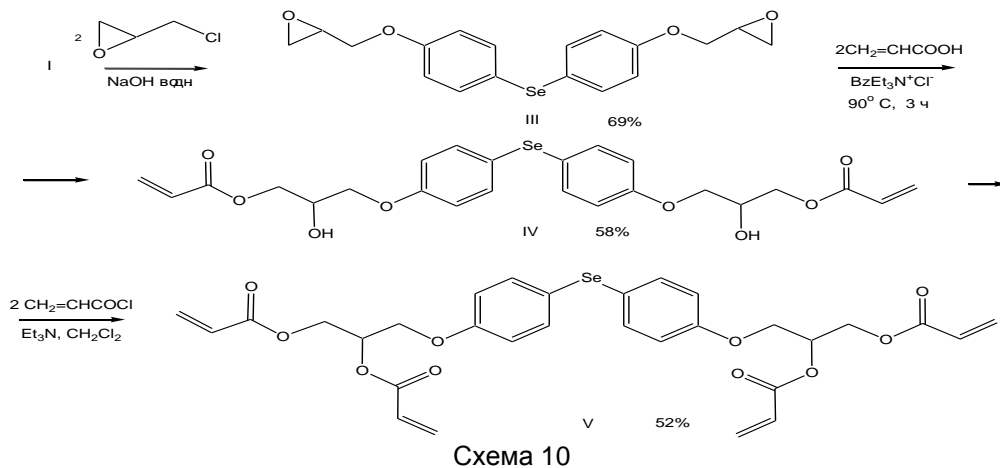


Схема 9

Соединение (I) использовалось для получения эпоксидного (III) и акрилатных (IV, V) мономеров (схема 10):



Пункт 4. «Синтез компонентов, создание и исследование фотополимерных, гибридных, голографических и анодированных материалов»

4.1 Разработка методов синтеза новых гибридных фотополимерных материалов. Синтез силиоксансодержащих тиол-акрилатных мономеров, получение гибридных фотополимерных пленок на их основе и исследование их физико-химических свойств

Получен гибридный фотополимерный материал на основе акрилатных и тиол-силиоксановых олигомеров, использованных в качестве структурных блоков. Проведен синтез исходных структурных блоков на основе тетраакрилата дигидроксидифенилсульфида (1-[4-({4-[2,3-бис(проп-2-еноилокси)пропокси]-фенил}-сульфанил)-фенокси]-3-(проп-2-ноилокси)пропан-2-илпроп-2-еноата) и тиол-силиоксанового олигомера, содержащего в основном 4,4,8,8-тетраметокси-6,6-дифенил-5,7-диокса-4,6,8-трисилаундекан-1,11-дитиол (схема 11). Полученные олигомеры сочетают в своей структуре группы, несущие различную функцию: силиоксановые группы придают гибкость и термоустойчивость, тиольные группы служат спейсером и защищают от кислородного ингибирования при фотополимеризации, акрилатные группы придают способность к полимеризации и получению жесткой сшитой пленки. Полученные олигомеры исследованы методами ЯМР¹H, ¹³C и ²⁹Si спектроскопии, масс-спектрометрии MALDI-TOF.

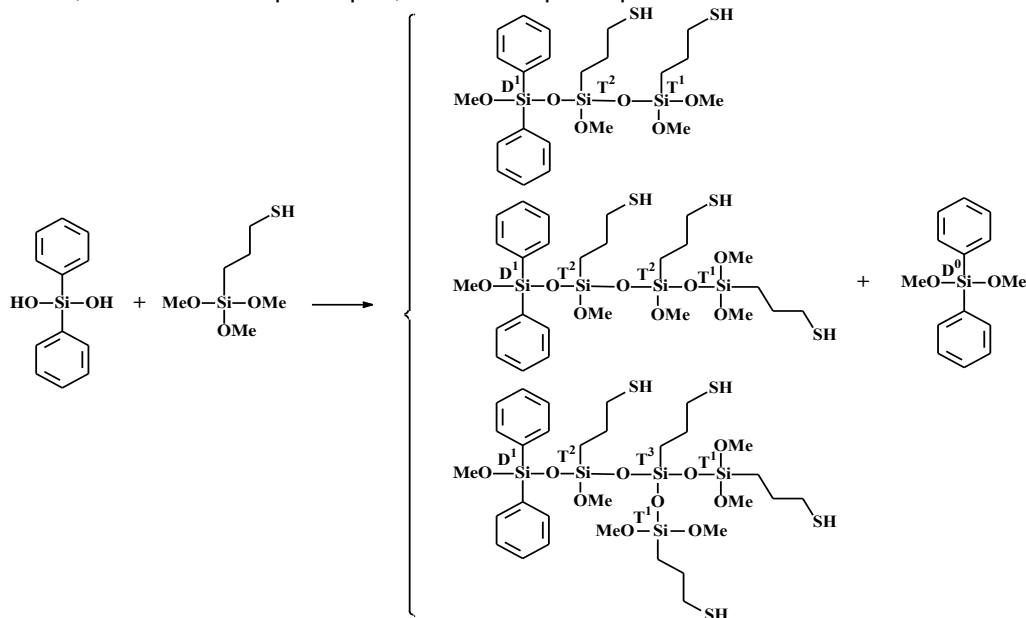


Схема 11. Тиол-силиоксановый олигомер

Путем фотополимеризации получены сшитые пленки на основе олигомерных композиций, содержащих различное соотношение силоксан-тиольных и акрилатных звеньев. Фотоотверждение контролировалось методом ИК-спектроскопии. Проведено исследование термомеханических свойств, сшитых гибридных пленок. Определены модули упругости фотополимерных пленок при комнатной температуре (1160 – 1880 МПа) и температуры стеклования (78 - 133°C) в зависимости от соотношения силоксан-тиольных и акрилатных звеньев. Полученные фотополимерные гибридные пленки проявляют высокую термическую устойчивость к разложению как в инертной ($T_{10\%}$, более 321°C), так и в окислительной атмосферах ($T_{10\%}$, более 314°C).

На рис. 11 приведена проекция спектра HMBC ^1H - ^{29}Si тиол-силоксанового олигомера (III) на ось химических сдвигов ЯМР ^{29}Si , характеризующая тиол-силоксановый олигомер. В таблице 1 приведены термические свойства сшитых гибридных полимеров.

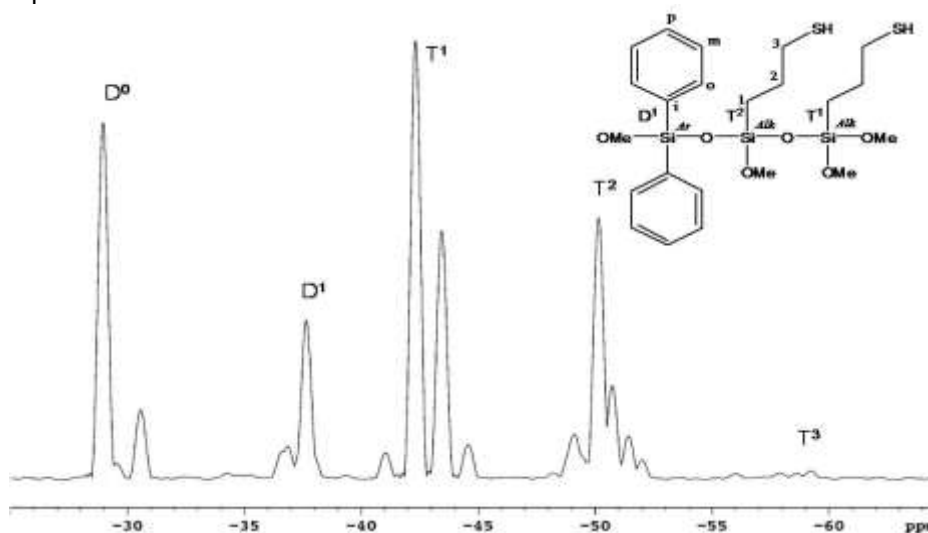


Рис. 11. Проекция спектра HMBC ^1H - ^{29}Si тиол-силоксанового олигомера (III) на ось химических сдвигов ЯМР ^{29}Si

Таблица 1. Термические свойства пленок

Композиция	Инертная атмосфера			Окислительная атмосфера		
	$T_{5\%}, ^\circ\text{C}$	$T_{10\%}, ^\circ\text{C}$	$R_{700}, ^\circ\text{C}, \%$	$T_{5\%}, ^\circ\text{C}$	$T_{10\%}, ^\circ\text{C}$	$R_{700}, ^\circ\text{C}, \%$
Ho1:2:1	310	346	35.3	293	331	10.2
Ho1:1:1	270	321	35.2	269	314	15.6
Ho1:1:2	300	339	39.8	298	330	21.3
Hmix2:1	302	346	36.1	287	332	10.6
Hmix1:1	282	329	37.8	283	328	15.4
Hmix1:2	297	338	41.5	293	328	22.2

$T_{5\%}$ - температура потери 5% веса образца, $T_{10\%}$ - температура потери 10% веса образца, R_{700} - остаточный вес образца при 700 °C в %.

4.2 Получение новых фторсополимеров для создания покрытий, чувствительных к давлению, в области аэрокосмической техники

Осуществлен синтез сополимеров, исходя из 1,1,1,3,3,3-гексафторизопротил-метакрилата (6FI), 2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутил-метакрилата (7FB), а также тройных сополимеров на основе мономеров 1,1,1,3,3,3-гексафторизопротилметакрилата

Улучшение адгезионных свойств при введении третьего сомономера характеризуется данными таблицы 4. Результаты показывают значительное улучшение адгезии (на 21-25%) при введении малых количеств новых мономеров (5-8%).

Таблица 4. Адгезионные свойства сополимеров

Сополимер	Сила отрыва, кН/м
6FI/7FB	0.68
6FI/7FB/PP1	0.86
6FI/7FB/PP2	0.82

4.3. Синтез новых сенсibilизаторов на основе фенантренхинона, светочувствительных в широком спектральном диапазоне

Проверена возможность синтеза сульфокислот фенантренхинона через образование его бисульфитного производного с последующей изомеризацией и окислением по схеме 13.

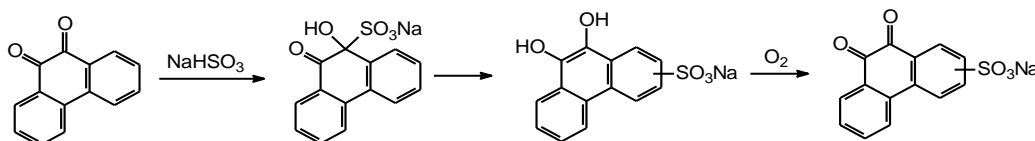


Схема 13

Воспроизводились литературные данные по получению фенантренхинон-2,7-дисульфокислоты, ее дисульфохлорида и дисульфамидов по схеме 14.

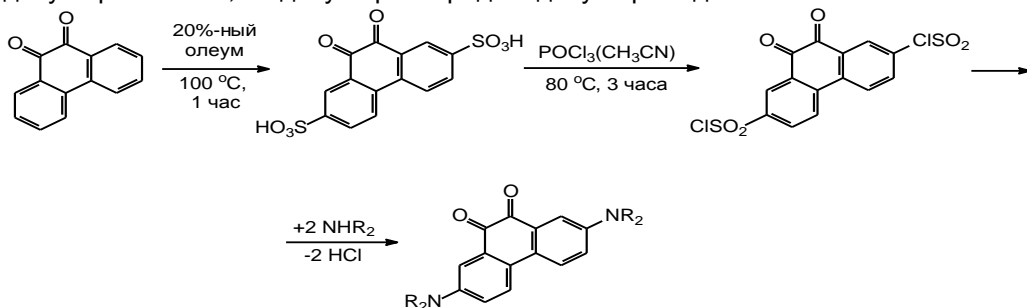


Схема 14

4.4. Новые фотополимерные композиции и методы записи голограмм в фотополимерных материалах

Гибридные силикоксан-тиол-акрилатные мономеры для записи тонких голограмм

Для создания активных и пассивных элементов интегральной оптики особый интерес представляют фоточувствительные полимерные материалы, которые допускают использование методов голографической и прямой оптической записи как плоских, так и трёхмерных оптических элементов с использованием линейных и нелинейных фото процессов. На сегодняшний день активно разрабатываются и исследуются фотополимерные золь-гель гибридные органически-неорганические пленки для применения в интегральной оптике и других приложениях.

