

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**

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

---

**КРАТКИЙ ОТЧЕТ  
НИОХ СО РАН  
о научной и научно-организационной  
деятельности за 2021 год**



Новосибирск 2022

УДК 547

Краткий отчет НИОХ СО РАН о научной и научно-организационной деятельности за 2021 год. – Новосибирск, 2022, – 317 с.

Редакционная коллегия

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

Ответственный редактор  
заместитель директора по научной работе,  
кандидат химических наук *Д.А. Морозов*

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

## Оглавление

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ.....	4
Научно-исследовательские подразделения института.....	6
Основные направления научной деятельности Института.....	10
<b>ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНОЙ РАБОТЫ ИНСТИТУТА В 2021 ГОДУ.....</b>	<b>11</b>
<b>НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТУТА В 2021 г. ....</b>	<b>36</b>
Отдел медицинской химии.....	36
Лаборатория физиологически активных веществ.....	36
Лаборатория медицинской химии.....	50
Лаборатория фармакологических исследований.....	65
Лаборатория направленных трансформаций природных соединений.....	81
Отдел физической органической химии.....	88
Лаборатория магнитной радиоспектроскопии.....	88
Лаборатория магнитного резонанса биомолекулярных систем.....	112
Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов.....	116
Центр спектральных исследований.....	122
Лаборатория галоидных соединений.....	132
Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций.....	139
Лаборатория гетероциклических соединений.....	152
Лаборатория азотистых соединений.....	170
Группа изучения тритильных радикалов.....	181
Лаборатория микроанализа.....	184
Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа.....	186
Лаборатория терпеновых соединений.....	208
Лаборатория органических светочувствительных материалов.....	220
Лаборатория органической электроники.....	225
Лаборатория фотоактивируемых процессов.....	230
Группа перспективных технологий и материалов Инжинирингового центра.....	231
Сведения о публикациях Института в 2021 году.....	234
Монографии и главы в научных книгах.....	235
Обзоры в зарубежных и отечественных журналах.....	236
Список статей, опубликованных в 2021 году в журналах с IF более 3.0.....	238
Научные проекты НИОХ СО РАН - 2021.....	257
Проекты с участием сотрудников НИОХ СО РАН - 2021.....	268
<b>НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА.....</b>	<b>271</b>
Ученый Совет.....	271
Диссертационный Совет.....	274
Подготовка научных кадров в аспирантуре.....	275
Преподавательская деятельность сотрудников.....	289
COVID-2019.....	291
Сотрудники НИОХ СО РАН в составе редколлегий научных журналов.....	293
Участие в работе международных научных организаций.....	293
Международная деятельность в области защиты окружающей среды.....	294
Конкурс научных работ НИОХ СО РАН - 2021.....	304
Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН.....	306
Конференции, организованные НИОХ СО РАН.....	307
Награды.....	310
Стимулирование научной деятельности.....	316

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

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

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

Устав НИОХ СО РАН утвержден Приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 25.07.2018 N385. В 2021 году в Устав Института внесены изменения Приказами Минобрнауки России от 13.01.2021 N9 и от 29.12.2021 N1537.

## Кадровый состав

На 31.12.2021 года в Институте работало 377 сотрудников, из них 174 исследователя.

Квалификационный состав исследователей: 1 член-корреспондент РАН, 32 доктора наук и 102 кандидата наук. Численность исследователей в возрасте до 39 лет включительно составила 87 человек.

Среднесписочная численность научных сотрудников за 2021 год 166 чел.

## Дирекция

Директор Института	д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская
Заместители директора по научной работе	к.х.н. Е.В. Суслов к.х.н. Д.А. Морозов
Заместитель директора по маркетингу и внешнеэкономической деятельности	Д.А. Абашев
Заместитель директора по развитию и общим вопросам	В.П. Михеев
Ученый секретарь	к.х.н. Р.А. Бредихин
Главный инженер	А.В. Колчунов
Главный бухгалтер-руководитель ФЭС	Н.В. Максименко

## Ученый совет

Избран в составе 26 человек Общим собранием научных сотрудников Института 30.03.2021	
Багрянская Е. Г.	проф., д.ф.-м.н., директор, председатель УС
Бардин В. В.	д.х.н., в.н.с.
Бредихин Р. А.	к.х.н., учёный секретарь
Волчо К. П.	проф. РАН, д.х.н., г.н.с.
Воробьёв А.Ю.	к.х.н., с.н.с., зав. лаб.
Зибарев А. В.	д.х.н., зав. лаб.
Казанцев М. С.	к.х.н., с.н.с., зав.лаб.
Кириллюк И. А.	доц., к.х.н., в.н.с., зав. лаб.
Лузина О.А.	д.х.н.
Меженкова Т. В.	д.х.н., с.н.с., зав. лаб.
Морозов Д.А.	к.х.н., зам. директора по научной работе
Морозов С.В.	к.х.н., зав. лаб.
Патрушев С.С.	к.х.н., н.с., председатель Совета научной молодежи
Половяненко Д.Н.	к.ф.-м.н., зав. ЦСИ
Салахутдинов Н. Ф.	чл.-корр. РАН, проф., заведующий отделом, зав. лаб.
Суслов Е. В.	к.х.н., зам. директора по научной работе, зав. лаб.
Тихова В. Д.	к.х.н., зав. лаб.
Ткачев А. В.	проф., д.х.н., зав. лаб.
Толстикова Т. Г.	проф., д.б.н., зав. лаб.
Тормышев В. М.	доц., к.х.н., рук. группы.
Харитонов Ю.В.	д.х.н.
Хвостов М.В.	д.х.н.
Шелковников В. В.	д.х.н., зав. лаб.
Шульц Э. Э.	проф., д.х.н., зав. лаб.
Шундрин Л.А.	д.х.н., зав. лаб.
Яровая О.И.	д.х.н., в.н.с.

## Научно-исследовательские подразделения института

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

<p>1.2.4  <u>Лаборатория фотокатализа</u>          (№47-ЛФ)          с 01.03.2021  <u>Лаборатория</u>  <u>фотоактивируемых</u>  <u>процессов</u>          (№47-ЛФП)</p>	<p>Зав. лабораторией – к.х.н.  <b>Алексей Юрьевич Воробьев</b>          тел. 8(383)330-93-86, внутр. тел. 3-30          e-mail: <a href="mailto:vor@nioch.nsc.ru">vor@nioch.nsc.ru</a></p>
<p>1.2.5  <u>Центр спектральных</u>  <u>исследований</u>          (№30-ЦСИ)</p>	<p>Руководитель центра – к.ф.-м.н.  <b>Дмитрий Николаевич Половяненко</b>          тел. 8(383) 330-96-61, внутр. тел. 3-29          e-mail: <a href="mailto:dpolo@nioch.nsc.ru">dpolo@nioch.nsc.ru</a></p>
<p>1.3  <u>Лаборатория галоидных</u>  <u>соединений</u>          (№3-ЛГС)</p>	<p>Зав. лабораторией – д.х.н.  <b>Татьяна Владимировна Меженкова</b>          тел. (383) 330-69-43, внутр. тел. 2-90          e-mail: <a href="mailto:mtv@nioch.nsc.ru">mtv@nioch.nsc.ru</a></p>
<p>1.4  <u>Лаборатория изучения</u>  <u>нуклеофильных и ион-</u>  <u>радикальных реакций</u>          (№6-ЛИНИРР)</p>	<p>Зав. лабораторией – к.х.н.  <b>Лариса Владимировна Политанская</b>          тел. (383) 330-68-59, внутр. тел. 4-09          e-mail: <a href="mailto:plv@nioch.nsc.ru">plv@nioch.nsc.ru</a></p>
<p>1.5  <u>Лаборатория</u>  <u>гетероциклических</u>  <u>соединений</u>          (№7-ЛГЦС)</p>	<p>Зав. лабораторией – д.х.н.  <b>Андрей Викторович Зибарев</b>          тел. (383) 330-96-64, внутр. тел. 3-61, 3-95          e-mail: <a href="mailto:zibarev@nioch.nsc.ru">zibarev@nioch.nsc.ru</a></p>
<p>1.6  <u>Лаборатория азотистых</u>  <u>соединений</u>          (№9-ЛАС)</p>	<p>Зав. лабораторией – к.х.н., доцент  <b>Игорь Анатольевич Кирилюк</b>          тел. 8(383) 330-73-87, внутр. тел. 2-74          e-mail: <a href="mailto:kirilyuk@nioch.nsc.ru">kirilyuk@nioch.nsc.ru</a></p>
<p>1.7  <u>Группа изучения</u>  <u>тримильных радикалов</u>          (№11-ГИТР)</p>	<p>Руководитель группы – к.х.н., доцент  <b>Виктор Михайлович Тормышев</b>          тел. 8 (383) 330-49-81, внутр. тел. 3-00          e-mail: <a href="mailto:torm@nioch.nsc.ru">torm@nioch.nsc.ru</a></p>
<p>1.8  <u>Лаборатория микроанализа</u>          (№9-ЛМА)</p>	<p>Зав. лабораторией – к.х.н.  <b>Вера Дмитриевна Тихова</b>          тел. 8(383) 330-65-54, внутр. тел. 3-33, 2-39          e-mail: <a href="mailto:tikhova@nioch.nsc.ru">tikhova@nioch.nsc.ru</a></p>
<p>1.9  <u>Лаборатория экологических</u>  <u>исследований и</u>  <u>хроматографического</u>  <u>анализа</u>          (№17-ЛЭИИХА)</p>	<p>Зав. лабораторией – к.х.н.  <b>Сергей Владимирович Морозов</b>          тел.: (383) 330-66-62, внутр. тел.: 3-26          email: <a href="mailto:moroz@nioch.nsc.ru">moroz@nioch.nsc.ru</a></p>
<p>1.10  <u>Лаборатория</u>  <u>терпеновых соединений</u>          (№31-ЛТС)</p>	<p>Зав. лабораторией - д.х.н., профессор  <b>Алексей Васильевич Ткачев</b>          тел. (383) 330-88-52, внутр. тел. 2-17          e-mail: <a href="mailto:atkachev@nioch.nsc.ru">atkachev@nioch.nsc.ru</a></p>

<p>1.11  <a href="#">Лаборатория органических  светочувствительных  материалов</a>  (№35-ЛОСМ)</p>	<p>Зав. лабораторией - д.х.н.  <b>Владимир Владимирович Шелковников</b>  тел. (383) 330-89-96, внутр. тел. 2-93  e-mail: <a href="mailto:vsh@nioch.nsc.ru">vsh@nioch.nsc.ru</a></p>
<p>1.12  <a href="#">Лаборатория органической  электроники</a>  (№45-ЛОЭ)</p>	<p>Зав. лабораторией – к.х.н.  <b>Максим Сергеевич Казанцев</b>  внутр. тел. 4-11  e-mail: <a href="mailto:kazancev@nioch.nsc.ru">kazancev@nioch.nsc.ru</a></p>
<p>1.13  <a href="#">Группа перспективных  технологий и материалов  инжинирингового центра</a>  (№49-ГПТМ)</p>	<p>Руководитель группы  <b>Заикин Павел Анатольевич</b>  тел. (383) 330-56-03, внутр. тел. 2-69  e-mail: <a href="mailto:zaikin@nioch.nsc.ru">zaikin@nioch.nsc.ru</a></p>

## Инжиниринговый центр (ИЦ) НИОХ СО РАН

Развитие производства малотоннажной химии на базе Инжинирингового центра НИОХ СО РАН в настоящее время находится в русле современных тенденций выпуска широкой линейки высоко востребованных коммерческих продуктов, обладающих высоким потенциалом практического применения.

В целях повышения эффективности работы проведена реорганизация Опытного химического производства в Инжиниринговый центр НИОХ СО РАН.

В 2021 году на базе ОХП осуществлялся выпуск и успешная реализация следующих основных видов продукции: стимулятор роста растений «Новосил», различные продукты переработки экстрактов древесной зелени пихты сибирской, стабилизаторы полимерных материалов СО-3, 4-оксо-ТЕМПО, консервант для биопротезов диглицидиловый эфир этиленгликоля, экстрагент для драгоценных металлов диоктилсульфид, а также ряд химических реактивов по заказам компании Ascos.



Несмотря на то, что данные продукты на протяжении последних лет стали традиционными, активно ведется работа по расширению географии их поставок.

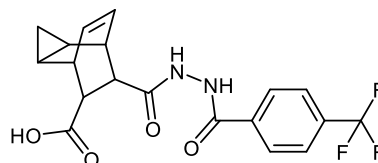
С целью расширения направлений работы Инжинирингового центра активизированы контакты с научно-исследовательскими институтами новосибирского Академгородка и малыми инновационными предприятиями Сибирского региона. Подобная кооперация реализовалась в выполнении ряда договоров НИР с ИНХ СО РАН, ИК СО РАН по разработке методов синтеза и наработке опытных образцов сложных органических продуктов, а также масштабированию и наработке опытных партий фармацевтических интермедиатов для перспективных инновационных препаратов.



Другим не менее важным направлением в деятельности Инжинирингового центра в 2021 году стало активное производство БАДа «Бетоксовит», представляющего собой универсальный гепатопротектор, антиоксидант и корректор токсических эффектов химиотерапевтических средств. В качестве действующего вещества нами

использована бетулоновая кислота, опытно-промышленная технология получения которой стала одним из ключевых результатов деятельности ОХП в прошлые годы

В 2022 году запланировано начало работ по созданию комплекса чистых помещений, сертифицированных по стандартам надлежащей производственной практики (GMP), что позволит реализовать процесс получения противоопухолевого лекарственного препарата представляющего собой 7-[N'-(4-трифторметилбензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]нон-8-ен-6-карбоновой кислоты (NIOCH-14) на площадке НИОХ СО РАН.



Начальник ИЦ: Заикин Павел Анатольевич

тел. (383) 30-73-93, внутр. тел. 3-89, e-mail: chemprod@nioch.nsc.ru

## Основные направления научной деятельности Института

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

Приказом Минобрнауки России от 13 января 2021 г. N9 дополнены виды работ, выполняемых Институтом:

п. 21.14. Обеспечение функционирования науки, техники и производства как единой системы;

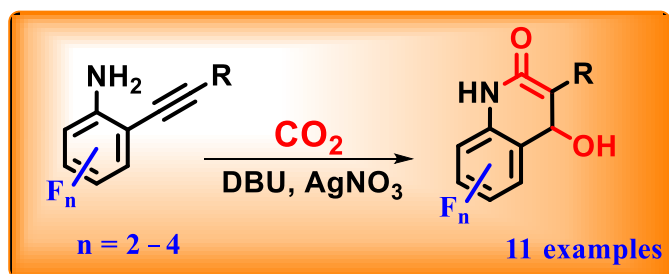
п. 21.15. Организационно-техническое обеспечение научной и/или научно-технической деятельности

# ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНОЙ РАБОТЫ ИНСТИТУТА В 2021 ГОДУ

## Синтез полифторированных гетероциклов на основе циклизации с диоксидом углерода

Новосибирский институт органической химии  
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН  
Tsinghua University, Beijing, China

Фиксация углекислого газа в органические соединения с высокой добавленной стоимостью является трендом современной синтетической химии, поскольку  $\text{CO}_2$  – это экологически чистый, дешевый и возобновляемый источник углерода. Коллективом сотрудников НИОХ СО РАН совместно с коллегами из Пекинского университета разработан и осуществлен синтез 4-гидроксихинолин-2(1H)-онов – продуктов включения молекулы  $\text{CO}_2$  в гетероцикл. Впервые была продемонстрирована возможность получения полифторированных хинолоновых производных путем прямого взаимодействия *орто*-алкиниланилинов с диоксидом углерода в присутствии серебряного катализатора и основания.



При поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-53-53003 ГФЕН\_А)

**Авторы:** Руководитель работ от НИОХ СО РАН – к.х.н. Политанская Л.В., исполнитель от НИОХ СО РАН: к.х.н. Трошкова Н.М.

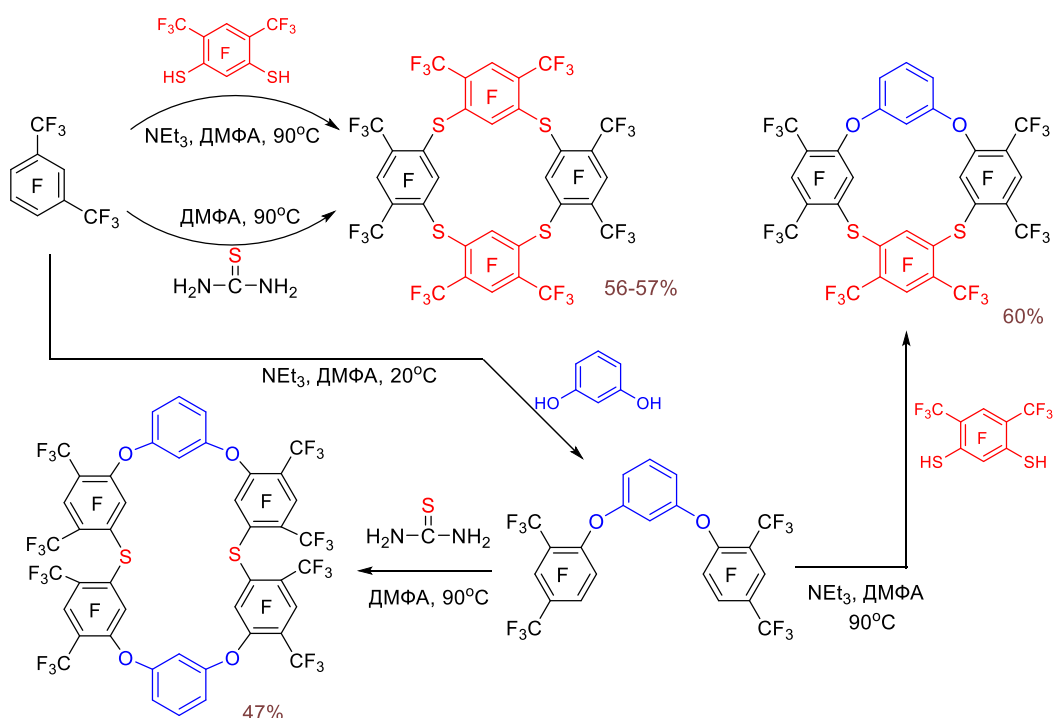
**Публикации:** L. Politanskaya, E. Tretyakov, C. Xi. Synthesis of polyfluorinated 4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones based on the cyclization of 2-alkynylanilines with carbon dioxide. *J. Fluorine Chem.* 242 (2021) doi:10.1016/j.jfluchem.2020.109720.

## Синтез полифторированных тиа- и оксатиакаликсаренов на основе перфтор-мета-ксилола

Новосибирский институт органической химии  
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Тиакаликсарены широко используются в супрамолекулярной химии для разработки молекулярных рецепторов, образующих комплексы типа

«гость-хозяин», благодаря их уникальной способности к комплексообразованию с катионами различных металлов. На основе тиакаликсаренов создаются катализаторы, сенсоры, молекулярные магнетики, люминесцентные материалы и т.д. Сотрудниками НИОХ СО РАН синтезирован ряд неизвестных ранее полифторированных тиа- и оксатиакаликсаренов. Показано, что перфтор-*мета*-ксилол и 2,5-дифтор-4,6-бис(трифторметил)бензол-1,3-дитиол являются удобными строительными блоками для синтеза перфторированного тетратиакаликс[4]арена, а последовательное взаимодействие перфтор-*мета*-ксилола с резорцином, а затем с 2,5-дифтор-4,6-бис(трифторметил)бензол-1,3-дитиолом или тиомочевиной приводит к образованию полифторированных оксатиакаликсаренов, содержащих 4-6 ароматических ядер в макроцикле.



**Авторы:** к.х.н. Ковтонюк В.Н., д.х.н. Гатиллов Ю.В., к.х.н. Никульшин П.В., к.х.н. Бредихин Р.А.

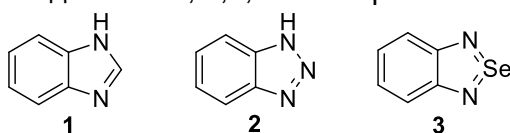
**Публикации:** V.N. Kovtonyuk, Yu.V. Gatilov, P.V. Nikul'shin, R.A. Bredikhin  
 Synthesis of Polyfluorinated Thia- and Oxathiacalixarenes Based on Perfluoro-*m*-xylene

Molecules 2021, 26(3), 526 doi:10.3390/molecules26030526

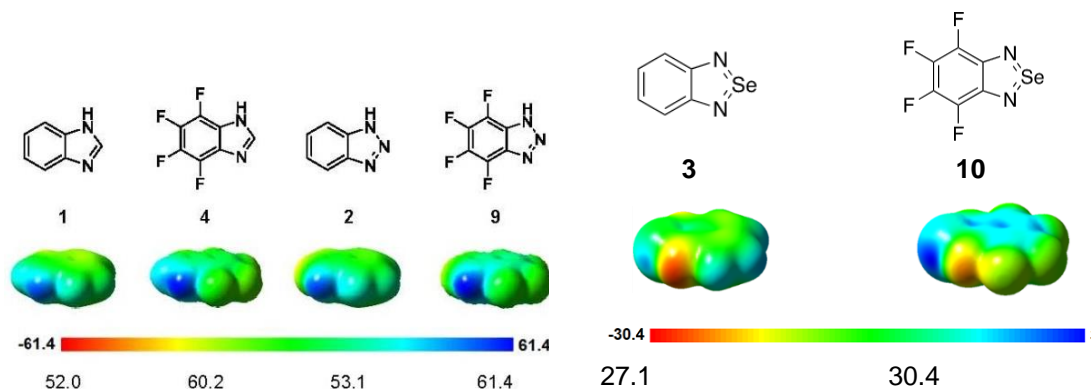
## Гетероциклические сенсоры анионов

Новосибирский институт органической химии  
им Н.Н. Ворожцова НИОХ СО РАН  
Национальный исследовательский университет – Томский  
государственный университет  
Университет г. Тарту, Эстония

В продолжение систематических исследований сенсоров анионов на основе вторичных связывающих взаимодействий – водородной и халькогеновой связей, экспериментальными и теоретическими методами количественно изучено влияние фторирования карбоцикла на кислотно-основные свойства родственных 6-5 бициклических соединений: 1,3-бензодиазола **1**, 1,2,3-бензотриазола **2** и 2,1,3-бензоселенадиазола **3**.



Показано, что полифторирование увеличивает бренstedовскую кислотность **1** и **2** и льюисовскую кислотность **3**, охарактеризованную, в частности, максимальными положительными значениями молекулярного электростатического потенциала  $V_{S,max}$  в их  $\sigma$ -дырах:



Повышенная бренstedовская кислотность соединений **4** и **9** обеспечивает связывание физиологически-значимых жестких анионов  $Cl^-$  и  $F^-$  посредством водородных связей. Повышенная льюисовская кислотность соединения **10**, однако, недостаточна для связывания  $Cl^-$  и  $F^-$  посредством халькогеновой связи, но может работать в случае мягких анионов. В дальнейшем перспективны гибридные сенсоры селенадиазол-триазольного и селенадиазол-триазольного типа.

