

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Новосибирский институт органической химии  
им. Н. Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук

---

**КРАТКИЙ ОТЧЕТ  
НИОХ СО РАН  
о научной и научно-организационной  
деятельности за 2019 год**



Новосибирск 2020

УДК 547

Краткий отчет НИОХ СО РАН о научной и научно-организационной деятельности за 2019 год. – Новосибирск, 2020, – 248 с.

Редакционная коллегия

доктор физико-математических наук *Е.Г. Багрянская*,  
доктор химических наук *Е.В. Третьяков*, доктор химических наук *А.В. Зибарев*,  
доктор химических наук *Т.В. Меженкова*, член-корреспондент РАН *Н.Ф. Салахутдинов*,  
доктор химических наук *А.В. Ткачев*, доктор биологических наук *Т.Г. Толстикова*,  
доктор химических наук *В.В. Шелковников*, доктор химических наук *Э.Э. Шульц*,  
доктор химических наук *Л.А. Шундрин*, кандидат химических наук *Р.А. Бредихин*,  
кандидат химических наук *А.Ю. Воробьев*, кандидат химических наук *И.А. Кириллюк*,  
кандидат химических наук *С.В. Морозов*, кандидат химических наук *В.Д. Тихова*,  
кандидат химических наук *Е.В. Суслов*, кандидат химических наук *В.М. Тормышев*,  
кандидат физико-математических наук *Д.Н. Половяненко*

Ответственный редактор  
Заместитель директора по научной работе,  
доктор химических наук *Е.В. Третьяков*

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

## Оглавление

<b>ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ</b> .....	<b>4</b>
Научно-исследовательские подразделения института .....	6
Основные направления деятельности Института .....	9
<b>НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТУТА В 2018 ГОДУ</b> .....	<b>10</b>
Отдел медицинской химии .....	10
Лаборатория физиологически активных веществ .....	10
Лаборатория медицинской химии .....	23
Лаборатория фармакологических исследований .....	40
Лаборатория направленных трансформаций природных соединений .....	50
Отдел физической органической химии .....	56
Лаборатория магнитной радиоспектроскопии .....	56
Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов .....	80
Центр спектральных исследований .....	91
Лаборатория галоидных соединений .....	95
Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций .....	100
Лаборатория гетероциклических соединений .....	126
Лаборатория азотистых соединений .....	141
Группа металлокомплексного катализа .....	151
Лаборатория микроанализа .....	159
Группа определения состава и строения органических веществ .....	160
Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа .....	163
Лаборатория терпеновых соединений .....	178
Лаборатория органических светочувствительных материалов .....	186
Лаборатория органической электроники .....	190
Лаборатория фотокатализа (ЛФ) .....	195
Сведения о публикациях Института в 2019 году .....	200
Монографии и главы в научных книгах .....	201
Учебные пособия .....	201
Список статей, опубликованных в 2019 году в журналах с IF более 2,5 .....	202
Научные проекты НИОХ СО РАН в 2019 г. ....	218
<b>НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА</b> .....	<b>229</b>
Выборы в РАН .....	229
Деятельность Ученого Совета .....	230
Диссертационный Совет .....	232
Подготовка научных кадров в аспирантуре .....	233
Преподавательская деятельность сотрудников .....	239
Научное сотрудничество .....	241
Научно-образовательные семинары .....	241
Международные научные конференции .....	243
Участие в работе международных научных организаций .....	245
Сотрудники НИОХ СО РАН в составе редколлегии научных журналов .....	245
Международная деятельность в области защиты окружающей среды .....	246
Конкурс научных работ НИОХ СО РАН .....	247
Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН .....	248
Олимпиада по органической химии .....	248
<b>Государственные и ведомственные награды</b> .....	<b>249</b>

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Приказом Федерального агентства научных организаций от 30.03.2018 г. N 157 «Об отнесении научных организаций, подведомственных Федеральному агентству научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения, к соответствующей категории научных организаций» Институт отнесен к организациям 1-ой категории.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 27.06.2018 N 1293-р Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НАОХ СО РАН) включен в перечень организаций, подведомственных Министерству науки и высшего образования Российской Федерации за № 238.

Устав НАОХ СО РАН утвержден Приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 25.07.2018 N 385.

### Кадровый состав

На 31.12.2019 года в Институте работало 399 человек, из них 152 исследователя, 64 техника, 60 человек вспомогательного персонала. Квалификационный состав исследователей включал 1 члена-корреспондента РАН, 35 докторов наук и 102 кандидата наук. Численность исследователей в возрасте до 39 лет включительно составила 96 человек.

Среднесписочная численность научных сотрудников за 2019 год 157 чел.

### Дирекция

Директор Института	д.ф.-м.н., проф. Е.Г. Багрянская
Заместители директора по научной работе	д.х.н. Е.В. Третьяков, к.х.н. Е.В. Суслов
Заместитель директора по инновационной деятельности и экономике	Д.А. Абашев
Заместитель директора по общим вопросам	Е.М. Ядрышников
Ученый секретарь	к.х.н. Р.А. Бредихин
Главный инженер	А.В. Колчунов
Главный бухгалтер	Н.В. Максименко

## Ученый совет

<b>Избран в составе 25 человек Общим собранием научных сотрудников Института 01.11.2019)</b>	
Багрянская Е. Г.	Проф., д.ф.-м.н., директор, председатель УС
Бредихин Р. А.	К.х.н., учёный секретарь, секретарь УС
Бардин В. В.	Д.х.н., в.н.с., зам. председателя УС
Третьяков Е. В.	Д.х.н., зам. директора по научной работе, зав. лаб., зам. председателя УС
Тормышев В. М.	Доц., к.х.н., рук. группы. зам. председателя УС
Волчо К. П.	Поф. РАН, д.х.н., г.н.с.
Воробьёв А.Ю.	К.х.н., с.н.с., зав. лаб.
Зибарев А. В.	Д.х.н., зав. лаб.
Казанцев М. С.	К.х.н., с.н.с., зав.лаб.
Кирилюк И. А.	К.х.н., в.н.с., зав. лаб.
Мажукин Д. Г.	Доц., к.х.н., с.н.с.
Малыхин Е. В.	Доц., д.х.н., г.н.с.
Маматюк В. И.	К.х.н., в.н.с.
Меженкова Т. В.	Д.х.н., с.н.с., зав. лаб.
Морозов С.В.	К.х.н., зав. лаб.
Патрушев С.С.	К.х.н., н.с., председатель Совета научной молодежи (совещательный голос)
Салахутдинов Н. Ф.	Чл.-корр. РАН, проф., заведующий отделом, зав. лаб.
Суслов Е. В.	К.х.н., зам. директора по научной работе, зав. лаб.
Тихова В. Д.	К.х.н., зав. лаб.
Тихонов А. Я.	Доц., д.х.н., г.н.с.
Ткачев А. В.	Проф., д.х.н., зав. лаб.
Толстикова Т. Г.	Проф., д.б.н., зав. лаб.
Шелковников В. В.	Д.х.н., зав. лаб.
Шульц Э. Э.	Проф., д.х.н., зав. лаб.
Яровая О.И.	Д.х.н., в.н.с.

## Научно-исследовательские подразделения института

Подразделение	Руководитель
1.1. <a href="#">Отдел медицинской химии</a> (ОМХ)	Заведующий отделом – чл.-корр. РАН, профессор <b>Нариман Фаридович Салахутдинов</b>
1.1.1 <a href="#">Лаборатория физиологически активных веществ</a> (№5-ЛФАВ)	Зав. лабораторией – чл.-корр. РАН, профессор <b>Нариман Фаридович Салахутдинов</b> тел. 8(383)330-97-33, внутр. тел. 3-75 e-mail: <a href="mailto:anvar@nioch.nsc.ru">anvar@nioch.nsc.ru</a>
1.1.2. <a href="#">Лаборатория медицинской химии</a> (№13-ЛМХ)	Зав. лабораторией – д.х.н., профессор <b>Эльвира Эдуардовна Шульц</b> тел. (383)330-85-33, внутр. тел. 2-09 e-mail: <a href="mailto:schultz@nioch.nsc.ru">schultz@nioch.nsc.ru</a>
1.1.3 <a href="#">Лаборатория фармакологических исследований</a> (№14-ЛФИ)	Зав. лабораторией – д.б.н., профессор <b>Татьяна Генриховна Толстикова</b> тел. 8(383)330-07-31; внутр. тел. 2-49 e-mail: <a href="mailto:tolstiktq@nioch.nsc.ru">tolstiktq@nioch.nsc.ru</a>
1.1.4 <a href="#">Лаборатория направленных трансформаций природных соединений</a> (№46-ЛНТПС)	Зав. лабораторией – к.х.н. <b>Евгений Владимирович Суслов</b> тел. 8(383)330-88-51, 330-88-70, внутр. тел. 3-40, 4-46 e-mail: <a href="mailto:suslov@nioch.nsc.ru">suslov@nioch.nsc.ru</a>
1.2. <a href="#">Отдел физической органической химии</a> (ОФОХ)	Зав. отделом – д.ф.-м.н., профессор <b>Елена Григорьевна Багрянская</b>
1.2.1 <a href="#">Лаборатория магнитной радиоспектроскопии</a> (№26-ЛМР)	Зав. лабораторией – д.ф.-м.н., профессор <b>Елена Григорьевна Багрянская</b> тел. (383) 330-88-50, внутр. тел. 3-81 e-mail: <a href="mailto:egbagryanskaya@nioch.nsc.ru">egbagryanskaya@nioch.nsc.ru</a>
1.2.2 <a href="#">Лаборатория магнитного резонанса биомолекулярных систем</a> (№26.1-ЛМРБС)	Зав. лабораторией – д.ф.-м.н., профессор <b>Майкл Кейт Боуман</b>
1.2.3 <a href="#">Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов</a> (№29-ЛАЭСМ)	Зав. лабораторией – д.х.н. <b>Леонид Анатольевич Шундрин</b> тел. 8(383)330-94-32; внутр. тел. 3-63, 4-36 e-mail: <a href="mailto:shundrin@nioch.nsc.ru">shundrin@nioch.nsc.ru</a>
1.2.4 <a href="#">Центр спектральных исследований</a> (№30-ЦСИ)	Руководитель центра – к.ф.-м.н. <b>Дмитрий Николаевич Половяненко</b> тел. 8(383) 330-96-61, внутр. тел. 3-29 e-mail: <a href="mailto:dpolo@nioch.nsc.ru">dpolo@nioch.nsc.ru</a>

1.3 <a href="#">Лаборатория галоидных соединений</a> (№3-ЛГС)	Зав. лабораторией – д.х.н. <b>Татьяна Владимировна Меженкова</b> тел. (383) 330-69-43, внутр. тел. 2-90 e-mail: <a href="mailto:mtv@nioch.nsc.ru">mtv@nioch.nsc.ru</a>
1.4 <a href="#">Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций</a> (№6-ЛИНИРР)	Зав. лабораторией – д.х.н. <b>Евгений Викторович Третьяков</b> тел. (383) 330-91-71, внутр. тел. 3-48 e-mail: <a href="mailto:tretyakov@nioch.nsc.ru">tretyakov@nioch.nsc.ru</a>
1.5 <a href="#">Лаборатория гетероциклических соединений</a> (№7-ЛГЦС)	Зав. лабораторией – д.х.н. <b>Андрей Викторович Зибарев</b> тел. (383) 330-96-64, внутр. тел. 3-61, 3-95 e-mail: <a href="mailto:zibarev@nioch.nsc.ru">zibarev@nioch.nsc.ru</a>
1.6 <a href="#">Лаборатория азотистых соединений</a> (№9-ЛАС)	Зав. лабораторией – к.х.н., доцент <b>Игорь Анатольевич Кирилюк</b> тел. 8(383) 330-73-87, внутр. тел. 2-74 e-mail: <a href="mailto:kirilyuk@nioch.nsc.ru">kirilyuk@nioch.nsc.ru</a>
1.8 <a href="#">Группа металлокомплексного катализа</a> (№11-ГМК)	Руководитель группы – к.х.н., доцент <b>Виктор Михайлович Тормышев</b> тел.8 (383) 330-49-81, внутр. тел. 3-00 e-mail: <a href="mailto:torm@nioch.nsc.ru">torm@nioch.nsc.ru</a>
1.9 <a href="#">Лаборатория микроанализа</a> (№9-ЛМА)	Зав. лабораторией – к.х.н. <b>Вера Дмитриевна Тихова</b> тел. 8(383) 330-65-54, внутр. тел. 3-33, 2-39 e-mail: <a href="mailto:tikhova@nioch.nsc.ru">tikhova@nioch.nsc.ru</a>
1.10 <a href="#">Группа определения состава и строения органических веществ</a> (№15-ГОССОВ)	Руководитель группы – к.х.н. <b>Михаил Михайлович Митасов</b> тел. (383) 330-67-50, внутр. тел. 3-98 e-mail: <a href="mailto:mitasov@nioch.nsc.ru">mitasov@nioch.nsc.ru</a>
1.11 <a href="#">Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа</a> (№17-ЛЭИиХА)	Зав. лабораторией – к.х.н. <b>Сергей Владимирович Морозов</b> тел.: (383) 330-66-62, внутр. тел.: 3-26 email: <a href="mailto:moroz@nioch.nsc.ru">moroz@nioch.nsc.ru</a>
1.12 <a href="#">Лаборатория терпеновых соединений</a> (№31-ЛТС)	Зав. лабораторией - д.х.н., профессор <b>Алексей Васильевич Ткачев</b> тел. (383) 330-88-52, внутр. тел. 2-17 e-mail: <a href="mailto:atkachev@nioch.nsc.ru">atkachev@nioch.nsc.ru</a>

1.13 <a href="#">Лаборатория органических светочувствительных материалов</a> (№35-ЛОСМ)	Зав. лабораторией - д.х.н. <b>Владимир Владимирович Шелковников</b> тел. (383) 330-89-96, внутр. тел. 2-93 e-mail: <a href="mailto:vsh@nioch.nsc.ru">vsh@nioch.nsc.ru</a>
1.14 <a href="#">Лаборатория органической электроники</a> (№45-ЛОЭ)	Зав. лабораторией – к.х.н. <b>Максим Сергеевич Казанцев</b> тел. (383) 330-73-87, внутр. тел. 4-11 e-mail: <a href="mailto:kazancev@nioch.nsc.ru">kazancev@nioch.nsc.ru</a>
1.15 <a href="#">Лаборатория фотокатализа</a> (№44-ЛФ)	Зав. лабораторией – к.х.н. <b>Алексей Юрьевич Воробьев</b> тел. 8(383)330-93-86, внутр. тел. 3-30 e-mail: <a href="mailto:vor@nioch.nsc.ru">vor@nioch.nsc.ru</a>

### Опытное химическое производство (ОХП)

Структура опытного химического производства ОХП в совокупности с кадровым и материальным обеспечением, позволяют мобильно комплектовать аппаратные схемы, разрабатывать технологии химических процессов тонкого органического синтеза и переработки растительного сырья, вести поиск и разрабатывать первичную технологическую документацию на процессы и продукты, осваивать и производить коммерческий выпуск химической продукции и реактивов по заказам.

Совместная работа научно-исследовательских и производственных подразделений в содружестве с другими Институтами СО РАН обеспечила реализацию ряда перспективных научных и прикладных разработок Института.

ОХП непрерывно расширяет ассортимент традиционной наукоемкой продукции - химических реактивов для исследований, промышленного использования и материаловедения, поставляемых преимущественно на экспорт. Значительное внимание в работе ОХП уделено обеспечению научных исследований Института.

Начальник ОХП                      Лопухов Сергей Викторович  
тел. (383) 30-73-93, внутр. тел. 3-89  
e-mail: [chempro@nioch.nsc.ru](mailto:chempro@nioch.nsc.ru)



## Основные направления деятельности Института

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

# НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТА В 2018 ГОДУ

## Отдел медицинской химии

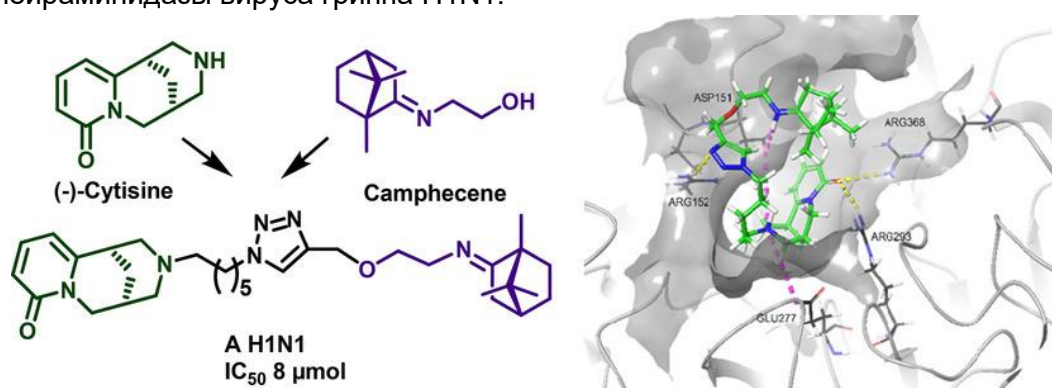
Руководитель отдела – чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

### Лаборатория физиологически активных веществ

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

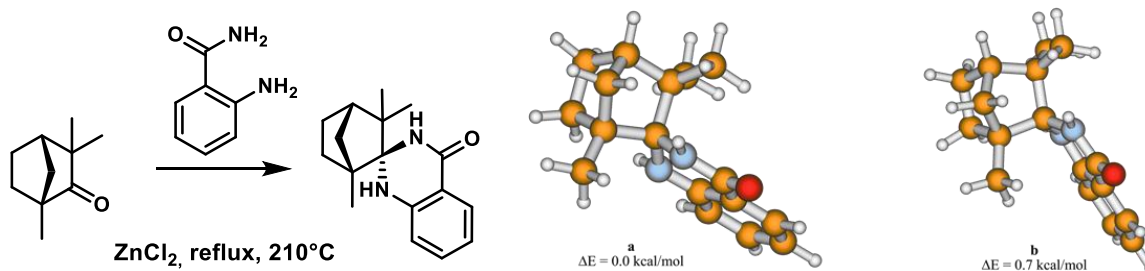
**Государственное задание** «Разработка методов создания соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях путем направленной трансформации природных и синтетических стартовых молекул. Организация биологических испытаний полученных соединений»

**Противовирусные агенты на основе моно- и дитерпеноидов.** Ранее было показано, что продукт взаимодействия камфоры и аминоэтанола, названный камфецином, обладает широким спектром противовирусной активности при низкой токсичности. С целью продолжения начатых работ, связанных с расширением библиотеки соединений обладающих противовирусной активностью мы осуществили синтез новых гибридных молекул на основе производных (+)-камфоры и алкалоида хинолизидинового ряда (-)-цитизина и провели изучение их противовирусных свойств. Для непосредственного конъюгирования цитизина с камфорой была выбрана методология «клик» химии, предполагающая проведение медь катализируемой реакции [2+3]-циклоприсоединения азидов к алкинам. С целью выяснения механизма противовирусного действия описанных нами соединений, было проведено молекулярное моделирование. Мы рассмотрели возможность связывания агентов со следующими потенциальными биологическими мишенями: гемагглютинин (HA) и нейраминидаза (NA). Согласно проведённым исследованиям противовирусная активность соединения лидера может быть объяснена влиянием его на функциональную активность нейраминидазы вируса гриппа H1N1.



Впервые показана возможность одностадийного стереоселективного синтеза спироциклического соединения на основе природного бициклического монотерпеноида L-фенхона и антралиламида. Установлена молекулярная и кристаллическая структура (1R, 2S, 4S)-1,3,3-триметил-1'H-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'хиназолин]-4'(3'H)-она с помощью методов PCA, 1H

и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии. Была дополнительно исследована стабильность возможных конформаций (2R и 2S) дигидропиримидинового кольца в газовой фазе с использованием теории функционала плотности (DFT). В результате показано, что диастереомер (конформация 2S) стабильнее на 3,51 кДж/моль, что хорошо согласуется с экспериментальными результатами.



В 2019 году была продолжена работа по поиску ингибиторов эмерджентных вирусов. Так, коллективом авторов совместно с сотрудниками ГНЦ «Вектор» были проведены масштабные исследования по поиску ингибиторов вирусов оспы и вируса Эбола. В результате проведенных исследований были обнаружены новые соединения, эффективные в отношении вирусов осповакцины и оспы мышей (эктромелии) – типичных представителей ортопоксвирусов. Данные вещества являются производными борниламина, имеющими в своем остова насыщенные N-гетероциклические фрагменты, отделенные от каркасного остова амидной связью. По результатам НИР 2018-2019 гг. Роспатентом одобрена заявка на изобретение.

Вирусная геморрагическая лихорадка Эбола - острое заболевание, сопровождающееся высокими уровнями заболеваемости и летальности. Несмотря на то, что все вспышки лихорадки Эбола в 20-ом веке удавалось оперативно ликвидировать, вспышка этой болезни в Западной Африке в 2014-2015 годах свидетельствует о значительной недооценке ее эпидемического потенциала и необходимости увеличения усилий, направленных на поиск противовирусных соединений. Исследования биологической активности сложноэфирного производного борнеола, имеющего пиперидиновый фрагмент, были проведены с использованием псевдовирусных систем и вируса Эбола штамм Заир. Проведённые совместно с ГНЦ «Вектор» исследования показали высокую эффективность агента как ингибитора репродукции вируса. По результатам НИР 2018-2019 гг. Роспатентом одобрена заявка на изобретение.

Значительные усилия коллектива авторов были направлены на поиск новых эффективных ингибиторов фермента репарации ДНК Тирозил-ДНК фосфодиэстеразы 1 (TDP1). На основе природного трициклического терпеноида дегидроабиетиламина было получено производное, принадлежащее к классу мочевины и включающее в остова адамантановый фрагмент, способное ингибировать фермент TDP1 в субмикромольных концентрациях. Данное соединение не проявило токсичности на различных клеточных опухолевых и неопухолевых культурах (MCF-7, MDA-MB-231, A-549, U-87MG, SNB-19, WI-38). Было показано, что использование полученного ингибитора в комбинации с известным противоопухолевым препаратом темозоломидом приводит к увеличению его эффективности и к снижению жизнеспособности клеточных линий

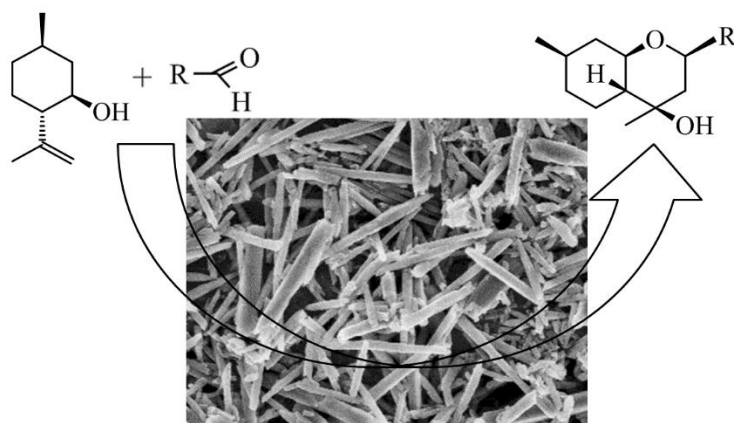
гиобластомы U-87MG и SNB-19 до 40% по сравнению с монотерапией ТМЗ. По результатам НИР 2018-2019 гг. Роспатентом одобрена заявка на изобретение.

Нарушение мембранного состава жирных кислот и их метаболизма рассматривается в качестве важного фактора развития различных патологий. В рамках данного исследования был изучен профиль жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов у пациентов с язвенным колитом, болезнью Крона и колоректальным раком. Для анализа состава жирных кислот была разработана методика экстракции жирных кислот мембран эритроцитов из цельной крови и сыворотки. С использованием разработанной методики проведена пробоподготовка полученных образцов цельной крови и сыворотки от 250 пациентов. При сравнении групп больных пациентов со здоровыми обследуемыми выявлены закономерности в изменение профиля жирных кислот. Полученные пилотные данные демонстрируют перспективность дальнейшего изучения уровней жирных кислот у больных с различными заболеваниями с точки зрения дифференциальной диагностики на ранней стадии заболевания.

*Изучение каталитических превращений монотерпеноидов.* В 2019 г. продолжились работы по изучению каталитических превращений монотерпеноидов, направленные на разработку эффективных методов получения ценных биологически активных соединений.

В сотрудничестве с коллегами из Института химии новых материалов НАН Беларуси (Минск) и Университета Або (Турку, Финляндия) подробно изучена возможность использования нового типа кислотных катализаторов, галлуазитовых нанотрубок, для проведения реакции Принса монотерпеноида (-)-изопулегола с карбонильными соединениями.

Так, с использованием кислотно-активированного галлуазита была достигнута беспрецедентно высокая селективность по целевому R-стереоизомеру III, проявившему высокую анальгетическую активность. Обнаружено, что ключевую роль в контроле стереоселективности играют молекулы воды на поверхности галлуазитовых нанотрубок. Найдены условия, позволяющие с высокой селективностью получать обладающий высокой активностью против вирусов гриппа R-стереоизомер хроменола, образующегося в реакции (-)-изопулегола с ацетоном.



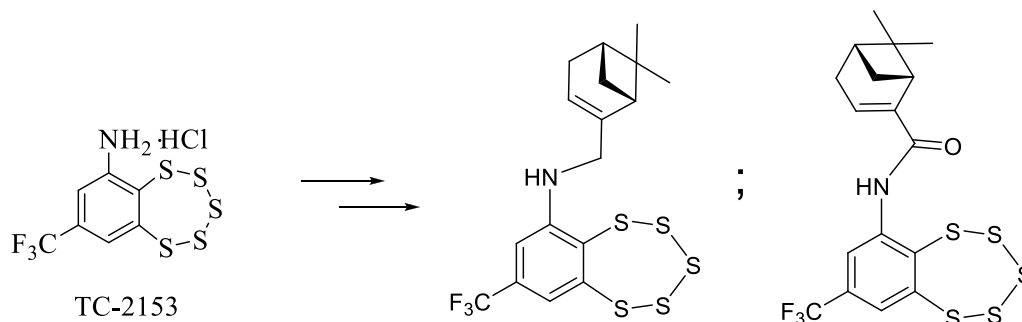
Совместно с коллегами из Института химии новых материалов НАН Беларуси (Минск), Университета Або (Турку, Финляндия) и Университета Порто (Порто,

Португалия) впервые изучено влияние различных сульфатированных глин на выход и селективность реакции Принса (-)-изопулегола с бензальдегидом. Найдены подходящий катализатор и условия проведения реакции, позволяющие проводить реакцию с высокой хемо- и стереоселективностью.

Проведено изучение аминирования миртенола в присутствии различных катализаторов, содержащих Au и Pd, нанесенных на  $Al_2O_3$ , и альдольной конденсации на оксидах металлов (совместно с исследователями из Института катализа СО РАН (Новосибирск), Университета Або (Турку, Финляндия) и Национального автономного университета Мехико (Мехико, Мексика).

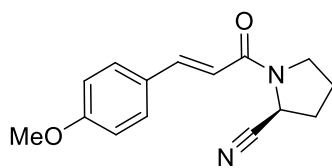
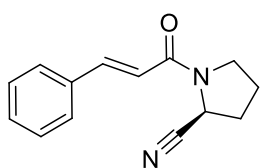
Продолжено изучение биологических свойств производных монотерпеноидов. Впервые обнаружено, что некоторые хроменолы, образующиеся в реакциях монотерпеноида (-)-изопулегола с кетонами, обладают высокой анальгетической активностью *in vivo*.

*Синтез и изучение биологических свойств, замещенных пентатиепинов.* Продолжаются активные работы по изучению новых психотропных агентов в сотрудничестве с Институтом цитологии и генетики СО РАН. В частности, показано, что найденный нами ранее агент TC-2153 не уступает по антидепрессантному эффекту лекарственному препарату флуоксетину в модели на рыбах *Danio Rerio*. Впервые изучена антимикробная активность аминокбензопентатиепинов. Обнаружено, что соединения 1 и 2 обладают высокой активностью против устойчивого к метициллину штамма золотистого стафилококка (MRSA) и патогенных грибов *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*. Сделаны предположения о возможном механизме их антибиотического действия. Впервые осуществлен синтез бензопентатиепин-монотерпеноидных гибридов. Для этого использовалось два подхода. Первый подход включал взаимодействие бензопентатиепинамина с монотерпеноидными альдегидами, (-)-миртеналем или (-)-перилловым альдегидом, с последующим восстановлением с помощью  $NaBH_4$  до целевых аминов. Для реализации второго подхода и получения амида был предварительно синтезирован хлорангидрид (-)-миртеновой кислот, взаимодействие которого с амином привело к образованию целевого гибрида. Все полученные бензопентатиепин-монотерпеноидные гибриды содержат полисерный цикл, необходимый для ингибирования фермента STEP. Это первые производные пентатиепинов и первые потенциальные ингибиторы STEP, имеющие хиральный заместитель.



*Синтез новых гипогликемических агентов.* С целью поиска биологически активных соединений, проявляющих гипогликемические свойства посредством

ингибирования дипептидилпептидазы-IV (DPP-IV), синтезирована серия соединений, сочетающих в своей структуре фармакофорные фрагменты синтетических (цианопирролидиновый фрагмент) и природных (резвератрола и коричных кислот) ингибиторов DPP-IV. Для этого осуществлён синтез амидов на основе (2S)-цианопирролидина и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных арил- и гетарилкарбоновых кислот. В глюкозотолерантном тесте на мышах изучена взаимосвязь гипогликемической активности соединений от структуры ароматического фрагмента. Показано, что амиды на основе (E)-3-фенилпроп-2-еновой и (E)-3-(4-метоксифенил)проп-2-еновой кислот и (2S)-цианопирролидина, достоверно снижают уровень сахара в крови у мышей. Обнаруженный гипогликемический эффект в дозе 10 мг/кг сопоставим с эффектом гипогликемического препарата Вилдаглиптин™.



2 соединения снижают уровень сахара в крови мышей

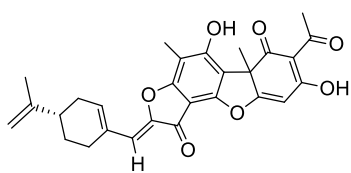
*Синтетические трансформации усниновой кислоты и берберина.* Направленной трансформацией усниновой кислоты получены её новые производные, содержащие фураноновый цикл, аннелированный кольцу А природного соединения, модифицированный терпеновыми заместителями. Химические модификации осуществлялись для подтверждения гипотезы о перспективности комбинирования двух фармакофорных фрагментов, ответственных за ингибирование репарационного фермента ДНК человека Tdp1.

Обнаружено, что введение терпенового фрагмента в структуру каркаса на основе полифенолов привело к увеличению ингибирующей активности в отношении Tdp1 и снижению цитотоксичности. Изучена зависимость ингибирующей активности от структуры терпенового заместителя. Ингибирующие свойства синтезированных соединений в основном зависели от пространственной организации терпеноидного фрагмента, и наиболее эффективные ингибиторы включали линейные или плоские заместители. Не наблюдалось зависимости ингибирующих свойств от конфигурации хиральных центров. Это хорошо согласуется с данными молекулярного моделирования, демонстрирующими благоприятные способы связывания обоих (+) - и (-) - изомеров в активном сайте Tdp1. Наиболее перспективными соединениями с наилучшим сочетанием ингибирования ферментов и низкой токсичностью были соединения, полученные из обоих энантиомеров усниновой кислоты реакцией с перилловым альдегидом, которые демонстрировали значения IC<sub>50</sub> 0,41 и 0,33 мкМ соответственно и токсичность в концентрациях > 60 мкМ.

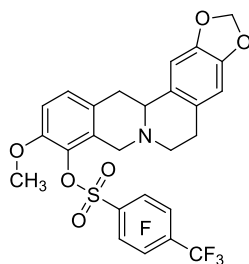
Синтезирован ряд новых производных берберина - 9-О-сульфонаты тетрагидроберберубина, содержащие полифторфенил- и алкил- сульфонатные группы, в том числе синтезированы аналоги тетрагидро-берберрубинсульфонатов, содержащие атом брома в положении С-12. Для полученных производных берберубина была изучена гипополипидемическая активность *in vivo* на модели Triton-индуцированной

гиперлипидемии и исследована антибактериальная и противогрибковая активность.

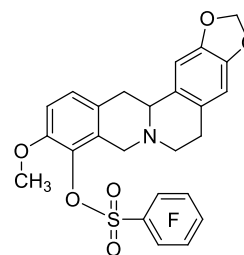
Обнаружено, что гептафтортолуолсульфонат тетрагидроберберрубина обладает гипохолестеринемическим эффектом – вызывает снижение холестерина на 23.5%. Его эффективность сравнима с действием препарата Симвастатина (снижение холестерина на 26.9 %). На уровень триглицеридов изученные соединения не оказывали влияния. Показано, что при введении атома брома в положение С-12 происходит потеря гипохолестеринемической активности. Высокую активность в отношении грибка *Cryptococcus neoformans* проявил пентафторбензолсульфонат тетрагидроберберрубина. Данное соединение вызывает  $81.3 \pm 3.5$  % ингибирования роста гриба *C. neoformans* в форме свободного основания и  $93.7 \pm 3.8$  % в форме гидробромида, будучи использованным в концентрации 32 мкг/мл (100 % - контроль, Флуконазол).



производное усниновой  
кислоты  
и периллового альдегида



производное берберина  
с гипохолестеринемическими свойствами



производное берберина,  
обладающее фунгицидными свойствами

В рамках поиска биологически активных соединений, проявляющих гипогликемические свойства, применён подход, основанный на использовании методов *in silico*. Методом сходства к эталонам рассчитан спектр целевых гипогликемических активностей различных природных соединений, относящихся к классам терпеноидов и полифенолов. Исследованы зависимости между структурой 15-ти хемотипов природных терпеноидов и полифенолов и спектром 19-ти целевых активностей, определяющих их возможный гипогликемический эффект. Показано, что для исследованных классов природных соединений характерно мультитаргетное действие в отношении восьми белков-мишеней. Выявлены приоритетные мишени гипогликемического действия для отдельных соединений. Полученные закономерности могут являться основой для планирования синтеза новых моно- и мультитаргетных гипогликемических препаратов на основе природных соединений. По результатам прогноза «самыми мультитаргетными» оказались гераниол (четыре перспективных вида активности) и урсоловая кислота (три перспективных вида активности). Для ментола, 18bH глицерретовой кислоты, (+)-усниновой кислоты и уснетиновой кислоты найдено по два перспективных вида активности. (-)-Миртеналь, (+)-камфора, берберин, тетрагидроберберрубин, дезоксихолевоая кислота, диффрактаевоая кислота и ресвератрол, в соответствии с выполненной оценкой *in silico*, являются монотаргетными соединениями.

Изучены протонотворные свойства усниновой кислоты и её производных. Экспериментально подтверждено, что усниновая кислота индуцирует ток протонов через бислойную липидную мембрану, то есть является протонотвором. Однако

три ее производных, структура которых отличается модификацией одной из трех гидроксильных групп в структуре усниновой кислоты, практически не способны индуцировать ток на бислойной липидной мембране.

Экспериментально показано, что заряженной частицей, пересекающей мембрану в случае усниновой кислоты, является анион. Измеренная концентрационная зависимость, полученная для усниновой кислоты на бислойной липидной мембране (в присутствии и отсутствии 1 мМ ионов кальция), имеет квадратичный характер, что позволяет сделать заключение о димерной форме переносчика. Впервые показано, что для протонофорного действия усниновой кислоты на бислойной липидной мембране в растворе обязательно должны присутствовать ионы кальция. Формирование комплекса усниновой кислоты и ионов кальция проявляется в ее способности экстрагировать кальций в органическую фазу. Модификация любой из трех имеющихся гидроксильных групп в молекуле усниновой кислоты приводит к существенному подавлению экстракции кальция в органическую фазу, транспорта протонов через липидную мембрану и разобщения митохондрий. Этот результат согласуется с представлением о том, что ионы кальция участвуют в формировании проводящего димера усниновой кислоты, который осуществляет циклическое движение сквозь мембрану в протонированной (нейтральной) и депротонированной (анионной) форме. Данные, полученные на бислойной липидной мембране были подтверждены в экспериментах на выделенных митохондриях печени крысы по измерению мембранного потенциала митохондрий и скорости их дыхания.

*Синтез 3-оксаспиропроизводных глицирретовой кислоты, и исследование их реакционной способности при взаимодействии с электрофильными и нуклеофильными агентами.* Эпоксиды являются важнейшим классом соединений в органическом синтезе, поскольку легко вступают в реакции с различными нуклеофильными и электрофильными реагентами вследствие напряжённости трёхчленного цикла, что можно рассматривать как синтетический подход к модификации нативного остова новыми функциональными группами. Анализ литературы показал, что эндо-эпоксипроизводные тритерпеновых кислоты синтезируются путём окисления кратных связей в кольцах А и С. Синтез экзо-эпоксипроизводных взаимодействием карбонильной группы с илидами серы представлен только на примере бетулинового альдегида. Данные по исследованию реакционной способности различных эпоксипроизводных практически отсутствуют в литературе.

Объектом нашего исследования в 2019 г. стала глицирретовая кислота – пентациклический тритерпеноид олеананового ряда, имеющий надежную сырьевую базу на территории РФ. Нами было изучено взаимодействие метиловых эфиров 3-оксопроизводных глицирретовой кислоты, содержащих в кольце С различные функциональные группы [11-оксо-12-ен, 12-ен, 12-оксо-9(11)-ен] с илидами серы. Установлено, что реакция протекает региоселективно: карбонильная группа в 3-м положении реагирует с илидами с образованием эпоксидного цикла, карбонильные группы в кольце С (при их наличии) остаются в неизменном виде. Также выявлено, что взаимодействие с метилидом диметилсульфоксония приводит к преимущественному образованию



соответствующих 3 $\alpha$ -эпоксипроизводных, а с метилидом диметилсульфония 3 $\beta$ -эпоксипроизводных.

Далее нами было изучено взаимодействие метиловых эфиров 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -оксаспиро-11-оксо-18 $\beta$ H-олеан-12-ен-30-овой кислоты с гетероциклическими тиолами: пиридин-2-тиол, пиримидин-2-тиол, N метилимидазол-2-тиол. Были получены соединения, содержащие в 3-м положении как гидроксильную группу, так и гетероциклический фрагмент, присоединенный через линкер. Следует отметить, что реакция протекает стереоселективно, с хорошими выходами.

Проведенные исследования показали, что 3 $\beta$ -эпоксипроизводное обладает большей реакционной способностью по сравнению с 3 $\alpha$ -изомером, как в реакции с нуклеофильными агентами, так и с электрофильными. Так, в присутствии следовых количеств хлористого водорода 3 $\beta$ -изомер претерпевает изомеризацию с образованием фрагмента аллилового спирта, а 3 $\alpha$ -изомер остается в неизменном виде. Данный факт позволяет рассматривать данную реакцию, как метод для выделения 3 $\alpha$ -изомера

**Грант РФФИ № 15-13-00017** «Создание новых препаратов для борьбы с резистентными штаммами вируса гриппа путем направленных трансформаций природных терпеноидов»

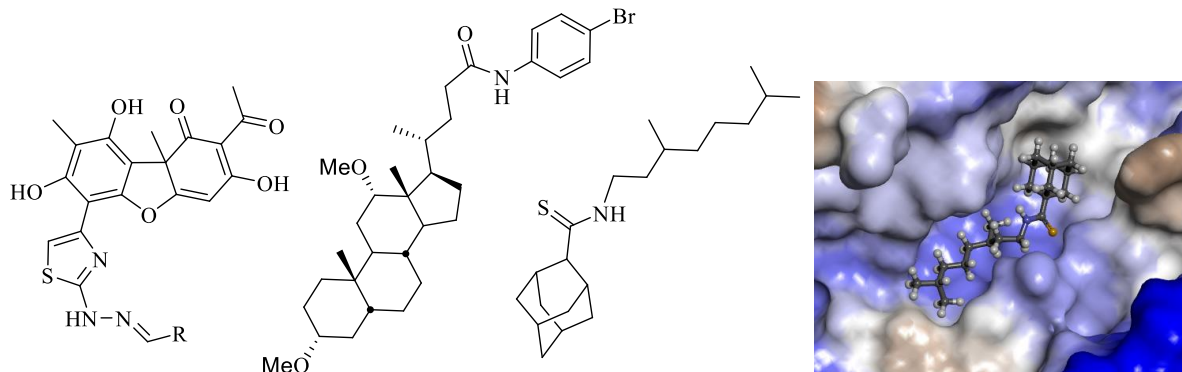
Руководитель проекта – чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович

Успешно осуществлен синтез большого количества производных монотерпеноидов, различных структурных типов. При изучении противовирусной активности в отношении вирусов гриппа, резистентных к существующим противовирусным препаратам, и цитотоксичности полученных соединений обнаружены вещества, обладающие высокими показателями противовирусной активности и низкой токсичностью, что делает перспективной их дальнейшую разработку. В ходе изучения механизма действия антивирусных агентов, показано, что они наиболее активны на ранних стадиях заражения, действуя, скорее всего на белок слияния гемагглютинин, предотвращая проникновение вируса гриппа в клетку. Кроме того, для соединения лидера камфецин выполнены фармакокинетические исследования: разработана и валидирована методика количественного определения камфецина в плазме крови крысы с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС. Разработанная методика была применена к исследованию распределения камфецина между форменными элементами и плазмой крови. Показано, что концентрация камфецина в плазме составляет 76-100% от его первоначальной концентрации в крови. Было рассчитано, что около 40% вещества связывается с форменными элементами крови, а остальная часть вещества остается в плазме. Полученные данные свидетельствуют о том, что для проведения фармакокинетических исследований в ходе клинических испытаний вещества возможно использование плазмы крови, поскольку концентрация камфецина в ней практически совпадает с таковой в цельной крови.

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

Руководитель проекта – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

В результате проведенных исследований осуществлен направленный синтез большого набора производных природных соединений четырех структурных типов: усниновой кислоты, берберина, монотерпеноидов, содержащих каркасные заместители, и холевых кислот. Тестирование значительной части синтезированных соединений на способность ингибировать фермент репарации ДНК Tdp1 позволило выявить активные соединения в каждой из групп и сформулировать зависимости структура-активность. Продемонстрирована способность найденных ингибиторов Tdp1 усиливать цитотоксичность противоопухолевого препарата топотекана в отношении раковых линий клеток. Создана тест-система для определения активности фермента Tdp2, что позволяет перейти к поиску ингибиторов и этого фермента.



**Грант РФФИ № 19-73-00051** «Дизайн новых адамантан-содержащих ингибиторов ферментов репарации ДНК, способных повышать эффективность химиотерапевтических агентов в отношении мультиформной глиобластомы»

Руководитель проекта – к.х.н. Пономарев Константин Юрьевич

В ходе проекта был получен набор конъюгатов 1- и 2-адамантаминамов и трициклических терпеноидов, соединенные линкерами различного строения, в том числе уреидными и тиоуреидными. Полученные соединения были протестированы на способность ингибировать фермент репарации ДНК тирозил-ДНК фосфодиэстеразу. Полученные производные проявили ингибиторные свойства в микромолярном и субмикромолярном диапазоне концентраций.

**Грант РФФИ № 19-73-00125** «Разработка катионных амфифильных веществ на основе монотерпеноидов в качестве потенциальных противовирусных агентов широкого спектра действия»

Руководитель проекта – к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна

Синтезирована библиотека катионных амфифильных производных (-)-борнеола, включающих азотсодержащий гетероциклический фрагмент. Исследована противовирусная активность синтезированных веществ в отношении различных вирусов, таких как ортопоксвирусы, филовирусы и вирус гриппа.

**Грант РФФИ № 19-03-00071** «Рациональный дизайн новых производных монотерпеноидов, обладающих противопаркинсонической активностью»

Руководитель проекта – чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович

Болезнь Паркинсона является хроническим прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся тремором,

брадикинезией, ригидностью и постуральной неустойчивостью. Основным лекарством для болезни Паркинсона является Леводопа, применение которой сопровождается серьезными побочными эффектами. Поэтому поиск новых эффективных средств медицинской коррекции болезни Паркинсона является чрезвычайно важным и актуальным, особенно учитывая тенденцию к старению населения. Ранее нами было обнаружено, что монотерпеноид (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол (1) обладает высокой противопаркинсонической активностью. В ходе реализации настоящего Проекта нами впервые разработаны необходимые методики и осуществлен синтез производных диола 1, имеющих одновременно два новых заместителя. Показано, что целевые соединения, действительно, могут обладать значительной противопаркинсонической активностью, что делает высокоперспективными дальнейшие исследования в этом направлении. Выявлены первые зависимости «структура – биологическое свойство».

**Грант РФФИ № 19-53-04005** «Синтез физиологически активных кислород и азотсодержащих гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов в присутствии гетерогенных кислотных катализаторов»

Руководитель проекта – к.х.н. Ардашов Олег Васильевич

Осуществлена наработка п-мента-1,8-диен-5,6-диола в граммовых количествах для использования в дальнейших исследованиях. Использование разработанной ранее методики позволило препаративно наработать целевые и побочные продукты реакции п-мента-1,8-диен-5,6-диола с деканалем, для их использования в качестве метчиков для анализа реакционных смесей методом газовой хроматографии. Были препаративно разделены реакционные смеси, полученные в ИХНМ НАН Беларуси с использованием галлуазита, и идентифицированы продукты реакций п-мента-1,8-диен-5,6-диола с карбонильными соединениями (деканаль, 5-бромотиофен-2-карбальдегид, сиреневый альдегид и 2,4,5-триметоксибензальдегид).

**Грант РФФИ № 18-03-00271** «Каркасные терпеноиды в синтезе новых ингибиторов вирусов, вызывающих геморрагическую лихорадку с почечным синдромом»

Руководитель проекта – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна.

В рамках работы над проектом нами были проведены химические модификации бициклических монотерпенов. С целью выявления, какой именно фрагмент важен для проявления противовирусной активности, нами в отчетный период были проведены химические модификации как уже использованного нами ранее гидразона камфоры, так и гидразона другого природного соединения – (+)-фенхона, имеющего другое расположение гем-диметильных групп. С целью выявления влияния заместителей у узлового атома оксииндольного фрагмента, были синтезированы агенты, как имеющие метильные и этильные заместители, так и не замещенные по этому атому углерода. Биологическая часть работы велась одновременно по двум направлениям. С использованием разработанной нами цитопатической модели был проведен скрининг соединений в отношении вируса Ханаан, вызывающего ГЛПС. Была разработана псевдовирусная система, имеющая поверхностные белки от вируса Хантаан. С

использованием указанных систем впервые были обнаружены агенты, обладающие высокой активностью в отношении Хантаан вирусов.

**Грант РФФИ № 19-33-90080** «Разработка методов синтеза новых N-гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов»

Руководитель проекта – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

В рамках проекта была синтезирована серия новых гетероциклических соединений (бензимидазолов, бензоксазолов и бензтиазолов) из бициклических монотерпеноидов. Все полученные соединения охарактеризованы полным набором физико-химических методов анализа, подтверждающих их чистоту и индивидуальность. Для ключевых соединений выполнен рентгеноструктурный анализ. На основе бензоксазолов и бензимидазолов синтезированы комплексы Ag(I) и Cu(I), их уструктура установлена методом рентгеноструктурного анализа.

**Грант РФФИ № 18-33-00297** «Синтез нового класса ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 на основе природного терпеноида дегидроабиетилamina»

Руководитель проекта к.х.н. Ковалева Ксения Сергеевна

Значительно расширен ряд производных дегидроабиетилamina, принадлежащих к классу бисмочевин. Также получены соединения, включающие в остов фармакофорные гетероциклические фрагменты, гуанидиновую и метилгуанидиновую группировки. Для синтезированных библиотек изучена активность в отношении фермента тирозил-ДНК фосфодиэстеразы 1 и цитотоксичность на различных клеточных линиях. Соединения-лидеры проявили способность усиливать цитоксический эффект противоопухолевых препаратов темозоломида и ломустина на клеточных линиях глиобластомы.

**Грант РФФИ № 19-03-00685** «Молекулярный дизайн дуальных агонистов PPAR–альфа и гамма на основе природных соединений»

Руководитель проекта – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

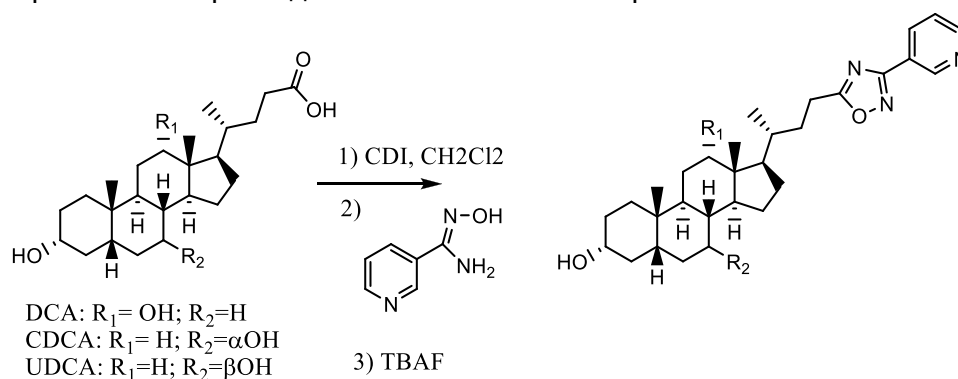
В ходе выполнения первого этапа проекта синтезированы ключевые скаффолды для сборки на их основе целевых агонистов. Отработаны и масштабированы синтезы дезаминотирозинового и линкерного фрагментов. Подобраны условия для конденсации этих фрагментов между собой и с бетулоновой и дигидробетулиновой кислотами. Успешно синтезированы два целевых агониста, содержащих фрагменты тритерпеновых кислот. Осуществлён синтез тезаглитазара, для использования его в качестве контрольного соединения при испытаниях на животных. Проведены синтезы других вариантов линкерных скаффолдов, различающихся длиной углеводородного фрагмента аминспиртовой части. Исследовано *in vivo* действие первого из синтезированных агонистов на биохимические показатели крови мышей.

**Грант РФФИ № 18-43-543031** «Модификация желчных кислот – путь к созданию нового класса гепатопротекторных агентов с гиполлипидимическими свойствами»

Руководитель проекта – к.х.н. Попадюк Ирина Игоревна

Осуществлен синтез конъюгатов производных желчных кислот (дезоксихолевой, урсодезоксихолевой, хенодезоксихолевой), содержащих

ацетокси-группы в остове, а также фрагмент м-пиридина в боковой цепи, соединенные 1,2,4-оксадиазольным линкером. Для синтезированной библиотеки соединений были исследованы гепатопротекторные, гипохолестеринемические, а также противовоспалительные, антиоксидантные и антимиотические свойства на моделях *in vivo*. В моделях острого гепатита показано, что полученные соединения при ведении внутрь в дозе 20 мг/кг оказывают выраженное гепатопротекторное действие, при этом у них сохраняется присущий желчным кислотам антицитолитический эффект и усиливается антиоксидантная и гипохолестеринемическая активность, что выражается в снижении уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови.



Обнаруженные эффекты имеют дозозависимый характер: при повышении дозы до 50 мг/кг производные не оказывают гепатопротекторного, гипохолестеринемического и антиоксидантного действия.

**Грант РФФИ № 18-03-00437 «Синтез и биологическая активность N-моно и N,N-ди-замещенных биспидинов и биспидинов содержащих остатки монотерпеноидов»**

Руководитель проекта – д.б.н. Толстикова Татьяна Генриховна

Осуществлен синтез новых соединений с 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановым и диазаадамантановым остовом, содержащих монотерпеновые заместители. Обнаружено, что наиболее эффективным для оценки актопротекторной активности является сочетание тестов "беговая дорожка" и "вынужденное плавание с нагрузкой". Выявлены новые производные, проявляющие высокую активность в этих тестах. Впервые продемонстрировано, что высокой актопротекторной активностью *in vivo* могут обладать четвертичные аммониевые соли 5,7-диметилдиазаадамантана, содержащие монотерпеноидные фрагменты. Полученные результаты подтверждают высокую перспективность исследований в выбранном направлении.

**Грант РФФИ № 19-44-540008 «Поиск новых ингибиторов проникновения ВИЧ-1»**

Руководитель проекта – к.б.н. Щербакова Надежда Сергеевна (ГНЦ «Вектор»)

В работе было проведено исследование антиретровирусной активности производных терпеноидов, содержащих в своем остове каркасный бицикло[2.2.1]-или 2-окса-бицикло[2.2.1]гептановый фрагмент; соединений, содержащих конденсированные полициклические фрагменты, агентов на основе природных дикарбоновых кислот; структурно устойчивых производных сесквитерпеноидов и производных на основе смоляных кислот. Биологические задачи включали

скрининговые исследования ингибирующей активности соединений, полученных ранее коллективом исследователей, с использованием ограниченной панели env-псевдовирусов ВИЧ-1 (субтипы А, В, С). Панель env-псевдовирусов, используемая в работе, является уникальной, потому что создана с использованием вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Сибирского Федерального округа в целом и Новосибирской области в частности.

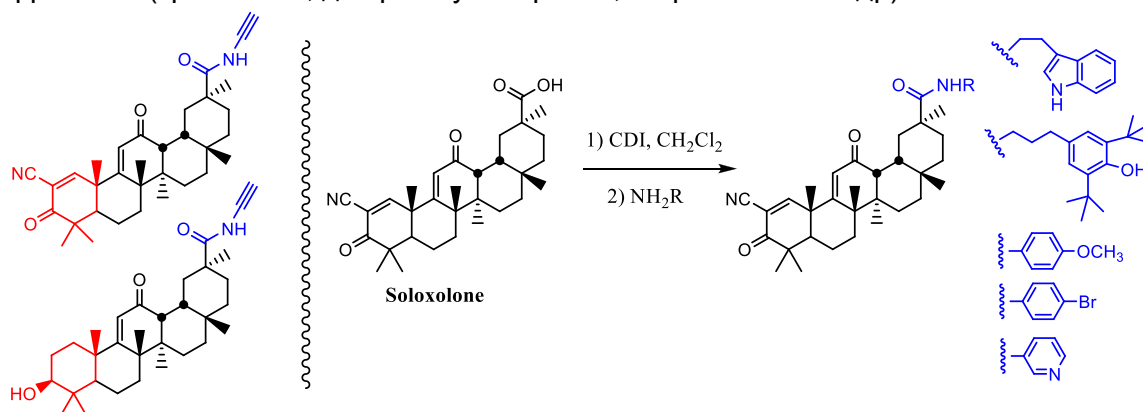
**Договор НИР № 607/19/Н** «Разработка методики приготовления и синтез компонента катализаторов полимеризации» с Институтом катализа СО РАН  
Руководитель проекта – чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович

На основе двойной конденсации Штоббе диэтилсукцината с изомасляным альдегидом и последующего гидрирования суммы диенов разработана оригинальная трехстадийная методика синтеза перспективного компонента катализаторов - диэтил 2,3-ди-изобутил-сукцината, позволяющая получать его с хорошим выходом (32% на три стадии) и чистотой >95% без существенной примеси монозамещенного диэтил 2-изобутилсукцината. Также показано, что ранее описанный в литературе способ получения диэтил 2,3-ди-изобутил-сукцината не приводит к желаемому продукту с заметным выходом.

**Грант РФФИ № 17-75-20120** «Механизмы противовоспалительного и противоопухолевого действия полусинтетических производных глицирретовой кислоты, содержащих циано-еноновый фрагмент в кольце А»

Руководитель проекта – к.б.н. Марков Андрей Владимирович (ИХБФМ СО РАН)

Создана виртуальная библиотека производных амидов солосолона выбраны молекулярные мишени, отвечающие за противоопухолевую и противовоспалительную биологическую активности, проведен молекулярный докинг новых производных в сайты связывания. Синтезирован ряд амидов солосолона, взаимодействием с аминами, содержащими ароматический фрагмент (триметамин, ди-трет-бутил-фенол, п-броманилин и др).

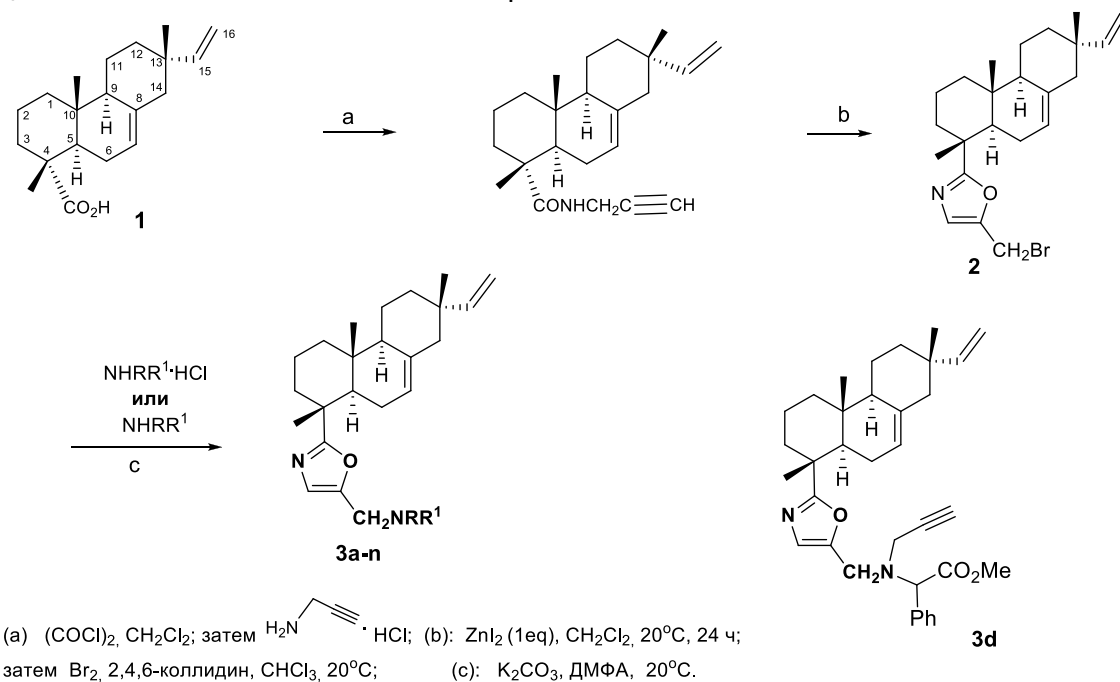


## Лаборатория медицинской химии

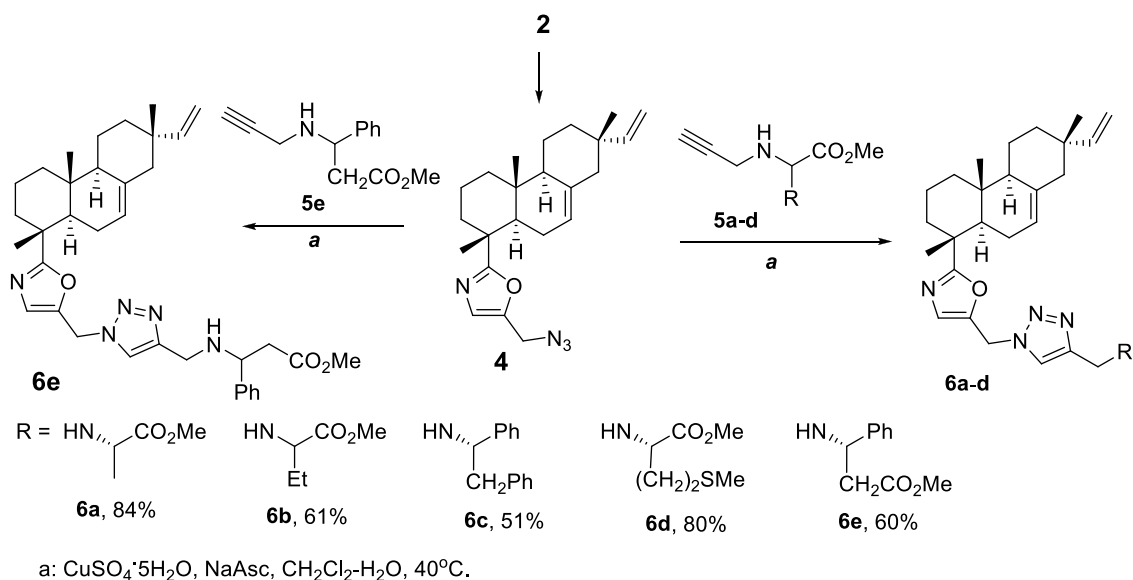
Заведующий лабораторией – д.х.н, профессор Шульц Эльвира Эдуардовна

**Государственное задание** «Разработка научных основ селективного синтеза новых фармакофоров и предшественников лекарственных средств на основе хемоспецифичных каталитических превращений природных алкалоидов, терпеноидов и кумаринов»

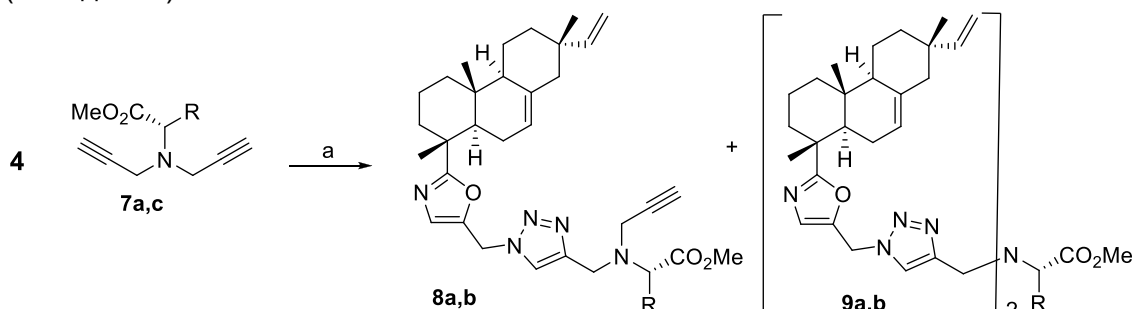
*Каталитические способы модификации производных трициклических дитерпеноидов и стероидных соединений с получением гетерозамещенных производных, а также аналогов дитерпеновых алкалоидов.* Предложены каталитические методы синтеза производных изоимаровой кислоты **1**, содержащих 5-(бромметил)оксазолильный заместители в положении С-4. В ряду синтезированных соединений были обнаружены эффективные цитотоксические агенты в отношении опухолевых клеток человека. Наибольшую цитотоксичность проявляло соединение **3d**, содержащее пропаргильный заместитель при атоме азота аминокислотного остатка. Для этого соединения выявлена избирательная цитотоксичность в отношении клеток рака молочной железы MCF-7 и MDA-MB-231.



Реакцией 4-[5-(бромметил)оксазол-2-ил]-18-норизоимарата **2** с азидом натрия в присутствии водного сульфата меди и аскорбата натрия в ДМФА синтезировали соответствующей азид **4**, который вводили в CuAAC реакцию с метиловыми эфирами N-(алкинил)аминокислот. В результате получены 5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)оксазолы **6a-e** с фрагментами дитерпеноида и различных аминокислот с выходами 51-82%.



Путем проведения реакции азида **4** (0.3 М раствор) с метиловыми эфирами N-бис(пропаргил)аминокислот **7a** в присутствии каталитического количества  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  и аскорбата натрия в хлористом метиле получены 5-((1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)оксазол **8a** (выход 30%) и бис-триазольное производное **9a** (выход 53%).



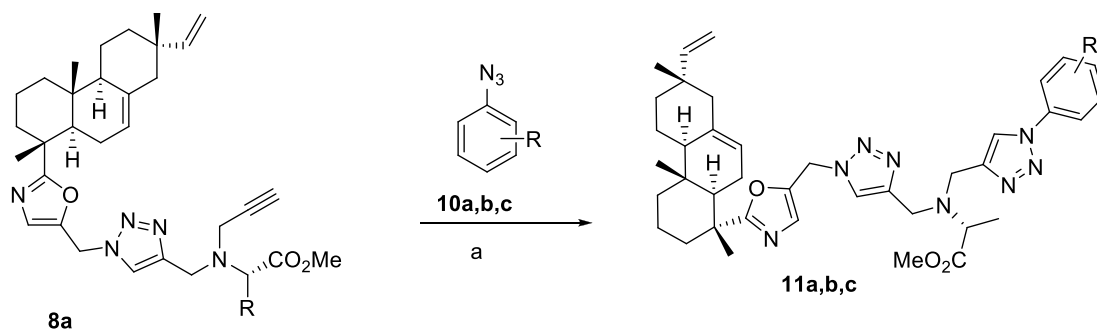
$\text{R} = \text{Me}$  **7a**, **8a**, **9a**;  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$  **7c**, **8b**, **9b**

a:  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , NaAsc,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ , 40°C.

Проведение реакции в условиях более высокого разбавления реагентов (0.1 М раствор соединения **4**) позволило увеличить выход продукта **8a** до 50%, при этом выход бис-1,2,3-триазола **9a** составил 48%. Выявлено выраженное влияние эффекта разбавления реакционной смеси на соотношение моно- и димерных продуктов в реакции азида **4** с дипропаргиламином **7c**, содержащего бензильный заместитель.

На основе алкинилзамещенного дитерпеноида **8a** синтезировали производные изопимаровой кислоты, содержащие 3 гетероциклических фрагмента. При взаимодействии **8a** с изомерами азидов бензойных кислот **10a,b,c** получали гетероциклические производные дитерпеноидов с отнесенной карбоксильной функцией из положения C-4 изопимаровой кислоты **11a-c**.

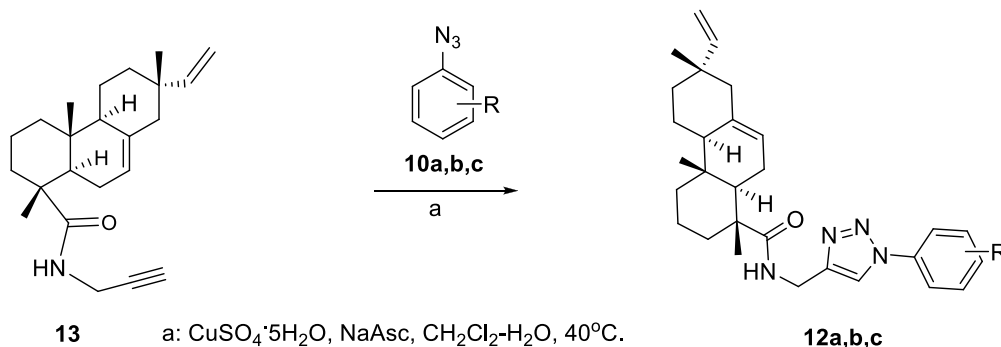




a:  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , NaAsc,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ ,  $40^\circ\text{C}$ .

R = 2- $\text{CO}_2\text{H}$  (**10a, 11a**); 3- $\text{CO}_2\text{H}$  (**10b, 11b**); 4- $\text{CO}_2\text{H}$  (**10c, 11c**)

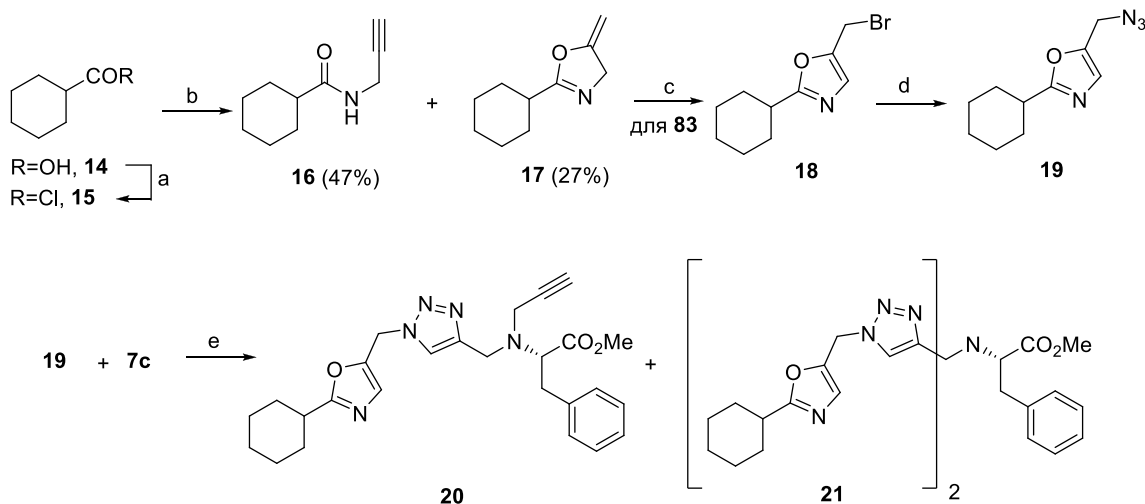
Синтезированы дитерпеноиды **12a-c**, в которых фрагменты 1-(1,2,3-триазолил)-бензойных кислот и дитерпеноидный остов соединены метиламидным линкером. Для этого пропаргиламид изопимаровой кислоты **13** вводили в реакцию с 2-, 3- или 4-азидобензойными кислотами **10a-c**. Выход продуктов **12a-c** составил 55-70%.



a:  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , NaAsc,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ ,  $40^\circ\text{C}$ .

R: 2- $\text{CO}_2\text{H}$  (**10a, 12a**; 3- $\text{CO}_2\text{H}$  (**10b, 12b**; 4- $\text{CO}_2\text{H}$  (**10c, 12c**)

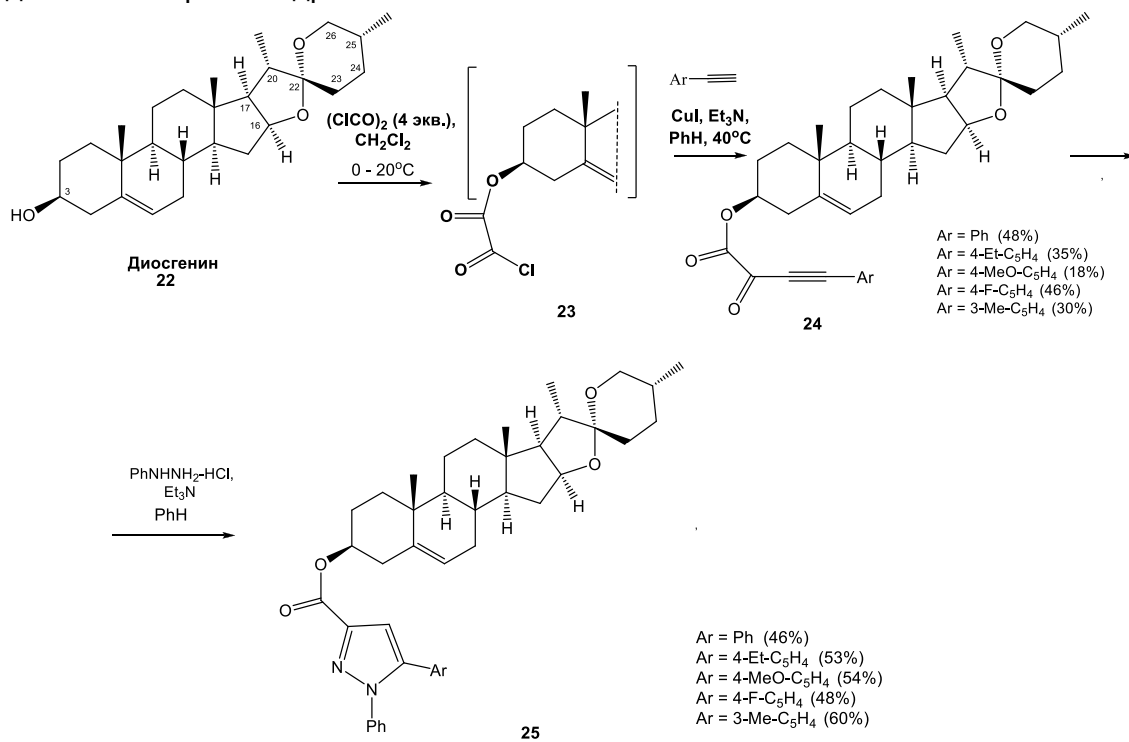
Для выявления влияния терпенового фрагмента на цитотоксичность синтезированы аналоги соединений **8b** и **9b** с циклогексановым заместителем.



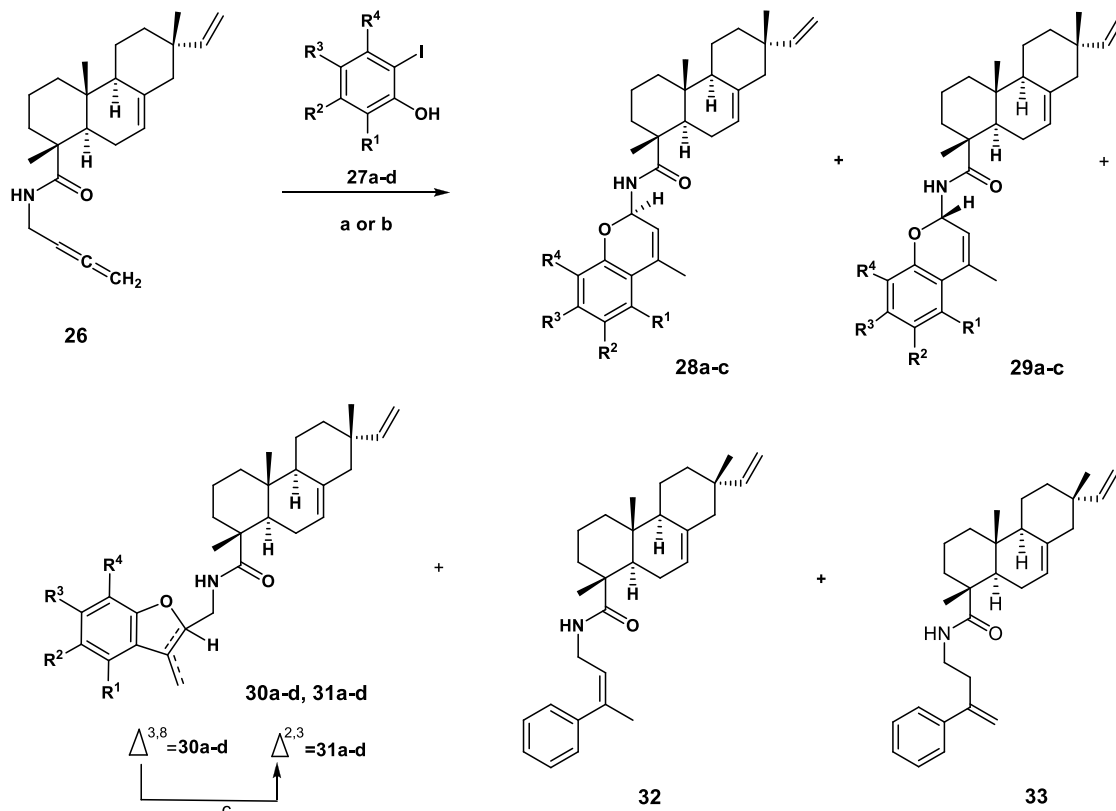
a:  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; b:  $\text{HClNH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{ZnI}_2$  (2 экв),  $20\text{-}25^\circ\text{C}$ , 24 ч.; c:  $\text{Br}_2$ , 2,4,6-коллидин,  $\text{CHCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ; d:  $\text{NaN}_3$ , ДМФА; e:  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , NaAsc,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40^\circ\text{C}$ .

Изучена цитотоксичность соединений в отношении опухолевых клеток человека. Результаты приведены в табл. 1. Наибольшей цитотоксичностью обладают соединения **11b,c**, содержащие 3 азольных фрагмента. Эти соединения селективно подавляют рост лимфоидных опухолевых клеток СЕМ-13 и U-937 и рака молочной железы BT-474, MCF-7 и MDA-MB-231. Сравнение цитотоксичности производных дитерпеноида **1** с их аналогами с циклогексановым циклом **20,21** свидетельствует о значительном влиянии природы заместителя в положении С-2 изоксазола. Таким образом, синтезирован ряд производных изопимаровой кислоты, содержащих фрагменты би-, три- и тетра- азолов в терпеноидной структуре. Показано, что такие соединения проявляют антипролиферативные свойства на различных опухолевых клеточных линиях. При этом наиболее активные производные имеют IC<sub>50</sub> от 4 до 10 мкМ, выявлена селективность в отношении клеточных линий рака молочной железы. Получены данные по взаимосвязи структура-активность. Показана важность наличия трициклического пергидрофенантренового фрагмента в структуре для проявления цитотоксичности в отношении опухолевых клеток человека.

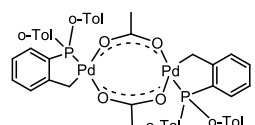
*Синтез гибридных структур диосгенина с фрагментом С(3)-О-1,5-диарил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислот.* Сапогенин диосгенин **22** ((25R)-спирост-5-ен-3β-ол), принадлежащий к числу доступных растительных стероидов, привлекает внимание для разработки фармакологически перспективных агентов. Нами синтезированы соединения, содержащие пиразольный фрагмент в цикле А. В качестве способа синтеза пиразольных производных диосгенина была выбрана последовательная реакция, включающая стадии ацилирования диосгенина **22** оксалилхлоридом, кросс-сочетания в условиях реакции Стефенса-Кастро 2-хлор-2-оксоацетильного производного диосгенина **23** с терминальными арилацетиленами и заключительную гетероциклизацию стероидных алкин-1,2-дионов **24** с фенилгидразином.



Изучение закономерностей взаимодействия алкинилзамещенных и 2,3-бутадиенилзамещенных пимарановых дитерпеноидов с арилгалогенидами. Впервые получены ди- и трифторированные по бензольному кольцу бензофураны и 2*H*-1-бензопираны реакцией Pd-катализируемого кросс-сочетания и циклизации *N*-(бута-2,3-диенил)карбоксамидов изопимаровой кислоты с фторсодержащими иодфенолами. Выявлено влияние субстрата на селективность реакции. 2-Иод-4,6-дифторфенол и 2-иод-4,5,6-трифторфенол реагируют с образованием 2*H*-1-бензопирана и бензофурана, а при использовании 2,6-дииод-3,4,5-трифторфенола селективно образуется 7-иод-4,5,6-трифтор-3-метил-2,3-дигидрофуран с выходом 20%.



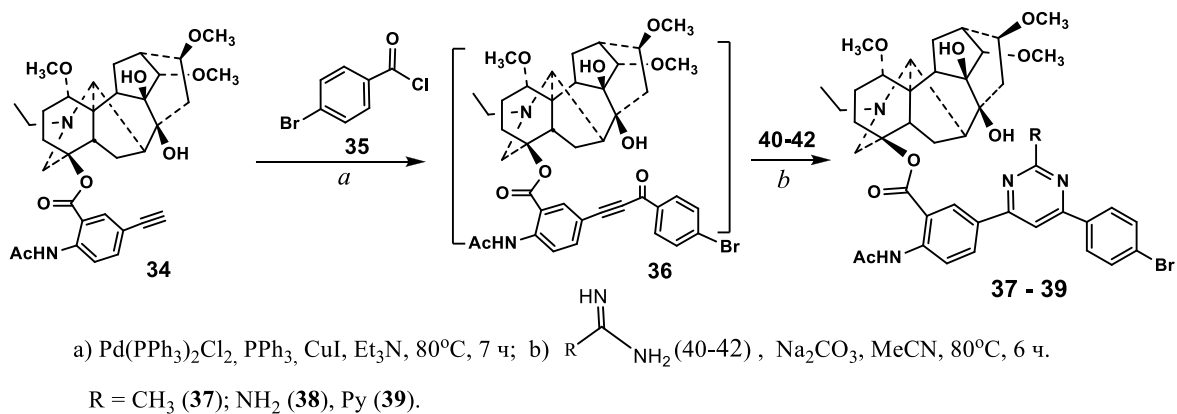
a: Pd[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 80°C;

b:  K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, n-Bu<sub>4</sub>NBr, DMF-H<sub>2</sub>O (5:1), 80°C;

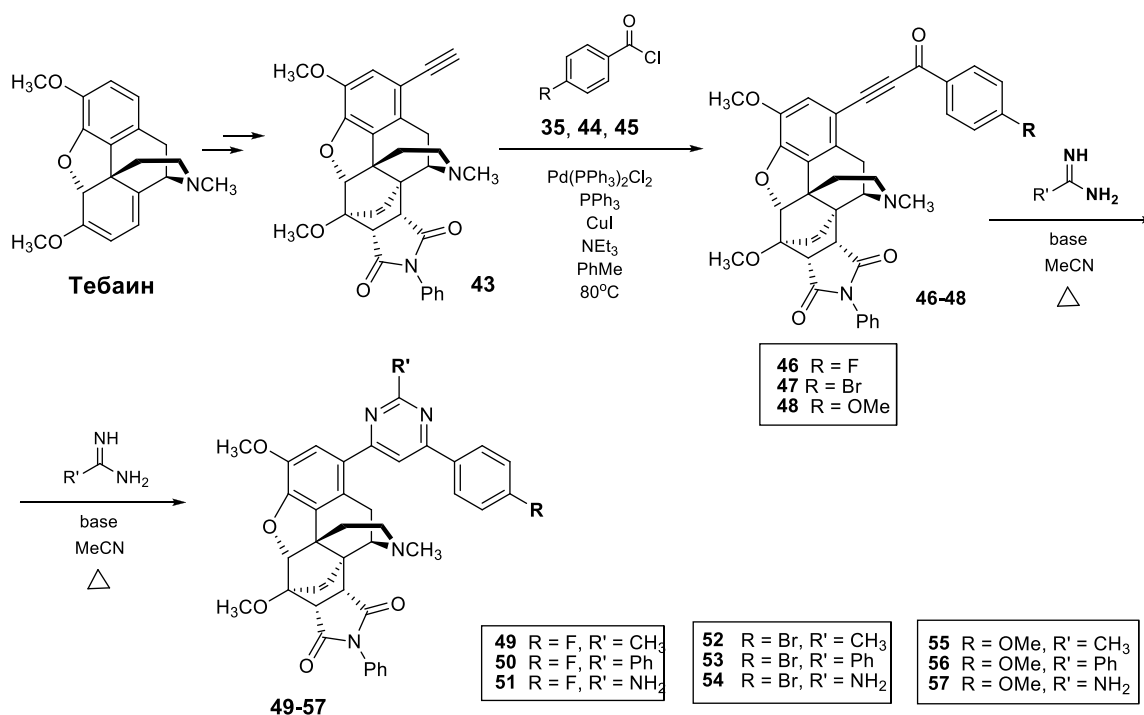
c: HCl, MeOH, 24 h, 45-77%.

27a, 28a, 29a, 30a, 31a: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H;  
 27b, 28b, 29b, 30b, 31b: R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = F;  
 27c, 28c, 29c, 30c, 31c: R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = F;  
 27d, 30d, 31d: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = F, R<sup>4</sup> = I;

Изучение тандемной реакции кросс-сочетания-циклоконденсации в ряду алкинильных производных дитерпеновых алкалоидов. Осуществлена модификация дитерпенового алкалоида лаппаконитина с введением пиримидинового или 2-(пиридин-3-ил)пиримидинового заместителя в положение С-5'. Показана возможность получения указанных гибридных структур однореакторным методом.

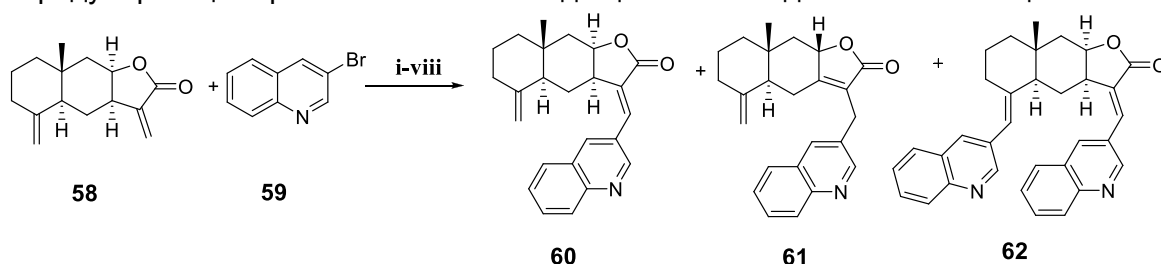


*Разработка каталитических условий генерирования алкинонов на основе производных тевинона.* Взаимодействие терминального ацетилена 43 с хлорангидридами замещенных бензойных кислот 35,44,45 в условиях реакции Соногаширы приводит к соответствующим 1-алкинилкетонам 46-48 (выход 75-81%). Их последующая конденсация с амидами позволила синтезировать соединения гибридной структуры 49-57 (выход 39-65%). Соединения переданы для изучения профиля фармакологической активности *in vivo*.



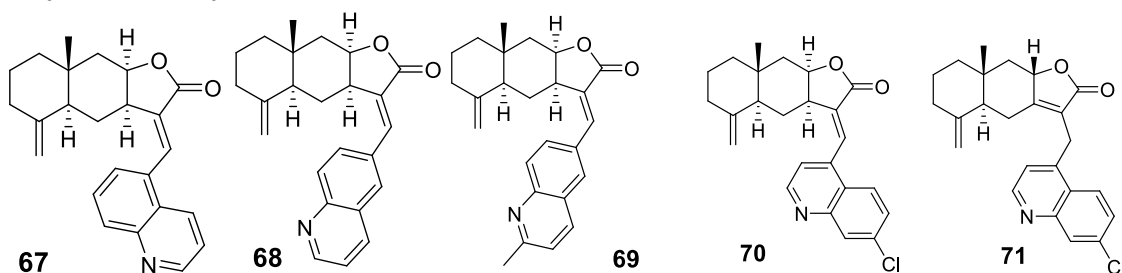
*Исследование реакций кросс-сочетания метиленлактонов эвдесманового типа с галогензамещенными хинолинами и изохинолинами.* Изучение влияния природы реагирующих компонентов и каталитических систем результат реакции образования C-C связи. Взаимодействие изоалантолактона 58 с 3-бромхинолином 59 в стандартных условиях проходило с высокой конверсией (85-100%) с образованием продуктов 60, 61 и 62 (соотношение 10:1:1). Выход продуктов составил 62, 8 и 7% после колоночной хроматографии. Для увеличения

селективности образования соединения **60** нами изучено влияние природы каталитической системы, лиганда и добавки на состав и соотношение продуктов реакции. Проведение реакции в присутствии добавки тетрабутиламмоний бромида (ТБАВ) обеспечило полную конверсию при соотношении продуктов **60:61:62** = 10:0.6:0.4). Данные условия характеризуются высокой стерео- и региоспецифичностью. Выход 13(*E*)-(хинолин-3-ил)изоалантолактона **60** составил 70%. Проведение реакции метиленактона **58** с бромхинолином в условиях безлигандного катализа привело к образованию соединений **60** и **61** (10:1) с конверсией 52% за 5 ч; при проведении данной реакции с добавлением воды и ТБАВ конверсия увеличивается до 80%, соотношение **61** : **63** (5:1). Проведение реакции в условиях безлигандного катализа в воде с добавлением ТБАВ дает соединение **60** и дополнительно – 61 (за 5 ч конверсия 55% - только соединение **60**, за 10 ч – 86%, соотношение 5:1). Характерно, что эндоциклический изомер **61** в условиях проведения реакции в воде не образуется, однако при этом образуется продукт реакции кросс-сочетания по эндо-циклической двойной связи в цикле А.

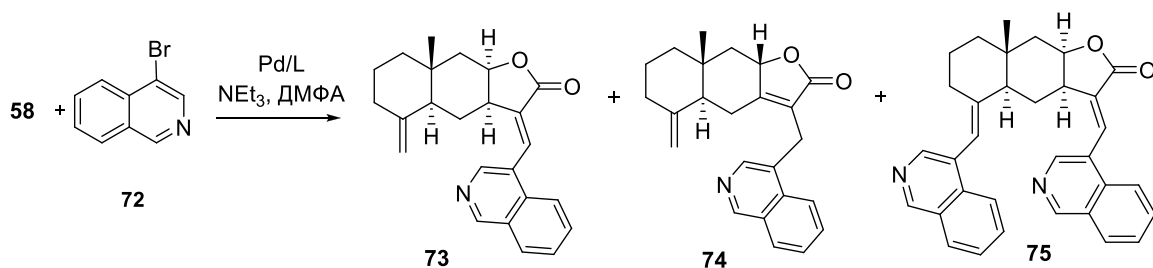


*Реагенты и условия:* (i) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, NEt<sub>3</sub>, ДМФА, 120°C, 4-16ч; (ii) Pd(OAc)<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, ТБАВ, ДМФА, 120°C, 5ч; (iii) Pd(OAc)<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, ДМФА, 120°C, 5ч; (iv) Pd(OAc)<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, ТБАВ, H<sub>2</sub>O, 120°C, 5ч; (v) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, NEt<sub>3</sub>, ТБАВ, H<sub>2</sub>O, 120°C, 5ч.

Для получения изомерных гибридных соединений сесквитерпеновый лактон – хинолин в реакцию кросс-сочетания вводили изомерные бромхинолины **63-66** и в результате получали соединения **67-71**.

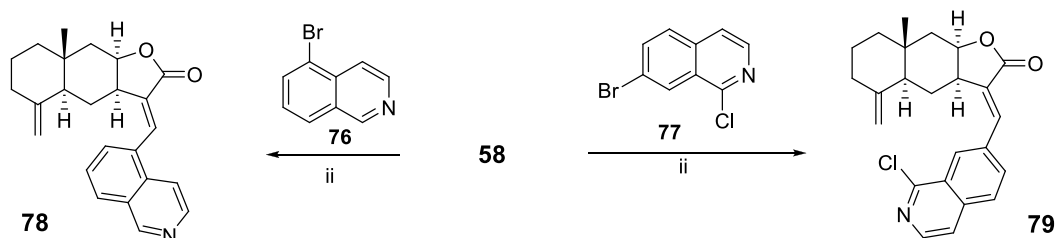


Изоалантолактон **58** вводили в реакцию кросс-сочетания с 4-бромизохинолином **72**. Проведение реакции в условиях реакции Хека приводит к образованию соединений **73**, **74**, **75** в соотношении 9:2:1. Реакция в условиях безлигандного катализа отличается большей селективностью образования соединения **73** (выход 77%).



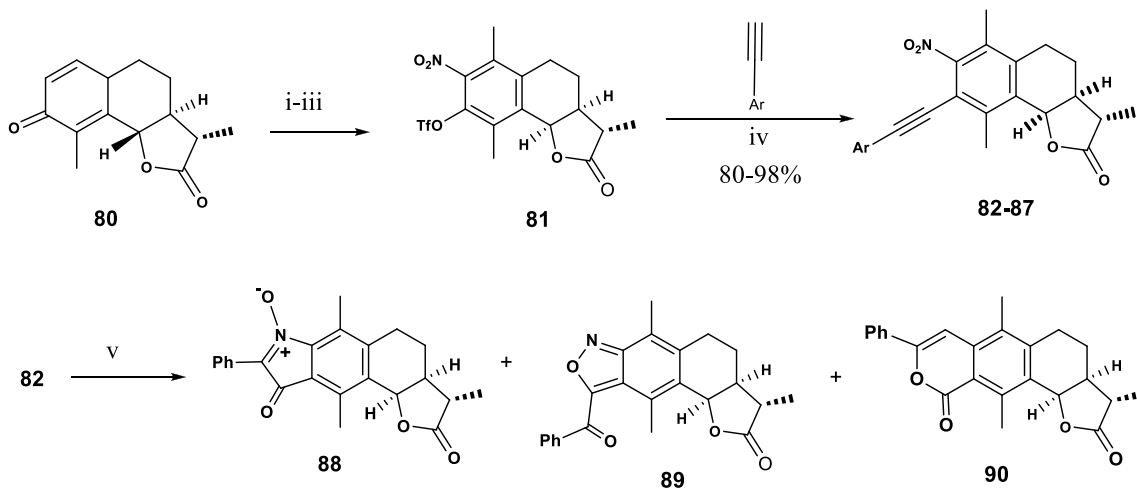
**Реагенты и условия:** (i) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, NEt<sub>3</sub>, ДМФА, 120°C, 4-16ч; (ii) Pd(OAc)<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, ТБАБ, ДМФА, 120°C, 5ч.

Селективно протекает реакция изоалантолактона с 5-бромизохинолином **76** и 7-бром-1-хлоризохинолином **77** в условиях безлигандного катализа. Соединения **78**, **79** выделены с выходом 56 и 60% соответственно.



**Реагенты и условия:** (ii) Pd(OAc)<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, ТБАБ, ДМФА, 120°C, 5ч.

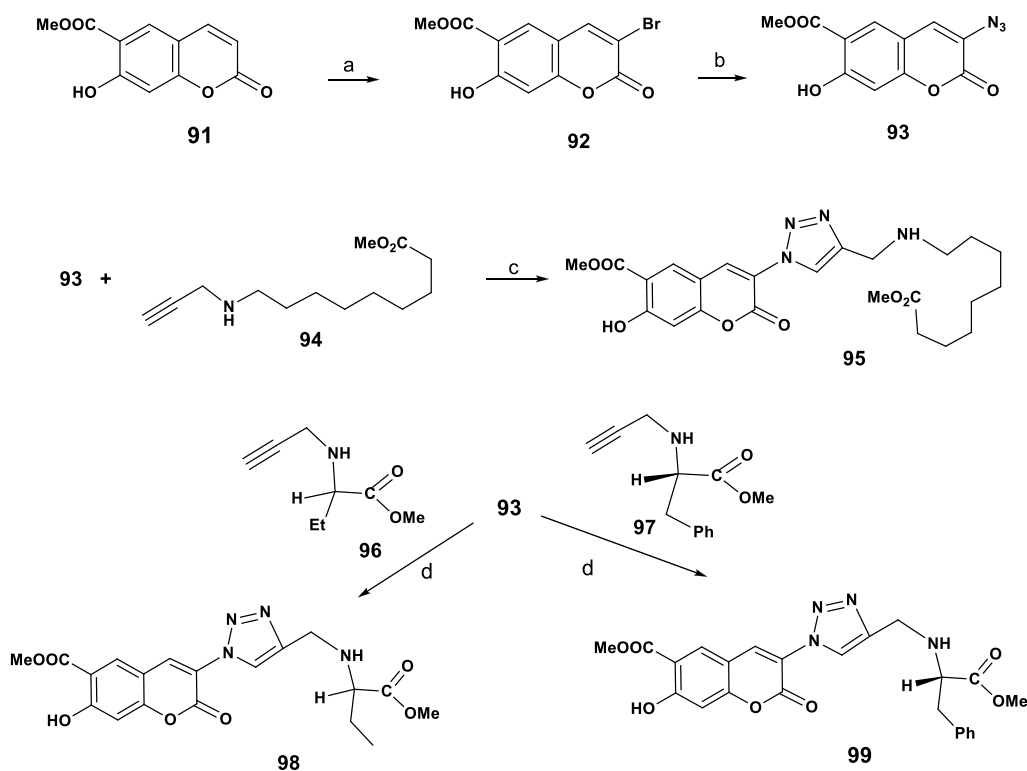
**Синтез аннелированных гетерополицикланов на основе превращений производных сантонина.** Предложен подход к получению аннелированных гетероциклических производных природного лактона сантонина. Pd-катализируемые циклизации 2-нитро-3-(арилэтинил)дезмотропосантонинов протекают селективно; состав продуктов реакции зависит от условий реакции и природы ароматического заместителя.



Ar = Ph (82); 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (83); 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (84); 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (85); 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (86); 4-COOMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (87)

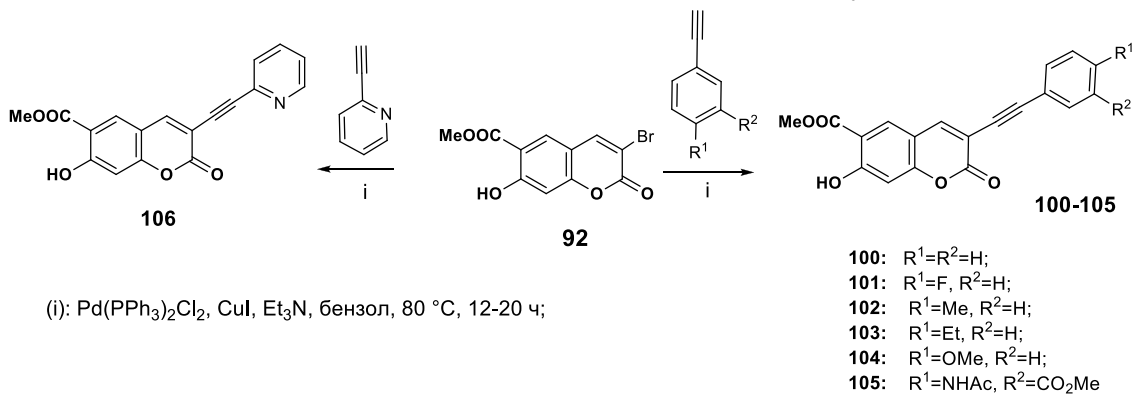
(i): 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 55°C, 12 ч; (ii): HNO<sub>3</sub>, Ac<sub>2</sub>O, 0°C; (iii): Tf<sub>2</sub>O, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C;  
 (iv): Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, ДМФА; <sup>a</sup> конвекционный нагрев, 110°C, 4ч; <sup>b</sup> MAOS, 120°C, 1ч;  
 (v): Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MAOS, PhMe, CH<sub>3</sub>CN or ДМСО

*Направленные превращения растительных кумаринов. Реакции 3-бромзамещенных пеурутеницина, пеуценола и 6-циано-7-гидроксикумарина.* Предложен подход к синтезу замещенных производных пеурутеницина, содержащих 1,2,3-триазолильный заместитель в положении С-3. Бромирование пеурутеницина **91** диоксандибромидом (2.2 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  протекает селективно с образованием 3-бромпеурутеницина **92** в качестве единственного продукта с выходом 88%. 3-Азилокумарин **93** получали с выходом 68% при взаимодействии бромид **92** с азидом натрия. Алкины, необходимые для CuAAC реакции, получали из соответствующих аминокислот в две стадии. На первой 9-аминопеларгоновая кислота, *D,L*-2-аминомасляная кислота или гидрохлорид *L*-фенилаланина превращали в соответствующие метиловые эфиры, реакцией которых с бромистым пропаргилом (вторая стадия) в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в ДМФА давала соответствующие алкины (выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент -  $\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$ ). Реакция нового азид **93** с метиловым эфиром 9-(*N*-пропинил)аминононановой кислоты **94** протекала с образованием целевого 3-триазолилзамещенного кумарина **95** ( $\text{CuSO}_4$ , аскорбат натрия, 20 °С, 4 ч) с выходом 67%. Реакции азид **93** с терминальными алкинами **96**, **97** проводили в присутствии  $\text{CuI}$  и триэтиламина. Выход целевых соединений **98,99** составил 56 и 62% соответственно. Использование в качестве источника  $\text{Cu(I)}$  системы  $\text{CuSO}_4\text{-AscNa}$  приводило к снижению выхода соединения **99** (до 34%).



Реагенты и условия: (a): DD,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 °С, 16 ч; (b):  $\text{NaN}_3$ , DMF, 40 °С, 14 ч; (c)  $\text{CuSO}_4$ , AscNa,  $\text{H}_2\text{O-CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), 20 °С, 3 ч, затем 40 °С, 1 ч; (d):  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeCN, 20 °С, 10 ч.

Для получения ряда 3-алкинилзамещенных кумаринов нами было изучено химическое поведение нового бромкумарина **92** в реакции Соногаширы. Мы нашли, что кросс-сочетание успешно протекает в бензоле в присутствии каталитического количества транс-дихлоробис(трифенилфосфин)палладия(II), иодида меди и триэтиламина в качестве основания. 3-(Фенилэтинил)кумарин **100** выделили с выходом 65%. Использование  $K_2CO_3$  в качестве основания привело к снижению выхода до 42%, в проведение указанной реакции кросс-сочетания в присутствии диизопропиламина привело к снижению выхода соединения **100** до 20% и образованию продуктов осмоления. Реакция бромкумарина **92** с арил(гетарил)ацетиленами привела к образованию соответствующих 3-алкинилпроизводных **25–30**, выделенных с выходом 52–68% yields.



**Антибактериальная активность 3-замещенных производных пеурутеницина.** Для новых кумаринов **92**, **95**, **98**, **99**, **104**, **105**, **106** получены данные по антибактериальной активности в отношении грамм-положительного бактериального штамма *Staphylococcus aureus* 209 ATCC 6538P. Показано, что 3-арилэтинилпеурутеницин **105** обладает высокой антибактериальной активностью (МИК = 0.41 мкг/мл) в отношении тестируемого микроорганизма и превышает эффект референсных лекарственных препаратов цефтриаксона (0.97 мкг/мл) и стрептомицина (1.89 мкг/мл). Дополнительно, нами получены данные антибактериальной активности **105** в отношении других штаммов *Staphylococcus aureus* and *Actinomyces viscosus* U-18.

Соединение	<i>S. aureus</i> C-18 МИК, мкг/мл	<i>S. aureus</i> «Viotko» МИК, мкг/мл	<i>A. viscosus</i> U-18 МИК, мкг/мл
<b>105</b>	1.78 ± 1.10	2.0 ± 1.01	75.2 ± 14.43
Цефлатриоксон	6.50 ± 1.29	1.03 ± 0.32	933.3 ± 33.33

Таким образом, синтезированы новые производные кумаринов, замещенные по положению С-3. Выявлено соединение-лидер, обладающее антибактериальной активностью на трех штаммах стафилококков.