Фотополимерный материал (ФПМ) для записи голограмм представляет собой раствор полимеризующихся компонентов и систему фотоинициирования. Гибридный мономер представляет собой смесь в различных соотношениях 1-[4-({4-[2,3-бис(проп-2-еноилокси)пропоксифенил]сульфанил}фенокси)-3-(проп-2-еноилокси)-пропан-2-илпроп-2-еноата (акрилатный мономер), и 4,4,8,8-тетра-метокси-6,6-дифенил-5,7-диокса-4,6,8-трисилаундекан-1,11-дитиола (тиольный мономер).

Тиольный компонент композиции позволяет исключить эффект кислородного ингибирования радикальной полимеризации. Наличие в системе фотоинициирования красителя-сенсibilизатора обеспечивает чувствительность материала в

области излучения записывающего лазера. Свободные радикалы, образующиеся при фотолизе сенсibilизатора, инициируют процесс полимеризации швивающего мономера по механизму свободно-радикальной полимеризации, вследствие чего органические акрилатные группы раскрываются, образуя сетку сшитого гибридного полимера.

В качестве красителя-сенсibilизатора, который обеспечивает чувствительность материала в области излучения записывающего лазера, была использована триэтиламмониевая соль эритрозина. Краситель имеет максимум чувствительности на длине волны 550 нм, что близко к длине волны лазерного излучения записывающего волоконного лазера – 540 нм. В качестве соинициатора была использована иодониевая соль - трифторметансульфонат бис(4-трет-бутилфенил-)иодония.

В полученные слои фотополимерного материала толщиной 3 мкм, нанесенные на стеклянную подложку, осуществлялась запись пропускающих голограмм излучением волоконного лазера (540 нм). Период голограмм (дифракционных решеток) составлял 1 мкм. После формирования дифракционных структур экспериментальные образцы промывались в хлороформе для растворения и удаления неэкспонированных частей фотополимерных слоев. После удаления неэкспонированной части мономера была получена тонкая голограмма с пятью порядками дифракции со следующими характеристиками: период решетки – 1 мкм, параметр Клейна – 4.375, дифракционная эффективность дифрагированного луча в первом порядке составила 29 %, значения FWHM угловой селективности для трех порядков дифракции превышают 20 градусов. В таблице 5 приведены значения дифракционной эффективности для каждого порядка дифракции голограммы.

Таблица 5. Дифракционная эффективность промытой тонкой голограммы

Дифракционная эффективность, %					
$(I_{-2})_{max}$	$(I_{-1})_{max}$	$(I_0)_{max}$	$(I_1)_{max}$	$(I_2)_{max}$	$(I_3)_{max}$
3	21	19	29	4	0,5

Были зарегистрированы кривые угловой селективности полученных голограмм. На рис. 13 приведен график угловой селективности для первого порядка дифракции.

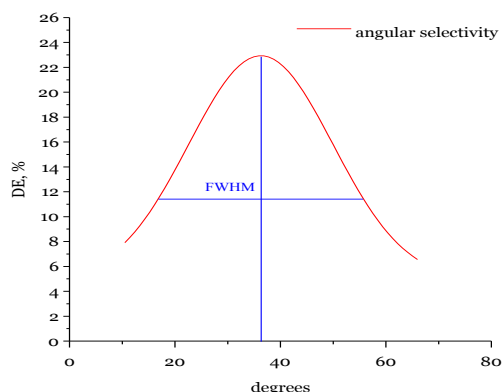


Рис. 13. Угловая селективность первого порядка дифракции

В таблице 6 приведены значения ширины на полувысоте угловой селективности голограммы, промытой в хлороформе, для каждого порядка дифракции.

Таблица 6. Значения полной ширины на уровне половинной амплитуды (FWHM) угловой селективности промытой тонкой голограммы для каждого порядка дифракции

Угловая селективность (FWHM), град				
I_{-2}	I_{-1}	I_1	I_2	I_3
10	22	27	20	10

Как видно из таблицы 6, значения FWHM угловой селективности для трех порядков дифракции больше 20 градусов.

4.5. Новые методы фотоселективной модификации наноструктурированного анодированного алюминия

Целью исследования являлось выявление влияния двойного электрохимического осаждения меди и химического осаждения благородных металлов золота и серебра на поверхности анодированного алюминия на спектральные характеристики интерференционного отражения пленок АОА.

Обнаружен эффект усиления селективного цветового окрашивания спектров интерференционного отражения при двойном электрохимическом и химическом осаждении металлических наночастиц в поры анодированного оксида алюминия (АОА). Достигнута селективная окраска пленок АОА с высоким индексом отражения в широком диапазоне цветовых тонов.

Дополнительное химическое осаждение благородных металлов приводит к повышению интенсивности селективного отражения и увеличению интерференционного контраста в отраженном свете (рис. 14).

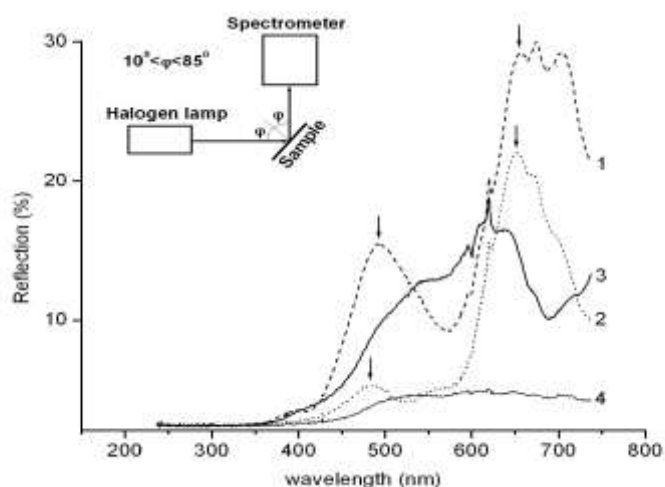


Рис. 14. Схема измерения спектров отражения (верхний левый угол рисунка) и спектры отражения цветной оксидной пленки, содержащей наночастицы золота (1), серебра (2), меди (3) и незаполненной оксидной пленки (4) по сравнению с алюминиевым зеркалом

Перераспределение химически осажденных наночастиц серебра к поверхности электрохимически металлизированных медью пор АОА установлено с помощью метода электронной микроскопии. Оптические спектры отражения при различных углах (10^0 - 85^0) металлизированной пленки АОА измерены и эффективный показатель преломления ($n \approx 1.6$) и толщина пленки рассчитаны, исходя из условия интерференции света в тонкой пленке. Эффект повышения интерференционного контраста отраженного света объяснен более эффективным разделением двух отражающих поверхностей.

Значения максимумов пиков в спектрах интерференционного отражения для тонких пленок с толщиной h даются следующим условием интерференции:

$$2h\sqrt{n^2 - \sin^2 \varphi} = m\lambda, \quad m = 1, 2, 3, \dots$$

где n – показатель преломления, h – толщина пленки, φ – входной угол, λ – длина волны соответствующего максимума. Для m -го порядка максимума отражения мы имеем следующие соотношения:

$$n^2 = \frac{\sin^2 \varphi - \frac{\lambda_1^2}{\lambda_2^2} \sin^2 \theta}{1 - \frac{\lambda_1^2}{\lambda_2^2}}, \quad h^2 = \frac{m^2 \lambda^2}{4(n^2 - \sin^2 \varphi)},$$

где φ (θ) – входной угол, соответствующий максимуму с длиной волны λ_1 (λ_2).

На рисунке 15 показана угловая дисперсия интерференционного максимума в координатах $(\lambda^2 \div \sin^2 \varphi)$ для плёнки АОА с последовательным электрохимическим (Cu) – химическим (Ag) осаждением и временем анодирования 3 минуты. Видно, что экспериментальные точки хорошо совпадают с теоретической кривой. Расчётное значение эффективного показателя преломления измеряемой плёнки составляет 1.6. Вычисленное значение толщины h равно ~ 0.2 мкм.

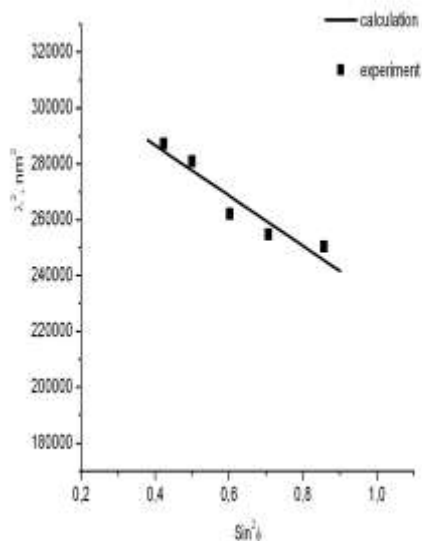


Рис. 15. Угловая дисперсия интерференционного максимума. Темные квадраты – экспериментальные точки. Сплошная кривая – расчет с использованием теории интерференции в тонких пленках

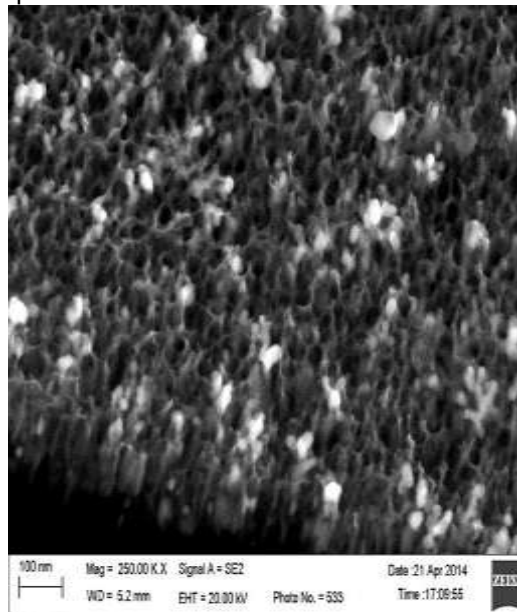


Рис. 16. Сканирующее электронно-микроскопическое изображение высокого разрешения нанопористого слоя АОА с последовательным электрохимическим (Cu) – химическим (Ag) осаждением

Согласно электронно-микроскопическим исследованиям (рис. 16), плёнки оксида алюминия имеют высокую плотность пор при минимальной толщине стенок. Поры близко расположены друг к другу. Диаметр пор около 30 – 50 нм. Сформированные наночастицы серебра в пористых плёнках имеют диаметр от 20 до 50 нм и расположены вблизи верхней границы пористого слоя. Медные наночастицы находятся в основном внутри пор и не видны. Электронно-микроскопическое изображение позволяет считать, что наночастицы серебра, восстанавливаясь на меди внутри пор, выходят из пор и локализуются на поверхности. Толщина пористого слоя около ~ 0.2 микрон. Это значение хорошо согласуется с толщиной, рассчитанной из данных угловой дисперсии пиков СИО.