**Авторы:** Руководитель работ от НИОХ СО РАН – д.х.н. А. В. Зибарев. Исполнители работ от НИОХ СО РАН: к.х.н. Н. А. Семенов, к.х.н. Е. А. Чуланова, Г. Е. Сальников, к.х.н. Д. О. Прима.

**Публикации:** E. Parman, M. Lõkov, R. Järviste, S. Tshepelevitsh, N. A. Semenov, E. A. Chulanova, G. E. Salnikov, D. O. Prima, Yu. G. Slizhov, I. Leito, A. V. Zibarev, Acid-base and anion binding properties of tetrafluorinated 1,3-

## Спиновые метки и зонды для биофизических исследований внутри клетки и *in vivo*

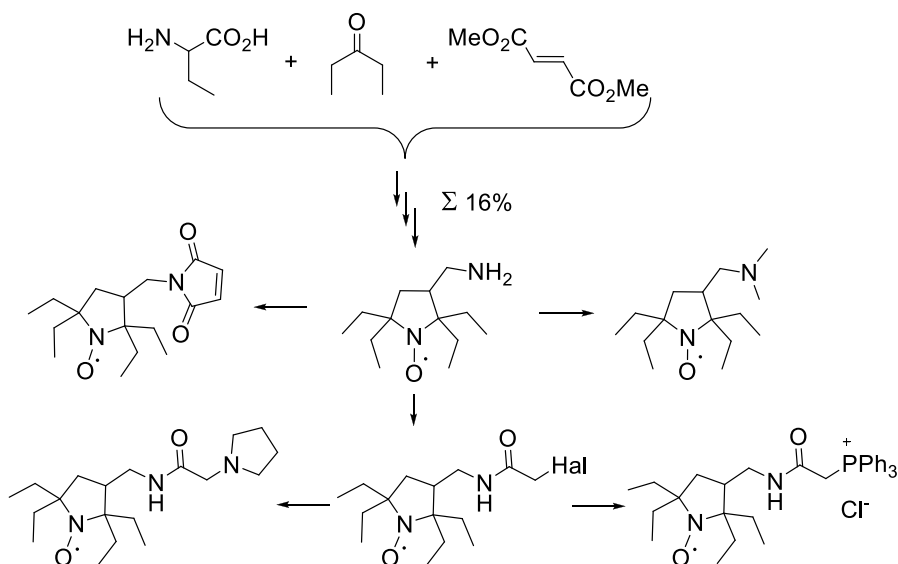
Новосибирский институт органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

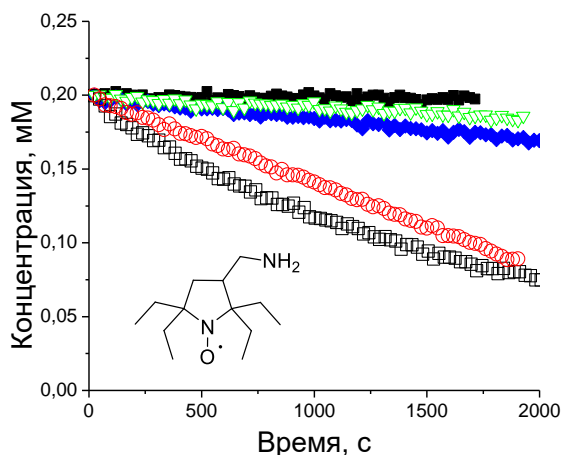
Новосибирский государственный университет

Институт химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского СО РАН

Институт цитологии и генетики СО РАН

Разработаны удобные способы получения функциональных производных 2,2,5,5-тетраэтилпирролидин-1-оксидов, в том числе спиновых меток, способных присоединяться по amino- и тиольным группам, и спиновых зондов, накапливающихся внутри живых клеток. Установлено, что полученные радикалы отличаются очень высокой устойчивостью к действию аскорбиновой кислоты, но могут гибнуть в гомогенатах органов, богатых ферментативными системами, активно перерабатывающими ксенобиотики. Радикалы предназначены для исследования структуры белковых комплексов внутри живых клеток методами импульсного ЭПР и биофизических исследований *in vivo*.





Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ 18-53-76003 ЭРА\_а (в рамках проекта ERA.Net RUS+ ST2017-382: NanoHyperRadicals) и гранта Минобрнауки России 14.W03.31.0034

Кинетика гибели радикала в крови (■) и гомогенатах сердца (▼), головного мозга (◆), печени (○) и почек (□).

**Авторы:** Руководитель работ – к.х.н. Кирилюк И.А. (НИОХ СО РАН), исполнители: к.х.н. Добрынин С.А. (НИОХ СО РАН), студ. Усатов М.С. (НГУ, НИОХ СО РАН), к.х.н. Журко И.Ф. (НИОХ СО РАН), к.х.н. Морозов Д.А. (НИОХ СО РАН), к.х.н. Полиенко Ю.Ф. (НИОХ СО РАН), Глазачев Ю.И. (ИХКиГ СО РАН), к.ф.-м.н. Пархоменко Д.А. (НИОХ СО РАН), к.б.н. Тюменцев М.А. (ИЦИГ СО РАН), д.х.н. Гатилов Ю.В. (НИОХ СО РАН), к.х.н. Черняк Е.И. (НИОХ СО РАН), д.ф.-м.н. Багрянская Е.Г. (НИОХ СО РАН)

**Публикации:** S.A. Dobrynin, M.S. Usatov, I.F. Zhurko, D.A. Morozov, Yu.F. Polienko, Yu.I. Glazachev, D.A. Parkhomenko, M.A. Tyumentsev, Yu.V. Gatilov, E.I. Chernyak, E.G. Bagryanskaya, I.A. Kirilyuk. A Simple Method of Synthesis of 3-Carboxy-2,2,5,5-Tetraethylpyrrolidine-1-oxyl and Preparation of Reduction-Resistant Spin Labels and Probes of Pyrrolidine Series. *Molecules* 2021, 26(19), 5761 doi:10.3390/molecules26195761

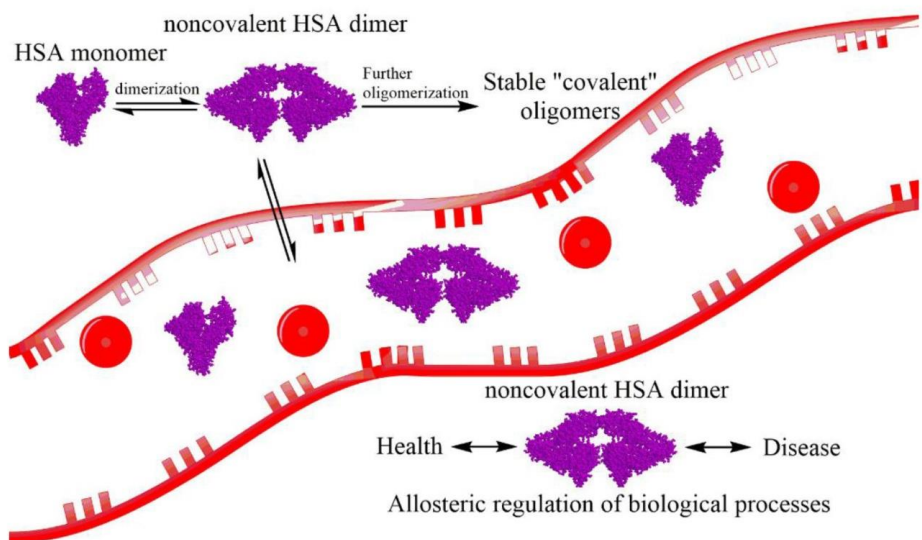
## Обратимая димеризация человеческого сывороточного альбумина

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН  
Новосибирский государственный университет  
Новосибирский институт органической химии  
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН  
Международный томографический центр СО РАН  
Отделение химии и биохимии, Университет Алабамы, Тускалуса*

В физиологическом интервале концентраций HSA с использованием спектроскопии DEER проведены детектирование и описание структурных особенностей нековалентных димеров альбумина. Мономерная форма HSA, выделенная методом SDS-PAGE, переводилась в спинмеченые производные в реакциях с парамагнитными реагентами на основе MTSL и OX063. Эксперименты, основанные на "разбавлении" полученных спинмеченых образцов немеченой мономерной формой альбумина, убедительно доказал наличие динамического равновесия с участием мономерных и димерных форм. Обратимая природа процесса димеризации подтверждена также рядом альтернативных методов, включая CD, динамическое рассеивание света и гель-проникающую хроматографию. Методом CD показано сохранение димерами  $\alpha$ -спиральной организации структуры - ключевого элемента в строении альбумина. Зафиксированное методом DEER распределение межспиновых расстояний указывает на упорядоченный характер строения нековалентных димеров. Примечательно, что среднее расстояние, измеренное при использовании MTSL-метки незначительно отличается от результата, полученного для метки с остовом OX063: 1.9 нм и 2.1 нм, соответственно. Выявленное различие хорошо согласуется с известными характеристиками указанных меток, а именно, с меньшим размером собственно метки и меньшей длиной линкера в случае MTSL.

**Авторы:** руководитель работ от НИОХ СО РАН – д.ф.-м.н., проф. Багрянская Е.Г., ответственный исполнитель – к.х.н., доц. Тормышев В.М

**Публикация:** A. Chubarov, A. Spitsyna, O. Krumkacheva, D. Mitin, D. Suvorov, V. Tormyshev, M. Fedin, M.K. Bowman, E. Bagryanskaya // *Molecules*, 2021, 26, 108. <https://doi.org/10.3390/molecules26010108>

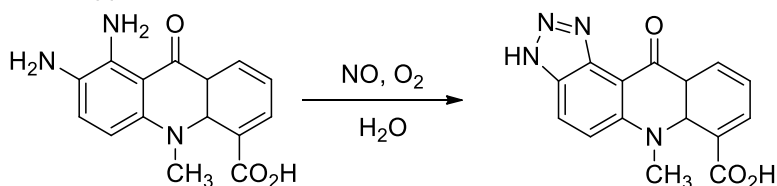


**Рисунок:** Структура человеческого сывороточного альбумина (HSA) и схематическое представление хода самоагрегации молекул альбумина, приводящей к образованию димеров. Образование нековалентных димеров влияет на распределение HSA в организме и, вероятно, отвечает за проявление аллостерических эффектов и регулирование физиологических процессов

### Дизайн и синтез новой флуоресцентной ловушки на основе 9-акридона для оксида азота (II).

*Новосибирский институт органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова  
Новосибирский государственный университет*

Сотрудниками ЛФП НИОХ СО РАН было получено соединение, сочетающее в себе остов 9-акридона и 1,2-диаминный фрагмент, которое способно к улавливанию оксида азота (II). При реакции с NO происходит существенно увеличение интенсивности флуоресценции ловушки за счет образования триазольного производного. На примере клеточной линии Jurkat показано, что новая ловушка способна проникать в живые клетки и улавливать оксид азота в них.



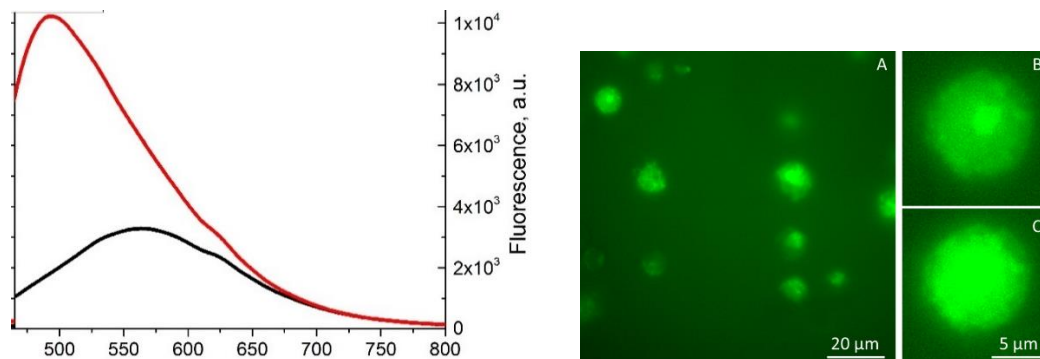


Рис.1. Изменение спектра флуоресценции ловушки при реакции с NO. Флуоресценция ловушки в живых клетках Jurkat (A); Локализация ловушки в единичной клетке (B); Увеличение флуоресценции клетки при добавлении NO.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-15-00049) и программы новых лабораторий Минобрнауки России (проект FWUE-2019-0005)

Авторы: руководители - к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич (НИОХ СО РАН); к.ф.-м.н. Москаленский Александр Ефимович (НГУ). Исполнители: Панфилов Михаил Александрович (НИОХ СО РАН), Чернова Дарья Николаевна, к.х.н. Халфина Ирина Александровна (НГУ).

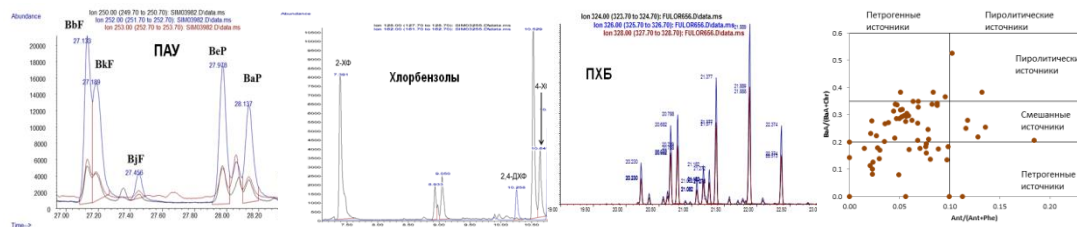
Публикация: M. Panfilov, D. Chernova, I. Khalfina, A. Moskalensky, A. Vorob'ev Design and Synthesis of New Acridone-Based Nitric Oxide Fluorescent Probe Molecules 2021, 26(14), 4340 doi:10.3390/molecules26144340

## **Химическая дактилоскопия загрязнения территорий промышленных объектов, экологических аварий и объектов накопленного экологического вреда**

*Новосибирский институт органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН*

Проведено дактилоскопическое исследование почв загрязненных территорий промышленных объектов, экологических аварий и объектов накопленного экологического вреда методом ГХ/МС в Иркутской области (г. Усолье-Сибирское), Новосибирской области (Горловское антрацитовое месторождение, малые реки г. Новосибирска) и Красноярском крае (г. Норильск). В качестве загрязняющих веществ анализировались полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), полихлорированные бифенилы (ПХБ) и хлорфенолы. Для диагностической дактилоскопии использовались следующие инструменты: многовекторное хроматографическое профилирование (снятие "отпечатков пальцев"), диагностические соотношения характерных соединений, маркеры

происхождения, реликтовые биомаркеры и методы статистического анализа.



Охарактеризованы и дифференцированы источники загрязнения антропогенного (пирогенного, петрогенного), синтетического и природного происхождения.

Предложенный подход позволяет идентифицировать вещества, объекты, процессы, источники загрязнения, маркеры объектов, процессов и происхождения загрязняющих веществ на территориях, подвергшихся техногенным воздействиям.

Разработанный алгоритм эффективно использован для решения фундаментальных и прикладных задач экологической химии, геохимии, охраны окружающей среды, экологической экспертизы источников загрязнения и разработки природоохранных технологий.

При поддержке Минобрнауки (ГЗ АААА-А21-121011490018-2), Российского научного фонда (грант 18-19-00165) и Президиума СО РАН.

**Авторы:** Руководитель работ от НИОХ СО РАН к.х.н. Морозов С.В. Исполнители от НИОХ СО РАН: к.х.н. Черняк Е.И., к.х.н. Ткачева Н.И., Пчельникова Т.Г., Лопатков А.Ю.

**Публикации:** Fedyeva O.N., Morozov S.V., Vostrikov A.A. Supercritical water oxidation of chlorinated waste from pulp and paper mill. Chemosphere. 2021. Vol. 283. 131239. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131239>.

Sokolov D.A., Morozov S.V., Abakumov E.V., Androkhonov V.A. Polycyclic aromatic hydrocarbons in soils of anthracite deposit dumps in Siberia Eurasian Soil Science. 2021. Vol. 54. No. 6. P. 875-887. <https://doi.org/10.1134/S1064229321060120>.

Соколов Д.А., Усольцев Н.В., Госсен И.Н., Морозов С.В. Мониторинг пылевых выпадений в зоне влияния технологической автодороги Горловского антрацитового разреза (Новосибирская область). Почвы и окружающая среда. 2021. Т. 39. №. 1. е133. <https://doi.org/10.31251/pos.v4i1.133>.

# Влияние вращательного движения нитроксилов на динамическую поляризацию ядра Оверхаузера: систематическое исследование в сильных магнитных полях

Новосибирский институт органической химии

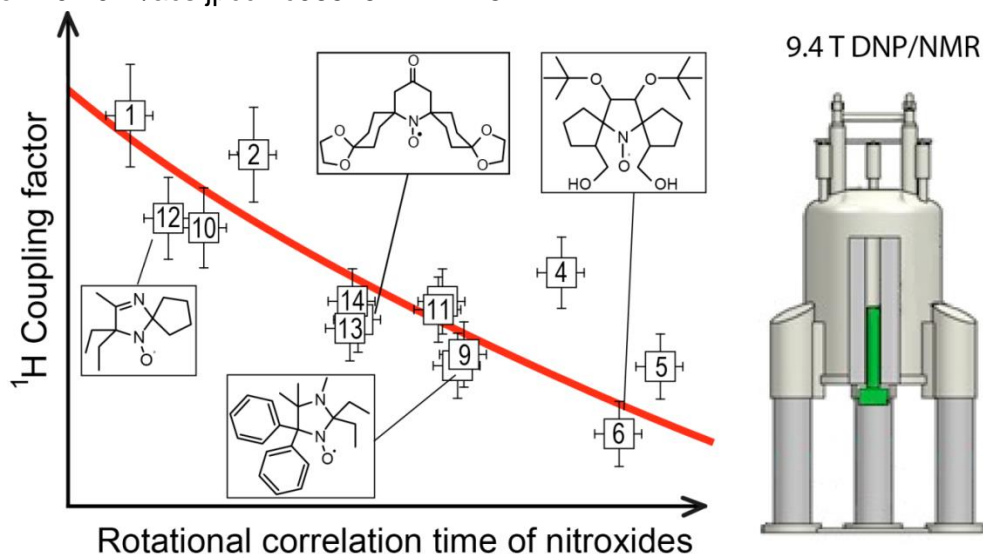
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Работа выполнена в сотрудничестве с университетом Гёте,

Франкфурт на Майне, Германия

Для формирования динамической ядерной поляризации в жидкости в качестве поляризующего агента чаще всего используется стабильный нитроксильный радикал ТЕМПОЛ. Для достижения высоких коэффициентов ДПЯ в высоких магнитных полях (9,4 Тл) необходима быстрая динамика между нитроксильным радикалом и молекулами растворителя во временном диапазоне от пикосекунд до субпикосекунд. Такие движения были теоретически предсказаны с применением метода молекулярной динамики и объяснены быстрыми внутренними движениями сферы переходного комплекса радикал-растворитель. Нами систематически изучена серия нитроксильных радикалов с различными заместителями вокруг электронного спина, для количественной оценки вклада вращательной динамики радикала в эту внутрисферную динамику. Эксперименты по ДПЯ проводились в магнитном поле 9,4 Тл, ЭПР спектры в котором обладает высокой чувствительностью к вкладу вращательного движения в пикосекундном временном диапазоне. Показано, что основным параметром, влияющим на величину ДПЯ, является время корреляции вращения радикала.

A.A. Kuzhelev, D. Dai, V. Denysenkov, I.A. Kirilyuk, E.G. Bagryanskaya, T. F. Prisner *The Journal of Physical Chemistry C*, 2021, 125, 46, 25651–25659  
doi: 10.1021/acs.jpcc.1c06979 IF=4.125



**Исследование структуры комплексов человеческих рибосом с мРНК, образующихся в процессах трансляции (элонгации, терминации), методом импульсной ЭПР спектроскопии.**

*Новосибирский институт органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН*

*Работа выполнена с участием сотрудников ИХБФМ и МТЦ СО РАН.*

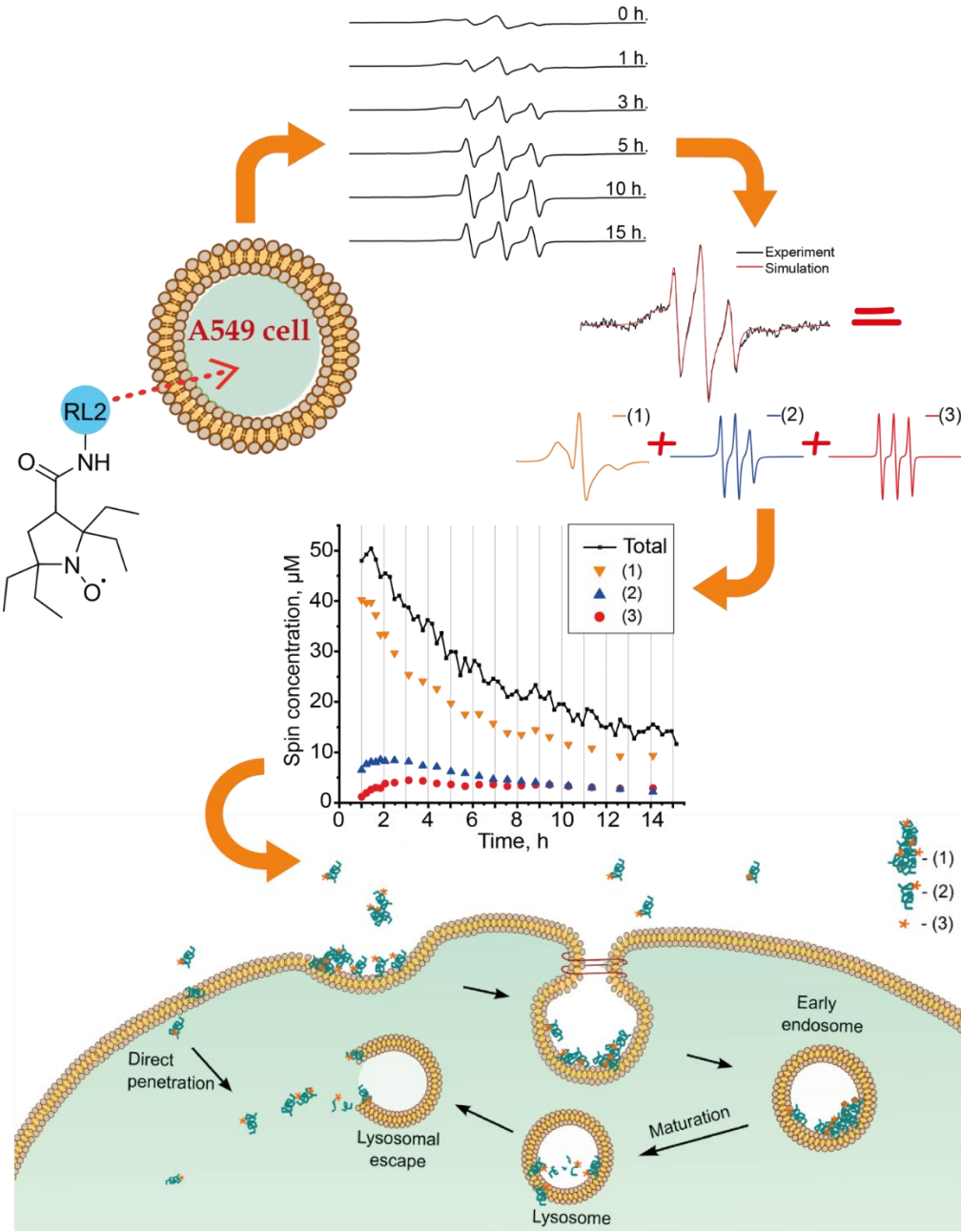
Методом импульсной ЭПР спектроскопии были исследованы структуры комплексов мРНК с человеческими рибосомами, образующимися в процессах трансляции, в частности процессах элонгации и терминации. Для этого были использованы спин-меченные нитроксильными радикалами ковалентно-связанные с концевыми нуклеотидными основаниями 11-мерные аналоги мРНК, локализованные в области сайта декодирования рибосомы 80S человека. Внутримолекулярные спин-спиновые расстояния измеряли с помощью спектроскопии DEER/PELDOR в модельных комплексах, имитирующих различные состояния рибосомы 80S во время элонгации и терминации трансляции. Измерения показали, что во все изученные комплексы мРНК имеют две альтернативные конформации, соотношение между которыми отличается в посттранслокационных, пре-транслокационных и терминационных комплексах. Мы обнаружили, что присутствие молекулы тРНК в сайте рибосомы А снижает относительную долю более протяженной конформации мРНК, тогда как связывание eRF1 (отдельно или в комплексе с eRF3) приводит к противоположному эффекту. В терминационных комплексах соотношение конформаций мРНК практически одинаково, что свидетельствует о том, что часть мРНК, связанная в канале рибосомы, не претерпевает значительных структурных изменений в процессе завершения трансляции. Наши результаты способствуют пониманию молекулярной динамики мРНК в рибосомном канале млекопитающих во время трансляции.