**Грант РФФИ № 18-13-00361.** «Гибридные молекулы на основе растительных алкалоидов, кумаринов и терпеноидов - привилегированные скаффолды для биологически активных веществ и лекарственных агентов. Способы гибридизации»

Руководитель проекта – д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна



Предложены альтернативные подходы к синтезу алкинилкетонов (инонов) дитерпенового алкалоида лаппаконитина по антранилатному фрагменту и модельного соединения метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты. Первый подход включает получение 5'-этиниллаппаконитина из 5'-иодлаппаконитина и его реакцию с хлорангидридами бензойных кислот. Другой подход представляет синтез алкинилкетонов с помощью Pd-катализируемого кросс-сочетания-карбонилирования 5'-иодлаппаконитина с терминальными ацетиленами в атмосфере CO. Реакцией циклоконденсации алкинилкетонов с амидами селективно синтезировали структуры, пиримидиновый остов которых содержал три заместителя: остаток алкалоида лаппаконитина в положении C-4, арильный и гетарильный заместитель в положении C-6 и аминогруппу, метильный заместитель, арильный (гетарильный) заместитель в положении C-2 (выход 76-98%). Показана возможность получения указанных гибридных структур однореакторным методом. В опытах *in vitro* определены константы ингибирования CDK-9 для ряда соединений. Установлено, что новые соединения, содержащие в своей структуре фрагменты пиримидина и лаппаконитина, могут проявлять свой биологический эффект, в том числе, путем ингибирования циклин-зависимой киназы CDK9.

Предложена однореакторная методология синтеза 6,7-пиридиноаннелированных кумаринов из 7-алкинил-6-цианокумаринов. Выявлено, что циклизация 6-циано-7-арилэтинилзамещенных кумаринов с первичными аминами с образованием 2H-пирано[2,3-g]изохинолинонов протекает легче по сравнению с таковой для 2-(фенилэтинил)бензонитрила.

На основе пеуцеданина синтезировано несколько групп 3-замещенных кумаринов. Установлено, что взаимодействие 3-бромпеурутеницина с N-метилпиперазином, 5-аминохинолином, или анилинами приводит к 3-изохинолинамино или 3-(ариламино)кумаринам. Кросс-сочетание 3-(3-бром-2,4,6-триметилфениламино)пеурутеницина по Сузуки с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой, фуран-2-борной кислотой или 2-фторхинолин-3-борной кислотой приводило к образованию продуктов арилирования или гетарилирования с высоким выходом. Для новых 3-замещенных кумаринов были получены данные по цитотоксичности на панели линий опухолевых клеток человека (МТТ-тест). Показано, что цитотоксичность двух новых соединений на клеточной линии MCF-7 сравнима с эффектом Доксорубина. Осуществлен синтез ряда соединений гибридной структуры следующего строения: 6-арил(триазоло)кумарины, 7-арил(триазоло)кумарины и кумарин-2,3-дигидрофурукумариновых гибридов, соединенных 1H-1,2,3-триазольным линкером по атомам C2-C3'. Изучения антибактериальная активность кумаринотриазолов в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* C-18 и *S. aureus* "Viotko"). Значение МИК наиболее активных соединений составляет 0.16–0.41 мкг/мл. Ингибирующая концентрация препаратов сравнения цефтриаксона (МИК = 0.97 мкг/мл) и стрептомицина (МИК = 1.89 мкг/мл).

**Грант РФФИ № 17-73- 10099.** «Растительные кумарины как основа для создания биологически активных производных для лечения социально-значимых заболеваний».

Руководитель проекта – к.х.н. Липеева Алла Викторовна

С использованием медь-катализируемых реакций циклоприсоединения трех типов азидов ореозелона и соответствующих метиловых эфиров аминокислот синтезирован широкий круг новых 2-(1,2,3-триазилил), 6-(1,2,3-триазилил) и 2-(1,2,3-триазилил)-9-аминометилпроизводных. Для всех соединений исследованы их цитотоксические и антимикробные свойства. Найдено, что наилучшей активностью обладают производные, содержащие помимо триазилольного заместителя в положении С-2 аминотильный фрагмент по положению С-9. Помимо этого наличие свободной тройной связи в аминокислотном фрагменте также приводит к увеличению цитотоксичности против линий опухолевых клеток человека. Антимикробные свойства синтезированных соединений изучались на культурах *Staphylococcus aureus* 209 (золотистый стафилококк), *E. coli* JM109 (кишечная палочка) и *B. subtilis* (сенная палочка). Среди синтезированных производных наибольшую активность показали вещества, содержащие свободную ацетиленовую функцию в аминокислотном фрагменте. На основе синтезированных триазилилпроизводных фурукумаринов с использованием реакции азид-алкин циклоприсоединения свободной ацетиленовой функции и 4-азидобензойной кислоты были получены новые соединения, содержащие два триазилольных цикла и соответствующий ароматический фрагмент. Для них были также исследованы цитотоксические свойства и изучена цитотоксичность по отношению к нераковым клеткам.

С использованием палладий-катализируемой реакции Соногаширы 3-бромопеуртеницина и различных терминальных ацетиленов был синтезирован широкий круг 3-алкинилкумаринов с различными ароматическим и гетероциклическими фрагментами. Взаимодействием 3-алкинилкумарина и 2-азидореозелона в условиях реакции медь-катализируемого азид-алкин циклоприсоединения были получены новые конъюгаты "кумарин-фурукумарин", соединенные углеродной цепью различной длины. Для полученных соединений были изучены их антимикробные свойства в отношении бактерий *E. coli* JM109 (кишечная палочка), *B. subtilis* (сенная палочка), а также патогенных стафилококков и установлено, что наибольшую антибактериальную активность проявляет соединение, где кумариновый и фурукумариновый фрагменты соединены наиболее длинной углеродной цепью.

Впервые синтезированы новые кумарин-бетулиновые конъюгаты двух типов и исследован их фармакологический потенциал. Было изучено влияние полученных соединений на экспрессию генов, участвующих в воспалительных процессах на культуре клеток U-937 и получены данные о механизме действия конъюгатов нового типа. Установлено, что синтезированные соединения снижают экспрессию генов цитохрома P450 1A1 и 1A2 в культуре дифференцированных в макрофаги клеток U-937, а соединение с аминотильным фрагментом по положению С-9 фурукумаринового остова статистически значимо увеличивает экспрессию IL-12 и снижает экспрессию IL-10, что позволяет предположить наличие потенциальной терапевтической активности у этого соединения. В модели воспаления, индуцированного гистамином установлено, что введение кумарин-бетулонового гибрида в дозе 50 мг/кг, статистически значимо увеличивает воспалительный отек.

В модели воспаления, индуцированного каррагинаном, синтезированные соединения активности не показали.

**Грант РФФ № 17-73-10274.** «Исследование катализируемых соединениями меди (I) превращений растительных фуранолабданоидов и спиросолоновых стероидов в поиске новых потенциально ценных агентов для медицины».

Руководитель проекта – к.х.н. Миронов Максим Евгеньевич

Разработан универсальный подход к осуществлению селективных химических трансформаций доступных природных биологически активных соединений фуранодитерпенового и стероидного спиростанового рядов посредством последовательных многокомпонентных реакций, включающих стадии ацилирования оксалилхлоридом исходного субстрата, последующее кросс-сочетание Стефенса-Кастро монооксалилхлоридов и терминальных арилацетиленов с образованием алкин-1,2-дионов и их заключительную реакцию гетероциклизации с различными бинуклеофильными агентами.

Показано, что целевые алкин-1,2-дионы образуются с высокими выходами вне зависимости от природы монооксалилхлорида и донорно-акцепторных свойств заместителей в терминальных арилацетиленах. При помощи последовательной трехкомпонентной реакции диосгенина или метилового эфира фломизоиковой кислоты с оксалилхлоридом и терминальными арилацетиленами синтезирован ряд алкин-1,2-дионов - (22R,25R)-спирост-5-ен-3 $\beta$ -ил 2-оксо-4-арил-3-иноатов или метил 16-(1,2-диоксо-4-арил-3-ин-1-ил)-15,16-эпоксилабда-8(9),13,14-триен-18-оатов с суммарными выходами по двум стадиям 30-48% и 41-69%, соответственно. Исследованы реакции гетероциклизации алкин-1,2-дионов фуранодитерпенового и стероидного спиростанового рядов с различными бинуклеофильными агентами: фенилгидразином, гидразидами бензойных кислот, органическими азидами. Выявлены закономерности региоселективности гетероциклизаций в зависимости от природы нуклеофила и условий реакции, выделены промежуточные продукты, сделаны заключения о возможных путях превращений. Показано, что реакция спиростановых и фуранолабданоидных алкин-1,2-дионов с фенилгидразином в бензоле протекает с образованием 5-арил-3-карбонил-1-фенил-1H-пиразолов, таким образом механизм реакции включает первоначальную нуклеофильную атаку по карбонильной группе, сопряженной с тройной связью, с образованием в качестве ключевых интермедиатов гидразонов или гемикеталей и их последующую внутримолекулярную гетероциклизацию. Взаимодействие стероидных и дитерпеноидных алкин-1,2-дионов с гидразидами бензойных кислот протекает по пути первоначальной реакции аза-Михаэля с образованием соответствующих енаминов, которые в свою очередь подвергаются внутримолекулярной циклизации и енамин-иминиевому таутомерному переходу, что приводит к конечным 5-арил-2-бензоил-3-гидрокси-2,3-дигидро-3-карбонил-1H-пиразолам. Таким образом показано, что различные азотистые бинуклеофильные агенты – фенилгидразин и гидразоны бензойных кислот – проявляют различную регионаправленность в реакциях с алкин-1,2-диолами. Для фуранолабданоидных 5-арил-2-бензоил(4-бромбензоил)-3-гидрокси-2,3-дигидро-3-карбонил-1H-пиразолов найдены условия их дегидратации при действии тионилхлорида в пиридине с образованием ароматических 3-арил-1-бензоил-5-карбонил-1H-

пиразолов. Показано, что реакция спиростановых алкин-1,2-дионов с органическими азидами протекает региоселективно по пути 1,3-диполярного азид-алкинового циклоприсоединения и приводит к образованию стероидных 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов. В результате проведенных исследований показано, что алкин-1,2-дионы могут быть использованы в синтезе три- и тетразамещенных пиразольных производных, 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов, тризамещенных-2,3-дигидротиофен-3-онов, а также ациклических гидразонов. Приведенные данные по реакционной способности алкин-1,2-дионов, полученных на основе дитерпеновых фуранов или стероидных спиртов, с фенилгидразином или гидразидами бензойных кислот указывают на идентичный механизм взаимодействия с данными нуклеофилами. Влияния заместителей при ацетиленовом фрагменте на реакции гетероциклизации алкин-1,2-дионов не выявлено. Посредством последовательных четырехкомпонентных реакций диосгенина синтезированы новые типы гибридных молекул, включающие остаток спиростанового стероида и гетероциклический пиразольный, 1,4,5-тризамещенный 1,2,3-триазольный фрагменты - (22R,25R)-спирост-5-ен-3 $\beta$ -ил 5-арил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилаты, (22R,25R)-спирост-5-ен-3 $\beta$ -ил 5-арил-2-бензоил(4-бромбензоил)-3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пиразол-3-карбоксилаты, (22R,25R)-спирост-5-ен-3 $\beta$ -ил 2-(1-(4-гидроксифенетил)-5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксоацетат и ациклический гидразонный фрагмент - (E)-(22R,25R)-спирост-5-ен-3 $\beta$ -ил-4-арил-2-(2-фенилгидразинилиден)бут-3-иноаты. В ходе проведения биологических испытаний синтезированных веществ показано наличие анальгетических свойств у 16-(5-арил-1-фенил-1H-пиразол-5-карбонил)-15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриеноатов.

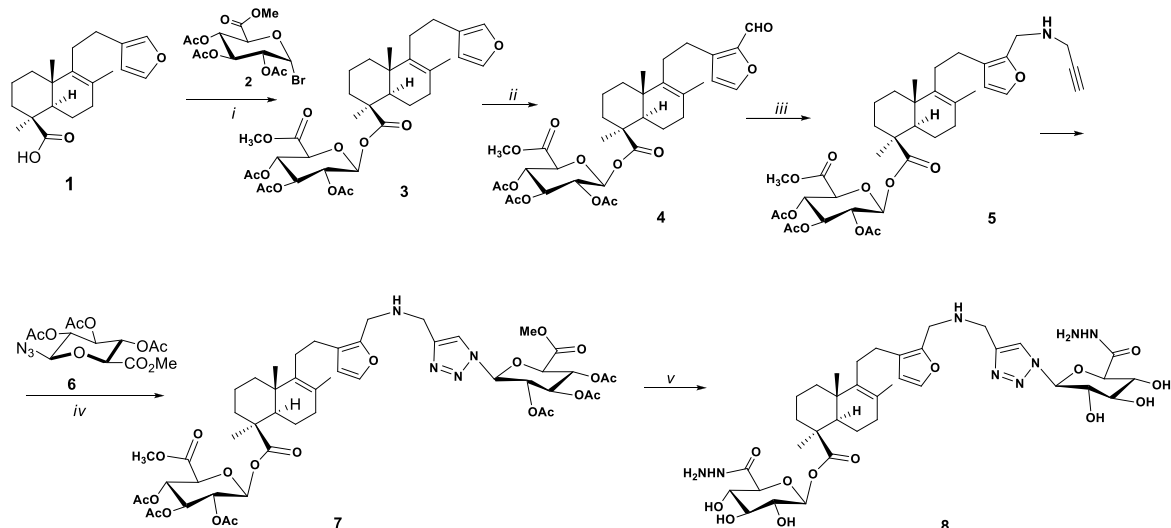
**Грант РФФИ № 18-03-01012\_a.** «Создание современных синтетических подходов к новым группам практически полезных гетероциклических систем, на основе хемоселективных превращений доступных растительных дитерпеноидов, алкалоидов и кумаринов»

Руководитель проекта – д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна

Осуществлены направленные синтетические превращения доступных растительных метаболитов – фурансодержащих дитерпеноидов, пуриновых и стероидных алкалоидов, метиленлактонов эудесманового типа и кумаринов с использованием современных синтетических методов и подходов. Предложены рациональные способы получения производных дитерпеноида фломизоиковой кислоты, содержащие пропаргиламинометильные заместители в положениях 2 и 5 фуранового фрагмента, с помощью Cu-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения которых с диазидами различного строения синтезирована небольшая библиотека оптически активных полиазамакроциклических соединений с фурановым мостиком, содержащих в линкерной цепи фрагменты триазольных циклов [(4-метиламинометил)-1,2,3-триазолов] и метиленовых, этоксиэтильных или этилэтоксиэтильных звеньев. Установлена высокая активность диацетиленовых соединений нового типа в CuAAC-реакции с диазидами. Получены данные по цитотоксичности в отношении опухолевых клеток человека новых макрогетероциклов. Показано, что наибольшей цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток человека (рака молочной железы MCF-7, MDA-MB-

231) и меланомы (MEL-8) обладают макроциклические соединения, линкерная цепь которых содержит 12 метиленовых звеньев.

На основе CuAAC-реакции циклоприсоединения азида глюконовой кислоты к алкинилзамещенным производным 8(9),13,14-лабдатриена предложена удобная методология синтеза N-глюкуронид-1,2,3-триазольные конъюгатов фломизоиковой кислоты по кислотной функции и фурановому заместителю. Последовательной функционализацией фломизоиковой кислоты **1** по карбоксильной группе и фурановому циклу, включающей стереоселективное глюкуронилирование, региоселективное формилирование, восстановительное аминирование и CuAAC реакцию полученного терпеноидного алкина **5** с 1-дезоксид-2,3,4-три-О-ацетил-1-азидо- $\alpha$ -D-глюкопиранураном **6** разработана схема синтеза лабданоидного диглюкуронида с общим выходом 7% в расчете на исходную фломизоиковую кислоту. Изучение анальгетической активности показало, что введение триазилил-глюкуронидного фрагмента позволяет сохранить анальгетическую активность соединений на модели химического раздражения. Дополнительно, соединения обладали анальгетической активностью на модели термического раздражения.



**Реагенты и условия:** (i)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , ТВАВ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.1 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ; (ii)  $\text{POCl}_3$ , ДМФА,  $20^\circ\text{C}$ , 48 ч, затем  $\text{AcONa}$ ; (iii)  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MgSO}_4$ , затем **5**,  $20^\circ\text{C}$ , 24 ч, затем  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 10 ч; (iv) **6**,  $\text{CuI}$ ,  $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 10 ч; (v)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 24 ч.

Выполнены направленные химические трансформации пимарановых дитерпеноидов введением арилтриазиольных заместителей в структуру пропаргиламида изопимаровой кислоты. Установлена способность изопимаровой кислоты и **8** ее синтезированных производных ингибировать рост золотистого стафилококка.

Изучены новые селективные превращения алкалоида соласодина по пиперидиновому циклу **F** с введением пропаргильного заместителя. Взаимодействие соласодина с формальдегидом, генерируемым *in situ* из параформа, и терминальными ацетиленами при катализе  $\text{CuI}$  при нагревании в

1,4-диоксане (каталитический вариант реакции Манниха) привело к образованию целевых N-(3-арил)проп-2-инов в виде смеси двух эпимеров по хиральному центру C(22). Суммарный выход указанных соединений составил 28%-81%, соотношение изомеров – 1-1.4:1-1.7. Предложен вероятный механизм изменения конфигурации атома углерода C(22). Показано, что производное соласодина, содержащее при атоме азота соласодина (4-метокси-4-оксобут-2-инил)-заместитель обладает значительной и избирательной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток глиомы.

Взаимодействие 8-бром- или 8-хлоркофеина с линейными и циклическими диаминами в условиях микроволновой активации протекает с образованием 8-(аминоалкиламино)кофеина или 8-(пиперазинил)кофеина с высоким выходом. Указанные амины проявляют высокую активность в реакции Михаэля с сесквитерпеновыми лактонами, содержащими активную метиленовую группу. В результате реакции синтезированы гибридные соединения, с фрагментами кофеина и эудесманолидов, соединенные азотсодержащим линкером.

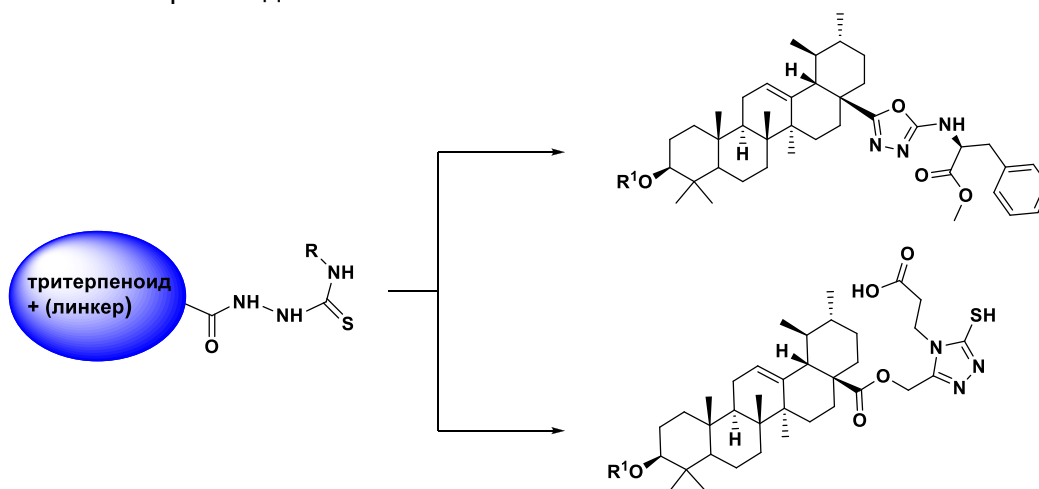
**Международный инициативный проект РФФИ № 18-53-76001 ЭРА\_а.**  
«Создание конъюгатов пентациклических тритерпеноидов с азолами: от превентивных агентов и адъювантов в химиотерапии рака к новым противоопухолевым лекарственным агентам»

Руководитель проекта – д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна

Предложен эффективный способ получения бетулоноил- $\omega$ -аминокислот – промежуточных продуктов для синтеза конъюгатов с азолами. Получены новые гибридные производные лупанового ряда, содержащие комбинацию фрагментов 2-арил-1,3,4- или 1,2,5 оксадиазолов и  $\omega$ -аминокислот. Среди аминокислотных производных оксадиазолов наиболее активны нетоксичные гибриды, содержащие фрагменты аминомасляной кислоты и 2-арил-1,3,4-оксадиазолы. Синтезированы тройные гибридные соединения, включающие фрагменты биогенных аминокислот, оксадиазолов и лупановых или урсановых тритерпеноидов. Противовоспалительная активность производных изучена *in vivo* на моделях воспаления, индуцированного в лапе мышей конканавалином А и гистамином. Из 18 новых соединений наибольшую противовоспалительную активность показали нетоксичные гибриды, содержащие фрагменты аминомасляной кислоты и 2-арил-1,3,4-оксадиазолы. Результатами математического моделирования показано, что наиболее вероятно, противовоспалительное действие осуществляется по цитопротекторному механизму.

Изучены реакции 1,3-циклоприсоединения азидов – производных 2-арил-1,3,4-оксадиазолов и фуруксана к пропаргиловым эфирам - производным урсанового и лупанового ряда с различным положением ацетиленового фрагмента относительно терпенового остова (с алкинильными производными урсоловой и бетулиновой кислот). В этой серии соединений была протестирована цитотоксическая активность на клетках опухолей. Наибольшей цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток человека обладают гибриды, содержащие последовательность 1,2,3-триазольного и фуруксанового циклов и связующих групп, соединенных с кислотной функцией тритерпенового остова.

Разработаны подходы к гибридным соединениям тритерпенов с 2-амино(алкил)- и 2-меркапто- 1,3,4-оксадиазолами а также 3-меркапто-1,2,4-триазолами. Получены производные с различной удаленностью гетероциклических фрагментов от тритерпенового остова. Наибольшая цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека в ряду соединений этой серии обнаружена у производных тритерпенов с 2-алкиламино- и 2-меркапто- 1,3,4-оксадиазольными заместителями непосредственно у тритерпенового остова, причем удаление защитной 3-О-ацетильной группы приводит к снижению активности. Производные урсанового ряда с 2-алкиламино- и 2-меркапто- 1,3,4-оксадиазолами демонстрировали более заметную активность по сравнению с бетулиновыми производными.



Реакцией азидсодержащих кумаринов с производными бетулиновой кислоты получены соединения с фурукумариновыми заместителями в различных положениях тритерпеноида. Изучена антикоагулянтная активность соединений.

Взаимодействием азида натрия с циансодержащими производными бетулина и бетулиновой кислоты получены соединения, содержащие тетразольные фрагменты в различных положениях тритерпенового скелета. Выявлено, что 3-тетразолилэтоксииминопроизводное эфира бетулиновой кислоты обладает значительной цитотоксичностью (микромольные концентрации) в отношении рака простаты.

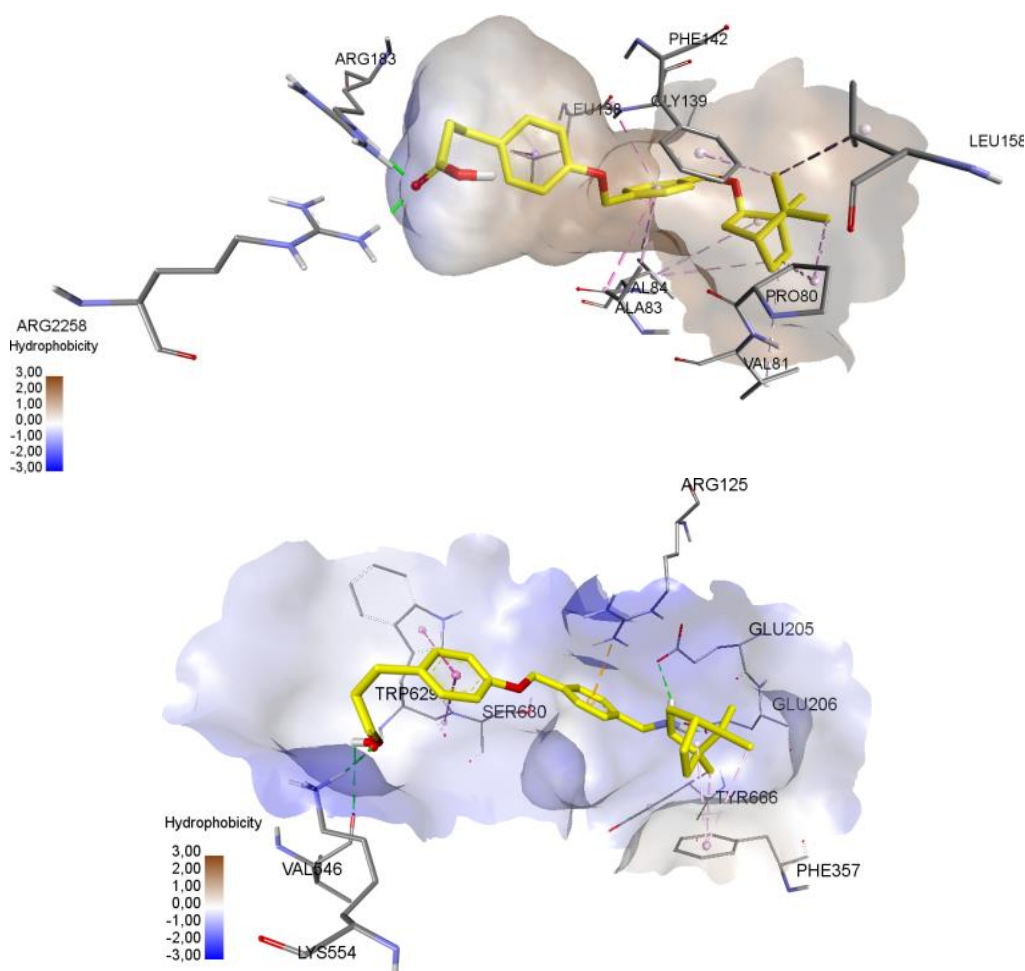
Модификация заместителей в гетероциклических фрагментах и введение фармакофорных и полярных групп в молекулы наиболее активных соединений является перспективой для получения более активных производных.

## Лаборатория фармакологических исследований

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

**Государственное задание** «Изучение фармакологической активности, механизма действия, токсичности синтетических и природных соединений и материалов»

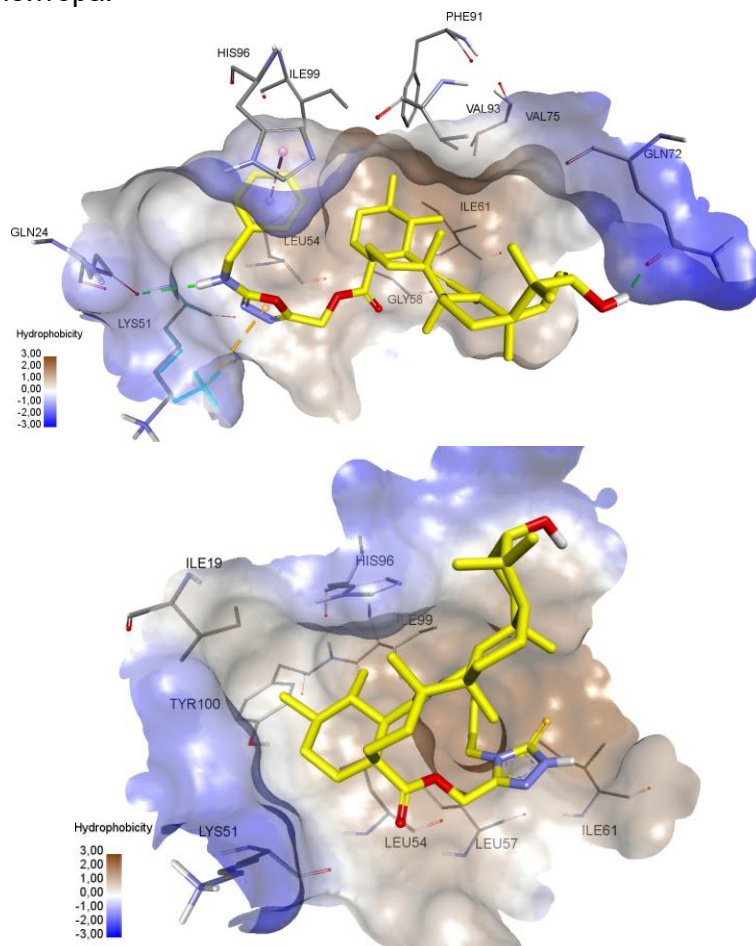
Осуществлен прогноз биологической активности новых соединений методами QSAR-анализ с использованием программ *PASS* и *PharmaExpert* и скрининг возможной активности, а также моделирование механизмов действия новых соединений с использованием программных пакетов *Autodock Vina* и *Schrodinger Glide*. Проведено молекулярное моделирование возможного связывания новых производных камфоры с белками регуляции метаболизма глюкозы. Новые соединения можно рассматривать как структурные аналоги агониста рецептора свободных жирных кислот 1 (GPR40) фасиглифама, обладающие аналогичными фармакофорными группами, соединенными такими же линкерами.



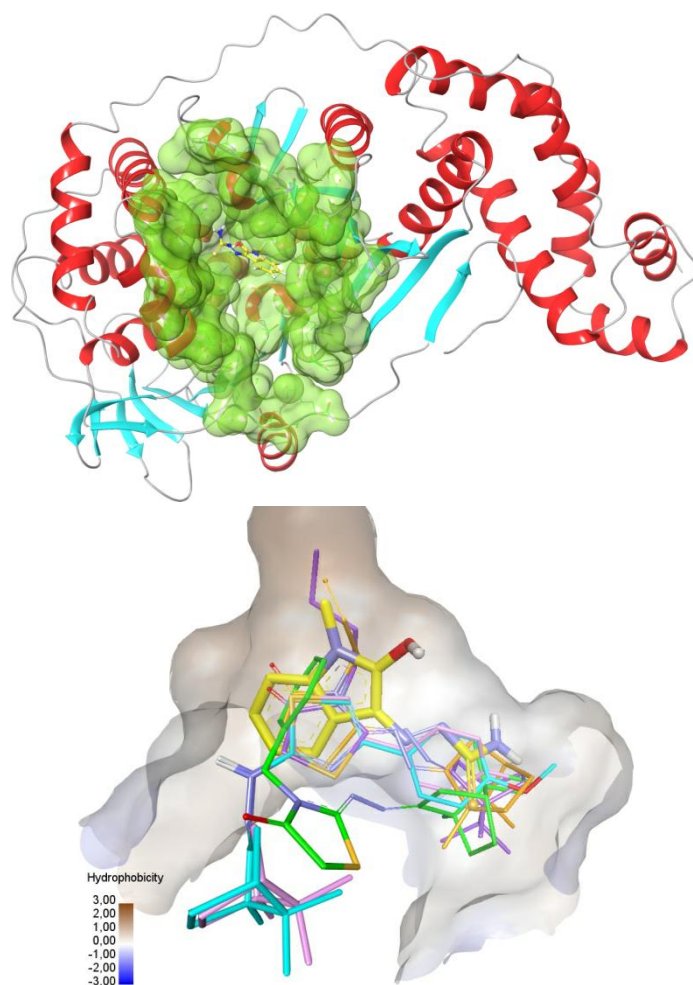
Выполнен молекулярный докинг новых тритерпеноидных производных в сайты связывания ряда ферментов, связанных с пролиферацией и канцерогенезом. Показано, что молекула III-13 способна формировать стэкинг-взаимодействие с имидазольной пи-системой HIS96 из-за присутствия бензильного радикала,



ориентированного как один из хлорбензильных радикалов нутлина-3А, который, по-видимому, важен для связывания. Следует также отметить, что гидрофобный цикл E и его метильные радикалы соединения III-13 могут входить в гидрофобную полость сайта связывания по типу хлорбензильного радикала нутлина-3А. По-видимому, эти особенности пространственного расположения и нековалентных связей молекулы III-13 обеспечивают ей оценочную энергию связывания на уровне известного ингибитора.

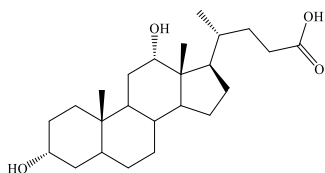


Проведно молекулярное моделирование возможного ингибирования новыми производными камфоры полиаденилат полимеразы вируса оспы. На данный момент в базе данных PDB отсутствуют рентген-структурные данные о лигандах, способных связываться с полиаденилат полимеразой вируса оспы (VP55). В связи с этим была выбрана модель свободной формы фермента с PDB ID 3OWG6 (разрешение 2,86 Å) без связи с его катализирующей субъединицей VP39. С целью поиска возможных сайтов связывания малых молекул на поверхности VP55 применялся комплексный расчет на сервере CavityPlus. В результате анализа структуры модели VP55 на сервере CavityPlus было обнаружено 18 сайтов, лишь 1 из которых соответствует критериям взаимодействия с малыми молекулами. В результате молекулярного докинга несколько новых производных (SM-42, AS-342, AS-349, SM-37, AS-341) и возможный ингибитор VP55 метисазон получили близкие оценочные значения энергии связывания с найденным сайтом на поверхности полиаденилат полимеразы вируса оспы, что можно говорить о перспективности данных структур.

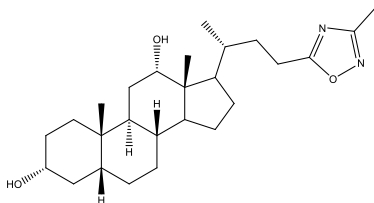


*Исследование противоязвенной, противовоспалительной, органопротекторной активности новых олеаноловых, урсоловых и других производных.* Исследовали противоязвенную активность производных тиазолидиндиола, полученных в ЛФАВ. В результате скрининга при оценке по методу Паулса были выявлены три соединения, обладающие выраженной противоязвенной активностью: АА 159 (ПА=2,1), АА162 (ПА=19,6), АА163 (ПА=5,9). Соединение АА159 несет два бензильных фрагмента в положениях 4 и 8 - 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онового остова. Соединение АА163 отличается от него наличием 2-диметиламиноэтилового фрагмента в положении 4, а АА162 – 3-дибутиламинопропилового фрагмента в этом же положении. Установлено, что на модели индометациновой язвы выраженной противоязвенной активностью обладают: соединение АА163, подавляющее язвообразование на 58,9% и соединение АА162 – на 74,2% по сравнению с показателем, полученным для омепразола – 41%.

Исследование простатотропной активности дезоксихолевой кислоты (ДХК) и ее производных Р-264 и Р-265 в сравнении с простатотропным препаратом финастеридом проводили на тестостероновой модели ДГПЖ.

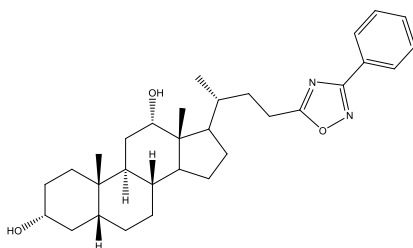


Дезоксихолевая кислота



(P-364)

24-нор-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан-23-(3'-метил-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил)

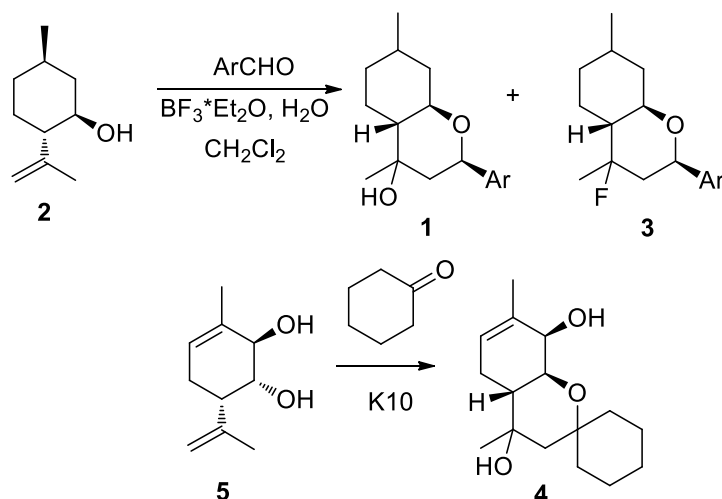


(P-365)

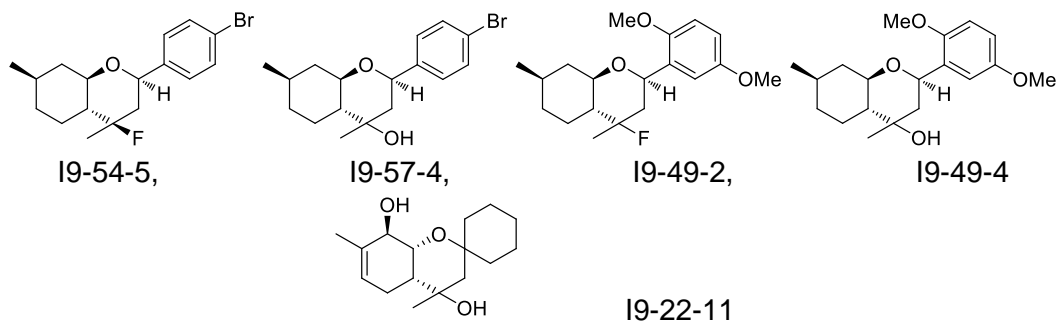
24-нор-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан-23-(3'-фенил-1',2',4'- оксадиазол-5'-ил)

У соединений ДХК, P-364 и P-365 на модели ДГПЖ, индуцированной тестостероном выявлен существенный простатопротекторный эффект, который выражается в достоверном уменьшении пролиферативной активности эпителия железы по сравнению с не леченым контролем. При этом уменьшение объемной плотности железистого эпителия сопровождается увеличением просвета канальцев, что способствует улучшению оттока секрета из ткани простаты. Показано, что данные эффекты изучаемых агентов не уступают референсному препарату финастериду. Производные P-364 и P-365 оказывают более выраженный лечебный эффект, чем ДХК, поддерживая пролиферативную активность (объемную плотность) эпителия и стромы на уровне интактных животных, а также за счет уменьшения дегенеративных и воспалительных процессов в ткани простаты.

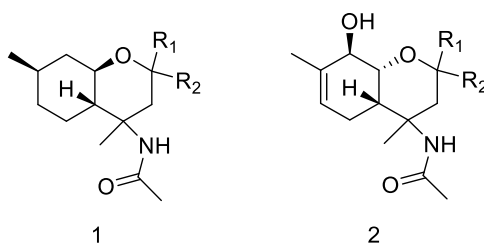
*Скрининг перспективных ЦНС-активных, анальгетических агентов среди производных монотерпенов с применением широкого арсенала современных методов и моделей.* Была изучена анальгетическая активность хиральных гетероциклических соединений с октагидро-2H-хроменовым остовом **1**, синтезированных исходя из доступного монотерпеноида (-)-изопулегола **2** и ряда ароматических альдегидов, а также их фтор-содержащих производных **3**. Также исследовали анальгетическую активность, дозозависимый эффект и острую токсичность (4R,4aR,8R,8aR)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан]-4,8-диола **4**, полученного взаимодействием монотерпеноида пара-ментанового ряда диола **5** и циклогексанона.



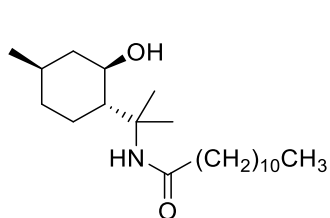
Результаты скрининга на анальгетическую активность показали, что наиболее эффективно снижает количество корч, вызванных введением уксусной кислоты соединения 19-54-5, 19-57-4, 19-49-2, 19-49-4, вводимые в дозе 20 мг/кг. Соединение 19-22-11 проявило выраженную анальгетическую активность в тесте "уксусные корчи" и при уменьшении дозы до 0,1 мг/кг. Для данного соединения была исследована острая токсичность, которая составила более 1000 мг/кг.



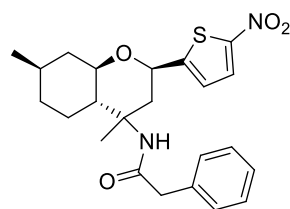
Производные с октагидрохроменовым остовом **1** были получены взаимодействием монотерпеноида (-)-изопулегола с набором альдегидов и кетонов в ацетонитриле. Аналогично получали производные с гексагидрохроменовым остовом **2** на основе диола. Для полученных соединений был проведен фармакологический скрининг на выявление анальгетической активности.



Результаты исследований показали, что из ряда новых соединений анальгетической активностью в тесте "уксусные корчи" обладают соединения Li-314-1 и Li-377 (10 мг/кг, внутривенно), которые можно рассматривать как перспективные в качестве анальгетиков для проведения углубленных фармакологических исследований.

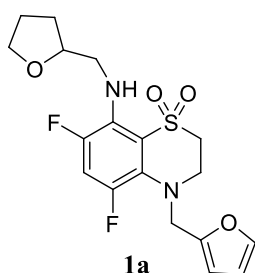


Li-314-1

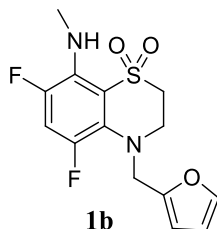


Li-377

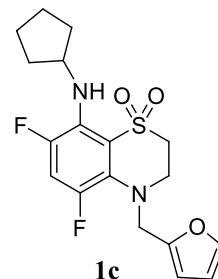
Тестирование и отбор агентов, проявляющих влияние на сердечно-сосудистую систему среди производных кислородсодержащих гетероциклических соединений, производных антралиновой кислоты, производных полигетероциклических соединений. Исследование антиаритмической и гипертензивной активности производных бензотиазинового ряда, 8-тетрагидрофурфуриламино- (**1a**), 8-метиламино- (**1b**) и 8-циклопентиламино-4-фурфурил-5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксида (**1c**) и 4-бензил-8-циклопентиламино-5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксида (**1d**) проводили на наркотизированных половозрелых самцах крыс линии Вистар. Дозозависимый (в дозах от 5 мг/кг до 0.05 мг/кг) эффект был показан для 3 соединений **1a**, **1b** и **1c** и наиболее высокий антиаритмический эффект данные производные показали на модели, индуцированной адреналином. При этом агент **1a** и **1b** показал 90% выживаемость животных в концентрациях 0.05 мг/кг, что в 60 раз меньше, чем препарат сравнения метопролол. Агент **1c** показал высокую эффективность в дозе 0.5 мг/кг, что в 6 раз меньше препарата сравнения. На модели хлоридкальциевой высокую антиаритмическую активность показал агент **1a** в дозе 0.5 мг/кг. и агент **1b** в дозе 5 мг/кг показал эффективность у 40% исследуемых крыс.



1a



1b



1c

Наличие высокого антиаритмического эффекта на адреналиновой аритмии дало возможность нам сделать предположение, что данные производные могут влиять на артериальное давление крыс. Исследование гипертензивных свойств 4-фурфурил-8-тетрагидрофурфуриламино- (**1a**) и 4-бензил-8-циклопентиламино-5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-1,1-диоксида (**1d**) показано, что их введение внутривенно вызывает плавное повышение давления после 5 минуты эксперимента. При этом наиболее сильное повышение давление наблюдалось при введении агентов **1c** и **1d**: в течение 5 минут давление повышалось на 34% и 29% соответственно относительно первоначального давления. При введении агента **1a** и **1b** давление повышалось всего на 7%. Эффект длился более 30 мин. Введение физраствора в данном объеме не вызывал изменение артериального давления крыс. Полученные данные показывают, что наличие циклопентиламинового фрагмента в положении **8** значительно усиливает гипертензивный эффект. LD<sub>50</sub> для соединений **1a-d** составила более 1000 мг/кг.

Анализ основных параметров ЭКГ показал полное отсутствие изменений при введении агентов **1a** и **1b** и достоверное увеличение амплитуды зубца Р при введении агентов **1c** и **1d**. При этом данное увеличение не носило патологический характер и укладывалось в допустимы физиологические параметры.

*Скрининг перспективных гиполлипидемических и гипогликемических агентов среди производных берберины, глутазара и глиптина.* Изучение гипохолестеринемической активности тезаглитазара, синтезированного в ЛФАВ при 6-ти недельном введении мышам на фоне высокохолестериновой диеты с целью отработки его эффективности как перспективного положительного контроля. В результате проведенного исследования было установлено, что тезаглитазар в дозе 5 мг/кг приводит к достоверному снижению уровня глюкозы, повышению уровня ЩФ (щелочной фосфатазы) и ОХ (общего холестерина) по сравнению с животными, получавшими только специальную диету. Высокий уровень ЩФ может свидетельствовать о холестазе в печени или о процессах обратного развития жировой дистрофии печени, которая может является результатом употребления мышами высокохолестериновой диеты (требует дальнейшего уточнения при морфологическом исследовании). Повышение ОХ может быть следствием нарушения его утилизации в печени под действием тезаглитазара на фоне используемой диеты, содержащей большой процент холестерина.

Изучение гипогликемической активности 7 новых производных фенилпропановой кислоты с терпеноидами и алкалоидами (агонисты рецептора FFA1 на основе природных соединений), синтезированных в ЛФАВ. В результате проведенного исследования выявлены два соединения, обладающие достоверным гипогликемическим эффектом в дозах 10 и 30 мг/кг – QS 619 и QS 528. При этом повышение дозы не приводит к выраженному повышению гипогликемического действия исследуемых веществ, что характерно для лекарственных средств, блокирующих ДПП-4.

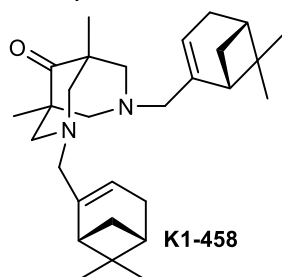
*Токсико-фармакологический скрининг новых соединений, полученных в результате целенаправленного органического синтеза.* Анальгетическая активность производных лаппаконитина изучалась в дозе 5 мг/кг. В качестве референсного препарата использовали диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг. По результатам проведенного скрининга анальгетической активности производных лаппаконитина были выявлены два соединения лидера – chk-114, которое проявило выраженную анальгетическую активность в тесте «уксусные корчи» (УК) в дозах 1 и 5 мг/кг при пероральном и внутрибрюшинном введении и chk-146, которое продемонстрировало аналогичный эффект в данном тесте в дозах 1, 5 и 25 мг/кг при пероральном введении и в дозе 5 мг/кг при внутрибрюшинном введении.

Тирозол и его производные VVF79-7, VVF97-1 и VVF97-2 вводили в дозах 15 и 30 мг/кг. В качестве референсного препарата использовали диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг. При внутрижелудочном введении, соединение VVF97-1 достоверно снизило процент отека и количество корчей, а также повысило латентное время болевой реакции в тесте «горячая пластина» у животных в обеих использованных

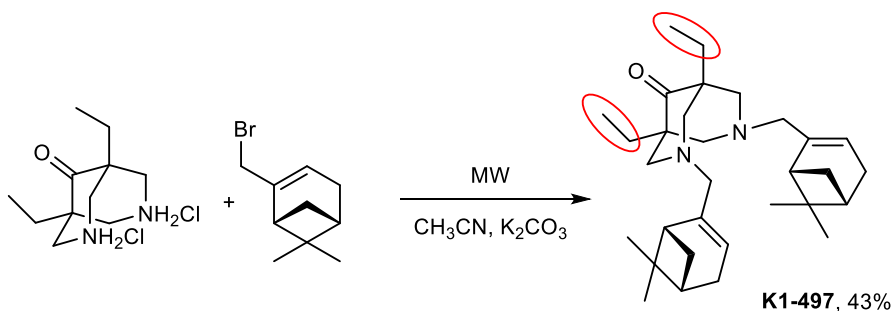
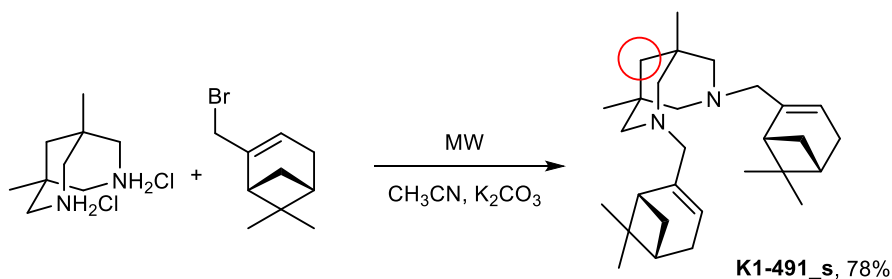
дозах (15 и 30 мг/кг), причем эффект во всех случаях имел дозозависимый характер и сравним с активностью референс-препарата диклофенаком натрия, введенного в дозе 10 мг/кг.

**Грант РФФИ 18-03-00437** «Синтез и биологическая активность N-моно и N,N-дизамещенных биспидинов и диспидинонов содержащих остатки монотерпеноидов»  
Руководитель проекта – д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна

В результате проведенных исследований влияния синтезированных соединений на работоспособность животных в тесте «бег на тредбане (движущаяся беговая дорожка) до отказа» было найдено, что соединение K1-458 – N,N-дизамещенный биспидин, содержащий пинановые заместители, - приводило к увеличению продолжительности времени бега животных.

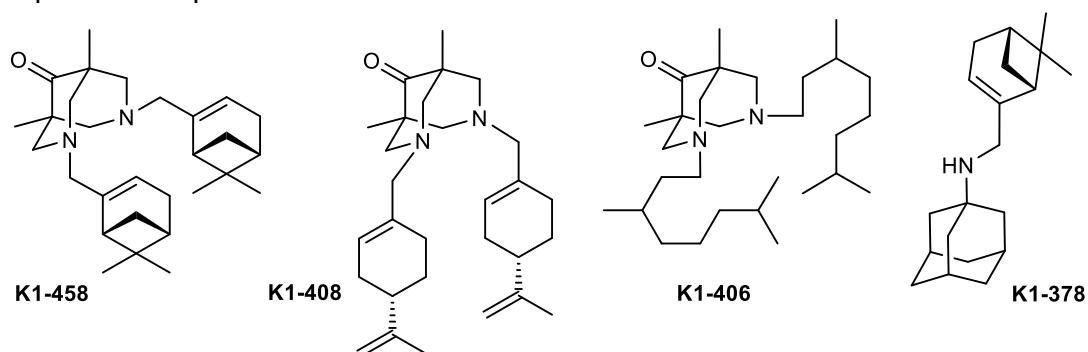


Для него были синтезированы структурные аналоги, 1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан (K1-491\_s) и 1,5-диэтил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-он (K1-497), содержащие фрагменты (-)-миртеналя, с выходами в 78 и 43%, соответственно.

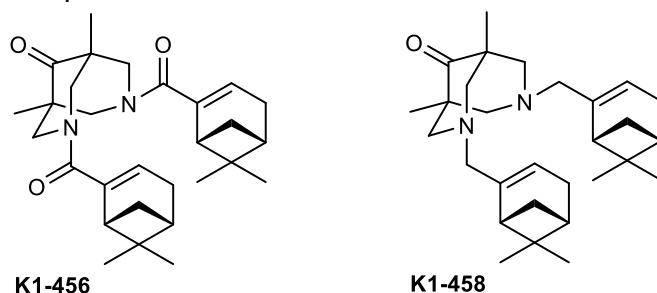


Была изучена актопротекторная активность N,N-дизамещенных производных 1,5-диметилбиспидинон-9-она, содержащих остатки (-)-миртеналя (K1-458), 3,7-диметилгексанола (K-406) и периллилового спирта (K-408), а также, для сопоставления, производного 1-аминоадамантина, содержащего остаток (-)-миртеналя (K-378). В результате проведенных экспериментов было обнаружено, что соединения K1-458 и K-378 приводили к увеличению продолжительности времени бега животных на тредбане (оценка влияния соединений на

работоспособность животных) через 6 ч после их введения, и их можно рассматривать как перспективные агенты для дальнейших исследований в выбранном направлении.



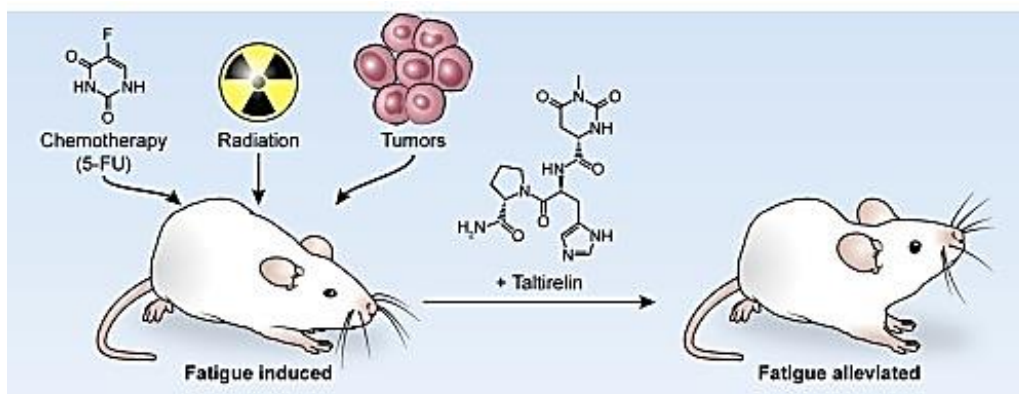
Исследование влияния производных монотерпеноидов с 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановым (биспидиновым) остовом (соединения K1-456, K1-458) на работоспособность животных проводили при использовании бромантана в качестве препарата сравнения.



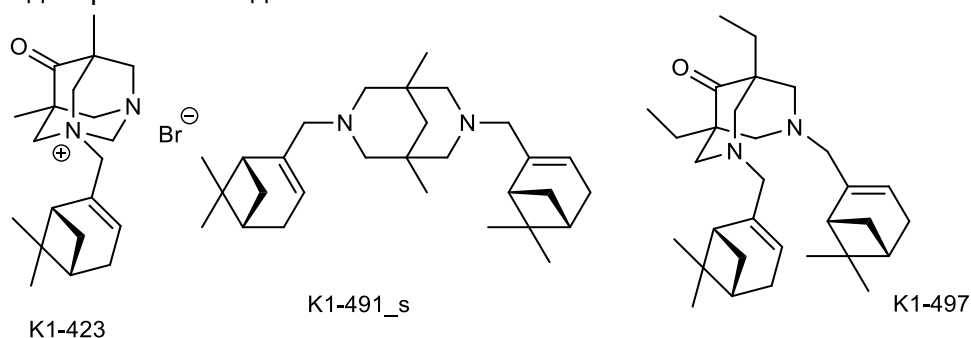
По результатам теста предельного плавления было установлено, что исследуемые соединения в разной степени способствуют повышению выносливости мышей. Достоверно на 44% увеличивает продолжительность плавления соединение K1-458 в дозе 100 мг/кг. Введение K1-458 и препарата сравнения бромантана в дозе 50 мг/кг привело к увеличению продолжительности плавления животных на уровне тенденции (на 20%). Соединение K1-456 в дозе 100 мг/кг и 50 мг/кг увеличило время плавления мышей на уровне тенденции на 7% и 6%, соответственно. Показано, что K1-458 в дозе 100 мг/кг достоверно увеличивает время бега относительно контрольной группы через 1 час и через 6 часов после внутрижелудочного введения (на 35% и 26% соответственно). Соединение K1-458 в дозе 50 мг/кг увеличивает работоспособность на уровне тенденции через 1 час и 6 часов после введения на 4% и 7%, соответственно.

Далее было решено оценить влияние исследуемых соединений K1-456, K1-458 на проявления утомляемости, вызванной химиотерапией, в частности, введением 5-фторурацила. На данном этапе проверялась рабочая гипотеза о влиянии исследуемых соединений на развитие побочного эффекта от применения 5-фторурацила в виде снижения работоспособности. Было показано, что в результате введения 5-фторурацила статистически значимо уменьшалась дистанция бега животных. Однако введение исследуемых соединений и препарата сравнения не оказало влияния на работоспособность животных, сниженную в результате введения 5-фторурацила.





Исследование производных монотерпеноидов K1-423, K1-491\_s и K1-497 с использованием тестов с беговой дорожкой и вынужденного плавания с нагрузкой после однократного введения.



Обнаружено, что соединение K1-423 в дозе 25 мг/кг достоверно увеличивает время бега внутри группы в сравнении с исходным тестированием через 6 часов и 24 часа после внутрижелудочного введения (на 30% соответственно в оба срока). Соединение K1-491\_s в дозе 25 мг/кг увеличивает работоспособность через 1 час и 24 часа после введения на 31% и 27% соответственно, а в дозе 50 мг/кг через 24 часа после введения на 23,5%. Таким образом, впервые продемонстрировано, что высокой актопротекторной активностью *in vivo* обладают четвертичные аммониевые соли 5,7-диметилдиазаадамантана, содержащие монотерпеноидные фрагменты.

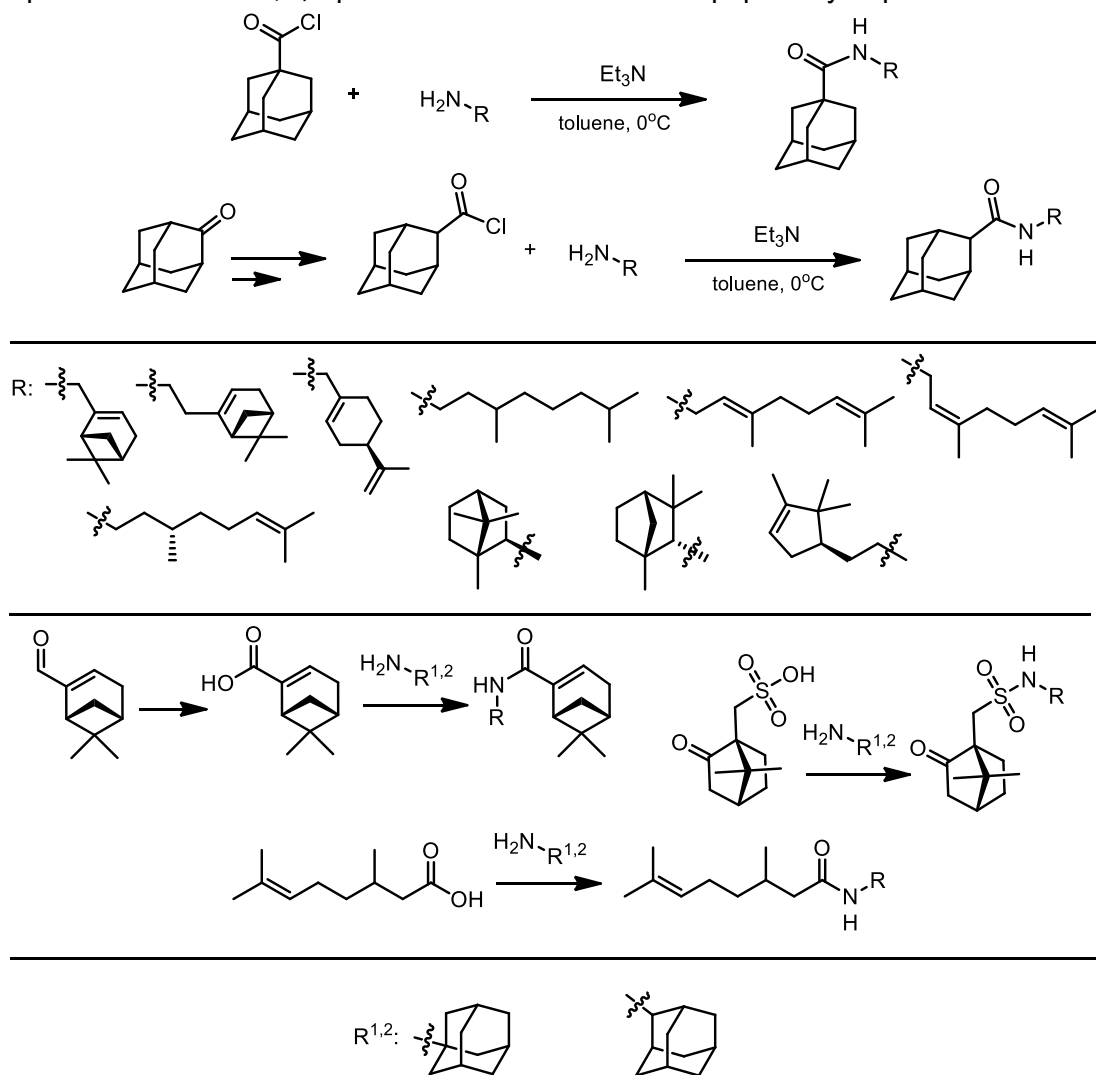
## Лаборатория направленных трансформаций природных соединений

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

**Государственное задание** «Направленный поиск, структурный дизайн и разработка методов синтеза потенциальных биологически активных веществ, конструирование лекарственных средств»

В настоящее время спектр препаратов против ортопоксвирусов, в частности оспы, очень узок. Единственным препаратом, разрешенным для лечения натуральной оспы и оспы обезьян, является ST-246 (Tecovirimat®), одобренный для применения в США в 2018 г. Несмотря на то, что оспа считается побежденной с 80-х прошлого столетия, существует реальная угроза эпидемий, связанных с этим или подобным вирусом.

Для поиска новых низкомолекулярных ингибиторов ортопоксвируса был синтезирован ряд амидов, объединяющих адамантановые и монотерпеновые фрагменты, с использованием 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот, а также миртеновой кислоты, цитронелловой кислоты и камфор-10-сульфонокислоты.



Полученные соединения показали высокую активность против вируса осповакцины (оболочечный вирус, принадлежащий к семейству поксвирусов), который сочетался с низкой цитотоксичностью. Некоторые соединения имели индекс селективности выше, чем у препарата сравнения Cidofivir; самое высокое значение SI = 1123 показал амид 1-адамantanкарбоновой кислоты, содержащим (-)-10-амино-2-пиненовый фрагмент. Полученные соединения продемонстрировали ингибирующую активность в отношении и других ортопоксвирусов: вируса коровьей оспы (SI = 30–406) и вируса экстремелии (вирус оспы мыши, SI = 39–707). Противовирусная активность соединений исследовалась нашими коллегами из ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», под руководством доктора биологических наук Шишкиной Ларисы Николаевны. Таким образом разработан новый класс эффективных ингибиторов репродукции вирусов из рода *Orthopoxvirus*, обладающий высокой антивирусной активностью в сочетании с низкой токсичностью и, соответственно, высоким индексом селективности.

**Грант РФФИ № 18-03-00437** «Синтез и биологическая активность N-моно и N,N-ди-замещенных биспидинов и биспидинонов содержащих остатки монотерпеноидов»

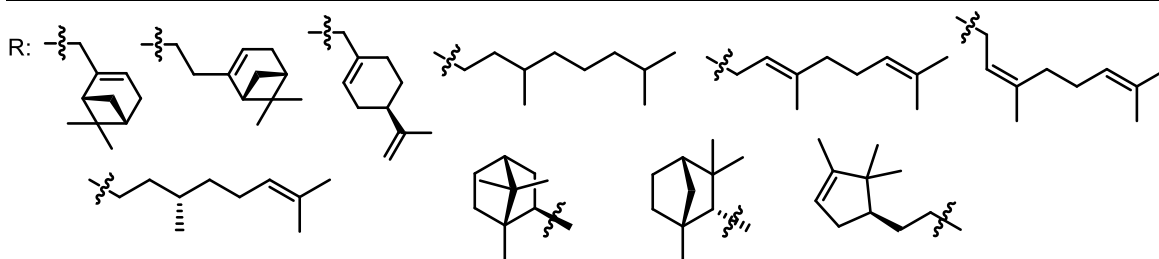
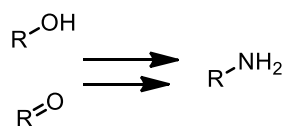
Руководитель проекта – д.б.н., профессор Толстикова Татьяна Генриховна

Осуществлен синтез новых соединений с 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановым и диазаадамantanовым остовом, содержащих монотерпеновые заместители. Обнаружено, что наиболее эффективным для оценки актопротекторной активности является сочетание тестов "беговая дорожка" и "вынужденное плавание с нагрузкой". Выявлены новые производные, проявляющие высокую активность в этих тестах. Впервые продемонстрировано, что высокой актопротекторной активностью *in vivo* могут обладать четвертичные аммониевые соли 5,7-диметилдиазаадамantanона, содержащие монотерпеноидные фрагменты. Полученные результаты подтверждают высокую перспективность исследований в выбранном направлении.

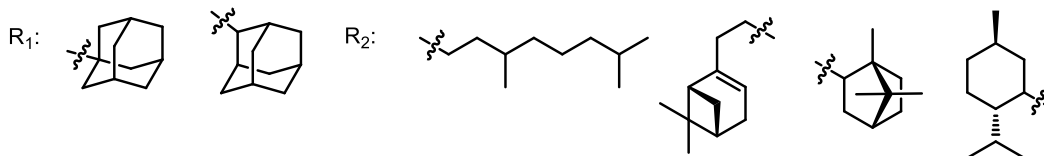
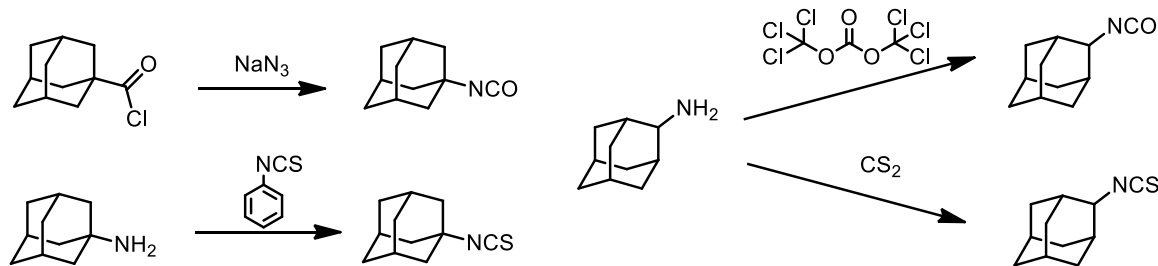
**Стипендия Президента РФ** молодым ученым и аспирантам СП-2346.2019.4

Руководитель проекта – к.х.н. Можайцев Евгений Сергеевич

За отчетный период был синтезирован ряд монотерпеноидных аминов исходя из 3,7-диметилоктанола, нерола, гераниола, (-)-миртенола, (-)-нерола, (-)-периллового спирта, камфоленового альдегида, (+)-камфоры, (-)-фенхона. Получение аминов из спиртов осуществляли, через стадию синтеза соответствующих бромидов, и далее по методу Габриэля фталимидов с их раскрытием этилендиамином. Для получения аминов из камфоры и фенхона первоначально были получены соответствующие оксимы, которые далее восстанавливали системой  $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2$  до аминов с разделением образующихся диастереомеров в случае.



Исходя из полученных аминов был синтезирован ряд мочевин и тиомочевин, содержащих адамантовый фрагмент. Для этого на первом этапе мы получили соответствующие изоцианаты и изотиоцианаты. 1-Адамантанзамещенный изоцианат синтезировали исходя из хлорангида 1-адамантан карбоновой кислоты перегруппировкой Курциуса, соответствующий изотиоцианат синтезировали взаимодействием 1-аминоадамантана с фенилизотиоцианатом. В случае изомерных 2-адамантанзамещенных производных для получения изоцианата 2-аминоадамантан вводили во взаимодействие с трифосгеном, тиоцианата – с сероуглеродом. Были синтезированы мочевины и тиомочевины, содержащие фрагменты нопола, 3,7-диметилгексанола, ментола и камфоры.

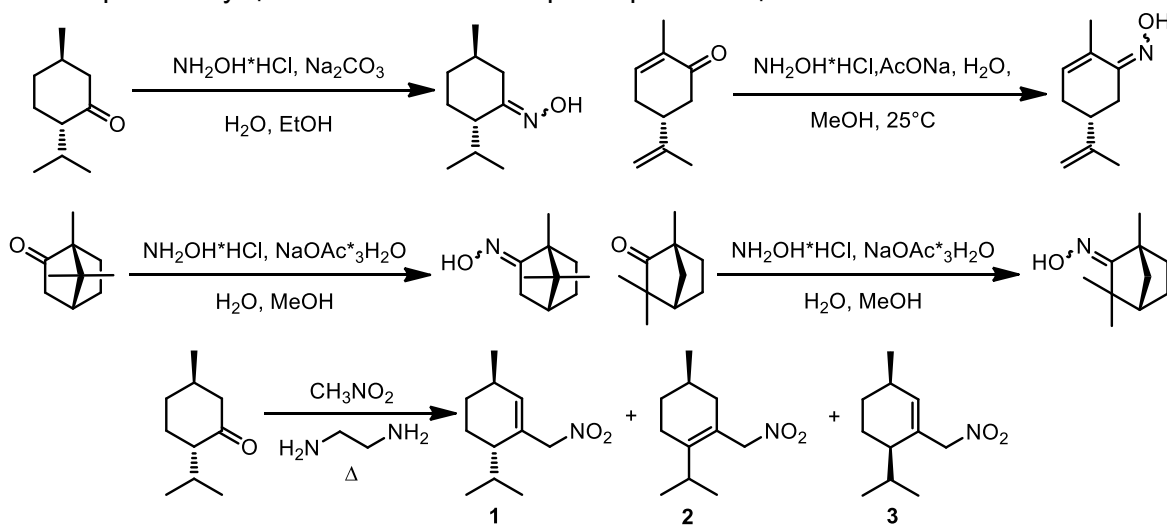


**Грант РФФИ № 18-33-20175** «Разработка фундаментальных основ региоселективного гидрирования функциональных групп монотерпеноидов в присутствии гетерогенных катализаторов»

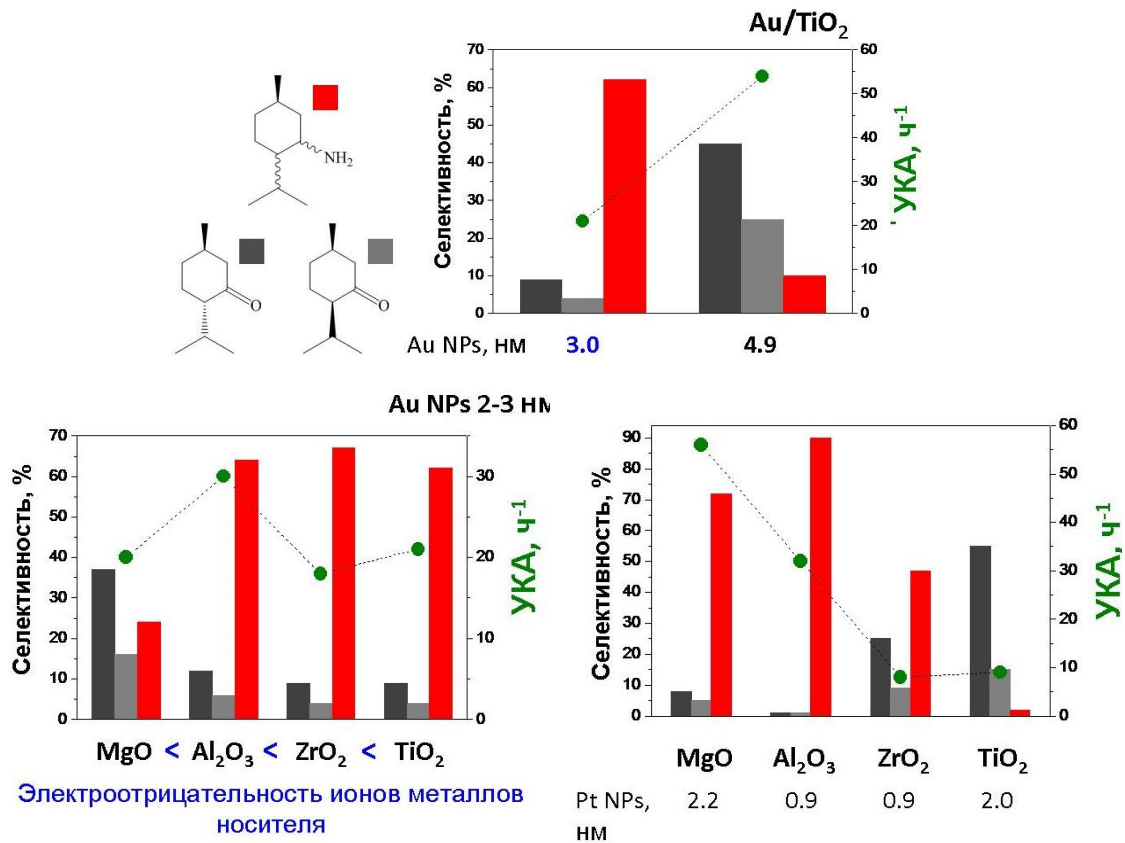
Руководитель проекта – Демидова Ю.С. (ИК СО РАН)

Выполнено систематическое исследование, направленное на получение фундаментальных знаний и разработку эффективных методик стерео- и

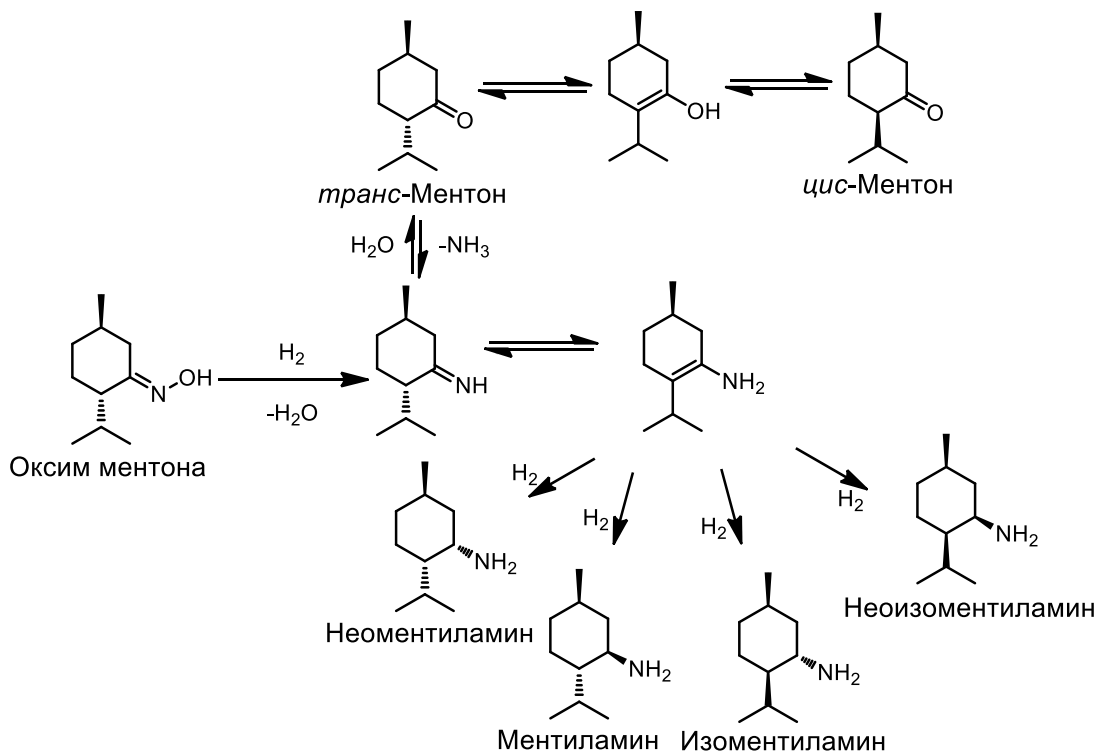
региоселективного гидрирования нитро- и оксимной группы в структуре монотерпенов с использованием гетерогенных золото- и платиносодержащих катализаторов. На первом этапе был осуществлен синтез серии золото- и платиносодержащих катализаторов на различных оксидных носителях ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{MgO}$ ) и проведена охарактеризация катализаторов методом низкотемпературной адсорбции азота, просвечивающей электронной микроскопии, рентгеноспектрального флуоресцентного анализа и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии. Для исследования влияния структуры исходного субстрата на закономерности гидрирования был осуществлен синтез оксимов и нитропроизводных монотерпенового ряда различного строения. Структуры исходных субстратов были выбраны с точки зрения их практической ценности. Изучение каталитической активности синтезированных катализаторов в реакции гидрирования оксима ментона с целью получения ментиламина показало, что природа оксидного носителя, размер частиц активного металла, а также природа активного металла оказывает существенное влияние на закономерности реакции. Впервые были предложены эффективные подходы получения ментиламина путем каталитического гидрирования молекулярным водородом. Увеличение размера частиц золота и использование оксидного носителя с основной природой приводило к образованию ментона в результате деоксимизации в присутствии золотых катализаторов. Наиболее оптимальными катализаторами с точки зрения выхода целевого ментиламина являлись  $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$  и  $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ . В результате детальных исследований была предложена схема превращения оксима ментона в присутствии золотых и платиновых катализаторов в атмосфере водорода. Использование  $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$  катализатора для гидрирования оксима камфоры в соответствующий амин также являлось эффективным. В случае прямого каталитического превращения оксима карвона в дигидрокарвон путем деоксимизации с последующим гидрированием сопряженной связи в структуре карвона использование золотых катализаторов, как показано, является более перспективным в связи с минимизацией вклада побочных процессов конкурентного гидрирования. Установлено, что каталитическая активность и селективность образования амина в ходе реакции гидрирования нитропроизводных монотерпенов существенно зависит от размера частиц золота.



## Каталитическая активность золото- и платиносодержащих катализаторов в реакции гидрирования оксима ментона



## Схема реакции превращения оксима ментона в присутствии золото- и платиносодержащих катализаторов в атмосфере водорода

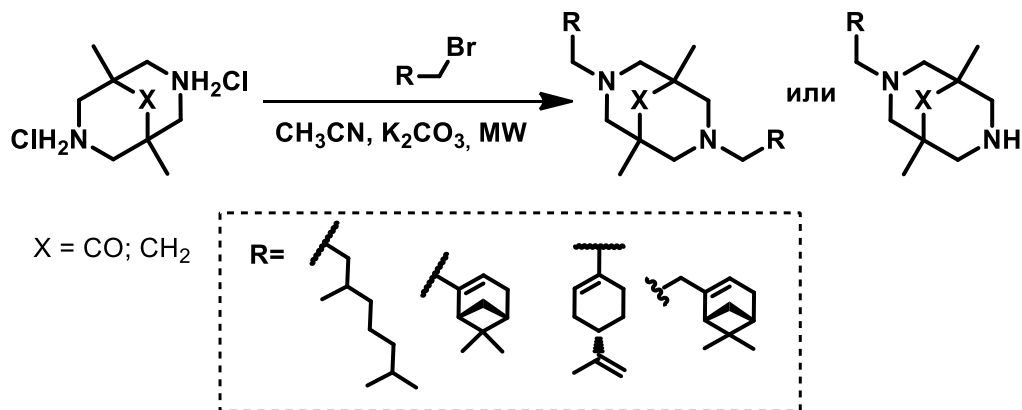


**Грант РФФИ № 19-73-20090** «Дизайн новых хиральных катализаторов на базе биспидиновых лигандов и изучение их функционирования на молекулярном и наноразмерном уровне современными инструментальными методами»

Руководитель проекта – д.х.н., проф. РАН Вацадзе Сергей Зурабович (МГУ имени М.В. Ломоносова)

Синтезирован первый набор асимметрических лигандов на основе биспидинов и монотерпеноидов, найдены подходы к получению некоторых новых типов биспидин-монотерпеновых гибридов. Часть синтезированных производных биспидина была изучена в качестве асимметрических лигандов в реакциях Анри, и присоединении диэтилцинка к замещенным бензальдегидам или халкону. Было установлено, что реакция Михаэля  $\text{Et}_2\text{Zn}$  с халконом, катализируемая комплексами  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  с биспидин-монотерпеновыми гибридами представляется весьма перспективной для дальнейшей разработки, с учетом того факта, что наилучший энантиомерный избыток наблюдался с наименее пространственно затрудненным лигандом, из испытанных нами.

Впервые в ряду исследуемых соединений была экспериментально продемонстрирована возможность селективной функционализации одной азотных функций с получением несимметрично-замещенных биспидинов. Такие биспидины могут быть использованы для эффективного синтеза несимметричных биспидин-монотерпеновых гибридов, имеющих в качестве второй функциональной группы ароматический или гетероциклический заместитель, или остаток аминокислоты. Нами впервые продемонстрировано, что биспидин-монотерпеновые гибриды могут быть использованы в качестве лигандов в металлокомплексном асимметрическом катализе. Установлено решающее влияние условий проведения асимметрических реакций (растворитель, природа металла, температура реакции, соотношение реагентов) на выход и энантиоселективность процессов.



## Отдел физической органической химии

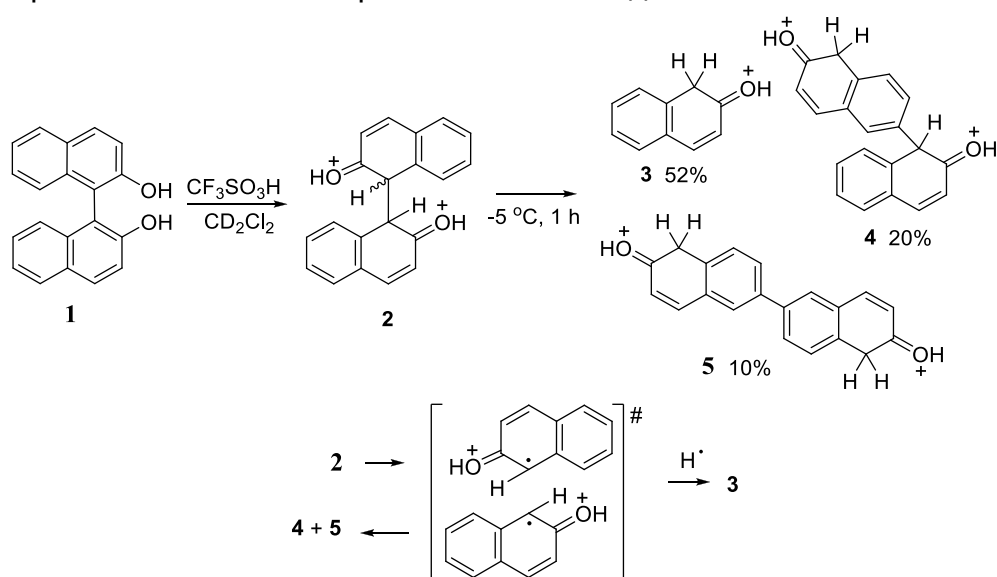
Руководитель отдела – д.ф.-м.н., профессор Багрянская Елена Григорьевна

### Лаборатория магнитной радиоспектроскопии

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

**Государственное задание** «Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров»

*Экспериментальное и теоретическое изучение расщепления C-C связи в бинафтолах.* Бинол (1,1'-би-2-нафтол) **1** является популярным хиральным реагентом. Недавно нами был установлен механизм рацемизации бинола в водных кислотах и суперкислотах. Было обнаружено, что в суперкислотах при низкой температуре ( $-100 \div -20$  °C) образуется структурно-нежесткая C1,C1'-дипротонированная форма **2**, благодаря которой барьер рацемизации бинола кардинально понижается. При более высокой температуре дикатион **2** претерпевает неожиданно легкое расщепление по связи Ar-Ar. Данный процесс был подробно изучен экспериментальными и теоретическими методами.

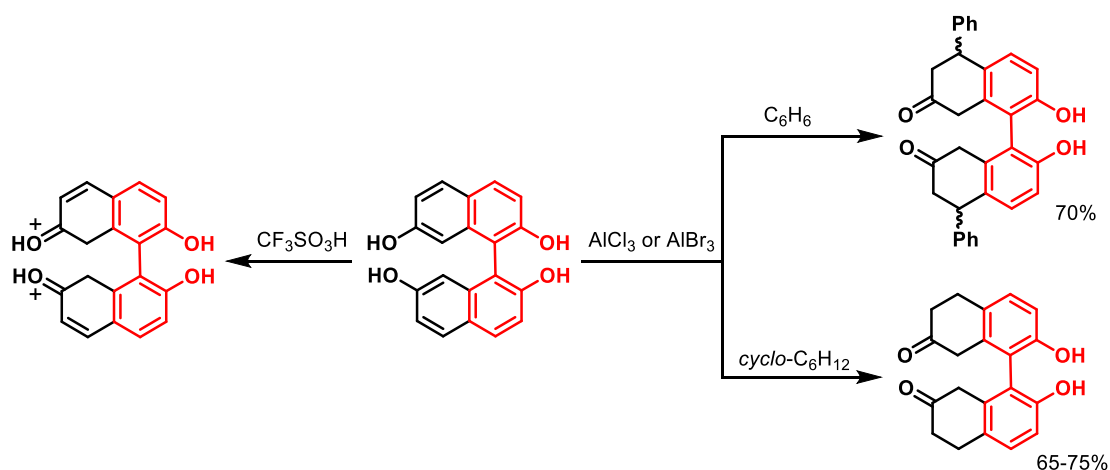


Методами ЯМР измерена кинетика реакции бинола в суперкислой среде  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}-\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , и установлено строение образующихся катионов. Методом ЭПР показано, что этот процесс протекает с участием свободнорадикальных частиц. Методом CASSCF исследована ключевая стадия процесса – гомолитический разрыв связи  $\text{C1}(\text{sp}^3)-\text{C1}'(\text{sp}^3)$  дикатиона **2** с образованием пары катион-радикалов. Диссоциация этой радикальной пары, облегчаемая электростатическим отталкиванием, приводит к образованию катиона **3**, а рекомбинация по положениям 1 и 6, наиболее богатым неспаренной электронной плотностью, – как к исходному дикатиону

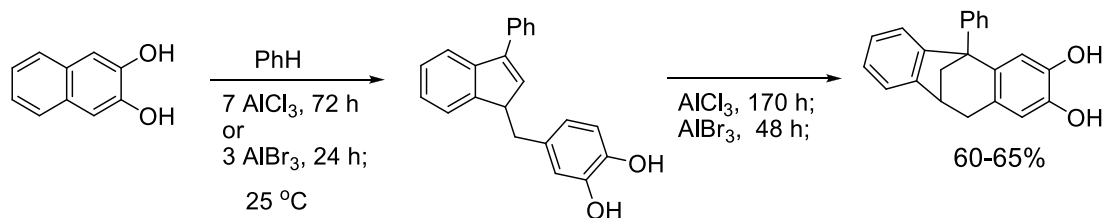


2, так и к изомерным дикатионам 4 и 5 со связями C1–C6' и C6–C6' соответственно.

*Суперэлектрофильная активация производных бинола.* Логично предположить, что способность бинола и его производных к образованию форм с  $sp^3$ -гибридными атомами углерода, соединяющими нафтильные кольца, может влиять не только на легкость атропизомеризации, но и на некоторые химические реакции, в том числе и в боковых частях колец. Так, мы продемонстрировали, что бинол в присутствии хлорида алюминия не реагирует с бензолом, в отличие от структурно подобного  $\beta$ -нафтола. Это объясняется особенностью строения комплекса бинола с хлоридом алюминия: таутомерная кето-форма со связью C1( $sp^3$ )–C1'( $sp^3$ ), наиболее склонная к суперэлектрофильной активации, необходимой для реакции с бензолом, оказывается энергетически невыгодной. В некоторых активированных производных бинола эта реакция протекает, но по боковым кольцам – по тем положениям, куда направлено активирующее действие заместителей.



*Суперэлектрофильная активация нафталиндиола.* Обнаружено, что 2,3-нафталиндиол в условиях суперэлектрофильной активации галогенидами алюминия легко взаимодействует с бензолом. Эта реакция сопровождается цепочкой электрофильных перегруппировок и с высокой селективностью приводит к полициклическим продуктам нетривиального строения. Структура продуктов однозначно установлена методом ЯМР, предложен механизм этого необычного превращения.



*Экспериментальное и теоретическое доказательства кластерных полибромидных переходных состояний на примере реакции бромирования*

*три-третбутилбензола*. Целью работы было подтвердить высказанную нами ранее гипотезу (рис. 1) об участии кластеров брома в реакциях электрофильного бромирования ароматических соединений. Модельное соединение, 1,3,5-три-третбутилбензол, подвергается двум конкурентным реакциям, бромодепротонированию и бромодетретбутированию, у которых существенно различается объем реакционных центров ( $\text{H}-\text{C}-\text{Br}$  и  $\text{t-Bu}-\text{C}-\text{Br}$ ). Если высказанная выше гипотеза верна, бромодетретбутирование потребует кластеров брома большего размера. Кинетическим проявлением этого будет увеличение порядка реакции по бромину, а квантово-химическим – участие большего количества молекул брома в переходном состоянии реакции. Полученные экспериментальные и теоретические данные подтверждают выдвинутую гипотезу.

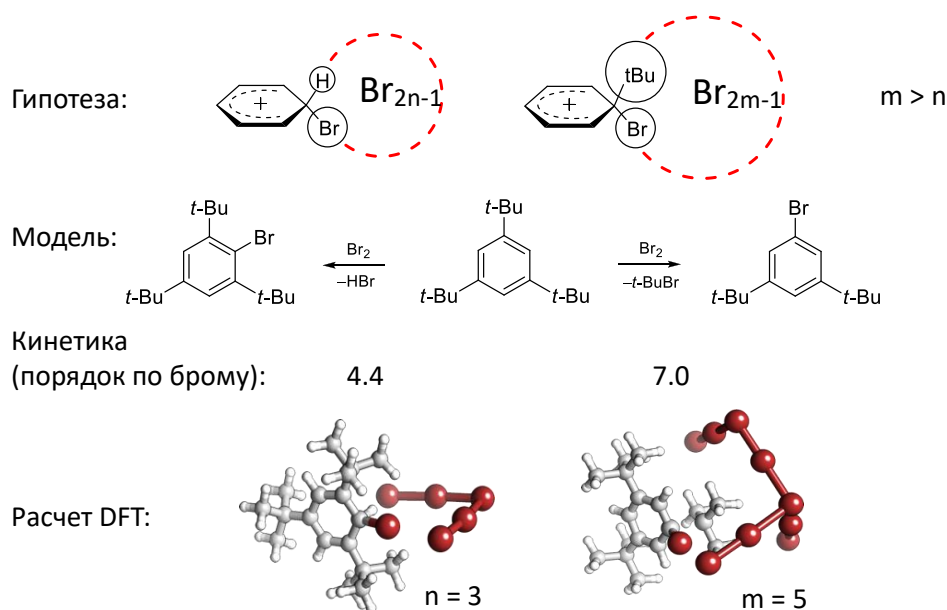


Рис. 1. Иллюстрация гипотезы об участии кластеров брома в реакциях электрофильного бромирования ароматических соединений.

*Полуэмпирические методы для конформационного анализа.* Полибромидные кластеры типа  $\text{ArH}-\text{Br}_{2n}$  и  $\text{ArHBr}^+-\text{Br}_{2n-1}^-$  представляют собой крайне структурно-нежесткие системы, и их ППЭ имеет огромное количество локальных минимумов. Возникла необходимость разработки эффективного метода автоматизированного поиска таких минимумов. Обычные методы молекулярной механики в этом случае неприменимы, так как отсутствует параметризация, способная описывать молекулярные и ионные ассоциаты, включающие бром. Квантовая молекулярная динамика с использованием метода DFT (а тем более *ab initio*) также неприменима, так как требует неприемлемо больших вычислительных ресурсов. Полуэмпирические квантово-химические методы гораздо менее требовательны к ресурсам, однако выяснилось, что классические MNDO,

AM1, RM1, PM3-PM7 не способны адекватно оценивать энергию сложных ионных и радикальных ассоциатов. В последние годы появились потенциально более точные современные полуэмпирические методы, такие как QM Д. Лайкова и GFN2-хТВ С. Гримме, причем в соответствующих программных пакетах (Природа и xtb соответственно) имеется и молекулярная динамика. Но до сих пор не было проведено их независимой систематической проверки в сравнении с другими полуэмпирическими методами на пригодность для конформационного анализа. Поэтому и возникла необходимость в рамках данного гранта выполнить еще одну ранее не запланированную работу. Целью являлась разработка стратегии конформационного поиска, которая позволяла бы с требуемой точностью предсказывать относительные энергии для большого количества конформеров в условиях ограниченных вычислительных мощностей. Для этого:

- создана специальная база данных 37Conf8, включающая характеристичные конформеры для 37 структурно-нежестких молекул, представляющих разные классы химических соединений (известные лекарственные средства, перспективные катализаторы и другие важные химикаты) (рис. 2);
- методом CCSD(T), который считается «золотым стандартом» квантовой химии, рассчитаны точные энергии конформеров, входящих в базу 37Conf8;
- классические и современные полуэмпирические квантово-химические методы, а также метод молекулярной механики с силовым полем MMFF94 проверены на их способность адекватно воспроизводить конформационные энергии. Обнаружено значительное превосходство современных полуэмпирических методов над классическими. Выявлена специфическая особенность MMFF94 – заметная ошибка в расчетах отдельных конформационных энергий, но при правильном ранжировании конформеров;
- предложена оптимальная стратегия конформационного анализа, позволяющая избежать ресурсоемких вычислений и вместе с тем обеспечивающая необходимую точность.



Рис. 2. База данных 37Conf8.

Изучение с помощью ЯМР индивидуальных диастереомеров монозамещенного фосфорилгуанидинтринуклеотида. В работе были исследованы индивидуальные диастереомеры фосфорилгуанидинтринуклеотидов и немодифицированный тринуклеотид (рис. 3). Показано, что в отличие от немодифицированного нуклеотида фосфорилгуанидиновые производные устойчивы к расщеплению нуклеазами. Так, исходный олигонуклеотид полностью расщепляется змеиной фосфоэстеразой за полчаса, в то время как модифицированные олигонуклеотиды не расщепляются даже при выдерживании в течение недели. С помощью ЯМР подтверждено строение модифицированных тринуклеотидов и с использованием данных молекулярной динамики предположена наиболее вероятная конфигурация атома фосфора.

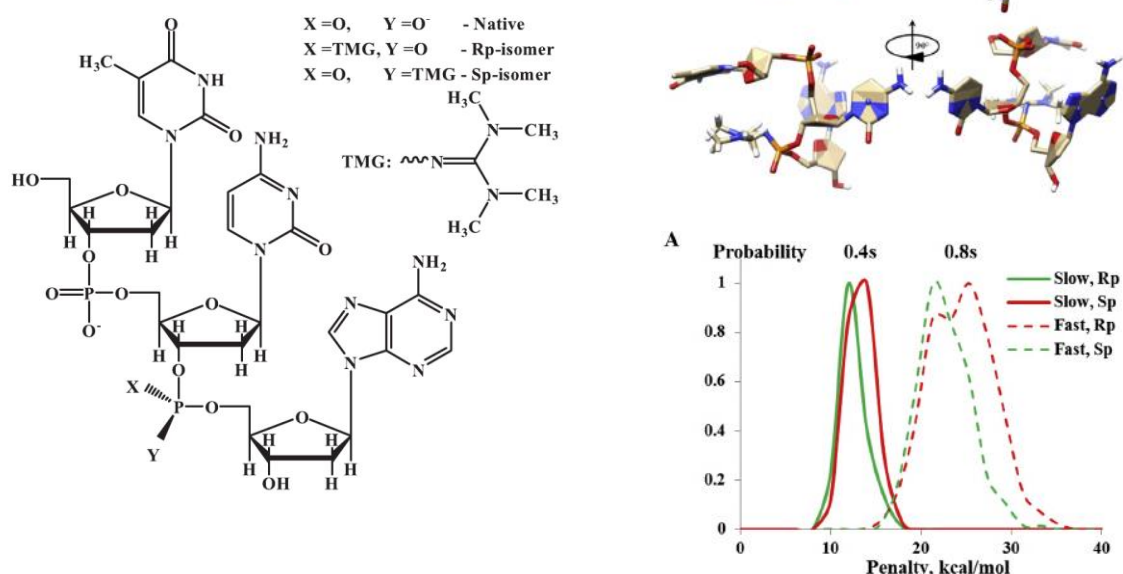


Рис. 3. Диастереомеры фосфорилгуанидинтринуклеотидов и немодифицированный тринуклеотид.

*Переключаемые алкоксиамины- инициаторы контролируемой полимеризации.* Метод радикальной контролируемой «живой» полимеризации (РКП) является одним из высокотехнологичных методов получения макромолекул сложного строения и состава в мягких реакционных условиях, характерных для обычной радикальной полимеризации. Одной из разновидностей контролирующих агентов, которые используются в РКП, являются нитроксильные радикалы, а в качестве инициаторов полимеризации используются алкоксиамины. Константа скорости гомолиза алкоксиаминов является основным фактором, определяющим процесс контролируемой полимеризации. В последние годы нами предложено три подхода, позволяющих изменять реакционную способность алкоксиаминов: (1) протонирование/депротонирование функциональных заместителей, (2) образование комплексных соединений функционально-замещенных алкоксиаминов и солей меди, цинка, тербия, (3) реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения олефинов к альдонитрон-замещенным алкоксиаминам. Предложенные подходы открывают новые перспективы для безопасного применения алкоксиаминов, так как в неактивированном состоянии довольно стабильны, а после активации становятся эффективными инициаторами. Кроме того, этот подход можно использовать для терраностики и управлять реакционной способностью алкоксиаминов с использованием одного радикала для диагностики, а

алкильный радикал как ловушку реакционных радикалов кислорода. (M. Edeleva et al. *Materials*, 2019, V.12, N5, Pp. 688-707 doi: 10.3390/ma12050688 IF=2.467, Q2, Mariya Edeleva, et al. *RSC Adv.*, 2019, 9, 25776 DOI: 10.1039/c9ra05334d , IF=3.049, Q2).

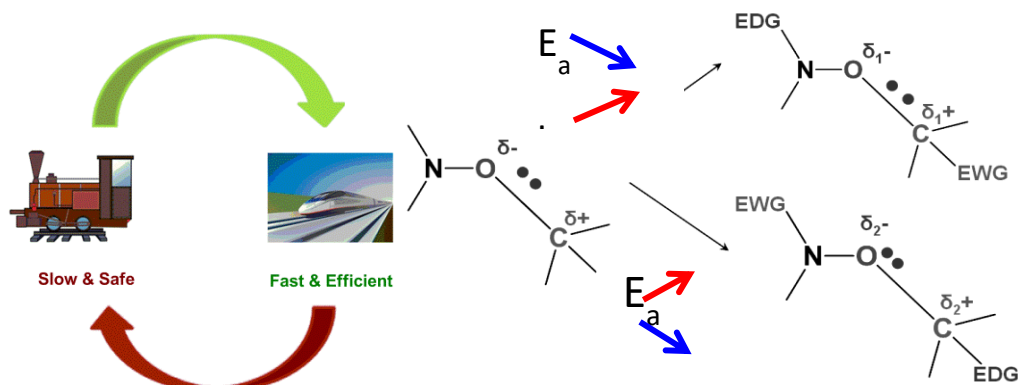


Рис. 4. Влияние на константу скорости гомолиза алкоксиаминов.

**Интеграционный проект** «Исследование структуры комплексов спин-меченых производных РНК- и ДНК-олигомеров с 40S субчастицами, свободными или связанными с мРНК и тРНК» Участники проекта – НИОХ СО РАН, ИХБФМ СО РАН, МТЦ СО РАН.

Руководитель проекта – д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна

С использованием метода ЭПР-спектроскопии были изучены особенности ранее не исследованных лабильных комплексов 40S субчастицы рибосомы человека с различными РНК. О формировании таких комплексов можно было судить из сшивания альдегидных производных РНК с фрагментом 55-64 рибосомного белка uS3, расположенным вне мРНК-связывающего канала (рис. 5). Анализ атомарных моделей 40S субчастиц показал, что вероятным сайтом для лабильного связывания РНК является кластер положительно заряженных аминокислотных остатков между сайтом входа мРНК и вышеуказанным фрагментом белка uS3. Это согласуется с нашим открытием того, что 3'-концевой фрагмент мРНК, простирающийся вне 40S субчастицы, препятствует сшивке производного РНК с фрагментом 55-64 белка uS3. Для обнаружения вышеуказанных комплексов с помощью спектроскопии DEER/PELDOR было использовано производное ундекарибонуклеотида с нитроксидными спиновыми метками на концевых нуклеотидах. Мы показали, что связывание мРНК в канале 40S субчастицы не влияет на её ассоциацию со спин-меченым производным РНК и что пептид 55-64 белка uS3 не участвует в этом процессе. Замена производного РНК на ДНК выявила важность 2'-ОН групп рибозы для образования комплекса. С использованием производных РНК с одной спиновой меткой была выполнена оценка расстояния между сайтом входа мРНК и участком слабого связывания РНК на 40S субчастице (рис. 6).

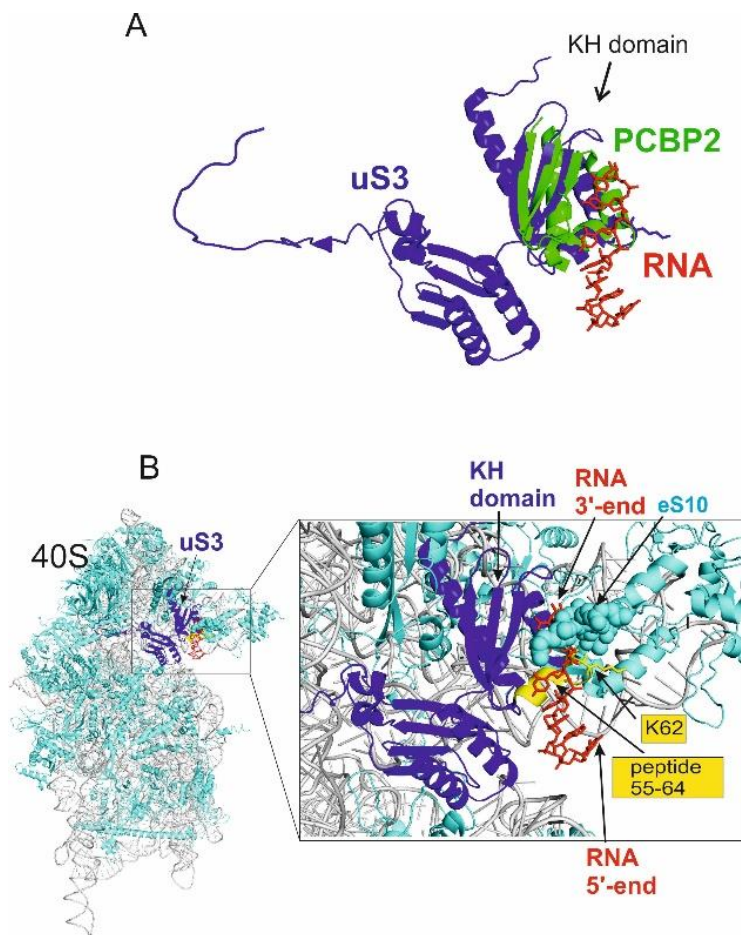


Рис. 5. Комплексы 40S субчастицы рибосомы человека с различными РНК. А- Расположение участка связывания коротких одноцепочечных РНК относительно участка входа в мРНК-связывающий канал (mRNA entry site) и остатком K62 белка uS3 на структурной модели 40S субчастицы рибосомы млекопитающих. В- общий вид 40S субчастицы со стороны, противоположной поверхности контакта с 60S субчастицей, справа – увеличенный фрагмент 40S субчастицы, на котором положительно заряженные аминокислотные остатки рибосомных белков отмечены синим, а предполагаемое расположения участка связывания неструктурированных РНК показано красным пунктиром.