*В 2014 году опубликовано в научных журналах: 4 статьи, 8 тезисов докладов..
Всего в лаборатории 18 сотрудников (1- д.х.н., 9 - к.х.н.).*

Группа функциональных материалов

Руководитель группы – к.х.н. Е.В. Малыхин

Программа V.45. «Научные основы создания новых материалов с заданными ими свойствами и функциями, в том числе высокочистых и наноматериалов»

Проект № V.45.3.10. «Разработка методов синтеза органических и гибридных соединений для создания новых функциональных наноструктурированных материалов»

Пункт 1. «Изучение влияния химической модификации полигалогенароматических диаминов-мономеров, олигомеров и полимеров на ключевые физико-химические свойства полимерных материалов»

Разработаны рациональные и технологичные методы синтеза и наработаны представительные образцы неописанных ранее и известных полифторфенилендиаминов, содержащих атомы водорода и хлора: 2,4,6-трифтор-1,3-фенилендиамин, 2,5-дифтор-1,3-фенилендиамин, 4,5-дифтор-1,3-фенилендиамин, 2,4,5-трифтор-6-хлор-1,3-фенилендиамин, 2,5-дифтор-4,6-дихлор-1,3-фенилендиамин, 5-фтор-2,4,6-трихлор-1,3-фенилендиамин. Методы основаны на комбинации прямого аминодифторирования базовых полифтораренов с температурным контролем количества вводимых аминогрупп и селективной сокристаллизации полифторфенилендиаминов с краун-эфиром для выделения индивидуальных продуктов. Реализованная последовательность превращений по совокупности параметров (простота экспериментальных процедур, доступность исходных соединений и выходы продуктов) превосходит ранее известные многостадийные синтезы. Полифторфенилендиамины востребованы в синтезе биологически активных веществ и высокотехнологичных материалов. Наличие атомов водорода в полифторароматическом фрагменте диаминов обеспечивает возможность модификации с использованием электрофильных реагентов с целью получения мономеров для функциональных материалов. Полифторхлорариленидиамины являются перспективными мономерами для оптоэлектронных полимерных материалов. Путем каталитического замещения хлора в мономеры и/или полимеры могут быть введены необходимые функциональные группы.

Продолжено изучение характеристик разделительного слоя на основе высокофторированного полиимида (2,7-диаминогексафторнафталин/диангидрид 2,2-бис(3',4'-дикарбоксифенил)-гексафторпропана), нанесенного на оксид алюминия (рис. 1).

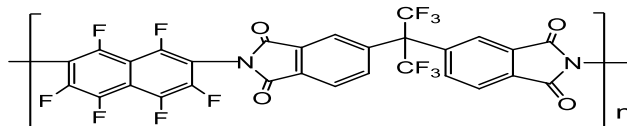


Рис. 1. Структура высокофторированного полиимида, использованного для создания разделительного слоя

Методами термогравиметрии, элементного анализа, низкотемпературной адсорбции азота, электронной микроскопии высокого разрешения и газовой хроматографии исследовано влияние содержания высокофторированного полиимида (ПИ), используемого в качестве неподвижной фазы для модифицирования диатомитового носителя Хромосорб Р NAW и оксида алюминия, и условий термотренировки на изменение их текстурных и хроматографических характеристик. Показано, что адсорбент Хромосорб Р NAW + 5 мас. % ПИ и термотренированный при 700°C в токе инертного газа проявляет свойства углеродных молекулярных сит, а оксид алюминия, пропитанный 10 мас. % ПИ и термотренированный при 250°C позволяет селективно разделять при совместном присутствии постоянные и органические газы, насыщенные и ненасыщенные углеводороды.

Разработана методика синтеза полифторароматических ангидрид-терминированных олигоимидов из октафторбифенилен- (В), тетрафторфенилен- (Р), гексафтор-

нафтилендиаминов (N) и оксидфталевого ангидрида. и бифенила. Продукты охарактеризованы методами ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F спектроскопии, ВЭЖХ-МС и элементного анализа. Полученные соединения использованы в качестве модификаторов-отвердителей эпоксидной композиции DER330/изометилтетрагидрофталевый ангидрид (рис.2).

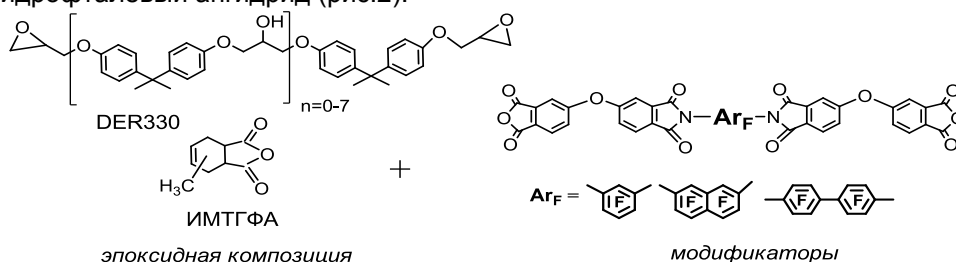


Рис. 2. Компоненты модифицированной эпоксидной композиции

Разработаны рецептуры фторсодержащих эпоксиимидных композиций; методами ДСК, ДМА и ИК-спектроскопии исследованы параметры их отверждения (табл. 1).

Таблица 1. Состав и параметры отверждения модифицированных эпоксидных композиций

Эпоксидная композиция					Параметры отверждения, ДСК					
Шифр	Состав, м.ч.				Доля АЭ модификатора	Температура, °С			Тепловой эффект, ДН	
	DER330	Модификатор	ИМТГФА	BDMA		T_i	T_p	T_f	J g^{-1}	kJ mol^{-1}
Е0	100	0	86.0	1	0	101	160	200	215	77
EP-1	100	10	82.0	1	0.050	104	161	202	217	80
EP-2	100	20	77.6	1	0.10	110	163	202	206	78
EP-3	100	30	73.3	1	0.15	110	164	202	221	84
EN-1	100	10	82.4	1	0.046	107	162	204	199	74
EN-2	100	20	78.5	1	0.092	107	162	203	208	79
EN-3	100	30	74.6	1	0.14	108	163	204	190	76

Охарактеризовано влияние олигоимидного модификатора-отвердителя на термоокислительную стабильность, термомеханические и механические характеристики модифицированных эпоксидных полимеров (МЭП), а также зависимость их диэлектрических свойств и гидрофобности от природы и количества полифторароматических фрагментов.

Установлено, что модифицированные эпоксидные полимеры, содержащие термостойкие полифторароматические имидные фрагменты, обладают улучшенными термомеханическими и термоокислительными характеристиками. Величины эффектов зависят как от количества, так и от природы модификатора, и

обусловлены изменением плотности сшивки полимера при варьировании количества тетрафункционального отвердителя (рис. 3).

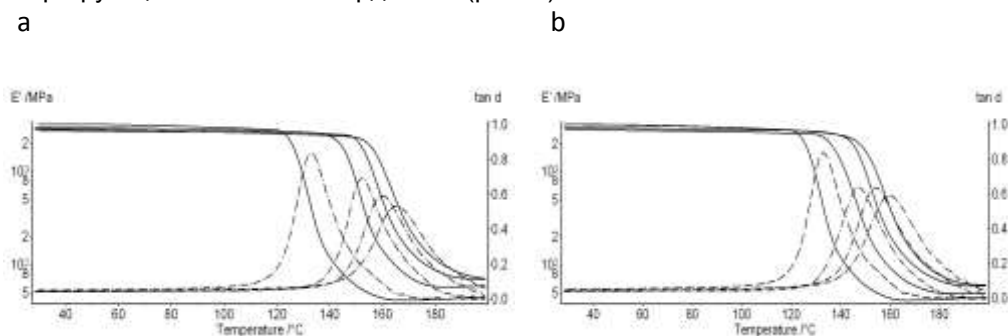


Рис. 3. Модуль упругости и фактор механических потерь МЭП как функции температуры: Р-модифицированные (а) и N-модифицированные (b).

Модификатор Р оказывает больший эффект на эти характеристики, что обусловлено (1) увеличением удельного количества сшивок за счет меньшего молекулярного веса модификатора и (2) уменьшением длины сегментов полимерных цепей между узлами сетки за счет меньших линейных размеров молекулы модификатора.

Модификаторы оказывают положительное влияние на модуль упругости и механическую прочность эпоксидного полимера, когда их весовая доля в отвердителе достигает 10-15 % (рис. 4). При этом независимо от количества модификатора полимеры серии ЭН обладают лучшими механическими свойствами, чем ЭР.

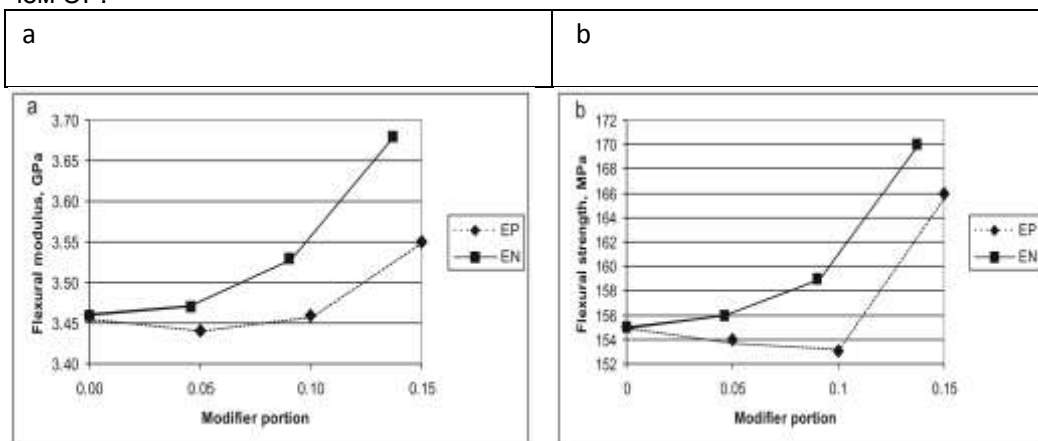


Рис. 4. Зависимости модуля гибкости (а) и прочности на изгиб (б) МЭП от природы и количества модификатора

Введение в эпоксидную матрицу олигоимидных модификаторов, содержащих фторароматический фрагмент, оказывает положительное влияние на их электрические свойства и стойкость к воздействию окружающих факторов. Водопоглощение модифицированных эпоксидных полимеров снижается с увеличением количества модификатора: при добавках 30 м.ч. эффект достигает ~20 %. Зависимости гидрофобности полимера от природы модификатора не обнаружено. Диэлектрическая проницаемость МЭП понижается с увеличением количества модификатора (рис. 5). Отчетливый/заметный положительный эффект фторированных фрагментов реализуется при достижении ~1.5-2.0% содержания фтора в полимере.

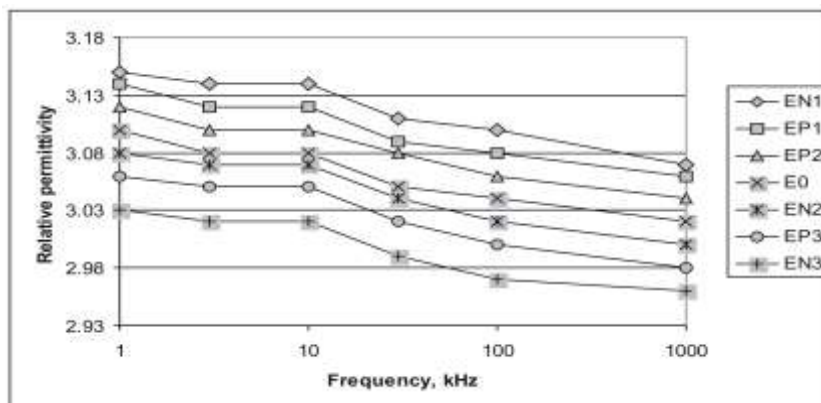


Рис. 5. Изменение диэлектрической проницаемости в зависимости от частоты для МЭП с различным количеством модификаторов Р и N

Представленные результаты свидетельствуют о том, что полифторароматические ангидрид-терминированные олигоимидные модификаторы перспективны для получения эпоксидных полимеров с улучшенными эксплуатационными характеристиками и матриц для нанокompозитных материалов.