*K.N. Bulygin, I.O. Timofeev, A.A. Malygin, D.M. Graifer, M.I. Meschaninova, A.G. Venyaminova, O.A. Krumkacheva, M.V. Fedin, L.Yu. Frolova, G.G. Karpova, E.G. Bagryanskaya Computational and Structural Biotechnology Journal, 2021, V. 19, Pp 4702-4710 doi: 10.1016/j.csbj.2021.08.024 IF=7.27.*

**Механизм проникновения пептида RL2 в клетки рака легких человека: мониторинг с помощью электронного парамагнитного резонанса и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии**

RL2 – рекомбинантный аналог фрагмента человеческого к-казеина, способный проникать в человеческие клетки, индуцируя апоптоз раковых

клеток, без проявления цитотоксической активности в нормальных клетках. Нами был исследован механизм проникновения RL2 в клетки рака легких человека A549 методами ЭПР и конфокальной микроскопии. В спектрах ЭПР клеток A549, инкубированных со спин-меченным RL2 высокостабильной спиновой меткой на основе 3-карбокси-2,2,5,5-тетраэтилпирролидин-1-оксильного радикала (sRL2), было обнаружено наличие трех спектральных компонент, которые относятся к трем формам sRL2: локализованному на мембране клеток или эндосом; локализованному в клеточной среде и спин-меченным коротким пептидам, образовавшимся в результате белковой деградации sRL2.

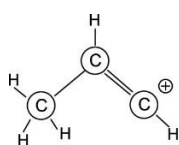


Спектроскопия ЭПР позволила проследить кинетику превращений между разными формами спин-меченного белка при минимальной спиновой концентрации 3-16 мкМ в клетках. В работе обсуждаются перспективы применения спин-меченных проникающих в клетки пептидов (CPP) в ЭПР томографии, в методе динамической ядерной поляризации, в МРТ, а также в качестве исследований неупорядоченных белков в клетках с помощью импульсной дипольной спектроскопии ЭПР.

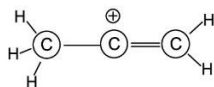
*Ovcherenko S. S. et al. Uptake of Cell-Penetrating Peptide RL2 by Human Lung Cancer Cells: Monitoring by Electron Paramagnetic Resonance and Confocal Laser Scanning Microscopy //Molecules. – 2021. – Т. 26. – №. 18. – С. 5442.*

### Ненасыщенные карбокатионы винильного типа, аллильные $C_3H_5^+$ и изобутиленовый $C_4H_7^+$ , в их твердых солях

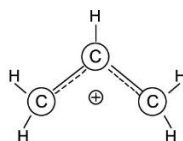
*Новосибирский институт органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН*



I

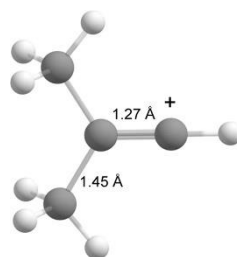


II



III

Аллильные карбокатионы



Изобутиленовый  
карбокатион

Винильные карбокатионы получены в солях с карборановыми анионами  $CHB_{11}Cl_{11}^-$ .

Изучены три изомера аллильных катионов. Два из них: угловой (I) и линейный (II) охарактеризованы рентгеноструктурно, а третий (III), образующийся только в аморфной фазе, ИК спектроскопически. Частота валентного колебания несущей «+» заряд  $C=C^+$  связи понижена на  $162\text{ см}^{-1}$  в I, или  $76\text{ см}^{-1}$  в II, по сравнению с нейтральным пропеном. Этот результат отрицает предсказания квантовохимических расчетов, что появление «+» заряда на  $C=C$  связи должно привести к возрастанию частоты ее валентного колебания на  $200\text{ см}^{-1}$  в I или  $210\text{ см}^{-1}$  в II. В изомере III, как следует из ИК спектров, обе  $CC$  связи полуторные. Изомеры I и II имеют равномерное чисто ионное взаимодействие с анионами кристаллической решетки, передавая им часть положительного заряда, что способствует их стабилизации. Катион II дополнительно стабилизируется слабым свехсопряжением. Стабилизация изомера III в

аморфной фазе происходит благодаря ионному спариванию с анионом и сильному эффекту внутримолекулярного сверхсопряжения [1].

Изобутиленовый карбокатион  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}^+$  в аморфных и кристаллических фазах имеет различное строение. В кристаллической фазе взаимодействие катиона с анионами окружения чисто ионное и только одно расстояние между атомом С группы  $=\text{CH}$  катиона и атомом хлора аниона укорочено, что указывает на повышенный «+» заряд на этой группе. В аморфной фазе асимметрия взаимодействия катиона с анионом возрастает, приводя к ионному спариванию. Это приводит к сильному сверхсопряжению между двумя  $\text{CH}_3$  группами и  $2p_z$  орбиталью центрального  $sp^2$  атома углерода ( $\nu_{\text{CH}}$  понижается на  $150 \text{ cm}^{-1}$ ). Этот эффект стабилизирует катион. Со временем аморфная фаза структурируется, сверхсопряжение ослабевает и полностью исчезает в кристаллической фазе одновременно с исчезновением ионного спаривания. Катион в кристаллической фазе стабилизируется частичным переносом заряда на анионы окружения, а величина «+» заряда на  $\text{C}=\text{C}$  связи достигает максимальных значений (частота валентного  $\text{C}=\text{C}$  понижается на  $\sim 160 \text{ cm}^{-1}$  относительно нейтрального изобутилена). Предсказание квантовохимических расчётов о том, что появление «+» заряда на  $\text{C}=\text{C}$  связи должно приводит к возрастанию частоты ее валентного колебания противоречит эксперименту [2].

[1] Stoyanov, E. S., Bagryanskaya I.Yu., Stoyanova I.V. Isomers of the Allyl Carbocation  $\text{C}_3\text{H}_5^+$  in Solid Salts: Infrared Spectra and Structures. ACS Omega 2021 6, 23691-23699. DOI: 10.1021/acsomega.1c01316

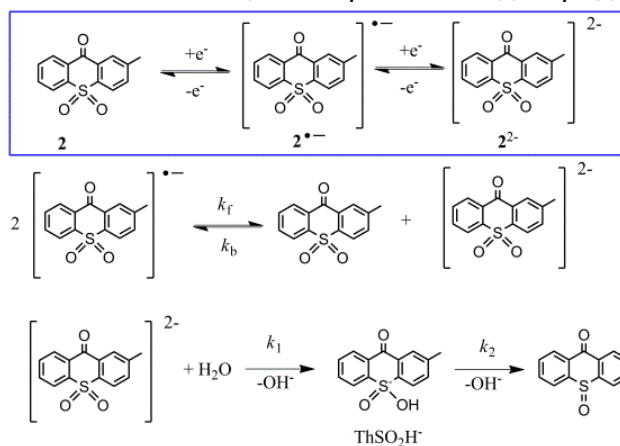
[2] Stoyanov, E. S., Bagryanskaya I.Yu., Stoyanova I.V. Unsaturated Vinyl-Type Carbocation  $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}]^+$  in Its Carborane Salts. ACS Omega 2021 6 (24), 15834-15843. DOI: 10.1021/acsomega.1c01297

## Спектроэлектрохимические исследования восстановления 2-метил-9Н-тиоксантен-9-она и его S,S-диоксида. Спектры электронного поглощения их молекулярных ионов.

*Новосибирский институт органической химии  
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН*

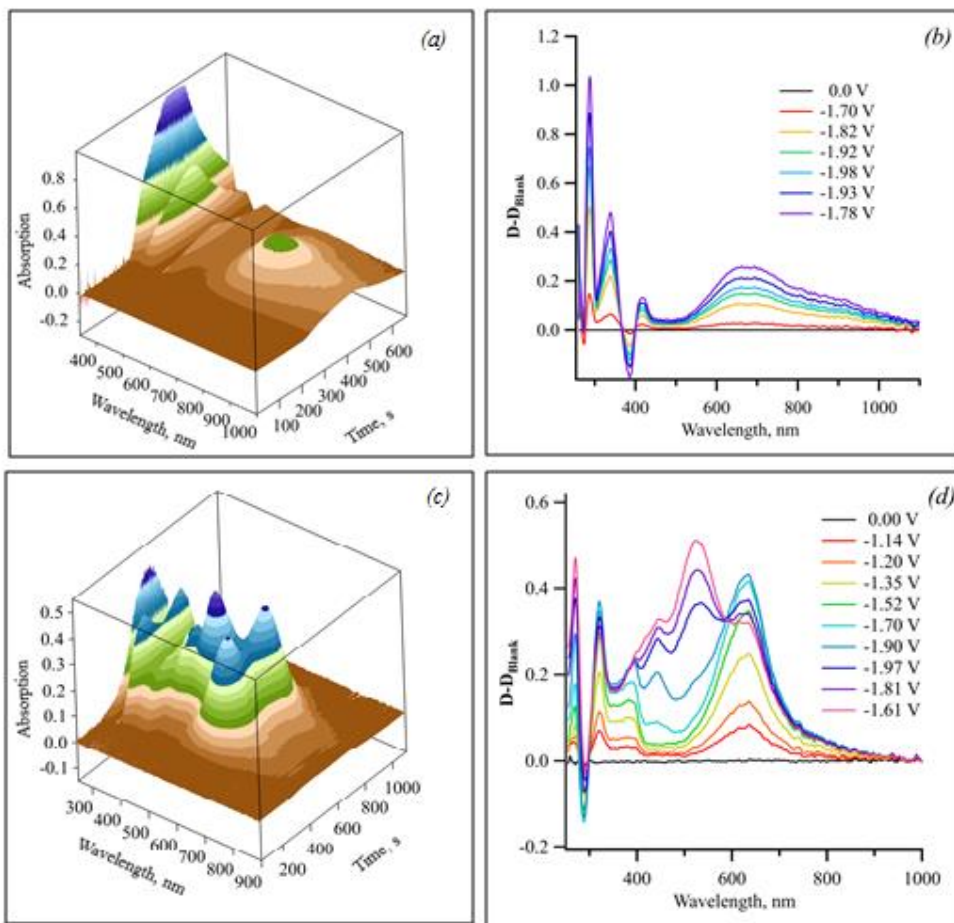
2-Метил-9Н-тиоксантен-9-он (**1**) и его S,S-диоксид (**2**) являются предшественниками пendants групп, которые определяют потенциалы восстановления и ширину запрещенной зоны электроактивных полиимидов, проявляющих электрохромное поведение и используемых в органической электронике. Электрохимическое восстановление **1** и **2** приводит к образованию соответствующих устойчивых анион-радикалов и дианиона (для S,S-диоксида). С помощью трехмерной спектроэлектрохимии было показано, что все анионы демонстрируют сильное оптическое поглощение в UV-VIS-NIR диапазонах длин волн.

Электронные спектры поглощения **1** и **2** и их отрицательных ионов были интерпретированы с помощью время зависимых DFT-расчетов. Согласно расчетам, наиболее интенсивные электронные переходы дианионов  $1^{2-}$  и  $2^{2-}$  в видимой области проявляют гипсохромный сдвиг по сравнению с переходами соответствующих анион-радикалов и имеют гораздо более высокие силы осцилляторов, что подтверждено экспериментально для **2**.



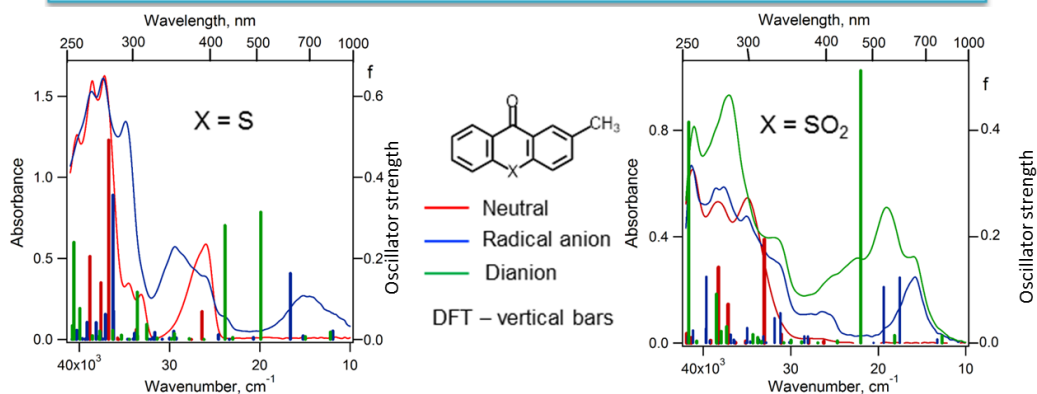
Предложена эмпирическая кинетическая модель, основанная на анализе полного заряда, прошедшего в процессе электролиза через спектроэлектрохимическую ячейку с сетчатым рабочим электродом, и включающая кинетику соответствующего механизма электрохимического восстановления.

Модель превосходно описывает зависимости оптической плотности от времени, наблюдаемые на трехмерных спектроэлектрохимических поверхностях для обоих соединений **1** и **2**. Сравнение измеренной растворной кинетики с электрохромным поведением тонких пленок амбиполярных электроактивных полиимидов с пendants группами на основе структур **1** и **2** позволило объяснить различия в электрохромном поведении полиимидов при высоких восстановительных потенциалах.

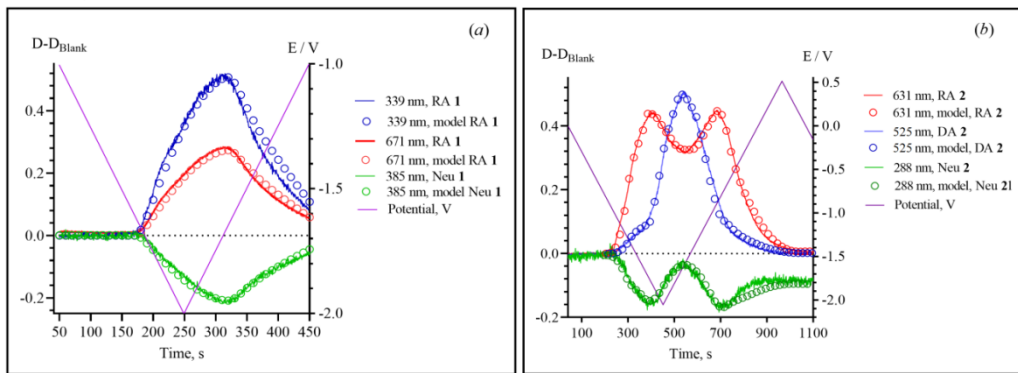


3D UV-VIS-NIR спектроэлектрохимические поверхности (слева) и соответствующие оптические профили (справа)

Electronic absorption spectra of Me-thioxanthenones and their molecular ions



Электронные спектры поглощения тиоксантен-9-онов, их молекулярных анионов и соответствующая DFT интерпретация



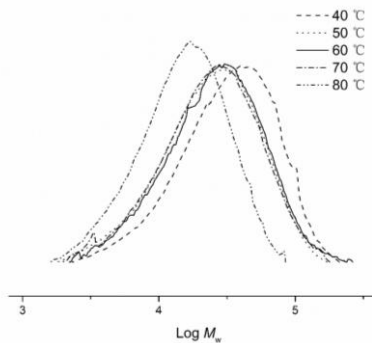
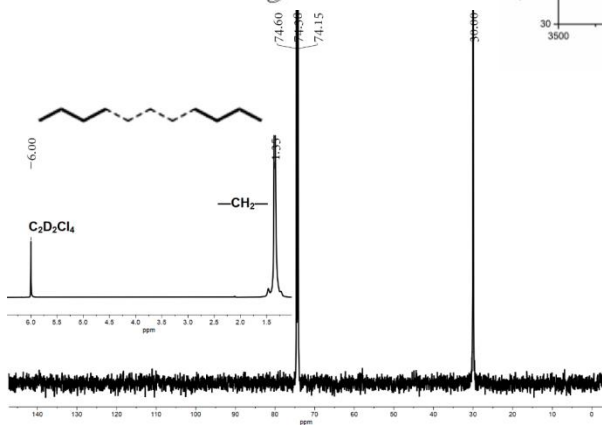
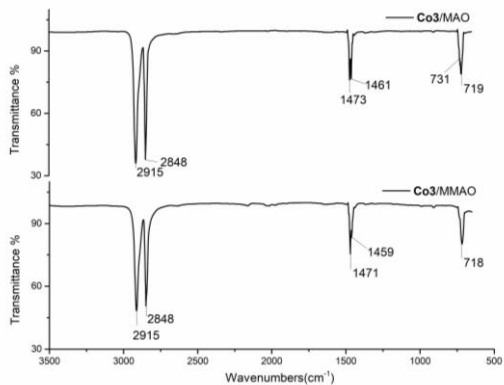
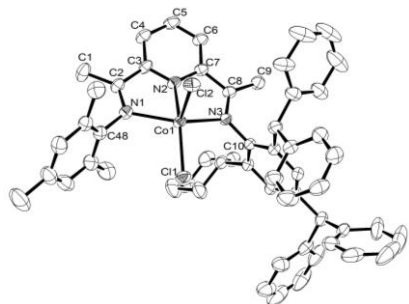
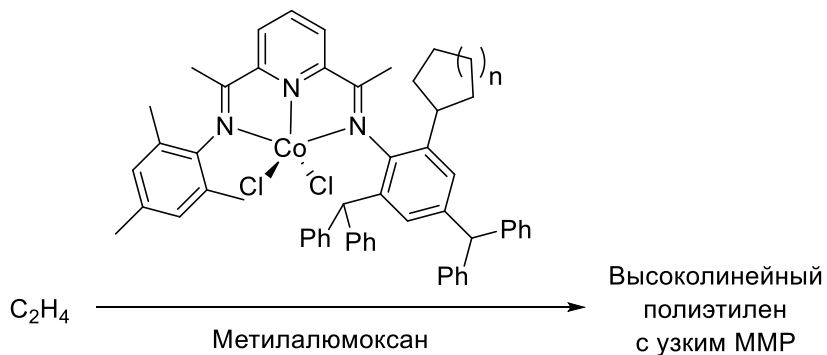
Временные профили спектроэлектрохимических поверхностей и их моделирования с учетом механизма электрохимического восстановления

Danila S. Odintsov, Inna K. Shundrina, Dmitry E. Gorbunov, Nina P. Gritsan, Jens Beckmann and Leonid A. Shundrin. Spectroelectrochemical study of the reduction of 2-methyl-9H-thioxanthene-9-one and its S,S-dioxide and electronic absorption spectra of their molecular ions // Physical Chemistry Chemical Physics.- 2021.- v.23, Advanced article, (IF=3.676, Q1) DOI: 10.1039/D1CP04464H

### Высокоактивная каталитическая система полимеризации этилена для получения высоколинейного полиэтилена с узким унимодальным молекулярно-массовым распределением

Коллективом сотрудников НИОХ СО РАН и Института химии АН КНР разработан дизайн и осуществлен синтез несимметричных бисиминопиридиновых комплексов дихлорида кобальта, содержащих циклоалкильный заместитель. Разработана высокоактивная каталитическая система полимеризации этилена на их основе, продуцирующая высоколинейный полиэтилен с узким унимодальным молекулярно-массовым распределением (при 60°C активность до  $10.3 \times 10^6$  г<sub>ПЭ</sub>/моль<sub>Co</sub>·ч; ММ = 22000-36000;  $M_w/M_n = 1.7-2.2$ ). Варьирование размера циклоалкильного заместителя позволяет управлять активностью каталитической системы, молекулярной массой и величиной молекулярно-массового распределения.

M. Han, I.I. Oleynik, M. Liu, Y. Ma, I.V. Oleynik, G.A. Solan, T. Liang, W.-H. Sun. Ring size enlargement in an ortho-cycloalkyl-substituted bis(imino)pyridine-cobalt ethylene polymerization catalyst and its impact on performance and polymer properties. Applied Organometallic Chemistry 2021, e6529. <https://doi.org/10.1002/aoc.6529> [Q1, IF=4,015]

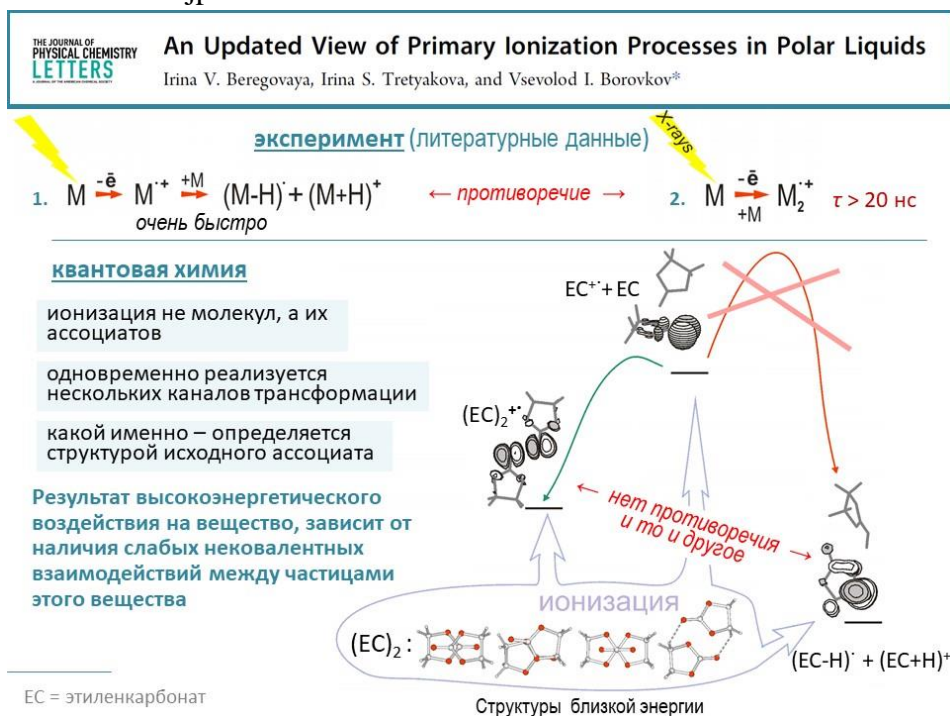


# Новый взгляд на первичную ионизацию в полярных жидкостях

Новосибирский институт органической химии  
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

По данным пикосекундного радиолиза первичные катион-радикалы в облученных карбонатах очень быстро депротонируются. В то же время анализ радиационно-индуцированной флуоресценции карбонатных растворов указывает на образование связанных с растворителем катион-радикальных частиц с относительно большим временем жизни. Методами квантовой химии мы построили модель ионизации карбонатов, снимающую данное противоречие. Используя этиленкарбонат в качестве примера и полагая, что его молекулы существуют в растворе как совокупность димерных ассоциатов, мы показали, что оба упомянутых процесса являются результатом потери электрона такими димерами. Следовательно, общепринятая концепция первичных ионизационных событий, базирующаяся на идее образования катион-радикала отдельной молекулы облучаемого вещества, требует пересмотра в случае полярных апротонных жидкостей, молекулы которых имеют тенденцию к ассоциации.