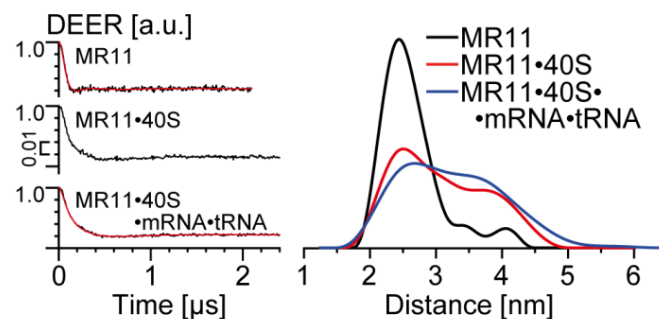


Рис. 6. Результаты импульсного дипольного ЭПР измерений расстояний между спиновыми метками в матричной РНК.

Выявлен участок на 40S субчастице вблизи места входа в мРНК-связывающий канал, где могли бы связываться одноцепочечные фрагменты мРНК за счет электростатических взаимодействий с положительно заряженными аминокислотными остатками, что может иметь прямое отношение к участию рибосом в контроле качества транскрибируемых мРНК. Установлены закономерности, определяющие структурную динамику мРНК в области декодирования на различных стадиях терминации трансляции, включая узнавание стоп-кодона и заключительную стадию, предшествующую рециклингу рибосом. Полученные результаты имеют фундаментальное значение для понимания молекулярных механизмов трансляции у человека, в том числе причин возникновения ряда заболеваний, связанных с их нарушением. Научный уровень выполненной НИР, в целом, сопоставим с лучшими достижениями в области исследований структуры и функции рибосом (Nucleic Acids Res. 2019, IF=11.147, Q1).

**Грант РФФИ 17-73-10101 «Металл-полимерные мицеллы как контейнеры адресной доставки лекарственных препаратов»**

д.х.н. Еделева Мария Владимировна.

За счет использования методов радикальной полимеризации в присутствии нитроксильных радикалов, позволяющей синтезировать макромолекулы сложного строения, удалось получить триблок-сополимеры состава поли-стирол-ран-ТАМ-ран-винилпиридин-блок-полиэтиленоксид-блок- поли-стирол-ран-ТАМ-ран-винилпиридин (рис. 7). За счет своего амфифильного характера, данный полимер способен образовывать мицеллы в воде. За счет наличия функционального мономера винилпиридина, можно проводить обратимую сшивку ядра мицеллы, повышая ее стабильность. А наличие спиновой метки позволяет проводить детектирование мицелл методом ЭПР. Для доказательства повышенной стабильности мицелл, мы сравнили поведение обычных и сшитых солью цинка мицелл в водном растворе, в растворе NaCl, имитирующем плазму крови, и в растворе с pH = 5.0, имитирующем внеклеточную среду лактидо-продуцирующей опухоли. Известно, что кислотность внеклеточной среды таких опухолей может быть чрезвычайно низкой, до pH = 2.



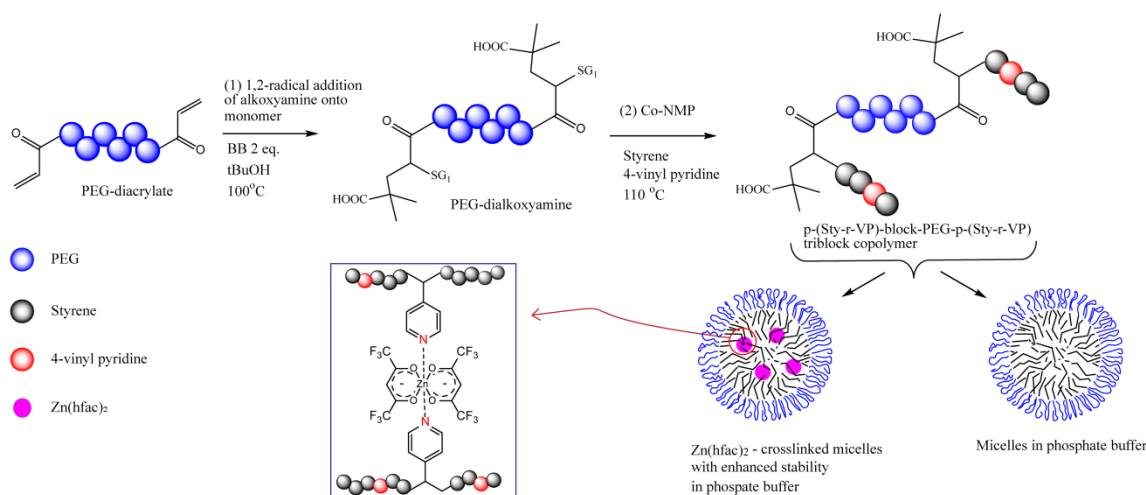


Рис. 7. Синтез триблок-сополимеров p-(Sty-ran-VP)-block-PEG-block-p-(Sty-ran-VP) АВА, использованных для металл-полимерных мицелл.

Изучение стабильности проводилось методом динамического светорассеяния. Было показано, что сшитые мицеллы обладают повышенной стабильностью в солевом растворе, однако распадаются в кислых условиях. Таким образом, понижение кислотности является для таких контейнеров внешним триггером, отвечающим за открытие контейнера и выход лекарственного средства из него. За счет наличия спиновой метки в структуре молекулы, образующей мицеллу, становится возможным детектировать мицеллы методом ЭПР. При этом форма спектра однозначно свидетельствует о состоянии мицелл. Уширенный спектр ЭПР говорит о том, что мицелла стабильна, соответственно можно говорить, что лекарственный агент находится внутри нее. Уширение возникает за счет спин-спинового взаимодействия ТАМ радикалов внутри ядра мицелл. Сужение спектра свидетельствует о том, что произошло разрушение мицелл, так как ТАМ метки больше пространственно не сближены. Таким образом, по форме спектра можно делать выводы о состоянии мицеллы и выходе из нее лекарственного средства.

**Грант РФФИ 17-53-50043 «ЯФ\_а».** «Синтез молекулярных спиновых систем и применение ЯМР парадигмы для ЭПР спектроскопии»

Руководитель проекта – д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна

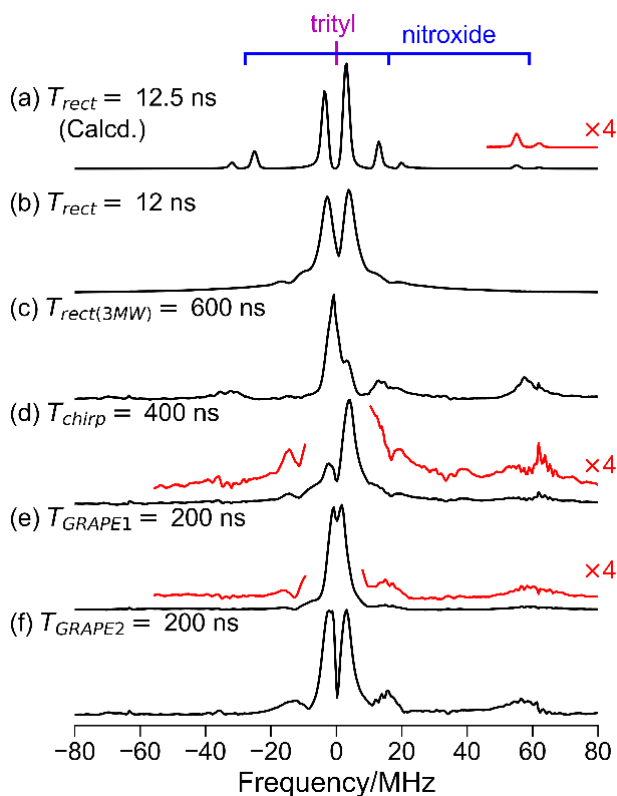
Конкретной фундаментальной задачей данного проекта является реализация квантовых вычислений (квантовых логических операций) с высокой точностью на спинах синтетических молекул, а именно полирадикалов (би-, три- и тетрарадикалов) с помощью микроволновых и радиочастотных полей (т.е., ЭПР спектроскопии с применением импульсов произвольной формы (ИПФ)). В соответствии с задачей проекта российской командой были синтезированы смешанных трирадикала с малыми параметрами обменного взаимодействия ( $J \ll A_N$ ) с использованием реакции сочетания между производным спиросамещенного типа 2,5-

дигидроимидазола монадирадикального и двух молярных эквивалентов производных карбоновой кислоты нитроксидов типа проксил ТЕМПО или 2,5-дигидро-1*H*-пиррол. Внутримолекулярные магнитные взаимодействия бирадикалов были получены путем сравнения спектров ЭПР X-, Q- и W-диапазона бирадикалов и монадирадикальных предшественников. Параметры диполь-дипольного взаимодействия трирадикалов были оцениваются на основе квантово-химических расчетов на уровне теории UB3LYP / 6-31G (d). Было найдено два типа спиновых расстояний в трирадикалах: короткие - с расстоянием 13-17 Å ( $D \approx 11-24$  МГц) и длинные – с расстоянием 21-23Å ( $D \approx 4-6$  МГц). Наибольшее время спин-спиновой и спин-решеточного времени релаксации при 50 К обнаружено для трирадикала, несущего два фрагмента ТЕМПО, что указывает на потенциальное использование трехспиновой кубита модели для операций с квантовыми вычислениями.

Были синтезированы новые бирадикалы на основе тритильных и нитроксильных радикалов ковалентно-связанных с помощью  $\pi$ -топологически контролируемых арильных линкеров. Такие соединений представляют собой модель бирадикалов, в которых обменные (J) и сверхтонкие взаимодействия конкурируют с электронными зеемановскими взаимодействиями обусловленных разностью g-факторов. Методы ЭПР спектроскопии в X-, Q-, W – диапазонах и 1H-ENDOR-спектроскопии были применены для измерения магнитно-резонансных параметров этих бирадикалов, включая обменное взаимодействие, диполь-дипольное взаимодействие и константы сверхтонкого взаимодействия. Полученные данные оказались в хорошем согласии с таковыми полученными с помощью квантово-химических расчетов. Синтезированные бирадикалы были протестированы в качестве прототипа для методов спиновых манипуляций на основе AWG (генератор произвольных волн) для GRAPE (GRAdient Pulse Engineering) микроволнового управления спинами в молекулярно-магнитно-резонансной спектроскопии и реализации молекулярных спиновых квантовых компьютеров, демонстрирующих эффективный сигнал усиление селективных и ослабленных сверхтонких сигналов (Рис.4).

Нами были исследованы электронные и магнитные свойства стабильных гибридных полностью органических систем с открытыми оболочками - свободных радикалов феноксинитроксида, для оценки

возможности их использования в качестве новых строительных блоков для магнитных материалов.



Были синтезированы пять радикалов, содержащих алифатический, ароматический или гетероароматический заместитель в боковой части парамагнитных молекул. Их структуры были определены с помощью рентгеноструктурного анализа. Расчеты ЭПР и DFT подтвердили спиновую делокализацию для всех молекулярных систем, в том числе по несопряженным фрагментам, что предполагает возможность изменения их электронных свойств путем изменения заместителей. Измерения СКВИДа намагниченности показали, что

нитроксиды, содержащие алкильные или ароматические заместители, ведут себя как парамагнетики Кюри-Вейсса со слабым антиферромагнитным (AFM) ( $\Theta = -1 \div -2.6$ К) или ферромагнитным (FM) ( $\Theta = + 0.33$ К) спин-спиновым обменным взаимодействием. Однако гетероароматически замещенный феноксилнитроксид показал значительное AFM-взаимодействие с  $J/k_B = -25,6$  К. Анализ объемных магнитных свойств на основе кристаллографических данных и расчетов DFT выявил конкуренцию между межмолекулярными взаимодействиями AFM и FM, возникающими из CO (феноксил) ... Me (нитроксид) или (N) OC (аром) ~ 1-D голова- хвост и димеры C (аром) -C (аром) типа «голова-хвост», образующие трехмерные сети через их кристаллические решетки.

**Грант РФФИ 18-04-00393** «Поиск подходов к изучению пост-трансляционных модификаций человеческого сывороточного альбумина и их роли в развитии конформационных болезней с использованием ЯМР и импульсной дипольной ЭПР спектроскопии»

Руководитель проекта – д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна

В проекте проводилось исследование структуры и конформационной мобильности белков, содержащих посттрансляционные модификации, для установления их роли в патогенезе, методами ЯМР спектроскопии и

импульсной дипольной ЭПР спектроскопии. В отчетный период в рамках проекта решались следующие задачи:

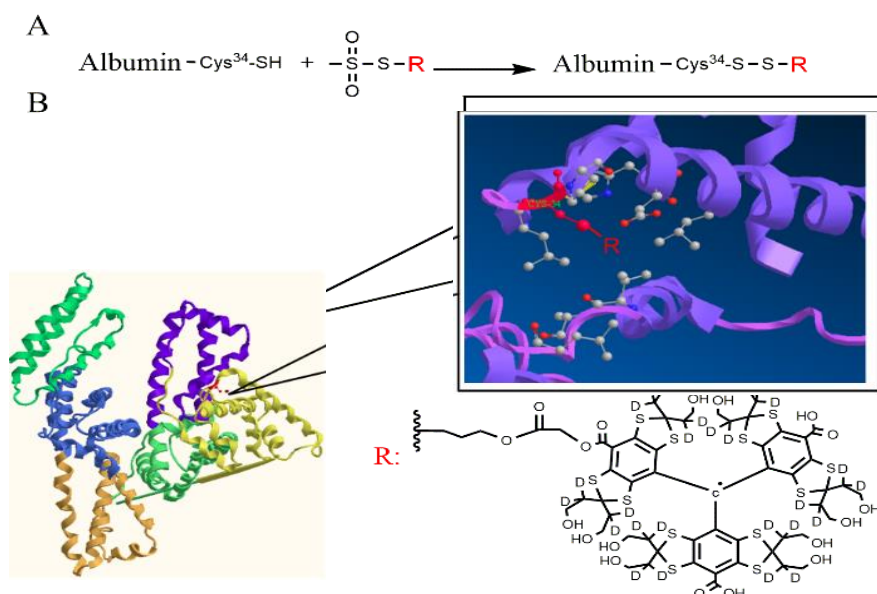


Рис. 8. Спиновые метки на основе гидрофильного триарилметильного радикала ОХО63.

1) Были разработаны новые спиновые метки на основе гидрофильного триарилметильного радикала ОХО63 с различной структурой мостика для ковалентного связывания с молекулой протеина (рис. 8). В отличие от метки, которая была разработана нами ранее, эти метки не приводят к дополнительным реакциям с альбумином и позволяют провести реакцию спин-мечения альбумина с высоким выходом;

2) Разработан подход для получения N-гомоцистеинилированного человеческого сывороточного альбумина, содержащего в определенных сайтах нитроксильные спиновые метки. В основу подходов положены постсинтетические селективные модификации остатка Cys-34 и остатков лизина человеческого сывороточного альбумина путем присоединения к ним репортерных групп, регистрируемых методами ЭПР;

Спектры ЭПР альбумина, спимеченного финским тритилом и новой спиновой метой на основе гидрофильного триарилметильного радикала ОХО63 с различной структурой мостика для ковалентного связывания с молекулой протеина (рис. 9).

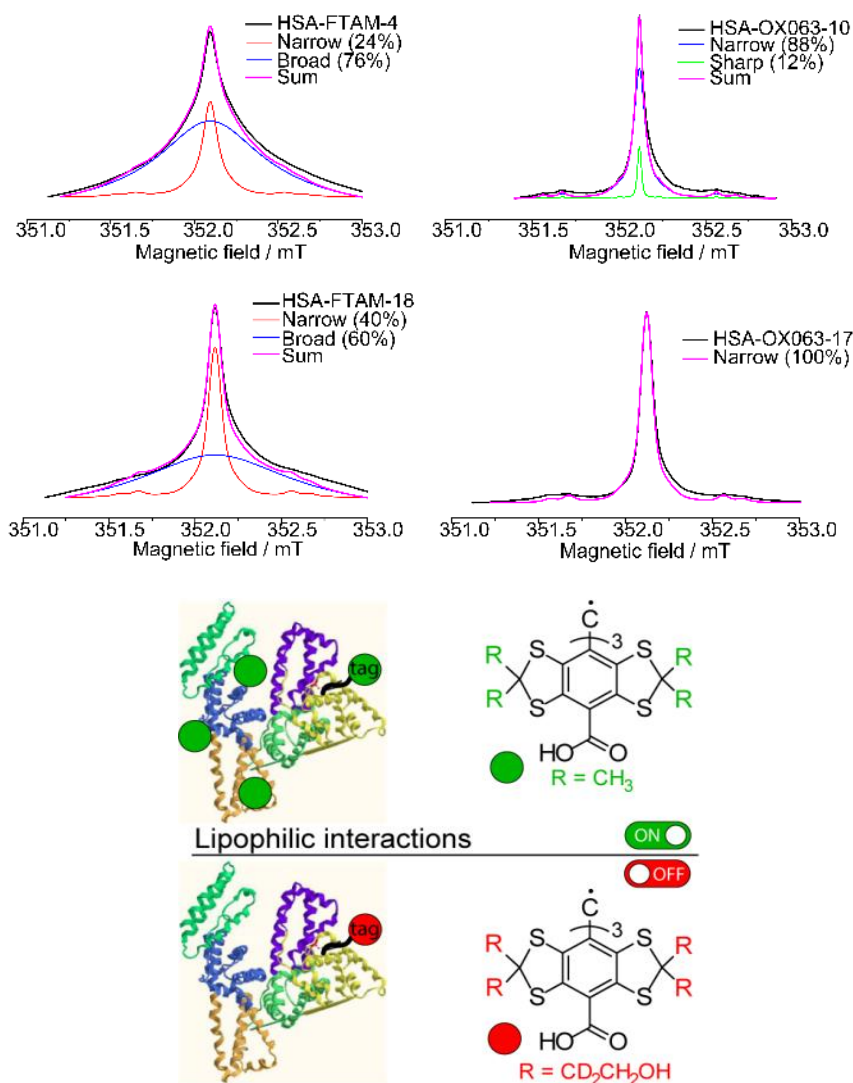


Рис. 9. Спектры ЭПР альбумина, спимеченного финским тритилом и новой спиновой метой на основе гидрофильного триарилметильного радикала OXO63.

3) Разработан подход для получения гликированного человеческого сывороточного альбумина, содержащего в определенных сайтах спиновые метки на основе нитроксильных/триметильных радикалов;

4) Разработан подход и получены бимодальные модифицированные формы альбумина – гликированной и гомоцистеинилированной формы, содержащих одновременно в определенных сайтах ЯМР метку (ядра  $^{19}\text{F}$ ) и спиновые метки на основе нитроксильных/триметильных радикалов;

5) Для всех полученных структур проведены исследования методами импульсной дипольной ЭПР спектроскопии и  $^{19}\text{F}$ .

*Получены конъюгаты человеческого сывороточного альбумина со спин-меченым гомоцистеином (HSA-NIT). В рамках проекта в отчетный*

период разработан подход и впервые получены клинически значимые модифицированные форма человеческого сывороточного альбумина – N-гомоцистеинилированные альбумины, содержащие в определенных сайтах спиновые метки на основе нитроксильного радикала. Реакцию HSA с производными тиолактона гомоцистеина и нитроксильных радикалов (рис. 10) вели в условиях приближенным к физиологическим (буфер PBS, 37°C рН 7,4). Для сравнения был синтезирован N-гомоцистеинилированный альбумин. Полученные конъюгаты были очищены от избытка реагента центрифугированием с использованием концентраторов Centricon. Выход продуктов реакции составил более 95 %.

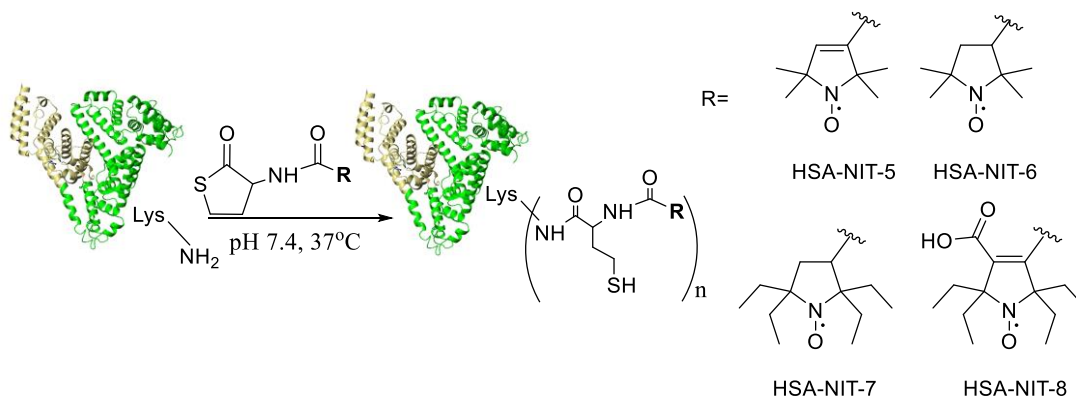


Рис. 10. Схема модификации человеческого сывороточного альбумина (HSA) производными нитроксильных радикалов и тиолактона гомоцистеина (HTL). Сердцеобразная структуру - HSA

Стационарные ЭПР спектры конъюгатов HSA-NIT представлены на рис. 11. При присоединении нитроксильного радикала к белку происходит значительное уширение линии из-за увеличения времени корреляции радикала и вследствие диполь-дипольного взаимодействия между метками. В спектре наблюдается суперпозиция двух линий, соответствующих нитроксильным радикалам с разным временем корреляции (медленная  $\tau \sim 10-14$  нс и быстрая  $\tau \sim 1.9-2.7$  нс).

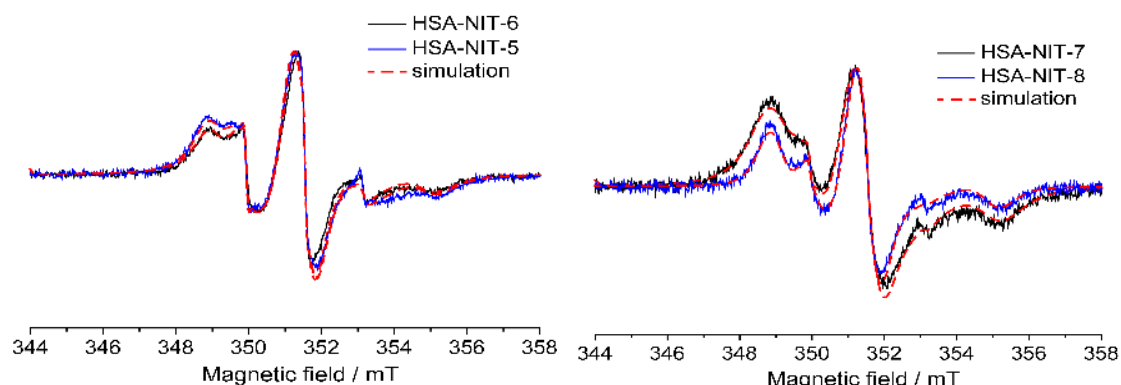


Рис. 11. CW-ЭПР спектры конъюгатов HSA-NIT при 300K.

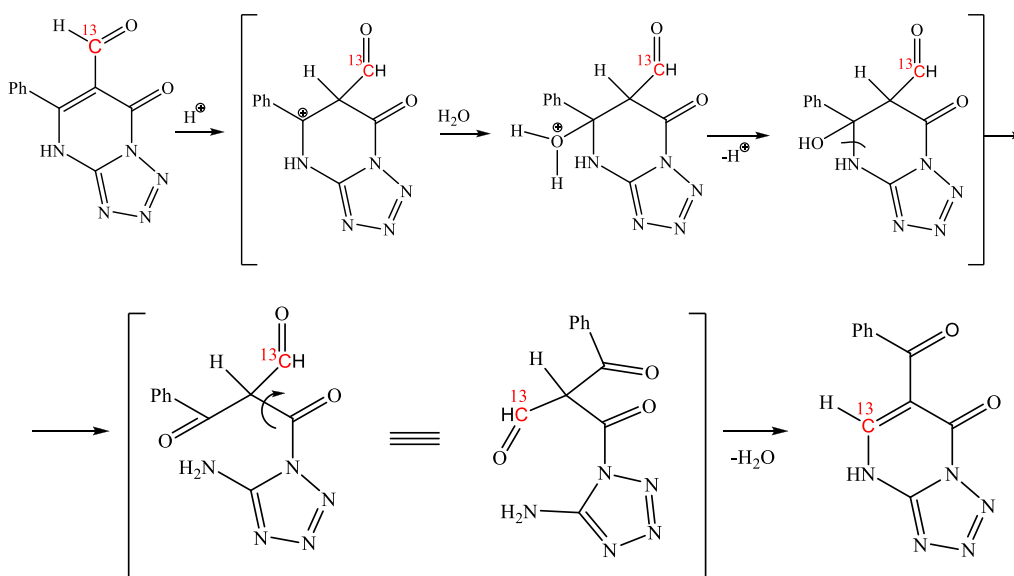
Таким образом, предложена и реализована стратегия синтеза конъюгатов человеческого сывороточного альбумина с N-замещенными производных тиолактона гомоцистеина, использование которых привело к разработке подхода для введения ЭПР-меток в N-гомоцистеинилированный альбумин.

**Грант РФФИ мол-18-33-00172** «Исследование новой перегруппировки тетразоло [1,5-а]пиримидинов по типу Димрота» Руководитель проекта – Александра Надежда Александровна

Целью гранта было исследование азидо–тетразольной таутомерии в серии 2- и 4-азидопиримидинов. Обнаружен ряд новых и неожиданных экспериментальных результатов, полученных при исследовании раствора 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбоксальдегида **1** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> методом спектроскопии ЯМР. Показано, что 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбоксальдегид (**1**) подвергается легкому нуклеофильному замещению хлора гидроксилом с образованием 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло-[1,5-а]пиримидин-6-карбоксальдегид (**2**). Реакция протекает только в среде ДМСО-Н<sub>2</sub>O и не требует кислотной активации. В других растворителях реакция не наблюдается.

Установлено, что 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло-[1,5-а]пиримидин-6-карбоксальдегид (**2**) подвержен перегруппировке по типу Димрота с образованием 6-бензоилтетразоло[1,5-а]пиримидин-7(4*H*)-она (**3**). Механизм перегруппировки доказан <sup>13</sup>C-меткой. Определена энергия активации перегруппировки  $E_a=54.0\pm 5.70$  кДж/моль.

Исследование механизма перегруппировки с помощью <sup>18</sup>O-метки и <sup>13</sup>C-метки. Распределение <sup>13</sup>C метки, показанное спектроскопией ЯМР, доказывает предложенный механизм перегруппировки 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксальдегида (**2**) в 6-бензоилтетразоло[1,5-а]пиримидин-7(4*H*)-он (**3**) представленный на схеме.



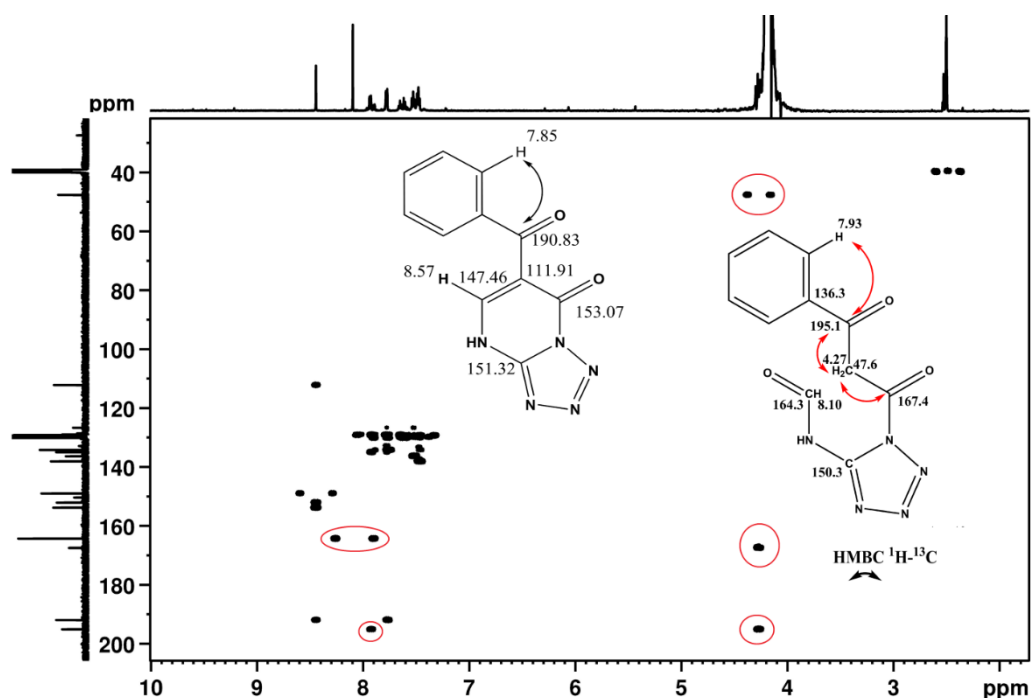


Рис. 12. ЯМР спектр  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC смеси соединений.

Установлено, что перегруппировка 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло-[1,5-а]пиримидин-6-карбоксальдегида (2) катализируется кислотами и протекает в полярных апротонных растворителях таких как ДМСО, ДМФА и  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Увеличение pH среды приводит к ускорению перегруппировки и к увеличению содержания побочных продуктов. В условиях реакции Вильсмайера-Хаака 2-азидо-6-R-3,4-дигидропиримидин-4-оны ( $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ) не подвергаются формилированию.

**Мега-грант** «Многочастотный электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) для биохимических исследований» лаборатории МР, лаборатория азотистых соединений, группа металлокомплексного катализа, Руководитель проекта – профессор Майкл Кейт Боуман

Впервые получены циклические альдонитроны ряда 1-пирролин-1-оксида с двумя этильными группами и спиро-циклогексановым фрагментом в положении 5 пирролинового цикла. По упомянутой выше схеме получены соответствующие нитроксильные радикалы. Обнаружено, что при окислении спироциклических пирролидинов со спиро-(2-гидроксиметил)-циклопентановым фрагментом мета-хлорнадбензойной кислотой происходит окисление гидроксиметильной группы в альдегидную. Для предотвращения этого осложняющего ход реакции превращения успешно использована ацильная защитная группа, которая может быть легко снята после окисления. По этому методу с высоким выходом получены



соответствующие нитроксильные радикалы. При этом избыток надкислоты приводит к окислительному дегидрированию циклопентанового кольца с образованием 9-ацетоксиметил-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонена-6-1-оксила. В спектрах ЭПР всех полученных радикалов нет больших констант сверхтонкой структуры на атомах водорода, что подтверждает ранее представленное объяснение наличия таких констант в некоторых нитроксидах с геминальными этильными группами в окружении радикального центра. Полученные радикалы менее устойчивы к восстановлению, чем 2,2,5,5-тетраэтилпирролидин-1-оксилы и ранее полученный C2-симметричный нитроксильный радикал с двумя спиро-(2-гидроксиметил)-циклопентановыми фрагментами.

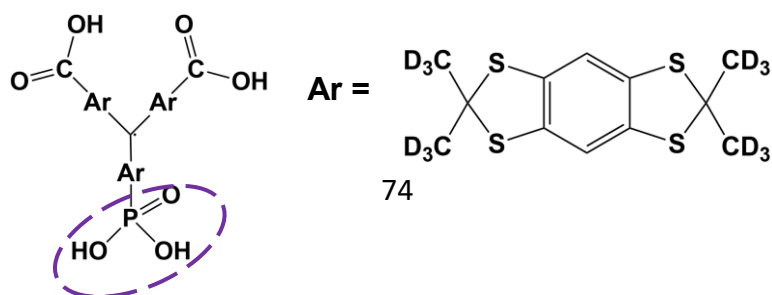
Разработаны и опробованы методы получения функциональных трёхмерных изображений распределения кислорода в тканях подопытных животных методом ЭПР-томографии. Для использования в качестве спиновых зондов синтезированы нитроксильные радикалы – пердейтерированные транс-3,4-дикарбокси-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксилы, один из которых обогащён изотопом  $^{15}\text{N}$ . Различие в зависимостях спектральных параметров этих радикалов от концентрации кислорода позволяет оценивать последнюю по регистрируемому спектру ЭПР. В результате проведённых исследований показано, что несмотря на неоднородность распределения нитроксильных радикалов в тканях подопытных животных - носителей ксенографических опухолей, предложенный метод разделения спектральных проекций позволяет получать изображения, отражающие релаксационные характеристики обоих спиновых зондов, что может быть использовано для визуализации распределения кислорода в тканях (рис. 13).

Болезнь Альцгеймера (БА) - это нейродегенеративное заболевание, ассоциированное с возрастом. Развитие БА тесно связано с изменениями протеостаза, которое включает отложение амилоида бета ( $\text{A}\beta$ ) и гиперфосфорилированного тау в мозге. Молекулярные шапероны, такие как  $\alpha\text{B}$ -кристаллин ( $\text{CryaB}$ ), могут предотвращать агрегацию белков и обеспечивать их правильную сворачивание и в конечном итоге - функционирование. Путь передачи сигналов p38MAPK (митоген-активируемый протеинкиназой) регулирует активность  $\text{CryaB}$  посредством его фосфорилирования. В настоящем исследовании мы определили количество белка  $\text{CryaB}$  и его фосфорилированной формы фосфо- (p-) Ser59- $\text{CryaB}$  в префронтальной коре ускоренно стареющих крыс OXYS на разных стадиях развития БА-подобной патологии и у крыс Вистар (контроль). Полученные результаты мы сравнили с изменением экспрессии генов, участвующих в передаче сигналов p38 MAPK пути в префронтальной коре крыс OXYS и Вистар. Манифестация и прогрессирование признаков БА у крыс OXYS сопровождалось повышенным уровнем p-Ser59- $\text{CryaB}$  в

нерастворимой белковой фракции в коре головного мозга, в то время как количество CryaB не изменялось. p-Ser59-CryaB отсутствовал в растворимой белковой фракции коры головного мозга, у обоих штаммов крыс. Иммуноокрашивание срезов головного мозга выявило заметную совместную локализацию белков p-Ser59-CryaB и A $\beta$  у 18-месячных крыс OXYS. Согласно данным РНК-секвенирования, развитие признаков БА у крыс OXYS сопровождается изменением экспрессии генов, участвующих в регуляции передачи сигналов p38 MAPK сигнального пути. В целом мы продемонстрировали, что манифестация БА-подобной патологии у крыс OXYS происходит на фоне активации p38 MAPK-зависимого фосфорилирования CryaB и изменений экспрессии генов p38 MAPK сигнального пути.

Подавление AMD-подобной патологии с помощью митохондриально-нацеленного антиоксиданта SkQ1 связано со снижением накопления амилоида  $\beta$  и активности mTOR. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) - основная причина необратимого нарушения зрения и слепоты в развитых странах. Молекулярный патогенез ВМД, несмотря на большие успехи в его изучении, остается плохо изученным. Недавние исследования убедительно показывают, что накопление амилоида бета (A $\beta$ ), обнаруженное в головном мозге при развитии болезни Альцгеймера, также формируется и в сетчатке как при болезни Альцгеймера, так и при ВМД. Причина, по которой высоко нейротоксичные белки постоянно агрегируют в стареющей сетчатке и в какой степени они способствуют развитию ВМД, еще предстоит выяснить. Тем не менее, гипотеза о том, что A $\beta$  является терапевтической мишенью при ВМД, активно обсуждается. В настоящем исследовании мы показали, что длительное лечение SkQ1 (250 нмоль / [кг массы тела] ежедневно с 1 года, с возраста 5 месяцев до 22 месяцев) подавлял развитие ВМД -подобной патологии у крыс OXYS с ускоренным старением, снижая уровень A $\beta$  и подавляя активность mTOR в сетчатке. Ингибирование сигнальной активности mTOR, которая играет ключевую роль в старении и возрастных заболеваниях, можно считать новым механизмом профилактического действия SkQ1. Представляется вероятным, что диетическое добавление митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 может стать хорошей профилактической стратегией для поддержания здоровья глаз и, возможно, лечения ВМД.

Получены полуэмпирические выражения для описания сигнала МРТ, позволяющие визуализировать параметры pH,  $pO_2$  и  $P_i$  с использованием мультифункционального триарилметильного радикала в качестве контрастного агента.



С использованием полученных выражений была продемонстрирована возможность одновременной визуализации концентрации контрастного агента и параметров pH,  $pO_2$  и  $P_i$  в экспериментах с фантомными образцами. Впервые одновременно были получены карты функциональных параметров pH,  $pO_2$  и  $P_i$  в здоровой и опухолевой ткани молочной железы мыши *in vivo*. Анализ гистограмм искомым параметров выявил существенные различия в характере их распределения для нормальной и опухолевой ткани (рис. 13).

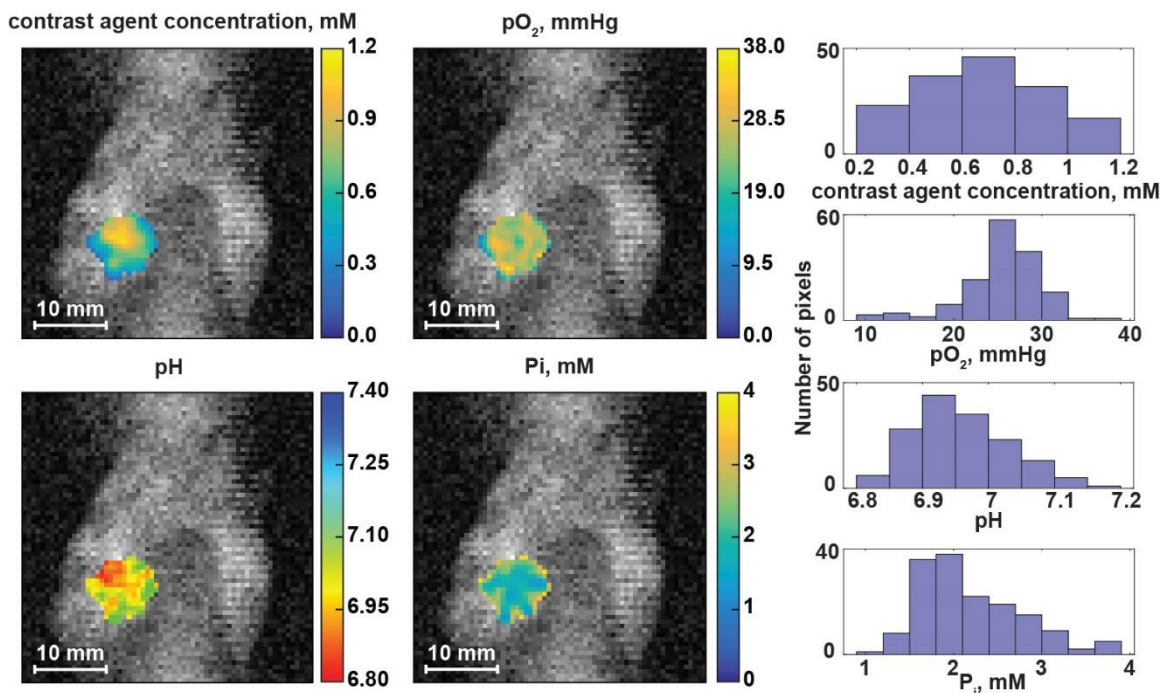


Рис. 13. Визуализация концентрации контрастного агента и параметров pH,  $pO_2$  и  $P_i$ .

Управляемые напряжением  $Na^+$  каналы необходимы для функционирования сердечно-сосудистой, мышечной и нервной систем. А-субъединица эукариотического  $Na^+$  канала состоит из  $\sim 2000$  аминокислотных остатков, которые образуют пять мембранных доменов: четыре чувствительных к напряжению (VSD) и один поровый домен. Структурная сложность значительно затрудняет производство рекомбинантных и структурных и фармакологических исследований полноразмерных  $Na^+$  каналов. Изолированный VSD ( $\sim 150$  а.е., четыре трансмембранные спирали, S1-S4) может быть легко получен путем бесклеточной экспрессии и изучен методом ЯМР-спектроскопии. Мы исследовали ЯМР второго VSD канала  $NaV1.4$  человека (VSD-II) и его взаимодействия с токсином-модификатором стробирования Hm-3 от паука-краба *Heriades melloteei*. Ранее мы продемонстрировали, что Hm-3 подавляет стробирование каналов, связываясь с контуром S3-S4 первого VSD (VSD-I), но не с контуром S3-S4 VSD-II (PNAS). Смешанные мицеллы

цвиттерионных детергентов (DPC/LDAO 1:1) были использованы для имитации мембранной среды VSD-II. Чтобы получить спектры ЯМР, мы использовали комбинаторную селективную маркировку и подготовили пять образцов VSD-II, меченных  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ , с селективной меткой, с использованием системы экспрессии без непрерывных обменных клеток на основе экстракта *E. coli* S30. Комбинаторная маркировка обеспечила прямое назначение для  $\sim 50\%$  резонансов VSD-II. Это позволило охарактеризовать вторичную структуру и основную динамику домена. Третичная структура VSD-II была охарактеризована методом ЭПР-спектроскопии с использованием спин-меченых образцов. ЯМР-титрование выявило возможные сайты связывания Hm-3. Первый неспецифический сайт был локализован на цитоплазматической стороне домена и, очевидно, являлся артефактом использованного препарата VSD-II / мицелл, где и внеклеточный, и цитоплазматический сайт домена были доступны лиганду. Второй сайт был расположен на внеклеточной петле S1-S2 домена. Модель комплекса Hm-3 / VSD-II была построена с использованием стыковки белок-белок под руководством ЯМР-ограничений. Токсин взаимодействует с VSD-II по периферии через его  $\beta$ -шпильку. Этот тип связывания, вероятно, напрямую не мешает активации VSD и стробированию каналов, а скорее представляет собой распущенность токсина-модификатора стробирования, который может взаимодействовать с различными целями. Тем не менее, могли иметь место некоторые аллостерические взаимодействия в VSD-II, поскольку мы наблюдали изменения в одном из стробирующих остатков ArgXX при связывании токсина.

Точные измерения наноразмерного расстояния с помощью импульсного ЭПР играет решающую роль в структурные исследования биомолекул и их комплексов. Свойства спиновых меток, используемых в импульсной дипольной ЭПР спектроскопии, имеют первостепенное значение, так как они определяют пределы чувствительности, достижимые расстояния и близость к биологическим условиям, в том числе физиологические температуры. Мы предложили и показали возможность использования фотовозбужденных молекул фуллеренов в качестве спиновых меток для измерения расстояний методом ЭПР (рис. 14). Интенсивная сильная спиновая поляризация электронов и более узкий спектр фуллеренов по сравнению с другими триплетами (например, порфирины) обуславливают чувствительность и улучшают релаксационные свойства для измерения расстояний вплоть до температуры, близкой к комнатной. Возможности нового подхода продемонстрированы с использованием фуллерен-нитроксида и фуллерен-триарилметильные пары, а также супрамолекулярных комплексов фуллерена с нитроксида-меченым белком.

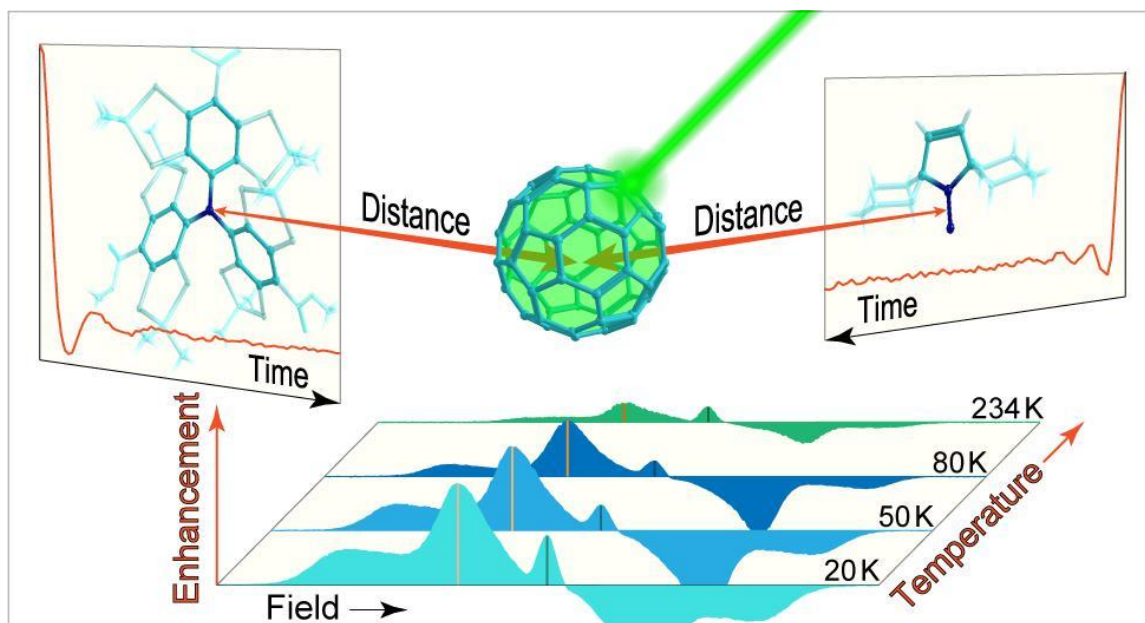


Рис. 14. Использование фотовозбужденных молекул фуллеренов в качестве спиновых меток для измерения расстояний методом ЭПР.

Синтезирован сильно напряженный полициклический амин из циклопентанона, диметилфумарата и ацетата аммония. Эта многостадийная реакция включает 1,3-диполярное циклоприсоединение диметилфумарата к циклическому азометинилиду, образующийся *in situ* из циклопентанона и аммиака. Полициклический амин легко превращался в стерически экранированный полициклический нитроксид. Для полученного нитроксильного радикала исследованы спектры ЭПР и спиновая релаксация нитроксида в растворе. Полученная величина спиновой релаксации оказалась близка к таковой для пирролидинового нитроксильного радикала с двумя спироциклическими фрагментами в положениях 2 и 5. Таким образом полученный радикал является перспективным для использования в качестве спиновой метки в биополимерах и их комплексах.

Недавно было обнаружено, что протеолитический фрагмент к-казеина человека под названием лактаптин (8,6 кДа) индуцирует апоптоз клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 и MDA-MB-231 без цитотоксической активности по отношению к нормальным клеткам. Ранее мы разработали несколько рекомбинантных аналогов лактаптина и сравнили их биологическую активность. Среди этих аналогов RL2 обладает самой высокой противоопухолевой активностью, в то же время была не изучены структура аминокислотных остатков и вторичные структуры, которые отвечают за активность RL2. С целью понимания зависимости структура-активность RL2, мы изучили структурные и агрегационные особенности этого довольно большого неупорядоченного фрагмента к-казеина человеческого молока с использованием ряда физико-химических

методов: ЯМР, метода усиление парамагнитной релаксации (PRE), Электронного парамагнитного резонанса, кругового дихроизма, динамического рассеяния света, атомно-силовой микроскопии и анализа цитотоксической активности. Было обнаружено, что в растворе RL2 существует в виде отдельных мономерных частиц и крупных агрегатов. В то время как гомодимер с дисульфидной связью оказался более склонным к образованию больших агрегатов, мономер преимущественно образует отдельные частицы (рис. 15). Релаксационный анализ ЯМР спин-меченого RL2 показал, что N-концевая область RL2, которая важна не только для мультимеризации пептида, но и для его проапоптотического действия на раковые клетки, более упорядочена, чем его С-концевой аналог, и содержит сайт со склонностью к  $\alpha$ -спиральной вторичной структуре.

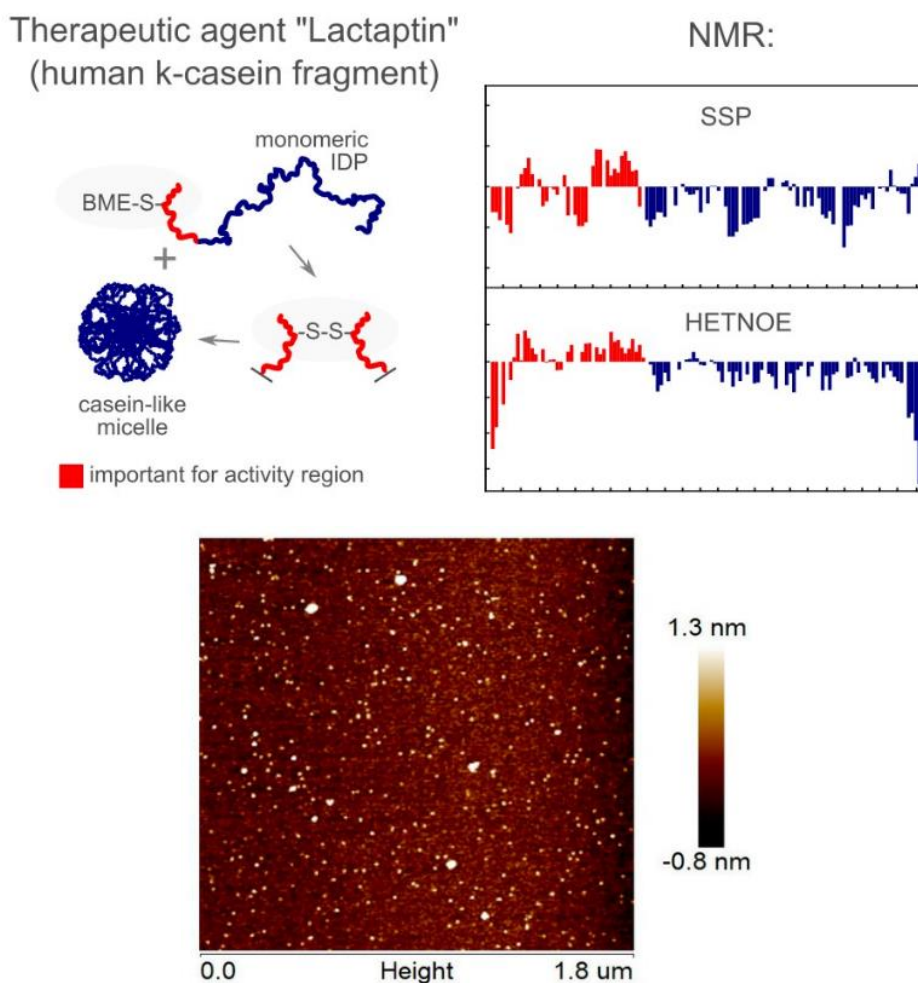


Рис. 15. Исследование казеина человеческого молока.

Различные конъюгаты альбумина дают высокой биосовместимостью, причем некоторые из них одобрены FDA и в настоящее время используются в клинических методах лечения. Мы исследовали наиболее важные особенности химии тиолактонов, которые могут стать мощным инструментом для подготовки спин-меченых альбуминовых зондов для

мультиmodalной визуализации и терапевтических агентов. Нами были синтезированы различные N-ацелированные производные тиолактона гомоцистеина. Реакционная способность тиолактона (циклического тиоэфира) была использована в качестве скрытой тиольной функциональности в химии тиол-щелчков для синтеза многофункциональных спин-меченых архитектур сыворотки с альбумином. Процедура спинового мечения включала модификацию высвобожденной сульфгидрильной группы функциональной ручки гомоцистеина в структуре альбумина с помощью нитроксидного реагента. Была разработана новая мультиmodalная тераностика тамоксифен-альбумин, которая оказывала значительное (дозозависимое) ингибирующее действие на пролиферацию злокачественных клеток. Из-за длительного циркулирующего периода полужизни HSA подвержен посттрансляционным модификациям, которые могут изменять его функции. Потеря конформационной гибкости может быть результатом посттрансляционной модификации альбумина гомоцистеинтиолактоном, который ограничивает структурные переходы белка. Таким образом, нами предложена новая стратегия получения спин-меченого N-гомоцистеинилированного альбумина для его последующих исследований на основе ЭПР-спектроскопии.

## Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов

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

**Государственное задание.** «Фундаментальные основы создания органических и гибридных наноструктурированных материалов для фотоники, сенсорики, электроники»

Синтезированы новые электроактивные полиимиды (ПИ) с боковыми группами на основе 9H-тиоксантен-9-она (Th(O)S) и его S,S-диоксида (Th(O)SO<sub>2</sub>), исходя из соответствующих мономеров - 2-{бис (4-аминофенил)аминометил}-9H-Th(O)S/Th(O)SO<sub>2</sub>. Новые ПИ получены по схеме, включающей синтез соответствующих полиамидокислот с последующей имидизацией. Синтезированные ПИ продемонстрировали термостабильность до 400 °С без заметной потери массы. Методом тонкослойной циклической вольтамперометрии показано, что новые ПИ способны к обратимому переносу электронов при низких отрицательных потенциалах, значения которых зависят от природы боковых групп. Электрохромное поведение ПИ показало появление полос поглощения при 359, 680 нм для ПИ с Th(O)S боковой группой и 357, 646 нм для ПИ с Th(O)SO<sub>2</sub> боковой группой в диапазоне развертки потенциала 0 >E >-2.1 В. Оптические полосы поглощения в условиях электрохимического восстановления связаны с образованием анион-радикальных состояний боковых групп внутри слоя ПИ, а также с обратимым переносом электронов в основную полимерную цепь (Рис. 1).

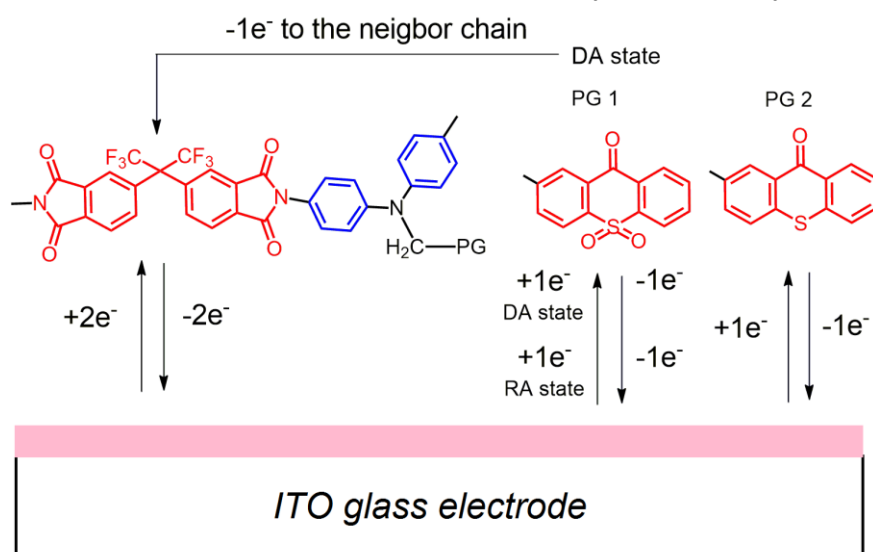


Рис. 1. Механизм электрохимического и связанного с ним электрохромного поведения электроактивных полиимидов с боковыми группами на основе 9H-тиоксантен-9-она и его S,S-диоксида.

Механизм электрохромного поведения ПИ был подтвержден сравнением с трехмерными UV-VIS-NIR спектроскопическими данными соответствующих 2-метил-9H-тиоксантен-9-онов, использованных в качестве предшественников боковых групп. Синтезированные ПИ будут применяться для создания устройств



энергонезависимой памяти резистивного типа, обладающих низким вольтажом переключений.

Изучено электрохимические и электрохромные свойства бис(дитиазоло)феназина (**1**) и дибензотиадиазепина (**2**), синтезированных по предложенной в НИОХ СО РАН новой синтетической методологии, основанной на самоконденсации 1,2,3-бензодитиазоллидирадикалов (радикалов Херца). Соединения **1**, **2** представляют собой красители в видимой и ближней ИК-области, имеющие, согласно данным циклической вольтамперометрии, до пяти долгоживущих состояний, включающих нейтральную форму, анион-радикал, дианион, катион-радикал и дикатион. Строение ион-радикалов установлено методами ЭПР-спектроскопии в сочетании с квантовохимическими DFT расчетами. Методом 3D-UV-VIS-NIR спектроскопии изучены оптические поглощения нейтральной формы **1** и долгоживущих ион-радикальных состояний **1**, для которых установлены отчетливо различаемые сравнительно с нейтральной формой **1** поглощения в разных областях спектра при одноэлектронном восстановлении и окислении (Рис. 2).

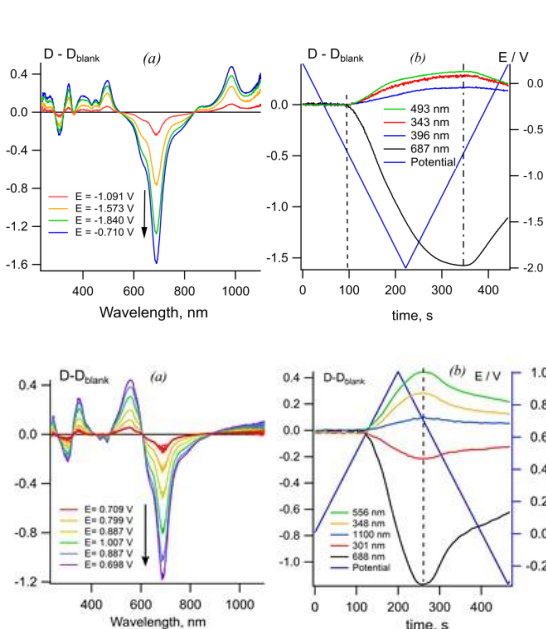


Рис. 2. Электрохромные свойства бис(дитиазоло)феназина **1**: дифференциальные UV-VIS-NIR спектры (слева) и электрохимическая кинетика (справа) в восстановительной (вверху) и окислительной (внизу) областях.

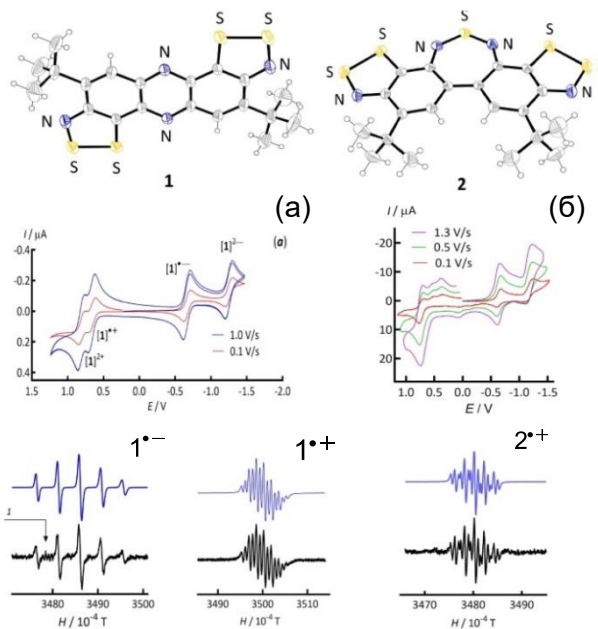


Рис. 3. Электрохимические окислительно-восстановительные свойства соединений **1**, **2**: циклические вольтамперограммы соединений **1** (а), **2** (б), а также спектры ЭПР соответствующих ион-радикалов.

Синтезированные красители найдут практическое приложение в электронике органических материалов в качестве электроноакцепторных/донорных групп при дизайне электроактивных «диадных» материалов для устройств энергонезависимой памяти резистивного типа, а также при разработке материалов для электронных оптических переключателей.

**Государственное задание «Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров»**

Разработаны способы синтеза и модификации электрохимически активных соединений — производных 9*H*-тиоксантен-9-она (Схема 1) и тиоксантен-1,4,9-триона **8** (Схема 2) функциональными группами, содержащими концевую карбоксильную группу, способную к образованию амидной связи с аминогруппой олигонуклеотидного линкера. Получены производные *S,S*-диоксида 9*H*-тиоксантен-9-она с линкерными мостиками на основе 2-/4-меркаптобензойных кислот (**3a**, **3b**) и их изопропиламида, (**4a**, **4b**) моделирующие амидное связывание с электрохимически неактивными соединениями, а также замещенный остатком тиопропионовой кислоты 3-метил-тиоксантен-1,4,9-трион (**8**, схема 2).

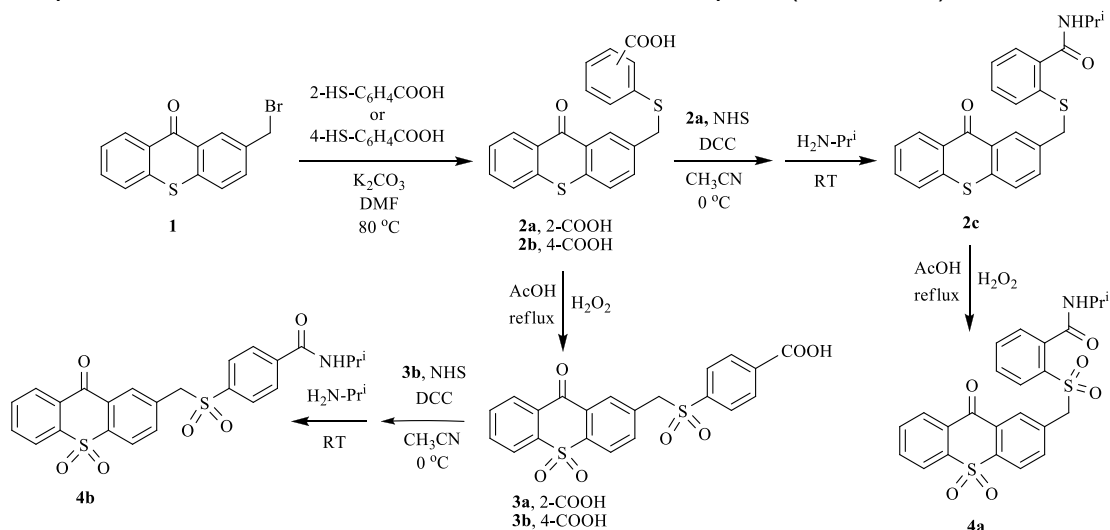


Схема 1. Синтез 2-замещенных тиоксантенов **2a-c** и их сульфонов **3a,b**, **4a,b**.

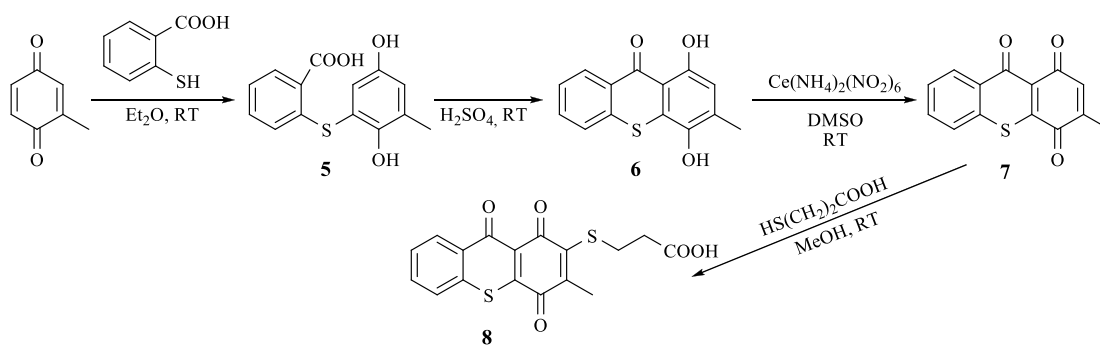


Схема 2. Синтез редокс-метки **8** на основе 3-метилтиоксантен-1,4,9-триона **7**.

Изучено электрохимическое восстановление (ЭХВ) полученных соединений в ДМФА и ДМФА-Н<sub>2</sub>О. Наличие линкерных групп не оказывает существенного влияния на характер ЭХВ модификаторов на основе 9*H*-тиоксантен-9-он-*S,S*-диоксида (Рис. 4) и тиоксантенон-1,4,9-триона (Рис. 5), а также на устойчивость их восстановленных форм в водных средах, что делает перспективным их применение в качестве редокс-активных меток олигонуклеотидов. Отметим, что ЭХВ соединения **8** характеризуется медленной гетерофазной кинетикой с долгоживущей одноэлектронно-восстановленной формой (Рис.5).

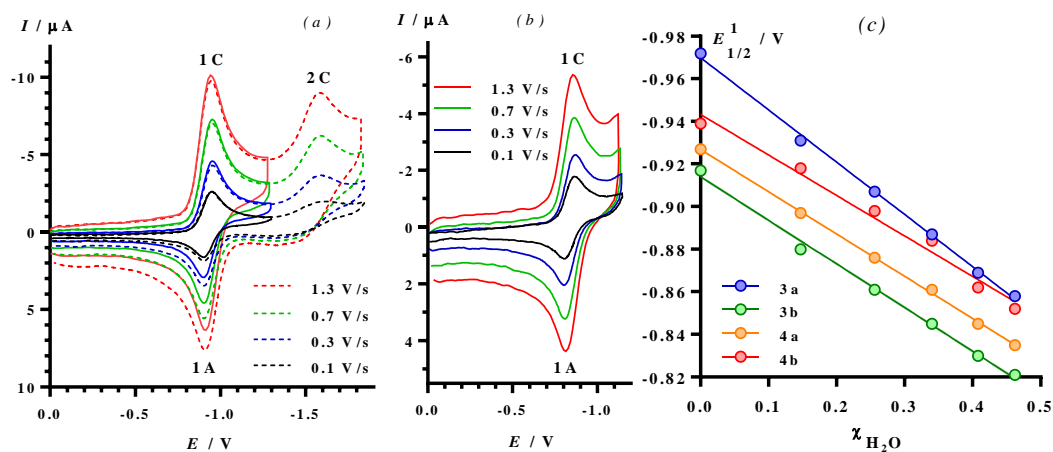


Рис. 4. Циклические вольтамперограммы ЭХВ **4a** (a, b) в ДМФА в диапазоне развертки потенциалов  $0 > E > -1.8$  В (пунктир) и  $0 > E > -1.3$  В (сплошная линия) (a), в ДМФА-Н<sub>2</sub>O с мольной долей Н<sub>2</sub>O  $\chi=0.462$  (b), зависимости величин  $E_{1/2}^1$  для **3a,b** и **4a,b** от мольной доли воды (c).

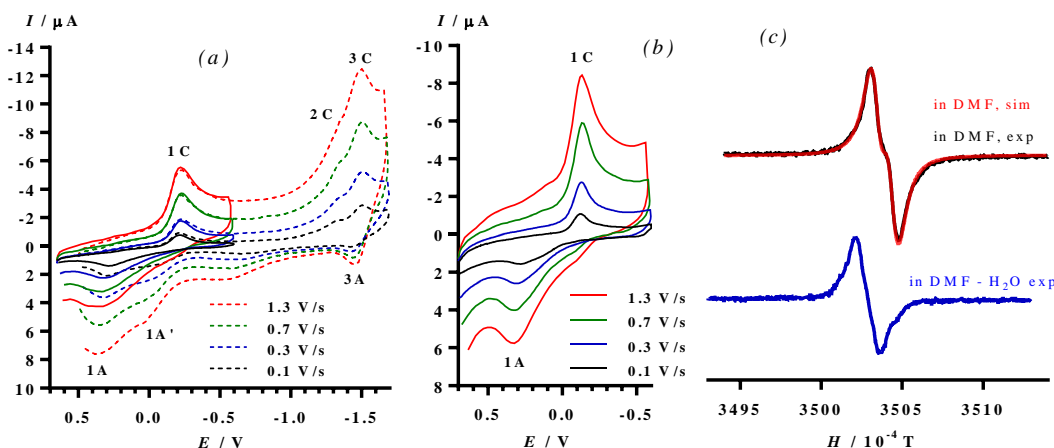


Рис. 5. Циклические вольтамперограммы ЭХВ соединения **8** (a, b) в ДМФА в диапазоне развертки потенциалов  $0.6 \text{ В} > E > -1.7$  В (пунктир) и  $0.7 \text{ В} > E > -0.6$  В (сплошная линия) (a), в ДМФА-Н<sub>2</sub>O с мольной долей Н<sub>2</sub>O  $\chi=0.462$  (b), спектр ЭПР анион-радикала **8** (c).

*Исследование влияния пара-заместителя на локальную гипермягкость в салицилальдарилиминных комплексах дихлорида титана(IV) методом теории функционала плотности (DFT) для прогнозирования каталитической активности при полимеризации этилена.*

Проведены расчеты 83 структур двух серий салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана(IV), в первой из которых в положении 2 лиганда расположен *трет*-бутильный заместитель, во второй -  $\alpha$ -кумилльный заместитель, при варьировании заместителей (NMe<sub>2</sub>, OMe, *t*-Bu, Me, H, F, Cl, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>) находящихся в пара-положении фенильных колец. Обнаружено, что такой дескриптор реактивности, как локальная гипермягкость на атоме титана, хорошо коррелирует с константами Гаммета для рассматриваемого ряда заместителей. Показано, что комбинация варьируемых заместителей, имеющих

противоположные электронные эффекты, обеспечивает большую электронную гибкость в обеих сериях, по сравнению с комбинацией только донорных или только акцепторных заместителей, и приводит к повышению активности катализатора. Получено свидетельство того, что гиперконъюгация между π-системой феноксиминного лиганда и α-кумилным заместителем поднимает энергию ВЗМО, оставляя энергию НВМО без изменений. Это делает комплексы α-кумилной серии химически мягче, чем их *трет*-бутильные аналоги и тем самым активнее в полимеризации этилена. Таким образом, показана возможность на основе корреляций рассчитанных значений локальной гипермягкости на атоме титана с константами Гаммета варьируемых заместителей предсказывать активность катализатора и отсеивать неперспективные структуры. Всё это позволяет интенсифицировать разработку новых катализаторов полимеризации этилена.

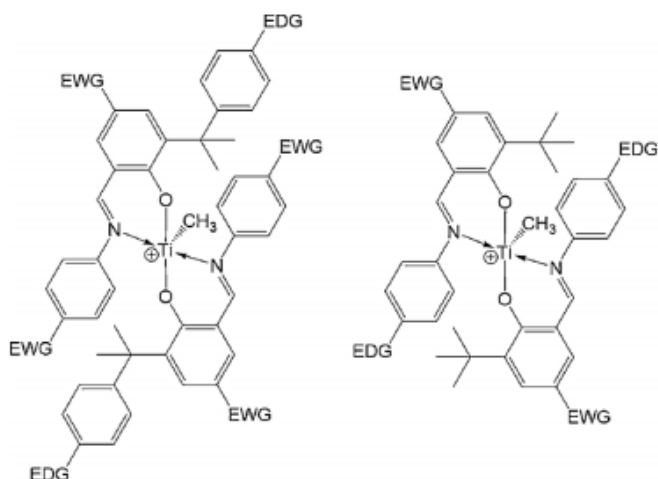


Рис. 6. Серии салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана(IV). с наивысшим значением локальной сверхмягкости на атоме титана.

*Синтез высоколинейного полиэтилена при полимеризации этилена на комплексах кобальта(II), содержащих циклоалкильный заместитель.*

Разработан способ синтеза новых бисарилиминопиридиновых комплексов дихлорида кобальта по схеме, включающей конденсацию 2-ацетил-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-циклогепта[b]пиридин-9-она с 2-R<sup>1</sup>-4-R<sup>2</sup>-6-циклоалкиланилинами, содержащими варьируемый размер цикла, с последующим взаимодействием образующихся 2-[1-(2-R<sup>1</sup>-4-R<sup>2</sup>-6-циклоалкилфенилимино)этил]-9-(2-R<sup>1</sup>-4-R<sup>2</sup>-6-циклоалкилфенилимино)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-циклогепта[b]пиридинов с гексагидратом дихлорида кобальта (Схема 3).

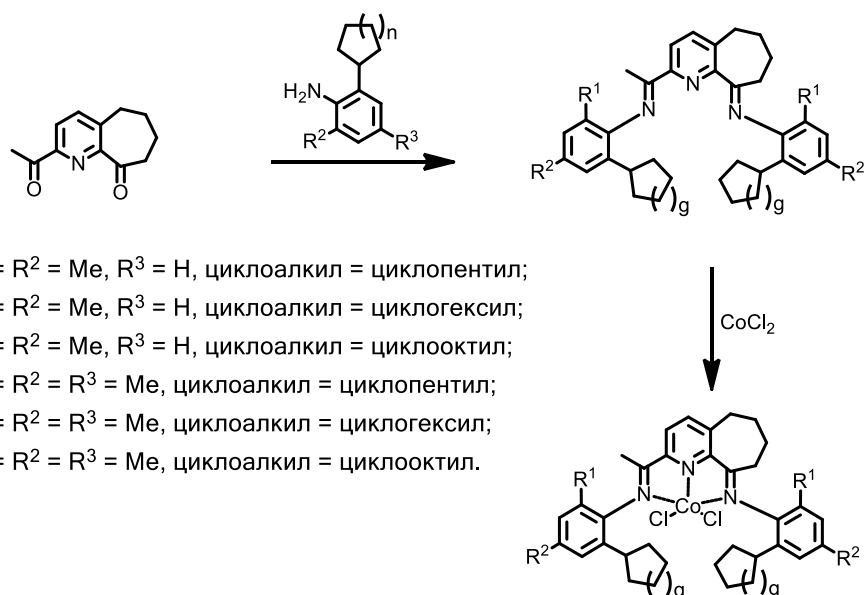


Схема 3. Способ синтеза новых бисарилиминопиридиновых комплексов дихлорида кобальта.

Открыта способность нового семейства комплексов дихлорида кобальта катализировать образование высоколинейного полиэтилена при полимеризации этилена при активировании катализатора метилалюмоксаном. Каталитическая система на основе рассматриваемых комплексов в зависимости от внешних условий полимеризации обладает активностью 0.96...8.12 т<sub>пэ</sub>/моль<sub>Co</sub>·ч и позволяет получать мономодальный высоколинейный полиэтилен с ММ 6.41...25.96 кг/моль, узким молекулярно-массовым распределением 2.00...4.50 и высокой температурой плавления 128.1...133.7 °С.

*Изучение электронного строения и физико-химических свойств парамагнитных гетероциклических систем и их функциональных производных и установление связи электронного строения ряда органических радикалов с их физико-химическими свойствами методами квантовой химии.*

Методом DFT изучено электронное строение и структурные особенности анион-радикалов ряда конденсированных бициклических соединений, в том числе гетероциклических. Основной целью исследований являлась оценка возможной структурной нежесткости и ее проявлений в спектральных и химических свойствах изученных анион-радикалов. Показано, что анион-радикал перфторбензоциклобутена является структурной нежестким по отношению к координате псевдовращения, учет этого факта позволил интерпретировать параметры сверхтонкого взаимодействия, полученные экспериментально. Строение анион-радикалов, фторированных по бензольному кольцу производных бензофурана зависит как от числа атомов фтора, так и от наличия заместителей в гетероцикле. Заместитель, меняя степень локализации электронной плотности в бензольном кольце, способствует или препятствует внеплоскостным отклонениям атомов фтора, что влияет на возможность отщепления фторид-иона. В случае фенильного производного инверсия внеплоскостного отклонения атомов фтора синхронизирована с вращением фенильного кольца вокруг связи С-С.

Наличие низколежащих возбужденных состояний позволяло предполагать псевдо-ян-теллеровскую нестабильность анион-радикала дихиноксалино[2,3-а:2',3'-с]феназина. Однако, согласно ВЗЛР-6-31+G\* расчетам, данный радикал сохраняет высокосимметричную  $D_{3h}$  структуру нейтральной молекулы.

**Грант РФФИ № 17-03-00564** «Комплексы, ассоциаты и кластеры структурно нежестких органических систем: стабильность, потенциальные поверхности, реакционная способность, физико-химические свойства».

Руководитель проекта – д.х.н. Щеголева Людмила Николаевна

На примере ян-теллеровских ион-радикалов бензола и гексафторбензола показано, что свойственная этим частицам (и многим их менее симметричным производным) структурная нежесткость по отношению к псевдowращению сохраняется при образовании ими ассоциатов с молекулой среды или нейтральным предшественником. В последнем случае могут образовываться димеры двух типов: с сохранением локализации неспаренного электрона (дырки) на одной частице ( $M^{\pm} \dots M$ ) или с делокализацией неспаренного электрона по двум частицам ( $M_2^{\pm}$ ).

Однозаполненная молекулярная орбиталь димера  $M_2^{\pm}$  формируется как линейная комбинация орбиталей фрагментов, взятая со знаком «минус» или «плюс», вследствие чего димер существует в форме двух орбитальных изомеров – электромеров. Понимание этого позволило дать определение электромеров альтернативное сформулированному в литературе.

Установлено строение поверхностей потенциальной энергии катион-радикальных димеров бензола и гексафторбензола,  $(C_6X_6)_2^{\pm}$ . Найдены пути взаимопревращения их электромеров. Дана интерпретация параметров СТВ для  $(C_6H_6)_2^{\pm}$ .

Возможность орбитальной изомерии и связанной с ней структурной нежесткости в комплексах  $[C_6H_6^{\pm} \dots M]$  рассмотрена для  $M = HCN, CH_3CN$  и  $H_2O$ . Показано, что электронное состояние  $C_6H_6^{\pm}$ , ассоциированного с молекулой, зависит не только от  $M$ , но и от взаимного расположения частиц, нежесткость  $C_6H_6^{\pm}$  по отношению к псевдowращению сохраняется во всех случаях, структурные искажения катион-радикала могут сопровождаться относительным движением частиц или происходить без такового.

Анион-радикал гексафторбензола образует димер  $C_6F_6^{\cdot-} \dots C_6F_6$ , адиабатическая ППЭ которого является поверхностью псевдowращения, высота барьера псевдowращения не превышает 1 ккал/моль. По данным ряда расчетных методов, вырожденный электронный обмен в данном димере также может осуществляться без существенных затрат энергии. Обнаруженная легкость внутри- и межмолекулярного переноса электрона в димере может служить предпосылкой необычно высоких скоростей переноса отрицательного заряда, зафиксированных в облученном жидком гексафторбензоле (литературные данные).

Расчеты ассоциатов анион-радикала  $C_6F_6^{\cdot-}$  с  $n$  молекулами  $C_6F_6$ ,  $n=3-6$  показали энергетическую выгодность их существования в виде стопочных кластеров, что согласуется с высказанным в литературе предположением о существовании в облученном чистом гексафторбензоле структурированных групп

из нескольких частиц. Последнее является необходимым для легкого осуществления переноса заряда.

Показано, что особенности кривых времяразрешенного магнитного эффекта в облученном растворе перфториндена в изооктане лучше описываются в предположении образования ассоциата анион-радикала перфториндена и молекулы гексаметилдисилоксана, добавляемого в исследуемый раствор в качестве акцептора положительного заряда. Ион-молекулярное взаимодействие является предполагаемой причиной наблюдаемой неэквивалентности геминальных атомов фтора в анион-радикале.

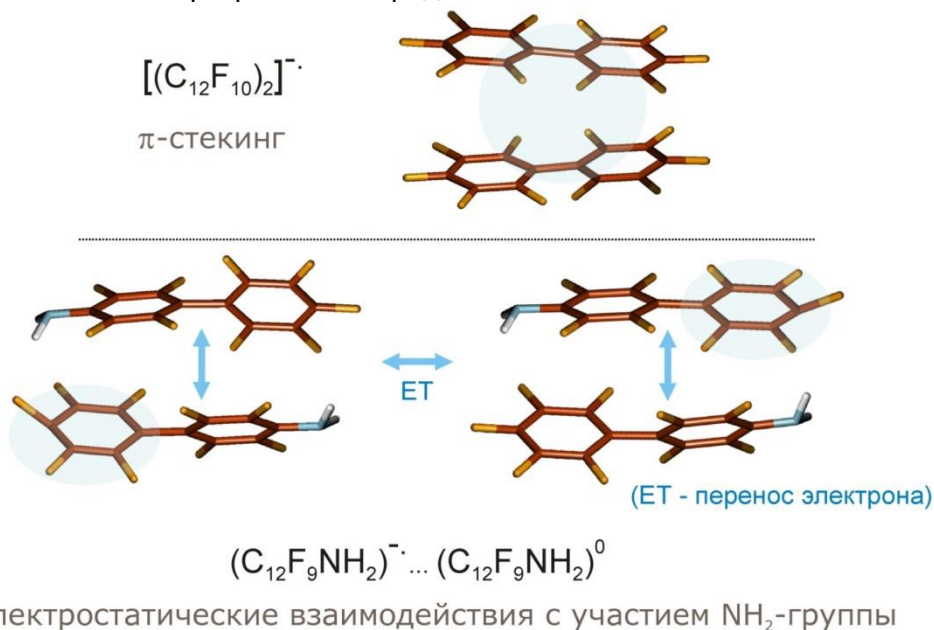


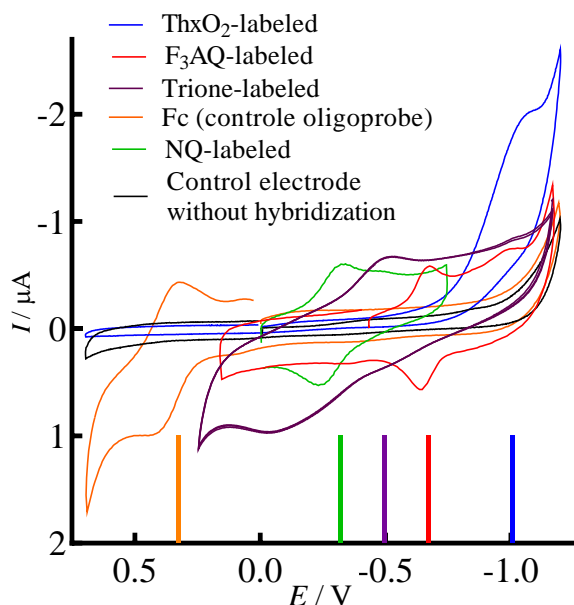
Рис. 7. Структура и электростатические взаимодействия в димерах анион-радикалов декафторбифенила и октафтораминодифенила.

**Грант РФФИ № 17-03-00944** «Новые репортерные группы для ДНК-технологий с электрохимической детекцией гибридизационных событий».

Руководитель – к.х.н. Иртегова Ирина Геннадьевна.

Разработаны синтетические подходы к получению редокс-активных модификаторов олигонуклеотидов на основе тиоксантен-1,4,9-триона и S,S-диоксида 9H-тиоксантен-9-она.

Выполнена модификация модельных олигонуклеотидов редокс-активными модификаторами на основе тиоксантен-1,4,9-триона, 9H-тиоксантен-9-он-S,S-диоксида, а также прямой модификацией 1,2,3,4-тетра-фторантрахиноном. Показано, что редокс-активные репортерные группы *в составе олигонуклеотидов* дают четко различающиеся по потенциалам токовые сигналы, устойчивые в течение десятков циклов сканирования (Рис. 8). Все разработанные модификаторы олигонуклеотидов работают в области восстановительных потенциалов, не подвержены окислению, модификация ими олигонуклеотидов осуществляется в достаточно мягких условиях, что позволит использовать их в биоэлектрохимических сенсорных технологиях.



Обозначения концевых редокс-активных репортерных групп в составе модельного олигонуклеотида:

ThxO<sub>2</sub> – 9H-тиоксантен-9-она-S,S-диоксид;

Trione - Тиоксантен-1,4,9-трион;

F<sub>3</sub>AQ - трифтор-9,10-антрахинон;

NQ - 1,4-нафтохинон (данные предыдущих разработок)

Fc – ферроцен (контроль потенциала)

Рис. 8. Циклические вольтамперограммы электрохимического тестирования модельных олигонуклеотидов с новыми электрохимически активными метками, адсорбированных на поверхности рабочих электродов геносенсора собственной конструкции (Рис. 9). Вертикальные линии обозначают положения потенциалов катодных пиков на соответствующих циклических вольтамперограммах.

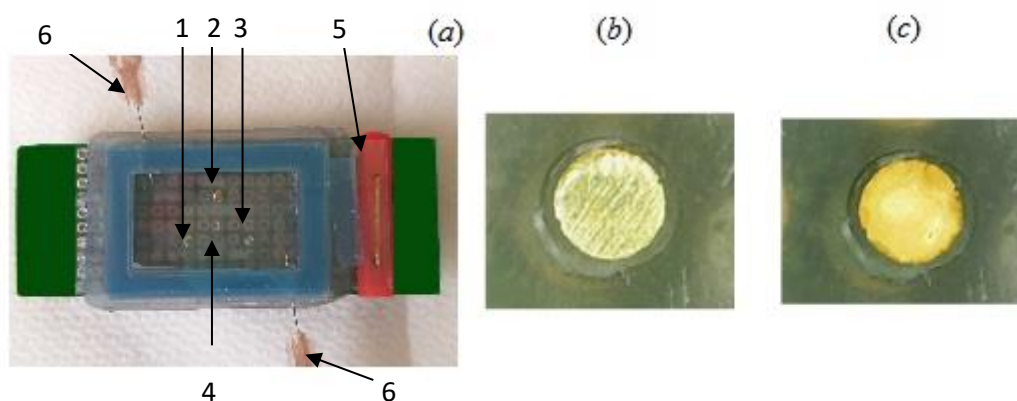


Рис. 9. Модифицированный геносенсор собственной конструкции со стеклянным ИТО-электродом в качестве вспомогательного электрода. (1,2,3 – рабочие дисковые электроды, 4 – электрод сравнения, 5 – стеклянный ИТО-электрод, используемый в качестве противоэлектрода) (a); модификация поверхности рабочих электродов геносенсора тонкопористым золотым покрытием: (b) – электрод до модификации, (c) – рабочий электрод после модификации.

Таким образом, получены четыре новых электрохимически-активных концевых модификатора олигонуклеотидов с различающимися потенциалами для их последующего использования в геносенсорных технологиях с электрохимической детекцией.

**Грант РФФИ 18-03-00596 «Электроактивные органические полимеры для устройств энергонезависимой памяти с низким вольтажом переключений»**



Руководитель проекта – д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич

Расширен набор электроактивных полимеров, предназначенных для создания устройств памяти резистивного типа на полимерной основе. Реакцией «нуклеофильной полимеризации» синтезирован ряд новых амбиполярных полимеров, включающих электроноакцепторную дифторбензоселенадиазольную группу в полимерной цепи.

Получены новые электроактивные полиимиды (ПИ) с боковыми группами на основе 9*H*-тиоксантен-9-она (Th(O)S) и его *S,S*-диоксида (Th(O)SO<sub>2</sub>), исходя из соответствующих мономеров - 2-{бис (4-аминофенил)аминометил}-9*H*-Th(O)S/Th(O)SO<sub>2</sub>. Синтезированные ПИ продемонстрировали термостабильность до 400 °С без заметной потери массы. С помощью тонкопленочной циклической вольтамперометрии установлена способность новых ПИ к обратимому окислению и восстановлению (амбиполярное поведение) при низких потенциалах, значения которых зависят от природы боковых групп. Электрохромные исследования ПИ показали появление различных полос оптического поглощения в восстановительной области в диапазоне развертки потенциала  $0 > E > -2.1$  В, которые связаны с образованием анион-радикальных состояний боковых групп внутри слоя ПИ, а также с обратимым переносом электронов на основную полимерную цепь (Рис.10).

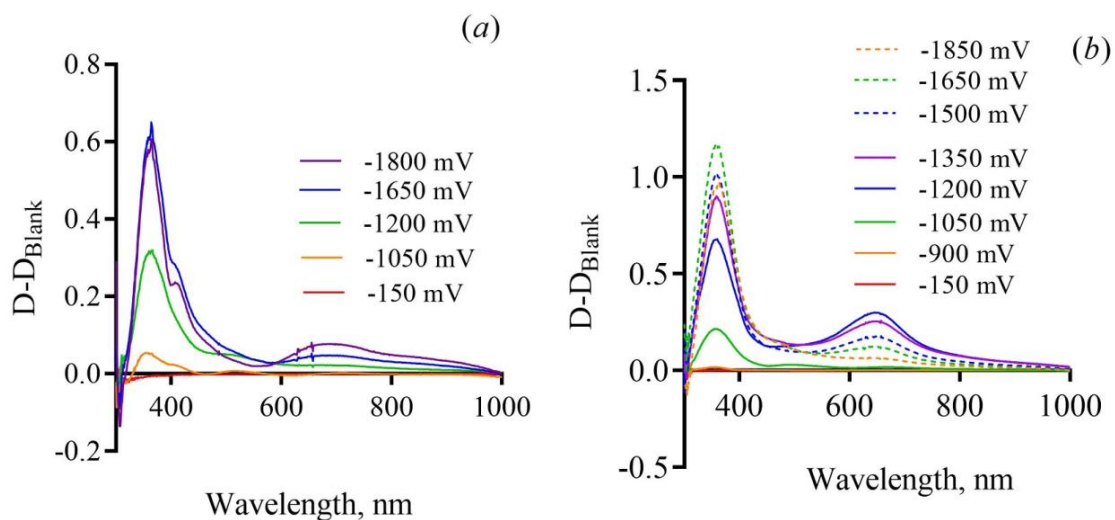


Рис. 10. Дифференциальные оптические спектры пленок ПИ на рабочем электроде ИТО, полученные в условиях электрохимического восстановления при различных потенциалах (обозначены цветом): (а) ПИ с пendantsкой группой на основе 9*H*-тиоксантен-9-она, (б) ПИ с пendantsкой группой на основе 9*H*-тиоксантен-9-он *S,S*-диоксида.

Механизм электрохромного поведения ПИ был установлен сравнением с данными 3D UV-VIS-NIR спектроскопии электрохимии для соответствующих 2-метил-9*H*-тиоксантен-9-онов, использованных в качестве предшественников боковых групп. Отметим, что электронные UV-VIS-NIR спектры отрицательных ионов этих соединений изучены впервые (Рис. 11).

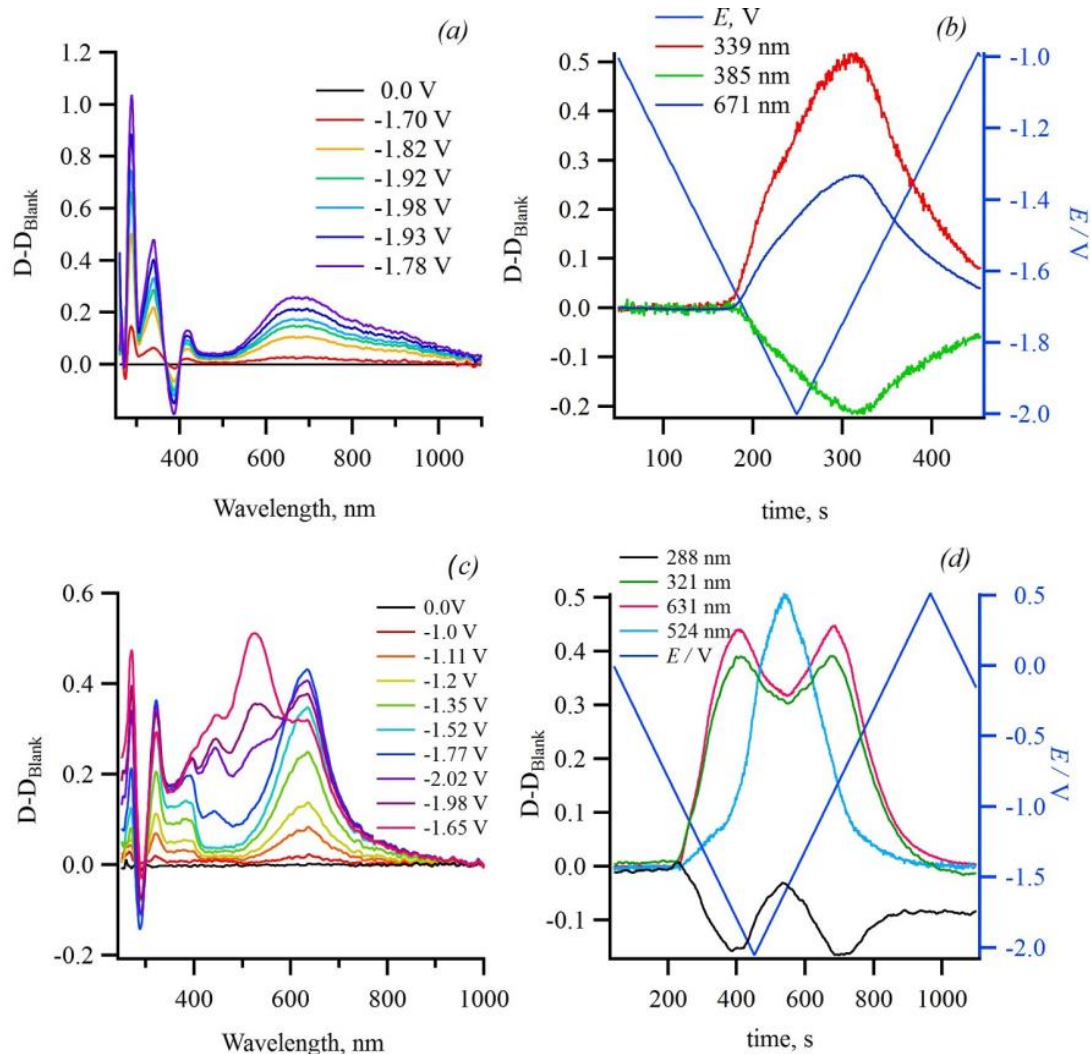


Рис. 11. Трансформации дифференциальных UV-VIS-NIR спектров 2-метил-9H-тиоксантен-9-она (a) и 2-метил-9H-тиоксантен-9-он S,S-диоксида (c) при их электрохимическом восстановлении в растворе MeCN при 298 K; кинетика полос поглощения при выбранных длинах волн соответствующих тиоксантенонов (b,d, левая ось), а также временные зависимости развертки потенциала (b, d).

Сравнение данных восстановительной 3D UV-VIS спектроскопии соединений прекурсоров (Рис. 11) с электрохромным поведением полиимидных пленок с соответствующими пendantsкими группами (Рис. 10), позволяет сделать вывод, что электрохромное поведение полиимидов включает электронные переходы, связанные только с образованием анион-радикальных состояний пendantsких групп в обоих полимерах, а также отрицательно заряженных имидных фрагментов полимерной цепи. Для полиимида с 9H-тиоксантен-9-он S,S-диоксидной пendantsкой группой этот факт можно объяснить окислением дианионного состояния пendantsкой группы в результате быстрого переноса электрона на электроноакцепторный фрагмент основной цепи полимера, что подтверждается увеличением полосы поглощения в ближней ультрафиолетовой области в диапазоне потенциалов  $-1.5 > E > -1.85$  (Рис.10).

## Центр спектральных исследований

Руководитель центра – к.ф.-м.н. Половяненко Дмитрий Николаевич

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

Проведен микроморфологический и химический анализ листьев гибридов мягкой пшеницы, различающихся по восприимчивости к поражению бурой ржавчиной (возбудитель *Puccinia triticina* Erikss.). Изучены образцы потомства F4, полученные от скрещивания сорта мягкой пшеницы Новосибирская 9 с нулли-тетрасомными линиями сорта Chinese Spring, полиморфные по изоферментным спектрам САД и поражавшиеся грибной инфекцией на 10–20, 30 и 70%. Анализировались листья типичных растений каждого генотипа, не подвергавшиеся влиянию инфекции. Соотношение неорганических веществ – солей калия, кальция и биогенного оксида кремния – определялось как на поверхностях листовой пластины, так и в общей биомассе листа. Установлено, что на поверхности листьев, устойчивых к поражению грибковой инфекцией, преобладает оксид кремния. Исходя из ТГА, структура лигнина листьев, поражающихся бурой ржавчиной, однородна. Лигнин листьев устойчивых генотипов имеет несколько фракций, различающихся по своим термическим свойствам. В листьях устойчивых генотипов выше содержание гликозидов апигенина и ароматических кислот. Листья растений, не устойчивых к грибной инфекции, содержали меньше хлорофилла b, что могло вызвать задержку развития и цветения и ослабить защитные реакции растений.

*Разработка и оптимизация комплексных методик анализ природных и синтетических веществ и материалов, а также объектов окружающей среды и живых систем методами масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии.* Изучен состав липофильных компонентов облиственных побегов облепихи, крупнотоннажного отхода при производстве облепихового масла и при омолаживающих рубках культурных насаждений облепихи. Идентифицированы 74 нейтральных и 38 кислых компонентов, в том числе полипренолы, долихолы, тритерпеновые спирты и кислоты, стерины. Показано, что метил-трет-бутиловый эфир в качестве экстрагента повышает выход биоактивных тритерпеновых кислот и диолов, включая уваол, эритродиол и бетулин, по сравнению с гексаном.

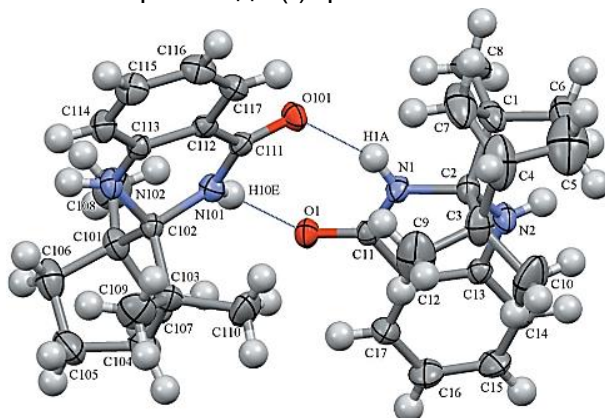
Изучен состав нейтральных липофильных компонентов коры и листьев тополя черного *Populus nigra* L., а также соцветий мужских и женских растений и пыльцы. Идентифицированы 40 нейтральных компонентов, в соцветиях и пыльце – 60 нейтральных соединений, в том числе углеводороды, кетоны, алифатические и тритерпеновые спирты, стерины. 34 компонента обнаружены в кислой фракции экстрактов соцветий и пыльцы.

Солоксолон и его производные перспективны для лечения раковых заболеваний, однако они имеют низкую растворимость в воде, что препятствует полноценным испытаниям препаратов на его основе на животных. В ходе работ

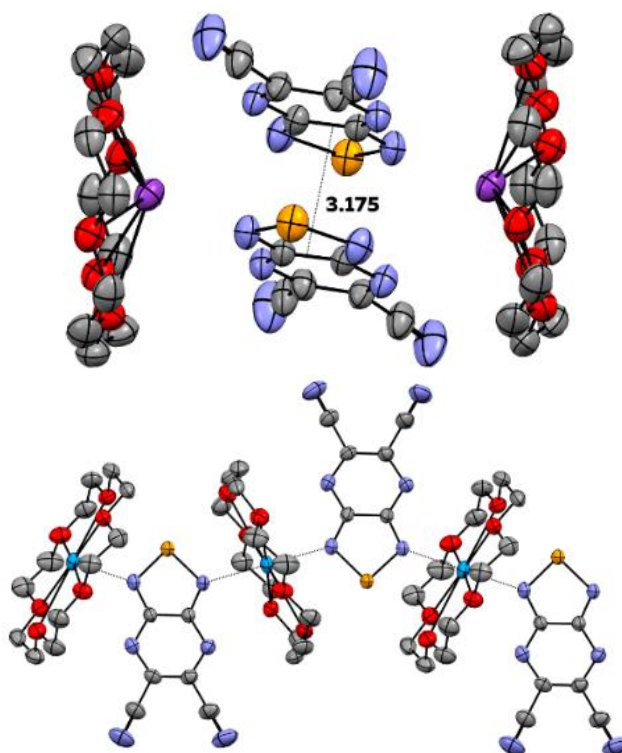
удалось подобрать трехкомпонентную твердую систему, состоящую из собственно метилсолоксолон, глицина и полиэтиленгликоля, осаждаемую из *трет*-бутилового спирта. Полученный композит позволил повысить растворимость собственно метилсолоксолон более чем в 10 раз. Задача заключалась в определении содержания остаточного растворителя – *трет*-бутилового спирта – в изготовленных препаратах, поскольку их содержание влияет на побочные действия препарата и может давать токсические эффекты. Разработанная методика анализа позволила показать, что остаточное содержание *трет*-бутилового спирта составляет менее 200 ppm при допустимом значении в 700 ppm.

Изучены модельные процессы, происходящие в мантии Земли в системах, содержащих воду, углерод, азот. Моделировались высокие давления, соответствующие мантии температуры и отсутствие доступа воздуха в герметичных ампулах из инертного металла. Зарегистрировано образование метанимина  $\text{CH}_2=\text{NH}$ .

**Рентгеноструктурное исследование.** Методом РСА установлена молекулярная и кристаллическая структура (1*R*,2*S*,4*S*)-1,3,3-триметил-1'*H*-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-хинозалин]-4'(3'*H*)-она, синтезированного на основе натурального монотерпеноида (-)-фенхона.

