

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

**КРАТКИЙ ОТЧЕТ  
НИОХ СО РАН**

**о научной и научно-организационной  
деятельности**

**за 2012год**



**Новосибирск 2013**



## СОДЕРЖАНИЕ

1. Кадровый состав	5
2. Дирекция	5
3. Ученый Совет	5
4. Научно-исследовательские подразделения	6
<b>НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТА</b>	7
5. Основные научные направления деятельности Института	7
6. Лаборатория изучения механизмов органических реакций	7
7. Лаборатория азотистых соединений	9
8. Лаборатория гетероциклических соединений	23
9. Лаборатория галоидных соединений	28
10. Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций	37
11. Лаборатория промежуточных продуктов	46
12. Лаборатория терпеновых соединений	49
13. Лаборатория органических светочувствительных материалов	54
14. Лаборатория физических методов исследования	67
15. Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа	81
16. Лаборатория микроанализа	94
17. Группа металлокомплексного катализа	95
18. Группа функциональных материалов	96
19. Группа определения состава и строения органических веществ	105
20. <b>Отдел химии природных и биологически активных соединений</b>	106
21. Лаборатория лесохимии и природных биологически активных соединений	106
22. Лаборатория медицинской химии	115
23. Лаборатория фармакологических исследований	129
24. Группа советника РАН	141
25. Основные научные и прикладные результаты, полученные в ходе выполнения НИР по различным проектам	143
26. Краткий перечень грантов и программ	148
27. Краткий перечень публикаций за 2012 год	149
<b>НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА</b>	149
28. Деятельность Учёного Совета	149
29. Рост и подготовка научных кадров	150
30. Общая характеристика изобретательской и патентно-лицензионной работы	150
31. Международные научные связи	150

32. Научно-образовательные лектории «Актуальные проблемы органической химии»	150
33. Преподавательская деятельность сотрудников	151
34. IV Олимпиада по органической химии для старшеклассников и студентов г. Новосибирска	151
35. Выставочная деятельность	151
36. Участие в региональных и федеральных конкурсах, награды Института и отдельных ученых	151

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

**Кадровый состав**

На 31 декабря 2012 года в Институте работало 379 человек, из них 134 научных сотрудника, в том числе 1 академик, 29 докторов наук, 92 кандидата наук, 12 без ученой степени. Должностной состав – 1 и.о. директора, 2 зам. директора по науке,

1 ученый секретарь, 14 зав. лабораториями, 4 руководителя тематических групп, 1 зав. отделом, 6 главных научных сотрудников, 12 ведущих, 53 старших, 41 научных, 6 младших научных сотрудников, 12 научных сотрудников без ученой степени, 10 молодых специалистов, 18 аспирантов.

**Дирекция**

И.о. директора Института – проф., д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская

Заместители директора по научной работе:

- д.х.н. В.В. Шелковников,

- д.х.н. А.Я. Тихонов

Ученый секретарь – к.х.н. Д.Г. Мажукин

Заместитель директора по общим вопросам – А.П. Грязнов

Главный инженер – В.А. Гребенщиков

**Ученый Совет**

Багрянская Е.Г.	д.ф.-м.н	и.о. директора института, председатель
Мажукин Д.Г.	к.х.н.	ученый секретарь
Григорьев И.А.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Зибарев А.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Малыхин Е.В.	к.х.н.	руководитель группы
Маматюк В.И.	к.х.н.	заведующий лабораторией
Морозов С.В.	к.х.н.	заведующий лабораторией
Резников В.А.	д.х.н.	ведущий научный сотрудник
Тихонов А.Я.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Ткачев А.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Толстикова Г.А.	академик	руководитель группы, Советник РАН
Тормышев В.М.	к.х.н.	руководитель группы
Чибиряев А.М.	к.х.н.	старший научный сотрудник
Шелковников В.В.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Штейнгарц В.Д.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Шубин В.Г.	д.х.н.	заведующий лабораторией
Заикин П.А.		мл.н.с., председатель Совета молодых ученых

**Секция Ученого Совета**

Волчо К.П.	д.х.н.	главный научный сотрудник
Олейник И.И.	д.х.н.	ведущий научный сотрудник
Салахутдинов Н.Ф.	д.х.н.	заведующий отделом
Толстикова Т.Г.	д.б.н.	заведующая лабораторией
Шульц Э.Э.	д.х.н.	заведующая лабораторией

## **Научно-исследовательские подразделения института и их руководители**

В структуру научных подразделений Института входят 1 отдел, 14 лабораторий и 4 группы:

### Отдел химии природных и биологически активных соединений

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

### Лаборатория лесохимии и природных биологически активных соединений

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

### Лаборатория медицинской химии

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

### Лаборатория фармакологических исследований

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

### Группа советника РАН

Руководитель группы академик Г.А. Толстиков

### Лаборатории и группы

### Лаборатория изучения механизмов органических реакций

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

### Лаборатория азотистых соединений

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

### Лаборатория галоидных соединений

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

### Лаборатория гетероциклических соединений

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

### Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

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

### Лаборатория органических светочувствительных материалов

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

### Лаборатория микроанализа

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

### Лаборатория промежуточных продуктов

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

### Лаборатория терпеновых соединений

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

### Лаборатория физических методов исследования

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

### Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа

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

Группа металлокомплексного катализа  
Руководитель группы - к.х.н. В.М. Тормышев

Группа определения состава и строения органических веществ  
Руководитель группы - к.х.н. И.Ф. Михайлова

Группа функциональных материалов  
Руководитель группы – к.х.н. Е.В. Малыхин

## НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТА

### Основные направления фундаментальных и прикладных исследований, утверждённые Уставом

Институт проводит фундаментальные и прикладные исследования по следующим направлениям:

- ◆ теоретическая химия и развитие методологии органического и неорганического синтеза, новые методы физико-химических исследований;
- ◆ современные проблемы химии материалов, включая наноматериалы;
- ◆ химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения.

В рамках этих направлений в Институте проводятся исследования по различным проектам и программам.

## НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### Лаборатория изучения механизмов органических реакций

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

**Проект V.36.2.4.** «Механизмы электрофильных и нуклеофильных органических реакций. Строение и потенциальные поверхности интермедиатов»

**Пункт 5.** «Синтез пиридилзамещённых аннелированных [1.2.4]триазолов на основе солей N-амино-катионов»

Синтезированы мезитиленсульфонаты 1-амино-катионов. Получены предварительные данные о том, что при взаимодействии мезитиленсульфонатов 1-амино-катионов пиридиния, 2,2'-бипиридиния, 4,4'-бипиридиния и 8-гидроксихинолина с 2-,3-,4-цианопиридинами в основных условиях образуются аннелированные [1.2.4]триазолы, строение которых установлено методами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

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

**Проект 5.1.4.** «Изучение механизмов органических электрофильных реакций»

*«Генерирование долгоживущих карбокатионов фенантренового ряда с этинильными группами»*

Молекулярные перегруппировки с образованием карбокатионов в качестве

интермедиатов широко распространены в органической химии. К настоящему времени накоплен большой материал о миграциях алкильных групп в долгоживущих карбокатионах, данных о миграциях групп с тригональным атомом углерода значительно меньше, а данные о миграциях этинильных групп отсутствуют. Между тем, реакции электрофильного замещения у дигонального атома углерода также относятся к процессам, образующим основу структурно-кинетической теории органических реакций и их изучение является актуальной задачей.

Ранее было установлено, что моделями для изучения внутримолекулярных реакций электрофильного замещения являются долгоживущие 9-R-9,10-диметилфенантрениевые ионы (R = алкил, циклопропил, арил, винил). Катионы этого типа способны претерпевать вырожденные перегруппировки путём 1,2-сдвигов группы R со скоростями, доступными для измерения методом динамического ЯМР. В рамках данного проекта было осуществлено генерирование долгоживущих 9,9-диметил-10-R-этинилфенантрениевых ионов катионов (IIIa-g) дегидратацией соответствующих 9-R-этинил-9-гидрокси-10,10-диметил-9,10-дигидрофенантронов (IIa-g) в сверхкислой среде (схема 1), строение которых было установлено методом ЯМР.

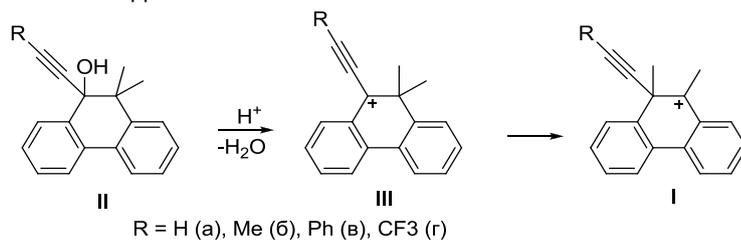


Схема 1

Сигналы изомерных катионов (Ia-в) в спектрах ЯМР обнаружить не удалось. Повышение температуры растворов до  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  не приводит к их появлению. Поскольку 1,2-сдвиги метильной группы в родственных по структуре карбокатионах фенантренового ряда осуществляются с высокой скоростью даже при низких температурах, а квантово-химические расчёты показывают, что энергетический барьер миграции метильной группы в катионах (IIIa-в) не превышает 49 кДж/моль, это, очевидно, означает, что равновесие катионов (Ia-в) и (IIIa-в) практически полностью смещено в сторону последних. Большая стабильность катионов (IIIa-в) по сравнению с (Ia-в) обусловлена, очевидно, участием пи-электронов тройной связи в делокализации положительного заряда (схема 2).

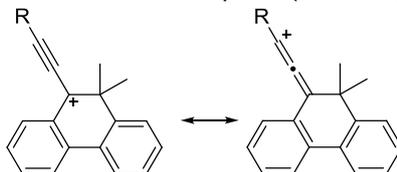
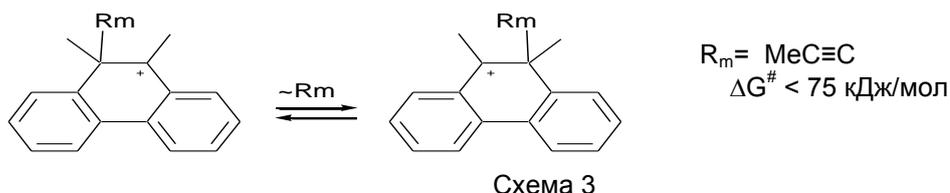


Схема 2

В отличие от этого, долгоживущий катион (IIIg) частично изомеризуется в катион (Iг). Это обусловлено снижением электронодонорного эффекта этинильной группы при переходе от R = H, Me, Ph к R = CF<sub>3</sub>. Процесс изомеризации протекает, очевидно, путём миграции метильной группы. Равновесное соотношение (Iг):(IIIг) = 1.8 при  $83\text{ }^{\circ}\text{C}$ , оно уменьшается до 1.3 при повышении температуры раствора до  $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ранее было установлено, что в равновесной смеси 9,9-диметил-10-R- и 9-R-9,10-диметилфенантрениевых ионов (R = CMe=CH<sub>2</sub>, *цис*-CMe=CHMe, *транс*-CMe=CHMe) преобладают последние, а в случае R=CH=CH<sub>2</sub> изомерные карбокатионы сопоставимы по устойчивости. Причиной наблюдаемых различий в составе равновесных смесей катионов с этинильными и этенильными группами является, вероятно, то, что в 9,9-диметил-10-R-фенантрениевых ионах (R = CH=CH<sub>2</sub>, CMe=CH<sub>2</sub>, *цис*-CMe=CHMe, *транс*-CMe=CHMe) этенильные группы из-за пространственных препятствий выведены из плоскости фенантренового остова и в результате этого их электронодонорный эффект ослаблен; в отличие от этого, в случае этинильных групп пространственные препятствия отсутствуют, и участие

этих групп в делокализации положительного заряда обеспечивает большую стабильность катионов (IIIa-в) по сравнению с изомерными ионами (Ia-в). Результаты квантово-химических расчётов методом функционала плотности согласуются с полученными экспериментальными данными о резком преобладании катионов (IIIa-в) в равновесной смеси с ионами (Ia-в): разность энергий равна 28.4, 44.8 и 61.8 кДж/моль соответственно. Что касается катионов с трифторметилэтинильной группой, то, как можно заключить из сопоставления экспериментальных данных о равновесии катионов (IIIг) и (Iг) с расчётными, последние завышают относительную устойчивость катиона (IIIг) (разность энергий равна 20.9 кДж/моль). Методом ЯМР был оценён энергетический барьер миграции метилэтинильной группы в 9-метилэтинил-9,10-диметилфенантроениевом катионе (Iб) – реакции внутримолекулярного электрофильного замещения у диагонального атома углерода (схема 3).



**Грант РФФИ № 11-03-00205-а «Катионные комплексы N-центрированных электрофилов с гетероциклическими соединениями»**

Генерированы и изучены методом ЯМР нитрозониевые комплексы 4,4',4''-три-(*трет*-бутил)-2,2':6,2-терпиридина, 2,2'-бипиридина и 2,11-дитио-5,6,8,9-тетраметил[3,2]-1,4-циклофана.

Методом RI-MP2/L1 изучены нитрозониевые комплексы аденина, цитозина и гуанина. Найдено, что для различных таутомерных форм аденина, цитозина и гуанина энергетически наиболее выгодными являются π-комплексы с координацией катиона NO<sup>+</sup> по атомам азота или кислорода.

Синтезированы нитрениевые и биснитрениевые комплексы аденина, 2,2'- и 4,4'-бипиридила. На примере димезитилсульфонатов 1,1'-диамино-2,2'-бипиридиния и 1,1'-диамино-4,4'-бипиридиния проведено первое рентгеноструктурное исследование солей N,N'-диамино-дикатионов.

Взаимодействием мезитилсульфонатов 1-амино-2,2'-бипиридиния и 1-амино-4,4'-бипиридиния с цианопиридинами в щелочных условиях получены различные пиридилзамещенные 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиридины.

Реакции димезитилсульфонатов 1,1'-диамино-4,4'-бипиридиния с замещенными ацетиленами приводят к соответствующим бис-пиразоло[1,5-а]пиридинам. Осуществлена «нитрениево-ионная» трансформация лекарственных веществ - пиридостигмин бромида и пралидоксим хлорида, с заменой в них метильной группы на изостерную ей группу NH<sub>2</sub>.

**Лаборатория азотистых соединений**

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

**Проект V.36.6.8.** «Разработка методов синтеза гетероатомных органических веществ для биомедицинских исследований и создания новых материалов»

**Пункт 1.** «Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов из алкенилнитронов – производных 2H и 4H-имидазол-N-оксида по реакции внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения»

Для синтеза нитроксильных радикалов имидазолинового ряда **R6-R9**, содержащих спироциклический фрагмент, в качестве исходного соединения были выбраны 2H-

имидазол-1-оксиды **1a-d** (схема 1). Взаимодействие их с реактивом Гриньяра, полученного из 5-бром-пентена-1 приводит к образованию малоустойчивых гидросиламинов, окисление которых в режиме «one pot» приводит к нитронам **2a-d** (общий выход ~ 90%) обладающими подходящей для реакции внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения структурой. При выдерживании нитронов **2a-d** в условиях микроволнового излучения в толуоле при температуре +170°C практически полная конверсия достигается за 60 минут. После очистки, изоксазолидины **3a-d** были выделены с выходами 75-85%. Следует отметить, что превращение **2a-d** в **3a-d** является, по всей вероятности, обратимым, т.к. при нагревании чистых образцов циклоаддуктов через некоторое время наблюдается образование нитронов **2a-d** (контроль по ТСХ). Проведение этого превращения в «классических условиях» (выдерживание при +110°C) существенно увеличивает время реакции (около 10 часов) и уменьшает выход целевого продукта (около 60%).

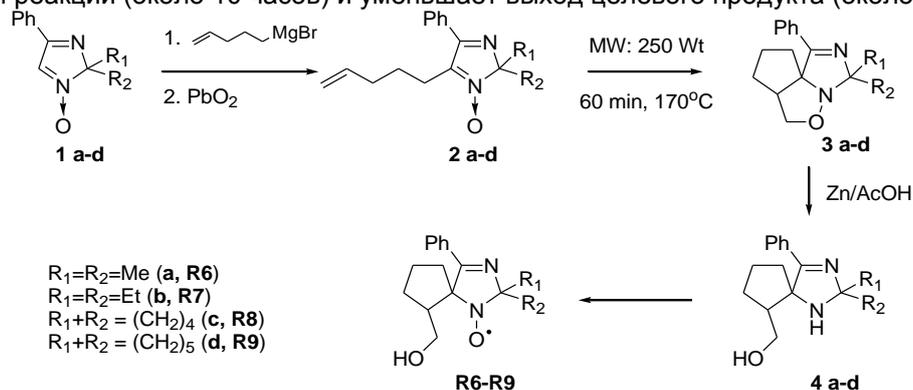


Схема 1

Использование м-хлорнадбензойной кислоты для раскрытия изоксазолидиновых циклов в производных имидазолина во многих случаях не приводит к желаемому результату – реакция проходит с образованием трудноразделимых смесей. Для получения аминоспиртов **4a-d** был успешно применён восстановительный метод раскрытия азот-кислородной связи, заключающийся в использовании системы Zn/AcOH. Выход аминоспиртов **4a-d** составил 85-95%. Дальнейшее окисление с помощью м-хлорнадбензойной кислоты привело к нитроксильным радикалам **R6-R9**. Аналогичным образом, из 4H-имидазол-3-оксида **5** через последовательность присоединения реактива Гриньяра – окисление в алкенилнитрон – внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение – раскрытие изоксазолидинового цикла был получен аминоспирт **10** с суммарным выходом около 60%. Последующее окисление гладко приводит к нитроксильному радикалу **R10** с высоким выходом (схема 1a).

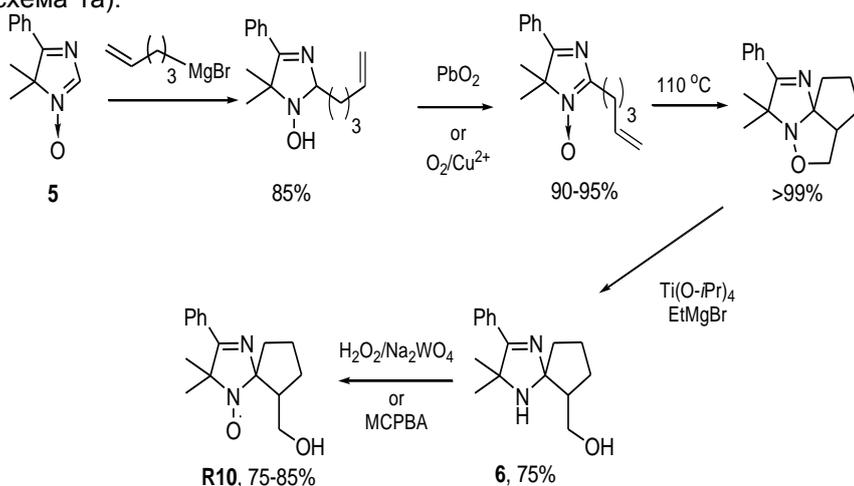


Схема 1a

Таким образом, продемонстрирован синтетический потенциал использования реакции внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов.

**Пункт 2.** «Разработка методов синтеза нитроксильных радикалов пирролинового и пирролидинового ряда со спироциклическими фрагментами у альфа-атомов углерода нитроксильной группы»

Разработаны методы синтеза нитроксильных радикалов (НР) ряда 7-ази-спиро[5.1.5.2]пентадекана и 7-азидиспиро[5.1.5.2]пентадецена-14, в том числе тиол-специфичной метантиосульфатной спиновой метки **7**, пригодной для адресного введения нитроксильной метки в белковые молекулы. Изучено влияние спироциклических фрагментов на химические свойства и спектральные характеристики НР. Полученные температурные зависимости параметров электронной спиновой релаксации показывают, что такие НР радикалы пригодны для определения межспиновых расстояний методом PELDOR при температурах 80–120 К. Более того, полученные нитроксильные радикалы показали значительно большую устойчивость к восстановлению аскорбиновой кислотой по сравнению со спироциклогексан-замещёнными нитроксильными радикалами пиперидинового ряда и скорости их восстановления оказались в 1.3-3.14 раза ниже по сравнению с аналогичными НР с четырьмя метильными группами в окружении радикального центра (схема 2).

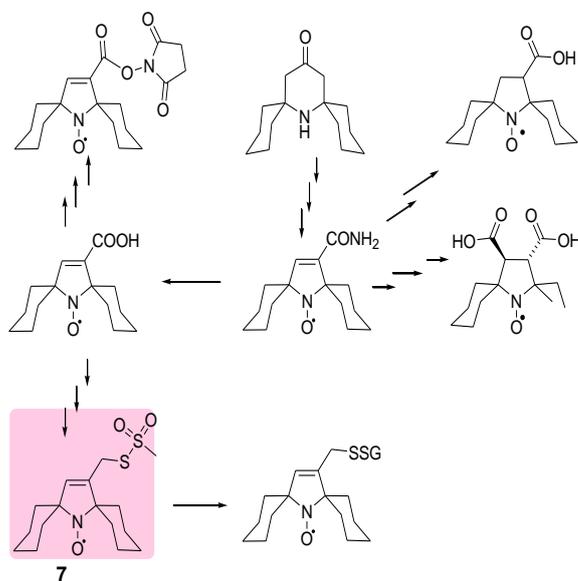
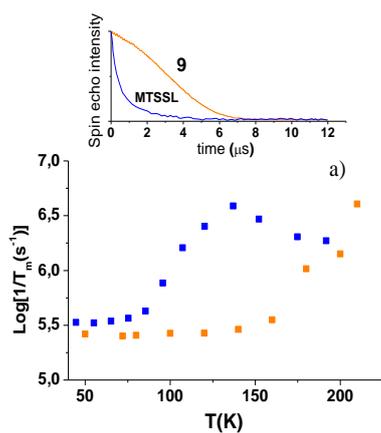


Схема 2



**Пункт 3.** «Синтез и исследование новых алкоксиаминов - регуляторов радикальной полимеризации виниловых мономеров»

Алкоксиамины, полученные на основе нитроксильных радикалов, находят применение в изучении контролируемой радикальной полимеризации. Для проведения подобных исследований были получены алкоксиамины **8b-d** и **9** (схема 3), которые были переданы в МТЦ СО РАН для дальнейших исследований.

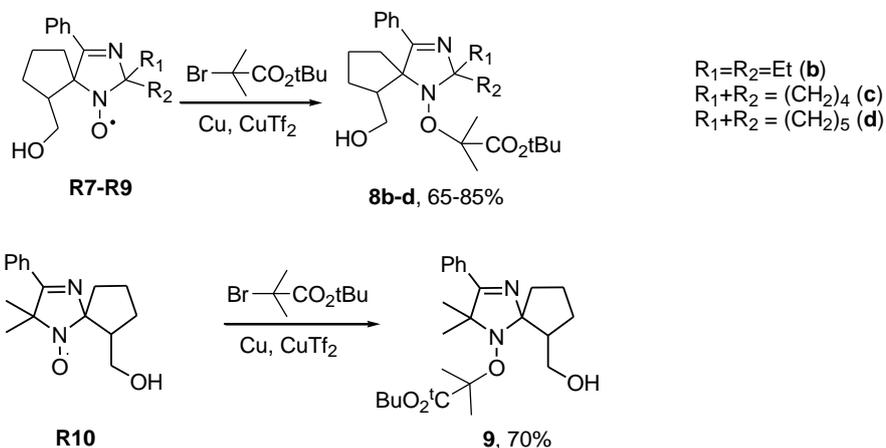


Схема 3

Условиями успешного протекания радикальной контролируемой полимеризации являются оптимальные значения констант скорости обратимой диссоциации алкоксиаминов и отсутствие побочных реакций необратимого обрыва цепи. К последним относится реакция переноса атома водорода, которая протекает при полимеризации производных метилметакрилата. Существует два механизма этой реакции – внутримолекулярный и радикальный.

Нами изучен гомолиз ряда алкоксиаминов на основе пространственно затрудненных нитроксидов в различных условиях: в присутствии донора атомов водорода и в чистом растворе методом ЯМР. Данный подход позволяет измерить константу скорости гомолиза алкоксиаминов и определить механизм реакции переноса атома водорода. Показано, что вклад реакции переноса атома водорода для изучаемых алкоксиаминов не превышает 2%, что позволяет потенциально использовать их для РКП метакриловых мономеров.

Анализ продуктов термолиза **R7** в присутствии избытка тиофенола показывает, что основной процесс – гомолиз связи С-О. Побочной реакции переноса атома водорода по внутримолекулярному механизму нет.

Анализ продуктов термолиза в отсутствие тиофенола показывает, что основной реакцией является обратимый гомолиз связи С-О. Вклад реакции переноса атома водорода по радикальному механизму – 1,3 %, что позволяет потенциально их использовать для РКП метакриловых мономеров.

Методом диаграмм Фишера исследовано потенциальное применение алкоксиаминов на их основе в качестве инициаторов полимеризации стирола, т-Бу-акрилата и метил-метакрилата. Анализ констант скорости гомолиза алкоксиамина показывает, что он может быть применен для полимеризации MMA при 90 °С. Без учета побочных реакций предсказывается контролируемый режим полимеризации. Проведена контролируемая полимеризация MMA, инициированная одним из изучаемых алкоксиаминов. Показан контролируемый режим до конверсии 55%. Полученный макроалкоксиамин использован для инициирования полимеризации стирола. Таким образом, доказан «живой» характер полимеризации и получен блок-сополимер полистирол-бета-метилметакрилат (рис. 1).

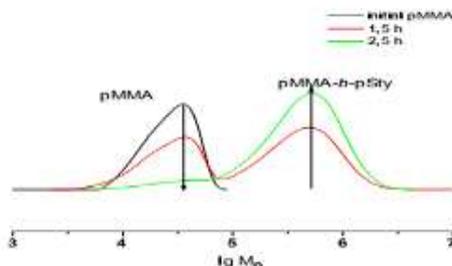


Рис.1. Результаты ГПХ анализа реакционной смеси при иницировании полимеризации стирола высокомолекулярным алкоксиамином на основе полиММА.

**Пункт 4.** «Разработка новых типов биологически активных соединений на основе природных соединений с ярко выраженной биологической активностью, таких как алкалоиды, терпеноиды, полисахариды, флавоноиды и др., в результате присоединения к ним нитроксильных радикалов разных типов»

Взаимодействием хлорангирида бетулоновой кислоты (**11**) с 4-амино-2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-1-оксидом (**12**), 3-амино-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксидом (**13**) и 3-аминаметил-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксидом (**14**) синтезированы соответствующие тритерпеновые амиды (схема 4).

Получены данные о цитотоксической активности синтезированных производных бетулоновой кислоты на моделях опухолевых клеток СЕМ-13, U-937 и МТ-4.  $CCID_{50}$  (доза, ингибирующая жизнеспособность опухолевых клеток на 50%) для наиболее активного соединения – N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1-оксила (**15**) составляет 5.7-33.1 мкМ.

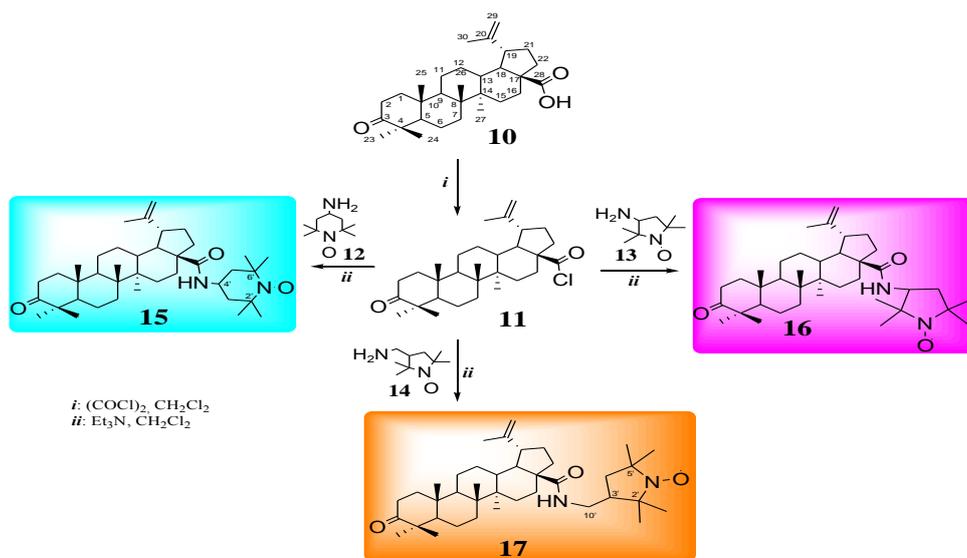


Схема 4

При взаимодействии 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновой кислоты (тролокса) с аминами (**12-14**) получены соответствующие спин-меченые амиды (схема 5). Полученные соединения обладают антиоксидантным потенциалом и перспективны для биомедицинских исследований методами магнито-резонансной томографии (МРТ).

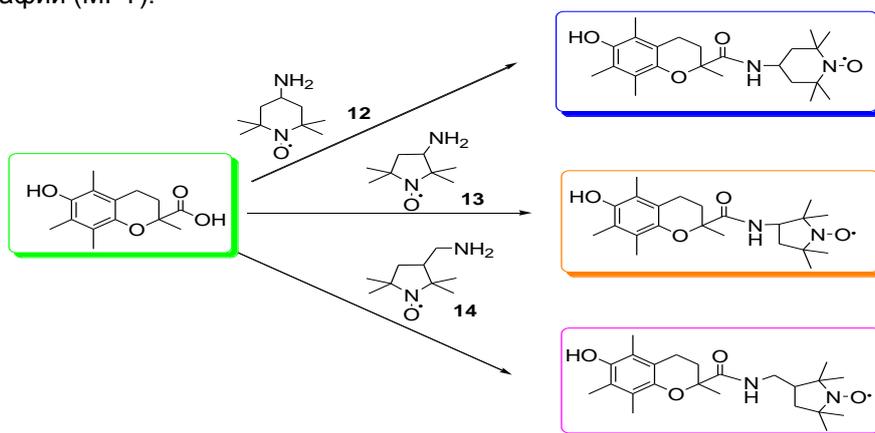


Схема 5

**Пункт 5.** «Синтез полифункциональных производных на основе биологически активных природных соединений с введением в молекулу бисфосфонатного фрагмента с целью усиления или изменения имеющейся биологической активности»

Синтезированы новые бисфосфоновые конъюгаты на основе фолиевой кислоты, Тролокса, бетулоновой и бетулиновой кислот. Для модификации этих соединений использовался бисфосфонатный структурный синтетический блок – диэтиловый эфир [1-(2-амино-этиламино)-1-(диэтилфосфорил)-этил]-фосфоновой кислоты (схема 6).

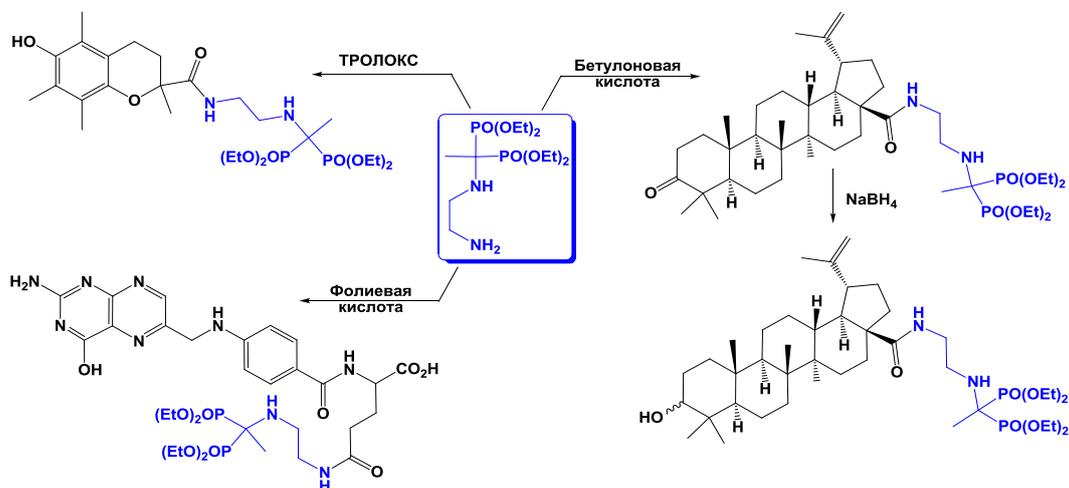


Схема 6

**Пункт 6.** «Молекулярный дизайн и синтез производных бисфосфонатов с целью получения новых потенциально биологически активных препаратов для профилактики и лечения атеросклероза и онкологических заболеваний»

Взаимодействием избытка этилформиата с этилендиамином или пиперазином с последующим фосфорилированием триэтилфосфитом в присутствии хлорокиси фосфора синтезированы новые симметричные бисфосфонаты (тетрафосфонаты) (схема 7).

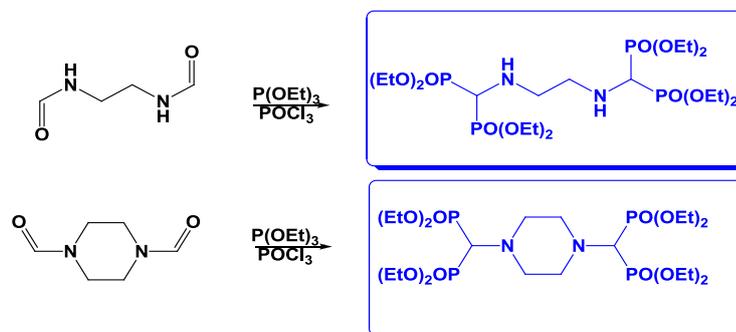


Схема 7

**Пункт 7.** «Молекулярный дизайн и синтез флуоресцентных спиновых ловушек на основе 4,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксида»

Синтезирован ряд альдонитронов, производных пирролин-1-оксида, обладающих флуоресцентными фрагментами. В качестве стартового соединения использовался 2,4,4-триметилпирролин-1-оксид (**18**) Взаимодействие данного соединения с рядом ароматических альдегидов (**19a-g**), обладающих флуоресцентным фрагментом, в присутствии метилата натрия приводит к образованию продуктов (**20a-g**) по типу кротоновой конденсации. Полученные соединения могут быть трансформированы в

целевые альдонитроны двумя способами. Первый способ состоит во взаимодействии соединений (**20а-в**) с метиллитием с последующим окислением образующихся гидроксиламинов (**21а-в**) двуокисью марганца в альдонитроны (**22а-в**). Второй способ заключается в восстановлении двойной связи в продуктах конденсации, при этом образуются нитроны (**23а-б**), в качестве минорных продуктов образуются продукты дезоксигенирования – пирролины (**24а-б**). Дальнейшее взаимодействие нитронов (**23а-б**) с метилмагниййодидом и последующее окисление промежуточных гидроксиламинов приводит к образованию альдонитронов (**25а-б**). Стоит отметить, что полученные альдонитроны (**22а-б**) и (**25а-б**) отличаются максимумом поглощения и эмиссии (схема 8).

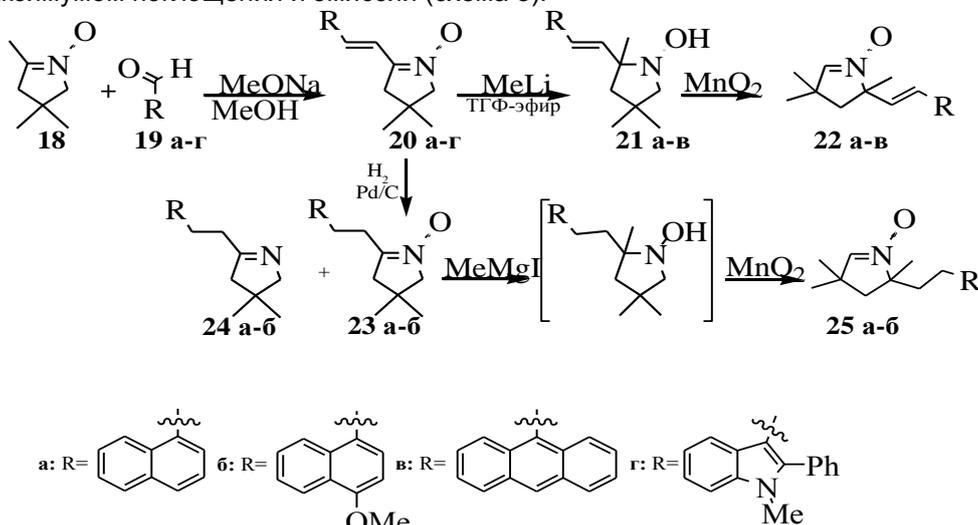


Схема 8

**Пункт 8.** «Синтез сопряженных полимеров на основе 4-арил-4Н-1,2,4-триазола»

Разработаны способы получения новых акцепторных мономеров на основе 1,2,4-Н-триазола (I), хиноксалина(II, III) и тиено[3,4-б]пиразина (IV), перспективных материалов для молекулярной электроники. Структура полимеров позволяет применять их в качестве активного слоя в солнечных элементах на гетеропереходах. Синтез полимеров осуществлялся полимеризацией Сузуки из соответствующих арилдигалогенидов и арилдиборных кислот. В настоящий момент изучаются физико-химические свойства полученных полимеров (GPC, циклическая вольтамперометрия, спектры в видимом диапазоне и в УФ, спектры флуоресценции и др., рис. 2).

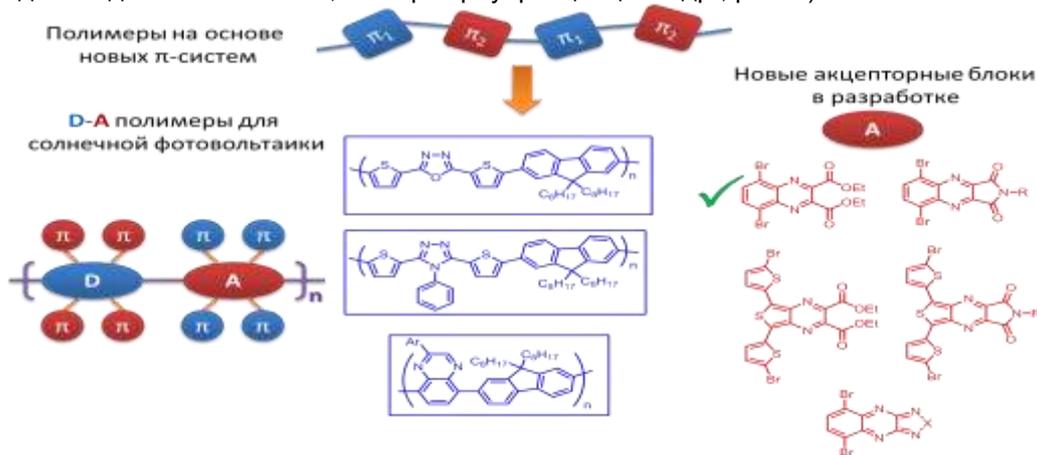


Рис.2

На основе тиено[3,4-б]пиразина разработан D-A краситель с перспективой применения его в качестве сенсбилизирующего красителя для солнечных ячеек Гретцеля.

Наличие в молекуле двух карбоксильных групп позволяет красителю надежно связываться с поверхностью  $\text{TiO}_2$ , что обеспечит высокую эффективность инжекции электронов в зону проводимости диоксида титана. Успешно проведена модификация базового тиено[3,4-*b*]пиразина для дальнейшего расширения  $\pi$ -системы красителя с целью увеличения эффективности светопоглощения (рис. 3).

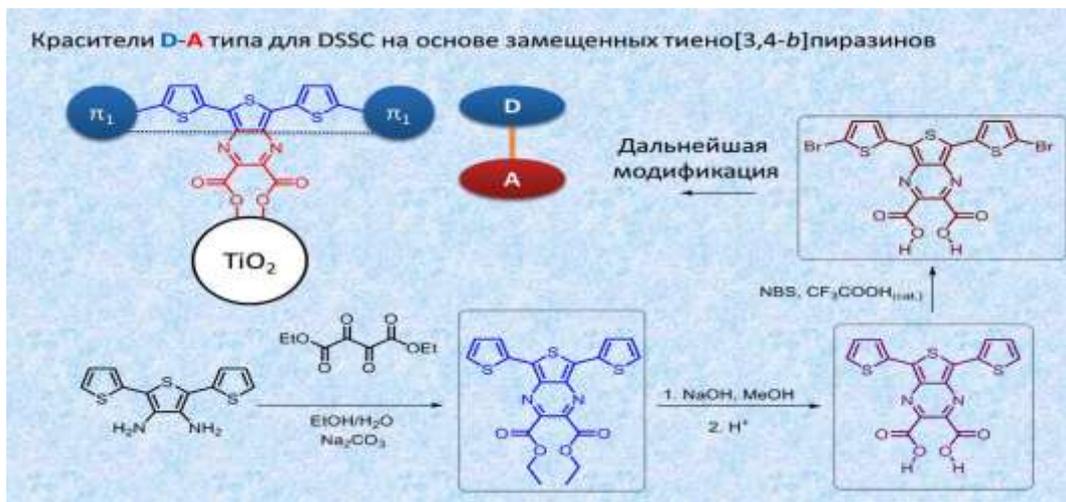


Рис. 3

**Пункт 9.** «Разработка и синтез флуоресцентных дендримеров на основе замещенного перилендиимида»

Впервые разработана методика алкилирования периленгидроксамовой кислоты (схема 9).

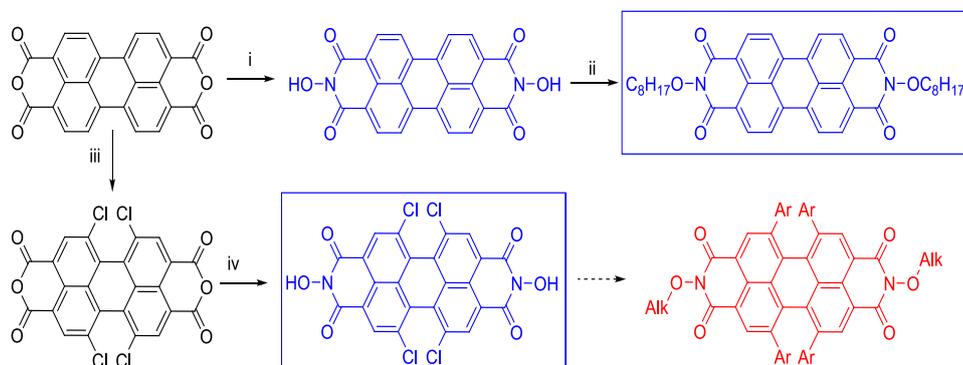


Схема 9

**Пункт 10.** «Изучение влияния электроноакцепторных заместителей в производных 2,4-диарил-2,5-дигидроимидазол- $N(N')$ -оксида(ов) на устойчивость и электрохимические характеристики «гибридных» феноксил-нитроксильных радикалов»

С целью синтеза новых производных 2,4-диарил-2,5-дигидроимидазол- $N(N')$ -оксида, содержащих несколько электроноакцепторных заместителей, проводилась работа по подбору условий и оптимизации методов получения исходных ароматических моно и полиальдегидов, имеющих заместители в *орто*- и *пара*- положениях

относительно формильной группы, необходимых для конденсации с набором 1,2-гидроксиламинокетонов (рис. 4).

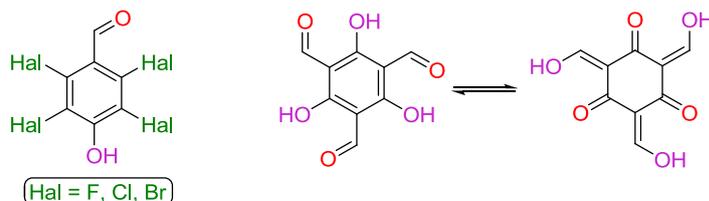


Рис. 4

**Пункт 11.** «Разработка методологии получения бирадикалов ряда 2-имидазолина, содержащих различные мезогенные заместители в гетероциклических ядрах. Препаративный синтез модельных нитроксидов ряда 3-имидазолина, содержащих метокси группы в ароматических остатках молекулы с целью изучения упорядочивания слоев в кристаллической фазе. Синтез спироциклических радикалов, имеющих циклогексановый линкер, разделяющий парамагнитный фрагмент и мезогенный остаток»

Получен модельный НР 3-имидазолина, содержащий пара-метоксиарильные заместители у атомов С-2 и С-4 гетероцикла и на основании его РСА сделан вывод о существовании данного класса НР в bent-core (бананообразной) конформации (схема 10, рис. 4).

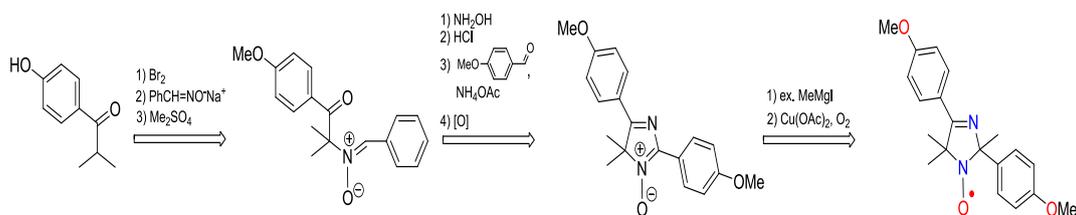


Схема 10



Рис.4. Молекулярная структура модельного НР в двух проекциях

С целью установления возможности существования спироциклических НР в стержнеобразном виде (calamitic type) проведен конформационный анализ модельных диастереомерных молекул **A** и **B** с помощью программы MORAC 2009, методом MNDO/PM6. Из полученных данных следует, что молекула спиросоединения **A** имеет Z-образную форму, в то время как его структурный изомер **B** наилучшим образом удовлетворяет требованиям стержнеобразной молекулы, из чего можно предположить, что линкер циклогексанового типа может рассматриваться как перспективный «строительный блок» в дизайне органических парамагнитных жидких кристаллов (рис. 5).

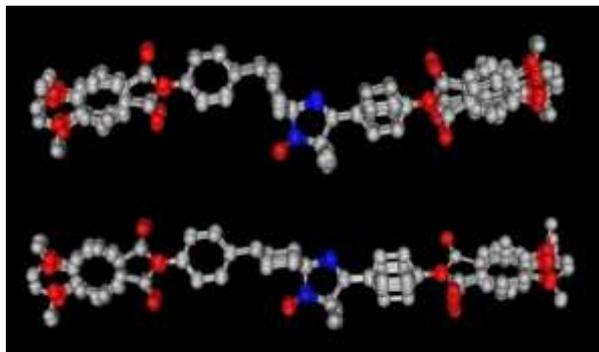
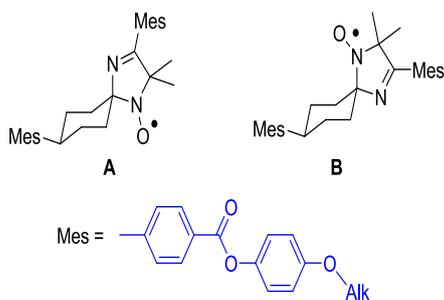


Рис. 5. Конформационный анализ молекул **A** (сверху), **B** (внизу) (Alk = CH<sub>3</sub>)

Конденсацией 4-(4-гидроксифенил)циклогексанола с различными 1,2-гидроксиламинокетонами (1,2-ГАК), в насыщенном аммиаке метаноле при комнатной температуре были получены в индивидуальном виде спироциклические 3-имидазолины с высокими выходами. Анализ данных спектроскопии ЯМР с привлечением NOESY и ROESY спектров, записанных для имидазолина (R=H) и данных квантово-химического конформационного анализа обоих возможных стереоизомеров этого соединения, позволил идентифицировать это соединение как *транс*-изомер (структура **A**). По аналогии можно предположить, что и остальные полученные 3-имидазолины также являются *ее-транс*-изомерами. Окисление имидазолинов с последующим ацилированием хлорангидами 4-алкилоксибензойных кислот привело к целевым НР. При термическом исследовании образцов НР показано, что эндотермические пики на ДСК-кривой соответствуют переходам полиморфных форм, но не являются различными мезофазами жидких кристаллов, что, по-видимому, обусловлено геометрией молекул НР, заметно отличающейся от стержнеобразного типа (rod-like) (схема 11).

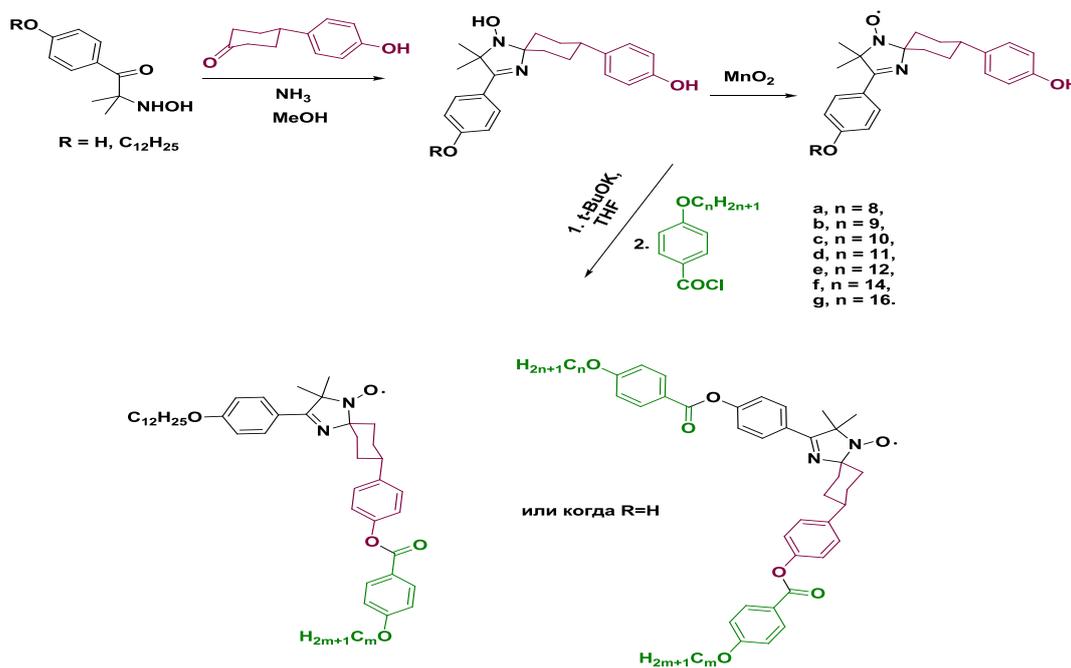
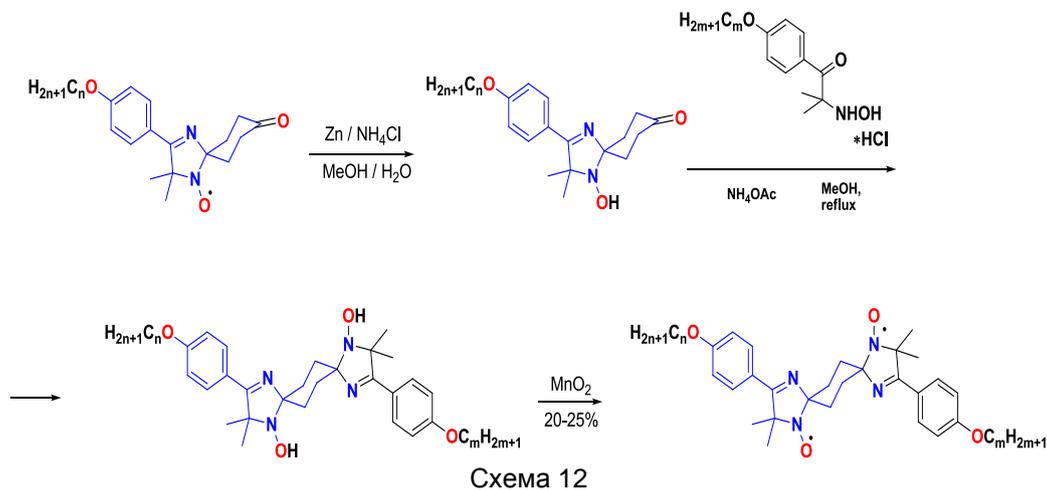


Схема 11

Для синтеза бирадикалов 3-имидазолина, разделенных циклогексановым линкером, были использованы полученные в 2011 г. спироциклические НР, содержащие кетонный фрагмент (схема 12).



### Междисциплинарный интеграционный проект СО РАН № 129

«Комплексные исследования состояния мягких сред в электромагнитных полях, направленные на создание высокоэффективных преобразователей энергии нового поколения»

**Пункт 1.** «Квантово-химические расчеты геометрии молекул на основе полиароматических (перилен, пирен и др.) и гетероароматических аннулированных π-линкерах (дитиокарбазола, тиадиазолохиноксалина и др.) с мезогенными группами, либо длинноцепочечных одномерных сопряженных молекул, основанных на перечисленных π-линкерах»

Квантово-химические расчеты геометрии молекул на основе полиароматических и гетероароматических аннелированных π-линкеров либо длинноцепочечных одномерных сопряженных молекул проводились с использованием пакета программ GAUSSIAN 03. Для оптимизации геометрии был применен метод функционала плотности DFT B3LYP в базе функций 6-31G\*(d,p).

Используя полученные данные, разработаны амбиполярные молекулы, сочетающие в себе как электрон-донорные, так и электрон-акцепторные группы. В качестве основы были взяты производные бензо[с][1,2,5] тиадиазола и хиноксалина.

На рис. 6 а, б представлены выбранные на основании расчетов структуры и уровни энергии орбиталей HOMO и LUMO.

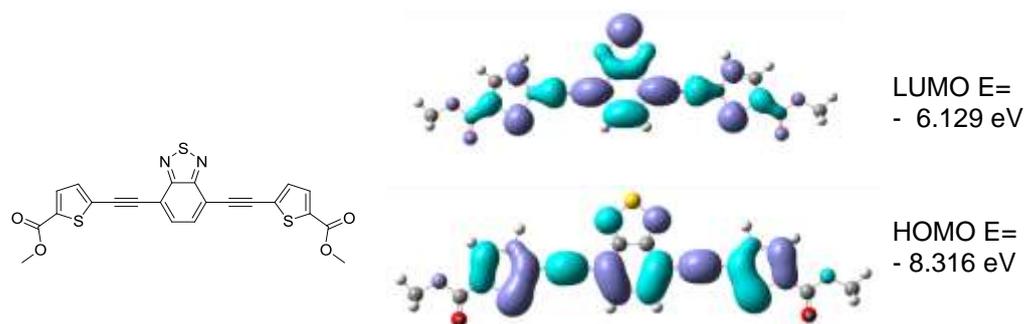


Рис. 6 а

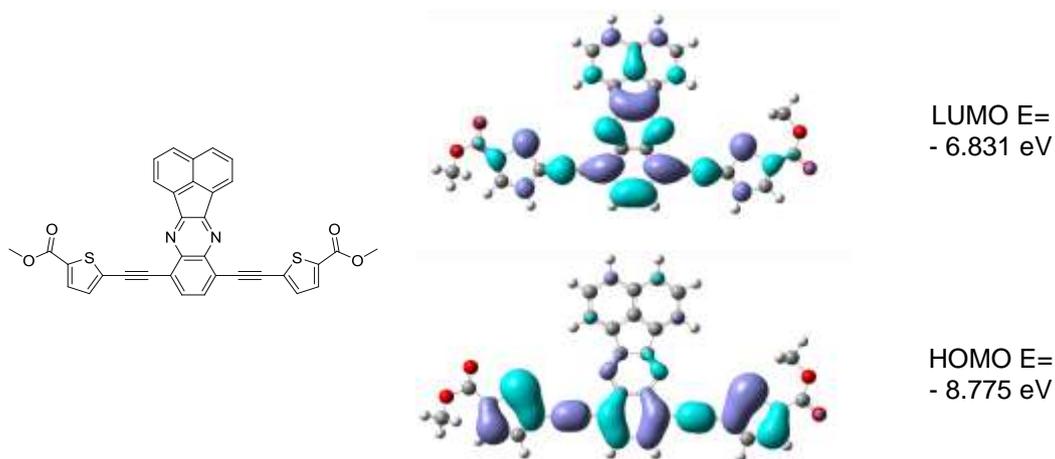


Рис. 6 b

**Интеграционный проект СО РАН, выполненный совместно со сторонними организациями № 1.** «Синтез функциональных нитроксилов, ориентированный на создание новых магнитноактивных веществ и материалов»

**Пункт:** «Получение и исследование магнитоактивных свойств новых типов нитроксильных радикалов с парамагнитным остовом 3- и 2-имидазолина», «Молекулярный дизайн, синтез и свойства новых Red/Ox систем на основе нитроксильных радикалов» ( **ГрантРФФИ №12-03-31330 мол\_a**)

Синтезирована серия новых симметричных и несимметричных 1,2-бис-(4*H*-имидазол-5-ил)-дiazен-3,3'-диоксидов (схема 13), в том числе содержащих мезогенные (п-алкокси(C<sub>10</sub> и C<sub>12</sub>) фенильные заместители в положении 2 гетероцикла). Одно из полученных соединений демонстрирует обратимый переход в жидкокристаллическую фазу в диапазоне температур 79-100 °С. Образцы переданы для исследования магнитооптических и магнитоэлектрических свойств.

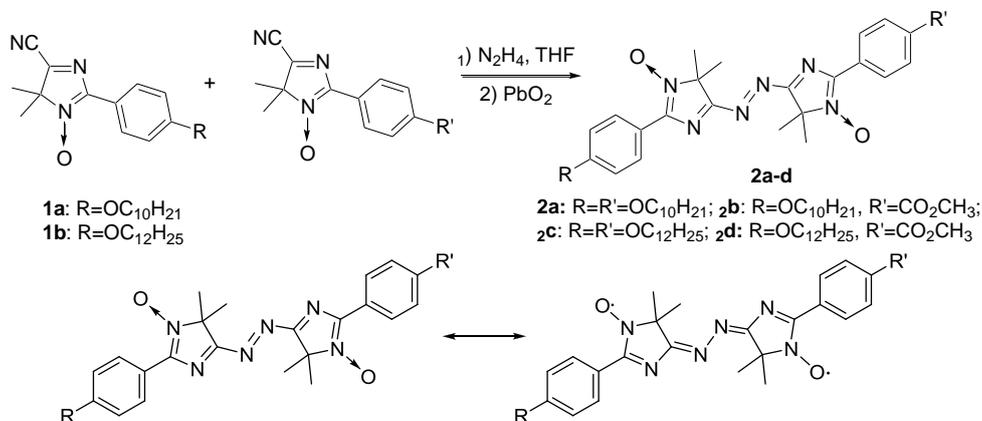


Схема 13

Получены и изучены (ИК, УФ, РСА, ЭПР) нитронилнитроксильные радикалы (ННР), содержащие в своем составе *N*-винилимидазол и *N*-винилбензимидазольные структурные блоки, а также различные заряженные группы. Первые соединения перспективны, как мономеры для получения Ox/Red полимеров, т.к. содержат в своем составе *N*-винильную группу. Вторые перспективны, как новые магнитные материалы, так и как Ox/Red системы для DSSC (Dye sensitized solar cells).

Однако полимеризация самих радикалов приводит к необратимому превращению их в иминонитроксильные радикалы, а дальнейшее проведение полимеризации или повышение температуры ведет к разложению мономеров. Разработаны способы получения различных НР с заряженными группами (алкил пиридилий, COO-X<sup>+</sup> и др.).

Синтезированы трис- и тетраадикалы представленные на рис 7. – первые представители ННР, сочетающие в молекуле полупроводящие свойства и высокоспиновые состояния.

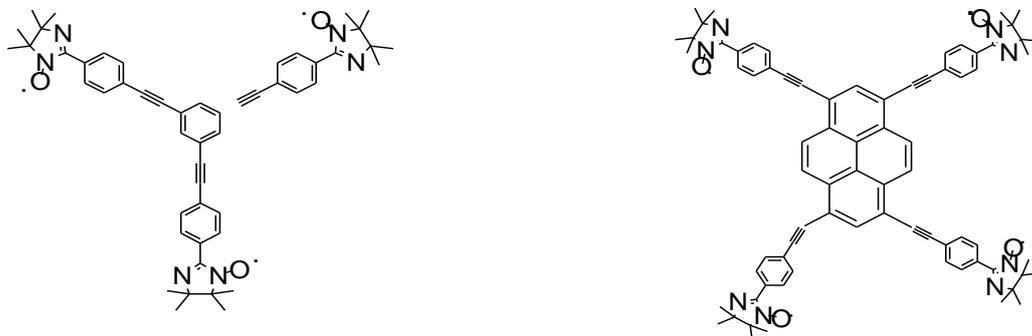


Рис. 7

### Интеграционный проект СО РАН, выполненный совместно со сторонними организациями № 52. «Онкогенез глиом и репарация мозга человека»

**Пункт:** «Оценка противоопухолевой активности водорастворимых нитроксильных радикалов различных классов, в отношении злокачественных глиом головного мозга (ЗГГМ)»

Проведен анализ литературных данных и подготовлена рукопись обзора по синтезу и применению спин-меченых биологически активных соединений. Проанализировано более 150 литературных источников.

На основании анализа литературных данных предложена стратегия по синтезу и использованию новых спиновых зондов для диагностики и терапии глиом.

### Грант РФФИ 11-03-92107-ЯФ\_а

*«Разработка новых органических жидкокристаллических нитроксильных радикалов, проявляющих сильные магнитные взаимодействия при высоких температурах»*

Реализованы два многостадийных синтетических подхода, позволившие получить широкий набор нитроксильных радикалов (НР) 3-имидазолина, содержащих в своем составе мезогенные группировки во 2-ом и 4-ом положении гетероцикла. Также был получен модельный НР 3-имидазолина, содержащий пара-метоксиарильные заместители у атомов С-2 и С-4 гетероцикла и на основании его РСА сделан вывод о существовании данного класса НР в bent-core (бананаобразной) конформации.

Реакцией 4-замещенных производных циклогексанона с рядом арилзамещенных 1,2-гидроксиламинокетонс впервые получены спироциклические НР 3-имидазолина, содержащие трансформируемую функциональную группу (гидроксильную или пара-гидроксифенильную) в алифатическом фрагменте. На основе указанных НР синтезирован ряд парамагнитных молекул, содержащих две одинаковые или различные мезогенные группировки в положениях С-4 гетероцикла и циклогексанового кольца.

Все полученные НР 3-имидазолина изучены методами дифференциальной сканирующей калориметрии и поляризационной оптической микроскопии. Показано, что эндотермические пики на ДСК-кривой соответствуют переходам полиморфных форм, но не являются различными мезофазами жидких кристаллов, что, по-

видимому, обусловлено геометрией молекул НР, заметно отличающейся от стержнеобразного типа (rod-like).

Найдены условия и разработана схема получения бирадикалов 3-имидазолина, парамагнитные ядра в которых разделены между собой жестким циклогексановым линкером.

Конденсацией 1,2-гидроксиламинокетонов с ароматическим альдегидом, содержащим стерически затрудненную фенольную группировку и последующим двухстадийным окислением интермедатов был получен неизвестный ранее тип стабильных «гибридных» феноксил-нитроксильных радикалов ряда имидазола, обладающих выдающейся термодинамической стабильностью. Установлено, что в твердом состоянии им присущи характеристики феноксильных радикалов, в то время как в растворе они ведут себя как нитроксиды.

Окисление гидразоимидазолов, полученных взаимодействием 5-циано-4Н-имидазол-3-оксидов с гидразином привело к аза-бис(имидазол-N-оксидам), существующим в твердом состоянии в форме парамагнитных бирадикалов с сильным обменным взаимодействием. Реализован "one-pot" метод реакции кросс-сочетания с гидразином двух нитрилов различного строения, позволивший получить несимметричные органические парамагнетики с двумя мезогенными группами.

### **Грант РФФИ 12-03-00718\_a**

*«Разработка специфически адресованных нитроксильных радикалов и гидроксиламинов для исследования окислительного стресса и регуляции окислительно-восстановительного статуса»*

Проведено систематическое исследование взаимосвязи строения, окислительно-восстановительных свойств и антиоксидантной активности нитроксильных радикалов (НР). В частности, синтезирован ряд новых НР, с объёмными заместителями или спироциклическими фрагментами в окружении радикального центра, в том числе серия НР пирролинового и пирролидинового рядов со спироциклогексановыми фрагментами в положениях 2 и 5 гетероцикла. Для большого количества новых и полученных ранее НР различных типов изучена реакция с аскорбиновой кислотой и определены константы скорости прямой и обратной реакций. Проведено электрохимическое исследование окислительно-восстановительных свойств НР имидазолинового и имидазолидинового рядов с различным количеством метильных и этильных групп в окружении радикального центра, а также исследовано равновесие в системе НР - 1-гидрокси-3-карбокситетраметилпирролидин-[15N] для НР имидазолинового и имидазолидинового рядов. Полученные данные позволяют сделать вывод, что на окислительно-восстановительные свойства НР влияют и электронный характер заместителей, и пространственные требования ближайшего окружения нитроксильного фрагмента. Повышение устойчивости НР к восстановлению при увеличении объёма заместителей в окружении радикального центра чётко наблюдается во всех рядах, причём эффект от введения четырёх объёмных алкильных заместителей в окружение радикального центра может значительно превосходить электронные эффекты заместителей. В условиях химического равновесия увеличение размеров заместителей в положениях 2 и 5 также уменьшает окислительные свойства радикалов и смещает химическое равновесие в сторону исходного нитроксильного радикала. Исследованы реакции НР с супероксидным радикалом и установлено, что в модельной системе НР пиперидинового ряда в 5-7 раз эффективнее, чем пирролидинового НР. При этом объём заместителей в ближайшем окружении нитроксильной группы мало влияет на скорость реакции.

Проведено исследование влияния различных функциональных групп на способность НР накапливаться в клетках. Синтезирован большой набор новых НР, содержащих функциональные группы, потенциально способствующие накоплению внутри клеток, в том числе НР, содержащих фрагменты трифенилфосфониевых

солей, аминов, ацетоксиметилловых эфиров карбоновых кислот, природных и биологически активных соединений. Показано, что фрагменты трифенилфосфониевых солей, аминов, ацетоксиметилловых эфиров карбоновых кислот способствуют абсорбции НР клетками. Наиболее эффективно абсорбируются бис-ацетоксиметилловые эфиры дикарбоновых кислот, при этом происходит накопление продуктов полного гидролиза сложноэфирных групп в митохондриях.

Проведено изучение цитотоксичности серии НР для клеток различных типов, в том числе нормальных человеческих клеток и клеток различных опухолей. Найдены НР, обладающие избирательной токсичностью в отношении опухолевых клеток. Обнаружено, что НР пирролидинового ряда, содержащие фрагменты липофильных катионов или ацетоксиметилловых эфиров карбоновых кислот обладают антигипертензивной активностью.

### Лаборатория гетероциклических соединений

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

**Проект V.36.6.8.** «Разработка методов синтеза гетероатомных органических веществ для биомедицинских исследований и создания новых материалов»

**Пункт 18.** «Получение новой группы гетероспиновых,  $S1 = 1/2$  и  $S2 = 1/2$ , молекулярных парамагнетиков – 1,2,5-халькогенадиазолидилов бис(арен)-хромония»

Восстановлением [1,2,5]тиадиазоло[3,4-с][1,2,5]тиадиазола и [1,2,5]тиадиазоло[3,4-с]пиазина бис(толуол)хромом получены и охарактеризованы методом ЭПР первые представители новой группы гетероспиновых,  $S1 = S2 = 1/2$ , молекулярных парамагнетиков – [1,2,5]тиадиазоло[3,4-с][1,2,5]тиадиазолидил и [1,2,5]тиадиазоло[3,4-с]пиазинидил бис(толуол)хромония (схема 1, рис. 1).