I.V. Beregovaya, I.S. Tretyakova, V.I. Borovkov. An Updated View of Primary Ionization Processes in Polar Liquids // The Journal of Physical Chemistry Letters. – 2021.- V.12.- 11573-11577. (IF=6.475, Q1). DOI:10.1021/acs.jpcllett.1c03388



## **Фтор-содержащие фуран-фенилены - эффективные амбиполярные светоизлучающие материалы**

*Новосибирский институт органической химии*

*им. Н. Н. Ворожцова СО РАН*

*Международный томографический центр СО РАН*

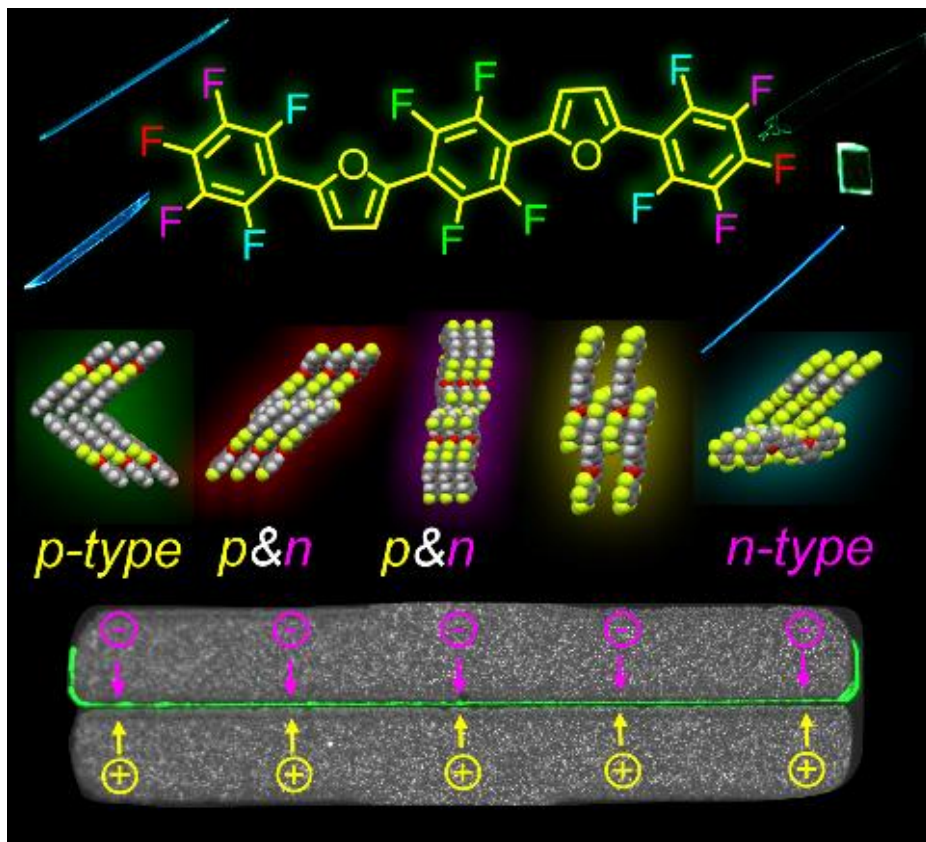
*Новосибирский государственный университет*

*Институт синтетических полимерных материалов РАН*

*им. Н.С. Ениколопова*

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова*

Линейные сопряженные со-олигомеры привлекают все большее внимание как многообещающие материалы для органической оптоэлектроники благодаря сочетанию высокой подвижности заряда и яркой люминесценции. Фуран-фениленовые со-олигомеры выделяются своей высокой растворимостью, яркой люминесценцией и хорошим транспортом дырок; однако в фуран-содержащих полупроводниках, как правило, отсутствовал транспорт электронов, что являлось причиной невозможности их использование в эффективных светоизлучающих электронных устройствах, в частности, в амбиполярных светоизлучающих транзисторах. В данной работе синтезированы производные 1,4-бис(5-фенилфуран-2-ил)бензола с фторными заместителями в центральных и концевых фениленовых фрагментах. Показано, что селективное введение фторных заместителей в фуран-фенилены понижает энергии граничных молекулярных орбиталей, с сохранением ширины запрещенной зоны, растворимости и яркой люминесценции, при этом значительно улучшается фотостабильность, варьируется кристаллическая упаковка и наблюдается эффективный электронный транспорт, что показано впервые для фуран-фениленовых со-олигомеров. Установлено, 2,2'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис[5-(3,5-дифторфенил)фуран] демонстрирует хорошо сбалансированный амбиполярный перенос заряда и эффективную электролюминесценцию в органических светоизлучающих транзисторах (OLET) с внешней квантовой эффективностью до 0,63%, что является одним из лучших показателей для OLET. Таким образом, целенаправленное введение фторных заместителей является мощным инструментом для точной настройки стабильности и характеристик линейных сопряженных малых молекул для органической оптоэлектроники.



**Рисунок 1.** Кристаллическая структура фтор-содержащих фуран-фениленов и амбиполярный светоизлучающий транзистор на основе пленки 2,2'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис[5-(3,5-дифторфенил)фуран]а.

**Источники финансирования:** проект РНФ #20-73-10090; проект ГЗ #0238-2019-0004.

**Сведения о публикации:** Igor P. Koskin, Christina S. Becker, Alina A. Sonina, Vasiliy A. Trukhanov, Nikita A. Shumilov, Anatoly D. Kuimov, Yuliya S. Zhuravleva, Yuliya O. Kiseleva, Inna K. Shundrina, Peter S. Sherin, Dmitry Yu. Paraschuk, Maxim S. Kazantsev, Selectively Fluorinated Furan-Phenylene Co-Oligomers Pave the Way to Bright Ambipolar Light-Emitting Electronic Devices, *Advanced Functional Materials*, 2021. doi: 10.1002/adfm.202104638.

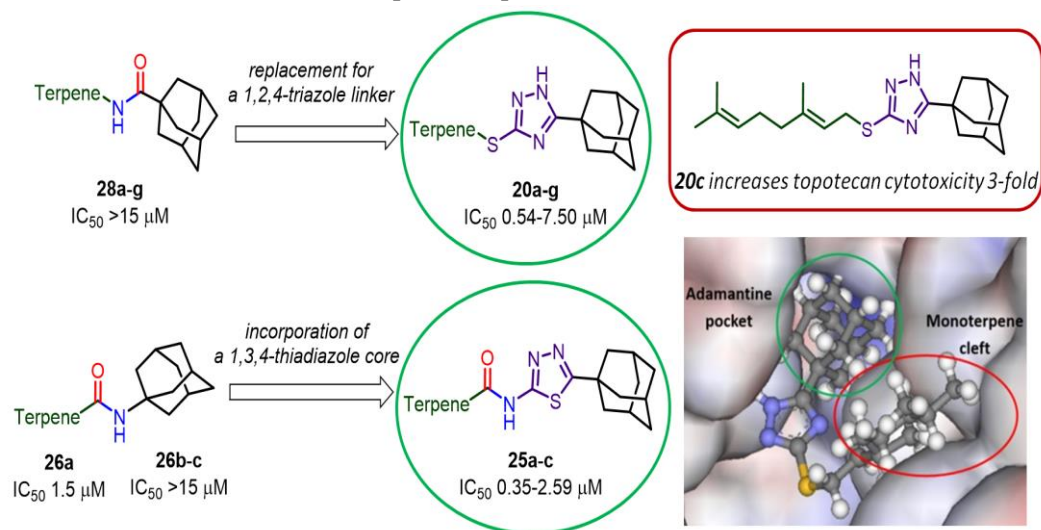
# Новые ингибиторы фермента Tdp1, важной мишени для комплексной противоопухолевой терапии, на основе монотерпен-адамантановых конъюгатов

Новосибирский институт органической химии  
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является высокоперспективной мишенью для противоопухолевой терапии из-за её способности противодействовать противоопухолевым препаратам, нацеленным на повреждение ДНК, таких как топотекан, уменьшая их эффективность. Нами, совместно с ИХБФМ СО РАН и Университетом Киле, Великобритания, найден новый тип высокоактивных ингибиторов фермента Tdp1, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты посредством гетероциклического линкера. Удаление гетероциклического фрагмента из линкера приводит к резкому уменьшению активности.

Продемонстрировано, что совместное применение новых ингибиторов в нетоксичной концентрации и клинически важного препарата топотекана позволяет значительно усилить противоопухолевый эффект последнего в отношении клеточных линий рака шейки матки и аденокарциномы толстой кишки. Таким образом, найден новый тип сенсibilизаторов опухолей к действию противоопухолевых препаратов, перспективный для дальнейшей разработки.

Исследования выполнены в рамках гранта РФФИ № 19-13-00040.



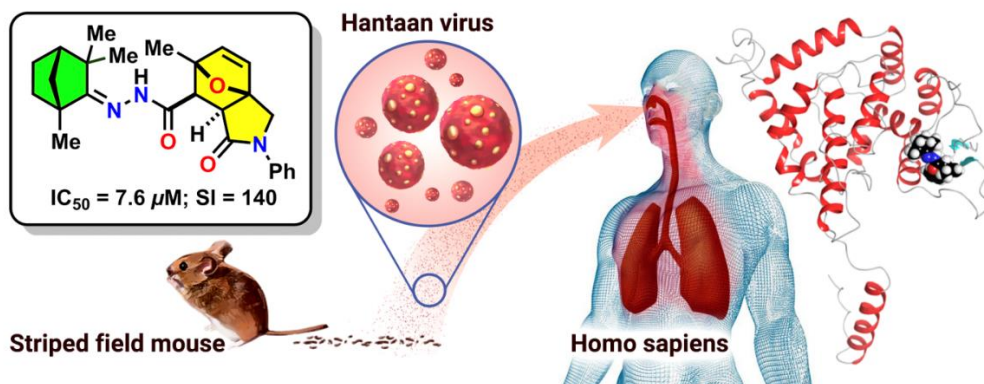
**Авторы:** Руководитель работ – член-корр. РАН д.х.н. Салахутдинов Н.Ф.  
Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: проф. РАН, д.х.н. Волчо К.П., к.х.н. Сулов Е.В.

**Публикации:** *Molecules* 2021, 26, 3128. doi.org/10.3390/molecules26113128.

# Открытие нового класса ингибиторов вируса Хантаан, вызывающего геморрагическую лихорадку с почечным синдромом

Новосибирский институт органической химии  
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) - острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек с развитием острой почечной недостаточности. За последние десятилетия хантавирусные болезни включены в круг весьма актуальных и приоритетных проблем во всем мире, так называемых emerging (непредсказуемых) инфекций, грозящих сложными эпидемическими ситуациями. На сегодняшний день нет агентов, обладающих специфической активностью к вирусам, вызывающим ГЛПС, а имеющиеся вещества – потенциальные кандидаты – либо являются уже описанными ранее противовирусными средствами, либо действуют не на ингибирование вируса, а на облегчение протекания болезни. Нами было показано, что конъюгаты гидразонов камфоры и фенхона с эпоксиизоиндольными кислотами проявляют специфическую активность в отношении вируса Хантаан с активностью, превышающей таковую у препарата сравнения. На основании проведенных исследований, мы предполагаем, что вещества связываются с вирусным нуклеопротеином, что значительно снижает вирусную репликацию.



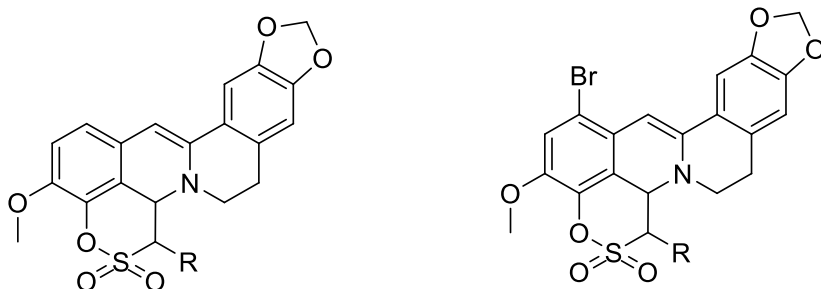
**Авторы:** Руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: д.х.н. Яровая О.А., к.х.н. Ковалева К.С.

**Публикации:** New class of hantaan virus inhibitors based on conjugation of the isoindole fragment to (+)-camphor or (-)-fenchone hydrazones O.I. Yarovaya, K.S. Kovaleva, A.A. Zaykovskaya, L.N. Yashina, N.S. Scherbakova, D.N. Scherbakov, S.S. Borisevich, F.I. Zubkov, A.S. Antonova, R.Yu. Peshkov, I.V. Eltsov, O.V. Pyankov, R.A. Maksyutov, N.F. Salakhutdinov *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, V. 40, 15 May 2021, 127926 doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127926

# Синтез новых производных берберина с конденсированным сультоновым циклом в качестве многообещающих ингибиторов Tdp1

*Новосибирский институт органической химии  
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН*

Синтезирован новый тип производных берберина, содержащих сультоновое кольцо, конденсированное с кольцами С и D протоберберинового ядра. Ингибирующая активность синтезированных сультонов и их 12-бромированных аналогов в отношении фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1), важной мишени для потенциальной противоопухолевой терапии, варьирует в микромолярном и субмикромолярном диапазоне. Значение сультонового цикла и брома в качестве заместителя для связывания с ферментом было подтверждено методами молекулярного моделирования. Синтезированные ингибиторы нетоксичны для линии раковых клеток HeLa, при этом серия соединений проявляет синергический эффект при комбинированном использовании с топотеканом, распространённым противоопухолевым препаратом. Таким образом, новые производные берберина могут рассматриваться как кандидаты для адъювантной терапии против рака.



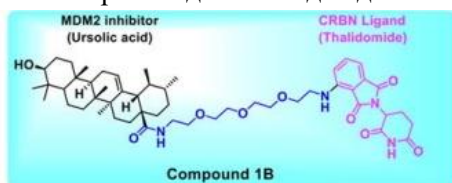
**Авторы:** Руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф.  
Ответственные исполнители: д.х.н. Лузина О.А., м.н.с. Гладкова Е.Д.

**Публикации:** Discovery of Novel Sultone Fused Berberine Derivatives as Promising Tdp1 Inhibitors. E.D. Gladkova, A. A. Chepanova, E. S. Iina, A. L. Zakharenko, J. Reynisson, O. A. Luzina, K. P. Volcho, O. I. Lavrik, N. F. Salakhutdinov *Molecules* 2021, 26(7), 1945. doi: 10.3390/molecules26071945.

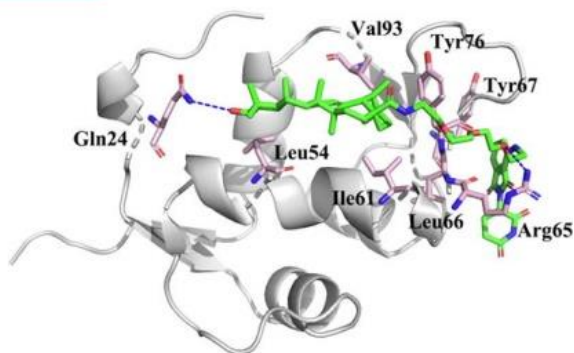
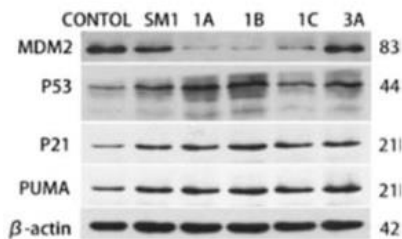
# Дизайн и синтез гибридных соединений урсоловая кислота-талидомид и идентификация свойств целевого действия на белок-мишень MDM2.

Новосибирский институт органической химии  
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Для анализа механизма противоопухолевого действия производных урсоловой кислоты (УК) осуществлен синтез и изучение активности шести гибридных соединений - протеолиз-направленных химер (PROTAC), в которых УК связана с лигандом талидомидом посредством различных линкеров. Соединение-лидер **1b**, содержащее в качестве линкерной группы 2,2'-(2,2'-оксибис(этан-2,1-диил)бис(окси))диэтанаминовый фрагмент, обладало высокой активностью  $IC_{50}$  0,23 ~ 0,39 мкМ в отношении опухолевых клеток A549, Huh7, HepG2. Результаты вестерн-блоттинга показали, что введение **1b** приводило к деградации белка-мишени MDM2, способствовало экспрессии белков P21 и PUMA, ингибировало пролиферацию и вызывало апоптоз злокачественных клеток. Данные исследования показывают целенаправленное связывание белка-мишени MDM2 производными урсоловой кислоты и подтверждают перспективность использования производных УК для дизайна противоопухолевых препаратов.



$IC_{50}$ =0.23  $\mu$ M (A549)  
 $IC_{50}$ =0.39  $\mu$ M (Huh7)  
 $IC_{50}$ =0.38  $\mu$ M (HepG2)



**Авторы:** Руководитель работ от НИОХ – д.х.н., проф. Шульц Э.Э.  
Ответственный исполнитель от НИОХ СО РАН: к.т.н. Попов С.А.

**Публикации:** Design and Linkage Optimization of Ursane-Thalidomide-Based PROTACs and Identification of Their Targeted-Degradation Properties to MDM2 Protein Zh. Qi, Ya. Guliang, D. Wang, T. Deng, H. Zhou, S.A. Popov, E.E. Shults, Ch. Wang *Bioorganic Chemistry*, Volume 111, June 2021, 104901. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104901>.

Synthesis and cytotoxicity of hybrids of 1,3,4- or 1,2,5-oxadiazoles tethered from ursane and lupane core with 1,2,3-triazole S.A. Popov, M.D. Semenova, D.S. Baev, T.S. Frolova, M.A. Shestopalov, Ch. Wang, Zh. Qi, E.E. Shults, M. Turks *Steroids*, 2020, V. 162, 108698. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108698>.

# НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТУТА В 2021 г.

## Отдел медицинской химии

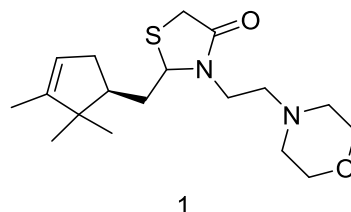
Заведующий отделом – чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

### Лаборатория физиологически активных веществ

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

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

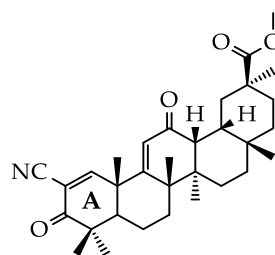
1) Синтезирована серия новых соединений ряда тиазолидинонов, тиазинанонов и тиазолидиндионов на основе монотерпеноидного (-) - камфоленового альдегида и исследована их противоязвенная и противовоспалительная активность. Показано, что тиазолидиноны и тиазинаноны, содержащие (-) - камфоленовый фрагмент, обладают антиульцерогенными свойствами в тесте на индуцированную индометацином язву, сопоставимую с активностью эталонного лекарственного средства омепразола. Одно из тиазолидиноновых производных камфоленового альдегида также продемонстрировало высокую противовоспалительную активность на модели индуцированного гистамином воспалительного отека, аналогичную активности диклофенака. Показано, что замена (-) - камфоленового заместителя на линейный алифатический или терпеновый фрагмент с пинановым каркасом приводит к снижению фармакологических свойств, хотя (-) - камфоленовый фрагмент, по-видимому, не вносит ключевой вклад в фармакологическое действие. Было показано, что соединение 1 проявляет противоязвенное и противовоспалительное действие в дозе 100 мг / кг. [Synthesis, antiulcerative, and anti-inflammatory activities of new campholenic derivatives-1,3-thiazolidin-4-ones, 1,3-thiazolidine-2,4-diones, and 1,3-thiazinan-4-ones M.S. Borisova, D.I. Ivankin, D.N. Sokolov, O.A. Luzina, T.V. Rybalova, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov Chemical Papers, 2021, V. 75, Pp 5503–5514, doi: 10.1007/s11696-021-01741-5 IF=2.097]



2) Продолжены исследования цитотоксического и апоптотического потенциала Солоксолон метила – цианенонового производного 18βН-глицирретовой кислоты в отношении клетки рака молочной железы (MCF-

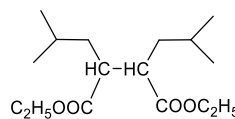
7, MDA-MBA-231). Было обнаружено, что Солоксолон метил обладает цитотоксическими свойствами как в отношении клеток MCF-7, так и для MDA-MBA-231 путем апоптоза. В частности, обнаружено, что апоптоз клеток MDA-MB-231 запускается ER (endoplasmic reticulum)-стрессом. Методами ПЦР и вестерн-блоттинга было обнаружено, что Солоксолон-метил снижает жизнеспособность клеток в зависимости от дозы и времени и индуцирует маркеры апоптоза (IRE1- $\alpha$ , Bip, CHOP). Более того, увеличение экспрессии апоптотических генов было определено в обеих линиях клеток, обработанных Солоксолон метилом.

[Soloxolone methyl, as a  $18\beta$ H-glycyrrhetic acid derivate, may result in endoplasmic reticulum stress to induce apoptosis in breast cancer cells P. Alper, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov, E. Ulukaya, F. Ari Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2021, V.30, 115963 doi: 10.1016/j.bmc.2020.115963 IF=3.641]

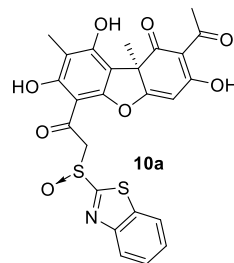


Soloxolone methyl (SM)

3) Разработан способ синтеза 2,3-диалкил-замещенных сукцинатов конденсацией диэфира янтарной кислоты с двумя молекулами изомаляного альдегида с последующими этерификацией и гидрированием суммы диенов. С использованием этого способа синтезирован диэтил-2,3-диизобутилсукцинат с хорошим выходом и степенью чистоты 75–99%. Показано, что при использовании полученного диэтил-2,3-диизобутилсукцината в качестве стереорегулирующего компонента титан-магниевых катализаторов может быть синтезирован полипропилен с широким молекулярно-массовым распределением. При этом оптимальные характеристики, позволяющие получать полипропилен с высоким выходом и индексом изотактичности, имеют катализаторы, приготовленные с использованием диэтил-2,3-диизобутилсукцината с чистотой >95%.