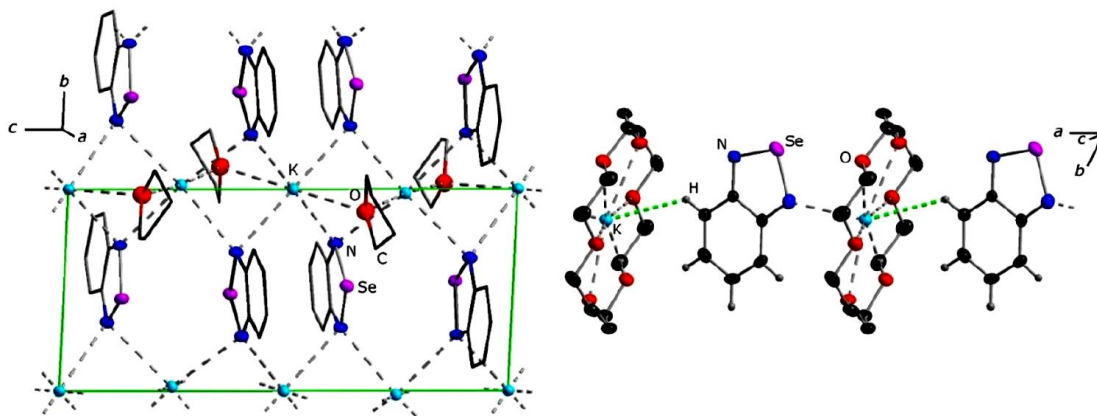


Методом РСА структурно охарактеризован новый парамагнитный анион 5,6-дициано[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиазин  $[\text{C}_6\text{N}_6\text{Se}]^-$  с противоионами  $[\text{K}(18\text{-краун-6})]^+$  и  $[\text{Na}(18\text{-crown-6})]^+$ . Несмотря на сходство в составе, эти соли имеют значительно отличающиеся кристаллические упаковки. Соль с  $[\text{K}(18\text{-краун-6})]^+$  содержит пи-димеры  $[\text{C}_6\text{N}_6\text{Se}]^-$  с необычно сильно сокращенным межплоскостным расстоянием 3.18 Å, что на 0.36 Å короче суммы ван-дер-ваальсовых радиусов. В кристаллической решетке димеры, окруженные катионами  $[\text{K}(18\text{-краун-6})]^+$ , образуют слои, в которых димеры наклонены к плоскости слоя на 20.3° и 32.6°.

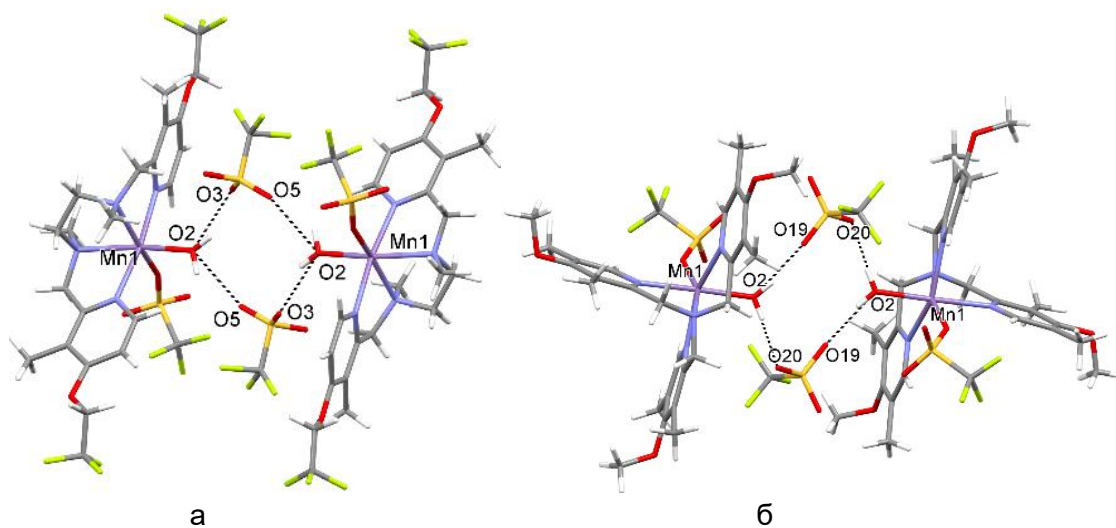


В отличие от кристаллов с  $[K(18\text{-краун-}6)]^+$ , кристаллическая упаковка соли  $[C_6N_6Se]^- [Na(18\text{-crown-}6)]^+$  образована бесконечными цепями чередующихся катионов и анионов, за счет сокращенных контактов N атомов селенадiazольных колец и Na. Это типично для 1,2,5-халькогенадiazолидильных солей с катионами щелочных металлов, инкапсулированных в краун-эфиры.

Впервые в виде солей катионов  $[K(THF)]^+$  и  $[K(18\text{-crown-}6)]^+$  выделен и охарактеризован методом PCA анион-радикал 2,1,3-бензоселенадiazола.



Выполнено структурное исследование марганцевых комплексов конформационно нежестких ахиральных бис-амин-бис-пиридинов, имеющих каталитические свойства в процессах окисления нерацемического 1-фенилэтанола. В обоих комплексах водороды молекулы воды, координированной с Mn, образуют водородные связи O-H...O с трифторметансульфонатом, формируя ассоциат из двух комплексов марганца и двух молекул трифторметансульфоната.



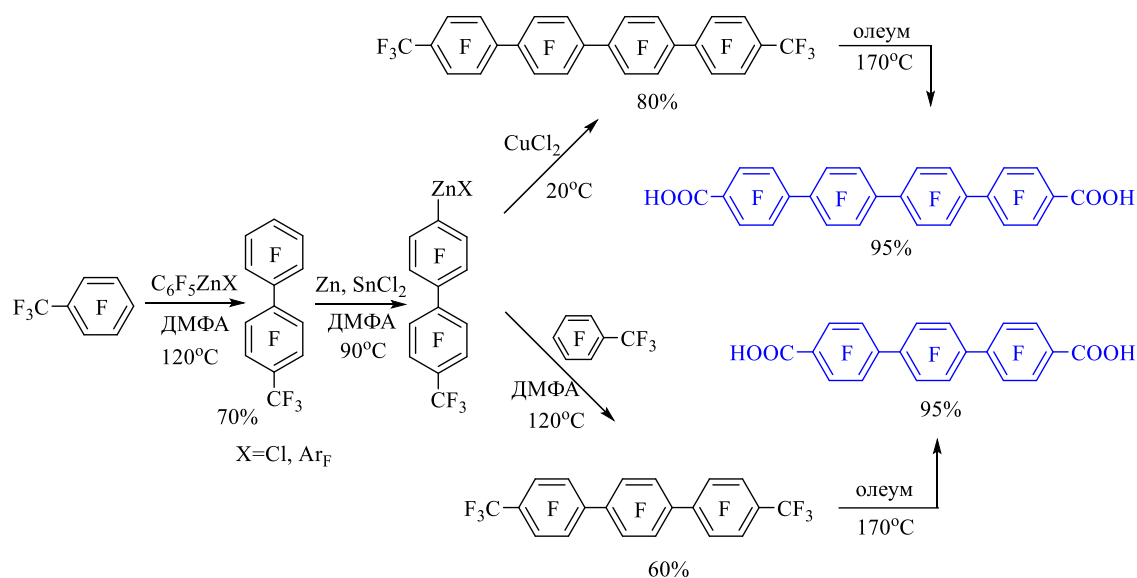
Водородносвязанные супермолекулы в кристаллах марганцевых комплексов *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-диметил-*N*1,*N*2-бис((3-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)метил)этан-1,2-диамина (а)итрис((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил)амина (б).

## Лаборатория галоидных соединений

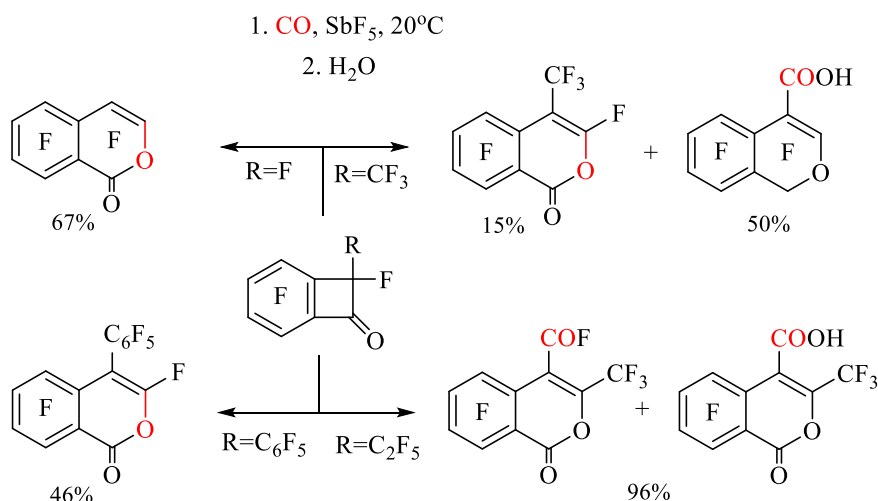
Заведующий лабораторией – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна

**Государственное задание** «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами»

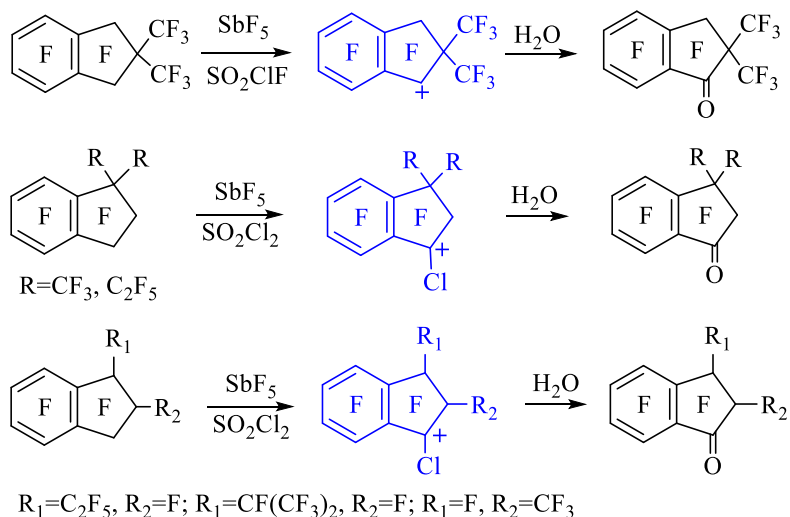
Продолжено применение цинкорганических соединений для получения новых полифторароматических производных. В реакции пентафторфенилцинкорганических соединений с избытком октафтортолуола синтезирован перфтор-4-метилбифенил, из которого были впервые получены соответствующие полифторарилцинкорганические соединения и изучено их взаимодействие с октафтортолуолом и  $\text{CuCl}_2$ . В реакции цинкорганических реагентов с октафтортолуолом образуется перфтор-4,4''-диметил-1,1':4',1''-терфенил, а при взаимодействии с  $\text{CuCl}_2$  – перфтор-4,4'''-диметил-1,1':4',1''':4'',1''''-кватерфенил. Обработка этих продуктов олеумом приводит к соответствующим перфторированным терфенил- и кватерфенилдикарбоновым кислотам.



Найденная ранее реакция карбонилирования перфтораренов распространена на функциональные производные полифторбензоциклоалкенов. Изучено поведение ряда в системе  $\text{CO-SbF}_5$ . Показано, что перфтор-2-R-бензоциклобутеноны ( $\text{R} = \text{F}, \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5, \text{C}_6\text{F}_5$ ) легко карбонилируются в присутствии  $\text{SbF}_5$  при комнатной температуре и атмосферном давлении, при этом, как и в случае полифторированных бензоциклобутенов, карбонилирование сопровождается трансформациями четырехчленного цикла и приводит, в основном, к образованию полифтор-1H-изохромен-1-онов.

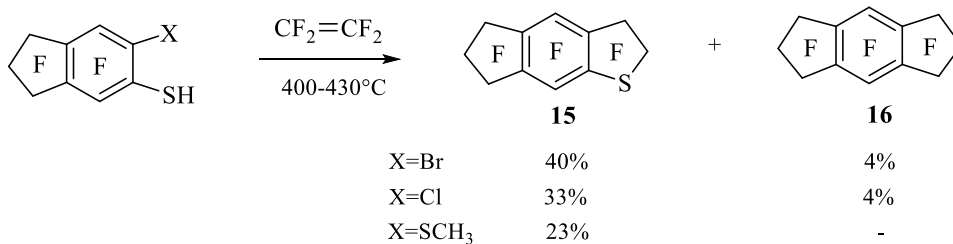


Из перфторированных алкил- и диалкилинданов с алкильными группами в ациклическом фрагменте генерированы новые стабильные перфтор- и 1-хлорперфторалкилиндан-1-ильные катионы. Перфторированные алкилиндан-1-ильные катионы образуются при растворении субстрата в большом избытке SbF<sub>5</sub> (20 моль на 1 моль субстрата) с добавлением SO<sub>2</sub>ClF, а 1-хлорперфторалкилиндан-1-ильные катионы генерированы в системе SbF<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. При гидролизе катионы превращаются в соответствующие кетоны.

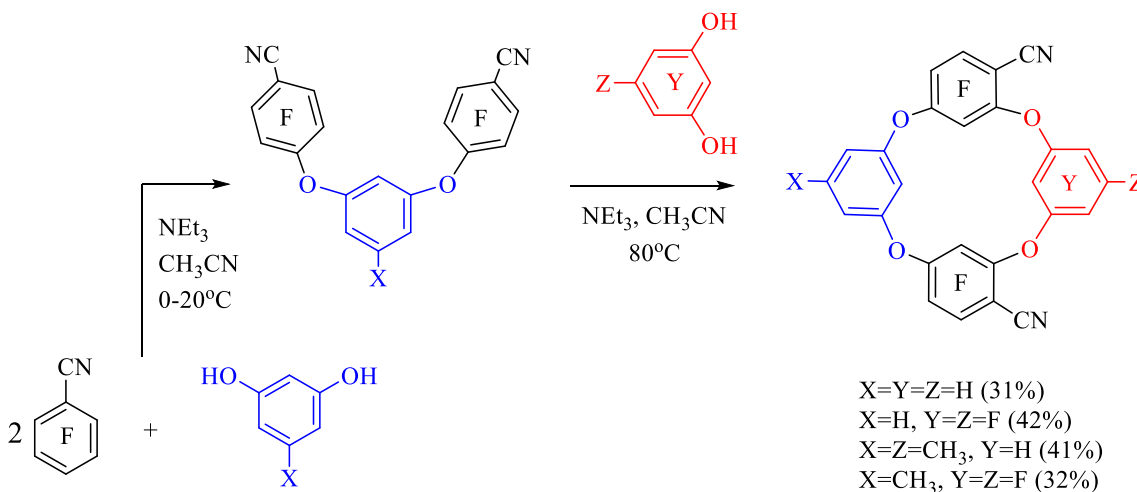


Изучены термические реакции полифториндан-5-тиолов с тетрафторэтиленом. Показано, что при сопирилизе 6-бром- и 6-хлор-октафториндан-5-тиолов с тетрафторэтиленом в качестве основного продукта получается додекафтор-2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,7*H*-индено[5,6-*b*]тиофен наряду с небольшим количеством тетрадекафтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацена. В аналогичной реакции 6-(метилсульфанил)октафториндан-5-тиола инденотиофен образуется в отсутствие индацена.

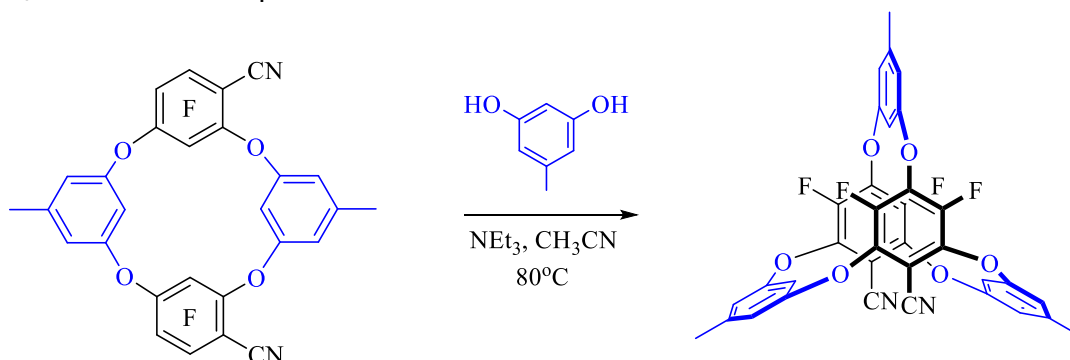




Изучены реакции пентафторбензонитрила с резорцином, орцинолом и тетрафторрезорцином. Показано, что при взаимодействии пентафторбензонитрила с резорцином и орцинолом в мягких условиях с хорошим выходом образуются соответствующие трифениловые эфиры в виде двух изомеров с преимущественным содержанием 4,4'-изомера. Нагревание этих эфиров с резорцином, тетрафторрезорцином и орцинолом приводит к соответствующим тетраоксакаликсаренам с хорошими выходами.

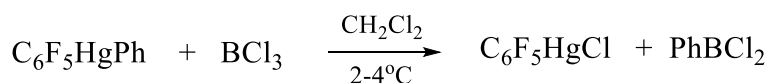
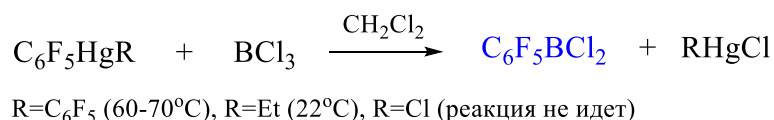


Полученные полифторированные тетраоксакаликсарены имеют во внешнем ободе макроцикла акцепторный заместитель CN, активирующий к нуклеофильному замещению атомы фтора в соседнем положении, что позволяет производить дальнейшую трансформацию молекулы. Так, реакция тетраоксакаликсарена, полученного из пентафторбензонитрила с орцинолом, с еще одной молекулой орцинола приводит к образованию бициклооксакаликсарена.

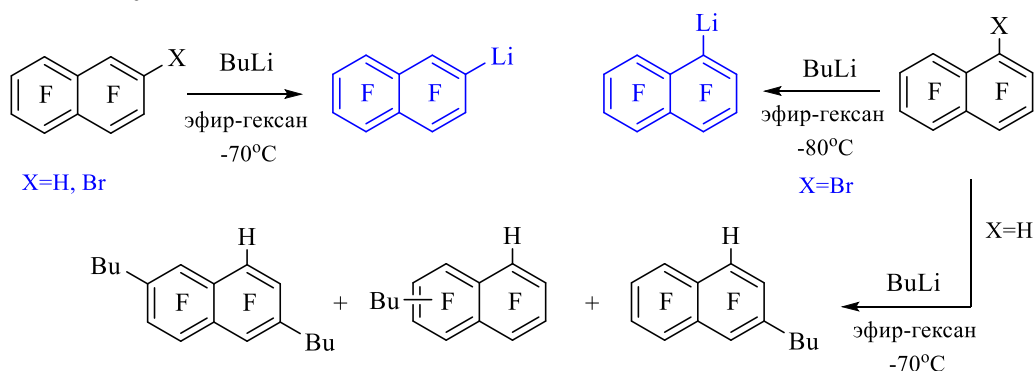


Исследовано поведение производных пентафторфенилртути под действием галогенидов бора с целью разработки удобных методов синтеза полифторированных арилдигалоборанов. Показано, что

бис(пентафторфенил)ртуть взаимодействует с треххлористым бором только при нагревании в запаянной ампуле с образованием пентафторфенилдихлорборана и хлорида пентафторфенилртути, а хлорид пентафторфенилртути даже в таких условиях не реагирует с  $\text{BCl}_3$ . Удобным методом получения пентафторфенилдихлорборана оказалась реакция пентафторфенил(этил)ртути с избытком  $\text{BCl}_3$  в хлористом метиле, при этом хлорид этилртути выпадает в осадок, что облегчает выделение целевого продукта. В отличие от приведенных выше примеров, при взаимодействии пентафторфенил(фенил)ртути с избытком  $\text{BCl}_3$  в мягких условиях происходит разрыв другой связи  $\text{C-Hg}$ , в результате образуются хлорид пентафторфенилртути и фенилдихлорборан.



С целью получения литийпроизводных гептафторнафталина изучены реакции изомеров гептафторнафталина и бромгептафторнафталина с литийорганическими соединениями. В то время как 2-Н- и 2-бромгептафторнафталины легко металлируются бутиллитием с образованием 2-гептафторнафталинлития, изомерный 1-гептафторнафталинлитий удается получить только из 1-бромгептафторнафталина. При взаимодействии 1-Н-гептафторнафталина с  $\text{BuLi}$  происходит нуклеофильное замещение атомов фтора бутильной группой.



**Грант РФФИ 17-03-00027** «Синтез, строение и свойства новых металл-органических координационных полимеров с фторсодержащими лигандами»  
Руководитель проекта – чл.-корр. РАН Федин Владимир Петрович (ИНХ СО РАН)

Решены следующие фундаментальные задачи: 1) разработаны методы синтеза и установлено строение большой серии новых металл-органических координационных полимеров (МОКП) на основе ряда переходных металлов (цинк, кадмий, скандий) и дикарбоксилатов перфторароматических лигандов; 2) показано, что перфторирование органического линкера приводит к изменению поверхностных свойств МОКП, включая гидрофобность и стабильность к парам воды; а также приводит к селективной сорбции для пористых структур; 3) для ряда гидролитически стабильных микропористых каркасов на основе цинка показана

селективная адсорбция в бинарных газовых смесях  $\text{CO}_2/\text{N}_2$ ,  $\text{CO}_2/\text{CH}_4$  и бензол/циклогексан. Таким образом, в результате выполнения проекта выявлен потенциал новых стабильных пористых соединений с гидрофобными порами/каналами для разработки материалов с улучшенными/уникальными сорбционными характеристиками.

**Грант РФФИ 16-29-10762** «Разработка методов получения сложных органических соединений, содержащих полифторароматический фрагмент, с использованием каталитических реакций кросс-сочетания полифторированных борорганических реагентов с органическими электрофилами»

Руководитель проекта – д.х.н. Адонин Николай Юрьевич (ИК СО РАН)

Разработаны и оптимизированы методы получения полифторароматических соединений бора (полифторарилтрифторборатов), содержащие пентафторфенильный и гептафторнафтильный фрагменты, которые впоследствии были исследованы и использованы для препаративного получения новых борорганических соединений с помощью реакций нуклеофильного замещения атома фтора во фторированном ароматическом кольце, не затрагивающей связь С-В. Отработаны условия проведения процесса и особенности выделения целевых органофторборатов, содержащих в своей структуре заместители R-, RO-, R<sub>2</sub>N- со сложными органическими фрагментами и структурными элементами на основе природных соединений. Полученные органофторбораты были успешно вовлечены в реакции кросс-сочетания с различными органическими электрофилами, катализируемые комплексами палладия, что позволило получить широкий спектр частично фторированных замещенных биариллов, представляющих интерес в качестве предшественников для получения новых функциональных материалов. В рамках исследования способов повышения стабильности каталитических систем и селективности реакций кросс-сочетания, была показана возможность использования катализаторов с палладием, нанесенным на твердые носители, а также использования комплексов палладия с N-гетероциклическими карбеновыми лигандами, более устойчивых к воздействию кислорода и влаги воздуха и обладающих повышенной каталитической активностью.

Продемонстрирована возможность применения частично фторированных полиароматических соединений, полученных в ходе выполнения проекта, для получения новых фторсодержащих металлорганических координационных полимеров (МОКП). Полученные материалы были изучены с помощью комплекса физико-химических методов, а их каталитические свойства исследованы в модельной реакции пропиленоксида с метанолом. Показано, что введение в структуру МОКП атомов фтора существенно усиливает кислотные свойства каталитической системы и тем самым определяет повышение селективности по одному из продуктов реакции.

## Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

Заведующий лабораторией – д.х.н. Третьяков Евгений Викторович

**Государственное задание** «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами»

*Изучение реакционной способности полифторированных о-алкиниланилинов.* С целью исследования закономерностей протекания реакций полифторированных о-алкиниланилинов в различных средах были исследованы трансформации этих соединений в присутствии KOH, PdCl<sub>2</sub> в MeCN, а также *p*-TSA•H<sub>2</sub>O в MeOH, EtOH и бензоле. Установлено, что Ph- и *n*-Bu-содержащие алкинилтрифторанилины под действием PdCl<sub>2</sub> в MeCN подвергаются реакции внутримолекулярной циклизации с образованием соответствующих индолов. Реакция KOH с субстратом, содержащим спиртовую функцию в заместителе при тройной связи, привела к образованию незамещенного по пиррольному кольцу индола. Обнаружено, что под действием *p*-TSA•H<sub>2</sub>O в спиртах фторированные 2-алкиниланилины могут трансформироваться в индолы, 2-арилкетоны и 2,3-дигидрохинолины в зависимости от заместителя при тройной связи (Схема 1).

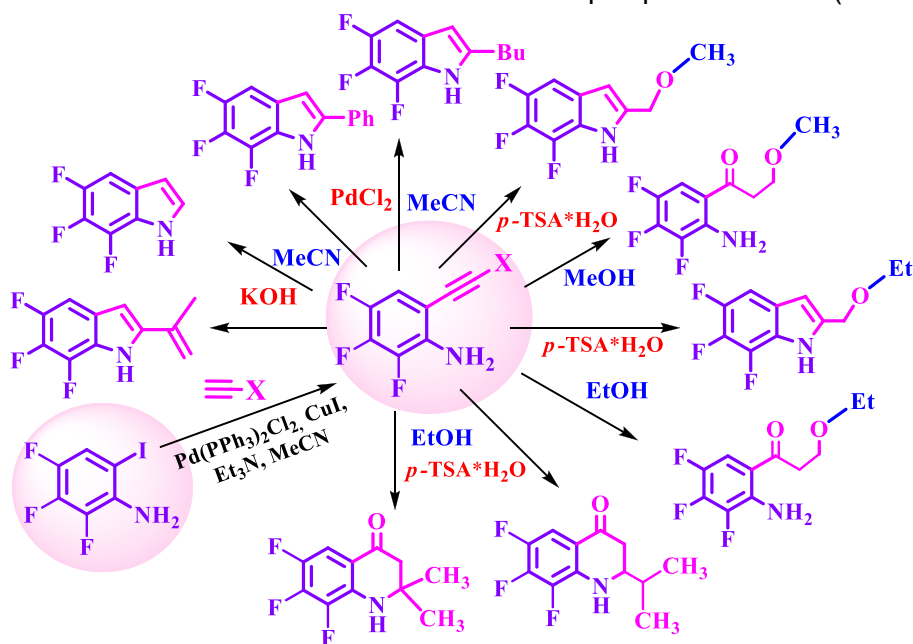


Схема 1. Трансформации трифторалкиниланилинов в различных каталитических системах.

Использование бензола в качестве растворителя в *p*-TSA•H<sub>2</sub>O-катализируемых реакциях полифторированных о-алкиниланилинов, содержащих гидроксильную группу в заместителе при тройной связи, привело к получению репрезентативной серии 2,3-дигидрохинолинонов, содержащих заместитель R во 2-м положении (R = H, Ph). Выходы продуктов, незамещенных по второму положению, значительно уступают таковым для разветвленных структур, причиной чему служит различие в стабильности первичных и вторичных карбокатионов, образующихся в ходе реакции (Схема 2).

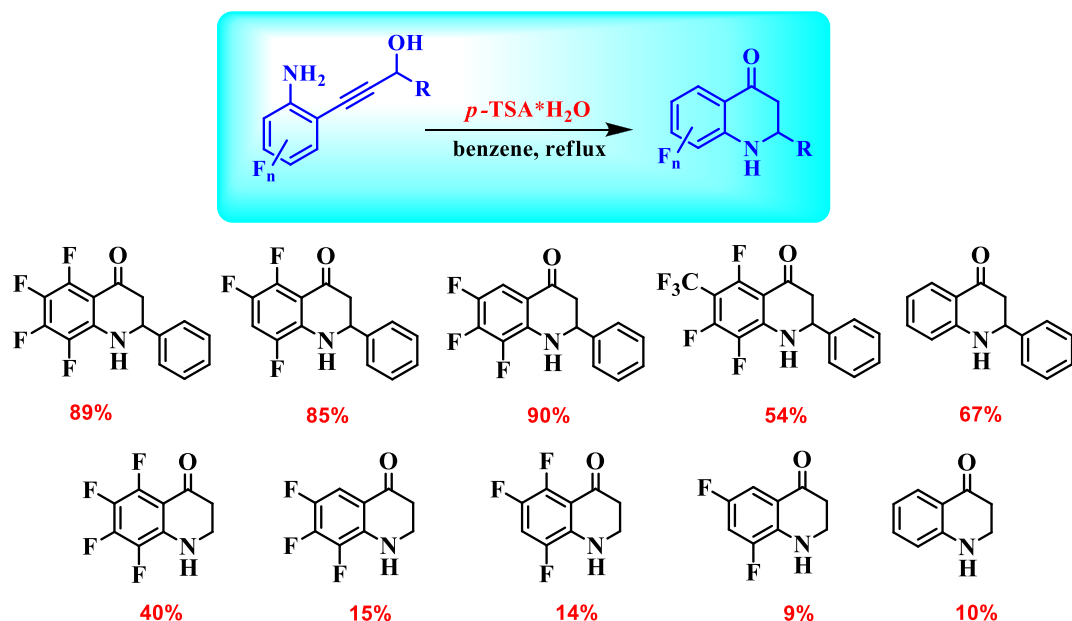


Схема 2. Получение 2,3-дигидрохинолинонов в условиях кислотного катализа.

Эти соединения представляют интерес в качестве потенциально биологически активных веществ, а также могут быть использованы для создания более сложных гетероциклических ансамблей хинолинового ряда, путем их взаимодействия с о-аминобензальдегидом в присутствии  $p$ -TSA·H<sub>2</sub>O и MgSO<sub>4</sub> в толуоле (Схема 3).

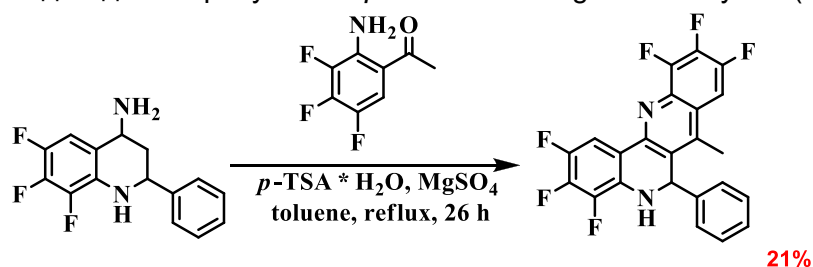


Схема 3. Получение полифторированного диазогетероцикла.

*Исследование синтетического потенциала долгоживущих анионных форм цианаренов как реагентов арилирования ароматических субстратов.* Разработан общий синтетический подход, использующий долгоживущие анионные формы цианаренов в жидком аммиаке в качестве реагентов арилирования в некаталитическом бисарильном кросс-сочетании (Схема 1).



Строение циандифенила **3** и его дигидроаналога **4** позволяет полагать, что первая стадия превращения реализуется в рамках механизма  $S_NAr^F$ , в котором анион-радикал **1<sup>•-</sup>** выступает ипсо-нуклеофилом, замещая активированный атом фтора в субстрате **2a** и образуя циклогексадиенильный радикал **6**, который быстро восстанавливается анион-радикалом в циклогексадиенильный анион **7**. Децианирование этого аниона приводит к циандифенилу **3**. Дигидродифенил **4** очевидно возникает в результате протонирования аниона **7** толунитрилом **1**, который при этом превращается в пара-цианбензильный анион **1<sup>•-</sup>**. Дифенилметан **5** образуется в реакции аниона **1<sup>•-</sup>** с дифторбензонитрилом **2a**. Схема 3 иллюстрирует описанную последовательность превращений, в которой как нуклеофилы участвуют два анионных реагента: анион-радикал **1<sup>•-</sup>** и цианбензильный анион **1<sup>•-</sup>**. Есть все основания полагать, что использование в исследуемом превращении алкилбензонитрилов, обладающих более низкой кислотностью чем толунитрил **1**, приведет к уменьшению выхода продуктов типа **5**.

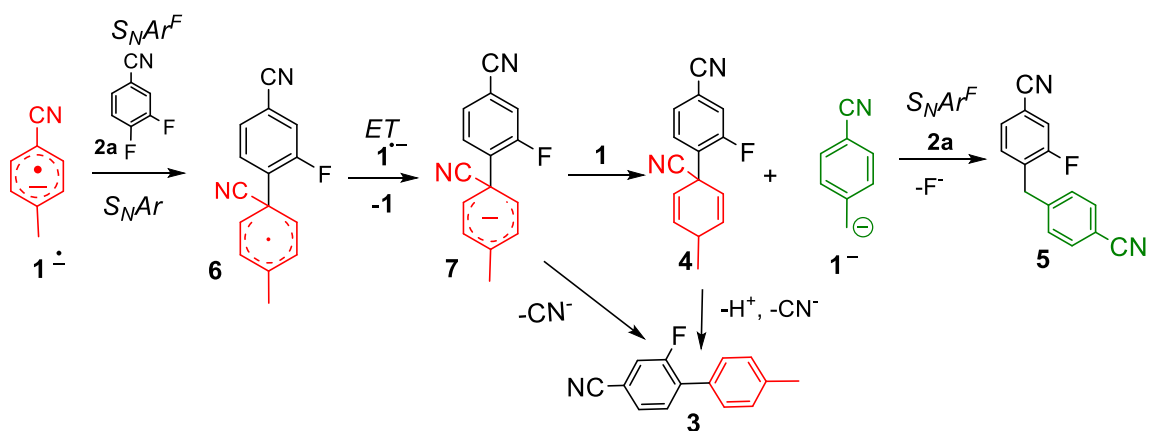


Схема 3. Предполагаемые пути образования продуктов реакции анион-радикала толунитрила с 2,4-дифторбензонитрилом.

Известно, что циклогексадиенильные анионы цианаренов проявляют в отношении алкилирующих реагентов исключительно свойства нуклеофилов и высокоселективно ипсо-алкилируются с образованием соответствующих 1,4-алкилдигидропродуктов. Первым модельным анионом для выяснения возможности вовлечения анионов подобного структурного типа в реакции ароматического нуклеофильного замещения атома фтора был выбран анион **8<sup>-</sup>**, возникающий при двухэлектронном восстановлении бензонитрила **8** в аммиаке. Нейтральными субстратами послужили 4-фторбензонитрил **2b** и 2,6-дифторбензонитрил **2c**. Обе реакции привели к образованию ожидаемых [1,1'-бифенил]-4-карбонитрила **9** и 3-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила **10** с умеренными выходами (Схема 4).

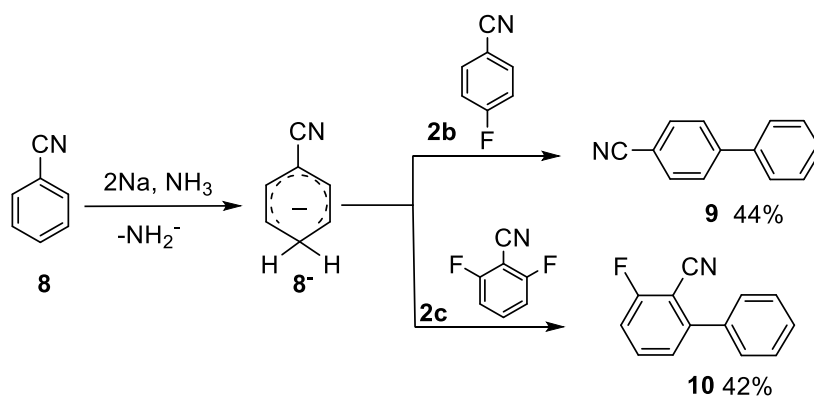


Схема 4. Арилирование фторированных бензонитрилов цианциклогексадиенильным анионом **8<sup>-</sup>**

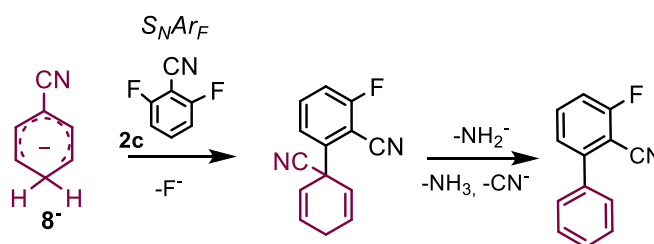


Схема 5. Циклогексадиенильный анион **8<sup>-</sup>** как ипсо-нуклеофил в реакции  $S_NAr^F$

Полученные результаты свидетельствуют о нуклеофильном характере реакционной способности циклогексадиенильных анионов типа **8<sup>-</sup>** по отношению к фторированным цианаренам и потенциальной перспективности разработки синтеза бисарилкарбонитрилов с участием цианциклогексадиенильных анионов.

**Государственное задание** «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков».

*Фундаментальные аспекты синтеза и применения гибридных наноструктур, содержащих спиновые метки.* Научное исследование было направлено на разработку подходов к синтезу, изучение свойств и структуры новых высокоспиновых систем на основе вердазильных и нитронилнитроксильных радикалов. Интерес представляли обменно-связанные системы, содержащие как вердазильный, так и нитронилнитроксильный фрагменты и выявление влияния структуры мостикового фрагмента на магнитные свойства дирадикалов. В качестве базовых структур использовались йодсодержащие 3-оксовердазилы **1-3** (Схема 1).

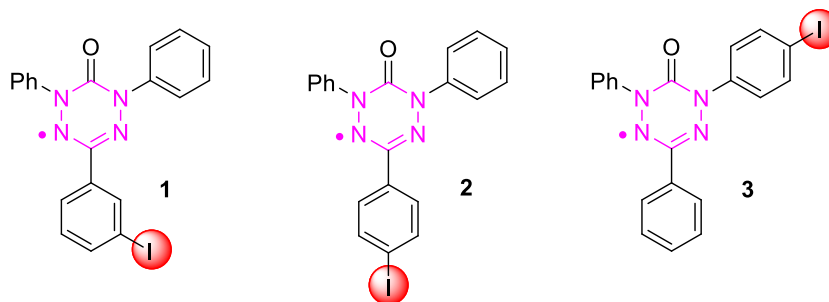


Схема 1. Йодсодержащие 3-оксовердазилы **1-3**.



Йод-замещенные радикалы **1-3** были использованы в качестве исходных субстратов для реакций Pd-катализируемого кросс-сочетания. Реакция радикалов **1-3** (1 экв.) и комплекса золота (I)  $\text{PPh}_3\text{AuNN}$  (1.5 экв.) в ДМФА при 70 °С в присутствии  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10 mol%) приводила к новым бирадикалам **4-6** (Схема 2).

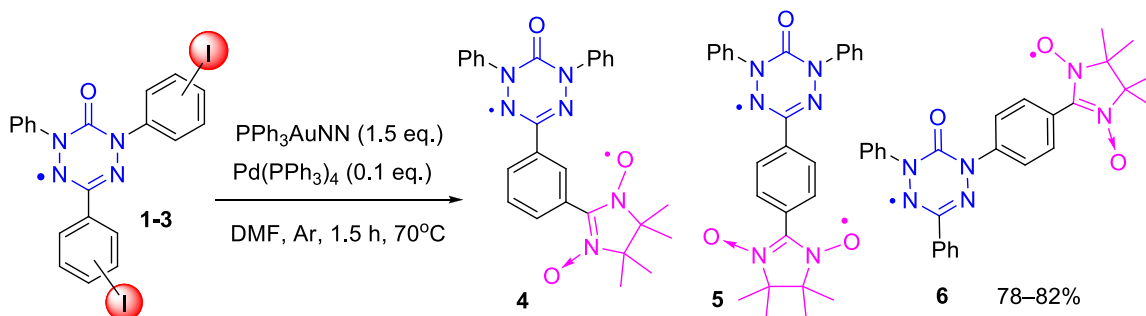


Схема 2. Реакция кросс-сочетания йод-вердазилов **1-3** с  $\text{PPh}_3\text{AuNN}$ .

Синтезированные дирадикалы **4-6** удалось выделить в виде качественных кристаллов при медленном испарении из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -гептан (2:1) или ацетон-гептан (1÷2:1) при  $\sim -5^\circ\text{C}$ . Молекулярная и кристаллическая структура вердазил-нитронилнитроксильных дирадикалов **4-6** установлена методом рентгеноструктурного анализа (Рис.1).

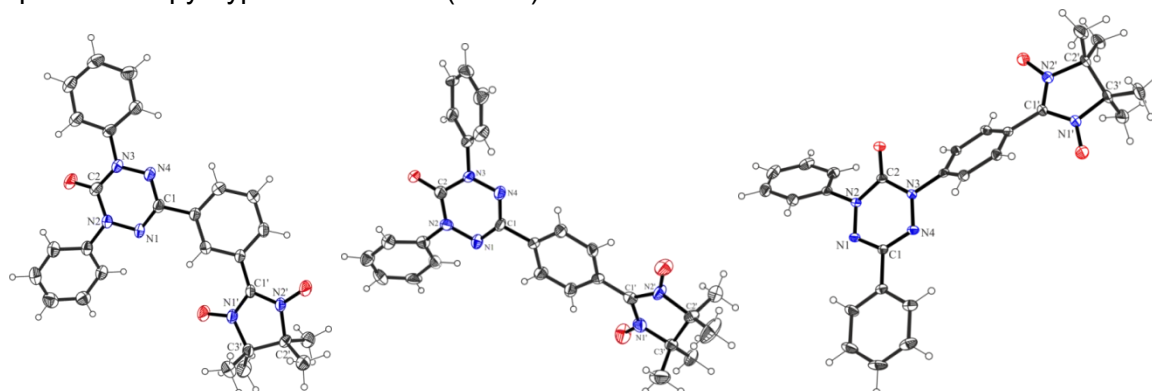


Рис. 1. Геометрия молекул **4-6** в кристалле.

Дирадикальная природа полученных соединений **4-6** была подтверждена наличием “запрещенного” перехода ( $\Delta Ms = 2$ ) в половинном поле в спектрах ЭПР (см. Рис. 2, на примере дирадикала **6**).

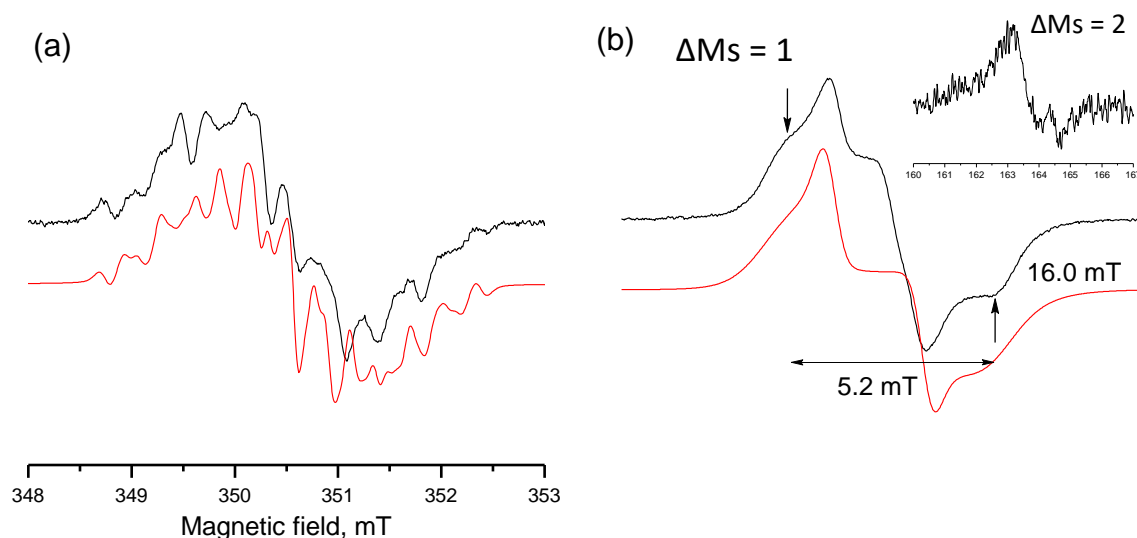


Рис. 2. Спектр ЭПР **6** записан в разбавленном обескислороженном толуоле: (а) **6** при 295 К; (б) **6** при 130 К. Черная линия – экспериментальные данные, красная линия – симуляция.

Была исследована термическая стабильность триплетного дирадикала **6** методом термогравиметрического анализа (TGA/DSC). Результаты показали, что дирадикал **6** стабилен в атмосфере инертного газа (He) вплоть до 195,5 °С, при температуре выше 195,5 °С начинается термическое разложение соединения.

Было показано, что для дирадикалов **4-6** значения  $\mu_{\text{эфф}}$  при 300 К соответствуют теоретическому значению 2.45  $\mu\text{В}$  для двух невзаимодействующих парамагнитных центров со спинами  $S = 1/2$  при  $g$ -факторе равном 2. Для вердазильных дирадикалов **4** и **5** наблюдалось уменьшение  $\mu_{\text{эфф}}$  при понижении температуры, что указывало на доминирование антиферромагнитных обменных взаимодействий между спинами парамагнитных центров. Анализ экспериментальных зависимостей  $\mu_{\text{эфф}}(T)$  с использованием выражения для обменно-связанного димера (спин-Гамильтониан  $H = -2J \cdot S_1 S_2$ ) позволял оценить значения параметров обменного взаимодействия  $J$ :  $-3.3 \text{ см}^{-1}$  для **4** и  $-30.5 \text{ см}^{-1}$  для **5** (Рис. 6). Для **6** при понижении температуры наблюдалось увеличение  $\mu_{\text{эфф}}$ , что указывало на наличие достаточно сильных ферромагнитных обменных взаимодействий. Уменьшение  $\mu_{\text{эфф}}$  ниже 50 К обусловлено более слабыми межмолекулярными обменными взаимодействиями антиферромагнитного характера. Анализ экспериментальной зависимости  $\mu_{\text{эфф}}(T)$  проводили с использованием выражения для обменно-связанного димера (спин-Гамильтониан  $H = -2J \cdot S_1 S_2$ ) с учетом межмолекулярных обменных взаимодействий  $zJ'$  в приближении молекулярного поля. Оптимальные значения параметров  $g$ ,  $J$  и  $zJ'$  составляли 1.81, 90.7  $\text{см}^{-1}$  и 0.64  $\text{см}^{-1}$ , соответственно (Рис. 3).

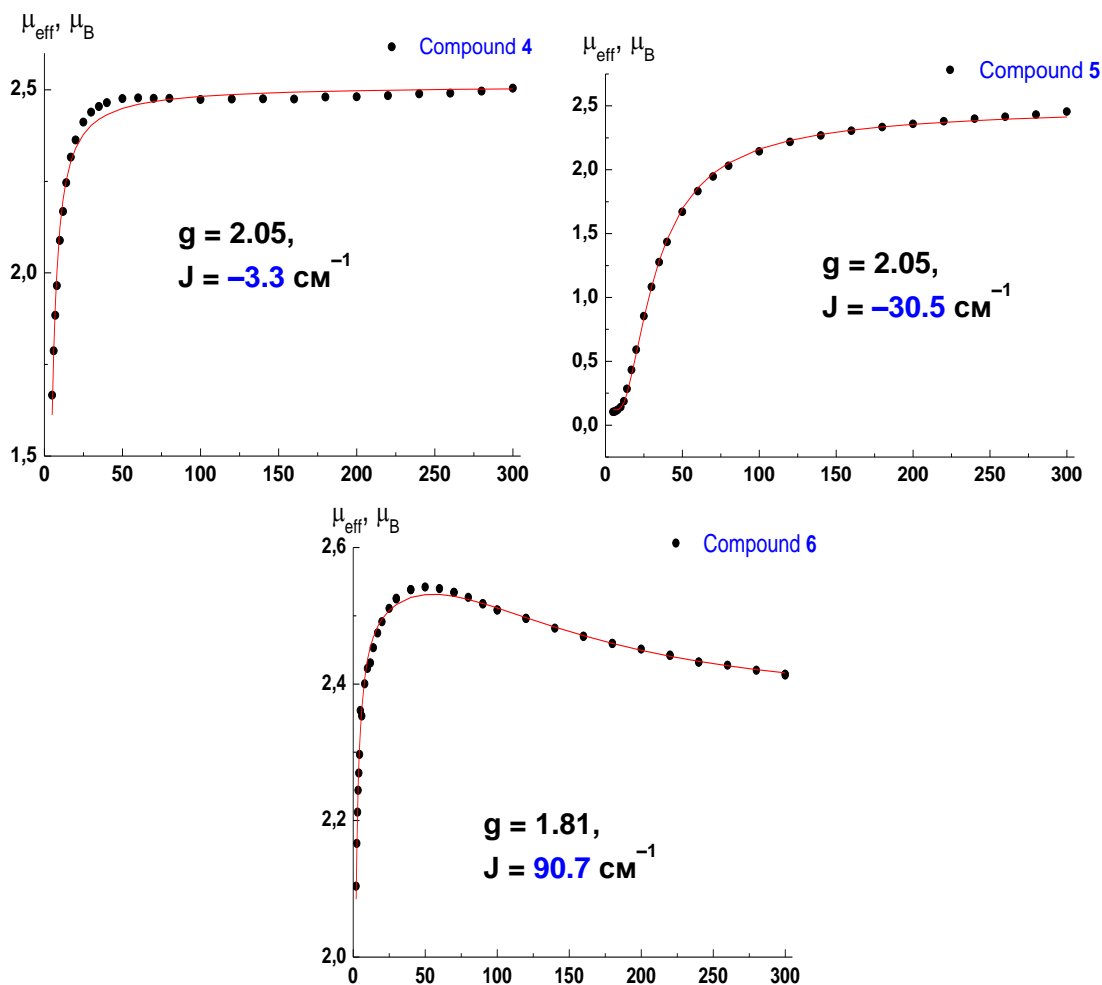


Рис. 3. Данные магнитных измерений дирадикалов 4-6.

Таким образом, впервые получены вердазил-нитронилнитроксильные дирадикалы путем реакции кросс-сочетания йод-вердазильных радикалов **1-3** с парамагнитным Au(I)-комплексом 2-имидазолин-3-оксид-1-оксила. Установлена молекулярная и кристаллическая структура полученных дирадикалов. Показано, что в соединении **6** представляет собой новый кинетически устойчивый триплетный дирадикал.

**Грант РФФ 18-13-00173** «Графеновые наноструктуры, функционализированные стабильными радикальными группами»

Руководитель проекта – д.х.н. Третьяков Евгений Викторович

Ключевым этапом в синтезе графеновых нанолент служила полимеризация ацетиленил-замещенных циклопентадиенонов **CPD** по Дильсу-Альдеру. В работе циклопентадиеноны типа **CPD** получали путем конденсации  $\alpha$ -дикетона **DK** с 1,3-дифенил-2-пропанонами **1a,b** в присутствии KOH с последующим удалением защитной группировки при ацетиленовом фрагменте действием TBAF (Схема 1).

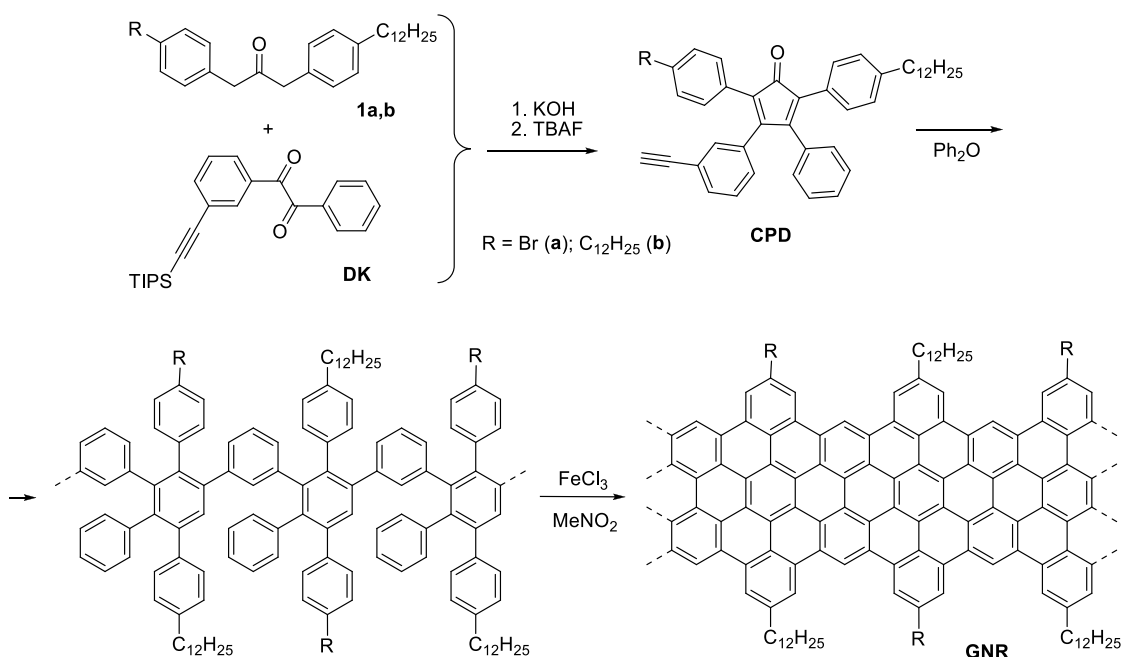


Схема 1. Синтез графеновой нано-ленты **GNR** из циклопентадиенона **CPD** (TIPS = – Si(*i*-Pr)<sub>3</sub>, TBAF = фторид тетрабутиламмония).

Описанный в литературе способ синтеза **1a** заключается во взаимодействии дибромидов **2** с циклопентадиеном C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>ZnBr в присутствии Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> [M. Slota, A. Keerthi, W. K. Myers, E. Tretyakov, M. Baumgarten, A. Ardavan, H. Sadeghi, C. J. Lambert, A. Narita, K. Müllen, L. Bogani, *Nature*, 2018, **557**, 691]. Опыт применения данного способа в НИОХ СО РАН показал, что он подчас плохо-воспроизводим и, кроме того, выходы продуктов моно- или диалкилирования сильно зависят от физической формы используемого цинка, состава микропримесей, а также способа его активации – фактически удаления оксидной пленки с поверхности. Поскольку наработка **1a** и его аналогов необходима для получения различных, в том числе функционально-замещенных графеновых нанолент, в рамках настоящего исследования мы сконцентрировались на разработке надежного способа синтеза 1,3-дифенил-2-пропанонов **1a,b**.

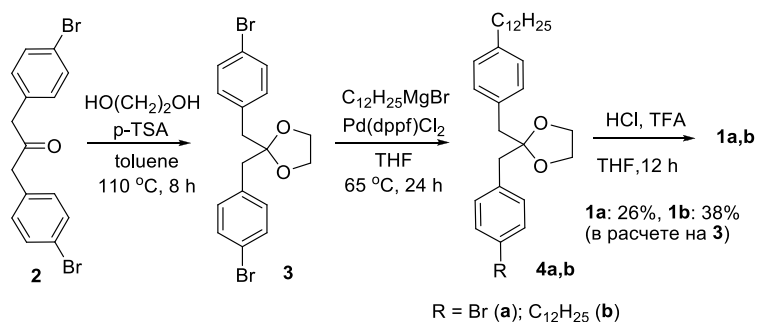


Схема 2. Синтез 1,3-дифенил-2-пропанонов **1a,b** (*p*-TSA = *para*-толуолсульфоновая кислота, TFA = трифторуксусная кислота).

Было показано, что таковым способом служит трех-стадийный синтез, включающий в себя защиту кето-группы взаимодействием **2** с этиленгликолем в

присутствии *p*-TSA, затем палладий-катализируемую реакцию кросс-сочетания диоксолана **3** с додецилмагнийбромидом с образованием в зависимости от соотношения реагентов моно- или диалкилпроизводных **4a,b** и их гидролиз действием HCl и TFA (Схема 2).

Таким образом, разработан подход, дающий возможность воспроизводимо получать целевые пропаноны **1a,b** с выходами 26 и 38%, соответственно, в расчете на дибромид **3**, что позволяет проводить наработку моноалкил- **1a** и диалкилпроизводного **1b** в количествах, необходимых для последующих экспериментов. Более того, данный способ может быть адаптирован с целью получения несимметрично-замещенных кетонов **1**, что открывает пути получения функциональных производных графеновых нанолент.

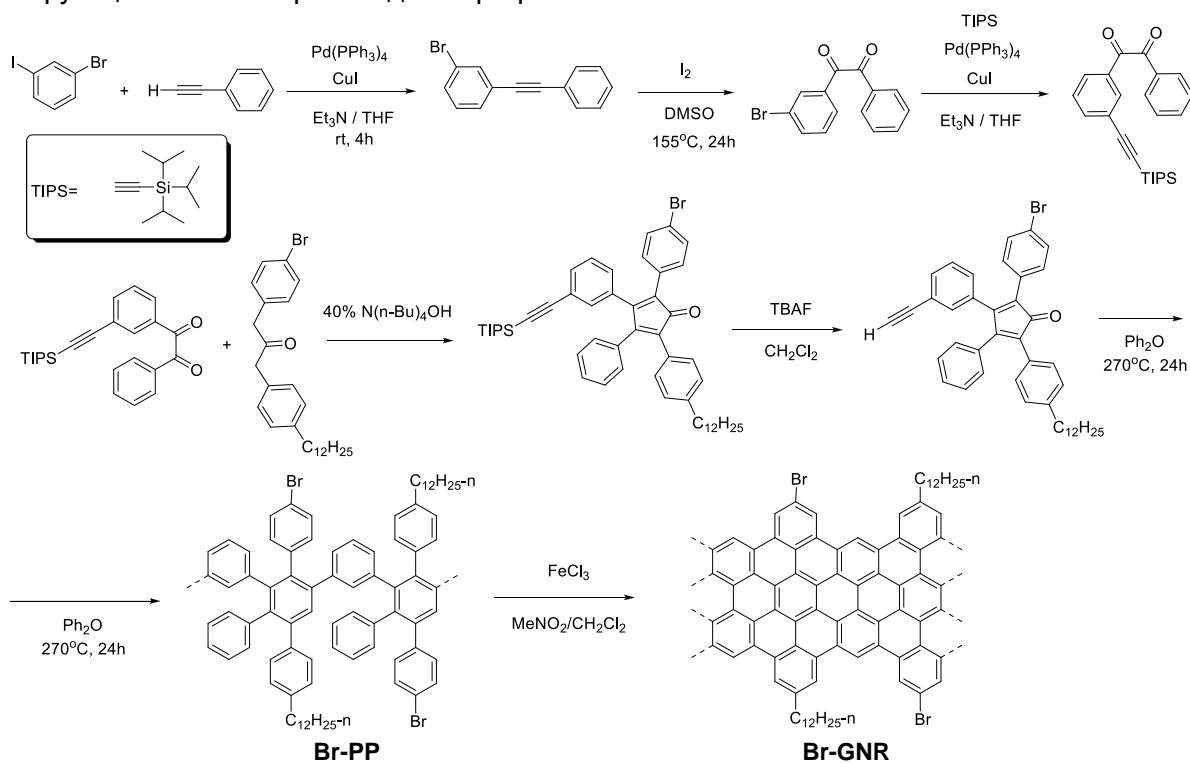


Схема 3. Полный синтез полимера **Br-PP** и графеновой наноленты **Br-GNR**.

Нарботка новым способом пропанона **1a** позволила получить в достаточных количествах **CPD** (~500 мг), который далее вовлекали в полимеризацию по Дильсу–Альдеру и получали полимер **Br-PP** со средней молекулярной массой ~ 1.4·10<sup>5</sup> г/моль. Окислительное циклодегидрирование полимера приводила к образованию малорастворимого соединения – графеновой наноленты **Br-GNR** со средней длиной около 105 нм. Вся реализованная цепочка превращений показана на Схеме 3.

С целью последующей функционализации графеновых нанолент парамагнитными группировками был выполнен синтез нескольких органических радикалов или их восстановленных форм: нитронилнитроксил-содержащего комплекса золота(I), 4-этинилфенилзамещенного нитронилнитроксила, ацетиленового производного нитроксила пирролинового ряда, а также двух производных бороновых кислот, несущих ди-*трет*-бутилфенольную или 3-имидазолин-*N*-окисьную группу (Схема 4).

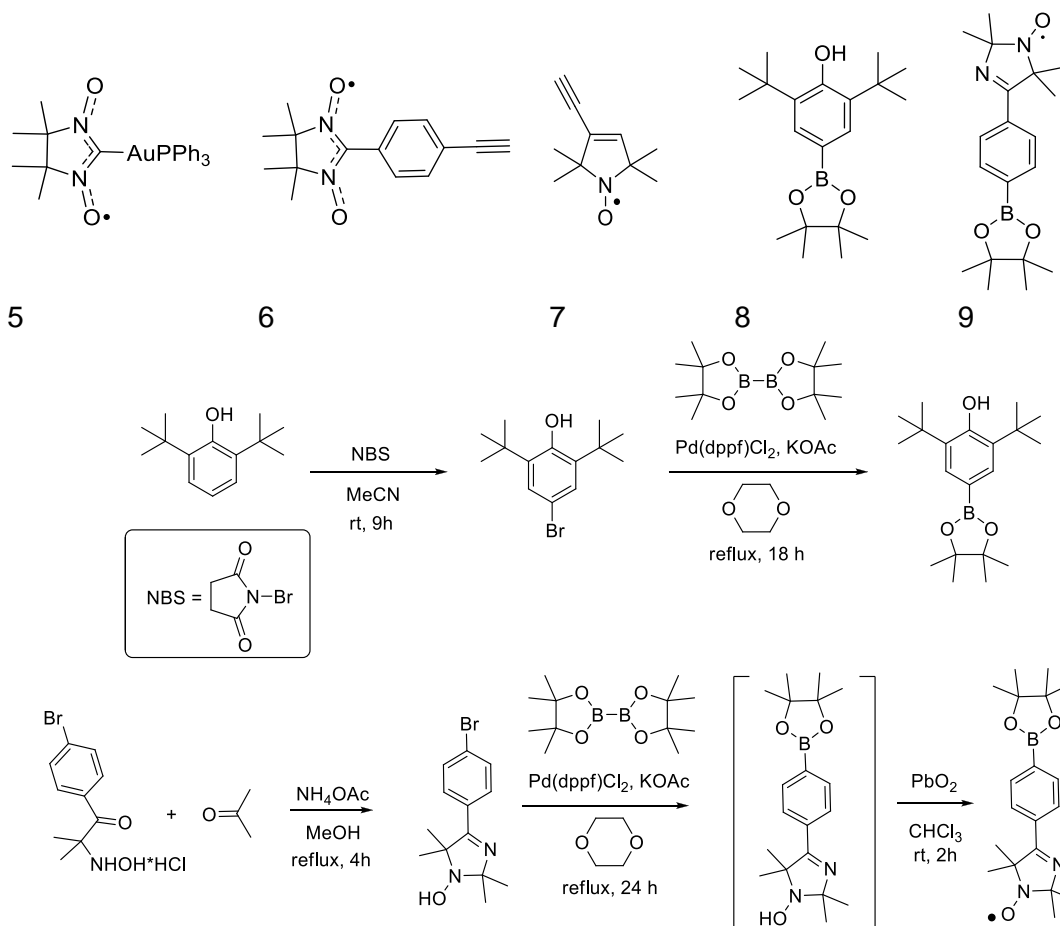


Схема 4. Синтез ди-*tert*-бутилфенола **8** и 3-имидазолин-*N*-оксида **9**.

Было показано, что взаимодействие **Br-GNR** с пирролин-*N*-оксидом **7** при 55 °С в течение 5 суток приводило к образованию устойчивого высокоспинового соединения **R<sup>7</sup>-GNR** (Схема 5).

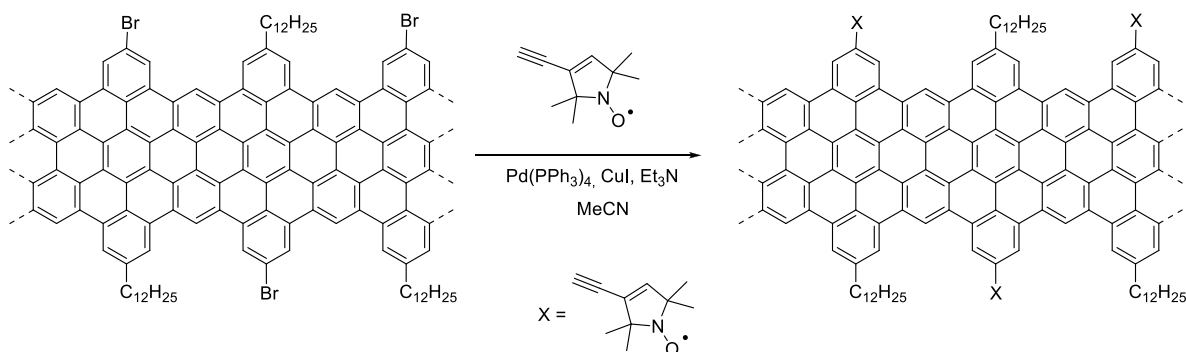


Схема 5. Синтез графеновой наноленты **R<sup>7</sup>-GNR**.

По аналогичной схеме была получена спин-меченая графеновая нанолента **R<sup>9</sup>-GNR** (Схема 6). В данном случае реакцию кросс сочетания **Br-GNR** с **9** проводили при 100 °С в течение 5 суток. Синтезированные парамагнитные наноленты **R<sup>7</sup>-GNR** и **R<sup>9</sup>-GNR** устойчивы при обычных условиях и длительном хранении.

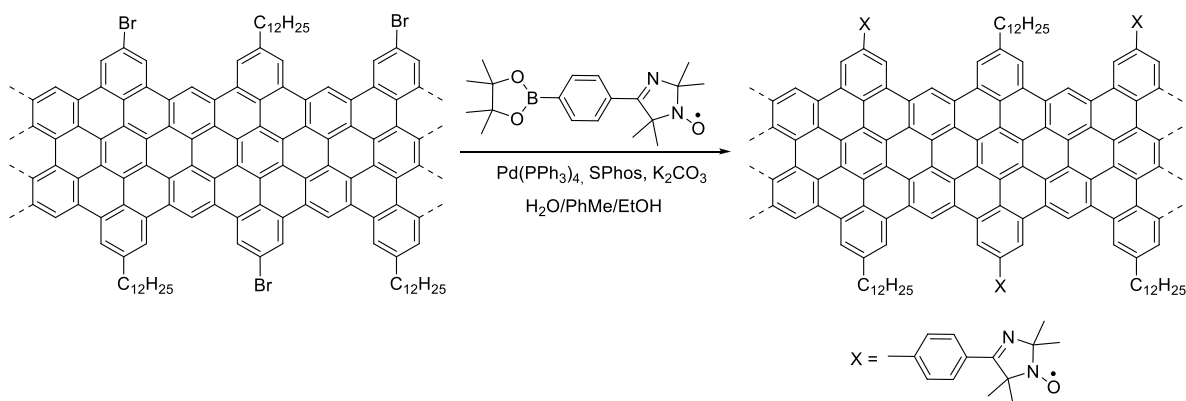


Схема 6. Синтез графеновой наноленты **R<sup>9</sup>-GNR**.

Синтез производных гексабензокоронена включал в себя получение ключевых предшественников:  $\alpha$ -дикетона (Схема 7), должным образом замещенных толанов (Схема 8), а также упомянутого ранее диалкилпроизводного **1b** (Схема 2). Много усилий было потрачено на отработку стадий алкилирования додецил-магнийбромидом, которые в присутствии  $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$  давали сильно осмоленные реакционной смеси. Решило проблему использование  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ ; в присутствии данного катализатора реакции протекали гладко и давали искомые продукты с выходами 40–60%.

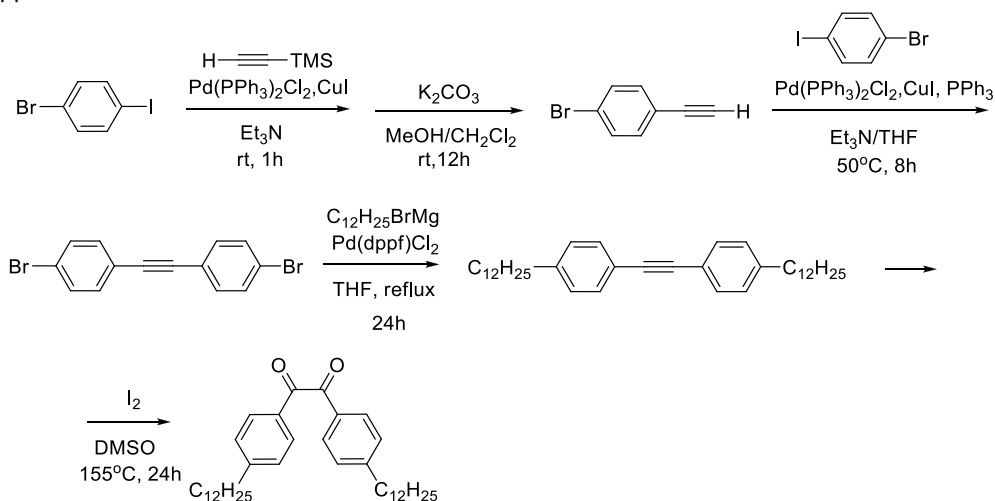


Схема 7. Синтез алкилированных дифенилдикетонов.

На следующем этапе  $\alpha$ -дикетон конденсировали в присутствии  $\text{KOH}$  с замещенными 1,3-дифенилацетонами, что давало тетраарилциклопентадиеноны с выходами до 55% (Схема 9). Полученные тетраарилциклопентадиеноны вводили в реакцию Дильса-Альдера с дифенилацетиленами в кипящем дифениловом эфире, что приводило к образованию гексафенилбензолов, в том числе и фторированных, с выходами 60–65% (Схема 9). Дибромпроизводное успешно введено в реакцию кросс-сочетания с образованием замещенного феноксильными группами гексафенилбензола (Схема 10).

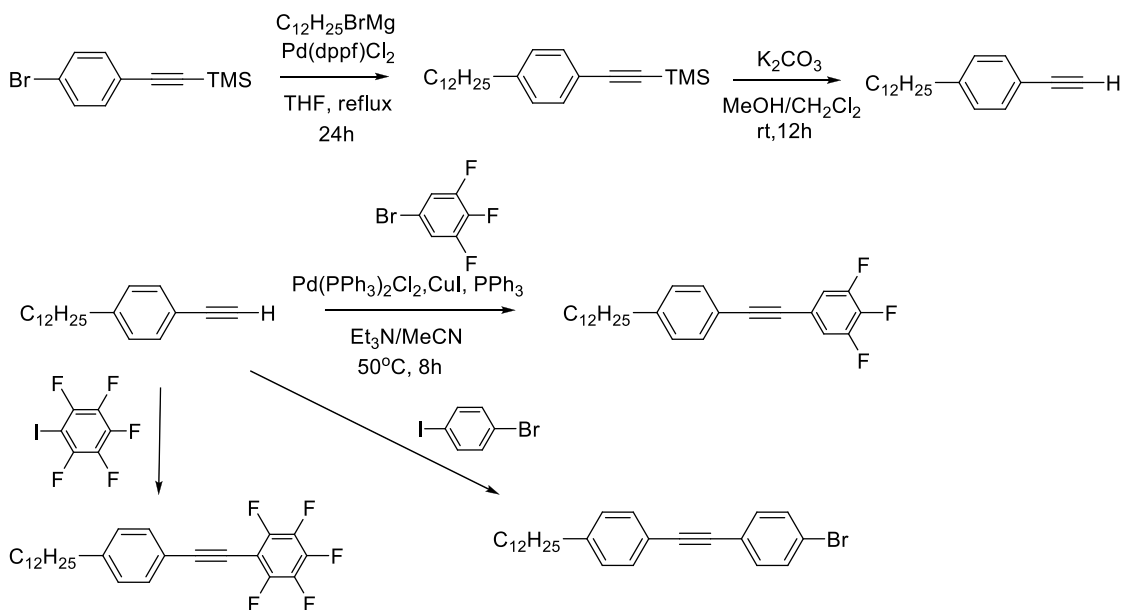


Схема 8. Синтез замещенных толанов.

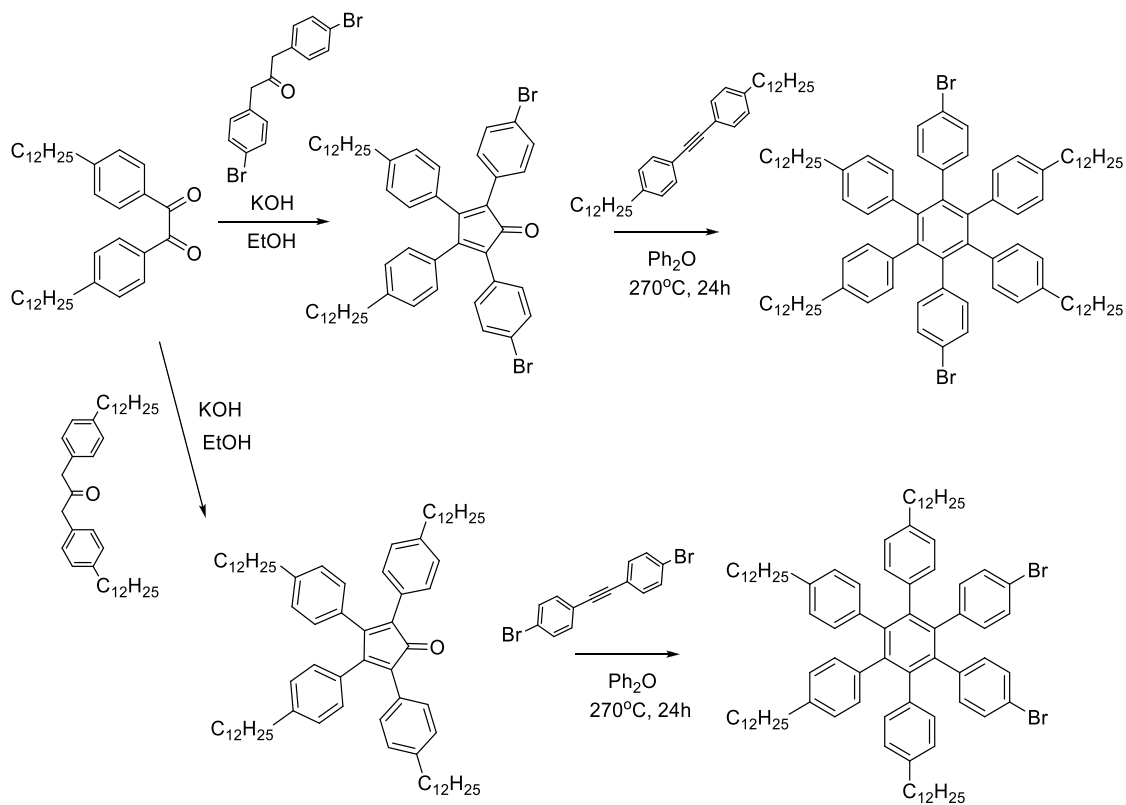


Схема 9. Синтез бромзамещенных алкилированных гексафенилбензолов.



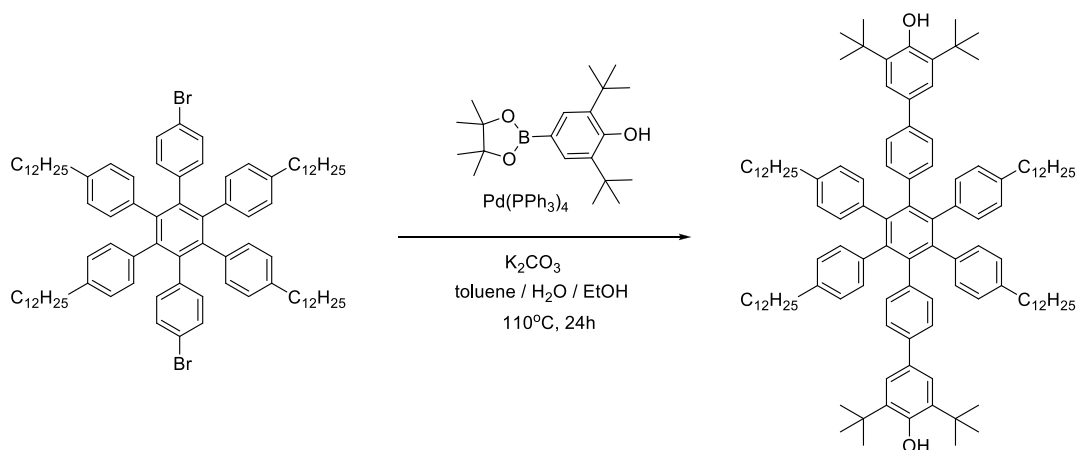


Схема 10. Кросс-сочетание дибромзамещенного гексафенилбензола с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(4,4,4,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)фенолом.

Таким образом, получил дальнейшее развитие подход к получению устойчивых магнитноактивных графеновых наноструктур, основанный на функционализации краев графеновых наноструктур радикальными группировками. Оптимизированы в отношении выхода стадии алкилирования бром-производных додецил-магнийбромидом. Получены новые высокоспиновые графеновые наноленты с высоким содержанием радикальных группировок и предшественники магнитноактивных гексабензокороненов.

**Грант РФФИ 19-53-53003** «Синтез полифторированных бензоаннелированных гетероциклов на основе циклизации с диоксидом углерода»

Руководитель проекта – к.х.н. Политанская Лариса Владимировна

Были получены полифторированные производные 4-гидрокси-3-фенилхинолин-2(1H)-она путем циклизации фторированных *о*-алкиниланилинов с диоксидом углерода в присутствии DBU и каталитического количества AgNO<sub>3</sub>.

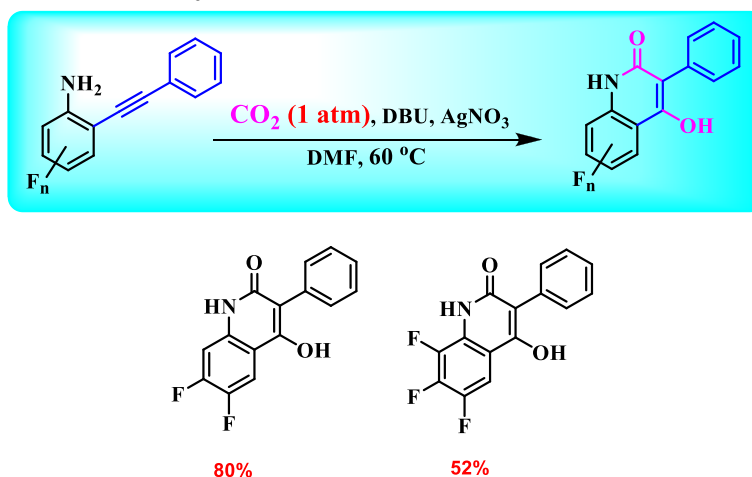


Схема 1. Получение полифторированных 4-гидрокси-3-фенилхинолин-2(1H)-онов путем гетероциклизации *о*-алкиниланилинов с углекислым газом.

Были осуществлены превращения широкого круга фторированных фенолов в иод-производные под действием кристаллического йода в присутствии NaHCO<sub>3</sub> в

водной среде. Использование этой простой и удобной иодирующей системы позволило получить с хорошими выходами целый ряд ценных полифторированных *o*-иодфенолов, являющихся базовыми предшественниками *O*-гетероциклов. При этом впервые был синтезирован тетрафторидфенол (Схема 2).

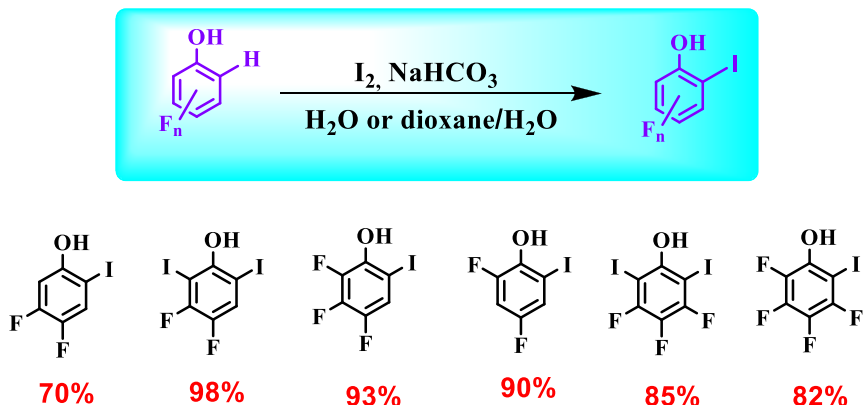


Схема 2. Получение фторированных иодфенолов.

Было исследовано поведение фторированных иодфенолов в реакциях кросс-сочетания с такими терминальными алкинами как Ph- и *n*-Bu-ацетилены в присутствии Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mol%), CuI (10 mol%) и Et<sub>3</sub>N в растворе ацетонитрила. Установлено, что в этих реакционных условиях в атмосфере аргона при комнатной температуре *o*-иодфенолы гладко трансформируются в соответствующие бензофураны с высокими выходами (Схема 3).

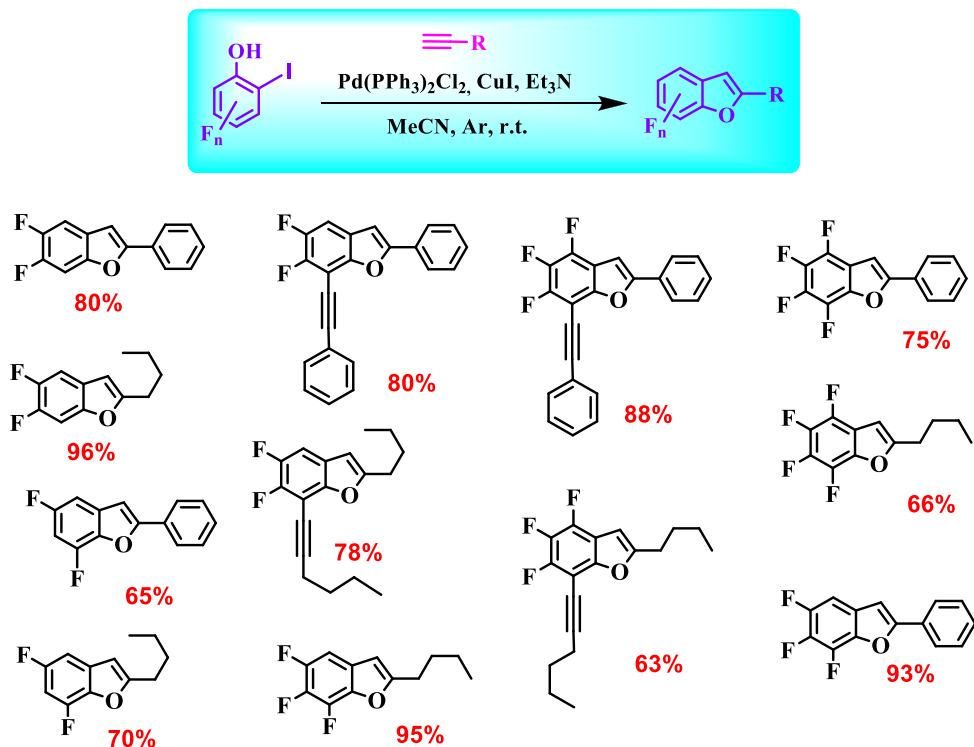


Схема 3. Получение фторированных бензофуранов.

Были изучены реакции фторированных иодфенолов с триметилсилил ацетиленом. Было обнаружено, что образующиеся в реакции фторированные

силильные производные этинилфенолов являются чрезвычайно летучими соединениями, поэтому выходы целевых продуктов не высоки. Кроме того, в ряде случаев наблюдается протекание побочных превращений (Схема 4). По этим причинам было принято решение в качестве предшественников *o*-гидроксиацетофенонов получить не TMS-, а TIPS-производные фторированных этинилфенолов, как обладающие большим молекулярным весом и меньшей летучестью по сравнению с их более распространенными аналогами (TMS – триметилсилан; TIPS – триизопропилсилан).

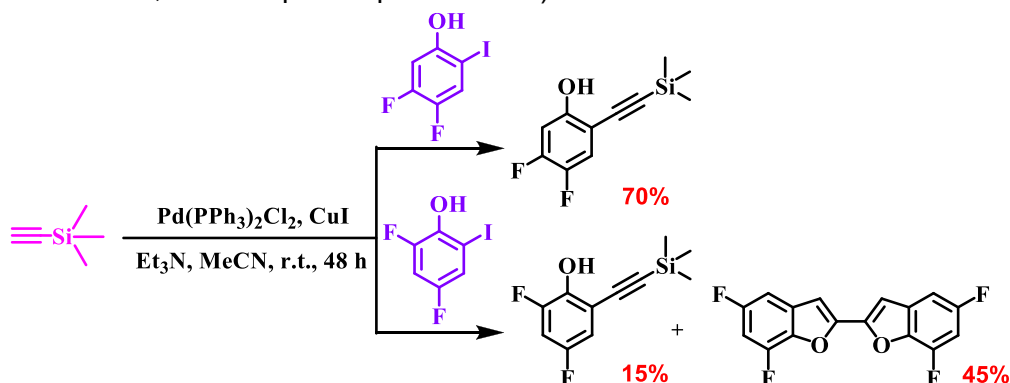


Схема 4. Взаимодействие дифториодфенолов с триметил-силилацетиленом.

В соответствии с этим был синтезирован представительный ряд фторированных TIPS-этинилфенолов путем взаимодействия иодфенолов с TIPS-ацетиленом в условиях реакции Сонагошира. (Схема 5). Получено 8 новых представителей этого класса соединений с выходами 65–98%.

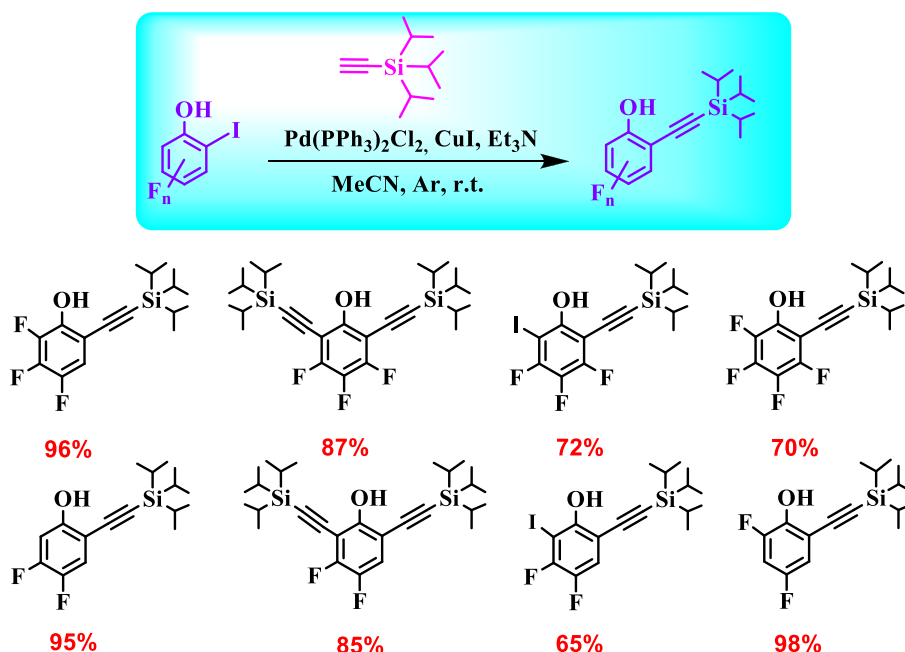


Схема 5. Получение фторированных TIPS-этинилфенолов.

Полученные фторированные TIPS-производные этинилфенолов были вовлечены в реакцию гидратации тройной связи под действием моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты ( $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) в этиловом спирте при температуре 150

°C, что привело к образованию *o*-гидроксиацетофенонов с высокими выходами (Схема 6). Установлено, что в ходе данной реакции, протекающей в кислой среде, присутствующие в соединениях атомы иода частично подвергаются ароматическому электрофильному замещению атомом водорода. При этом скорость данного процесса была значительно выше в случае наличия в структуре соединения атома фтора в *l*-положении к реакционному центру (Схемы 7 и 8).

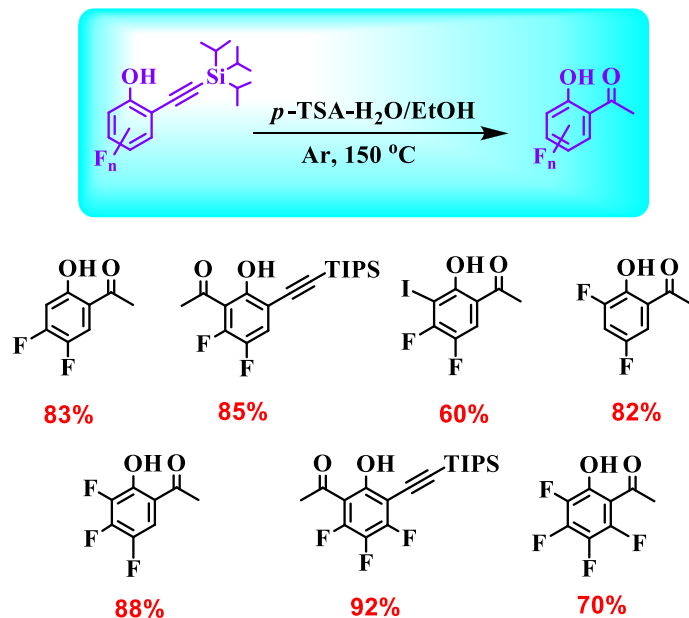


Схема 6. Получение фторированных *o*-гидроксиацетофенонов.

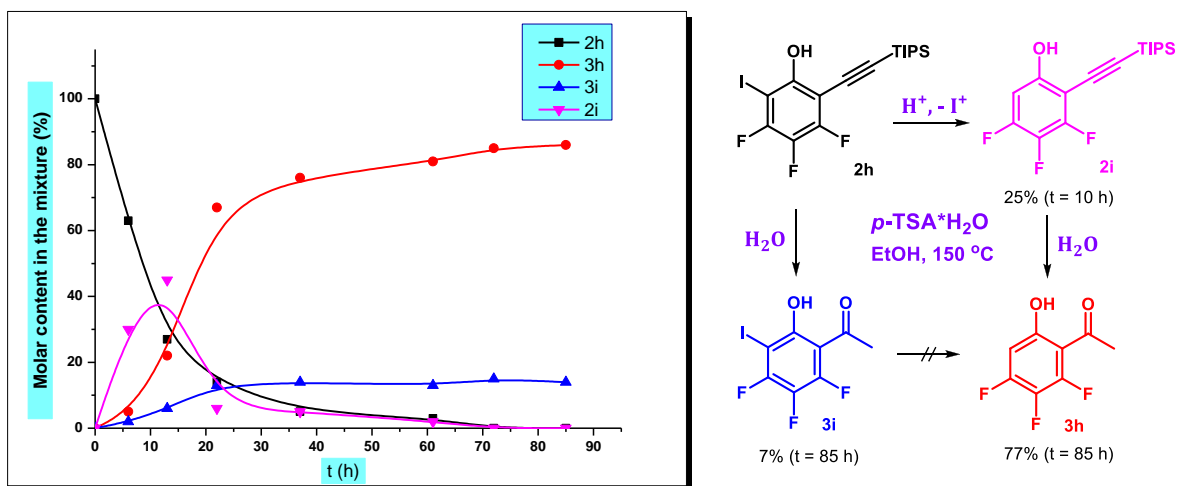


Схема 7. Трансформации трифторированных TIPS-этинилфенолов под действием  $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$  в EtOH при 150 °C.

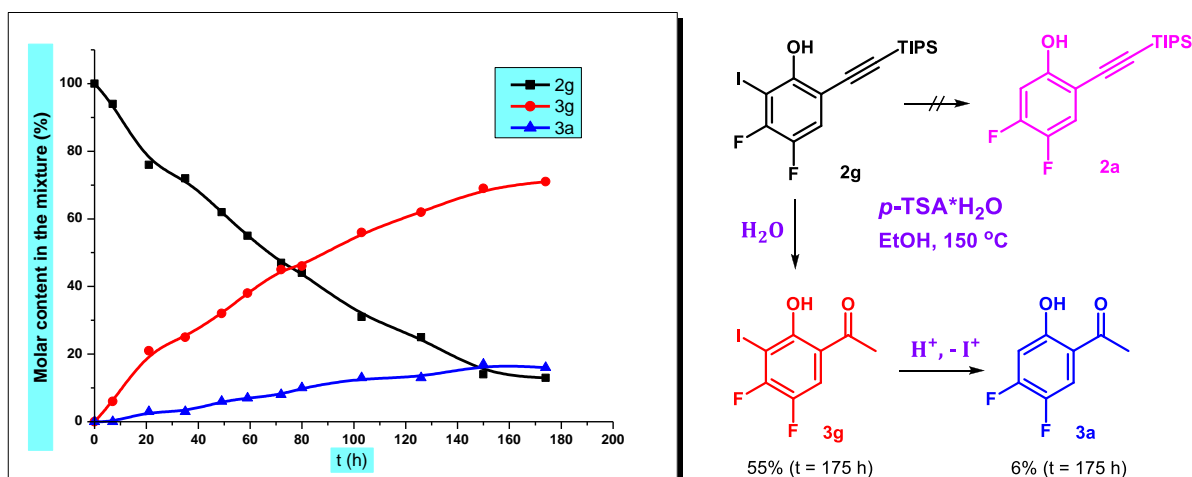


Схема 8. Трансформации дифторированных TIPS-этинилфенолов под действием  $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$  в EtOH при 150 °С.

Синтезированные фторированные *o*-гидроксиацетофеноны являются универсальными синтонами, использование которых для получения бензоаннелированных *O*-гетероциклов не ограничивается одними лишь реакциями циклизации с диоксидом углерода. Так нами продемонстрирована возможность использования фторированных *o*-гидроксиацетофенонов, а также их предшественников – TIPS-этинилфенолов, для синтеза 3-бензилиден-2-арил-хроман-4-онов путем взаимодействия с *p*-фторбензальдегидом в присутствии  $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{MgSO}_4$  в толуоле при температуре 150 °С (Схема 9).

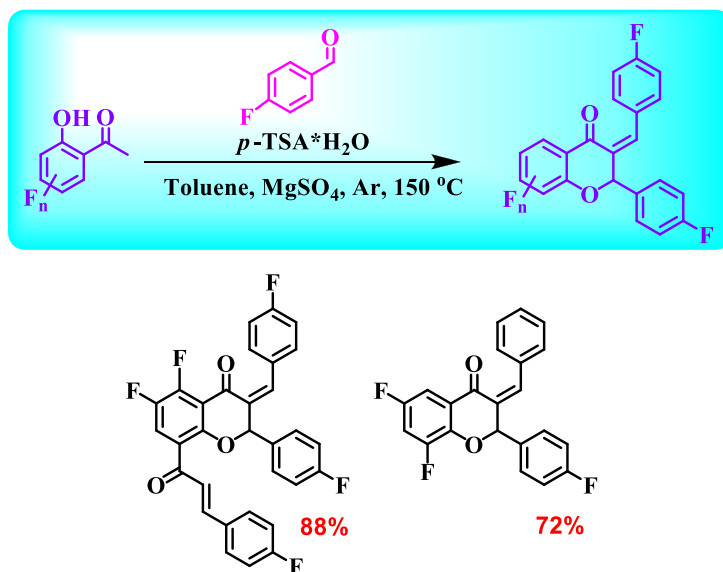


Схема 9. Получение фторированных 3-бензилиден-2-арил-хроман-4-онов

**Грант РФФИ 18-33-00132** «Новые подходы к функционализированным цианбисаренам - универсальным предшественникам в дизайне новых материалов (LC, OLED, MOF, PC)»

Руководитель проекта – к.х.н. Пешков Роман Юрьевич

В продолжение исследования реакционной способности и синтетических приложений дианиона терефталонитрила (ДА) как реагента пара-цианарилации нейтральных ароматических нитрилов изучена взаимодействие этой анионной формы с ди- и трифторированными бензонитрилами. Реакции ДА с 3,4-дифтор- и 2,4-дифторбензонитрилами привели к 2-фтор-4,4'- и 3-фтор-4,4'-дициандифенилам соответственно. Взаимодействие с 2,6-дифторбензонитрилом приводит к 3,5-дифтор-4,4'-дициандифенилу, с 2,3-дифторбензонитрилом – к 6-фтор-2,4'-дициандифенилу.

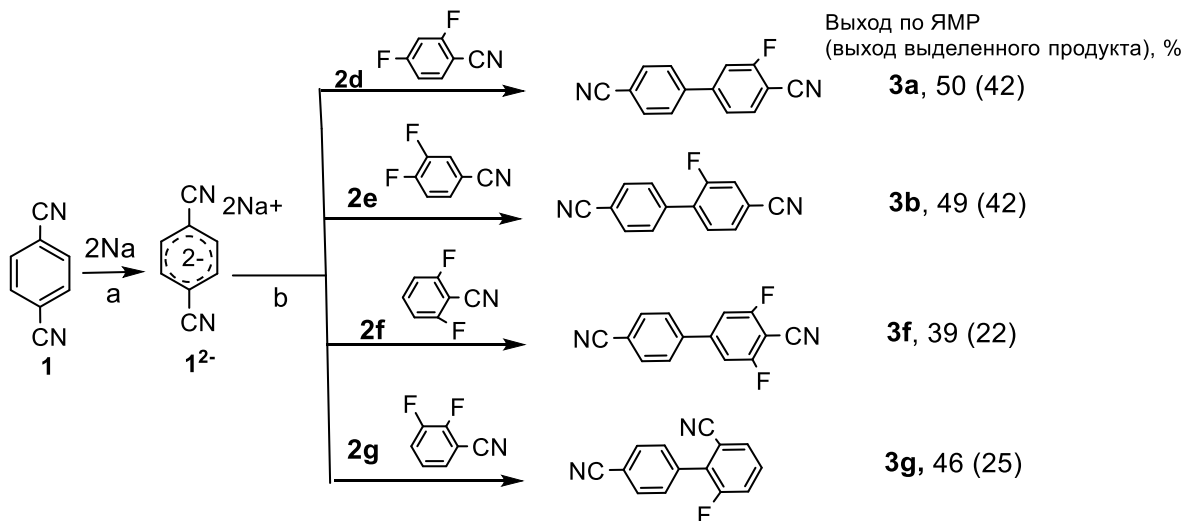


Схема 1. Основные продукты взаимодействия ДА с дифторбензонитрилами.

Строение продуктов реакций ДА с 3,4-дифтор-, 2,4- и 2,6-дифторбензонитрилами отвечает связыванию *ипсо*-положения дианиона 1<sup>2-</sup> и *пара*-положения фторированного субстрата, что наблюдалось ранее в реакциях ДА с монофторбензонитрилами. Подобная ориентация, согласуется со строением ОНЭ анион-радикалов этих бензонитрилов. Однако, продукт реакции ДА с 2,3-дифторбензонитрилом отвечает цианфенилированию фторированного бензонитрила по *орто*-положению. Это направление согласуется с ориентацией реакций, протекающих по механизму  $S_NAr_f$ , и в меньшей степени со строением соответствующего анион-радикала. Например, аминирование [Renhoweetal. *J. Med. Chem.* **2009**, 52 (2), 278] и арилоксилирование [Eastmondetal. *NewJ. Chem.* **2001**, 25, 385] 2,3-дифторбензонитрила **ориентировано** именно по положению 2. В целом, установленная ориентация цианфенилирования зависит от конкретного фторированного субстрата и может быть связана как с реализацией механизма *ET* с последующей внутриклеточной рекомбинацией, так и с ориентацией, наблюдающейся в реакциях фторированных бензонитрилов с углеродцентрированными и гетероатомными нуклеофилами, протекающих по механизму  $S_NAr_f$ . Этот результат следует рассматривать как указание на двойственный (восстановительный и нуклеофильный) характер реакционной способности дианиона 1<sup>2-</sup> по отношению к фторированным бензонитрилам.

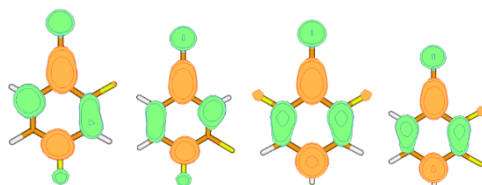


Рис. 1. Структура ОНЭ анион-радикалов бензонитрилов 2,4-, 3,4-, 2,6 и 2,3-дифторбензонитрилов (DFT B3LYP/6-31+G(d), US GAMESS).

Взаимодействие ДА с трифторбензонитрилами оказалось менее значимым. В основном получены реакционные смеси, содержащие несколько продуктов циандифенильной структуры с низкими выходами (суммарно 10–20%). Наиболее результативной оказалась реакция дианиона **1<sup>2-</sup>** с 2,3,6-трифторбензонитрилом. Основными компонентами реакционной смеси, помимо исходного терефталонитрила (47%), являются 2-(4-цианфенил)-3,6-дифторбензонитрил (11%) и 2-фенил-3,6-дифторбензонитрил (21%, Схема 2). Структура продукта **2** соответствует замещению орто-атома фтора в 2,3,6-трифторбензонитриле (подобная ориентация реализовалась в реакции ДА с 2,3-дифторбензонитрилом). Появление моноциандифенила **3**, вероятно, связано с восстановлением первоначально образующегося дициандифенила **2** дианионом и последующими процессами протонирования и децианирования.

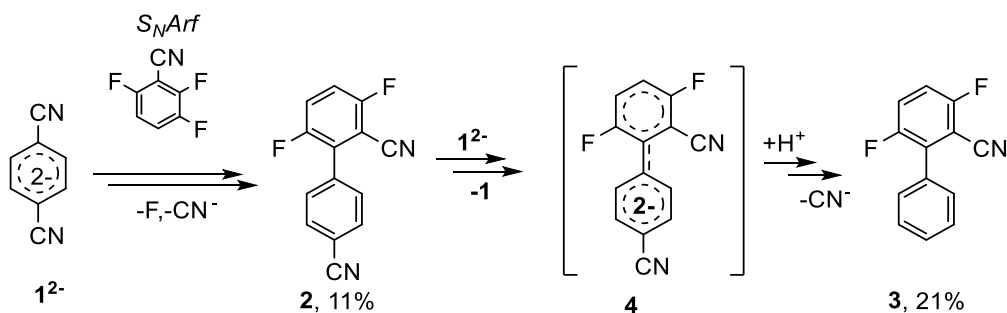


Схема 2. Взаимодействие дианиона терефталонитрила с 2,3,6-трифторбензонитрилом, вероятный путь образования моноциандифенила **4h**.