Пункт 2. «Разработка механизмов управления селективностью образования, архитектурой и свойствами органических сокристаллов полигалогенароматических диаминов с макроциклическими эфирами»

Серия супрамолекулярных водородно-связанных ансамблей полигалогенированных *meta*-арилендиаминов и макроциклического эфира 18-краун-6 расширена шестью новыми объектами (рис. 6).

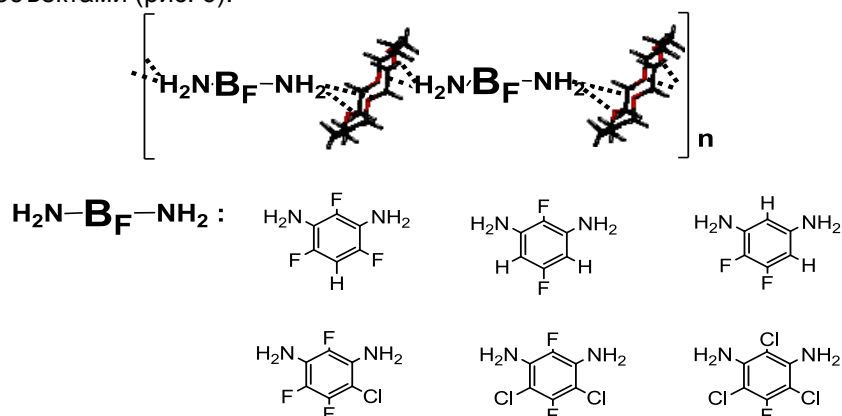


Рис. 6. Новые объекты в серии кристаллических супрамолекулярных ассоциатов полифторарилендиаминов с 18-краун-6

С целью исследования влияния объема заместителей, электронного строения и изомерии диамина на геометрические и термодинамические параметры ансамблей, в них включены две группы кристаллических ассоциатов: (1) ассоциаты частично дефторированных 2,4,6-трифтор-1,3-фенилендиамин, 2,5-дифтор-1,3-фенилендиамин, 4,5-дифтор-1,3-фенилендиамин и (2) ассоциаты хлорсодержащих 2,4,5-трифтор-6-хлор-1,3-фенилендиамин, 2,5-дифтор-4,6-дихлор-1,3-фенилендиамин, 5-фтор-2,4,6-трихлор-1,3-фенилендиамин.

Методом РСА определен набор геометрических параметров, характеризующий супрамолекулярную структуру ансамблей. Методом ДСК исследованы фазовые переходы в кристаллических ассоциатах и определены теплоты плавления (ΔH_U). Установлено, что для всего набора зигзагообразных 1D ансамблей 18-краун-6 с полифторированными *meta*-диаминобензолами, α,α - и α,γ -диаминопиридинами стехиометрии 1:1 (13 объектов) соблюдается обнаруженная ранее закономерность изменения геометрических и термодинамических характеристик, а именно, обратно

пропорциональная зависимость между удельной энтальпией плавления сокристаллов и длиной звена 1D ансамбля: $\Delta H_U = 475 \pm 35 - (23 \pm 2)l_U$ с коэффициентом корреляции $R = 0.954$ и стандартным отклонением $SD = 5.7$ (рис. 7).

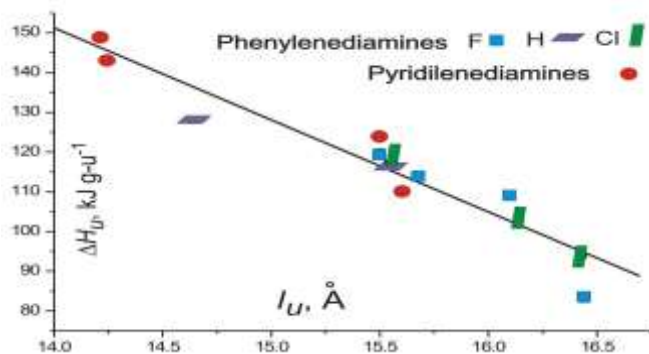


Рис. 7. Взаимосвязь геометрических (l_U) и термодинамических (ΔH_U) параметров кристаллических супрамолекулярных ассоциатов

Программа V.46. «Физико-химические основы рационального природопользования и охраны окружающей среды на базе принципов «зеленой химии» и высокоэффективных каталитических систем; создание новых ресурсо- и энергосберегающих металлургических и химико-технологических процессов, включая углубленную переработку углеводородного и минерального сырья различных классов и техногенных отходов, а также новые технологии переработки облученного ядерного топлива и обращения с радиоактивными отходами»

Проект V.46.5.4. «Развитие методологии комплексных исследований органических веществ и материалов синтетического, природного и антропогенного происхождения, реакций и процессов, протекающих в живых системах и объектах окружающей среды»

Пункт 7. «Совершенствование методов анализа тритерпеновых кислот в растениях флоры Сибири с использованием комплекса хроматографических и хромато-масс-спектрометрических приемов»

Исследован состав липофильных компонентов, содержащихся в лекарственном растении иван-чай узколистный (*Chamaenerion angustifolium*), на сырье трех лет сбора. С помощью хромато-масс-спектрометрического анализа впервые обнаружено 36 алифатических и 6 тритерпеновых кислот. В бактериальных тестах исследована мутагенность и генотоксичность помоловой кислоты. Показано, что по данным теста Эймса и SOS-хроматеста помоловая кислота не обладает генотоксическими и мутагенными свойствами. Изучены защитные свойства олеаноловой и помоловой кислот против классических мутагенов 4-нитрохинолин-1-оксида и трет-бутил гидропероксида. Показано, что в целом специфичность к t-BuO₂H у помоловой кислоты гораздо выше, чем у олеаноловой. Олеаноловая кислота лучше защищает от NQO. Определено рабочее окно концентраций для тритерпеновых кислот, в котором их эффект максимален.

Исследованы хроматографические профили липофильных компонентов яблони ягодной (сем. Розоцветные) и облепихи крушиновидной (сем. Лоховые).

Исследованы липофильные компоненты яблони ягодной *Malus baccata* L. В нейтральной части найдены алифатические углеводороды и спирты, стерины, тритерпеновые спирты, метиловые эфиры урсоловой и олеаноловой кислот. В кислой части идентифицированы, помимо обнаруженных ранее, насыщенные компоненты с длиной цепи 24-30 и тритерпеновые кислоты, выделенные из *Malus domestica*, но не определенные ранее в *Malus baccata* L. Их содержание в сумме составляет более 50% кислой части.

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 9 статей, 4 тезиса докладов, Всего в лаборатории 5 сотрудников (в том числе 3 к.х.н.).

Группа синтеза катализаторов полимеризации

Руководитель группы – д.х.н. И.И. Олейник

Программа фундаментальных научных исследований V.44

«Фундаментальные основы химии»

Проект V.44.5.8, «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные»

Пункт 33. «Синтез новых салицилальдарилиминных лигандов, содержащих (*N*-аллиламинофенил)иминогруппу, и синтез комплексов дихлорида титана(IV) на их основе с целью изучения каталитической активности при полимеризации этилена»

Разработан удобный способ синтеза новых салицилальдарилиминных лигандов, содержащих 4-(*N*-аллиламино)фенилиминогруппу и варьируемый ансамбль заместителей в положениях 3 и 5 альдегидного фрагмента, взаимодействием 5-метил-, 5-метокси-, 5-хлор- и 5-бромзамещенных салициловых альдегидов, содержащих в положении 3 трет-бутильную, 2-фенилпропан-2-ильную или 1-фенилэтильную группы, с *p*-(*N*-аллиламино)анилином без растворителя в открытой системе при 130°C. Взаимодействием полученных салицилальдарилиминов с $Ti(O^iPr)_2Cl_2$ с высокими выходами синтезированы новые бисарилиминные комплексы дихлорида титана(VI) (схема 1).

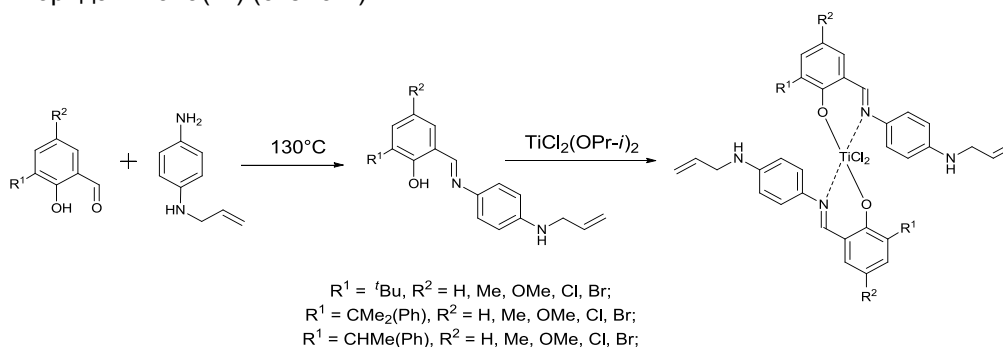


Схема 1

Данные предварительного изучения кинетики полимеризации этилена в присутствии полученных комплексов и метилалюмоксана при температурах 30 и 40°C свидетельствуют о способности комплексов вызывать полимеризацию с образованием высокомолекулярного полиэтилена. Для изучаемых комплексов характерна быстрая потеря активности по ходу полимеризации. Потеря активности каталитической системы усиливается при повышении температуры.

В 2014 году опубликовано в научных журналах: 2 статьи.

Всего в лаборатории 3 сотрудников (в том числе 1 д.х.н., 1 к.х.н.).

Группа органических материалов для электроники

Руководитель группы – к.х.н. Е.А. Мостович

Проект СО РАН № 129 «Комплексные исследования состояния мягких сред в электромагнитных полях, направленные на создание высокоэффективных преобразователей энергии нового поколения»

«Синтез красителей на основе тиено[3,4-*b*]пиразина и изучение их физических и химических свойств»

Изучены электрохимические свойства соединений представленных ниже. Отработана методика их получения. Разработаны перспективные мономерные блоки для сопряженных полимеров с малым значением E_g .

На основе некоторых тиено[3,4-*b*]пирозинов изучены цветосенсиблированные солнечные ячейки. Ячейки Гретцеля изготавливались с использованием Test cell kits от Solaronix. Площадь TiO_2 – $0,36 \text{ см}^2$. Пластины с напечатанным слоем TiO_2 отжигали при температуре 500°C в муфельной печи, после чего помещали в раствор красителя в хлороформе (конц. $5 \text{ мг}/20 \text{ мл}$.) на 24ч. Платиновые электроды прокаливали при температуре 500°C . Далее пластины окрашенные красителями вынимали из раствора, промывали в хлороформе и сушили на воздухе. В качестве спейсера использовали термопластичный полимер Surlyn толщиной $60 \text{ }\mu\text{м}$. Далее внутрь ячейки методом vacuum back-filling заливался электролит (Iodolyte AN-50) с использованием соответствующего шприца от Solaronix. Отверстие в Pt противэлектроде герметизировалось с использованием Surlyna и тонких стекол. Для каждого красителя было изготовлено по 3 ячейки в серии. Полученные солнечные фотоэлементы исследовали с использованием прецизионного источника-измерителя Keithley 2400 и симулятора солнечного спектра Newport 67005, интенсивность излучения $100 \text{ мВт}/\text{см}^2$.