[Новый подход к синтезу диэтил-2,3-диизобутилсукцината - компонента титан-магниевых катализаторов полимеризации пропилена И.В. Нечепуренко, И.Я. Майнагашев, А.А. Барабанов, С.А. Сергеев, Г.Д. Букатов, В.А. Захаров, М.А. Мацько, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов Журнал прикладной химии. 2021. Т. 94. № 6. С. 699-710. (DOI: 10.31857/S0044461821060037); A New Approach to the Synthesis of Diethyl 2,3-Diisobutylsuccinate, a Component of Titanium–Magnesium Catalysts for Propylene Polymerization I. V. Nechepurenko, I. Ya. Mainagashev, A. A. Barabanov, S. A. Sergeev, G. D. Bukatov, V. A. Zakharov, M. A. Mats'ko, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, Russ. J. Appl. Chem., vol. 94, no. 6, pp. 715–725, 2021, doi: 10.1134/S1070427221060033 IF=0.850.]



4) Синтезированы новые производные усниновой кислоты, содержащие тиоэфирные фрагменты и исследована их активность в отношении TDP1. Новые соединения являются эффективными ингибиторами со значениями IC<sub>50</sub> в диапазоне 1,4–25,2 мкМ. Структура гетероциклического заместителя, введенного в дибензофурановое ядро, влияет на эффективность соединений по ингибированию TDP1. Наблюдается неконкурентный тип ингибирования. Показано, что некоторые из соединений ингибировали не только TDP1, но также TDP2 и / или PARP1. Соединение-лидер 10a продемонстрировало многообещающее синергическое действие на клетки HeLa в сочетании с ингибитором TOP1 топотеканом.

[New Hybrid Compounds Combining Fragments of Usnic Acid and Thioether Are Inhibitors of Human Enzymes TDP1, TDP2 and PARP1 N.S. Dyrkheeva, A.S. Filimonov, O.A. Luzina, K.A. Orlova, I.A. Chernyshova, T.E. Kornienko, A.A. Malakhova, S.P. Medvedev, A.L. Zakharenko, E.S. Ilina, R.O. Anarbaev, K.N. Naumenko, K.V. Klabenkova, E.A. Burakova, D.A. Stetsenko, S.M. Zakian, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(21), 11336, doi: 10.3390/ijms222111336]

5) Изучено сенсibiliзирующее действие енаминового производного усниновой кислоты (при внутрижелудочном введении) на карциному легкого Льюиса у мышей в сочетании с топотеканом (ТРТ, яд Top1, используемый в клинике). Показано, что в присутствии производного усниновой кислоты как объем первичной опухоли, так и количество метастазов значительно уменьшались. Было продемонстрировано отсутствие острой токсичности этого соединения, а также важность метода его введения для проявления сенсibiliзирующих свойств.

[The influence of an enamine usnic acid derivative (a tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitor) on the therapeutic effect of topotecan against transplanted tumors in vivo V.P. Nikolin, N.A. Popova, V.I. Kaledin, O.A. Luzina, A.L. Zakharenko, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik *Clinical & Experimental Metastasis*, 2021, 38, Pp 431-440, doi: 10.1007/s10585-021-10113-y]

6) Десять новых енаминопроизводных усниновой кислоты с вариациями терпенового фрагмента и заместителя были синтезированы и протестированы в качестве ингибиторов TDP1. Четыре соединения с относительно короткими алифатическими заместителями имеют значения IC<sub>50</sub> в диапазоне 0,23–0,40 мкМ и обладают низкой цитотоксичностью с CC<sub>50</sub> ≥ 60 мкМ. Молекулярное моделирование показало, что эти соединения подходят для важных связывающих доменов. Показано, что соединения-лидеры усиливают цитотоксичность топотекана на раковых клетках HeLa, но снижают ее в незлокачественных клетках HEK293A.

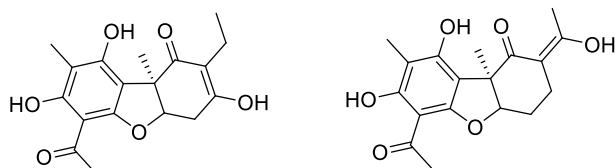
[New Hybrid Compounds Combining Fragments of Usnic Acid and Monoterpenoids for Effective Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibition N.S. Dyrkheeva, A.S. Filimonov, O.A. Luzina, A.L. Zakharenko, E.S. Ilina, A.A.

Malakhova, S.P. Medvedev, J. Reynisson, K.P. Volcho, S.M. Zakian, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik *Biomolecules*, 2021, 11(7), 973, doi: 10.3390/biom11070973]

7) Исследовано действие противоопухолевого препарата топотекана отдельно и в комбинации с ингибитором TDP1, производным гидразинотиазола усниновой кислоты, на асцитные опухоли мышей линии Krebs-2. Обнаружено, что как топотекан, так и ингибитор TDP1 обладают противоопухолевым действием. Комбинация топотекана и ингибитора TDP1 аддитивно снижает как вес асцитной опухоли, так и количество клеток в асците. У мышей ингибитор TDP1 сам по себе или в комбинации с топотеканом элиминировал опухолевые клетки. После комбинированного внутривнутрибрюшинного введения этих двух соединений мы наблюдали клетки, в которых липидные капли занимали почти всю цитоплазму, и накопление клеточного детрита, которое отсутствовало в образцах, взятых у мышей, обработанных каждым соединением отдельно.

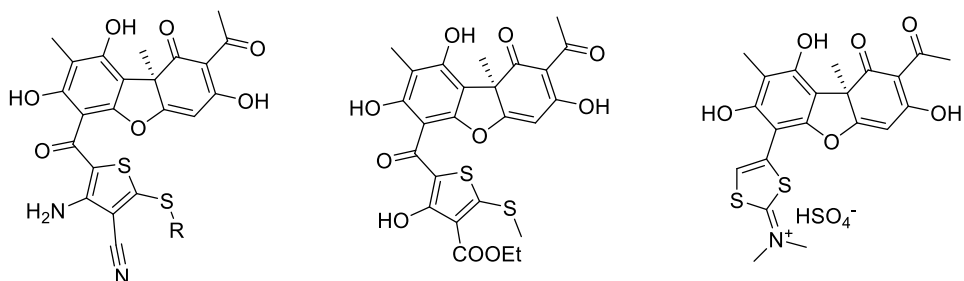
[Противоопухолевая активность комбинации топотекана и ингибитора тирозил-днк-фосфодиэстеразы 1 на модели асцитной карциномы кребс-2 мыши Дырхеева Н.С., Захаренко А.Л., Новоселова Е.С., Чепанова А.А., Попова Н.А., Николин В.П., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф., Рябчикова Е.И., Лаврик О.И. *Молекулярная биология*. 2021. Т. 55. № 2. С. 312-317. doi: 10.31857/S0026898421020051, doi: 10.1134/S0026893321020060]

8) Были синтезированы два новых производных усниновой кислоты гидрированием карбонильных групп дибензофуранового соединения под действием  $H_2 / Pd$



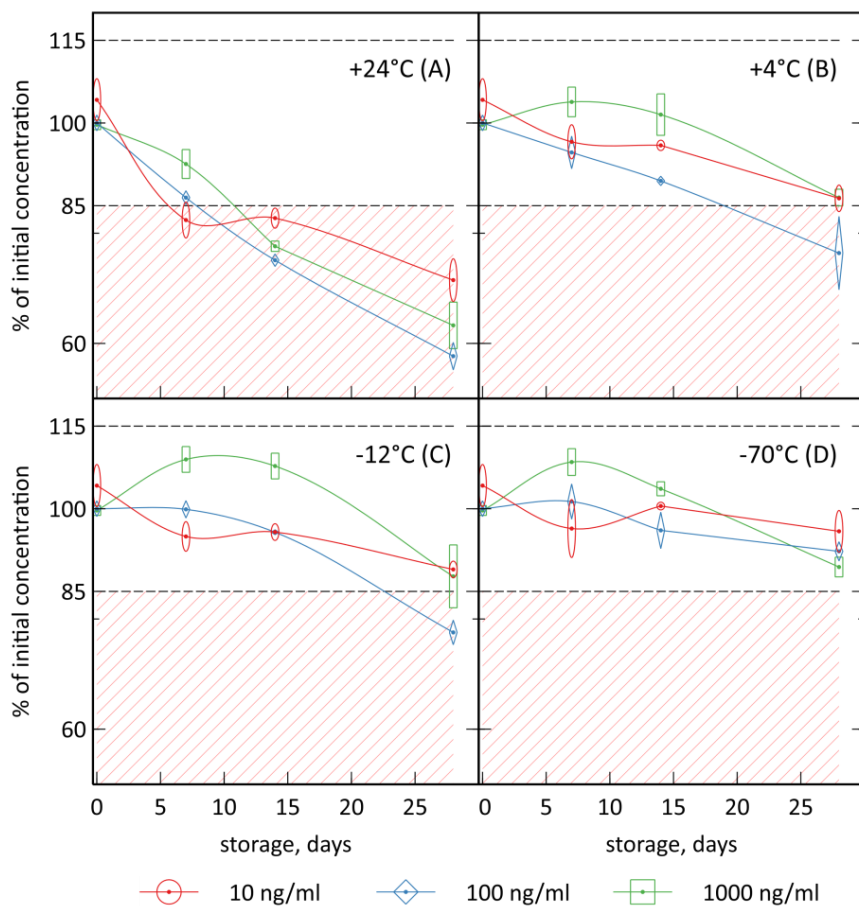
[Filimonov A., Luzina O., Salakhutdinov N. *New Dibenzofuran Compounds Obtained by Dihydrousnic Acid Hydrogenation Chemistry Proceedings*. 2021, 3, 21. DOI: 10.3390/ecsoc-24-08460]

9) Новые гетероциклические производные усниновой кислоты были получены реакцией бромусниновой кислоты с нуклеофилами на основе CS<sub>2</sub>. Синтезирована серия соединений с дитиолановым и тиофеновым фрагментами.



[Filimonov A., Luzina O., Salakhutdinov N. New Heterocyclic Derivatives of Usnic Acid Chemistry Proceedings. 2021, 3, 66. DOI: 10.3390/ecsoc-24-08459]

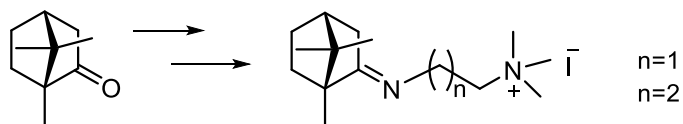
10) Исследована стабильность образцов камфецина в сухих пятнах крови при разных температурах. Было показано, что при хранении образцов при комнатной температуре происходит уменьшение наблюдаемой концентрации камфецина, по-видимому, из-за десорбции вещества. Снижение температуры хранения образцов увеличивает срок хранения образцов, а их хранение при  $-70^{\circ}\text{C}$  возможно как минимум в течение 4 недель.



[Alina A. Okhina, Artem D. Rogachev, Olga I. Yarovaya, Andrey G. Pokrovsky, Nariman F. Salakhutdinov. Stability study of the antiviral agent camphene in dried blood spots at different temperatures. Drug Testing and Analysis, 2021, v. 13, No. 10, p. 1797-1802. <https://doi.org/10.1002/dta.3148>]

11) Проведен синтез производных камфоры, включающих иминогруппу и четвертичный атом азота. Стратегия синтеза показана на схеме 1. Ключевые промежуточные соединения N, N-дизамещенные камфоримины 1 и 2 были синтезированы посредством взаимодействия между камфорой и N, N-диметилэтилендиамином или N, N-диметилпропан-1,3-диамином в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  в условиях отсутствия растворителя с хорошим выходом. Проведение реакции в условиях без растворителя облегчает обращение с реакционной смесью. Очистку соединений проводили

вакуумной перегонкой и, при необходимости, колоночной хроматографией. Затем метилирование третичной аминогруппы промежуточных соединений 1 и 2 было выполнено с использованием избытка  $\text{CH}_3\text{I}$ , что привело к целевым соединениям 3 и 4 с умеренными выходами.



Quaternary ammonium salts based on (-)-borneol as effective inhibitors of influenza virus A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, D.V. Baranova, A.V. Galochkina, A.A. Shtro, M.V. Kireeva, S.S. Borisevich, Y.V. Gatilov, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov Archives of Virology, 2021, V. 166, N. 7, Pp 1965-1976 doi: 10.1007/s00705-021-05102-1

12) Проведены исследования возможности использования жирных кислот сыворотки крови (СК) и эритроцитов (Эр) в качестве диагностических маркеров тяжести неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Для анализа состава жирных кислот была разработана методика экстракции жирных кислот мембран эритроцитов из цельной крови и сыворотки. С использованием разработанной методики проведена пробоподготовка полученных образцов цельной крови и сыворотки от 52 пациента с НАЖБП ( $51,8 \pm 3,9$  года), и 20 условно здоровых мужчин ( $49,2 \pm 4,5$  года).

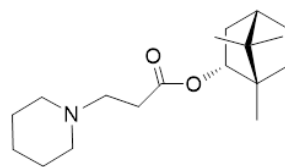
P-15 Diagnostic potential of erythrocyte and serum fatty acids in spotting adenomatous polyps and identifying the early stages of colorectal cancer depending on tumor localization M. Kruchinina, A. Gromov, V. Kruchinin, M. Shashkov, A. Sokolova, I. Yakovina, A. Shestov Annals of Oncology, 2021, V. 32, Suppl. 3, P.S101 doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.070 IF=14.196

Уровни жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов могут быть использованы как биомаркеры для оценки тяжести НАЖБП М.В. Кручинина, М.В. Паруликова, С.А. Курилович, А.А. Громов, М.В. Шашков, А.С. Соколова, В.Н. Кручинин Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 7 (191). С. 12-22. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-12-22

Профиль жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от стадии заболевания Кручинина М.В., Светлова И.О., Азгалдян А.В., Осипенко М.Ф., Валуйских Е.Ю., Шашков М.В., Соколова А.С., Кручинин В.Н., Яковина И.Н., Осипенко И.В. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021. № 5. С. 161-184

13) Изучена стабильность, разработана методика количественного определения и изучена фармакокинетика нового антифиловирусного агента AS-358 при его введении крысам.

[Artem D. Rogachev, Valentina P. Putilova, Anna V. Zaykovskaya, Olga I. Yarovaya, Anastasiya S. Sokolova, Vladislav V. Fomenko, Oleg V. Pyankov, Rinat A. Maksyutov, Andrey G. Pokrovsky, Nariman F. Salakhutdinov. Biostability study, quantitation method



AS-358 (1)

and preliminary pharmacokinetics of a new antilovirus agent based on borneol and 3-(piperidin-1-yl)propanoic acid. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2021, v. 199, 114062. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114062>]

14) Проведено сравнительное исследование метаболомного профиля плазмы и спинно-мозговой жидкости пациентов с глиобластомой методом ВЭЖХ-МС/МС. Показано наличие корреляции профилей между двумя биологическими матрицами. [Rogachev, A. D.; Alemasov, N. A.; Ivanisenko, V. A.; Ivanisenko, N. V.; Gaisler, E.V.; Oleshko, O. S.; Cheresiz, S. V.; Mishinov, S. V.; Stupak, V. V.; Pokrovsky, A. G. Correlation of Metabolic Profiles of Plasma and Cerebrospinal Fluid of High-Grade Glioma Patients. Metabolites, 2021, v. 11, No. 3, 133. <https://doi.org/10.3390/metabo11030133>]

**Грант РФ № 21-13-00026** «Дизайн новых агентов для борьбы с респираторно-синцитиальным вирусом у детей на основе трансформаций природных соединений»

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

В результате проведенных исследований осуществлен синтез первых представителей всех планируемых к получению химических библиотек, включая производные монотерпеноидов, кумаринов, берберинов и диффрактаевой кислоты. Определены данные цитотоксичности и противовирусной активности большого количества синтезированных соединений в отношении респираторно-синцитиального вируса. Впервые показано, что монотерпен-кумариновые конъюгаты являются эффективными ингибиторами этого вируса обоих типов (А и В), действуя на первых этапах жизненного цикла вируса. С использованием молекулярного моделирования показано, что поверхностный белок F, ответственный за проникновение вируса в клетку, может рассматриваться в качестве потенциальной биологической мишени для этих соединений.

**Грант РФ № 21-73-00246** «Синтез фенилпропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов, в качестве потенциальных агонистов FFA1 $\alpha$  и изучение их противодиабетической активности»

Руководитель проекта: к.х.н. Куранов Сергей Олегович

В результате проведенных исследований осуществлен синтез первичных аминов на основе доступных монотерпеноидов. Разработаны подходы к синтезу и осуществлен синтез нескольких скаффолдов, содержащих фрагмент фенилпропановой кислоты и различные функциональные группы для дальнейшей их дериватизации

**Грант РФФИ № 20-13-00029** «Разработка новых мультитаргетных гипогликемических средств путём направленной модификации природных соединений»

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

В 2021 году в ходе выполнения настоящего проекта при помощи нейросети была построена консенсусная ансамблевая мультитаргетная модель гипогликемической активности химических соединений, структурно релевантных 58 изучаемым природным хемотипам. Это позволило создать оптимизированные 3D-модели 1675 производных природных соединений из базы данных «NIOCH» и выполнить их ансамблевый докинг в сайты 20 наиболее значимых мишеней, отвечающих за гипогликемическое действие. Также был проведен расчет спектров таргетной аффинности этих соединений и сформирована прогнозная выборка? отобраны 61 соединение, проявляющие наибольший потенциал.

В исследовании на животных в оральном глюкозотолерантом тесте были выявлены наиболее активные: 9-N-гексилберберин и 9-O-ацетамидное производное берберина и производное кумарина. При использовании другой экспериментальной модели – сахарного диабета, вызванного введением аллоксана мышам, было выявлено вещество с гипогликемическим действием: 1,2,4-оксадиазольное производное дезоксихолево́й кислоты. Было обнаружено, что трехнедельное пероральное введение 9-N-гексилберберина в дозе 15 мг/кг позволяет значительно улучшить состояние лабораторных животных: происходило снижение массы тела, уменьшалось содержание глюкозы и инсулина в крови, происходило разрешение жировой дистрофии печени и восстановление нормального строения бета-клеток поджелудочной железы, появились признаки активизации бурого жира и повышения чувствительности к инсулину.

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

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

В результате проведенных в 2021 г. исследований осуществлен направленный синтез большого набора производных природных соединений четырех структурных типов: усниновой кислоты, берберина, монотерпеноидов, содержащих каркасные заместители, и холевых кислот. Тестирование значительной части синтезированных соединений на способность ингибировать ферменты репарации ДНК Tdp1 и Tdp2 позволило выявить новые активные соединения, в том числе, и дуальные ингибиторы обоих ферментов. Продемонстрирована способность найденных ингибиторов Tdp1 усиливать цитотоксичность противоопухолевого препарата топотекана в отношении раковых линий клеток.

Таким образом, найдены высокоэффективные ингибиторы фермента TDP1, перспективные для применения в комплексной терапии онкологических заболеваний. Применение таких ингибиторов позволит снизить дозировку применяющихся в настоящее время в клинической практике противоопухолевых препаратов, уменьшив их токсическое воздействие на организм, и будет способствовать разрешению проблемы резистентности опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам.

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

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

В результате выполнения данного проекта была синтезирована большая серия катионных амфифильных соединений на основе монотерпеноидов. Выполнены противовирусные исследования синтезированных производных в отношении различных вирусных инфекций, таких как, вирус осповакцины, филовирусы, флавивирусы, вирус парагриппа, респираторно-синцитиального вирус, аденовирус, вирус Коксаки и вирус гриппа H1N1. Обнаружены соединения, обладающие широким спектром противовирусной активности. Методами компьютерного моделирования показано, что вероятной мишенью синтезированных агентов является поверхностный белок вируса, который отвечает за этап слияния вирусной и эндосомальной мембраны. Результаты молекулярного моделирования подтверждены в ходе *in vitro* экспериментов сайт-направленного мутагенеза.

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

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

Болезнь Паркинсона является хроническим прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся тремором, брадикинезией, ригидностью и постуральной неустойчивостью. Основным лекарством для болезни Паркинсона является Леводопа, применение которой сопровождается серьезными побочными эффектами. Поэтому поиск новых эффективных средств медицинской коррекции болезни Паркинсона является чрезвычайно важным и актуальным, особенно учитывая тенденцию к старению населения. Ранее нами было обнаружено, что монотерпеноид (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол (1) обладает высокой противопаркинсонической активностью. В ходе реализации настоящего проекта найдены подходы, позволяющие осуществить синтез новых типов производных диола (1) с использованием различных нуклеофилов. Проведенное изучение противопаркинсонической активности полученных продуктов позволило выявить активные

соединения, что подтверждает высокую перспективность выбранного направления исследований.

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

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

В рамках работы над проектом синтезирована новая серия соединений, включающих фрагмент моно-, ди- тритерпеноида и фрагмент 2-этокси-3-фенилпропановой кислоты. Синтезированные соединения были протестированы на их способность влиять на гликемический и липидемический профили у мышей C57BL / 6, находящихся на диете с высоким содержанием жиров и холестерина. В ряду амидов дигидробетулоновой кислоты, различающихся длиной линкера, выявлено соединение, имеющее наиболее выраженный эффект на уровни глюкозы в крови, общего холестерина и липопротеинов высокой плотности.

**Грант РФФИ № 20-53-00004** «Наноразмерные галлуазитовые катализаторы для синтеза физиологически активных гетероциклических соединений на основе возобновляемых монотерпеноидов»

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

Основной целью первого этапа реализации проекта был поиск новых гетерогенных каталитических систем, которые позволили бы селективно получать хиральные гетероциклические соединения из вальтерола, монотерпеноида каранового ряда, доступного в одну стадию из монотерпена (+)-3-карена, мажорного компонента скипидара. В результате проведенных совместно с белорусскими коллегами исследований нами найдены новые гетерогенные катализаторы, позволяющие получать хиральные полигетероциклические соединения из вальтерола с высокими выходами, впервые выявлены ключевые факторы, влияющие на скорость и селективность превращений. Впервые изучены реакции вальтерола с гетероциклическими альдегидами, обнаружено, что основными продуктами реакций являются замещенные изобензофураны. В случае реакции с тиофенкарбальдегидом нами был выделен необычный продукт с новым типом остова, найдены условия, позволяющие существенно увеличить его выход. Ставшие в результате проведенной работы синтетически доступными соединения представляют большой интерес для изучения их биологических свойств.