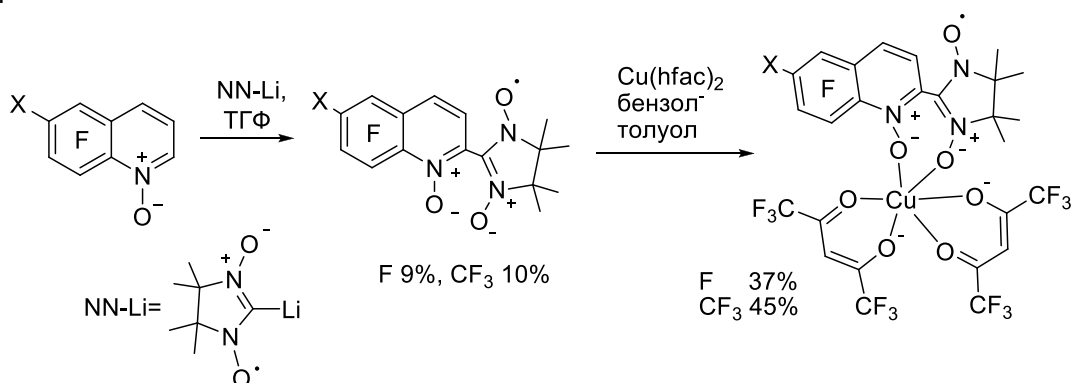
Причина понижения селективности реакций ДА с трифторбензонитрилами, по-видимому, заключается в повышении вклада превращений, протекающих с переносом электрона, в конкуренции с  $S_NAr$ . Увеличение числа атомов фтора в бензонитриле повышает его сродство к электрону и уменьшает устойчивость образующегося при переносе электрона анион-радикала. Фрагментация полифторированных анион-радикалов, очевидно, порождает образование многокомпонентных смесей продуктов.

**Грант РФФИ №18-33-00203 «мол\_а» «Разработка новых подходов к синтезу сопряженных нитроксильных радикалов»**

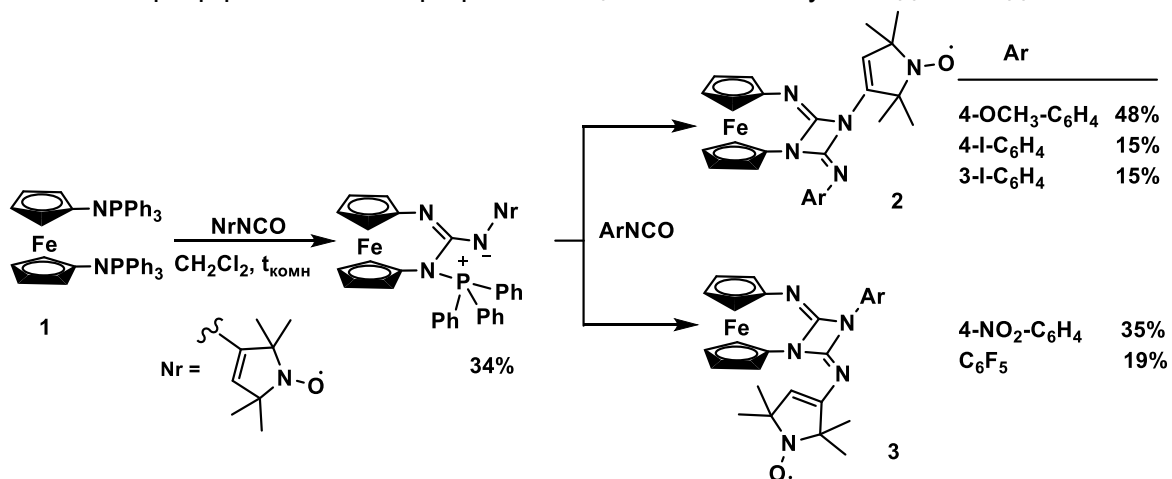
Руководитель проекта – к.х.н. Гурская Лариса Юрьевна

С целью расширения круга доступных нитронилнитроксильных радикалов с полифтоароматическим фрагментом осуществлена реакция N-оксидов полифторированных хинолинов с LiNN в ТГФ. В результате выделены продукты замещения атома водорода в положении 2 пиридинового цикла с выходом 10%.

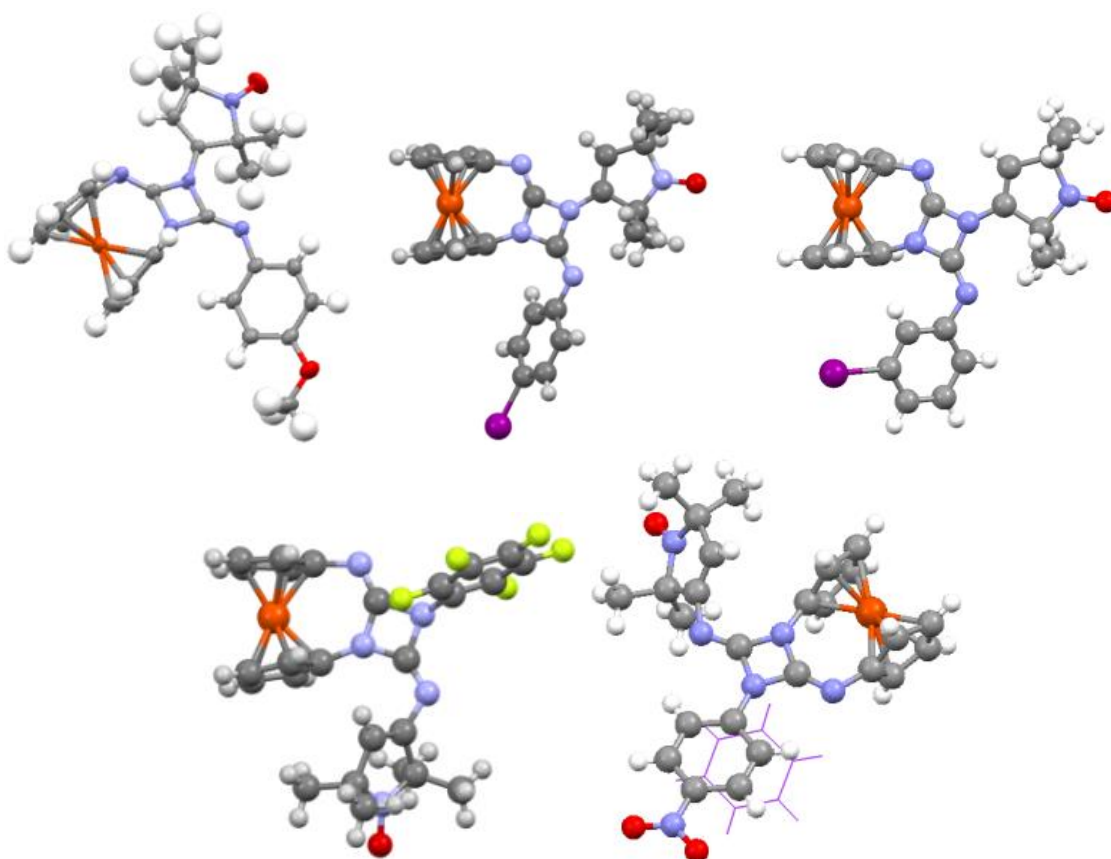
По данным PCA  $\text{Cu}(\text{hfac})_2$  и радикалы образуют комплексы 1:1, в которых атом меди координирован с атомами кислорода хинолин-N-оксильного и радикального фрагмента.



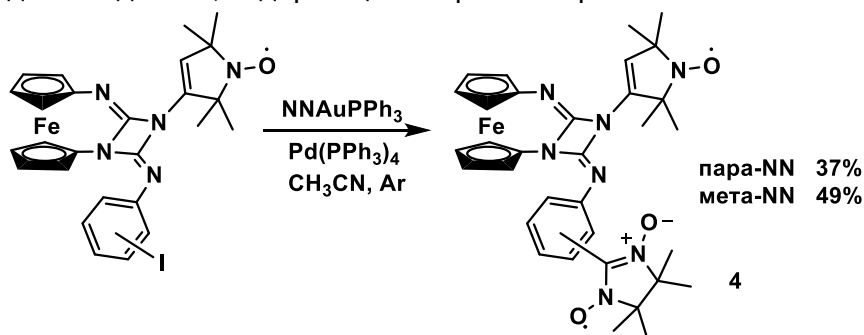
Ранее было обнаружено, что производное ферроцена **1** реагирует с двумя эквивалентами изоцианата, содержащего нитроксильную группу при комнатной температуре [L. Gurskaya, I. Bagryanskaya, E. Amosov, M. Kazantsev, L. Politanskaya, E. Zaytseva, E. Bagryanskaya, A. Chernonosov, E. Tretyakov *Tetrahedron* 74 (2018) 1942] и 4-йодфенилизотиоцианатом при кипячении в толуоле [I. Bagryanskaya, M. Fedin, D. Gorbunov, N. Gritsan, L. Gurskaya, M. Kazantsev, Y. Polienko, D. Stass, E. Tretyakov *Tetrahedron Lett.* 58 (2017) 478], приводя в результате 2+2 циклизации образующихся при этом бискарбодиимидов к получению соответствующих диазетидинов. Исследована возможность получения ферроцендиазетидинов, содержащих различные заместители при диазетидиновом гетероцикле путем вовлечения производного ферроцена **1** в последовательное взаимодействие с  $\text{NrNCO}$  и далее с  $\text{ArNCO}$ . Действительно, путем взаимодействия **1** с йод- и 4-метоксифенилизотиоцианатами получили диазетидины **2**, в структуре которых радикалсодержащий фрагмент присоединен к атому азота диазетидина, в случае же пентафторфенил- и 4-нитрофенилизотиоцианата были получены диазетидины **3**.







Образование диазетидинов с различной структурой, наблюдаемое в обсуждаемом превращении, вероятно, является следствием различия сравнительной нуклеофильной и электрофильной активности атомов азота и углерода, соответственно в каждом карбодиимидном фрагменте. Реакция кросс-сочетания полученных йодсодержащих диазетидинов с комплексом золота, содержащим нитронилнитроксильный радикал позволила получить ферроцендиазетидины **4**, содержащих нитроксилы различного типа.



**Грант РФФИ 17-53-150020** «Переключаемые магнетики на молекулярной основе»  
 Руководитель проекта – д.х.н. Третьяков Евгений Викторович

Получены комплексы Mn(II) с парамагнитными лигандами NIT(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)Im (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me, Cl). Синтез комплексов проводили в водно-спиртовой среде путем взаимодействия перхлората Mn(II) с тремя эквивалентами парамагнитного лиганда или двух эквивалентов ацетата Mn(II) с перхлоратом, тетрафторборатом

или гексафторфосфатом натрия и тремя эквивалентами парамагнитного лиганда. При использовании  $\text{NIT}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{Im}$  в первом случае по данным элементного анализа образовывались соединения состава  $[\text{Mn}(\text{NIT}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{Im})_3]\text{X}_2$ , во втором – комплексы состава  $\{[\text{Mn}^{II}_2(\text{NIT}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{Im})_3]\text{X}\}_n$ . Все они представляют собой устойчивые при обычных условиях соединения. С использованием рентгеновской порошковой диффрактометрии было показано, что все комплексы имеют строение, аналогичное таковому комплекса  $\{[\text{Mn}^{II}_2(\text{NIT}(\text{H}_2)\text{Im})_3]\text{X}\}_n$  (где X – alkylsulfonate ion), структура которого была решена методом монокристаллической диффрактометрии [Inorganica Chimica Acta, 361 (2008) 3669–3676], т.е. все полученные нами координационные соединения обладают, как и  $\{[\text{Mn}^{II}_2(\text{NIT}(\text{H}_2)\text{Im})_3]\text{alkylsulfonate}\}_n$ , слоисто-полимерным строением с мотивом медовых сот.

Было показано, что все комплексы представляют собой слабые ферромагнетики, магнитные свойства которых в области упорядочения сильно зависят от состава комплекса и условий измерений в SQUID-магнетометре. В слабых полях значение магнитной восприимчивости резко нарастает после пересечения критической температуры, затем снижается и снова нарастает; в более сильных полях явление понижения восприимчивости исчезает. Интересно, что аналогичный эффект наблюдается при приложении давления, которое пошагово увеличивали от  $10^{-4}$  до 0.67 GPa.

Особого внимания заслуживают температуры магнитного фазового перехода в комплексах семейства  $\{[\text{Mn}^{II}_2(\text{NIT}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{Im})_3]\text{X}\}_n$ . Так в комплексе  $\{[\text{Mn}^{II}_2(\text{NIT}(\text{H},\text{H})\text{Im})_3]\text{X}\}_n$ , содержащем незамещенный по положениям 4 и 5 имидазол, температуры магнитного упорядочения равны 1.4 и 3.6 K при X =  $\text{ClO}_4$  и  $\text{BF}_4$ , соответственно. Комплекс аналогичного строения с бензимидазол-замещенным нитронилнитроксидом упорядочивается как слабый ферромагнетик при 40 K. За счет варьирования структуры лиганда удалось поднять температуру магнитного фазового перехода до 56 K, т.е. до значения, которое является абсолютным рекордом для данных систем. Избранные данные магнитных измерений комплексов:

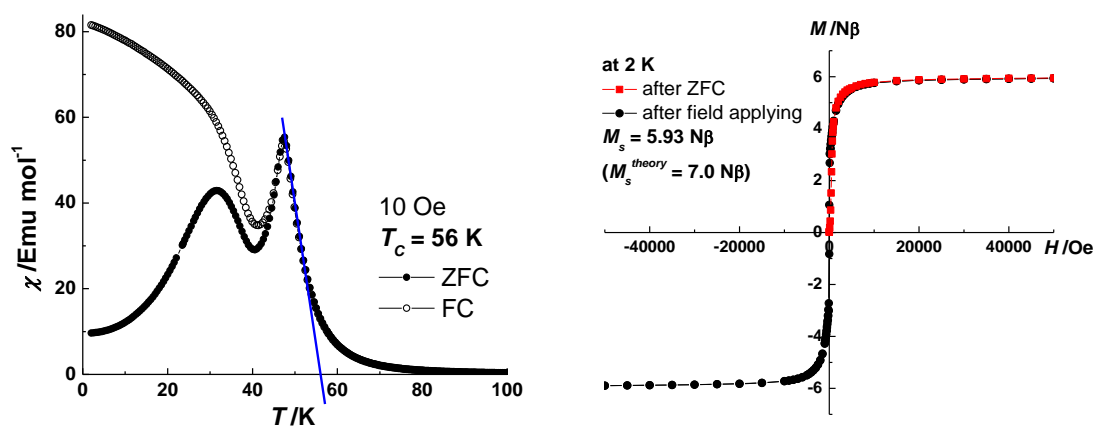


Рис. 1. Зависимости  $\chi/T$  и  $M/H$  для  $\{[\text{Mn}_2(\text{NIT}(\text{Me},\text{Me})\text{Im})_3]\text{PF}_6\}_n$ .

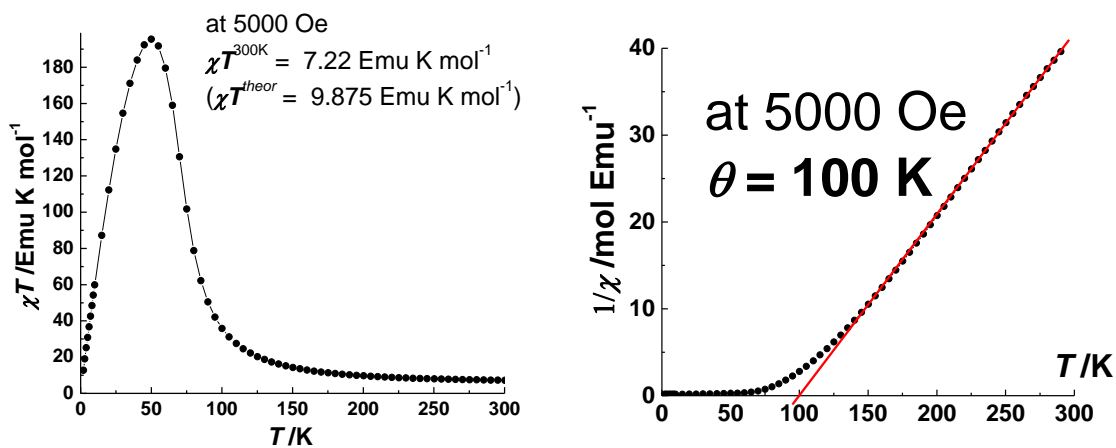


Рис. 2. Зависимости  $\chi T/T$  и  $(1/\chi)/T$  для  $\{[\text{Mn}_2(\text{NIT}(\text{Me}, \text{Me})\text{Im})_3]\text{PF}_6\}_n$ .

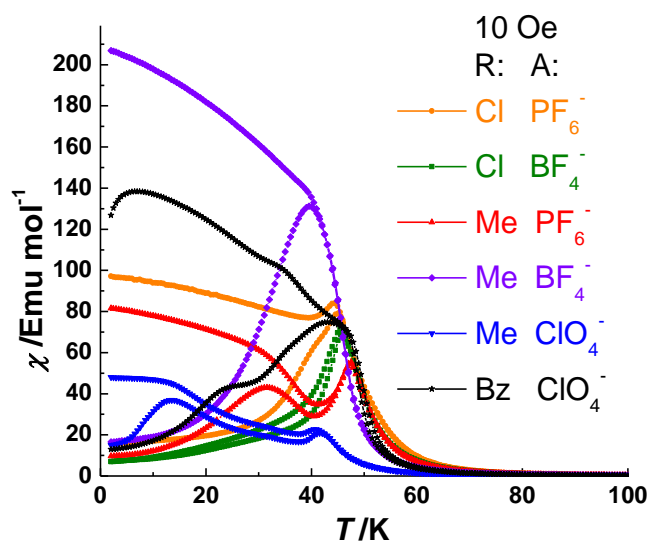


Рис. 3. Магнитно-структурные корреляции для комплексов  $\{[\text{Mn}^{\text{II}}_2(\text{NIT}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{Im})_3]\text{X}\}_n$ .

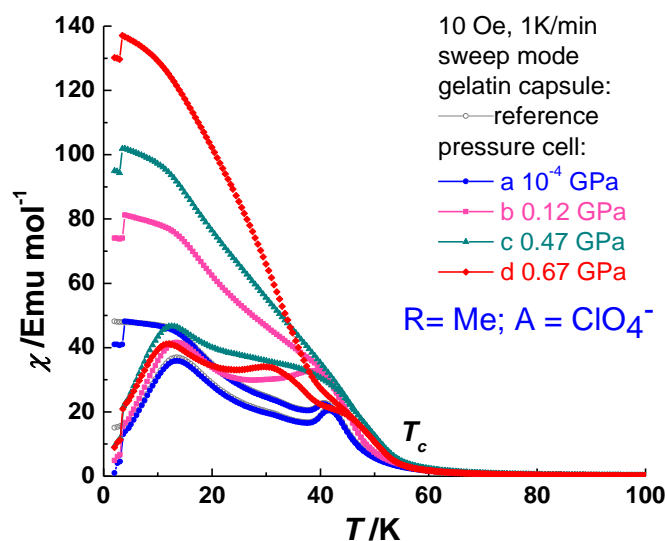


Рис. 4. Зависимости  $\chi/T$  для  $\{[\text{Mn}_2(\text{NIT}(\text{Me}, \text{Me})\text{Im})_3]\text{ClO}_4\}_n$  при различных давлениях.

**Грант Минобрнауки** на исследования в рамках Партнерской программы Юбера Кюрьена – А.Н. Колмогорова с участием научно-исследовательских организаций и университетов Франции по теме: «Магнитные материалы на основе комплексов металлов со фторированными радикалами»

Руководители проекта – д.х.н. Третьяков Е.В. (НИОХ), проф. Доминик Луне (УНИВЕРСИТЕТ КЛОДА БЕРНАРА ЛИОН 1)

В литературе представлены единичные работы, связанные с разработкой синтеза фторированных радикалов, в том числе фторированные *N*-трет-бутиларилнитроксилы. Подход к их синтезу был успешно реализован на основе предложенной нами концепции, основанной на ароматическом нуклеофильном замещении атома фтора. Модельными исходными соединениями послужили октафтортолуол **1a** и пентафторбензонитрил **1b**, активированные к ароматическому нуклеофильному замещению. Связав воедино два превращения: на первом этапе - нуклеофильное замещение атома фтора в активированном субстрате под действием избытка трет-бутиламина в хлороформе, а на втором этапе - окисление полученного ариламина **2a,b** мета-хлорпероксибензойной кислотой, с высокими выходами получили целевые *N*-трет-бутиларилнитроксилы **3a,b** (Схема 1).

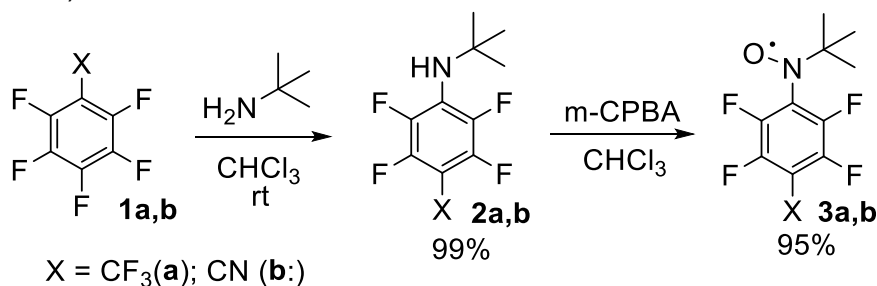


Схема 1. Синтез фторированных *трет*-бутиларилнитроксилы

Фторированные нитроксилы **3a,b**, выделенные хроматографически в виде вязких красных масел, всесторонне изучены как в растворе, так и в конденсированном состоянии (ЭПР, ИК, УФ, элементный анализ, ЦВА). При хранении в условиях пониженной температуры (-8 ÷ -15°C) в течение недели их характеристики остаются неизменными, что подтверждает долгоживущую природу вновь синтезированных радикалов. Многократной кристаллизацией из холодного гексанового раствора удалось получить монокристаллы радикала **3a** и определить его молекулярную и кристаллическую структуру с помощью РСА (см. рис. 1).

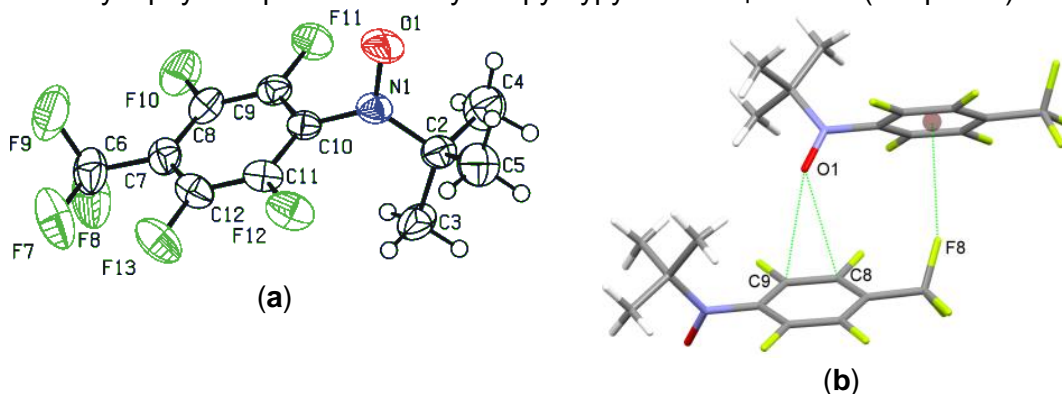


Рис. 1. Молекулярное строение (a) и фрагмент кристаллической структуры (b) 4-(N-трет-бутил(оксил)амино)гептафтортолуола **3a** (термические эллипсоиды приведены с 50% вероятностью).

Взаимодействие акцепторной матрицы  $\text{Cu}(\text{hfac})_2$  с впервые синтезированными нитроксилами **3a,b** привело к образованию комплексов состава 1:2, содержащих гетероспиновые кластеры  $(>\text{N}-\text{O})_2\text{Cu}$ . По данным РСА в комплексах  $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\mathbf{3a})_2]$  и  $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\mathbf{3b})_2]$  центрально-симметричный ион меди образует квадратную бипирамиду с аксиальными позициями, занимаемыми атомами кислорода нитроксильных радикалов (рис. 2).

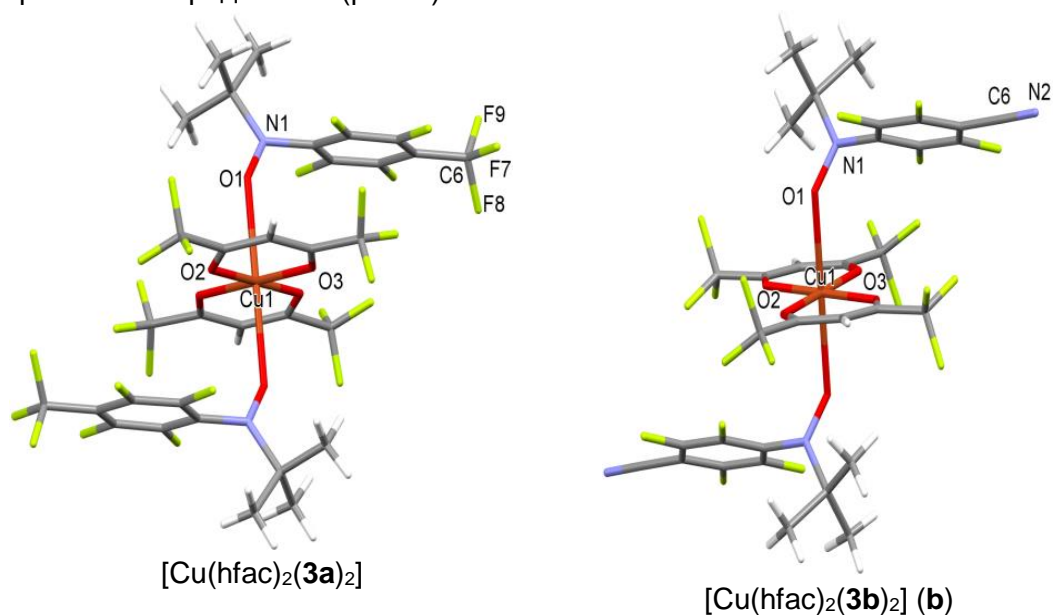


Рис. 2. Строение гетероспиновых комплексов. Аксиальные расстояния  $\text{Cu}-\text{O}$  составляют 2.398(4), 2.411(5) Å для  $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\mathbf{3a})_2]$ , 2.452(4) Å для  $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\mathbf{3b})_2]$ . Экваториальные расстояния  $\text{Cu}-\text{O}_{\text{hfac}}$  в обоих комплексах не превышают 1.946(3) Å.

Измерения температурных зависимостей эффективного магнитного момента комплексов  $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\mathbf{3a})_2]$  и  $[\text{Cu}(\text{hfac})_2(\mathbf{3b})_2]$  свидетельствуют о ферромагнитном внутримолекулярном обменном взаимодействии неспаренных электронов катиона металла и парамагнитных лигандов ( $J_{\text{Cu}-\text{R}}$  достигает  $53 \text{ cm}^{-1}$ ). Это, в свою очередь, согласуется с данными РСА об аксиальной координации нитроксильных групп и иона  $\text{Cu}^{2+}$ , которая обеспечивает ортогональную ориентацию спинов в обменном кластере.

## Лаборатория гетероциклических соединений

Заведующий лабораторией - д.х.н. Зибарев Андрей Викторович

**Государственное задание «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами»**

Известными методами синтезирован ряд полифторированных анилинов, из которых с использованием оригинального орто-аминирования получены полифторированные 1,2-диаминобензолы, в частности с R = H, F, Br (схема 1). Продолжается орто-аминирование других анилинов.

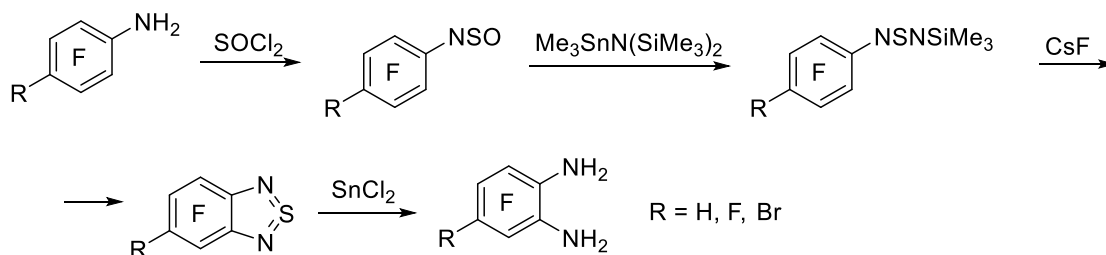


Схема 1. Синтез полифторированных 1,2-диаминобензолов из полифторированных анилинов.

Методами, разработанными на предыдущих этапах выполнения проекта, продолжен синтез из полифторированных 1,2-диаминобензолов новых фторсодержащих бензо-аннелированных 6-п и п-6-п' (п, п' = 5-7) ди- и трициклических систем, содержащих 1,2-диазольные, 1,2,3-триазольные, 1,2,5-тиа/селенадiazольные, 1,4-дiazиновые и 1,5-дiazепиновые кольца.

Впервые полифторированные 1,2-диаминобензолы введены в 1:1 конденсацию с нингидрином, в результате чего получены ранее неизвестные производные малоизученной 6-6-5-6 тетрациклической системы (схема 2), углеводородные аналоги которых проявляют разнообразную биологическую активность. В случае соединений с R = H, Br обнаружено образование двух изомерных продуктов – основного и минорного (схема 3 для R = H).

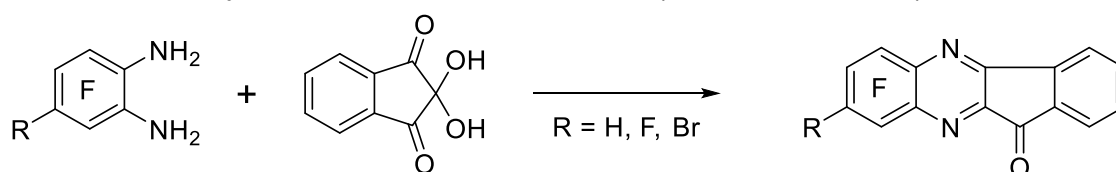


Схема 2. Конденсация полифторированных 1,2-диаминобензолов с нингидрином.

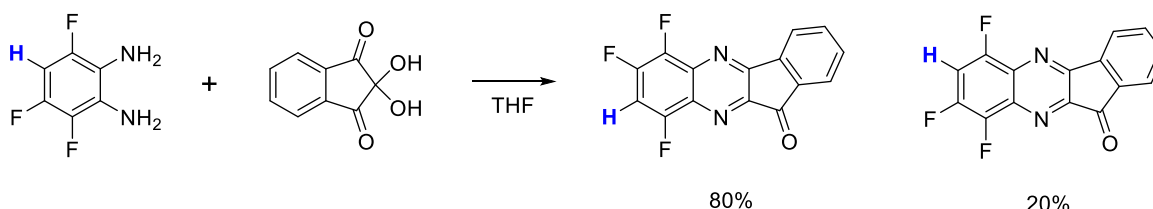


Схема 3. Образование двух изомеров при конденсации 3,4,6-трифтор-1,2-диаминобензола с нингидрином.

С использованием вестерн-блоттинга предварительно изучен механизм антираковой апоптозной активности полифторированных аннелированных 6-п и п-6-п' (п, п' = 5) ди- и трициклических систем, содержащих 1,2-дiazольные, 1,2,3-триазольные и 1,2,5-селенадiazольные кольца, синтезированных на предыдущих этапах выполнения проекта. Показано, что антираковая апоптозная активность веществ обусловлена их способностью образовывать комплексы с анионами (у 1,2-дiazолов и 1,2,3-триазолов – за счет водородной связи, у 1,2,5-селенадiazолов – за счет халькогеновой связи), т.е. нарушать нормальный ионный транспорт и / или ионный гомеостаз.

Осуществлен синтез кристаллических супрамолекулярных 1D ансамблей на основе 18-краун-6 (сг) и серии азаетариламинов, различающихся положением аминогруппы, природой ароматического остова, количеством галогенов, наличием флуорофорного заместителя (А-Н, рис. 1) и проведен сравнительный анализ супрамолекулярной структуры гомокристаллов аминов и сокристаллов. Установлено, что взаимное расположение гетероциклического азота и аминогруппы определяет тип π-электронных взаимодействий в гомокристалле амина и их трансформацию при внедрении макроциклического эфира в матрицу амина, что, в свою очередь, обуславливает направление флуоресцентного сдвига – гипсохромного для α-аминов и батохромного, вплоть до гашения, для γ-аминов (рис. 1).

Объекты	Изменение типа и энергии π-взаимодействий при сокристаллизации	Флуоресцентные эффекты
γ-NH <sub>2</sub> -пиридины А, В, С	$C-F \cdots \pi_F \Rightarrow \pi_F \cdots \pi_F (+ C-F \cdots \pi_F)$ увеличение энергии	гашение флуоресценции (А, В), батохромный сдвиг λ <sub>ем</sub> +63 nm (С)
α-NH <sub>2</sub> -пиридины D, H	$\pi_F \cdots \pi_F \Rightarrow C-F \cdots \pi_F$ или $\pi_F \cdots \pi_H \Rightarrow \pi_H \cdots \pi_H$ уменьшение энергии	гипсохромный сдвиг λ <sub>ем</sub> -36 nm (D), -23 nm (H)
хинолины F, G	изменение типа π-стекинга незначительное изменение энергии	минимальные изменения λ <sub>ем</sub>

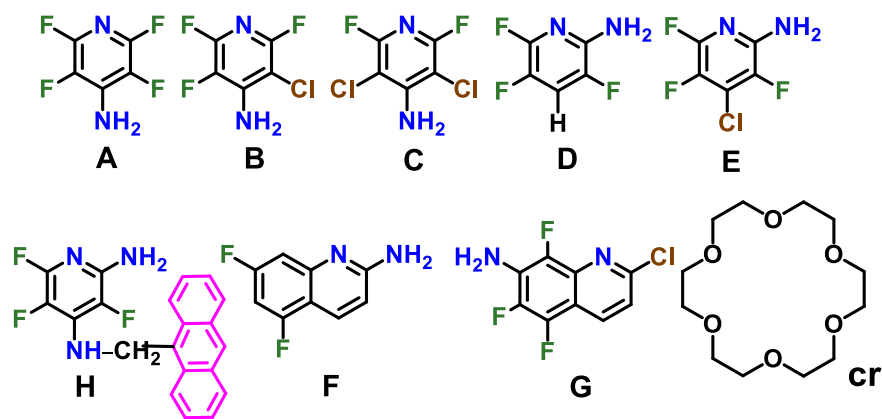


Рис. 1. Взаимосвязь между строением гетариламина, трансформациями кристаллической упаковки при сокристаллизации с 18-краун-6 и флуоресцентными эффектами.

Сокристаллы являются прототипами твердофазных супрамолекулярных сенсоров (сокристаллов, состоящих из сигнального и рецепторного компонентов) (рис. 2), использование которых может дать определенные преимущества перед известными ковалентно связанными сенсорами.

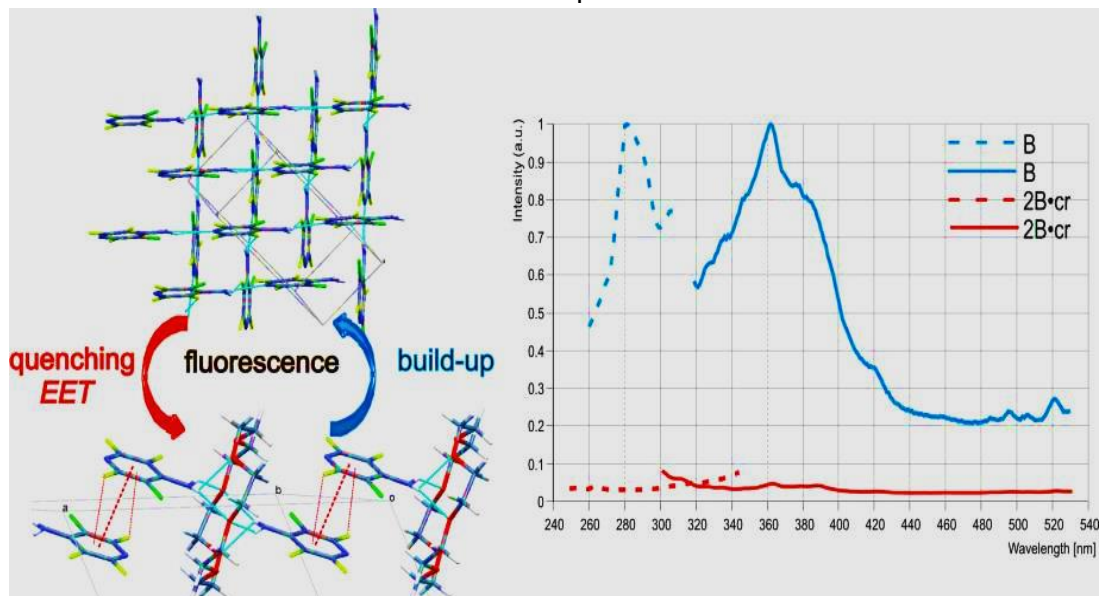


Рис. 2. Прототип твердофазного супрамолекулярного сенсора, сигнал которого обусловлен трансформацией кристаллической упаковки.

Взаимодействием алифатических и алкилароматических 1,2-гидроксиаминоксимонов с глиоксиловой кислотой получены 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксид-2-карбоновые кислоты, которые при нагревании дают региоселективно 1-гидрокси-1*H*-имидазолы, содержащие во втором положении гетероцикла атом водорода (схема 4).



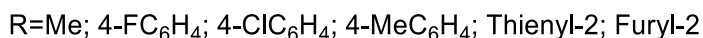
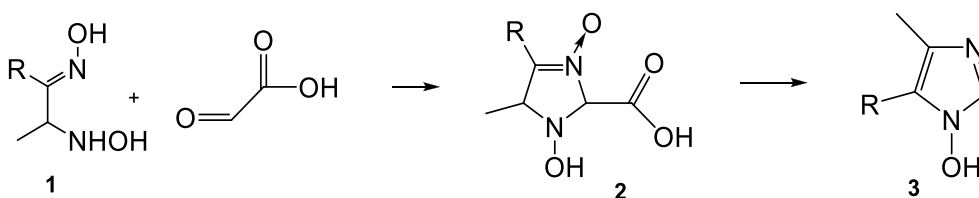


Схема 4. Реакция 1,2-гидроксиаминооксимов с глиоксиловой кислотой.

Найдено, что взаимодействие алкилзамещенных 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов с иодметаном в эквимольном соотношении приводит к продуктам алкилирования по атому азота имидазольного кольца (схема 1.5), а не по атому кислорода, как это можно было ожидать. При использовании трехкратного избытка иодметана получены имидазолий иодиды – продукты алкилирования как по атому азота имидазольного кольца, так и двум гидроксигруппам. Реакция 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов с P(OMe)<sub>3</sub> приводит к образованию соответствующих 2,2'-бисимидазолов (схема 5).

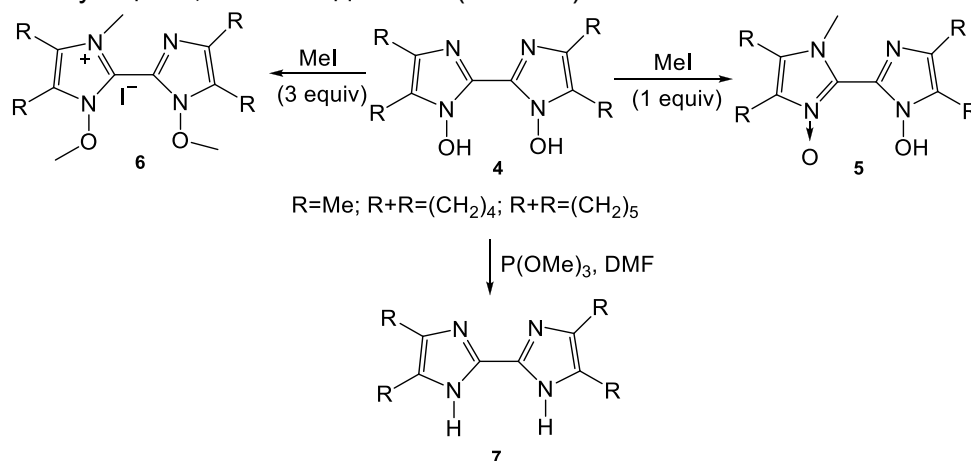


Схема 5. Реакции алкилзамещенных 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов с иодметаном и триметилфосфитом.

С целью поиска новых флуорофоров синтезирован комплекс 2-амино-4-метилпиримидина (L) с хлоридом марганца (II) (схема 6), имеющий по данным РСА полимерное строение за счет мостиковой координации хлорид-ионов, тогда как молекулы L координированы монодентатно (рис. 6). Этот комплекс – первый пример координационных соединений марганца(II) с N-донорными лигандами, демонстрирующих эмиссию в ближней ИК области (рис. 7).

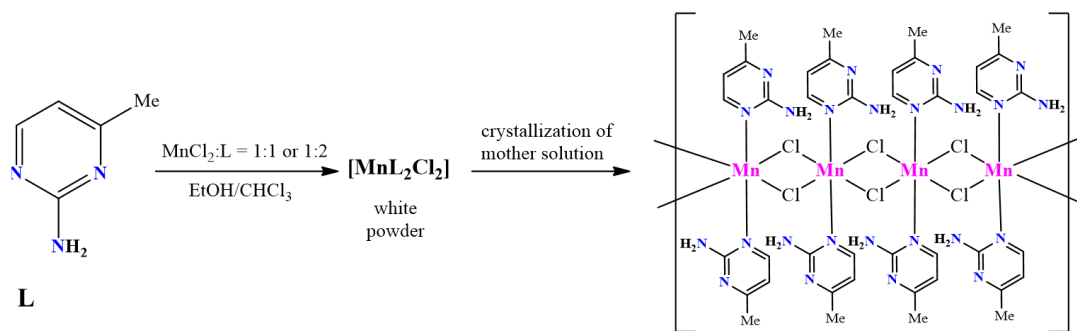


Схема 6. Синтез комплекса  $[\text{MnL}_2\text{Cl}_2]_n$

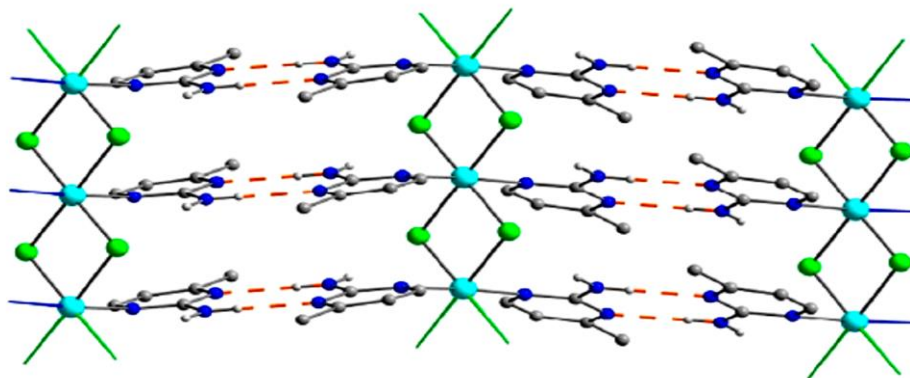


Рис. 6. Строение полимерных цепочек в твёрдой фазе комплекса  $[\text{MnL}_2\text{Cl}_2]_n$ .

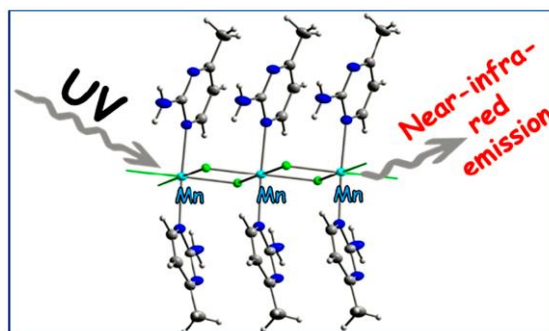


Рис. 7. Комплекс  $[\text{MnL}_2\text{Cl}_2]_n$  – новый эмиттер в ближней ИК-области.

**Государственное задание** «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков»

Химическим восстановлением 2,1,3-бензотеллурадиазола (**3**) получен его АР  $[\mathbf{3}]^-$  – завершающий впервые синтезированную в ЛГетС СО РАН триаду 2,1,3-бензохалькогенадиазолидилов (халькоген = S, Se, Te) (схемы 7 и 8). В отличие от серного и селенового аналогов  $[\mathbf{1}]^-$  и  $[\mathbf{2}]^-$  (схема 7), АР  $[\mathbf{3}]^-$  выделен в виде кристаллической соли тримерного дианиона, формально состоящего из двух АР  $[\mathbf{3}]^-$  и нейтральной молекулы **3**, и катиона  $[\text{K}(18\text{-crown-6})(\text{THF})]^+$ . В кристаллическом состоянии компоненты дианиона объединены вторичными связывающими взаимодействиями (халькогеновыми связями)  $\text{Te}\cdots\text{N}$  (схема 8, рис. 8).

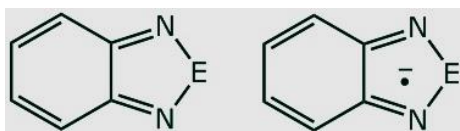


Схема 7. 2,1,3-Бензохалькогенадиазолы **1-3**, E = S (**1**), Se (**2**) и Te (**3**), и их AP  $[1]^-$ - $[3]^-$ .

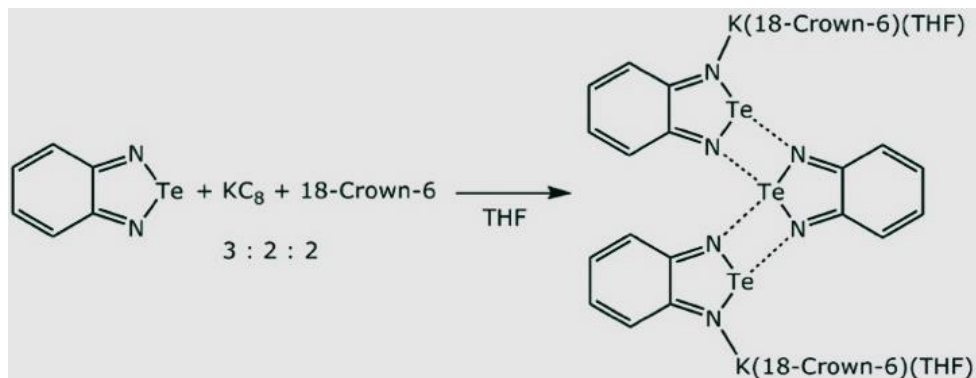


Схема 8. Синтез соли  $[K(18\text{-crown-6})(\text{THF})]_2^+ [3]_2^{2-}$ .

По данным ЭПР (293 К) и SQUID-магнитометрии (2-300 К) твердая соль  $[K(18\text{-crown-6})(\text{THF})]_2^+ [3]_2^{2-}$  диамагнитна вследствие сильных АФ обменных взаимодействий между AP  $[3]^-$ , выявленных посредством квантово-химических расчетов методами CASSCF/CASPT2 и BS-DFT, выполненных для ее реальной геометрии. При растворении соли в ТГФ наблюдается сигнал ЭПР AP  $[3]^-$ , демонстрирующий g-сдвиг и уширение линий, обусловленные сильным СО взаимодействием в атомах Te (рисунок 9).

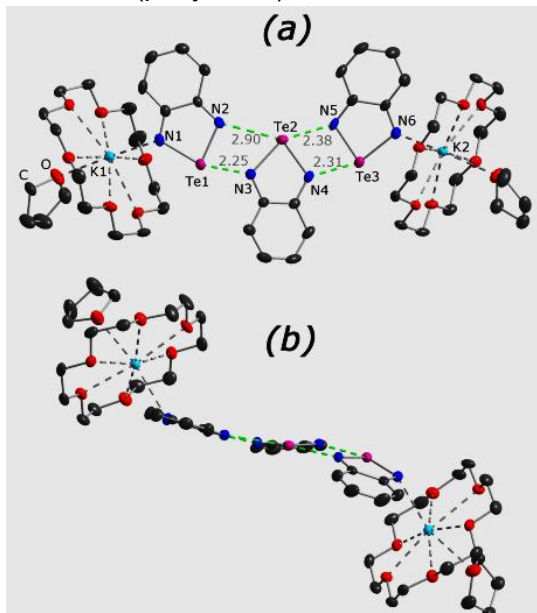


Рис. 8. Строение соли  $[K(18\text{-crown-6})(\text{THF})]_2^+ [3]_2^{2-}$  (CCDC 1958249) по данным PCA: фронтальный (a) и боковой (b) вид.

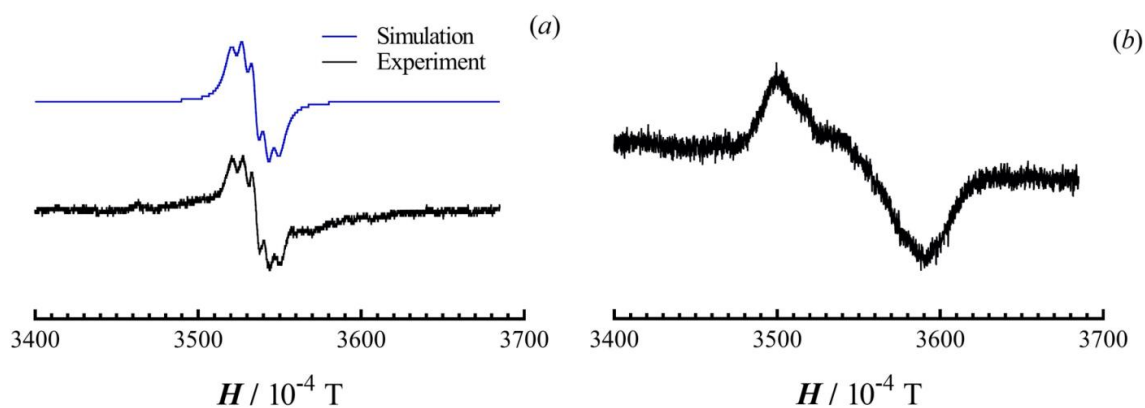


Рис. 9. (а) Спектр ЭПР раствора соли  $[K(18\text{-crown-6})(\text{THF})]_2[3]^{2-}$  в ТГФ. (b) Спектр ЭПР твердой соли  $[K(18\text{-crown-6})(\text{THF})]_2[3]^{2-}$  при комнатной температуре; молярная фракция парамагнитных частиц, связанная, вероятно, с дефектами кристаллической решетки, оцененная методом Absolute Spin, составляет 0.4 %.

При впервые предпринятой попытке выделения в индивидуальном виде 5-6-5 трициклического НР **3** (схема 9; синглетный дирадикал Херца) обнаружена его спонтанная самоконденсация в мягких условиях, приводящая к ранее неизвестным 5-6-6-6-5 и 5-6-7-6-5 пентациклическим сера-азотным системам **1** и **2**, строение которых подтверждено РСА; в кристаллическом состоянии оба вещества образуют π-стопки (рис. 10).

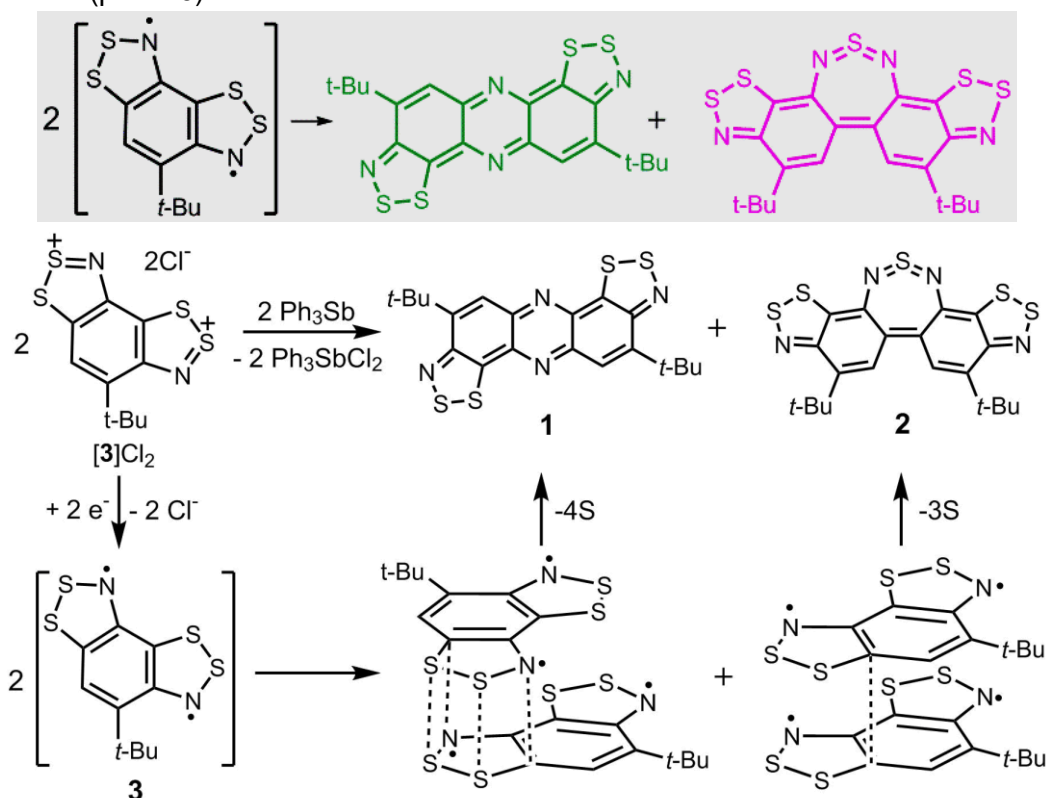


Схема 9. Самоконденсация дирадикала Херца **3** в соединения **1** и **2** и ее предполагаемый механизм.

Соединения **1** и **2** являются новыми красителями в ближней ИК области, обладая в растворе сильным поглощением при 689 нм ( $\log \epsilon = 4.72$ ) с плечом при 760 нм ( $\log \epsilon = 4.04$ ), и при 744 нм ( $\log \epsilon = 4.11$ ) с плечом при 796 нм ( $\log \epsilon = 4.08$ ), соответственно (рис. 11). Соединение **1** обладает пятью стабильными переключаемыми редокс-состояниями, включающими дикатион, КР, нейтральную молекулу, АР и дианион (т.е. нейтральными и положительно и отрицательно заряженными, диа- и парамагнитными); аутентичность парамагнитных состояний подтверждена ЭПР (рис. 12).

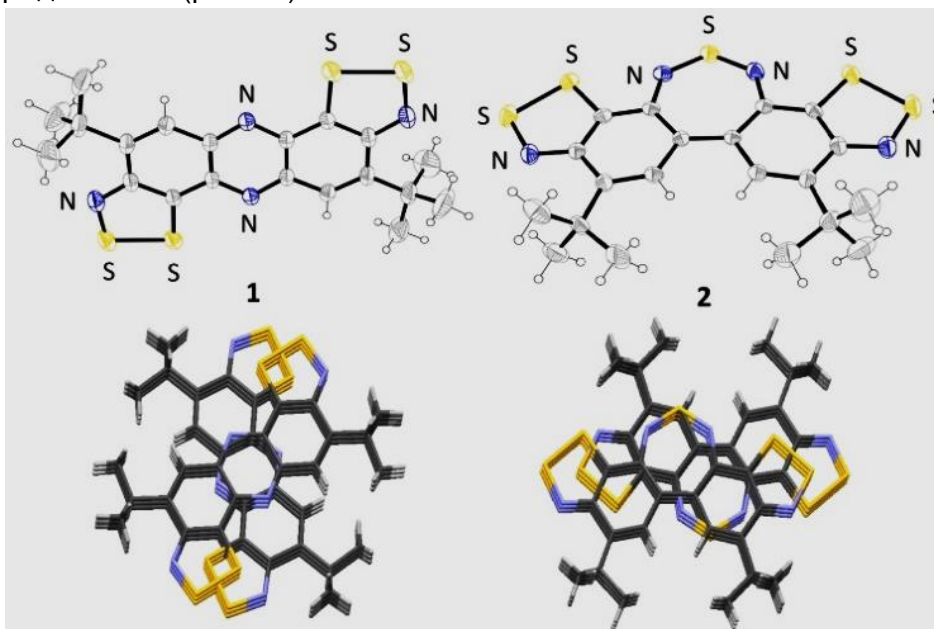


Рис. 10. Молекулярная структура соединений **1** (CCDC 1910727) и **2** (CCDC 1910728) по данным PCA и π-стопки в их кристаллической упаковке.

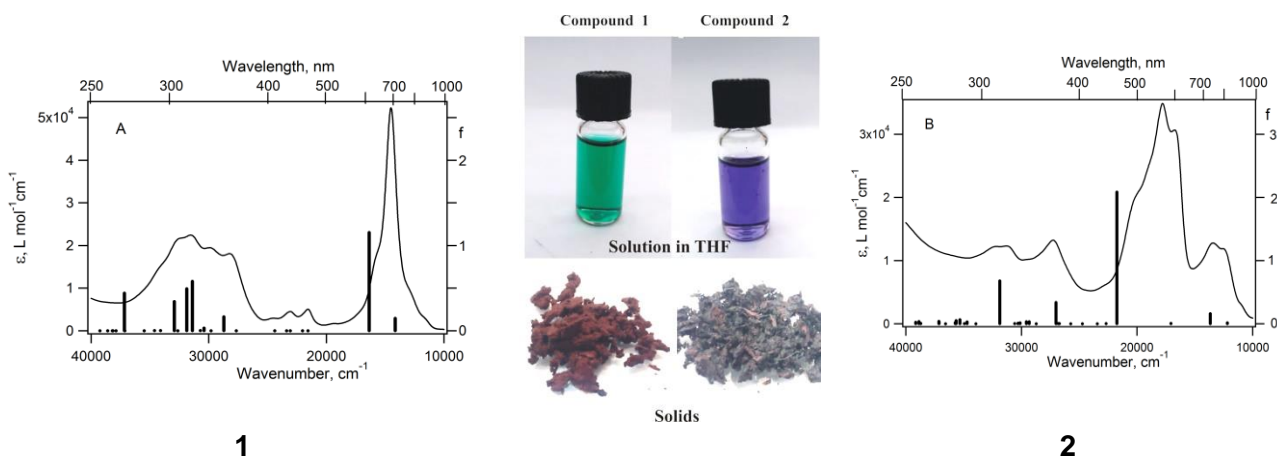


Рис. 11. Экспериментальные спектры электронного поглощения соединений **1** и **2** в  $\text{CHCl}_3$  (кривые линии) и энергии и силы осциллятора электронных переходов (вертикальные линии), рассчитанные методом TD-DFT/B2PLYP/def2-tzvp с учетом растворителя (модель PCM с неэлектростатическими членами модели SMD) для молекулярных геометрий, оптимизированных методом PBE0/def2-tzvp.

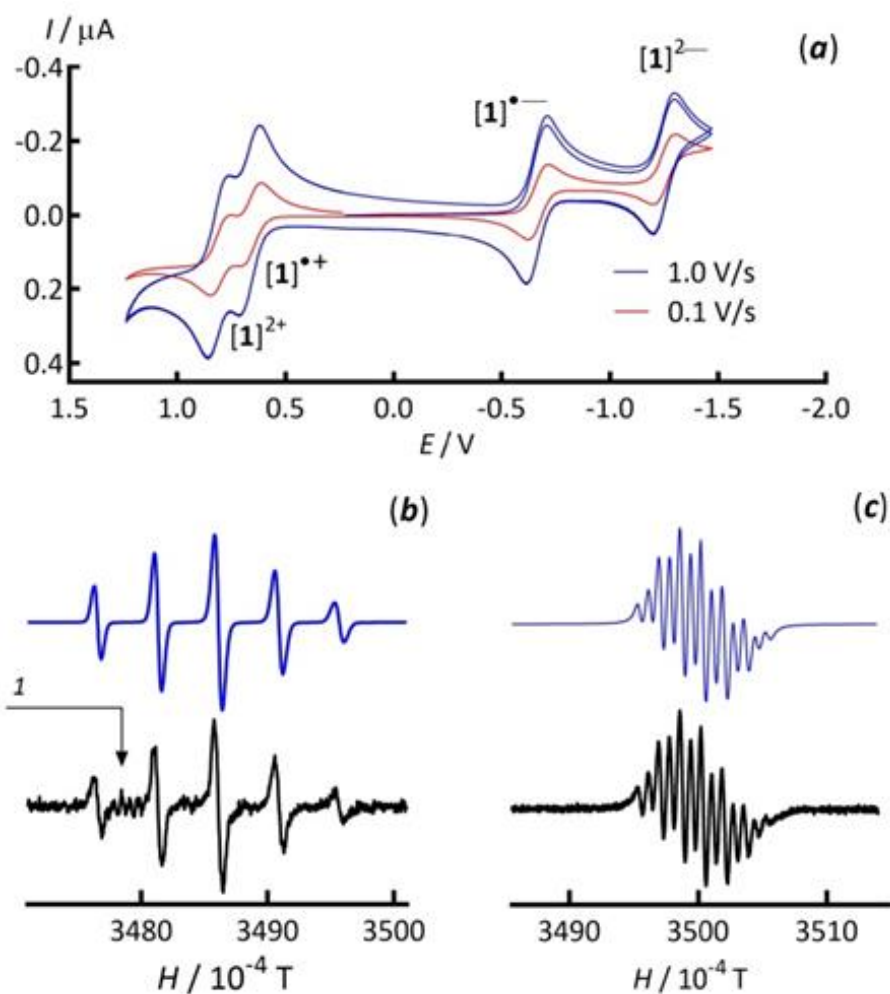


Рис. 12. ЦВА соединения **1** в ТГФ в диапазоне  $1.25 > E > -1.50$  В при различных скоростях развертки потенциала (v), указанных цветом (а); спектры ЭПР (черная линия – эксперимент, синяя – математическая реконструкция) АР  $[1]^{•-}$  (стрелка указывает минорную парамагнитную примесь) (b) и КР  $[1]^{•+}$  (с). КССВ (G), ЭПР / UB3LYP/6-31+G(d):  $[1]^{•-}$ , 4.78 / 5.64 ( $^{14}\text{N}$ , дитиазольный цикл);  $[1]^{•+}$ , 1.64 / 1.94 ( $^{14}\text{N}$ , дитиазольный цикл), 0.84 / 1.03 ( $^{14}\text{N}$ , феназиновый цикл), 0.07 / 0.32 ( $^1\text{H}$ , феназиновый цикл).

Эти результаты имеют принципиальное значение, поскольку могут быть положены в основу новой синтетической методологии, приводящей к ранее недоступным переключаемым молекулярным функциональным материалам.

**Грант РФФИ 18-73-00225** «Новые донорно-акцепторные комплексы и анион-радикальные соли 1,2,5-халькогенадиазолов для создания функциональных молекулярных материалов – синтез, строение и свойства»

Руководитель проекта – к.х.н. Семенов Николай Андреевич

В продолжение работы, начатой в 2018 г., разработан метод синтеза АР соли  $[\text{Na}(18\text{-краун-6})][1]$  восстановлением 5,6-дициано-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-b]пиразина **1** дитионитом натрия в ацетонитриле. Дитионит натрия использован впервые для генерации АР данного типа. Строение соли подтверждено РСА – в

отличие от синтезированной ранее соли  $[\text{K}(\text{18-crown-6})][\mathbf{1}]$  в кристалле которой AP образуют π-димеры с коротким межплоскостным расстоянием 3.18 Å, в соли  $[\text{Na}(\text{18-crown-6})][\mathbf{1}]$  обнаружены координационные цепи из альтернированных катионов и анионов (схема 1).

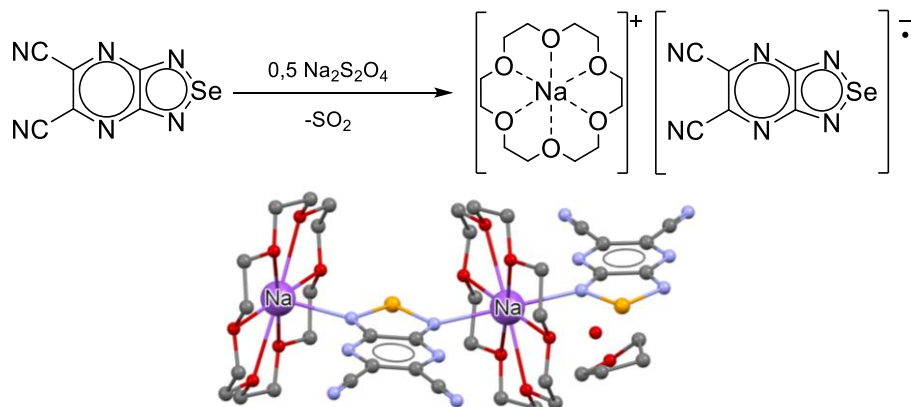


Схема 1. Синтез и структура AP соли  $[\text{Na}(\text{18-краун-6})][\mathbf{1}]$ .

По данным расчетов методами DFT и CASSCF π-димеры AP в соли  $[\text{K}(\text{18-crown-6})][\mathbf{1}]$  находятся в синглетном состоянии. По данным твердотельного ЭПР и SQUID магнитометрии соль  $[\text{K}(\text{18-crown-6})][\mathbf{1}]$  диамагнитна в температурном интервале 2-300 К, тогда как соль  $[\text{Na}(\text{18-crown-6})][\mathbf{1}]$  парамагнитна, проявляя лишь слабые антиферромагнитные взаимодействия.

В дополнение к полученным ранее анионным комплексам соединения  $\mathbf{1}$  с бромид- и иодид-ионами, синтезирован комплекс с хлорид-ионом, строение которого подтверждено PCA (схема 2). Обнаружено взаимодействие в растворе между  $\mathbf{1}$  и фторид-ионом, взятом в форме солей  $[(\text{Me}_2\text{N})_3\text{S}][\text{Me}_3\text{SiF}_2]$  и  $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{F}]$ .

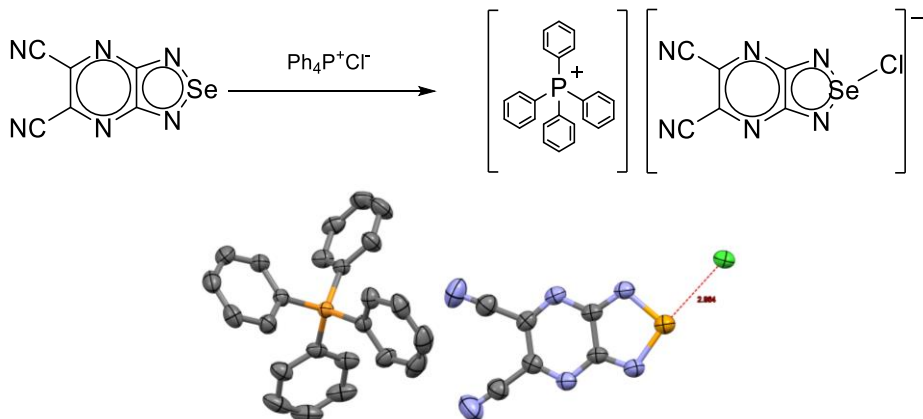


Схема 2. Синтез и структура комплекса соединения  $\mathbf{1}$  с хлорид-ионом.

Предприняты попытки синтеза тиа- и селенадизолопиримидинов  $\mathbf{2-5}$  из 4,5-диаминопиримидинов. Методом ХМС в соответствующих реакционных смесях идентифицированы селенадiazол  $\mathbf{3}$ , выделить который на данном этапе не удалось, и [1,2,5]селенадiazоло[3,4-*b*]пиримидин-6Н-он  $\mathbf{6}$ , строение которого после изоляции в индивидуальном виде подтверждено PCA (схема 2.3).





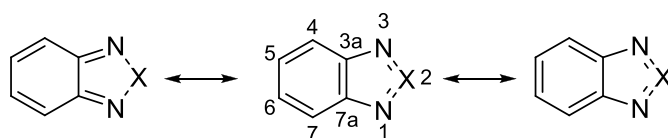


Схема 1. 2,1,3-Бензохалькогенадиазолы **1-5**, представленные суперпозицией хиноидной (слева) и бензеноидной (в центре и справа) структур. X=O (**1**), S (**2**), Se (**3**), Te (**4**) и Po (**5**).

Рассмотренные свойства нейтральных молекул охватывали их геометрию, атомные заряды, дескрипторы теории QTAIM, форму и энергию  $\pi$ -МО, энергию ионизации и сродство к электрону, индексы NICSs, и молекулярный электростатический потенциал; а ион-радикалов – молекулярные геометрии, форму и энергию  $\pi$ -ОЗМО, распределение спиновой плотности, константы СТВ, и g-факторы.

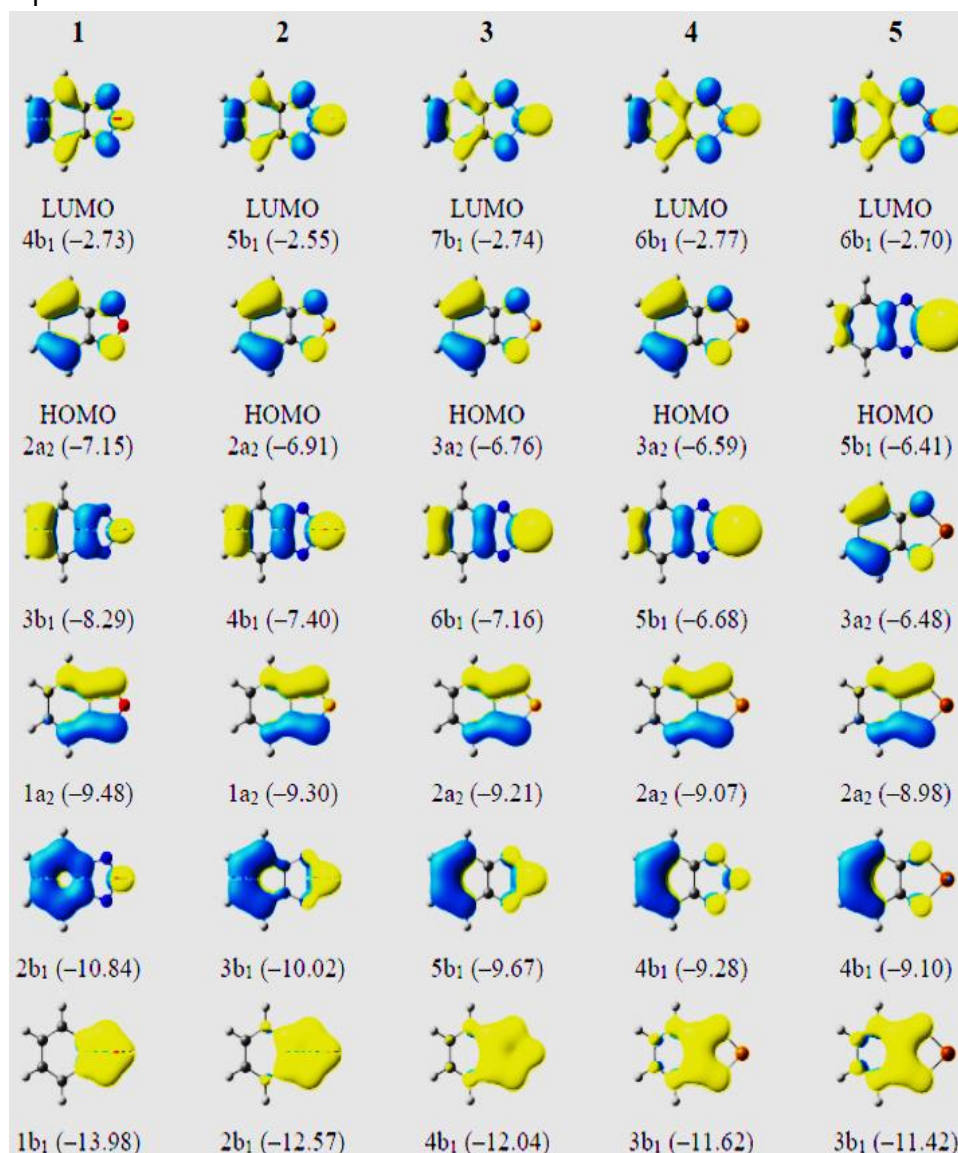


Рис. 1. НВМО, ВЗМО и четыре другие занятые  $\pi$ -МО соединений **1-5**, и их энергии (эВ).

В большинстве случаев получены единообразные картины, содержащие лишь минорные особенности, связанные с индивидуальными халькогенами (см., например, рис. 1–6). Наиболее интересные результаты относятся к пониженной ароматичности гетероциклов соединений **4** и **5** (NICS) и повышенному электростатическому вкладу в их связи X–N (QTAIM; X=Te, Po) по сравнению с соединениями **1-3**.

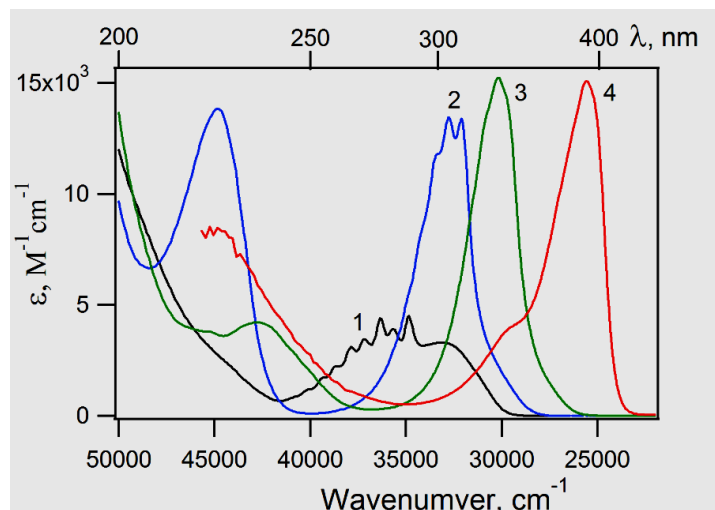


Рис. 2. Экспериментальные спектры электронного поглощения в УФ и видимой области соединений **1-3** в этаноле и **4** в ТГФ.

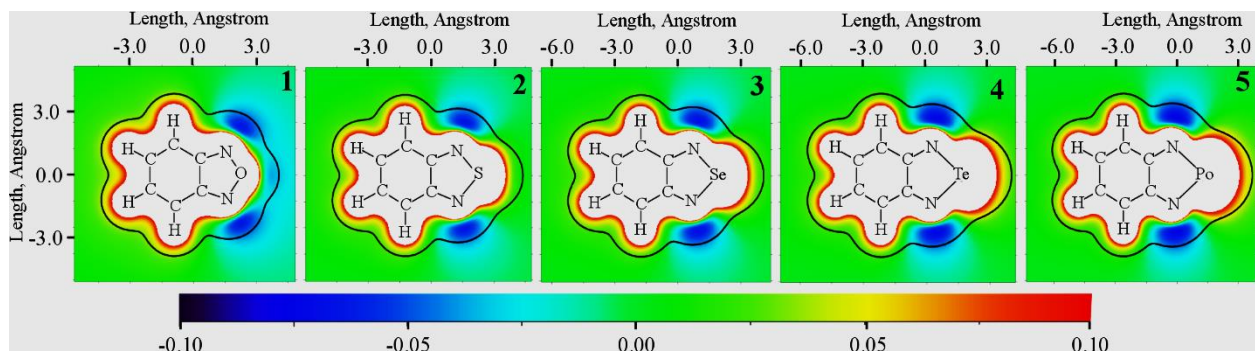


Рис. 3. Значения молекулярного электростатического потенциала соединений **1-5** в плоскости молекул, черный контур соответствует электронной плотности  $\rho=0.001$  a.e.

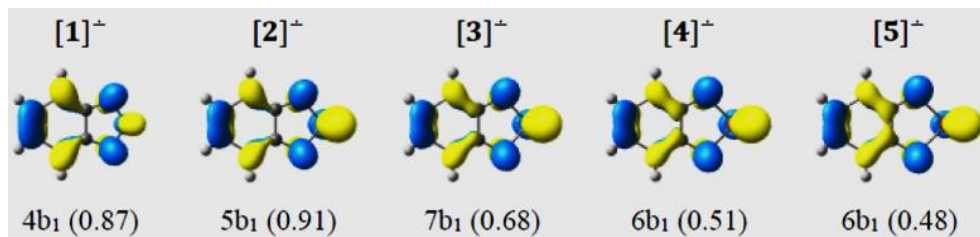


Рис. 4. π-ОЗМО анион-радикалов  $[1]^-$ – $[5]^-$  и их энергии (эВ).

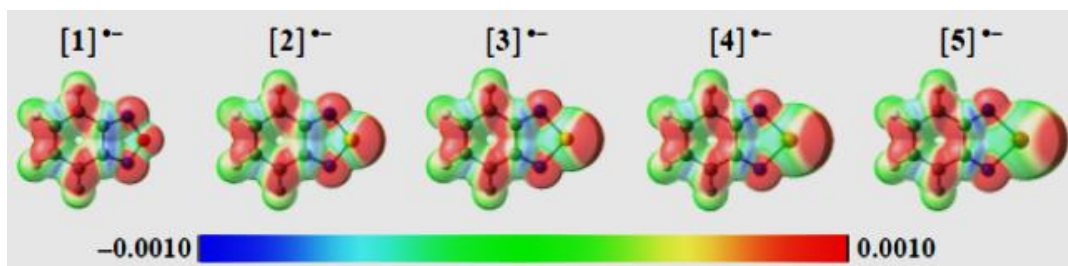


Рис. 5. Распределение спиновой плотности на ван-дер-ваальсовых поверхностях анион-радикалов [1]•<sup>-</sup>-[5]•<sup>-</sup>

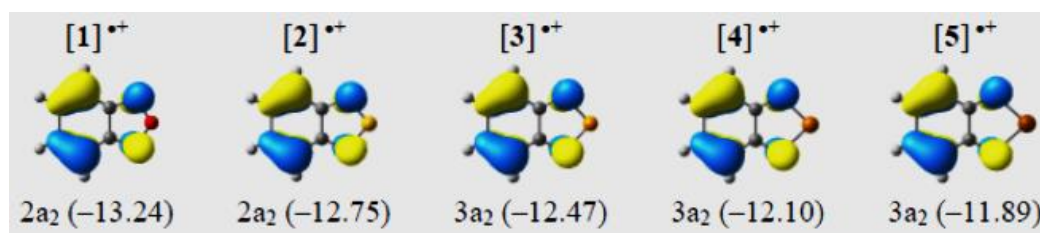
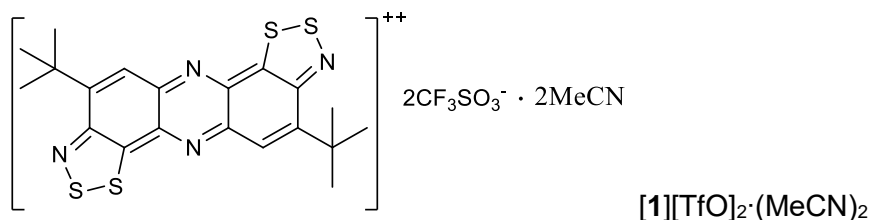
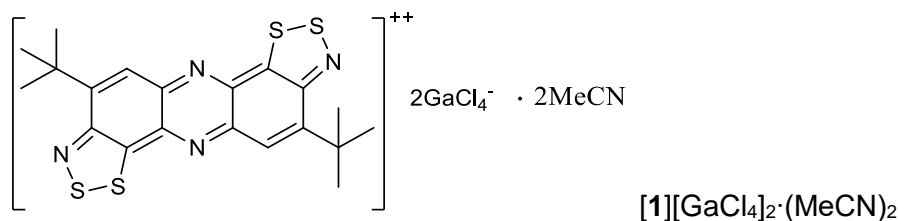
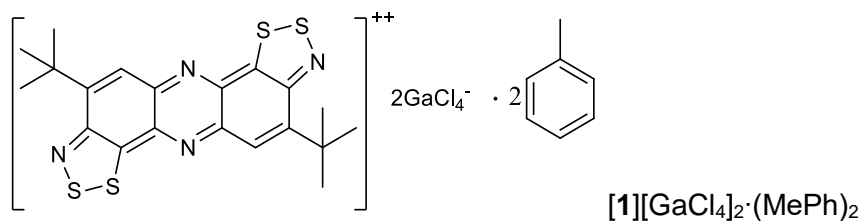


Рис. 6. π-ОЗМО катион-радикалов [1]•<sup>+</sup>-[5]•<sup>+</sup> и их энергии (эВ).

**Грант РФФИ-НСО 18-43-540025** «Бис([1,2,3]дихалькогеназоло)феназины и их катион-радикальные соли»

Руководитель проекта – д.х.н. Макаров Александр Юрьевич

Впервые синтезированы и охарактеризованы методом PCA соли дикатионов пентациклического бис([1,2,3-дитиазоло]феназина **1** и трициклического бис([1,2,3-дитиазоло]бензола **2**, включающие [1][GaCl<sub>4</sub>]<sub>2</sub>·(MeCN)<sub>2</sub>, [1][GaCl<sub>4</sub>]<sub>2</sub>·(MePh)<sub>2</sub>, [1][TfO]<sub>2</sub>·(MeCN)<sub>2</sub>, и [2][TfO]<sub>2</sub> (схема 1). Эти дикатионы – предшественники соответствующих катион-радикалов и дирадикалов посредством химического и электрохимического восстановления.



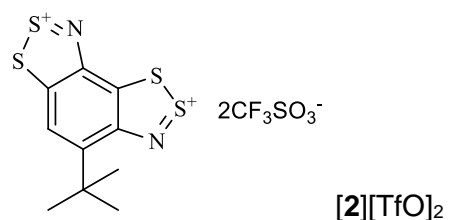


Схема 1. Новые три- и пентациклические 1,2,3-дитиазольные соли.

Предпринят многостадийный синтез селено-содержащего дирадикала Херца (схема 2). Обнаружено, что в использовавшихся реакционных условиях он вступает в дальнейшие превращения, по-видимому с образованием полициклических продуктов самоконденсации.

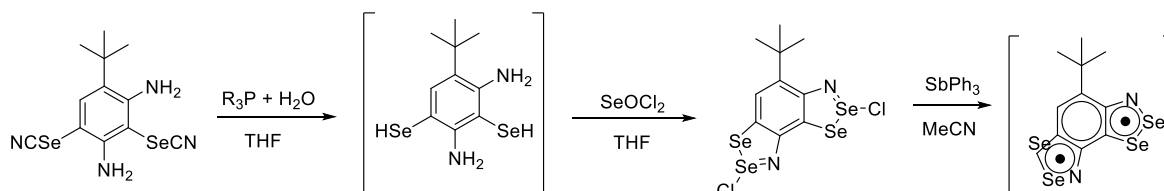


Схема 2. Использованный подход к синтезу селено-содержащего дирадикала Херца.

## Лаборатория азотистых соединений

Заведующий лабораторией – к.х.н. Кирилук Игорь Анатольевич

**Государственное задание** «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков»

*Повышение устойчивости нитроксильных радикалов в биологических образцах.* По адаптированным литературным методикам было получено алифатическое нитросоединение **4**, которое вводили в реакцию Михаэля с трет-бутилвинилкетонам. Последующая восстановительная циклизация полученного нитрокетона приводит к образованию 1-пирролин-1-оксида **5** (Схема 1). Сложноэфирную группу подвергали щелочному гидролизу и полученный 1-пирролин-1-оксид **6** обрабатывали этинилмагнийбромидом. В результате с высоким выходом получен нитроксильные радикал **7**, отличающийся не только высокой степенью пространственной затруднённости, но и наличием гидрофильной группы в боковой цепи.

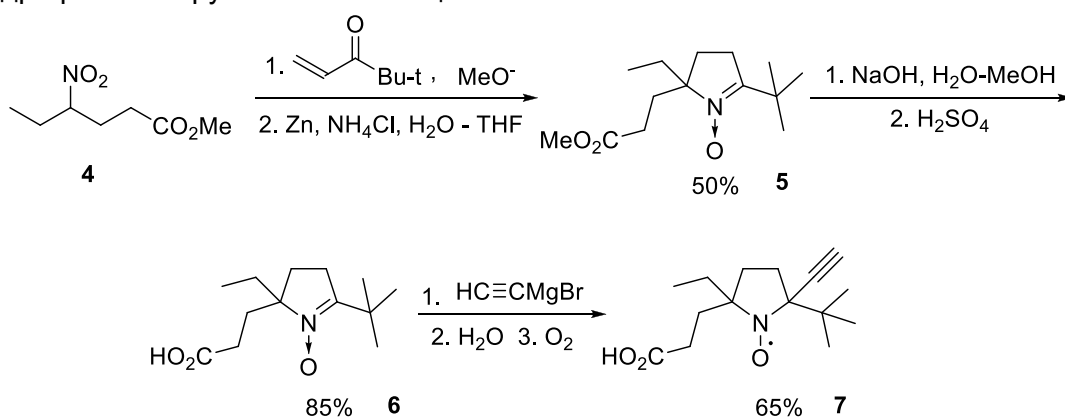


Схема 1. Синтез нитроксильных радикалов с 2-карбокسيэтильными группами.

*Синтез функциональных спиновых зондов и меток.* Продолжено исследование pH-чувствительной спиновой метки **14**, В 2019 г она была использована для исследования электростатических свойств внутренних поверхностей керамических нано-пористых мембран на основе анодной окиси алюминия. Для подшивки на поверхность спиновую метку предварительно модифицировали (3-аминопропил)триэтоксисиланом в присутствии триметиламина (Схема 2).

Полученные кривые зависимостей констант ств на атоме азота различны для модельного радикала в растворе, модельного радикала, нанесённого на поверхность мембран и радикала, пришитого к мембране. При этом величина этой разницы зависит от типа мембран и температуры прокалывания, и является характеристикой электростатических свойств исследуемых поверхностей. Показано, что для свежей окиси алюминия этот электростатический потенциал может достигать  $+163\pm 5$  мВ для метки, расположенной в 0,5 нм от поверхности. Прокалывание приводит к уменьшению потенциала и может даже привести к изменению знака заряда.

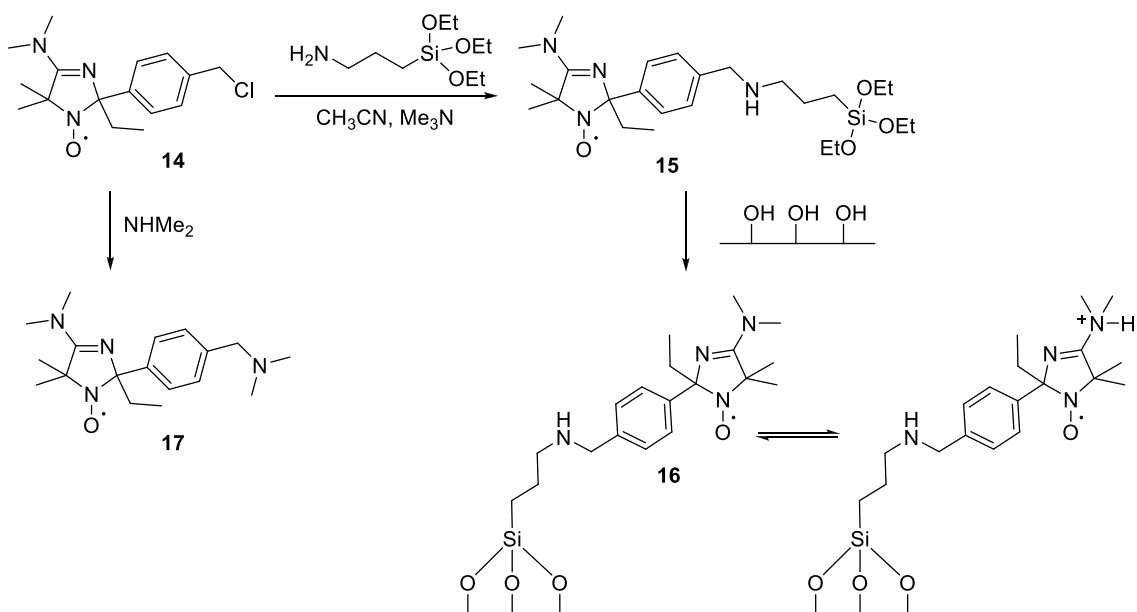


Схема 2. Синтез спиновой метки **15** и её подшивка на поверхность окиси алюминия.

Молекулярный дизайн адресно накапливающихся моно-, би- и полирадикальных агентов и контрастов. Чрезвычайно удобным исходным соединением для синтеза жёстких би- и полирадикальных структур оказался радикал **22**. Взаимодействие этого соединения с первичными аминами приводит к образованию жёсткой 1,2,3,4,5,6-гексагидропирроло[3,4-с]пиррольной системы в результате последовательного меж- и внутримолекулярного замещения двух атомов брома. Так, при взаимодействии нитроксильных радикалов **22** и **23** с выходом около 75% образуется бирадикал **24** (Схема 3). Алкилирование этого соединения метилсульфатом приводит к образованию водорастворимой бирадикальной четвертичной соли **25**. Бирадикал **26** может быть получен с более высоким выходом по реакции радикалов **22** и **27**, причем последний получают по реакции радикала **22** с бензиламином с последующим удалением бензильной группы гидрогенолизом.

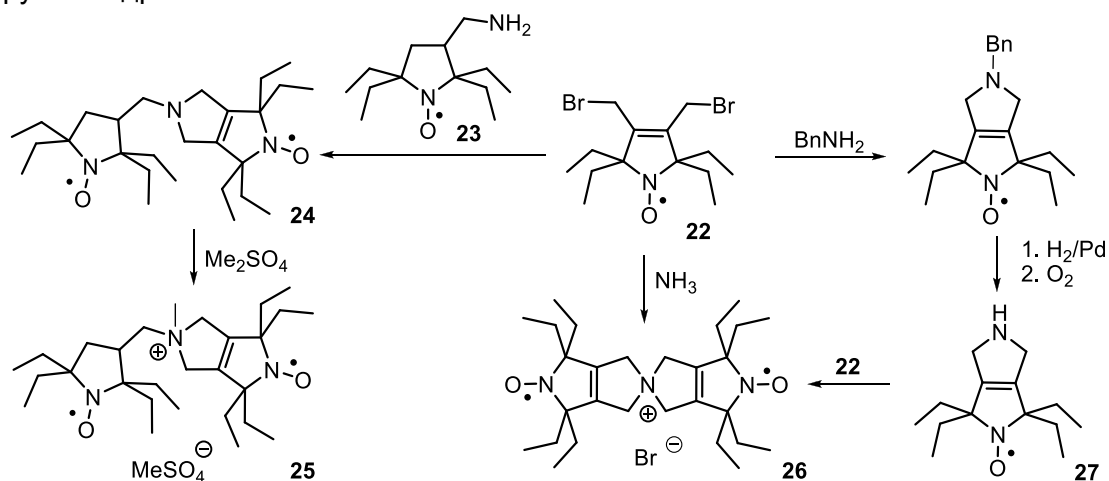


Схема 3. Синтез нитроксильных бирадикалов из радикала **22**.

Разработка способов получения сопряженных моно- и полирадикалов, высокоспиновых систем с парамагнитными группировками разной природы. Синтезирован ряд стабильных, полностью органических систем с открытыми электронными оболочками, π-сопряженных свободных радикалов, имеющих в своем составе как феноксильный, так и нитроксильный фрагменты (гибридных феноксил-нитроксидных радикалов (ГФНР)) и исследованы их магнитные свойства в кристаллическом состоянии (рис. 1).

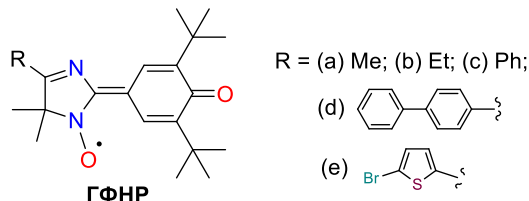


Рис. 1. Синтезированные ГФНР.

При изучении свойств предшественников гибридных феноксил-нитроксильных радикалов, производных 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-гидрокси-2,5-дигидро-4-R-имидазола оказалось, что некоторые из них проявляют выраженный антирадикальный эффект, в несколько раз превышающий таковой для известного антиоксиданта ионола.

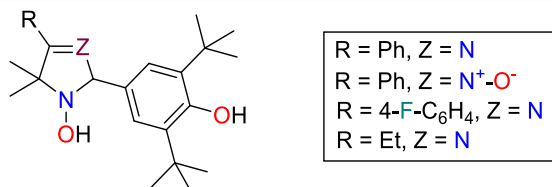


Рис. 2. Производные 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-гидрокси-2,5-дигидро-4-R-имидазола, проявляющие антиоксидантный эффект.

На основе реакции сочетания спиросочлененного имидазолинового нитроксильного радикала, несущим в своем составе спиртовую и фенольную группировки с двумя эквивалентами нитроксидов типа PROXYL, ТЕМПО или 2,5-дигидро-1*H*-пиррола, имеющих карбоксильные заместители, были получены три новых гетеро-триадикала с маленькими величинами обменного взаимодействия ( $J \ll A_N$ ) (Рис. 3).

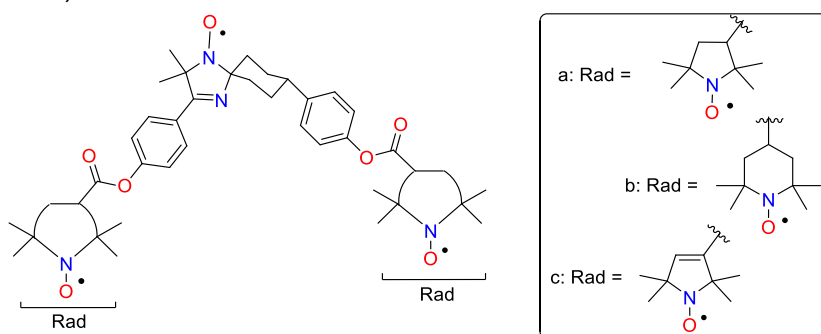


Рис. 3. Синтезированные гетеротриадикалы.

Грант РФФИ 19-13-00235 «Пространственно затруднённые нитроксильные радикалы. Синтез и применение»

Руководитель проекта – д.х.н., профессор Григорьев Игорь Алексеевич

Для синтеза пространственно-затруднённых радикалов были использован способ, основанный на синтезе 2,5,5-тризамещённых пирролидинов по реакции аминокислот, кетонов и диметилфумарата с последующим окислением в нитроны и введением четвёртого заместителя по реакции с металлорганическими соединениями (Схема 1).

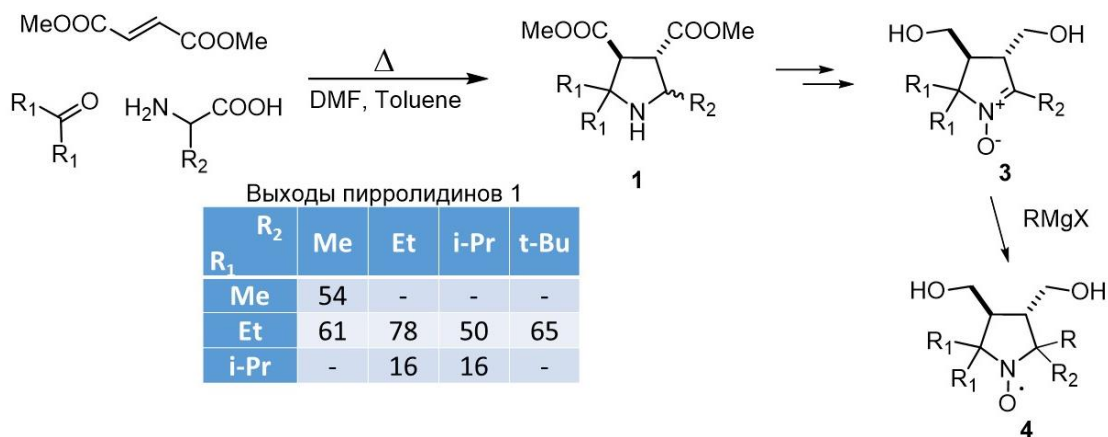


Схема 1. Получение радикалов 4.

Было установлено, что во всех случаях присоединение этилмагнийбромида не идёт. Для реакции с этинилмагнийбромидом требуется защита гидроксигрупп. При этом присоединение проходит даже для производных с R<sub>2</sub>=t-Bu (Схема 2). Этинилзамещённый радикал 8 далее подвергали каталитическому гидрированию, получая нитроксильный радикал 9. Для получения близкого по строению нитроксильного радикала 10, нитрон 6 обрабатывали триметилсилилхлоридом в присутствии триэтиламина и вводили в реакцию с избытком бутиллития при комнатной температуре.

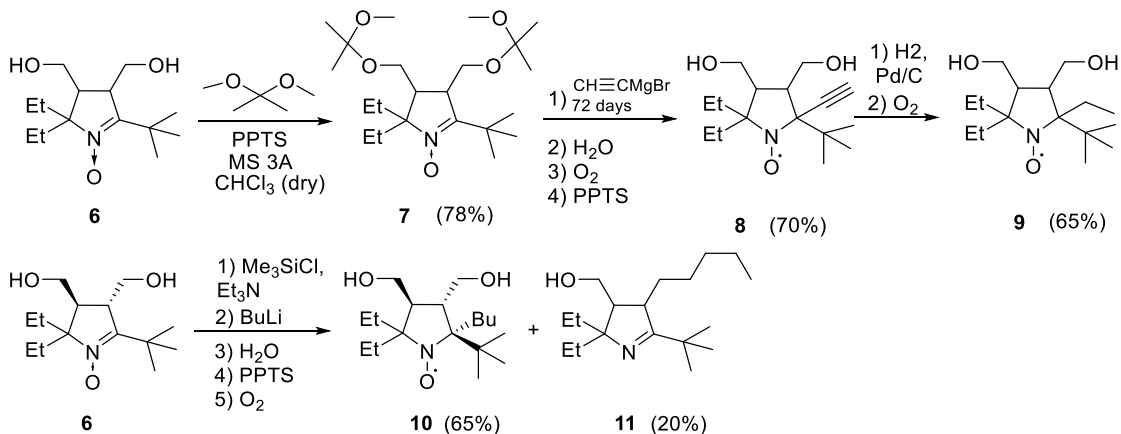


Схема 2. Синтез 2-трет-бутилзамещённых радикалов 9 и 10.

Найден удобный способ получения незамещённого 1-пирролин-1-оксида 20, заключающийся в алкилировании гидроксилamina дибромбутаном с последующим окислением оксидом ртути (Схема 3). Полученный альдонитрон 20 вводили в реакцию с 4-пентенилмагнийбромидом и после гидролиза реакционной



массы получали гидроксилламин **21**. Окисление последнего кислородом воздуха в присутствии аммиаката двухвалентной меди даёт преимущественно желаемый кетонитрон **22** (71%), который легко претерпевает циклизацию по типу внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием циклоаддукта **23**, который раскрывали с помощью mCPBA. Полученный альдонитрон **24** снова обрабатывали пентенилмагнийбромидом и полученный гидроксилламин **25** без выделения окисляли в соответствующий алкенилнитрон **26**. Из последнего был получен циклоаддукт **27**. Для раскрытия изоксазолидинового цикла соединения **27** применяли систему цинк/уксусная кислота. Полученный при этом с выходом 99% аминспирт **28** для и предотвращения побочных реакций ацилировали уксусным ангидридом в производное **29**, который окисляли mCPBA с получением нитроксильного радикала **30**. Гидролиз сложноэфирных групп позволяет получить нитроксильный радикал **31** с выходом 94%.

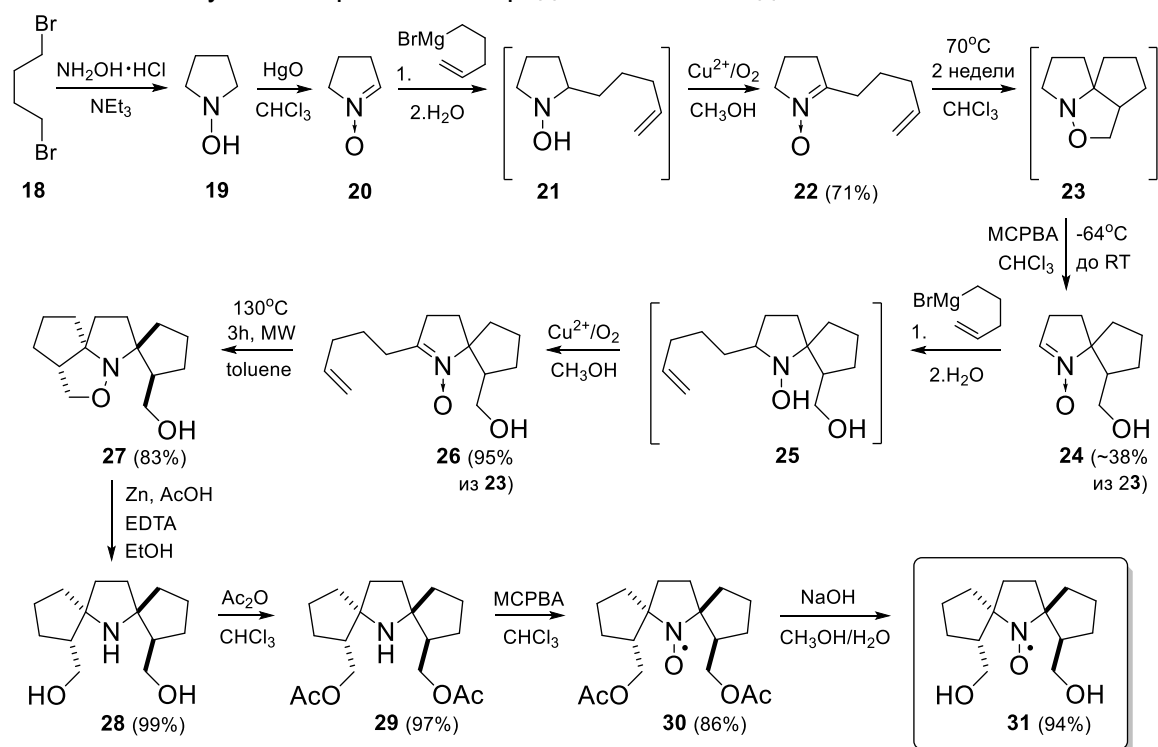


Схема 3. Синтез радикала **31**.