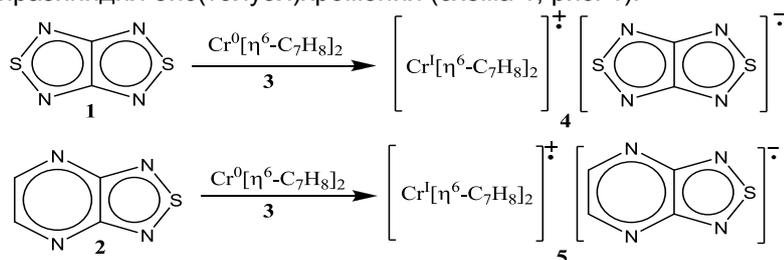


Схема 1. Синтез новых гетероспиновых молекулярных парамагнетиков – 1,2,5-халькогенадиазолидилов бис(толуол)хромония

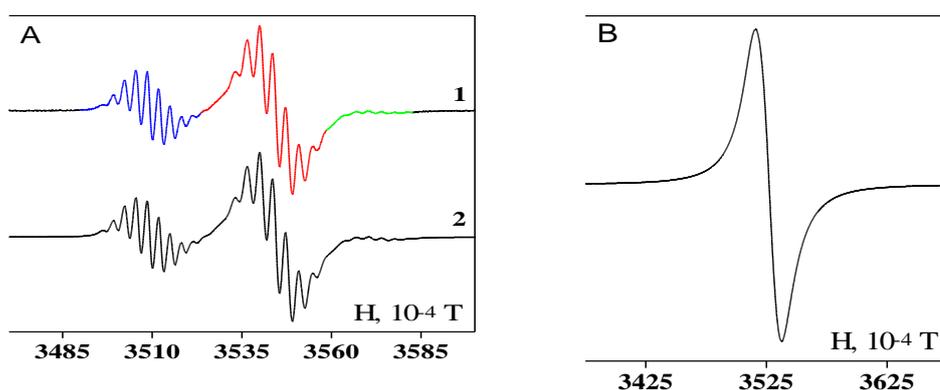


Рис. 1. Спектры ЭПР ион-радикальной соли **4** в растворе (слева, эксперимент и математическая реконструкция) и твердом теле (справа)

**Пункт 19.** «Синтез новых азаетероциклов пиридинового, пиримидинового и индольного рядов, включая конденсированные производные, представляющих интерес в качестве лигандов для координационных соединений переходных металлов»

Осуществлен молекулярный дизайн и синтез новых пиазолопиримидиновых и индольных лигандов, на основе которых получены координационные соединения различных металлов с широким разнообразием свойств – от спинового кроссовера до каталитической активности в полимеризации этилена (схема 2, рис. 2).

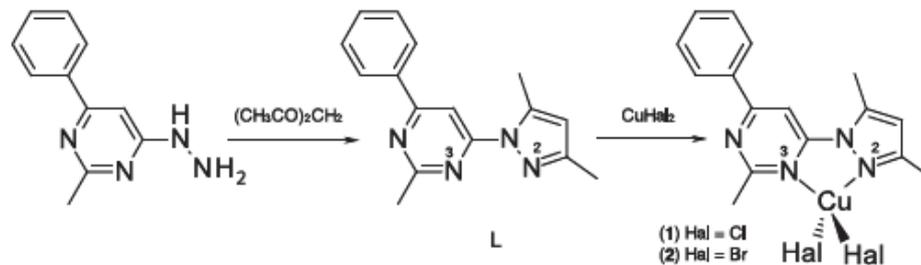


Схема 2. Пример синтеза нового азаетероциклического лиганда и координационных соединений Cu(II) на его основе, катализирующих полимеризацию этилена.

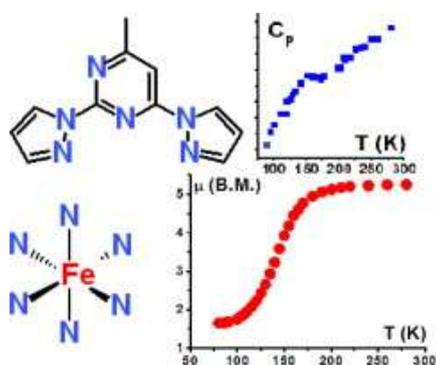


Рис. 2. Комплекс Fe(II) с новым азаетероциклическим лигандом, проявивший спиновый кроссовер

**Проект V.36.6.9.** «Разработка методов получения и изучение свойств полифторированных ароматических и гетероциклических соединений»

**Пункт 10.** «Разработка способа получения новых хиральных иминофосфоранов 1,2,3-бензодитиазолильного типа, содержащих атомы фтора»

Взаимодействием 6,8-дифтор-1,3,2,4-бензодитиадиазина с трифенилфосфином получен новый хиральный иминофосфоран 1,2,3-бензодитиазолильного типа, структура которого подтверждена РСА. Термолизом синтезированного иминофосфорана в растворе в декане получен новый фторсодержащий радикал Херца, строение которого подтверждено ЭПР (схема 3, рис. 3, 4).

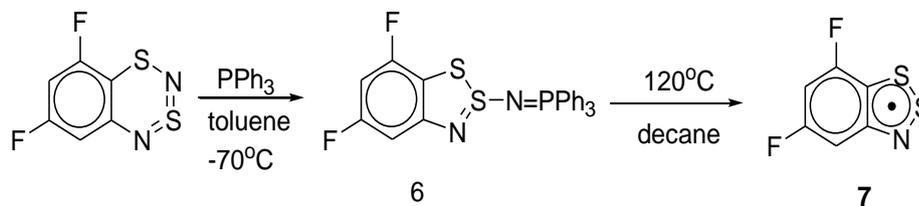


Схема 3

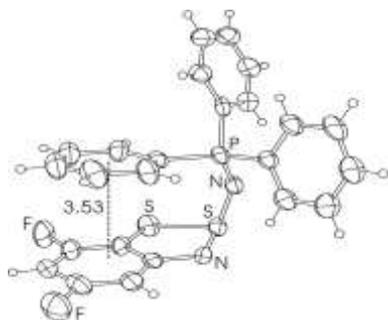


Рис. 3. Строение синтезированного хирального иминофосфорана по данным РСА

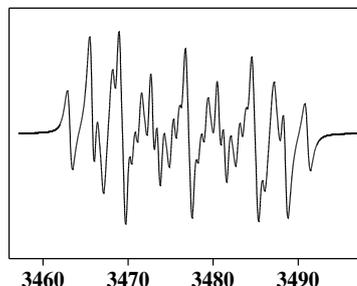
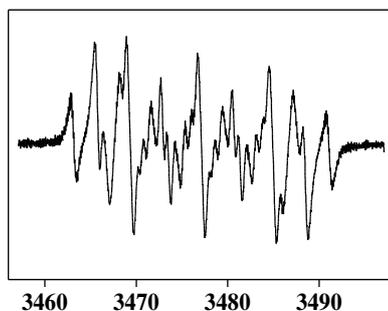


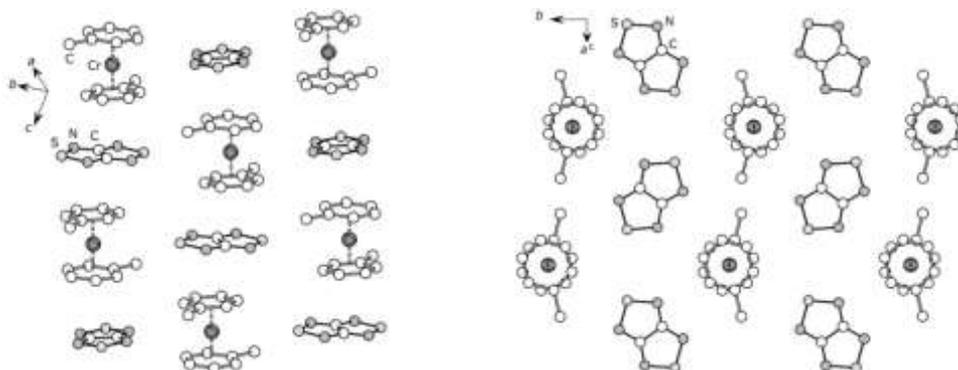
Рис. 4. Экспериментальный спектр ЭПР нового радикала Херца (слева) и его математическая реконструкция (справа)

### Программы фундаментальных исследований Президиума РАН

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

*«Изучение процесса восстановления различных 1.2.5-халькогенадиазолов бис(арен)производными хрома»*

Разработан новый общий подход к синтезу молекулярных магнитоактивных веществ на основе халькоген-азотных гетероциклических анион-радикалов, основанный на восстановлении нейтральных предшественников бис(арен)-производными переходных металлов. Подход позволяет охватить весь d-блок химических элементов, поскольку соединения  $Ar_2M$  [ $M = Cr$  (3d),  $Mo$  (4d),  $W$  (5d)] имеют одинаковые энергии ионизации. Получены и структурно и магнитохимически охарактеризованы первые халькоген-азотные гетероциклические анион-радикальные соли с бис(толуол)хромониевым катионом. Обнаружены антиферромагнитные взаимодействия в спиновых системах солей, теоретически интерпретированные на основании уравнения Ван Флека и многоконфигурационных квантовохимических расчетов методом CASSCF (рис. 5 и 6).



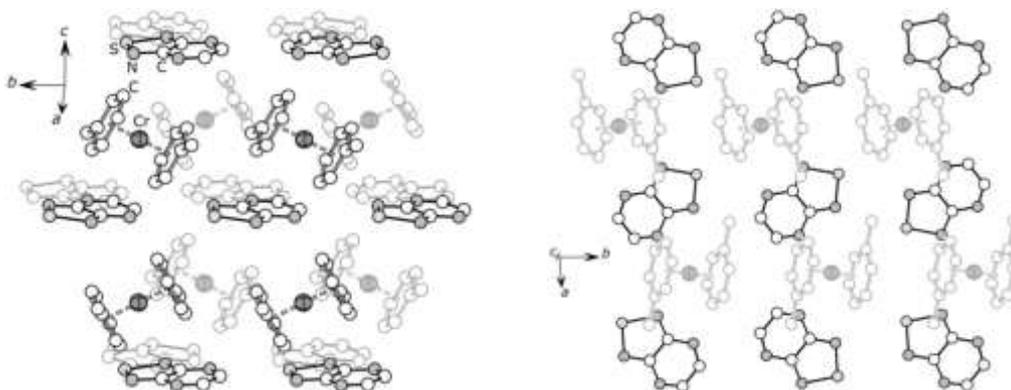


Рис. 5. Кристаллическая структура синтезированных гетероциклических анион-радикальных солей с бис(толуол)хромониевым катионом по данным РСА

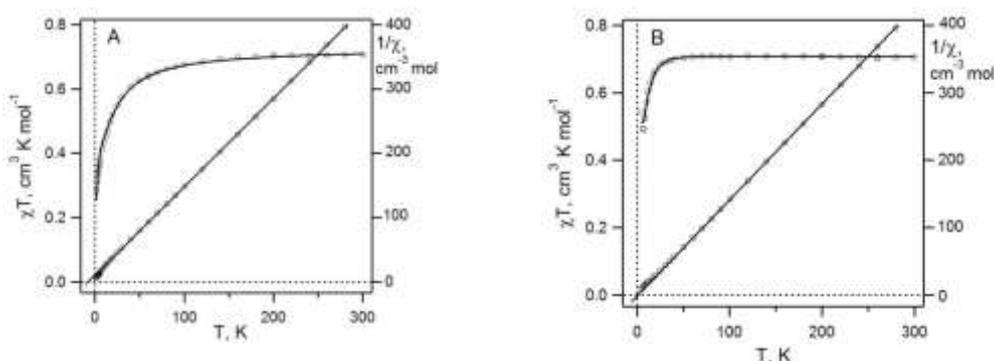


Рис. 6. Экспериментальные температурные зависимости  $\chi T$  и  $1/\chi$  анион-радикальных солей с бис(толуол)хромониевым катионом (точки) и их теоретическая аппроксимация (сплошные линии), основанная на уравнении Ван Флека и многоконfigurационных квантовохимических расчетах методом CASSCF

**Договор о сотрудничестве № 79.12 с Национальным исследовательским университетом – Томским государственным университетом: «Синтез новых полифторированных азагетероциклов на основе глиоксаля»**

Реакцией Хинсберга-Кернера из глиоксаля и полифторированных 1,2-диаминоаренов синтезирован ряд новых полифторированных хиноксалинов, строение которых подтверждено РСА.

**Проект The Royal Society International Joint Project 2010/R3**

«1,2,5-Chalcogenadiazolidyls: A New Class of Spin and Charge Carriers»

Совместно с партнерами из ИОХ РАН предложен и реализован новый подход к синтезу 1,2,5-тиадиазолов (схема 4). Для ранее синтезированных и структурно охарактеризованных комплексов с переносом заряда на основе тетрагидрофульвалена и 1,2,5-халькогенадиазолов экспериментально обнаружено увеличение электрической проводимости при облучении белым светом, имитирующим солнечный свет (рис. 7), означающее, что комплексы ведут себя как солнечные батареи.

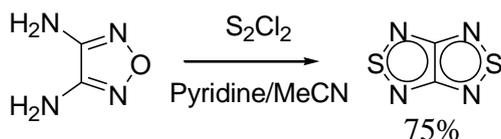


Схема 4. Новый подход к синтезу 1,2,5-тиадиазолов

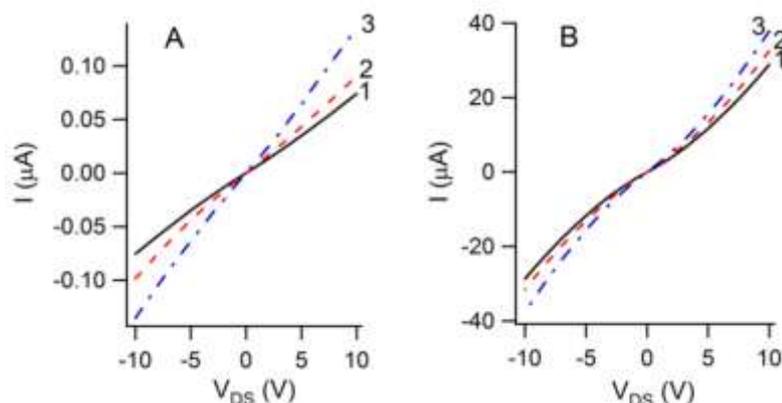


Рис. 7. Влияние облучения белым светом на I-V характеристики двух комплексов с переносом заряда на основе тетратиафульвалена и 1,2,5-хальогенадиазолов (1 – без облучения, 2 – 0.5 солнечной интенсивности, 3 – 1.5 солнечной интенсивности)

**Проект Leverhulme Trust International Network Project.** «Chalcogen-Nitrogen Compounds for Electronics and Spintronics»

Синтезированы и многократной вакуумной возгонкой очищены до корректного элементного анализа образцы одних из наиболее эффективных органических акцепторов и доноров – бис([1,2,5]тиадиазоло)[3,4-b;3',4'-e]пипразина и тетратиатетрацена, соответственно (рис. 8).

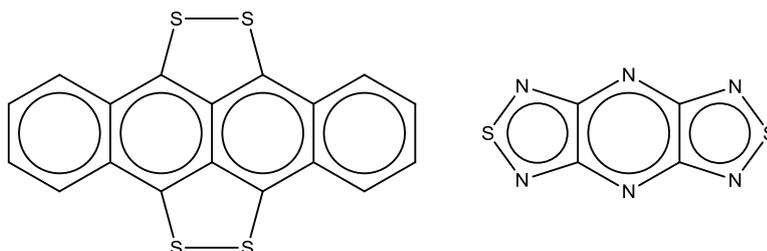


Рис. 8. Тетратиатетрацен и бис([1,2,5]тиадиазоло)[3,4-b;3',4'-e]пипразин

**Project DFG 436 RUS 113/967/0-1 R.** «A New Class of Heterocyclic Radical-Anion Salts: Syntheses, Structures and Magnetic Properties»

Предложено и реализовано использование для синтеза целевых анион-радикальных солей новых восстанавливающих агентов – элементарных металлов, интеркалированных в графит. Проведено модельное восстановление [1,2,5]тиадиазоло[3,4-с][1,2,5]тиадиазола интеркалатом  $KC_8$ . Строение полученной соли (в виде комплекса с циклическим полиэфиром 18-краун-6) подтверждено PCA (рис. 9).

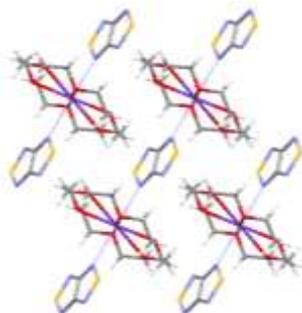


Рис. 9. Строение анион-радикальной соли (комплекс с циклическим полиэфиром 18-краун-6), полученной восстановлением [1,2,5]тиадиазоло[3,4-с][1,2,5]тиадиазола интеркалатом  $KC_8$

**Project BOF UA 22296.** «Oligomeric Analogues of Polymeric Sulfur Nitride  $(SN)_x$ »

Синтезированы новые олигомерные аналоги полимерного нитрида серы, в частности, с атомами Se(II) вместо S(II), строение которых подтверждено PCA (рис. 10).



Рис. 10. Структура соединения Ph-Se-N=S=N-S-Ph по данным PCA

### Лаборатория галоидных соединений

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

**Проект V.36.6.9.** «Разработка методов получения и изучение свойств перфторированных ароматических и гетероциклических соединений»

**Пункт 1.** «Изучение подходов к синтезу неизвестного перфтор-4-метилтетралин-1-она и исследование превращений перфтор-4-*R*-тетралин-1-онов в среде пятифтористой сурьмы».

«Изучение взаимодействия перфторбензоциклобутенона и перфторалкилбензоциклобутенонов с окисью углерода и ее источниками в присутствии  $SbF_5$ »

Получен перфтор-4-метилтетралин-1-он (**1**) с выходом 96% в катализируемой  $SbF_5$  реакции перфтор-1-метилтетралина (**2**) с  $SiO_2$ . Соединение (**2**) синтезировано из перфтортетралона (**3**) в результате цепочки превращений, приведенных на схеме 1.

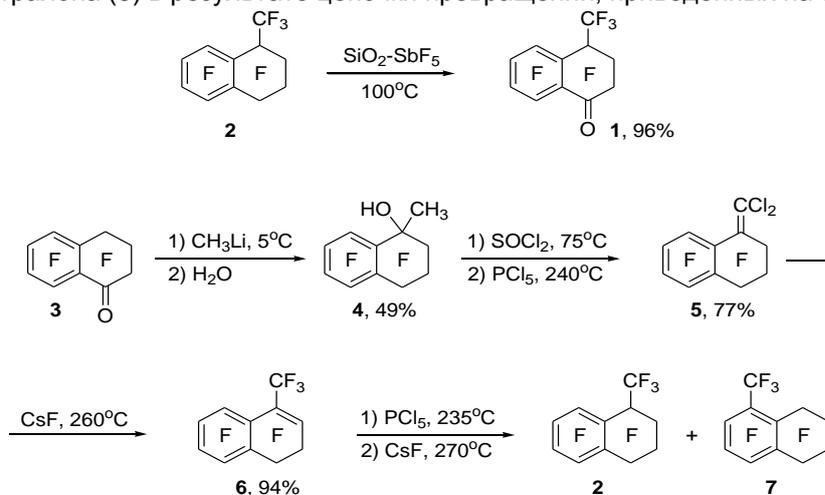
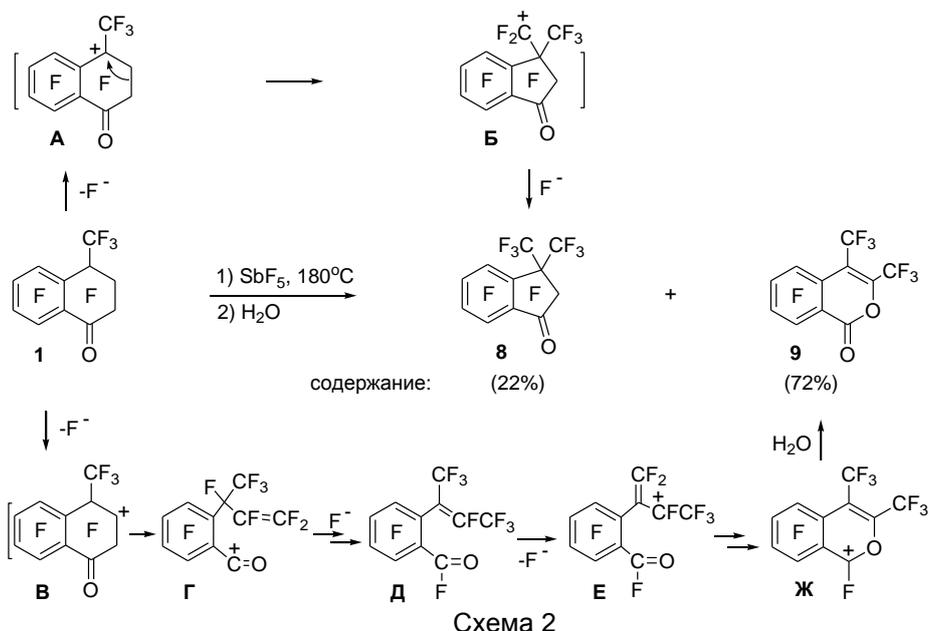


Схема 1

Найдено, что метилтетралон (**1**) претерпевает скелетные перегруппировки под действием пятифтористой сурьмы. Так, нагревание его с  $SbF_5$  при  $180^\circ C$  с последующей обработкой реакционной смеси водой приводит к образованию перфтор-3,3-диметилиндан-1-она (**8**) и перфтор-3,4-диметилизохромен-1-она (**9**) (схема 2).



Диалкилинданон (**8**) является продуктом сокращения шестичленного алифатического фрагмента до пятичленного (схема 2).

Другой путь превращения тетралона (**1**) под действием  $\text{SbF}_5$  (схема 2) – раскрытие шестичленного алифатического кольца с последующими трансформациями продукта раскрытия, приводящими к образованию изохроменона (**9**), который, как показано, не является продуктом превращения диалкилинданона (**8**) в условиях реакции.

В перфтор-4-фенилтетралоне (**10**) также происходит сокращение шестичленного алициклического фрагмента под действием пятифтористой сурьмы. Так, нагревание раствора фенилтетралона (**10**) в среде  $\text{SbF}_5$  при  $75^\circ\text{C}$  с последующей обработкой реакционной массы водой приводит к образованию перфтор-3-метил-3-фенилиндан-1-она (**11**). Реакционная смесь содержит также перфтор-2-(метилфенил)-3-фенилпропионовую кислоту (**12**) и небольшие количества перфтор-4-метил-3-фенилизохромен-1-она (**13**) (схема 3). При взаимодействии тетралона (**10**) с  $\text{SbF}_5$  в присутствии  $\text{HF}$  (1.5 экв.) инданон (**11**) образуется в отсутствие соединений (**12**) и (**13**).

Более легкое сокращение кольца в фенилтетралоне (**10**) по сравнению с метилтетралоном (**1**) может быть связано с более высокой концентрацией перфтор-4-оксо-1-фенилтетралин-1-ильного катиона (**14**) (схема 3) по сравнению с аналогичным перфтор-4-оксо-1-метилтетралин-1-ильным катионом (**A**) (схема 2). Действительно, фенилтетралон (**10**) при растворении в  $\text{SbF}_5$  превращается в соль катиона (**14**) (спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ), в то время как метилтетралон (**1**) дает комплекс (**1к**), в котором пятифтористая сурьма присоединена к атому кислорода карбонильной группы (схема 3), и катион (**A**) не образуется в концентрации, достаточной для фиксации методом ЯМР  $^{19}\text{F}$ .

Соединения (**12**) и (**13**), получающиеся в реакции фенилтетралона (**10**) с  $\text{SbF}_5$  при  $75^\circ\text{C}$ , являются продуктами дальнейших превращений инданона (**11**). Так, нагревание инданона (**11**) с  $\text{SbF}_5$  при  $75^\circ\text{C}$  дает смесь соединений (**12**) и (**13**) в подобном соотношении. Повышение температуры реакции до  $95^\circ\text{C}$  приводит к образованию соединения (**13**) в качестве основного продукта (схема 3).

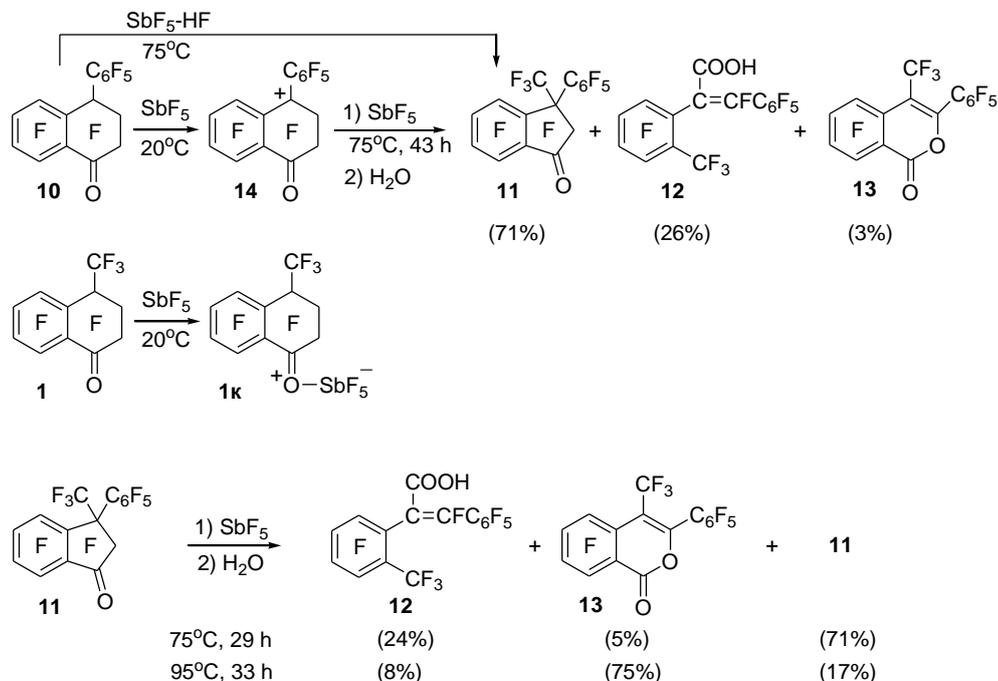


Схема 3

Найдено, что взаимодействие перфторбензоциклобутенона и перфторалкилбензоциклобутенон с окисью углерода и ее источниками в присутствии  $\text{SbF}_5$  приводит к образованию производных изохромена, содержащих на один атом углерода больше, чем исходный субстрат.

Так, при нагревании при  $70^\circ\text{C}$  в запаянной ампуле перфтор-1-метилбензоциклобутена (**15**) с трифторуксусной или муравьиной кислотой в среде  $\text{SbF}_5$ , после гидролиза реакционной массы, получается смесь перфтор-4-метил-изохромен-1-она (**16**) и 2-(карбоксиметил)-3,4,5,6-тетрафторбензойной кислоты (**17**). Кроме того, в смеси присутствуют небольшие количества перфтор-4-карбокси-1*H*-изохромена (**18**) и 4-трифторметил-3,3,5,6,7,8-гексафторизохромен-1-она (**19**) (схема 4).

Можно полагать, что при взаимодействии соединения (**15**) с  $\text{CF}_3\text{COOH}$  и  $\text{HCOOH}$  в среде пятифтористой сурьмы происходит превращение соединения (**15**) в перфтор-2-метилбензоциклобутенон (**20**) и образование фторангидрида соответствующей кислоты. При этом  $\text{CF}_3\text{COF}$  декарбонируется под действием  $\text{SbF}_5$ , а  $\text{HCOF}$  разлагается на  $\text{CO}$  и  $\text{HF}$ . Далее кетон (**20**) реагирует с  $\text{CO}$ .

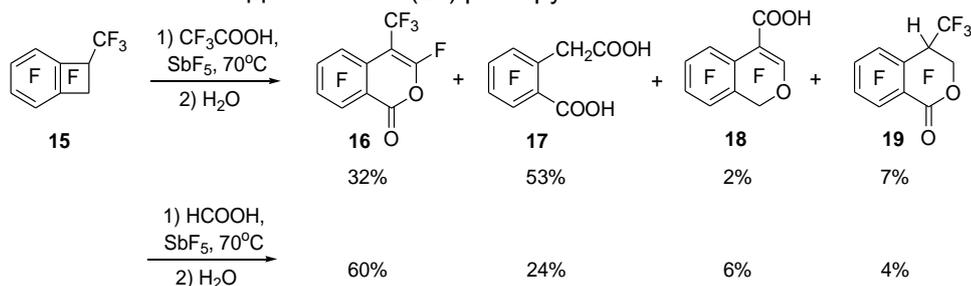
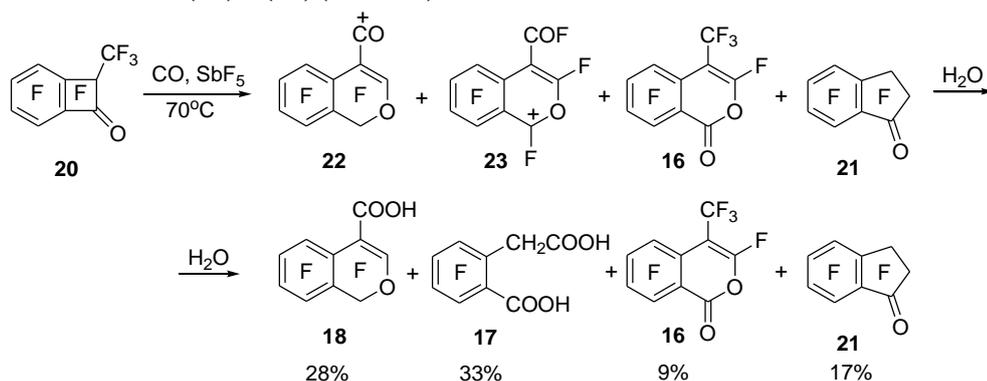


Схема 4

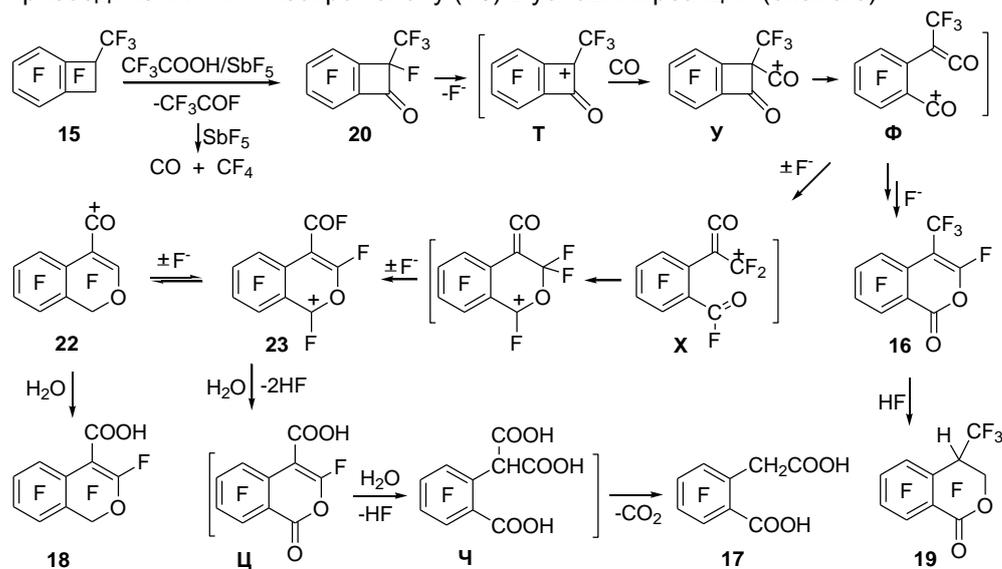
Для подтверждения участия  $\text{CO}$  в образовании продуктов (**16**) – (**19**) изучено взаимодействие кетона (**20**) с  $\text{CO}$  в среде пятифтористой сурьмы при  $70^\circ\text{C}$ . Показано, что после гидролиза реакционной массы получается смесь соединений (**16**) – (**18**) наряду с перфториндан-1-оном (**21**) в отсутствие исходного кетона (**20**) и соединения (**19**) (схема 5). При этом в реакционной смеси до ее гидролиза, по данным спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ , содержались соли перфтор(1*H*-изохромен-4-

ил)оксометильного (**22**) и перфтор-4-фторкарбонилизохроменильного (**23**) катионов, а также соединения (**16**) и (**21**) (схема 5).



Предложена следующая схема превращения метилбензоциклобутена (**15**) в продукты (**16**) – (**19**) в реакции с  $\text{CF}_3\text{COOH-SbF}_5$  (схема 1.6). Вначале при взаимодействии соединения (**15**) с  $\text{CF}_3\text{COOH}$  в присутствии  $\text{SbF}_5$  получается кетон (**20**) и  $\text{CF}_3\text{COF}$ . Затем под действием пятифтористой сурьмы  $\text{CF}_3\text{COF}$  разлагается на  $\text{CO}$  и  $\text{CF}_4$ , а генерируемый из кетона (**20**) катион (**T**) присоединяет  $\text{CO}$ , давая ион (**Y**), в котором происходит раскрытие четырехчленного цикла с образованием катиона (**Φ**), внутримолекулярная циклизация, приводящая к продукту (**16**). Кроме того, ион (**Φ**) в результате присоединения-отщепления фторид-иона может изомеризоваться в катион **X**. Его внутримолекулярная циклизация с последующим перемещением кратной связи внутрь цикла дает изохроменильный катион (**23**), находящимся в равновесии с оксометильным катионом (**22**). Стадии, приводящие к образованию из интермедиата (**Φ**) соединения (**16**) и катионов (**22**) и (**23**), по-видимому, носят обратимый характер, в пользу чего свидетельствует образование смеси солей катионов (**22**), (**23**) и изохроменона (**16**) при нагревании соединения (**16**) с пятифтористой сурьмой. Причем их соотношение близко к наблюдавшемуся в реакционной смеси, полученной при карбонилировании кетона (**20**).

При гидролизе реакционной массы катион (**22**) превращается в соединение (**18**), а катион (**23**) – в кислоту (**17**). Последняя реакция, вероятно, протекает через промежуточное образование перфтор-4-карбоксиизохромен-1-она (**Ц**) и трикарбоновой кислоты (**Ч**), которая декарбоксилируется, давая кислоту (**17**). Кроме того, не исключено, что вклад в образование кислоты (**17**) дает также гидролиз соединения (**18**). Продукт (**19**), по всей видимости, образуется в результате присоединения  $\text{HF}$  к изохромену (**16**) в условиях реакции (схема 6).



В реакции перфтор-1-этилбензоциклобутена (**24**) с  $\text{CF}_3\text{COOH}$  в присутствии  $\text{SbF}_5$  при  $70^\circ\text{C}$  в запаянной ампуле получается смесь перфторированных 3-метил-4-фторкарбонилизохромен-1-она (**25**) и 4-карбокси-3-метилизохромен-1-она (**26**), которые содержат на один углеродный атом больше, чем исходный субстрат (**24**) (схема 7).

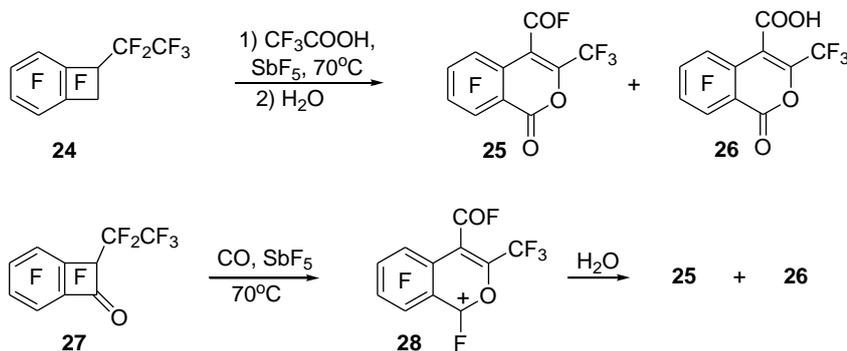


Схема 7

Соединения (**25**) и (**26**) получаются также при карбонилировании перфтор-2-этилбензоциклобутенонна (**27**). Так, взаимодействие кетона (**27**) с  $\text{CO}$  в среде пятифтористой сурьмы при  $70^\circ\text{C}$  дает раствор соли перфтор-3-метил-4-фторкарбонилизохроменильного катиона (**28**). Гидролиз катиона (**28**) приводит к смеси соединений (**25**) и (**26**) (схема 7). В отличие от реакции кетона (**20**) с  $\text{CO-SbF}_5$  в данном случае процесс не осложняется побочной изомеризацией исходного соединения (**27**) в перфтор-2-метилндан-1-он под действием  $\text{SbF}_5$ , поскольку последнее превращение протекает при более высокой температуре. Образование катиона (**28**) из этилбензоциклобутенонна (**27**) происходит аналогично образованию катиона (**23**) из метилбензоциклобутенонна (**20**).

Перфторбензоциклобутен (**29**) вступает в реакцию с  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O-SbF}_5$  при комнатной температуре с образованием перфторизохромен-1-она (**30**), который содержит на один углеродный атом больше, чем исходный субстрат. Кроме соединения (**30**) в реакционной смеси присутствуют перфторированные бензоциклобутендион (**31**), 2-метилбензойная (**32**) и фталевая (**33**) кислоты (схема 8).

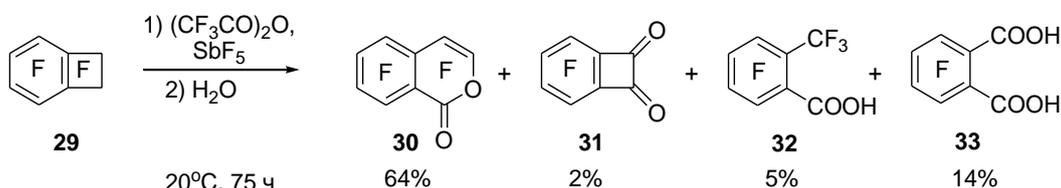


Схема 8

**Пункт 2. «Исследование реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения полифторированных циклогекса-2,4-диенонов и их производных с нитрилоксидами»**

Взаимодействие полифторированных циклогекса-2,4-диенонов с нитрилоксидами также как и в случае циклогекса-2,5-диенонов протекает исключительно по карбонильной группе с образованием с высоким выходом смеси диастереомерных фторсодержащих циклогексадиен-спиро-диоксазолов (схема 9).

Соотношение образующихся диастереомеров показывает, что реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения полифторированных циклогекса-2,4-диенонов с нитрилоксидами идет с достаточно высокой стереоселективностью.

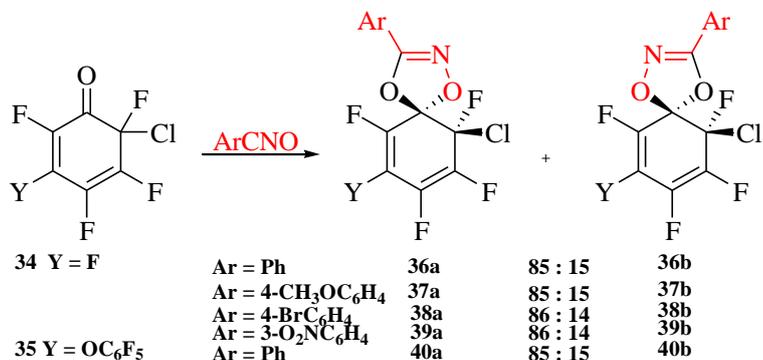


Схема 9

Причина такой стереоселективности связана, вероятно, с экранированием С=О группы достаточно объемным атомом хлора, находящимся у соседнего  $sp^3$ -гибридного атома углерода полифторированного циклогекса-2,4-диенона, по сравнению с атомом фтора. Это должно приводить к преимущественной атаке со стороны атома фтора с образованием соответственно диастереомеров **36a-40a**, что подтверждается структурой соединения **38a**, определенной методом РСА. Следует отметить, что в реакциях полифторированных циклогекса-2,5-диенон с нитрилоксидами стерео-селективность практически отсутствует. При замене атома хлора на более объемную пентафторфенокси-группу в геминальном узле полифторированного циклогекса-2,4-диенона стереоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения с бензонитрил оксидом еще более возрастает. Так при взаимодействии смеси перфтор-4-феноксициклогекса-2,5-диенона и перфтор-6-феноксициклогекса-2,4-диенона (1:2) с бензонитрил оксидом образуются смеси диастереомерных циклогексадиен-спиро-диоксазолов **43a, b** и **44a, b** с соотношением a:b= 57:43 и a:b~96:4, соответственно (схема 10).

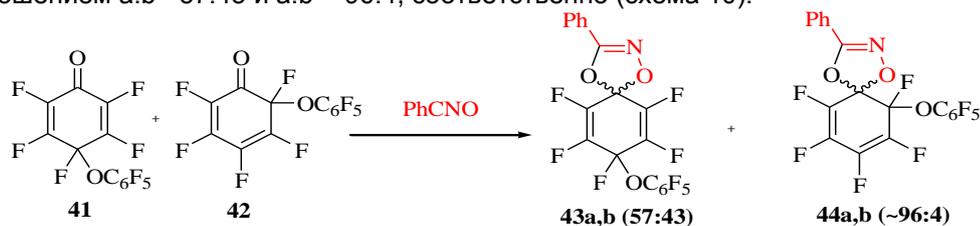


Схема 10

Изучено взаимодействие циклогексадиен-спиро-диоксазолов **39a, b** и **44a, b** с пентафторфенолятом натрия. В обоих случаях реакция идет по положению 8 в исходных соединениях с замещением заместителя X в геминальном узле и образованием 1,4-диеновой системы. В реакции соединения **44a, b** с пентафторфенолятом натрия также образуется соединение, которому предварительно приписана структура **45** (схема 11).

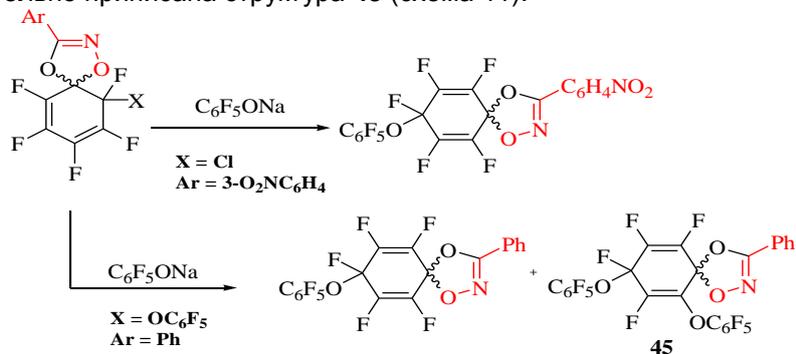
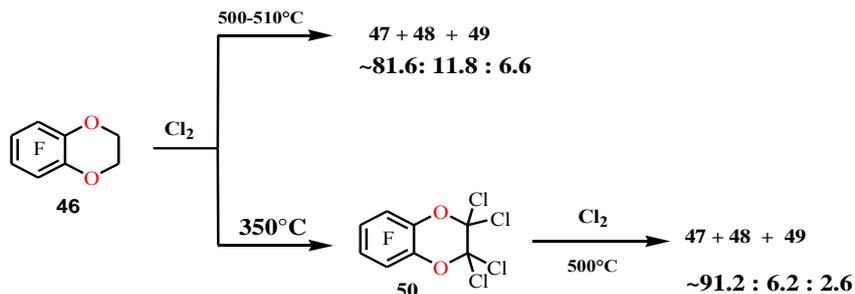


Схема 11

**Пункт 3.** «Изучение термических реакций тетрафторбензодиоксана, тетрафтортетрахлорбензодиоксана, а также смеси тетрафторфталойлдихлорида и 3,3-дихлор-4,5,6,7-тетрафторфталата с Cl<sub>2</sub>; разработка метода получения 1,2-дихлортетрафторбензол»

Показано, что при пиролизе 5,6,7,8-тетрафтор-1,4-бензодиоксана (**46**) в присутствии хлора при 500-510°C в качестве основного продукта образуется 1,2-дихлортетрафторбензол (**47**) с выходом 29%. При этом реакционная смесь содержала заметные примеси (~18%) изомерных 1,3- и 1,4-дихлортетрафторбензолов (**48** и **49** соответственно). При снижении температуры до 350°C основным продуктом реакции является 5,6,7,8-тетрафтор-2,2,3,3-тетрахлор-1,4-бензодиоксан (**50**). Последний при пиролизе с Cl<sub>2</sub> при 500°C образует в основном соединение **47** (выход 27%). В этой связи не исключено, что при образовании арена **47** из бензодиоксана **46** и Cl<sub>2</sub> вначале происходит хлорирование последнего до тетрахлорпроизводного **50**, из которого с Cl<sub>2</sub> уже и образуется арен **47** (схема 12).



Соотношения продуктов реакций приведены согласно данным ЯМР <sup>19</sup>F  
Схема 12

Реакция тетрахлорпроизводного **50** с хлором при 500°C с образованием арена **47**, по-видимому, протекает по радикальному механизму (схема 13).

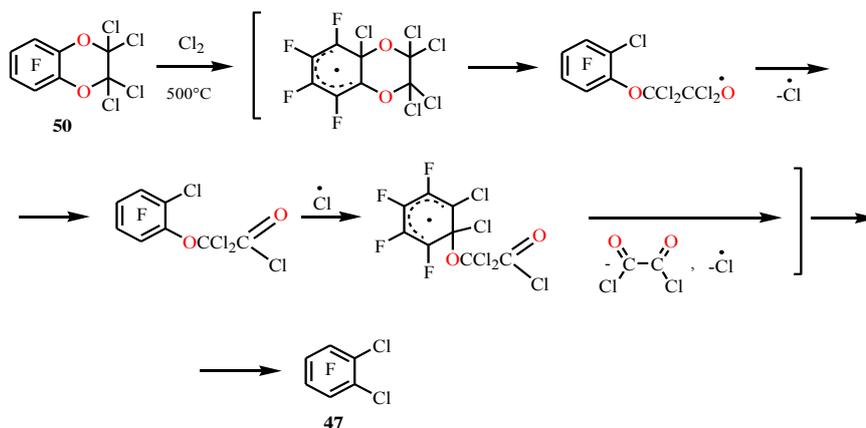
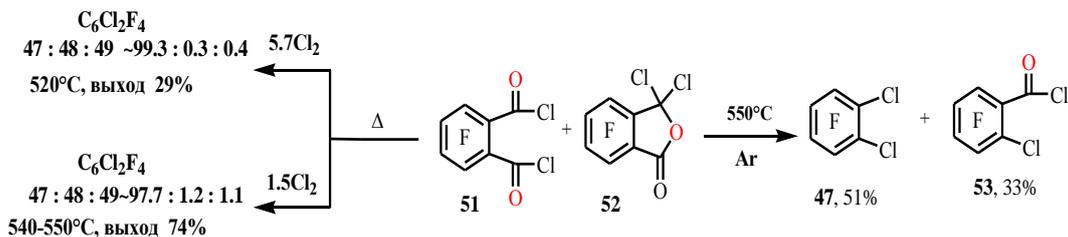


Схема 13

Поскольку выход арена **47** из бензодиоксана **46** оказался невысоким (29%), то представлялось целесообразным синтезировать арен **47** другим путем. С этой целью осуществлен пиролиз смеси дихлорангидрида 3,4,5,6-тетрафторфталевой кислоты (**51**) и 3,3-дихлор-4,5,6,7-тетрафторфталата (**52**) (согласно данным ЯМР <sup>19</sup>F и ХМС) в присутствии Cl<sub>2</sub>.

Показано, что в реакции смеси **51** и **52** с Cl<sub>2</sub> при 540-550°C в проточной системе в качестве основного продукта образуется соединение **2** (выход 72%), содержащее меньшее количество примесей аренов **48** и **49** по сравнению с реакцией хлорирования бензодиоксана **47** (общий выход дихлортетрафтобензолов 74%) (схема 14). С увеличением температуры реакции смеси **51** и **52** с Cl<sub>2</sub> до 560°C увеличивается содержание примесей аренов **48** и **49**. При снижении температуры

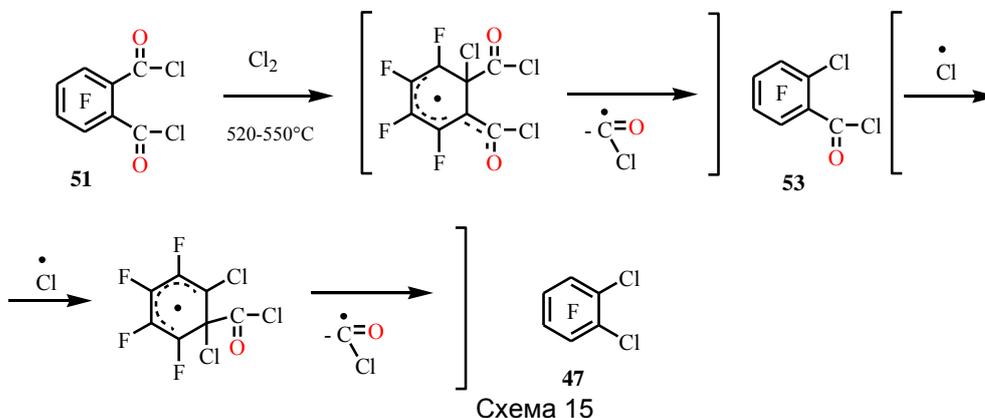
реакции до 520°C количество образующихся аренов **48** и **49** снижается (<1%). При увеличении избытка хлора уменьшается выход соединения **47** (29%) и в заметном количестве образуется хлорангидрид 2-хлортетрафторбензойной кислоты (**53**). При пиролизе смеси аренов **51** и **52** при 550°C в отсутствие хлора также получается соединение **47** (выход ~51%). При этом в заметном количестве также получается соединение **53** (~33%) (схема 14).



Соотношения продуктов реакций приведены согласно данным ЯМР  $^{19}F$

Схема 14

Образование соединения **47** в реакции аренов **51** и **52** с  $Cl_2$ , по-видимому, включает процесс радикального характера. На схеме 15 представлен один из возможных вариантов превращения соединения **51** в **47**.



**Пункт 4.** «Разработка метода получения дцинкорганического реагента из 1,4-дибром-2,3,5,6-тетрафторбензола. Изучение химических превращений данного реагента под действием электрофилов»

Разработан метод получения *p*-тетрафторфенилендцинкорганического реагента **54** на основе реакции 1,4-дибром-2,3,5,6-тетрафторбензола с Zn в присутствии  $SnCl_2$  в ДМФА (схема 16).

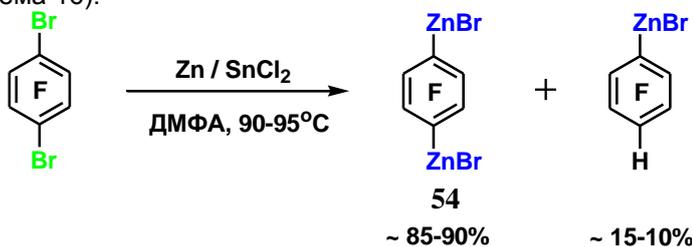


Схема 16

Изучены превращения данного реагента под действием электрофилов, в результате чего получен ряд функциональных симметрично 1,4-замещенных производных полифторбензола (схема 17).

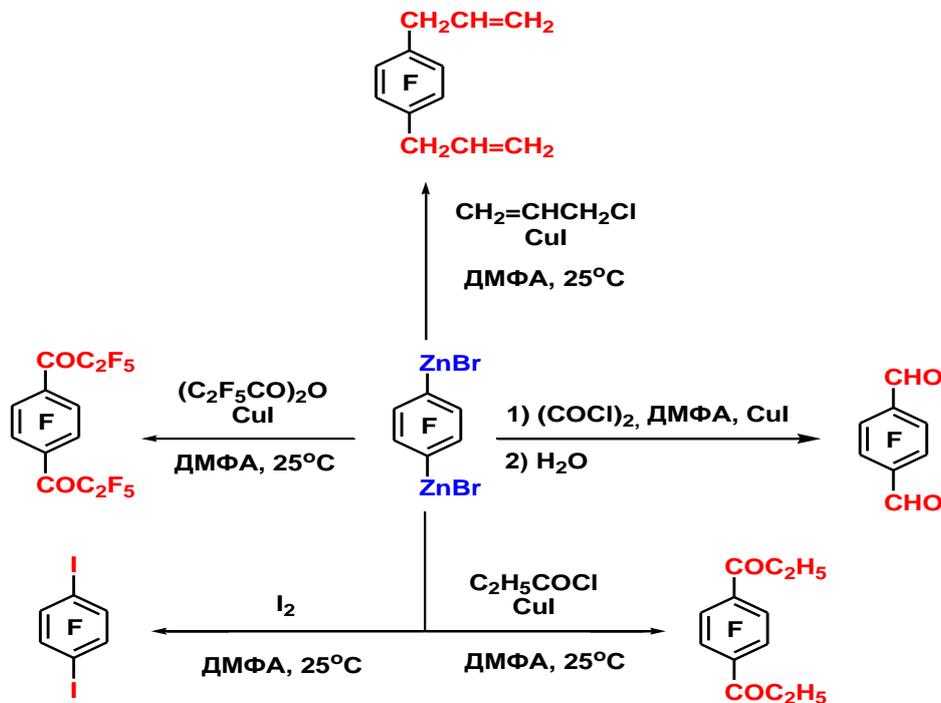


Схема 17

**Пункт 5.** «Изучение возможных подходов к синтезу органических производных семивалентного иода»

Изучено несколько возможных подходов к неизвестному классу органических производных иода (VII). При окислительном фторировании производных иода (V)  $R_F-I$  действием  $[O_2][SbF_6]$ ,  $K_2[NiF_6]$  в безводном HF или  $IF_7$  в пентафторпропане происходит присоединение фтора к полифторароматическому кольцу ( $R_F = C_6F_5$ ). Полифторалкильные производные ( $R_F = C_4F_9$ ,  $CF_3CH_2$ ) не реагируют (схема 18). Попытки замещения атома фтора в молекуле  $IF_7$  с помощью пентафторфенилсиланов  $C_6F_5SiMe_3$ ,  $C_6F_5SiF_3$  или перфторорганических производных бора  $R_FBF_2$  или  $K[R_FBF_3]$  также не привели к производным иода (VII) (схема 5.2).

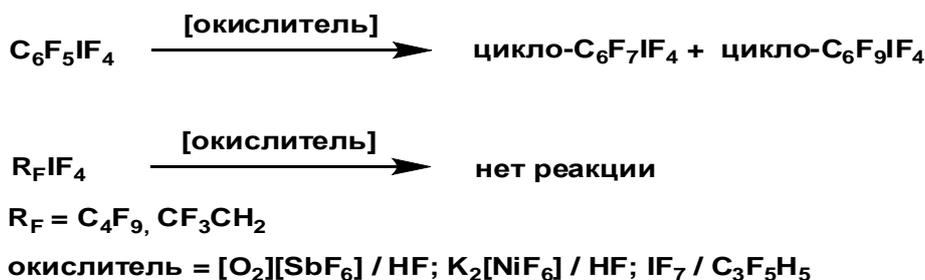


Схема 18

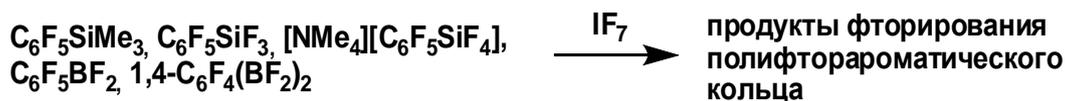


Схема 19

## Грант РФФИ № 10-03-00120-а

«Скелетные и другие превращения полифтори-рованных бензоциклоалкенов и их карбонильных производных в системах, содержащих пятифтористую сурьму»

Показано, что реакции перфтор-7,8-диалкилбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенов и 7,8-перфтор-8-алкилбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-онов с пятифтористой сурьмой и со смесью  $\text{SiO}_2\text{-SbF}_5$  протекает поразному, причем  $\text{SiO}_2$  индуцирует раскрытие четырехчленного цикла и изменяет направление скелетных превращений алкилбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-онов. Подобное влияние  $\text{SiO}_2$  на аналогичные процессы ранее не наблюдалось.

Исследовано взаимодействие перфторированных 7-алкилбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенов и 8-R-бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-онов ( $R=\text{F}, \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5, \text{C}_6\text{F}_5$ ) с окисью углерода и ее источниками в присутствии  $\text{SbF}_5$ . Найдена неизвестная для фторированных соединений реакция карбонилирования, которая в случае производных бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триена сопровождается раскрытием четырехчленного цикла и затем приводит к образованию полифторизохроменонов.

Изучены реакции перфтор-7,8-диалкилбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенов с пентафторбензолом в присутствии  $\text{SbF}_5$  и изучены катионоидные скелетные превращения образующихся в этих реакциях перфтор-7,8-диалкил-7-фенилбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенов под действием пятифтористой сурьмы.

### Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

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

**Базовый проект V.36.2.4.** «Механизмы электрофильных и нуклеофильных органических реакций. Строение и потенциальные поверхности интермедиатов»

**Пункт 1.** «Изучение взаимодействия анионных интермедиатов восстановления дифенилкарбонитрилов с углеродцентрированными электрофилами»

Установлено, что восстановление 4-циандифенила (**1**) щелочным металлом в жидком аммиаке позволяет генерировать его стабильные анионные восстановленные формы (АВФ): анион-радикал (АР,  $1^{\cdot-}$ ) и дианион (ДА,  $1^{2-}$ ). ДА  $1^{2-}$  может быть превращен в два циклогексадиенильных аниона (ЦГДА): протонированием по положению 4' в (пара-цианфенил)-ЦГДА ( $1\text{-H}^-$ ), а алкилированием по положению 1 – в ЦГДА ( $1\text{-Alk}^-$ , схема 1). Все генерированные анионные частицы являются долгоживущими в анаэробных и апротонных условиях и потенциально используются как ценные активные синтоны в тонком органическом синтезе (схема 1).

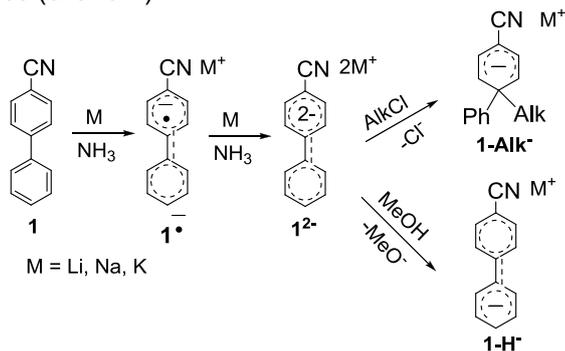


Схема 1

Исследован механизм их алкилирования в рамках структурного подхода, заключающегося в анализе зависимости состава продуктов от типа АВФ и алкилгалогенида, используемого в качестве механизм-специфичного реагента. В последнем случае варьировали природу алкильного фрагмента (*n*-BuBr, *cyclo*-HexBr, *t*-BuBr), галогена (*n*-BuCl, *n*-BuBr, *n*-BuI) и металла-восстановителя (Li, Na, K) и, соответственно, катиона в генерируемой соли АВФ. Для АР  $1^{\cdot-}$  зафиксировано

образование продуктов алкилирования как первичным, так и третичным бутилбромидом, но с различной ориентацией и уменьшением суммарного выхода продуктов при переходе от первого ко второму. В рамках реализуемого подхода совокупность экспериментальных фактов свидетельствует в пользу протекания взаимодействия АР 1<sup>+</sup> с первичным алкилгалогенидом по механизму нуклеофильного замещения (**S<sub>N</sub>**) и с третичным алкилгалогенидом по механизму с переносом электрона (**ET**). Результаты алкилирования ДА 1<sup>2-</sup> качественно подобны полученным для АР с той разницей, что *tert*-бутилбромид наряду с алкилированием по механизму **ET** протонирует ДА. Первичные и вторичные алкилгалогениды алкилируют ДА 1<sup>2-</sup> по *ипсо*-положениям к цианогруппе с децианированием образующегося ЦГДА и к фенильной группе с образованием стабильного ЦГДА 1-**Alk**<sup>-</sup>, далее подвергающегося вторичному алкилированию или окислению. Во всех случаях соотношения продуктов соответствуют квантовохимически рассчитанному распределению электронной плотности. Суммарный выход продуктов алкилирования уменьшается с  $\alpha$ -разветвлением алкилирующего реагента. Выявленные закономерности согласуются с преимущественной реализацией механизма **S<sub>N</sub>** в реакциях ДА 1<sup>2-</sup> и ЦГДА 1-**Alk**<sup>-</sup> с первичными и вторичными алкилхлоридами и -бромиды и указывают на возможность некоторого вклада механизма **ET** в реакциях с алкилиодидом. Варьирование природы катиона металла в солях 1<sup>2-</sup> и 1-**Alk**<sup>-</sup> практически не сказывается на региоселективности алкилирования и выходах продуктов, свидетельствуя в пользу однотипности ионной ассоциации этих солей. Установлено, что алкилирование ЦГДА 1-**H**<sup>-</sup> действием *n*-BuBr ориентировано по *ипсо*-положениям к *пара*-цианфенильному заместителю циклогексадиенильного фрагмента и к цианогруппе, что согласуется с электронным строением ЦГДА 1-**H**<sup>-</sup> по данным квантовохимического расчета (схема 1).

**Пункт 2.** «Изучение взаимодействия продукта двухэлектронного восстановления пара-дицианбензола в жидком аммиаке с фторсодержащими аренкарбонитрилами»

С целью выявления структурных и электронных факторов, определяющих возможность реализации и ориентацию бисарильного кросс-сочетания дианиона *пара*-дицианбензола (ДА) с фторсодержащими аренкарбонитрилами, и области синтетического использования его как синтона *пара*-цианфенилирования исследовано взаимодействие динатриевой соли ДА с изомерными дифторбензонитрилами (схема 2).

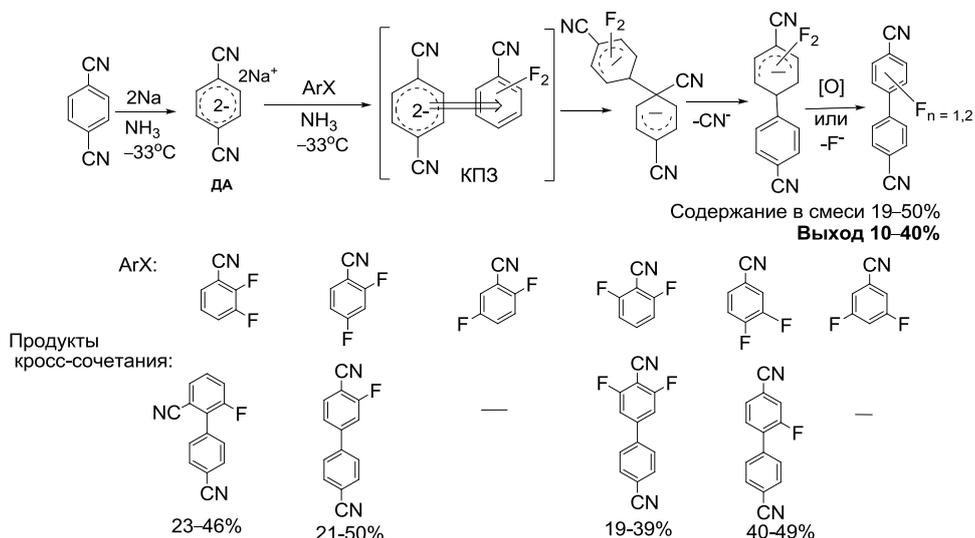


Схема 2

Установлено, что продукты кросс-сочетания – ранее неизвестные фторированные 4,4'-дициандифенилы – образуются в реакциях с участием 2,3-, 2,4-, 2,6- и 3,4-дифторбензонитрила. Из 2,5- и 3,5-дифторбензонитрила получены сложные смеси соединений, образующихся, по-видимому, путем ди- и тримеризации с участием фенильных анионов, образующихся в результате депротонирования исходных нитрилов. Образование продуктов кросс-сочетания трактуется в рамках предложенной ранее в работах ЛИНИРР схемы, предполагающей в качестве ключевого интермедиата КПЗ, образованного ДА и дифторбензонитрилом, и дальнейшую его трансформацию в димерный бис-циклогексаденильный дианион (бис-ЦГДА) путем образования углерод-углеродной связи между компонентами КПЗ с последующим децианированием этого дианиона (схема 2). Строение образующихся дициандифенилов указывает на то, что новая связь формируется *ипсо*-положением ДА и *пара*-положением по отношению к цианогруппе дифторбензонитрила. Наличие в 2,4- 3,4-дифторбензонитрилах атома фтора в месте связывания приводит к образованию из ДА монофторированных дициандифенилов в результате последовательности дефторирования и децианирования. Иная ориентация кросс-сочетания ДА с 2,3-дифторбензонитрилом (схема 2) указывает на то, что в этом случае новая связь формируется за счёт занимаемого атомом фтора *орто*-положения по отношению к цианогруппе дифторбензонитрила. (схема 3).

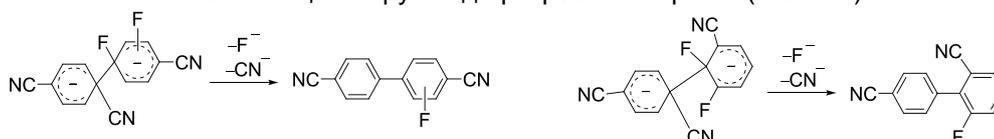


Схема 3

Поскольку по результатам квантово-химического расчета (метод DFT) AP 2,3-дифторбензонитрила характеризуется существенной локализацией плотности неспаренного электрона в *пара*-положении по отношению к цианогруппе. Этот результат может указывать на то, что трансформация КПЗ в бис-ЦГДА осуществляется не через внутрикомплексный перенос электрона с последующей рекомбинацией двух образующихся кинетически независимых AP, а путем прямого формирования связи между компонентами КПЗ с ориентацией, диктуемой дефицитом электронной плотности в *ипсо*-положении по отношению к атому фтора и стабилизацией образующегося ЦГД-фрагмента *орто*-расположенной цианогруппой, подобно тому, как это имеет место в  $S_NAr$ -реакциях 2,3-дифторбензонитрила (аминирование, алкоксилирование).

Синтетическая значимость полученных результатов состоит в расширении области применения ДА как синтона *пара*-цианфенилирования с получением новых фторсодержащих дициандифенилов, потенциально имеющих широкий круг применения (мономеры, одномолекулярные контакты, предшественники жидких кристаллов, компоненты OLED и БАВ), а также в возможности дальнейших разнообразных модификаций полученных соединений.

**Пункт 3. «Изучение природы анионных интермедиатов восстановления функционально замещенных 4,4'-дициандифенилов (совместно с ЛФМИ)»**

Методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) изучено электрохимическое восстановление 2- и 3-Х-4,4'-дициандифенилов (X = CH<sub>3</sub>, F, OCH<sub>3</sub>) в ДМФА на платиновом электроде. Установлено, что все изученные соединения имеют два одноэлектронных и диффузионно-контролируемых пика восстановления, которые обратимы вплоть до скорости поляризации электрода 10 мВ/с. Это свидетельствует об относительно высокой устойчивости образующихся AP и ДА в ДМФА. На основании сопоставления первых потенциалов восстановления указанных и незамещенного 4,4'-дициандифенила можно сделать вывод о том, что как в положении 2, так и в положении 3 метильная и метоксигруппа проявляют электронодонорный эффект в соотношении CH<sub>3</sub> > OCH<sub>3</sub>, тогда как атом фтора является акцептором. Подобные соотношения реализуются и на стадии восстановления AP до ДА, притом что

различия во влиянии заместителя в зависимости от его положения уменьшаются. При электрохимическом восстановлении 2- и 3-Х-4,4'-дициандифенилов (X = CH<sub>3</sub>, F) и 3-метокси-4,4'-дициандифенила в системе 0.1 М Et<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> – ДМФ при потенциалах, соответствующих первому пику восстановления, в электрохимической ячейке, помещенной в резонатор спектрометра ЭПР, фиксируются узкие (шириной 12–14 Гс) неразрешенные (или плохо разрешенные) сигналы АР указанных дифенилов. При попытке использования восстановительной системы калий – ГМФТА для получения разрешенных спектров ЭПР фиксируются сигналы, по-видимому, принадлежащие АР продуктов разложения исходных соединений.