Первая серия ячеек (1-3) была изготовлена с использованием красителя IS-159 (рис.1). Видно, что вольтамперные характеристики достаточно хорошо воспроизводятся. Для наиболее эффективной ячейки ток холостого хода составляет $115 \text{ }\mu\text{А}/\text{см}^2$, а напряжение разомкнутой цепи 64 мВ .

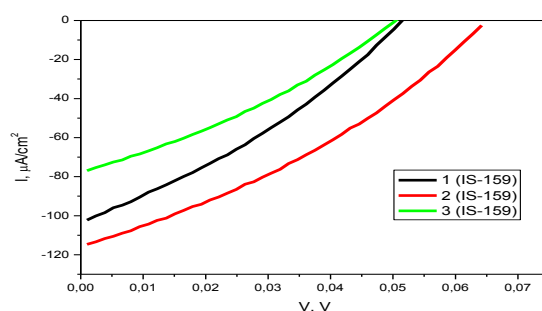


Рис. 1. Вольтамперные характеристики солнечных элементов 1-3 на основе красителя IS-159.

Изготовлена серия ячеек (4-6) с использованием красителя IS-160. Данный краситель работает существенно лучше. Для наиболее эффективной ячейки ток холостого хода составляет $335 \text{ }\mu\text{А}/\text{см}^2$, а напряжение разомкнутой цепи 330 мВ (рис.2).

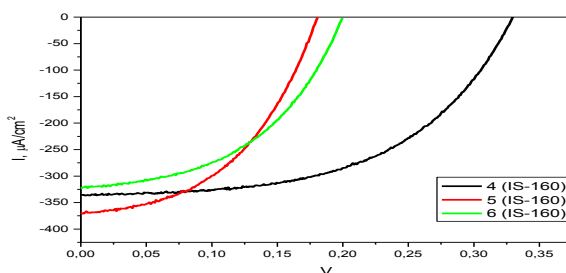


Рис.2. Вольтамперные характеристики солнечных элементов 1-3 на основе красителя IS-160.

Наилучшие результаты продемонстрировал краситель IS-202 (серия 7-9). Несмотря на то, что одна из ячеек (7) проявляет очень низкую эффективность (что скорее всего произошло из-за налипания края Surlyna на слой TiO_2) характеристики 2-х других практически совпадают (рис.3). Ток холостого хода составляет $440 \text{ }\mu\text{А}/\text{см}^2$, а напряжение разомкнутой цепи 329 мВ .

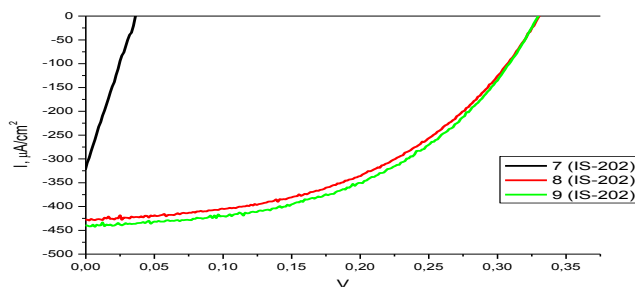


Рис. 3. Вольтамперные характеристики солнечных элементов 1-3 на основе красителя IS-202.

Параметры вольтамперных характеристик на основе красителей IS-159, 160, 202 представлены в таблице:

Краситель	№	V_{oc} , mV	I_{sc} , $\mu A/cm^2$	FF	η , %
IS-159	1	51	102	0,32	0,0017
IS-159	2	64	115	0,34	0,0025
IS-159	3	50	77	0,32	0,0012
IS-160	4	330	335	0,54	0,059
IS-160	5	180	371	0,82	0,055
IS-160	6	200	323	0,8	0,052
IS-202	7	36	323	0,24	0,0028
IS-202	8	330	428	0,48	0,068
IS-202	9	329	440	0,49	0,071

Наиболее эффективным красителем из данной серии является IS-202, имеющий более донорные трифениламиновые группы.

На рис. 4 представлены вольтамперные характеристики фотоэлементов, показавших наибольшую эффективность для каждого красителя.

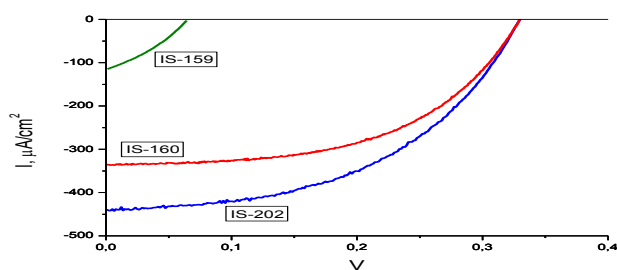


Рис. 4. Вольтамперные характеристики фотоэлементов продемонстрировавших наибольшую эффективность для красителей IS-159, IS-160 и IS-202.

Обобщенные данные по красителям и их свойства приведены на рис. 5

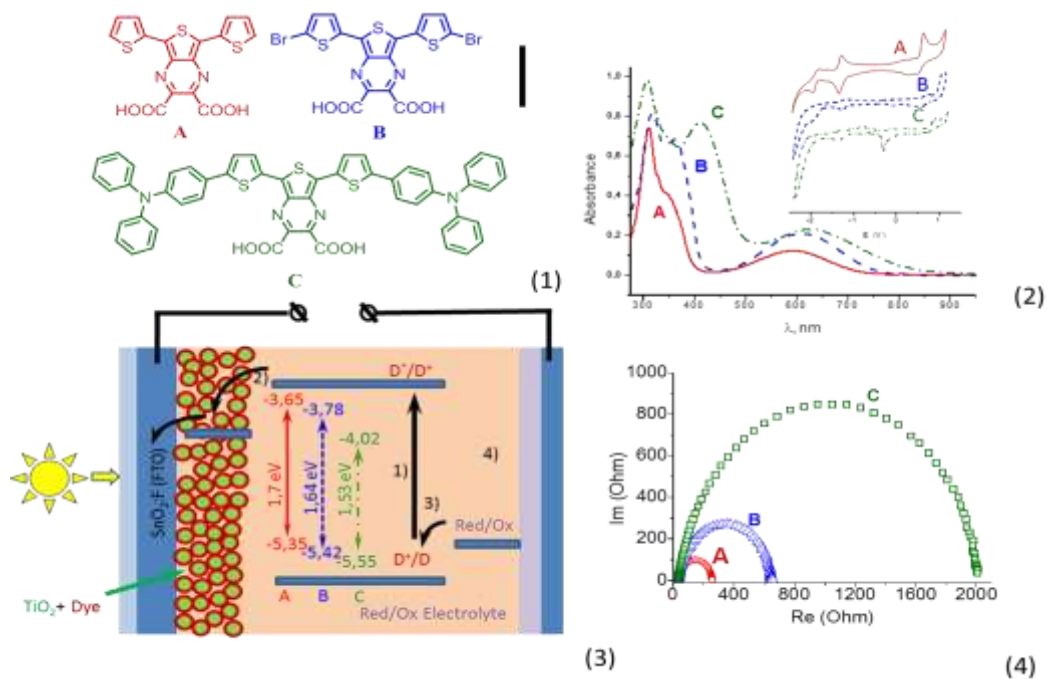


Рисунок 5. (1) Структура тиено[3,4-*b*]пиразинов (A – IS159, B – IS169, C – IS202); (2) UV/Vis absorption spectra in CHCl_3 solution and the CVA plots in CH_2Cl_2 of thienopyrazines A-C. (3) Working principles of DSSC and the HOMO LUMO levels of A-C determined from CVA and UV/Vis absorption spectra. (4) EIS Nyquist plots for DSSC based on A-C sensitizers measured in the dark under $-0,3 \text{ V}$

В рамках совместных проектов с ИХКиГ СО РАН (рис.6) изучены новые производные диазапирренов, как перспективных субстратов для органической электроники.

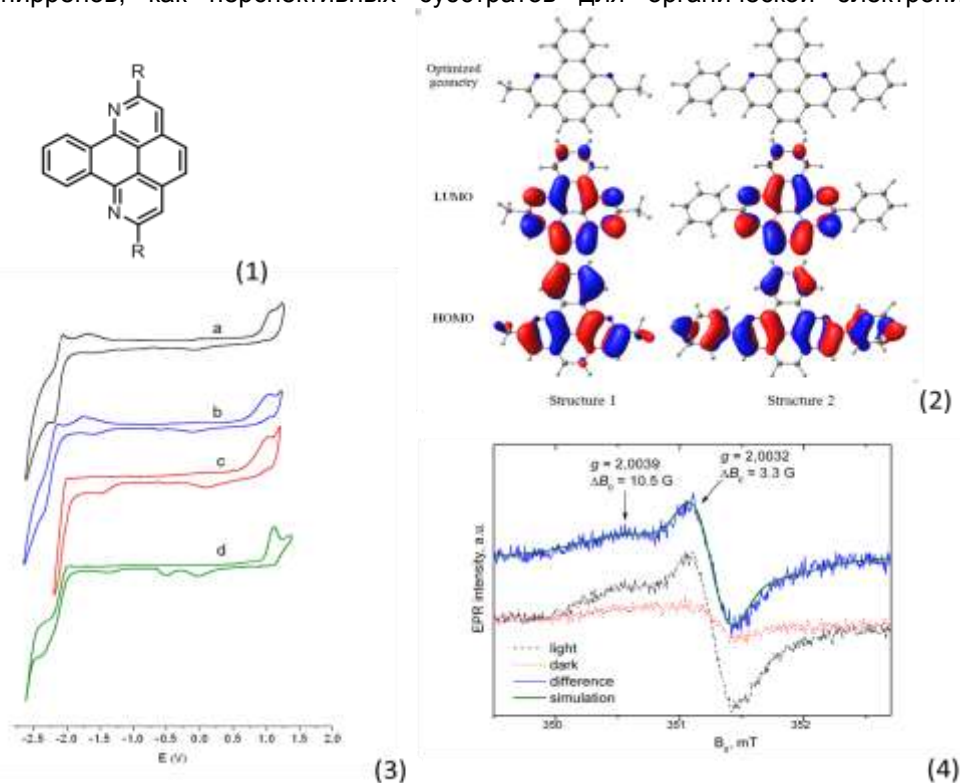
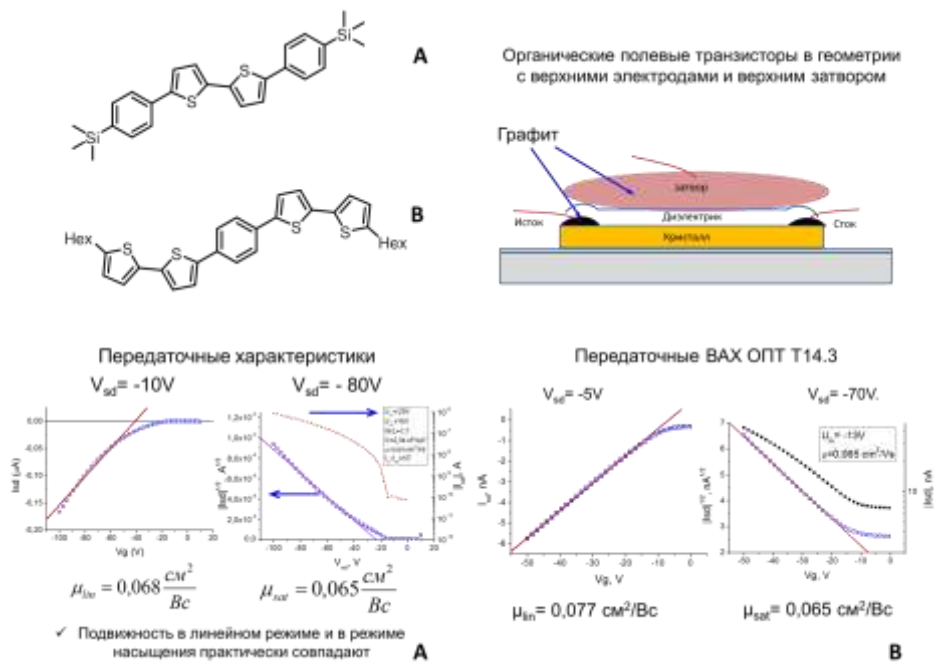


Рисунок 6. (1) Структура диазапирренов; (2) The optimized geometry and the electronic density contours, calculated at DFT B3LYP/def2-TZVP level, for the HOMO and LUMO

contour isovalue 0.03; (3) Electrochemical properties of the diazapyrenes; (4) CW EPR spectra of composite MEH-PPV:4d before and under light illumination (dotted and dashed lines, respectively), light-induced EPR spectrum (solid thin line) and its simulation by two Gaussian lines with peak-to-peak widths of 1.05 mT and 0.33 mT (thick line).