**Грант РФФИ №20-04-60038** «Дизайн и поиск ингибиторов поверхностного белка S вируса SARS-CoV-2»

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

В силу важной роли, которую играют поверхностные белки вирусов, особое распространение получили системы, позволяющие получать вирусоподобные частицы (ВПЧ) несущие на своей поверхности функционально активные белки вирусов. В современной вирусологии

используется два вида сборки псевдовиральных частиц - на основе дефектного вируса везикулярного стоматита и лентивирусной системы. Нами были использованы оба подхода. Для сборки частиц была выбрана система псевдотипирования на основе вируса везикулярного стоматита и лентивирусная система. В результате были получены псевдовirusы на основе вируса везикулярного стоматита и на лентивирусной системе с использованием различных плазмид и разными методами трансфекции. Большой выход короновиральных частиц наблюдается при трансфекции с липофектаминам с плазмидой rh-SD18 на лентивирусной системе. Подобраны оптимальные условия тестирования и выбраны наиболее чувствительные клеточные линии. В качестве препарата сравнения нами выбран Арбидол. Проведённые нами исследования подтверждают, что арбидол обладает активностью в отношении вируса SARS-CoV-2, однако терапевтический индекс, отвечающий за эффективность этого агента не высокий. Проведена значительная работа по поиску места связывания препарата сравнения – Арбидола в рецептор-связывающий домен гликопротеина вируса SARS-CoV-2. В результате проведенных молекулярно-динамических симуляций в совокупности с данными молекулярного докинга мы можем сделать важный вывод: где бы ни связывалась молекула или молекулы арбидола взаимодействие последних влияет на структурную гибкость белка. С использованием разработанной псевдовиральной системы в данной работе мы провели тестирование нескольких классов соединений, ранее синтезированных нашим коллективом. Данные исследования проводились с использованием клеточной линии HEK293T. Кроме того, для веществ, показавших ингибирующую активность, нами было дополнительно проведено исследование с использованием клеточной линии HEK293T, обогащенной ACE рецепторами. Проведено сравнение потенциальных мест связывания потенциальных ингибиторов входа в стеблевой части поверхностных белков вируса гриппа, Эболы и SARS-CoV-2. В результате процедуры выравнивания мы обнаружили схожие места связывания потенциальных ингибиторов входа вируса гриппа и Эболы и тем самым объяснили противовирусную активность ряда соединений против вируса SARS-CoV-2.

**Грант РФФИ № 20-13-50251.** «Азаадамантаны - новый перспективный каркасный блок для медицинской химии»

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

Азаадамантаны – азотистые аналоги адамантана, у которых один или несколько атомов углерода замещены на азот. Подобное строение приводит к появлению ряда специфических свойств, как химических, так и физических, и обуславливает широкий спектр полезных качеств этих соединений. Производные азаадамантанов обладают меньшей липофильностью по сравнению с адамантановыми аналогами, что влияет, в частности, на их взаимодействие с биологическими мишенями и

биодоступность. Значительный рост числа публикаций, посвященных изучению реакционной способности и биологической активности азаадамантанов и их производных, произошедший за последнее десятилетие (2009–2020 гг.), говорит о большом теоретическом и практическом интересе к ним. Среди производных азаадамантанов уже обнаружены соединения, обладающие выраженной биологической активностью, включая противовирусную, антибактериальную, фунгицидную, противоопухолевую, анальгетическую, ингибиторную (в отношении разных ферментов) и др. В настоящем обзоре представлены основные методы синтеза ди- и триазаадамантанов с узловым расположением атомов азота; систематизированы и обсуждены накопленные в мировой литературе данные по результатам исследований биологической активности азаадамантанов и их производных. Обсуждены перспективы использования азаадамантанов в области медицинской химии и фармакологии.

**Грант РФФИ № 20-33-70067** «Разработка эффективных ингибиторов ортопоксвирусов на основе бициклических монотерпеноидов»

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

На основе природных монотерпеноидов (+)-камфоры и (-)-фенхона осуществлен синтез большого количества N-производных, включающих N-ацилгидразоновую и амидную группу. Отработаны методики синтеза первичных аминов, включающих природный остов: экзо-борниламин, эндо-борниламин, экзо-фенхиламин и эндо-фенхиламин. Синтезирован ряд соединений с тиосемикарбазоновой группировкой. Всего синтезировано более 100 новых производных бициклических монотерпеноидов. Впервые проведен систематический скрининг синтезированной серии производных в отношении вируса осповакцинии и других ортопоксвирусов. Обнаружены соединения-лидеры с выдающейся противовирусной активностью, терапевтический индекс (SI) некоторых соединений >1000. Проведены эксперименты *in vitro* и *in silico* по изучению возможной биологической мишени. Проведен скрининг противовирусной активности ряда соединений в отношении вируса натуральной оспы (ВНО) в условиях максимальной биозащиты (BSL-4). Обнаружены производные, способные эффективно ингибировать репродукцию ВНО и обладающие низкой цитотоксичностью. Изучена противовирусная активность ряда соединений в экспериментах на мышах. Проведены предварительные исследования фармакокинетических параметров двух соединений-лидеров. Таким образом, в ходе выполнения проекта удалось выполнить все запланированные работы, как в области органического синтеза, так и в области противовирусных исследований. Кроме того, проведены важные исследования возможного механизма действия и фармакокинетики, которые не были запланированы. На основании полученных результатов обнаружены соединения, обладающие

высоким терапевтическим потенциалом для борьбы с ортопоксвирусными инфекциями.

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

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

В рамках проекта получен ряд О-ациламидоксимов и 1,2,4-оксадиазолов, содержащих фрагмент бицикло[2.2.1]гептанона-2 из (+)-кетопиновой кислоты и амидоксимов различного строения. Синтез осуществляли через классическую активацию карбоксильной группы исходной кислоты и последующее взаимодействие с амидоксимами. Полученные О-ациламидоксимы далее циклизовали в целевые 1,2,4-оксадиазолы под действием тетрабутиламмоний фторида. Совместно с сотрудниками НИИ эпидемиологии и вирусологии им. Пастера исследована противовирусная активность полученных соединений в отношении филогенетически различных подтипов вируса гриппа А (штаммы A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), A/Anhui/1/2013 (H7N9)). Обнаружено, что почти половина полученных соединений обладает ярко-выраженной противовирусной активностью в отношении одного/двух штаммов вируса гриппа А. Наименьшими концентрациями полумаксимального ингибирования репликации вирусов гриппа А обладают 1,2,4-оксадиазолы, содержащие в положении 3 гетероцикла электроноакцепторный ароматический заместитель. Стоит также отметить, что большинство полученных О-ациламидоксимов и 1,2,4-оксадиазолов, не являются цитотоксичными, что делает перспективным дальнейшее исследование их фармакологической активности.

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

Руководитель Марков А.В. (ИХБФМ СО РАН) (Саломатина О.В. (НИОХ))

Синтезирован ряд производных цианенонового производного 18βН-глицирретовой кислоты - Солоксолон, модификацией С-30 амидоксимными и 1,2,4-оксадиазольными фрагментами. Обнаружено, что 3-п-фторфенил-1,2,4-оксадиазольное производное оказывает выраженное антипролиферативное действие в отношении линий клеток нейробластома U87, меланомы В16 и нетрансформированная линия клеток hFF3, превосходя цитотоксичность Солоксолон метила.

**Грант РФФИ № 21-14-00105** «Ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 для сенсibilизации опухолевых клеток к химиопрепаратам, используемым в клинике»

Руководитель – Захаренко А. Л. (ИХБФМ СО РАН), исп. Рогачев А. Д., Филимонов А. С. (НИОХ)

Разработана и частично валидирована методика количественного определения производного усниновой кислоты, обладающего противоопухолевой активностью, в цельной крови мышей методом ВЭЖХ-МС/МС.

**Крупный научный проект по приоритетным направлениям научно-технологического развития в рамках подпрограммы «Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства» государственной программы Российской Федерации «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» «Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний (участник НИОХ СО РАН)»**

Руководитель: чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович.

Проект посвящен разработке научных основ конструирования лекарственных препаратов для комплексной терапии и профилактики инфекционных заболеваний вирусной этиологии и поиску новых противопаркинсонических агентов производных среди монотерпеноидов.

Проведены химические модификации оксимов камфоры и фенхона, разработаны методики алкилирования и ацилирование оксимов с получением новых производных, содержащих эфиры оксимов и различные функциональные группы. В результате проведенных исследований и синтетических трансформаций гидразона камфоры впервые описана новая библиотека соединений, содержащая как терпеновый бициклический фрагмент, так и тиазолидин-4-оновый фрагмент.

Впервые показано, что в условиях реакции Риттера превращение изокариофиллена приводит к образованию каркасных амидов, имеющих остов природного сесквитерпеноида гинсенола. Изучена противовирусная активность амидов, выявлено соединение-лидер, показана активность с использованием животной модели. Изучен механизм действия и проведено молекулярное моделирование.

Разработаны необходимые методики для направленной модификации монотерпеноида (1*R*,2*R*,6*S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола, проявляющего высокую антипаркинсоническую активность, по различным положениям, с целью получения производных, содержащих фрагменты азотистых гетероциклов. В результате проведенных исследований с использованием разработанных оригинальных подходов синтезирован большой набор новых производных (1*R*,2*R*,6*S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола, содержащих гетероциклические фрагменты по положениям 1, 2 и 9. Изучение противопаркинсонической активности полученных соединений в экспериментах *in vivo* позволило выявить высокоактивные производные, перспективные для дальнейшей разработки

# Лаборатория медицинской химии

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

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

Объектами исследований являются тритерпеноиды бетулоновая и урсоловая кислоты, дитерпеноиды изопимаровая и ламбертиановая кислота, дитерпеновый алкалоид лаппаконитин, изохинолиновый алкалоид синоменин, пуриновый алкалоид кофеин, спиростанол диосгенин, метиленлактон изоалантолактон и фурукумарин пеucedанин. Цель работы: разработка методов направленных синтетических превращений указанных природных соединений и их производных с помощью современных синтетических методов и подходов. Разработаны методы синтеза химической библиотеки новых противовоспалительных агентов на основе трициклического дитерпеноида изопимаровой кислоты, концевая карбоксильная группа в которых удалена на два или три метиленовых звена от трициклического остова на основе реакции олефинирования по Виттигу и Хорнеру-Уодсворту-Эммонсу изопимарианяля и его гомолога. Разработан метод синтеза гетероциклических производных амидов бетулоновой кислоты на основе реакции циклоконденсации соответствующих алкинильных производных. Синтезированы гибридные соединений - протеолиз-направленные химеры (PROTAC), в которых урсоловая кислота связана с лигандом талидомидом посредством различных линкеров. Соединение, содержащее в качестве линкерной группы 2,2'-(2,2'-оксабис(этан-2,1-диил)бис(окса))диэтанаминный фрагмент, обладало высокой активностью ( $IC_{50}$  0,23 ~ 0,39 мкМ) против опухолевых клеток A549, Huh7, HepG2. Результаты вестерн-блоттинга показали, что действие соединения приводило к деградации белка-мишени MDM2, способствовало экспрессии белков P21 и PUMA, ингибировало пролиферацию и способствовало апоптозу злокачественных клеток. Полученные результаты подтверждают перспективность использования производных урсоловой кислоты для дизайна селективных противоопухолевых препаратов. Предложены методики стереоконтролируемого присоединения по Михаэлю азид-иона к метиленлактонам эудесманового типа, протекающие с образованием соответствующих азидов или производных содержащих аминогруппу и азиридиновый цикл. Разработан метод получения 8-этинилкофеина и изучена его трехкомпонентная реакция с формальдегидом и вторичными аминами. В ряду синтезированных соединений выявлена перспективная группа селективных ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Показано, что аминокарбонилирование метилового эфира 5-иодантраниловой кислоты в присутствии ряда аминонуклеофилов является перспективным методом

получения 5-карбоксамидов и 5-глиоксиламидов антрапиловой кислоты. Выявлено, что результат селективного образования амидов или кетоамидов значительно зависит от условий реакции и природы каталитической системы. Осуществлена модификация алкалоидов тетрагидротейбаина и 4-метилсинамнина, с введением пиримидиновых заместителей в положение С-1 остова. Для синтеза указанных гибридных молекул разработали два подхода. Первый подход включал получение 1-этинил-производных алкалоидов и последовательность реакций кросс-сочетания с хлорангидридами бензойных кислот и циклоконденсацию с амидинами. Второй подход включал палладий-катализируемое карбонилирование-кросс-сочетание 1-иод-производных алкалоидов с фенилацетиленом в присутствии  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  в качестве источника СО в ацетонитриле и последующую циклоконденсацию изомерного алкинилкетона с амидинами. Показано, что реакция карбонилирования-кросс-сочетания протекала селективно в присутствии каталитической системы  $\text{PdCl}_2 - (1\text{-Ad})_2\text{Pb}$ . Предложены однореакторные методы синтеза новых гибридных соединений, обладающих анальгетической или антипролиферативной активностью

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

Руководитель: д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна

Изучена циклоконденсация новых  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов алкалоида лаппаконитина с такими нуклеофилами как гидроксилламин, азид натрия и триметилсиллилазид. Показано, что оптимальным для получения дизамещенных изоксазолов является использование гидроксилламина. Синтезирован ряд 3,5-дизамещенных изоксазолов, содержащих фрагменты растительного алкалоида лаппаконитина в положении С-3. Показано, что на результат реакции значительное влияние оказывают условия реакции циклоконденсации, позволяющие синтезировать производные изоксазола или 5-гидрокси-4,5-дигидроизоксазола. Найдены условия, в которых производные гидроксидигидро-изоксазолов могут превращаться в производные изоксазола с количественным выходом.

Выполнен синтез гибридных структур, содержащих фрагменты 1,5-бензодиазепина и лаппаконитина. Алкинилкетоны, полученные из 5-этиниллаппаконитина, без выделения вводили в реакцию с орто-фенилендиамином. Установлено, что реакция протекает в ацетонитриле в присутствии добавки уксусной кислоты в качестве со-растворителя. Выявлены зависимость выхода целевых 1,5-дизазепино-лаппаконитинов от природы заместителя в ароматическом кольце.

Осуществленные в работе превращения природного алкалоида лаппаконитина позволили синтезировать разнообразные молекулы для биологических исследований, что дает новые знания о возможности

направленных превращений и реакционной способности сложных молекулярных архитектур.

Изучена антиаритмическая и анальгетическая активность новых производных лаппаконитина. Выявлена селективность антиаритмического действия на модели адреналовой аритмии. Найдено соединение-лидер, которое обладало значительной анальгетической и антиаритмической активностью при значительном снижении острой токсичности лаппаконитина.

Впервые синтезирована новая группа алкин-1,2-дионов на основе лабданового дитерпеноида фломизиоковой кислоты, которые рассматриваются как ценные интермедиаты в синтезе разнообразных гетеро- и карбоциклических производных, благодаря последовательному расположению двух карбонильных групп и тройной связи, что открывает множество вариантов для протекания реакций гетероциклизации с различными нуклеофилами. Установлено, что взаимодействие 16-(2-арилэтинил-2-оксоацетил)-15,16-эпокси-8(9),13,17-лабдатриен и изучили реакции с гидрохлоридом фенилгидразина в ацетонитриле в присутствии триэтиламина при комнатной температуре протекает с образованием терпеноидного (E)- $\alpha,\beta$ -этинил-гидразона, который при действии триэтиламина или диизопропиламина в среде ацетонитрила или бензола, соответственно, циклизуется в соответствующий тризамещенный пиразол.

Нагревание раствора указанного гидразона в среде трет-бутанола без добавок или в присутствии каталитического количества CuI (10%) в бензоле приводило к циклизации в 3-диазенилфуран. Возможный механизм данного превращения, включает стадии первоначального таутомерного перехода кетогидразон – азоенол с последующей нуклеофильной атакой атома кислорода енола по тройной связи с образованием конечного фуранодиазена. Вероятное участие меди (I) сводится к ее координации по карбонильному атому кислорода, что может инициировать указанный таутомерный переход, и образование  $\pi$ -комплекса с ацетиленовым фрагментом, что катализирует последующую внутримолекулярную циклизацию.

Предложен вариант синтеза конъюгатов спиростенола диосгенина с пиразолами. Исследованный подход представляет однореакторный четырехкомпонентный синтез включающий последовательность реакции диосгенина с хлористым оксалилом, реакцию Стефенса-Кастро образовавшегося хлорангидрида с терминальными алкинами, и циклоконденсацию алкинилдикетонов диосгенина с гидразинами. Выход 1,3,5-тризамещенных пиразолов достигает 46-60%. Проведение реакции спиростеновых алкинилдикетонов с фенилгидразином в 2-метоксиэтаноле при комнатной температуре позволило выделить алкинилзамещенные (E)- и (Z)- гидразоны в качестве основных продуктов. Дополнительно выделяли изомерный 2,3,5-тризамещенный пиразол (выход 7%) – продукт реакции Михаэля-енаминогидразонной таутомерии и гетероциклизации.

Обнаружено, что (Z)-гидразон в условиях реакции (нагревание до 60°C) и при хроматографировании превращается в более стабильный (E)-изомер. Следует подчеркнуть важность  $\alpha,\beta$ -алкинилгидразонов, в том числе вышеописанных, в качестве промежуточных продуктов для построения разнообразных гетероциклов.

Последовательная четырехкомпонентная реакция диосгенина, оксалилхлорида, фенилацетилена и гидразингидрата позволила синтезировать 3,5-дизамещенный пиразол (выход 48% на три стадии в одном сосуде). Финальная стадия этой последовательности (реакция Михаэля-циклоконденсации-элиминирования) протекала в 2-метоксиэтаноле при комнатной температуре.

Изучение противовоспалительной активности на модели гистаминового воспаления показало значительную противовоспалительную активность для алкинилзамещенных (E)-гидразонов и 3,5-дизамещенного пиразоло-диосгенина. Методом молекулярного докинга было показано, что новые производные встраиваются в сайт связывания Kelch-домена белка Keap1 за счет своего алкинилгидразонового или пиразольного заместителя с образованием большего количества нековалентных связей и имеют более высокое сродство, чем остов исходной молекулы диосгенина.

Разработан подход к получению C-6 (1,2,3-триазилил)спиростан-3,5-диолов, содержащих заместители в положениях 4,5-триазольного цикла. В качестве исходных соединений использованы стереоизомерные по положению C-6  $6\beta$ -азидоспиростан-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -диол и  $6\alpha$ -азидоспиростан-3 $\beta$ ,5 $\beta$ -диол – продукты раскрытия 5,6-эпоксидов диосгенина.

Предложенный подход основан на катализируемой соединениями меди реакции азидов с халконами, генерированными *in situ* из ацетофенонов и бензальдегидов. Окислительное 1,3-диполярное циклоприсоединение (25R)- $6\beta$ -азодоспиростан-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -диола к халконам протекает в присутствии CuBr или CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O при нагревании в ДМФА. В результате реакции образуется (25R)-7-(4'-бензоил-5'-фенил-1',2',3'-триазилил)спиростан-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -диол. Реакция в отсутствие источника меди не протекала.

Найдены условия одnoreакторного трехкомпонентного синтеза по реакции азида, ацетофенона и бензальдегида (генерирование халкона *in situ*) в присутствии DBU в качестве катализатора на стадии реакции циклоконденсации и CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O на стадии азид-алкинового

циклоприсоединения (органокатализ азид-цивтер-ионного циклоприсоединения). По предложенному методу по реакции ацетофенонов и бензальдегидов с азидом спиростанового типа осуществлен синтез широкого ряда спиростановых тризамещенных 1,2,3-триазолов (выход 19-63%).

Взаимодействие изоалантолактона и 4,15-эпокси изоалантолактона с гидразойной кислотой, образующейся *in situ* из азид натрия и уксусной кислоты в присутствии триэтиламина в среде толуола или ДМФА, протекало контролируемо и, в зависимости от природы растворителя,

приводило к (11R)-13-азидо-11,13дигидроизоалантолактонам (выход 80-83%) (растворитель толуол, 80°C) или (11R)-11,13-азиридино-11,13-дигидроизоалантолактонам (выход 65-66%) (растворитель ДМФА, 80°C) и продуктам селективного раскрытия азиридинового цикла азид-анионом (избыток реагента, ДМФА, 120°C) – (11S)-11-амино-13-азидо-11,13-дигидроизоалантолактонам (выход 73%). Следует отметить, что раскрытие (11S)-спироазиридина протекает стереоселективно по менее стерически затрудненному атому углерода C-13.

Азиды и аминоказиды были успешно вовлечены в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) с фенилацетиленом, 4-этиниланизолом, 4-фтор-1-этинилбензолом, 7-пропаргилтеофиллином и 1-(пропаргил)-1H-1,2,3- бензотриазолом. В результате синтезировали новую группу (11R)-13-(1H-1,2,3-триазолил)эудесман-8 $\beta$ ,12-олидов, содержащих в положении C-4 триазольного цикла арильный, 1H-пурин-2,6-дионовый или 1H-бензотриазолильный заместители. Полученные азиды открывают широкие возможности синтеза разнообразных гетероциклических соединений, включая описанные в работе 4-замещенные 13-(1,2,3-триазол-1-ил)эудесманолиды.

Для получения фторсодержащих производных метиленлактонов эудесманового типа изучено взаимодействие изоалантолактона с реагентом Рупперта-Пракаша (TMSCF<sub>3</sub>). Установлено, что реакция изоалантолактона с дифторкарбеном характеризуется высокой регио- и стереоселективностью и приводит 4,15-гем-(1,1-дифторциклопропано)изоалантолактону (выход 60%) в качестве единственного продукта реакции. Показана высокая активность фторсодержащего метиленлактона в реакциях Сузуки и Хека. Селективность образования лактонов экзометиленового типа для дифторциклопропилзамещенного лактона оказалась несколько выше, чем для изоалантолактона и 4,15-эпоксиизоалантолактона.

Таким образом, при выполнении настоящего этапа проекта внимание группы было направлено на развитие селективных методов трансформации полифункциональных органических соединений (доступных растительных метаболитов – дитерпеновых алкалоидов, спиростенов, лупановых тритерпеноидов, лабдановых дитерпеноидов, кумаринов и сесквитерпеновых лактонов) с введением фармакофорных фрагментов с помощью металлокомплексного подхода. Полученные результаты по проекту широко представлялись на различных научных конференциях в виде пленарных (приглашенных) и устных докладов. Всего было представлено 6 докладов на конференциях различного уровня. В результате выполнения проекта РФ опубликовано 3 научных статьи в журналах, индексируемых Web of Science, принято в печать – две статьи, получен 1 патент РФ. Защищена 1 кандидатская диссертации участником проекта.

**Грант РФФИ № 19-53-44003** “Возобновляемое сырье как источник для создания целевых противоопухолевых агентов. Структурный анализ и направленные химические трансформации низкомолекулярных метаболитов флоры Сибири и Монголии”

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

Получены новые данные о составе экстрактивных веществ ряда ландшафтных растений, используемых в традиционной медицине Китая, Японии и Кореи, произрастающих на территории Восточной Сибири и Монголии. Выявлены различия в составе алкалоидов аконита *Aconitum coreanum*, произрастающего на территории Монголии и Дальнего Востока. Предложены методики разделения и выделения фракций и индивидуальных стильбенов и антрахинонов из ревеня *Rheum rhabarbarum*, произрастающего в Северной Монголии. Предложены условия димеризации 4'-гидроксистильбенов и показано, что N-иодсукцинимид может выступать радикальным инициатором данного превращения. Разработан подход к синтезу олигостильбена ( $\pm$ )- $\epsilon$ -виниферина и 2,3-*транс*-диарил-2,3-дигидробензофуранов на основе доступных 4'-гидроксистильбенов.