**Базовый Проект V.36.6.9.** «Разработка методов получения и изучение свойств полифторированных ароматических и гетероциклических соединений»

**Пункт 6.** «Изучение катализируемого комплексом никеля взаимодействия полифторированных ацетамидоаренов с цинком в водном аммиаке с целью разработки методов синтеза новых потенциальных предшественников полифторированных по бензольному кольцу бензоазаетероцикло»

В развитие систематических исследований по синтезу предшественников полифторированных по бензольному кольцу бензоазаетероциклов – полифторированных ариламинов с незамещенным *орто*-положением установлено, что гидродефторирование полифторированных ацетанилидов цинком в присутствии хлорида никеля и 2,2'-бипиридина в водном ДМФА может быть осуществлено при комнатной температуре, в отличие от описанного в литературе проведения этой реакции при нагревании. В этих условиях осуществлено монодефторирование 4-метилтетрафторацетанилида по *орто*-положению по отношению к ацетамидогруппе с получением крайне труднодоступного иными путями 4-метил-2,3,5-трифторацетанилида (выход 60%). Показано, что, в отличие от исключительно *орто*-дефторирования указанного соединения и пентафторацетанилида, более электронодефицитный 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторацетанилид после удаления одного- или двух *орто*-атомов фтора претерпевает дефторирование и по *орто*-положению по отношению к трифторметильной группе. При восстановлении 4-ацетамидононафтордифенила образуются продукты, соответствующие удалению атомов фтора последовательно из *орто*-положения по отношению к ацетамидогруппе, из *пара*-положения пентафторфенильного кольца и из второго *орто*-положения по отношению к ацетамидогруппе. В результате варьирования глубины дефторирования изменением продолжительности реакции получены неизвестные ранее 4-амино-2,3,6,2',3',4',5',6'-октафторбифенил (выход 25%, выделен после гидролиза смеси продуктов восстановления) и 4-ацетамидо-2,6,2',3',5',6'-гексафторбифенил (выходом 50%, схема 4).



**Пункт 7.** «Изучение взаимодействия гексафтор-1,4-нафтохинона с аминокислотами и их производными и первичные испытания получаемых продуктов как потенциальных цитостатиков»

Поскольку присутствие аминокислотного фрагмента является предпосылкой для проявления биологической активности и открывает возможности дальнейшей

функционализации молекулы, в развитие направления по синтезу функциональных полифторированных производных 1,4-нафтохинона, потенциально являющихся канцеростатиками, изучены реакции гексафтор-1,4-хинона (**2**) с этил-2-аминоацетатом, аминокусусной, 3-аминопропионой, 4-аминомасляной и 6-аминокапроновой кислотами, и принципиальная возможность дальнейшей модификации карбоксильной группы продуктов аминдефторирования. Чтобы выяснить, не препятствует ли аминдефторированию электроноакцепторная группа типа COOR при ее максимальной близости к нуклеофильному центру, первоначально осуществлено взаимодействие хинона **2** с гидрохлоридом этилового эфира глицина в присутствии KOH в ДМСО при ~20 °С и получен 2-(карбоэтоксиметиламино)пентафтор-1,4-нафтохинон выходом 66%. Показано, что взаимодействие хинона **2** с глицином в водном диоксане приводит к N-(пентафтор-1,4-нафтохинон-2-ил)аминокусусной кислоте. По реакциям хинона **2** с 3-аминопропионой, 4-аминомасляной и 6-аминокапроновой кислотами в диоксане с высокими выходами получены соответствующие N-{нафтохинонил)аминокислоты.

Установлено, что, в отличие от этого, в реакциях хинона **1** с 3-аминопропионой, 4-аминомасляной и 6-аминокапроновой кислотами в водном диоксане наряду с указанными кислотами образуются продукты карбоксидефторирования хинона **2** по положению 2. Так, по реакции хинона **2** с 4-аминомасляной кислотой получена смесь N-(пентафтор-1,4-нафтохинон-2-ил)-γ-аминопропионой кислоты (**3**) и пентафтор-1,4-нафтохинон-2-илового эфира γ-аминопропионой кислоты (**4**), из которой последний выделен с выходом 25% (схема 5).

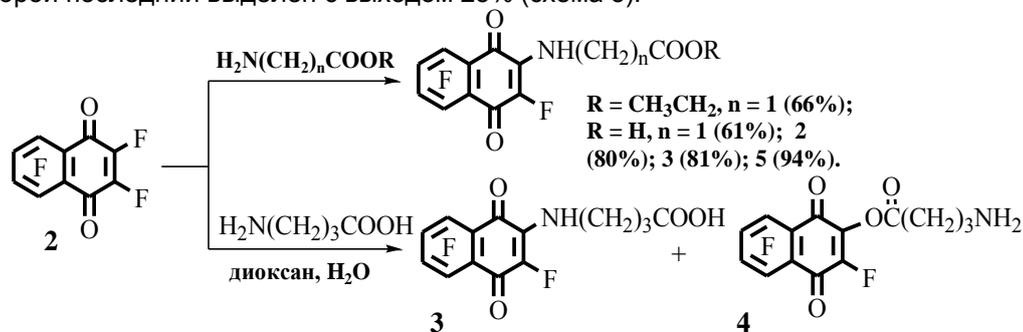


Схема 5.

В результате первичного тестирования полученных 2-функциональных производных пентафтор-1,4-нафтохинона, осуществленного в ИХБиФМ под руководством проф. Г.А. Невинского, установлено, что они проявляют канцеростатической активностью и 4 из них являются кандидатами для углубленного изучения в отношении возможности терапевтического применения.

**Пункт 8. «Изучение взаимодействия полифторированных 1,4-бензохинонов с арилфосфинами»**

В развитие синтеза функциональных производных полифторированных хинонов как потенциально биоактивных соединений изучено взаимодействие фторанила с трифенилфосфаном. Показано, что при эквимолярном соотношении реагентов в бензоле в присутствии воды образуется 5,6-дифтор-3-(трифенил-λ<sup>5</sup>-фосфанилиден)циклогекс-5-ен-1,2,4-трион (выход 19%, схема 6) наряду с преобладающим количеством продуктов восстановления хинона. Образование целевого триона обусловлено гидролизом первично образующегося продукта фосфанодефторирования по связи C–F, соседней с заместителем Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>. Этот результат принципиально отличает фторанил по его поведению в изученной реакции от хлоранила, который претерпевает исключительно восстановление, а также от гексафтор-1,4-нафтохинона, подвергающегося в основном фосфанодефторированию. Взаимодействие фторанила с одним эквивалентом трифенилфосфана в метаноле привело к 5-метокси-6-дифтор-3-(трифенил-λ<sup>5</sup>-фосфанилиден)циклогекс-5-ен-1,2,4-триону (выход 27%), что является следствием

метоксидефторирования первичного продукта по соседнему с заместителем  $\text{PPh}_3^+$  положению и нуклеофильного деметилирования. (схема 6).

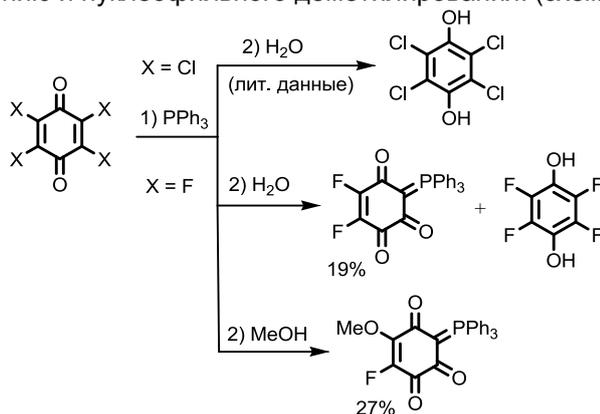


Схема 6

При действии на фторанил трехкратного количества  $\text{PPh}_3$  в диоксане получен 2,5-диоксо-4,6-бис(трифенилфосфоний)циклогекса-3,6-диен-1,3-бис(олят) (выход 53%). Сопоставление результатов взаимодействия фторанила с  $\text{PPh}_3$  в бензоле и в системе диоксан–вода свидетельствует об изменении соотношения каналов восстановления и фосфанодефторирования в пользу последнего с увеличением полярности среды, что позволяет предполагать ход реакции через образование комплекса с переносом заряда, который либо претерпевает внутрикислотный перенос электрона с образованием анион-радикала, что приводит к продуктам восстановления хинона, либо трансформируется непосредственно в интермедиат фосфанодефторирования. Последовательным внесением двух эквивалентов трифенилфосфана в раствор фторанила в системе метанол–диоксан получен бис(трифенил- $\lambda^5$ -фосфанилиден)-циклогексан-1,2,3,4-тетраон (выход 20%). В реакции фторанила с трифенилфосфаном в мольном соотношении 1:6 в безводном ДМСО получен бис(трифенил- $\lambda^5$ -фосфанилиден)-циклогексан-1,2,4,5-тетраон (выход 29%). Показано, что полученный как указано выше 5,6-дифтор-3-(трифенил- $\lambda^5$ -фосфанилиден)циклогекс-5-ен-1,2,4-трион весьма легко подвергается аминдефторированию при действии этилового эфира глицина с образованием 2-[[2-фтор-3,4,6-триоксо-5-(трифенил- $\lambda^5$ -фосфанилиден)циклогекс-1-ен-1-ил]амино]этилацетата (выход 89%) или пиридина с образованием 5-(трифенилфосфанилиден)-3,4,6-триоксо-2-(пиридиний-1-ил)циклогекса-1-енолята (выделен с выходом 22%) и 4-(трифенилфосфанилиден)-3,5,6-триоксо-2-(пиридиний-1-ил)циклогекса-1-енолята. Первый из указанных продуктов получен также (выход 68%) в реакции 5,6-дифтор-3-(трифенил- $\lambda^5$ -фосфанилиден)-циклогекс-5-ен-1,2,4-триона с избытком пиридина в безводном диоксане с последующим гидролизом первичного продукта взаимодействия. Аналогичная реакция с одним эквивалентом пиридина в метаноле дала лишь продукты моно- и диметоксидефторирования – 5-метокси-6-дифтор-3-(трифенил- $\lambda^5$ -фосфанилиден)циклогекс-5-ен-1,2,4-трион и 5,6-диметокси-3-(трифенилфосфанилиден)циклогекс-5-ен-1,2,4-трион (выходы 80 и 20%, соответственно).

**Пункт 9.** «Изучение возможности, региоселективности и механизма восстановительного дефторирования полифторированных 2-нафтиламинолцинка в водном аммиаке» (совместно с ЛФМИ)

В развитие исследований по синтезу полифторированных ариламинов – базовых предшественников полифторбензоазгетероциклов – установлено, что, в отличие от полифторированных анилинов, гептафтор-2-нафтиламин (**5**) и его менее фторированные аналоги подвергаются гидродефторированию в системе цинк – водный аммиак с добавкой этанола для повышения растворимости субстратов, что является следствием большего сродства к электрону нафталинового остова по сравнению с бензольным. Восстановление в этой системе амина привело к приблизительно равным количествам монодефторированных изомеров – 1,3,4,5,6,8- (**6**) и и ранее полученного 1,3,4,5,7,8-гексафтор-2-нафтиламина (**7**) – наряду с дважды

дефторированным 1,4,5,6,8-пентафтор-2-нафтиламином (**5**). Показано, что использование вместо цинкового порошка цинк-медной пары увеличивает скорость и глубину превращения **5**, что позволило получить индивидуальный амин **8** и установить, что амин **7** в этих условиях восстанавливается по соседнему с аминогруппой  $\beta$ -положению нафталинового остова с образованием 1,4,5,7,8-пентафтор-2-нафтиламина (**9**). Наблюдаемая временная зависимость состава продуктов показывает, что амин **8** возникает быстрее, чем амин **5**, что свидетельствует о большей скорости превращения амина **5** по сравнению с амином **6** (схема 7).

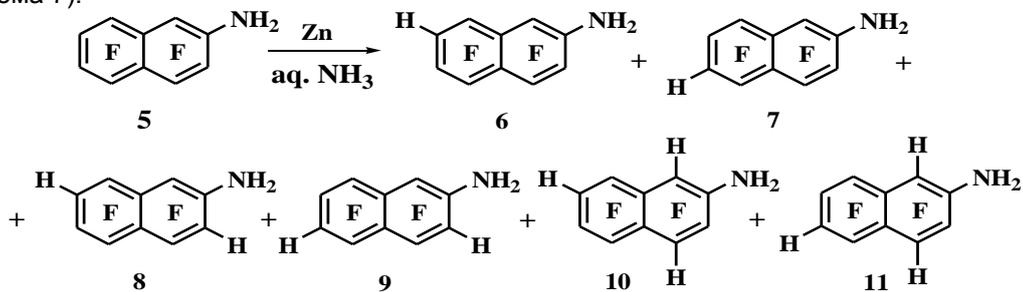


Схема 7

С целью объяснения этих результатов на основе представлений о протекании реакции через образование и фрагментацию анион-радикала субстрата установлено, что в условиях ЦВА амин **5** действительно восстанавливается значительно легче пентафторанилина, а продукты монодефторирования **6** и **7** – практически в тех же условиях, что и амин **2**. В результате проведения квантово-химических расчетов методом ROVLYP/6-31+G\* для газовой фазы и методом PCM для раствора в воде подтверждено, что полифторнафтиламины обладают большим адиабатическим сродством к электрону (АСЭ), чем пентафторанилин, в соответствии с наблюдаемым различием в способности этих соединений дефторироваться. По результатам расчета, даже неспецифическая сольватация водой кардинально увеличивает значения АСЭ. Установлено, что рассчитанные для газовой и водной сред анион-радикалы всех изученных нафтиламинов имеют неплоское строение, что обусловлено действием псевдо-эффекта Яна-Теллера. При этом в газовой фазе во всех случаях преобладает псевдо- $\pi$ -радикальный характер с делокализацией неспаренного электрона по всему нафталиновому остову. Однако в результате неспецифической сольватации водой анион-радикал амина **5** становится псевдо- $\sigma$ -радикалом с реализацией двух состояний с практически полной локализацией неспаренного электрона в тетрафторбензольном кольце и в основном на сильно растянутых и отклоненных от плоскости связях C<sup>7</sup>-F или C<sup>6</sup>-F, соответственно, что полностью соответствует экспериментально наблюдаемой ориентации монодефторирования гептофтор-2-нафтиламина (схема 8).

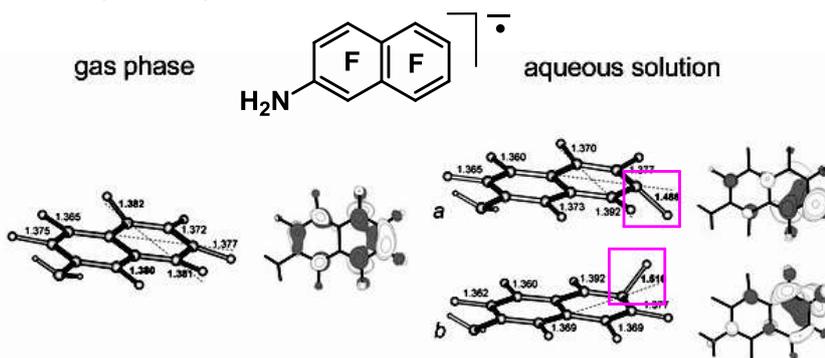


Схема 8

В отличие от этого, рассчитанные для водно-сольватированных анион-радикалов мало отличаются от газофазных, что свидетельствует о связи выявленного в случае анион-радикала амина **5** эффекта сольватации с присутствием в бензольном фрагменте четырех атомов фтора. Специальными расчетами показано, что в общем случае рядовое расположение атомов фтора обеспечивает бензольному

кольцу большее АСЭ по сравнению с нерядовым. Предсказываемая расчетами предпочтительность распада анион-радикала амина **6** по связи C<sup>3</sup>-F и **7** по связям C<sup>3</sup>-F and C<sup>4</sup>-F полностью соответствует составу продуктов их экспериментального гидродефторирования. Показано, что предложенное ранее приближение к интерпретации региоселективности фрагментации анион-радикалов, основанное на анализе относительной стабильности соответствующих анионных σ-комплексов, в случае соединений ряда полифторнафталина (и, очевидно, для многоядерных полифтораренов вообще) имеет лишь ограниченное применение, что обусловлено неучетом в этой модели степени псевдо-σ-характера и внеплоскостного искажения анион-радикала. Тем самым еще раз подтверждается сделанный ранее вывод о том, что в целом фрагментация анион-радикалов полифтораренов является реакцией, не подчиняющейся линейному соотношению свободных энергий.

### Междисциплинарный интеграционный проект СО РАН 59

«Молекулярные механизмы функционирования защитнорепарационных систем человека; разработка дифференциальных комплексных методов диагностики и терапии заболеваний с аутоиммунными, онкологическими патологиями и заболеваниями пожилого возраста»

Поскольку присутствие аминокислотного фрагмента является предпосылкой для проявления биологической активности и открывает возможности дальнейшей функционализации молекулы, по реакциям гексафтор-1,4-нафтохинона с этил-2-аминоацетатом и аминокислотами получен ряд производных указанного хинона, содержащих в положении 2 заместитель с алкильным фрагментом, ω-функционализированным карбоэтоксильной, карбоксильной или аминогруппой. В развитие этого направления осуществлено количественное превращение нафтохинона, содержащего в положении 2 остаток 6-аминокапроновой кислоты, в хлорангидрид и, далее, в диэтиламид и этиловый эфир. (схема 9).

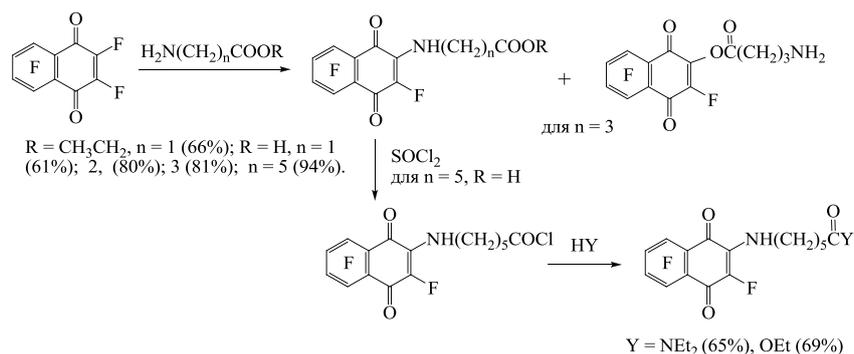


Схема 9

Получены предварительные данные о возможности синтеза полифторированных 1,4-бензо- и -нафтохинонов, содержащих в хинонном ядре триарилфосфановую функцию, по реакции перфторированных хинонов указанных типов с арифосфанами.

### Проект 5.7.1. ОХНИМ РАН «Строение и реакционная способность анионных интермедиатов восстановительной активации цианаренов»

Установлены структурные закономерности конкуренции нуклеофильной атаки и переноса электрона в реакции алкилирования долгоживущих анионных интермедиатов одно- и двухэлектронного восстановления (анион-радикал, дианион, циклогексадиенильные анионы) 4-циандифенила; результаты соотнесены с квантовохимическими данными об их электронном строении. Выявлены осуществимость и ориентация кросс-сочетания дианиона терефталонитрила с дифторбензонитрилами, результаты объяснены на основе представлений об образовании комплекса с переносом заряда как ключевого интермедиата. Получены ЦВА-характеристики энергетики образования

стабильных анион-радикалов и дианионов из 2- и 3-Х-4,4'-дициандифенилов (X = CH<sub>3</sub>, F, OCH<sub>3</sub>) в ДМФ. Для гидродефторирования 4-ацетамидодифенила в системе Zn-NiCl<sub>2</sub>-дипиридил-водный ДМФ получены данные о конкуренции процессов, идущих через образование анион-радикала субстрата и его комплекса с катионом никеля. Совместно с ИХКиГ с помощью метода ОД ЭПР получены первичные данные о стабильности и строении анион-радикалов пентафторанилина и 4-аминонафтафторбифенила.

#### Хоздоговор № 124/12-ФС-М

При разработке способа получения 2-(2,3',4'-трицианобифенил-4-иламино)уксусной кислоты взаимодействием 4-амино-2,3',4'-трициандифенила с бромуксусной кислотой изучено влияние природы растворителя (уксусная кислота, ДМФА, ДМСО, H<sub>2</sub>O и смесь ДМСО-H<sub>2</sub>O), эффективность применения МВ-излучения и показано, что наибольшее содержание 2-(2,3',4'-трицианобифенил-4-иламино)уксусной кислоты в продуктах реакции достигается проведением реакции в воде при 100° С (схема 10).

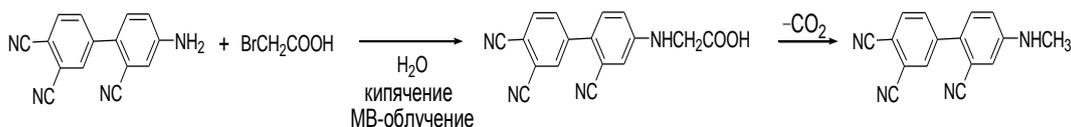


Схема 10

При взаимодействии 4-амино-2,3',4'-трициандифенила с уксусной кислотой в условиях МВ-облучения получен 4-ацетиламино-2,3',4'-трициандифенил с выходом 50%. Установлено, что при МВ-облучении 4-амино-2,3',4'-трициандифенила в присутствии бромуксусной кислоты, йодида и карбоната натрия в смеси ДМСО-H<sub>2</sub>O образуется ранее неизвестный 4,4'-(диазен-1,2-диил)дифенил-2,3',4'-трикарбонитрил – потенциальный «строительный блок» для полифталоцианинов, в которых фталоцианиновые фрагменты связаны азобензольным мостиком (схема 11).

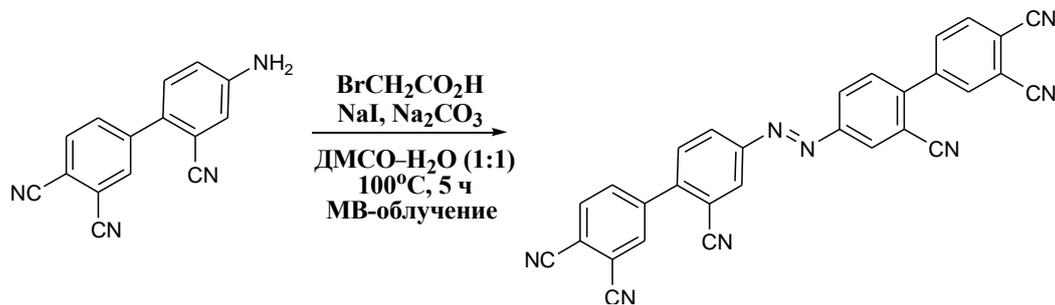


Схема 11

Осуществлена дальнейшая разработка короткого подхода к фталоцианинам, содержащим ω-алкенильные и ω-(алкилсульфонил)алкильные заместители. Его ключевой стадией является алкилирование натриевой соли анион-радикала фталонитрила в жидком аммиаке ω-алкенилбромидами с получением 4-(ω-алкенил)фталонитрилов – потенциальных базовых соединений для широкого круга ω-функционализированных алкилфталонитрилов и, далее, -фталоцианинов на их основе. Осуществлено их гидроалкилсульфанилирование с образованием 4-(ω-алкилтио)алкилфталонитрилов, которые далее окислены в 4-(ω-алкилсульфонил)алкилфталонитрилы. Как исходные 4-(ω-алкенил)-, так и полученные из них 4-(ω-алкилсульфонил)алкилфталонитрилы вовлечены во взаимодействие с ацетатом цинка с образованием соответствующим фталоцианиновых комплексов (схема 12).

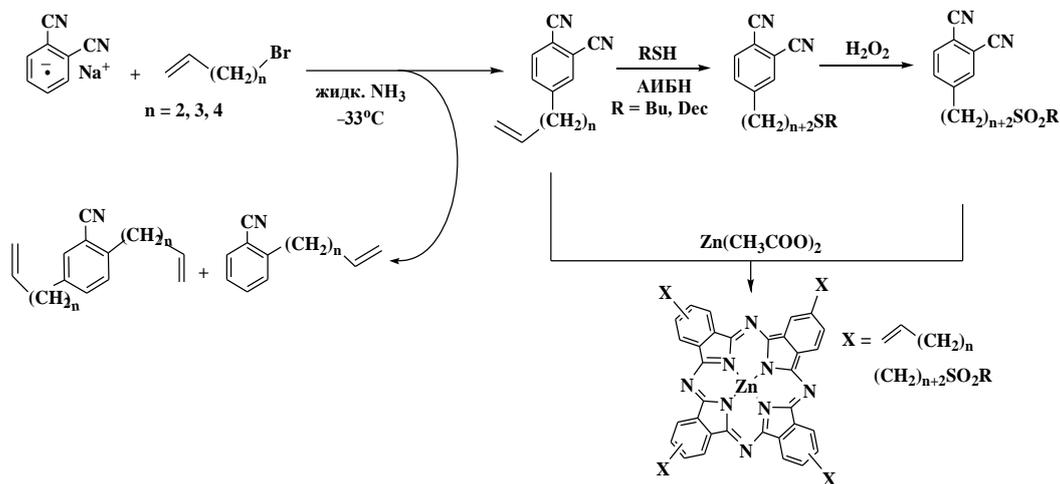


Схема 12

Установлено, что при МВ-облучении в воде или в ее смеси с 2,2',3,4,4',4''-гексафторбутанолом (3:1) 4-амино-2,3',4'-трициандифенил при 80 °С взаимодействует с метилвинилкетонем с образованием 4-(3-оксобутиламино)-ифенил-2,3',4'-трикарбонитрила и 4-(бис-N-(3-оксобутил)амино)дифенил-2,3',4'-трикарбонитрила.

### Лаборатория промежуточных продуктов

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

**Проект V.36.2.4.** «Механизмы электрофильных и нуклеофильных органических реакций. Строение и потенциальные поверхности интермедиатов»

**Пункт 4.** «Формулирование закономерностей изменений активационных параметров в бимолекулярных нуклеофильных реакциях ароматических соединений в растворе»

Установлены закономерности изменения АП  $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta S^\ddagger$  в  $S_N2$ ,  $S_NV$ ,  $Ad_N$ ,  $S_NAr$  реакциях и реакциях с переносом ацильной группы с нуклеофилами на основе фенолов, анилинов и пиридинов в различных растворителях. Константы реакций  $\delta\Delta H^\ddagger$  и  $\delta\Delta S^\ddagger$ , полученные из уравнений  $\Delta H^\ddagger$  vs.  $\sigma$  и  $\Delta S^\ddagger$  vs.  $\sigma$ , где  $\sigma$  – константы заместителей в ароматическом кольце нуклеофилов, позволяют количественно определить вклад изменений внутренней энтальпии  $\delta\Delta H^\ddagger_{int}$ , не зависящей от сольватации. Найдена единая линейная зависимость  $\delta\Delta H^\ddagger_{int}$  vs.  $\rho$  из уравнения Гаммета (уравнение 1, рис. 1), отклонения от которой объясняются в терминах изменения TS или механизма реакции.

$$\delta\Delta H^\ddagger_{int} = (-0.3 \pm 0.2) - (6.0 \pm 0.1)\rho$$

$$r = 0.994,$$

$$s = 1.7,$$

$$n = 82$$

Уравнение 1

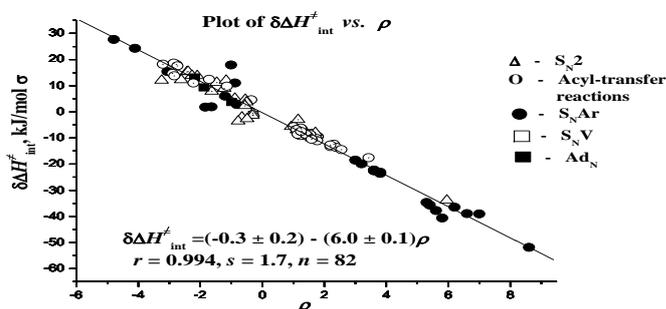


Рис. 1. Зависимость  $\delta\Delta H^\ddagger_{int}$  vs.  $\rho$  для  $S_N2$ ,  $S_NV$ ,  $Ad_N$ ,  $S_NAr$  реакций и реакций с переносом ацильной группы с анионными и нейтральными нуклеофилами

Таким образом, изучение изменений активационных параметров в бимолекулярных нуклеофильных реакциях в зависимости от строения нуклеофила позволило выявить особенности изменений структуры TS или механизма этих реакций.

**Проект V.36.6.8.** «Разработка методов синтеза гетероатомных органических веществ для биомедицинских исследований и создания новых материалов»

**Пункт 13.** «Разработка методов синтеза производных 1-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензимидазола»

Нитрозирование циклогексанона приводит с высоким выходом к 2,6-диизонитрозоциклогексанону. Исходя из 2,6-диизонитрозоциклогексанона синтезирован большой ряд 4-гидроксимино-4,5,6,7-тетрагидро-2-R-1-гидроксибензимидазолов (схема 1). Оксимная группа в полученных соединениях легко удаляется с образованием соответствующих оксопроизводных. Найдено, что N-гидроксигруппа легко отщепляется с образованием 1H-имидазолов при взаимодействии с хлорацетоном или хлорэтилацетатом в присутствии основания – триэтиламина или поташа.

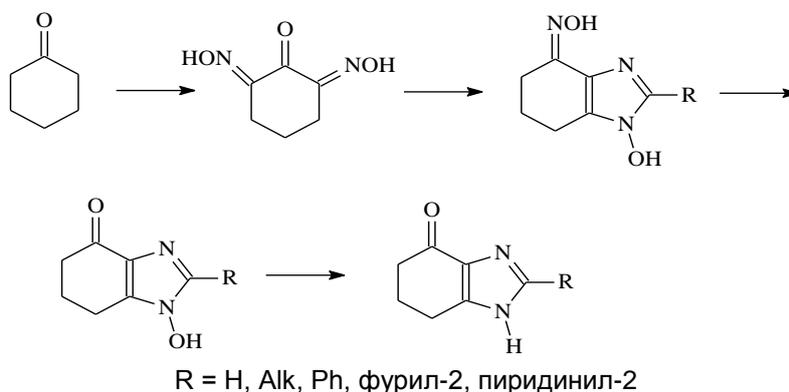


Схема 1

Таким образом, получен широкий круг кетонов, которые могут служить исходными соединениями для огромного количества новых соединений.

**Пункт 14.** «Получение производных 4-гидроксипиридина с амидной или сложноэфирной группой в боковой цепи гетероцикла с использованием перегруппировки Бекмана»

Алкилзамещенные пиридины и пиридилзамещенные кислоты широко используются при поиске новых фармакологически активных веществ. При выдерживании в полифосфорной кислоте спиропроизводные 4-оксотетрагидропиридина (1) претерпевают перегруппировку Бекмана с раскрытием алифатического цикла с образованием 4-оксодигидропиридинов (2) (или таутомерных им 4-гидроксипиридинов), содержащих в боковой цепи гетероцикла, разделенную (4) или (5) метиленовыми группами, карбоксамидную группу (схема 2). Щелочным гидролизом амидов (2) были получены соответствующие кислоты (3), из которых синтезированы метиловые эфиры (4). При метилировании соединения (2) ( $n = 1$ ) образуются продукты N- и O-алкилирования (5) и (6).

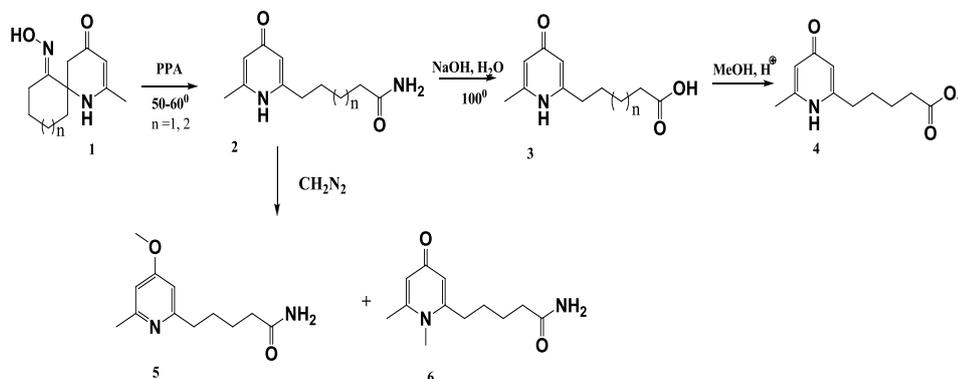


Схема 2

На основании сравнительного анализа спектральных данных (ИК, УФ, ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ ) полученных соединений (2) – (4) и специально синтезированных 4-метоксипиридина (5) и 1-метил-4-оксопиридина (6) сделан вывод о существовании синтезированных нами соединений в оксоформе.

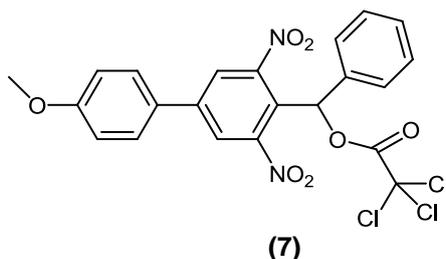
### Междисциплинарный интеграционный проект СО РАН № 138

«Технологическая платформа для синтетической биологии»

**Пункт:** «Синтез замещенных 2-нитробензилтрихлорацетатов»

Разработаны способы синтеза генератора фотокислоты – соединения (7).

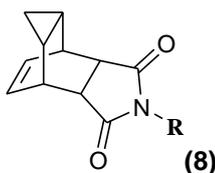
Для получения этого соединения в качестве исходного соединения использовался 2,6-динитротуол.



### Федеральная целевая программа "Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации"

**Договор № 092/12 с ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» «Разработка способов получения новых конденсированных гидрированных производных изоиндолдиона и синтез 7-[N'-(4-трифторметилбензоил)гидразинокарбонил]трицикло[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]нон-8-ен-6-карбоновой кислоты»**

В рамках сотрудничества с ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» было получено 150 г (3 партии по 50 г) 7-[N'-(4-трифтор-метилбензоил)гидразинокарбонил]трицикло[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]нон-8-ен-6-карбоновой кислоты, синтезировано и отправлено на испытания на противовирусную активность 26 новых конденсированных гидрированных производных изоиндолдиона общей формулы 8, где R= ароматические, гетероароматические фрагменты, остатки 1-замещенных мочевины и тиомочевины.



## Лаборатория терпеновых соединений

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

**Проект V.36.6.8.** «Разработка методов синтеза гетероатомных органических веществ для биомедицинских исследований и создания новых материалов»

**Пункт 21.** «Разработка синтетических методов, позволяющих вводить в реакцию хиральные бис-альфа-аминооксимы с высоко реакционноспособными производными триэтиленгликоля. Получение  $C_2$ -симметричных гибридных N,O-макрогетероциклических структур»

Разработан подход к синтезу новой группы  $C_2$ -симметричных производных, собранных из пары фрагментов терпеновых молекул (альфа-аминооксимы), сшитых друг с другом по оксимным группам посредством линкера на основе триэтиленгликоля (рис. 1). Синтезированы полигетероатомные производные с линейной топологией ансамбля гетероатомных функций (рис. 2). Исследованы синтетические подходы и разработан метод получения новой группы  $C_2$ -симметричных макроциклических соединений, содержащих два терпеновых  $\alpha$ -аминооксимных фрагмента и линкерную группу из триэтиленгликоля (рис. 3).

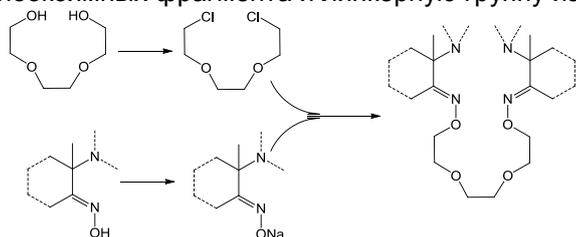


Рис. 1

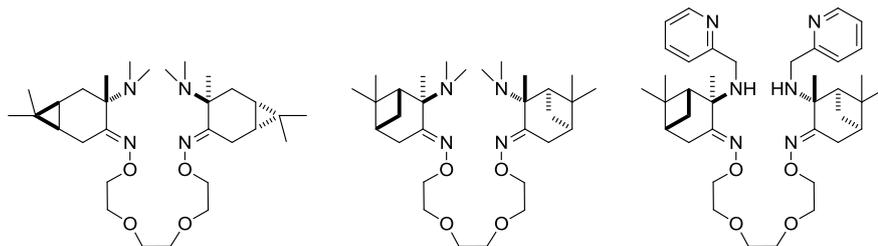


Рис. 2

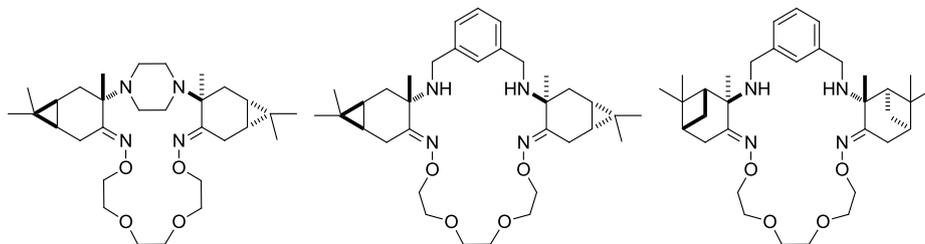


Рис.3

**Пункт 22.** «Разработка метода сшивки оксимных групп линкером из тетраэтиленгликоля, синтез соответствующих первых производных новой группы хиральных лигандов»

Разработан метод синтеза новой группы  $C_2$ -симметричных макроциклических соединений, содержащих два терпеновых  $\alpha$ -аминооксимных фрагмента и линкерную группу из тетраэтиленгликоля (рис. 4).

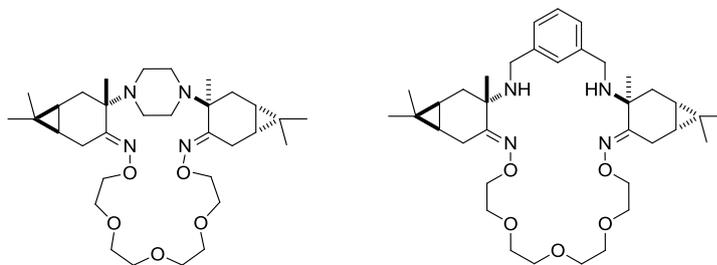


Рис. 4

**Пункт 23.** «Методика синтеза хиральных замещённых конденсированных гетероциклов ряда пинопиридина с использованием оксима пинокарвона с енаминами в условиях микроволновой активации с катализом солями железа»

Изучена реакция оксима пинокарвона с енаминами в присутствии солей переходных металлов при микроволновом облучении. Разработан общий метод синтеза хиральных конденсированных пиридинов, позволяющий с удовлетворительными выходами (20-50%) синтезировать разнообразные полигетероатомные производные (схема 1) – потенциально хиральные лиганды для координационной химии и энантиоселективного металлокомплексного катализа.

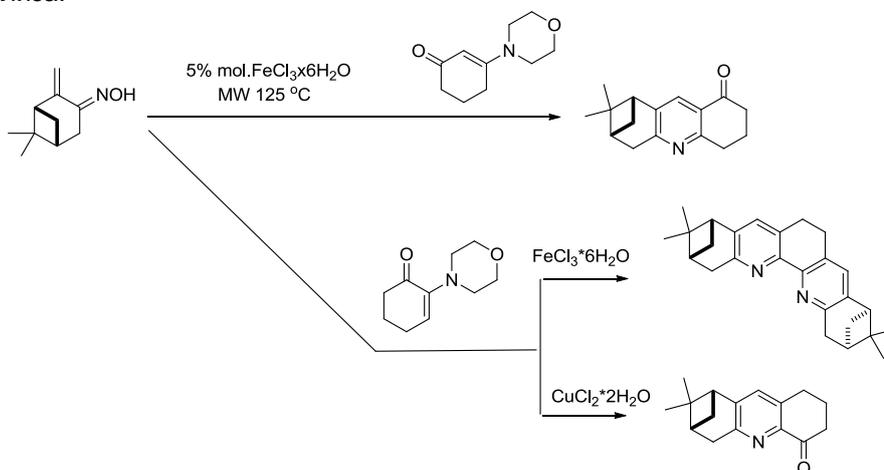


Схема 1

**Пункт 24.** «Установление варибельности синтеза комплексов Pd(II) с новыми полигетероатомными хиральными терпеновыми производными, разработка оптимальных вариантов получения координационных соединений Pd(II) из лабильных хиральных лигандов»

Синтезированы координационные соединения  $Pd_2(H_2L^2)Cl_4$  (I),  $Cu_2(H_2L^2)Cl_4$  (II),  $Pd_2(H_2L^3)Cl_4$  (III),  $Cu_2(H_2L^3)Cl_4$  (IV) с хиральными бис- $\alpha$ -аминооксимами  $H_2L^2$  и  $H_2L^3$ , построенными из фрагментов терпеновых молекул (+)-3-карена и (+)-лимонена с 4,4'-метилендианилиновой линкерной группой (рис. 5).

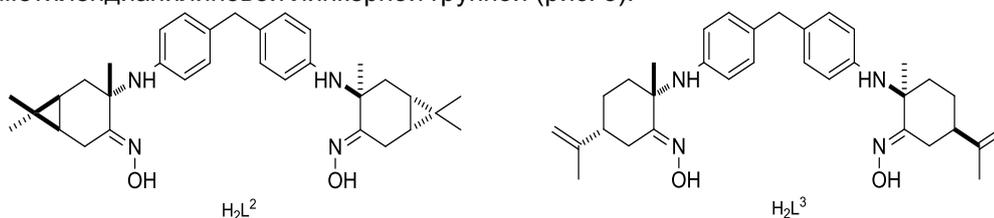


Рис. 5

Полученные комплексы Pd (II) диамагнитны, комплексы Cu(II) парамагнитны. Выращены монокристаллы соединения  $[\text{Cu}(\text{i-PrOH})\text{Cl}_2(\mu\text{-H}_2\text{L}^3)\text{CuCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}]$  (V). По данным РСА кристаллическая структура (V) состоит из молекул двухъядерного комплекса Cu(II) и молекул кристаллизационной воды. Координационные полиэдры атомов Cu – искаженный тетраэдр  $\text{Cl}_2\text{N}_2$  и искаженная квадратная пирамида  $\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ .  $\text{H}_2\text{L}^3$  является тетрадентатным мостиково-хелатообразующими лигандом (рис. 6).

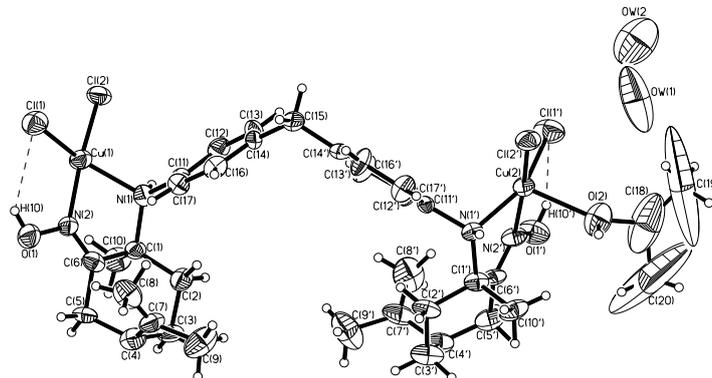


Рис. 6

Детальный анализ спектров ЯМР диамагнитных комплексов Pd(II) показал, что в результате комплексообразования происходит инверсия шестичленного карбоцикла по типу *полукресло* → *ванна* для производного 3-карена и по типу *кресло I* → *кресло II* для производного лимонена. В обоих случаях образуется пятичленный хелатный металлоцикл с *S*-конфигурацией пирамидального атома N аминогруппы при *транс*-расположении арильной группы и метила C-10 так, что ближайшее бензольное кольцо частично погружено в полость, образуемую атомом хлора и метиленовой группой, что затрудняет вращение вокруг связи N–Ag (рис. 7). По температурной зависимости ширины сигналов арильных протонов оценена величина свободной энергии активации такого вращения, которая составила  $15.0 \pm 0.5$  ккал/моль.



Рис. 7

Исследованы особенности комплексообразования изомерных хиральных лигандов – $\alpha$ -аминооксимов рядов карана и пинана, полученных на основе орто-анизидина. Показано, что образование комплексов с  $\text{PdCl}_2$  для полученных соединений протекает не одинаково: производное (+)-3-карена – {(*E*)-оксим (1*R*,3*S*,6*R*)-3-((2-метоксифенил)амино)-каран-4-она} даёт комплекс с *цис*-расположением атома водорода NH-группы и соседней метильной  $\text{CH}_3$ -группы в металлоцикле, в то время как производное (–)- $\alpha$ -пинена – {(*E*)-оксим (1*R*,2*R*,5*R*)-2-((2-метоксифенил)амино)-пинан-3-она} образует комплекс с *транс*-расположением атома водорода NH-группы и соседней метильной  $\text{CH}_3$ -группы (схема 2).

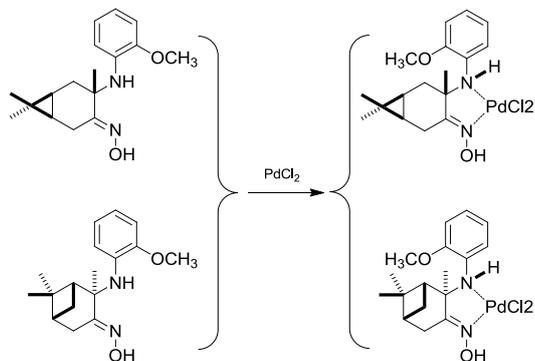


Схема 2

Строение комплексов установлено методом РСА (Рис. 8) и показано, что различия в конфигурации не связано с особенностями упаковки и сохраняется при переходе в раствор (по данным ЯМР).

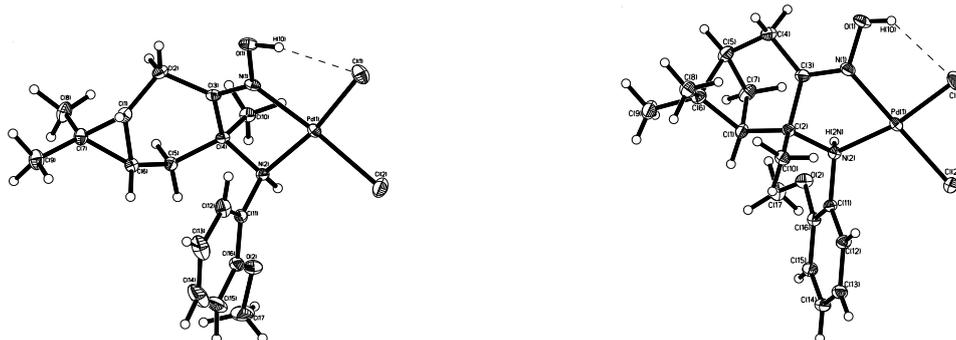


Рис. 8

**Проект V.39.2.5.** «Развитие методологии исследования низкомолекулярных органических веществ и материалов, реакций и процессов, протекающих в живых системах, с использованием новых высокоинформативных спектрально-аналитических методов»

**Пункт 1.** «Разработка протокола определения энантиомерной чистоты монотерпеновых соединений хвойных деревьев при использовании двумерного газо-хроматографического анализа с применением первичной ахиральной колонки и хирального циклодекстринового селектора во втором измерении»

Разработан протокол выполнения хироспецифического анализа монотерпеновых соединений в растительных экстрактах различного состава и происхождения, включающий следующие стадии: (1) отделение легколетучей фракции анализируемого экстракта вакуумной перегонкой полумикрометодом, (2) газо-хроматографический анализ легколетучей фракции с масс-селективным детектированием и определение качественного и количественного состава фракции монотерпеновых соединений; (3) повторный газо-хроматографический анализ в двумерном варианте с использованием колонки со стандартной полисилоксановой фазой в первом измерении с поочередным переключением на вторую колонку с хиральным циклодекстриновым селектором и финальным детектированием пламенно-ионизационным детектором.

Такой протокол позволяет стандартизовать условия выполнения анализов, что приводит к значительному ускорению решения аналитических задач и повышению точности и достоверности определения энантиомерного состава монотерпеновых соединений.

**Интеграционный проект СО РАН № 140.** «Структура и климатически обусловленная динамика разнообразия 5-хвойных сосен России»

**Пункт плана:** «Анализ химических соединений, полученных последовательной экстракцией образцов хвои, предоставленных ИМКЭС СО РАН, данные по

содержанию основных групп низкомолекулярных вторичных метаболитов (по отдельности – летучих и нелетучих) методами капиллярной газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии»

Методами газовой хромато-масс-спектрометрии и обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии впервые проведено сравнительное исследование состава терпеноидов и флавоноидов хвои у контрастных географических экотипов трех российских видов 5-хвойных сосен, представляющих три основных зональных типа древесной растительности умеренного пояса: субальпийскую и субарктическую (кедровый стланик, *Pinus pumila*), бореальную (кедр сибирский, *P. sibirica*) и неморальную (кедр корейский, *P. koraiensis*). Состав и содержание флавоноидов строго видоспецифичны: все три вида равноудалены друг от друга, а различия внутри видов многократно меньше, чем различия между видами (рис. 9).

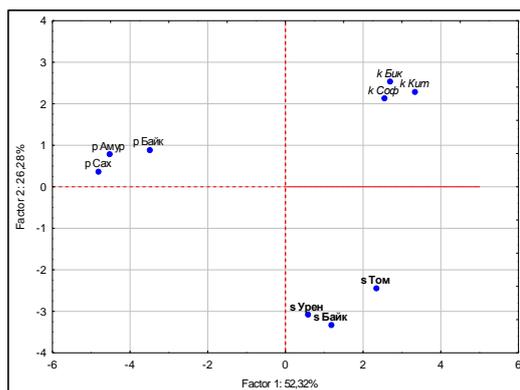


Рис. 9

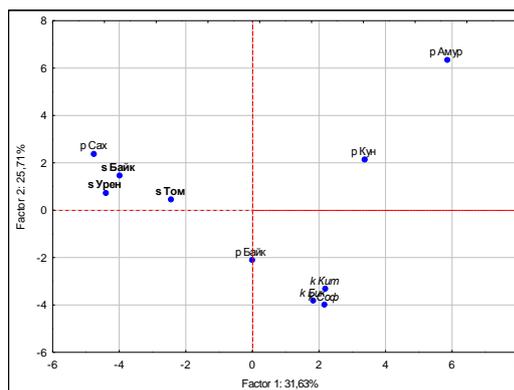


Рис. 10

По составу и содержанию летучих веществ (терпеноидов) структура разнообразия значительно сложнее. Различия между видами также очень велики, но кедр сибирский и кедровый стланик заметно ближе друг к другу, чем кедр корейский – к каждому из этих видов (рис. 10). Уровень внутривидовых различий варьирует от очень низкого, сравнимого с уровнем различий по флавоноидам (кедр корейский), до очень высокого (примерно на два порядка больше, кедровый стланик). Это предположительно связано с разнообразием природно-климатических условий в пределах ареала: минимальным у кедр корейского и максимальным у кедрового стланика. Полученные результаты демонстрируют высокую информативность и перспективность примененного метода для анализа структуры разнообразия 5-хвойных сосен.

### Экспедиционные исследования

В рамках экспедиционного проекта с мая по сентябрь 2012 года экспедиционным отрядом НИОХ СО РАН проводились работы по получению в полевых условиях образцов эфирных масел для химических исследований, биологических испытаний и медико-биологического тестирования. Работы осуществлялись с использованием мобильной установки – Прибора для получения эфирного масла в полевых условиях (производства НИОХ СО РАН). Образцы эфирного масла получали из свежесобранного растительного сырья в полевых условиях прямо на месте сбора и запаивали в стеклянные ампулы. Анализ масел проводили в лабораторных условиях (в НИОХ СО РАН).

Полевые работы проводились на территории Томской области (май и сентябрь месяцы) и в Восточно-Казахстанской области Республики Казахстан (июль-август, совместно с группой сотрудников Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия», г. Караганда).

В ходе экспедиционных работ собраны и идентифицированы 63 образца растительного сырья 38 видов растений, из которых методом перегонки с водяным паром в полевых условиях получены образцы эфирных масел и концентраты летучих веществ растений семейств Астровых (*Asteraceae*), Губоцветных (*Lamiaceae*), Зонтичных (*Apiaceae*), Кипарисовых (*Cupressaceae*) и Сосновых (*Pinaceae*).

Для всех исследованных видов растений собраны гербарные образцы, которые переданы на хранение в Гербарий Центрального сибирского ботанического сада СО РАН вместе с исчерпывающе документированными местами и временами сбора со всей необходимой сопровождающей информацией.

### **Лаборатории органических светочувствительных материалов**

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

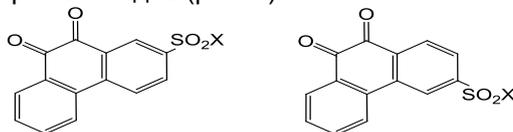
**Проект № V.37.2.1.** «Синтез и свойства органических и гибридных наноструктурированных материалов для фотоники и сенсорики»

#### ***Пункт 1. «Разработка голографических материалов»***

Предложено в качестве сенсibilизатора использовать фенантренхинон. Данный сенсibilизатор известен, он способен инициировать свободно-радикальную полимеризацию и обладает чувствительностью в синей области спектра. Помимо образования первичных радикалов в ходе фотоиницирования полимеризации, фенантренхинон способен ковалентно связываться с полимерной матрицей. Такая «пришивка» фенантренхинона вносит дополнительный вклад в величину модуляции коэффициента преломления.

Однако введение фенантренхинона в фотополимерную композицию ограничено его низкой растворимостью. Для повышения растворимости был разработан метод синтеза ряда новых производных фенантренхинона, проведена оптимизация синтеза фенантрен-2- и -3-сульфонилхлоридов.

Действием метилового и этилового спиртов, первичных и вторичных аминов на сульфонилхлориды синтезированы метил- и этилсульфонаты 2- и 3-фенантренхинона и ряд 3-сульфониламидов (рис. 1).



X = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), N(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, N(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, NH(n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), N(n-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>)<sub>2</sub>.

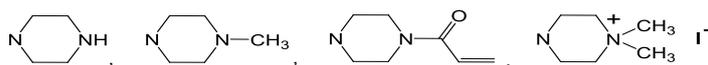


Рис. 1. Полученные производные фенантренхинона

Приготовлены фотополимерные композиции, сенсibilизированные производными фенантренхинона. Растворение производных фенантренхинона производилось в смеси растворителей хлороформ:ацетон (1.2:1), оценивалась растворимость производных. Данные по растворимости приведены в таблице 1.

В результате высушивания фотополимерных композиций с производными фенантренхинона на стеклянной пластинке образовывались фотополимерные слои толщиной 5-10 мкм. После высыхания слоев оценивалась степень кристаллизации производных. Полученные данные приведены в таблице 1.

Осуществлена запись в фотополимерные слои тестовых пропускающих фазовых дифракционных решеток излучением Ar<sup>+</sup> лазера (488 нм) или DPSS лазера (375 нм). Формирование дифракционных оптических элементов производилось на экспериментальной установке для записи фазовых пропускающих дифракционных решеток, представленной на рисунке 2.

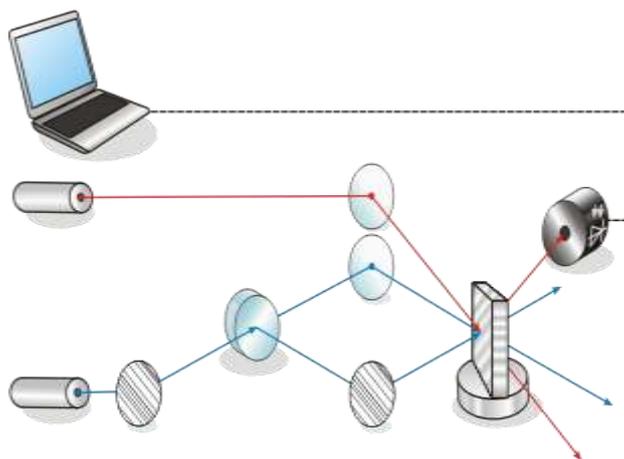


Рис. 2. Экспериментальная установка для записи фазовых пропускающих дифракционных решеток. 1 – компьютер; 2 – He-Ne лазер (633 нм); 3 – зеркала; 4 – Ar<sup>+</sup> лазер (488 нм) или DPSS лазер (375 нм); 5 – измеритель мощности Coherent LaserCheck; 6 – светоделительное зеркало; 7 – образец, 8 – вращающийся автоматизированный держатель образцов

Для контроля уровня дифракционной эффективности (*DE*) формируемой решетки использовалось излучение непрерывного He-Ne лазера (633 нм). Вращающийся автоматизированный держатель образцов позволял регистрировать УС формируемой дифракционной решетки. В таблице 1 приведены результаты определения *DE* фотополимерных слоев.

Производные фенантренхинона	Растворимость в 1 мл (хлороформ + ацетон 1.2:1)	Степень кристаллизации	DE решеток
Ф1	менее 3 мг	частичная кристаллизация	нет записи
Ф2	3 мг	частичная кристаллизация	2 %
Ф3	9 мг	оптическое качество	12 %
Ф4	3 мг	частичная кристаллизация	5 %
Ф5	3 мг	частичная кристаллизация	3 %
Ф6	менее 3 мг	частичная кристаллизация	нет записи
Ф7	9 мг	оптическое качество	1 %
Ф9	3 мг	оптическое качество	3 %
Ф10	менее 3 мг	слабая кристаллизация	4 %
Ф11	менее 3 мг	слабая кристаллизация	1 %
Ф12	3 мг	частичная кристаллизация	3 %
Ф13	3 мг	частичная кристаллизация	15 %
Ф14	9 мг	оптическое качество	14 %

Таблица 1. Свойства производных фенантренхинона и sensibilizированных ими фотополимерных слоев

Из таблицы видно, что производные фенантренхинона Ф1, Ф6, Ф10 и Ф11 обладают низкой растворимостью в смеси ацетон/хлороформ (менее 3 мг на 1 мл), производные фенантренхинона Ф3, Ф7, Ф9, Ф14 обладают хорошей растворимостью, (более 9 мг на 1 мл смеси растворителей), а фотополимерные слои, sensibilizированные ими, имеют оптическое качество.

Была приготовлена фотополимерная композиция, содержащая 15 мг производного фенантренхинона Ф7. На базе этой композиции был получен фотополимерный слой

оптического качества толщиной 5-7 мкм, в котором были сформированы дифракционные решетки.  $DE$  этих решеток после термической обработки достигала ~10 %. На рисунке 3 приведена УС подобной дифракционной решетки.

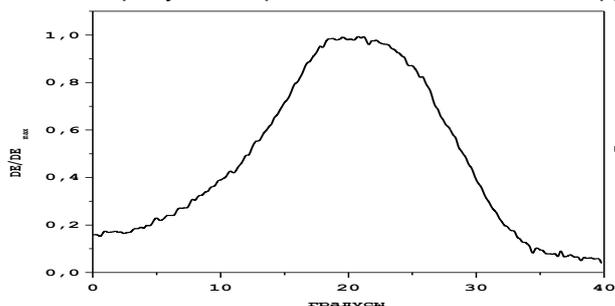


Рис. 3. Нормированная кривая угловой селективности дифракционной решетки, записанной в фотополимерный слой, sensibilizированный производным фенантренхинона Ф7

Ширина УС данной дифракционной решетки на полувысоте составила порядка 17°. По нашим оценкам, для увеличения ширины УС на полувысоте до 40° необходимо достичь растворимости sensibilizатора не менее 20-25 мг на 1 мл растворителя.

**Пункт 2.** «Разработка оптических методов исследования фотопревращений органических соединений».

В мировой медицинской практике активно используется лечение онкологических, инфекционных и некоторых заболеваний кожи методом фотодинамической терапии. Для реализации этого процесса необходимы три основных компонента: фотосensibilizатор, экзогенно введенный в организм пациента, источник света с излучением определенной длины волны, соответствующей максимуму возбуждения фотосensibilizатора, и кислород. Таким образом, метод фотодинамической терапии состоит из двух этапов: на первом этапе производят введение фотосensibilizатора в организм пациента, на втором этапе – облучение опухоли светом.

В основе фотохимической реакции лежит взаимодействие между возбужденной молекулой фотосensibilizатора и кислородом с образованием активного интермедиата – синглетного кислорода ( $^1O_2$ ). Взаимодействуя далее с органическими субстратами,  $^1O_2$  образует нестабильные циклические перекиси, которые затем распадаются на свободные радикалы и продукты деструкции. На конечном этапе фотодинамического воздействия происходит разрушение жизненно важных структур раковой клетки и ее гибели.

Таким образом, эффективность фотодинамического повреждения sensibilizированной клетки определяется, главным образом, квантовым выходом генерации синглетного кислорода.

В связи с этим особый интерес представляет разработка эффективных фотосensibilizаторов – фотогенераторов синглетного кислорода. Перспективными соединениями данного типа считаются порфирины и фталоцианины. Ввиду необходимости тестирования фотогенераторов синглетного кислорода на стадии доклинических испытаний возникла задача разработки метода определения квантового выхода фотогенерации синглетного кислорода перспективными соединениями.

Для тестирования эффективности фотогенерации синглетного кислорода готовили раствор, содержащий тестируемый фотосensibilizатор, 1,3-дифенилизобензофуран (DPBF) и растворитель диметилсульфоксид (ДМСО). 1,3-Дифенилизобензофуран является ловушкой синглетного кислорода (рис. 4). Он пригоден для спектрофотометрического анализа, так как имеет главный максимум поглощения в области 410-415 нм и высокий молярный коэффициент поглощения в максимуме ( $2,35 \times 10^4$  л/моль $^{-1}$ см $^{-1}$ ). Спектр поглощения DPBF приведен на рис. 5. При окислении синглетным кислородом 1,3-дифенилизобензофуран образует перекись, которая не имеет полос поглощения в видимой области спектра (см. схему 1).

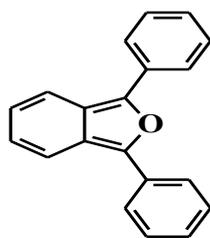


Рис. 4. 1,3-Дифенилизобензофуран (DPBF)

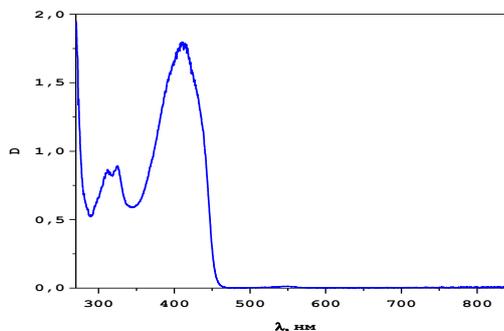


Рис. 5. Спектр поглощения 1,3-дифенилизобензофурана в ДМСО

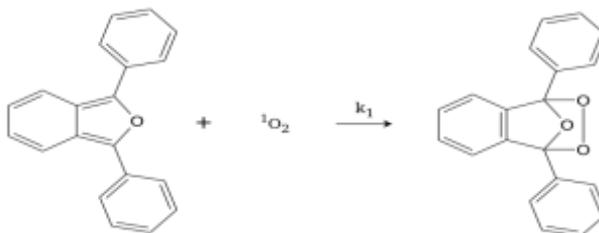
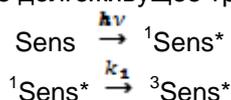
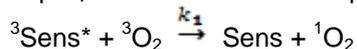


Схема 1

Процесс фотохимического обесцвечивания DPBF может быть разделен на три стадии. На первой стадии в результате облучения раствора светом с длиной волны, попадающей в полосу поглощения сенсбилизатора, происходит перевод сенсбилизатора в возбужденное долгоживущее триплетное состояние.



На второй стадии осуществляется взаимодействие возбужденного фотосенсбилизатора с молекулой триплетного кислорода с передачей энергии возбуждения на кислород – происходит генерация синглетного кислорода.



На третьей стадии молекула синглетного кислорода взаимодействует с DPBF с образованием бесцветной перекиси 1,3-дифенилизобензофурана (схема 4). Раствор помещали в кварцевую спектрофотометрическую кювету с толщиной оптического слоя 1 см и облучали светом ксеноновой спектроскопической лампы ДКсШ-1000, прошедшим через дифракционный монохроматор МДР-2. В некоторых случаях экспонирование кюветы осуществлялось излучением п/п лазера с длиной волны 690 нм. Интенсивность светового потока определяли, используя калиброванный измеритель мощности Coherent 3Sigma. Фотосенсибилизированное окисление акцептора синглетного кислорода контролировали спектрофотометрически по снижению поглощения в максимуме на длине волны 412 нм. Для этого использовался спектрофотометр Avantes AVS-SD 2000. Общая схема экспериментальной установки для регистрации динамики оптической плотности растворов приведена на рисунке 6.

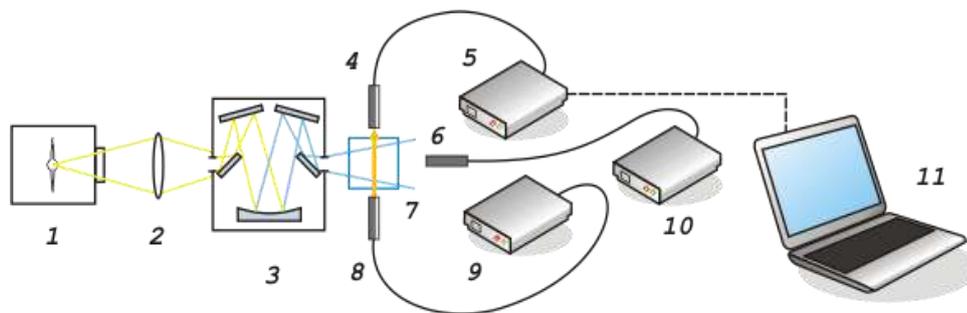


Рис. 6. Экспериментальная установка для регистрации динамики оптической плотности растворов. 1 – Ксеноновая спектроскопическая лампа ДКсШ-1000, 2 – объектив, 3 – дифракционный монохроматор МДР-2, 4 – коллимирующая линза регистрирующего световода, 5 – спектрофотометр Avantes AVS-SD 2000, 6 – оптический сенсор, 7 – кварцевая кювета 1 см × 1 см, 8 – коллимирующая линза облучающего световода, 9 – спектроскопический источник света (галогеновая + дейтериевая лампы), 10 – измеритель мощности Coherent 3Sigma, 11 – компьютер

Для апробации метода определения квантового выхода фотогенерации синглетного кислорода были использованы синтезированные в НИОХ СО РАН красители: производное фталоцианина и тиоэритрозин. Краситель – тиоэритрозин триэтиламмониевый обладает высоким выходом в возбужденное триплетное состояние, кроме того, он имеет широкое плечо в спектре поглощения (600-700 нм), соответствующее области синглет-триплетного поглощения. Структура тиоэритрозина представлена на рисунке 7. Спектры поглощения производного фталоцианина и тиоэритрозина триэтиламмониевого приведены на рис. 8а и 8б.