Грант РФФИ № 14-32-50328_мол_ин_нр. «Монокристаллические органические полевые транзисторы на основе производных олигодиофенфениленов».

Освоены методы получения монокристаллических органических полевых транзисторов с верхним затвором и способы их характеристики. Изучено влияние структуры на подвижность зарядов.

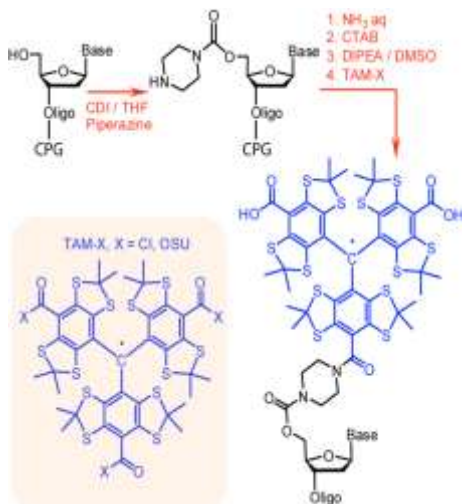


В 2014 году опубликовано в научных журналах: 3 статьи, 5 тезисов докладов. Всего в лаборатории 2 сотрудника (1 - к.х.н., 1- аспирант).

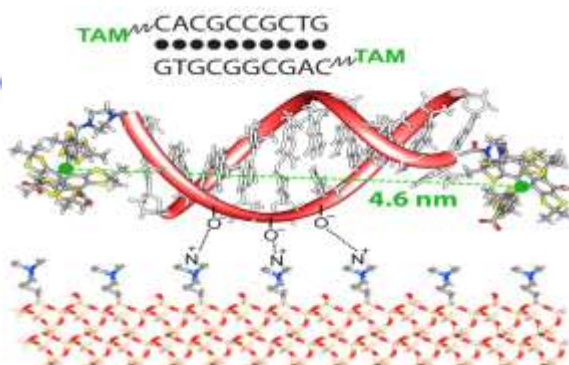
Основные научные и прикладные результаты, полученные в ходе выполнения НИР по различным проектам в 2014 году

Триарилметильные радикалы – новые спиновые метки для измерения расстояний в биомолекулах на нанометровой шкале при физиологических температурах

Схема синтеза



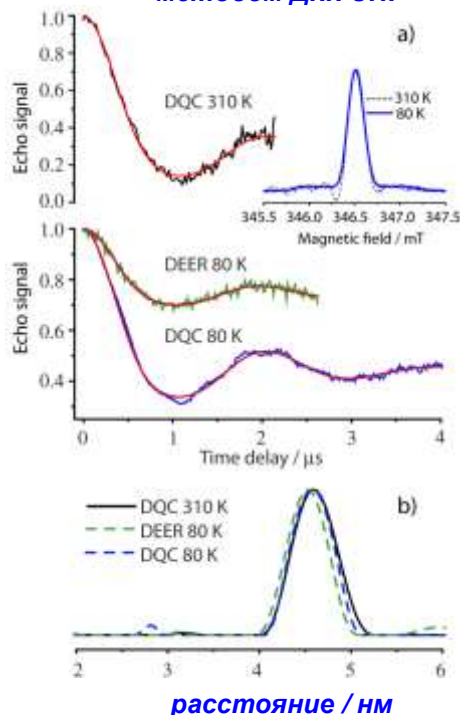
Структура дуплекса ДНК



**Измерение расстояний
методом ДКК ЭПР**

Изучение наноструктуры сложных биомолекул в естественных условиях продолжает оставаться трудной задачей, что стимулирует развитие новых экспериментальных методов и подходов. Нами впервые продемонстрировано измерение расстояний на нанометровой шкале в нуклеиновой кислоте при физиологической температуре с помощью ЭПР.

Были разработаны оптимальные по релаксационным свойствам спиновые метки на основе триарилметильных (TAM) радикалов, подходы к их сайт-направленному введению в ДНК и эффективной иммобилизации. В результате, впервые методом двухквантовой когерентности (DQC) продемонстрировано измерение больших расстояний ~ 4.6 нм с высокой точностью при 310 К (37 °С), открывающее новые перспективы структурных исследований биомолекул в нативных условиях.

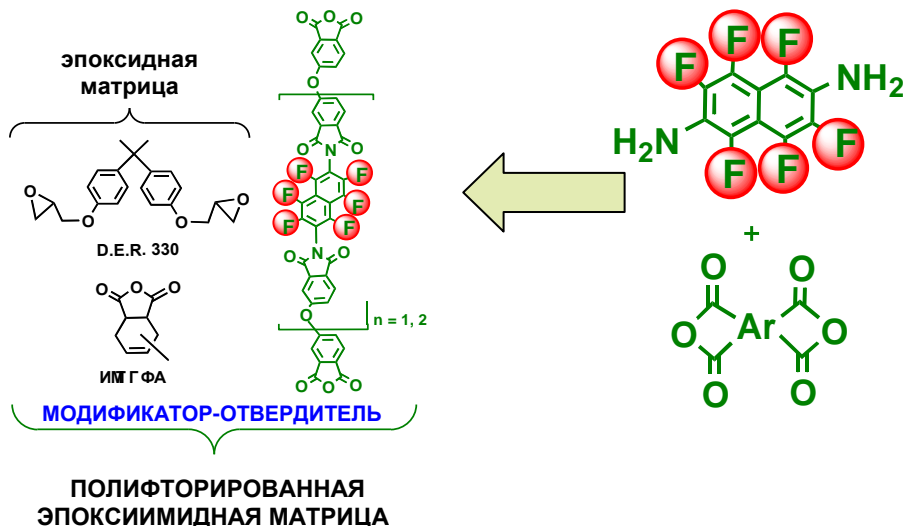


**Группа металлокомплексного катализа НИОХ СО РАН совместно с ИХБФМ
СО РАН и МТЦ СО РАН**

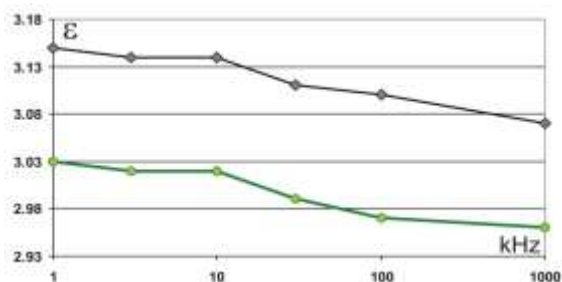
Полифторированные эпоксимиидные матрицы для нанокомпозитных материалов

Разработана методика получения полифторароматических олигоимидов с терминальными ангидридными группами – модификаторов-отвердителей эпоксидных смол.

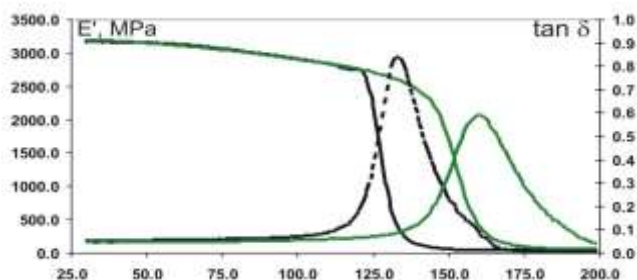
Введение полифторароматического имидного фрагмента в структуру эпоксидной матрицы улучшает комплекс эксплуатационных характеристик материала: теплостойкость, модуль упругости, прочность на изгиб, термоокислительную устойчивость, гидрофобность и диэлектрическую проницаемость



Термомеханические характеристики



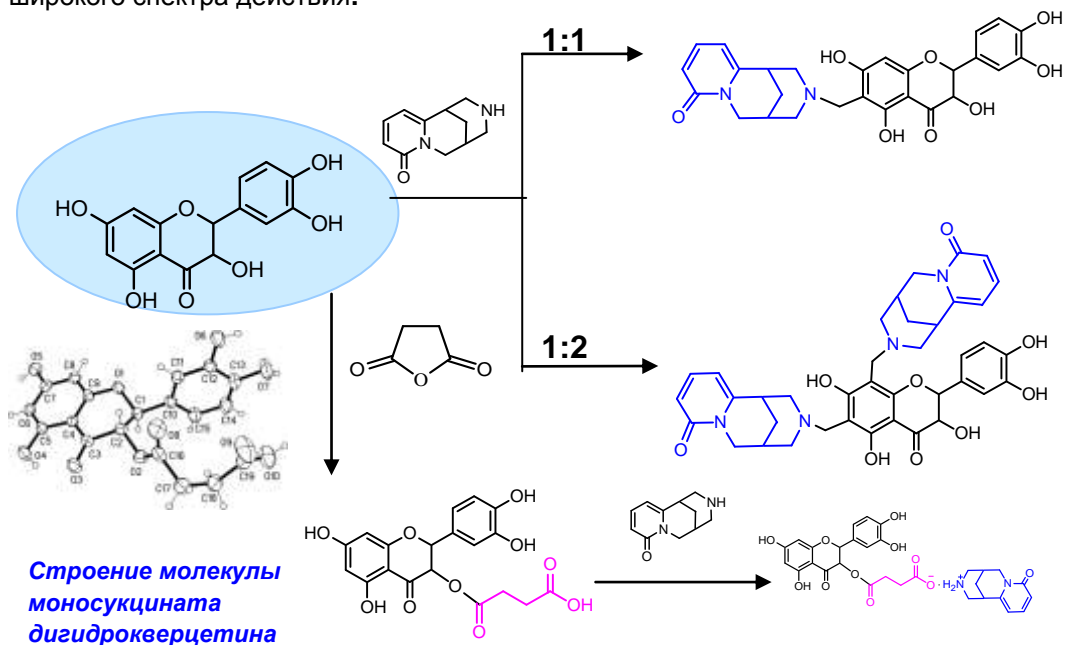
Диэлектрическая проницаемость



Группа функциональных материалов НИОХ СО РАН совместно с ИТПМ СО РАН

Ковалентные и ионные гибриды на основе флавоноида дигидрокверцетина и алкалоида цитизина

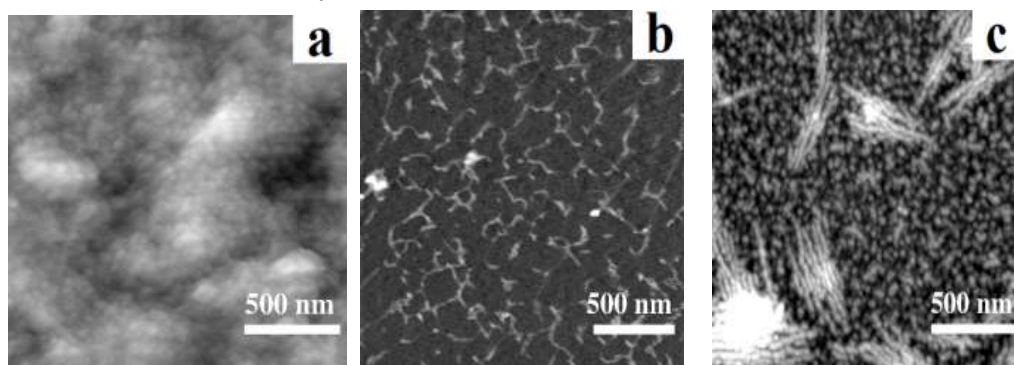
Синтезированы биологически активные моно- и дизамещенные производные флавоноида дигидрокверцетина по реакции Манниха с алкалоидом цитизином. Разработан способ синтеза моносукцината дигидрокверцетина с высоким выходом. Кристаллическая структура сукцинильного производного дигидрокверцетина установлена методом РСА. При взаимодействии сукцината дигидрокверцетина с цитизином получен водорастворимый конъюгат. Синтезированные соединения перспективны для их использования при создании новых медицинских препаратов широкого спектра действия.



Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа,
Лаборатория азотистых соединений НИОХ СО РАН

Создание лекарственных препаратов на основе полимерных систем из полисахаридов морских гидробионтов

Из доступных полисахаридов морского происхождения в ТИБОХ ДВО РАН получены полиэлектролитные комплексы хитозан:каррагинан, обладающие высокой биологической активностью, биоразлагаемостью и биосовместимостью с организмом. Исследованы условия формирования и надмолекулярная структура полиионных комплексов различного состава.



Молекулярная структура образцов, установленная методом атомно-силовой микроскопии:

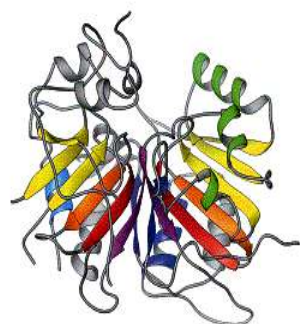
а – хитозан; б – каппа-каррагинан; с – полиионный комплекс хитозан::каппа-каррагинан 10:1

В НИОХ СО РАН в экспериментах на животных изучена фармакологическая активность полиэлектролитных комплексов различного состава, исследована модификация биологических свойств индивидуальных полисахаридов в результате комплексования. Показана высокая противовоспалительная и гастрозащитная активность полученных композитов. Полиионный **комплекс хитозан : каппа-каррагинан 10:1** запатентован как средство с гастропротекторной активностью, предназначенное для профилактики и лечения язвенной болезни желудка, а также для снижения побочного ulcerогенного действия нестероидных противовоспалительных препаратов.

Лаборатория фармакологических исследований НИОХ СО РАН совместно с ТИБОХ ДВО РАН

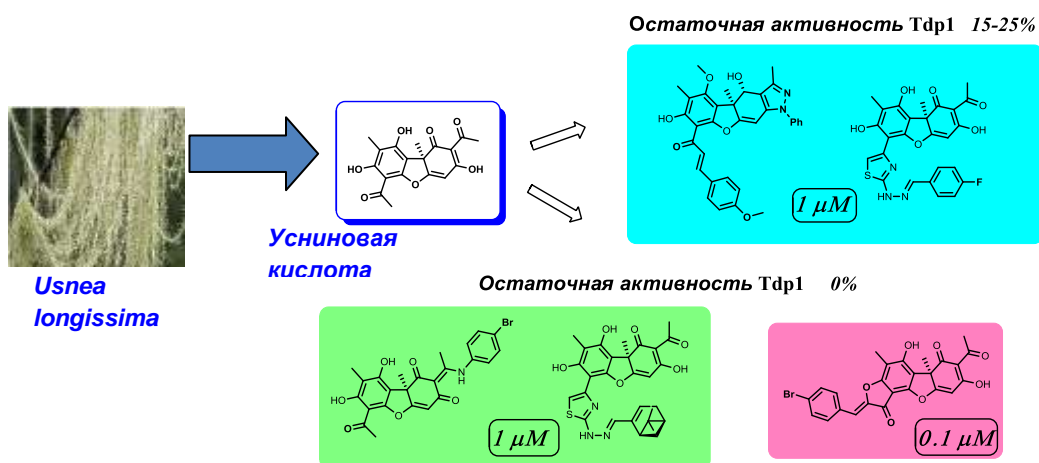
Ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы1 (Tdp1)

Tdp1 играет ключевую роль в удалении повреждений ДНК, создаваемых антираковыми препаратами



Tdp1

На основе усниновой кислоты, природного соединения, содержащегося во многих лишайниках, синтезированы новые эффективные ингибиторы Tdp1, с остаточной активностью от 25 до 0%.



Лаборатория физиологически активных веществ НИОХ СО РАН

Чистящее средство «КлинОк» Совершенствование технологии очистки промышленного оборудования по переработке пластмасс в целях повышения эффективности производства

Разработана оригинальная рецептура и методика получения композиционного чистящего средства «КлинОК»



Преимущества использования:

- КРАЩЕНИЕ ВРЕМЕНИ
ОЧИСТКИ ОБОРУДОВАНИЯ
- ЭКОНОМИЯ ОСНОВНОГО
МАТЕРИАЛА
- СНИЖЕНИЕ ПРОЦЕНТА БРАКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ОЧИСТКИ
ЭКСТРУДЕРА БЕЗ РАЗБОРА
МАШИНЫ

Эмульсионное чистящее средство для оборудования по переработке пластмасс «КлинОк»

Очистка оборудования

- материальных цилиндров, шнеков
- систем экструзии и экструзионных головок
 - ГКС и пресс-форм
- раздувных и выдувных головок

Свойства

- универсальность по отношению к полимерному материалу
 - высокая эффективность, минимальное время очистки
 - экономичный расход
- простота и эффективность нанесения на поверхность полимерных гранул
 - мягкое абразивное действие
- высокая эффективность при смене цвета изделий и/или полимерного материала
 - безопасность для персонала и используемого оборудования

*Проводим консультации, предоставляем образцы для испытаний.
Заключаем дистрибьюторские договора на реализацию продукции.*

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

630090 Россия, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9
Тел. +7 (383) 330-96-61, факс +7 (383) 330-97-52

E-mail: app@nioch.nsc.ru www.nioch.nsc.ru

**Группа определения состава и строения органических веществ НИОХ СО
РАН**

КРАТКИЙ ПЕРЕЧЕНЬ ГРАНТОВ, ПРОЕКТОВ И ПРОГРАММ

№	Наименование	Количество
1.	Базовые проекты	7
2.	Программы Президиума ОХНМ РАН: 3.1. Программы Президиума РАН 3.2. Программы ОХНМ	9 6
3.	Гранты РФ	2
4.	Гранты РФФИ	26
5.	Международные гранты	11
6.	Грант Президента РФ на поддержку ведущей научной школы	1
7.	Грант Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов и докторов наук	1
8.	Грант мэрии г. Новосибирска	1
9.	Грант Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в рамках программы «У.М.Н.И.К.»	3

Проекты с участием Института как соисполнителя

№	Наименование	Количество
1.	Междисциплинарные интеграционные проекты СО РАН	10
2.	Интеграционные проекты СО РАН, выполненные совместно со сторонними организациями	8
3.	Интеграционные проекты СО РАН, выполненные совместно с НАН РБ и НАНУ	2
4.	Другие интеграционные проекты СО РАН	6

Внебюджетные проекты

Государственные научно-технические программы (ГНТП, ФЦП, гос. контракты), региональные программы

5

КРАТКИЙ ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ СОТРУДНИКАМИ ИНСТИТУТА В 2014 ГОДУ

№ п./п.	Наименование	Количество
1.	Учебники и учебные пособия	5
2.	Главы в научных книгах	21
3.	Обзоры, опубликованных в отечественных журналах	5
4.	Обзоры, опубликованных в международных журналах	5
5.	Статьи, опубликованных в международных журналах	87
6.	Статьи, опубликованных в отечественных периодических журналах (входящих в перечень ВАК рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов)	62
7.	Статьи, опубликованные в журналах, не вошедших в перечень ВАК, а также в сборниках трудов	5
8.	Тезисы пленарных и устных докладов, представленных сотрудниками на международных конференциях	85
9.	Тезисы пленарных и устных докладов, представленных сотрудниками на отечественных конференциях	34
10.	Тезисы стендовых докладов, представленных сотрудниками на международных конференциях	52
11.	Тезисы стендовых докладов, представленных сотрудника на российских конференциях	20
12.	Избранные методики в книге "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты"	14

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА

Деятельность Ученого совета

В 2014 году состоялось 17 протокольных заседаний Ученого совета, на которых рассматривались следующие основные вопросы:

- ◆ Итоги научно-исследовательской и организационной деятельности НИОХ
- ◆ Планирование научно-исследовательской работы Института
- ◆ Структурные изменения в Институте
- ◆ О дополнениях и изменениях в редакции Устава Института:
- ◆ Проведение научных мероприятий с участием Института
- ◆ О работе с научной молодежью в Институте:
- ◆ О системе стимулирования эффективности научной работы сотрудников
- ◆ О признании научно-исследовательской деятельности отдельных ученых и коллективов исследователей
- ◆ О планировании научных мероприятий Института на 2015 год
- ◆ О проведении научных мероприятий
- ◆ Кадровые и квалификационные дела

Рост и подготовка научных кадров

В Институте работал диссертационный совет по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 003, 049, 01 по специальностям:

02.00.03 «Органическая химия»

02.00.04 «Физическая химия»

02.00.10 «Биоорганическая химия»

14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология».

Защищены 1 докторская и 3 кандидатских диссертаций:

Меженкова. Т.В. (д.х.н.) «Перфтор-1-фенилбензоциклоалкены и их перфтор-алкилпроизводные. Синтез и превращения в среде пятифтористой сурьмы» (02.00.03 – Органическая химия)

Васильев Е.С., Зайцева Е.В., Шмуйлович К.А. (к.х.н. по специальности 02.00.03 – Органическая химия).

В аспирантуру принято 7 человека.

Организованы три совместные лаборатории НГУ-ННЦ

- Лаборатория строения, свойств и механизмов реакций органических соединений.
Руководитель: Е.Г. Багрянская
- Лаборатория химии свободных радикалов
Руководитель: В.А. Резников
- Лаборатория новых медицинских препаратов
Руководитель: Н.Ф. Салахутдинов

Общая характеристика изобретательской и патентно-лицензионной работы

- ✦ Подано **14** заявок на выдачу патентов РФ на изобретения
- ✦ Получено **13** положительных решений о выдаче патентов РФ на изобретения
- ✦ Получено **15** патентов РФ на изобретения
- ✦ Поддерживается в силе **102** патента РФ
- ✦ Прекращено действие **1** патента РФ.

Международные научные связи

Международные проекты

Проводились совместные работы с зарубежными научными центрами по различным грантам, проектам и договорам:

Двухсторонний проект, поддержанный Немецким научно-исследовательским обществом (DFG):

Тема: «Новые теллур-азотные π-гетероциклы: фундаментальная химия и приложения в материаловедении» (с университетом Бремена, ФРГ; соруководители: проф. Й. Бекманн и д.х.н. А.В. Зибарев). 2013-2015 гг (Project BE 3716/3-1).

Двухсторонний проект, поддержанный Японским обществом содействия науке, Япония:

Тема: «Органическая электроника сильно коррелированных систем» (с университетом Нагоя, Япония; соруководители: проф. К. Авага и д.х.н. А.В. Зибарев) 2013-2015 гг (Core-to-Core Project).