Предложена схема получения природного 2-гидрокси-1,7-диметоксиксантона с использованием гидрохинона и пирокатехина в качестве исходных соединений. Синтезированы азиды ксантонов и изучено их химическое поведение в Cu-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения. Синтезирована группа ксантонов, содержащих 1,2,3-триазольный заместитель в структуре.

Изучены условия реакции Сузуки галогенпроизводных дегидрохинопимаровой кислоты и синтезирована группа 3-арилзамещенных производных, перспективных для изучения противоопухолевой активности.

Реакция Соногаширы 1-гидрокси-4-иод-9,10-антрахинона с алкинами определила возможность получения терминального антрахинонового ацетилена, Cu(I)-катализируемой реакцией которого со вторичными аминами и формальдегидом синтезирована группа замещенных по атому азота 1-[3-(амино)проп-1-инил]-4-гидроксиантрахинонов. Получены данные по цитотоксичности новых производных в отношении опухолевых клеток человека. Найдены новые производные 1-гидроксиантрахинона, которые ингибировали рост опухолевых клеток глиобластомы, на уровне препарата доксорубицин. Согласно полученным данным *in silico* можно предположить, что одним из механизмов противоопухолевого действия новых 4-(аминопропаргил)замещенных производных 1-гидроксиантрахинона является ингибирование фермента теломеразы путем возможно селективного связывания с G-4 квадруплексами ДНК. Совместно опубликована одна научная статья и тезисы трех устных докладов на конференциях.

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

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

Создана экологически адаптированная схема экстракции и очистки бетулина (95-97%) в монотерпенах с высокими выходами (75-82%) и эффективной рециркуляцией «зеленых» растворителей (81-87%). Предложен эффективный способ получения бетулоноил- $\omega$ -аминокислот – промежуточных продуктов для синтеза конъюгатов с азолами. Получены новые гибридные производные лупанового ряда, содержащие комбинацию фрагментов 2-арил-1,3,4-оксадиазолов или 2-арил-1,2,5-оксадиазолов а также  $\omega$ -аминокислот. Противовоспалительная активность 18 лупановых гибридов *in vivo* изучена на моделях воспаления, индуцированного конканавалином А и гистамином. Среди аминокислотных производных оксадиазолов наиболее активны нетоксичные гибриды, содержащие фрагменты аминотерпеновой кислоты и 2-арил-1,3,4-оксадиазолы. Согласно результатам докинга, вероятный механизм противовоспалительного действия - индукция цитопротекторного сигнального пути Keap1-Nrf2-ARE. Изучены реакции азид-алкинового циклоприсоединения азидов – производных 2-арил-1,3,4-оксадиазолов и фуруксана к пропаргильным эфирам - производным урсанового и лупанового ряда с различным положением ацетиленового фрагмента относительно терпенового остова. Из 18 соединений, протестированных на фибробластах (hTERT) и клеточных линиях MCF7, U-87, MG, A549, HepG2 (МТТ- тест), наибольшая цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека обнаружена для гибридов, содержащих последовательность 1,2,3-триазольного и фуруксанового фрагментов и линкерных групп в положении С-28 3-О-ацетилурсана. Получена серия производных 2-арил-1,3,4- оксадиазолов и фуруксана, соединенных с урсановым остовом через тиоуреидный линкер и 1,2,3-триазол.

Разработаны подходы к гибридным соединениям тритерпенов с 2-амино(алкил)- и 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолами а также 3-меркапто-1,2,4-триазолами. Селективный гидразиолиз терминальных сложноэфирных групп тритерпеновых интермедиатов позволил получить производные с различной удаленностью гетероциклических фрагментов от тритерпенового остова. Обнаружены стерические ограничения реакций циклизации-дегидратации тритерпеновых ацилтиосемикарбазидов в 1,2,4-триазол-тионы для производных, содержащих тиосемикарбазидную группу у С-28 пентациклического тритерпенового остова (урсан, лупан). Синтезирована серия 2-амино-1,3,4-оксадиазолов – производных тритерпенов из ацилтиосемикарбазидов с использованием иодоксобензойной кислоты. Изучена антиоксидантная активность 2-амино-, 2-тиоксо-1,3,4-оксадиазолов и 3-тиоксо-1,2,4-триазолов урсанового ряда (DPPH). Наибольший антиоксидантный эффект обнаружен для (2-тио-

1,3,4-оксадиазол-5-ил)-метил-3 $\beta$ -гидрокси-урс-12-ен-28-оата, включающего оксиметиленовый фрагмент между тритерпеновым остовом и гетероциклом.

Производные урсанового ряда с 2-алкиламино- и 2-меркапто- 1,3,4-оксадиазолами демонстрировали более заметную тенденцию к проявлению цитотоксичности в отношении опухолевых клеток человека по сравнению с лупановыми аналогами. Наибольшей цитотоксичностью среди 16 соединений (МТТ тест) этой серии выявлены у 3-О-ацетилурсана, содержащего 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазолильный заместитель при атоме С-17. Молекулярный докинг 2-амино-, 2-тиоксо-1,3,4-оксадиазолов, 3-тиоксо-1,2,4-триазолов в сайт связывания показал, что одним из возможных механизмов противоопухолевого действия является ингибирование новыми тритерпеновыми азолами Е-3-протеин-лигазы MDM2.

В ряду гибридов урсоловой кислоты выявлены соединения-лидеры, содержащие гетероциклические структурные фрагменты: 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазольный, 1-бензил-2-алкилтио-1,3,4-триазольный и 1,2,3-триазолилфуроксановый, перспективные для создания противоопухолевых агентов. Для трех соединений получены данные по противоопухолевой активности на животных. Показано, что соединения оказывают противоопухолевое действие, выражающееся в задержке роста злокачественной опухоли. При этом производные урсоловой кислоты с фуроксановым и 1,2,3-триазолофуроксановым фрагментом не уступают, а производное бетулиновой кислоты с фороксановым фрагментом превосходит по эффективности цитостатическую ПХТ по стандартной схеме. Результаты, достигнутые на перевиваемой лимфоме, резистентной к циклофосфану, свидетельствуют о потенциальной способности новых производных преодолевать феномен лекарственной устойчивости опухолевых штаммов.

Разработаны методы селективного S-алкилирования тиоксопроизводных оксадиазолов и триазолов с использованием различных алкилирующих агентов для введения полярных и фармакофорных групп. Изучены способы окисления полученных сульфанилазолов с различными заместителями. Отработаны подходы к получению метилсульфоксидов и алкилсульфонов (алкил – различные заместители). Среди сульфанил, сульфинил и сульфонил производных гибридные сульфанил-1,2,4-триазолы показали лучшую селективность и антипролиферативную активность, превосходящие результаты для урсоловой кислоты и исходных гибридных тионов. С высоким выходом осуществлено окислительное десульфуривание гибридного 3-тиоксо-1,2,4-триазола. Нуклеофильным замещением метилсульфонильной группы в 1,3,4-оксадиазольном заместителе пентациклического тритерпеноида синтезированы гибриды урсанового типа с 2-гидрокси-оксадиазолами и 2-диалкиламино-оксадиазолами.

Синтезированы новые гибриды урсоловой и галловой кислот, связанные через этиленовый линкер и содержащие в качестве терминальных заместителей гидразидную группу или 1,3,4-оксадиазол-2-тион. Интермедиат метил 3-(3 $\beta$ -ацетоксиурс-12-ен-28-оилокси)-4,5-дигидроксибензоат оказался неожиданно лабилен к действию нуклеофильных агентов по С-28-сложноэфирной связи тритерпеноида. При действии гидразина на метил 3-(3 $\beta$ -ацетоксиурс-12-ен-28-оилокси)-4,5-((R,S)-метоксиметилендиокси)бензоат диоксолановая защитная группа на полифенольном фрагменте легко удаляется с сохранением сложного эфира при ароматическом фрагменте. Новые гибридные производные урсоловой и галловой кислот, содержащие гидразидную и 1,3,4-оксадиазольную группы и гибридные интермедиаты со свободной карбоксильной группой при ароматическом ядре, обладают высокой антиоксидантной активностью.

На основе реакции 1,3-циклоприсоединения азиды натрия к цианэтильным производным бетулина и бетулиновой кислоты синтезированы лупановые тритерпеноиды, содержащие 1,2,3,4-(тетразол-5-ил)этоксильный заместитель в положении С-3 и(или) С-28. В ряду тетразольных конъюгатов бетулина и бетулоновой кислоты по положениям С-3 и С-28 выявлено соединение-лидер - метиловый эфир (*Z*)-3-[2-(1*H*-тетразол-5-ил)этилоксиимино]-3-норбетулоновой кислоты, которое обладало избирательной цитотоксичностью в отношении аденокарциномы легкого А549 и лимфоидных опухолевых клеток. Выявлена регуляция фазы G2/M клеточного цикла (Super-G2), что возможно, связано с индукцией раннего апоптоза. Одним из возможных механизмов противоопухолевого действия конъюгатов оксима бетулоновой кислоты с тетразолами является ингибирование метионин аминокептидазы первого типа (MetAP-1).

Взаимодействием производных азидоорезелона с этинильными производными бетулиновой кислоты получены соединения с фурукумариновыми заместителями в 3 и 28 положении лупанового остова. Синтезированы конъюгаты бетулоновой кислоты (по положению С-28, 3 соединения) и бетулиновой кислоты (по положению С-3, 10 соединений) с 1,2,3 триазолами, 6-замещенными кумаринами и алифатическими линкерами. Получены данные по противовоспалительной активности конъюгатов бетулоновой кислоты с фурукумаринами. Для конъюгата бетулоновой кислоты с фурукумарином ореозелон, установлена противовоспалительная активность *in vivo*, сравнимая с эффектом нестероидного противовоспалительного препарата индометацина на модели гистаминового воспаления. Проведена оценка влияния соединений на иммунную систему *in vitro*. Синтезированные соединения снижали экспрессию генов цитохрома P450 1A1 и 1A2 в культуре дифференцированных в макрофаги клеток U-937. Изучено влияние двух наиболее перспективных соединений на экспрессию генов

провоспалительных (ИЛ-12, TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов *in vitro* (в культуре клеток U-937). Выявлено соединение-лидер, которое достоверно увеличивает экспрессию ИЛ-12 и снижает экспрессию ИЛ-10, демонстрируя, таким образом, иммуномодулирующий эффект.

Результаты исследований по проекту опубликованы в совместных научных работах (всего 8 научных статей).

**Грант РФФИ № 19-43-540003** «Молекулярный дизайн и синтез соединений с потенциальной противоопухолевой, нейропротекторной, противовоспалительной и анальгетической активностью на основе природных дитерпеноидов лабданового и пимарового ряда»

Руководитель проекта: д.х.н. Харитонов Юрий Викторович

В результате проведенного исследования получен и описан широкий ряд полифункциональных структурно-связанных производных ламбертиановой и изопимаровой кислот. На основе изучения биологических и фармакологических свойств, синтезированных соединений определены перспективные направления и тип модификации структуры исследуемых дитерпеноидов.

Разработаны рациональные методы и способы синтеза производных ламбертиановой кислоты по фурановому циклу и карбоксильной группе, а так же 18-нор-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриена с различными заместителями при атоме углерода C-4. Первая группа соединений включает производные с альдегидной, гидроксиметильной, ацетильной, нитрильной, карбоксильной, амидной, N-алкил(арил)амидной, N,N-диалкиламидной, N-гидроксиамидной, гидразидной, аминометильной, N-алкил(арил)аминометильной, N,N-диалкиламинометильной, ацетамидометильной, трифторацетамидометильной, ариламидометильной, сульфамидометильной, амидоксимной, имидоэфирной группами и с фрагментом тетразола в фурановом цикле (50 соединений). Вторая, производные по атому углерода C-18 с нитрильной, аминометильной, N-алкил(арил)амидной, N,N-диалкиламидной, гидразидной и N-гидроксиамидной группами (23 соединения). Третья, включала синтез 4-амино-18-нор-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриена и его N-алкильных, N,N-диалкильных, N-арильных, N-бензильных, N-ацилированных и сульфамидных производных (18 соединений). Четвертая - 18-норлабдатриены с фрагментом мочевины получена реакцией 4-изоцианат-18-нор-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриена с аммиаком, первичными, вторичными аминами и гидразингидратом (16 соединений).

Разработан подход к синтезу 17-арилзамещенных дитерпеноидов спонгианового типа на основе каскадного превращения 16-бромлаббертианата, включающего внутримолекулярную реакцию Хека и арилирование с участием арилборной кислоты. Найдены эффективные условия проведения целевого превращения, получен широкий ряд

продуктов и изучено влияние заместителей как в арилборных кислотах так и в фурановом цикле 16-бромламбертианата на хемоселективность превращения.

Исследовано влияние некоторых производных ламбертиановой кислоты на функции ЦНС (центральной нервной системы) в тестах “открытое поле”, “коразоловые судороги”, “уксусные корчи” и “горячая пластина”. Для оксалата 4-амино-18-нор-15,16-эпоксилабда-8(17),13,14-триена и амида 16-(гидроксиметил)ламбертиановой кислоты выявлена анальгетическая активность на модели химического раздражения. Так же для некоторых производных получены данные по цитотоксичности в отношении культуры клеток рака предстательной железы (DU145, LNCaP). Установлено, что как введение заместителя в фурановый цикл так и превращения по карбоксильной группе ламбертиановой кислоты позволяют получить соединения с более высокой цитотоксичностью чем исходная кислота и сопоставимым или превосходящим по своему действию препарат сравнения – абиратерон.

Получены новые производные изопимаровой кислоты по карбоксильной группе и исследована их анальгетическая активность на моделях висцеральной и термической боли. Показано, что амиды изопимаровой кислоты с фрагментом аминокэтанола и (2R)-(гидроксиметил)пирролидина проявляют достоверную анальгетическую активность в тестах “уксусные корчи” (доза 5 и 25 мг/кг) и “горячая пластина” (доза 25 мг/кг) сравнимую с активностью препарата Диклофенак-натрий (доза 10 мг/кг). Новые агенты характеризуются низкой токсичностью ( $LD_{50} > 1250$  мг/кг) *in vivo*. Выполнено молекулярное моделирование возможного взаимодействия наиболее активных соединений с трансмембранным G-протеинсвязанным каннабиноидным рецептором CB2.

Предложен способ получения эфира изопимаровой кислоты с 2,3-эпокси-1-пропанолом и изучена возможность синтеза на его основе производных данного дитерпеноида по атому углерода C-18 с фрагментом 2-гидроксиэтиламина.

Показано, что Pd-катализируемая реакция кросс-сочетания N-(хинолин-8-ил)карбоксамиды 15,16-дигидроизопимаровой кислоты с 4-иоданизолом в присутствии солей серебра протекает по соседней метильной группе с образованием  $\beta$ -лактама. Разработанный подход открывает перспективы использования данной реакции кросс-сочетания по  $sp^3$ -гибридным атомам углерода в разработке методов модификации дитерпеноидов пимарового ряда путем введения в их структуру фрагмента  $\beta$ -лактама.

**Грант РФФИ № 19-43-543042** «Направленный синтез гетероциклических производных сесквитерпеновых лактонов из растений Сибири. Создание макроциклических структур на основе метиленлактонов и азотосодержащих гетероциклов в качестве селективных противомикробных и противовирусных агентов»

Руководитель проекта: к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

На основе природного метаболита *Inula helenium* изоалантолактона разработаны подходы к синтезу новых гибридных соединений, содержащих гетероциклические и макроциклические фрагменты. Реакцией аза-Михаэля были получены эудесмано-ксантиновые гибриды, которые проявили противомикробную активность. Разработан подход к синтезу фуropyримидиновых производных

изоалантолактона, посредством реакции Соногаширы 13-(5-иодурацил)изоалантолактона с терминальными ацетиленами и последующей Ag-катализируемой реакцией циклизации. Новая группа гибридных соединений проявила противовирусную активность в отношении к респираторно- синцитиальному вирусу, а также противомикробную активность в отношении к штаммам бактерий *E. coli*, *S. aureus*, *A. viscosus*, *P. aeruginosa* and *E. faecalis*. Отмечено ингибирующее действие некоторых производных изоалантолактона на пленкообразование в жидких культурах *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* и *E. faecalis*. Разработаны два оригинальных подхода к синтезу макрогетероциклических соединений на основе изоалантолактона и синтезированы 3 гибридных соединения, сочетающих в структуре фрагмент эудесманонида и макроциклический фрагмент.

**Грант РФФИ № 19-33-90084** «Разработка новых синтетических методов в химии изохинолиновых алкалоидов для создания селективных анальгетиков и противовоспалительных агентов»

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

Исследования в рамках настоящего проекта включают разработку новых методов направленной модификации структур производных растительных алкалоидов C-мостиковых тетрагидротетрабинов и 4-О-метилсиноменина с целью создания целевых агентов. Показано, что взаимодействие 1-этинил-7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(2,5-диоксо-N-фенилпирролидино)-[6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротетрабина с хлорангидридами бензойных кислот в присутствии каталитической системы Pd[(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> – PPh<sub>3</sub> – CuI] и основания триэтиламина в толуоле протекает с образованием соответствующих  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов с выходом 60-77%. Установлена высокая активность синтезированных  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов в реакции циклоконденсации с амидиниевыми солями различной природы. Получены соединения нового типа – 1-пиримидинил-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабины (выход 50-81%). Предложены условия получения пиримидинил-замещенных производных 6,14-эндо-этенотетрагидротетрабина однореакторным методом. Изучены некоторые превращения синтезированных пиримидинилзамещенных тетрагидротетрабинов.

Обработка C-7,8-аннелированных (2,5-диоксо-N-фенилпирролидино)замещенных производных боргидридом натрия в ТГФ протекает селективно с частичным восстановлением

диоксопирролидинового фрагмента молекулы и образованием 2'- $\alpha$ -(гидрокси)лактамов 1-пирролидино-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабаинов с выходом 60-80%. Показано, что реакция O-деметилирования метилового эфира в положении C-3 тетрагидротетрабаинового остова избытком  $BBr_3$  в хлороформе сопровождается O-деметилированием метилового эфира в положении C-6 и приводит к образованию производных 6-дезметилорипавина (выход 50%). Осуществлена модификация алкалоида 4-O-метилсиноменина, с введением пиримидиновых заместителей в положение C-1 остова. Для синтеза указанных гибридных молекул разработали два подхода. Первый подход включал получение 1-этинил-4-O-метилсиноменина и последовательность реакций кросс-сочетания с хлорангидридами бензойных кислот и циклоконденсацию с амидинами. Второй подход включал палладий-катализируемое карбонилирование-кросс-сочетание 1-иод-4-O-метилсиноменина с фенилацетиленом в присутствии гексакарбонила молибдена в качестве источника CO в ацетонитриле и последующую циклоконденсацию алкинилкетона с амидинами. Реакция карбонилирования-кросс-сочетания протекала селективно в присутствии каталитической системы  $PdCl_2 - (1-Ad)_2Pb$ . В экспериментах *in silico* осуществлен анализ связывания новых пиримидино-морфинанов и мю-опиоидного рецептора (модель, которая в роли агониста содержит специальную аминокислотную последовательность DAMGO). Оценочная энергия связывания пиримидин-морфинанов указывает на потенциально возможную аффинность, которая реализуется за счет образования нековалентных взаимодействий с аминокислотными остатками MET151, TRP318 и TYR-148. Изучена анальгетическая активность гибридных производных нового типа (методика отведения хвоста) на крысах для гибридных соединений пиримидин-тетрагидротетрабаинового типа. Показано, что природа заместителя в положении C-6 пиримидинового ядра оказывает значительное влияние на антиноцицептический эффект соединения. Выявлено соединение-лидер, которое обладало анальгетической активностью в дозе 1 мг/кг (на 41% увеличивало время отведения хвоста) и блокировало ее при введении в лозах 5 (на 28%) и 10 мг/кг (на 23%). Аналогичным эффектом селективного  $\mu$ -опиоидного агониста обладает агент 18,19-дегидробупренорфин.

Результаты исследования по проекту представлены аспирантом в виде устных докладов на двух конференциях, по материалам работы опубликовано две статьи в международных научных журналах (Chemistry Select; Chemistry Heterocyclic Compounds)

**Грант РФФИ № 19-33-60043 Перспектива “Синтез фармакологически активных макроциклов, содержащих трициклический дитерпеноид”**

Руководитель проекта: к.х.н. Громова Мария Александровна

Исследования в рамках настоящего проекта включают развитие методов направленной модификации доступных трициклических дитерпеноидов пимаранового ряда, прежде всего изопимаровой кислоты. Основная цель проекта заключается в разработке методов введения ценных фармакофорных групп, в том числе пептидных фрагментов, и включает получение фундаментальных данных о реакционной способности функционализированных производных изопимаровой кислоты в Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания и Cu-катализируемых реакциях азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC-реакции).

Описан синтез макрогетероциклических соединений, содержащих в циклической структуре остов изопимаровой кислоты, сочлененной по атомам углерода C-4 – C-16 линкерную цепь, включающую последовательно дипептидный фрагмент, 1,4-связанный триазольный и 1,2-дизамещенный бензольный циклы. Процесс включает синтез азидодитерпеноида по реакции кросс-сочетания изопимаровой кислоты с 1-азидо-2-иодбензолом, получение небольшой библиотеки алкинилзамещенных дипептидов с различной аминокислотной последовательностью (Gly-Gly, Gly-Val, Val-Gly и Val-Val) и внутримолекулярную реакцию азид-алкинового циклоприсоединения. Предложенный подход показал высокую химическую эффективность и привел к образованию макрогетероциклических соединений с хорошими выходами. Показано, что выход продуктов макроциклизации зависит от строения аминокислот в дипептидном фрагменте. Разработаны методы синтеза производных изопимаровой кислоты, концевая карбоксильная группа в которых удалена на два или три метиленовых звена от трициклического остова. Реакция Виттига изопимаринала (получен из изопимаровой кислоты) с илидом фосфора, генерируемым из хлорида метоксиметил(трифенил)фосфония действием *n*-бутиллития протекала с образованием смеси (*Z*)- и (*E*)алкенов и 4-((*Z*)-пентенил)-18-нор-изопимара-7,15-диена (продукт реакции изопимаринала с *n*-бутиллитием). Гидролизом смеси енолэфиров действием *p*-толуолсульфо кислоты в ацетоне получали 4-(2-оксоэтил)-18-норизопимара-7,15-диен. Олефинирование изопимаринала и его гомолога по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса гладко приводило к соответствующим эфирам (*E*)-алкенов, восстановлением двойной связи действием магния в метаноле и гидролизом эфирных групп получали 4-(карбоксиил)-18-нор-изопимара-7,15-диены. Строение 4-(2-карбоксиил)-18-нор-изопимара-7,15-диена установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа. В опытах *in vivo* выявлена значительная противовоспалительная активность новых C4-модифицированных производных изопимаровой кислоты.