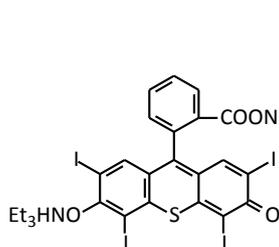


Рис. 7. Структура тиоэритрозина триэтиламмониевого

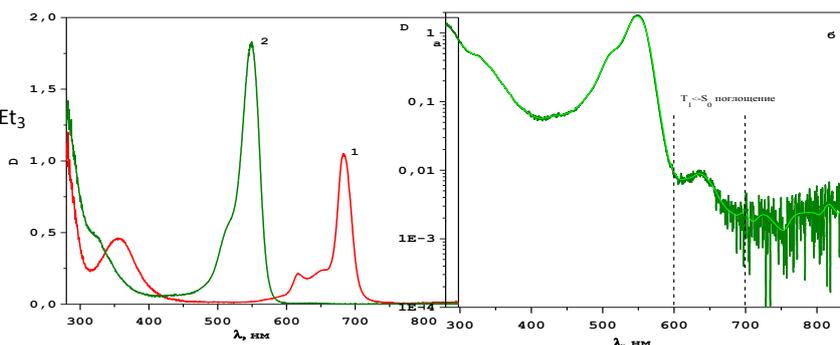


Рис. 8а. Спектры поглощения производного фталоцианина и тиоэритрозина триэтиламмониевого

Рис. 8б. Спектр поглощения тиоэритрозина триэтиламмониевого в логарифмическом масштабе

На основе полученных данных по изменению спектров поглощения растворов во время экспонирования построены кинетические кривые изменения оптической плотности растворов в максимуме поглощения DPBF ( $\lambda = 412$  нм). Кинетики оптической плотности растворов приведены на рисунке 9.

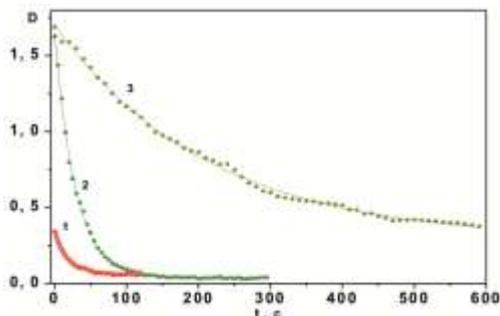


Рис. 9. Кинетики изменения оптической плотности растворов, содержащих производное фталоцианина (1) и тиоэритрозин (3), при облучении на длине волны 690 нм, и тиоэритрозин (2) при облучении на длине волны 547 нм

Исходя из данных по кинетике изменения оптической плотности растворов, были вычислены квантовые выходы фотореакций образования перекиси 1,3-дифенилизобензофурана для выбранных сенсбилизаторов. Найденные квантовые выходы в первом приближении можно считать квантовыми выходами фотопроцесса генерации синглетного кислорода выбранными сенсбилизаторами. Рассчитанные величины квантовых выходов приведены в таблице 2.

Сенсбилизатор-генератор	$\tau^*$ , с	$\lambda_{\text{экспозиции}}$ , нм	$\gamma$
<i>Производное фталоцианина</i>	21.2	690	0.062
<i>Тиоэритрозин</i>	212	690	0.07-0.2
<i>триэтиламмониевый</i>	29	547	0.23

\*  $\tau$  – постоянная времени фотообесцвечивания раствора.

Таблица 2. Квантовые выходы генерации синглетного кислорода  $^1\text{O}_2$

Таким образом, разработан метод определения квантового выхода фотогенерации синглетного кислорода для тестирования эффективности новых перспективных соединений для фотодинамической терапии. Собрана и протестирована экспериментальная установка для регистрации кинетики изменения поглощения при связывании синглетного кислорода в растворе. Проведены тестовые эксперименты с использованием новых синтезированных соединений: производного фталоцианина и тиоэритрозина триэтиламмониевого. Рассчитаны квантовые выходы генерации синглетного кислорода этими соединениями.

**Пункт. 3. «Разработка методов синтеза новых производных пиразолиновых и цианиновых люминофоров»**

Проводились исследования, направленные на поиск новых люминофоров для использования в таких областях, как сенсорика и фотоника, в том числе разработка материалов для слоев в светодиодах. Исходя из основных направлений исследований, проводимых в ЛОСМ, усилия были сосредоточены на разработке методов синтеза производных двух классов соединений – пиразолинов и пирилоцианинов.

**3.1. «Разработка методов синтеза новых производных пиразолиновых люминофоров»**

Ранее исследовано взаимодействие полифторхалконов, в том числе с различными заместителями в перфторфенильных кольцах, с гидразингидратом и фенилгидразином. Синтезирован ряд новых ди- и триарилпиразолинов и исследовано влияние заместителей на положение и относительную интенсивность максимума флуоресценции. Показано, что халконы, в молекуле которых полифторарильное кольцо находится рядом с карбонильной группой, образуют в реакции с фенилгидразином смеси региоизомерных пиразолинов, очевидно, из-за электроноакцепторного влияния полифторфенильной группы на электрофильность  $\beta$ -атома углерода.

Обнаружено, что в ряду триарилпиразолинов с полифторированным фенильным кольцом в положении 5 наиболее эффективными люминофорами являются пиразолины, замещенные пиперидиногруппой (схема 2).

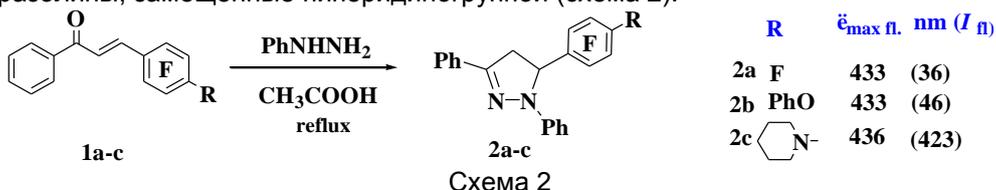


Схема 2

Синтезирован ряд новых производных полифторпиразолинов, содержащих в полифторированном кольце различные модификации пиперидиновых заместителей. Для получения исходных модифицированных халконов было исследовано взаимодействие полифторированных халконов с замещенными пиперидинами, в частности, 4-гидроксипиперидином, а также с 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]-деканом. Синтезированные халконы были введены в реакцию с фенилгидразином для получения соответствующих пиперидинозамещенных полифторпиразолинов (схема 3).

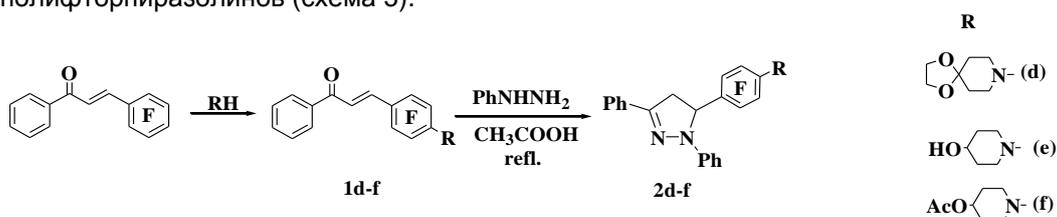


Схема 3

Показано, что образование пиразолина из халкона, замещенного 4-гидроксипиперидиногруппой, сопровождается ацилированием гидроксидной группы уксусной кислотой с образованием соединения **2f**.

### 3.2. «Разработка методов синтеза новых пирилоцианиновых люминофоров»

Впервые описан ряд полиметиновых красителей различного строения с полифторфенильными группами в положении 2 пирилоцианинового (пиридинового) цикла. Некоторые из них обнаружили заметную флуоресценцию (схема 4). В течение отчетного периода были исследованы флуоресцентные характеристики полученных нами ранее пирилоцианинов и пиридоцианинов стирилового ряда. Показано, что фторзамещенные пирилоцианиновые стирилы имеют небольшой красный сдвиг максимума люминесценции (11-12 нм) по сравнению с нефторированными, в то время как в пиридоцианинах сдвиг практически отсутствует.

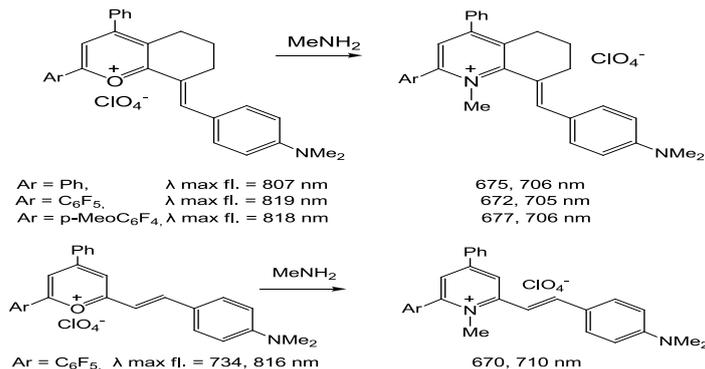


Схема 4.

Проведен поиск новых люминесцирующих соединений в ряду триарилпиразолинов и пирилоцианинов. Выявлено влияние заместителей на люминесцентные свойства люминофоров и осуществлен направленный синтез наиболее перспективных

соединений для исследования их в качестве люминесцентных слоев в светодиодах и сенсоров на амины.

**Пункт 4. «Разработка методов синтеза светочувствительных соединений»**

**Синтез светочувствительных диарилсульфониевых солей на основе производных тиоксантен-9-она в качестве фотогенераторов кислоты**

Исследовано взаимодействие производных тиоксантен-9-она (**3а-е**) с ДФСО в системе метансульфонокислота – фосфорный ангидрид (10:1) при температуре 20-25 °С. Варьировали соотношение реагентов (от 1:1 до 1:6), порядок прибавления реагентов, продолжительность реакции. Установлено, что основными продуктами реакции тиоксантенонов (**3**) с дифенилсульфоксидом (ДФСО) практически вне зависимости от выбранных условий ее проведения являются моно- и дисульфониевые соли (**4** и **5** соответственно, схема 5).

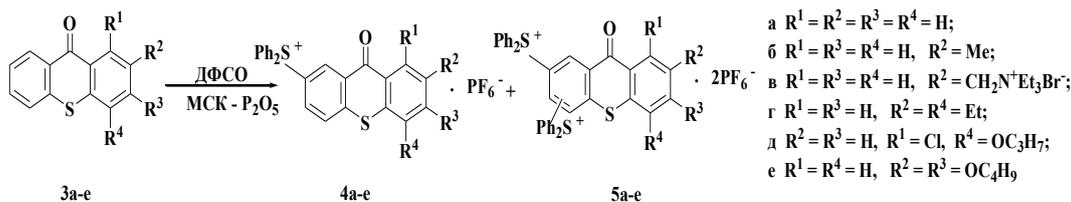


Схема 5

Кроме этих двух соединений в реакционных смесях обнаружены продукты «самоконденсации» ДФСО – соединения (**6**) и (**7**), образование заметных количеств которых наблюдается при продолжительности реакции более 2-3 часов, а также несколько неидентифицированных соединений. На примере реакции незамещенного тиоксантена (**3а**) с 4-6-кратным избытком ДФСО установлено наличие в реакционной смеси моно-, ди- и трисульфониевых солей, продуктов «самоконденсации» (**6** и **7**, схема 6), а также двух неидентифицированных продуктов.

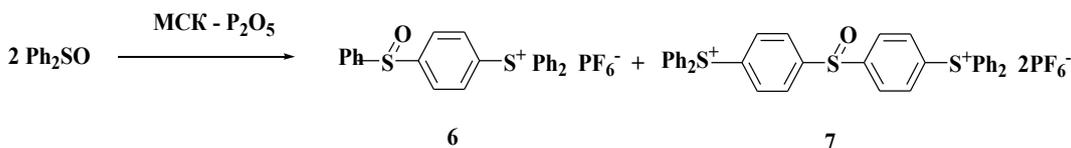


Схема 6

УФ-спектры солей, полученных из тиоксантенонов **3а-в**, характеризуются наличием длинноволнового максимума поглощения в области менее 400 нм, тогда как соли, полученные из тиоксантенонов **3г-е**, имеют поглощение в области 400–420 нм и могут быть использованы в качестве фотогенераторов кислот.

**Получение производных фенантренхинона в качестве светочувствительного компонента**

Цель настоящей работы состояла в улучшении метода синтеза 2- и 3-сульфохлоридов фенантрена путем упрощения выделения фенантрен-2- и -3-сульфонатов натрия без переосаждения в виде сульфонатов калия и бария и оптимизации превращения их в сульфохлориды.

**4.1. Оптимизация синтеза фенантрен-2- и -3-сульфонилхлоридов**

Сульфированием фенантрена H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и нейтрализацией NaOH получена смесь моноссульфонатов натрия **9**, **10** и **11** с выходом 83 %. Из смеси выделены фенантрен-2-, -3- и -9-сульфонаты натрия с выходами 17, 43 и 4 %. Сульфирование фенантрена ClSO<sub>3</sub>H или SO<sub>3</sub> не увеличивает выходы 2- и 3-сульфо кислот. При действии PCl<sub>5</sub>-POCl<sub>3</sub> или SOCl<sub>2</sub>-DMФА на фенантрен-2- и -3-сульфонаты натрия

получены фенантрен-2- и -3-сульфонилхлориды с выходами 89, 87 и 69, 70 % соответственно. Индивидуальные 2- и 3-сульфонилхлориды получены также действием  $\text{PCl}_5$ - $\text{POCl}_3$  на смесь 2- и -3-сульфонатов натрия с выходами 27 и 51 % (схема 7).

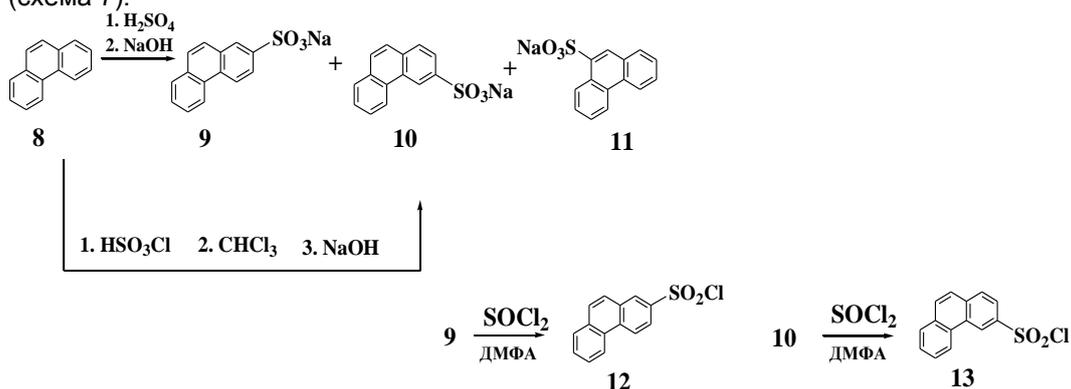


Схема 7

#### 4.2. Получение производных фенантренхинона (схема 8)

Фенантрен-2- и -3-сульфонилхлориды **12** и **13** окисляли  $\text{CrO}_3$  в уксусной кислоте в соответствующие фенантренхинон-2- и -3-сульфонилхлориды **14** и **15** с выходами 9 и 21 %. Окисление соединений **12** и **13** церий аммоний нитратом в 75 %-ном водном ТГФ позволяет увеличить выходы соединений **14** и **15** до 42 и 57 %.

Сульфонилхлорид **14** получен также сульфированием фенантрена в положение 2 и превращением  $\text{SO}_3\text{H}$ -группы в  $\text{SO}_2\text{Cl}$  с выходом 22 %.

Замена  $\text{OH}$ -группы в  $\text{SO}_3\text{H}$  на атом хлора осложняется образованием двух изомерных соединений **16** и **17** с выходом 30 %, которые при обработке водой гидролизуются в соединение **14**, увеличивая суммарный выход до 52 %.

Действием метилового и этилового спиртов, первичных и вторичных аминов на сульфонилхлориды **14** и **15** синтезированы метил- и этилсульфонаты-2- и -3-фенантренхинона и ряд 3-сульфониламидов (см. рис. 1).

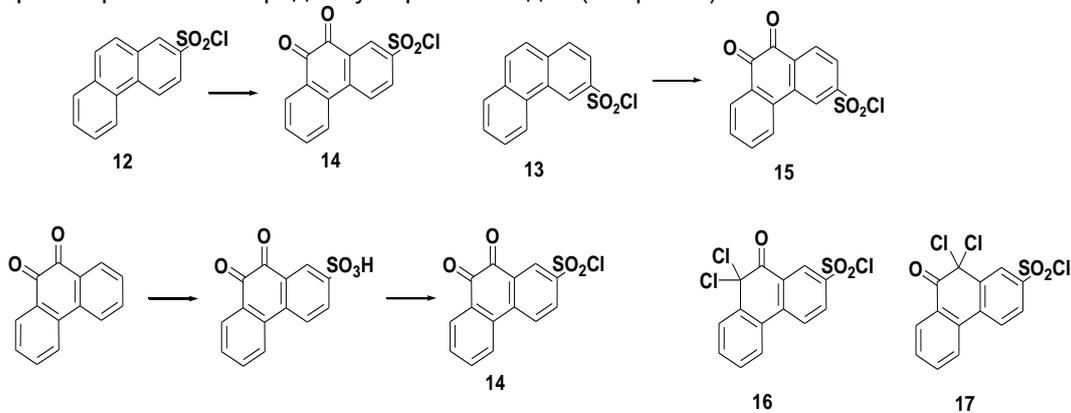


Схема 8

Таким образом, разработан метод синтеза производных фенантренхинона путем сульфохлорирования фенантрена и последующего окисления полученных сульфохлоридов. Осуществлен синтез сульфамидов реакцией с производным пиперазина. Полученные производные фенантренхинона испытаны в качестве светочувствительных компонентов в голографических фотосляях.

**Пункт 5. «Разработка метода синтеза гибридных мономеров и получение фотополимерного материала на основе тиол-еновой полимеризации. Характеризация оптических и термомеханических свойств полученного гибридного материала»**

Получен гибридный органически-неорганический материал, состоящий из двух частей, соединенных в одной молекуле - органической и неорганической (силоксановой). В качестве органической части был использован синтезированный полифункциональный акрилат - тетраакрилат дигидроксибензилсульфида (рис. 10).

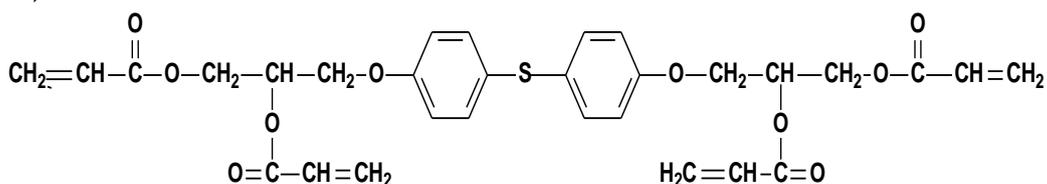


Рис. 10

В качестве неорганического блока был синтезирован димеркаптосилан (**18**) - продукт конденсации дифенилсиландиола и 3-меркаптопропилтриметоксисилана, взятых в мольном соотношении 1 : 2 (схема 9).

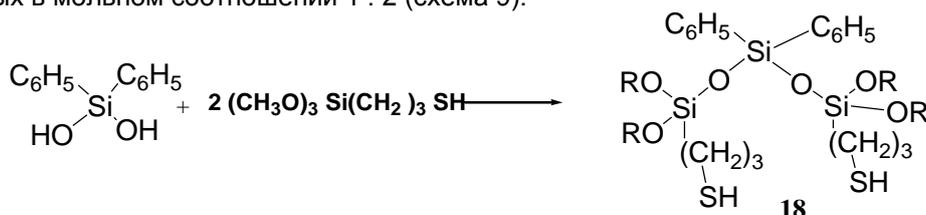


Схема 9

Образующийся димеркаптосилан может вступать в реакцию присоединения с тетраакрилатом диарилсульфида как по радикальному механизму под действием УФ-излучения, так и по ионному механизму под действием щелочей. Известно, что как ионное, так и радикальное присоединение меркаптанов к производным акриловой кислоты дает один и тот же продукт и протекает таким образом, что связь C-S образуется у атома углерода, находящегося в  $\beta$ -положении к карбонильной группе (схема 10).

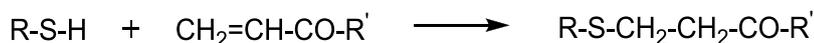


Схема 10

Получены фотополимерные композиции при смешивании органической и неорганической (схема 11 (тетраакрилат диарилсульфида + продукт конденсации дифенилсиландиола с 3-(меркаптопропил)-триметоксисиланом) частей при разных соотношениях. Гибридный фотополимер при этом образуется в ходе реакции фотополимеризации с участием меркаптогрупп в результате тиол-еновой полимеризации.

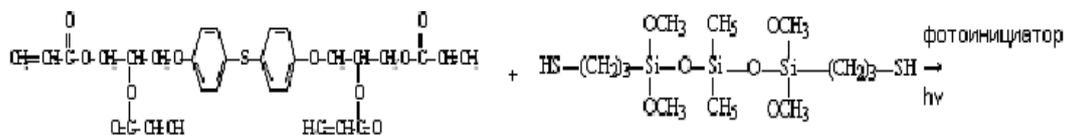


Схема 11. Реакция фотополимеризации смеси ТД

Синтез гибридных материалов проводили в безводном хлороформе в присутствии каталитического количества едкого натрия в метаноле по методике, аналогичной описанной для взаимодействия 2-меркаптоэтанола с акрилонитрилом (схема 12).

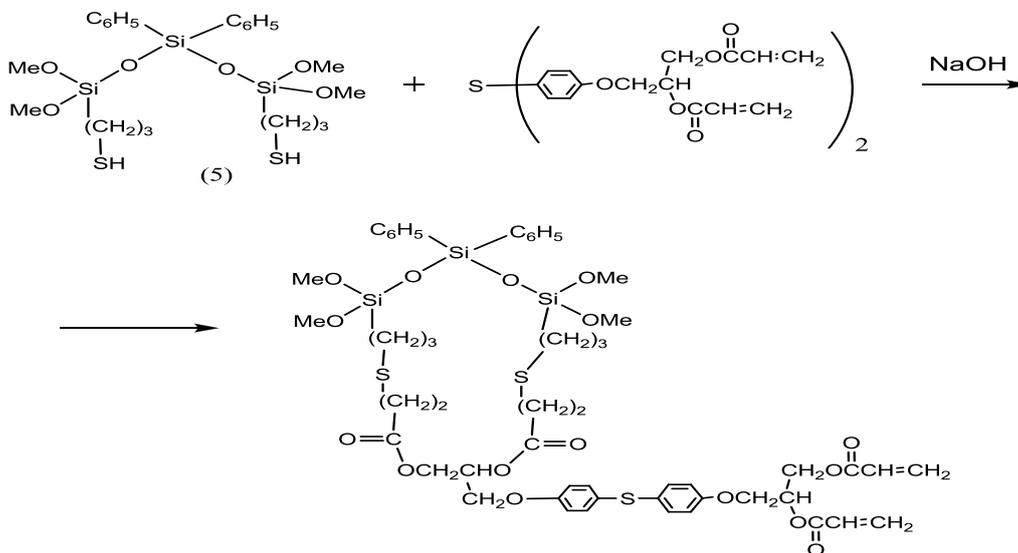


Схема 12

Ведутся исследования свойств полученных гибридных мономеров в составе фотополимерной композиции (ГФК) и свойств фотополимеризованных сшитых матриц. Проведен выбор времени экспонирования, необходимого для образования твердого рельефа для различных ультрафиолетовых экспонирующих устройств. Измерен показатель преломления для пленки исходной ГФК, равный  $n = 1.521$ , и пленки фотополимеризованного ГФМ, равный  $n = 1.525$ . Проведен термомеханический анализ фотополимеризованных гибридных материалов при различном соотношении органической и кремнийорганической части.

**Пункт 6. «Разработка методов фотомодификации анодированного алюминия»**

Создан технологический способ электрохимического окрашивания анодированного алюминия, позволяющий создавать оксидный слой необходимых параметров для получения эффекта интерференционной окраски широкой цветовой гаммы методом двухстадийного анодирования в кислотных электролитах при постоянном токе. Проведены спектрофотометрические измерения селективного отражения полученных пленок. Исследовано влияние природы металла на характер селективного поглощения и отражения света. Проведено сравнение с окрашиванием за счет плазмонной природы пика коллоидного металла. В качестве примера на рис. 11. приведен образец электрохимически окрашенного анодированного алюминия.



Рис. 11. Изменение цвета окрашивания образца анодированного алюминия в электролите осаждения металла (Co,Ni) от продолжительности анодирования в растворе серной кислоты и последующего анодирования при постоянном токе во втором электролите - растворе сульфосалициловой кислоты

Таким образом, разработан и запатентован способ электрохимического окрашивания анодированного алюминия, позволяющий создавать оксидный слой необходимых параметров для получения эффекта интерференционной окраски широкой цветовой гаммы методом двухстадийного анодирования в кислотных электролитах при постоянном токе.

Проект 24.60. «Разработка метода нефлуоресцентной микрочиповой диагностики»

**Пункт:** «Исследование фотохимической активности фотогенераторов кислот в присутствии и отсутствии фотосенсибилизаторов в фотохимической реакции детритилирования олигонуклеотидов с использованием излучения длиной волны 405 нм»

Исследовано взаимодействие производных тиоксантен-9-она (**3а-е**) с дифенилсульфоксидом (ДФСО) в системе метансульфокислота – фосфорный ангидрид (10:1) при температуре 20±25 °С (схема 5 и 6). Варьировали соотношение реагентов (от 1:1 до 1:6), порядок прибавления реагентов, продолжительность реакции.

Установлено, что основными продуктами реакции тиоксантенонов (**3а-е**) с ДФСО (практически вне зависимости от выбранных условий ее проведения) являются моно- и дисульфониевые соли (**4** и **5** соответственно). Кроме этих двух соединений в реакционных смесях обнаружены два вещества, которые не были идентифицированы, а также продукты «самоконденсации» ДФСО – соединения (**6**) и (**7**) (схема 6), образование заметных количеств которых наблюдается при продолжительности реакции более 2-3 часов.

Так, по данным ТСХ в реакции тиоксантена (**3г**) с ДФСО (соотношение реагентов 1:1) после первых 1-2 ч реакции в смеси не обнаруживается ДФСО. Если провести отделение не прореагировавшего исходного соединения (**3г**) в количестве 50-70 %, то в полученной реакционной смеси содержатся моно- и дисульфониевые соли (**4г** и **5г**) в соотношении 2-2.5:1. При увеличении соотношения реагентов до 1:3 (в пользу ДФСО) и той же выдержке (2 ч) исходный тиоксантен (**3г**) не обнаруживается в смеси, однако соотношение моно- и дисолей остается прежним (2.5:1) и лишь при более длительной выдержке (24 ч) присутствие моно-соли не наблюдается. Эти данные могут свидетельствовать о том, что образование дисульфониевой соли происходит с большей скоростью, чем моно-соли.

На примере реакции незамещенного тиоксантена (**3а**) с 4-6-кратным избытком ДФСО установлено наличие в реакционной смеси моно-, ди- и трисульфониевых солей, продуктов «самоконденсации», а также двух неидентифицированных продуктов.

Строение полученных сульфониевых солей установлено на основании ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н спектров. В моно-солях сульфониевый фрагмент находится в положении 7. Для ди-солей точное место вступления второго сульфониювого остатка не установлено вследствие наложения сигналов протонов в спектрах, предположительно это может быть положение 5 или 6. Моно-соли выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, ди-соли – дробной перекристаллизацией (пересаживанием). Для определения состава смеси анализировали методом ВЭЖХ-МСД.

УФ-спектры солей, полученных из тиоксантенонов (**3а-в**), характеризуются наличием длинноволнового максимума поглощения в области менее 400 нм, тогда как соли, полученные из тиоксантенонов (**3г-е**), имеют поглощение в области 400 – 420 нм и могут быть использованы в качестве фотогенераторов кислот.

Таким образом, были синтезированы несколько новых катионных производных тиоксантен-9-она:

**4г:** (2,4-диэтилтиоксантен-9-он-7-ил)дифенилсульфония гексафторфосфат,

**4д (КПТ 9):** (1-хлор-4-пропокситиоксантен-9-он-7-ил)дифенилсульфония гексафторфосфат,

**4е:** (2,3-ди-н-бутилтиоксантен-9-он-7-ил)дифенилсульфония гексафторфосфат,

**5г (КПТ 12):** (2,4-диэтилтиоксантен-9-он-5(или 6),7-диил)тетрафенилдисульфония дигексафторфосфат,

**5д (КПТ 11):** (1-хлор-4-пропокси-9-он-5(или 6),7-диил)тетрафенилдисульфония дигексафторфосфат,

**5е (КПТ 10):** (2,3-ди-н-бутилтиоксантен-9-он-5(или 6),7-диил)тетрафенилдисульфония дигексафторфосфат.

В качестве фотогенераторов кислоты были протестированы соединения: **КПТ 9**, **КПТ 10**, **КПТ 11** и **КПТ 12**. Кроме того, тестировалось соединение **КПТ 4**, синтезированное ранее. Это соединение показало высокую эффективность в качестве ФГК при воздействии излучением с длиной волны 375 нм.

Для тестирования ФГК применялся спектрометрический метод исследований. Измеряли увеличение оптической плотности раствора на длинах волн 405 и 506 нм при облучении УФ излучением с длиной волны 405 нм и интенсивностью  $2.5 \text{ мВт/см}^2$ . Растворы содержали ФГК (катионное производное тиоксантен-9-она), нуклеозид с защитной диметокситритильной группой (5'-O-(4,4'-диметокситритил) тимидин) (DMTrT) и хлористый метилен (ХМ) в качестве растворителя. Исходя из скорости изменений оптической плотности растворов, рассчитывались значения квантовых выходов реакций. Для УФ-облучения растворов использовали ксеноновую лампу ДКсШ-1000, излучение с  $\lambda = 405 \text{ нм}$  выделяли с помощью дифракционного монохроматора МДР-2. Спектры растворов в процессе облучения регистрировали на спектрофотометре Avantes AvaSpec-3648.

Полученные результаты сведены в таблицу 3.

КПТ	4				9		10	11	12
			с тиоксантен- 9-оном	с КПТ 9					
$\lambda_{\text{экспозиции}}$ , нм	375	405	405	405	375	405	405	405	405
$\varepsilon$ (ФГК на $\lambda_{\text{экспозиции}}$ ), $\text{М}^{-1}\text{см}^{-1}$ *	300	100	1370	2530	5885	3378	2510	800	2718
$\varepsilon$ (продукта на $\lambda_{\text{экспозиции}}$ ), $\text{М}^{-1}\text{см}^{-1}$ *	2870	1700	1340	5900	9195	9810	3548	2022	4540
$\gamma_{\text{продуктов}}$ *	0.8	0.17	0.05	0.04	0.16	0.02	0.01	0.18	0.015
$\gamma_{\text{DMTr}}$ *	0.4	0.08	0.03	0.01	0.09	0.01	0.007	0.03	0.004

\*Ошибка определения коэффициентов экстинкции составила  $50 \text{ М}^{-1}\text{см}^{-1}$ , квантовых выходов - 20 %.

Таблица 3. Квантовые выходы реакций образования гексафторфосфорной кислоты и тритильного катиона в растворе хлороформа и хлористого метилена для КПТ

Исходя из полученных на настоящий момент данных, можно утверждать, что наиболее эффективным фотогенератором кислоты, чувствительным к излучению с длиной волны 405 нм, является **КПТ 4** с квантовым выходом 0.08, несмотря на то, что данное соединение имеет коэффициент экстинкции  $100 \text{ л}/(\text{моль}\cdot\text{см})$  на длине волны 405 нм.

**Оценка эффективности использования КПТ 4 и КПТ 10 в качестве фотогенераторов кислоты в реакции образования тритильного катиона при воздействии УФ излучения от светодиодного источника ( $\lambda_{\text{max}} = 407 \text{ нм}$ ,  $I = 140 \text{ мВт/см}^2$ )**

На рис. 12 приведены полученные данные по кинетике образования тритильного катиона. Квантовый выход образования тритильного катиона в фотореакции **КПТ 4** с DMTrT составил 0.06, а в фотореакции **КПТ 10** с DMTrT – 0.03 при воздействии излучения с длиной волны 407 нм и интенсивностью  $I = 140 \text{ мВт/см}^2$ .

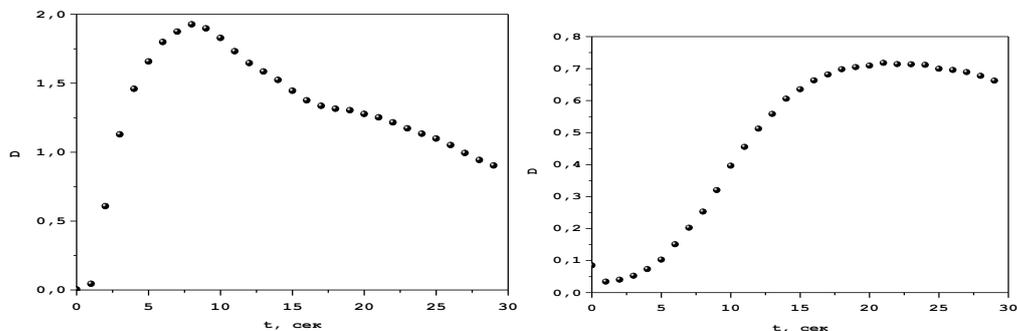


Рис. 12. Кривые изменения оптической плотности раствора DMTrT-**КПТ 4** в ХМ (а) и DMTrT-**КПТ 10** в ХМ (б) при  $\lambda = 506$  нм, в результате воздействия излучения интенсивностью  $I = 140$  мВт/см<sup>2</sup> с длиной волны 407 нм

Таким образом, синтезирован ряд катионных производных тиоксантен-9-она, из них экспериментально определен ряд производных - КПТ-4, КПТ-9, КПТ-11 - пригодных для проведения фотохимического детритилирования 5'-О-4,4'-диметокситритильных производных нуклеозидов при возбуждении на длине волны 405 нм. Квантовый выход детритилирования на длине волны 405 нм для исследованных КПТ в пять раз меньше, чем на длине волны 375 нм.

### Лаборатория физических методов исследования

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

**Проект V.36.6.8.** «Разработка методов синтеза гетероатомных органических веществ для биомедицинских исследований и создания новых материалов»

**Пункт 15.** «*In vivo* ЭПР-томографические исследования возможности применения синтезированных спиновых зондов в качестве ЭПР-контрастирующих агентов на лабораторных животных»

Методом ЭПР томографии (ЭПР томограф ELEXYS E540, оборудованный трехмерными градиентными катушками, в L-диапазоне с рабочей частотой  $1.024188 \cdot 10^9$  Гц на резонаторе E 540R36 (максимальная область видимости (**FOV**) = 20 мм)) *in vivo* проведено сравнительное исследование распределения двух спиновых зондов – потенциальных ЭПР-контрастных меток (схема 1) в области печени живой лабораторной мыши.

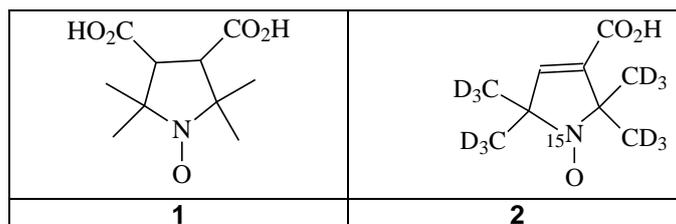


Схема 1

Получены спектры ЭПР *in vivo* в печеночной области при нулевом градиенте. Константы сверхтонкого взаимодействия для радикалов **1** и **2** равны 15.27 и 22.40 Гс. Средние ширины линий соответственно составляют 1.58 и 1.23 Гс.

Двумерные ЭПР-томограммы печеночной области показаны на рис. 1.а с радикалом **1** в качестве контрастирующего агента и на рис. 1.б, в с радикалом **2**.

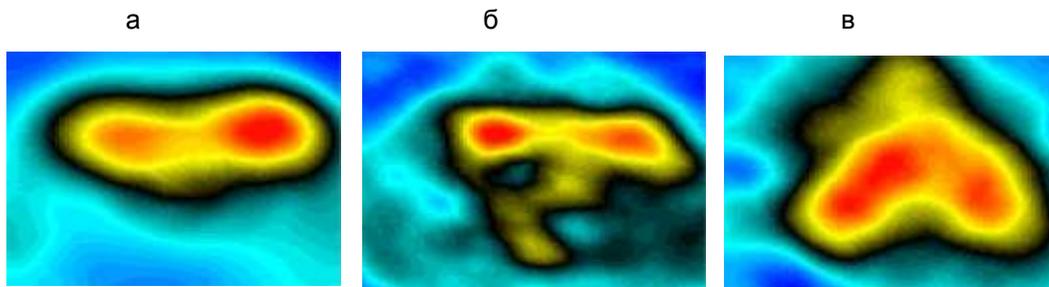


Рис 1. Двумерные ЭПР- томограммы печеночной области мыши с радикалом I (ZY-проекция (поперек тела животного) (а), тот же вид для животного с радикалом II (б) и соответствующий продольный вид (ZX-проекция) (в).  
(FOV=20 мм, GS=5.043 G/cm, частота модуляции – 30 кГц, амплитуда модуляции 2 Гс, ширина развертки поля 62.2 Гс.)

Таким образом, продемонстрирована возможность использования радикалов 1 и 2 для ЭПР томографии живых теплокровных организмах. В случае радикала 2 удастся добиться большего разрешения при томографических исследованиях благодаря использованию изотопа  $^{15}\text{N}$  с дейтерированным окружением, приводящим к уменьшению ширины линии.

**Пункт 16.** « *In vivo* ЭПР- спектроскопические и ЭПР-томографические исследования фармакокинетики спин-меченных биологически активных соединений»

**Пункт 16.1.** «*In vivo* ЭПР- томографические исследования спин-меченного дигидрокверцетина»

ЭПР томограммы L-диапазона брюшинной области лабораторной мыши получены при пероральном введении модифицированного дигидрокверцетина, структура которого содержала свободнорадикальную репортерную группу для придания соединению ЭПР-контрастности (ДГК\_ЭПР).

На рис. 2 приведена 2D ЭПР томограмма желудочной области мыши, полученная через 10 минут после внутривентрикулярного введения 1 мл 30 мМ раствора ДГК\_ЭПР.

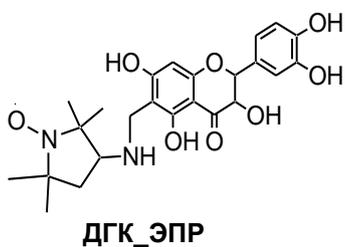


Рис. 2. 2D-ЭПР томограмма желудочной области мыши при пероральном введении спин-меченного дигидрокверцетина

ЭПР-контрастная репортерная группа ДГК\_ЭПР в ЖКТ мыши **оказалась достаточно устойчивой** для измерения трехмерной ЭПР-томограммы желудочной области в этих же условиях без изменения позиционирования животного в резонаторе (рис.3).

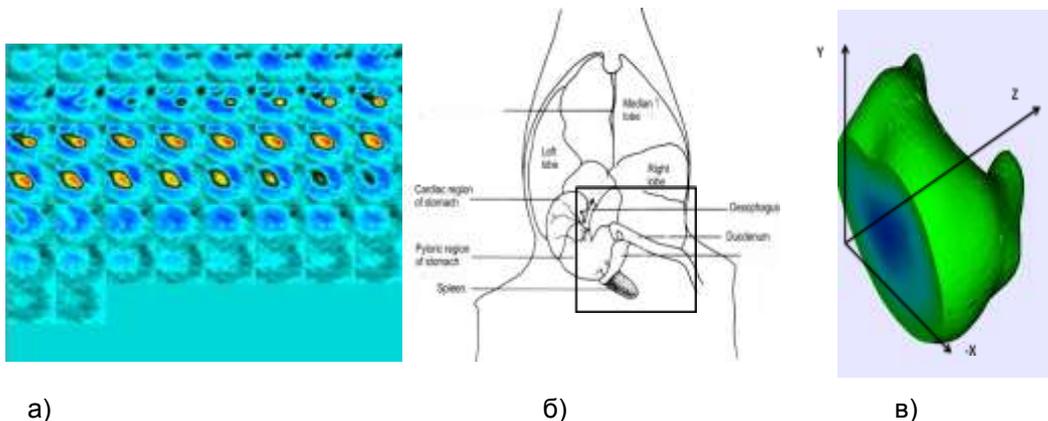


Рис. 3. Массив 2D проекций (а), анатомия брюшной полости с указанием области наблюдения (б) и 3D-ЭПР томограмма желудочной области мыши (в) при пероральном введении спин-меченного дигидрокверцетина (параметры записи томограммы: FOV= 20x20 x20 мм, GS= 14 Гс/см, кол-во проекций, 361, время сканирования 62 мин, направление 2D проекций–вдоль оси z)

Итоговое изометрическое 3D изображение (рис. 3в) было построено на основе массива 2D-томограмм (рис. 3а) с использованием программы Image Viewer, входящей в программное обеспечение ЭПР-томографа ELEXSYS.

На 3D –томограмме отчетливо видны как кардия (cardiac region), так и привратник (pyloric region) желудка мыши (рис. 3 в).

Фармакокинетика **ДГК\_ЭПР** прослежена с помощью 2D ЭПР-томографии на протяжении 2.5 часов после перорального введения. Итоговая 2D-ЭПР томограмма задней области мыши позволяет заключить, что значительная часть **ДГК\_ЭПР** выводится почками и в итоге концентрируется в мочевом пузыре.

**Пункт 16.2.** «Спин-меченые цитизины. Кинетика восстановления *in vivo* и ЭПР-томография»

Определены константы скорости восстановления спин меченых цитизинов (рис. 4) аскорбиновой кислотой, которые составили 0.37, 7.7 и 11.2 М<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup> для радикалов R1, R2 и R3, соответственно.

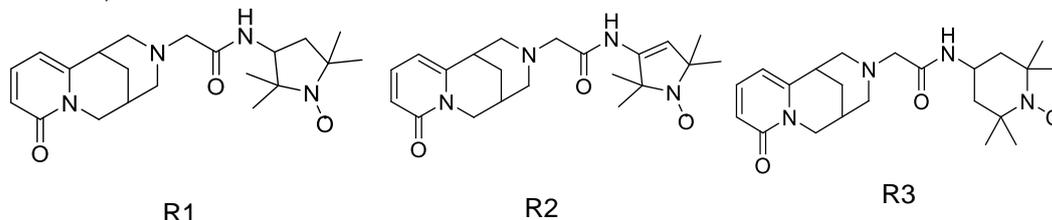


Рис. 4. Химические структуры спин меченых цитизинов

Изучена устойчивость спин меченых цитизинов к восстановлению в плазме, в цельной крови и в гомогенате печени мышей. Выяснено, что спин меченые цитизины устойчивы в плазме крови в течении как минимум 30 минут. В цельной крови мышей характерное время жизни радикалов составило 35, 8 и 15 минут для радикалов R1, R2 и R3, соответственно. Характерное время жизни радикалов в гомогенате печени составило 15, 5 и 3 минуты для радикалов R1, R2 и R3, соответственно. Таким образом, спин меченые цитизины подвержены восстановлению в крови и печени животных. Восстановление радикалов в крови протекает внутриклеточно.

С помощью ЭПР томографии L-диапазона на примере наиболее устойчивого к восстановлению радикала R1 изучена фармакокинетика спин меченых цитизинов. На рис. 5 приведена 2D ЭПР томограмма брюшинной области мыши, полученная

сразу после внутрижелудочного введения 1 мл 30 мМ раствора радикала R1, наиболее интенсивная область ЭПР томограммы соответствует желудку животного. Исследование животного с помощью ЭПР томографии в течение последующих 6 часов давало схожие результаты. По окончании эксперимента желудок, печень и селезенка животного были выделены и исследованы с помощью ЭПР спектроскопии. Спектр ЭПР радикала был получен только в желудке животного. Таким образом, спин меченый цитизин длительное время оставался в желудке животного, что, возможно, связано с влиянием анестезии на перистальтику желудочно-кишечного тракта.



Рис. 5. 2D ЭПР томограмма, полученная после перорального введения 1 мл 30 мМ раствора радикала R1. Параметры записи томограммы: область наблюдения, 20x20 мм<sup>2</sup>, градиент поля, 6 Гс/см, кол-во проекций, 47, время сканирования 6 минут (слева). Спектр ЭПР, полученный в выделенном желудке мыши через 6 часов после введения радикала (справа).

Изучена фармакокинетика радикала R1 при **внутривенном введении**. Исследование животного с помощью ЭПР томографии показало, что радикал находится в печени и желчном пузыре (рис. 6, слева), а также мочевом пузыре животного (рис. 6, справа). По окончании эксперимента животное было препарировано. Исследование органов животного с помощью ЭПР спектроскопии *ex vivo* подтвердило наличие радикала в желчном и мочевом пузыре. При добавлении к содержимому мочевого пузыря одноэлектронного окислителя K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] интенсивность наблюдаемого спектра ЭПР существенно возросла (рис. 7). Результат указывает на то, что значительная часть исходного радикала находится в моче животного в восстановленной форме в виде соответствующего гидроксиламина.

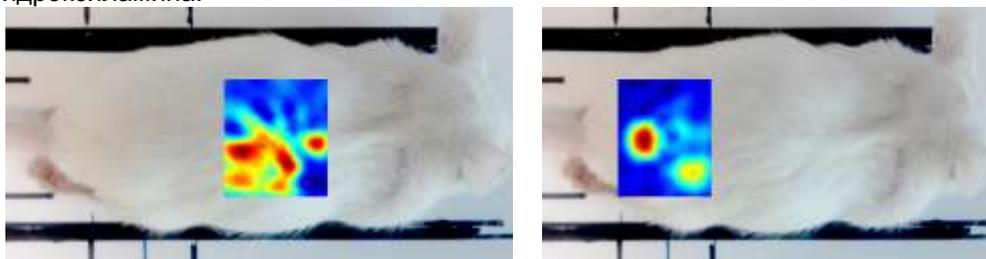


Рис. 6. 2D ЭПР томограммы брюшной области мыши, полученные после внутривенной инъекции 200 мкл 150 мМ раствора радикала R1. Параметры записи томограммы: область наблюдения, 20x20 мм<sup>2</sup>, градиент поля, 5 Гс/см, кол-во проекций, 31, время сканирования 4 минуты.

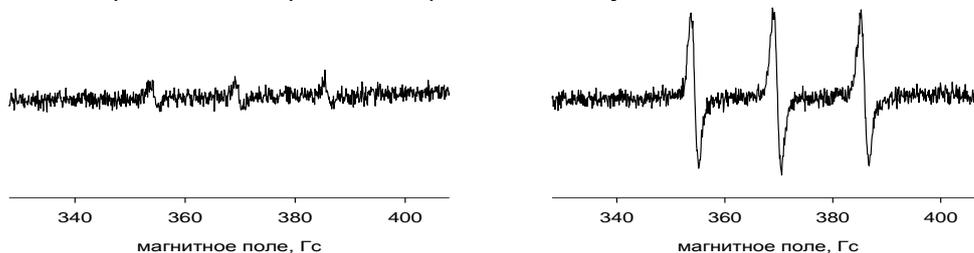


Рис.7. Слева: спектр ЭПР содержимого мочевого пузыря мыши. Справа: спектр ЭПР содержимого мочевого пузыря мыши после добавления 2 мМ K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>].

Таким образом, при внутривенном введении спин меченый цитизин попадает в печень, накапливается в желчном пузыре животных, а также выводится почками и обнаруживается в мочевом пузыре. В организме животных радикал в значительной степени подвержен восстановлению. Суммируя результаты *in vitro* и *in vivo* исследований можно предположить, что восстановление радикала протекает преимущественно в печени животных.

**Пункт 17.** «Синтез ряда функциональных производных фторантрахинонов и серу-содержащих полициклических трионов, исследование электрохимического восстановления синтезированных соединений в апротонных диполярных растворителях и их бинарных смесях с водой»

Цель исследований заключалась в поиске и направленном синтезе ряда органических соединений, способных к обратимому одноэлектронному переносу в  $H_2O$  при разных окислительно-восстановительных потенциалах с целью создания набора электрохимически активных репортерных соединений (электрохимических молекулярных «датчиков»), позволяющих надежно детектировать гибридизацию ДНК с олигонуклеотидными зондами, ковалентно иммобилизованными на микроэлектродах. Рассмотрены электрохимические свойства следующих классов соединений.

**Пункт 17.1.** «Соединения класса тиоксантенов, а именно бензо[*b*]тиоксантен-6,11,12-трион и тиоксантен-1,4,9-трион»

Процессы электрохимического восстановления **3** и **4** (рис. 8) сходны, и представляют собой ЕЕ процесс с двумя хорошо разделенными пиками восстановления (рис. 9а).

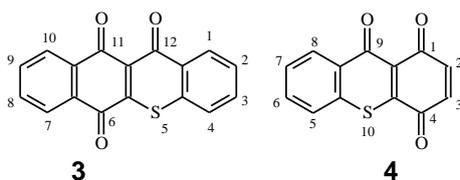


Рис. 8. Структура бензо[*b*]тиоксантен-6,11,12-триона (**3**) и тиоксантен-1,4,9-триона (**4**)

Обратимый и одноэлектронный характер сохраняется при ЭХВ в бинарных смесях с водой (рис. 9в), однако в диапазоне развертки потенциала, охватывающей оба пика восстановления, на обратной ветви циклической вольтамперограммы появляется необратимый пик (3А), соответствующий продукту превращения дианиона (рис. 9б).

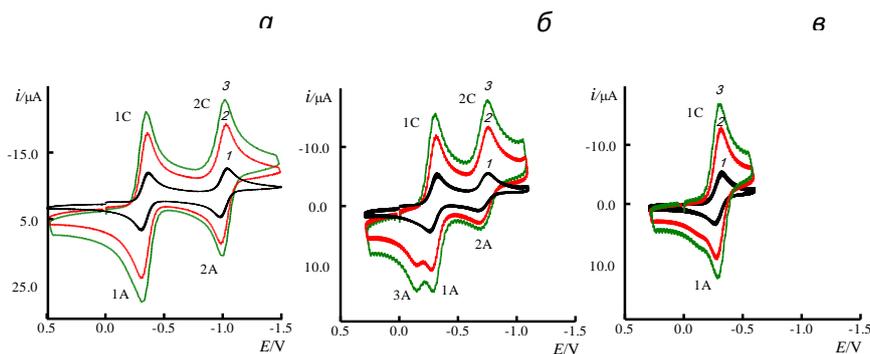


Рис.9. Циклические вольтамперограммы соединения **3** в ДМСО (а), в бинарной смеси ДМСО: $H_2O$  (б), а также в диапазоне развертки потенциала  $0.3 < E < -0.6$  V. (Скорость развертки потенциала 1- 0.1 V/s, 2- 0.7 V/s (красный цвет), 3- 1.1 V/s (зеленый цвет), фоновый электролит  $Et_4NClO_4$  (0/1M)), Pt рабочий электрод

В диапазоне развертки потенциала, охватывающей лишь первый одноэлектронный пик восстановления, обратимость сохраняется в бинарной смеси MeCN:H<sub>2</sub>O и в воде. Потенциалы ЭХВ **3** следующие:

ДМСО:  $E_p^{1C} = -0.37$  В,  $E_p^{1A} = -0.31$  В;  $E_p^{2C} = -1.04$  В,  $E_p^{2A} = -0.97$  В ( $v = 0.1$  В/с)

H<sub>2</sub>O:  $E_p^{1C} = -0.22$  В,  $E_p^{1A} = -0.16$  В (экстраполяционный метод определения по зависимости  $E_p^{1C}(m)$ ).

Таким образом, при использовании 5-тионафтацен-6,11,12-триона в качестве репортерной группы следует тщательно подбирать диапазон развертки потенциала при детекции во избежание ее дезактивации.

**Пункт 17.2.** «Соединения ряда фторантрахинонов. Электрохимическое восстановление фторированных антрахинонов в апротонных диполярных растворителях и их смесях с водой»

Для отбора наиболее подходящих по своим электрохимическим свойствам структур для дальнейшего использования их в качестве репортерных групп изучено ЭХВ ряда фторсодержащих антрахинонов в MeCN, ДМФА и их бинарных смесях с водой (рис.10).

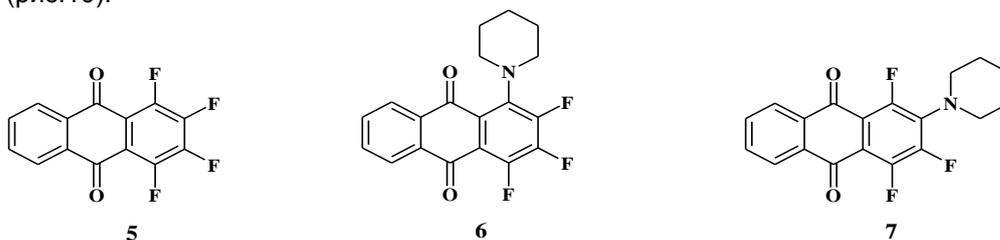


Рис.10. Структурные формулы фторированных антрахинонов

Потенциалы ЭХВ изученных фторантрахинонов представлены в табл. 1.

№ Соединения	Растворитель	-E <sub>p1</sub> , В	-E <sub>p2</sub> , В
I	ДМФА	0.70	1.38
	ДМФА:H <sub>2</sub> O*	0.63	1
	H <sub>2</sub> O	0.56	—
	MeCN	0.79	1.26
	MeCN:H <sub>2</sub> O	0.73	0.94
II	ДМФА	0.89	1.48
	ДМФА:H <sub>2</sub> O	0.84	—
	H <sub>2</sub> O	0.62	—
	MeCN	0.95	1.4
	MeCN:H <sub>2</sub> O	0.87	—
III	ДМФА	0.85	1.49
	ДМФА:H <sub>2</sub> O	0.84	1.3
	H <sub>2</sub> O	0.56	(
	MeCN	0.91	1.44
	MeCN:H <sub>2</sub> O	0.83	0.96

Таблица 1. Потенциалы электрохимического восстановления фторированных антрахинонов в апротонных диполярных растворителях, их бинарных смесях с водой и в воде по данным циклической вольтамперометрии.

Примечание. \* - для мольной доли воды  $m = 0.5$ . E<sub>p1</sub> – потенциал первого пика, E<sub>p2</sub> – потенциал второго пика, Pt рабочий электрод, Et<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> – поддерживающий электролит.

Во всех случаях ЭХВ **5-7** представляет собой ЕЕ-процесс с двумя обратимыми разделенными пиками. В бинарных смесях потенциал второго пика сдвигается в область менее отрицательных значений, а его предельный ток в бинарных смесях значительно уменьшается по сравнению с предельным током первого пика. Циклические вольтамперограммы (ЦВА) в бинарных смесях представлены на рис.11

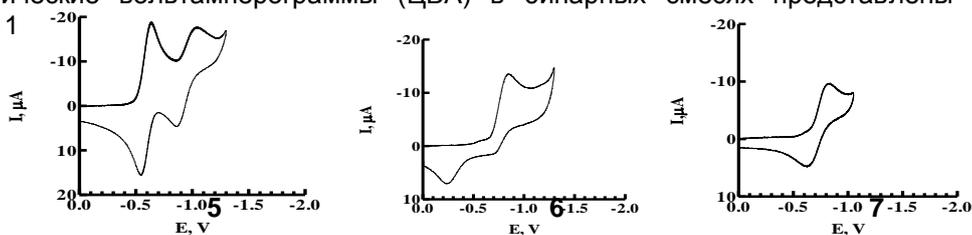


Рис. 11. ЦВА фторантрахинонов **5, 6, 7** в смесях ДМФА:H<sub>2</sub>O (m=0.5) (фоновый электролит Et<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> (0.1M)), Pt рабочий электрод, электрод сравнения – н.к.э., m- мольная доля воды)

Из рисунка видна потеря обратимости первой стадии ЭХВ для антрахинона с заместителем в первом положении, в то время как для остальных соединений обратимость сохраняется. Это обстоятельство определяет синтетическую стратегию дальнейшей функциональной модификации: введение функциональной группы следует проводить либо по второму положению фторированного кольца, либо по кольцу, не содержащему атомов фтора.

На основе данных ЦВА и расчетов адиабатического сродства к электрону (СЭ) в газовой фазе установлено, что введение атомов фтора в антрахиноновый цикл приводит к увеличению сродства к электрону (СЭ) у **5-7**, соответственно на 0.75, 0.66, 0.58 эВ относительно СЭ незамещенного антрахинона и, в то же время, уменьшает величины изменения эгергии Гиббса сольватации у фторантрахинонов. Тем самым дано объяснение более низких значений экспериментальных потенциалов ЭХВ у **6, 7**, чем следует из принципа соответствия шкал СЭ и потенциалов ЭХВ в пределах ряда однотипных соединений.

Методом ЭХВ на потенциале первого пика получены и охарактеризованы ЭПР спектроскопией в сочетании с квантовохимическими расчетами методом (U)B3LYP/6-31+G\* AP фторантрахинонов **5-7** (рис.12).

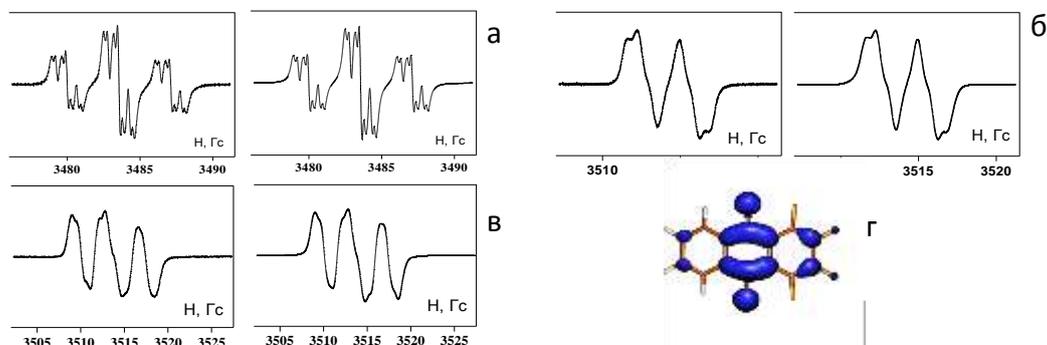


Рис. 12. Спектры ЭПР (слева) и их численные реконструкции (справа) анион-радикалов фторированных антрахинонов **5** (а), **6** (б), **7** (в), а также вид распределения спиновой плотности в AP **5** (г) по данным расчетов (U)B3LYP/6-31+G\* (г)

**Проект V.36.2.4.** «Механизмы электрофильных и нуклеофильных органических реакций. Строение и потенциальные поверхности интермедиатов»

**Пункт 3.** «Изучение природы анионных интермедиатов восстановления функционально замещенных 4,4'-дициандифенилов»

Методом циклической вольтамперометрии изучено электрохимическое восстановление в ДМФА на платиновом электроде шести дициандифенилов, содержащих в качестве заместителя метокси-, метильную группу или атом фтора. Вольтамперограммы всех изученных соединений имеют два обратимых одноэлектронных и диффузионно-контролируемых пика восстановления. Обратимость этих пиков сохраняется вплоть до скорости поляризации электрода 10 мВ/с, что свидетельствует о достаточно высокой устойчивости образующихся АР и ДА данных соединений в ДМФА. При электрохимическом восстановлении указанных соединений в ДМФ при потенциалах, соответствующих первому пику восстановления, в электрохимической ячейке, помещенной в резонатор спектрометра ЭПР, наблюдаются узкие (шириной 12-14 Гс) неразрешенные спектры ЭПР их АР. Плохое разрешение не позволило определить величины КСТВ. При использовании восстановительной системы «калий - ГМФТА» спектры ЭПР АР указанных соединений не наблюдались вследствие их восстановления до ДА, подвергающихся дальнейшим химическим реакциям.

**Пункт 4.** «Формулирование общих закономерностей изменения активационных параметров в бимолекулярных нуклеофильных реакциях ароматических соединений бензольного ряда в растворе и установление их связи с механизмами этих реакций»

Анализ влияния природы заместителей в нуклеофиле и уходящей группе на разности параметров активации ( $\Delta\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta\Delta S^\ddagger$ ) реакций арилбензоатов ( $\text{PhCO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-Y}$ ) с фенолятами калия ( $\text{X-C}_6\text{H}_4\text{O}^-\text{K}^+$ ) показал, что в протонных растворителях реализуется механизм  $A_N+D_N$ , в апротонном диполярном растворителе  $\square$  четырехстадийный механизм, включающий образования спиро- $\sigma$ -комплекса.

**Пункт 6.** «Квантово-химическое исследование потенциальной поверхности и фрагментации АР 1,2,3,5-тетрафторбензола в газовой фазе и с учетом сольватации полярными растворителями»

Расчеты на уровне  $\text{ROHF/6-31G}^*$ , выполненные для плоской  $C_{2v}$  структуры АР 1,2,3,5-тетрафторбензола показали, что термы  $\pi$ -состояний АР ( ${}^2A_2$  и  ${}^2B_2$ ) пересекаются. Обход пересечения осуществляется по координате псевдовращения. Наличие низколежащих возбужденных  $\sigma$ -состояний приводит к внеплоскостным искажениям стационарных структур. Результирующая адиабатическая ППЭ подобна таковой для АР гексафторбензола [Shchegoleva, Beregovaya, Schastnev, Chem.Phys.Lett. 1999] и образована шестью минимумами (симметрия  $C_1$  и  $C_s$ ) и шестью переходными состояниями ( $C_2$  и  $C_1$ ). Максимальный энергетический барьер на пути псевдовращения 11.6 ккал/моль.

Учет электронной корреляции в рамках метода DFT ( $\text{B3LYP/6-31+G}^*$ ) не меняет вид потенциальной поверхности, однако существенно (до 2.7 ккал/моль) понижает барьер псевдовращения по сравнению с данными хартри-фоковских расчетов.

Найдено, что строение ППЭ исследуемого АР и относительные энергии ее стационарных точек очень сильно зависят от полярности растворителя. Согласно данным расчетов в модели РСМ, глобальными минимумами в гептане ( $\epsilon=1.92$ ) являются структуры  $C_1$ , а в THF ( $\epsilon=7.58$ ) – структуры  $C_s$ . Эти структуры различаются распределением плотности неспаренного электрона: в  $C_1$  она локализована преимущественно на связях  $C^1\text{-F}$  ( $C^3\text{-F}$ ), а в  $C_s$  – на  $C^2\text{-F}$ . Это объясняет данные фотолиза 1,2,3,5-тетрафторбензола об изменении положений преимущественного дефторирования при переходе от пентана ( $\epsilon=1.8$ ) к ацетонитрилу ( $\epsilon=36.6$ ): в первом случае преобладает дефторирование из положения 1 (3), во втором – из положения 2.

Согласно данным расчетов  $\text{UB3LYP/6-31+G}^*$ , структуры симметрии  $C_s$  и  $C_1$ , отвечающие минимумам ППЭ, существенно различаются параметрами СТВ (табл. 2). В совокупности с низким барьером псевдовращения это указывает на возможность проявлений внутримолекулярной динамики в спектрах ЭПР и может представлять интерес с точки зрения спектральных исследований.

Положение F	Структура C <sub>s</sub>	Структура C <sub>1</sub>
1	102	248
2	323	106
3	102	63
5	13	18

Таблица 2. Константы СТВ с ядрами <sup>19</sup>F (Гц) для структур минимальной энергии анион-радикала 1,2,3,5-тетрафторбензола по данным расчетов UB3LYP/6-31+G\*

**Пункт 7. «Экспериментальное и квантово-химическое исследование спектров ЯМР <sup>13</sup>C фторзамещенных бензильных карбокатионов»**

Получены данные по значениям химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия <sup>19</sup>F-<sup>19</sup>F и <sup>19</sup>F-<sup>13</sup>C в ряду пара-замещенных полифторированных бензильных карбокатионов и сопоставлены с соответствующими данными для полифторированных толуолов-предшественников. Проведен квантово-химический расчет и дано теоретическое обоснование полученных экспериментальных данных. Установлено, что в электроно-дефицитных полифторированных бензильных катионах значения <sup>19</sup>F-<sup>19</sup>F КССВ находятся в большей зависимости от резонансного положения ядер, чем в предшественниках (таблица 3)

КССВ	Соединение	
	C <sub>7</sub> F <sub>8</sub>	C <sub>7</sub> F <sub>7</sub> <sup>+</sup>
<sup>3</sup> J(F <sub>o</sub> -F <sub>m</sub> )	-20,59	-17,72
<sup>4</sup> J(F <sub>o</sub> -F <sub>p</sub> )	5,84	40,65
<sup>1</sup> J(C <sub>o</sub> -F <sub>o</sub> )	-259,44	-299,90
<sup>2</sup> J(C <sub>o</sub> -F <sub>m</sub> )	13,09	15,81
<sup>3</sup> J(C <sub>o</sub> -F <sub>p</sub> )	3,92	6,51

Таблица 3. Сопоставление КССВ октафтортолуола и гептафторбензильного катиона.

Данный характер спин-спинового взаимодействия менее выражен в <sup>19</sup>F-<sup>13</sup>C константах. Установлено, что для более высокой точности предсказания химических сдвигов в ряду полифторированных бензильных катионов следует включать в расчет сольватационные эффекты путем прямого учета растворителя (таблица 4).

Химический сдвиг атома	C <sub>7</sub> F <sub>7</sub> <sup>+</sup> Без учета сольватации	C <sub>7</sub> F <sub>7</sub> + Sb <sub>2</sub> F <sub>11</sub> <sup>-</sup> С учетом сольватации	Экспериментальные значения
C <sub>i</sub>	-50,88	-49,20	-45,96
C <sub>o</sub>	14,56	14,66	15,45
C <sub>m</sub>	1,98	0,93	0,45
C <sub>p</sub>	27,44	24,35	25,58
C <sub>F<sub>2</sub></sub> <sup>+</sup>	32,15	31,54	35,98
F <sub>o</sub>	79,7	71,58	65,69
F <sub>m</sub>	30,7	17,15	17,12
F <sub>p</sub>	120,13	93,82	84,87
C <sub>F<sub>2</sub></sub> <sup>+</sup>	196,3	190,22	197,26

Таблица 4. Сопоставление химических сдвигов для гептафторбензильного катиона,

расчитанных на уровне теории PBE/L22 без учета растворителя и с прямым учетом растворителя.

С применением методов спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ , в том числе двумерных HSQC, HMBC, NOESY, ROESY, DOSY, а также спектроскопии ESI-MS проанализирован состав сложных смесей катионов, образующихся в ходе реакции ацетонитрила с трифторметансульфо кислотой. Однозначно установлено химическое строение и полное отнесение сигналов ЯМР 18 частиц, образующихся при различном соотношении реагентов на разных стадиях реакции. Взаимодействие ацетонитрила с трифторметансульфо кислотой представляет собой яркий пример образования широкого спектра продуктов сложного строения в реакции двух давно и хорошо известных простых соединений (схема 2).