Для получения спиновых меток использовали нитроксильные радикалы **32** и **35** (Схемы 4 и 5).

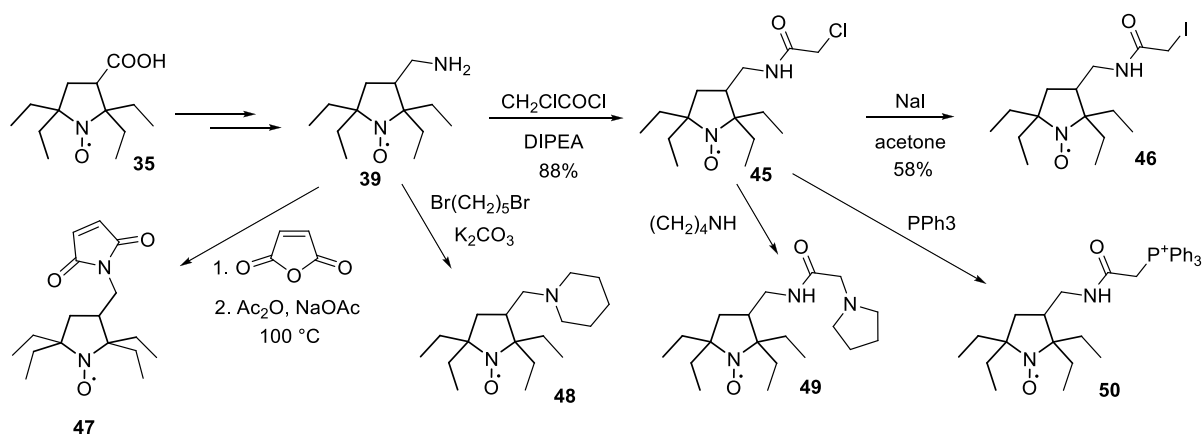


Схема 4. Синтез спиновых меток **46** и **47** и митохондриально-направленных радикалов **48-50**.

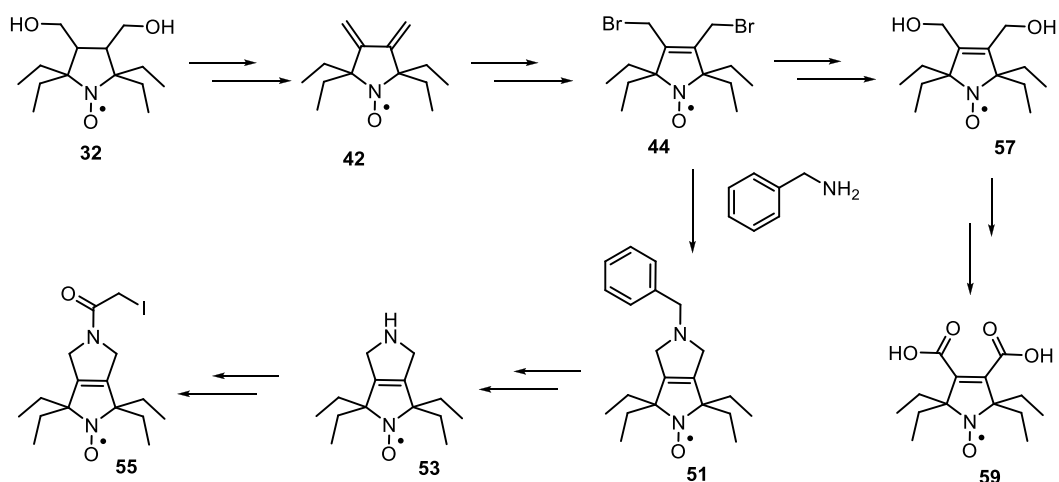


Схема 5. Синтез спиновой метки **55** и дикарбоновой кислоты **59**.

Соединения **48**, **49** и **50** способны накапливаться в живых клетках и в митохондриях за счёт трансмембранного потенциала и своей способности преодолевать мембраны. Изучено их распределение в органах подопытных мышей и стабильность в тканях и клеточных культурах. Все изученные радикалы показали высокую стабильность, что позволяет использовать их для ЭПР-томографии животных. Нитроксильные карбоновые кислоты **35** и **59** наряду с 2,2,5,5-тетраметильными аналогами использованы для построения полирадикальных зондов – контраст реагентов для МРТ на основе альбумина (Схема 6).

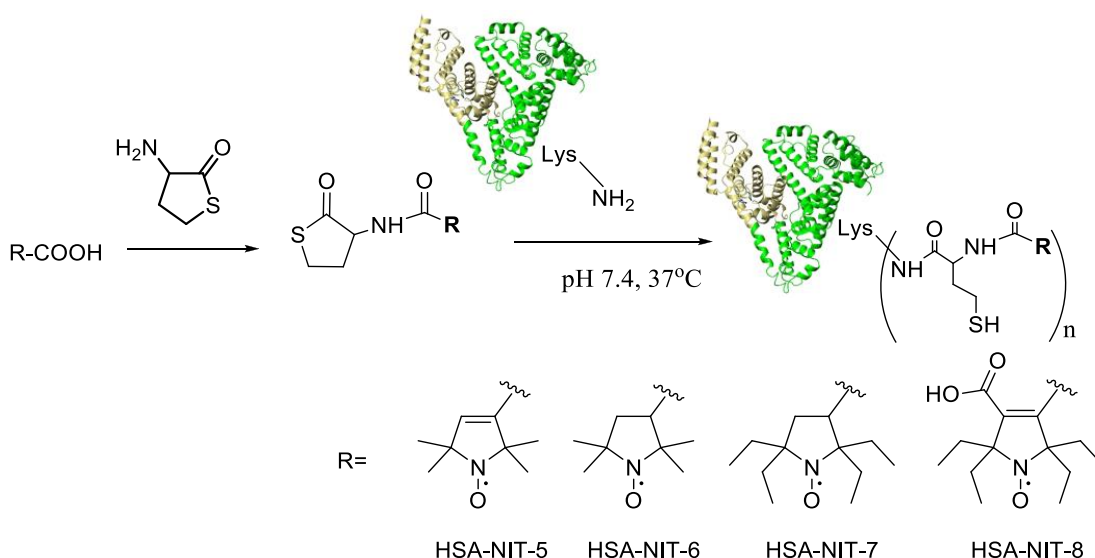


Схема 6. Синтез полирадикальных зондов на основе альбумина.

**Грант РФФИ 17-03-01132** «Нитроксильные спиновые зонды для томографии головного мозга с помощью низкопольного ЭПР и методов, основанных на эффекте Оверхаузера»

Руководитель проекта – к.х.н. Полиенко Юлия Федоровна

На основе тетраэтильных нитроксильных радикалов получены таргетированные спиновые зонды: митохондриально-направленные 2,2,5,5-тетраэтильные нитроксильные радикалы с различными аминами-направляющими группами (Схема 1).

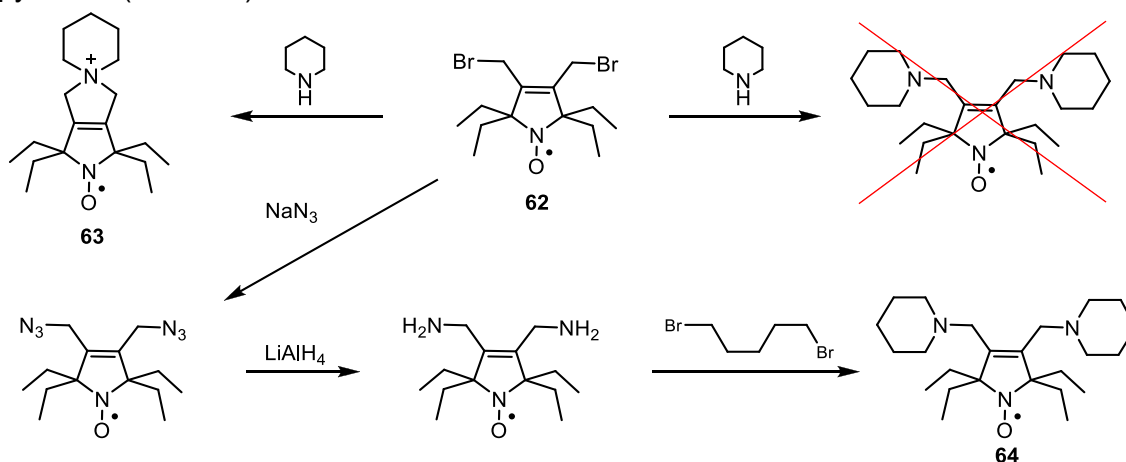


Схема 1. Синтез третичного амина пирроилинового ряда.

Синтезированы новые пердейте-замещенные нитроксильные радикалы тетраметильной серии с функциональными группами, способствующими преодолению гематоэнцефалического барьера, для оксиметрии мозга на живых объектах (Схема 2).

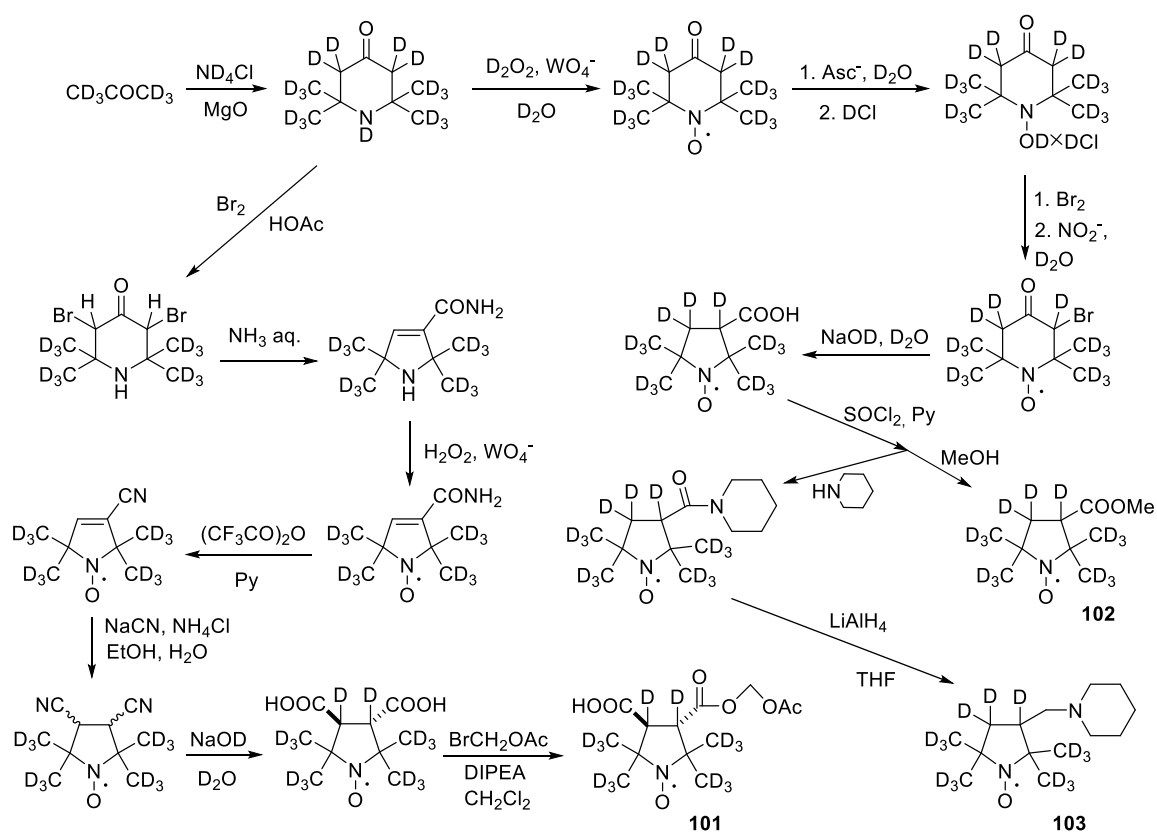


Схема 2. Синтез пердейтерированных нитроксильных радикалов

Через трехкомпонентный домино процесс с участием  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, дейтерированного диэтилкетона и диметилфумарата осуществлён синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов, пердейтерозамещенных в метиленовых фрагментах в окружении нитроксильной группы (Схема 3).

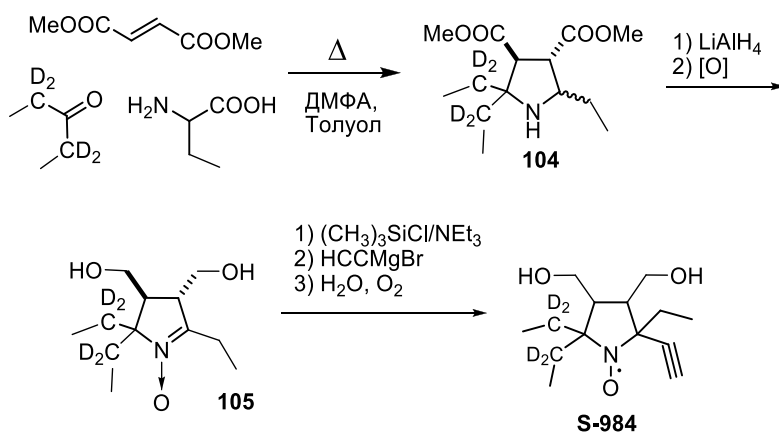


Схема 3. Синтез частично дейтерированных пространственно затруднённых нитроксильных радикалов.

Замена протонов на дейтерий привела к исчезновению константы 1.65 Гс и сужению линии в спектре ЭПР на 0.33 Гс (рис. 1).

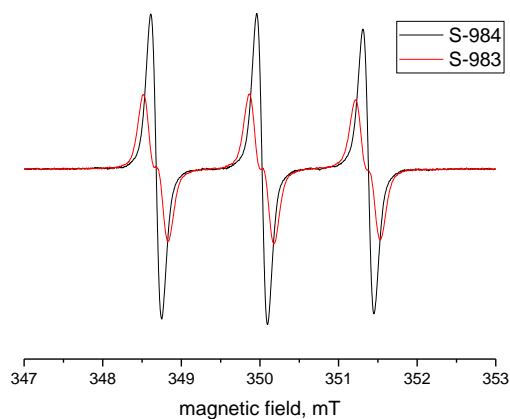


Рис. 1. Спектры ЭПР нитроксильного радикала **S-984** и его недеютерированного аналога.

Проведены исследования распределения 2,2,5,5-тетраэтильных таргетированных нитроксильных радикалов пирролидинового и пирролинового рядов на живых объектах с использованием методов ЭПР-спектроскопии. Показано, что устойчивые к восстановлению митохондриально-направленные нитроксильные радикалы **84**, **106** и **107** преодолевают гематоэнцефалический барьер (рис. 2).

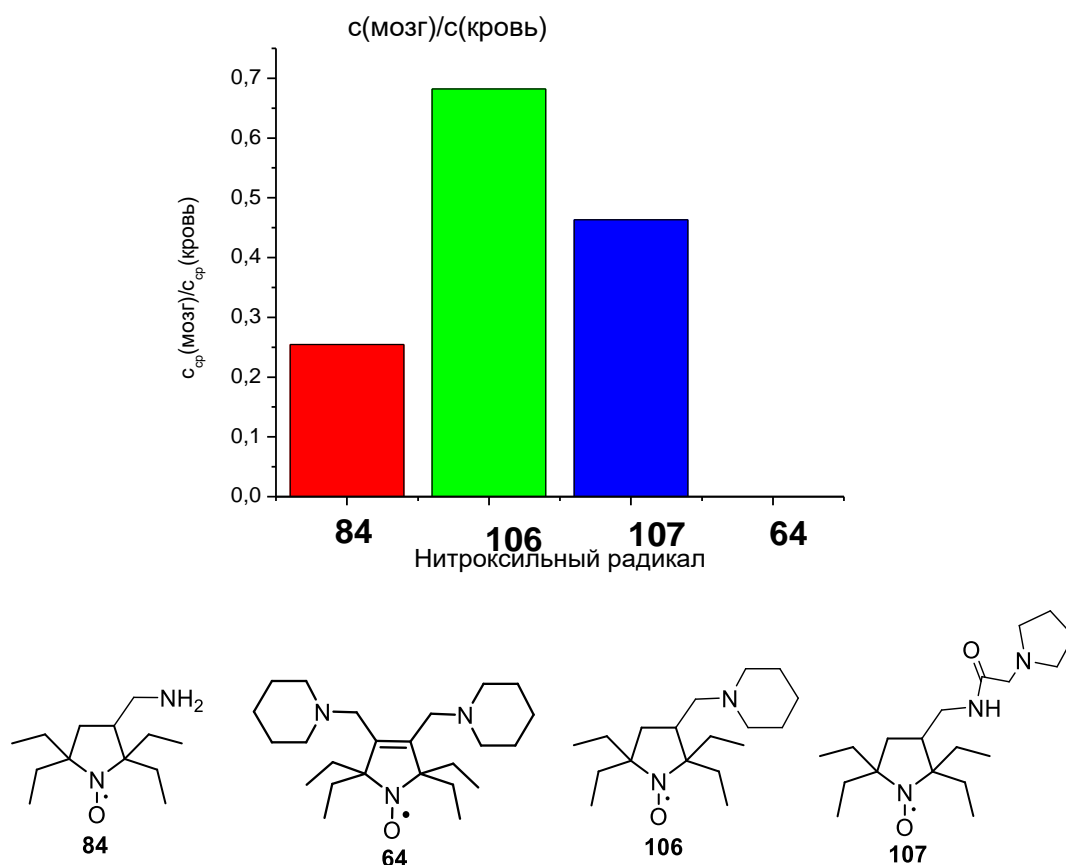


Рис. 2. Отношение концентрации в тканях мозга к концентрации в крови после введения через хвостовую вену для разных нитроксильных радикалов.

**Грант РФФИ 18-29-04013** «Изучение подвижности спиновых зондов в металл-органических координационных полимерах и влияния взаимодействий «гость-хозяин» на свойства данных материалов методами ЭПР спектроскопии»

Руководитель проекта – д.ф.-м.н., проф. РАН Федин Матвей Владимирович (МТЦ СО РАН)

Синтезирован и передан для исследования МОФ методом импульсного ЭПР нитроксильный радикал пердейтено-ТЕМПО. В основе метода исследования свойств металл-органических координационных полимеров лежит введение нитроксильного радикала – спинового зонда – в полости ZIF-8 во время синтеза (рис. 1). Поскольку размер радикала (ТЕМПО) превышает размер апертуры окна, радикал оказывается захваченным внутри полости МОКП без возможности выхода наружу (что удостоверено многократным промыванием), и одновременно свободно вращающимся при комнатных температурах внутри полости. Такие «захваченные» нитроксильные радикалы являются великолепными зондами для ЭПР спектроскопии. В частности, было обнаружено, что для образца МОКП, открытого для доступа воздуха, линии ЭПР сильно уширены вследствие сорбции кислорода в МОКП в больших локальных концентрациях. Однако при пропитке данного материала органическими растворителями, кислород вытесняется молекулами растворителя, и линия ЭПР сильно сужается (рис. 1).

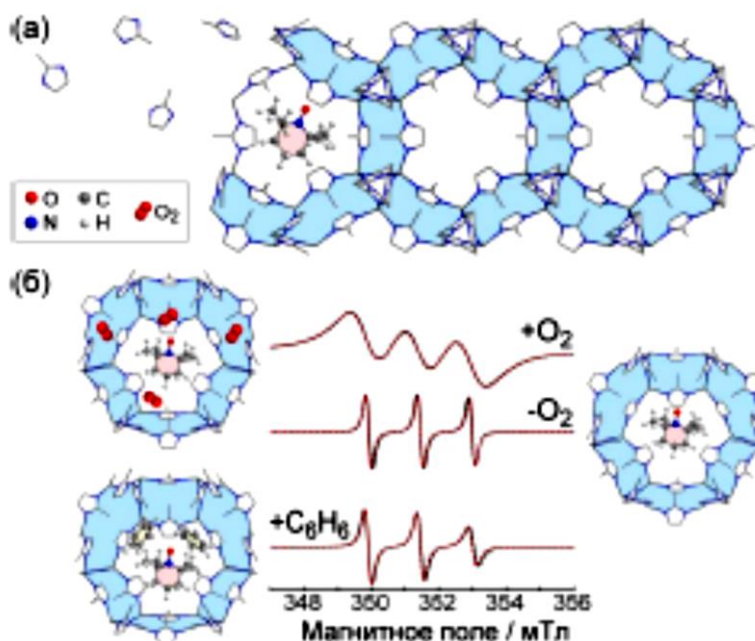


Рис. 1. (а) Иллюстрация самосборки МОКП с включенным радикалом - TEMPO@ZIF-8. (б) Спектры стационарного ЭПР X-диапазона (9 GHz) TEMPO@ZIF 8 при комнатной температуре: в присутствии атмосферного кислорода (+O<sub>2</sub>), после откачки (-O<sub>2</sub>), после пропитки бензолом на открытом воздухе (+C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). Данные расчета показаны пунктирными красными линиями.

## Группа металлокомплексного катализа

Руководитель – к.х.н., доцент Виктор Михайлович Тормышев

**Государственное задание** «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков»

*Использование тритильного спинового зонда и 3D ЭПР в радиационной терапии.* Предложен и реализован эффективный подход к синтезу узколинейного тритильного радикала OX063-D24, отличающегося высокой чувствительностью к концентрации растворенного кислорода в ЭПР-измерениях и низкой токсичностью.

Использование указанного ТАМ в качестве спинового зонда и технологий низкогопольного 3D ЭПР позволяет надежно выявлять области деоксигенации в организме теплокровных *in vivo*, свидетельствующие о наличии, конкретной локализации и масштабах раковой опухоли.

Показана эффективность нового подхода, делающего ставку на фокусирование радиоизлучения на участках явно выраженной деоксигенации. Данный метод обеспечивает необходимый терапевтический эффект, при этом допускается использование повышенных доз облучения, при параллельном снижении доз, прилагаемых на участки, непосредственно прилегающие к опухоли.

*Метантиосульфонатные производные тритильного радикала OX063: эффективные реагенты для сайт-направленного введения спиновых меток в молекулы протеинов.* В планировании экспериментов, нацеленных на введение спиновой метки в белки, разумно делать упор на реагенты, демонстрирующие высокую селективность в сайт-направленном спин-мечении с одновременным подавлением нековалентной адсорбции.

Ранее с использованием тритила типа Finland в качестве носителя парамагнитной функции мы показали возможность достижения высокой эффективности спин-мечения (Z. Yang, M.D. Bridges, C.J. Lopez, O.Yu. Rogozhnikova, D.V. Trukhin, E.K. Brooks, V. Tormyshev, H.J. Halpern, W.L. Hubbell. *J. Magn. Reson.*, 269, 2016, 50-54). Вместе с тем липофильная природа исходного радикала в ряде случаев создавала препятствие, выражающееся в заметном нековалентном связывании спиновой метки с молекулами белковых мишеней (B. Joseph, V.M. Tormyshev, O.Yu. Rogozhnikova, D. Akhmetzyanov, E.G. Bagryanskaya, T.F. Prisner. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 128, 11710-11714). По указанным причинам в последующем дизайне спиновых меток с улучшенными функциональными характеристиками мы использовали подход, основанный на использовании тритила OX063 (Схема 1).

Здесь делается ставка на высокую гидрофильность радикала OX063, призванную обеспечить подавление эффекта адсорбционного связывания спиновой метки с липофильными участками молекул-мишеней.

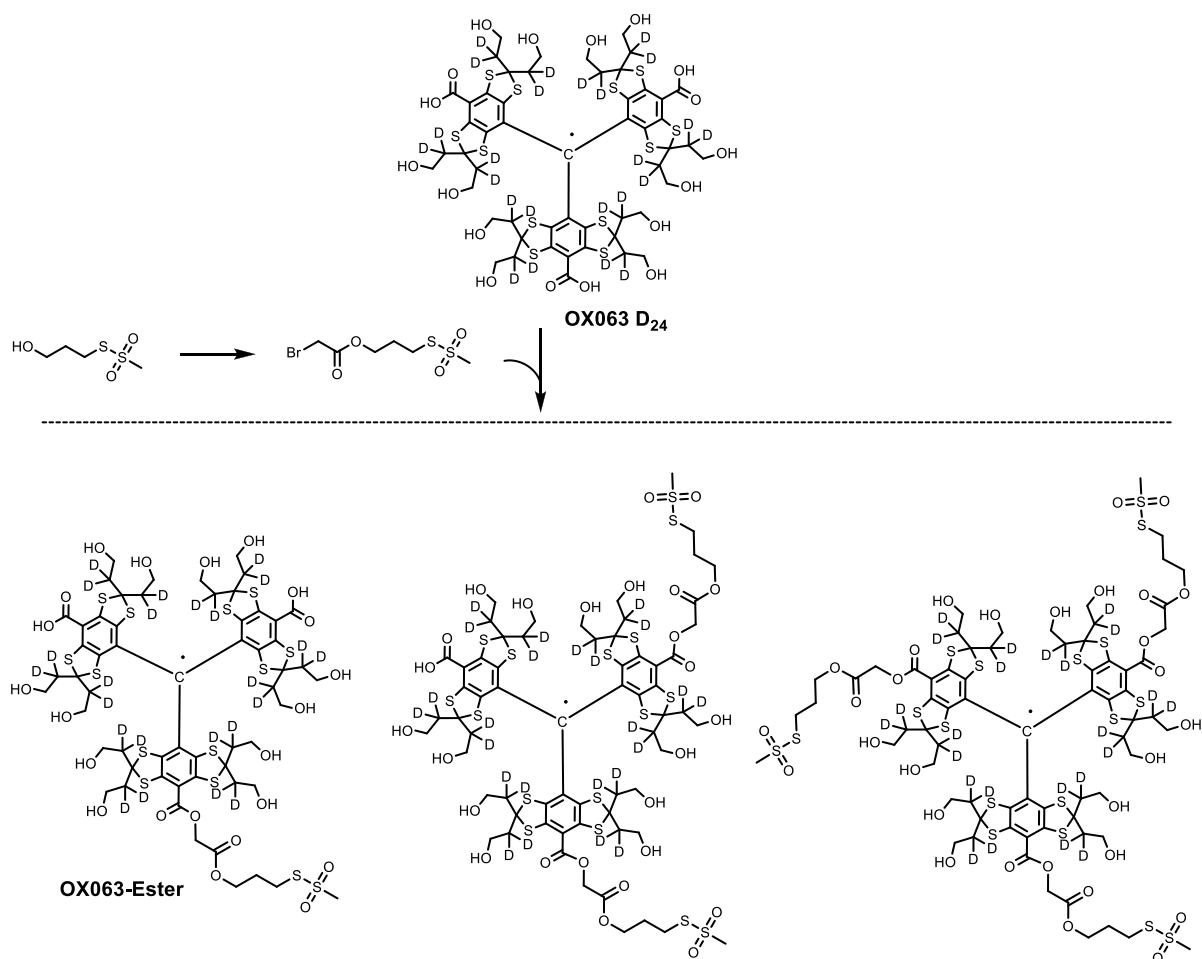


Схема 1. Синтез сложноэфирных производных тритила OX063-D<sub>24</sub> с метантиосульфатной реакционной группой.

Ранее было показано, что замена амидной группы на сложноэфирную в месте контакта линкера с тритильным ядром приводит к значительному росту времен релаксации  $T_1$  и  $T_2$ , что имеет особое значение в использовании спиновых зондов в экспериментах, опирающихся на импульсный ЭПР. Примечательно, что применительно к OX063 обращение к традиционным методикам этерификации, основаным на взаимодействии активированных форм карбоновых кислот со спиртами, не представляется возможным. Наличие гидроксиэтильных групп в структуре исходного радикала предполагает их участие в процессе «самоэтерификации» с получением суммы высокомолекулярных продуктов нестехиометрического строения. В этой связи представлялось разумным обратиться к приему, предполагающему генерацию сложноэфирной функции в нуклеофильных реакциях с участием анионных (карбоксилатных) форм тритила.



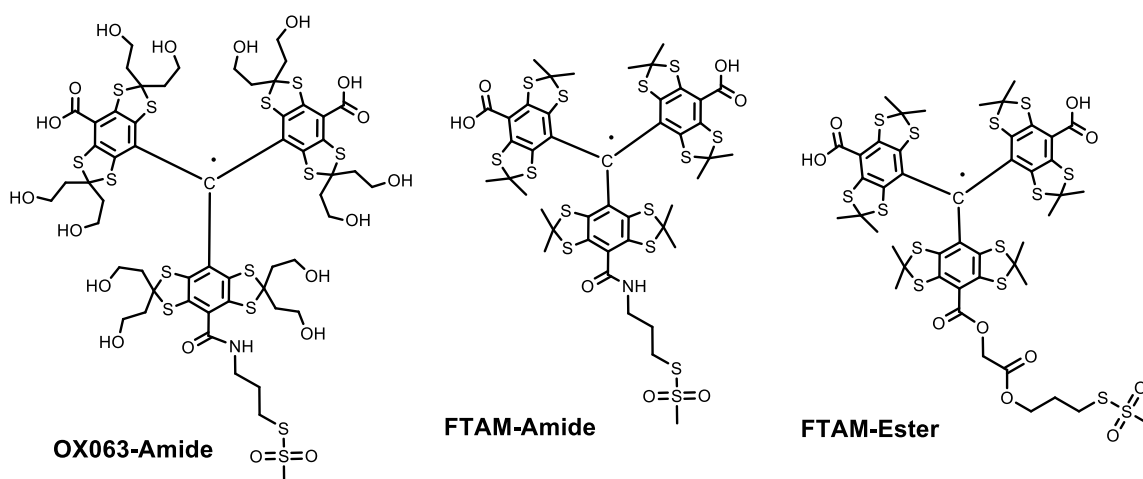


Рисунок 1. Метантиосульфатные производные тритильных радикалов с остовом OX063 и Finland

Для этого спирт (Схема 1), содержащий концевую метантиосульфатную группу, был переведен в сложный эфир ацилированием бромацетилбромидом. Высокая нуклеофильная подвижность галогена в полученном бромацетате обеспечивает легкость и высокую селективность последующих реакций с участием карбоксилатной формы тритильного радикала. Хроматографическое разделение смеси полученных эфиров позволяет выделить моно-, ди- триэфиры с высокими выходами, в том числе монофункциональный реагент OX063-Ester.

Для сравнительного анализа эффективности и селективности спин-мечения были синтезированы метантиосульфатные производные тритильных радикалов на основе TAM OX063 и Finland, содержащие амидные (OX063-Amide, FTAM-Amide) и сложноэфирные группы (FTAM-Ester) в точке контакта линкера с тритильным ядром (рис. 1).

С использованием человеческого сывороточного альбумина (HSA) в качестве молекулы-мишени было показано, что тритил OX063-Ester обеспечивает селективное присоединение к цистеину-34, представленному в структуре белка в качестве единственного носителя свободной тиольной группы (рис. 2).

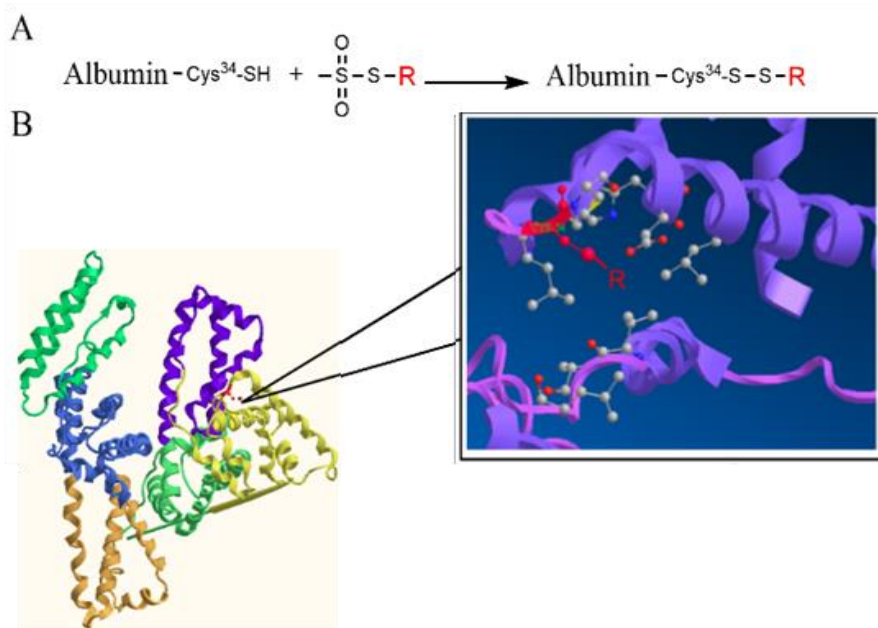


Рисунок 2. Спин-мечение человеческого сывороточного альбумина: реакция тритилсодержащей спиновой метки, содержащей метантиосульфатную реакционную группу, с сульфгидрильной функцией Cys-34.

В спектре ЭПР спин-меченого белка регистрируется узкий синглетный сигнал, появление которого свидетельствует об отсутствии сколько-нибудь значимого уширения, порождаемого агрегаций или нековалентными взаимодействиями радикала OX063-Ester с липофильными участками биологической мишени (рис. 3, A).

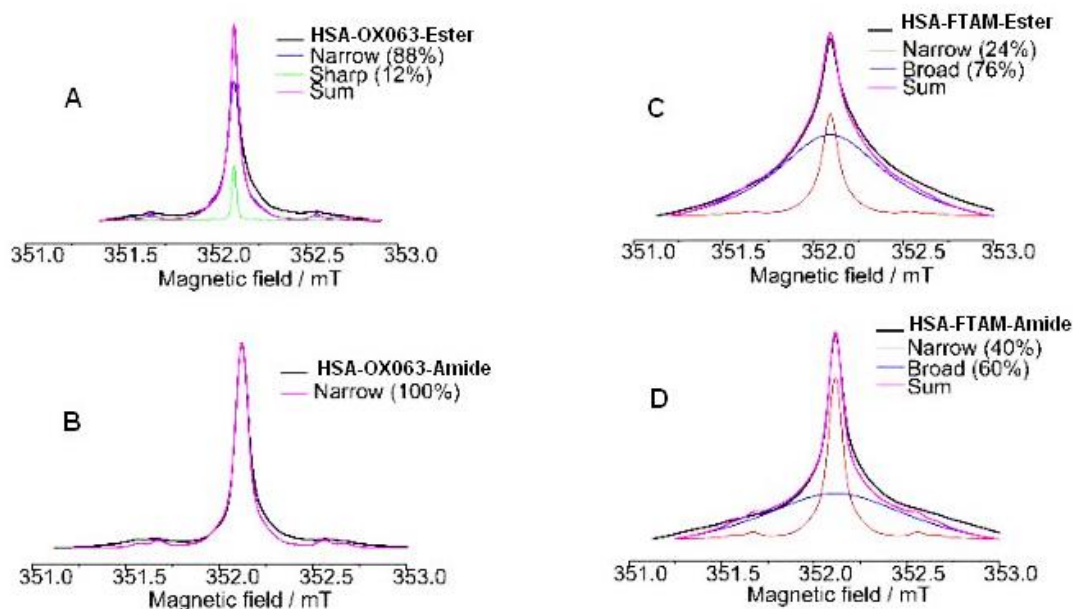


Рис. 3. CW спектры ЭПР (X-диапазон, 300 К, интегральная форма) HSA (0.5 mM, фосфатный буфер, pH 7.4), меченного 17.9-кратным избытком тритильной спиновой метки. Регистрация после отмывки образца HAS от несвязанного

реагента. Площадь под кривыми пропорциональна относительной концентрации спин-содержащего субстрата.

В отличие от OX063-Ester спиновые метки, основанные на липофильном ТАМ типа Finland, демонстрируют высокую склонность к агрегации и нековалентной адсорбции на белковом субстрате, что проявляется в спектрах ЭПР в виде уширенной компоненты, вклад которой в суммарный сигнал может достигать 76% (рис. 3, С и D). Примечательно, что даже и в этих случаях эффективность функционализации близка к количественной.

Полученные результаты свидетельствуют о достижении поставленной цели, а именно, переход к ТАМ OX063, ранее не использованному в дизайне спиновых меток, приводит к подавлению нековалентного связывания спиновой метки при сохранении высокой селективности функционализации сульфгидрильной группы.

Вместе с тем, детальный анализ продуктов мечения HSA тритилом OX063-Ester показал, что в качестве минорных компонент они включают низкомолекулярные пептиды – продукты частичного разрушения исходного альбумина. Последующий анализ выявил дополнительный нюанс: трипсинолиз продуктов спин-мечения альбумина в сочетании с регистрацией масс-спектров высокого разрешения (MALDI-TOF) полученных при трипсинолизе фрагментов, показало присутствие минорных продуктов, формально соответствующих ацилированию разнообразных лизиновых и аргининовых сайтов исходного белка. Разумно предположить, что в случае альбумина – протеина с выраженной эстеразной активностью - функция ацилирующего агента может выполняться сложноэфирными группами линкера в метке OX063-Ester.

Можно ожидать, что исключение сложноэфирных групп с заменой их на амидные позволит устранить недостатки, присущие описанной выше метке. Структура ТАМ OX063-Amide (рис. 1) отвечает указанным требованиям. Мы показали, что его использование в спин-мечении HAS приводит к селективной функционализации Cys-34, при этом обеспечивается полное подавление нековалентной адсорбции (рис. 3, B).

Таким образом, в настоящем исследовании реализованы подходы к получению представительному набору спиновых меток с остовом ТАМ. При этом впервые получены функциональные производные высокополярного тритила OX063, предназначенные для сайт-направленного спин-мечения пептидов по цистеиновым позициям. На примере HSA показано, что даже в случае высоколабильных пептидов, может обеспечиваться спин-мечение с количественными эффективностью и селективностью. Можно ожидать, что новые реагенты найдут множественные приложения в практике биомедицинских исследований.

*Тритил-нитроксильные бирадикалы с жесткими п-фениленовым и п-нафтиленовым линкерами: ДПЯ, мультимодальный ЭПР (CW и ENDOR) и квантовохимические исследования.* Предложены и реализованы эффективные подходы к получению бирадикалов, содержащих тритильную и нитроксильную компоненты, соединенные жесткими линкерами переменной длины - п-фениленовым и п-нафтиленовым (Схемы 2 и 3).

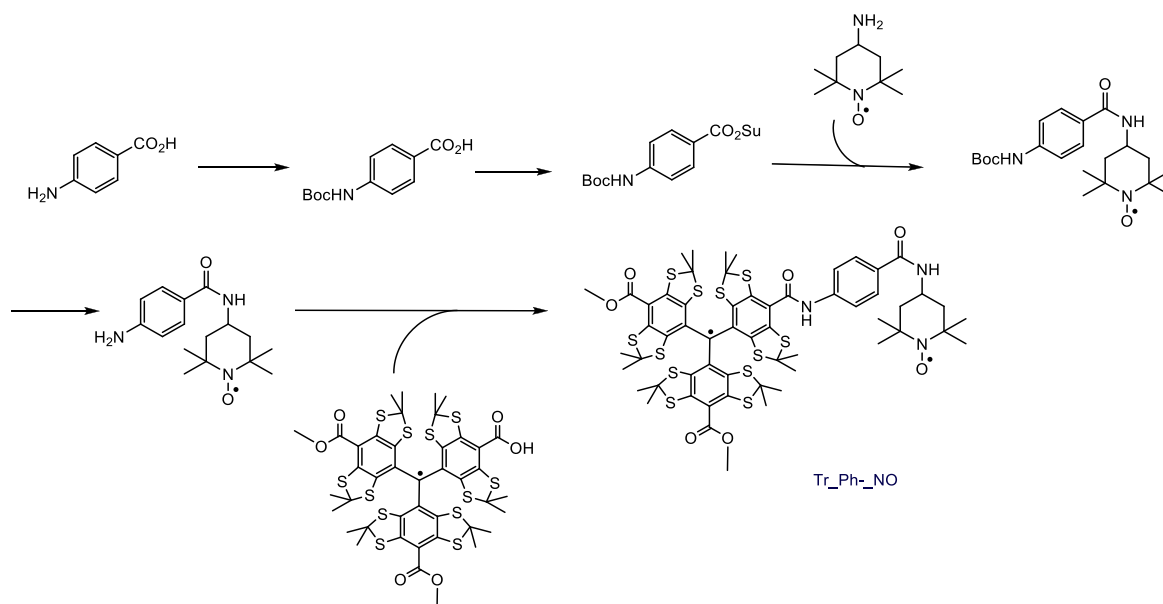


Схема 2. Синтез тритилнитроксильного бирадикала Tr\_Ph\_NO с п-фениленовым линкером.

ЭПР и квантовохимический анализ (UB3LYP/6-31G\*) указывает на преимущественную локализацию неспаренных электронов на нитроксильном и тритильном фрагментах с минимальной представленностью спиновой плотности на фениленовом и нафтиленовом линкерах.

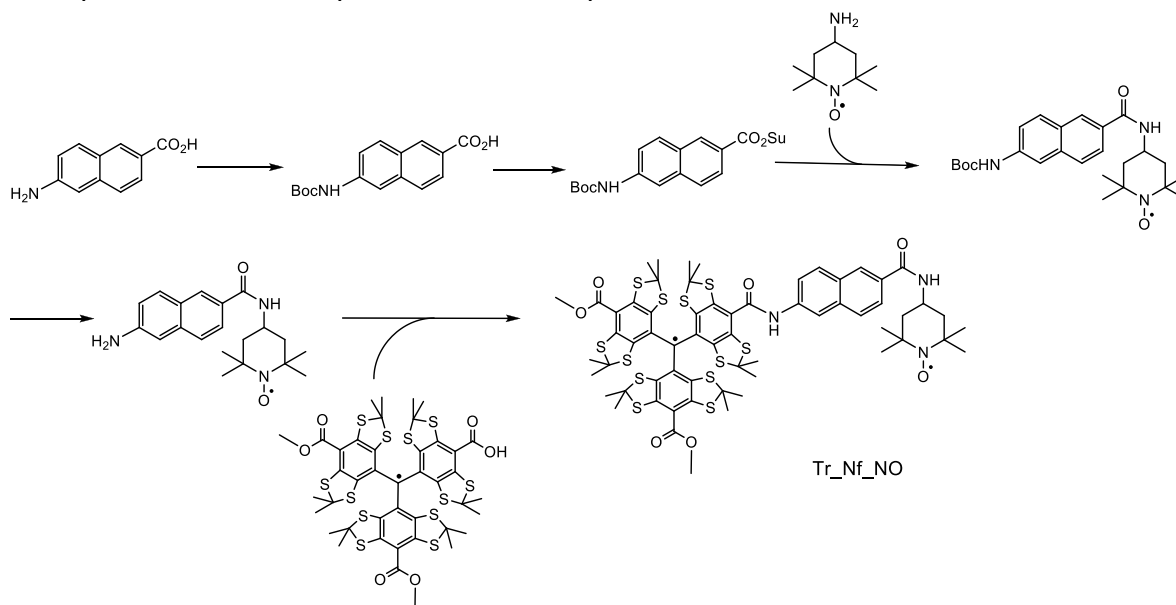


Схема 3. Синтез тритилнитроксильного бирадикала Tr\_Nf\_NO с п-нафтиленовым линкером.

Особенности спектров обусловлены слабым обменным спин-спиновым взаимодействием. Показано, что бирадикалы дают эффект ДПЯ в экспериментах на частоте ЯМР 400 MHz, при этом достигается эффективность 30.0 на ядрах  $^1\text{H}$  и 27.8 на ядрах  $^{13}\text{C}$ . Это позволяет рассматривать полученные молекулы в качестве весьма перспективных объектов в генерировании гиперполяризации.

*Комплексы ДНК и человеческой апуриновой/апиримидиновой эндонуклеазы. Выявление структурных особенностей комплексов с использованием импульсной дипольной спектроскопии ЭПР и техники ортогонального спин-мечения.* На структурную целостность ДНК оказывает влияние множество внешних и внутренних факторов, вызывающих многообразие структурных дефектов. В этом наборе дефектов наиболее часто представлены повреждения, выражающиеся в появлении апуриновых или апиримидиновых сайтов (AP сайтов).

Известно, что в нативных условиях (*in vivo*) устранение повреждений в AP сайтах осуществляется запуском механизма, получившего название BER (DNA base excision repair). В организме человека функционирование механизма BER основано на участии фермента - апуриновой/апиримидиновой эндонуклеазы (APE1). Импульсная спектроскопия ЭПР в сочетании с использованием методов молекулярной динамики была применена для изучения конформационных особенностей ДНК, содержащих AP сайты интернального, а также комплексов дефектных ДНК с AP эндонуклеазой 1 (APE1).

Для реализации поставленных целей мы использовали технику гетероспинмечения, при этом к 5'-концам олигонуклеотидного дуплекса присоединялись метки как нитроксильного так и тритильного типа, тогда как APE1 селективно метилась нитроксильными радикалами.

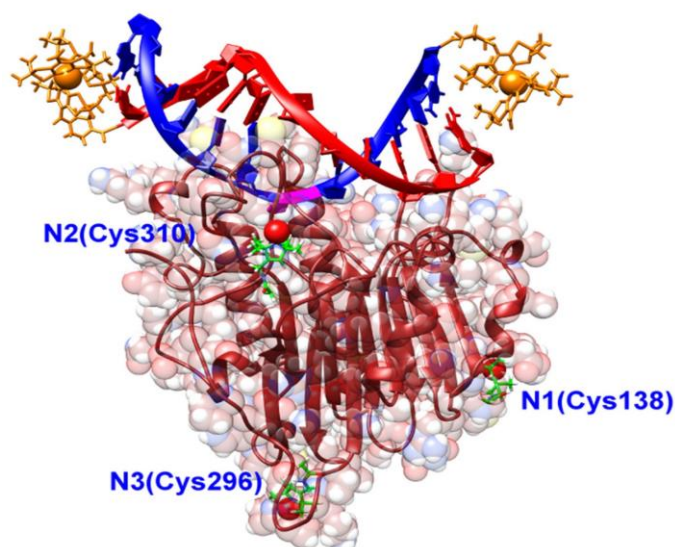


Рис. 4. Строение комплекса поврежденной ДНК с эндонуклеазой APE1N212A. Желтым цветом выделены спиновые метки тритильного типа, красным – нитроксильного. Лиловым цветом на двойной спирали дуплекса выделен AP сайт.

Реализация подхода, основанного на совместном использовании нитроксильных меток применительно к функционализации APE1 и тритильных меток для мечения ДНК дуплексов, обеспечила успешное применение импульсной спектроскопии PELDER (в Q-диапазоне).

Применение этой техники позволило подтвердить сам факт образования протеин-нуклеинового комплекса и выявить ключевые особенности его строения (рис. 4). Представленная на рисунке структура комплекса поврежденной ДНК с эндонуклеазой APE1N212A описана с привлечением сведений, полученных при

использовании импульсного ЭПР и метода молекулярной динамики. Строение комплекса, хорошо согласующееся с литературными данными, основанными на РСА, отчетливо указывает на две ключевые особенности: 1) изогнутость спирали ДНК дуплекса; 2) участок локализации дефекта (А) отделен от спирали и включен в специфический связывающий карман протеина.

**Грант РФ 18-73-00292** «Исследование методами ЭПР спектроскопии комплексов фотосенсибилизаторов с альбумином, перспективных в фотодинамической терапии рака»

Руководитель проекта – к.ф.-м.н. Крумачева Олеся Анатольевна (МТЦ СО РАН)

Триплетные фуллерены – перспективные спиновые метки в измерении расстояний нанометрового масштаба с использованием техники импульсного дипольного ЭПР. Методики измерения наноразмерных расстояний методами импульсного ЭПР имеют большое значение в исследованиях структуры и функций биомолекул и комплексов, образуемых биомолекулами. При этом чрезвычайно важно обеспечить выход на оптимальные характеристики спиновых меток, поскольку от них зависит чувствительность метода, возможность регистрации значительных по величине межспиновых расстояний и применение метода к физиологически значимым условиям, например, к проведению эксперимента при физиологических температурах.

Нами реализован подход, основанный на использовании фотовозбуждаемой молекулы фуллерена в качестве спиновой метки в экспериментах, базирующихся на измерении межспиновых расстояний методами импульсного дипольного ЭПР.

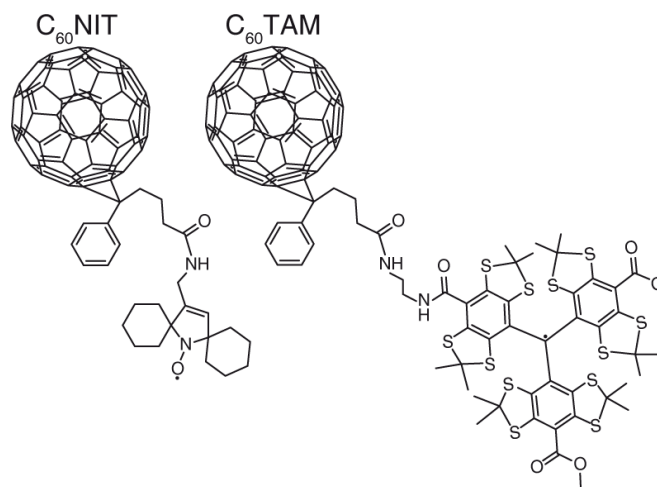


Рис. 1. Фуллерен-нитроксильная и фуллерен-тритильная пары.

Мы обнаружили резкий рост чувствительности в сочетании с резким ростом времен релаксации, что позволяет резко поднять температурные границы эксперимента вплоть до комнатной. В основе обнаруженных эффектов лежит присущая фуллерену гиперполяризация, а также узколинейная природа ЭПР спектра. Возможности новой спиновой метки показаны в экспериментах, в которых участвовали фуллерен-нитроксильная, фуллерен-тритильная пары, и супрамолекулярный комплекс фуллерена с белком, меченым нитроксильным радикалом.

## Лаборатория микроанализа

Заведующий лабораторией – к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна

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

Разработана методика пробоподготовки и определения примесей (на уровне ppb) металлов в производном (-)- изопулегола, обладающем высокой анальгетической активностью, металлов в основном составе (на уровне нескольких %) таких лекарственных препаратов как аспаркам и сиалор.

Определены условия атомно-эмиссионного определения селена в биологически активных добавках на уровне нескольких десятков ppb с использованием метода гидридной генерации.

Разработаны и валидированы методики определения производного (-)- изопулегола в крови и плазме крыс методом LC-MS/MS с использованием двух методов пробоподготовки.

Проведено исследование процесса термического разложения динитронов, синтезированных в НИОХ, был обнаружен необычный экзотермический эффект, определены кинетические параметры процесса, найдены промежуточные продукты разложения.

С использованием разработанных в лаборатории методик анализа были исследованы комплексные соединения цинка (II) с анионами тетрафтортерефталевой и октафторбифенил-4,4'-дикарбоновой кислот и 1,10-фенантролина, обладающие люминесцентными свойствами.

Представлен обзор исследований гуминовых кислот, выделенных из сибирских почв и каустобиолитов (торфа, угля, сапропеля). С использованием информационно-аналитической системы ИК ЭКСПЕРТ выявлены наиболее вероятные ближайшие спектральные аналоги, их структура и структурные фрагменты в образцах ГК, выделенных из гумусового горизонта тундровых и таежных почв республики Коми. Исследован процесс связывания металлов слоями торфа Мухриновского болота Ханты-Мансийского АО, соответствующими им гуминовыми кислотами, а также золой, полученной из различных видов отходов (солома, мясокостная мука, куриный помет).

## Группа определения состава и строения органических веществ

Руководитель группы – к.х.н. Митасов Михаил Михайлович

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

Процесс интенсификации молочного производства поставил перед наукой и практикой проблему выпуска безопасной и качественной молочной продукции, характеризующейся высокими физико-химическими и ветеринарно-санитарными показателями. Известно, что одним из основных источников контаминации молока микроорганизмами является молочное оборудование. Поэтому, в настоящее время пристальное внимание уделяется внедрению высокоэффективных моющих и дезинфицирующих средств для очистки емкостного и специализированного оборудования.

Исследование составов многокомпонентных водных моющих и дезинфицирующих средств, применяемых на предприятиях молочной промышленности и в молочном животноводстве. Известно, что одним из основных источников контаминации молока микроорганизмами является молочное оборудование. Поэтому, в настоящее время пристальное внимание уделяется внедрению высокоэффективных моющих и дезинфицирующих средств для очистки емкостного и специализированного оборудования. Моющее средство «COLESOL» предназначено для очистки технологического оборудования и тары на предприятиях молочной и мясной промышленности, на предприятиях по производству напитков. Установлено, что кислотное моющее средство «COLESOL» является водным раствором смеси азотной (~24%) и фосфорной кислот (~18.5%). Поверхностно-активные вещества (ПАВ), мочевины и другие добавки в составе средства не обнаружены.

Исследование щелочного моющего средства с дезинфицирующим эффектом «BELODEZ» предназначено для технологичной мойки оборудования на предприятиях пищевой промышленности. Установлено, что оно является водным щелочным раствором гипохлорита натрия. Определено содержание активного хлора (на момент исследования раствора он составило ~2.8%) и общая щелочность (в пересчете на NaOH ~12.3%). В качестве комплексообразователей в составе присутствуют полиакрилат натрия (около 0.5%) и производные фосфоновых кислот (0.05%).

ITALMAS VD (концентрат) применяют для обработки вымени коров перед доением. Найдено, что концентрат ITALMAS VD является водной эмульсией поверхностно-активных веществ: лауретсульфата натрия (анионный ПАВ), диэтаноламидов кислот кокосового масла и глицерилкокоата (неионогенные ПАВ) с добавлением комплекса добавок, оказывающих смягчающее, регенерирующее, увлажняющее и заживляющее действие, таких как аллантоин, пантенол, глицерин, лимонная кислота.

Концентрат ITALMAS VD BLUE является гигиеническим средством для поддержания естественно-нормальной среды в сосковых каналах вымени коров.



Установлено, что препарат представляет собой сложную композицию, содержащую воду, глицерин, пантенол, аллантоин, полигуанидин и полимерную загущающую и пленкообразующую компоненту – гуаровую камедь, а также краситель и двуокись титана.

*Исследование иономеров на основе сополимеров этилена и ненасыщенных монокарбоновых кислот: методы получения и свойства.* Анализ публикаций и патентных данных по составу полимерных многослойных детонационных волноводов показал, что использование для внутреннего слоя волновода иономеров типа Surlyn практически не имеет альтернатив, в то время как для второго и внешнего слоёв предложено много рецептур на основе различных полиэтиленов (LDPE, HDPE, LLDPE, LMDPE и др.) и сополимеров этилена с акриловой/метакриловой кислотами.

Предоставленный образец №1 торговой марки Surlyn по химическому составу близок к иономеру Surlyn 8940, производимому фирмой DuPont, и является иономером на основе сополимера этилена с метакриловой кислотой (5.4% мол.%), где 30% кислотных групп нейтрализовано натрием, что подтверждено в работе физико-химическими методами анализа. Образец №2 (AMPLIFY™ IO 3801) является иономером на основе сополимера этилена с акриловой кислотой, что соответствует как техническому описанию фирмы, так и результатам выполненного физико-химического анализа. Определено, что содержание акриловой кислоты в иономере составляет 2.8 мол.%; ~70% кислотных групп нейтрализовано натрием. Сравнительный анализ образцов №1 и №2 показал, что в отличие от Surlyn 8940 в иономере AMPLIFY™ IO 3801 сомономером является акриловая кислота, содержание которой значительно меньше, чем содержание метакриловой кислоты в Surlyn 8940 (2.8 мол.% и 5.4 мол.%, соответственно), при этом степень нейтрализации в образце №2 значительно выше, чем в Surlyn 8940 (70% и 30%, соответственно). Детальный элементный анализ образцов иономеров №1 и №2 с применением рентгено-флуоресцентного анализа и атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной (микроволновой) плазмой показал присутствие в обоих иономеров следовых количеств алюминия и хлора. Это может рассматриваться как остаточное количество комплексного катализатора, причем в образце №2 содержание алюминия в 20 раз превышает его содержание в образце №1.

*Физико-химические исследования композиционных добавок, используемых для модификации свойств строительных бетонов.* Исследованы антислеживающая добавка «Advance coat», образец «REDISP 2000» - замена ретиспергируемых порошков, диспергаторы для дисперсных красителей S 36 (111\_198) и Борригарт DP-4195 7/4-16 (323\_198). Установлено, что антислеживающая добавка «Advance coat» представляет собой смесь предельных углеводородов: парафина и углеводородного масла (предположительно, петролатума), ~80% и льняного масла (~20%). В составе идентифицированы свободные алифатические кислоты (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая), а также смесь двухосновных кислот (преимущественно, азелаиновой). В следовых количествах обнаружен глицерин. Образец «REDISP 2000» представляет собой

смесь формиата натрия (около 88%) и углекислого кальция (мел; около 10%). Выделена смесь (около 2%), в составе которой обнаружен пентаэритрит и его производные (дипентаэритрит, его моноформаль и др.).

*Чернила для маркировки пищевых продуктов с помощью струйных принтеров.* В результате проведенного исследования маркировочных чернил «Videojet Ink V495-D» (картридж) было установлено, что они являются ~14.3%-ным раствором смеси шеллака и водорастворимого красителя E127 в композиционном растворителе. Растворитель представляет собой смесь спирта (64%), воды (34%) и ацетона (2%) с добавлением аммиака; pH 8.54. В чернилах присутствует хлористый аммоний. В результате проведенного исследования маркировочных чернил «VIDEOJET Ink 16-9230Q» было установлено, что они являются ~4.94%-ным водным раствором смеси поливинилпирролидона и водорастворимого красителя E 133 с добавлением аммиака (до pH 10.5). В составе присутствует пирролидон, метилпарабен и хлористый аммоний.

## Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа

Заведующий лабораторией – к.х.н Сергей Владимирович Морозов

**Государственное задание «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических соединений с заданными функциональными свойствами»**

Получены комплексы на основе окисленной целлюлозы с полигуанидин гидрохлоридами различного строения и наработаны опытные образцы для проведения биомедицинских испытаний *in vitro* и *in vivo*. Для получения комплексов [ОЦ•ПГГХ] использованы окисленная целлюлоза I, полигуанидин гидрохлорид с линейным алкильным фрагментом II, полигуанидин гидрохлорид с разветвленным алкильным фрагментом III. ИК-спектры комплексов ОЦ с линейным и разветвленным ПГГХ близки (рис. 1,2) и, в основном, определяются полосами, характерными для валентных и деформационных колебаний гидроксильных групп окисленной целлюлозы и метиленовых и амино- групп полигуанидин гидрохлоридов.

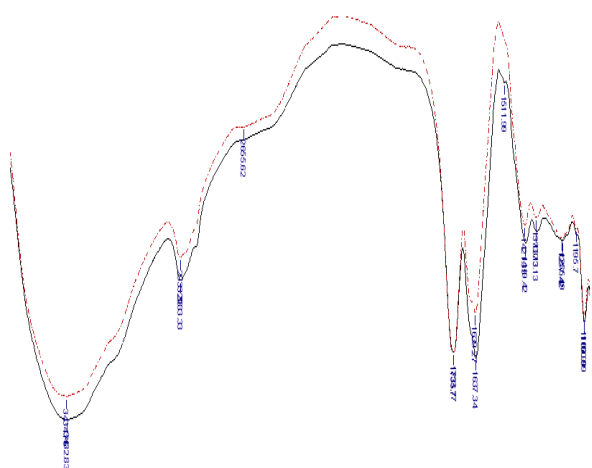


Рис. 1. ИК-спектры комплексов [ОЦ•ПГГХ]. Пунктирная линия – с линейным ПГГХ, сплошная – с разветвленным ПГГХ.

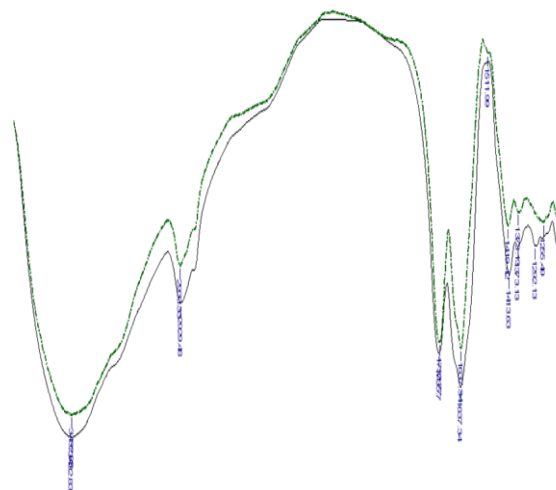


Рис. 2. ИК-спектры комплексов [ОЦ•ПГГХ] с разветвленным ПГГХ. Пунктирная линия – до промывки водой, сплошная – после промывки водой.

Методом гельпроникающей хроматографии проведено определение молекулярно-массового распределения в образцах комплексов и исходных компонентов. Выявлено увеличение молекулярной массы комплексов на ~20% по сравнению с ОЦ, что может свидетельствовать об образовании комплексов [ОЦ•ПГГХ].

Изображение поверхности комплексов [ОЦ•ПГГХ] и ОЦ получено методом сканирующей электронной микроскопии. Показано, что исходная окисленная целлюлоза имеет волокнистую структуру с мелкими волокнами длиной 10÷25 мкм и толщиной 3÷8 мкм (рис. 3), в то время как комплексы окисленной целлюлозы

с полигуанидин гидрохлоридами представляют собой смесь мелких волоконцев ОЦ и глобул размером до 20×50 мкм (рис. 4, 5).

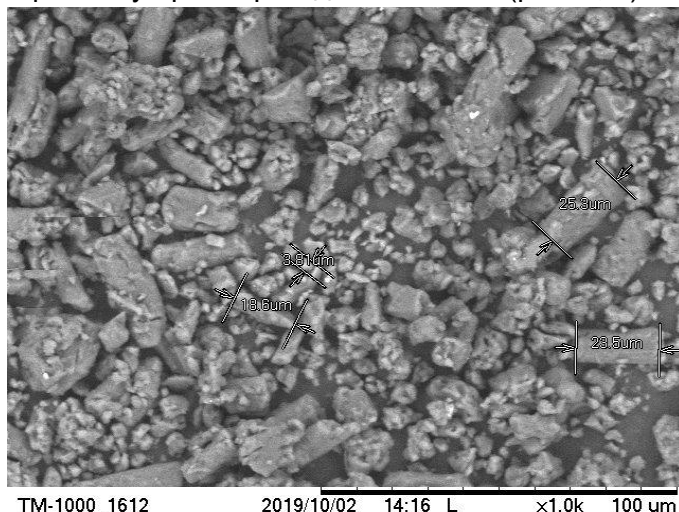


Рис. 3. Микрофотография окисленной целлюлозы. Увеличение в 1000 раз.

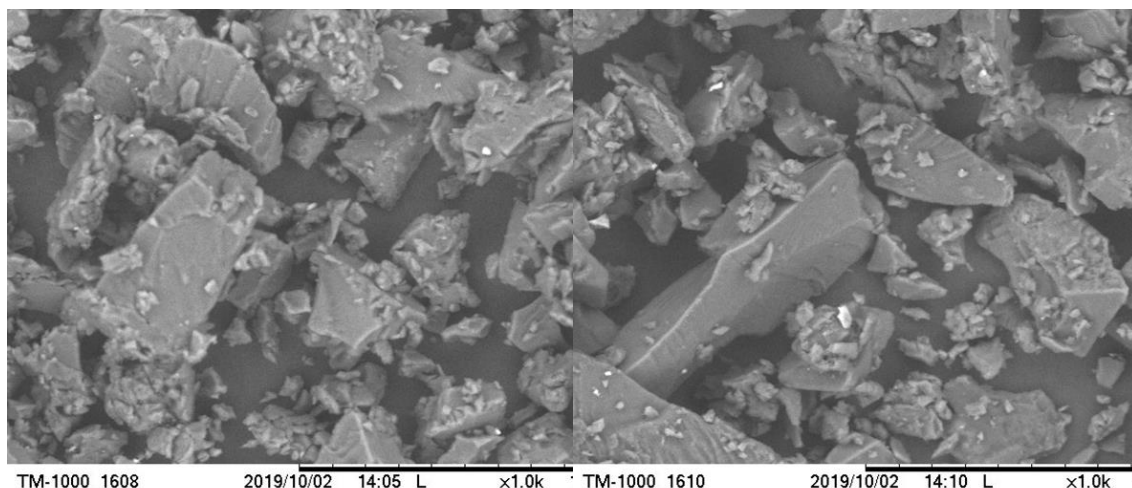


Рис. 4. Микрофотография комплекса [ОЦ•ПГГХ лин.]. Увеличение в 1000 раз.

Рис. 5. Микрофотография комплекса [ОЦ•ПГГХ разветв.]. Увеличение в 1000 раз.

При анализе совокупности полученных физико-химических характеристик комплексов, полученных на основе окисленной целлюлозы и полигуанидин гидрохлоридов с линейными и разветвленными метиленовыми фрагментами, можно полагать, что синтезированные комплексы [ОЦ•ПГГХ], являются межмолекулярными ассоциатами, образованными за счет водородных связей.

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

Методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) проведено исследование загрязнения снежного покрова ПАУ в районах Искитимского цементного завода

(ОАО «Искитимцемент»), расположенного в равнинной местности в 50 км юго-восточнее Новосибирска и ТЭЦ-5 (г. Новосибирск).



Рис. 1. Карта отбора проб в районе цементного завода. Красные точки – места отбора проб, голубая точка – цементный завод

Методом ГХ/МС в режиме селективного детектирования индивидуальных ионов проанализировано 15 проб снега, отобранных в марте 2019 г. в районе цементного завода (рис. 1) по направлениям СЗ, С, СВ и ЮВ, на содержание 19 основных полиароматических углеводородов: аценафтилен, аценафтен, нафталин, флуорен, фенантрен, антрацен, флуорантен, пирен, бенз(а)антрацен, хризен, бенз(б)флуорантен, бенз(к)флуорантен, бенз(д)флуорантен, бенз(е)пирен, бенз(а)пирен, перилен, дибенз(а, h)антрацен, индено(1,2,3-сd)пирен, бенз(г, h, i)перилен. Выявлены высокие уровни содержания ПАУ в снеге как вблизи, так и на большом удалении от цементного завода: интервалы содержания суммы ПАУ и бенз(а)пирена составляют 3100-10400 нг/л и 70-240 нг/л соответственно.

Суммарная канцерогенная активность ПАУ в снеговом покрове в районе Искитимского цементного завода ( $K_{\Sigma \text{ПАУ}}$ , мкг/л) может быть рассчитана по следующей формуле:  $K_{\Sigma \text{ПАУ}} = \sum (I_{\text{ПАУ}i} \cdot C_{\text{ПАУ}i})$ , где:  $I_{\text{ПАУ}i}$  – коэффициент канцерогенной активности i-го ПАУ относительно бенз(а)пирена,  $C_{\text{ПАУ}i}$  – концентрация i-го ПАУ. Суммарный уровень канцерогенной активности оказывается в 2÷2.5 раза выше, чем при учете только бенз(а)пирена (рис. 2).

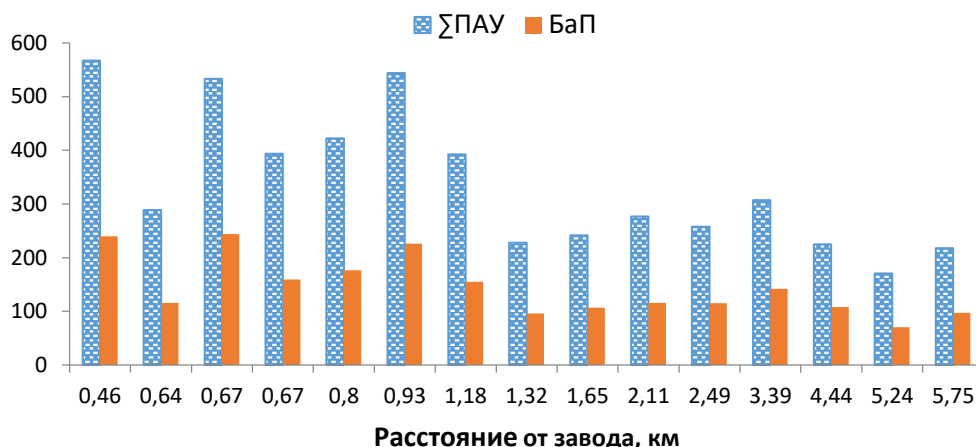


Рис. 2. Сравнение канцерогенной активности Б(а)П и ΣПАУ в снеговом покрове в северо-западном направлении от Искитимского цементного завода.

Показано, что содержание канцерогенных ПАУ составляет  $25.6 \pm 1.4\%$ , бенз(а)пирена  $2.4 \pm 0.3\%$  от общей суммы ПАУ. Выявлено уменьшение содержания суммы ПАУ и суммы канцерогенных ПАУ с увеличением расстояния от завода (рис. 3). Установлено, что процентное содержание индивидуальных ПАУ в каждой точке практически одинаково и не зависит от расстояния и направления от цементного завода. Так, например, для бенз(а)пирена, бенз(а)антрацена и флуорантена эти значения составляют  $2.4 \pm 0.3$ ;  $3.2 \pm 0.3$  и  $30.8 \pm 1.3$  % соответственно.

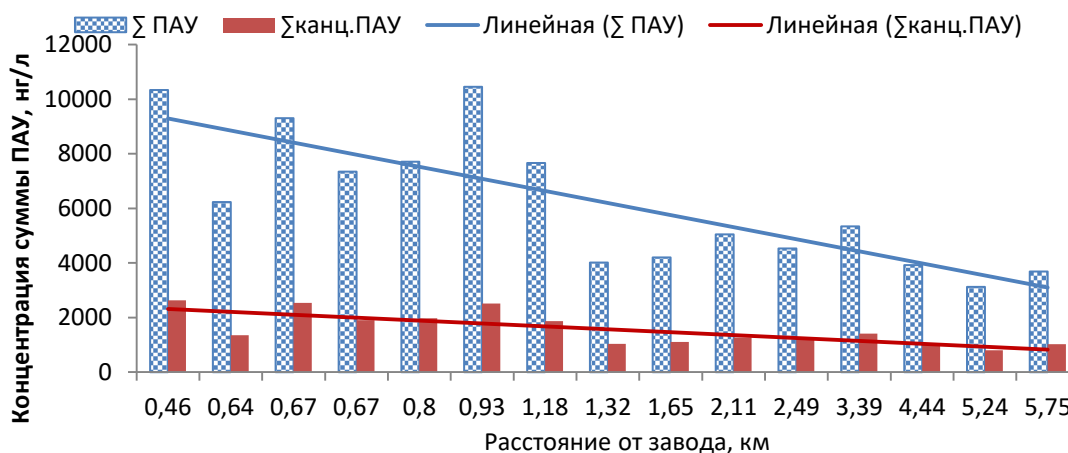


Рис. 3. Диаграмма изменения содержания суммы ПАУ и суммы канцерогенных ПАУ в зависимости от расстояния от завода.

Вклад тяжелых ПАУ (4-6 ядерные), большинство из которых является канцерогенными, также практически постоянен и составляет  $81.5 \pm 1.7\%$  (рис. 4). Интервал изменения соотношений тяжелых и легких ПАУ – ТПАУ/ЛПАУ составляет 3.3 – 4.8, что указывает на их пирогенное происхождение.

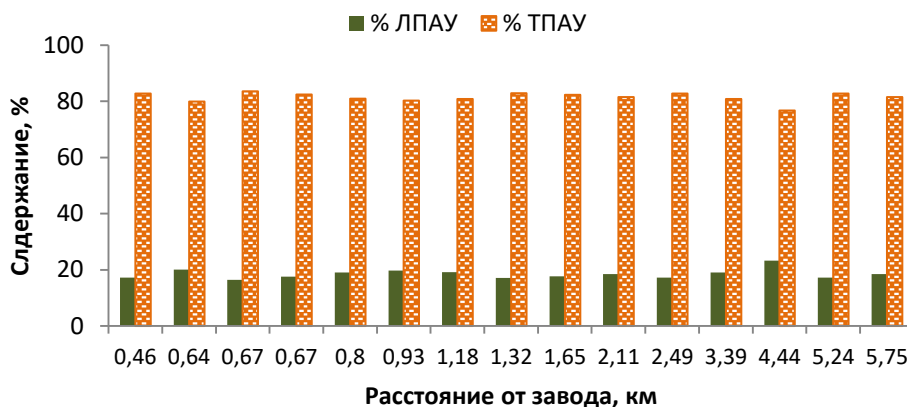


Рис. 4. Изменение вкладов легких (ЛПАУ) и тяжелых (ТПАУ) с расстоянием от завода

Из постоянства процентных содержаний индивидуальных ПАУ вне зависимости от места отбора проб следует, что должны наблюдаться линейные зависимости между концентрацией любых индивидуальных ПАУ и суммой ПАУ и любых групповых ассоциаций. В качестве примера приведены зависимости содержания Б(а)П от суммы ПАУ (рис. 5) и суммарными содержаниями легких и тяжелых ПАУ (рис. 6).

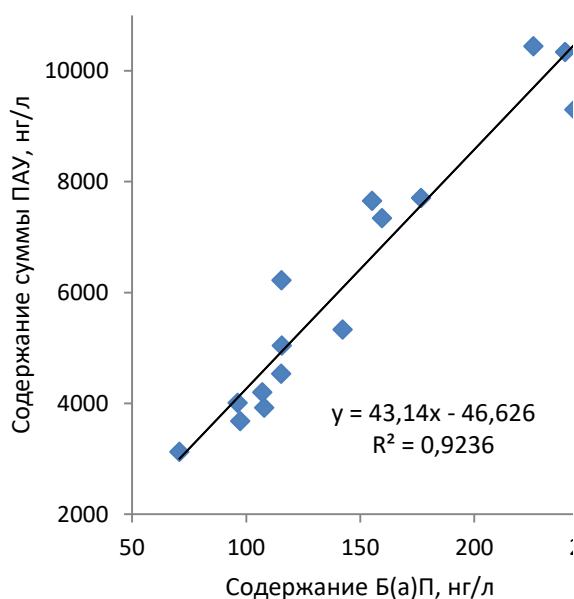


Рис. 5. Корреляция между содержанием Б(а)П и суммой ПАУ.

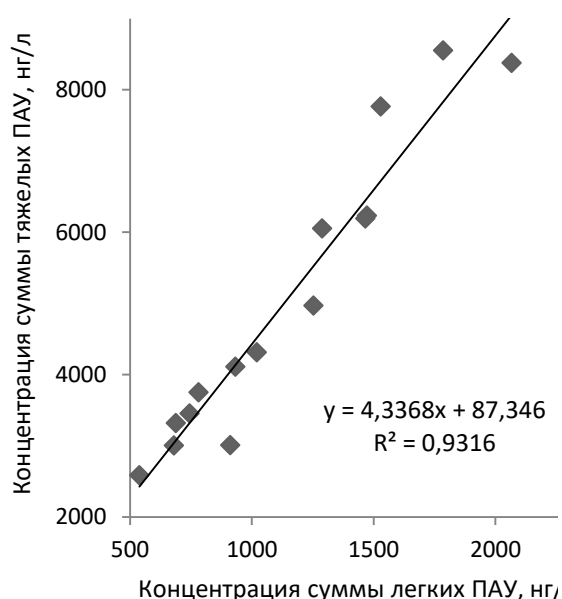


Рис. 6. Корреляция между суммарными содержаниями легких и тяжелых ПАУ.

На основании анализа соотношений между легкими и тяжелыми ПАУ и характерными ПАУ показано, что основной вклад в загрязнение исследуемой территории вносят пирогенные процессы (сжигание угля, древесины, нефтепродуктов) и пиролитические технологические процессы получения цемента

на заводе. Таким образом, основным источником загрязнения обследованной территории является цементный завод.

Проведена оценка техногенного загрязнения территории в районе ТЭЦ-5 (рис. 7). Выявлены высокие уровни содержания ПАУ в снеге как вблизи, так и на большом удалении от ТЭЦ-5: интервалы содержания суммы ПАУ и бенз(а)пирена составляют 400–1760 нг/л и 10–60 нг/л соответственно. Концентрации суммы ПАУ практически не изменяются при удалении от ТЭЦ-5 в направлениях СЗ, С (исключение составляют точки 3.32 и 4.39 км), В и ЮВ, уменьшение в 2 раза наблюдается только в направлении СВ.



Рис. 7. Карта отбора проб в районе ТЭЦ-5 г. Новосибирска.

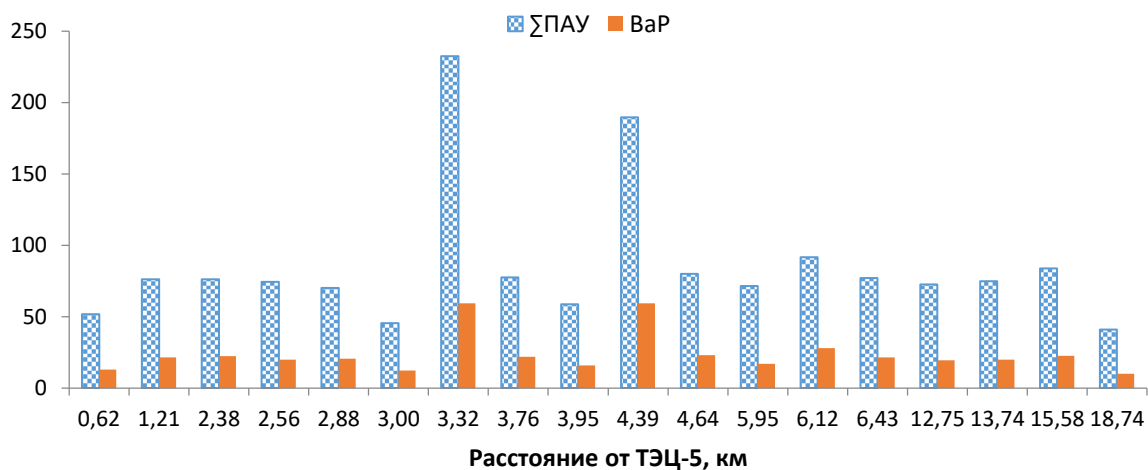


Рис. 8. Сравнение канцерогенной активности Б(а)П и ΣПАУ в снеговом покрове в районе ТЭЦ-5.

Суммарная канцерогенная активность ПАУ в снеговом покрове в районе ТЭЦ-5 ( $K_{\Sigma\text{ПАУ}}$ , мкг/л) может быть рассчитана по следующей формуле:  $K_{\Sigma\text{ПАУ}} = \sum (I_{\text{ПАУ}i} \cdot C_{\text{ПАУ}i})$ , где:  $I_{\text{ПАУ}i}$  – коэффициент канцерогенной активности  $i$ -го ПАУ относительно



бенз(а)пирена,  $C_{\text{ПАУ}i}$  – концентрация  $i$ -го ПАУ. Суммарный уровень канцерогенной активности оказывается в 1.5÷2.5 раза выше, чем при учете только бенз(а)пирена (рис. 8). С увеличением расстояния от завода не наблюдается заметного уменьшения как концентраций легких ПАУ (2-3 ядерные), так и тяжелых ПАУ (4-6 ядерные), при этом интервал соотношения *тяжелые ПАУ/легкие ПАУ* изменяется в достаточно широких пределах (1.8-5.2), также в более широких пределах, в отличие от цементного завода, изменяются процентные содержания ТПАУ и ЛПАУ. Более худшие корреляции выявлены также между концентрациями бенз(а)пирена и суммой ПАУ и между легкими и тяжелыми ПАУ, хотя симбатность наблюдается.

На основании анализа соотношений между легкими и тяжелыми ПАУ и характерными ПАУ показано, что основной вклад в загрязнение исследуемой территории вносят пирогенные процессы: сжигание угля, древесины, нефтепродуктов. Таким образом, можно полагать, что для ряда исследуемых точек существенный вклад в загрязнение вносят, по-видимому, различные источники.

Определение полициклических ароматических углеводородов в почве в районе Горловского антрацитового месторождения методом хромато-масс-спектрометрии. Исследование качественного и количественного составов углеводородов (ПАУ, алканы и др. соединения) в местах добычи полезных ископаемых позволяет определять углеводородное состояние почв (УВС) и выявлять характерные особенности различных типов почв техногенных ландшафтов. Объектами исследования выбраны почвы техногенных ландшафтов (эмриоземы инициальные (ЭИ 1-4), органо-аккумулятивные (ЭОА 5–8), дерновые (ЭД 8–12), гумусово-аккумулятивные (ЭГА 13–14), свежие породы (СП 16–17), битумно-смоляные выходы (БСВ 18–19), а также антрацит (15) Горловского антрацитового месторождения, находящегося в 10 км на северо-восток от НЭЗ (рис. 9). Образцы отбирались на глубину 0–10 и 10–20 см. Методом ГХ/МС в режиме детектирования индивидуальных ионов получены профили и определены составы и уровни содержания 19 ПАУ в исследованных образцах.

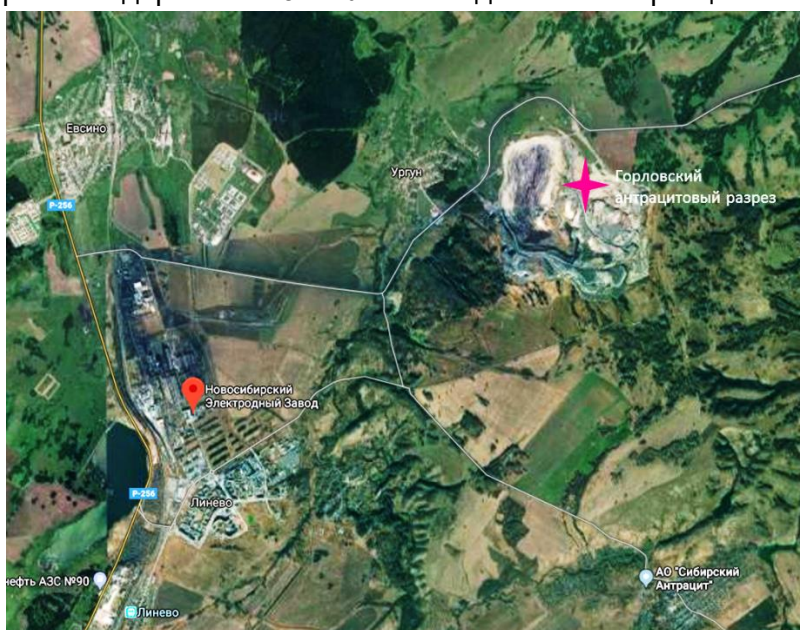


Рис. 9. Карта расположения Горловского антрацитового месторождения

Интервал содержания  $\Sigma$ ПАУ,  $\Sigma$ канц. ПАУ, Б(а)П и % канц. ПАУ составляют (нг/г мелкозема): 99.5 – 864400, 2.8 – 353200, 0 – 70100 (ПДК для Б(а)П) в почве 20 нг/г) и 0.9 – 41.0 %; разница между минимальными и максимальными значениями концентраций составляет 4–5 порядков, а профили существенно различаются (рис. 10).

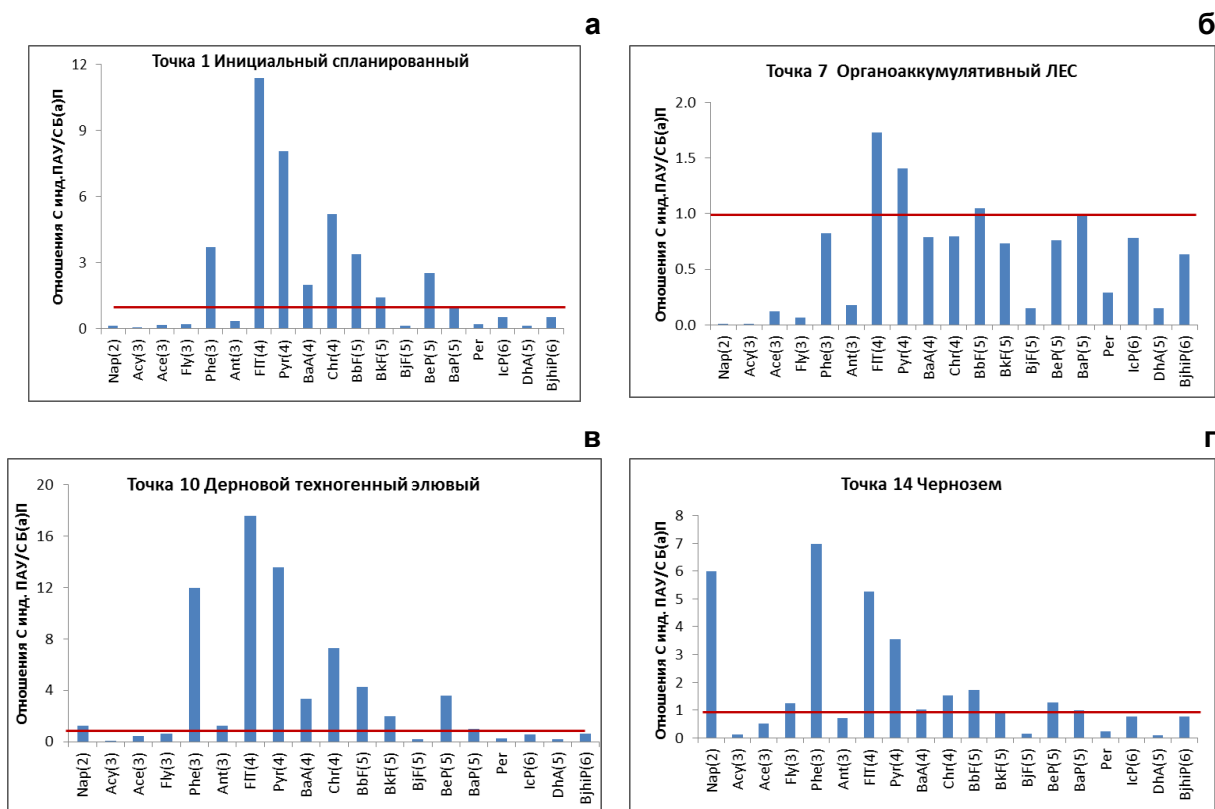


Рис. 10. Профили техногенных и естественных почв: а – эмбриозем инициальный (1); б – эмбриозем органо-аккумулятивный (7); в – эмбриозем дерновой (10); г – эмбриозем гумусово-аккумулятивный (14).

Анализ полученных данных позволяет в целом разделить исследованные образцы на две группы. В первую группу входят антрацит, свежие породы ЭИ (невыровненные) и ЭГА, для которых наблюдаются минимальные концентрации ПАУ и высокие доли 2–3 ядерных ПАУ (ЛПАУ). Во вторую группу входят БСВ, ЭОА, ЭД и ЭИ (выровненный), для которых наблюдаются максимальные концентрации ПАУ и высокие доли 4–5 ядерных ПАУ (ТПАУ). Полученные результаты позволяют предположить как автохтонное, так и аллохтонное происхождение ПАУ в исследованных почвах техногенных ландшафтов. Первое обусловлено активной трансформацией углистых пород органического вещества, второе – вторичными техногенными загрязнениями, выбросами Новосибирского электродного завода, сырье для которого добывается на Горловском антрацитовом месторождении. При анализе полученных данных также следует отметить, что наблюдаются некоторые тенденции эволюционного процесса трансформации эмбриоземов, приводящие к изменениям качественного и количественного состава ПАУ, тренд которых направлен в сторону самовосстановления почвенно-растительного покрова.

Состав эпикутикулярного слоя насекомых определяет взаимоотношения их с рядом природных патогенных микроорганизмов. Выявление связи между составом эпикутикулярного слоя и степенью восприимчивости насекомых к энтомопатогенным грибам необходимо для понимания фундаментальных основ биологических процессов, происходящих в экосистемах. Впервые с помощью метода ГХ/МС проведено исследование и получены данные по индивидуально-групповому составу и содержанию нативных углеводов и свободных жирных кислот эпикутикулярного слоя личинок колорадского жука (*Leptinotarsa decemlineata*) – одного из основных вредителей сельскохозяйственных культур в Северном полушарии. Хроматографический профиль липидной фракции эпикутикулярного слоя личинок жука приведен на рис. 11.

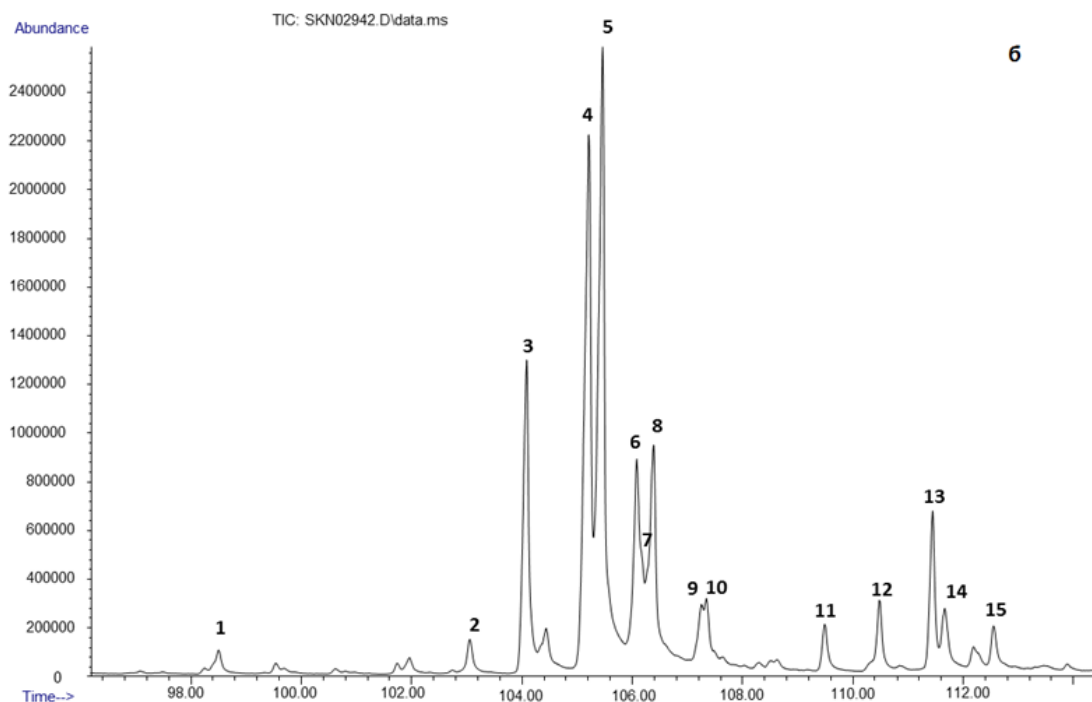


Рис. 11. Хроматографический профиль экстракта эпикутикулярного слоя личинок колорадского жука IV межличиночного периода (полный ионный ток)

Для исследования были выбраны личинки трёх онтогенетических групп в пределах IV возраста: 4-6, 34-36 и 84-86 ч после линьки. Установлено, что основными углеводородами эпикутикулы личинок всех возрастов являются метилразветвленные углеводороды состава C28-C32 с преобладанием в каждой группе углеводородов состава C30 (рис. 12). Суммарное содержание эпикутикулярных углеводородов личинок колорадского жука составляет  $24.7 \pm 2.0$ ,  $20.4 \pm 2.7$  и  $11.6 \pm 2.4$  мкг/см<sup>2</sup> площади поверхности кутикулы соответственно. Таким образом, с увеличением возраста в IV межличиночном периоде происходит существенное уменьшение суммарного содержания углеводородов.

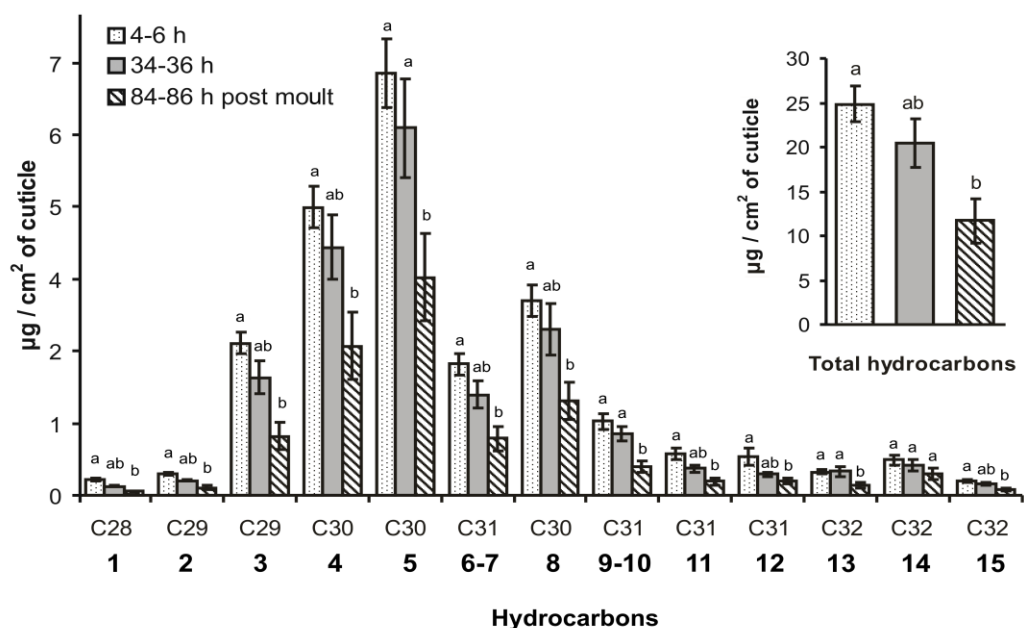


Рис. 12. Распределение и суммарное содержание углеводов в эпикутикуле личинки трех онтогенетических групп.

Исследование взаимоотношений между насекомыми и энтомопатогенными грибами показало, что наиболее чувствительны к грибу (*Metarhizium robertsii*) личинки колорадского жука сразу после линьки (в первые 0-12 часов), что согласуется с литературными данными о стимулирующем действии углеводов на прорастание конидий грибов и полученными нами данными о снижении суммарного содержания углеводов в эпикутикуле личинок колорадского жука с возрастом.

Для каждой возрастной группы личинок колорадского жука идентифицированы и определено количественное содержание нативных жирных кислот. Во всех группах преобладающей была пальмитиновая кислота. Суммарное количество метиловых эфиров кислот для групп свежеперелинявших, промежуточных и заканчивающих питание личинок составило  $2.5 \pm 0.5$ ,  $3.4 \pm 0.6$  и  $2.1 \pm 0.5$  мкг/см<sup>2</sup> площади поверхности кутикулы соответственно. Суммарное содержание кислот в экстракте не превышало 10%. Значимых изменений содержания карбоновых кислот не обнаружено.

Известно, что парализованные личинки огневки значительно более восприимчивы к грибным инфекциям *Beauveria* и *Metarhizium*. На кутикуле парализованных гусениц меняется поведение энтомопатогенных грибов – происходит ускорение прорастания конидий. Методом ГХ/МС проведено исследование индивидуально-группового состава углеводов и свободных жирных кислот эпикутикулярного слоя непарализованных (контрольных) и парализованных образцов личинок вошинной огневки (*Galleria mellonella*), получены данные об их качественном составе. Идентифицированы насыщенные и ненасыщенные углеводороды C16–C33, насыщенные и ненасыщенные жирные

кислоты C12–C34. В качестве примера приведен фрагмент хроматограммы в области выхода углеводов (рис. 13).

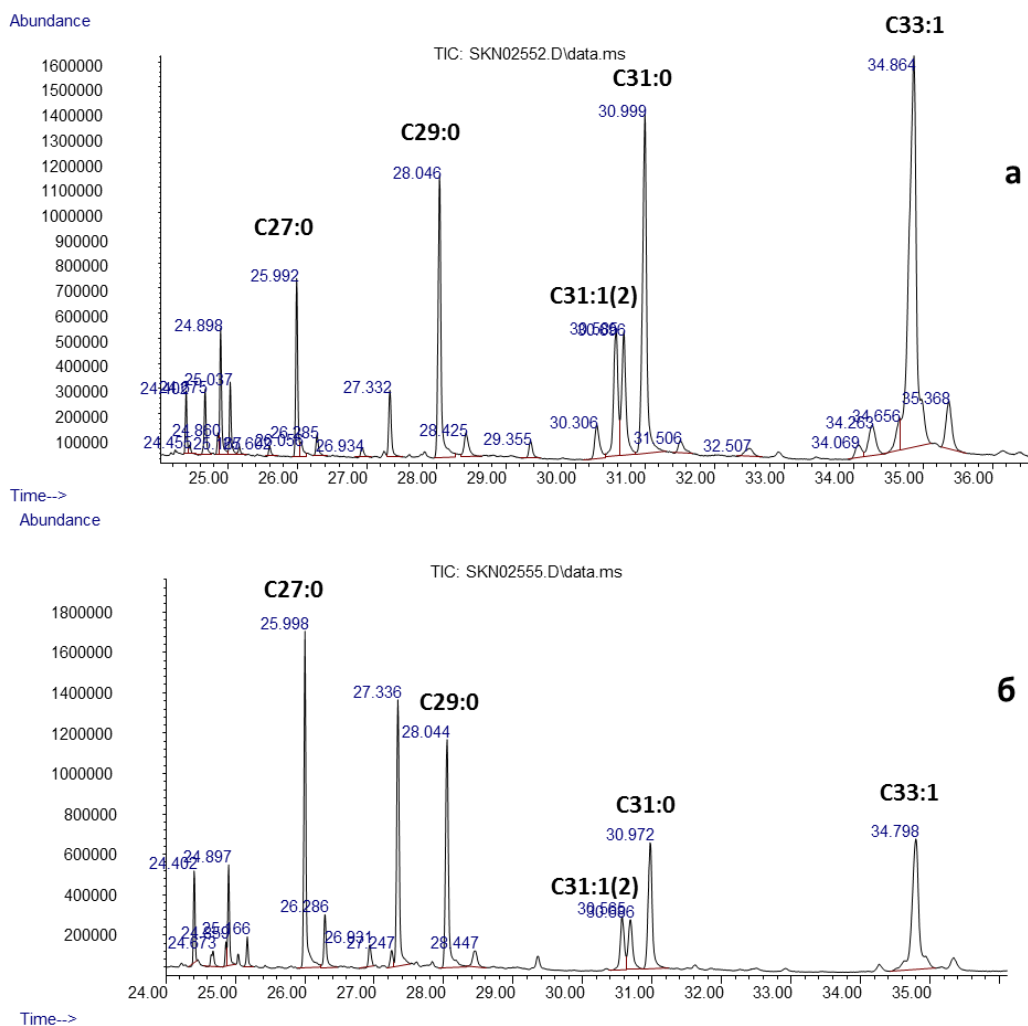


Рис. 13. Хроматографические профили эпикутикулярного личинок воштинной огневки, 24–36 мин а – парализованные, б- непарализованные.

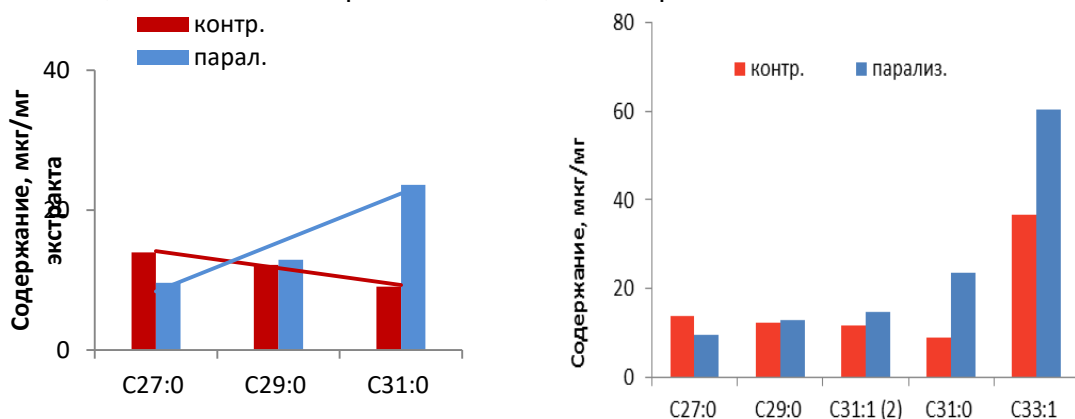


Рис. 14. Диаграммы содержания нормальных углеводов C27, C29 и C31 (слева) и основных углеводов (справа) липидной фракции эпикутикулы

парализованных и непарализованных (контрольных) образцов личинок вощинной огневки.

Показано, что суммарное содержание углеводов в кутикуле парализованных личинок вощинной огневки выше, чем для непарализованных образцов и составляет 134.0 и 91.4 мкг/мг экстракта. Изменения содержаний основных углеводов приведено на рис. 14.

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о стимулирующем действии углеводов на прорастание конидий грибов. Показано, что после парализации личинок огневки ядом паразитоида для успешного микоза достаточно спор в 5000 раз меньше, чем без парализации.

Ранее была обнаружена положительная связь между составом жирных кислот (ЖК) крови и сердечной недостаточностью. Более высокие показатели насыщенных ЖК (НЖК), особенно пальмитиновой кислоты, повышают риск развития сердечной недостаточности. Исследование профиля ЖК может быть полезным при клинической диагностике, профилактике болезней сердца, для оценки эффективности лечения атеросклеротических заболеваний. Методом ГХ/МС в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ совместно с ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ проведено исследование метаболических профилей жирных кислот в плазме крови при коронарном атеросклерозе (КА). Типичный хроматографический профиль жирных кислот приведен на рис. 15. Данные по содержанию ЖК в плазме крови приведены в таблице 1.