Двухсторонний проект, поддержанный частным фондом Leverhulme Trust, Соединенное Королевство:

Тема: «Халькоген-азотные соединения для электроники и спинтроники» (с университетами Сент-Эндрюса и Эдинбурга (Соединенное Королевство); соруководители проф. Дж.Д. Вуллинс, проф. Н. Робертсон и д.х.н. А.В. Зибарев), 2012-2014 гг. (International Network Grant IN-2012-094).

Грант Национального Института Здоровья США:

Тема: "Center for Electron Paramagnetic Resonance Imaging in vivo Physiology" (с университетом Чикаго (США); соруководители проекта проф. Howard J. Halpern (Университет Чикаго) и к.х.н. В.М.Тормышев) 2013-2018 гг. (Грант 5P41EB002034).

Двухсторонний российско-американский проект, поддержанный РФФИ и ННФ США:

Тема: "Международное сотрудничество в области химии: Динамическая поляризация ядер наночастицами и кластерами" (с ИХКиГ СО РАН и университетом Алабамы (США), руководитель проекта к.х.н. В.М. Тормышев) 2014-2016 г. (Проект № 14-03-93180 МСХ_а).

Партнерские фундаментальные исследования, проект № 108

Тема: "Исследование химических превращений растительных метаболитов флоры Республики Казахстан и регионов Сибири Российской Федерации с целью разработки лекарственных препаратов" (с АО Международный научно-производственный центр "Фитохимия" МОН РК, г. Караганда, Казахстан). Координаторы проекта: от СО РАН - зав. лаб., д.х.н. Э.Э.Шульц, от МОН РК - директор АО НПЦ "Фитохимия" акад. МОН РК С.М. Адекенов). (постановление Президиума СО РАН от 24.01.2013 № 18).

Проект фундаментальных исследований НАН Беларуси и СО РАН, проект № 23

Тема: "Синтетические трансформации высших терпеноидов как путь создания перспективных лекарственных препаратов". Координаторы проекта: от СО РАН - зав. лаб., д.х.н. Э.Э.Шульц, от НАН РБ – акад. Ф.А. Лахвич) (постановление Президиума СО РАН от 24.01.2013 № 19).

Проект фундаментальных исследований НАН Украины и СО РАН, проект № 23

Тема: «Новый подход к комплексам с переносом заряда и анион-радикальным солям – перспективным структурным блокам функциональных молекулярных материалов». Координаторы проекта: от СО РАН - зав. лаб., д.х.н. А.М. Зибарев, от НАНУ– д.х.н. Ю.Г. Шермолович) (постановление Президиума СО РАН от 24.01.2013 № 20).

Международные проекты без финансирования

Международный проект STN:

Тема: «STN Agreement» (с Chemical Abstract Service, США и FIZ – Карлсруэ, ФРГ). Исп. вед. инж. Л.С.Филатова.

Программа научных обменов между РАН и Национальным центром научных исследований Франции на 2014-2015

Координаторы: проф. Paul Bremond (Université d'Aix-Marseille, France) и к.х.н. В.М.Тормышев (НИОХ СО РАН, Россия) 2014-2015 гг.

Программа российско-японского научного сотрудничества

Тема: «Исследования в области органических жидкокристаллических нитроксильных радикалов, проявляющих сильные магнитные взаимодействия при высоких температурах» (с Высшей школой изучения человека и окружающей среды, Киотским университетом. Координаторы программы: проф. Р. Тамура (TAMURA Rui) и доцент, с.н.с. Д.Г. Мажукин.

Участие в работе международных организаций

Семь сотрудников Института являются членами различных Международных научных обществ.

Прием зарубежных ученых и специалистов

В течение 2014 года состоялось 24 зарубежных командировок, в том числе по странам:

Германия - 1, Швейцария - 1, Франция - 3, Сингапур -1, Чехия - 3, Япония - 9, Республика Беларусь - 1, Португалия - 1, Бельгия - 4.

Институт посетили 16 иностранных ученых: Казахстан – 8, Швейцария – 1, Франция - 2, США – 1, Польша - 1, Румыния - 1, Израиль - 1, Шотландия -1.

Научно-образовательные лектории «Актуальные проблемы органической химии»

Проведено 13 семинаров, на которых выступили с лекциями, посвященными актуальной тематике - исследования в органической химии и в смежных областях знания за последние годы, приглашенные специалисты.

Преподавательская деятельность сотрудников

В преподавательскую деятельность в 2014 г. были вовлечены **30** штатных сотрудников Института и **9** аспирантов, из них на должности профессора – **7** человек, на должности доцента – **5** человека, на должности старшего преподавателя – **10** человек, на должности ассистента - **5** человек, остальные преподаватели-почасовики.

14 студентов НГУ и один студент НГПУ проходили дипломную практику в Институте и защитили дипломы.

VI Олимпиада по органической химии

30 марта на базе Института проходила VI Олимпиада по органической химии для старшеклассников и студентов I –III курсов г. Новосибирска. Победители были награждены ценными подарками.

Выставочная деятельность

Институт принял участие в 2-х выставках:

1. XV-ая Международная выставка «Машиностроение и металлообработка» (25-28 марта, г. Новосибирск).

2. Выставка «ТЕХНОПРОМ – 2014» (5-6 июня 2014 г., г. Новосибирск).

Кроме того проведено обновление рекламных проспектов, экспонируемых в выставочном центре СО РАН.

Конкурс научных работ сотрудников Института

9 декабря 2014 г. в Институте проходил конкурс научных работ сотрудников НИОХ, на который было представлено 13 работ.

По итогам конкурсы были присуждены: одна первая премия, три вторых и шесть третьих.

Первая премия присуждена коллективу авторов: Багрянская Е.Г., Григорьев И.А., Добрынин С.А., Журко И.Ф., Кириллюк И.А., Морозов Д.А., Пархоменко Д.А., Резников

В.А., Трофимова Д.Г., Бертин Д., Гигмс Д., Гилланеф Ё., Гришин Д.Ф., Еделева М.В., Зубенко Д.П., Канагатов Б., Киселёв В.Г., Колякина Е.В., Лебедева Н.В., Марк С.Р.А., Лазарев М.А., Павловская М.В., Рощупкина Г.И., Сири Д., Центалович Ю.П., Щепалов А.А., за работу «Регуляторы радикальной полимеризации на основе имидазолиновых нитроксильных радикалов».

Конкурс молодых ученых

1 -3 декабря 2014 г. в Институте проходил конкурс работ научной молодежи НИОХ, На которм было представлено 34 работы.

Стипендии им. акад. Н.Н. Ворожцова и Дипломы I степени получили:

н.с., к.х.н. Н.А. Семенов, студент V курса ФЕН НГУ А.А. Кужелев и н.с., к.х.н.

А.Г.Макаров.

Повышенную стипендию и Дипломы II степени получили: М.А.Тимошенко,

И.И. Пападюк, С.С. Патрушев, А.А. Городецкий, А.Д. Сколяпова, Е.А. Свиридов.

Повышенную контрактную надбавку и Дипломы III степени получили: А.В.Липеева,

К.Ю.Пономарев, А.И. Таратайко, С.В.Никитин, Е.В. Назимова, Р.К. Стрижаков,

Д.О.Усатенко, О.И. Кременко, С.И.Живетьева, Д.И.Деревянко, М.Е.Рахманова, Н.В.

Кошелева, Ю.В. Юшкова.

Остальные участники получили контрактную надбавку..

Награды Института и отдельных ученых

Д.А. Морозов, к.х.н.– победитель конкурса на право получения гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых российских ученых – за работу «Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов как новый подход в синтезе стерически-затруднённых нитроксильных радикалов».

Грант МК-5840.2014.3

Коллектив сотрудников лаборатории медицинской химии, входящий в состав научной школы под руководством чл.-корр. РАН Толстикова А. Г., победившей в конкурсе 2014 г. на право получения гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ в области знания «Химия, новые материалы и химические технологии».

Грант НШ-2625.2014.3

Коллектив ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН награжден Почетной грамотой министерства труда, занятости и трудовых ресурсов Новосибирской области за взаимовыгодное плодотворное сотрудничество с ГБПОУ НСО «Новосибирский химико-технологический колледж им. Д.И. Менделеева» по подготовке специалистов для химической промышленности, развитие интеграции производства, образования и инновационной деятельности.

Коллектив ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН отмечен Благодарственным письмом врио Первого заместителя Губернатора Новосибирской области за активное участие в подготовке и проведении второго Международного форума технологического развития «Технопром-2014».

О.С. Михальченко, аспирант - победитель Конкурса УМНИК («Участник молодежного научно-инновационного конкурса») 2014 г., проект «Разработка нового соединения с высокой анальгетической активностью».

Дян Ок Тон, аспирант - победитель Конкурса УМНИК («Участник молодежного научно-инновационного конкурса») 2014 г., проект «Разработка органических полупроводниковых материалов на основе фторированных нафталинонов».

Д. Деревянко, аспирант - победитель Конкурса УМНИК («Участник молодежного научно-инновационного конкурса») 2014 г., проект «Исследование гибридного фотополимерного материала для записи голограмм и дифракционных оптических элементов».

Д. О. Усатенко, лаборант ЛГС, студентка IV курса НГУ награждена Дипломом XXI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов -2014» за работу «Реакции полифторсульфонилбромидов с олефинами в условиях микроволновой активации».

Н. М. Трошкова, научный сотрудник, к.х.н. награждена Дипломом Уральского научного форума «Современные проблемы органической химии» за лучший устный доклад молодого ученого.

Д. О. Усатенко, лаборант ЛГС, студентка IV курса НГУ награждена Дипломом XXI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов -2014» за лучший доклад по теме «Реакции полифторсульфонилбромидов с олефинами в условиях микроволновой активации».

Е. А. Мостович, к.х.н. награжден Дипломом VII Международной конференции по нитроксильным радикалам «SPIN-2014» за лучший доклад по теме «Tuning of Nitroxide Radicals as Red/Ox System for Dye-Sensitized Solar Cells».

С.В. Морозов, к.х.н. награжден Почетной грамотой Министерства труда, занятости и трудовых ресурсов Новосибирской области за безупречный труд и высокие достижения в профес-сиональной деятельности.

Д. В. Трофимова, студентка 4 курса - победитель XXIV Менделеевского конкурса научных работ студентов химиков, награждена Дипломом III степени за работу «О фторировании 2,7-дизамещенных производных нафталина»

Коллектив ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН отмечен Благодарственным письмом Администрации Советского района г. Новосибирска за большой вклад в социально-экономическое развитие Советского района г. Новосибирска в 2014 году.

Р. В. Андреев, к.х.н., А. В. Липеева, к.х.н., А.Г. Макаров, к.х.н., аспирант С.С. Патрушев, лаборант А.Д. Сколяпова награждены Грамотами за доклады на Третьей Всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования».

С. А. Добрынин, лаборант награжден Грамотой за лучший устный доклад на Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии».

В. И. Супранович и В. Ю. Евтушок, лаборанты отмечены Благодарственными письмами Администрации Советского района г. Новосибирска за активное участие в научно-исследовательской работе, предложения по внедрению инновационных проектов на предприятиях и в организациях г. Новосибирска.

А.В. Ткачев, профессор, д.х.н. и Г. Бородкин, профессор, д.х.н. награждены Памятной медалью «За заслуги перед НГУ».

Почетным знаком «Заслуженный ветеран СО РАН» награждены 4 сотрудника НИОХ СО РАН.

*Краткий отчёт о деятельности Института за 2014год
подготовлен на основании научных отчетов подразделений*

Ответственный за выпуск к.х.н. М.И. Подгорная

*В подготовке к изданию выпуска принимали участие:
к.х.н. Б. А. Селиванов и ведущий инженер И. А. Трубицын*

*Новосибирский Институт органической химии
имени Н.Н. Ворожцова*