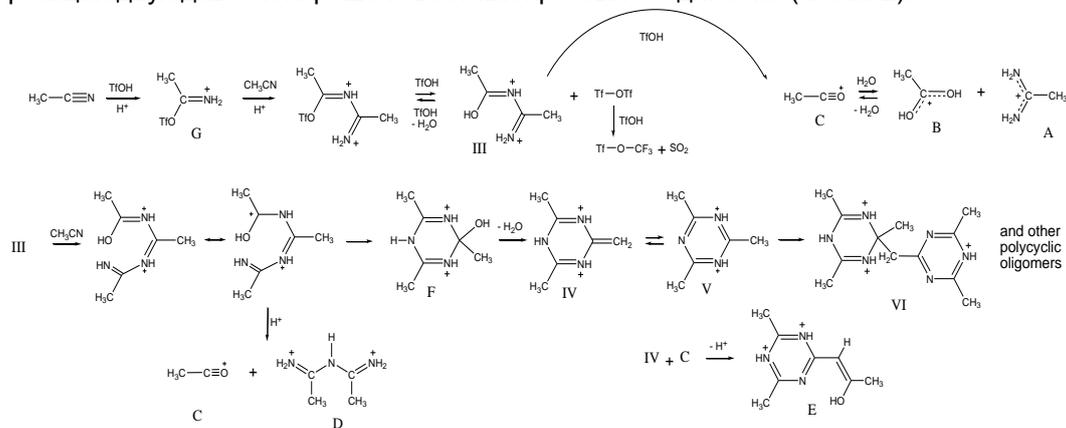


Схема 2

С помощью анализа спектров NOESY/EXSY стерически затрудненных триарилметанолов (рис. 13) сделан однозначный вывод о механизме энантиомеризации – two-ring-flip. В зависимости от объема заместителей в ароматических кольцах, характерное время полурацемизации для исследованных триарилметанолов, определенное из спектров NOESY/EXSY при температурах  $100-150^\circ\text{C}$ , варьируется от 8 часов до полутора лет. Следовательно, существует принципиальная возможность разделения энантиомеров, сохранения их оптически чистыми в течение достаточно продолжительного времени и генерирования из них хиральных карбокатионов и стабильных радикалов определенной конфигурации.

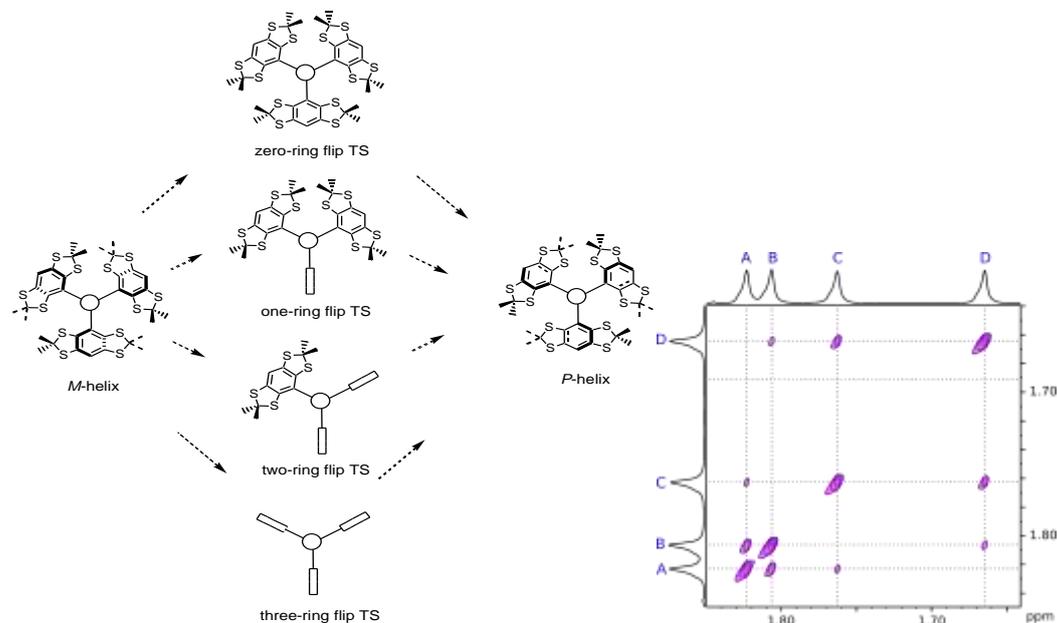


Рис. 13

К настоящему времени получено большое количество данных по карбокатионным перегруппировкам, включающим миграцию фрагмента с  $sp^3$ -гибридным центральным атомом углерода. Имеются также данные по миграционной способности фрагментов с  $sp^2$ -гибридным углеродным атомом. Однако до сих пор отсутствовали сведения о миграции фрагментов с  $sp$ -гибридным углеродным атомом. Путем прямого наблюдения методом ЯМР (с применением DNMR и NOESY/EXSY, рис.14) впервые обнаружена такая миграция на примере вырожденного 1,2-сдвига метилэтинильного фрагмента в долгоживущем 9,10-диметил-9-метилэтинилфенантрениевом катионе. Экспериментально оценены кинетические параметры этой миграции:  $\Delta G^\ddagger < 75$  кДж/моль.

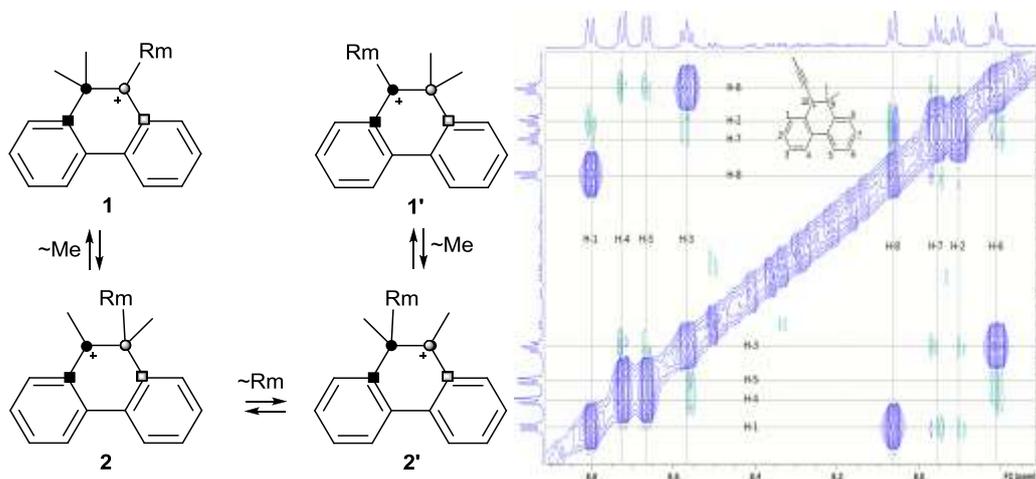


Рис. 14

**Проект V.39.2.5.** «Развитие методологии исследования низкомолекулярных органических веществ и материалов, реакций и процессов, протекающих в живых системах, с использованием новых высокоинформативных спектрально-аналитических методов»

**Пункт 6.** «Разработка и оптимизация методик ВЭЖХ-МС анализа продуктов органического синтеза. Комплексное использование получаемых экспериментальных данных (спектров оптического поглощения, масс-спектров ESI, APCI и APPI, тандемной масс-спектрометрии) для идентификации компонентов анализируемых смесей»

Подбор оптимальных условий ВЭЖХ-МС анализа продуктов органического синтеза и адекватная интерпретация всего набора получаемых экспериментальных данных позволил во многих случаях оперативно скорректировать пути синтеза целевых продуктов, подтвердить успешное получение ожидаемых соединений и обнаружить неожиданные продукты реакций. В частности, применение ВЭЖХ-МС анализа для изучения продуктов взаимодействия ацетонитрила и трифторметансульфокислоты позволило идентифицировать ряд продуктов полимеризации ацетонитрила и их трансформации. В том числе олигомеры собранные из шестичленных циклов  $(CH_3CN)_3$  и содержащих от 4 до 12 таких циклов в молекуле.

**Пункт 7.** «Подбор и оптимизация условий ВЭЖХ-МС анализа для идентификации и сравнительного количественного анализа биологически-активных соединений (в т.ч. флавоноидов) в сложных биологических матрицах (в т.ч. в экстрактах растений)»

Оценка популяционной изменчивости содержания фенольных соединений в органах жимолости синей в условиях Горного Алтая показала, что эндогенные геофизические и геохимические аномалии могут оказывать выраженное влияние на

накопление отдельных групп фенолпропаноидов в локальных геоактивных зонах. Это проявляется в появлении популяций с высоким полиморфизмом биохимических признаков. Выделенные популяции могут быть источником для отбора ценных для введения в культуру форм и сбора пищевого и лекарственного сырья.

Проведен сравнительный анализ экстрактов плодов и листьев двух фенотипов жимолости синей (алтайки и палассы) из зон с различными геофизическими и геохимическими аномалиями (17 образцов). Обнаружены существенные различия флавоноидного состава экстрактов алтайки и палассы проявляющиеся в различных условиях произрастания.

Проведен сравнительный анализ содержания фенольных соединений зверобоя продырявленного (*hypericum perforatum*) при выращивании в различных регионах западной Сибири (Кемеровская область, Новосибирская область и Республика Алтай). Максимальное содержание фенольных веществ всех изученных классов принадлежит растениям, выращенным на территории Новосибирска.

Аналогичная работа была проведена для образцов пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) из тех же регионов Западной Сибири. Наибольшее содержание всех групп полифенолов было обнаружено в растениях, выращенных на Алтае. Растения, полученные в условиях Кемерово, характеризуются средним содержанием биологически активных веществ, но, как и другие, превосходят по качеству большинство аптечных препаратов.

Для информационного обеспечения хромато-масс-спектрометрических (ХМС) работ продолжено пополнение баз данных ХМС и структурной информацией. В результате выполненных работ круг идентифицированных и предсказанных структур соединений значительно расширился, появилась возможность идентификации и предсказания структур ряда новых соединений (галоидных, гетероциклических и т.д.), которые ранее невозможно было опознать, процесс обработки хромато-масс-спектрограмм значительно ускорился.

В результате к концу 2012 года:

а) ХМС база данных ранее описанных соединений в настоящее время содержит 994 спектра.

б) ХМС база новых соединений или отсутствующих в других каталогах содержит 2408 спектров. В 64% случаев структуры выдаются вместе с результатами поиска.

в) Масс-спектрометрическая база данных содержит 2449 спектров. В 56% случаев структуры выдаются вместе с результатами поиска.

г) ХМС база данных природных соединений содержит 557 спектров. В 95% структуры соединений выдаются вместе с поисковыми ответами.

д) ХМС база данных, переданная в группу масс-спектрометрии А.В. Ткачевым и содержащая 1655 спектров, в настоящее время выдает структуры соединений вместе с поисковыми ответами в 96% случаев.

Учитывая то, что в каталоге Wiley, широко используемом при обработке хромато-масс-спектрограмм, часто отсутствует структурная информация, введено 46650 структур в дополнительную базу структур, что составляет 19% от регистрационных номеров CAS в каталоге Wiley.

Продолжено изучение состава отгонных фракций, полученных радиационно-термическим крекингом гудронов при различных температурах крекинга и разных дозах радиации, что необходимо для утилизации тяжелых нефтяных фракций – их переработки в более легкие фракции для получения жидкого топлива. ХМС анализ модельных соединений (алканов, алкилбензолов и т.д.), полученных радиационным облучением, выявил радикальный механизм их распада. Определены компонентные составы отгонных фракций и оптимальные условия получения более легких фракций для последующей их переработки.

При анализе липофильных компонентов, выделенных из различных видов сосен, изучение экстрактивных веществ показало высокое генетическое разнообразие или влияние экологических факторов. На основе анализа смесей природных соединений, для которых ранее проводились исследования компонентного состава традиционными методами, пополнены базы данных. В результате появилась возможность получения более полной информации о соотношении компонентов и

идентификации минорных составляющих, сезонных и экологических вариациях состава, разработке хемотаксономических критериев систематики растений. Созданные базы данных позволяют группе хромато-масс-спектрометрии участвовать во многих работах института и функционировать в рамках центра коллективного пользования выполнять идентификацию новых соединений, синтезированных либо выделенных из природного сырья как в лабораториях НИОХ, так и в других химических институтах СО РАН.

**Проект ОХНИМ 5.1.2. «Короткоживущие ион-радикалы в растворах: структура реакции и межмолекулярные взаимодействия»**

Методом V3LYP/6-31+G\* исследованы адиабатические поверхности потенциальной энергии (ППЭ) АР пентафторанилина (**8**) и 4-амино-нонафторбифенила (**9**). Как и для изученных нами ранее АР полифторбензолов, ППЭ обоих рассмотренных АР имеют сложную многоямную структуру и являются поверхностями псевдовращения, в котором участвуют неплоские стационарные структуры. Высота барьеров псевдовращения (разница максимальной и минимальной энергий стационарных структур) в газовой фазе составляет 1.5 ккал/моль для АР (**8**) и 6.7 ккал/моль для АР (**9**). Учет растворителя в континуальной модели РСМ несколько понижает барьер псевдовращения. Напротив, барьеры инверсии структур минимальной энергии (рис. 15) обоих АР при учете сольватации заметно повышаются.

В случае АР (**8**) на ППЭ имеются локальные минимумы, лежащие вне желоба псевдовращения и отвечающие структурам с сильно разрыхленной в результате взаимодействия с NH<sub>2</sub>-группой одной из *орто*-связей С-Ф. Энергия этого локального минимума в газовой фазе на 4.4 ккал/моль, а в циклогексане всего на 0.7 ккал/моль выше глобального. Высота энергетического барьера на пути от глобального минимума к минимуму с разрыхленной связью С-Ф в циклогексане порядка 3 ккал/моль, что близко к предварительной экспериментальной оценке барьера гибели АР (**9**).

В случае АР (**9**) неспаренный электрон локализован преимущественно в пентафторфенильном кольце. Экспериментальные константы СТВ с ядрами <sup>19</sup>F (194 (1F), 76 (2F) и 42 (2F) G) воспроизводятся усреднением рассчитанных констант по двум зеркально-симметричным структурам, отвечающим эквивалентным глобальным минимумам ППЭ (см. рис. 15) и различающимся знаком угла поворота ароматических колец. Основанием для усреднения служит малая величина барьера относительного поворота колец (2.6 ккал/моль в газе), полученные значения соответственно равны 187, 77 и 40 G.

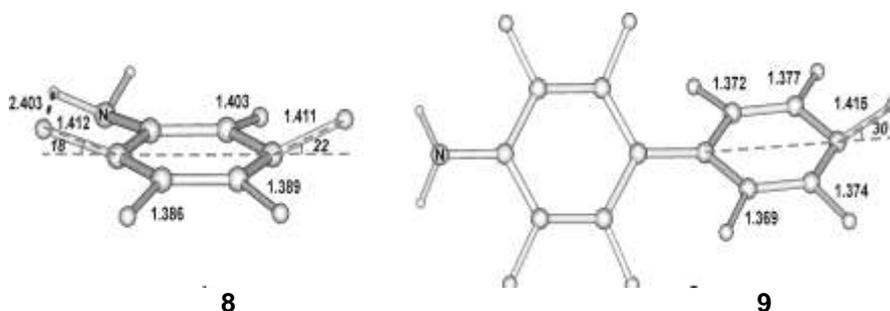


Рис. 15. Структуры, отвечающие глобальным минимумам ППЭ АР пентафторанилина и 4-амино-нонафторбифенила по данным V3LYP/6-31+G\* расчетов. Длины связей даны в Å, величины углов - в градусах

Данные ОД ЭПР для АР (**9**) указывают на возможность образования димерных комплексов АР с нейтральной молекулой. Эта возможность подтверждается результатами предварительных расчетов (ввиду большого размера систем, расчеты проводили для газовой фазы методом РВЕ/3z по программе ПРИРОДА): АР (**9**) способен образовывать с исходной нейтральной молекулой комплекс (типа «голова-хвост»), неспаренный электрон в котором локализован на одном

пентафторфенильном кольце. В газовой фазе этот комплекс может легко переходить в димерный АР с неспаренным электроном, делокализованным по пентафторфенильным кольцам обеих подсистем.

**Грант РФФИ № 10-03-00844 «Нуклеофильное присоединение метилат аниона к 3,3'-би(2-фенил-5,5-диметил-4-оксопирролинилиден)-1,1'-диоксиду. Реакция с О-центрированным нуклеофилом. (MeO<sup>-</sup>)»**

С помощью ЦВА и ЭПР исследован механизм нуклеофильного присоединения метилат-аниона к 3,3'-би(2-фенил-5,5-диметил-4-оксопирролинилиден)-1,1'-диоксиду в MeOH (схема 3).

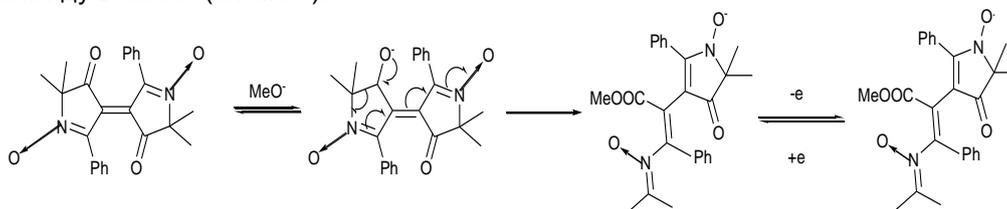


Схема 3

Показано, что реакция начинается с присоединения MeO<sup>-</sup> к карбонильной группе одного из пирролиновых циклов, сопровождающимся его раскрытием, а одноэлектронное окисление образовавшегося аниона приводит к образованию стабильного нитроксильного радикала.

#### Интеграционный проект СО РАН № 60

«Многоядерная магнитно-резонансная спектроскопия и томография – основа комплексного подхода к разработке противоопухолевых средств на основе нуклеиновых кислот»

**Пункт плана:** «Исследование методом ЯМР изотопно-меченых аминокислот и полинуклеотидов, использование последних для ЯМР-томографии *in vivo*»

В направлении разработки молекулярных зондов и терапевтических конструкций, содержащих различные магнитные метки (ядра <sup>31</sup>P и <sup>19</sup>F), в ИХБФМ осуществлен синтез синтонов – производных 5-трифторметил-2'-дезоксигуанидина – с целью последующего получения на их основе амидофосфатов моно- и олигонуклеотидов. Были синтезированы три типа фосфорсодержащих производных нуклеозида: 5-трифторметил-2'-дезоксигуанидин-5'-монофосфат, 5-трифторметил-2'-дезоксигуанидин-5'-трифосфат и амидофосфит 5-трифторметил-2'-дезоксигуанидина (схема 4.). Строение полученных соединений подтверждено методами спектроскопии ЯМР, электронной спектроскопии и масс-спектрометрии.

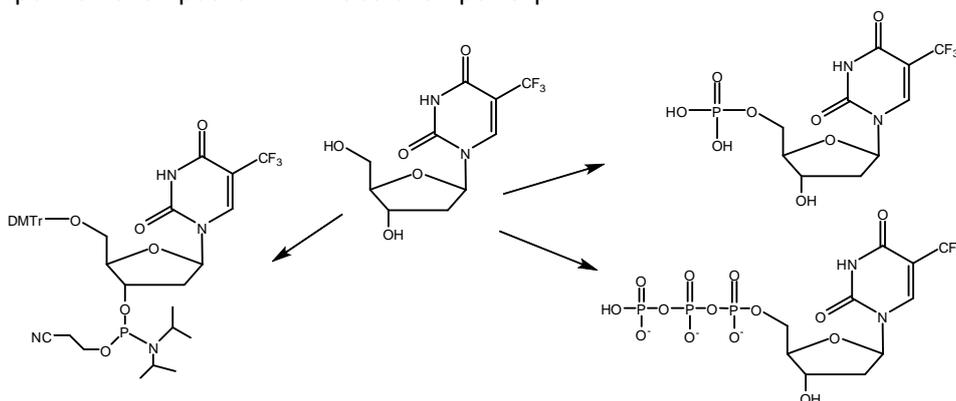


Схема 4

С использованием амидофосфита были синтезированы перфторалкилированные по С-5 положению антисмысловые олигонуклеотиды, комплементарные РНК-простетической группе теломеразы (AT(CF<sub>3</sub>)TGGG; ATT(CF<sub>3</sub>)GGG; [AT(CF<sub>3</sub>)TGGG]<sub>2</sub>; [ATT(CF<sub>3</sub>)GGG]<sub>2</sub>; AT(CF<sub>3</sub>)T(CF<sub>3</sub>)CGGG; [AT(CF<sub>3</sub>)T(CF<sub>3</sub>)GGG]<sub>2</sub>). Наличие в составе олигонуклеотида более одного остатка 5-трифтортимидина позволяет уменьшить концентрацию вводимого зонда при выполнении исследований *in vivo* методом <sup>19</sup>F-магнитно-резонансной спектроскопии.

**Договор НИР № 6612.** «Квантово-химические расчеты бирадикальных состояний, возникающих при захвате электрона нитроксильными радикалами»

Для большого ряда нитроксильных радикалов методом TDDFT с функционалом V3LYP (базис 6-31+G\*) с учетом растворителя в модели PCM выполнены расчеты возбужденных триплетных и синглетных бирадикальных состояний, могущих образовываться при захвате радикалом дополнительного электрона. Полученные энергии состояний использованы для оценки величины обменных взаимодействий.

**Обеспечение научных исследований**

ЛФМИ, являясь головной организацией Химического сервисного центра СО РАН, в 2012 году обеспечила выполнение исследовательских работ с помощью спектральных, хроматомасс-спектрометрических, рентгеноструктурных и других физико-химических методов по всем направлениям исследований, ведущимся не только в НИОХ, но и в других Институтах СО РАН: МТЦ, ИК, ИНХ, ИХКиГ, ИХТТИМ, ИХБиФМ, ИЦИГ, ИПХЭТ, ИриХ и др. Лаборатория выполнила также некоторые прикладные работы и услуги для предприятий Сибирского региона и других округов РФ в рамках *Федеральной целевой программы по развитию инфраструктуры центров коллективного пользования*.

**Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа**

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

**Проект V.36.6.8.** «Разработка методов синтеза гетероатомных органических веществ для биомедицинских исследований и создания новых материалов»

**Пункт 4.** «Разработка новых типов биологически активных соединений на основе природных соединений с ярко выраженной биологической активностью, таких как алкалоиды, терпеноиды, полисахариды, флавоноиды и др., в результате присоединения к ним нитроксильных радикалов разных типов»

Взаимодействием дигидрокверцетина с НР (амино-PROXYL, аминотетил-PROXYL, амино-ТЕМРО) и формальдегидом (реакция Манниха) получены спинмеченые производные дигидрокверцетина **1a-c** (схема 1). Кроме основных продуктов, соответствующих аминотетилированию по 6 положению, содержание которых в реакционных смесях составляет 70-80%, на уровне 4-8% обнаружены продукты аминотетилирования по 8 положению и циклизации соединений **1a-c** со второй молекулой формальдегида. Соединения **2a-c** получены взаимодействием тролокса с нитроксильными радикалами в присутствии N,N'-карбонилдиимидазола (CDI). Содержание основных веществ **2a-c** в реакционных смесях составляет 55-75%, в случае радикалов пирролидинового ряда выделены соединения, соответствующие продуктам их взаимодействия с тролоксом.

На примере амина-PROXIL (**1b**) производного дигидрокверцетина, перорально введенного в организм мыши, методом ЭПР-томографии проведено исследование его распределения и накопления (рис. 1). Установлено, что соединение устойчиво, нетоксично и локализуется преимущественно в желудке животного.

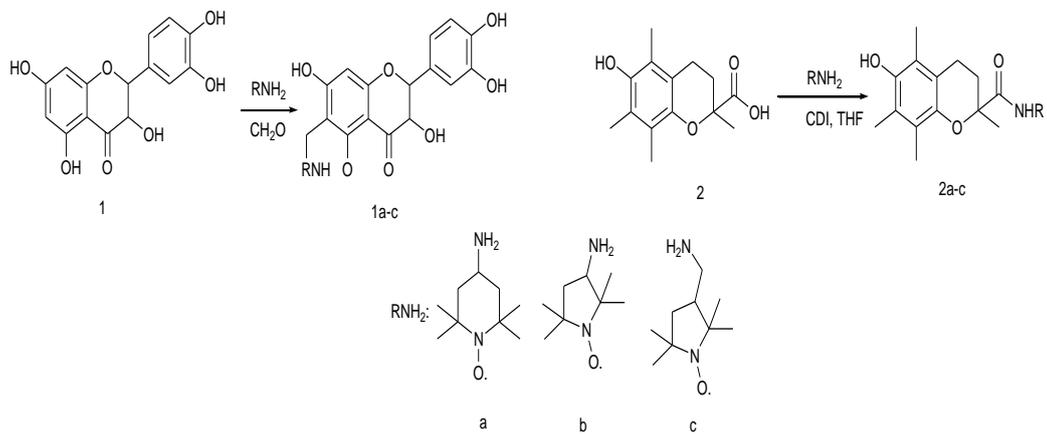


Схема 1

Исследование по распределению и накоплению спинмеченого ДКВ в живом организме методом ЭПР

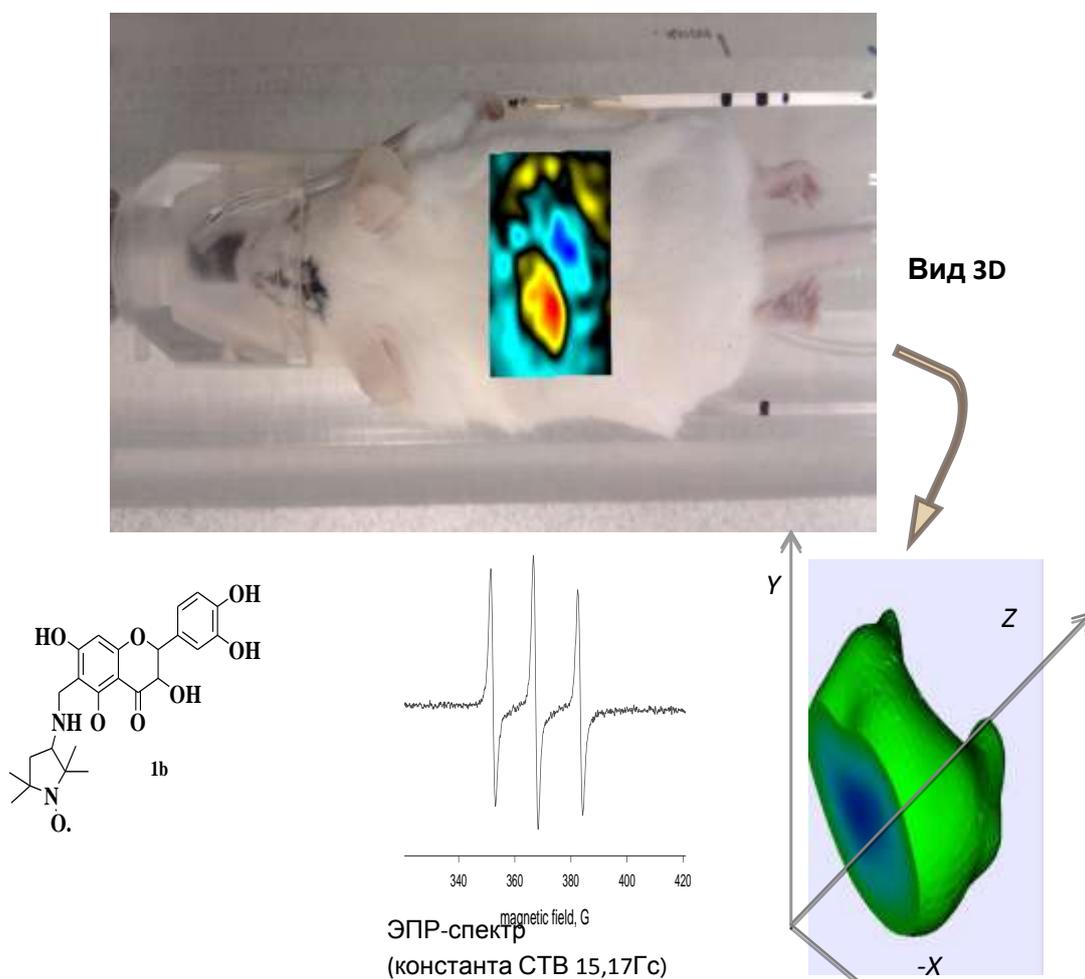


Рис. 1. ЭПР-спектр и 3D-ЭПР томограмма желудочной области мыши

**Проект V.39.2.5.** «Развитие методологии исследования низкомолекулярных органических веществ и материалов, реакций и процессов, протекающих в живых системах, с использованием новых высокоинформативных спектрально-аналитических методов»

**Пункт 2.** «Исследование состава и профилей стойких органических загрязнителей в биохимической пищевой цепи: поверхностная вода – донные отложения – биота (зообентос, ихтиофауна) Байкальской природной территории»

Методом ГХ/МС получены данные по содержанию стойких органических загрязнителей (СОЗ: хлорорганические пестициды, полихлорированные бифенилы, полициклические ароматические углеводороды) в биогехимической пищевой цепи: поверхностная вода – донные осадки - двустворчатый моллюск *Colletopterum* – плотва, *Rutilus* – щука *Esox lusius* (рис.2) на примере дельты р.Селенга.



Рис. 2. Биогехимическая пищевая цепь (поверхностная вода – донные осадки - двустворчатый моллюск *Colletopterum* – плотва, *Rutilus* – щука *Esox lusius*) Байкальской природной территории на примере дельты р. Селенга

Полученные данные по содержанию СОЗ в исследованных объектах позволили впервые для Байкальской природной территории рассчитать факторы биоконцентрации (BCF), сорбции (Koc), биоаккумуляции (BSAF) и биомагнификации (BMF), являющиеся основными критериями для оценки экологического риска для водных экосистем. Показано, что выбранные биоиндикаторные организмы обладают высокой и чрезвычайно высокой способностью к накоплению СОЗ, а в трофической цепи плотва-щука происходит существенная передача СОЗ от низшего звена к высшему. Полученные данные служат основой для построения биоаккумулятивной модели СОЗ для Байкальской природной территории.

**Пункт 3.** «Детальное спектрально-хроматографическое исследование фенолпропаноидов плодов жимолости синей *Lonicera caerulea* и лигнанов древесины лиственницы *Larix Sibirica* методами жидкостной и газовой хроматографии»

Методами ВЭЖХ/УФ и ВЭЖХ/МС проведено детальное спектрально-хроматографическое исследование трех основных групп фенолпропаноидов плодов жимолости синей *Lonicera caerulea*. В стандартизованных условиях установлены времена удерживания, получены УФ- и масс-спектры и определены интервалы диагностических спектральных отношений для гидроксикоричных кислот -  $A(320/280) = 1,8-2,0$ ,  $A(320/220) = 1,3-1,4$ ,  $A(220/280) = 1,4-1,5$ ; антоцианов -  $A(520/280) = 1, 2-1,5$ ,  $A(280/254) = 1,4-1,9$ ; флавонолов и флавонов -  $A(254/220) = 0,9-1,1$ ,  $A(360/254) = 0,8-1,0$ ,  $A(360/220) = 0,8-1,0$ . Идентифицированы все основные индивидуальные фенолпропаноиды плодов жимолости синей *Lonicera caerulea* (рис. 3).

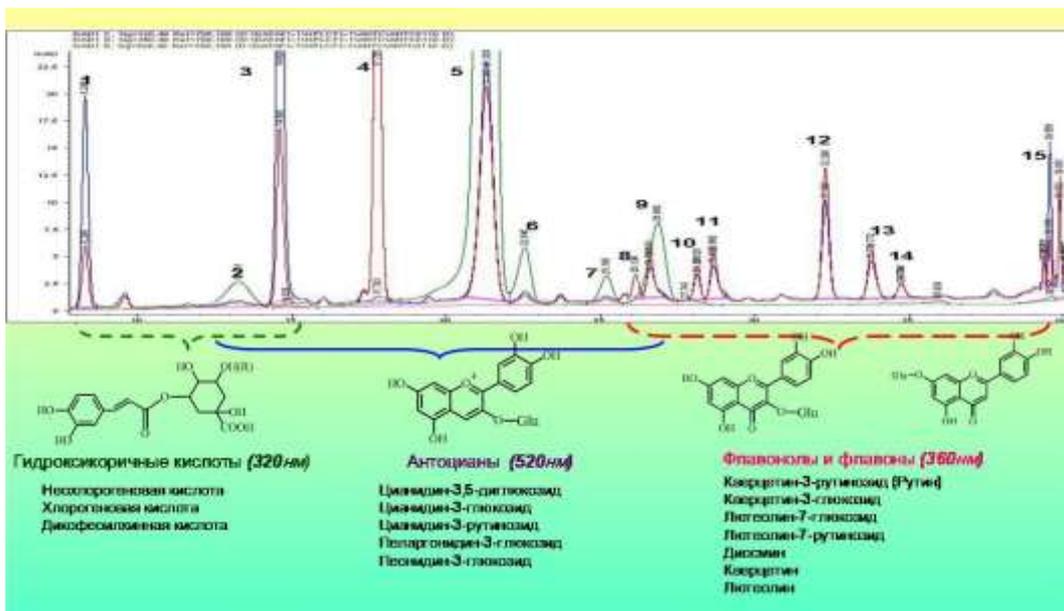


Рис. 3. Детальный ВЭЖХ -хроматографический профиль плодов жимолости синей *Lonicera caerulea*

Методом ГХ/МС проведено детальное спектрально-хроматографическое исследование лигнанов древесины лиственницы *Larix Sibirica*. На основании сопоставления времен удерживания и анализа масс-спектральных характеристик исследуемых соединений (полные масс-спектры и характеристичные ионы с  $m/z$  137 и 151) идентифицированы лигнаны древесины лиственницы, основными среди которых являются матаирезинол, гидроксиматаирезинол и пинорезинол (рис. 4).

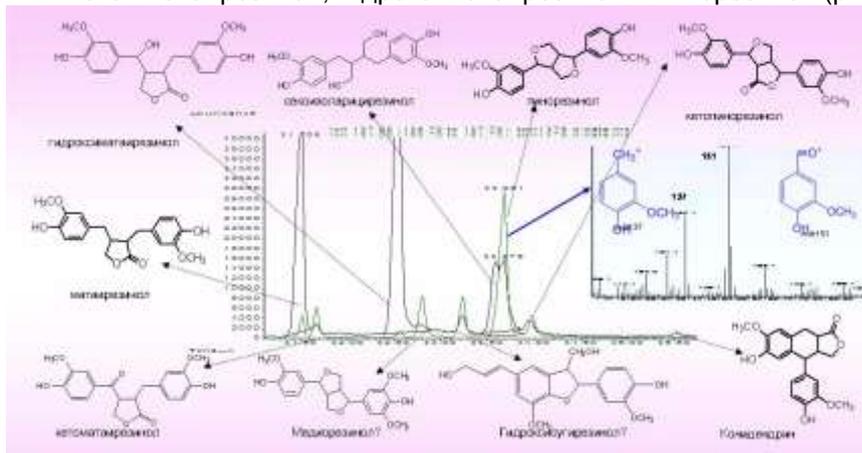


Рис. 4. Детальный спектрально-хроматографический профиль лигнанов древесины лиственницы *Larix Sibirica*

**Пункт 4. «Групповой анализ димерных флавоноидов хвой кедровых сосен Южной Сибири»**

Проведено разделение смеси фенольных экстрактивных веществ хвой кедровых сосен Южной Сибири на фракции полярных и слабополярных соединений в соотношении ~7:1. Фракция слабополярных соединений исследована методами ВЭЖХ/УФ и ВЭЖХ/МС (рис.5).

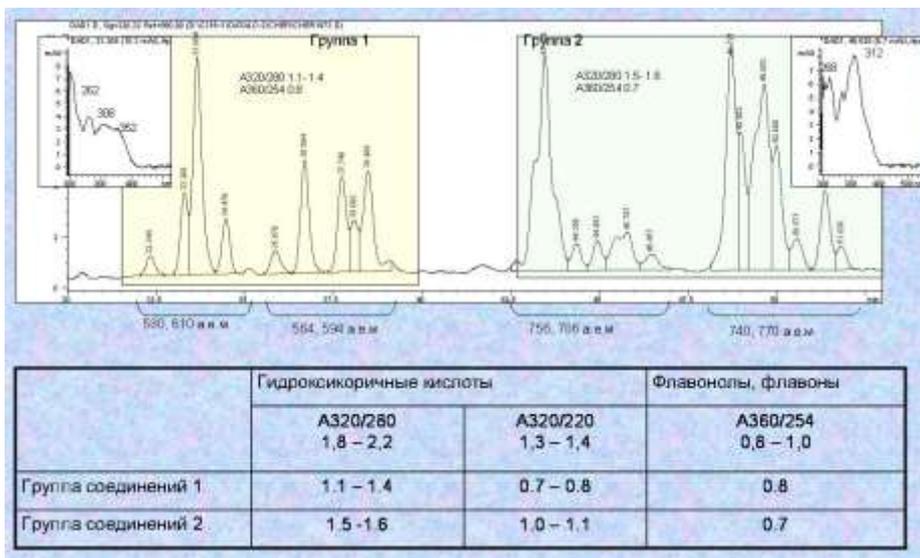


Рис. 5. Хроматографические профили основных групп слабополярных соединений спиртового экстракта хвои кедровых сосен и их основные спектральные соотношения

Получены УФ- и масс-спектры основных групп соединений. Определены интервалы спектральных отношений  $A(320/280)$ ,  $A(320/220)$  и  $A(360/254)$  1.1-1.6, 0.4-1.1 и 0.7-0.8 соответственно, которые могут служить идентификационными характеристиками исследуемых соединений. В масс-спектрах этих соединений наблюдаются осколочные ионы, характерные как для фенольных соединений типа  $C_6-C_n$  ( $n=1-3$ ) и флавоноидов (тип  $C_6-C_3-C_6$ ), так и для сахаров. Диапазон молекулярных масс находится в интервале 594-786 а.е.м.). Полученные спектрально-хроматографические данные позволяют полагать, что исследуемые соединения представляют собой сложные структуры, содержащие фрагменты гидроксикоричных кислот, флавоноидов и сахаров.

**Пункт 5.** «Разработка способа извлечения антипирина из плазмы крови людей, больных атеросклерозом, определение диапазона измеряемых концентраций, нижнего предела обнаружения, получение калибровочных характеристик для разработки методики определения антипирина в плазме крови методом ВЭЖХ с целью исследования факторов послеоперационной агрессии на биотрансформирующую функцию печени»

Разработана методика определения антипирина в плазме крови методом ВЭЖХ с целью исследования факторов послеоперационной агрессии на биотрансформирующую функцию печени. Установлена степень извлечения антипирина из плазмы крови (90-110%), диапазон измеряемых концентраций (1-300мкг/мл), предел обнаружения (0,5мкг/мл), погрешность методики ( $\pm 8\%$ , рис. 6). Разработанная методика может быть использована для определения содержания антипирина в других биологических жидкостях. Для 23 пациентов ФГУ НИИПК им. Е.М. Мешалкина получены фармакокинетические характеристики антипирина до и после операции. Полученные данные позволяют оценивать метаболизирующую функцию печени и могут служить основой для разработки стратегии терапевтического и хирургического лечения ишемической болезни сердца и её последствий.

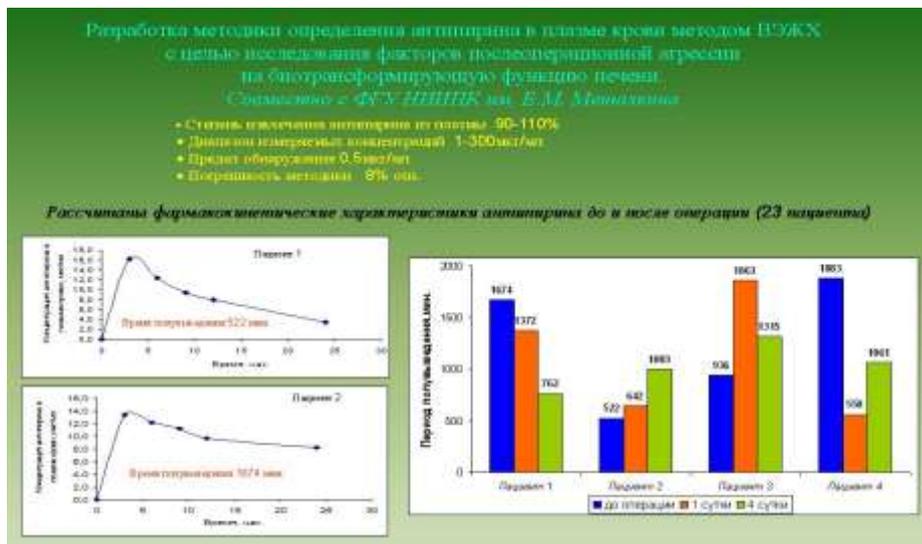


Рис. 6. Зависимость концентрации антипирина в плазме крови больных ИБС от времени

**Междисциплинарный интеграционный проект СО РАН № 88. «Биохимические и молекулярно-биологические основы взаимоотношений в системе «дерево-насекомое-патоген»**

**Пункт: «Исследование состава флавоноидов листьев березы *Betula Pendula* в районах размножения непарного шелкопряда Зауралья»**

Спиртовой экстракт листьев березы исследован методом ВЭЖХ с ультрафиолетовым и масс-селективным детекторами и получен высокоинформативный профиль фенолпропаноидов (рис. 7, 8). При анализе диагностических спектральных соотношений  $A_{254}/A_{320}$  на пиках выявлено, что основные флавоноиды экстракта структурно однотипны и являются производными флавона. Мажорными флавоноидами экстракта являются диметилэфир флавона I и триметилэфир флавона II.

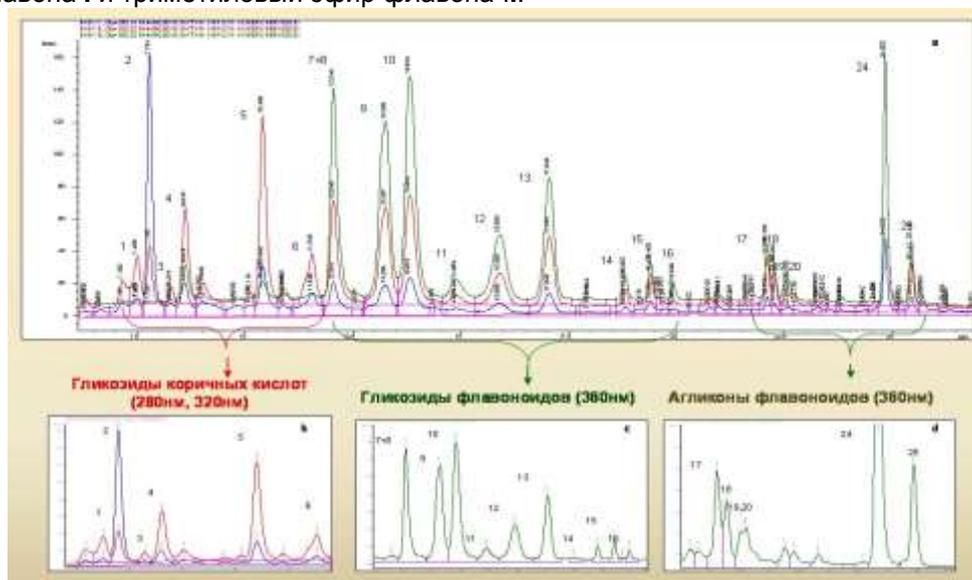


Рис. 7. Хроматографические профили суммы фенолпропаноидов листьев березы (а), гликозидов коричневых кислот (б), гликозидов флавоноидов (с), агликонов флавоноидов (д)

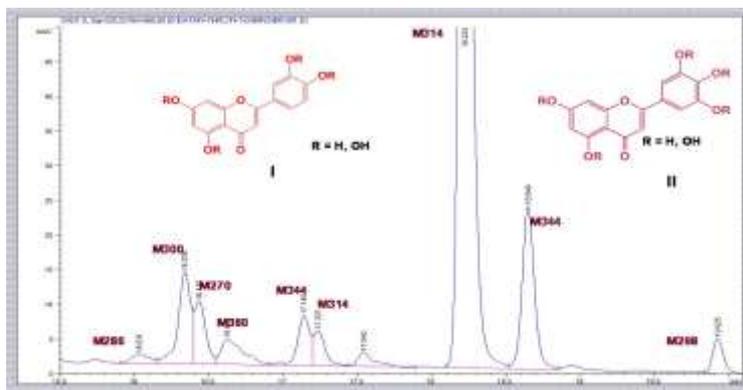


Рис. 8. Хроматографический профиль и основные агликоны этанольного экстракта листьев березы (диметилловый эфир флавонона I и триметилловый эфир флавонона II)

Содержание диметиллового эфира тетрагидроксилированного флавонона I составляет более 50 % от общего содержания агликонов флавоноидов в полярной части экстракта. Питание насекомых на листьях обработанных этиловым спиртом, также как и добавление полученного экстракта в искусственную питательную среду для выращивания насекомых однозначно подтвердили токсическое действие экстрагируемых компонентов (агликонов флавоноидов) на насекомых. Таким образом, концентрация фенолпропаноидов в листьях березы повислой может использоваться как критерий оценки интенсивности химической защиты растения от фитофагов.

**Экспедиционный грант СО РАН «Оценка масштабов и степени загрязнения территории Сибири диоксинами и их аналогами»**

Экспедиционные исследования полевого сезона 2012 г. проводились совместно с БИП СО РАН, БГУ, ИГ(АН МНР).

В рамках международной российско-монгольской экспедиции совместно с сотрудниками БИП СО РАН, Института геоэкологии АН МНР по проекту «Интегрированная модель управления водными ресурсами в бассейне р. Селенга» проведено детальное обследование поверхностных вод и донных осадков бассейна р. Селенга (рис. 9, р. Туул, Орхон, Хара-Гол) в зонах расположения крупнейших промышленных центров Монголии (г. Улан-Батор, Эрдэнэт, Заамар, Дархан) (западное и северо-западное направление от г. Улан-Батор) и Баргузинского залива оз. Байкал в зоне источника выхода природной нефти. Целью экспедиционных работ являлось оценка уровня и ареалов техногенного загрязнения экосистемы бассейна р. Селенга стойкими органическими загрязнителями (СОЗ).

Маршрут экспедиции включал г. Улан-Удэ – г. Улан-Батор – г. Заамар – г. Эрдэнэт – г. Дархан и г. Улан-Удэ – Баргузинский залив оз. Байкал. Методом хроматомасс-спектрометрии с использованием детектирования по индивидуальным характеристичным ионам и по полному ионному току определено содержание хлорорганических пестицидов (ХОП), полихлорированных бифенилов (ПХБ), полициклических ароматических соединений (ПАУ) в 20 образцах поверхностных вод и донных осадков, отобранных на территории Монголии и России. В результате проведенных исследований:

- показано, что интервалы содержания ХОП, ПХБ, ПАУ в поверхностных водах, обследованных в 2012 г. на территории Монголии составляют 2.8-2.6, 1.4-5.3, 5.8-56.2 нг/л; интервалы содержания ХОП, ПХБ, ПАУ в донных осадках на территории Монголии составляют 2.8-11.1, 1.-4.0, 3.3-268 нг/г соответственно;
- установлено, что значения интервалов содержаний ХОП, ПХБ и ПАУ в поверхностной природной воде и донных осадках в бассейне р. Селенги на территории Монголии в период с 2009 по 2012 гг. составили 0.4-5.7 нг/л, 1.3-3.6 нг/л, 4.1-19.2 нг/л и 3.1-25.2 нг/г, 1.7-5.4 нг/г, 18.1-43.8 нг/г соответственно (рис. 10) в зоне

расположения крупнейших промышленных центров страны (г. Улан-Батор, Эрдэнэт, Заамар, Дархан) (совместно с БИП СО РАН);



Рис. 9. Карты станций пробоотбора на территории Монголии (а) и России в Баргузинском заливе оз. Байкал (б)

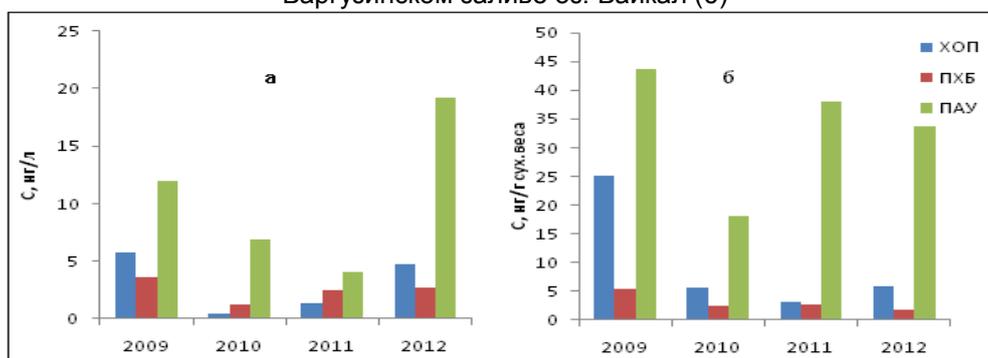


Рис. 10. Содержание ХОП, ПХБ и ПАУ в образцах воды (а) и донных отложениях (б) Монголии в период с 2009 по 2012 гг.

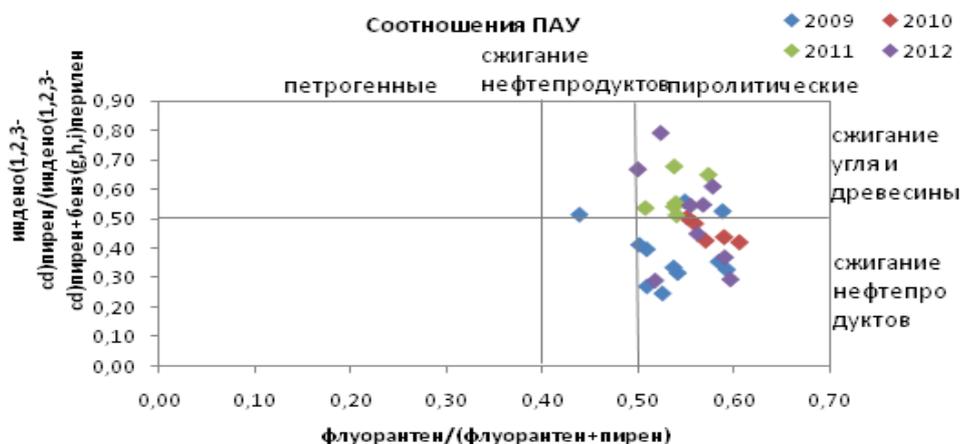


Рис. 11. Источники поступления ПАУ в экосистему бассейна р. Селенга на территории Монголии (соотношения ПАУ для донных осадков Монголии, отобранных в период 2009-2012 гг.)

- определены основные источники поступления СОЗ в экосистему бассейна р. Селенга на территории Монголии: ХОП – сельскохозяйственная деятельность, ПХБ – фоновый уровень, ПАУ поступают преимущественно за счет пиролизических процессов, связанных с сжиганием угля, нефтепродуктов и древесины (рис. 11);

- получены профили и определены детальные свойства полиароматических и алифатических углеводородов, реликтовых биомаркеров нефти (гопаны С27-С35 и стераны С27-С30) в воде и донных осадках Баргузинского залива оз. Байкал в зоне источника выхода природной нефти;

- установлено, что исследованные образцы, отобранные в Баргузинском заливе оз. Байкал, содержат природную нефть, профили ПАУ свидетельствуют об их преимущественно петрогенном происхождении;
- результаты экспедиционных работ доложены в виде устных докладов на четырех российских и международных конференциях (г. Улан-Удэ (5 июля и 16-28 августа 2012 г.); г.Улан-Батор (27 июля 2012 г.); г. Красноярск (8-13 октября 2012 г.).

**Грант РФФИ 11-05-01069 «Разработка биоаккумулятивной модели стойких органических загрязнителей для водных экосистем Байкальской природной территории»**

Впервые для водных экосистем Байкальской природной территории (рис. 12) разработана биоаккумулятивная модель накопления стойких органических загрязнителей (СОЗ), которая позволила провести оценку экологического риска, вызванного загрязнением исследованных экосистем СОЗ.

Для построения биоаккумулятивной модели в качестве объектов исследования выбраны поверхностные воды, донные осадки и живые организмы. Для выявления уровней загрязнения и накопления СОЗ в качестве организмов-биоиндикаторов предложены представители биоты с абсолютно различными видами метаболизма и находящиеся на разных уровнях трофической цепи. Двустворчатые моллюски являются широко используемыми и признанными биоиндикаторами для мониторинга СОЗ в природных водах, поскольку обладают способностью к их аккумуляции до высоких концентраций при фильтрации воды. Рыбы, как известно, распространены повсеместно и существуют практически во всех водоемах.

Большинство видов рыб являются хорошими аккумуляторами стойких и липофильных соединений и отражают уровни содержания СОЗ в экосистемах. Двустворчатый моллюск *Colletopterum*, щука *Esox lucius*, плотва *Rutilus Rutilus* и сом *Silurus glanis* впервые использованы в качестве универсальных биоиндикаторов загрязнения водных экосистем Байкальской природной территории стойкими органическими загрязнителями.

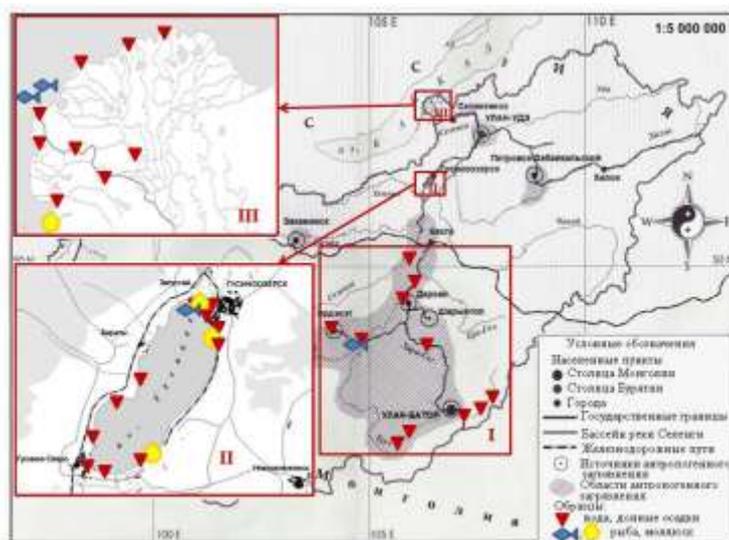


Рис. 12. Карта станций пробоотбора

Для построения модели учитывались комбинации многих факторов, в том числе физических и химических свойств СОЗ, липофильность, внешние условия, видовые особенности живых организмов в отношении поглощения и выведения токсикантов. Определены коэффициенты биоконцентрации (BCF), сорбции (Koc), биоаккумуляции (BSAF) и биомагнификации (BMF) стойких органических загрязнителей, являющиеся основными критериями, используемыми в мировой практике для оценки экологического риска СОЗ в водных экосистемах (рис.13, 14).



Рис. 13. Схема передачи CO<sub>2</sub> от низшего звена к высшему в трофической цепи

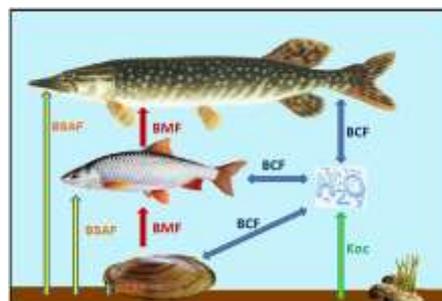


Рис. 14. Биоаккумулятивная модель для зоны III

Изучены зависимости биоаккумулятивной способности двустворчатого моллюска *Colletopterum* от сезонных колебаний и возрастных отличий.

Установлены современные уровни содержания CO<sub>2</sub> в тканях моллюсков, печени рыбы, донных отложениях и природной воде Байкальской природной территории и получены их хроматографические профили методами современной хромато-масс-спектрометрии. Идентифицированы основные источники поступления CO<sub>2</sub> в исследованные водные экосистемы.

Показано, что, несмотря на достаточно низкие содержания CO<sub>2</sub> в поверхностной воде и донных отложениях, в трофической цепи на более высоких уровнях происходит аккумуляция CO<sub>2</sub> с коэффициентами, превышающими критические уровни.

Разработанная биоаккумулятивная модель может служить научной основой установления универсальных показателей трофического статуса водных экосистем для интегральной оценки, прогнозирования и моделирования их экологического состояния.

Полученные результаты являются первой российской попыткой системного рассмотрения процессов поступления, распределения и аккумуляции CO<sub>2</sub> в водных экосистемах на примере уникальной Байкальской Природной Территории, установления закономерностей и взаимосвязей этих процессов и на основе детального анализа биогеохимических трофических цепей оценки потенциалов бионакопления CO<sub>2</sub> живыми организмами и разработки биоаккумулятивной модели CO<sub>2</sub>.

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

Проведен предварительный эксперимент, направленный на определение степени участия фенолпропаноидов в индуцированных и конституционных защитных реакциях кормового растения против гусениц непарного шелкопряда. Для получения результатов, доказывающих именно негативное воздействие агликонов флавоноидов на насекомых, мы искусственно модифицировали концентрацию данных соединений в листьях березы перед скармливанием их насекомым. В частности мы проводили быструю экстракцию данных соединений с поверхности листовой пластинки промыванием в 96% этиловом спирте в соответствии с Lahtinen et al. (2004). Листья березы, обработанные этиловым спиртом, необработанные листья, а также сам спиртовой экстракт исследовался на предмет количественного

содержания фенолпропаноидов. В результате проведенных исследований было установлено, что при ополаскивании листьев березы в спирте происходит практически полный смыв агликонов флавонов. В листьях нативных растений содержание агликонов флавоноидов составляет 1,8 мг/г сух. листьев, при обработке спиртом – 0,15 мг/г сух. листьев. Интересно, что гликозилированные флавоноиды остаются в листьях после спиртовой экстракции в неизменном количестве: 23,7 мг/г сух. листьев - до экстракции, 24,6 мг/г сух. листьев – после экстракции.

**Грант РФФИ 12-05-90825-мол\_рф\_нр «Исследование механизмов хемодинамики стойких органических загрязнителей в экосистеме бассейна реки Селенги»**

Проведены экспедиционные работы по отбору проб природной поверхностной воды, прибрежных донных отложений и экземпляров рыбы в трех характерных зонах экосистемы бассейна реки Селенги (зона I – промышленный район на территории Монголии, зона II – промышленный район на территории России, зона III – дельта р. Селенги, рис. 15).

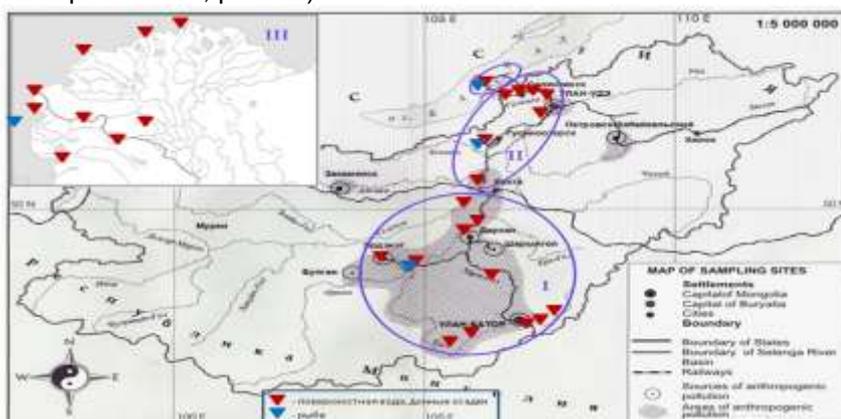


Рис. 15. Карта расположения станций отбора проб

Осуществлен анализ проб на содержание следующих СОЗ: полихлорированные бифенилы (ПХБ); хлорорганические пестициды (дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) и его метаболиты (п,п'-ДДЭ, п,п'-ДДД), изомеры гексахлорциклогексана ( $\alpha$ -ГХЦГ,  $\beta$ -ГХЦГ,  $\gamma$ -ГХЦГ,  $\delta$ -ГХЦГ), гексахлорбензол (ГХБ); 19 индивидуальных полиароматических углеводородов (ПАУ).

Суммарные данные по содержанию СОЗ в исследованных объектах представлены на рис. 16, 17.

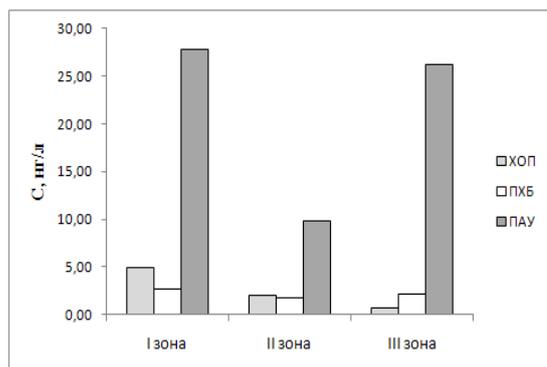


Рис. 16. Распределение  $\Sigma$ ХОП,  $\Sigma$ ПХБ и  $\Sigma$ ПАУ в поверхностной воде бассейна реки Селенги

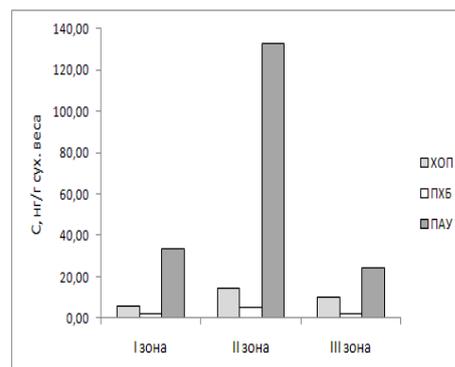


Рис. 17. Распределение  $\Sigma$ ХОП,  $\Sigma$ ПХБ и  $\Sigma$ ПАУ в донных осадках бассейна реки Селенги

Суммарное среднее содержание ХОП уменьшается в I и II в 2,5 и 7 раз соответственно, что может свидетельствовать о поступлении ХОП в российскую часть бассейна реки Селенги с монгольской стороны. Уменьшение концентраций ХОП в воде дельты реки Селенги связано с замедлением скорости течения и с различными процессами самоочищения. Это подтверждается распределением ХОП в донных осадках: наименьшее среднее значение концентрации ХОП наблюдается в зоне I, а максимальное – в зоне II (концентрация ХОП увеличивается в 3 раза). Таким образом, в российской части бассейна реки Селенги происходит «разгрузка» ХОП, поступающих с поверхностными водами с монгольской стороны, по-видимому, по механизмам седиментации и сорбции. Заключительные процессы происходят в дельте, в донных осадках которой содержание ХОП в 2 раза выше, чем в зоне I.

Соотношение ДДТ/(ДДЕ+ДДД) в зонах I и II меньше 1, что указывает на отсутствие существенного поступления ДДТ-содержащих препаратов на территории Монголии в недалеком прошлом. Иная ситуация наблюдается в дельте реки Селенги: соотношение ДДТ/(ДДЕ+ДДД) больше 1 в поверхностной воде и много больше 1 в донных осадках, что указывает на возможное использование ДДТ-содержащих препаратов в сельском хозяйстве на территориях, прилегающих к дельте и их медленной деградацией в окружающей среде.

Содержание ПХБ как в поверхностных водах, так и в донных осадках соответствует, по все видимости, фоновым концентрациям.

Среднее содержание ПАУ в поверхностных водах в зоне I примерно в 3 раза выше, чем в зоне II, что, как и в случае с ХОП, указывает на поступление ПАУ в российскую часть бассейна реки Селенги с территории Монголии. Высокая средняя концентрация ПАУ в поверхностных водах дельты реки Селенги свидетельствует как о ее роли биофильтра, так и о возможности трансграничного переноса ПАУ от Иркутского промышленного района. Высокое содержание ПАУ в донных осадках в зоне II (в 4 раза выше, чем в зоне I) указывает, как и в случае ХОП, на «разгрузку» их на российской части бассейна реки Селенги, так и на наличие локальных российских источников (предприятия г. Гусиноозерск, г. Улан-Удэ, транспорт).

Средние содержания ХОП, ПХБ и ПАУ в образцах рыбы во всех трех зонах примерно одинаковые, причем в зонах I и II они примерно в 2 раза выше, чем в зоне III. Анализ данных по содержанию ХОП, ПХБ и ПАУ в образцах рыбы по зонам I, II и III показывает (с учетом того, что в зоне I исследовалась придонная рыба, а в зоне III – рыба, выловленная на границе дельта – озеро Байкал), что наблюдаются те же тенденции в распределении СОЗ, как в донных осадках и поверхностных водах, а именно, большая аккумуляция их в российской части бассейна реки Селенги. Об это свидетельствует и соотношение ДДТ/(ДДЕ+ДДД) в зоне II, которое в 2 раза выше, чем в зоне I.

#### **Выводы:**

Впервые для бассейна реки Селенги на территории Монголии и России исследованы процессы распределения и биоаккумуляции стойких органических загрязнителей и показано, что различные физические, химические и биологические процессы определяют содержание СОЗ в различных зонах бассейна реки Селенги.

Впервые установлено, что самоочищающая способность дельты по отношению к стойким органическим загрязнителям на примере хлороорганических пестицидов, полихлорированных бифенилов и полиароматических углеводородов высока и роль дельты как естественного биогеохимического фильтра в охране экосистемы озера Байкал несомненна.

Установлено, что содержание полихлорированных бифенилов в бассейне реки Селенги носит фоновый характер.

Высокие значения соотношения ДДТ/(ДДД+ДДЕ) в поверхностной воде, донных отложениях дельты Селенги указывают на относительно свежие поступления ДДТ.

Установлено, в российской части бассейна реки Селенги происходит «разгрузка» СОЗ, поступающих с поверхностными водами с монгольской стороны. Заключительные процессы самоочищения происходят в дельте реки Селенги. Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о значительном вкладе

дельты реки Селенги как биогеохимического барьера в процессе самоочищения экосистемы бассейна реки Селенги и озера Байкал по химическим, физическим и биологическим механизмам в отношении стойких органических загрязнителей на примере ХОП, ПХБ и ПАУ.

Полученные высокие коэффициенты биоконцентрации в печени рыб указывают на то, что выбранные нами виды рыб (сом *Silurus glanis* и щука *Esox lucius*) могут быть использованы как универсальные биоиндикаторы антропогенного загрязнения водных экосистем стойкими органическими загрязнителями. С использованием критериев, установленных управлением по охране окружающей среды США (U.S. EPA) показано, что параметры накопления СОЗ, полученные для выбранных индикаторных видов, отвечают критерию повышенной биоаккумуляции.

**Грант РФФИ 12-05-98058-р\_Сибирь\_а «Исследование механизмов поступления и трансформации полиароматических углеводов природного и антропогенного происхождения в экосистемах озера Байкал и его притоков»**

За 2012 г. отобраны и исследованы образцы прибрежных донных отложений и поверхностных вод экосистемы озера Байкал.

Впервые методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) в режимах полного ионного тока и селективного детектирования по индивидуальным характеристическим ионам получены и расшифрованы детальные высокоинформативные хроматографические профили ПАУ, нормальных углеводов и реликтовых биомаркеров нефти – гопанов и стеранов в воде и прибрежных донных отложениях оз. Байкал.

Проведено определение профилей ПАУ и n-алканов образцов нефтепродуктов и нефти для сравнения с полученными профилями ПАУ для поверхностной воды и донных осадков из экосистемы озера Байкал.

Проведено системное исследование составов и характерных соотношений углеводов различных классов, обнаруженных в воде и донных осадках, что позволило достоверно выявить основные источники их происхождения.

Рассчитаны соотношения пристан/фитан в образцах прибрежных донных отложений, дизельного топлива и природной нефти. Установлено характерное преобладание метил-, полиметил- и алкилзамещенных моноциклических, бициклических и полициклических ароматических углеводов над незамещенными. Полученные соотношения указывают на общие источники с образцами нефти, исследованных ранее в работах Конторовича А.Э. (2007 г.) и указывают на то, что источником нефтей, идентифицированных в прибрежных донных отложениях являлось органическое вещество пресноводных водоемов.

Масс-хроматограммы по общему ионному току показали весьма существенные различия в степени бактериальной деградации проб поверхностной воды и прибрежных донных осадков.