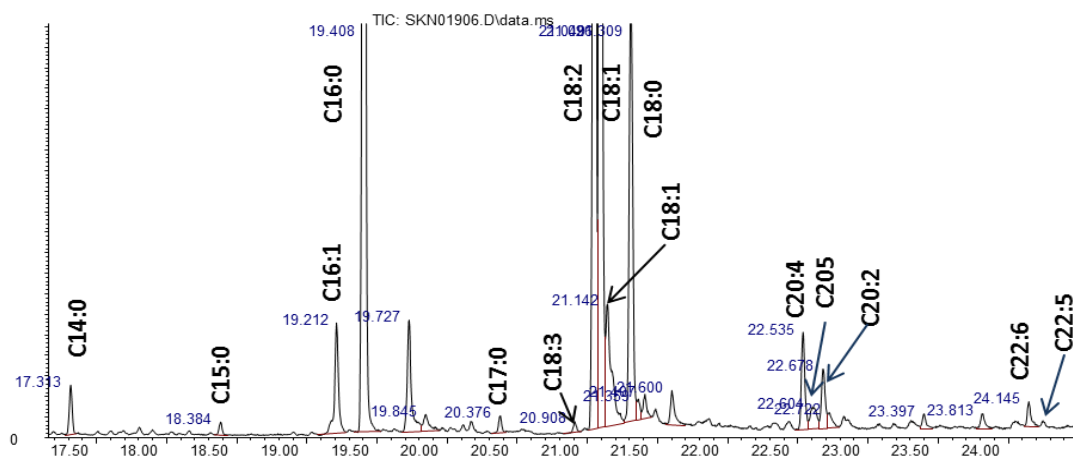


Рис. 15. Метаболический профиль жирных кислот плазмы крови

Таблица 1. Содержание (диапазон изменения) жирных кислот в плазме крови, %

Жирная кислота	Пациенты с коронарным атеросклерозом	Контрольная группа
Насыщенные жирные кислоты		
Миристиновая (C 14:0)	0.94 (0.75; 1.28)	0.59 (0.48; 0.92)
Пентадекановая (C 15:0)	0.25 (0.17; 0.29)	0.32 (0.18; 0.39)

Пальмитиновая (С 16:0)	26.84 (25.43; 29.27)	22.08 (19.12; 24.48)
Стеариновая (С 18:0)	7.89 (7.19; 8.71)	7.72 (7.21; 9.53)
Арахидоновая (С 20:0)	0.37 (0.15; 0.49)	0.29 (0.17; 0.52)
Докозановая (С 22:0)	0.09 (0.08; 0.11)	0.12 (0.09; 0.18)
Мононенасыщенные жирные кислоты		
Пальмитоолеиновая (С 16:1)	2.48 (0.19; 2.69)	1.63 (1.01; 2.12)
Олеиновая (С 18:1, ω-9)	23.02 (21.45; 24.60)	16.73 (15.31; 20.49)
Октадеценовая (С 18:1, ω-7)	3.79 (3.21; 4.39)	3.03 (2.54; 3.76)
Эйкозановая (С 20:1)	0.27 (0.20; 0.33)	0.25 (0.16; 0.57)
Докозановая (С 22:1)	0.14 (0.10; 0.19)	0.14 (0.11; 0.37)
Полиненасыщенные жирные кислоты		
Линолевая (С 18:2, ω-6)	24.07 (22.34; 27.64)	32.32 (27.63; 34.24)
γ-Линоленовая (С 18:3, ω-6)	0.29 (0.22; 0.37)	0.43 (0.26; 0.68)
α-Линоленовая (С 18:3, ω-3)	0.90 (0.84; 1.07)	2.95 (0.61; 10.75)
Эйкозодиеновая (С 20:2, ω-6)	0.33 (0.28; 0.39)	0.42 (0.34; 0.55)
Эйкозатриеновая (С 20:3, ω-6)	1.22 (1.02; 1.47)	1.43 (1.24; 1.68)
Арахидоновая (С 20:4, ω-6)	3.29 (2.38; 4.84)	5.88 (4.35; 7.29)
Эйкозапентаеновая (С 20:5, ω-3)	0.45 (0.31; 0.65)	0.58 (0.49; 0.81)
Докозапентаеновая (С 22:5, ω-3)	0.31 (0.19; 0.41)	0.43 (0.35; 0.56)
Докозапентаеновая (С 22:6, ω-3)	1.22 (0.87; 1.69)	1.81 (1.50; 2.13)

При анализе полученных данных выявлено:

- увеличение в крови массовой доли ряда насыщенных ЖК (миристиновой на 59%, пальмитиновой на 22%) и мононенасыщенных жирных кислот (пальмитолеиновой на 52%, олеиновой на 38%, октадеценовой на 25%) у мужчин с выраженным коронарным атеросклерозом по сравнению с мужчинами, не имевших клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом.
- снижение в крови массовой доли полиненасыщенных ω-3 ЖК (эйкозапентаеновой на 22%, докозапентаеновой на 28%, докозагексаеновой – на 33%) и ω-6 ЖК (линолевой кислоты на 25%, эйкозодиеновой на 21%, арахидоновой на 44%, эйкозатриеновой на 15%, γ-линоленовой на 32%) у мужчин с выраженным коронарным атеросклерозом по сравнению с мужчинами, не имевших клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом.

**Грант РФФИ № 18-43030004** «Многокомпонентные полимерные системы на основе синтетических гетероцепных полимеров гуанидинового ряда и природных модифицированных полисахаридов для создания функциональных материалов биомедицинского назначения»

Руководитель проекта – д.х.н., проф. Д.М. Могнонов (БИП СО РАН)

Получены комплексы на основе окисленной целлюлозы с полигуанидин гидрохлоридами с линейным разветвленным алкильными фрагментами. Нароботаны опытные образцы для изучения гемостатических свойств *in vitro* и *in*

*vivo*. При анализе полученных данных в исследовании *in vivo* показано, что все образцы обладают выраженным кровоостанавливающим действием. При использовании окисленной целлюлозы время остановки кровотечения уменьшилось на 44% по сравнению со спонтанно останавливающимся кровотечением. При использовании композиции ОЦ+ПГМГх время кровотечения уменьшилось на 55% по сравнению с контролем и на 20% по сравнению с ОЦ. Аналогичная закономерность прослеживалась и по массе излившейся крови. При сравнении с контролем выявлено уменьшение массы излившейся крови на 31% при использовании ОЦ, на 50% – для ОЦ+ПГМГх. Показано, что максимальное гемостатическое действие проявляет комбинация ОЦ+ ПГМГх.

### **Задачи Национального координационного центра РФ и Регионального центра по Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях, созданных на базе НИОХ СО РАН**

*Информационно-аналитическая работа.* В соответствии с планом деятельности Национального координационного центра РФ<sup>1</sup> и Регионального центра<sup>2</sup>, созданных на базе НИОХ СО РАН в целях обмена информацией по выполнению обязательств, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях, начаты работы по формированию информационного массива по стойким органическим загрязнителям (СОЗ), включая химические вещества, предполагаемые к отнесению к СОЗ, в Российской Федерации.

Формирование информационного массива проводится по следующим направлениям: 1. Нормативные и правовые документы в РФ, регулирующие обращение с СОЗ и СОЗ-содержащими объектами (законы, постановления, стандарты, нормативы, и др.); 2. Аналитический потенциал управления СОЗ (организации, аккредитованные лаборатории, методики, стандартные образцы и др.); 3. Международные правовые документы, договоры, соглашения и конвенции в области управления СОЗ; 4. Данные государственного мониторинга СОЗ в окружающей среде (вода, воздух, почва, отходы и др.) в РФ; 5. Научные исследования по СОЗ в РФ; 6. Составление перечня территорий, мест размещения и утилизации отходов и оборудования, загрязненных СОЗ и регионов с промышленными предприятиями, потенциальными источниками СОЗ; 7. Технологии утилизации и обезвреживания СОЗ и СОЗ-содержащих отходов.

---

<sup>1</sup> Национальный координационный центр Российской Федерации по Стокгольмской конвенции, созданный в целях обмена информацией по выполнению обязательств Российской Федерации, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях (Национальный координационный центр РФ)

<sup>2</sup> Региональный центр по созданию потенциала и передаче экологически безопасных технологий в рамках Стокгольмской конвенции (Региональный центр)



Обобщены данные (по России) и подготовлены справки для представления информации в секретариат Стокгольмской конвенции по следующим СОЗ: Метоксихлор, Дехлоран плюс, Полибромированные дифениловые эфиры.

В рамках Проекта «Inventory of uses of POPs and mercury and their emission sources in Murmansk region» (2020-2013 гг) определены направления формирования информационного массива по преднамеренно производимым и непреднамеренно образующимся СОЗ и ртути в Мурманской области. В информационный массив включаются данные о использовании СОЗ и источниках непреднамеренного загрязнения объектов окружающей среды СОЗ; контроле и уровнях содержания СОЗ; местах размещения и утилизации отходов, загрязненных СОЗ.

Проведена информационно-аналитическая работа по оценке экологического состояния территорий, расположенных в зоне действия ООО «Усольехимпром», для выработки предложений по совместной работе на территории ООО «Усольехимпром».

*Аналитическая работа. Отработка алгоритма определения ПХБ в трансформаторных маслах.* Методом газо-жидкостной хроматографии с использованием ЭЗД, ПИД и МСД отработан алгоритм определения ПХБ в трансформаторных маслах на основе ГОСТ ИЕС 61619-2014, ГОСТ EN 12766-1-2014, 12766-2-2014, 12766-3-2014. В качестве стандартного образца использовался ГСО 7821-2000 Совол, содержащий тетра-, пента- и гексахлорированные бифенилы.

Для установления пределов обнаружения и количественного определения ПХБ в трансформаторных маслах были исследованы образцы трансформаторного масла с содержанием ПХБ 50, 25, 12.5 и 5 мг/кг. Показано, что при допустимом содержании ПХБ в трансформаторном масле 50 мг/кг, разработанный аналитический алгоритм позволяет достичь предела обнаружения 5 мг/кг и предела количественного определения 12.5 мг/кг.

## Лаборатория терпеновых соединений

Заведующий лабораторией – д.х.н., профессор Ткачев Алексей Васильевич

**Государственное задание «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами»**

*Новые конденсации терпеновых оксимов в синтезе хиральных полигетероатомных производных.* Установлено, что *N,O*-диацетиламинооксимы ряда (-)- $\alpha$ -пинена могут вступать в реакцию с ароматическими *N*-тозилиминами с образованием замещенных пиразолинов. Наилучшие выходы продукта наблюдаются при использовании двукратного избытка иодида меди (I) (Схема 1).

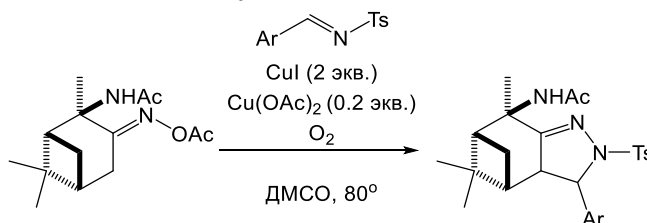


Схема 1. Синтез конденсированных пиразолинов.

Показано, что *N*-замещенные  $\alpha$ -аминооксимы ряда (+)-3-карена и *R*(+)-лимонена могут вступать в реакцию типа Манниха с иминиевыми солями как при кипячении, так и в условиях микроволнового нагрева (Схема 2). В кислых условиях аминотимирование может сопровождаться элиминированием  $\alpha$ -аминогруппы с образованием  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных оксимов терпенового ряда. Установлено, что оптимальными условиями для проведения реакции типа Манниха при микроволновом нагреве является нагревание при 80°C в течение пяти часов. На основе анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$  показано, что конверсия исходных аминооксимов, как правило, выше при микроволновом облучении, однако, при этом увеличивается и количество побочных превращений.

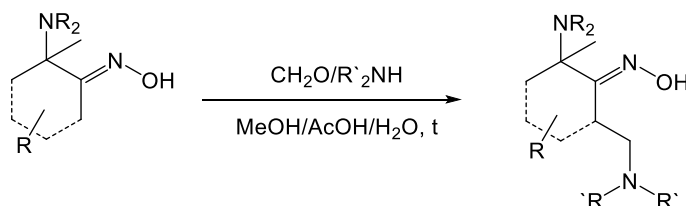


Схема 2. Синтез диаминооксимов по реакции Манниха.

Изучено взаимодействие *O,N*-диациламинооксимов ряда карена и лимонена с разнообразными  $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями. Показана возможность получения хиральных производных пиридина на основе *O,N*-диациламинооксимов ряда карена и лимонена (Схема 3).

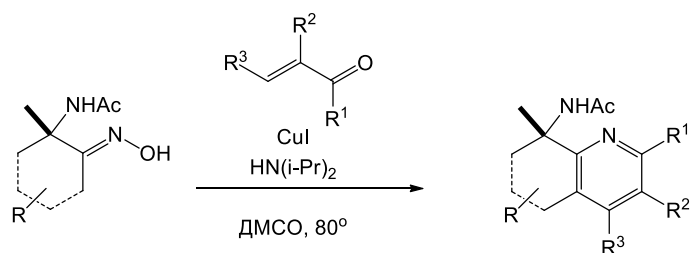


Схема 3. Реакция N-ациламиноксимов с непредельными карбонильными соединениями образованием конденсированных пиридинов.

Изучена возможность использования *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в процессе синтеза производных пиридина. На примере O-ацилированного *трет*-бутоксикарбониламинооксима ряда карена показана возможность получения пиридинов со свободной аминогруппой. Показано что O-ацилированный *трет*-бутоксикарбониламинооксим ряда пинена в реакции с коричным альдегидом в качестве основного продукта образует производное пиррола (Схема 4).

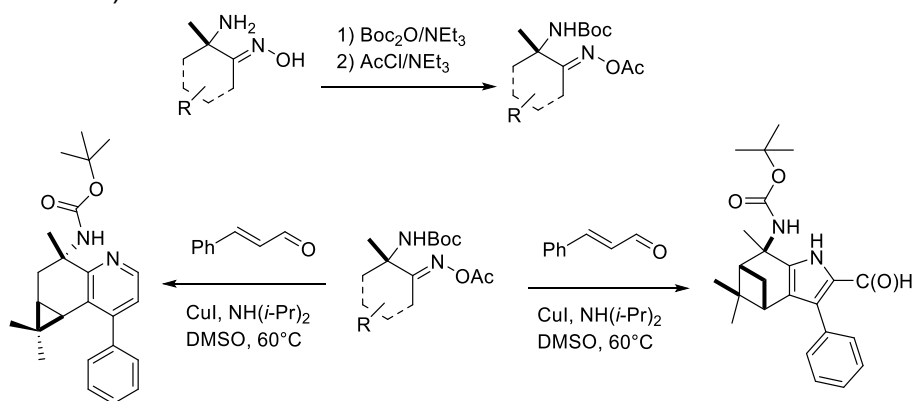


Схема 4. Конденсации аминоксимов, несущих *трет*-бутилоксикарбонильную защитную группу.

Разработка методов синтеза хиральных бидентатных лигандов с фрагментами природных монотерпеноидов. Исследованы реакции хлор-фенантролинов и хлор-бипиридинов с терпеновыми спиртами ((-)- и (+)- борнеолы и (-)- и (+)- ментолы) и синтезированы соответствующие соединения для дальнейшего исследования их свойств как хиральных лигандов в комплексах с переходными металлами (Схема 5).

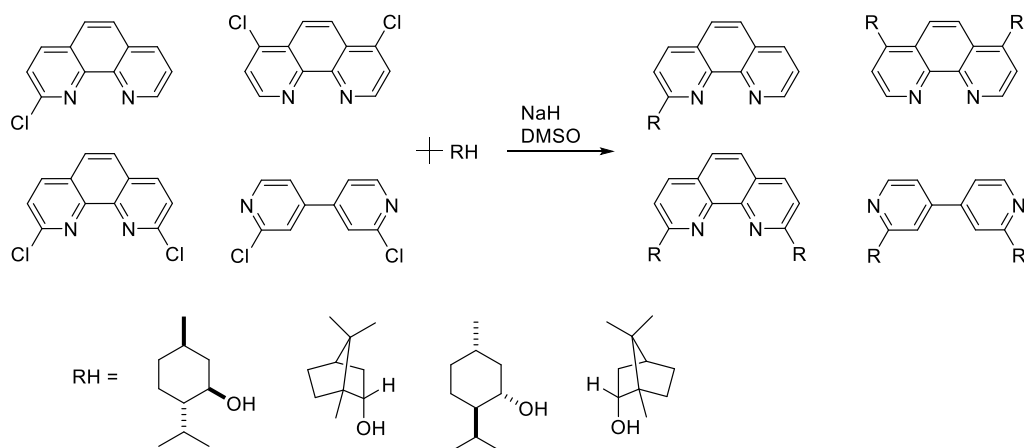


Схема 5. Синтез хиральных бидентатных лигандов фенантролинового и пиридинового типа с фрагментами природных терпеноидов.

*Синтез и изучение комплексов переходных металлов с новыми хиральными терпен-содержащими лигандами (совместно с ИХ СО РАН).* Синтезированы комплексные соединения лантаноидов (Sm, Eu, Tb, Dy) с оптически активным лигандом 2-((3*bS*,4*aR*)-3,4,4-триметил-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-2*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-2-ил)-1,10-фенантролином, содержащим фрагменты 1,10-фенантролина и (+)-3-карена. На примере РСА комплекса европия показано, что кристаллическая структура комплексов построена из комплексных катионов  $[\text{EuL}_2(\text{NO}_3)_2]^+$  и комплексных анионов  $[\text{Eu}(\text{NO}_3)_5]^{2-}$  (рис. 1). Комплексы проявляют металл-центрированную оранжевую ( $\text{Sm}^{3+}$ ), красную ( $\text{Eu}^{3+}$ ), зеленую ( $\text{Tb}^{3+}$ ) и желтую ( $\text{Dy}^{3+}$ ) люминесценцию.

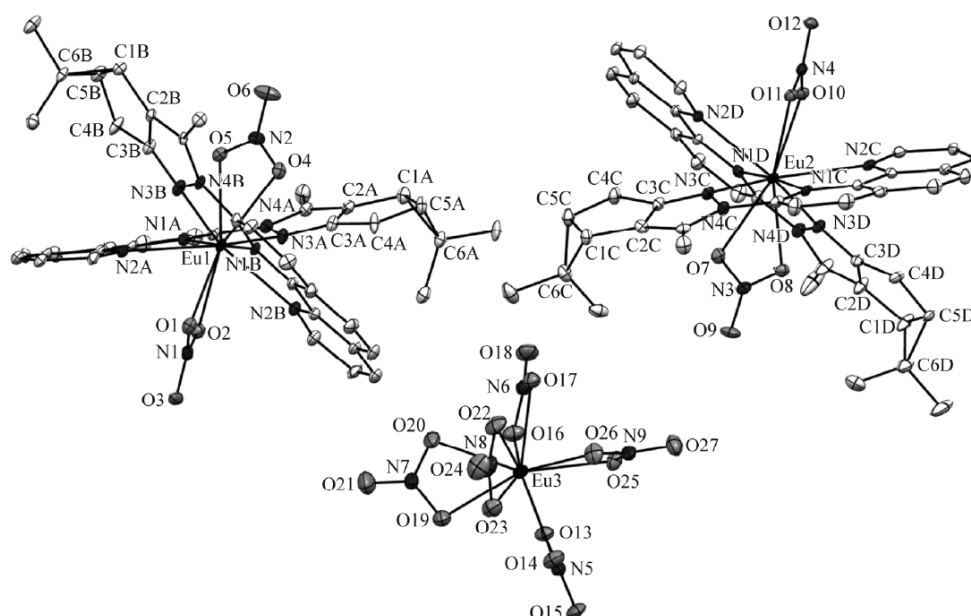


Рис. 1. Структура комплексного катиона и комплексного аниона в структуре комплекса европия (III) по данным РСА.

Синтезированы комплексы хлоридов цинка (II), палладия (II) и меди (I) с тиосемикарбазоном (–)-камфоры. Комплекс  $[\text{Zn}(\text{L}_2)\text{Cl}_2]$  является одноядерным и тиосемикарбазоновый фрагмент в виде монодентатного S-центрированного

лиганда (рис. 2), в то время как комплекс  $[Pd_2(L_2)Cl_4]$  имеет двухъядерную структуру (рис. 3). Комплекс  $CuLCl$ , согласно ИК, ЯМР-спектрам и ESI-HRMS, является многоядерным и содержит атомы S и Cl в координационной сфере иона  $Cu^+$ . Показано, что все синтезированные комплексы, в отличие от свободного лиганда, проявляют значительный дозозависимый цитотоксический эффект в отношении клеток рака молочной железы человека (MCF-7), а комплекс  $CuLCl$  эффективен при самой низкой концентрации.

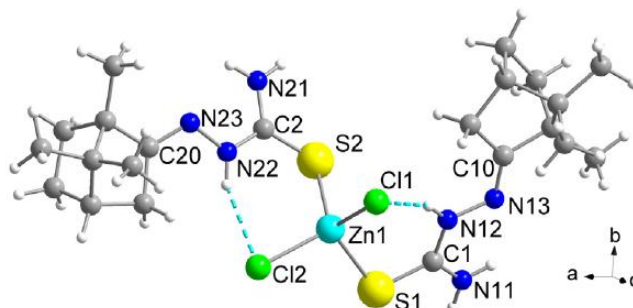


Рис. 2 . Структура комплекса  $ZnCl_2$  с тиосемикарбазоном (-)-камфоры по данным РСА

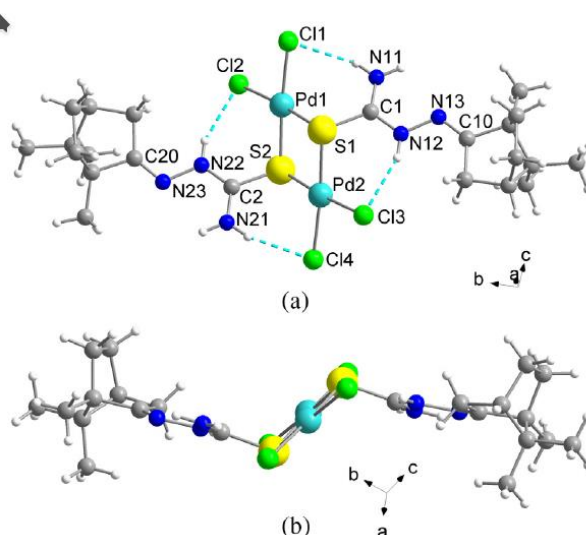


Рис. 3 . Структура комплекса  $ZnCl_2$  с тиосемикарбазоном (-)-камфоры по данным РСА; показаны две проекции – (a) и (b).

*Изучения подходов к созданию искусственных рецепторов для нуклеотидов.* Для изучения подходов к созданию искусственных рецепторов для нуклеотидов разработаны общие методы синтеза группы циклофанов (Схема 6) и синтезированы новые циклофаны **1-3** (рис. 4), которые исследованы как потенциальные рецепторы на нуклеотиды с помощью УФ-флуоресцентной и ЯМР спектроскопии. Наиболее перспективным оказался циклофан **3**, который вызывал самый интенсивный флуоресцентный отклик (рис. 5).

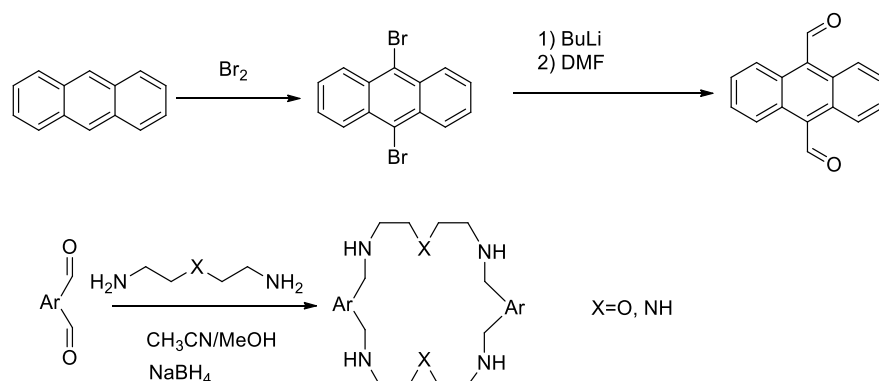


Схема 6. Синтез циклофанов с фрагментами антрацена.

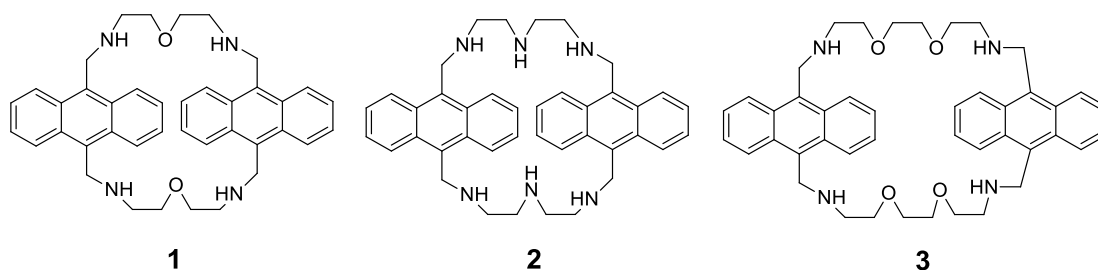


Рис. 4. Структуры циклофанов, синтезированных согласно Схеме 6.

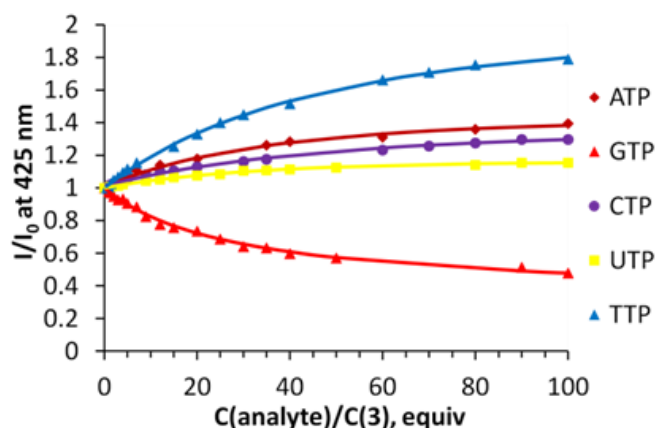


Рис. 5. Изменение интенсивности флуоресценции циклофана **3** при добавлении различных нуклеотидов.

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

Изучен химический состав опытных партий эфирного масла интродуцированного в Южной Сибири тополя бальзамического (*Populus balsamifera* L.), используемых для создания перспективных лекарственных препаратов. Показано, что основными компонентами эфирного масла являются сесквитерпеновые соединения кадалинового ряда и сложные эфиры 2-фенилэтилового спирта.

Изучен состав летучих компонентов и энантиомерный состав монотерпеновых соединений в вегетативных и генеративных органах хвойных деревьев семейства Сосновых (*Pinaceae*). Показано, что для всех изученных видов незрелые шишки и побеги, снятые с одного и того же дерева существенно отличаются как по химическому составу терпеновых метаболитов, так и по энантиомерному составу основных монотерпеноидов ( $\alpha$ - и  $\beta$ -пинены, камфен, лимонен,  $\beta$ -фелландрен).

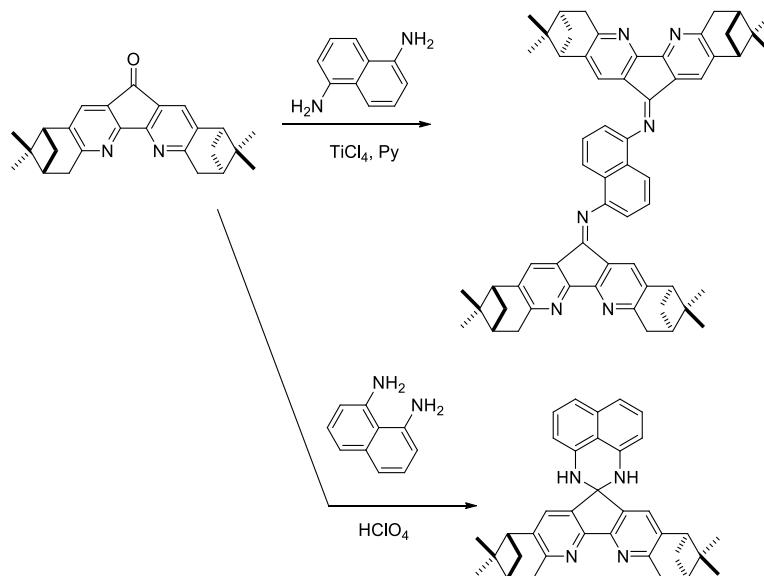
Разработана методика выделения и анализа методом ВЭЖХ стероидных гликоалкалоидов из клубней и надземной части картофеля (совместно с лабораторией геной инженерии ИЦИГ СО РАН).

Разработана методика хироспецифического анализа сложных эфиров фенилциклопропанкарбоновой кислоты методом двумерной газовой хромато-масс-спектрометрии.

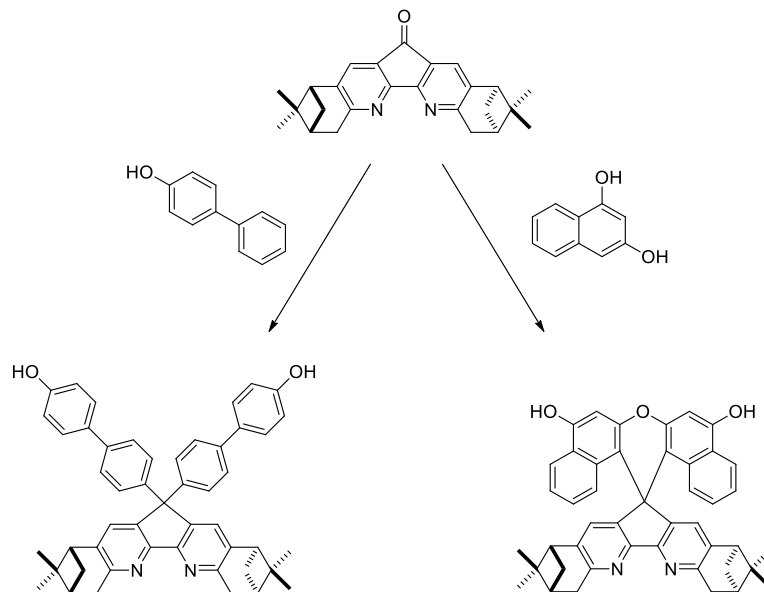
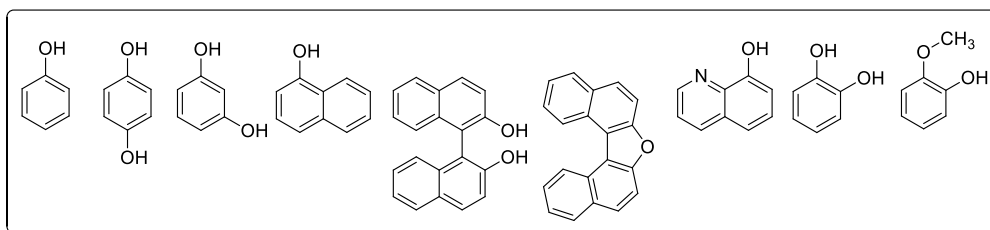
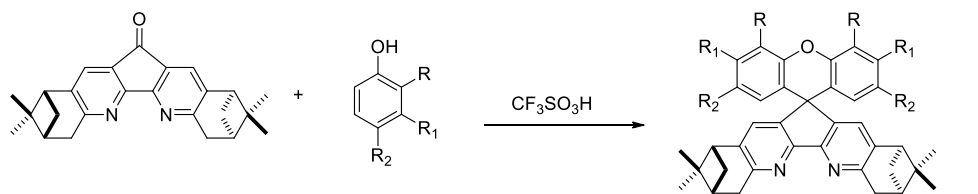
**Грант РФФИ 18-73-00148 (мол) «Хиральные хромофоры с фрагментом 4,5-диазафлуорена»**

Руководитель проекта – к.х.н. Васильев Евгений Сергеевич

Изучено взаимодействие хирального дипинодиазафлуорена с изомерными диаминонафталинами и доказано образование новых перспективных производных:



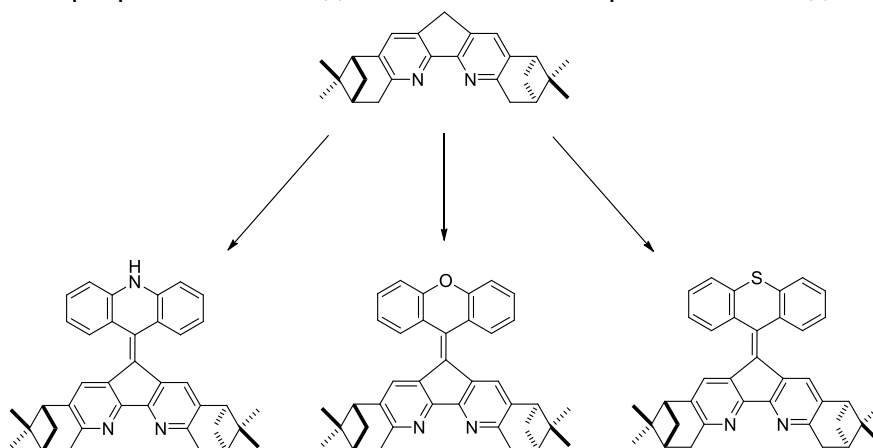
Изучено взаимодействие хирального дипинодиазафлуорена с ароматическими соединениями фенольного типа и разработаны методы синтеза новых перспективных хиральных полидентантных лигандов:



**Грант РФФИ 18-33-00243** «Новые стратегии синтеза хиральных дитопных бис-(пиридиновых) лигандов и комплексные соединения на их основе»

Руководитель проекта – к.х.н. Васильев Евгений Сергеевич

Изучены конденсации дипинодиазафлуорена с акридоном, ксантоном и тиоксантоном и разработаны методы синтеза новых хиральных лигандов:





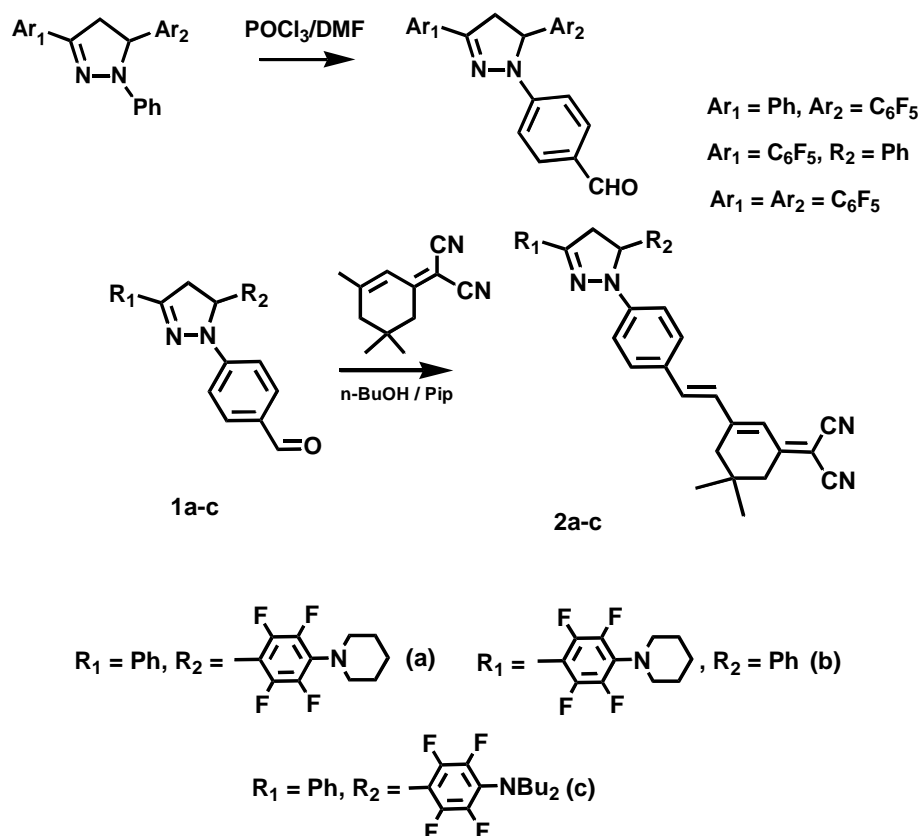
Показано, что полученные вещества проявляют сольвато- и механохромизм: кристаллы, полученные из ацетонитрила (и некоторых других растворителей), имеют бледно-жёлтый цвет разных оттенков, при растворении в хлороформе или бензоле образуются пурпурные или зелёные растворы, при концентрировании и добавлении ацетонитрила снова получают бледно-жёлтые растворы. Подобный обратимый цветовой переход наблюдается при размалывании кристаллов в ступке. Монокристаллы полученных веществ проявляют плеохроизм.

## Лаборатория органических светочувствительных материалов

Заведующий лабораторией – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

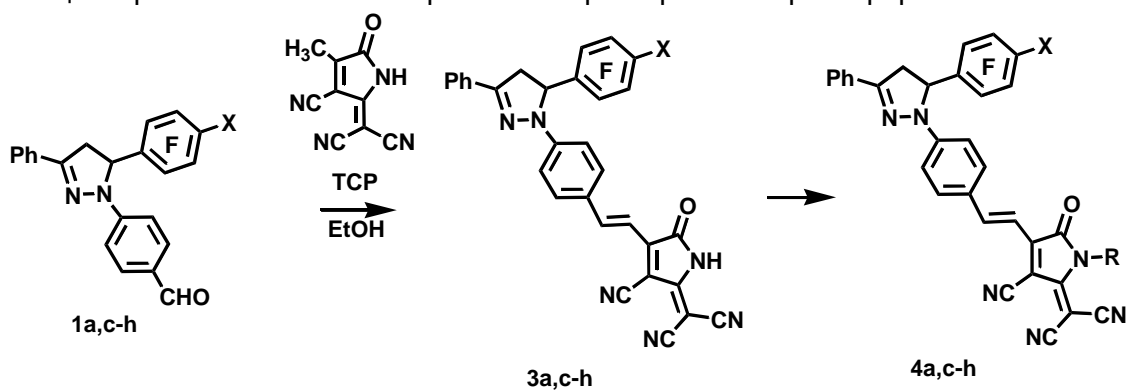
**Государственное задание «Фундаментальные основы создания органических и гибридных наноструктурированных материалов для фотоники, сенсорики, электроники»**

С использованием реакции Кневенагеля синтезирован ряд донорно-акцепторных красителей на основе полифторзамещенных триарилпиразолинов и дицианоизофороновой группы. Красители обладают поглощением в области 509—514 нм и интенсивной люминесценцией в хлороформе при 648—663 нм с большим стоксовым сдвигом (до 4410 см<sup>-1</sup>). На основе синтезированных красителей получены пленки хромофор—полимер («гость—хозяин») в матрице поликарбоната с содержанием хромофора до 27 мас.%. Проведен полинг пленок хромофор—полимер в электрическом поле коронного разряда и измерен коэффициент нелинейно-оптического отклика  $d_{33}$  методом генерации второй гармоники основной частоты излучения Nd-YAG-лазера (1064 нм). Полученные пленки обладают высокой исходной термической устойчивостью, нелинейно-оптическим откликом до 80 пм•В<sup>-1</sup>, сохраняющимся при повышении температуры вплоть до 115 °С.



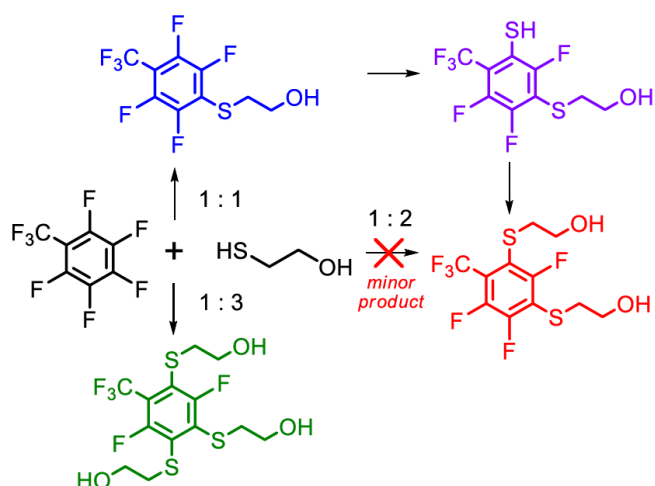
Синтезирован ряд новых формильных производных полифторсодержащих трифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов, замещенных во фторированном кольце остатками вторичных аминов различного строения. Полученные формилпиразолины использованы в качестве донорных блоков в синтезе

донорноакцепторных красителей - потенциальных нелинейно-оптических хромофоров для электрооптики. Исследовано влияние заместителей в донорном и акцепторном блоках на спектральные характеристики хромофоров.

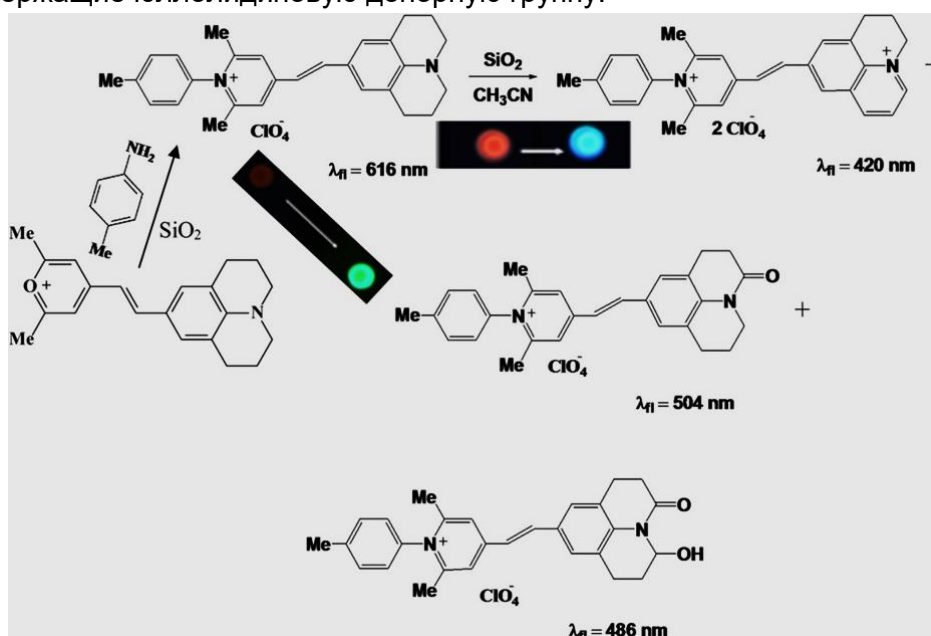


Спейсерные блоки дендронной структуры с ароматическими кольцами, играют роль разделителя хромофоров и понижения их межмолекулярной агрегации при создании материалов, обладающих нелинейными оптическими (НЛО) свойствами. С целью разработки синтеза фторсодержащих дендрообразных заместителей исследованы трансформации полифторированного ядра спейсерного блока на основе промышленно доступной пентафторбензойной кислоты. Карбоксильная группа пентафторбензойной кислоты использована для последующего присоединения дендрона к хромофору. Поскольку в полифторароматических соединениях основное направление нуклеофильной атаки – *para*-положение относительно уже имеющегося заместителя, в это положение пентафторбензойной кислоты была введена акцепторная дифторметилсульфинильная группа, обеспечившая вхождение в *ortho*-положение к ней двух 2-гидроксиэтилатных группировок; эти группировки находятся друг относительно друга в необходимой *meta*-ориентации. При последующей обработке полученного производного пентафторбензойной кислоты хлористым тионилем концевые гидроксильные группы были заменены на атомы хлора. Полученные хлорпроизводные могут вступать в реакции с нуклеофилами, в частности серосодержащими. Таким образом, получено ядро спейсерного блока обеспечивающее необходимую ориентацию фторированных серосодержащих фрагментов.

Для развития синтетических подходов к новым дендронам были исследованы трансформации перфтортолуола как ядра дендрона в реакции с *S*-центрированным нуклеофилом 2-меркаптоэтанолом. В результате нуклеофильного введения в ДМФА/ $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2-меркаптоэтанола по меркаптогруппам в ядро перфтортолуола боковые гидроксильные группы меркаптоэтанола остаются доступными для последующей функционализации промежуточного соединения до целевого дендрона. Показана возможность селективного введения одной, двух и трех этанолтильных групп в перфторарен.



С целью создания сенсорных функционализированных хромофоров-люминофоров синтезированы несимметричные пирилоцианиновые красители, содержащие юллолидиновую донорную группу.



В качестве модельной реакции пирилоцианинов с аминами исследовано определение аминов на силикагеле данными хромофорами. Показано, что образующиеся юллолидино-пиридоцианины нестабильны на силикагеле и дают три ярких цветных люминесцентных продукта: начальный красно-розовый цвет люминесценции пиридоцианина переходит в зеленый и голубой. Это люминесцируют продукты самопроизвольного окисления и дегидратации юллолидинового цикла пиридоцианина.

#### Грант РФФИ 18-73-00226 «Гибридный фотополимерный материал»

Руководитель проекта – к.х.н. Дервянко Дмитрий Игоревич

Для создания компонентов дифракционных, микрооптических и интегрально-оптических элементов, работающих в ближней УФ и видимой области спектра осуществлен синтез нового мономера -(8-Акрилоил-1,4-дитио-8-аза-спиро[4.5]дек-2-ил)-метилового эфира акриловой кислоты (БИС). Структура БИС подтверждена

методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Выявлено, что пленки на основе синтезированного мономера БИС, прозрачны в видимой области спектра.

Путем фотополимеризации получены сшитые пленки на основе гибридных фотополимерных композиций (ГФК), содержащих различное соотношение тиол-силоксанового олигомера ТС и БИС. Фотоотверждение контролировалось методом ИК-спектроскопии. Показано, что использование в ГФК тиол-силоксанового олигомера эффективно подавляет кислородное ингибирование фотополимеризации, получены сшитые пленки гибридного полимера при облучении на воздухе со степенью конверсии двойных связей до 81%.

Методом ДМА анализа определены модули упругости фотополимерных пленок при комнатной температуре (2300 – 900 МПа) и температур стеклования (73 - 111°C) в зависимости от соотношения силоксан-тиольных и акрилатных звеньев. Выявлено, что гибридные пленки, содержащие в своей структуре кремнийорганические фрагменты, проявляют единственную температуру стеклования, что указывает на гомогенную однофазную морфологию всех полученных пленок. На зависимостях  $\tan \delta$  от температуры проявляется только один максимум, связанный с переходом стеклования. Максимальные значения термомеханических свойств наблюдаются для мольного соотношения БИС:ТС 8:1. Таким образом, были получены гибридные тиол-силоксан-акрилат-акриламидные фотополимерные композиции, которые обладают широкой вариабельностью состава, сохраняющего высокую фотохимическую активность, и предоставляют возможность получения твердых сшитых пленок с гибким изменением термомеханических свойств, важных для оптических и клеевых технологий.

**Грант фонда содействия развития малых форм предприятий в научно-технической сфере.** 13905ГУ/2018 «Разработка фоторезистного материала на основе акриламидных производных полифторхалконов для создания микро- и наноструктур литографическими методами»

Руководитель проекта – Деревяшкин Сергей Владимирович

Исследованы спектральные и фоторезистивные свойства акрильных производных полифторированных халконов (ПФХ). Получены данные об области светочувствительности ПФХ, показателе преломления полифторхалконов; данные о термостабильности, маскирующих свойствах слоев триакриламидного полифторхалкона в сравнении с коммерческими фоторезистами SU-8 и AZ4562. Был осуществлен подбор оптимального проявителя для исследуемых полифторхалконов, а также была оптимизирована методика формирования микроструктур в слоях полифторхалконов (нанесение фоторезиста, сушка, нагрев, последующее дублирование) и их модификаций на различных подложках.

Были получены тестовые образцы фоторезистных микроструктур на стеклянных и алюминиевых подложках методом контактного экспонирования через фотошаблон с разрешением 1000-8 мкм. Показано, что полученные структуры обладают стойкостью к жидкостному травлению, сопоставимой с SU-8, но несколько превосходит его при плазменном травлении. ТАФХ обладает стойкостью к плазменному травлению большей, чем фоторезист AZ4562 и значительно превосходит его при жидкостном (щелочном и кислотном) травлении.

## Лаборатория органической электроники

Заведующий лабораторией – к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич

**Государственное задание «Фундаментальные основы создания органических материалов для оптоэлектроники»**

Исследован эффект молекулярного легирования высокоэффективных светоизлучающих полупроводниковых монокристаллов фуран/фениленового со-олигомера 1,4-бис(5-фенилфуран-2-ил)бензола (Рис. 1а). Выявлено наличие малых количеств допанта 5,5'-бис(4-(5-фенилфуран-2-ил)фенил)-2,2'-бифурана в исследуемых образцах, доказана его структура и исследованы оптические свойства. Разработана методика определения концентрации допанта в исследуемых образцах, а также метод очистки на основе кристаллизации из пара в инертной атмосфере. Установлено, что при контролируемом легировании концентрация допанта в образцах линейно зависит от концентрации в растворе, используемом для кристаллизации. Установлено влияние эффекта реабсорбции на эффективность фотолюминесценции исследуемых образцов. Показано, что контролируемое легирование позволяет увеличить эффективность фотолюминесценции (Рис. 1а), однако негативно сказывается на полупроводниковых характеристиках (Рис. 1б). Тем не менее, с использованием данного подхода можно достичь баланса между максимальным квантовым выходом фотолюминесценции и эффективным транспортом зарядов. Найдена оптимальная концентрация допанта (~0.05%) для достижения максимальной эффективности фотолюминесценции и подвижности зарядов.

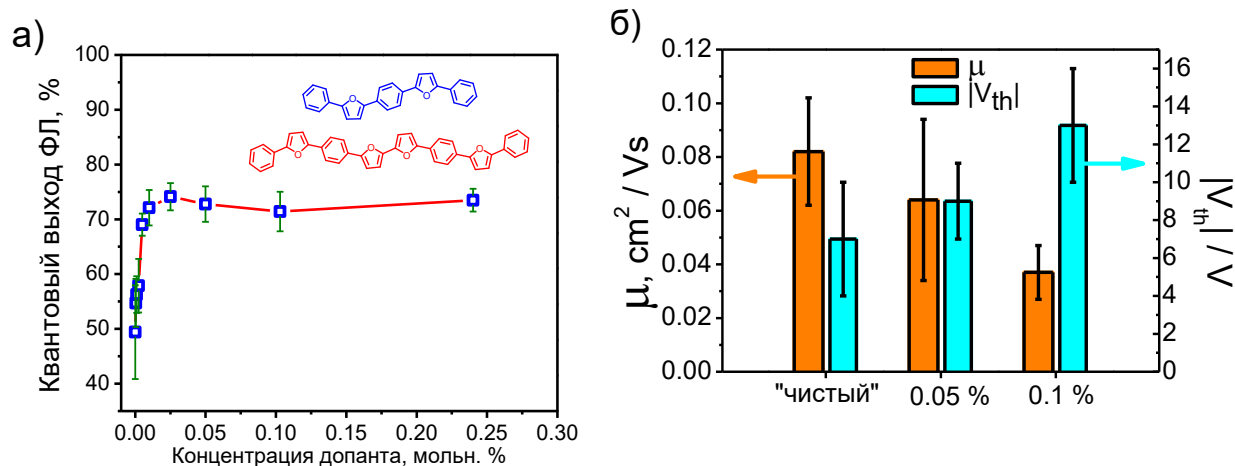


Рис. 1. а) зависимость квантового выхода фотолюминесценции монокристаллов 1,4-бис(5-фенилфуран-2-ил)бензола от концентрации допанта - 5,5'-бис(4-(5-фенилфуран-2-ил)фенил)-2,2'-бифурана; на вставке изображены структуры исследуемых соединений; б) зависимость дырочной подвижности ( $\mu$ ) и порогового напряжения транзисторов на основе монокристаллов 1,4-бис(5-фенилфуран-2-ил)бензола от концентрации допанта.

Исследованы электрохимические свойства ряда производных 1,3,6,8 тетраазабензопирена (Рис. 2) – перспективных электрон-акцепторных материалов

для органической фотовольтаики. Установлено, что для данного ряда соединений наблюдаются обратимые процессы восстановления (Рис. 3), что благоприятно для транспорта электронов. Показано, что уровни верхней занятой (ВЗМО) и нижней вакантной (НВМО) молекулярных орбиталей находятся <5.2 эВ и <3.0 эВ, соответственно, что способствует разделению зарядов в фотовольтаических донорно-акцепторных композитах на основе исследуемых соединений и политригексилтиофена.

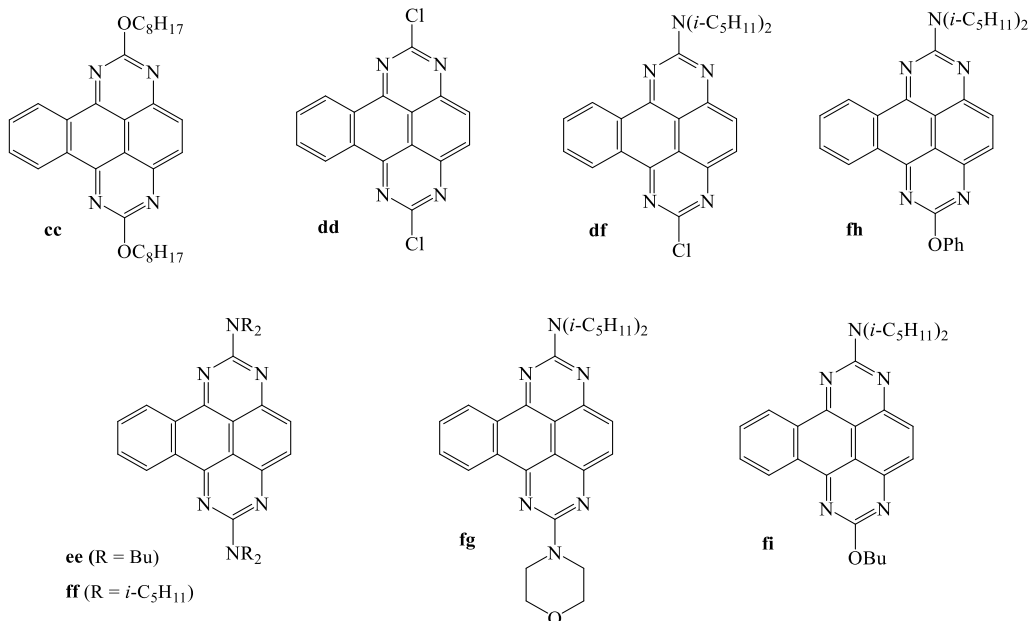


Рис. 2. Структуры функционализированных производных тетраазабензопирена, исследуемых в работе.

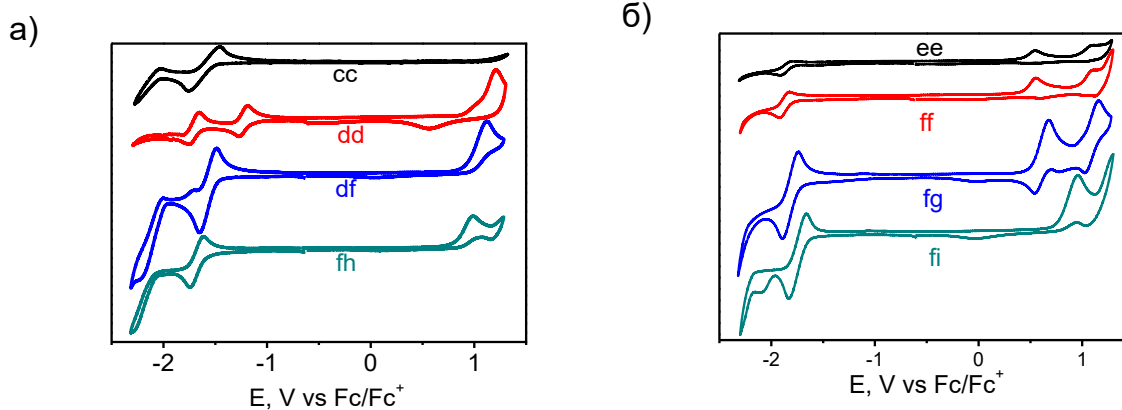


Рис. 3. Циклические вольтамперограммы исследуемых соединений в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Исследовано влияние терминальных заместителей (-F, - $\text{CH}_3$ , - $\text{CF}_3$ , -O- $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , - $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) на электронные свойства тиофен/фениленовых со-олигомеров на основе 5,5'-дифенил-2,2'-битиофена (Рис. 4). Установлено, что - $\text{CF}_3$  группа приводит к наибольшему понижению (~0.43 эВ) энергий высшей занятой и низшей вакантной молекулярных орбиталей, в то время как -O- $\text{CH}_3$  группа приводит к повышению данных энергий (~0.28 эВ). - $\text{CH}_3$  и  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  также приводят к

повышению энергий граничных орбиталей (~0.1 эВ). Найдено, что введение -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> группы не влияет на уровни энергии граничных орбиталей, а введение -F приводит к незначительному снижению.

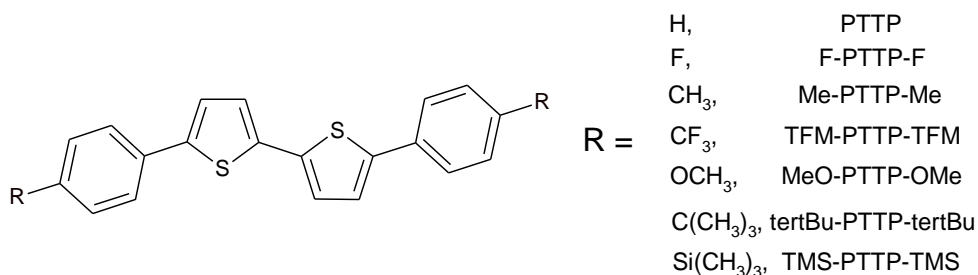


Рис. 4. Структурные формулы исследуемых производных 5,5'-дифенил-2,2'-бифиофена.

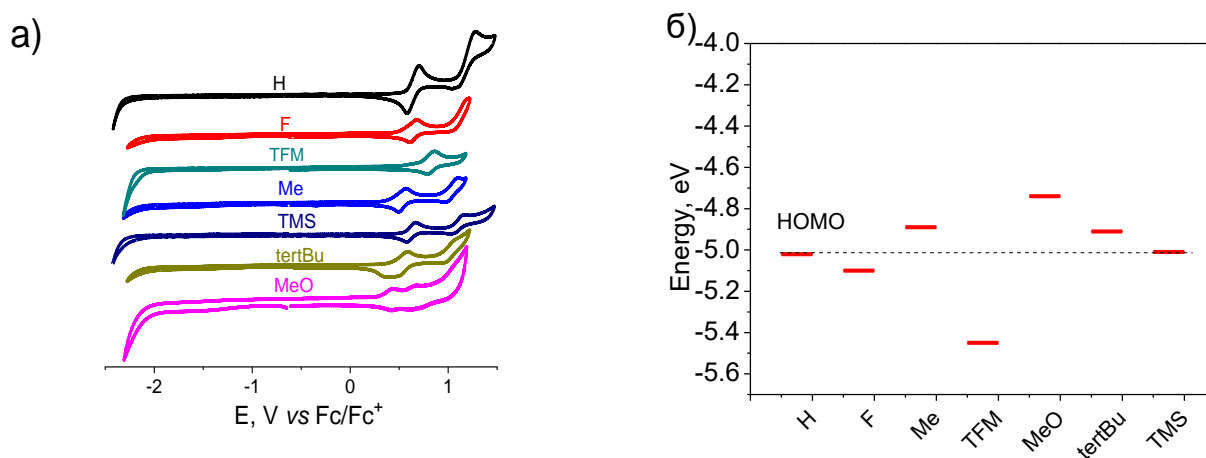
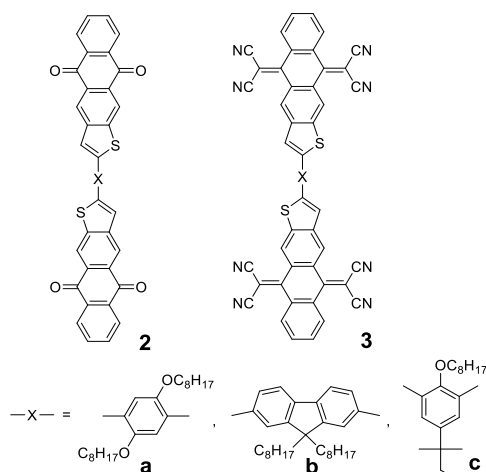


Рис. 5. а) Циклические вольтамперограммы производных 5,5'-дифенил-2,2'-бифиофена в растворе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, б) Уровни высшей занятой молекулярной орбитали для 5,5'-дифенил-2,2'-бифиофена полученные из оценки потенциалов окисления в ЦВА.

Исследованы электрохимические свойства 2,2'-[2,2'-(арендиил)бис(антра[2,3-*b*]тиофен-5,10дилиден)]тетрапропандинитрилов (Рис. 6а) - перспективных акцепторов для использования в органической фотовольтаике. Показано, что восстановление данных производных происходит обратимо, что способствует транспорту электронов и образованию стабильных анион-радикалов (Рис. 6б). Установлено, что потенциалы восстановления производных на основе тетрацианоантрахинодиметана существенно ниже (~0.6 эВ), чем таковые для соответствующих тетракетонов. Показано, что уровни энергии высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и низшей вакантной молекулярной орбитали (НВМО) находятся достаточно низко, вплоть до -6 эВ и -4 эВ, соответственно. Выявлено, что центральный линкер, выступает донором электронной плотности и не влияет на уровни НВМО, но определяет энергию ВЗМО. Сильный электрон-акцепторный характер данных производных и низко расположенные уровни НВМО являются важными предпосылками для использования данных производных в качестве акцепторов электронов в органических фотовольтаических ячейках.



а)



б)

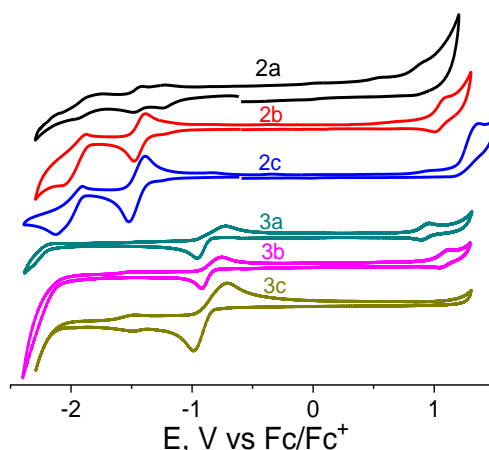


Рис. 6. а) Структура производных 2,2'-(арендиил)бис(антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионов и [2,2'-(арендиил)бис(антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диилиден)]тетрапропандинитрилов и б) циклические вольтамперограммы исследуемых соединений в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

**Грант РФФ 18-73-00081** «Высокоэффективные органические светоизлучающие материалы с программируемыми свойствами»

Руководитель проекта – к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич

В ходе реализации проекта получен и исследован ряд новых органических кристаллических светоизлучающих материалов на основе со-олигомеров с концевыми 9Н-флуорен-9-илиденовыми фрагментами. Полученные соединения полностью охарактеризованы и детально исследованы их структура, термические, электрохимические и оптические свойства, как в растворах, так и в твердой фазе. Выявлено, что наиболее эффективным и перспективным соединением является бис(4-((9Н-флуорен-9-илиден)метил)фенил)тиофен (BFMPT), который проявил уникальные свойства: агрегационно-индуцируемую люминесценцию, которую можно «переключать» с помощью воздействия различными внешними стимулами. Установлено, что данное соединение обладает крайне низкой светоизлучающей способностью в растворе (квантовый выход фотолюминесценции <1%), однако в кристаллической форме данное соединение является высоколюминесцирующим, с квантовым выходом фотолюминесценции ~40%. Это достигается благодаря «блокированию» внутримолекулярных вращений 9Н-флуорен-9-илиденовых фрагментов при кристаллизации. Показано, что при воздействии различными внешними стимулами (нагрев, механическое воздействие) возможно изменять цвет излучения материала с оранжевого на зеленый. Впервые для материалов, чувствительных к внешним воздействиям, изучено влияние внешнего фактора не только на спектр, но и на эффективность люминесценции. Установлено, что термическое воздействие приводит к незначительному снижению времени жизни флуоресценции монокристаллов, однако, это существенным образом не сказывается на эффективности: даже после нагрева и фазового перехода исследуемые материалы сохраняют высокий квантовый выход фотолюминесценции. С помощью методов квантовохимических расчетов

детально исследованы структура, внутри- и межмолекулярные взаимодействия и причины наблюдаемых в эксперименте свойств материала. Показано, что сольватохромизм связан с изменением квадрупольного момента молекулы. Установлено, что внутри- и межмолекулярные взаимодействия в исследуемых полиморфах очень близкие (Рис. 8), а изменение оптических свойств достигается, главным образом, за счет изменения конформации молекулы.

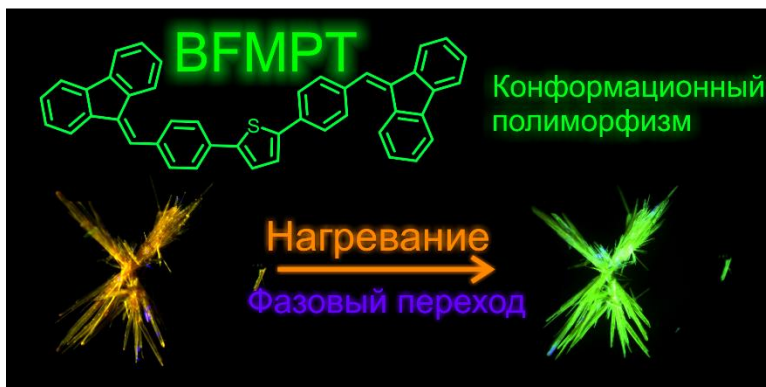


Рис. 7. Структура бис(4-((9H-флуорен-9-илиден)метил)фенил)тиофена и флуоресцентные оптические микроизображения его кристаллов при воздействии температуры (280°C, 5 сек).

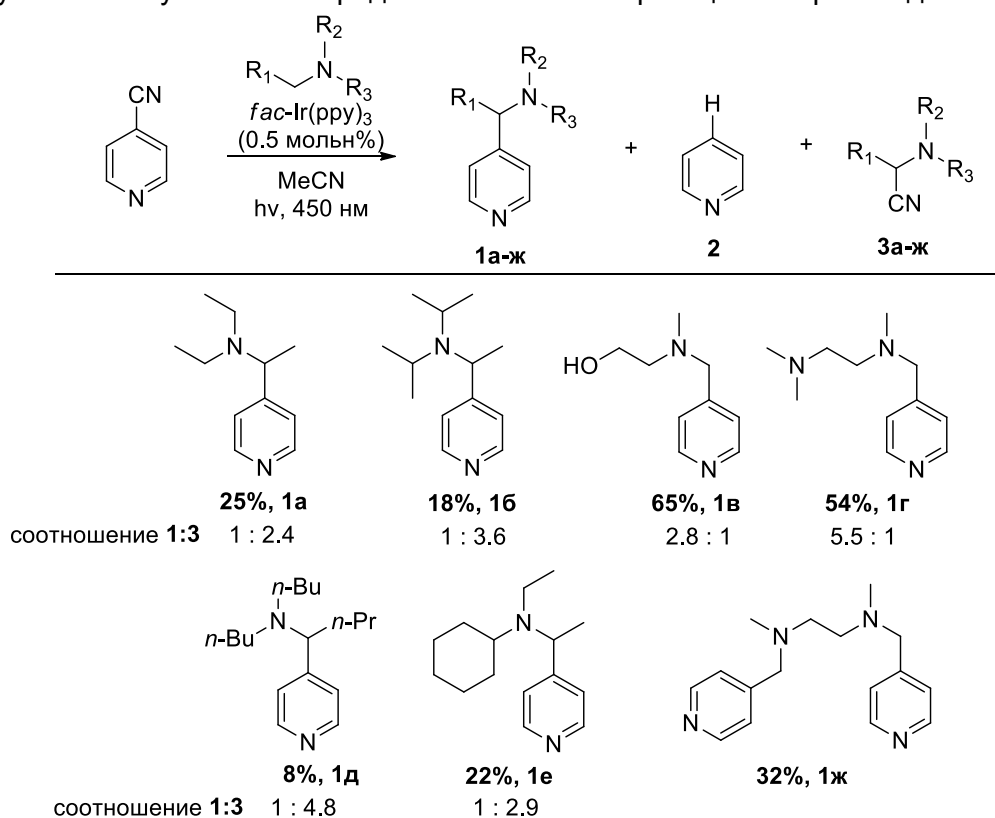
Таким образом, благодаря высокой конформационной гибкости бис(4-((9H-флуорен-9-илиден)метил)фенил)тиофена, свойствам модулируемой и агрегационно-индуцируемой люминесценции данное соединение может служить основой для дизайна новых высокоэффективных светоизлучающих материалов, чувствительных к воздействиям внешней среды.

## Лаборатория фотокатализа (ЛФ)

Заведующий лабораторией – к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич

**Государственное задание** «Фотокатализируемые и фотоактивируемые превращения органических веществ»

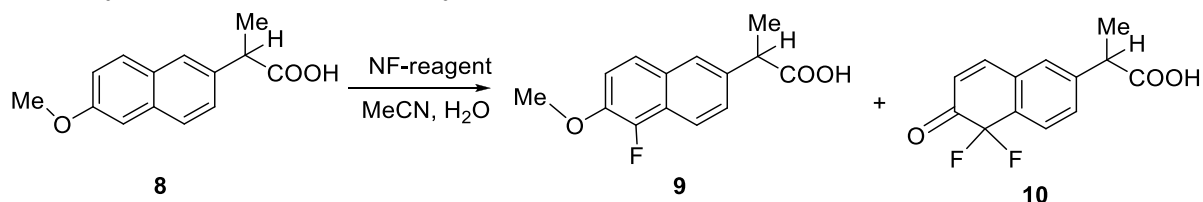
В настоящей работе было изучено взаимодействие 4-цианопиридина с третичными алифатическими аминами в условиях фотокатализа. Облучение синим светом ( $\lambda$  450 нм) раствора 4-цианопиридина и  $\text{Et}_3\text{N}$  в MeCN в присутствии  $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$  до полной конверсии цианопиридина приводит к смеси 4-алкиламинопиридина **1a** и незамещенного пиридина **2**. Также методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  в реакционной смеси был обнаружен аминонитрил **3a**. В отсутствие облучения или иридиевого комплекса реакция не происходит.



*Изучение процессов электрофильного фторирования NF-реакнтами и влияния внешних факторов на селективность процесса.* Напроксен (2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропионовая кислота) – широко распространенное нестероидное противовоспалительное лекарственное средство, уменьшающее боль, воспаление, жар и др. Известно, что введение атомов фтора в молекулу повышает метаболическую стабильность препарата, часто улучшает его транспортные свойства, усиливает связывание с мишенями и повышает липофильность молекулы. Поэтому одной из целей нашей работы являлось изучение возможности прямого введения атома фтора в остов напроксена с помощью N-F-реактивов. Среди таких фторирующих реактивов 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизабицикло[2.2.2]октан бистетрафторборат (Selectfluor™, F-TEDA) и N-фторбензолсульфонимид (NFSI) являются наиболее используемыми: эти

реагенты стабильны, легки в использовании и часто обеспечивают хорошую селективность при фторировании органических молекул. Ранее 5-фторнапроксен был получен путем сложного 9-стадийного синтеза, включающего стадию фторирования по Бальцу-Шиману, поэтому прямое фторирование является весьма привлекательной альтернативой.

Фторирование напроксена **8** реагентами F-TEDA и NFSI было произведено в ацетонитриле CH<sub>3</sub>CN и в водном растворе. В результате реакции были получены 2-(5-фтор-6-метоксинафталин-2-ил)пропановая кислота **9** и 2-(5,5-дифторо-6-оксо-5,6-дигидронафталин-2-ил)пропановая кислота **10**. При этом соотношение продуктов сильно зависит от условий реакции.



Реакция напроксена с избытком F-TEDA (2.2 эквивалента) приводит к преимущественному образованию дифторида **10**, который также образуется при фторировании с меньшим количеством фторирующего реагента. Фторирование монофторида **9** приводит к дифториду **10** с хорошим выходом. Фторирование напроксена F-TEDA с добавками оснований (Et<sub>3</sub>N, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) способствует селективному образованию монофторида **9**. Интересно, что выход продуктов при этом падает при увеличении размера катиона в случае добавки карбонатов (Рис. 1).

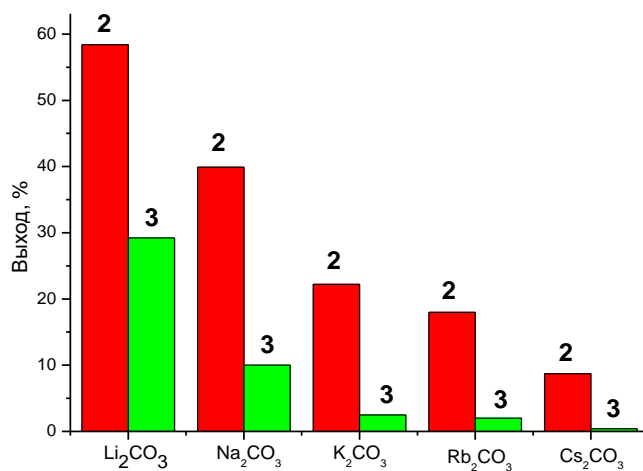
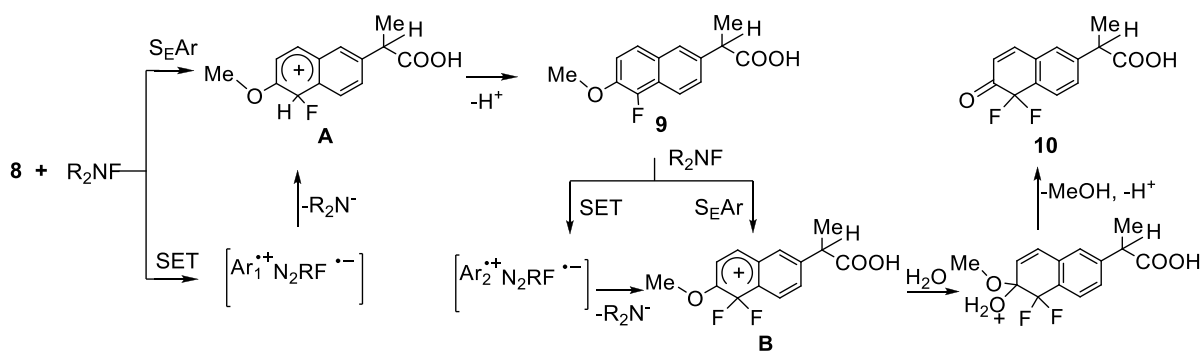
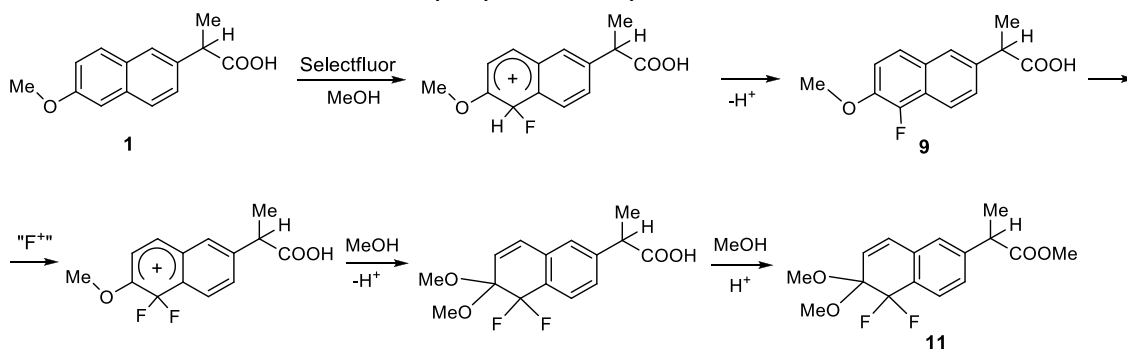


Рис. 1. Эффект добавки карбонатов на фторирование напроксена реагентом F-TEDA.

Добавка 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил-1-оксила (TEMPO), как ловушки радикалов (в случае процесса SET), оказалась неэффективной, поскольку радикал TEMPO сам реагировал с F-TEDA с образованием сложной смеси продуктов. Однако можно отметить, что выход продукта заметно снизился (до ~5%). Изучение кинетики фторирования напроксена показало бимолекулярный характер реакции с константой скорости  $k_{25^\circ\text{C}} = (2.42 \pm 0.04) \cdot 10^{-2} \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ .



Для понимания механизма образования фторида **10** была проведена реакция в изотопно-меченой воде- $^{18}\text{O}$ . Встраивание изотопа  $^{18}\text{O}$  в молекулу **10** показывает, что имеет место нуклеофильная атака воды на промежуточный  $\sigma$ -комплекс **B**. В качестве растворителя использовали также метанол, в результате чего был получен метил 2-(5,5-дифтор-6,6-диметокси-5,6-дигидронафталин-2-ил)пропионат **11** с выходом 59%. Механизм превращения представлен на схеме.



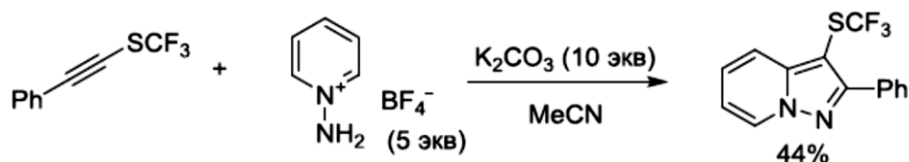
Таким образом, был разработан метод прямого фторирования напроксена N-F-реагентами, который открывает путь к получению фторированных производных напроксена.

**Грант РФФИ 18-73-00133** «Применение N-аминоазиниевых солей в дизайне материалов и биологически активных веществ»

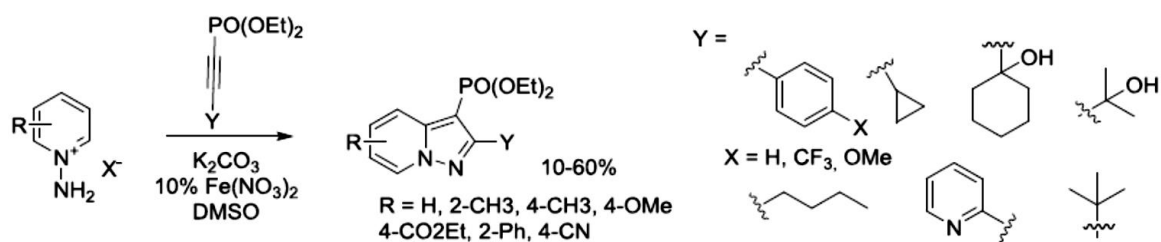
Руководитель проекта – к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич

В результате выполнения проекта были получены следующие результаты:

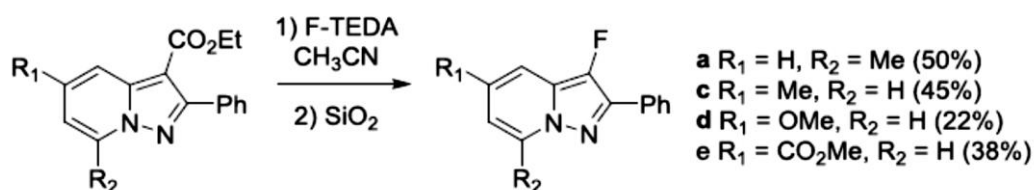
Показана принципиальная возможность получения 3-SCF<sub>3</sub>-пиразоло[1,5-а]пиридинов взаимодействием солей N-аминопиридиния с SCF<sub>3</sub>-алкинами.



Разработан подход к получению широкого круга диэтил пиразоло[1,5-а]пиридин-3-фосфонатов путем взаимодействия PO(OEt)<sub>2</sub>-замещенных алкинов с N-аминоазиниевыми солями.



Показано, что взаимодействие 2-X-3-CO<sub>2</sub>Et-пиразоло[1,5-а]пиридинов с реагентом F-TEDA первоначально приводит к присоединению атома фтора к 3-ему положению с образованием положительно заряженного σ-комплекса, который при хроматографировании на силикагеле дает 3-фторпиразолопиридины.



Разработаны эффективные методы синтеза пиразоло- и триазоло[1,5-а]хинолин-9-олов исходя из N-амино-8-оксихинолиний мезитиленсульфоната и акцепторных алкенов и нитрилов, соответственно.

Разработаны подходы к получению 2-пиридил-азоло[1,5-а]зинов реакцией N-аминоазиниевых солей с цианопиридинами. С помощью квантов-химических расчетов объяснены закономерности данной реакции.

**Грант РФФИ 18-33-00529** «[4+2]-Циклоприсоединение 1,1-дифторнафталин-2(1H)-онов как метод синтеза функционально замещенных полициклических ароматических соединений»

Руководитель проекта – к.х.н. Дян Ок Тон

Исследована реакция Дильса-Альдера 1,1-дифторнафталин-2(1H)-онов – бензаннелированных циклогекса-2,4-диенонов, несущих в своем составе двойную связь в Z-конфигурации, сопряженную с ароматической π-системой. Показано, что замещенные 1,1-дифторнафталин-2(1H)-оны обладают умеренной активностью в реакции Дильса-Альдера с простыми модельными диенами. Выявлено, что дегидрофторирование первичных циклоаддуктов приводит к ароматизации нафталинового фрагмента, что позволяет использовать последовательность циклоприсоединение-дегидрофторирование в создании полициклических ароматических систем. Продемонстрировано влияние растворителя на диастереоселективность циклоприсоединения и конверсию исходного кетона на примере 22 растворителей различных классов. Показано наличие корреляции логарифма соотношения N/X с эмпирическим параметром полярности растворителей ETN и Ω. В ходе Проекта установлено влияние донорных и акцепторных заместителей в положениях 6 и 7 диенофилов на их активность и селективность циклоприсоединения. Обнаружена линейная корреляция относительных скоростей реакции с σ-константами Гаммета. В результате введения 1,1-дифторнафталин-2(1H)-онов в реакцию Дильса-Альдера с

модельными диенами получен набор производных фенантрена разной степени ароматизации.

Полученные экспериментальные данные интерпретированы с привлечением квантово-химических расчетов методом DFT/B3LYP/6-31G(d) для оптимизации структур и DFT/M06-2X/6-31+G(d)/SMD для расчета энергии. Продемонстрировано качественное воспроизведение экспериментальных значений диастереомерного соотношения N/X аддуктов циклоприсоединения в различных растворителях. Расчетными методами квантовой химии установлено наличие конформационных изомеров для аддуктов присоединения 1,1-дифторнафталин-2(1H)-она с цикlopentadiеном и 1,3-циклогексадиеном, вычислены значения геминальных констант спин-спинового взаимодействия  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$ , показано соответствие рассчитанных значений КССВ для одного типа конформеров с экспериментальными.

На основе реакции Дильса-Альдера 1,1-дифторнафталин-2(1H)-онов с генерируемым *in situ* орто-хинодиметаном разработан метод синтеза 5,5-дифтортетрафен-6(5H)-онов. Путем многопараметровой оптимизации реакционных условий время синтеза сокращено до 30 минут с высокими выходами.

Изучена возможность гидродефторирования  $\alpha,\alpha$ -дифторкетонов на нанесенных катализаторах на примере модельных 1,1-дифторнафталин-2(1H)-онов. Предложен наиболее вероятный механизм процесса, установлена структура промежуточного продукта превращения. Изучено влияние подложки катализатора на скорость и селективность гидрирования, проведено варьирование металла в составе катализатора. Предприняты попытки переноса методики гидрирования на 5,5-дифтортетрафен-6(5H)-он.

Разработаны два эффективных метода ароматизации 5,5-дифтортетрафен-6(5H)-онов в полностью ароматические 5,5-дифтортетрафен-6-олы под действием стехиометрических восстановителей (дитионит натрия и формамидинсульфиновая кислота). Разработан метод синтеза устойчивых производных тетрафена на основе О-ацилирования 5,5-дифтортетрафен-6-олов. Оценен потенциал полученных полициклических ароматических соединений путем оценки их энергетических зазоров ВЗМО-НСМО. Показано, что низкие величины зазоров ВЗМО-НСМО свидетельствуют о перспективности полученных 5-фтортетрафен-6-ил ацетатов в качестве потенциальных полупроводниковых материалов.

## Сведения о публикациях Института в 2019 году

№ п./п.	Наименование	Кол-во
1.	Учебники и учебные пособия	<b>2</b>
2.	Монографии	<b>2</b>
3.	Главы в научных книгах	<b>4</b>
4.	Обзоры в международных журналах*	<b>5</b>
5.	Обзоры в отечественных журналах*	<b>5</b>
6.	Статьи в международных журналах*	<b>157</b>
7.	Статьи в отечественных журналах*	<b>48</b>
8.	Патенты РФ	<b>10</b>
9.	Тезисы пленарных и устных докладов, представленных на международных и российских конференциях	<b>168</b>
10.	Тезисы стендовых докладов, представленных на международных и российских конференциях	<b>106</b>

\*по данным информационной системы научного цитирования Web of Science в 2019 году сотрудники НИОХ СО РАН авторы и соавторы 183 публикаций (на дату 15.04.2019)

<b>2008</b>	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	<b>2019</b>
<b>128</b>	127	114	119	122	148	135	151	181	197	181*	<b>192</b>

Число публикаций Института в системе научного цитирования Web of Science в 2008-2019 гг.

\*примерно 1,4 статьи / сотрудника год – удельный показатель числа статей в расчете на 1 ставку научного сотрудника в год



## Монографии и главы в научных книгах

1. С.С. Лаев, Н.Ф. Салахутдинов  
Препаративная химия алкалоидов, Ч. 2. Гемитерпеноидные производные индола, монотерпеноидные производные индола (тип *Corynanthe*), производные хинолизидина. [отв. ред. Е. Г. Багрянская]; *Рос. акад. наук. Сиб.отд-ние, Новосиб. ин-т орган. химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. - Новосибирск: Академиздат, 2019. - 295 с.*
2. С.С. Лаев, Н.Ф. Салахутдинов  
Препаративная химия алкалоидов, Ч. 3. Монотерпеноидные производные индола (типы *Iboga*, *Aspidosperma*), производные имидазола, производные пурина, производные хинолина, апризводные акридина, производные хиназолина. [отв. ред. Е. Г. Багрянская]; *Рос. акад. наук. Сиб.отд-ние, Новосиб. ин-т орган. химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. - Новосибирск: Академиздат, 2019. - 300 с.*
3. K. Volcho. Recent Developments in the Catalytic Asymmetric Sulfoxidation Reactions. *In book: Bryliakov K. (ed.). Frontiers of Green Catalytic Selective Oxidations. Green Chemistry and Sustainable Technology. Springer, Singapore, 2019.*
4. P.A. Zaikin, G.I. Borodkin. Chapter 3 - Electrophilic and Oxidative Fluorination of Aromatic Compounds. *In book: Late-Stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biologically-Relevant Substrates, Pages 105-135, Elsevier, 2019.*
5. E.A. Pritchina, N.P. Gritsan, O.A. Rakitin, A.V. Zibarev. 2,1,3-Benzochalcogenadiazoles: regularities and peculiarities over a whole chalcogen pentad O, S, Se, Te and Po. *Targets in Heterocyclic Systems, 2019, 23, 143-154*
6. V.D. Tikhova, V.P. Fadeeva. Humic Acids of Siberian Soils, Peats and Coals: Composition and Structural Features. *Advances in Chemistry Research, 2019, V. 58, Chapter 3, Pp. 105-142.*

## Учебные пособия

1. Д.Г. Трофимов. Задачи по органической химии: практикум: В 2 ч. СУНЦ НГУ; – Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2019. – Ч. 1. Химия углеводов. – 26 с. ISBN 978-5-4437-0983-3, ISBN 978-5-4437-0964 (часть 1).
2. Я.В. Зонов, Е.В. Пантелеева, В.А. Резников. Органическая химия. Сборник задач и упражнений: учебное пособие. (Учебники для вузов. Специальная литература.) Санкт-Петербург: Лань, 2019, 312 с.