Сканирование по фрагментному характеристическому иону с  $m/z$  191 позволило получить ГХ-МС фрагментограмму гопанов ряда C29-C35. Проведено сравнение относительного распределения индивидуальных гопанов ряда C27-C33 (в % от суммы гопанов) в донных осадках озера Байкал и нефтях известных месторождений. При сканировании по фрагментному характеристическому иону с  $m/z$  217 получены ГХ-МС фрагментограммы стеранов ряда C27-C30 для прибрежных донных осадков. Совокупность структурных признаков позволяет с большой вероятностью полагать, что углеводороды, обнаруженные в исследованных образцах донных осадков имеют нефтяное происхождение.

Полученные значения соотношений индивидуальных ПАУ, позволяющих идентифицировать источники поступления ПАУ в окружающую среду, свидетельствует о наличии источников петрогенной природы для большинства исследованных проб поверхностной воды и донных осадков озера Байкал.

Впервые в пробах донных осадков, отобранных в прибрежной зоне озера Байкал, обнаружены углеводороды, состав и соотношения которых позволяют с достаточной вероятностью полагать, что они имеют нефтяное происхождение.

## Лаборатория микроанализа

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

**Проект V.39.2.5.** «Развитие методологии исследования низкомолекулярных органических веществ и материалов, реакций и процессов, протекающих в живых системах с использованием новых высокоинформативных спектрально-аналитических методов»

**Пункт 15.** «Исследование условий потенциометрического определения селена в органических веществах с использованием ионоселективного электрода: выбор реагента, pH, селективного электрода для определения Se(IV) в модельных растворах»

Исследована возможность определения селена в селенорганических веществах потенциометрическим методом на основе осадительного титрования с применением свинецселективного электрода. При титровании Se(IV) солью свинца, например,  $Pb(NO_3)_2$ , необходимо использование аммоний-ацетатного буфера с pH = 8,7. Выполненное определение селена в модельных растворах  $H_2SeO_3$  и  $Na_2SeO_3$  показало удовлетворительные результаты:

	Вычислено, Se, %	Найдено, Se, %
$H_2SeO_3$	61,2	60,7; 61,6
$Na_2SeO_3$	45,7	45,5; 45,9

Для определения селена в органических веществах пробоподготовка была проведена сжиганием соединений в колбе, наполненной кислородом. Установлены условия поглощения продуктов сгорания селенсодержащих веществ (щелочной раствор с последующим переводением в кислый). На примере двух селенсодержащих веществ осуществлена схема анализа – сжигание вещества в колбе, наполненной кислородом, и потенциометрическое титрование образовавшегося Se(IV) раствором соли свинца в аммоний-ацетатном буфере при pH = 8,7. Полученные результаты показывают, что пробоподготовка оказывает влияние на точность определения селена, так как в ряде опытов превышает допускаемую в элементном анализе, хотя ряд результатов вполне удовлетворительны. Например:

	Вычислено, Se, %	Найдено, Se, %
$C_6H_5-Se=Se-C_6H_5$	50,6	49,65; 50,10
$CNSe-C_6H_4-NO_2$	34,8	34,95; 34,35

**Пункт 16.** «Анализ изменчивости состава и структурных составляющих гуминовых кислот торфа в зависимости от эколого-географического и ботанического происхождения, а также от метода экстракции»

Проведено выделение гуминовых кислот (ГК) из 6 образцов торфа разных районов Ханты-мансийского АО. Исходный торф имеет следующий ботанический состав:

Об-ра-зец	Ботанический состав, %	Степень разложения, %	Тип и вид торфа
2.6	Сосна-45, кустарники-10, осоки-15	50	Древесный переходный
3.3	Пушица - 80, сосна -10	25	Пушицевый, переходный
3.4	Сфагнум-фускум-75, пушица-15	20	Фускум-торф верховой
4.2	Пушица-85, шейхцерия -10	55	Пушицевый, верховой

4.8	Сфагнум магелланикум -85, кустарнички -10	10	Сфагновый магелланикум, верховой
7.4	Береза -60, кустарнички-15, сосна-10	10	Древесный, переходный

Получение ГК состоит из нескольких этапов:

1. обработка исходного образца смесью спирт-бензол (1:1)
2. обработка исходного образца хлороформом
3. декальцинирование образца разбавленным раствором HCl (до отрицательной реакции на Ca по хромогену)
4. извлечение гуматов раствором NaOH (0.1M)
5. осаждение ГК раствором HCl
6. переосаждение ГК
7. очистка ГК смесью растворов HCl и HF при нагревании (для получения малозольных препаратов)
8. высушивание коллоидного осадка ГК

Выделение проводили несколькими способами:

**1 способ** - максимально «жесткое» выделение с использованием на всех этапах достаточно концентрированных кислот, нагревание полученных ГК со смесью кислот до 90°C, многократное переосаждение, высушивание при 70 °C.

**2 способ** – максимально «мягкое» выделение с использованием разбавленных кислот, однократное переосаждение (без очистки смесью кислот – 7 этап), нагревание на любом этапе не выше 40 °C, (без первых двух этапов).

**3 способ** – 2 способ + этап 1.

**4 способ** – 2 способ + этап 2

Кроме того, выделение проводили дважды каждым из способов для подтверждения воспроизводимости свойств ГК, полученных определенным способом.

Для всех полученных образцов был выполнен элементный анализ.

Установлено, что образцы ГК, выделенные первым «жестким» способом практически не содержат золы, имеют сходный элементный (CHNS) и фрагментный состав (по данным ЯМР <sup>13</sup>C), схожие тепловые эффекты при разложении (по данным ТГА и ДСК) независимо от свойств исходного торфа. Это позволило предположить, что полученные таким образом ГК представляют собой так называемое «ядро» гуминовых кислот, состав и свойства которого не должны существенно различаться для образцов одной, в данном случае торфяной, природы.

Элементный и фрагментный состав образцов, полученных другими способами, их термические и спектральные характеристики гораздо более разнообразны, их изучение продолжается.

**Грант РФФИ 11-05-12038-офи-м «Особенности концентрирования цветных и благородных металлов в природных (торфа, сапрпели) и модифицированных органогенных средах и их извлечение из кислых дренажных вод»**

Выполнен элементный анализ массовых долей углерода, водорода, азота и серы 32 проб торфо-гуминовых препаратов, выделенных и обработанных различными способами. Проведен термический анализ этих торфо-гуминовых препаратов.

### **Группа металлокомплексного катализа**

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

**Проект V.36.6.8.** «Разработка методов синтеза гетероатомных органических веществ для биомедицинских исследований и создания новых материалов»

**Пункт 12.** «Реализация методологий получения спиновых зондов, предназначенных для 3D оксиметрических исследований и измерения редокс-



2,6-диамино-4-хлор-3,5-дифтор- (2FCIPyDA), 2,6-диамино-3,5-дифтор- (2FHPyDA), 2,4,6-триамино-3,5-дифторпиридины (2FPyTA) и 4,4'-оксибис(2-амино-3,5,6-трифтопиридин) (6FOPyDA). Для каждого мономера найдены оптимальные температурно-временные параметры поликонденсации, проводимой в расплаве бензойной кислоты (схема 1). Мониторинг процесса осуществлен с помощью ЯМР  $^{19}\text{F}$  спектроскопии, которая обеспечивает необходимую информацию о химических трансформациях мономеров и преполимеров, а также возможность оценки молекулярного веса растущего полимера. Для идентификации сигналов в спектрах использовали спектральные характеристики модельных соединений, синтезированных из 3FPyDA и 2FPyTA (схема 2).

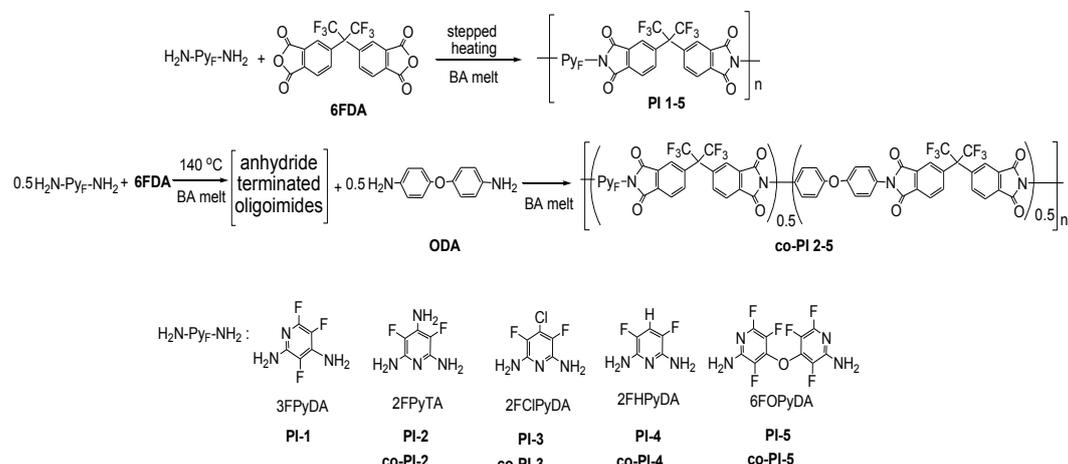


Схема 1. Синтез ПИ и со-ПИ в расплаве бензойной кислоты

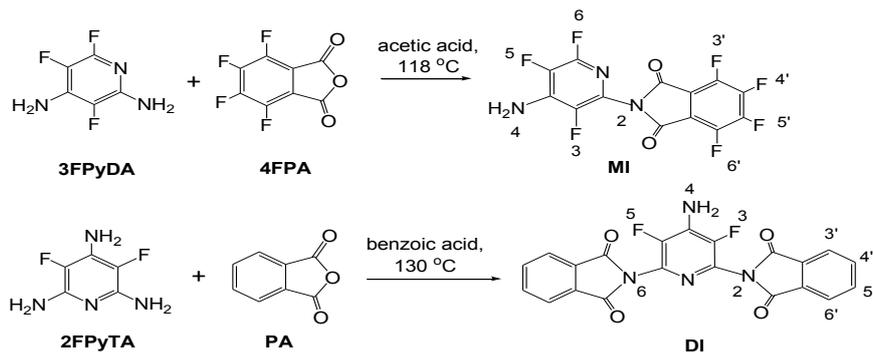


Схема 2. Синтез модельных соединений MI и DI

Исследованы закономерности поликонденсации и зависимость свойств полимеров от строения мономеров. При поликонденсации несимметричного  $\alpha,\gamma$ -диамина 3FPyDA образуется низкомолекулярный ПИ из-за существенного различия реакционной способности аминогрупп. На начальной стадии реагируют в основном  $\alpha$ -аминогруппы с образованием моноимидов; при увеличении продолжительности реакции и повышении температуры интенсифицируются побочные процессы, связанные с замещением  $\alpha$ -атома фтора в Py-фрагменте. По данным ЯМР  $^{19}\text{F}$  и элементного анализа, длина цепи ПИ-1 составляет  $\sim 24$  структурных единицы,  $M_n < 15000$ ,  $\sim 30\%$  внутренних Py-фрагментов не содержат  $\alpha$ -атома фтора. Симметричные диамины благодаря сопоставимой реакционной способности  $\alpha$ -аминогрупп являются более подходящими мономерами. Их сравнительная реакционная способность ( $2\text{FPyTA} > 2\text{FHPyDA} > 6\text{FOPyDA} > 2\text{FCIPyDA}$ ) и длина цепи полученных полимеров (ПИ-2,  $n=30$ , нерастворим; ПИ-4,  $n=54$ ; ПИ-5,  $n=30$ ; ПИ-3,  $n=19$ ) зависят от баланса суммарного электронного эффекта заместителя и растворимости полиимида в реакционной среде. При поликонденсации

триаминопроизводного (2FPyTA) и диангида 6FDA образуется симметричный линейный ПИ, содержащий преимущественно  $\alpha,\alpha$ -связанные Py-фрагменты, однако, из-за присутствия ~1% сетчатых структур, полимер плохо растворим. Значения приведенной вязкости ПИ невысоки ( $\eta_{inh}$  0.10-0.18 dL g<sup>-1</sup>); при нанесении растворов полимеров на стеклянную подложку и высушивании образуются прозрачные хрупкие пленки.

С целью получения высокомолекулярных пленкообразующих полиимидов исследована возможность использования 4,4'-оксидианилина (ODA) как сомономера, связывающего фторсодержащие олигоимиды. Помимо высокой реакционной способности, этот мономер содержит в своей структуре гибкий кислородный мостик и часто используется в сополимеризации для улучшения механических свойств жестких ПИ. Подобрано оптимальное соотношение реагентов и условия синтеза, позволяющие получить растворимые сополимеры. Спектральные характеристики полученных со-ПИ 2-5 (ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F, ИК), данные элементного анализа и вискозиметрии свидетельствуют о высокой степени полимеризации. Все со-ПИ растворимы в амидных растворителях и образуют гибкие механически прочные пленки, характеризующиеся высокой термостабильностью.

**Проект № V.37.2.1.** «Синтез и свойства органических и гибридных наноструктурированных материалов для фотоники и сенсорики»

**Пункт 7.** «Изучение влияния структурных факторов в полигалоидированном пиридиновом фрагменте на физико-химические характеристики ароматических полиимидов и сополиимидов, перспективных для создания новых люминесцентных материалов»

Исследованы физико-химические характеристики полиимидов, содержащих в основной цепи галогенированный пиридиновый фрагмент. Полученные полиимиды, растворимы в амидных растворителях. Низкие значения приведенной вязкости этих полимеров в целом согласуются с невысокими значениями среднечисленного молекулярного веса  $\overline{M}_n$ , оцененными методом ЯМР. Длина цепи, и, следовательно, МВ полученных полиимидов увеличиваются с ростом нуклеофильности  $\gamma$ -X-замещенных диаминопиридинов (X=Cl, O-linkage, H, NH<sub>2</sub>) и растворимости макромолекул в реакционной среде. Пленки на основе полимеров хрупки. Полиимид на основе триаминопиридина при растворении в амидных растворителях образует гель, что может быть связано с плотной упаковкой макромолекул за счет межцепного взаимодействия неподеленной электронной пары атома азота  $\gamma$ -аминогруппы с электронодефицитным имидным фрагментом, а также с присутствием ~1% сетчатых структур (триимидных фрагментов). Сополимеры с 4,4'-оксидианилином (ODA) имеют высокую степень полимеризации, растворимы в амидных растворителях и образуют гибкие механически прочные пленки, характеризующиеся высокой термостабильностью.

Полимер	Диамин-мономер	Вязкость $\eta_{inh}$ (dL g <sup>-1</sup> )	МВ $\overline{M}_n$	Растворимость	Качество пленки	Термическая устойчивость			Модуль упругости E' / 30 °C (GPa)
						T <sub>g</sub> (°C)	T <sub>5</sub> (°C) inert	T <sub>5</sub> (°C) oxidative	
ПИ-1	3FPyDA	0.09	14500	+	хрупкая	345	515	493	
ПИ-2	2FPyTA	-	17500	gel	-	347	519	491	
ПИ-3	2FCIPyDA	0.14	12000	+	хрупкая	344	504	500	
ПИ-4	2FHPyDA	0.18	30500	+	хрупкая	346	519	503	

ПИ-5	2FOPyDA	0.17	22500	+	хрупкая	315	432	430	
со-ПИ-2	2FPyTA+ ODA	0.45		+	гибкая	300	526	513	2.7
со-ПИ-3	2FCIPyDA +ODA	0.35		+	гибкая	284	522	507	2.8
со-ПИ-4	2FHPyDA +ODA	0.42		+	гибкая	288	525	495	3.2
со-ПИ-5	2FOPyDA +ODA	0.28		+	гибкая	294	464	480	1.7

Таблица 1. Характеристики полиимидов на основе фторированных диаминопиридинов

Молекулярно-массовые, термические, термоокислительные, механические характеристики полиимидов, содержащих в структуре пиридиновый фрагмент с варьируемым  $\gamma$ -заместителем (Cl, H, NH<sub>2</sub>, O) приведены в таблице 1.

Температуры стеклования полимеров  $T_g$  зависят от структуры диаминофрагмента, понижаясь на ~30 °С при переходе от жестких ПИ 1-4 к ПИ-5 с гибким кислородным мостиком. Соответственно, со-ПИ 2-4, имеющие в своей структуре 50% гибких ODA-фрагментов, также характеризуются более низкими значениями  $T_g$ . Все полимеры имеют высокую термическую стабильность, характерную для ароматических полиимидов. Вязкоупругие характеристики сополимеров сохраняются практически до температуры стеклования. Наибольшей величиной модуля упругости характеризуется со-ПИ-4, наименьшей - со-ПИ-5; судя по значениям приведенной вязкости, это определяется молекулярным весом сополимеров, а не структурными факторами.

Наличие в синтезированных полиимидах и сополиимидах потенциально модифицируемых фрагментов (атом азота ароматического остова и заместитель в  $\gamma$ -положении) может быть использовано для придания материалам на их основе специальных свойств.

**Проект № V.39.2.5.** «Развитие методологии исследования низкомолекулярных органических веществ и материалов, реакций и процессов, протекающих в живых системах, с использованием новых высокоинформативных спектрально-аналитических методов»

**Пункт 8.** «Изучение биологически активных соединений флоры Сибири с использованием ВЭЖХ»

Методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) в составе экстракта (экстрагент - 95%-ный этанол) из надземной части *Alfredia cernua* (L.) Cass. идентифицировано строение 32 алифатических, 1 дитерпеновой и 2 тритерпеновых кислот, 3 фенольных соединения и 17 нейтральных липофильных компонентов. При этом 30 соединений ранее известного строения идентифицированы впервые. В условиях модели «Т-образный лабиринт» установлено ноотропное и анксиолитическое действие экстракта, превосходящее эффективность пирарцетама.

Проведено сравнение хроматографических профилей экстрактивных веществ растений семейства *Malvaceae*, произрастающих в Узбекистане и Сибири. Методом ВЭЖХ установлен качественный и количественный состав полипренолов некоторых растений семейства *Malvaceae*, методом (ГХ/МС) выявлен ряд липофильных соединений, включая парафины, алифатические кислоты, тритерпеновые спирты.

**Пункт 9.** «Изучение сопряженных окислительно-восстановительных превращений низкомолекулярных природных соединений. Red-ox реакции модельной пары «борнеол-камфора» в сверхкритических низших спиртах и кетонах»

Впервые изучены Red/Ox-свойства борнеола и камфоры в высокотемпературных реакциях, в частности, в сверхкритических условиях при 350°C в средах изопропанола и 2-бутанола, ацетона и бутанона, а также смесях изопропанол–ацетон и 2-бутанол–бутанон. Объекты исследования (монотерпеновые соединения), а также среды являются сопряженными Red/Ox парами: борнеол–камфор, изопропанол–ацетон, 2-бутанол–бутанон. Пары подобраны с учетом возможности вовлечения в реакцию Меервейна–Пондорфа–Верлея–Оппенауэра, что позволило детально изучить её обратимость. Обнаружено, что при окислении (+)-борнеола сверхкритическим ацетоном образуется исключительно (+)-камфора, т.е. рацемизации этих соединений в ходе реакции не наблюдается. В качестве побочного продукта образуется (+)-камфен наряду с небольшим количеством (-)-камфена как результат последовательных превращений – высокотемпературной дегидратации борнеола и перегруппировки Вагнера–Меервейна с параллельной частичной рацемизацией первоначально образующегося (+)-камфена. Восстановление (+)-камфоры сверхкритическим изопропанолом приводит к образованию смеси (+)-борнеолов (изомерных борнеола и изоборнеола) как результата формального присоединения молекулы водорода H<sub>2</sub> к C=O связи молекулы камфоры либо с экзостороны (образуется борнеол), либо с *эндо*-стороны (образуется изоборнеол). Установлено, что изопропанол и ацетон в качестве сверхкритических реакционных сред проявляют более выражено Red/Ox-свойства, по сравнению с парой 2-бутанол–бутанон. Эквимольная смесь борнеола и камфоры в сверхкритической эквимольной смеси изопропанол–ацетон за 24 часа реакции не достигает термодинамического равновесия. Экстраполяция экспериментальных данных позволяет предположить, что равновесная смесь данной реакционной системы должна состоять из камфоры и борнеолов в соотношении 3.5-4 : 1.

**Пункт 10.** «Использование данных РСА (рентгеноструктурного анализа) и ДСК (дифференциально-сканирующей калориметрии) для исследования связи между структурными особенностями полифторароматических компонент, геометрическими параметрами и термодинамическими характеристиками сокристаллов (конденсированной фазы) в серии зигзагообразных 1D ансамблей 18-краун-6 с полифторированными мета-диаминопиридинами и бензолами»

Результатом взаимодействия полифторированных мета-(гет)арилендиаминов и 18-краун-6 являются «комплексы хозяин-гость» стехиометрии 1:1. Данными РСА установлено, что кристаллическая фаза комплексов представляет собой параллельно упакованные супрамолекулярные 1D ансамбли из чередующихся молекул компонентов, связанных синтоном C<sub>aliph(crown)</sub>-O···H-N-C<sub>arom(arene)</sub> по обе стороны плоскости краун-эфира. Взаимное расположение аминогрупп в жестком ароматическом остове определяет супрамолекулярную структуру 1D ансамблей (схема 3): в ассоциатах *пара*-изомеров компоненты локализованы попарно параллельно (а), *мета*-изомеров - зигзагообразно вдоль оси стержня (b).



Схема 3. Граф супрамолекулярного 1D ансамбля *пара*- (а) и *мета*- (b) арилендиаминов и 18-краун-6

Длина элементарного звена 1D ансамбля ( $l_U$ , схема 4) определяется типом ароматического остова (фенилен-, нафтилен- и пиридилен-), расположением атома азота в гетероцикле по отношению к аминогруппам ( $\alpha, \alpha'$ ,  $\alpha, \gamma$ -диамины), природой, количеством и расположением заместителей в кольце (H, Cl, F, CF<sub>3</sub>). Ассоциаты, кристаллизующиеся из раствора и расплава, имеют идентичные теплоты ( $\Delta H_U$ ) и температуры плавления. Обнаружена обратно пропорциональная зависимость

между удельной теплотой плавления со-кристаллов и длиной звена 1D ансамбля для ассоциатов *мета*-(гет)арилендиаминов:  $\Delta H_U = 500 \pm 49 - (25 \pm 3)l_U$ ; R = 0.954, SD = 6.7.

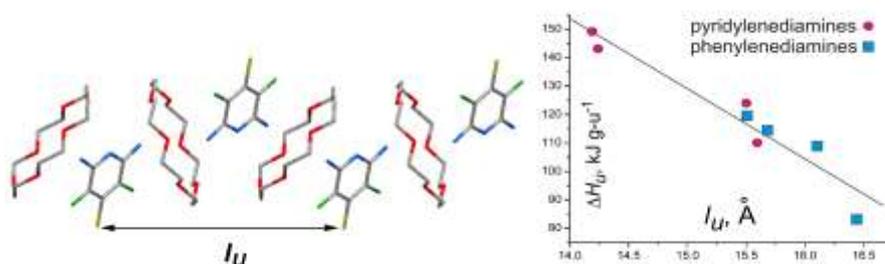


Схема 4. Длина элементарного звена супрамолекулярного 1D ансамбля *мета*-ариленди-аминов и 18-краун-6; обратная линейная зависимость теплоты плавления от длины звена

#### Интеграционный проект СО РАН, выполненный совместно со сторонними организациями № 97.

«Исследование физико-химических механизмов управления механическими, термопроводящими и электроизоляционными свойствами композитных полимерных материалов с нанодобавками»

**Пункт:** «Модификация эпоксидной смолы наноразмерными добавками; изучение влияния природы, количества и метода диспергирования добавок на кинетику отверждения и физико-химические свойства композитов:

а) разработка методов синтеза полифторароматических олигоимидных модификаторов-отвердителей эпоксидной смолы;

б) изучение влияния природы и количества добавок модификаторов на параметры процесса отверждения и физико-химические свойства эпоксидных»

а). С целью получения легирующих добавок для эпоксидных композитов, совмещающих функции отвердителя и модификатора и улучшающих эксплуатационные характеристики ЭИМ, осуществлен синтез олигоимидов на основе полифторароматических диаминов с различным типом остова. В качестве диангидридной компоненты использован оксидифталевый ангидрид (ODPA), в качестве диаминных компонент – смесь изомерных тетрафтор-*мета*- и *пара*-фенилендиаминов (6:1) (4FPDA, основа модификатора М-1), смесь изомерных гексафтор-*мета*- и *пара*-нафтилендиаминов (4:1) (6FNDA, основа модификатора М-2), октафторбифенилен-4,4'-диамин (8FBDA, основа модификатора М-3) (схема 5).

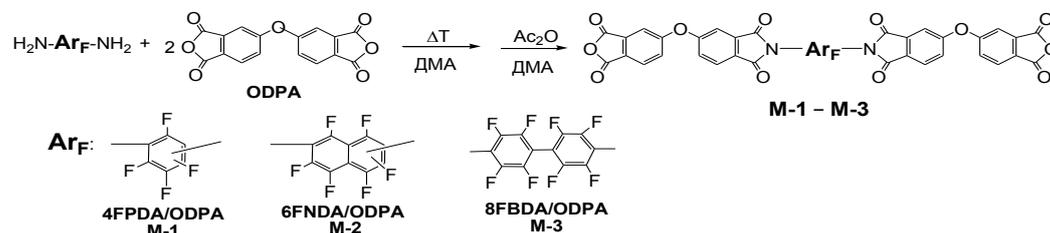


Схема 5. Синтез и структуры полифторированных олигоимидных модификаторов эпоксидных композитов

Исследованы три методики синтеза, и выбран оптимальный вариант по таким параметрам как выход и растворимость модификаторов (таблица 2), а именно, последовательные конденсация компонентов в безводном ДМА и химическая

циклодегидратация смесью уксусного ангидрида и уксусной кислоты. В зависимости от реакционной способности диамина температуру варьировали от 70 до 100 °С, продолжительность реакции – от 25 до 70 ч. Полученные продукты М-1 – М-3, представляющие собой диимиды с центральным перфторароматическим фрагментом и концевыми ангидридными функциями, охарактеризованы методами ИК, <sup>1</sup>Н и <sup>19</sup>F спектроскопии, ВЭЖХ-МС и элементного анализа. Признаки наличия аминогрупп и амидокислотных фрагментов в структуре диимидов по спектрам ИК и ЯМР не зафиксированы.

Диамин	Загрузки реагентов				Условия реакции		Продукт реакции	
	Диамин, ммоль/г	Диангидрид, ммоль/г	ДМА, мл	УА + УК, мл	Температура, °С	Продолжительность, ч	Модификатор	Выход, г/%
4FPDA	17/2.98	34/10.60	40		85	30		
				10	80	15	<b>М-1</b>	12.8/95
6FNDA	37/9.82	74/22.89	70		70	48		
				12	70	15	<b>М-2</b>	29.0/92
8FBDA	20/6.60	40/12.40	35		100	70		
				12	90	15	<b>М-3</b>	17.0/98

Таблица 2. Синтез полифторолигоимидных модификаторов

Таким образом, разработаны методики синтеза и наработаны и охарактеризованы олигоимидные модификаторы эпоксидных компаундов, содержащие полифторированные ароматические фрагменты (бензольный, нафталиновый и дифениловый). Перфторароматические олигоимиды М-1 – М-3 использованы для модификации матрицы (компаунда) на основе эпоксидной диановой смолы DER-330 и изометилтетрагидрофталевого ангидрида ИМТГФА.

Установлено, что растворимость модификаторов в эпоксидном компаунде (ЭК) зависит от типа ароматического остова. Модификаторы М-1 и М-2 на основе смесей перфторированных фенилен- и нафтилендиаминов растворимы в ЭК при нагревании до температуры плавления. В этих условиях начинается отверждение смолы, вызывающее потерю текучести ЭК и невозможность его использования для изготовления образцов. По этой причине модификаторы растворяли в ИМТГФА при нагревании 150-180 °С в течение 1-2 ч, затем охлаждали раствор до комнатной температуры и смешивали с эпоксидной смолой.

Олигомер М-3 на основе фторированного бифенилендиамина практически нерастворим в органических растворителях и ЭК. При использовании его в качестве мелкодисперсной добавки к ЭК (размер частиц ≤10 μm) образуется неустойчивая суспензия: седиментация нерастворимого компонента происходит до начала отверждения ЭК.

**б).** Для исследования влияния добавок полифторированных олигоимидных модификаторов на кинетику отверждения и характеристики модифицированных эпоксидных компаунды (МЭК) использованы составы, содержащие 10, 20 и 30 м.ч. модификаторов М-1 и М-2 на 100 м.ч. DER-330 (таблица 3). Максимальная концентрация 30 м.ч. требованиями к реологическим характеристикам компаунда, которые ухудшаются при превышении этой величины. Суммарное количество ангидридных групп в отвердителях (М-1 (или М-2) + ИМТГФА) для всех составов сохраняли постоянным – 0.4819 моль ангидридных групп / 100 г эпоксидной смолы – введением в компаунд необходимого количества ИМТГФА.

Шифр и состав компаунда					Характеристики процесса отверждения		Характеристики отвержденного компаунда			
ЭК	DER-330, м.ч.	М-1, м.ч.	М-2, м.ч.	ИМТГФА м.ч.	Тепловой экзотермический эффект Дж/г	Время до начала гелеобразования, мин	Модуль упругости E', GPa	Температура стеклования, °C	Термическая устойчивость, T <sub>5%</sub> , °C	
									инерт. атм.	окисл. т. атм.
Э-20	100			80	1.75	275	3.54	116	341	322
Э-31	100		10	76.3	17.87	176	2.44	133	352	352
Э-32	100		20	72.6	29.50	103	3.46	140	374	367
Э-33	100		30	68.9	43.0	106		146	372	373
Э-34	100	10		75.7	51.94	83	3.11	131	371	367
Э-35	100	20		71.4	84.22	77	3.08	136	366	357
Э-36	100	30		67.0	92.2	78		140	372	359

Таблица 3. Зависимости характеристик модифицированных ЭК от состава

Методом ДСК исследован процесс отверждения МЭК Э-31 – Э-36 при нагреве до 250 °C со скоростью 10 °C/мин и проведено сравнение с базовым Э-20 (рис. 1).

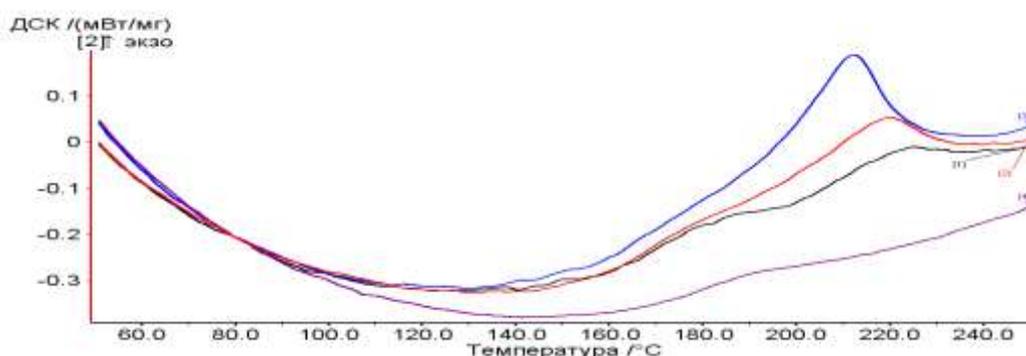


Рис. 1. Зависимости экзотермических тепловых эффектов отверждения МЭК от температуры (ДСК диаграммы): 1 – Э-31, 2 – Э-32, 3 – Э-33, 4 – Э-20

Установлено, что введение в состав ЭК модификаторов М-1 и М-2 приводит к ускорению их отверждения и увеличению теплового эффекта. При этом количество выделяемого в результате автокаталитического эффекта тепла увеличивается с ростом доли олигоимидного модификатора-отвердителя в составе компаунда. При равном содержании в смеси модификатор М-1 проявляет больший автокаталитический эффект, чем М-2.

Методом ДМА исследована кинетика отверждения немодифицированного компаунда Э-20 в режиме ступенчатого подъема температуры, и на её основании выбран оптимальный режим: нагрев до 160 °C со скоростью 2 °C/мин, изотерма до окончания отверждения (выход модуля упругости на плато). Рис. 2 демонстрирует

типичные зависимости изменения модуля упругости и тангенса механических потерь от времени при выбранном режиме отверждения.

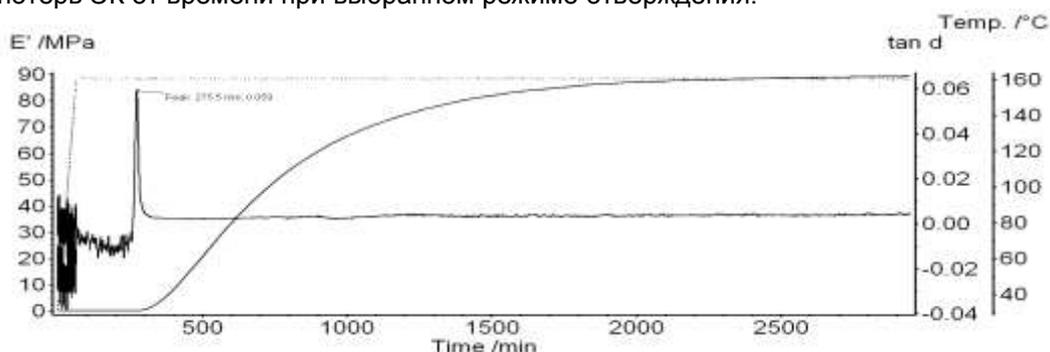


Рис. 2. Зависимость модуля упругости и тангенса механических потерь от продолжительности отверждения Э-20

Охарактеризовано влияние добавок М-1 и М-2 на время начала гелеобразования – переход из вязкотекучего состояния к вязкоупругому (определено по появлению максимума механических потерь). В соответствии с данными ДСК, время до геле-точки сокращается при введении в состав ЭК модификаторов, причем М-1 оказывает большее влияние по сравнению с М-2.

Изучение зависимости термических и механических характеристик отвержденных МЭК от состава (таблица 3). МЭК, содержащие полифторированные олигоимидные модификаторы, характеризуются повышенной термической и термоокислительной устойчивостью (определяемой методом ТГА по температуре потери 5% исходного веса) по сравнению с базовым ЭК. Различный характер зависимостей потери веса от температуры в инертной и окислительной атмосфере указывает на то, что термическая деструкция компаунда сопровождается термоокислительным структурированием (рис. 3). Добавки полифторированных олигоимидных отвердителей-модификаторов увеличивают температуры стеклования ЭК. Величина эффекта определяется в основном количеством модификатора и незначительно зависит от его природы: добавки 30 м.ч. М-1 и М-2 повышают  $T_c$  со 116 до 140-145 °С.

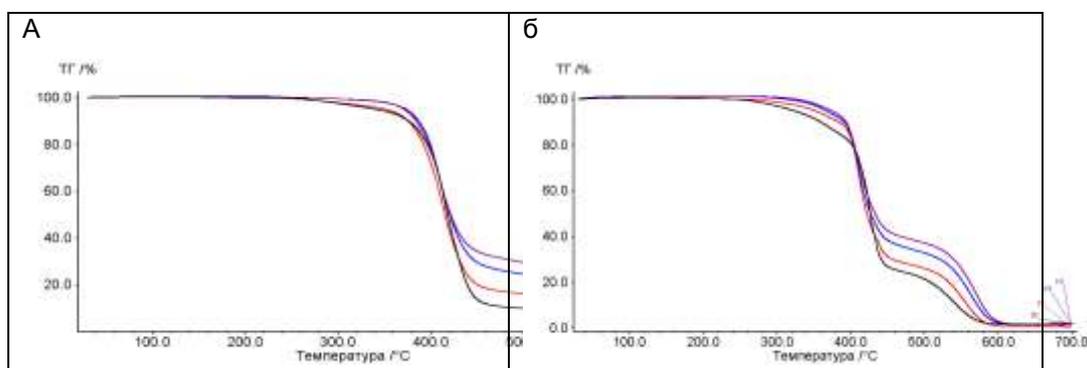


Рис. 3. Зависимости потерь веса МЭК от температуры в инертной (а) и окислительной (б) атмосфере (ТГ диаграммы): 1 – Э-20, 2 – Э-31, 3 – Э-32, 4 – Э-33

Методом ДМА в режиме трехточечного изгиба измерены механические характеристики (модуль упругости  $E'$ , модуль потерь  $E''$  и тангенс угла механических потерь  $\tan \delta$ ) отвержденных МЭК при 20 °С. Установлено, что добавки 10-20 м.ч. М-1 понижают модуль упругости компаундов Э-34 и Э-35 на 10-12 % по сравнению с базовым Э-20. Влияние М-2 зависит от его количества: добавка 10 м.ч. М-2 заметно понижает модуль упругости Э-31, при увеличении количества М-2 до 20 м.ч. модуль упругости Э-32 практически сравнивается с характеристикой базового Э-20. Исследованы зависимости механических характеристик МЭК от температуры в

диапазоне от -100 до 250 °С (рис. 4). Установлено, что вязкоупругие характеристики МЭК сохраняются практически до температуры стеклования.

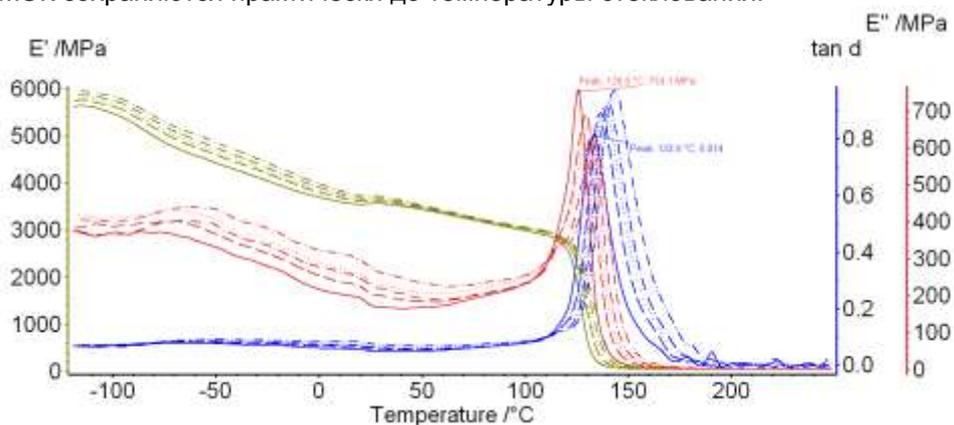


Рис. 4. Зависимости модуля упругости  $E'$ , модуля потерь  $E''$  и тангенса угла механических потерь  $\tan \delta$  МЭК от температуры

Таким образом, с использованием растворимых модификаторов получены гомогенные компаунды, охарактеризовано влияние природы и количества модификаторов на термодинамические и кинетические параметры процессов отверждения, а также термомеханические характеристики отвержденных ЭК.

#### **Группа определения состава и строения органических веществ**

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

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

#### **Договор №5-12 (ООО «Полипласт-Новомосковск»)**

«Лабораторные исследования композиционных добавок, используемых для модификации свойств строительных бетонов (Sika PerFin, Sika Antufreeze N9, Centrament Stabi 44, Dynamon S 640, Reofit 765)»

Исследованы составы пяти композиционных модификаторов свойств строительных бетонов. Установлено, что добавка для уменьшения образования раковин на поверхности бетона «Sika PerFin 300» представляет собой смесь сополимеров окиси этилена и окиси пропилена, метиловых эфиров алифатических кислот (преимущественно, олеиновой и линолевой) и глицеридов тех же кислот. Комплексная суперпластифицирующая и суперредуцирующая добавка, ускоряющая твердение бетона с противоморозным эффектом Sika Antifreeze N9, является водным раствором смеси формиата и роданида натрия и полиметиленафталинсульфонатов натрия. Препарат Centrament Stabi 44 – водный раствор пропиленгликоля и гидроксипропилкрахмала; поликарбоксилатная добавка для сборного железобетона Dynamon S 640 является водным раствором сополимера метакриловой кислоты и эфира метакриловой кислоты и полиэтиленгликоля; добавка, применяемая в производстве промышленных бетонов Reofit 765 – водный раствор лигносульфонатов, содержащий амины (преимущественно, триэтанолламин), полисахариды, молочную кислоту, неионогенный ПАВ и неорганические сульфаты.

#### **Договор № 153/12 Дез-М (ФГУП «ГНЦ НИОПИК»)**

«Химико-аналитические исследования дезинфекционных средств различного назначения» (заключительный)

В рамках работы по анализу композиционных экологически безопасных очищающих дезинфицирующих средств разработаны методика определения действующих веществ: суммы двух четвертичных аммониевых солей, полигексаметиленгуанидина и N,N-бис(3-аминопропил)додециламина в дезсредстве «Альпинол Форте» и инструкция «Аналитические методы контроля качества дезинфицирующего средства «Альпинол Форте»». Определены подходы к определению содержания действующих веществ (ДВ) (мирамистина и полигексаметиленбигуанида) в дезинфицирующих гелях, содержащих большое количество вспомогательных веществ с концентрацией, значительно превышающей концентрацию ДВ.

#### **Договор о научно-техническом сотрудничестве с ООО «Экотекнолоджи»**

Проведен обзор литературы по основным принципам и способам химической очистки теплоэнергетического оборудования.

Установлен состав многокомпонентного щелочного моющего средства из серии «Чистоника», представляющего собой раствор неионогенного ПАВ (оксиэтилированного алифатического спирта), амфотерного ПАВ (соли 2-этилгексилиминодипропионовой кислоты), соли нитрилтриуксусной кислоты, силиката натрия и монобутилового эфира диэтиленгликоля.

#### **Договор № 20-12 (ООО «Призма»)**

«Исследование органической части дисперсии для полировки оптических стекол»

Установлено, что органической компонентой дисперсии на основе двуокиси церия, применяемой для полировки оптических стекол, является сополимер акриловой кислоты (АА) и 2-акриламидо-2-метилпропансульфо кислоты (АМДС) с молекулярным соотношением АА:АМДС 5:1. В растворе сополимер присутствует в виде калиевой (преимущественно) и аммониевой солей.

#### **Договор № 16-12 (ООО «Лазекс»)**

«Исследование состава уплотняющего элемента вакуумного спирального насоса»

Установлено, что уплотняющий элемент вакуумного спирального насоса состоит из двух полимеров: слоистого фторлона-4 и наполненного (преимущественно, борсиликатом кальция) фторлона-4.

### **Отдел химии природных и биологически активных соединений**

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

#### **Лаборатории лесохимии и природных биологически активных соединений**

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

**Проект V.41.1.5.** «Научные основы технологий получения растительных метаболитов флоры Сибири как сырьевого источника перспективных синтонов для медицинской химии и фармацевтической промышленности»

**Пункт 1.** «Синтез дикватернизованных по атому азота миорелаксантов на основе терпеноидов»

1.3. «Сравнительный анализ составов метаболитов для различных фракций липофильных экстрактивных веществ образцов хвои и обесхвоенных побегов»

*Pinus pumila* из удаленных географических популяций (Байкал, Сахалин). Проработка вариантов для внутривидовой хемоморфологической классификации на основании проведенного анализа. Анализ возможных схем переработки побегов *Pinus pumila*»

Разработаны методы синтеза симметричных дикватернизованных соединений, включающие в себя разные подходы. Первый основан на метилировании вторичных или третичных диаминов. Второй на взаимодействии монотерпеновых третичных аминов с различными дигалогенами (схема 1).

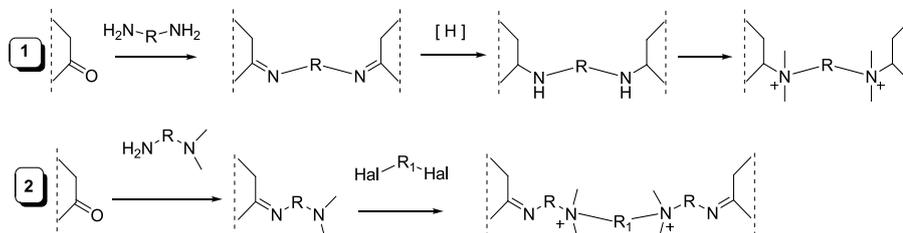


Схема 1

Используя первый подход, на основе природной камфоры (1) получены симметричные соединения, имеющие в своем остоле иминные (2), аминные (3) и четвертичные атомы азота (4) (схема 2).

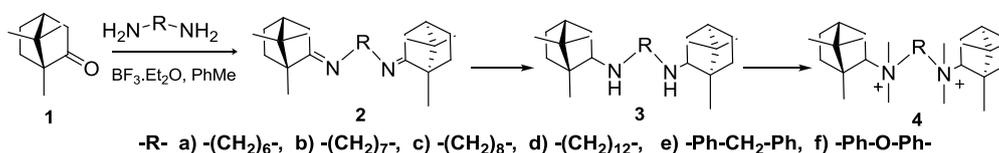


Схема 2

Иминоамин (5) являлся стартовым в синтезе библиотеки дикватернизованных соединений общей формулы (6) (схема 3). Все вещества ранее в литературе описаны не были. Предварительный скрининг биологической активности показал выраженную противовирусную активность соединений (2),(5),(6) и миорелаксантные свойства у дикватернизованных солей (4) и (6).

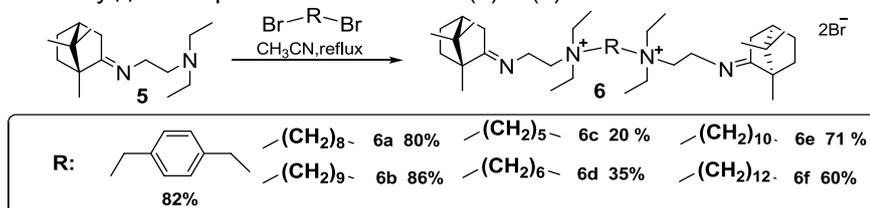


Схема 3

**Пункт 2.** «Создание технологичных методов выделения гликозильированных резвератрола и пиностильбена из коры *Pinus Sibirica*. Разработка методов химической трансформации гликозидной части метаболитов»

Разработаны методы выделения гликозильированных резвератрола и пиностильбена из коры сосны сибирской *Pinus sibirica*, которые включают в себя экстракцию коры этиловым спиртом, удаление неполярных компонент с помощью метил-трет-бутиловом эфира, хроматографирование и перекристаллизацию выделенных веществ.

Окислением сахарного остатка в диметильном производном резвератролозида гипохлоритом натрия в присутствии ТЕМПО получено соответствующее глюкуронидное производное. Обнаружено, что такое взаимодействие приводит также и к электрофильному замещению в ароматическом ядре с образованием дихлорпроизводного (схема 4).

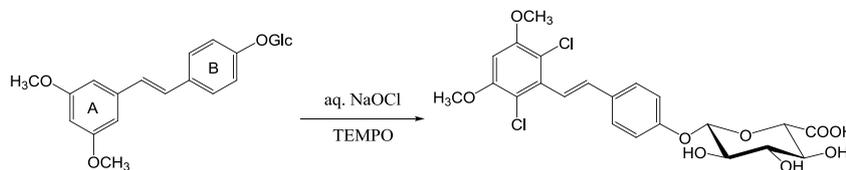


Схема 4

Реакцией диметильного производного с MsCl и TsCl в абсолютном пиридине получены 6"-производные, взаимодействие которых с NaN<sub>3</sub> и KBr в MeCN приводит к азидо- и Br-производным, соответственно. Обнаружено, что при кипячении Ms-производного в спиртовом растворе NaOH происходит внутримолекулярная циклизация с образованием ангидроглюкозида (схема 5).

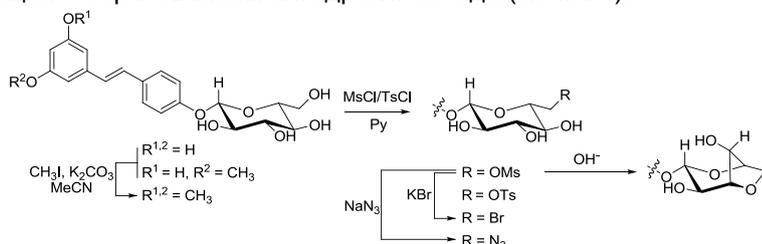


Схема 5

### Междисциплинарный интеграционный проект СО РАН № 41

«Поиск и создание новых гепатопротекторных препаратов на основе природных тритерпеноидов для коррекции токсического и лекарственного поражения печени»

**Пункт 1.** «Разработка метода гидрирования изопропилиденовой связи бетулина с целью получения дигидробетулоновой кислоты и иных гидрированных производных бетулина. Разработка схем синтеза различных амидов бетулоновой и дигидробетулоновой кислот»

Оптимизирована методика гидрирования изопропилиденовой связи в молекуле бетулина, наработана дигидробетулоновая кислота для получения библиотеки гидрированных производных.

Синтезированы амиды дигидробетулоновой кислоты с различными заместителями в положении С-28. Для биологических испытаний наработаны опытные партии N-[3-оксо-лупано-28-ил]-пиперидина и N-[3-оксо-лупано-28-ил]-морфолина (по 20 г каждого соединения).

**Пункт 2.** «Проведение фармакологического скрининга новых производных тритерпеноидов и выбор перспективного агента для углублённого исследования»

На основе компьютерного анализа биологической активности с помощью программы PASS проведен виртуальный скрининг биологической активности 28 различных возможных производных мороновой кислоты с целью выбора наиболее перспективных соединений для последующего целенаправленного синтеза.

**Пункт 3.** «Исследование противоопухолевой активности кумаринов L-1, L-251 и L-252 на модели перевиваемой карциномы легких Льюис»

Показано (табл. 1), что соединения L-1 и L-252 не оказывают достоверного влияния на рост трансплантатов карциномы легких Льюис. Агент L-251 проявляет слабый стимулирующий эффект на рост опухоли. Все агенты снижают показатели выживаемости мышей по сравнению с контролем (табл. 1).

Агент	Средние значения объема опухоли, мм <sup>3</sup>			Процент гибели мышей, %		
	12 сутки	14 сутки	19 сутки	20 сутки	22 сутки	27 сутки
Контроль	1,44±0,09	2,05±0,16	3,54±0,24	20	30	40

L-1	1,50±0,17	2,50±0,31	4,01±0,75	60	70	70
L-251	1,89±0,11*	2,86±0,09*	5,30±0,289*	50	60	70
L-252	1,44±0,18	2,20±0,33	3,76±0,70	30	40	70

\*P<0,05 относительно контроля.

Таблица 1. Влияние производных кумаринов на рост перевиваемой карциномы легких Льюис и выживаемость мышей

Таким образом, установлено, что производные кумаринов при внутрибрюшинном введении мышам в дозе 30 мг/кг не оказывают противоопухолевого действия и снижают продолжительность их жизни, предположительно вследствие токсического действия.

### Междисциплинарный интеграционный проект СО РАН № 54

«Исследование генетических и нейрофизиологических механизмов действия нейротрофического фактора мозга и его синтетических агонистов»

Осуществлен синтез ряда солей 8-трифторметан-1,2,3,4,5-бензопентатиэпин-6-амина с кислотами, включая органические (виноградная, молочная) и неорганические (HBr) кислоты, и проверена их растворимость в воде. Показано, что вне зависимости от природы противоиона растворимость солей 8-трифторметан-1,2,3,4,5-бензопентатиэпин-6-амина в воде является незначительной.

Проведено систематическое изучение взаимодействия кислородсодержащих монотерпеноидов пинанового и пара-ментанового рядов с ароматическими альдегидами, содержащими фенольные заместители, в присутствии монтмориллонитовых глин.

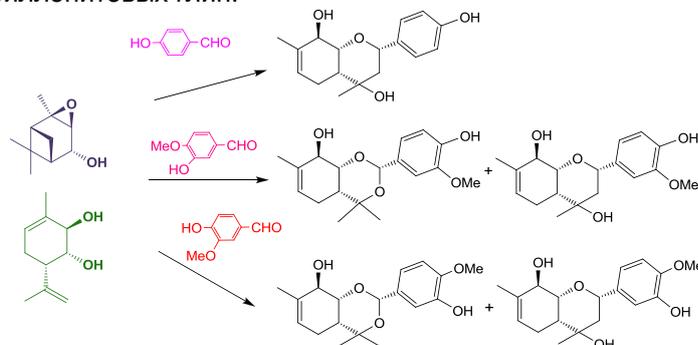


Схема 6

В результате синтезирован набор соединений двух структурных типов (хроменового и бензодиоксинового), содержащих набор гидроксильных групп, включая фенольные группы. Полученные соединения могут рассматриваться в качестве структурных аналогов 7,8-дигидроксифлавона. Показано, что количество и расположение заместителей в ароматическом кольце оказывает существенное влияние на соотношение внутри- и межмолекулярных процессов и строение межмолекулярных продуктов (схема 6).

### Партнерские фундаментальные исследования

**Проект № 30** «Разработка пролонгированных форм нейротоксинов для купирования аритмии на *in vivo* модели фибрилляции предсердий»

Синтезированы комплексы ботулотоксина с рядом комплексообразователей, полученные соединения были исследованы *in vivo*. В качестве лигандов были испытаны:

1. Глицирризиновая кислота, относящаяся к классу тритерпеноидных гликозидов и успешно применяемая в качестве комплексообразователя для ряда низкомолекулярных лекарственных средств; в испытанной концентрации показала незначительный эффект усиления действия ботулотоксина (не более 15%).
2. Гепарин – мукополисахарид, антикоагулянт прямого действия, характеризуется молекулярной массой сравнимой с молекулярной массой ботулотоксина; использовался в высокой дозе обычно не применяемой для целей

антикоагулянтного действия. Это было вызвано необходимостью использования сравнимой массовой дозы с применяемой ранее дозой для хитозана (4 мг на инъекцию) для корректных сравнений действий различных лигандов. Оказалось, что геперин существенно снижает действие ботулотоксина (порядка 50%). Вероятно, выбранный мукополисахарид весьма прочно связывается с ботулотоксином и не обеспечивает адекватное его высвобождение.

3. Фраксипарин (Надропарин) - мукополисахарид, антикоагулянт прямого действия, является низкомолекулярным гепарином с молекулярной массой более чем на порядок меньше чем у ботулотоксина; использовался в высокой дозе, но в отличие от гепарина показал эффект усиления действия ботулотоксина (порядка 50%). Этот факт может свидетельствовать об обратимости комплексообразования с ботулотоксином.

4. Хитозоль в смеси с неорганизованным хитозаном – смесь мукополисахаридов первый из которых имеет в основном организованную из линейной молекулы «клубковую» структуру, а второй склонен к образованию классического геля; в смеси с неорганизованным хитозаном продемонстрировал не менее чем двукратное усиление действия ботулотоксина с более растянутым во времени нарастанием эффекта.

По результатам, полученным с исследованными комплексообразователями, отличными от хитозана, можно сделать следующие выводы.

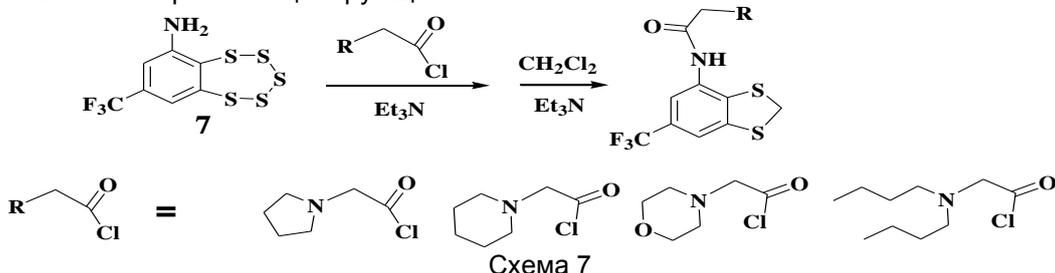
1. Глицирризиновая кислота в высоких концентрациях не оказывает выраженного эффекта на действие ботулотоксина.

2. Гепарин и Фраксипарин являются адекватными препаратами сравнения мукополисахаридного ряда для новых препаратов на основе хитозана. Несмотря на обнаружение их влияния на действие ботулотоксина их дальнейшее применение для разработки комплексных препаратов нецелесообразно, поскольку улучшение фармакологических свойств комплексных препаратов не столь велико как в случае с хитозаном, а антикоагулянтное действие выше рекомендованных в практике значений.

3. Хитозановый препарат комплексной природы – золь для целей доставки, гель для целей замедления высвобождения, интересен для дальнейших испытаний и уточнения рецептуры по намеченному в заявке плану.

**Интеграционный проект СО РАН, выполненный совместно со сторонними организациями № 51. «Исследование метаболитов морского и растительного происхождения – научная основа разработки важных лекарственных препаратов»**

Разработан оригинальный способ получения новых гетероциклических соединений с бензо[1,3]дитиоловым остовом, перспективных для дальнейшего изучения их биологической активности. Соединения такого структурного типа мало представлены в литературе, а их биологическая активность практически не изучена. Указанный способ включает в себя ацилирование по амино-группе аминокислоты бензопентатиопина **7** хлорангидами диалкиламиноуксусных кислот и последующем замещении трех атомов серы в пентатиопиновом цикле на метиленовую группу (схема 7). Обнаружено, что выходы продуктов ацилирования зависят от строения ацилирующего агента.



Время реакции, час:	48	168	120	144
Выход продукта, %:	36	34	13	<10

**Проект ФНМ-2 «Разработка эффективных противоопухолевых средств на основе модифицированных природных тритерпеновых кислот»**

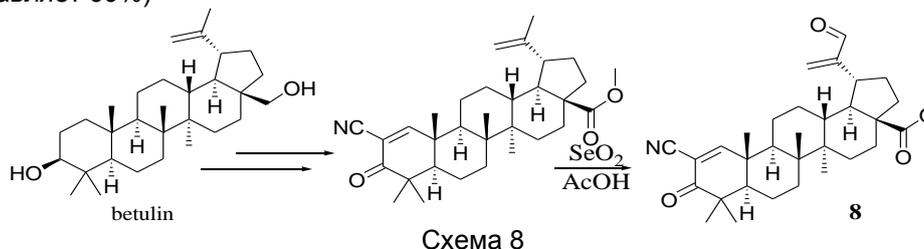
В результате проведенных исследований путем направленной химической модификации тритерпенового и стероидного остовов природных соединений получены новые соединения. Полученные соединения содержат фармакофорные группы, что позволяет рассматривать их как перспективные противовоспалительные и противоопухолевые агенты. Синтезированы новые соединения на базе доступного растительного метаболита – бетулина, начаты исследования по направленной химической модификации нового класса соединений – желчных кислот. Исследованы противовоспалительная активность полусинтетических производных глицирретовой кислоты, впервые исследована противовирусная активность 2-циано-3-оксо-1-еновых производных тритерпеновых кислот (на примере солкосолон метила), исследовалась цитотоксическое действие аналога солкосолон метила, полученного на базе урсоловой кислоты. Полученные соединения, согласно проведенным первичным исследованиям, обладают высоким потенциалом соединений-лидеров и могут быть оптимизированы в лекарственные агенты.

**1. «Синтез новых соединений путем направленной модификации бетулина и дезоксихолево́й кислоты»**

На данном этапе исследований основной задачей химических исследований являлся поиск новых платформ для дальнейших химических превращений с целью синтеза соединений, содержащих фармакофорную группу в кольце А и дополнительные функциональные группы в других остовах молекулы.

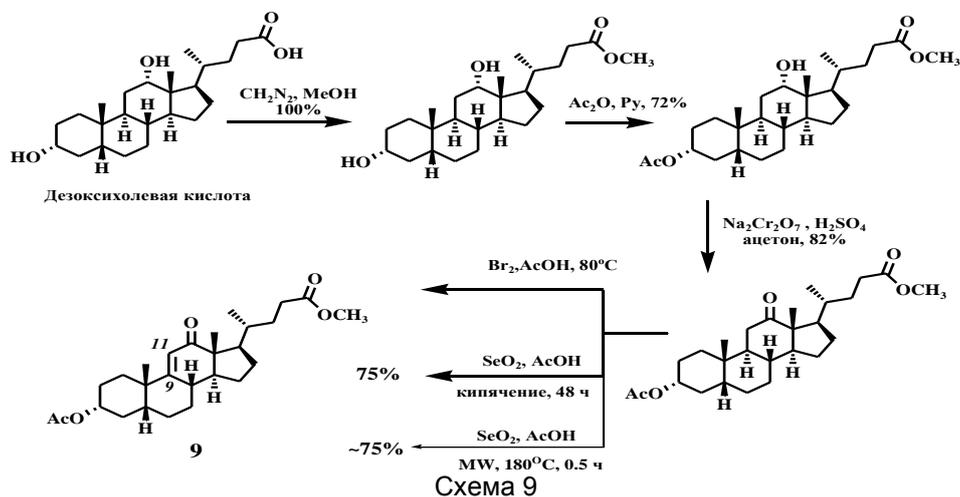
**а. Синтез производного бетулина**

На базе бетулина – растительного метаболита коры березы путем направленной химической модификации кольца А и изопропилиденовой группы было получено соединение (**8**) (схема 8). Разработана и реализована схема превращения бетулина в соединение (**8**). Показано, что наилучшие результаты достигаются при первоначальной модификации кольца А и конечном окислении изопропилиденовой группы диоксидом селена в уксусной кислоте (выход на последней стадии составляет 60%)



**б. Модификация кольца С дезоксихолево́й кислоты**

В рамках расширения использования доступного природного сырья, в качестве объекта для исследований нами была выбрана дезоксихолево́я кислота (ДХК) – природный метаболит животного происхождения. Дезоксихолево́я кислота, также как и все желчные кислоты характеризуются двумя связанными структурами – жестким стероидным остовом и короткой алифатической боковой цепью. На данном этапе проведена модификация кольца С, с целью получения необходимого фармакофорного фрагмента, а именно, 12-оксо-11(9)-еновой группы – соединение (**9**) (схема 9).

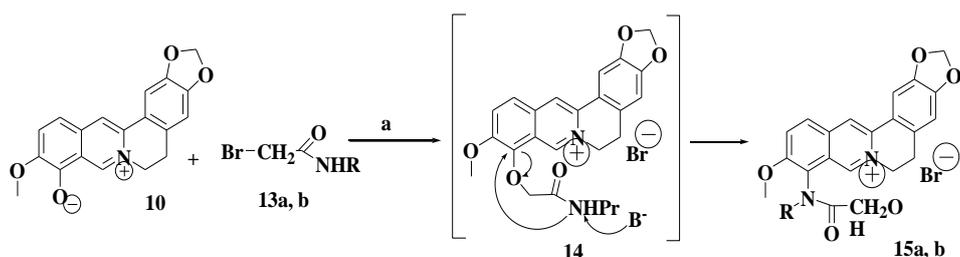
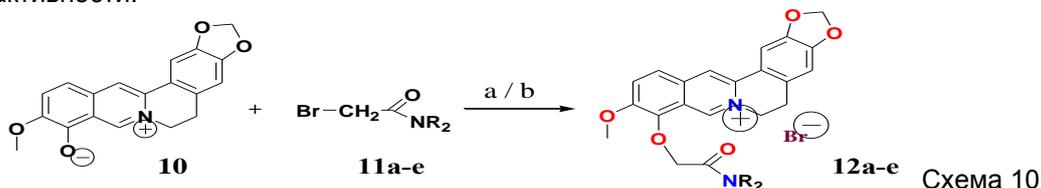


**Проект ФНМ-34** «Создание новых гиполипидемических агентов на основе растительного алкалоида берберина»

«Разработка методов синтеза гидрированных по кольцу С производных берберина»

С целью получения производных берберина по положению О-9 изучено взаимодействие берберрубина (**10**) с амидами бромуксусной кислоты (схема 10). Синтезирован ряд аналогов берберина, содержащих фрагменты третичных амидов уксусной кислоты в 9-О-положении (выходы от 20 до 87%).

Для синтеза амидов **11a-e** были использованы вторичные амины, представляющие основные типы соединений: линейные – диэтил- и дибутиламин; циклические – пирролидин, пиперидин; гетероциклические – морфолин; ароматические – дифениламин. Подобный выбор аминных фрагментов позволяет найти закономерности, как реакционной способности соединений, так и их биологической активности.



N-Замещённые производные берберина **15a,б** получены при кипячении в ацетонитриле берберрубина (**10**) с 2 эквивалентами амидов бромуксусных кислот **13a,б** в присутствии карбоната калия с выходами 29 % и 40% (схема 11).

Была протестирована способность соединений **12a-e**, **15a-б** увеличивать экспрессию гена *LDLR* (рецептор липопротеинов низкой плотности) в клетках печеночной гепатомы HEPG2. Уровень экспрессии гена *LDLR* определяли методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Значение уровня экспрессии гена *LDLR* после инкубации с анализируемыми соединениями рассчитывалось относительно контрольного образца. Среди исследованных соединений наибольшей способностью к увеличению уровня экспрессии гена *LDLR* обладает соединение

(12b) (увеличение в 7.38 раза при концентрации 26 мкг/мл) и соединение (12e) (увеличение в 5.61 раза при концентрации 26 мкг/мл). Эти показатели более чем в два раза превышают эффект берберина, который является довольно активным соединением (увеличение в 2.63 раза при концентрации 26 мкг/мл). Остальные исследованные соединения имеют активность на уровне контроля.

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

**Проект 8.7.** «Разработка методов химической трансформации бетулина – возобновляемого лучения новых биологически активных соединений»

**Пункт 1.** «Разработка методики синтеза мороновой кислоты из бетулина и наработка сантиграммовых количеств мороновой кислоты. Создание методов химической трансформации изопропилиденовой группы бетулина»

Мороновая кислота (16) выделена из видов растений таких, как *Rhus javanica*, *Brazilian propolis*, *Phoradendron reichenbachianum*, *Ozoroa mucronata*. Известна её антибактериальная, противовирусная и противоопухолевая активность. Исходя из бетулоновой кислоты (17) с суммарным выходом 35% синтезирована мороновая кислота (16) получается в шесть стадий (схема 12).

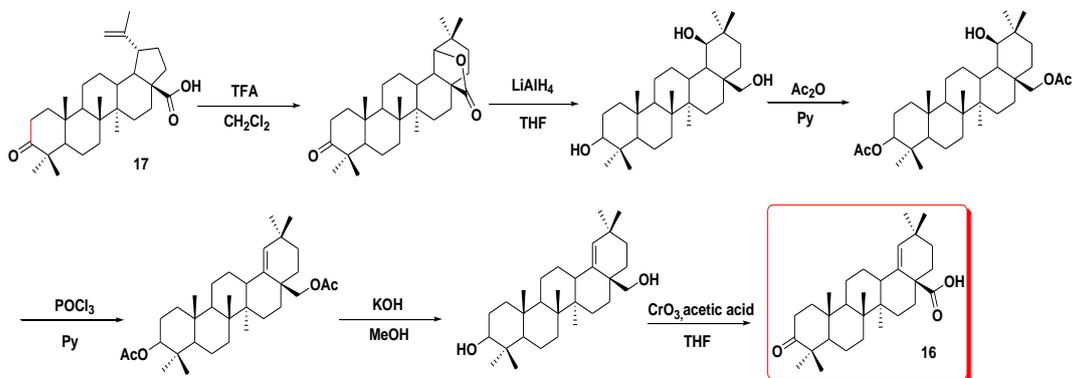


Схема 12

**Программа фундаментальных исследований Президиума РАН «Проблемы происхождения жизни и становления биосферы»**

**Проект 28.5** «Проблемы самосборки сложных органических соединений и возникновения хиральности на химических этапах эволюции»

Основное внимание в исследованиях 2012 г. уделено изучению реакций монотерпеноидов каранового ряда с альдегидами в присутствии монтмориллонитовых глин. Впервые проведено систематическое изучение реакций *транс*-4-гидроксиметил-2-карена с ароматическими альдегидами, содержащими фенольные и/или метокси-группы, преимущественно природного происхождения, в присутствии монтмориллонитовых глин. Обнаружено, что в зависимости от количества и расположения заместителей в ароматическом кольце альдегида, может кардинально меняться направление превращений: например, реакции с анисовым альдегидом ведут к образованию соединений с изобензофурановым остовом, а с ванилином и изованилином – флуорено[9,1-*bc*]фурановым остовом, при этом происходит алкилирование ароматического кольца в весьма мягких условиях. Отметим высокую стереоселективность превращений, приводящих к образованию преимущественно одного или только одного стереоизомера новых полигетероциклических соединений (схема 13).

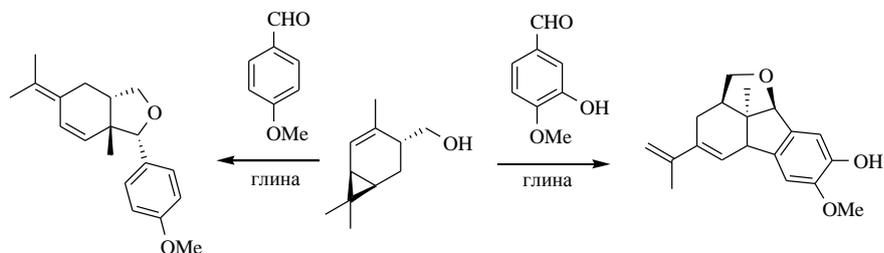


Схема 13

Таким образом, было показано, что оптически активные монотерпеноиды каранового ряда легко вступают в реакции с природными ароматическими альдегидами в присутствии монтмориллонитовых глин, рассматривающихся как абиотические аналоги ферментов. Реакции протекают с высокой стереоселективностью и приводят к образованию хиральных гетероциклических соединений. Количество и расположение заместителей в альдегиде оказывает решающее влияние на строение образующихся продуктов.

#### Грант РФФИ № 10-03-00230

*«Выявление фундаментальных закономерностей реакционной способности терпеноидов пинанового ряда в присутствии кислотных кристаллических алюмосиликатных катализаторов с целью обнаружения новых фармакологически активных соединений»*

Проведено систематическое изучение реакций эпоксида вербенола с большим набором ароматических альдегидов, содержащих разнообразные заместители в ароматическом кольце, в присутствии монтмориллонитовых глин. Показано решающее влияние природы и расположения заместителей в ароматическом кольце альдегида на соотношение внутри- и межмолекулярных процессов и строение гетероциклических продуктов. Синтезирован большой набор новых хиральных гетероциклических соединений различных структурных типов, в том числе и с неизвестными ранее остовами. Изучена анальгетическая активность полученных гетероциклических соединений *in vivo* с использованием общепринятых животных моделей. Показано существенное влияние абсолютной конфигурации гетероциклических продуктов на их анальгетическую активность. В результате изучения зависимости "структура-активность" идентифицированы несколько соединений различных структурных типов, обладающих высокой анальгетической активностью и высокоперспективных для дальнейшего углубленного изучения.

#### Грант РФФИ № 11-08-00171

*«Создание фундаментальных основ для разработки технологичных методов синтеза физиологически активных соединений из доступных монотерпеноидов с использованием сверхкритических растворителей»*

Впервые изучены превращения эпоксида вербенола в многокомпонентных сверхкритических флюидах, включающих в себя CO<sub>2</sub>, изопропанол и воду, в реакторе проточного типа. Показано, что одним из основных продуктов является 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол, обладающий высокой противопаркинсонической активностью. Разработана и реализована схема применения гетерогенных катализаторов для проведения превращений в сверхкритических растворителях в трубчатом реакторе проточного типа в многокомпонентных сверхкритических флюидах. Показано, что основными продуктами изомеризации альфа-пинена в присутствии комплексного кобальтового катализатора, закрепленного на оксиде алюминия, в сложном сверхкритическом растворителе, включающем CO<sub>2</sub> и этилацетат, являются соединения с бицикло[2.2.1]гептановым и пара-ментановым остовами, добавление в реакционную смесь воздуха позволяет получать окисленные продукты, которые образуются с высокой энантиоселективностью.

**Грант РФФИ № 11-03-00010**

*«Изучение фундаментальных закономерностей взаимодействия монотерпеноидов с ароматическими альдегидами с целью обнаружения противопаркинсонических агентов нового структурного типа»*

Показано, что (+)-3-карен вступает в реакции с ароматическими альдегидами, содержащими три метокси-группы, в присутствии монтмориллонитовой глины, давая продукты с оксабицикло[3.3.1]ноненовым или изобезофурановым остовом. Обнаружена значительная зависимость направления реакции от расположения метоксигрупп в ароматическом кольце альдегида.

Обнаружено, что замена фенольной гидроксильной группы в 4-[(1S,3aR,7aS)-1,3,3a,4,5,7 а-гексагидро-3,3,6-триметилизобензофуран-1-ил]-2-метоксифеноле на гексил-окси группу ведет к обращению биологического действия на модели с МФТП. Найдено, что 4-[(1S,3aR,7aS)-1,3,3a,4,5,7а-гексагидро-3,3,6-триметилизобензофуран-1-ил]-2-метоксифенол обладает низкой острой токсичностью и проявляет противопаркинсоническую активность и на модели с нейролептиком галоперидолом.

**Грант РФФИ РФФИ № 12-03-31257-мол.** *«Разработка методов селективной функционализации (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола по метильным группам с целью изучения влияния заместителей на противопаркинсоническую активность»*

Разработан селективный метод бромирования (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола по положению 9. Синтезировано 9-ацетокси-производное и проведено его превращение в 9-гидроксипроизводное. Взаимодействием 9-бромида с аминами: морфолином, 1- и 2-аминоадамантаном, римантадином и несимм. диметилэтилендиамином получены соответствующие 9-аминопроизводные (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола.

**Грант РФФИ РФФИ № 12-03-31392-мол.** *«Изучение реакционной способности карбонильных соединений монотерпенового ряда в реакциях с различными азотсодержащими производными адамантана с целью поиска новых анксиолитических агентов»*

Впервые изучены реакции конденсации гидрохлоридов 1- и 2-аминоадамантанов с коммерчески доступными альдегидами монотерпенового ряда – цитралем, цитронеллалем, (-)- миртеналем и альдегидами синтезированными нами из эпоксида (-)-цис-вербенола, (+)- и (-)- $\alpha$ -пиненов. Восстановление образующихся на первой стадии иминов  $\text{NaBH}_4$  привело к целевым аминам, разработаны методы выделения аминов в индивидуальном виде. В результате работы синтезировано и описано физико-химическими методами 24 новых азотсодержащих соединения.

**Лаборатория медицинской химии**

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

**Проект № V.41.1.6.** *«Направленные синтетические трансформации растительных алкалоидов, терпеноидов и кумаринов. Полный синтез веществ высокой фармакологической значимости»*

**Пункт 1.** *«Синтез акриламидных производных фломизоиковой кислоты. Получение с помощью Au(III)-катализируемой циклоизомеризации фурано-лабданоидов гибридных структур, сочетающих фрагменты 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуранов или 7-гидроксиизоиндолинов и терпеноидов»*

Для получения гетероциклических производных метилламбертианата, содержащих 7-гидроксиизоиндолиноновый или 7-гидроксицидигидроизобензофурановый заместитель, исследован метод катализируемого золотом синтеза бензаренов,

аннелированных с пятью и шестью членными циклами. На основе 18-метил-16-формилметилламбертиана (1) и 18-метил-16-аминометилметилламбертианата (2) синтезированы пропаргиллоксиметилзамещенные (3) и пропаргиламинометилзамещенные (6) фуранолабданоиды и осуществлена первая в химии дитерпеноидов катализируемая золотом циклоизомеризация с получением гибридных структур, содержащих фрагменты лабданового дитерпеноида и 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофурана (4) или 7-гидроксиизоиндолина (7) (схема 1).

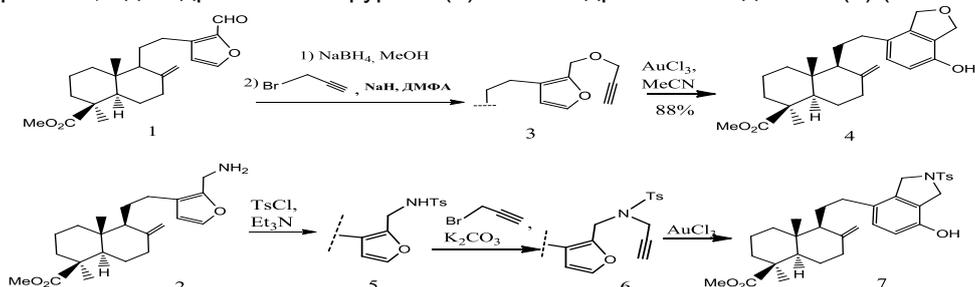


Схема 1. Катализируемая Au ениновая циклоизомеризация ω-алкинил-фуранолабданоидов

**Пункт 2. «Разработка методов модификации лупановых тритерпеноидов по положению C(30)»**

Проведено исследование новых производных лупановых тритерпеноидов, содержащих гетероциклические заместители в положении C(30), в частности, 1,2,3-триазольный фрагмент. Указанный структурный фрагмент содержится в соединениях, обладающих антибактериальной и противоопухолевой активностью. В ряду триазолилзамещенных соединений найдены селективные ингибиторы протеазы ВИЧ-1 и тирозин киназы. Осуществлен синтез некоторых производных бетулина (R=CH<sub>2</sub>OH) и метилового эфира бетулиновой кислоты (R=CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), содержащих в своей структуре фрагменты 1,2,3-триазолов в положении C-30.

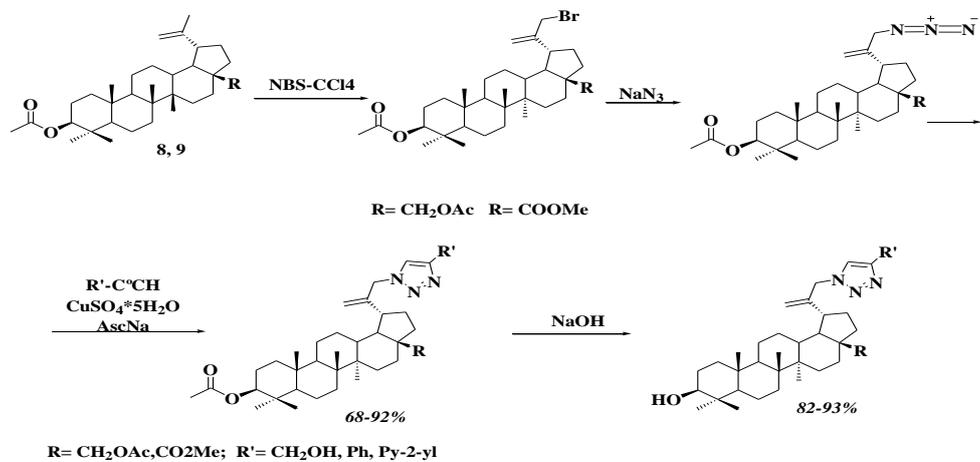


Схема 2. Синтез производных бетулина и метилового эфира бетулиновой кислоты, содержащих в своей структуре фрагменты 1,2,3-триазолов в положении C-30

**Пункт 3. «Разработка способов модификации дигидротebaин-гидрохинона в цикле А и в аннелированном гидрохиноновом фрагменте. Исследование реакции Манниха 1-этинил-эндо-этенотетрагидротebaина и 1-этинил-эндо-этенодигидротebaингидрохинона»**

Изучение свойств 6,14-эндо-этенотетрагидротebaинов (орипавинов), аннелированных по положениям C<sup>7,8</sup> N-замещенным пирролидиновым или сукцинимидным

фрагментами, позволило выявить селективные агонисты  $\mu$ -опиатных рецепторов и перспективные анальгетические агенты. Наше внимание привлекла возможность модификации N-замещенных (2,5-диоксопирролидино)[3,4-*h*]-аннелированных производных 6,14-эндо-этенотетрагидротebaина путем введения разнообразных алкинильных заместителей в ароматический цикл А с целью установления влияния ацетиленовых заместителей на базовую анальгетическую активность. Наиболее удобным способом введения алкинильных фрагментов является реакция Соногаширы соответствующих иод- и бромаренов с терминальными ацетиленами. Известно, что иодирование *N*'-R-7,8-(2,5-диоксопирролидино)[3,4-*h*]-6,14-эндо-этенотетрагидротebaинов хлористым иодом протекает медленно с образованием смесей продуктов. Найдено, что иодирование соединений (10-12) *N*-иодсукцинимидом (NIS, 1 экв) в трифторуксусной кислоте протекает при комнатной температуре и селективно приводит к образованию индивидуальных 1-иод-7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(2,5-диоксопирролидино)[3,4-*h*]-6,14-эндо-этенотетрагидротebaинов (13, 14, 15) (выход 96-98%). Соединение (13) легко выделяется в виде соли (13а), которую переводили в основание путем обработки щелочной окисью алюминия. Проведение реакции соединения (12) с *N*-иодсукцинимидом (1 экв) в муравьиной кислоте в описанных условиях дает 1-иодпроизводное (13) с выходом 65% (конверсия 86%). При проведении реакции соединения (12) с избытком *N*-иодсукцинимидом (2 экв) в трифторуксусной кислоте образуется смесь 1-иод- и 1,2-дииодзамещенных *N*'-метил-7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(2,5-диоксопирролидино)[3,4-*h*]-6,14-эндо-этенотетрагидротebaинов (13, 16) в соотношении 1:11. Таким образом, *N*-иодсукцинимид является удобным реагентом для иодирования производных *N*'-замещенных (2,5-диоксопирролидино)[3,4-*h*]-6,14-эндо-этенотетрагидротebaинов и позволяет селективно получать C<sup>1</sup>-замещенные 6,14-эндо-этенотетрагидротebaины. Направление атаки реагента можно объяснить влиянием атома кислорода дигидрофуранового цикла (схема 3).

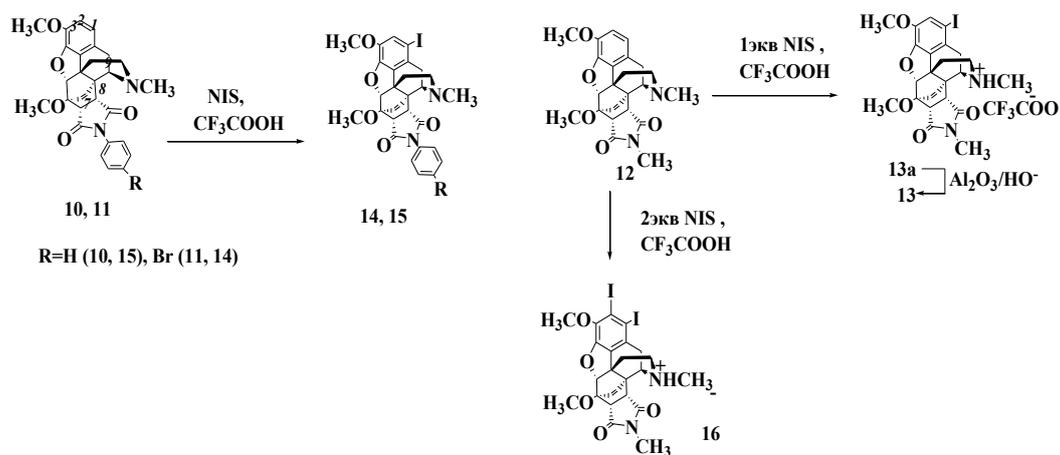


Схема 3

Исходя из иодпроизводных (13-15) был получен ряд замещенных 1-этинил-эндо-этенотетрагидротebaинов и 1-этинил-эндо-этенодигидротebaин-гидрохинонов, которые были вовлечены в реакцию Манниха (схема 4).

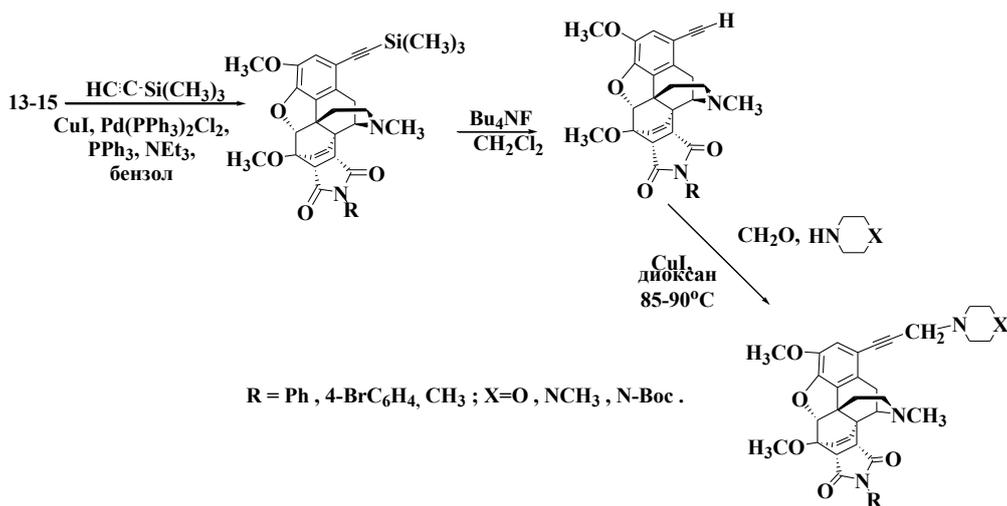
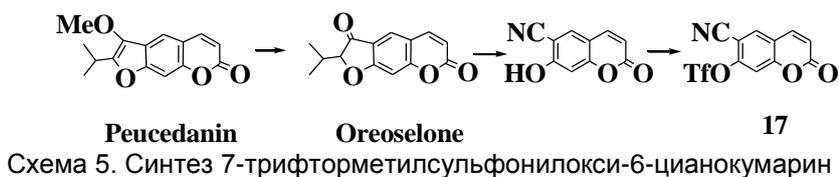


Схема 4

**Пункт 4.** «Исследование новых возможностей модификации растительных кумаринов с помощью Pd-катализируемых реакций образования C-C-связи. Получение данных по взаимосвязи «структура-цитотоксическая активность» в ряду замещенных в ароматическом цикле кумаринов и модифицированных производных ореозелона»

Согласно схеме 5, исходя из доступного пеucedанина синтезирован 7-трифторметилсульфонилокси-6-цианокумарин (17).



Трифлат 7-гидрокси-6-цианокумарина (17) был вовлечен в реакцию кросс-сочетания со стирилом, 2-винилпиридином, 5-винил-2-метилпиридином, 2-винилпиразином, а также N-винил-1,2,4-триазолом, что привело к образованию соединений (18-19a) (схема 6)

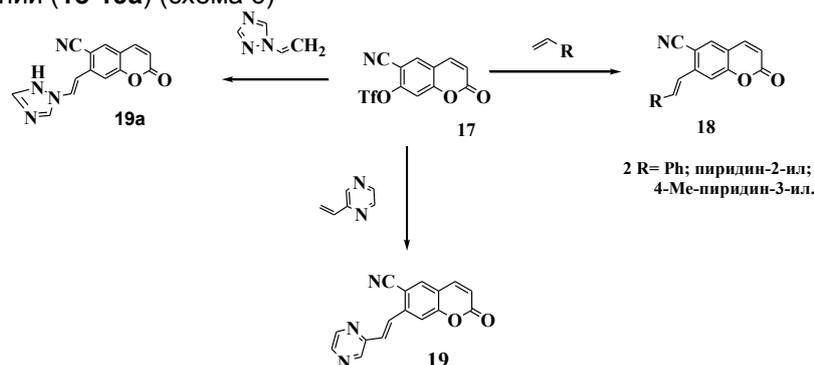


Схема 6. Синтез новых производных кумаринов, модифицированных в ароматическом фрагменте

**Интеграционный проект СО РАН № 51.** «Изучение превращений малеопимарата. Разработка подходов к синтезу азотсодержащих гетерополицикланов на основе терпеноидных уреидозэфиров»

**Пункт 2.** «Синтез новых производных ряда терпеноидных амидинов, данные о взаимосвязи структура-цитотоксическая активность. Получение ряда оптически активных производных гексадеканафто[1,2-*h*]хинолина – перспективных противовирусных агентов»

Предложен метод синтеза азотсодержащих соединений нового типа путем трансформаций малеопимаровой кислоты (схема 7). Перегруппировка Лоссена N-тозилоксиимида малеопимаровой кислоты (**20**) приводит к аминокислоте (**21**), этерификацией и последующим N-ацилированием которой получены амидоэфир **23a-d**. Последние при обработке  $\text{POCl}_3$  и  $\text{SnCl}_4$  гладко превращаются в циклические имины ряда нафто[2,1-*d*]индола **24a-d**, который является структурным фрагментом алкалоидов крининового типа – тазеттин, претазеттин, (+)-виттатин, обладающих антивирусной и противоопухолевой активностью. Предложены подходы к синтезу оптически активных гетерополицикланов разнообразного строения на основе уреидоэфиров, полученных из малеопимарата. Аминоэфир (**22**) присоединяется к метилакрилату с образованием соединения (**25**), циклизация которого по Дикману приводит к кетоэфиру (**26**). Щелочной гидролиз **26** даёт 4-пиперидон **27** – производное гексадекагидро-1-*H*-4b,12-этенонафто[1,2-*h*]хинолина.

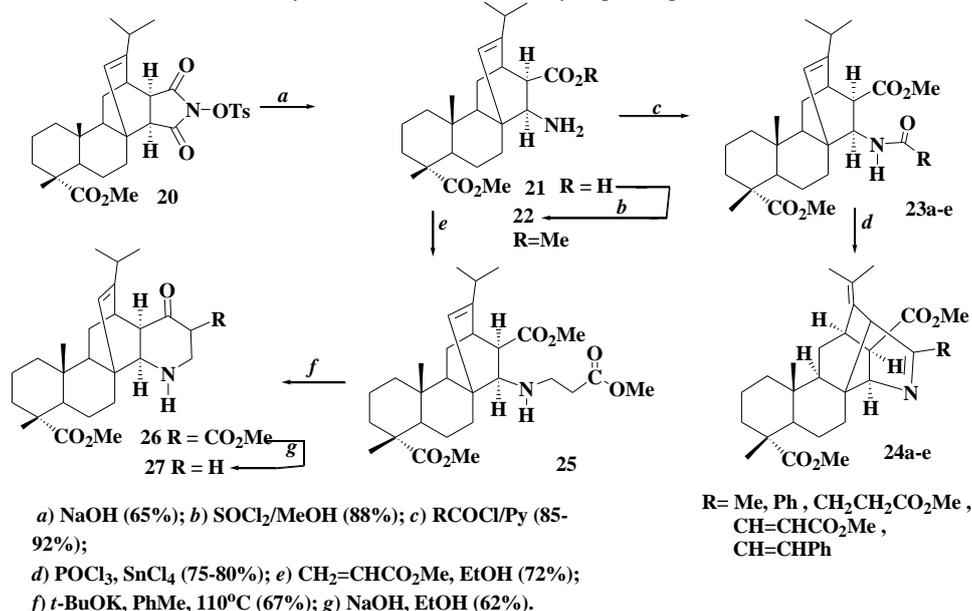


Схема 7. Синтез гетерополицикланов на основе малеопимаровой кислоты

**Пункт 3.** «Разработка методов получения производных фурукумаринов, содержащих ацетиленовые заместители в фурановом цикле. Изучение превращений с целью разработки методов получения азотсодержащих производных фурукумаринов – аналогов цитотоксических метаболитов морских губок»

Установлена высокая активность трифлата ореозелона (**28**), полученного из пеucedанина (**29**), в реакции Соногаширы и осуществлен синтез структурных аналогов нового типа известного противоракового метаболита комбретастина А-1 (**30**). Стандартная каталитическая система –  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-PPh}_3\text{-CuI}$ , позволила провести реакцию трифлата ореозелона (**28**) с 3,4,5-триметоксифенилацетиленом и 4-гидрокси-3-метоксифенилацетиленом. Выходы соединений (**31**) и (**32**) составили 72 и 65%. Целевые соединения (**33**), (**34**) получены восстановлением алкинов с помощью системы тетраизопропилат титана(IV)-*n*-бутиллитий или гидрированием на катализаторе Линдлара соответственно (схема 8).

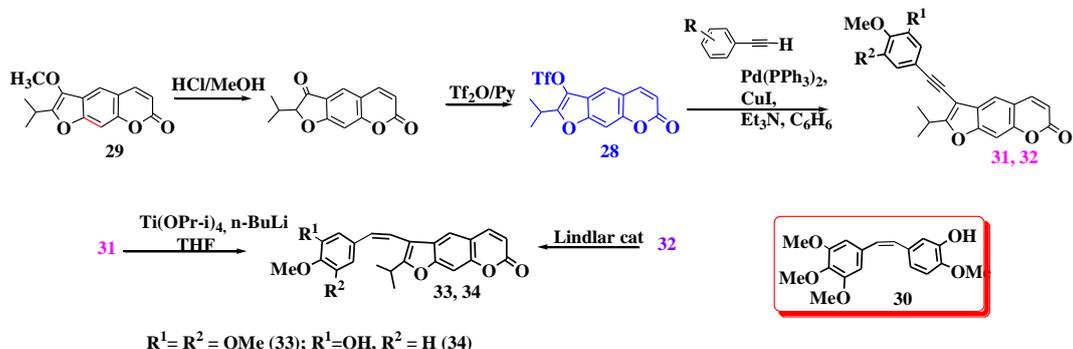


Схема 8. Синтез аналогов комбретастина А-4 на основе пеucedанина

**Интеграционный проект СО РАН № 108.** «Исследование химических превращений растительных метаболитов флоры Республики Казахстан и регионов Сибири Российской Федерации с целью разработки лекарственных препаратов»

**Пункт 1.** «Разработка методов функционализации сесквитерпеновых лактонов эвдесманового (алантолактона, изоалантолактона, турнефорина) и гвайянового типов (арглабина, гроссгемина и людартина) на основе реакции Хека с галогенаренами и бромпиридинами»

Изучена реакцию Хека изоалантолактона (**35**) с 3-иодпиридином в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-tol})_3$ . Установлено, что конверсия и соотношение основных продуктов – (*E*)-изомера (**36**) и *эндо*-циклического лактона (**37**) (схема 9), значительно зависят от температуры, времени реакции, растворителя, типа основания и избытка арилиодида. При повышении температуры конверсия изоалантолактона (**35**) увеличивается, однако, из-за активации побочных процессов селективность снижается. При этом следует отметить, что изомеризация лактона (**36**) в (**37**) в условиях реакции (нагревание (**36**) в ДМФА в присутствии катализатора и основания триэтиламина в течение 30 ч) не происходит. При увеличении времени реакции Хека до 30 ч степень превращения изоалантолактона (**35**) достигает 100%. Применение в качестве растворителя ДМСО позволяет увеличить селективность при равных условиях взаимодействия. Проведение реакции в ацетонитриле приводит к снижению температуры и следовательно конверсии до 45%. Наибольшее влияние на состав продуктов оказывает природа основания. Применение комбинированного основания  $\text{AcONa}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$  либо карбоната цезия позволило с высокой региоселективностью получить *экзо*-циклический алкен (**36**). В ходе всех реакций наблюдалось образование в небольших количествах соединения (**38**) – продукта обращения конфигурации при атоме С(8) и изомеризации изоалантолактона (**35**) (не более 5% от общей реакционной массы; данные хромато-масс-спектра и ЯМР  $^1\text{H}$ ). Таким образом, получены производные изоалантолактона (**35**), содержащие пиридиновый фрагмент в положении С(13). Установлено, что природа основания оказывает значительное влияние на состав продуктов. Найдены условия получения (*E*)-13-(пиридин-Зил)эвдесма-4(15),11(13)-диен-8 $\alpha$ ,12-олида (**36**) с выходом 96%.

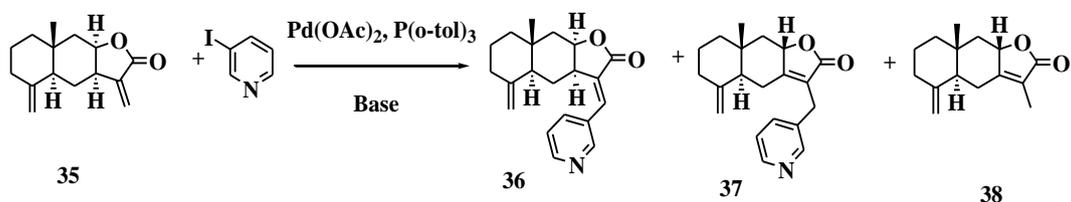


Схема 9. Взаимодействие изоалантолактона **35** с 3-иодпиридином  
Установлено, что взаимодействие изоалантолактона **35** с 5-иод-1,3-диметилурацилом, катализируемое системой  $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-(}o\text{-tol)}_3\text{P}$ , в среде ДМФА в

присутствии Et<sub>3</sub>N, протекает с конверсией 75% с образованием в основном 13E-[(1,3-диметил)-2,4-диоксопиримидин-5-ил]изоалантолактона (**39**). Реакцию изоалантолактона (**35**) с 5-бром-1,3-диметилурацилом и 5-бром-1,3-дигептилурацилом проводили при увеличении времени реакции до 30 ч и температуре 120 и 130°C, соответственно. Степень конверсии при этом достигает 93-96%, однако наблюдается увеличение выхода (Z)-изомеров (**40**), а также образование 13,14(бис)-пиримидинозамещенных производных изоалантолактона (**41**). Проведение реакции метиленактона (**35**) с 5-бром-1,3-диметилурацилом в условиях безлигандного катализа (15% Pd(OAc)<sub>2</sub>, MeCN, 83°C, 20 ч) не привела к успеху (по данным ТСХ, ЯМР <sup>1</sup>H и хромато-масс-спектра реакционной смеси) (схема 10). Исследовано влияние природы лиганда на выход и состав продуктов реакции изоалантолактона (**35**) с 5-бром-1,3-диметилурацилом. В качестве лигандов использовались *трис*-(*о*-толил)фосфин, трифенилфосфин и BINAP. Установлено, что трифенилфосфин является активным лигандом, обеспечивающим высокую конверсию изоалантолактона (**35**). При использовании в качестве основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [каталитическая система Pd(OAc)<sub>2</sub>-(*о*-tol)<sub>3</sub>P] наблюдается снижение конверсии изоалантолактона (**35**). Применение карбоната цезия не оказывает значительного влияния на общий выход и состав продуктов. Выявлено значительное влияние добавки ТВАВ на конверсию и выход продуктов реакции. При проведении реакции в течение 16 часов достигается конверсия до 92%, полное превращение лактона (**35**) наблюдается за 30ч. Значительное влияние на селективность реакции оказывает добавка тетраэтиламмоний хлорида. Но при этом наблюдается снижение (*E*):(*Z*)-селективности реакции, а также увеличение выхода 13,15-дизамещенного изоалантолактона (**40**).

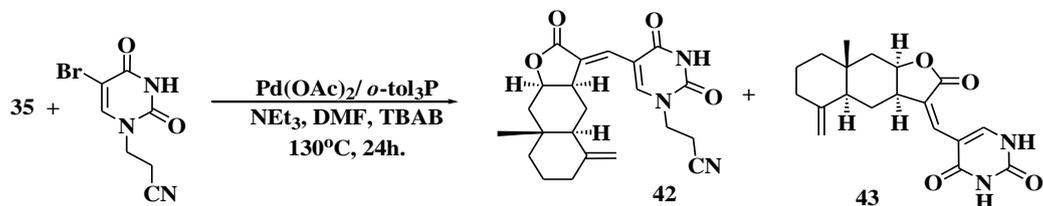
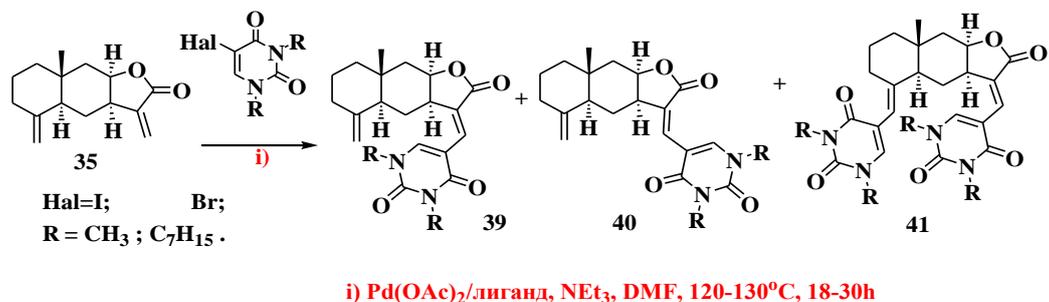


Схема 10. Взаимодействие изоалантолактона (**35**) с производными урацила

Установлено, что взаимодействие изоалантолактона (**35**) с 5-бром-1-(2-цианоэтил)урацилом в ДМФА, катализируемое системой ацетат палладия-*трис*-(*о*-толил)фосфин в присутствии триэтиламина и ТВАВ протекает с конверсией 91%. В качестве продуктов реакции выделили 13(*E*)-1-(2-цианоэтил)-2,4-диоксо-1H,3H-пиримидин-5-ил]изоалантолактон (**42**) (выход 43%) и 13(*Z*)-1-(2-цианоэтил)-2,4-диоксо-1H,3H-пиримидин-5-ил]изоалантолактон (**43**) (выход 6%) (Схема 10). Образование урацилзамещенного лактона (**43**) можно объяснить известной легкостью реакции ретро-Михаэля для N(1)-(2-цианоэтил)урацила. Увеличение времени реакции позволяет увеличить выход лактона (**43**).

**Пункт 2.** «Изучение направленных модификаций растительного алкалоида гармина - метаболита гармалы обыкновенной»

Целью настоящего этапа исследований являлось получение алкалоидов  $\beta$ -карболинового типа на основе синтетических трансформаций доступного растительного алкалоида гармина (**44**), некоторые превращения которого описаны нами ранее. По схеме 11 разработаны способы введения формильной и ацетильной групп в положение С(8) (соединения **45**, **46**). Исследована реакция восстановления аминирования, получены продукты конденсации соединения (**46**) с некоторыми альдегидами. Установлено, что формилирование по Вильсмайеру-Хааку 9*H*- $\beta$ -карболиниевых солей – продуктов взаимодействия гармина (**44**) с фенацилбромидами, является прекрасным препаративным способом получения тетрациклических производных 11*H*-индолизино[8,7-*b*]индола (**47**)

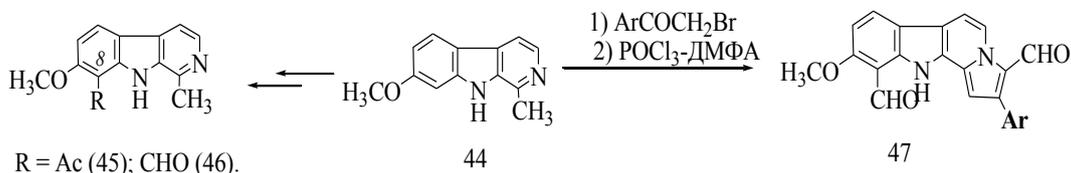


Схема 11. Некоторые превращения алкалоида гармина

### Программа Фундаментальных исследований НАН Беларуси и СО РАН

**Проект № 23.** «Синтетические трансформации высших терпеноидов как путь создания перспективных лекарственных препаратов»

**Пункт 1.** «Разработка методов функционализации лупановых тритерпеноидов по положениям С(30) и С(2) с помощью *Si*-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения»

**Пункт 2.** «Исследование реакции цианэтилирования производных лупана и урсана»

Исследовано цианэтилирование лупановых тритерпеноидов – бетулина, 3-О-ацетата бетулина, 28-О-ацетата бетулина, 3-кетобетулина, 3-кетоксима бетулина. Предложены способы получения 1,2,4-оксадиазолов лупанового ряда, содержащих 3-нор-3-[5-*R*-3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)этилокси]-заместитель в положении С(3), а также [5-*R*-3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)этилокси]- заместитель в положении С(28). Ключевыми предшественниками указанных гетероциклов являются амидоксимы, основным способом получения которых является взаимодействие нитрилов с солянокислым гидроксиламином в присутствии основания. За отчетный период был расширен ряд соединений, в том числе синтезированы 3,28-дизамещенные производные лупанов. Синтезированы 3-цианэтильные производные метилурсолата, получены соответствующие амидоксиды и 1,2,4-оксадиазолы. Синтезированные новые гетероциклические производные тритерпеноидов переданы на исследование противовоспалительных, гепатопротекторных и цитотоксических свойств.

**Программа фундаментальных исследований Президиума РАН № 5.** «Фундаментальные науки – медицине»

**Проект ФНМ-44.** «Направленные синтетические трансформации лабдановых дитерпеноидов с целью разработки оригинальных агентов с селективностью анальгетического действия»

**Пункт 1.** «Исследование реакции окислительного сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с длинноцепочечными алкенами в присутствии окислителей»

Ранее показано, что окислительное сочетание метилового эфира фломизоиковой кислоты с алкенами представляет удобный подход к получению фуранолабданоидов, содержащих алкенильные заместители в  $\alpha$ -положении фуранового цикла. Соотношение продуктов моносочетания и дисочетания

значительно зависит от условий реакции (растворитель, добавки и присутствие окислителей). Так, окислительное сочетание метилового эфира фломизоиковой кислоты (**48**) с метилакрилатом ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , в присутствии  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , бензохинона в смеси пропионовой кислоты и эфира) приводит к смеси 18-метил-15-[3-метокси-(3-оксопроп-1-ен)-1-ил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриеноата (**49**), 18-метил-16-[3-метокси-3-(оксопроп-1-ен)-1-ил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриеноата (**50**) и 18-метил-15,16-бис-[3-метокси-(3-оксопроп-1-ен)-1-ил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриеноата (**51**) (выход 7, 17 и 27%, соответственно). При замене диэтилового эфира на ацетонитрил, взаимодействием фуранодитерпеноида (**48**) с метилакрилатом в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{BQ}/\text{O}_2$  получены соединения (**50**) и (**51**) (выход 54% и 5% соответственно). Проведение реакции метилового эфира фломизоиковой кислоты (**48**) с метилакрилатом (1 экв.) в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (2 экв.) и 1,4-бензохинона (0.1 экв.) в смеси растворителей пропионовая кислота и ацетонитрил (1:1, 35° С, 80 ч) позволяет получить соединение (**50**) в качестве единственного продукта. В этих условиях проведена реакция кросс-сочетания лабданоида (**48**) с амидами акриловой кислоты. В результате реакции выделили соответствующие акрилоильные производные метилового эфира фломизоиковой кислоты. При взаимодействии метилового эфира фломизоиковой кислоты (**48**) с N-фенилакрилоиламидом соответствующий продукт сочетания выделен с выходом 59%. Окислительное сочетание метилового эфира 8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты (**48**) с N-(*l*-толуол)акрилоиламидом приводит к образованию продукта сочетания с выходом 42%. Взаимодействие дитерпеноида (**48**) с N-бензилакрилоиламидом дает 16-(3-(бензиламино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты с выходом 30%. При взаимодействии лабданоида (**48**) с амидами, содержащими остатки аминокислот (аланин и  $\beta$ -фенилаланин) выход продуктов моносочетания составил 20% и 25% соответственно. Таким образом, окислительное сочетание метилового эфира фломизоиковой кислоты с длинноцепочными алкенами в смеси растворителей пропионовая кислота и ацетонитрил в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (2 экв.)\1,4-бензохинон (0.1 экв.) представляет удобный одностадийный способ получения разнообразных 16-(*E*)-алкенилпроизводных лабданоидов.

**Пункт 2.** «Синтез новых замещенных 1-(фуран-3-ил)-3-триметилсилокси-1,3-бутадиенов в том числе, содержащих терпеноидные фрагменты, и изучение реакции циклоприсоединения с азотсодержащими диенофилами и илиденмалонатами. Исследование влияния кислот Льюиса на регио- и стереоселективность реакции»

Выявлена высокая активность и региоселективность в реакции Дильса-Альдера силиксидиенов 1-[15,16-эпоксилабда-8(9),13,15-триен-16-ил]-3-триметилсилокси-бутадиена (**52**) 1-[15,16-эпоксилабда-8(9),13,15-триен-16-ил]-3-триметилсилокси-2-этоксикарбонил-бутадиена (**53**) с циклическими диенофилами. Реакции [4+2]-циклоприсоединения (**52**) с 5-метилен-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (**54**), полученным *in situ* из кислоты Мельдрума и формальдегида, позволяет получить 7-терпенилзамещенный спиродиоксантрион (**55**) с выходом 56% (схема 12). Трехкомпонентная реакция диенов (**52**) или (**53**) с N,N-диметилбарбитуровой кислотой и формальдегидом в присутствии L-пролина приводит к спирибициклическому аддукту (**56**) (50%). Взаимодействие 1-фурил-2-этоксикарбонил-3-триметилсилоксибутадиена (**53**) с диенофилом (**54**), образующимся из кислоты Мельдрума и формальдегида, протекает с образованием 8-этоксикарбонилзамещенного спирибициклического кетона (**57**) (86%) (схема 12). Как видно, реакция [4+2]-циклоприсоединения терпеноидного 1-(фуран-2-ил)-3-триметилсилокси-1,3-бутадиенов (**52**, **53**) с 2,2-диметил-5-метилен-1,3-диоксан-4,6-дионом и 5-метилен-1,3-пиримидин-2,4,6-трионом протекает региоселективно с образованием 16-[2',4'-диоксаспиро[5',5']ундека-1',5',9'-трион]- и

16-[2',4'-диазаспиро[5',5']ундека-1',3',5',9'-тетраон]-лабдатриенов, представляющим интерес для дальнейших превращений.

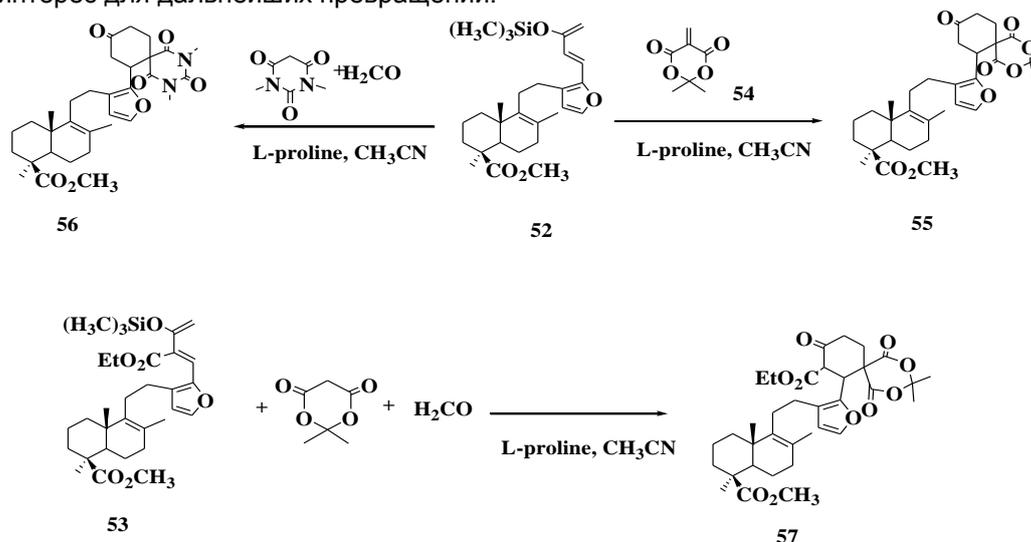


Схема 12. Реакция Дильса-Альдера лабданоидных силоксибутадиенов

**Пункт 3.** «Разработка способов получения 4,6-дизамещенных (1*S*,4*aR*,5*S*,6*R*)-3-[2-(1,4-диметилдекагидро-нафталин)этил]-2-оксо-1-пирролидинилацетамидов из метилового эфира ламбертиановой кислоты».

Разработан способ получения агента Т-90 из ламбертиановой кислоты для его подробного изучения. Соединение обладает низкой токсичностью ( $LD_{50} > 1500$  мг/кг при внутривенном введении мышам) относится к 3-ему классу умеренно-опасных веществ. В лаборатории фармакологических исследований получены данные по нейротропной активности наиболее перспективного производного лабданового дитерпеноида *in vitro* и *in vivo*. Агент Т-90 достоверно уменьшил проявления агрессии у животных и проявил ГАМК-миметическое действие в тестах «коразоловая токсичность» и «хлоралгидратовый сон». Агент Т-90 проявлял анальгетическую активность в тесте «УК», достоверно снижая количество корчей, однако, не влиял на время нахождения животных на горячей пластине. Результаты изучения нейротропных эффектов соединения Т-90 на срезах [концентрации: Т-90 0.05 мг/мл (была подобрана исходя из продолжительности экспериментов с коразолом); коразол 5 мг/мл; стрихнин 0,004 мг/мл; d каждой группе было 2-4 среза]. Выявлено что агент Т-90:

- купирует эпилептиформную активность срезов гиппокампа на фоне коразола;
- купирует эпилептиформную активность, вызванную гиперактивностью глутаматергической системы;
- купирует эпилептиформную активность, вызванную стрихнином.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения специфичности действия выбранного агента.

**Проект ОХНИМ 5.9.2.** «Направленные синтетические трансформации низкомолекулярных растительных метаболитов и их аналогов. Новые структуры – лидеры и источники агентов для лечения социально-значимых заболеваний»

**Пункт 1.** «Разработка способов получения 16-цианоэтил-15,16-эпоксилабдатриенов и исследование их превращений»

На основе ламбертиановой и фломизоиковой кислот синтезированы 16-оксадиазолил-замещенные производные и получены данные о их цитотоксической активности на линиях опухолевых клеток СЕМ-13, U-937 и МТ-4. Исходными соединениями является 16-формил-15,16-эпоксилабда-8(17),13,15-триеноат и 16-

формил-15,16-эпоксилабда-8(9),13,15-триеноат. Обработка альдегидов водным раствором аммиака в присутствии иода в тетрагидрофуране в качестве основного продукта дает соответствующие 16-цианометиллабдатриеноаты (88-94%). Взаимодействие которых с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии основания – триэтиламина приводит к амидоксима (78-86%). Ацилирование хлористым ацетилом или хлористым бензоилом в присутствии триэтиламина позволяет получить соответствующие N-О-ацильные производные (68-94%), кипячением которых в толуоле синтезировали лабданоидные 1,2,4-оксадиазолы (67-73%). Взаимодействие амидоксимов с 2-хлорацетилхлоридом в присутствии триэтиламина приводит к лабданоидным оксадиазолам (63-67%). В лаборатории молекулярной биологии медицинского факультета НГУ (д.м.н., проф. Покровский А.Г.) установлено, что лабдановые производные 16-(5R-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-15,16-эпоксилабда-8(17),13,15-триеноаты и 16-(5R-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-15,16-эпоксилабда-8(9),13,15-триеноаты обладают способностью подавлять рост опухолевых клеток человека хлорметильного заместителя в оксадиазольном фрагменте.

**Пункт 2.** «Разработка методов синтеза и исследование производных дигидротебаин-гидрохинона, содержащих пиридиновые заместители, – аналогов селективных агонистов опиатных рецепторов мю-типа»

Реакцией Соногаширы 1-иоддигидротебаингидрохинонов с триметилсилил-ацетиленом на каталитической системе Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-CuI синтезированы соответствующие 1-триметилсилилалкинилдигидротебаингидрохиноны. Десилилирование действием тетрабутиламмоний фторидом позволило прийти к 1-этинилпроизводным дигидротебаингидрохинона. Трехкомпонентной конденсацией указанных терминальных ацетиленов с гидрохлоридом анабазина и параформом синтезированы N-пропаргильные производные алкалоида анабазина, содержащие фрагменты дигидротебаингидрохинонов. Полученные гибридные алкалоиды переданы для изучения фармакологической активности.

**Пункт 3.** «Исследование структурных модификаций дитерпеновых алкалоидов с введением арильных (гетарильных) заместителей в ароматический фрагмент»

Исследовано взаимодействие 5'-иодлаппаконитина (58) с различными терминальными алкенами. В качестве олефиновой компоненты в реакции Хека были исследованы: стирол (59), 2-винил- и 4-винилпиридины (60, 61), 1-винил-1H-1,2,4-триазол (62), метилвинилкетон (63) и винилэтиловый эфир (64). Введение указанных олефинов в реакцию Хека позволило не только синтезировать новые производные дитерпенового алкалоида лаппаконитина, но и получить новые данные о реакции Хека 5'-иодлаппаконитина (58) с разнообразными по своей природе олефинами, в том числе с N-винилгетероциклическими соединениями. Установлено, что взаимодействие 5'-иодлаппаконитина (58) со стиролом (59) в среде ДМФА в присутствии бис-(дибензилиденацетон)палладия и трис-(о-толил)фосфина, а также триэтиламина в качестве основания в атмосфере аргона (120 °С, 6 ч) протекает с образованием (E)-5'-стириллаппаконитина (65) (выход 86%) в качестве единственного продукта реакции. Реакция 5'-иодлаппаконитина (58) с 2-винил- или 4-винилпиридинами (63), (64) в аналогичных условиях гладко приводит к (E)-5'-[(пиридин-2-ил)винил]- (66) или 5'-[(пиридин-4-ил)винил]-лаппаконитину (67) (выход 66 и 77%, соответственно). При взаимодействии соединения (58) с N-винилгетареном (62) в описанных условиях соответствующий (E)-5'-(триазол-1-илвинил)лаппаконитин (68) образуется с выходом 55% (схема 13).

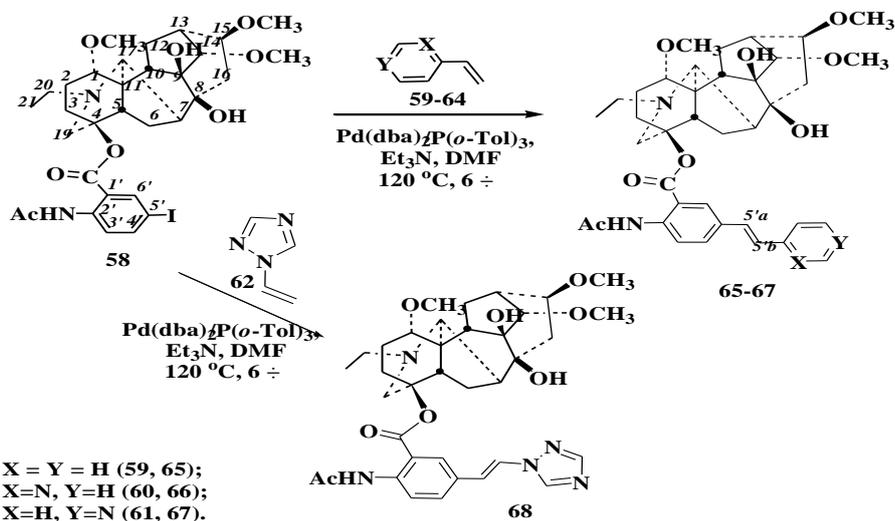


Схема 13. Синтез производных алкалоида лаппаконитина, содержащих гетероциклические заместители в ароматическом цикле

**Грант РФФИ № 11-03-00242.** «Катализируемые соединениями переходных металлов направленные превращения изохинолиновых алкалоидов, лабданоидов, сесквитерпеноидов и фурукумаринов. Новые соединения-лидеры на основе растительных метаболитов»

Осуществлены направленные модификации растительных алкалоидов, фурановых дитерпеноидов, метиленлактонов эвдесманового типа и кумаринов с использованием катализа соединениями переходных металлов. На примере реакции кросс-сочетания изоалантолактона с иодпиридином и иодурацилами показана возможность структурной модификации сесквитерпеновых лактонов эвдесманового типа по «альфа-метиленовому» фрагменту с сохранением олефиновой природы лактонов и введением в структуру пиридинового или пиримидиндионного фрагментов. Получены данные по влиянию структуры реагирующих компонентов, природы лиганда, основания и добавок на состав и выход продуктов. Использование каталитической системы диацетат  $Pd(OAc)_2-(o-Tol)_3P$  и комбинированного основания  $AcONa-Cs_2CO_3$  в реакции Хека увеличивает селективность образования 13-(E)-(пиридин-3-ил)- или (E)-13-[(1R,3R-2,4-диоксопиримидин-5-ил)эвдесманолиты. Применение в качестве лигандов  $PPh_3$  и BINAP способствует образованию побочного продукта переноса фенильного заместителя в результате деструкции фосфинового лиганда. Увеличение времени реакции способствует образованию бис-пиримидинилзамещенных производных изоалантолактона. Получены новые производные дитерпеноида ламбертиановой кислоты, содержащие ацетиленовые заместители в фурановом фрагменте. Показана высокая активность и региоселективность фуранолабданоидов, содержащих 16-пропаргиламинометильный или 16-пропаргиллоксиметильный заместители в положении C16 в катализируемой хлоридом золота(III) циклоизомеризации. Синтезированы гибридные структуры, сочетающие фрагменты 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуранов или 7-гидроксиизоиндолинов и лабданоидов дитерпеноидов. Диацетиленовые соединения, полученные 16-формилметилламбертианата проявили высокую активность в Cu-катализируемой реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения с диазидами. Синтезированы хиральные макроциклические производных лабданоидов. Предложены методы синтеза 1-этинил-производных тетрагидротейбаина, содержащие дополнительные 7,8-аннелированные N-алкил(арил)сукцинимидные фрагменты. Получены новые данные по поведению аннелированных производных тебаина в реакции Соногаширы. Показана высокая активность полученных терминальных ацетиленов в катализируемой солями меди (I) реакции Манниха со вторичными аминами.

Разработан способ получения 7-трифторметансульфонилокси-6-цианокумарина. Реакцией кросс-сочетания по Сузуки с арилборными, фурилборными, пиридилборными и индолилборной кислотами синтезированы соответствующие 7-арил(гетарил)-цианокумарины. Реакция Хека указанного трифлата с терминальными алкенами (стиролом, винилпиридинами, винилпиразином, винилтриазолом) использована для получения (E)-7-арилвинил-6-цианокумаринов.

**Грант РФФИ № 12-03-00535.** *«Поиск фармакологически перспективных агентов на основе синтетических трансформаций доступных растительных метаболитов»*

Проведены направленные синтетические трансформации растительных фуранолабданоидов ламбертиановой и фломизоиковой кислот. Синтезированы алкинильные производные лабданоидов. Разработаны методы синтеза 16-(1-R-1,2,3-триазол-4-илэтил)-, 16-(1-R-1,2,3-триазол-4-илметоксиметил)- и 16-{2-(1-R-1,2,3-триазол-4-ил)-1-[(1-R-1,2,3-триазол-4-илметокси)-этил]}-замещенных производных метилового эфира ламбертиановой кислоты на основе Cu-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения лабданоидных алкинов с азидами. Осуществлен синтез N-гликозидов с (1,2,3-триазолил)лабдановым остовом на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинилзамещенных производных фломизоиковой кислоты к ацетилированным бета-D-глюкозил азидам. Разработан эффективный метод синтеза 16-[2',4'-диоксаспиро[5'.5']ундека-1',5',9'-трион]- и 16-[2',4'-диаза-спиро[5'.5']ундека-1',3',5',9'-тетра-он]-лабдатриенов с помощью реакции Дильса-Альдера терпеноидного 1-(фуран-2-ил)-3-триметилсилокси-1,3-бутадиена с 2,2-диметил-5-метил-1,3-диоксан-4,6-дионом и 5-метил-1,3-пиримидин-2,4,6-трионом. Установлена региоселективность реакции. Показана эффективность применения органокатализа к превращениям лабданоидных силоксидиенов. Бромированием доступных тритерпеноидов - диацетата бетулина и метилового эфира 3-ацетилбетулиновой кислоты бромсукцинимидом получали 30-бромпроизводные, при взаимодействии которых с азидом натрия в ацетонитриле получали 30-азидопроизводные указанных тритерпеноидов. Взаимодействие последних с терминальными ацетиленами гладко приводит к 20-(1,2,3-триазол-1-илиметил)лупанам. Разработан подход к синтезу оптически активных аминов фенантренового типа и алкалоидов амидинового типа из малеопимаровой кислоты. Перегруппировка Лоссена N-тозилоксиимида малеопимаровой кислоты приводит к трициклической альфа-аминокислоте. Полученные амидоэфиры при обработке  $\text{POCl}_3$  и  $\text{SnCl}_4$  гладко превращаются в циклические имины ряда нафто[2,1-d]индола. Реакция каталитического аминирования трифлата пеурутеницина или трифлата 7-гидрокси-6-цианокумарина с различными аминами (замещенными анилинами, 5-аминоизохинолином, 2-аминопиразолом) синтезированы соответствующие 7-аминокумарины. Выявлена эффективность использования каталитической системы ацетат палладия-BINAP. Разработан метод получения 7-алкинилкумаринов с использованием реакции Соногаширы 7-трифторметансульфонилокикумаринов или 7-тозилоксикумаринов с терминальными ацетиленами. Получены данные о цитотоксичности синтезированных производных. Выявлены новые фармакологически перспективные агенты – анальгетики и цитостатики в ряду лабдановых дитерпеноидов и антидепрессанты в ряду кумаринов.

**Грант РФФИ № 12-03-92200-Монг-а.** *«Возобновляемое сырье как источник агентов для лечения особо опасных заболеваний. Направленные синтетические трансформации растительных алкалоидов, сесквитерпеноидов и фенольных соединений флоры Сибири и Монголии»*

Найдены новые источники кумаринов среди растений семейства зонтичных (Umbelliferae) (горичники и вздутоплодники) Сибири и Монголии, пригодные для проведения превращений и получены новые данные по взаимосвязи «структура-активность» в ряду природных фурано- и пиранокумаринов. Показано, что

*Peucedanum baicalense* (Redow.) Koch являются ценным источником линейных фурукумаринов – изоимператорина, феллоптерина, 8-(1,1-диметилаллилокси)-бергаптена, дельтоина и мармезина. Получены данные о цитотоксической активности указанных соединений на моделях опухолевых клеток человека СЕМ-13, МТ-4 и U-937. Концентрация, ингибирующая жизнеспособность опухолевых клеток МТ-4 и U-937 на 50%, для наиболее активного соединения – 8-(1,1-диметилаллилокси)бергаптена (CCID<sub>50</sub>) составляет 1.8-11.8 мкМ.

Реакцией колумбианетина – доступного метаболита *Ferulopsis hystrix*, с кислотой Мельдрума получали соответствующий (2-(2-карбокси)ацетоксипропиловый эфир колумбианетина, конденсацией Дёбнера-Кновенагеля с различными ароматическими альдегидами синтезированы аналоги ангулярного фурукумарина ангелмарина – противоопухолевого агента – ингибитора ангиогенеза. Взаимодействие пеucedанина с аминометилирующими реагентами, полученными *in situ* из диметиламина, N-метилпиперазина или N-Вос-пиперазина и формальдегида при кипячении в метаноле гладко приводит к образованию 9-аминометилзамещенных производных пеucedанина, гидролизом которых получены соответствующие ореозелоны. Взаимодействием трифлатов с арилборными кислотами по реакции Сузуки трифлатов 9-замещенных ореозелонов синтезированы 2,3,9-тризамещенные фурукумарины.

Предложен способ получения 2-азидоорезелона, и выявлена его высокая активность в каталитической реакции Хьюзгена с терминальными алкинами. Взаимодействие азида ореозелона с диметилацетилен-1,2-дикарбоксилатом приводит к 2-[(4,5-диметоксикарбонил)-триазилил]орезелону. При взаимодействии указанного 2-азидоорезелона с 6-метоксикарбонил-7-этинилкумарином синтезирован 1,4-дикумаринозамещенный 1,2,3-триазол.

**Грант РФФИ № 12-03-90838-мол\_РФ\_нр.** «Исследование и выделение метаболитов растений семейства Зонтичные, с целью получения биологически активных соединений с заданными свойствами»

Исследован состав полиацетиленовых соединений сапожниковии *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischkin, собранной в Республике Бурятия и в Монголии. Установлено, что основными ацетиленовыми метаболитами являются диацетиленовые соединения – панаксинол и панаксидиол. Получены новые данные о составе кумариновых метаболитов сапожниковии в надземной части и подземных органах растения. Разработана методика выделения хроменов – гликозидов симифугина, а также 5-О-метилвизаммиозида и втор-О-гликозилхамаидола из подземных органов *S. divaricata* (Turcz.). Из вздутоплодника Турчанинова монгольской и бурятской популяций выделены фурукумарины пеуценидин и либанорин в количествах, достаточных для проведения некоторых превращений. Изучены условия гидролиза пеуценидина действием различных реагентов. Разработан метод синтеза аминометилированных ангулярные фурукумаринов. Установлено, что на региоселективность аминометилирования фурукумаринов и выход целевых продуктов влияют природа растворителя, температура реакции, а также мольное соотношение кумарина и аминометилирующей смеси. Найдены условия регулирования региоселективности образования продуктов аминометилирования пеуценидина при использовании в качестве реагента бис(диметиламино)метана в присутствии формальдегида.

**Грант РФФИ № 12-03-31096\_мол\_а**

«Направленные трансформации кумаринов с помощью реакций, катализируемых соединениями палладия и меди. Новые структуры-лидеры на основе растительных кумаринов»

Предложена рациональная методология синтеза 2,3,9-тризамещенных линейных фурукумаринов на основе пеucedанина. Взаимодействие пеucedанина с аминометилирующими реагентами, полученными *in situ* из диметиламина, N-метилпиперазина или N-Вос-пиперазина и формальдегида при кипячении в метаноле протекает селективно и приводит к образованию 9-

аминометилзамещенным производным. Кислотный гидролиз полученных линейных фурукумаринов приводит к соответствующим ореозелонам. При обработке трифторметансульфохлаоридом в присутствии пиридина синтезировали 3-трифтометилсульфонилоксипроизводные псораленов. Реакция кросс-сочетания по Сузуки трифлатов ореозелона с арил(гетарил)борными кислотами в присутствии комплексов палладия с моно- или бидентатными лигандами приводит к 2,3,9-тризамещенным псораленам. Получены первые ацетиленовые производные фурукумаринов. Реакция 2-изопропил-3-трифторметилсульфонилкислоралена с терминальными арилацетиленами на каталитической системе Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-CuI гладко приводит к продуктам кросс-сочетания. Восстановлением алкинов на катализаторе Линдлара или системой тетраизопропилат титана (IV) – *n*-бутиллитий получены соответствующие Z-алкены - гетерокомбретастатины, содержащие ароматические циклы А или В комбретастатина и фрагменты фурукумарина. Разработан способ получения 2-азидоорезелона. Cu-катализируемой реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкинами синтезировали большой ряд 2-(4-R-триазол-1-ил)-фурукумаринов.

### **Лаборатория фармакологических исследований**

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

**Проект V.41.1.4.** «Изучение фармакологических свойств и механизма действия новых лекарственных агентов природного и синтетического происхождения»

**Пункт 1.** «Исследование влияния способов получения наноконпозиций полисахаридов и гликозидов с малорастворимыми лекарственными веществами на их базовую активность»

Для комплекса буспирона с глицирризиновой кислотой в соотношении 1:10 «Буспирон+ГК», полученного твердофазным синтезом (в ИХТТМ) установлено, что комплексообразование способствует появлению нового свойства для буспирона - стресс-протекторного, усилению анксиолитического эффекта и сохранению аналогичной буспирону антиоксидантной активности при сниженной в 10 раз дозе препарата.

Исследовался клатрат арабиногалактана (АГ) с варфарином (ВФ), который является широко используемым в современной медицине в качестве перорального антикоагулянта для длительного приема. Основным недостатком при терапии ВФ являются кровотечения, особенно в период подбора дозы препарата, кроме этого возникают трудности с контролем дозы во время самого лечения. Ранее нами было установлено, что клатрирование увеличивает водорастворимость ВФ в 5,3 раза. Фармакологические свойства на самках Вистар были следующими: введение ВФ:АГ 1:10 в дозе 20 мг/кг (ВФ 2 мг/кг) приводило к значительному повышению протромбинового времени (ПВ) через 24 часа, но это значение было на 28,5% меньше, чем у чистого ВФ. Однако через 48 часов после однократного введения ПВ для обоих агентов было одинаковым – 21 сек.

Для выяснения причин различий ПВ для изучаемых соединений проведены фармакокинетики исследования клатрата. Следует отметить, что ранее изучение фармакокинетики клатратов лекарственных средств с АГ не проводилось и настоящая работа является пионерской в данном направлении. Для проведения фармакокинетики пробы крови крыс отбирали через 1, 8, 10, 12, 24, 48 и 72 часа. Определение интенсивности сигнала варфарина проводили на масс-спектрометре Agilent 6410 QQQ (Agilent Technologies) в ИХБФМ СО РАН. Полученные результаты по оценке фармакокинетических параметров приведены в табл. 1 Установлено, что нарастание концентраций изучаемых соединений происходит однонаправлено, однако максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) для чистого ВФ достигается на 7 час быстрее (Т<sub>max</sub>), чем для ВФ, введенного в комплексе с АГ. Через 24 часа после однократного введения концентрации выравниваются (табл. 1). При элиминации же наблюдается обратная зависимость, т.е. чистый ВФ выводится медленнее, чем ВФ

в клатрате. Это подтверждается большей (на 27%) величиной клиренса (CL) для клатрата ВФ по сравнению с чистым ВФ.

	Варфарин	ВФ:АГ 1:10
CL, мл/ч	<b>1.52±0,03</b>	<b>1.93±0.18*</b>
MRT, ч	<b>31.39±1.82</b>	<b>21.81±2.38*</b>
Период полужизни, T <sub>1/2</sub> , ч	5.11±0.24	6.38±2.55
T <sub>max</sub> , ч	11,00±1.41	18,00±8.49
C <sub>max</sub> , мкг/мл	6.47±0.91	5.64±0.19
AUC, мкг ч/мл	<b>263.01±0.02</b>	<b>208.34±20.03*</b>
*p<0,05 при сравнении с ВФ		

Таблица 1. Фармакокинетические параметры ВФ и ВФ:АГ

Таким образом, концентрация клатрата ВФ с АГ возрастает более плавно, чем у чистого варфарина, что является положительным эффектом в уменьшении риска развития кровотечений, связанных с резким подъемом концентрации ВФ и, как следствие, резкому увеличению РТ в период подбора дозы препарата. Кроме этого меньшее среднее время удерживания (MRT) для ВФ в комплексе с АГ может обезопасить повторное введение, а, при необходимости отмены препарата, позволит ускорить выведение варфарина из организма.

**Пункт 2.** «Изучение производных линейных и 6,7-замещенных фурукумаринов и кумаринов в качестве антидепрессантов ингибиторов MAO и противоопухолевых агентов»

Завершены доклинические исследования (субхроническая, хроническая токсичность, иммунотоксичность) для агента «Бетамид» - корректора токсических эффектов цитостатиков.

На основании гистоморфологических и биохимических данных на модели токсического гепатита, индуцированного тетрахлорметаном в сочетании с 5% алкоголем установлено, что аланинамид бетулоновой кислоты («Бетамид») полностью купирует признаки токсического поражения печени и рекомендуется для дальнейшего изучения в качестве высокоэффективного корректора токсических поражений печени различного генеза. Введение Гептрала (препарата сравнения) только частично купирует развитие токсического поражения печени (фиброза и цирроза).

**Пункт 3.** «Исследование анальгетических, психотропных и кардиотропных свойств агентов на моделях *in vivo* и *ex vivo*». «Исследование анти депрессивной активности производных кумаринов»

Для первоначального скрининга антидепрессантной активности у 35 новых производных кумаринов и фурукумаринов использован тест «йохимбиновая токсичность», характерной особенностью которого для антидепрессантов - ингибиторов MAO является способность увеличивать количество погибших животных (Машковский и др, 1983, «Фармакология антидепрессантов»).

На основании проведенного скрининга были выбраны агенты А3МЕ, А4МЕ, L-258, Н2МЕ и Н3МЕ и в тесте «хлоралгидратовый сон» определено их влияние на время засыпания и длительность сна у мышей. Результаты представлены ниже в табл. 2.