## Список статей, опубликованных в 2019 году в журналах с IF более 2,5

	Авторы	Название статьи	Журнал	выходные данные, DOI	IF
1.	D. Polyukhov, A.S. Poryvaev, S.A. Gromilov, M.V. Fedin	Precise Measurement and Controlled Tuning of Effective Window Sizes in ZIF-8 Framework for Efficient Separation of Xylenes	Nano Letters	2019, V. 19, N 9, Pp 6506-6510 doi:10.1021/acs.nanolett.9b02730	12,279
2.	O.A. Krumkacheva, I.O. Timofeev, L.V. Politanskaya, Yu.F. Polienko, E.V. Tretyakov, O.Yu. Rogozhnikova, D.V. Trukhin, V.M. Tormyshev, A.S. Chubarov, E.G. Bagryanskaya, M.V. Fedin	Triplet Fullerenes as Prospective Spin Labels for Nanoscale Distance Measurements by Pulsed Dipolar EPR	Angewandte Chemie International Edition	2019, V. 131, N 38, Pp 13405-13409 doi:10.1002/ange.201904152	12,257
3.	O.A. Krumkacheva, G.Yu. Shevelev, A.A. Lomzov, N.S. Dyrkheeva, A.A. Kuzhelev, V.V. Koval, V.M. Tormyshev, Yu.F. Polienko, M.V. Fedin, D.V. Pyshnyi, O.I. Lavrik, E.G. Bagryanskaya	DNA complexes with human apurinic/aprimidinic endonuclease 1: structural insights revealed by pulsed dipolar EPR with orthogonal spin labeling	Nucleic Acids Research	,2019, V. 47, N 15, Pp 7767-7780 doi:10.1093/nar/gkz620	11,147
4.	A.A. Malygin, O.A. Krumkacheva, D.M. Graifer, I.O. Timofeev, A.S. Ochkasova, M.I. Meschaninova, A.G. Venyaminova, M.V. Fedin, M. Bowman, G.G. Karpova, E.G. Bagryanskaya	RNAs with the human 40S ribosomal subunit near the mRNA entry site by EPR spectroscopy	Nucleic Acids Research	2019, V. 47, N 22, Pp 11850-11860 doi:10.1093/nar/gkz1039	11,147
5.	O. Guselnikova, S.R-A. Marque, E.V. Tretyakov, D. Mares, V. Jerabek, G. Audran, J-P. Joly, M. Trusova, V. Svorcik, O. Lyutakov, P. Postnikov	Unprecedented plasmon-induced nitroxide-mediated polymerization (PI-NMP): a method for preparation of functional surfaces	Journal of Materials Chemistry A	2019, 2019, V. 7, N 2, Pp 12414-12419, 2019 Journal of Materials Chemistry A HOT Papers doi:10.1039/C9TA01630A	10,733
6.	I.S. Merenkov, M.S. Myshenkov, Yu.M. Zhukov, Yo. Sato, T.S. Frolova, D.V. Danilov, I.A. Kasatkin, O.S. Medvedev, R.V. Pushkarev, O.I. Sinitsyna, M. Terauchi, I.A. Zvereva, M.L. Kosinova, K. Ostrikov	Orientation-controlled, low-temperature plasma growth and applications of h-BN nanosheets	Nano Research	2019, V. 12, N 1, pp 91–99 doi:10.1007/s12274-018-2185-7	8,515

7.	A.Yu. Sidorenko, A.V. Kravtsova, A. Aho, I. Heinmaa, J. Warna, H. Pazniak, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, D.Yu. Murzin, V.E. Agabekov	Highly selective Prins reaction over acid-modified halloysite nanotubes for synthesis of isopulegol-derived 2H-chromene compounds	Journal of Catalysis	2019, V. 374, Pp 360-377 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.05.009">10.1016/j.jcat.2019.05.009</a>	7,723
8.	A.Yu.Sidorenko, A.V.Kravtsova, I.V.Ill'ina, J.Warna, D.V.Korchagina, Yu.V.Gatilov, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Yu.Murzin, V.E.Agabekov	Clay nanotubes catalyzed solvent-free synthesis of octahydro-2H-chromenols with pharmaceutical potential from (-)-isopulegol and ketones	Journal of Catalysis	2019, V. 380, Pp 145-152 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.10.015">10.1016/j.jcat.2019.10.015</a>	7,723
9.	A.A. Mannanov, M.S. Kazantsev, A.D. Kuimov, V.G. Konstantinov, D.I. Dominskiy, V.A. Trukhanov, D.S. Anisimov, N.V. Gultikov, V.V. Bruevich, I.P. Koskin, A.A. Sonina, T.V. Rybalova, I.K. Shundrina, E.A. Mostovich, D.Yu. Paraschuk, M.S. Pshenichnikov	Long-range exciton transport in brightly fluorescent furan/phenylene co-oligomer crystals	Journal of Materials Chemistry C	2019, V. 7, N 1, Pp 60-68 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C8TC04151B">10.1039/C8TC04151B</a>	6,641
10.	B. Epel, M.C. Maggio, E.D. Barth, R.C. Miller, C.A. Pelizzari, M. Krzykawska-Serda, S.V. Sundramoorthy, B. Aydogan, R.R. Weichselbaum, V.M. Tormyshev, H.J. Halpern	Oxygen-guided radiation therapy	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	2019, V. 103, N 4, Pp 977-984 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.10.041">10.1016/j.ijrobp.2018.10.041</a>	6,203
11.	M. Edeleva, D. Morozov, D. Parkhomenko, Yu. Polienko, A. Iurchenkova, I. Kirilyuk, E. Bagryanskaya	Versatile approach to activation of alkoxyamine homolysis by 1,3-dipolar cycloaddition for efficient and safe nitroxide mediated polymerization	Chemical Communications	2019, V.55, N 2, Pp 190-193 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C8CC08541B">10.1039/C8CC08541B</a>	6,164
12.	A.V. Artem'ev, E.P. Doronina, M.I. Rakhmanova, O.A. Tarasova, I.Yu. Bagryanskaya, N.A. Nedolya	Chemoselective mechanochemical route toward a bright TADF-emitting CuI-based coordination polymer	Inorganic Chemistry Frontiers	2019, V. 6, N 3, Pp 671-679 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C8QI01302K">10.1039/C8QI01302K</a>	5,934
13.	A.V. Artem'ev, M.R. Ryzhikov, A.S. Berezin, I.E. Kolesnikov, D.G. Samsonenko, I.Yu. Bagryanskaya	Photoluminescence of Ag(I) complexes with a square-planar coordination geometry: the first observation	Inorganic Chemistry Frontiers	2019, V. 6, N 10, Pp 2855-2864 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C9QI00657E">10.1039/C9QI00657E</a>	5,934
14.	A.V. Artem'ev, M.Z. Shafikov, A. Schinabeck, O.V. Antonova, A.S. Berezin, I.Yu. Bagryanskaya, P.E. Plusnin, H. Yersin	Sky-blue thermally activated delayed fluorescence (TADF) based on Ag(i)	Inorganic Chemistry Frontiers	2019, V. 6, N 11, Pp 3168-3176 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C9QI01069F">10.1039/C9QI01069F</a>	5,934

		complexes: strong solvation-induced emission enhancement			
15.	L. Lampp, O.Yu. Rogozhnikova, D.V. Trukhin, V.M. Tormyshev, M.I K. Bowman, N. Devasahayam, V.C. Krishna, K. Mader, P. Imming	A radical containing injectable in-situ-oleogel and emulgel for prolonged in-vivo oxygen measurements with CW EPR	Free Radical Biology and Medicine	2019, V. 130, Pp 120-127 doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.442	5,657
16.	A.M. Agafontsev, A. Ravi, T.A. Shumilova, A. Oshchepkov, E.A. Kataev	Molecular receptors for recognition and sensing of nucleotides	Chemistry - A European Journal	2019, V. 25, N 11, Pp 2684-2694 doi:10.1002/chem.201802978	5,16
17.	N. Pushkarevsky, E. Chulanova, L. Shundrin, A. Smolentsev, G. Salnikov, E. Pritchina, A. Genaev, I. Irtegova, I. Bagryanskaya, S. Konchenko, N. Gritsan, J. Beckmann, A. Zibarev	Radical Anions, Radical-Anion Salts and Anionic Complexes of 2,1,3-Benzochalcogenadiazoles (S, Se, Te)	Chemistry - A European Journal	2019, V. 25, N 3, Pp 806-816 doi:10.1002/chem.201803465	5,16
18.	A. M. Agafontsev, T. Shumilova, T.Ruffer, H. Lang, E.A Kataev	Anthracene-based cyclophanes with selective fluorescent responses for TTP and GTP: insights into recognition and sensing mechanisms	Chemistry - A European Journal	2019, V. 25, N 14, Pp 3541-3549 doi:10.1002/chem.201806130	5,16
19.	A.S. Poryvaev, D.M. Polyukhov, E. Gjuzi, F. Hoffmann, M. Froba, M.V. Fedin	Radical-Doped Metal–Organic Framework: Route to Nanoscale Defects and Magnetostructural Functionalities	Inorganic Chemistry	2019, 58, 13, 8471-8479 doi:10.1021/acs.inorgchem.9b00696	4,85
20.	A.L. Zakharenko, O.A. Luzina, D.N. Sokolov, V.I. Kaledin, V.P. Nikolii, N.A. Popova, J. Patel, O.D. Zakharova, A.A. Chepanova, A. Zafar, J. Reynisson, E. Leung, I.K-H. Leung, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	Novel tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors enhance the therapeutic impact of topotecan on in vivo tumor models	European Journal of Medicinal Chemistry	2019, V. 161, Pages 581-593 doi:10.1016/j.ejmech.2018.10.055	4,833
21.	Q. Zhang, L. Suntsova, Yu.S. Chistyachenko, V. Evseenko, M.V. Khvostov, N.E. Polyakov, A.V. Dushkin, W. Su	Preparation, physicochemical and pharmacological study of curcumin solid dispersion with an arabinogalactan complexation agent	International Journal of Biological Macromolecules	V. 128, 1 May 2019, Pp 158-166 doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.01.079	4,784

22.	R.Yu. Peshkov, Ch. Wang, E.V. Panteleeva, T.V. Rybalova, E.V. Tretyakov	Radical Anions of Aromatic Carbonitriles as Reagents for Arylation of Fluorinated Benzonitriles	Journal of Organic Chemistry	2019, 84 (2), pp 963–972 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02904">10.1021/acs.joc.8b02904</a>	4,745
23.	A.M. Genaev, L.N. Shchegoleva, G.E. Salnikov, A.V. Shernyukov, L.A. Shundrin, I.K. Shundrina, Z. Zhu, K.Yu. Koltunov	Acid-Catalyzed vs. Thermally Induced C1-C1' Bond Cleavage in 1,1'-Bi-2-naphthol. An Experimental and Theoretical Study	Journal of Organic Chemistry	2019, V. 84, N 11, Pp 7238-7243 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00915">10.1021/acs.joc.9b00915</a>	4,745
24.	EI. Avdeeva, E. Shults, T. Rybalova, Ya. Reshetov, E. Porokhova, I. Sukhodolo, L. Litvinova, V. Shupletsova, O. Khaziakhmatova, I. Khlusov, A. Guryev, M. Belousov	Chelidonic Acid and Its Derivatives from Saussurea Controversa: Isolation, Structural Elucidation and Influence on the Osteogenic Differentiation of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells In Vitro	Biomolecules	2019, 9(5), 189 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/biom9050189">10.3390/biom9050189</a>	4,694
25.	Л.В. Политанская, Г.А. Селиванова, Е.В. Пантелеева, Е.В. Третьяков, В.Е. Платонов, П.В. Никульшин, А.С. Виноградов, Я.В. Зонов, В.М. Карпов, Т.В. Меженкова, А.В. Васильев, А.Б. Колдобский, О.С. Шилова, С.М. Морозова, Я.В. Бургарт, Е.В. Щегольков, В.И. Салоутин, В.Б. Соколов, А.Ю. Аксиненко, В.Г. Ненайденко, М.Ю. Москалик, В.В. Астахова, Б.А. Шаинян, А.А. Таболин, С.Л. Иоффе, В.М. Музалевский, Е.С. Баленкова, А.В. Шастин, А.А. Тютюнов, В.Э. Бойко, С.М. Игумнов, А.Д. Дильман, Н.Ю. Адонин, В.В. Бардин, С.М. Масоуд, Д.В. Воробьева, С.Н. Осипов, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин, Д.О. Прима, А.Г. Макаров, А.В. Зибарев, Б.А. Трофимов, Л.Н. Собенина, К.В. Беляева, В.Я. Сосновских, Д.Л. Обыденнов, С.А. Усачев	Перспективные точки роста и вызовы фторорганической химии	Успехи химии (RUSS CHEM REV+)	Успехи химии. 2019. Т. 88. № 5. С. 425-569. DOI: <a href="https://doi.org/10.1070/RCR4871">10.1070/RCR4871</a> doi: <a href="https://doi.org/10.1070/RCR4871">10.1070/RCR4871</a>	4,612
26.	Г.И. Бородкин, В.Г. Шубин	Прогресс и перспективы использования фотокатализа в	Успехи химии (RUSS CHEM REV+)	Успехи химии, 2019, Т. 88, N 2, Сс. 160-203 doi: <a href="https://doi.org/10.1070/RCR4833">10.1070/RCR4833</a>	4,612

		синтезе фторорганических соединений			
27.	E. Babaylova, A. Malygin, A. Gopanenko, D. Graifer, G. Karpova	Tetrapeptide 60-63 of human ribosomal protein uS3 is crucial for translation initiation	Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms	2019, V. 1862, N 9, 194411 doi:10.1016/j.bbagr.2019.194411	4,599
28.	Ju.A. Sidorova, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov	Neuroregeneration in Parkinson's Disease: From Proteins to Small Molecules	Current Neuropharmacology	2019, V. 17, N 3, Pp. 268 - 287 doi:10.2174/1570159X16666180905094123	4,568
29.	N.A. Muraleva, O.S. Kozhevnikova, A.Z. Fursova, N.G. Kolosova	Suppression of AMD-Like Pathology by Mitochondria-Targeted Antioxidant SkQ1 Is Associated with a Decrease in the Accumulation of Amyloid $\beta$ and in mTOR Activity	Antioxidants	2019, 8(6), 177 doi:10.3390/antiox8060177	4,52
30.	A. Kulikov, N. Sinyakova, E. Kulikova, N. Evglevsky, I. Kolotygin, K. Volcho, N. Salakhutdinov, V. Kulikov, A. Romaschenko, M. Moshkin	Effects of acute and chronic treatment of STEP inhibitor, TC-2153, on the nervous system and behaviour of zebrafish ( <i>Danio rerio</i> )	European Neuropsychopharmacology	V. 29, Supplement 1, 2019, Pp S198-S199, P.216 doi:10.1016/j.euroneuro.2018.11.330	4,468
31.	Yu.N. Antonenko, L.S. Khailova, T.I. Rokitskaya, E.S. Nosikova, P.A. Nazarov, O.A. Luzina, N.F. Salakhutdinov, E.A. Kotova	Mechanism of action of an old antibiotic revisited: Role of calcium ions in protonophoric activity of usnic acid	Biochim. Biophys. Acta - Bioenergetics	V. 1860, N 4, 1 April 2019, Pp 310-316 doi:10.1016/j.bbabi.2019.01.005	4,441
32.	V.I. Borovkov, L.N. Shchegoleva	Magnetic Resonance Characteristics of Negative Polarons in Neat Poly(3-hexylthiophene)	Journal of Physical Chemistry C	2019, 123, 46, 28058-28065 doi:10.1021/acs.jpcc.9b08331	4,309
33.	K. Kovaleva, O. Oleshko, E. Mamontova, O. Yarovaya, O. Zakharova, A. Zakharenko, A. Kononova, N. Dyrkheeva, S. Cheresiz, A. Pokrovsky, O. Lavrik, N. Salakhutdinov	Dehydroabietylamine Ureas and Thioureas as Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors That Enhance the Antitumor Effect of Temozolomide on Glioblastoma Cells	Journal of Natural Products	2019, V. 82, N 9, Pp 2443-2450 doi:10.1021/acs.jnatprod.8b01095	4,257

34.	S.V. Valiulin, A.A. Onischuk, A.M. Baklanov, S.N. Dubtsov, S.V. An'kov, T.G. Tolstikova, M.E. Plokhotnichenko, G.G. Dultseva, P.S. Mazunina	Excipient-free isoniazid aerosol administration in mice: Evaporation-nucleation particle generation, pulmonary delivery and body distribution	International Journal of Pharmaceutics	2019, V. 563, Pp 101-109 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.050">10.1016/j.ijpharm.2019.03.050</a>	4,213
35.	A.V. Artem'ev, M.P. Davydova, A.S. Berezin, V.K. Brel, V.P. Morgalyuk, I.Yu. Bagryanskaya, D.G. Samsonenko	Luminescence of the Mn <sup>2+</sup> ion in non-O <sub>h</sub> and T <sub>d</sub> coordination environments: the missing case of square pyramid	Dalton Transactions	2019, V. 48, N 43, Pp 16448-16456 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C9DT03283E">10.1039/C9DT03283E</a>	4,052
36.	A.V. Artem.ev, E.A. Pritchina, M.I. Rakhmanova, N.P. Gritsan, I.Yu. Bagryanskaya, S.F. Malysheva, N.A. Belogorlova	Alkyl-dependent self-assembly of the first red-emitting zwitterionic {Cu <sub>4</sub> l <sub>6</sub> } clusters from [alkyl-P(2-Py) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> salts and CuI: when size matters	Dalton Transactions	2019, V. 48, N 7, Pp 2328-2337 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C8DT04328K">10.1039/C8DT04328K</a>	4,052
37.	D.S. Baranov, O. L. Krivenko, D. A. Nevostruev, E.M. Glebov, M. N. Uvarov, M. S. Kazantsev, E. A. Mostovich, L. V. Kulik	2,7-Disubstituted 1,3,6,8-tetraazabenzopyrenes: Synthesis, characterization, optical and electrochemical properties	Dyes and Pigments	2019, V. 168, Pp 219-227 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.04.062">10.1016/j.dyepig.2019.04.062</a>	4,018
38.	A.A. Gorodetskii, T.D. Eubank, B. Driesschaert, M. Poncelet, E. Ellis, V.V. Khramtsov, A.A. Bobko	Development of multifunctional Overhauser-enhanced magnetic resonance imaging for concurrent in vivo mapping of tumor interstitial oxygenation, acidosis and inorganic phosphate concentration	Scientific Reports	2019, V. 9, Issue 1, Art.number 12093 doi: <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-019-48524-3">10.1038/s41598-019-48524-3</a>	4,011
39.	A.Yu. Vorob'ev, T.Yu. Dranova, A.E. Moskalensky	Photolysis of dimethoxynitrobenzyl-"caged" acids yields fluorescent products	Scientific Reports	2019, V. 9, Art.num 13421 doi: <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-019-49845-z">10.1038/s41598-019-49845-z</a>	4,011
40.	T.S. Frolova, A.V. Lipeeva, D.S. Baev, S.I. Baiborodin, K.E. Orishchenko, A.V. Kochetov, O.I. Sinitsyna	Fluorescent labeling of ursolic acid with FITC for investigation of its cytotoxic activity using confocal microscopy	Bioorganic Chemistry	2019, V. 87, Pp 876-887 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.11.052">10.1016/j.bioorg.2018.11.052</a>	3,929
41.	O.V. Ardashov, A.V. Pavlova, A.K. Mahato, Yu. Sidorova, E.A. Morozova, D.V. Korchagina, G.E. Salnikov, A.M. Genaev, O.S. Patrusheva, N. Li-Zhulanov, T.G. Tolstikova, K.P. Volcho, N. Salakhutdinov	A novel small molecule supports the survival of cultured dopamine neurons and may restore the dopaminergic innervation of the brain in the MPTP mouse model of Parkinson's disease	ACS Chemical Neuroscience	2019, V. 10, N 10, Pp 4337-4349 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/acscemneuro.9b00396">10.1021/acscemneuro.9b00396</a>	3,861

42.	M.Y. Myshkin, R. Mannikko, O.A. Krumkacheva, D.S. Kulbatskii, A.O. Chugunov, A.A. Berkut, A.S. Paramonov, M.A. Shulepko, M.V. Fedin, Mi.G. Hanna, D.M. Kullmann, E.G. Bagryanskaya, A.S. Arseniev, M.P. Kirpichnikov, E.N. Lyukmanova, A.A. Vassilevski, Z.O. Shenkarev	Cell-free expression of sodium channel domains for pharmacology studies. noncanonical spider toxin binding site in the second voltage-sensing domain of human nav1.4 channel	Frontiers in Pharmacology	2019, V. 10, Art. number 953 doi: <a href="https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00953">10.3389/fphar.2019.00953</a>	3,845
43.	A.Yu. Sosorev, M.K. Nuraliev, E.V. Feldman, D.R. Maslennikov, O.V. Borshchev, M.S. Skorotetcky, N.M. Surin, M.S. Kazantsev, S.A. Ponomarenko, D.Yu. Paraschuk	Impact of terminal substituents on the electronic, vibrational and optical properties of thiophene-phenylene co-oligomers	Phys Chem Chem Phys	2019, V. 21, N 22, Pp 11578-11588 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C9CP00910H">10.1039/C9CP00910H</a>	3,567
44.	A.V. Shernyukov, A.M. Genaev, G.E. Salnikov, V.G. Shubin, H.S. Rzepa	Elevated reaction order of 1,3,5-tri-tert-butylbenzene bromination as evidence of a clustered polybromide transition state: a combined kinetic and computational study	Organic & Biomolecular Chemistry	2019, V. 17, N 15, pp 3781-3789 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C9OB00607A">10.1039/C9OB00607A</a>	3,49
45.	Z. Zhu, A.M. Genaev, G.E. Salnikov, K.Yu. Koltunov	Mechanistic investigation of superelectrophilic activation of 1,1'-bi-2-naphthols in the presence of aluminum halides	Organic & Biomolecular Chemistry	2019, V. 17, N 16, Pp 3971-3977 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C9OB00640K">10.1039/C9OB00640K</a>	3,49
46.	A.M. Cheplakova, K.A. Kovalenko, D.G. Samsonenko, A.S. Vinogradov, V.M. Karpov, V.E. Platonov, V.P. Fedin	Structural diversity of zinc(II) coordination polymers with octafluorobiphenyl-4,4'-dicarboxylate based on mononuclear, paddle wheel and cuboidal units	<i>CrystEngComm</i>	2019, V. 21, N 15, Pp 2524-2533 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C9CE00073A">10.1039/C9CE00073A</a>	3,382
47.	T.A. Vaganova, Yu.V. Gatilov, E. Benassi, I.P. Chuikov, D.P. Pishchur, E.V. Malykhin	Impact of molecular packing rearrangement on solid-state fluorescence: polyhalogenated N-hetarylamines vs. their co-crystals with 18-crown-6	<i>CrystEngComm</i>	2019, V. 21, N 39, Pp 5931-5946 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C9CE00645A">10.1039/C9CE00645A</a>	3,382
48.	V.V. Shelkovnikov, I.Yu. Kargapolova, S.V. Korotaev, N.A. Orlova, T.V. Rybalova, I.P. Chuikov	Three-color luminescent transformation of the julolidine pyrylo/pyridocyanine dyes in the adsorbed state	Journal of Photochemistry and	2019, V. 375, Pp 181-190 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2019.02.022">10.1016/j.jphotochem.2019.02.022</a>	3,261



			Photobiology A: Chemistry		
49.	A.I. Titkov, O.A. Logutenko, A.M. Vorobyov, E.Yu. Gerasimov, I.K. Shundrina, N.V. Bulina, N.Z. Lyakhov	Synthesis of ~10nm size Cu/Ag core-shell nanoparticles stabilized by an ethoxylated carboxylic acid for conductive ink	Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects	2019, V. 577, Pp 500-508 doi:10.1016/j.colsurfa.2019.06.008	3,131
50.	N.A. Muraleva, N.G. Kolosova, N.A. Stefanova	p38 MAPK–dependent alphaB-crystallin phosphorylation in Alzheimer's disease-like pathology in OXYS rats	Experimental Gerontology	Volume 119, May 2019, Pp 45-52 doi:10.1016/j.exger.2019.01.017	3,08
51.	D.I. Sharapa, A. Genaev, L. Cavallo, Yu. Minenkov	A Robust and Cost-Efficient Scheme for Accurate Conformational Energies of Organic Molecules	ChemPhysChem	2019, V. 20, N 1, Pp 92-102 doi:10.1002/cphc.201801063	3,077
52.	P.V. Petunin, D.E. Votkina, M.E. Trusova, T.V. Rybalova, E.V. Amosov, M.N. Uvarov, P.S. Postnikov, M.S. Kazantsev, E.A. Mostovich	Oxidative addition of verdazyl halogenides to Pd(PPh3)4	New Journal of Chemistry	2019, V.43, N 38, Pp15293-15301 doi:10.1039/C9NJ03361K	3,069
53.	N.A. Semenov, E.A. Radiush, E.A. Chulanova, A.M. Z. Slawin, J.D. Woollins, E.M. Kadilenko, I.Yu. Bagryanskaya, I.G. Irtegova, A.S. Bogomyakov, L.A. Shundrin, N.P. Gritsan, A.V. Zibarev	Design, synthesis and isolation of a new 1,2,5-selenadiazolidyl and structural and magnetic characterization of its alkali-metal salts	New Journal of Chemistry	2019, V. 43, N 41, Pp 16331-16337 doi:10.1039/C9NJ04069B	3,069
54.	J. Guo, Z. Wang, W. Zhang, I.I. Oleynik, A. Vignesh, I.V. Oleynik, X. Hu, Ya. Sun, Wen-Hua. Sun	Highly Linear Polyethylenes Achieved Using Thermo-Stable and Efficient Cobalt Precatalysts Bearing Carbocyclic-Fused NNN-Pincer Ligand	MOLECULES	2019, 24(6), 1176 doi:10.3390/molecules24061176	3,06
55.	A.V. Lipeeva, D.O. Zakharov, L.G. Burova, T.S. Frolova, D.S. Baev, I.V. Shirokikh, A.N. Evstropov, O.I. Sinitsyna, T.G. Tolsikova, E.E. Shults	Design, Synthesis and Antibacterial Activity of Coumarin-1,2,3-triazole Hybrids Obtained from Natural Furocoumarin Peucedanin	MOLECULES	2019, 24(11), 2126 doi:10.3390/molecules24112126	3,06

56.	E. Tretyakov, P. Fedyushin, E. Panteleeva, L. Gurskaya, T. Rybalova, A. Bogomyakov, E. Zaytseva, M. Kazantsev, I. Shundrina, V. Ovcharenko	Aromatic S <sub>N</sub> <sup>F</sup> -Approach to Fluorinated Phenyl tert-Butyl Nitroxides	MOLECULES	2019, 24(24), 4493 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules24244493">10.3390/molecules24244493</a>	3,06
57.	O.A. Chinak, A.V. Shernyukov, S.S. Ovcherenko, E.A. Sviridov, V.M. Golyshev, A.S. Fomin, I.A. Pyshnaya, E.V. Kuligina, V.A. Richter, E.G. Bagryanskaya	Structural and Aggregation Features of a Human k-Casein Fragment with Antitumor and Cell-Penetrating Properties	MOLECULES	2019, 24(16), 2919 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules24162919">10.3390/molecules24162919</a>	3,06
58.	E.S. Vasilyev, S.N. Bizyaev, V.Yu. Komarov, Yu.V. Gatilov, A.V. Tkachev	Chiral C <sub>2</sub> -Symmetric Diimines with 4,5-Diazafluorene Units	MOLECULES	2019, 24(17), 3186 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules24173186">10.3390/molecules24173186</a>	3,06
59.	A.V. Markov, V.O. Babich, I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova	Novel Derivatives of Deoxycholic Acid Bearing Linear Aliphatic Diamine and Aminoalcohol Moieties and their Cyclic Analogs at the C3 Position: Synthesis and Evaluation of Their In Vitro Antitumor Potential	MOLECULES	2019, 24(14), 2644 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules24142644">10.3390/molecules24142644</a>	3,06
60.	A.S. Filimonov, A.A. Chepanova, O.A. Luzina, A.L. Zakharenko, O.D. Zakharova, E.S. Ilina, N.S. Dyrkheeva, M.S. Kuprushkin, A.V. Kolotaev, D.S. Khachatryan, J. Patel, I.K. H. Leung, R. Chand, D.M. Ayine-Tora, J. Reynisson, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	New Hydrazinothiazole Derivatives of Usnic Acid as Potent Tdp1 Inhibitors	MOLECULES	2019, 24(20), 3711 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules24203711">10.3390/molecules24203711</a>	3,06
61.	G. Audran, E. Bagryanskaya, I. Bagryanskaya, M. Edeleva, J.-P. Joly, S-R.A. Marque, A. Iurchenkova, P. Kaletina, S. Cherkasov, T.To. Hai, E. Tretyakov, S. Zhivetyeva	How intramolecular coordination bonding (ICB) controls the homolysis of the C-ON bond in alkoxyamines	RSC Advances	2019, V. 9, N 44, Pp 25776-25789 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C9RA05334D">10.1039/C9RA05334D</a>	3,049
62.	A. Zaikovskii, S. Novopashin, V. Maltsev, T. Kardash, I. Shundrina	Tin-carbon nanomaterial formation in a helium atmosphere during arc-discharge	RSC Advances	2019, V. 9, N 63, Pp 36621-36630 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C9RA05485E">10.1039/C9RA05485E</a>	3,049
63.	M.Y. Pakharukova, V.A. Samsonov, E.A. Serbina, V.A. Mordvinov	A study of tribendimidine effects in vitro and in vivo on the liver fluke <i>Opisthorchis felineus</i>	Parasites & Vectors	2019, V.12, N 1, Art. Num 23 doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s13071-019-3288-z">10.1186/s13071-019-3288-z</a>	3,031

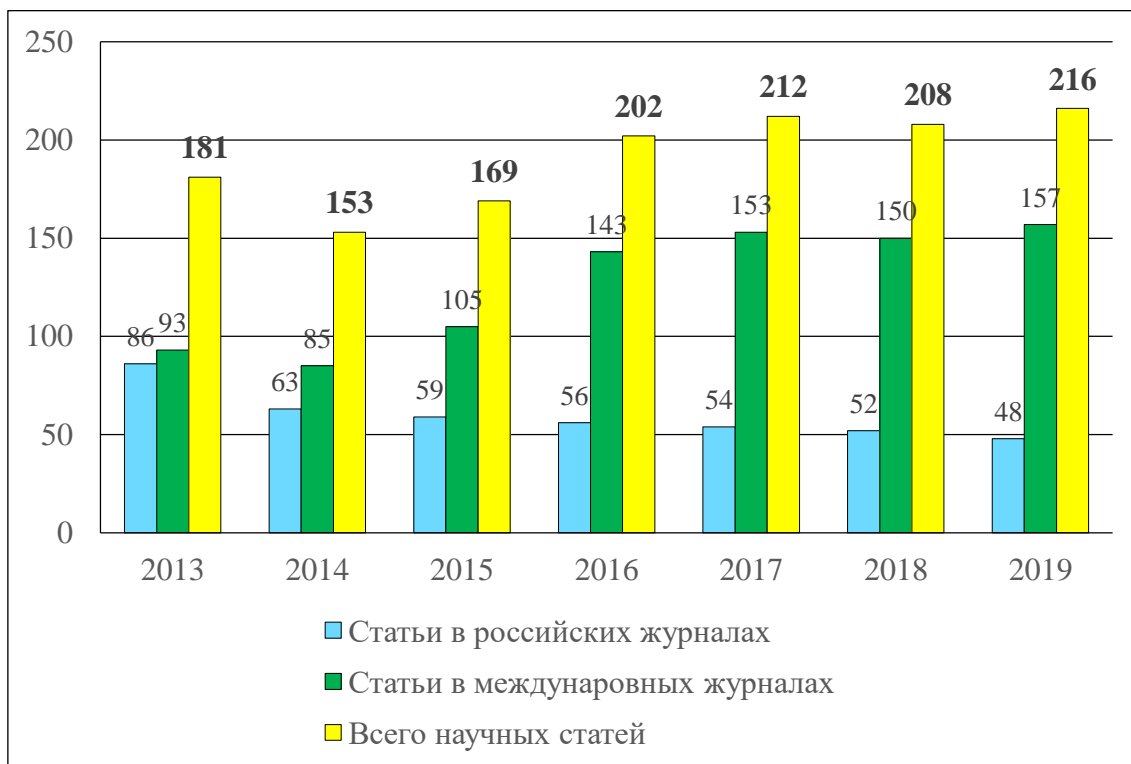
64.	Ok. Ton. Dyan, G. I. Borodkin, P.A. Zaikin	The Diels-Alder Reaction for the Synthesis of Polycyclic Aromatic Compounds	European Journal of Organic Chemistry	2019, V. 2019, N 44, Pp 7271-7306 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/ejoc.201901254">10.1002/ejoc.201901254</a>	3,029
65.	V.A. Bagryansky, V.I. Borovkov, A.O. Bessmertnykh, I.S. Tretyakova, I.V. Beregovaya, Yu.N. Molin	Interaction of spin-correlated radical pair with a third radical: Combined effect of spin-exchange interaction and spin-selective reaction	Journal of Chemical Physics	2019, V. 151, N 22, 224308 doi: <a href="https://doi.org/10.1063/1.5127812">10.1063/1.5127812</a>	2,977
66.	A.G. Maryasov, M.K. Bowman, M.V. Fedin, S.L. Veber	Theoretical Basis for Switching a Kramers Single Molecular Magnet by Circularly-Polarized Radiation	Materials	2019, 12(23), 3865 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/ma12233865">10.3390/ma12233865</a>	2,972
67.	M. Edeleva, G. Audran, S. Marque, E. Bagryanskaya	Smart Control of Nitroxide-Mediated Polymerization Initiators' Reactivity by pH, Complexation with Metals, and Chemical Transformations	Materials	2019, V. 12, N 5, Pp. 688-707 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/ma12050688">10.3390/ma12050688</a>	2,972
68.	S.A. Kremis, D.S. Baev, A.V. Lipeeva, E.E. Shults, T.G. Tolstikova, O.I. Sinitsyna, A.V. Kochetov, T.S. Frolova	Genotoxic activity of 1,2,3-triazolyl modified furocoumarins and 2,3-dihydrofurocoumarins	Journal of biochemical and molecular toxicology	2019, V. 33, N 11, e22396 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/jbt.22396">10.1002/jbt.22396</a>	2,965
69.	S.V. Nikitin, J. Sanchez-Marquez, I.I. Oleynik, I. Oleynik, E.G. Bagryanskaya	A screening DFT study of the para-substituent effect on local hyper-softness in bis(phenoxy-imine) titanium complexes to get insights about their catalytic activity in ethylene polymerization	Molecular Catalysis	2019, V. 469, Pp 57-67 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.mcat.2019.02.024">10.1016/j.mcat.2019.02.024</a>	2,938
70.	N. Li-Zhulanov, P. Maki-Arvela, M. Laluc, A.F. Peixoto, E. Kholkina, T. Sandberg, A. Aho, K. Volcho, N. Salakhutdinov, C. Freire, A.Yu. Sidorenko, D.Yu. Murzin	Prins cyclization of (-)-isopulegol with benzaldehyde for production of chromenols over organosulfonic clays	Molecular Catalysis	2019, V. 478, 110569 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.mcat.2019.110569">10.1016/j.mcat.2019.110569</a>	2,938
71.	V.I. Borovkov, A.I. Taratayko, Yu.N. Molin	Radiation-Induced Fluorescence from Doped Polyolefins on a Nanosecond Timescale: Kinetics of the Processes Involving Geminate Radical Ions	Journal of Physical Chemistry B (JPCB)	2019, 123, 27, 5916-5929 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b03914">10.1021/acs.jpcc.9b03914</a>	2,923

72.	D.S. Baranov, O.L. Krivenko, M.S. Kazantsev, D.A. Nevostruev, E.S. Kobeleva, V.A. Zinoviev, A.A. Dmitriev, N.P. Gritsan, L.V. Kulik	Synthesis of 2,2'-[2,2'-(arenyldiyl)bis(anthra[2,3-b]thiophene-5,10-diylidene)]tetrapropanedinitriles and their performance as non-fullerene acceptors in organic photovoltaics	Synthetic Metals	2019, V. 255, 116097 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2019.06.013">10.1016/j.synthmet.2019.06.013</a>	2,87
73.	O.G. Tomilova, O.N. Yaroslavtseva, M.D. Ganina, M.V. Tyurina, E.I. Chernyak, I.V. Senderskiy, Yu.A. Noskov, O.V. Polenogova, Yu.B. Akhanaev, V.Yu. Kryukov, V.V. Glupov, S.V. Morozov	Changes in antifungal defence systems during the intermoult period in the Colorado potato beetle	Journal of Insect Physiology	2019, V. 116, Pp 106-117 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2019.05.003">10.1016/j.jinsphys.2019.05.003</a>	2,862
74.	T. Yamasaki, D. Buric, C. Chacon, G. Audran, D. Braguer, S.R-A. Marque, M. Carre, P. Bremond	Chemical modifications of imidazole-containing alkoxyamines increase C–ON bond homolysis rate: effects on their cytotoxic properties in glioblastoma cells	Bioorganic & Medicinal Chemistry	2019, V. 27, N 10, Pp 1942-1951 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.03.029">10.1016/j.bmc.2019.03.029</a>	2,802
75.	A.V. Lastovka, A.D. Rogachev, I.V. Il'ina, A. Kabir, K.P. Volcho, V.P. Fadeeva, A.G. Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov, K.G. Furtonc	Comparison of dried matrix spots and fabric phase sorptive extraction methods for quantitation of highly potent analgesic activity agent (2R,4aR,7R,8aR)-4,7-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)octahydro-2H-chromen-4-ol in rat whole blood and plasma using LC–MS/MS	Journal of Chromatography B	2019, V. 1132, Art. Number 121813 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.121813">10.1016/j.jchromb.2019.121813</a>	2,79
76.	N. Dyrkheeva, O. Luzina, A. Filimonov, O. Zakharova, E. Ilina, A. Zakharenko, M. Kuprushkin, D. Nilov, I. Gushchina, V. Svedas, N. Salakhutdinov, O. Lavrik	Inhibitory Effect of New Semisynthetic Usnic Acid Derivatives on Human Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1	Planta Medica	2019, V. 85, N 2, Pp 103-111 doi: <a href="https://doi.org/10.1055/a-0681-7069">10.1055/a-0681-7069</a>	2,746
77.	A.A. Lomzov, M.S. Kupryushkin, A.V. Shernyukov, M.D. Nekrasov, I.S. Dovydenko, D.A. Stetsenko, D.V. Pyshnyi	Diastereomers of a mono-substituted phosphoryl guanidine trideoxyribonucleotide: Isolation and properties	Biochemical and Biophysical Research Communications	2019, V. 513, N 4, Pp 807-811 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.024">10.1016/j.bbrc.2019.04.024</a>	2,705

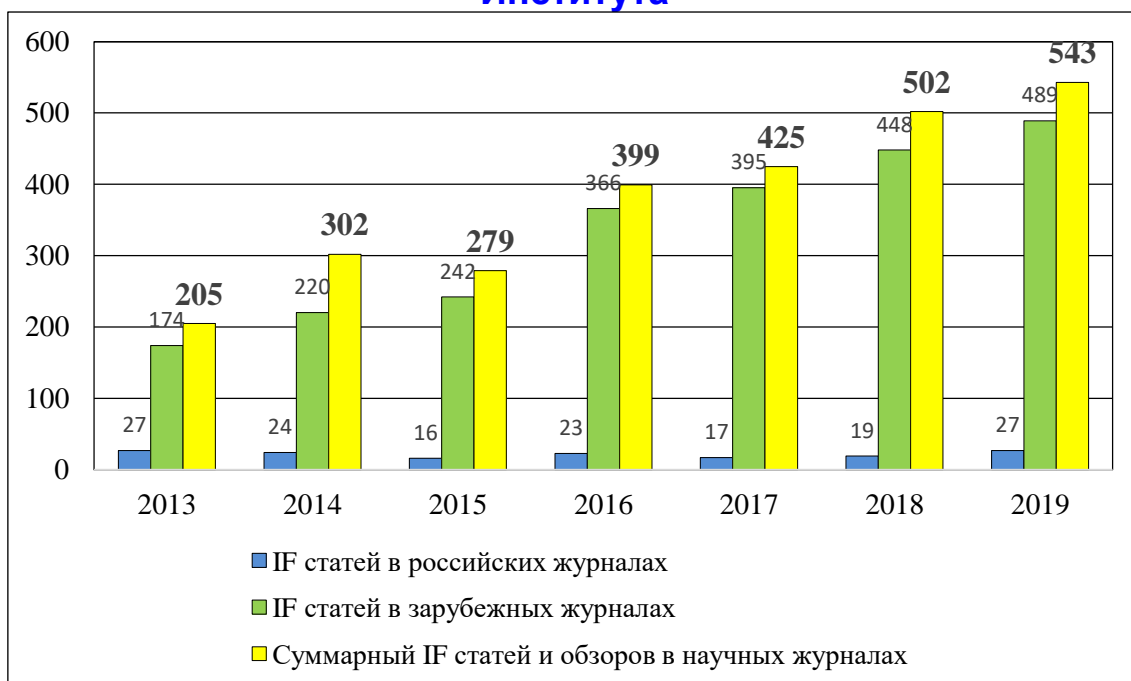
78.	T. Yokoyama, A. Taguchi, H. Kubota, N.J. Stewart, Sh. Matsumoto, I.A. Kirilyuk, H. Hirata	Simultaneous T2 <sup>+</sup> mapping of <sup>14</sup> N- and <sup>15</sup> N-labeled dicarboxy-PROXYLs using CW-EPR-based single-point imaging	Journal of Magnetic Resonance	2019, V. 305, Pp 122-130 doi:10.1016/j.jmr.2019.06.012	2,689
79.	V.D. Tikhova, Yu.M. Deryabina, R.S. Vasilevich, E.D. Lodygin	Structural features of tundra and taiga soil humic acids according to IR EXPERT analytical system data	Journal of Soils and Sediments	2019, V. 19, N 6, pp 2697-2707 doi:10.1007/s11368-018-2097-x	2,669
80.	I. V. Beregovaya, L. N. Shchegoleva, D.A. Ovchinnikov, S.V. Blinkova, V.I. Borovkov, R.Andreev, V.A. Bagryansky, Yu.N. Molin	Dimer Radical Anions of Polyfluoroarenes. Two More to a Small Family	Journal of Physical Chemistry A	2019, 123, 51, 10968-10975 doi:10.1021/acs.jpca.9b09906	2,641
81.	K. Sato, R. Hirao, I. Timofeev, O.A. Krumkacheva, E. Zaytseva, O.Yu. Rogozhnikova, V.M. Tormyshev, D.V. Trukhin, E.G. Bagryanskaya, T. Gutmann, V. Klimavicius, G. Buntkowsky, K. Sugisak, Sh. Nakazawa, H. Matsuoka, K. Toyota, D. Shiomi, T. Takui	Trityl-Aryl-Nitroxide Based Genuinely g-Engineered Biradicals, as Studied by Dynamic Nuclear Polarization, Multi-Frequency ESR/ENDOR, Arbitrary Wave Generator Pulse Microwave Waveform Spectroscopy and Quantum Chemical Calculations	Journal of Physical Chemistry A	2019, V. 123, N 34, Pp 7507-7517 doi:10.1021/acs.jpca.9b07169	2,641
82.	V.A. Sannikova, M.P. Davydova, P.S. Sherin, S.V. Babenko, V.V. Korolev, A.A. Stepanov, P.V. Nikul'shin, E.V. Kalneus, S.F. Vasilevsky, E. Benassi, A.R. Melnikov	Determination of Hyperfine Coupling Constants of Fluorinated Diphenylacetylene Radical Anions by Magnetic Field-Affected Reaction Yield Spectroscopy	Journal of Physical Chemistry A	2019, 123 (2), pp 505-516 doi:10.1021/acs.jpca.8b10306	2,641
83.	D. Avgustinovich, M. Tsyganov, G. Vishnivetskaya, A. Kovner, I. Sorokina, I. Orlovskaya, L. Toporkova, E. Goiman, T. Tolstikova, A. Dushkin, N. Lyakhov, V. Mordvinov	Effects of supramolecular complexation of praziquantel with disodium glycyrrhizinate on the liver fluke <i>Opisthorchis felinus</i> : an in vitro and in vivo study	Acta Tropica	2019, V.194, Pp 1-12 doi:10.1016/j.actatropica.2019.03.017	2,629
84.	A.G. Sokol, A.A. Tomilenko, T.A. Bu'bak, I.A. Sokol, P.A. Zaikin, G.A. Palyanova, Yu.N. Palyanov	Hydrogenation of carbon at 5.5-7.8 GPa and 1100-1400°C: Implications to formation of hydrocarbons in reduced mantles of terrestrial planets	Physics of the Earth and Planetary Interiors	2019, V. 291, Pp 12-23 doi:10.1016/j.pepi.2019.04.002	2,615

85.	A.G. Ogienko, A.V. Markov, A.V. Sen'kova, E.B. Logashenko, O.V. Salomatina, S.A. Myz, A.A. Ogienko, A.A. Nefedov, E.A. Losev, T.N. Drebuschak, N.F. Salakhutdinov, V.V. Boldyrev, V.V. Vlasov, M.A. Zenkova, E.V. Boldyreva	Increasing bioavailability of very poorly water-soluble compounds. A case study of an anti-tumor drug, soloxolon methyl	Journal of Drug Delivery Science and Technology	2019, V. 49, Pages 35-42 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.10.025">10.1016/j.jddst.2018.10.025</a>	2,606
86.	E.S. Meteleva, Yu.S. Chistyachenko, L.P. Suntsova, M.V. Khvostov, N.E. Polyakov, O. YuSelyutina, T.G. Tolstikova, T.S. Frolova, V.A. Mordvinov, Al.V. Dushkin, N.Z. Lyakhov	Disodium salt of glycyrrhizic acid - A novel supramolecular delivery system for anthelmintic drug praziquantel	Journal of Drug Delivery Science and Technology	V. 50, April 2019, Pp 66-77 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.014">10.1016/j.jddst.2019.01.014</a>	2,606
87.	Yu.V. Khoroshunova, D.A. Morozov, A.I. Taratayko, P.D. Gladkikh, Yu.I. Glazachev, I.A. Kirilyuk	Synthesis of 1-azaspiro[4.4]nonan-1-oxyls via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition	Beilstein Journal of Organic Chemistry	2019, V. 15, Pp 2036-2042 doi: <a href="https://doi.org/10.3762/bjoc.15.200">10.3762/bjoc.15.200</a>	2,595
88.	S.A. Dobrynin, I.A. Kirilyuk, Yu.V. Gatilov, A.A. Kuzhelev, O.A. Krumkacheva, M.V. Fedin, M.K. Bowman, E.G. Bagryanskaya	Unexpected one-pot formation of the 1H-6a,8a-epiminotri-cyclopenta[a,c,e][8]annulene system from cyclopentanone, ammonia and dimethyl fumarate. Synthesis of highly strained polycyclic nitroxide and EPR study	Beilstein Journal of Organic Chemistry	2019, V. 15, Pp 2664-2670 doi: <a href="https://doi.org/10.3762/bjoc.15.259">10.3762/bjoc.15.259</a>	2,595

## Динамика публикационной активности Института



## Динамика суммарного IF (WoS) научных публикаций Института



## Патенты НИОХ СО РАН

Подано заявок на изобретения – 14; Получено охранных документов РФ (патентов) – 10; Поддерживается в силе – 63 патента

N	Авторы	Название патента	Номер	Заявка
1	Попов С.А., Семенова М.Д., Шульц Э.Э., Фролова Т.С. (НИОХ СО РАН, ИЦИГ СО РАН)	«(17S)-N-бензил-5-((3β-ацетокси-28-нор-урс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, обладающий селективной цитотоксичностью в отношении клеток рака молочной железы MCF-7»	2708400 БИ № 34 06.12.2019	2019125212 от 07.08.2019
2	Олейник И.И., Олейник И.В., Сунь Вэнь-Хуа (НИОХ СО РАН)	«Компонент катализатора для полимеризации этилена в высоколинейный полиэтилен, катализатор и способ его приготовления»	2704263 БИ № 30 25.10.2019	2019123374 от 25.07.2019
3	Добрынин С.А., Хорошунова Ю.В., Кирилук И.А. (НИОХ СО РАН)	«Способ получения 2,2,5,5-тетраэтил-3-карбокспирролидин-1-оксила»	2702331 БИ № 28 08.10.2019	2019119971 от 25.06.2019
4	Яровая О.И., Соколова А.С., Щербаков Д.Н., Зыбкина А.В., Зайковская А.В., Пьянков О.В., Максютлов Р.А., Салахутдинов Н.Ф. (НИОХ СО РАН, ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора)	«Гидрохлорид 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил 3-(пиперидин-1-ил)пропионат, используемый в качестве ингибитора вируса Эбола»	2697716 БИ № 23 19.08.2019	2019109597 от 01.04.2019
5	Олешко О.С., Ковалева К.С., Яровая О.И., Мамонтова Е.М., Захаренко А.Л., Захарова О.Д., Чересиз С.В., Покровский А.Г., Лаврик О.И., Салахутдинов Н.Ф. (НИОХ СО РАН, НГУ, ИХБФМ СО РАН)	«1-Адамантил-3-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метил)мочевина, проявляющая ингибирующее действие в отношении фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека и увеличивающая активность темозоломида в отношении клеток глиобластомы»	2697409 БИ № 23 14.08.2019	2019113591 от 30.04.2019
6	Плотников М.Б., Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Дунаева О.И., Мажукин Д.Г., Тен Ю.А. (Томский НИМЦ, НИОХ СО РАН)	«Средства, обладающие антирадикальной активностью»	2692124 БИ № 18 21.06.2019	2018129122 от 08.08.2018
7	Саломатина О.В., Захаренко А.Л., Попадюк И.И.,	«Средства для ингибирования фермента тирозил-ДНК-	2689335 БИ № 15 27.05.2019	2018106010 от 16.02.2018



	Дырхеева Н.С., Рейниссон Йо., Волчо К.П., Лаврик О.И., Салахутдинов Н.Ф. (НИОХ СО РАН, ИХБФМ СО РАН)	фосфодиэстеразы 1 на основе желчных кислот»		
8	Яровая О.И., Соколова А.С., Бормотов Н.И., Шишкина Л.Н., Серова О.А., Максюттов Р.А., Салахутдинов Н.Ф. (НИОХ СО РАН, ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора)	«N-гетероциклические производные борниламины в качестве ингибиторов ортопоксвирусов»	2687254 БИ № 13 08.05.2019	2018135000 от 03.10.2018
9	Попов С.А., Корнаухова Л.М., Шульц Э.Э., Семенова М.Д. (НИОХ СО РАН)	«Способ получения N-[3-оксо- 20(29)лупен-28-оил]-ω- аминокислот»	2684288 БИ № 10 05.04.2019	2019100362 от 09.01.2019
10	Олейник И.И., Олейник И.В., Сунь Вэнь-Хуа (НИОХ СО РАН)	«Компонент катализатора для полимеризации этилена в высокомолекулярный эластомер, катализатор и способ его приготовления»	2681535 БИ № 7 07.03.2019	2018108937 от 12.03.2018

Совместную **разработку сотрудников Института и ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора** Яровой О.И., Соколовой А.С., Щербакова Д.Н., Зыбкиной А.В., Зайковской А.В., Пьянкова О.В., Максюттова Р.А., Салахутдинова Н.Ф **патент РФ 2697716** «Гидрохлорид 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил 3-(пиперидин-1-ил)пропионат, используемый в качестве ингибитора вируса Эбола» **РОСПАТЕНТ** **включил в топ-10 разработок 2019 года.**

## Научные проекты НИОХ СО РАН в 2019 г.

### Программа по обновлению оборудования

Наименование	Описание	В млн. руб.
Ионный хроматограф с пиролитической системой пробоподготовки	ЛМА, разделение и количественное определение ряда ионов, в том в галоген-содержащих соединений	14,97
Квадрупольный масс-спектрометр ГХ-МС и модернизация масс-спектрометра высокого разрешения 7200 QTOF 2-х мерной хроматографией	ЦСИ, решение сложных задач методом ГХ-МС, обновление устаревших спектрометров ГХ-МС, модернизация 7200 QTOF	14,44
Газовый хроматограф с ПИД и катарометром	ОХП, обновление оборудования для количественных измерений	2,19
Проточный реактор с возможностью синтеза в различных условиях	Общее пользование, АО ОХП, проведение синтезов с использованием гетерогенных катализаторов	3,70
Система вентилируемых клеток для крыс по GLP	ЛФИ, содержание животных по системе GLP ( в том числе по замечаниям Росаккредитации)	2,54
Хроматограф ВЭЖХ с диодно-матричным детектором, автосамплером	ЦСИ, отработка методик хроматографирования для ВЭЖХ масс-спектрометрии	2,72
Хроматограф ВЭЖХ с УФ-детектором, ручной ввод и водоподготовка	ОХП, обновление оборудования для количественных измерений	2,38
<b>ИТОГО НА 2019 ГОД, млн. руб.</b>		<b>42,93</b>

### Базовые проекты фундаментальных научных исследований НИОХ СО РАН

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1	0302-2019-0001	Тема V.48.1.4. Изучение фармакологической активности, механизма действия, токсичности синтетических и природных соединений и материалов	Д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна
2	0302-2019-0002	Тема V.44.5.8. Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами	Д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна
3	0302-2019-0003	Тема V.48.1.6. Разработка методов создания соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях путем направленной трансформации природных и синтетических стартовых молекул. Организация биологических испытаний полученных соединений	Чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
4	0302-2019-0004	Тема V.48.1.5. Разработка научных основ селективного синтеза новых фармакофоров и предшественников лекарственных средств на основе хемоспецифичных каталитических превращений природных алкалоидов, терпеноидов и кумаринов	Д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна
5	0302-2019-0005	Тема V.46.1.3. Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины, химической экологии и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности	Д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич
6	0302-2019-0006	Тема V.45.3.4. Фундаментальные основы создания органических и гибридных наноструктурированных материалов для фотоники, сенсорики, электроники	Д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович
7	0302-2019-0007	Тема V.44.1.9. Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров	Д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна
8	0302-2019-0008	Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков	Д.х.н. Третьяков Евгений Викторович

9	0238-2019-0004	Фундаментальные основы создания органических материалов для оптоэлектроники (новая лаборатория)	К.х.н. Казанцев Максим Сергеевич
10	0238-2019-0005	Фотокатализируемые и фотоактивируемые превращения органических веществ (новая лаборатория)	К.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич
11	0238-2019-0006	Направленный поиск, структурный дизайн и разработка методов синтеза потенциальных биологически активных веществ, конструирование лекарственных средств (новая лаборатория)	К.х.н. Суслов Евгений Владимирович

**Интеграционные проекты фундаментальных исследований по Комплексным программам фундаментальных научных исследований СО РАН**

N	Название проекта	Руководитель проекта
1	«Выделение потенциальных стимуляторов роста и стрессоустойчивости растений в виде комплексов соединений и индивидуальных растительных метаболитов, их анализ и разработка препаративных форм для скрининга и обработки растений». Блок проекта «Трансляционная химическая геномика растений: реконструкция генных сетей и выход за видовые границы продуктивности и стрессоустойчивости»	К.х.н. Попов Сергей Александрович
2	«Синтез новых биосовместимых и биостабильных полиуретанов, исследование их структуры и физико-механических свойств». Блок проекта «Тканевая инженерия протезов сосудов малого и среднего диаметров: синтез новых материалов, моделирование физических свойств, векторная доставка лекарств, исследование физико-химических и биологических свойств»	К.х.н. Шундринна Инна Казимировна
3	«Разработка химических соединений и анализ их свойств». Блок проекта «Комплексный подход для создания антипсихотиков нового поколения»	Чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

4	«Синтез спиновых меток с улучшенными функциональными свойствами на основе нитроксильных и тритильных радикалов и разработка новых методов адресного введения спиновых меток в нуклеиновые кислоты». Блок проекта «Изучение комплексов рибосом человека, моделирующих рибонуклеопротеиды, формирующиеся при биогенезе рибосом и трансляции, методами ЭПР-спектроскопии»	Д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна
---	--	--

### Гранты Правительства Российской Федерации

Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
2017-220-06-735576001	Многочастотный электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) для биохимических исследований	Prof. M.K. Bowman (The University of Alabama, USA)

### Гранты Российского научного фонда

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1	19-13-00040	Новые ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстераз, ферментов системы репарации ДНК, для противоопухолевой терапии	Д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
2	19-13-00235	Пространственно затруднённые нитроксильные радикалы. Синтез и применение	Д.х.н., проф. Григорьев Игорь Алексеевич
3	18-13-00173	Графеновые наноструктуры, функционализированные стабильными радикальными группами	Д.х.н. Третьяков Евгений Викторович
4	18-13-00361	Гибридные молекулы на основе растительных алкалоидов, кумаринов и терпеноидов - привилегированные скаффолды для биологически активных веществ и лекарственных агентов. Способы гибридизации.	Д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна
5	15-13-00017	«Создание новых препаратов для борьбы с резистентными штаммами вируса гриппа путем направленных трансформаций природных терпеноидов»	Чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

6	19-73-00051	Дизайн новых адамантан-содержащих ингибиторов ферментов репарации ДНК, способных повышать эффективность химиотерапевтических агентов в отношении мультиформной глиобластомы.	нс (к.х.н.) Пономарев Константин Юрьевич
7	19-73-00125	Разработка катионных амфифильных веществ на основе монотерпеноидов в качестве потенциальных противовирусных агентов широкого спектра действия	нс (к.х.н.) Соколова Анастасия Сергеевна
8	18-73-00081	Высокоэффективные органические светоизлучающие материалы с программируемыми свойствами	снс (к.х.н.) Казанцев Максим Сергеевич
9	18-73-00133	Применение N-аминоазиниевых солей в дизайне материалов и биологически активных веществ	снс (к.х.н.) Воробьев Алексей Юрьевич
10	18-73-00148	Хиральные хромофоры с фрагментом 4,5-диазафлуорена	нс (к.х.н.) Васильев Евгений Сергеевич
11	18-73-00225	Новые донорно-акцепторные комплексы и анион-радикальные соли 1,2,5-халькогенодиазолов для создания функциональных молекулярных материалов – синтез, строение и свойства	снс (к.х.н.) Семёнов Николай Андреевич
12	18-73-00226	Гибридный фотополимерный материал	нс (к.х.н.) Дервянко Дмитрий Игоревич
13	17-73-10099	Растительные кумарины как основа для создания биологически активных производных для лечения социально-значимых заболеваний	снс (к.х.н.) Липеева Алла Викторовна
14	17-73-10101	Металл-полимерные мицеллы как контейнеры адресной доставки лекарственных препаратов	снс (к.х.н.) Еделева Мария Владимировна
15	17-73-10238	Спин-меченые производные полифторированных пара-хинонов для создания высокоспиновых систем и молекулярных спиновых устройств	нс (к.х.н.) Живетьева Светлана Ивановна

16	17-73-10153	Разработка ингибиторов особо опасных вирусных инфекций на основе природных монотерпеноидов	нс (к.х.н.) Соколова Анастасия Сергеевна
17	17-73-10274	Исследование катализируемых соединениями меди(II) превращений растительных фуранолабданоидов и спиросолоновых стероидов в поиске новых потенциально ценных агентов для медицины	снс (к.х.н.) Миронов Максим Евгеньевич

### Гранты Российского фонда фундаментальных исследований

<b>N</b>	<b>Номер проекта</b>	<b>Название проекта</b>	<b>Руководитель проекта</b>
1	19-03-00071	Рациональный дизайн новых производных монотерпеноидов, обладающих противопаркинсонической активностью	Чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
2	19-03-00685	Молекулярный дизайн дуальных агонистов PPAR–альфа и гамма на основе природных соединений	Д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
3	18-04-00393	Поиск подходов к изучению пост-трансляционных модификаций человеческого сывороточного альбумина и их роли в развитии конформационных болезней с использованием ЯМР и импульсной дипольной ЭПР спектроскопии.	Д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна
4	18-03-01012	Создание современных синтетических подходов к новым группам практически полезных гетероциклических систем на основе хемоселективных превращений доступных растительных дитерпеноидов, алкалоидов и кумаринов	Д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна
5	18-03-00596	Электроактивные полимеры с пendantsными группами на основе гетероциклических халькоген содержащих соединений	Д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич
6	18-03-00437	Синтез и биологическая активность N-моно и N,N-ди- замещенных биспидинов и биспидинонов содержащих остатки монотерпеноидов	Д.б.н. Толстикова Татьяна Генриховна

7	17-03-01132	Нитроксильные спиновые зонды для томографии головного мозга с помощью низкочастотного ЭПР и методов, основанных на эффекте Оверхаузера	К.х.н. Полиенко Юлия Фёдоровна
8	17-03-00944	Новые репортерные группы для ДНК-технологий с электрохимической детекцией гибридных событий	К.х.н. Иртегова Ирина Геннадьевна
9	17-03-00564	Комплексы, ассоциаты и кластеры структурно нежестких органических систем: стабильность, потенциальные поверхности, реакционная способность, физико-химические свойства	Д.х.н. Щеголева Людмила Николаевна
10	19-53-44003	Возобновляемое сырье как источник для создания целевых противоопухолевых агентов. Структурный анализ и направленные химические трансформации низкомолекулярных метаболитов флоры Сибири и Монголии	Д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна
11	19-53-53003	Синтез полифторированных бензоаннелированных гетероциклов на основе циклизации с диоксидом углерода	К.х.н. Политанская Лариса Владимировна
12	18-53-76001	Создание конъюгатов пентациклических тритерпеноидов с азолами: от превентивных агентов и адъювантов в химиотерапии рака к новым противоопухолевым лекарственным агентам	Д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна
13	18-53-76003	Новые наноразмерные, биосовместимые и стабильные свободнорадикальные сенсоры для непрерывной гиперполяризации <i>in vivo</i> в ультранизкочастотной магнитно-резонансной томографии (МРТ)	К.х.н. Кириллюк Игорь Анатольевич
14	17-53-12057	Теллурурганическая химия для создания функциональных молекулярных материалов	Д.х.н. Зибарев Андрей Викторович
15	17-53-150020	Переключаемые магнетики на молекулярной основе	Д.х.н. Третьяков Евгений Викторович



16	17-53-50043	Синтез молекулярных спиновых систем и применение ЯМР парадигмы для ЭПР спектроскопии	Д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна
17	19-53-04005	Синтез физиологически активных кислород и азотсодержащих гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов в присутствии гетерогенных кислотных катализаторов	К.х.н. Ардашов Олег Васильевич
18	20-33-70067	Разработка эффективных ингибиторов ортопоксвирусов на основе бициклических монотерпеноидов	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна
19	19-43-540003	Молекулярный дизайн и синтез соединений с потенциальной противоопухолевой, нейтропротекторной, противовоспалительной и анальгетической активностью на основе природных дитерпеноидов лабданового и пимаранового ряда	Д.х.н. Харитонов Юрий Викторович
20	18-43-540025	Бис([1,2,3]дихалькогеназоло)феназины и их катион-радикальные соли	Д.х.н. Макаров Александр Юрьевич
21	19-43-543040	Разработка новых подходов к синтезу полифторированных орто- и мета-бензолдителиолов как перспективных кандидатов для фундаментальных исследований и практических приложений	К.х.н. Никульшин Павел Викторович
22	19-43-543042	Направленный синтез гетероциклических производных сесквитерпеновых лактонов из растений Сибири. Создание макроциклических структур на основе метиленлактонов и азотсодержащих гетероциклов в качестве селективных противомикробных и противовирусных агентов	К.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич
23	18-43-543014	Направленные трансформации кумаринов с целью создания агентов для лечения социально-значимых заболеваний. Дизайн гибридных структур на основе кумаринов, тритерпеноидов лупанового ряда, а также	К.х.н. Липеева Алла Викторовна

		бензохалькогендиазолов и хиноксалинов, обладающих ценной биологической активностью	
24	18-43-543031	Модификация желчных кислот – путь к созданию нового класса гепатопротекторных агентов с гипополипидемическими свойствами	К.х.н. Попадюк Ирина Игоревна
25	18-33-00132	Новые подходы к функционализированным цианбисаренам - универсальным предшественникам в дизайне новых материалов (LC, OLED, MOF, PC)	К.х.н. Пешков Роман Юрьевич
26	18-33-00172	Исследование новой перегруппировки тетраоло[1,5-а]пиримидинов по типу Димрота	М.н.с. Александрова Надежда Владимировна
27	18-33-00203	Разработка новых подходов к синтезу сопряженных нитроксильных радикалов	К.х.н. Гурская Лариса Юрьевна
28	18-33-00243	Новые стратегии синтеза хиральных дитопных бис-(пиридиновых) лигандов и комплексные соединения на их основе	К.х.н. Васильев Евгений Сергеевич
29	18-33-00529	[4+2]-Циклоприсоединение 1,1-дифторнафталин-2(1H)-онов как метод синтеза функционально замещенных полициклических ароматических соединений	Н.с. Дян Ок Тон
30	19-33-90080	Разработка методов синтеза новых N-гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов (Аспирант – Чернышов Владимир Владимирович)	Д.х.н. Яровая Ольга Ивановна
31	19-33-90084	Разработка новых синтетических методов в химии изохинолиновых алкалоидов для создания селективных анальгетиков и противовоспалительных агентов (Аспирант – Финке Анастасия Олеговна)	Д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна
32	19-13-00009	«Препаративная химия алкалоидов. Ч. 2. Гемитерпеноидные производные индола, монотерпеноидные производные индола (тип Corynanthe), производные хинолизидина»	Чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

33	19-13-50120	«Моно- и сесквитерпены в качестве стартовой платформы для создания противовирусных средств»	Чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
34	19-03-20076	Проект организации Всероссийской конференции с международным участием «Органическая электроника» (Organic Electronics (ORGEL-2019))	Директор Института, д.ф.- м.н., профессор Багрянская Елена Григорьевна

### Программы Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

<b>Конкурс заявок ведущих организаций академического сектора науки в целях финансового обеспечения мероприятий по обновлению приборной базы</b>			
1	2019-05-1-0001-1066	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук	Д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна
<b>"Проведение исследований по приоритетным направлениям в рамках Партнерской программы Юбера Кюрьена – А.Н. Колмогорова с участием научно-исследовательских организаций и университетов Франции"</b>			
1	2019-05-588-0002-003	Магнитные материалы на основе комплексов металлов со фторированными радикалам	Д.х.н. Третьяков Евгений Викторович

### Стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1	СП-2346.2019.4	Синтез новых биологически активных соединений, сочетающих адамантановый и монотерпиноидный фрагменты	Аспирант Можайцев Евгений Сергеевич
2	СП-4682.2018.4	Разработка современных подходов к синтезу гетероциклических и макроциклических производных сесквитерпеновых лактонов - потенциальных цитотоксических, противомикробных и противовирусных агентов	К.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

**Гранты Фонда содействия развития малых форм предприятий в научно-технической сфере программа «У.М.Н.И.К.»**

<b>N</b>	<b>Номер проекта</b>	<b>Название проекта</b>	<b>Руководитель проекта</b>
1	13905ГУ/2018	Разработка фоторезистного материала на основе акриламидных производных полифторхалконов для создания микро- и наноструктур литографическими методами	М.н.с. Деревяшкин Сергей Владимирович

**Гранты 2019-2020 г (краткосрочные стипендии) для реализации исследовательских проектов или повышения квалификации в Германии «DAAD»**

<b>N</b>	<b>Номер проекта</b>	<b>Название проекта</b>	<b>Руководитель проекта</b>
1	57440917	Research Grants - Short-Term Grants, 2019 (57440917)	к.х.н. Зайцева Елена Васильевна

## НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА

### Выборы в РАН



*Российская Академия Наук*

На общем собрании членов РАН 14-15 ноября 2019 г.

д.х.н., профессор **Нариман Фаридович Салахутдинов**  
(руководитель отдела медицинской химии)  
избран членом-корреспондентом РАН  
(специальность - органическая химия)



## Деятельность Ученого Совета

В течение 2019 года проведено 12 заседаний Ученого Совета, на которых обсуждены следующие вопросы:

### **О научно-исследовательской и организационной работе**

Доклад директора о научной и научно-организационной работе;  
Отчет о работе служб Института в 2018 г.;  
Отчет о работе Опытного химического производства за 2018 г.;  
Отчеты научных лабораторий и групп о научной работе в 2018 г.  
Рассмотрение и утверждение научных отчетов по грантам и проектам;  
Утверждение программы развития НИОХ СО РАН на 2019-2024 гг.;  
Обсуждение программы обновления научного оборудования;  
Утверждение Положения о научных семинарах Института;  
Об изменениях в структуре Института  
Об участии НИОХ СО РАН в научно-просветительских акциях «Открытая лабораторная», «Химический диктант»

### **Научные доклады:**

Еделева М.В. «Развитие подходов радикальной контролируемой полимеризации с целью управления кинетическими параметрами» (представление диссертации на соискание ученой степени д.х.н.)  
Зубавичус Я.В. (ИК СО РАН) «Синхротронное излучение для химиков-органиков»  
Архипов С.Г. (НГУ, ИК СО РАН) «Функционал станций 1-1 "Микрофокус" и 1-2 "Структурная диагностика" синхротронного источника ЦКП "СКИФ" для решения структурно-химических задач»  
Липеева А.В. «Растительные кумарины как основа для создания биологически активных производных для лечения социально-значимых заболеваний»  
Живетьева С.И. «Спин-меченые производные полифторированных парахинонов для создания высокоспиновых систем и молекулярных спиновых устройств»  
Соколова А.С. «Разработка ингибиторов особо опасных вирусных инфекций на основе природных монотерпеноидов»  
Мионов М.Е. «Исследование катализируемых соединениями меди(I) превращений растительных фуранолабданоидов и спиросолоновых стероидов в поиске новых потенциально ценных агентов для медицины»  
Воробьев А.Ю. «Применение N-аминоазиниевых солей в дизайне материалов и биологически активных веществ».  
Васильев Е.С. «Хиральные хромофоры с фрагментом 4,5-диазафлуорена»  
Деревянко Д.И. «Гибридный фотополимерный материал»  
Семенов Н.А. «Новые донорно-акцепторные комплексы и анион-радикальные соли 1,2,5-халькогенодиазолов для создания функциональных молекулярных материалов – синтез, строение и свойства».  
Конкурс научных работ Института.

**О признании научно-исследовательской деятельности отдельных ученых и коллективов исследователей:**

Выдвижение кандидатур ведущих ученых Института к избранию в члены Российской академии наук

Выдвижение коллектива авторов в составе В.Е. Агабекова, А.Ю. Сидоренко, А.В. Кравцовой (Институт химии новых материалов НАН Беларуси), Н.Ф. Салахутдинова, К.П. Волчо, И.В. Ильиной, О.В. Ардашова (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН) на соискание Премии имени академика В. А. Коптюга 2019 года за серию совместных научных работ по единой тематике «Новые катализаторы для синтеза хиральных гетероциклических соединений с высоким фармацевтическим потенциалом на основе природных монотерпеноидов»

Утверждение тем диссертаций на соискание ученой степени доктора наук:

Политанской Л.В. "Разработка универсальных подходов к синтезу полифторированных азот-, кислород- и серосодержащих бензогетероциклов"

Павловой А.В. «Производные природных монотерпеноидов - как основа для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств»

**О работе с научной молодежью в Институте:**

Представление молодых ученых НИОХ СО РАН на соискание грантов Президента РФ молодым российским ученым, стипендий Президента Российской Федерации, золотых медалей Российской академии наук с премиями для молодых ученых, премий, именных стипендий и грантов Правительства Новосибирской области молодым ученым премий мэрии города Новосибирска.

Внесение изменений в Положение о конкурсе студентов и аспирантов.

Утверждение представления кафедры органической химии НГУ на студентов химического отделения ФЕН НГУ к награждению стипендией имени академика Н.Н. Ворожцова.

**Кадровые и квалификационные дела:**

Утверждение кандидатуры председателя ГЭК по направлению «Химические науки» на 2019 год;

Об итогах приема в аспирантуру Института в 2019 г., утверждение научных руководителей, тем диссертационных работ и рабочих учебных планов подготовки аспирантов НИОХ СО РАН;

Выдвижение сотрудников на соискание государственных, ведомственных и научных наград, вручение наград сотрудникам Института;

Вручение дипломов о присуждении ученых степеней.

## Диссертационный Совет

Диссертационный совет Д003.049.01 по защите диссертаций на соискание учёной степени доктора или кандидата наук по специальности 02.00.03 - органическая химия) при НИОХ СО РАН

Состав Совета		
Фамилия И.О.	Членство в совете	Ученая степень
1. Григорьев Игорь Алексеевич	Председатель	д.х.н., 02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	Зам. председателя	д.х.н., 02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	Ученый секретарь	д.х.н., 02.00.03
4. Багрянская Елена Григорьевна	Член совета	д.ф.-м.н., 01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.08
6. Бородкин Геннадий Иванович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
7. Волчо Константин Петрович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
8. Горностаев Леонид Михайлович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
9. Зибарев Андрей Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
10. Карпов Виктор Михайлович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
11. Колтунов Константин Юрьевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
13. Макаров Александр Юрьевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
13. Малыхин Евгений Васильевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
14. Меженкова Татьяна Владимировна	Член совета	д.х.н., 02.00.03
15. Платонов Вячеслав Евдокимович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
16. Резников Владимир Анатольевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
17. Салахутдинов Нариман Фаридович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
18. Ткачев Алексей Васильевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
19. Третьяков Евгений Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
20. Фисюк Александр Семенович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
21. Шульц Эльвира Эдуардовна	Член совета	д.х.н., 02.00.03



## Подготовка научных кадров в аспирантуре

В 2019 году аспирантуру НИОХ СО РАН с присвоением квалификации «исследователь» окончили 5 человек. Зачислены 8 человек по специальностям органическая химия (6 чел.), физическая химия (1 чел.), фармакология, клиническая фармакология (1 чел.). На 31.12.2019 г. в аспирантуре проходят обучение 22 человека (1 в декретном отпуске, 1 – академический отпуск). Утвержден план приема для обучения в аспирантуре на 2020-2021 г.: по направлению Химические науки – 12 чел., по направлению Фундаментальная медицина – 2 чел.

Специальность	Год обучения			
	I	II	III	IV
<b>Химические науки</b>				
Органическая химия	6	4	5	3
Физическая химия	1	0	2	0
<b>Фундаментальная медицина</b>				
Фармакология, клиническая фармакология	1	1	0	0

## Подготовка научных кадров в аспирантуре НИОХ СО РАН, 2018-19 учебный год

Аспирант Фамилия, имя, отчество	Специальность	Тема исследования	Научный руководитель	Срок обучения
<b>Четвертый год обучения</b>				
Кощеев Борислав Вячеславович	органическая химия	Синтез и свойства полифторированных арилалкилсульфоксидов и сульфонов	с.н.с., к.х.н. Максимов Александр Михайлович	19.08.2016- 19.08.2020
Устименко Юлия Павловна	органическая химия	Синтез и изучение свойств хиральных пиридинопиразолов ряда конденсированных производных нопинана	зав. лаб., д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич	19.08.2016- 19.08.2020
Черемных Кирилл Павлович	органическая химия	Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антранилатов на основе алкинонов, генерированных в условиях металлокомплексного катализа	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	19.08.2016- 19.08.2020
<b>Третий год обучения</b>				
Александрова (Плешкова) Надежда Владимировна	физическая химия	Исследование азидотетразольной таутомерии в ряду замещенных азидопиримидинов	в.н.с., к.х.н. Маматюк Виктор Ильич	01.09.2015- 31.08.2019
Елшин Иван Александрович	органическая химия	Химические трансформации эуфановых тритерпеноидов	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	01.09.2017- 31.08.2021
Можайцев Евгений Сергеевич	органическая химия	Синтез новых биологически активных соединений сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты	с.н.с., к.х.н. Суслов Евгений Владимирович	19.08.2016- 19.08.2020

Одинцов Данила Сергеевич	физическая химия	Электрохимически активные мономеры и полимеры с пendantsными группами на основе S и N-содержащих гетероциклических соединений	зав. лаб., д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич	01.09.2017-31.08.2021
Сиражетдинова Нафиса Сафуановна	органическая химия	Новые превращения производных антрахинонов посредством катализируемых реакций кросс-сочетания и циклоприсоединения	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	15.09.2017-14.09.2021
Чернышев Владимир Владимирович	органическая химия	Синтез новых биологически активных гетероциклических веществ на основе природных карбонильных соединений	в.н.с., д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	01.09.2017-31.08.2021
<b>Второй год обучения</b>				
Заиграев Владимир Юрьевич	фармакология, клиническая фармакология	Гендерные особенности процессов демиелинизации и аксональной дегенерации в в моделях рассеянного склероза и возможность их коррекции новыми агентами	в.н.с., д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна	01.09.2018-31.08.2021
Радюш Екатерина Алексеевна	органическая химия	Новые высокоакцепторные производные 1,2,5-халькогендиазолов, их анион-радикалы и комплексы с переносом заряда: дизайн, синтез, исследование структуры и свойств	с.н.с., к.х.н. Семёнов Николай Андреевич	01.09.2018-31.08.2022
Решетников Данила Владимирович	органическая химия	Синтез новых бисгетероциклических систем на основе пуриновых алкалоидов	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	11.09.2018-10.09.2022
Семёнова Мария Дмитриевна	органическая химия	Синтез новых гетероциклических систем на основе пентациклических тритерпеноидов лупановго и урсанового ряда	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	11.09.2018-10.09.2022
Финке Анастасия Олеговна	органическая химия	Алкинилзамещенные производные изохинолиновых алкалоидов в реакциях кросс-сочетания и 1,3-диполярного циклоприсоединения	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	01.09.2018-31.08.2022

**Первый год обучения**

Заякин Игорь Алексеевич	органическая химия	Исследование реакций кросс-сочетания металлорганических производных 2-имидазолин-3-оксид-1-оксила с бороновыми кислотами и тозилатами	д.х.н., г.н.с. Е.В. Третьяков	01.09.2019 - 31.08.2023
Зубричева Дарья Владиславовна	органическая химия	Исследование селективности экстракции переходных металлов новыми полигетероатомными терпенодержащими лигандами методом атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой	зав. лаб., д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич д.х.н., доц. Фадеева Валентина Павловна	01.09.2019 - 31.08.2023
Иванкин Дмитрий Игоревич	органическая химия	Синтез производных тиазолидина в качестве противоязвенных агентов	д.х.н., в.н.с. Лузина Ольга Анатольевна	01.09.2019 - 31.08.2023
Куимов Анатолий Дмитриевич	физическая химия	Молекулярное легирование как эффективный метод контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников	к.х.н., с.н.с. Казанцев Максим Сергеевич	01.09.2019 - 31.08.2023
Мешкова Юлия Владимировна	фармакология, клиническая фармакология	Простатопротекторные эффекты производных желчных кислот при гормональной индукции гиперплазии предстательной железы у крыс	в.н.с., д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна	11.09.2019- 10.09.2022
Мункуев Алдар Аюрович	органическая химия	Синтез соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты через гетероциклический линкер	к.х.н., с.н.с. Суслов Евгений Владимирович	01.09.2019 - 31.08.2023
Панфилов Михаил Андреевич	органическая химия	Дизайн флуоресцентных индикаторов и фотоактивируемых доноров оксида азота (II)	к.х.н., с.н.с. Воробьев Алексей Юрьевич	01.09.2019 - 31.08.2023
Степанова Виктория Александровна	органическая химия	Разработка синтетических подходов к созданию гибридных молекул с фрагментом растительных сесквитерпеноидов	к.х.н., н.с. Патрушев Сергей Сергеевич	01.09.2019- 31.08.2021 (академ.отпу ск)

## Защиты диссертаций

В 2019 г. сотрудниками Института защищены 5 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и 2 диссертации на соискание ученой степени доктора наук

ФИО	Ученая степень, специальность	Тема диссертации, научный руководитель, научный консультант	Совет, организация	Дата защиты
Хвостов Михаил Владимирович	д.б.н. 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология	«Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов лекарственных средств с арабиногалактаном и глицерризиновой кислотой» Научный консультант – зав. лаб., д.б.н., профессор Толстикова Татьяна Генриховна	Диссертационный совет Д 002.279.03, «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»	21.06.2019
Информация о защите: <a href="http://www.tnimc.ru/nauka/zashchity/khvostov-mikhail-vladimirovich/">http://www.tnimc.ru/nauka/zashchity/khvostov-mikhail-vladimirovich/</a>				
Еделева Мария Владимировна	д.х.н. 001.04.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества	«Развитие подходов к управлению кинетическими параметрами радикальной контролируемой полимеризации в присутствии нитроксильных радикалов» Научный консультант –, д.ф.-м.н., профессор Багрянская Елена Григорьевна	Диссертационный совет Д 003.014.02, ИХКиГ СО РАН	23.10.2019
Информация о защите: <a href="http://www.kinetics.nsc.ru/index.php/ru/dissertatsii/2019/edeleva-mariya-vladimirovna">http://www.kinetics.nsc.ru/index.php/ru/dissertatsii/2019/edeleva-mariya-vladimirovna</a>				
Борисова Марина Сергеевна	к.б.н. 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология	«Противоязвенная активность производных монотерпенов (экспериментальное исследование)» Научный руководитель: зав. лаб., д.б.н., профессор Толстикова Татьяна Генриховна	Диссертационный совет Д 002.279.03, «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»	31.05.2019
Информация о защите: <a href="http://www.tnimc.ru/nauka/zashchity/borisova-mariya-sergeevna/">http://www.tnimc.ru/nauka/zashchity/borisova-mariya-sergeevna/</a>				

Прима Дарья Олеговна	к.х.н. 02.00.03 – органическая химия	«Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: синтез и некоторые свойства» Научный руководитель – зав. лаб., д.х.н Зибарев Андрей Викторович	Диссертационный совет Д 003.049.01, НИОХ СО РАН	20.09.2019
Информация о защите: <a href="http://web.nioch.nsc.ru/novosti-i-ob-yavleniya-2/zashchity-dissertatsij/2921-prima-darya-olegovna-20-09-2019-v-09-30">http://web.nioch.nsc.ru/novosti-i-ob-yavleniya-2/zashchity-dissertatsij/2921-prima-darya-olegovna-20-09-2019-v-09-30</a>				
Городецкий Артем Александрович	к.ф.-м.н. 001.04.17 - химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества	«Развитие методов томографии ЭПР и ОМРТ для визуализации оксигенации и ацидоза биологических тканей» Научный руководитель – д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	Диссертационный совет Д 003.014.02, ИХКиГ СО РАН	17.10.2019
Информация о защите: <a href="http://www.kinetics.nsc.ru/index.php/ru/dissertatsii/2019/gorodetskij-artem-aleksandrovich">http://www.kinetics.nsc.ru/index.php/ru/dissertatsii/2019/gorodetskij-artem-aleksandrovich</a>				
Чуланова Елена Александровна	к.х.н. 02.00.04 физическая химия	«Комплексы с переносом заряда и анион-радикалы на основе халькоген-азотных пи-гетероциклов: квантово- химический дизайн, синтез, пространственная и электронная структура» Научный руководитель – д.х.н., проф. Грицан Нина Павловна (ИХГиГ СО РАН)	Диссертационный совет Д 002.250.01, БКЗ ИНЭОС РАН	28.11.2019
Информация о защите: <a href="https://ineos.ac.ru/dissertations/dissertations-on-d-00225001/1314-diss-chulanova">https://ineos.ac.ru/dissertations/dissertations-on-d-00225001/1314-diss-chulanova</a>				
Куранов Сергей Олегович	к.х.н. 02.00.03 – органическая химия	«Синтез ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов рецептора FFA1, содержащих фрагменты природных соединений» Научный руководитель –в.н.с., д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна	Диссертационный совет Д 003.049.01, НИОХ СО РАН	29.11.2019
Информация о защите: <a href="http://web.nioch.nsc.ru/novosti-i-ob-yavleniya-2/zashchity-dissertatsij/3039-kuranov-sergej-olegovich-29-11-2019-v-09-30">http://web.nioch.nsc.ru/novosti-i-ob-yavleniya-2/zashchity-dissertatsij/3039-kuranov-sergej-olegovich-29-11-2019-v-09-30</a>				

## Преподавательская деятельность сотрудников

В преподавательскую деятельность в 2019 г. были вовлечены более **35** сотрудников Института, в том числе в отделе аспирантуры НИОХ СО РАН трудятся – 10 сотрудников, в НГУ – 26, НГПУ – 2, НГАУ – 1, НХТК им. Д.И. Менделеева – 1, СУНЦ НГУ – 5.

### Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

#### Отдел подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре

Зонов Ярослав Викторович, к.х.н. – заведующий аспирантурой;  
Уланова Ирина Валерьевна – зам. заведующего аспирантурой;  
Бородкин Геннадий Иванович, д.х.н., проф. – профессор;  
Воробьев Алексей Юрьевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Сорокина Ирина Васильевна, д.б.н. – профессор;  
Ткачев Алексей Васильевич, д.х.н., проф. – профессор;  
Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., проф. – профессор;  
Осташевская Людмила Анатольевна, к.х.н. – доцент;  
Эстрайх Марина Викторовна – доцент;  
Нефедов Андрей Алексеевич, к.х.н. – старший преподаватель.

### Новосибирский государственный университет

#### Факультет естественных наук

##### Кафедра органической химии

Бородкин Геннадий Иванович, д.х.н., проф. – профессор;  
Ткачев Алексей Васильевич, д.х.н., проф. – профессор;  
Зонов Ярослав Викторович, к.х.н. – доцент;  
Пантелеева Елена Валерьевна, к.х.н. – доцент;  
Агафонцев Александр Михайлович, к.х.н. – старший преподаватель;  
Ардашов Олег Васильевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Воробьев Алексей Юрьевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Нефедов Андрей Алексеевич, к.х.н. – доцент;  
Патрушев Сергей Сергеевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Таратайко Андрей Игоревич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Мионов Максим Евгеньевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Пешков Роман Юрьевич, к.х.н. – ассистент;  
Пападюк Ирина Игоревна, к.х.н. – преподаватель;  
Добрынин Сергей Александрович, к.х.н. – преподаватель;  
Романов Василий Евгеньевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Политанская Лариса Владимировна, к.х.н. – преподаватель;  
Пападюк Ирина Игоревна, к.х.н. – преподаватель;

##### Кафедра аналитической химии

Фадеева Валентина Павловна, д.х.н. – доцент;  
Морозов Сергей Владимирович, к.х.н. – преподаватель;  
Ластовка Анастасия Валерьевна, аспирант НГУ, м.н.с. – ассистент;

**Кафедра химии окружающей среды**

Баев Дмитрий Сергеевич, к.б.н. – преподаватель;

**Кафедра общей химии**

Третьяков Евгений Викторович, д.х.н. – старший преподаватель.

**Институт медицины и психологии им. В. Зельмана НГУ (3)**

**Кафедра фундаментальной медицины**

Салахутдинов Нариман Фаридович, чл.-корр. РАН, проф. – профессор;

Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., проф. – профессор;

Хвостов Михаил Владимирович, к.б.н. – старший преподаватель.

**Физический факультет**

**Кафедра химической и биологической физики**

Зибарев Андрей Викторович, д.х.н. – профессор.

**Новосибирский государственный педагогический университет**

**Институт естественных и социально-экономических наук**

**Кафедра химии**

Ткачев Алексей Васильевич, д.х.н., проф. – профессор;

Сорокина Ирина Васильевна, д.б.н. – профессор.

**Новосибирский государственный аграрный университет (НГАУ)**

Шпатов Александр Владимирович, к.х.н. – доцент

**Новосибирский химико-технологический колледж им. Д.И. Менделеева**

Морозов Сергей Владимирович, к.х.н. – преподаватель.

**Специализированный учебно-научный центр Новосибирского государственного университета (СУНЦ НГУ)**

**Кафедра химии**

Морозов Денис Александрович, к.х.н. – доцент;

Бредихин Роман Андреевич, к.х.н. – старший преподаватель;

Трофимов Дмитрий Геннадьевич, к.х.н. – старший преподаватель;

Никуличева Ольга Николаевна, к.х.н. – преподаватель;

Чернышов Владимир Владимирович, аспирант – преподаватель;



**Научное сотрудничество**  
**Научно-образовательные семинары**

1	<p style="text-align: center;"><b>Prof. Māris Turks</b> Institute of Technology of Organic Chemistry, Riga Technical University, Latvia</p> <p style="text-align: center;">"Azidopurines and 1,2,3-Triazolypurines as Novel Synthetic Tools for Bioorganic and Materials Chemistry"</p>	
2	<p style="text-align: center;"><b>Priv.-Doz. Dr. Goran Angelovski</b> Research Group MR Neuroimaging Agents, Biomedical section of Max Planck Institute for Biological Cybernetics, Tuebingen, Germany</p> <p style="text-align: center;">"Paramagnetic and bioresponsive MRI agents"</p>	
3	<p style="text-align: center;"><b>Prof. Pavle Andjus</b> University of Belgrade, Belgrade, Serbia</p> <p style="text-align: center;">"Studying neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis by means of imaging and biophysics"</p>	
4	<p style="text-align: center;"><b>Dr. Miloš Mojović</b> Faculty of Physical Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia</p> <p style="text-align: center;">"Evaluation of the permeability of the blood-brain- barrier and redox status in the brain of the ALS rat model using commercially available spin-probes"</p>	

5	<p style="text-align: center;"><b>Dr. Kai Buckenmaier</b>  Department High-field Magnetic Resonance, Max  Planck Institute for Biological Cybernetics, Tuebingen,  Germany</p> <p style="text-align: center;">“Different DNP methods and introduction to  Overhauser DNP”, “Radical characterization with  ultralow-field NMR”</p>	
6	<p style="text-align: center;"><b>Prof. Dr. Gerd Buntkowskyrof</b>  Darmstadt Eduard-Zintl-Institut für Inorganische und  Physikalische, Germany</p> <p style="text-align: center;">“Physikalische Chemie der kondensierten Materie  Technische Universität”</p>	
7	<p style="text-align: center;"><b>Д.х.н., проф. РАН Вацадзе Семён Зурабович</b>  Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,  Москва</p> <p style="text-align: center;">“Стереозлектронные хамелионы: можно ли  управлять полярностью атомов и функциональных  групп”</p>	
8	<p style="text-align: center;"><b>Dominique Luneau</b>  Claude Bernard University Lyon 1, Lyon, France</p> <p style="text-align: center;">“Coordination chemistry and nitronyl nitroxide free  radical A metal-radical approach to bistability”</p>	



## International Conference OE-2019 Organic Electronics

September, 23-29, 2019, Novosibirsk, Russia



**N** \* Новосибирский  
государственный  
университет  
**\*НАСТОЯЩАЯ НАУКА**

### "The 9th International workshop on Organic Electronics" (ORGEL-2019) Novosibirsk Akademgorodok (Russia) on September 23-29, 2019

ORGEL-2019 is aimed at personal contacts and direct exchange and discussion of the newest research information relevant to organic electronics in a broader sense.

#### Topics:

**Fundamentals of organic electronics:** charge transport, modeling, photophysics, etc

**Design and synthesis of materials for organic electronics:** organic conductors and semiconductors, dielectrics, substrates, etc.

**Organic field effect transistors:** single crystal, polymer and monolayer OFETs, integrated circuits and related devices.

**Organic light emitting devices:** OLEDs and OLETs, white light-emitting devices, organic lasers.

**Organic and hybrid solar cells:** small molecules and polymer photovoltaics, tandem cells, perovskites-based photovoltaics, etc.

**Organic sensors:** physical (pressure, temperature, photo, etc.) sensors, chemo- and biosensors.

#### Invited speakers:

Prof. Martin Baumgarten, Max Planck Institute for Polymer Research, Mainz, Germany

Prof. Sergey A. Ponomarenko, Institute of Synthetic Polymer Materials, Moscow, Russia

Prof. Kiyonori Takahashi, Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University, Sapporo, Japan

Dr. Maria Fittipaldi, University of Florence, Florence, Italy

Dr. Yoshiaki Shuku, Nagoya University, Nagoya, Japan  
Prof. Oleg A. Rakitin, Institute of Organic Chemistry, Moscow, Russia  
Prof. Nina P. Gritsan, Institute of Chemical Kinetics and Combustion,  
Novosibirsk, Russia  
Prof. Alexander S. Fissyuk, Omsk State University, Omsk, Russia  
Prof. Pavel A. Stuzhin, Ivanovo State University of Chemistry and  
Technology, Ivanovo, Russia  
Prof. Evgeny V. Tretyakov, Novosibirsk Institute of Organic Chemistry,  
Novosibirsk, Russia  
Prof. Andrey V. Zibarev, Novosibirsk Institute of Organic Chemistry,  
Novosibirsk, Russia  
Prof. Matvey V. Fedin, International Tomography Center, Novosibirsk,  
Russia  
Dr. Sergey S. Veber, International Tomography Center, Novosibirsk, Russia  
Prof. Natalia B. Morozova, Institute of Inorganic Chemistry, Novosibirsk,  
Russia  
Prof. Tamara V. Basova, Institute of Inorganic Chemistry, Novosibirsk,  
Russia  
Dr. Mark B. Bushuev, Institute of Inorganic Chemistry, Novosibirsk, Russia



## Участие в работе международных научных организаций

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Должность, ученая степень	Членство в международных научных организациях
1	БАГРЯНСКАЯ Елена Григорьевна	директор, д.ф.-м.н.	Член комитета Международного общества магнитного резонанса (ISMAR), Президент Азиатско-Тихоокеанского общества ЭПР (APES), Президент Российского общества ЭПР
2	ТКАЧЕВ Алексей Васильевич	зав. лаб., д.х.н.	Член международного общества "Isoprenoid Society"
3	ШУЛЬЦ Эльвира Эдуардовна	зав. лаб., д.х.н.	Иностраннный член Национальной академии наук Республики Казахстан (избрана 28.02.2013 г.)
4	ТИХОВА Вера Дмитриевна	зав. лаб., к.х.н.	Член международного общества исследователей гуминовых веществ (IHSS).
5	ПАНКРУШИНА Наталья Алексеевна	с.н.с., к.х.н.	Член Международного общества изучения лекарственных растений "Gesellschaft für Arzneipflanzen- und Naturstoff-Forschung – GA"

## Сотрудники НИОХ СО РАН в составе редколлегии научных журналов

Название журнала	Сотрудник редколлегии
Applied Magnetic Resonance	Заместитель главного редактора, д.ф.-м.н., профессор Е. Г. Багрянская
Molecules	д.ф.-м.н., профессор Е. Г. Багрянская д.х.н. Е. В. Третьяков
Fluorine Notes	д.х.н., профессор В. Е. Платонов
Журнал структурной химии	д.ф.-м.н., профессор Е. Г. Багрянская чл.-корр. РАН, профессор Н. Ф. Салахутдинов
Химия в интересах устойчивого развития	д.б.н., профессор Т. Г. Толстикова Харитонов Юрий Викторович, д.х.н.
Химия растительного сырья	д.х.н., профессор А. В. Ткачев

## Международная деятельность в области защиты окружающей среды



Конференция с участием 160 стран, состоявшаяся в Женеве в мае 2019 г., утвердила Новосибирский институт органической химии СО РАН в качестве Регионального центра Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях, в функции которого входит передача экологически безопасных технологий и техническое содействие странам Центральной и Восточной Европы по вопросам анализа и регулирования стойких органических загрязнителей.

ОРГАНИЗАЦИЯ  
ОБЪЕДИНЕННЫХ  
НАЦИЙ



SC

UNEP/POPS/COP.9/30



Стокгольмская конвенция  
о стойких органических  
загрязнителях

Distr.: General  
27 June 2019

Russian  
Original: English

Конференция Сторон Стокгольмской конвенции  
о стойких органических загрязнителях  
Девятое совещание  
Женева, 29 апреля – 10 мая 2019 года

### Решение СК-9/14 (фрагмент):

#### Конференция Сторон:

1. *подчеркивает* роль региональных и субрегиональных центров в расширении предоставления технической помощи по созданию потенциала для поддержки национальных усилий развивающихся стран и стран с переходной экономикой по осуществлению конвенций, касающихся химических веществ и отходов, в соответствии с их сферой компетенции;
2. *подчеркивает также роль региональных и субрегиональных центров в содействии передаче технологий, связанных с осуществлением Стокгольмской конвенции*, и предлагает им осуществлять сотрудничество и координацию между собой и с соответствующими партнерами в тех областях специализации, в которых они могут оказывать помощь;
4. *с удовлетворением отмечает* обширную работу, уже выполненную региональными и субрегиональными центрами в отношении воздействия пластмассовых отходов, включая морской пластиковый мусор и микрочастицы пластмасс, и мер по предотвращению и экологически обоснованному регулированию, и предлагает им продолжать свою деятельность;
8. *утверждает* на очередной четырехлетний период региональные и субрегиональные центры Стокгольмской конвенции по созданию потенциала и передаче технологий, перечисленные в приложении к настоящему решению;
9. *утверждает также Новосибирский институт органической химии, расположенный в Новосибирске (Российская Федерация), в качестве регионального центра Стокгольмской конвенции по созданию потенциала и передаче технологий в соответствии с решением СК-3/12 на четырехлетний период;*

## Конкурс научных работ НИОХ СО РАН

10 декабря 2019 г. на заседании Ученого совета состоялся конкурс научных работ. На конкурс было представлено 5 работ.

### Премия первой степени

Г.Е. Сальников, А.М. Генаев, А.В. Шернюков, Л.Н. Щеголева, Л.А. Шундрин, И.К. Шундрин, Ч. Чжу, К.Ю. Колтунов, Н.В. Ткаченко  
«Механизмы кислотнокатализируемой атропоизомеризации бинола и разрыва связи Ag–Ag'»

### Премия второй степени

О.В. Саломатина, И.И. Попадюк, Д.В. Когчагина, А.В. Шернюков, Е.А. Морозова, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов, Г.А. Толстиков, А.В. Марков, Е.Б. Логашенко, В.О. Бабич, А.В. Сенькова, D. Warszycki, М.А. Зенкова, В.В. Власов, Т.Е. Кокина, Л.А. Глинская, И.В. Корольков, Л.А. Шелудякова, М.И. Рахманова, А.Г. Огиенко, А.А. Огиенко, Е.Г. Богданова, Е.В. Болдырева  
«Новые производные 18βНглицирретовой и дезоксихолевоы кислот: синтез и биологическая активность»

### Премии третьей степени

М.В. Хвостов, Т.Г. Толстикова, С.А. Борисов, Н.А. Жукова, Д.С. Баев, С.В. Аньков, Ю.С. Чистяченко, М.Ю. Пахарукова, А.В. Катохин, С.С. Халиков, А.В. Душкин, В.А. Мордвинов, Н.З. Ляхов, Н.Э. Поляков, А.А. Онищук, Г.Г. Дульцева, Б.Д. Циренова, Д.Ф. Августинович, Е.С. Метелева, М.А. Циганов, Л.П. Сунцова, М.Ф. Касакин, О.С. Федорова, И.А. Архипов, С.С. Халиков, А.И. Варламова, И.И. Гламаздин, Т.С. Фролова, О. Ю. Селютинa, Su Weike, Ruiping Kong, Xingyi Zhu, Jianming Yu, Qihong Zhang  
«Повышение биодоступности плохо растворимых в воде лекарственных веществ путем получения их твердых дисперсий с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой»

А.В. Липеева, Э.Э. Шульц, Ю.В. Гатилов, М.М. Шакиров, Е.А. Махнева, Д.С. Баев, М.П. Долгих, А.Г. Макаров, Д.О. Захаров, Т.С. Фролова, Л.Г. Бурова, И.В. Широких, А.Н. Евстропов, О.И. Синицина, А.Г. Покровский, М.А. Покровский, Т.Г. Толстикова, С.А. Кремис, А.О. Брызгалов, А.В. Кочетов  
«Направленные трансформации доступных растительных кумаринов для создания новых противомикробных, противоопухолевых и противовоспалительных агентов»

### Поощрительная премия

В.Д. Тихова, Ю.М. Дерябина, Т.А. Корнакова, Н.Л. Бажина, М.П. Сартаков, Н.В. Шпынова, Н.В. Чухарева, И.Д. Комисаров, О.В. Федотова, И.В. Грехова, Р.С. Василевич, Е.Д. Лодыгин  
«Основы для создания базы данных гуминовых кислот с использованием информационно-аналитической системы ИК-ЭКСПЕРТ»

## Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН

2-3 декабря 2019 г. состоялся ежегодный конкурс студентов и аспирантов НИОХ СО РАН (представлена 21 работа).

**Диплом I степени и Стипендия им. акад. Н.Н. Ворожцова** были присуждены студентке 5 курса ФЕН НГУ **Хорошуновой Юлии Владиславовне**, тема исследования: «**Химические трансформации нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановым фрагментом**».

**Дипломы II степени и повышенная стипендия** по результатам Конкурса присуждены С.В. Деревяшкину, И.П. Коскину, В.В. Комарову, К.С. Ковалевой, Р.А. Ищенко, М. Сухову, В.П. Путиловой.

**Дипломами III степени** удостоены И.Р. Филиппов, А.И. Полтанович, М.Д. Ганина, С.А. Черкасов, Д.В. Решетников, Д.В. Зубричева.

## Олимпиада по органической химии для старшеклассников и студентов г. Новосибирска

Сотрудниками НИОХ СО РАН под руководством к.х.н. Алексея Юрьевича Воробьева была проведена XI Олимпиада по органической химии для студентов I-III курсов. Участниками стали 48 человек, по результатам были определены победители, которые были награждены ценными призами.

<i>Место</i>	<i>Участник</i>	<i>Баллы</i>
<b>I</b>	<b>Трофимов Иван</b>	340
<b>II</b>	<b>Веселов Георгий</b>	254
<b>III</b>	<b>Снегирев Андрей</b>	227
	<b>Урлуков Артем</b>	221
поощрительные призы	Алексеев Виктор	175
	Герус Юрий	175
	Лякишева Ирина	174



## Государственные и ведомственные награды



Премия имени академика В.А. Коптюга 2019 года присуждена  
**сотрудникам НИОХ СО РАН:**

- доктору химических наук Салахутдинову Нариману Фаридовичу,
- доктору химических наук Волчо Константину Петровичу,
- кандидату химических наук Ильиной Ирине Викторовне,
- кандидату химических наук Ардашову Олегу Васильевичу;

**сотрудникам Института химии новых материалов НАН Беларуси:**







- академику НАНБ Агабекову Владимиру Еноковичу,
- кандидату химических наук Сидоренко Александру Юрьевичу,
- Кравцовой Анне Валерьевне








за работу **«Новые катализаторы для синтеза хиральных гетероциклических соединений с высоким фармацевтическим потенциалом на основе природных монотерпеноидов».**

<p>Благодарственное письмо от Губернатора Новосибирской области А. А. Травникова в честь Дня российской науки <b>профессору, д.ф.-м.н. Елене Григорьевне Багрянской (директор НИОХ СО РАН)</b> за многолетний добросовестный труд, большой вклад в развитие отечественной науки, укрепление научного потенциала НСО</p>	
<p>Почётная грамота СО РАН <b>к.х.н. Роману Андреевичу Бредихину (учёный секретарь НИОХ СО РАН)</b> за весомый вклад в организацию и развитие деятельности молодых учёных и в связи с 20-летием со дня образования Совета научной молодёжи Сибирского отделения Российской академии наук</p>	 <p>Постановление президиума СО РАН № 107 от 15.03.2019 о награждении Почетной грамотой СО РАН</p>

## Награды за участие в научно-популярной, просветительской и общественной деятельности

<p>Благодарность от Выставочного центра СО РАН <b>к.х.н. Роману Андреевичу Бредихину</b> (учёный секретарь НИОХ СО РАН) за оказанную поддержку в проведении научно-популярных мероприятий в Выставочном центре СО РАН, за доступную подачу знаний по химии</p>	
<p>Благодарность от Выставочного центра СО РАН <b>к.х.н. Сергею Александровичу Добрынину</b> (нс ЛАС) за готовность к сотрудничеству в проведении ФЕСТИВАЛЯ НАУКИ "НАУКА 0+" в Выставочном центре СО РАН, за увлекательный рассказ о свободных радикалах</p>	
<p>Благодарность от Выставочного центра СО РАН <b>д.х.н. Александру Юрьевичу Макарову</b> (внс ЛГетС) за готовность к сотрудничеству при проведении ДНЕЙ РОССИЙСКОЙ НАУКИ в Выставочном центре СО РАН и за лекцию, пробуждающую живой интерес к изучению химии</p>	
<p>Благодарственное письмо Министерства науки и инновационной деятельности Новосибирской области <b>к.х.н. Роману Андреевичу Бредихину</b> (учёный секретарь НИОХ СО РАН) за активное участие в работе Совета молодых учёных и специалистов при Правительстве Новосибирской области в 2019 году</p>	
<p>Благодарность от Руководства СО РАН <b>директору Института д.ф.-м.н., профессору Елене Григорьевне Багрянской и сотрудникам Института</b> за помощь в организации в НГУ на Фестивале наук в проекте Президиума СО РАН "Академический час для студентов". Лекция профессора Университета Алабамы Майкла Боумена «Разработка новых лекарств: там, где химия, биология, медицина и инженерия объединяются»</p>	<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;">  </div> <div style="flex: 1;">  </div> </div>

<p>Диплом VII фестиваля науки в Новосибирской области <b>Коллективу НИОХ СО РАН</b> за подготовку и проведение программных мероприятий</p>	
<p>Благодарность <b>д.х.н. Александру Юрьевичу Макарову (в.н.с. ЛГетС)</b> за участие в мероприятиях VII фестиваля науки НСО</p>	
<p><b>Награды за успехи в педагогической работе</b></p>	
<p>Благодарность от Тюменского индустриального университета <b>Юлии Михайловне Дерябиной (ведущий инженер ЛМА)</b> за участие в экспертной оценке демонстрационного экзамена по стандартам Ворлдскиллс России в Тюменском индустриальном университете в 2019 году по компетенции лабораторный химический анализ</p>	
<p>Благодарность от РЕКТОРАТА НГПУ <b>д.х.н. Александру Юрьевичу Макарову (в.н.с. ЛГетС)</b> за проведение открытой лекции "Пищевая химия: опасности реальные и мнимые: так ли страшны "Е", как их малюют?" в VIII Всероссийской студенческой конференции с международным участием "Молодёжь XXI века: образование, наука, инновации"</p>	
<p>Благодарность от Новосибирского химико-технологического колледж им. Д.И. Менделеева <b>к.х.н. Сергею Владимировичу Морозову (зав. ЛЭИИХА)</b> за участие в составе жюри областной предметной олимпиады для обучающихся государственных профессиональных образовательных учреждений НСО по дисциплине ЭКОЛОГИЯ</p>	
<p>Благодарственное письмо от Ректората НГПУ и коллектива ИЕиСЭН <b>к.х.н. Сергею Владимировичу Морозову (зав. ЛЭИИХА)</b> за многолетнюю совместную работу, направленную на развитие химической науки и образования, и участие в Региональной конференции учителей и преподавателей химии «Векторы развития современного химического образования», посвященной Международному году Периодической таблицы</p>	

<p>Благодарственное письмо <b>д.х.н. Александру Юрьевичу Макарову (в.н.с. ЛГетС)</b> за активное участие в организации и проведении акции Автопоезд "За духовное возрождение России- 2019"</p>	
<p>Благодарность Мэрии г. Новосибирска (Департамент образования) <b>к.х.н. Роману Андреевичу Бредихину (учёный секретарь НИОХ СО РАН)</b> за участие в проведении городской профильной смены «Летняя Академия Достижений» для учащихся специализированных классов образовательных учреждений г. Новосибирска</p>	
<p>Сертификаты Всероссийской олимпиады профессионального мастерства обучающихся по профильному направлению 18.00.00 Химические технологии <b>Юлии Михайловне Дерябиной (ведущий инженер ЛМА) и Юлии Сергеевне Табатчиковой (техник I категории ЛМА)</b> за работу в составе жюри заключительного этапа</p>	
<p>Благодарственное письмо от НГУ <b>НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова (коллективу)</b> за помощь в организации очного этапа XV Всероссийского химического турнира школьников</p>	
<p>Благодарственное письмо от НГУ <b>к.х.н. Сергею Александровичу Добрынину (нс ЛАС)</b> за участие в работе жюри очного этапа XV Всероссийского химического турнира школьников</p>	
<p>Благодарственное письмо <b>к.х.н. Ольге Ивановне Яровой (снс ЛФАВ)</b> за участие в Юношеской научно-популярной конференции «Мы будущее»</p>	
<p>СЕРТИФИКАТ ЭКСПЕРТА от ГБПОУ НСО Новосибирского химико-технологического колледжа им. Д.И. Менделеева <b>Юлии Михайловне Дерябиной (ведущий инженер ЛМА) и Юлии Сергеевне Табатчиковой (техник I категории ЛМА)</b> за научно- методическое и экспертное сопровождение регионального чемпионата "Молодые профессионалы Новосибирской области 2019" по компетенции "Лабораторный химический анализ"</p>	

<p>Благодарственное письмо <b>к.х.н. Сергею Александровичу Добрынину (нс ЛАС)</b> за активное участие в проведении I медицинского турнира школьников по решению клинических задач</p>	
<p>СЕРТИФИКАТ ГБПОУ НСО Новосибирского химико- технологического колледжа им. Д.И. Менделеева <b>Юлии Михайловне Дерябиной (ведущий инженер ЛМА)</b> за участие в составе жюри "Менделеевские чтения" Всероссийский научно-практический форум для обучающихся образовательных организаций, реализующих программы среднего профессионального образования</p>	
<p>Благодарственное письмо ГБПОУ НСО Новосибирского химико-технологического колледжа им. Д.И. Менделеева <b>Юлии Михайловне Дерябиной (ведущий инженер ЛМА)</b> за участие в составе жюри "Менделеевские чтения" Всероссийский научно- практический форум для обучающихся образовательных организаций, реализующих программы среднего профессионального образования</p>	
<p><b>Награды научных мероприятий</b></p>	
<p>Диплом I степени <b>студенту 3 курса НГТУ Комарову Владиславу Владимировичу</b> (научный руководитель - зав.лаб. ЛГС, д.х.н. Меженкова Т.В.) за доклад на молодёжной секции V Международной Российско-Казахстанской научно-практической конференции "Химические технологии функциональных материалов", посвященная 85-летию КазНУ им. аль-Фараби</p>	
<p>Диплом II степени <b>студентке V курса НГУ Калетиной Полине Михайловне</b> (научный руководитель - с.н.с. ЛМР, к.х.н. Еделева М.В.) за доклад на XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л. П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке»</p>	
<p>Диплом I степени и Диплом II степени <b>студенту V курса НГУ Пастухову Виталию Игоревичу</b> (научный руководитель - зав. ЛЭАСМ, д.х.н. Шундрин Л.А.) за доклады на XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л. П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке»</p>	

<p align="center"><b>Диплом II степени</b>  <b>студентке V курса ФЕН НГУ Калетиной Полине</b>  <b>Михайловне</b>  (научный руководитель - с.н.с. ЛМ, к.х.н. Е.В. Еделева)  за доклад на XXII Всероссийской конференции  молодых ученых-химиков (с международным  участием)</p>			
<p align="center"><b>Диплом за лучший устный доклад</b>  <b>студентке V курса ФЕН НГУ Зубричевой Дарье</b>  <b>Владиславовне</b> (научный руководитель - г.н.с. ЛМА,  д.х.н. В.П. Фадеева) на V Всероссийской студенческой  конференции с международным участием «Химия и  химическое образование XXI века», г. Санкт-Петербург,  в секции «Аналитическая и экологическая химия»</p>			
<p align="center"><b>Диплом за лучший устный доклад</b>  <b>студенту V курса НГУ Пастухову Виталию</b>  <b>Игоревичу</b> (Научный руководитель зав. ЛЭАСМ, д.х.н.  Шундрин Л.А.) на V Всероссийской студенческой  конференции с международным участием «Химия и  химическое образование XXI века», г. Санкт-Петербург,  в секции «Неорганическая, физическая химия и  нанохимия»</p>			
<p align="center"><b>Команды НИОХ СО РАН успешно выступили на "Днях</b>  <b>Химии 2019"</b></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p><b>Команда "Скрипичный</b>  <b>ключ на 8":</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Шашков Михаил</li> <li>- Шашкова Валерия</li> <li>- Кильметьев Александр</li> <li>- Оттенбахер Роман</li> <li>- Пономарев Константин</li> <li>- Долгушев Павел</li> </ul> <p align="center"><i>заняла 1 место</i>  в Химическом квизе  в рамках Дней Химии - 2019</p> </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p><b>Команда "6 самураев":</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Агапов Сергей</li> <li>- Деревянко Дмитрий</li> <li>- Ластовка Анастасия</li> <li>- Пономарев Константин</li> <li>- Сиражетдинова Нафиса</li> <li>- Шернюков Андрей</li> </ul> <p align="center"><i>заняла 2 место</i>  в Хемолимпийских играх  в рамках Дней Химии -  2019</p> </td> </tr> </table>	<p><b>Команда "Скрипичный</b>  <b>ключ на 8":</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Шашков Михаил</li> <li>- Шашкова Валерия</li> <li>- Кильметьев Александр</li> <li>- Оттенбахер Роман</li> <li>- Пономарев Константин</li> <li>- Долгушев Павел</li> </ul> <p align="center"><i>заняла 1 место</i>  в Химическом квизе  в рамках Дней Химии - 2019</p>	<p><b>Команда "6 самураев":</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Агапов Сергей</li> <li>- Деревянко Дмитрий</li> <li>- Ластовка Анастасия</li> <li>- Пономарев Константин</li> <li>- Сиражетдинова Нафиса</li> <li>- Шернюков Андрей</li> </ul> <p align="center"><i>заняла 2 место</i>  в Хемолимпийских играх  в рамках Дней Химии -  2019</p>	 
<p><b>Команда "Скрипичный</b>  <b>ключ на 8":</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Шашков Михаил</li> <li>- Шашкова Валерия</li> <li>- Кильметьев Александр</li> <li>- Оттенбахер Роман</li> <li>- Пономарев Константин</li> <li>- Долгушев Павел</li> </ul> <p align="center"><i>заняла 1 место</i>  в Химическом квизе  в рамках Дней Химии - 2019</p>	<p><b>Команда "6 самураев":</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Агапов Сергей</li> <li>- Деревянко Дмитрий</li> <li>- Ластовка Анастасия</li> <li>- Пономарев Константин</li> <li>- Сиражетдинова Нафиса</li> <li>- Шернюков Андрей</li> </ul> <p align="center"><i>заняла 2 место</i>  в Хемолимпийских играх  в рамках Дней Химии -  2019</p>		

## Краткий отчет о деятельности Института за 2019 год

Ответственные за выпуск

зам. директора по научной работе НИОХ СО РАН д.х.н. Е. В. Третьяков

Оформление и компьютерная верстка

д.х.н. Е.В. Третьяков

НИОХ СО РАН, 2020 г.