Таким образом, на основании проведенных исследований наиболее интересными соединениями проявили себя агент Н2МЕ, который на 33% увеличивал латентное время засыпания, но при этом не влиял на длительность самого сна. Агенты L258 и Н3МЕ увеличивали длительность сна на 96, 4% и 55,8%, соответственно, не влияя при этом на латентное время засыпания.

Контроль		АЗМЕ		А4МЕ			
Время засып, сек	Длит-ть сна, мин	Время засып, сек	Длит-ть сна, мин	Время засып, сек	Длит-ть сна, мин		
202,5± 21,9	150 ± 17,9	222,5± 18,9	118,1± 11,6	222,5± 6,9	162,4± 13,7		
контроль		L258		H2ME		H3ME	
Время засып, сек	Длит-ть сна, мин						
197,5± 11,1	65,8± 12,2	203,6± 18,3	129,2± 10,2 **	263,1± 18,4 **	74,0± 8,4	240,0± 16,5	102,5± 10,9 *

Таблица 2. Влияние производных кумарина на продолжительность хлоралгидрата

**Пункт 4.3.** «Изучение противоязвенной активности производных ламбертиановой кислоты»

Изучены гастропротекторные свойства агентов X-564, X-568, X-569, X-572, X-582 на индометациновой модели язвы желудка [Derelanko M.G., Long G.T. Dig. Desiases and Sci 1980,V,25, N11, P.830-838] (табл. 3).

I гр контроль индометацин 20мг/кг per os	II гр. X -564 100мг/кг per os+ индометацин	III гр. X-568 100мг/кг per os + индометацин	IV гр. X – 569 100мг/кг per os + индометацин	V гр. X–572 100мг/кг per os + индометацин	VI гр. X–582 100мг/кг per os + индометацин
Язв – 39	Язв - 43	Язв - 16	Язв - 12	Язв – 42	Язв-17
ИП = 6,5	ИП = 6,0	ИП = 3,2	ИП =2,0	ИП = 5,8	ИП=1,87
	ПА = 1,08	ПА =2,0	<b>ПА =3,25</b>	ПА = 1,12	<b>ПА=3,5</b>

Таблица 3.

ИП – индекс Паулса \*\* противоязвенная активность (ПА) = ИП контр/ ИП опыт, где ИП – индекс Паулса. Исследуемые препараты считаются эффективными, если ПА составит 2 и более единиц.

На основании проведенных исследований установлено, что наибольшую противоязвенную активность проявили соединения X – 569, X–582.

**Пункт 4.4.** «Изучение миорелаксирующих свойств новых дикватернизованных производных камфоры»

Исследована миорелаксанта активность производных камфоры. Показано, что в дозах от 1 мг/кг до 40 мг/кг вещество не оказывает какого-либо видимого влияния на животных. Для агента **AS-32** в дозах от 1 мг/кг до 40 мг/кг показано отсутствие миорелаксирующего эффекта.

Для агента **Я-107** обнаружена высокая токсичность, в частности в дозе 5 мг/кг у мышей возникали судороги, нарушение дыхания и наступала гибель животных. Введение сибазона (2,5 мг/кг, в/б) за 30 мин до агента способствовало снятию судорог и предотвращало гибель животных. В дозе 2 мг/кг агент **Я-107** проявлял слабое судорожное действие, заключающееся в невозможности животных удерживаться на крутящемся стержне, но не препятствуя при этом способности животных удерживаться на «наклонной пластине». В дозе 1 мг/кг агент **Я-107** не проявлял какого-либо действия.

**Пункт 5.** Для 500 соединений было проведено компьютерное прогнозирование биологической активности с использованием программ PASS , AutoDock Vina, MGL

Tools (Prediction of Activity Spectra for Substances, 2007, V. Poroikov, D. Filimonov and associates) и выбрано для исследований более 50 соединений среди пентациклических тритерпеноидов, кумаринов, фурукумаринов, кафоры, вербенона.

**Программа ОХНИМ РАН Проект 5.9. «Медицинская и биомолекулярная химия»**

**Раздел. 5.9.3.** «Химическая модификация природных биологически активных соединений, анализ взаимосвязи структура-активность и отбор потенциально значимых для медицины агентов»

**Пункт 1.** «Экспериментальная оценка фармакологической активности новых производных растительных метаболитов»

Для исследования были предоставлены 7 производных хинолинонов, обладающих, предположительно, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью согласно данным SAR анализа в программе PASS. Эксперимент проводили согласно методическим рекомендациям (Гольдберг Е.Д., Зуева Е.П., 2002).

Установлено, что ни один из агентов в изученной дозе не оказал достоверного противоопухолевого действия. Агенты 464 и 466 проявили тенденцию к задержке роста опухоли, а агенты 475 и 479 к слабому стимулирующему действию на опухоль, при этом под влиянием соединений 475 и 479 продолжительность жизни мышей-опухоленосителей несколько увеличилась. Остальные соединения не оказывают влияния на рост опухоли.

На уровне контроля остались показатели выживаемости в группах с введением агентов 464 и 482, тогда как агент 472 увеличил смертность мышей относительно контроля. Условно все агенты можно расположить в ряды по убыванию:

- противоопухолевой активности – 464 > 466 > 482 > 473 > 475 > 479;
- продолжительности жизни – 479 > 475 > 466 > 473 > 482 > 464 > 472.

Таким образом, у изученных соединений, вводимых внутрь в курсовом режиме в дозе 15 мг/кг в течение 8 дней не выявлено достоверной противоопухолевой активности.

**Программа фундаментальных исследований Президиума РАН**

**Проект 8.9** «Разработка научных основ получения биологически активных веществ на основе нитропроизводных мочевины и природных соединений различных классов»

Проведены исследования новых нитропроизводных мочевины и определена острая токсичность для новых металлических катализаторов, содержащих медь и кобальт.

Исследование острой токсичности CoO и CuO катализаторов проводили на белых беспородных мышях массой 25-30 г при однократном внутрижелудочном введении. Параметры среднесмертельной дозы рассчитывали по методу Кербера. Результаты представлены ниже в таблицах.

**Агент CuO**

Доза, мг/кг	2000
Кол-во погибших животных	0 (из 6)

LD<sub>50</sub> больше 2000 мг/кг

**Агент CoO**

Доза, мг/кг	200	300	400	500	700	1000
Кол-во погибших животных	0 (из 6)	1 (из 6)	1 (из 6)	1 (из 6)	6 (из 6)	6 (из 6)

LD<sub>50</sub> (по Керберу) = 542 мг/кг

На основании полученных результатов установлено, что средне-смертельная доза для **CuO** составляет больше **2000 мг/кг**, а для **CoO** – **542 мг/кг**, что позволяет отнести их к **3-ему классу умеренно-токсичных соединений**.

С целью планирования синтеза новых нитропроизводных выполнен прогноз с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances, 2007, V. Poroikov, D. Filimonov and associates), которая позволяет прогнозировать большое число вероятных видов биологической активности вещества на основе его структурной формулы с использованием единого описания химической структуры и универсального математического алгоритма установления зависимостей "структура-активность".

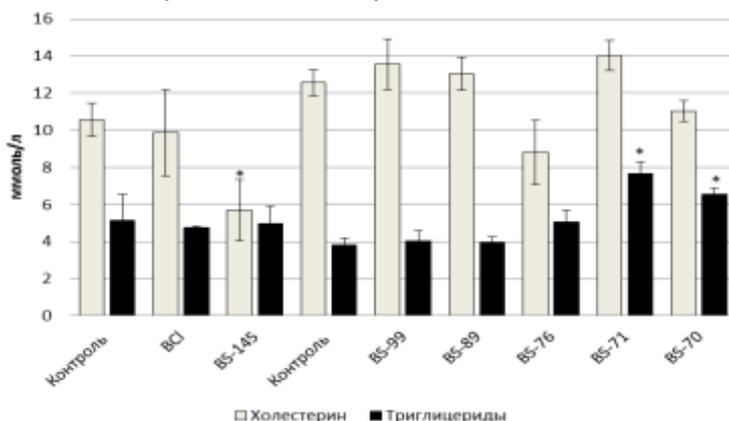
На основании этого прогноза сделано заключение о том, поскольку все соединения в своей структуре содержат аминокислоты, то преобладающей активностью являются антинейротропная, иммуностимулирующая, противоопухолевая и антацидная.

**Программа фундаментальных исследований Президиума РАН № 5 «Фундаментальные науки – медицине»**

**Проект ФМН-3. «Разработка антигиперхолестеринемических и гипогликемических средств на основе химически трансформированных индивидуальных растительных метаболитов»**

Проведено изучение гипохолестеринемической активности берберина и его химически модифицированных производных на модели Triton-индуцированная гиперхолестеринемия.

Данные по гипохолестеринемическому действию берберина и его производных представлены на рис. 1 и 2.



\* $p < 0,05$  по отношению к контролю соответствующей группы.

Рис. 1

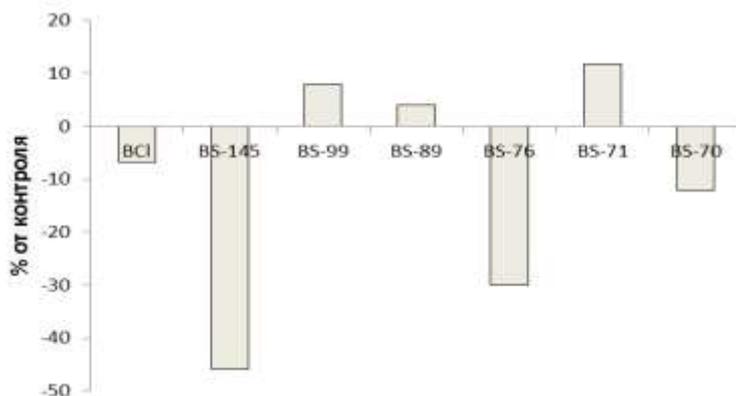


Рис. 2.

Изменение содержания холестерина в % от контрольной группы

Наличие двух контрольных групп на рис. 1 объясняется тем, что берберин (BCI) и BS-145 были исследованы не в одном эксперименте с остальными веществами, поэтому для сравнения результатов приведены данные в % на рис 2. Таким образом, следует, что достоверную гипохолестеринемическую активность проявило соединение BS-145, сам берберин не проявил искомой активности. Снижение уровня холестерина в группе BS-76 имеет вид тенденции, что связано с большим разбросом значений внутри группы. Снижения уровня триглицеридов не было отмечено ни в одной группе, однако, для BS-70 и BS-71 была установлена способность усиливать синтез ТГ в организме экспериментальных животных на фоне тритона.

В результате проведенного исследования берберина и 6 его новых производных был выявлен один агент (BS-145), обладающий достоверным гипохолестеринемическим действием в дозе 100 мг/кг. Другое соединение – BS-76 проявило потенциал к снижению уровня холестерина в крови в дозе 100 мг/кг. Для него необходимо провести дополнительные эксперименты с увеличением количества животных в группе и изменением дозы. Производные BS-70 и BS-71 в дозе 100 мг/кг обнаружили способность к увеличению синтеза триглицеридов в организме экспериментальных животных на фоне тритона. Соединения BS-99 и BS-89 в дозе 100 мг/кг не оказывали влияние на уровни холестерина и триглицеридов у лабораторных животных.

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

**Проект 24.63.** «Комплексы и конъюгаты природных гликозидов, полисахаридов – основа создания наноструктурированных лекарственных препаратов»

На модели Triton-индуцированной гиперхолестеринемии изучено гипохолестеринемическое действие и на наличие токсического действия на печень и поперечно-полосатую мускулатуру нового комплекса арабиногалактана (АГ) с симвастатином (СВ) с соотношением СВ:АГ = 1:10. Данные по гипохолестеринемическому действию комплекса СВ:АГ представлены в табл. 4, данные по токсическому эффекту в табл. 5

	Холестерин, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Контроль, Triton	10,57±0,89	5,15±0,11
АГ:СВ, 200 мг/кг	3,67±1,05*	2,20±0,23*
СВ, 20 мг/кг	6,62±1,01*	3,45±0,36*
Интактные животные	2,42±0,12	1,06±0,11

\*p<0,05 по отношению к контролю

Таблица 4. Гипохолестеринемическое действие комплекса СВ:АГ на модели Triton-индуцированной гиперхолестеринемии

	Общий белок, г/л	Билирубин, μмоль/л	АЛТ, Ед./л	ЩФ, Ед./л	ЛДГ, Ед./л	АСТ, Ед./л	КФК, Ед./л
Контроль	89,28 ±1,03	1,60±0,34	112,76± 7,67	505,36 ±49,73	1855,40 ±222,25	255,60 ±14,22	1210,30 ±388,46
СВ, 20 мг/кг	82,16 ±2,65	15,40±1,73*	92,16 ±2,93*	1312,80 ±133,06 *	1069,54 ±187,56*	186,08 ±13,69 *	2108,54 ±561,59*
СВ:АГ, 200 мг/кг	83,55 ±6,04	7,50±1,55*	86,70 ±4,56*	760,88 ±57,03 *	1691,75 ±198,47	174,24 ±12,90 *	1071,40 ±193,97

\*p≤0,05 по отношению к контролю

Таблица 5. Токсическое действие комплекса СВ:АГ

В результате проведенных экспериментов установлено, что комплекс СВ:АГ в дозе 200 мг/кг проявляет выраженную антигиперхолестеринемическую активность, превосходя по эффективности СВ в эквивалентной дозе 20 мг/кг. При исследовании токсических свойств обнаружено, что СВ в дозе 20 мг/кг при длительном введении оказывает токсическое воздействие на печень и мышечную систему животных. В противоположность этому, комплекс оказывает гораздо меньшее токсическое действие на печень (повышение билирубина в два раза меньше чем у СВ) и не оказывает воздействия на мышцы животных.

### Проекты фундаментальных исследований НАН Беларуси и СО РАН

**Проект 23.** «Синтетические трансформации высших терпеноидов как путь создания перспективных лекарственных препаратов»

**Пункт 3.** «Изучение фармакологических свойств новых производных лупанового и урсанового ряда на различных моделях *in vitro* и *in vivo*»

Противовоспалительный эффект оценивали по величине индекса воспаления, который определяли как отношение разности масс воспаленной и интактной лапой к массе интактной, выраженное в процентах. Данные эксперимента приведены в табл.6.

Агент	Доза, мг/кг	Индекс отека, %		Противовоспалительная активность, %
			Относительно контроля	
Контроль	-	28,6±1,7	100	0
A-87	50	31,4±1,3	110	0
A-108	50	30,9±1,6	108	0
Индометацин	50	21,9±0,6*	77	23*

$P \leq 0,05$ , различия с контролем достоверны

Таблица 6. Влияние производных бетулина на величину воспалительного отека лапы мышей, индуцированного субпланарным введением 0,1% раствора гистамина

Показано, что агенты А-87 и А-108 не вызывают снижения отека лапы относительно контроля.

Таким образом установлено, что производные бетулина А-87 и А-108 при внутрижелудочном введении в дозе 50 мг/кг не обладают противовоспалительным действием.

### Интеграционный проект СО РАН № 10

«Изучение безопасности и совместимости тканей с поверхностью имплантантов, обработанных электронно-ионно-плазменными технологиями»

Для оценки биосовместимости и атравматичности имплантов в качестве экспериментальных объектов были выбраны самцы крыс линии Вистар массой 200-230 гр. Животные были получены из Лаборатории разведения экспериментальных животных ИЦИГ СО РАН. Все манипуляции проводили согласно Конвенции о гуманном обращении с животными.

Для изучения были предоставлены следующие образцы: спицы из медицинской нержавеющей стали (9\*1,5 мм); спицы из медицинской нержавеющей стали, полированные электронным пучком со всех сторон; пластины CoCuMo (10\*2-3\*1 мм); пластины CoCuMo полированные электронным пучком со всех сторон.

**Дизайн эксперимента:** животные делятся на 5 групп по 6 животных, 4 – опытные и 1 – контрольная. Перед имплантацией, у всех животных забирается кровь для общего анализа (ОАК), определяли массу и температуру тела. ОАК проводится повторно через 1, 7 и 30 дней от начала эксперимента. На 31 сутки под наркозом производится забор тканей в месте имплантации для патоморфологического исследования, и определяли массу и температуру тела.

Для имплантирования экспериментальных образцов была разработана следующий протокол.

Животному под эфирным наркозом, на предварительно депилированной нижней трети спины, производили разрез кожи 2-2,5 см в длину параллельно позвоночнику, отступив от него 1 см слева. Осуществляли доступ к подлежащей мышце спины. Затем рассекали фасцию на протяжении 4-5 мм и погружали в мышцу параллельно фасции исследуемый образец, который предварительно был обработан 70% этиловым спиртом. Рану мышцы зашивали одинарным швом поверх образца, следя за тем, чтобы после стягивания краев раны, образец был полностью погружен в мышцу. Кожу зашивали обвивным швом, который затем обрабатывали 70% этиловым спиртом. В контрольной группе животных проводили такие же манипуляции за исключением имплантации образца.

**Результаты:** После проведенного оперативного вмешательства летальность во всех группах отсутствовала. Через 24 часа после имплантации, каких либо негативных проявлений от выполненных манипуляций не наблюдалось. Все животные подвижны, швы состоятельны, признаков экссудации или нагноения нет. Через 7 дней у животных опытных групп общие показатели периферической крови не отличаются, за исключением уровня лейкоцитов, эритроцитов и гематокрита, который отличался от данных в контрольной группе.

На 30 день имплантации изменений в картине крови не наблюдалось, 100% эффект выживания крыс. По данным макроскопического обследования места имплантации и гисто-морфологического анализа существенных признаков травматичности тканей при воздействии имплантов не обнаружено.

**Заключение:** Проведённые предварительные исследования по имплантации опытных образцов имплантов крысам, показали, что на протяжении всего эксперимента (30 дней) общее состояние животных, масса тела, температура тела, параметры периферической крови оставались в норме без изменений. На основании гисто-морфологического анализа тканей, забранных в месте имплантации отрицательного воздействия также не обнаружено. В целом была показана хорошая биосовместимость и атравматичность имплантов, не зависящие от способа их обработки и типов материала.

#### **Интеграционный проект СО РАН № 10**

«Создание антигельминтных препаратов нового поколения на основе методов супрамолекулярной химии и комплексное исследование механизмов их действия»

На основании проведенных гисто-морфологических исследований динамики развития патологического процесса, вызванного инвазией *O. felineus* и усугубленного канцерогеном диметилнитрозамином (ДМН), установлено, что во всех группах к 10 неделе наблюдается токсическое поражение гепатоцитов с мелкоочаговой гидропической дистрофией в сочетании с явлениями дисплазии гепатоцитов легкой степени. Отмечаются мелкоочаговые некрозы в центролобулярных отделах и перипортальная лимфогистиоцитарная инфильтрация по типу лимфоидных фолликулов на фоне умеренного венозного полнокровия с последующим нарастанием воспалений, трансформацией дисплазии в мелкоузловой анапластический печеночноклеточный рак (с 14 нед. по 30 нед.). На 34-ой неделе наблюдается трансформация в холангиоцеллюлярную карциному с образованием желчных кист, к 38 неделе - дальнейший рост холангиоцеллюлярной карциномы с образованием гигантских желчных кист с перифокальными некрозами и воспалительной инфильтрацией. Присоединяется нарушение пигментного обмена перипортально большое количество сидерофагов и желчные тромбы. Морфологические исследования подтвердились биохимическими, а именно, в эти сроки наблюдается резкое снижение билирубина, повышение холестерина, увеличение трансаминаз, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы.

Морфологическая картина изменений в 3 группе (в группе, где воспроизводился описторхоз) несколько отличается от 2 группы (с только канцерогеном). У всех животных в долевых желчных протоках на всех этапах эксперимента наблюдается массивная инвазия *opisthorchis felineus* с перидуктальным и портопортальным фиброзом, нарушением пигментного обмена (сидерофаги и желчные тромбы).

Стенки желчных протоков инфильтрированы яйцами гельминтов. Перифокально выражена эозинофильно - лимфоцитарная инфильтрация. По биохимическим показателям это отражено в увеличении ферментов цитолиза (транс аминаз). В 4-ой группе, где на фоне инвазии вводился канцероген диметилнитрозамином (ДМН) наблюдается более агрессивная морфологическая картина. У всех животных в долевых желчных протоках на всех этапах эксперимента наблюдается массивная инвазия *Opisthorchis felinus* с перидуктальным и портопортальным фиброзом, с резко выраженными диспластическими и гиперпластическими процессами, по сравнению со II и III группой, нарушением пигментного обмена (сидерофаги и желчные тромбы в капиллярах), а также дистрофия гепатоцитов с преобладает крупноочаговой гидропической и баллонной. Кроме того, обнаруживается сочетание крупноочаговой дисплазии гепатоцитов с дифференцированной холангиоцеллюлярной карциномой и портопортальным фиброзом, практически полное замещение ткани печени опухолями, преобладание явления распада, некроза, инфильтративный рост опухолей по периферии зон распада тканей. Данная морфологическая картина на биохимическом уровне подтверждается увеличением билирубина, трансаминаз, холестерина. Таким образом, на биохимическом и гистоморфологическом уровне было подтверждено развитие экспериментального описторхоза и холангиокарциномы у хомяков. Наиболее ярко-выраженное проявление холангиокарциномы наблюдается при сочетанной модели (канцероген + инвазия).

#### **Интеграционный проект СО РАН № 21**

«Исследование закономерностей и тенденции развития самоорганизующихся систем на примере вебпространства и биологических сообществ»

Совместно с сотрудниками ИДСТУ СО РАН написано программное обеспечение, позволяющее расшифровывать записи электрокардиограммы (ЭКГ) программного комплекса Labview и переводить в формат, необходимый для анализа и получения заданных параметров. В ходе работы возникла проблема фильтрации ЭКГ сигнала, для получения кривой, позволяющей четко определить необходимые пики. Из 8 необходимых для дальнейшего анализа компонентов было получено 7 кривых с хорошей точностью и одна кривая, не удовлетворяющая необходимым требованиям. Вследствие этого был применен вейвлет анализ с последующей фильтрацией, что позволило бы получить более "чистые кривые" и выделить все 8 необходимых параметров.

#### **Интеграционный проект СО РАН № 41**

«Поиск и создание новых гепатопротекторных препаратов на основе природных тритерпеноидов для коррекции токсического и лекарственного поражения печени»

**Пункт 2.** *«Проведение фармакологического скрининга новых производных тритерпеноидов и выбор перспективного агента для углублённого исследования»*

На основе компьютерного анализа биологической активности помощью программы PASS проведен виртуальный скрининг биологической активности 28 различных возможных производных муроносовой кислоты с целью выбора наиболее перспективных соединений для последующего целенаправленного синтеза.

**Пункт 3.** *«Исследование противоопухолевой активности кумаринов L-1, L-251 и L-252 на модели перевиваемой карциномы легких Льюис»*

Показано, что соединения L-1 и L-252 не оказывают достоверного влияния на рост трансплантатов карциномы легких Льюис. Агент L-251 проявляет слабый стимулирующий эффект на рост опухоли. Все агенты снижают показатели выживаемости мышей по сравнению с контролем (табл. 7).

Агент	Средние значения объема опухоли, мм <sup>3</sup>			Процент гибели мышей, %		
	12 сутки	14 сутки	19 сутки	20 сутки	22 сутки	27 сутки
Контроль	1,44±0,09	2,05±0,16	3,54±0,24	20	30	40
L-1	1,50±0,17	2,50±0,31	4,01±0,75	60	70	70
L-251	1,89±0,11*	2,86±0,09*	5,30±0,289*	50	60	70
L-252	1,44±0,18	2,20±0,33	3,76±0,70	30	40	70

\*P<0,05 относительно контроля.

Таблица 7. Влияние производных кумаринов на рост перевиваемой карциномы легких Льюис и выживаемость мышей

Таким образом, установлено, что производные кумаринов при внутрибрюшинном введении мышам в дозе 30 мг/кг не оказывают противоопухолевого действия и снижают продолжительность их жизни, предположительно вследствие токсического действия.

#### **Интеграционный проект №51 ТИБОХ ДВО РАН-СО РАН**

«Исследование метаболитов морского и растительного происхождения – научная основа разработки важных лекарственных препаратов»

**Пункт 4.** «Биотестирование новых производных фурукумаринов на антиоксидантные, противовоспалительные и канцерпревентивные свойства»

Установлено, что производное кумарина L-130 при внутрижелудочном введении в дозе 20 мг/кг в течение 10 дней оказывает достоверный противоопухолевый эффект, задерживая рост опухоли на 43% в течение первых 9 дней после перевивки. Кроме того, введение агента повышает выживаемость мышей в течение всего эксперимента по сравнению с контролем.

**Пункт 5.** «Фармакологическое исследование комплексов синтетического эхинохрома А с углеводсодержащими растительными метаболитами»

Проведены исследования токсичности и гемолитической активности комплекса эхинохрома с глицирризиновой кислотой 1:4. Определена гемолитическая активность для сапонинов Т-655 и Т-657.

В экспериментах *in vivo* по методу Кербера определена острая токсичность при однократном внутрижелудочном способе введения комплекса эхинохрома с глицирризиновой кислотой 1:4.

В результате исследований установлена среднесмертельная доза LD<sub>50</sub> для комплекса 4083 мг/кг, что позволяет отнести это вещество к 4 классу мало токсичных веществ.

*Исследование гемолитической активности сапонинов Т-655, Т-657*

Эритроциты получали от белых взрослых беспородных крыс обоего пола, массой 200 – 250 г. Выраженность гемолиза в зависимости от концентрации сапонины рассчитывали с помощью пробит-анализа в программе Probit Analysis 1.0. Результаты эксперимента представлены на графике.

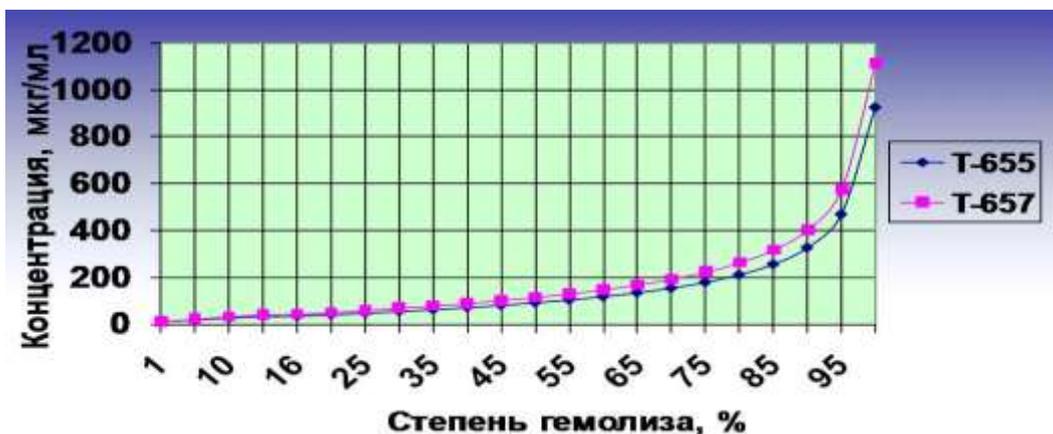


График 1. Зависимость степени гемолиза от концентрации сапонинов Т-655,Т-657

Показано, что оба соединения проявляют однотипную гемолитическую активность, чуть более выраженную у соединения Т-655.  $EC_{50}$  для Т-655 составила 90,5 мкг/мл,  $EC_{50}$  для Т-657 – 116,1 мкг/мл.

**Пункт 6. «Фармакологическое исследование новых препаратов для лечения ожогов, ран и травм на основе полиионных производных хитозана и каррагинана»**

Целью работы являлось исследование гастропротекторного и противоязвенного действия каррагинана, хитозана и их комплексов на модели индометациновой язвы желудка у крыс. Для исследования были предоставлены следующие агенты: субстанция к-Каррагинана; субстанция хитозана; комплекс к-Каррагинан:Хитозан=10:1; комплекс к-Каррагинан:Хитозан=1:10, комплекс БАД:Хитозан=10:1. На основании проведенных исследований показано, что водный гель комплекса к-Карр.:Хитоз.=1:10 в концентрации 0,5 мг/мл обладает высокой гастрозащитной активностью (доза к-Каррагинана в составе комплекса составляет 0,45 мг/кг). При профилактическом введении исследуемые полисахариды и их комплексы не повышают собственные защитные свойства слизистой желудка, обуславливающие ее устойчивость к ulcerогенному воздействию. Полученные результаты позволяют предположить, что гастропротекторное действие комплексов полисахаридов может быть связано с созданием ими защитного слоя на поверхности слизистой оболочки желудка, затрудняющего непосредственный контакт с ulcerогенным агентом (индометацином).

**Интеграционный проект СО РАН №108**

«Нетрадиционные способы введения веществ в организм и физические методы модифицирования их свойств»

В экспериментах на мышах на модели хлоралгидратового сна и коразоловой токсичности достигнут стимулирующий эффект (полное и быстрое пробуждение животных) кофеина, проявляющийся в большей дозе  $1,98 \cdot 10^{-6}$  и при размере частиц 140 нм. Поскольку по классической фармакологии, кофеин, как стимулятор ЦНС ослабляет эффекты снотворных и наркотических средств, для полного понимания снижения дозы, нужно продолжить исследования зависимости «доза-эффект» кофеина при внутрибрюшинном введении, как на прямой, так и обратной схеме на фоне снотворных препаратов.

**Проект СО РАН № 22.14.21 «Поддержка вивариев, коллекций, клеточных и бактериальных культур»**

«Оценка иммунотоксичности корректора токсических эффектов цитостатиков  
«Бетамид»

Исследование проводилось в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств» 2005г, утвержденным Фармакологическим комитетом.

Для оценки иммунотоксического действия использовали стандартные иммунологические тесты. Определение числа антителообразующих клеток (АОК) селезенки, реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к чужеродному антигену, показатели фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов.

Результаты проведенного комплексного исследования позволяют заключить, что препараты обладают иммуномодулирующей активностью и не оказывают иммунотоксического действия, поскольку введение препаратов в больших дозах не индуцирует иммунодепрессивных эффектов. Низкие и высокие дозы препаратов имеют разное влияние на отдельные части иммунной системы и неодинаковую направленность иммуномодулирующих эффектов. Особый интерес имеет прямая дозовая корреляция иммунодепрессивных эффектов на развитие реакции ГЗТ и влияния на фагоцитарную активность макрофагов, которая подтверждает ранее нами показанную противовоспалительную активность для данных препаратов.

**Грант РФФИ 12-04-31137 мол\_а**

«Исследование влияния комплексирования с растительными полисахаридами на физико-химические и фармакологические свойства лекарственных средств»

На модели Triton-индуцированной гиперлипидемии установлено, что комплекс симвастатин:арабиногалактан (СВ:АГ) в весовом соотношении 1:10 в дозе 200 мг/кг проявляет выраженную гипохолестеринемическую активность, превосходя по эффективности СВ в эквивалентной дозе 20 мг/кг. Растворимость СВ в комплексе увеличилась в 36,7 раз.

Комплекс росиглитазона (РГ) с АГ в весовом соотношении 1:10 изучен в дозах 100 мг/кг и 10 мг/кг, что эквивалентно дозе РГ 10 мг/кг и 1 мг/кг, соответственно. Проявленный гипогликемический эффект на модели аллоксанового диабета (170 мг/кг в/б) соответствовал таковому у чистого РГ, что свидетельствует об отсутствии снижения эффективной дозы данного препарата. Растворимость РГ в комплексе возросла 3,5 раза.

Комплекс метформина (МФ) с АГ в весовом соотношении 1:10 изучен в дозе 20 мг/кг на модели аллоксанового диабета (170 мг/кг в/б). Установлено, что гипогликемический эффект комплекса аналогичен исходному веществу – метформину. Растворимость МФ в комплексе увеличилась в 2 раза.

**Грант РФФИ 11-03-00010**

«Изучение фундаментальных закономерностей взаимодействия монотерпеноидов с ароматическими альдегидами с целью обнаружения противопаркинсонических агентов нового структурного типа»

Обнаружено, что замена фенольной гидроксильной группы в 4-[(1S,3aR,7aS)-1,3,3a,4,5,7a-гексагидро-3,3,6-триметилизобензофуран-1-ил]-2-метоксифеноле на гексилокси-группу ведет усилению токсичности МФТП. Найдено, что 4-[(1S,3aR,7aS)-1,3,3a,4,5,7a-гексагидро-3,3,6-триметилизобензофуран-1-ил]-2-метоксифенол обладает низкой острой токсичностью и проявляет противопаркинсоническую активность и на модели с нейрореплетиком галоперидолом.

**Грант РФФИ 12-04-31142 мол\_а**

«Изучение фармакологической активности новых агентов монотерпенового ряда»

На основе вербенон синтезированы новые агенты монотерпенового ряда и изучена их анальгетическая активность. Для перспективных агентов установлены среднеэффективные дозы ( $ED_{50}$ ). Обнаружено, что агенты либо опосредуют

анальгетический эффект через опиоидную систему, обладая холинолитическими свойствами и оказывая угнетающее действие на двигательную-исследовательскую активность животных, либо не вовлекаются в механизм аналгетического ответа опиоидную систему, не оказывая действия на холинергическую систему, а также лишь незначительно снижают скорость движения животных, не влияя на другие показатели двигательной-исследовательской активности. Таким образом, была обнаружена связь «структура-активность», а именно зависимость механизма аналгетического действия от расположения метокси- и гидроксигруппы в ароматическом кольце.

#### **Проект ФЦП, соглашение № 8726**

«Поиск новых высокоэффективных аналгетических средств среди производных монотерпеноидов»

В рамках проекта синтезирован ряд новых производных монотерпенового ряда с гексахроменным остовом – синтетических аналогов канабиноидов, для которых был проведен скрининг на аналгетическую активность. Выявлены перспективные соединения, обладающие выраженной аналгетической активностью в тестах висцерального и термического раздражения. Данные агенты являются перспективными для углубленного изучения их фармакологического действия и установления предположительного механизма аналгетического действия.

#### **ГОС контракт ФЦП № 16.522.12.2001**

«Проведение сертификационных доклинических испытаний субстанции окисленного декстрана («Декстраналя») для фармацевтической промышленности»

Проведены исследования по определению острой токсичности двух декстранов 40 и 70 КДа по стандартам GLP. Оформлены СОПы и отчет. Показана низкая токсичность обоих агентов (3 класс и 4 класс). Начаты исследования по длительному введению (6 месячному) двух декстранов 40 и 70 с последующим определением массы, показателей периферической крови, биохимии и электрофизиологических параметров.

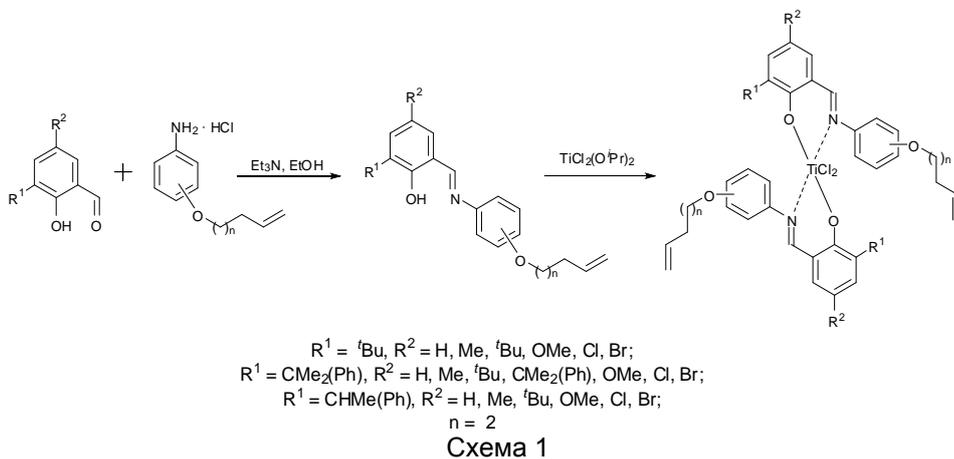
#### **Группа советника РАН**

Руководитель академик Толстиков Г. А.

**Проект V.36.6.8.** «Разработка методов синтеза гетероатомных органических веществ для биомедицинских исследований и создания новых материалов»

**Пункт 20.** *«Синтез новых салицилальд-арилминных лигандов, содержащих пентен-4-ил-оксифенилиминогруппу и объемные заместители в салицилиденовом фрагменте, и синтез комплексов дихлорида титана(IV) на их основе с целью изучения каталитической активности при полимеризации этилена»*

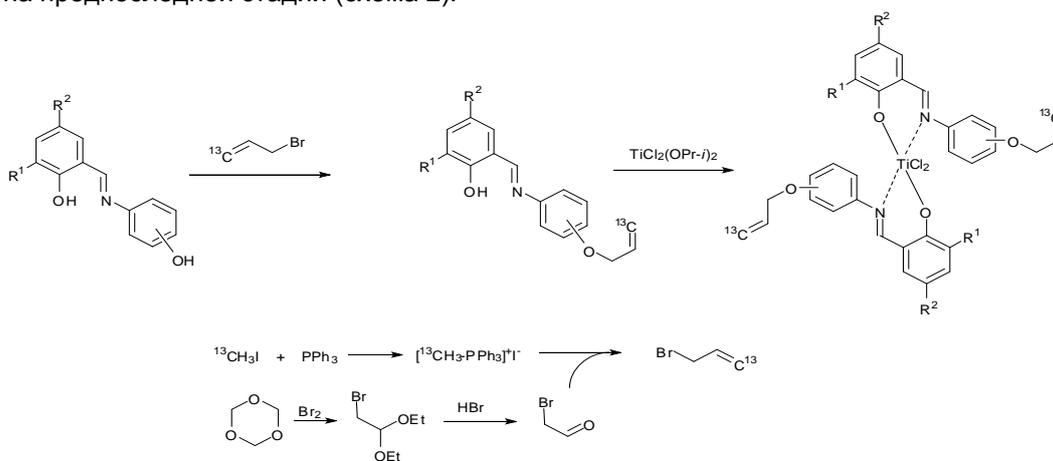
Разработан удобный унифицированный способ синтеза новых лигандов феноксииминного типа, содержащих о-, м- и л-изомерные пентен-4-илоксифенилиминогруппы и объемные заместители в альдегидном фрагменте взаимодействием замещенных салициловых альдегидов с гидрохлоридами пентен-4-илоксианилинов в присутствии триэтиламина, обеспечивающий высокий выход. Взаимодействием полученных салицилальдарилминов с  $Ti(OPr-*i*)_2Cl_2$  с высокими выходами синтезированы новые бисарилминные комплексы дихлорида титана(VI) (схема 1).



При изучении кинетики полимеризации этилена в присутствии полученных комплексов и метилалюмоксана в температурном интервале 30-80°C обнаружена способность комплексов с *l*- и *m*-расположенными пентен-4-илоксигруппами вести полимеризацию с практически постоянной скоростью во всем временном интервале с образованием сверхвысокомолекулярного полиэтилена [(1.0-3.8)×10<sup>6</sup> а.е.м.]. Отмечена тенденция к потере живого характера полимеризации при увеличении количества метиленовых звеньев в оксиалкенильном фрагменте. Получены доказательства самоиммобилизации молекулы комплекса на макромолекуле полиэтилена. Получаемые полиэтилены характеризуются высокой кристалличностью (75-85%) и малым количеством концевых метильных и винильных групп, что указывает на незначительную долю реакций передачи цепи на мономер и MAO.

**Дополнительный пункт.** «Синтез новых салицилальдарилиминных лигандов, содержащих аллилксиогруппу с меткой <sup>13</sup>C, и синтез комплексов дихлорида титана(IV) на их основе с целью изучения механизма самоиммобилизации каталитической системы при полимеризации этилена»

Разработан метод синтеза салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана(IV) по схеме, включающей конденсацию замещенных салициловых альдегидов с *p*-аминофенолом, селективное аллилирование по группе OH иминного фрагмента получающихся оснований Шиффа изотопно меченным аллилбромидом и последующее комплексообразование с TiCl<sub>2</sub>(OPr-*i*)<sub>2</sub>. Показана возможность синтеза [3-<sup>13</sup>C]-аллилбромида из доступного <sup>13</sup>CH<sub>3</sub>I по новой параллельной многостадийной схеме, обеспечивающей введение изотопной метки на предпоследней стадии (схема 2).

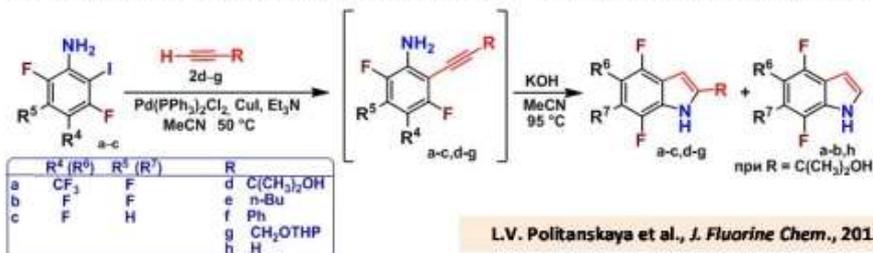


**Схема 2**

**Основные научные и прикладные результаты,  
полученные в ходе выполнения НИР, по различным  
проектам в 2012 году**

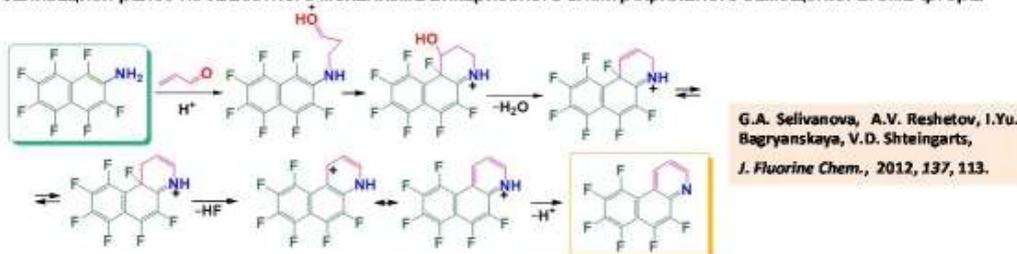
## ФТОРИРОВАННЫЕ АЗОТИСТЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Разработан "one-pot" синтез полифторированных по бензольному кольцу 2-замещенных *индолов*, заключающийся в последовательном осуществлении катализируемого комплексом Pd взаимодействия *орто*-иодполифторанилинов с 1-алкинами и гетероциклизации образующихся 2-алкиниланилинов после добавления в реакционную массу щелочи.



L.V. Politanskaya et al., *J. Fluorine Chem.*, 2012, 135, 97.

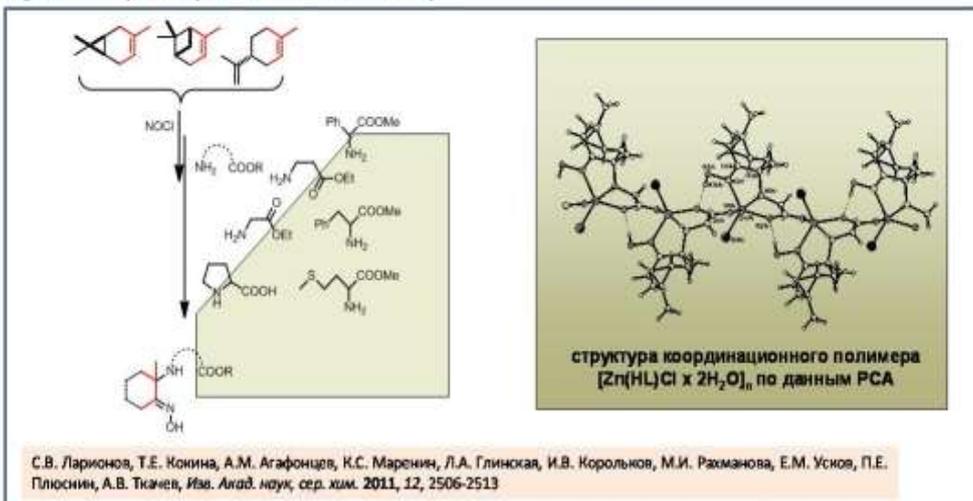
Обнаружена реакция *пиридинизации* полифторированных нафтиламинов до бензо[*h*]хинолинов с реализацией ранее не известного механизма викариозного электрофильного замещения атома фтора.



★ Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

## НОВАЯ ГРУППА ХИРАЛЬНЫХ ГИБРИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ ТЕРПЕНОВЫХ МОЛЕКУЛ И ОСТАТКОВ АМИНОКИСЛОТ И КОМПЛЕКСЫ НА ИХ ОСНОВЕ

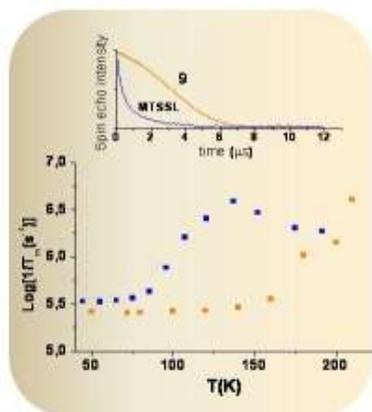
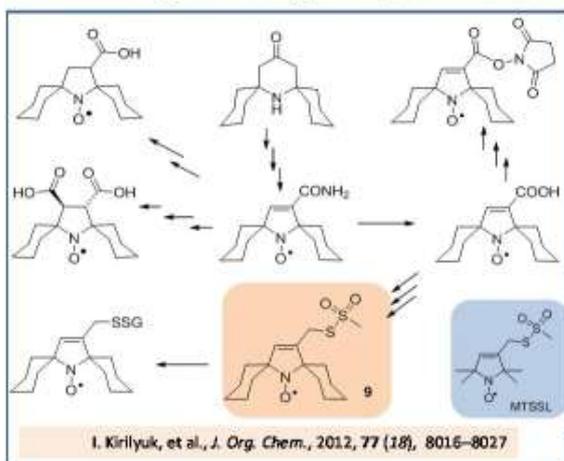
Разработан метод синтеза новой группы гибридных молекул монотерпеновых соединений и разнообразных аминокислот, заключающийся в функционализации природных терпеновых углеводов при действии хлористого нитрозила с последующим взаимодействием реакционноспособных нитрозохлоридов с аминокислотами или их алкиловыми эфирами. Метод позволяет вводить в реакцию оптически активные монотерпеновые соединения (3-карен, лимонен, α-пинен) с простейшими аминокислотами и получать гибридные молекулы без потери оптической активности. Молекулы новых соединений содержат набор азот- и кислород-содержащих функциональных групп и являются перспективными хиральными полидентатными лигандами для координационной химии. С использованием синтезированных лигандов получены первые хиральные комплексы Zn(II) и Cd(II) и изучено их строение (совместно с ИХХ СО РАН).



★ Лаборатория терпеновых соединений

## НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ СПЕЦИФИЧНО АДРЕСОВАННЫХ СПИНОВЫХ МЕТОК ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ РАССТОЯНИЙ МЕТОДОМ СПИНОВОГО ЭХА

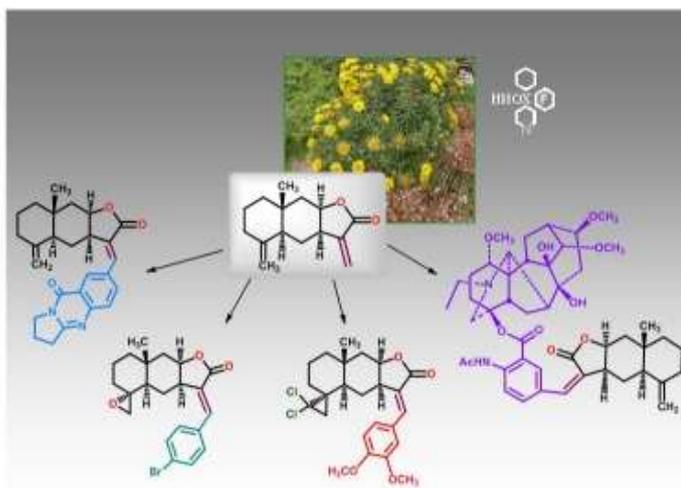
Разработаны методы синтеза нитроксильных радикалов (НР) ряда 7-азадиспиро[5.1.5.2]пентадекана (децена), в том числе тиол-специфичной метантиосульфатной спиновой метки, пригодной для адресного введения парамагнитной молекулы в белки. Полученные температурные зависимости параметров электронной спиновой релаксации показывают, что эти НР пригодны для определения межспиновых расстояний методом ПЭЛДОР при  $T$  80–120 К. Более того, синтезированные НР показали повышенную устойчивость к восстановлению аскорбиновой кислотой по сравнению со спироциклогексанзамещёнными НР пиперидинового ряда, скорости их восстановления оказались в 1.3–3.14 раза ниже по сравнению с аналогичными НР с четырьмя метильными группами в окружении радикального центра.



Температурные зависимости времени фазовой релаксации  $T_2$  (внизу) и кривые падения интенсивности спинового эха при 80 К (вверху) для радикалов 9 и MTSSL.

★ **Лаборатория азотистых соединений**

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ С АКТИВНОЙ МЕТИЛЕНОВОЙ ГРУППОЙ

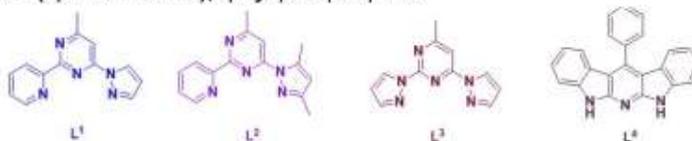


На основе реакции Хека метиленлактонов задесманового типа с арилгалогенидами разработана новая методология, представляющая кратчайший путь к новому ряду функционализированных производных сесквитерпеновых лактонов с активной метиленовой группой. На основе этой методологии синтезированы соединения смешанного типа, содержащие фрагменты метиленлактонов и дитерпеновых или хиназолиновых алкалоидов. Получены данные о высокой биологической активности модифицированных лактонов. 13-Арилзедсманолиты запатентованы в качестве новой группы перспективных противоопухолевых агентов.

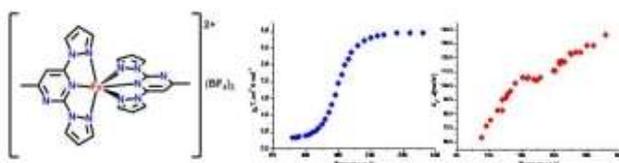
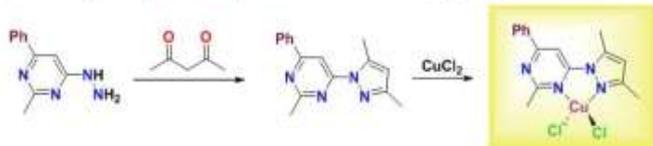
★ **Лаборатория медицинской химии, фармакологических исследований**

## ПОЛИАЗОТИСТЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛИГАНДЫ ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Получен ряд новых гибридных лигандов, в состав которых входят пяти- и шестичленные азотистые гетероциклы – пиррол, пиразол, пиридин и пиримидин. Такие полидентатные лиганды представляют интерес для синтеза координационных соединений, обладающих различными функциональными свойствами – каталитическими, полиморфными, спиновым переходом (spin crossover), флуоресценцией.



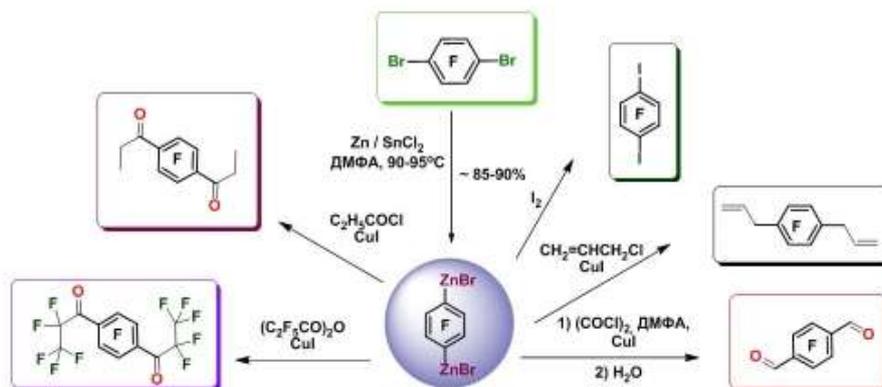
Синтез комплексов меди(II), проявивших каталитическую активность в реакции полимеризации этилена. Их активность превосходит таковую для ранее полученных комплексов меди(II) с диминовыми лигандами.



Комплекс Fe(II) с лигандом на основе 2,4-бис(пиразоло)пиримидина, проявивший явление спинового перехода (графики - зависимость магнитной восприимчивости от температуры  $\chi_{MT}(T)$ ; зависимость теплоемкости от температуры  $C_p(T)$ ). Этот комплекс является первым примером комплексов железа(II) с функциональными пиримидинами, обладающих спиновым переходом.

★ Лаборатория гетероциклических соединений

## СТАБИЛЬНЫЕ ЦИНКОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИФТОРАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

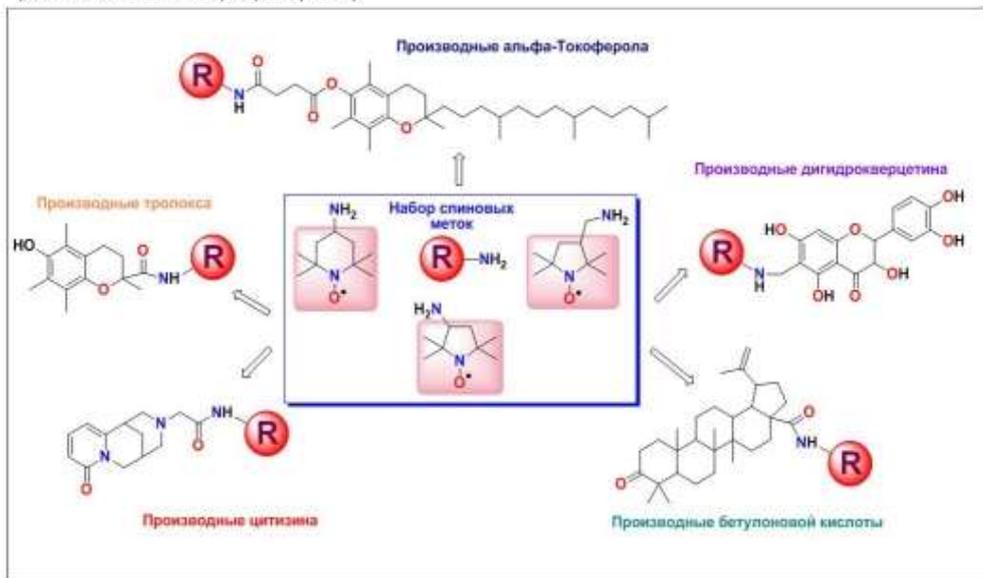


Впервые осуществлен синтез дидинкорганического соединения в ряду полифторароматических производных. На основе 1,4-дибромперфторбензола разработана уникальная технология и получено с высоким выходом реакционноспособное бифункциональное металлоорганическое производное – удобный синтетический интермедиат для получения симметричных бифункциональных перфторароматических соединений, которые могут быть использованы в органическом синтезе для конструирования замещенных терфенилов, сопряженных гетероциклических систем или в качестве мономеров в синтезе полимерных материалов.

★ Лаборатория галогидных соединений

## НОВЫЕ СПИН-МЕЧЕННЫЕ ГИБРИДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ МРТ

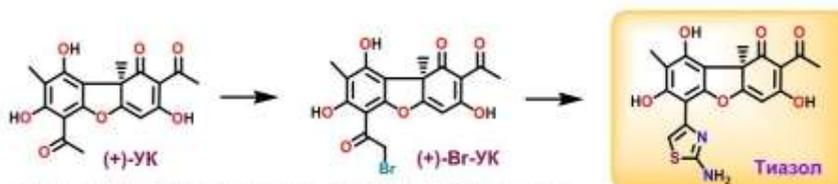
На основе ряда природных соединений, обладающих высокой биологической активностью, осуществлен синтез новых спин-меченых гибридных материалов, которые являются биологически активными контрастирующими агентами для магнитно-резонансной томографии (МРТ).



★ ЛАС, ЛЭИХА, ЛМХ, ЛФИ

## ПРОИЗВОДНЫЕ УСИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ВЫДАЮЩЕЙСЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

### СОЕДИНЕНИЕ С ВЫСОКОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ



#### Синтез Тиазола из природной усниновой кислоты

По сравнению с лекарственными средствами, используемыми в практической медицине, Тиазол® отличается от последних механизмом действия, являясь ингибитором окислительного фосфорилирования *M. tuberculosis*.

### СОЕДИНЕНИЕ С ВЫСОКОЙ АНТИВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ



Соединение	SI
(+)-УУК	38
Римантадин	5



Производное усниновой кислоты – ингибитор репродукции вируса гриппа H1N1

★ Лаборатория лесохимии и природных биологически активных соединений

## КРАТКИЙ ПЕРЕЧЕНЬ ГРАНТОВ, ПРОЕКТОВ И ПРОГРАММ

### Гранты, проекты, программы, конкурсы с участием Института как ведущей организации

№	Наименование	Количество
1.	Гранты РФФИ	32
2.	Гранты международных организаций	5
3.	Программы Президиума РАН	10
4.	Программы Отделения химии и наук о материалах РАН	5
5.	Гранты и стипендии президента РФ	2
6.	Молодежные конкурсы и программы	4
7.	Прочие целевые гранты СО РАН	2

### Проекты с участием Института как соисполнителя

№	Наименование	Количество
1.	Междисциплинарные интеграционные проекты СО РАН	10
2.	Интеграционные проекты СО РАН, выполненные совместно со сторонними организациями	8
3.	Интеграционные проекты СО РАН, выполненные совместно с НАН РБ	1
4.	Другие интеграционные проекты СО РАН	4

### Внебюджетные проекты:

Государственные научно-технические программы (ГНТП, ФЦП, гос. контракты), региональные программы

9

**КРАТКИЙ ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ, ПОДГОТОВЛЕННЫХ  
СОТРУДНИКАМИ ИНСТИТУТА В 2012 ГОДУ**

<b>№ п./п.</b>	<b>Наименование</b>	<b>Количество</b>
1.	Учебники и учебные пособия	<b>3</b>
2.	Монографии	<b>3</b>
3.	Главы в монографиях	<b>8</b>
4.	Обзоры, опубликованные в отечественных и международных журналах	<b>5</b>
5.	Статьи, опубликованные в международных журналах	<b>73</b>
6.	Статьи, опубликованные в отечественных периодических журналах (входящих в перечень ВАК рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов)	<b>80</b>
7.	Статьи, опубликованные в журналах, не вошедших в перечень ВАК, а также в сборниках трудов	<b>26</b>
8.	Тезисы пленарных и устных докладов, представленных сотрудниками на международных конференциях	<b>54</b>
9.	Тезисы пленарных и устных докладов, представленных сотрудниками на отечественных конференциях	<b>56</b>
10.	Тезисы стендовых докладов, представленных сотрудниками на международных конференциях	<b>63</b>
11.	Тезисы стендовых докладов, представленных сотрудниками на российских конференциях	<b>40</b>

**НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА**

**Деятельность Ученого совета**

В 2012 году состоялось 11 протокольных заседаний Ученого совета, на которых рассматривались следующие основные вопросы:

- ◆ Итоги научно-исследовательской и организационной деятельности НИОХ
- ◆ Планирование научно-исследовательской работы Института
- ◆ Структурные изменения в Институте
- ◆ О дополнениях и изменениях в редакции Устава Института
- ◆ Проведение научных мероприятий с участием Института
- ◆ О работе с научной молодежью в Институте
- ◆ О системе стимулирования эффективности научной работы сотрудников
- ◆ О признании научно-исследовательской деятельности отдельных ученых и коллективов исследователей
- ◆ Издательская деятельность
- ◆ Об экспедиционных проектах
- ◆ Кадровые и квалификационные дела
- ◆ Мероприятия, посвященные 55-летию Института

## Рост и подготовка научных кадров

В Институте работал диссертационный совет по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 003, 049, 01 по специальностям:

02.00.03 «Органическая химия»

02.00.04 «Физическая химия»

02.00.10 «Биоорганическая химия»

14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология».

Защищены 1 докторская и 5 кандидатских диссертаций:

**Шундрин Л.А. (д.х.н.)** «Структурно-динамические и сольватационные эффекты в анион-радикалах галоген и азотсодержащих непредельных соединений» (02.00.04 – Физическая химия) и **5** кандидатских диссертаций – **Мостович Е.А., Ардашов О.В., Соколов Д.Н., Трошкова Н.М., Бизяев С.Н.** (все по специальности 02.00.03 – Органическая химия).

В аспирантуру принято 7 человек.

## Общая характеристика изобретательской и патентно-лицензионной работы

- ✦ Подано **10** заявок на выдачу патентов РФ на изобретения
- ✦ Получено **17** положительных решений о выдаче патента РФ по заявке на изобретение
- ✦ Получено **16** патентов РФ на изобретения
- ✦ Поддерживается в силе **78** патентов РФ
- ✦ Прекращено патентование **8** изобретений в РФ
- ✦ Заключено договоров об отчуждении исключительного права – **2**.

## Международные научные связи

В течение 2012 года:

1. Состоялось **20** зарубежных командировок в **12** стран дальнего и ближнего зарубежья.
2. Институт посетили **16** иностранных ученых из Казахстана, Республики Беларусь, Монголии, Новой Зеландии и Южной Кореи.
3. Проводились работы по **11**-ти двухсторонним проектам и грантам.
4. Проведены 3 конференции с участием иностранных ученых.
5. В работе различных международных организаций приняли участие **6** ученых Института.

## Научно-образовательные лектории

В рамках научно-образовательного лектория «Актуальные проблемы органической химии» проведено **2** заседания, на которых с докладами (**8**) выступали как ученые из НИОХ, так и приглашенные специалисты, освещавшие актуальную тематику исследований в органической химии и в смежных областях знания за последние годы.

## Преподавательская деятельность сотрудников

В преподавательскую деятельность в 2012 г. были вовлечены **31** штатных сотрудника Института и **3** аспиранта из них на должности профессора – **6** человек, на должности доцента – **6** человека, на должности старшего преподавателя – **8** человек, остальные-14 человек преподаватели-почасовики.

**20** студентов НГУ, НГПУ и НГТУ проходили дипломную практику и защитили дипломы.

Стипендию имени Н.Н. Ворожцова получили двое студентов ФЕН НГУ III и V курсов обучения.

## IV Олимпиада по органической химии для старшеклассников и студентов

Проведена IV Олимпиада по органической химии для старшеклассников и студентов 1-3 курсов вузов Новосибирска.

## Выставочная деятельность

Институт принял участие в 2-х выставках:

1. Выставка «Развитие инфраструктуры Сибири – IDES / Сибполитех -2012, раздел «Наука в Сибири, XVII специализированная выставка в области научных исследований и новых технологий», (16-19.10.2012 г. г. Новосибирск, Экспоцентр).

2. Выставка ««Open Innovations Expo – 2012», (31.10 – 3.11.2012 г, г. Москва, Экспоцентр).

В 2012 году Институт был удостоен высокой оценки Организационных комитетов обеих выставок за актуальность и профессионализм представленной экспозиции (получены СЕРТИФИКАТ и ДИПЛОМ участника, соответственно).

## Участие в региональных и федеральных конкурсах, награды Института и отдельных ученых

1) Научный сотрудник лаборатории азотистых соединений **Полиенко Юлия Федоровна** - победитель конкурса 2012-2014 года на получение стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам в номинации «*Медицинские технологии, прежде всего диагностическое оборудование, а также лекарственные средства*» за работу «*Нитроксильные радикалы с фармакофорными группами для терапии и диагностики*» (грант СП-1351.2012.4)

2) Коллектив научной школы под руководством **акад. РАН Толстикова Г.А.** - победитель конкурса 2012 г. на право получения гранта Президента РФ для гос. поддержки ведущих научных школ в области знания «*Химия, новые материалы и химические технологии*» (грант НШ-3986.2012.3)

3) Именная стипендия Правительства НСО для молодых ученых на 2012 год «*За значительные достижения в учебе, научной, научно-технической и творческой деятельности*» присуждена сотруднику лаборатории лесохимии и природных биологически активных соединений НИОХ аспиранту **Ардашову Олегу Васильевичу**.

4) Победитель конкурса Правительства Новосибирской области 2012 г. с получением гранта для молодых ученых и специалистов научно-образовательного комплекса на поддержку проекта «*Синтез новых биологически активных*»

соединений на основе аминоадамантанов и доступных монотерпеноидов» к.х.н., н.с. ЛЛПБАС **Суслов Евгений Владимирович** (руководитель), студент V курса ФЕН НГУ **Теплов Георгий Владимирович** (отв. исполнитель)

5) Победитель конкурса Правительства Новосибирской области 2012 г. с получением Диплома I степени и именной премии Правительства Новосибирской области за выдающиеся научные достижения в номинации «Химия и материаловедение» по работе «Разработка синтеза потенциально биоактивных полифторированных производных хинолина и 1,4-нафтохинона» сотрудники лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ к.х.н., н.с. **Гурская Лариса Юрьевна** (руководитель), инж. **Трошкова Надежда Михайловна** (отв. исполнитель)

6) Победитель конкурса работ молодых ученых СО РАН 2012 г. с присуждением премии имени выдающихся ученых, диплома и почетного знака СО РАН «Серебряная сигма» – инж. **Ардашов О.В. (ЛЛПБАС НИОХ)** – премия имени ак. Н.Н. Ворожцова за работу «Синтез стереоизомеров и производных пара-мента-1,8-диен-5,6-диола с целью разработки перспективных противопаркинсонических агентов»

7) Институт награжден Дипломом Роспатента в связи с включением изобретения «Калиевая соль карбоксиметилового эфира 3-окси-урсан-12-ен-28-овой кислоты, обладающая гепатопротекторной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью» (патент РФ № 2430105) в список «100 Лучших изобретений России за 2011 год»

8) Сотрудник ЛЛПБАС НИОХ **Соколова Анастасия Сергеевна**, студентка V курса ФЕН НГУ победила в конкурсе УМНИК («Участник молодежного научно-инновационного конкурса») 2012 г. в направлении «Медицина будущего» с проектом «Новый противовирусный препарат на основе камфоры» (научный руководитель – к.х.н., н.с. О.И. Яровая)

9) Руководитель группы ОССОВ, в.н.с., к.х.н. **Михайлова Ирина Федоровна** награждена Памятной серебряной медалью в ознаменование 55-летия СО РАН

10) Памятной медалью «За вклад в развитие Новосибирской области» в 2012 г. награждены 5 сотрудников НИОХ (д.х.н. **Григорьев И.А.**, к.х.н. **Маматюк В.И.**, к.х.н. **Морозов С.В.**, **Шашков Ю.А.**, д.х.н. **Шульц Э.Э.**)

11) Аспирант **Зайцева Елена Васильевна** (ЛАС НИОХ) награждена почетной грамотой оргкомитета VI Международной конференции «Высокоспиновые молекулы и молекулярные магнетики» за лучший устный доклад, представленный молодым ученым

12) Зав. лаб. ЛЭИХА, к.х.н. **Морозов Сергей Владимирович** удостоен грамоты и благодарности Правительственных структур Монголии и РФ за доклад на V Международной научно-практической конференции «Селенга – река без границ»

13) Помощник директора по научно-организационной работе **Козачок Ленина Кузьминична** награждена Грамотой «За плодотворную деятельность по сохранению и популяризации историко-культурного наследия СО РАН»

*Краткий отчёт о деятельности Института за 2012 год  
подготовлен на основании материалов полного отчёта*

*Ответственный за выпуск к.х.н. М.И.Подгорная*

*В подготовке к изданию выпуска принимали участие:  
к.х.н. Б.А.Селиванов и вед. инженер И.А.Трубицын*

*Новосибирский Институт органической химии  
имени Н.Н. Ворожцова СО РАН*