**Проект № 20-33-90237–Аспиранты** “Разработка методов синтеза ацетиленовых кетонов на основе лупановых тритерпеноидов и направленная модификация структуры с введением пиримидиновых и пиразольных заместителей”

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

Предложены методы получения амидов бетулоновой кислоты, содержащие фрагменты терминальных арилалкинов. Методы включают синтез амидов бетулоновой кислоты с 4-иоданилином или метиловым эфиром 4-иодфенилаланина, последующую реакцию Соногаширы иодарилзамещенных тритерпеноидов с триметилсилилиацетиленом и десилилирование. Выходы терминальных алкинов с учетом трехстадийного синтеза из бетулоновой кислоты составили 55 и 42% соответственно. Терпеноидные терминальные алкины легко вступали в реакцию кросс-сочетания с хлорангидридами бензойных кислот, приводящую к образованию соответствующих терпеноидных  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов. Установлена высокая активность синтезированных алкинилкетонов в реакции циклоконденсации с амидиниевыми солями различной природы. В ходе исследований по синтезу пиримидинов была проведена циклоконденсация с гидрохлоридами ацетамидина, гуанидина и бензамидина. Показано, что алкинилкетоны конденсируются с гидрохлоридами амидинов при кипячении в MeCN в присутствии избытка  $K_2CO_3$  с образованием 6-арилзамещенных пиримидинов. Таким образом, синтезированы бифункциональные молекулы нового типа, содержащие фармакофорные фрагменты амида бетулоновой кислоты и (4,6-диарил)пиримидина. В ряду синтезированных гибридных структур с фрагментами амида бетулоновой кислоты и диарилпиримидина выявлены соединения, обладающие значительной противовоспалительной активностью. На модели острого воспаления эссудативного типа (введение гистамина), которое инициируется вазоактивными медиаторами и другими гуморальных факторов крови и сосудистой стенки, ингибирующей активностью обладали соединения, содержащие 4-фторфенильный заместитель в положении С-6 пиримидина. Эффект соединения, содержащего аминогруппу в положении С-2 пиримидинового цикла аналогичен эффекту препарата сравнения индометацина. Характерно, что эти соединения не проявляют значимого действия в условиях иммуногенного воспаления, подобного аллергической реакции и связанного с активацией тучных клеток и В-лимфоцитов (конканавалиновая модель). По селективной противовоспалительной активности на этой модели выявлено соединение, содержащие 4-бромфенильный и 2-аминозаместители в пиримидином кольце. Следует отметить, что соединения, не содержащие линкерной группы между фармакофорными лигандами - амидом бетулоновой кислоты и (4,6-диарил)пиримидином обладали более высокой активностью на обоих моделях воспаления *in vivo*. Результаты нашли подтверждение в экспериментах *in silico*. Результаты исследования по проекту представлены аспирантом в виде устного доклада на конференции и подготовлены для опубликования в журнале Steroids.

# Лаборатория фармакологических исследований

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

**Государственное задание** «Современные подходы к изучению токсико-фармакологических свойств биологически активных веществ, лекарственных форм и материалов для медицины»

Блок 1. Прогнозирование фармакологической активности библиотек новых химических соединений природного и синтетического происхождения, изучение молекулярных механизмов действия фармакологически перспективных агентов с использованием компьютерного моделирования (исследование *in silico*).

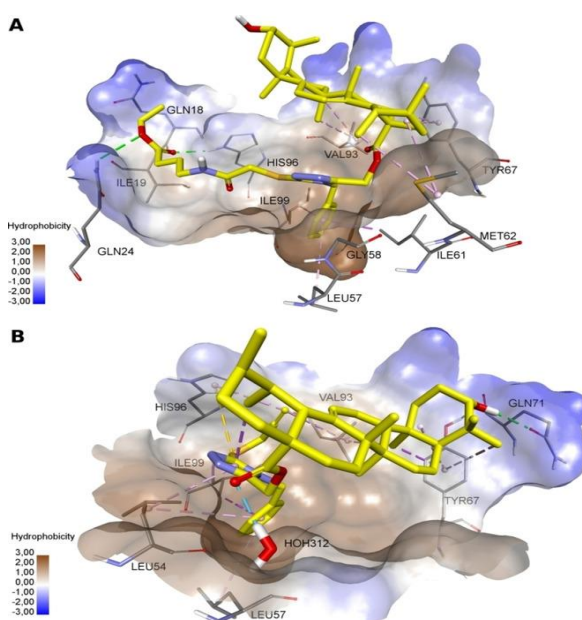
Ответственный исполнитель: с.н.с., к.б.н. Баев Д.С.

В рамках сотрудничества лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН с рядом лабораторий НИОХ СО РАН - медицинской химии, физиологически активных веществ за 2021 год осуществлен прогноз биологической активности новых соединений методами QSAR-анализ с использованием программ PASS и PharmaExpert и скрининг возможной активности, а также моделирование механизмов действия новых соединений с использованием программных пакетов Autodock Vina и Schrodinger Glide для 550 соединений.

Были получены следующие результаты:

Выполнен молекулярный докинг новых серосодержащих гибридов 1,2,4-триазола и урсоловой кислоты в сайт связывания негативного регулятора MDM2. Оценочные энергии связывания соединений 7g и 7h находились на уровне модельного ингибитора нутлина-3a. Гидрофобные N-4-бензильные заместители триазольного кольца обоих производных успешно проникают в глубокий гидрофобный карман сайта связывания аналогично известным ингибиторам MDM2.

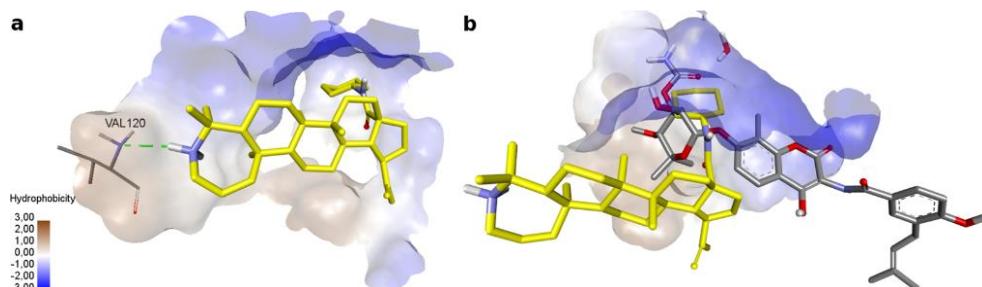
Этоксигруппа соединения 7g активно взаимодействует с гидрофильной областью, прилегающей к сайту связывания. Тритерпеноидные каркасы соединений 7g и 7h ориентированы по-разному. В случае соединения 7g каркас расположен над сайтом связывания, таким образом, участвуя только в гидрофобных взаимодействиях. Тритерпеноидный каркас



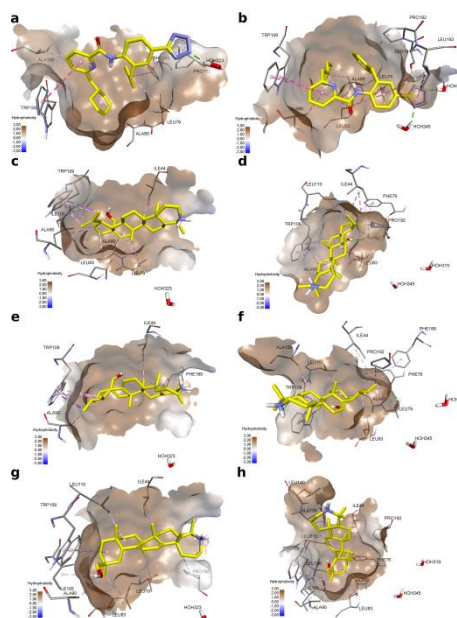
соединения 7h расположен ближе к входу в сайт связывания. Это позволяет гидроксильной группе в положении 3 кольца А соединения 7h участвовать в образовании водородных связей с аминокислотными остатками Tyr67 и Gln71.

M.D. Semenova, S.A. Popov, T.S. Golubeva, D.S. Baev, E.E. Shults, M. Turks. Synthesis and Cytotoxicity of Sulfanyl, Sulfinyl and Sulfonyl Group Containing Ursane Conjugates with 1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles. *Chemistry Select* 2021, V. 6, N 7, Pp 6472-6477, doi:10.1002/slct.202101594

Выполнялось молекулярное моделирование с целью поиска возможных мишеней антибактериального и противовирусного действия новых производных азепанбетулина. Было обнаружено, что соединение 4 способно взаимодействовать с бактериальной топоизомеразой IV. Это соединение вероятно способно проникать в глубокий карман сайта связывания своей аминциклогексановой группой, моделируя конформацию антибиотика новобиоцина. Азепан-тритерпеновый остов этого производного занимает зеркальное положение относительно молекулы новобиоцина, стабилизируя его конформацию за счет водородной связи протонированного атома азота азепанового кольца с аминокислотным остатком Val120.



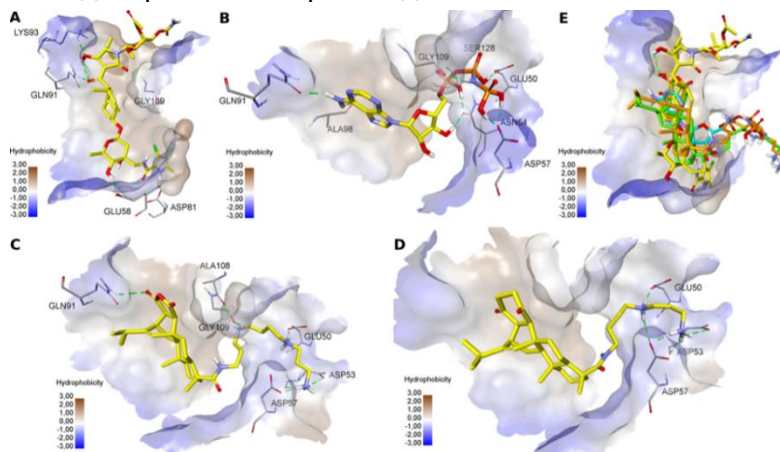
Учитывая выраженную противовирусную активность соединений 1, 8 и 15 в отношении цитомегаловируса, была предпринята попытка смоделировать возможный механизм противовирусного действия этих соединений. Все вирусы герпеса человека обладают структурно и функционально консервативной сериновой протеазой. Эта протеаза имеет решающее значение для образования вирусного нуклеокапсида и активируется аллостерически в результате процесса димеризации. Моделирование взаимодействия новых производных азепанбетулина с активными центрами димеризации протеазы показывает, что гидрофобность их тритерпеновых каркасов способствует образованию



большого количества гидрофобных взаимодействий в глубине связывающей полости. Все производные могут взаимодействовать с Trp109. Соединения 1 и 8 взаимодействуют с Pro192 только в активном центре мономера В, а соединение 15 взаимодействует с ним в обоих активных центрах мономеров. Полярные группы новых производных, по-видимому, не могут образовывать водородные связи с молекулами воды и аминокислотным остатком Ser191 в активном центре мономера В. Протон гидроксильной группы соединения 1 может вступать в водородную связь с атомом кислорода. Ala80 в активном центре мономера В. Наличие пятичленного кольца Е в структуре тритерпенового ядра в сочетании с гидрофобным центром пропена, по-видимому, позволяет производному 1 проникать глубже в гидрофобный карман активного сайта мономера В, создавая конформационные возможности для взаимодействия метанольного заместителя с Ala80. Водородная связь с аминокислотным остатком в активном центре значительно снижает расчетную энергию связи.

O. Kazakova, E. Tret'yakova, D. Baev. Evaluation of A-azepano-triterpenoids and related derivatives as antimicrobial and antiviral agents. The Journal of Antibiotics, 2021, Vol. 74, N 9, Pp 559–573, doi: 10.1038/s41429-021-00448-9

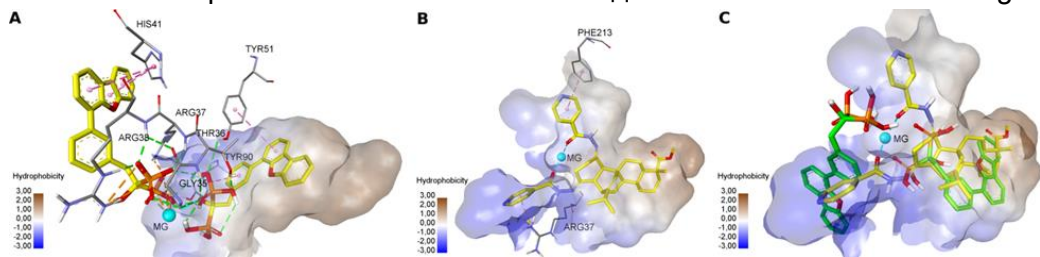
3. Выполнено молекулярное моделирование возможного взаимодействия новых дитерпеновых производных с сайтом связывания бактериальной гиразы В. Фермент синтеза ДНК гираза В является одной из перспективных мишеней бактерий, в том числе устойчивых к антибиотикам



штаммов *S. aureus*. Согласно результатам молекулярного докинга, наиболее активные соединения 9 и 11 демонстрируют одни из самых низких оценочных энергий связи. Эти соединения характеризуются расположением структурного каркаса левопимаровой кислоты в гидрофобной центральной области сайта связывания, аналогично структуре, имитирующей молекулу АТФ (AMPPNP) на границе верхнего и нижнего карманов сайта связывания. Их полиаминовый заместитель проникает в карман полифосфатного хвоста АТФ, имитируя полярные нековалентные взаимодействия фосфатных групп АТФ за счет протонов аминогрупп. Соединение 9 может образовывать водородные связи аналогично молекуле АМППНП с аминокислотными остатками Glu50 и

Asp57, а соединение 11 - с Glu50, Asp57, Gly109. Кроме того, молекулы 9 и 11 взаимодействуют с боковой цепью аминокислоты Asp53, а соединение 11 стабилизируется за счет водородных связей с аминокислотными остатками Gln91 и Ala108.

Изучался также возможный механизм противотуберкулезного действия новых дитерпеновых производных. В последнее время определенный интерес исследователей вызывают компоненты фактора вирулентности микобактерий туберкулеза. Факторы вирулентности не играют значительной роли в росте микобактерий вне клеток-хозяев, но участвует в таких процессах, как инвазия, персистирование, лизис и уклонение от ответов иммунной системы. Одним из классов факторов вирулентности *M. tuberculosis* являются туберкулозины. Фермент Rv3378с превращает дифосфат туберкулозина в туберкулозин и изо-туберкулозины, действуя как фосфатаза/изомераса. Было разработано несколько бисфосфонатных ингибиторов Rv3378с, которые необратимо связывают активный центр фермента, конкурентно замещая его субстрат - туберкулозиндифосфат. Левопимарный остов нового производного 10 успешно входит в глубокий карман сайта связывания. Для этого производного наблюдается успешная координация с ионом магния обеих его кетогрупп. Суперпозиция структур в сайте связывания показывает, что заместители нового производного 10 плотно занимают внешнюю область сайта связывания вокруг иона магния, частично достигая пространства, занимаемого второй молекулой ингибитора ВРН-629. Заместители нового производного 10 дополнительно стабилизируются в сайте связывания за счет нековалентных взаимодействий. Пи-системы соединения 10 образуют возможное стэкинг-взаимодействие с боковой цепью аминокислоты Phe213 и электростатическое взаимодействие с Arg37.



I.E. Smirnova, E.V. Tret'yakova, D.S. Baev, O.B. Kazakova. Synthetic modifications of abietane diterpene acids to potent antimicrobial agents. *Natural Product Research*, Published Online: 27 Aug 2021, doi:10.1080/14786419.2021.1969566

Блок 2. Проведение первичного скрининга перспективных биологически активных соединений *in vitro*.

Ответственные исполнители: м.н.с. к.б.н. Маренина М.К., аспирантка 3 года Мешкова Ю.В.

Исследование влияния потенциальных лекарственных агентов на организм на клеточном уровне позволяет определять тонкие механизмы их

действия, эффективность и возможную токсичность, существенно дополняя эксперименты на животных моделях *in vivo*. В рамках развития этого направления была отработана технология культивирования клеток *in vitro*, которая требует асептических условий, для чего был налажен контроль стерильности боксового помещения. На примере линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 освоены следующие методики: адгезивное выращивание на сосудах с питательной средой, пассирование, определение концентрации и доли жизнеспособных клеток, контроль микробиологической контаминации культуры с использованием селективных сред, криоконсервация для длительного хранения. В процессе отработки находится метод определения цитотоксичности веществ.

Также отлажен метод иммуноферментного анализа (ИФА) для определения в крови и гомогенатах тканей различных биохимических показателей, в том числе инсулина, тестостерона, интерлейкина-6, ТРФбета-1.

Блок 3. Проведение первичного токсико-фармакологического скрининга новых веществ *in vivo*.

3.1. Изучение фармакологических свойств растительной композиции на основе экстрактов левзеи и шрота клюквы

Ответственные исполнители: к.б.н., н.с., Аньков С.В. и аспирантка 2 года, инженер Халикова Д.А.

Конечной целью данной работы - разработка нового БАД для спортивного питания, представляющего композицию фитогормона экдистена и тритерпеноида -урсоловой кислоты, содержащихся в экстрактах левзеи и шрота клюквы. В перечне БАД для спортивного питания, производимых в Китае и США, существуют отдельные БАДы левзеи и урсоловой кислоты, но композиции из двух растительных компонентов в настоящее время на фармацевтическом рынке отсутствуют.

3.1.1. Влияние композиции экстракта левзеи, содержащего экдистен и экстракта шрота клюквы, содержащего урсоловую кислоту на метаболические процессы у мышей.

Всех животных, полученных из вивария ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН содержали в стандартных условиях со свободным доступом к воде и стандартному гранулированному корму, с влажностью и температурным контролем, с 12-часовым циклом света и темноты.

Все манипуляции с животными проводились в строгом соответствии с законодательством РФ, Приказом Минздрава РФ № 199н от 01.04.2015 г. и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совет Европейского Союза от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых в научных целях.

Исследуемые вещества: шрот клюквы, содержащий 40% урсоловой кислоты (производство в ОХП НИОХ СО РАН), экстракт левзеи

сафлоровидной, содержащий 0.31% экдистена (производство «ООО Экстракты Алтая», г. Барнаул), из которых была составлена композиция в разных дозах и изучено её влияние на метаболические процессы у мышей и анаболическая активность у крыс

#### Результаты

На основании проведённого скрининга композиций экстрактов левзеи и шрота клюквы разных соотношений на экспериментальных моделях оценки физической выносливости и изменений метаболических процессов установлено:

1. Введение композиций экстрактов левзеи и шрота клюквы разных соотношений у мышей линий C57BL/6 и CD -1 обоего пола не оказывают влияния на массу тела, уровень глюкозы натощак без нагрузки.

2. При длительном введении (28 дней) на фоне глюкозной нагрузки экстракт левзеи в дозе 170 мг/кг у самцов линии c57bl/6 достоверно снижал уровень глюкозы на 14 % по отношению к водно-твиновому контролю.

3. При длительном введении (28 дней) на фоне глюкозной нагрузки композиция экстракт левзеи + экстракт шрота клюквы в дозе 35:250 мг/кг и э-кт шрота клюквы в дозе 250 мг/кг у самок линий C57BL/6 достоверно снижали уровень глюкозы на 13,5 и 14 % соответственно по отношению к водно-твиновому контролю.

4. При 14-дневном введении на фоне глюкозной и физической нагрузках (тредмил) композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 35:250 мг/кг, а также экстракт шрота клюквы в дозе 250 мг/кг у самцов линии CD-1 достоверно снижали уровень глюкозы на 18,1 и 21,9% соответственно по отношению к водно –твиновому контролю с нагрузкой (тредмил).

5. При 7-дневном введении на фоне глюкозной и физической нагрузки (плавание) композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг, а также экстракт шрота клюквы 500 мг/кг у самцов линии CD-1 достоверно снижали уровень глюкозы на 25,1 и 31,8% соответственно по отношению к водно –твиновому контролю с нагрузкой (плавание).

6. Биохимический анализ крови указывает на то, что длительное введение только экстракта левзеи в дозе 170 мг/кг способствует у самок линии C57BL/6 снижению уровня креатинина и ЛПВП, а у самцов линии C57BL/6 - увеличению уровня Триглицеридов.

7. На основании скрининга выявлено эффективное соотношение композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы – (35:250 мг/кг), содержащих 105 мкг/кг экдистена и 100 мг/кг урсоловой кислоты.

3.1.2. Изучение анаболической активности композиции на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс.

Модель изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс с операцией тенотомии позволяет судить об анаболической активности биологически активных соединений природного и синтетического происхождения по степени гипертрофии m. soleus.

Исследования с тенотомией проводили на 48 крысах линии сток Wistar, обоих полов (24 самцах и 24 самках) с исходной массой 220-250 г.

Под наркозом хлоралгидрата, введенного внутривенно в дозе 350 мг/кг проводили разрез правой голени крысы, длиной 2-3 см, с последующим поперечным иссечением *m.gastrocnemius* и *m.soleus*. Далее голень зашивали. Левая голень служила для оценки степени гипертрофии.

На модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс с операцией тенотомии установлен дозозависимый анаболический эффект для композиции экстракта левзеи и шрота клюквы, содержащей экдистен и урсоловую кислоту соответственно.

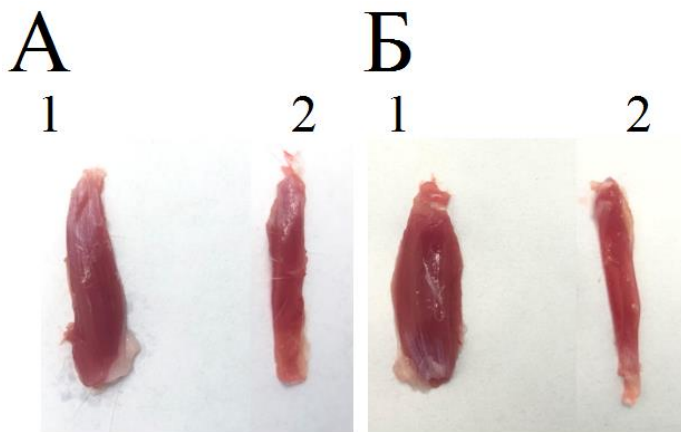


Рис.1. Гипертрофия мышцы *m.soleus* после операции тенотомии по окончании эксперимента, самцы. (А) Композиция экстракта левзеи + экстракта шрота клюквы в дозе 35:250 мг/кг, 1 – *m.soleus* не оперированной лапы, 2 – *m.soleus* оперированной лапы; (Б) Композиция экстракта левзеи + экстракта шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг, 1 – *m.soleus* не оперированной лапы, 2 – *m.soleus* оперированной лапы.

Обнаружено гендерное различие: у самцов наблюдается более выраженный, чем у самок дозозависимый анаболический эффект, а именно, чем выше доза, тем выше прирост массы левой *m. soleus* в сравнении с массой правой *m. soleus*. Процент прироста массы левой *m.soleus* в сравнении с правой у самцов 84,8% и 111,8% на фоне приёма композиции экстракта левзеи + экстракта шрота клюквы в дозе 35:250 мг/кг и в дозе 70:500 мг/кг соответственно; самок 10,7% и 12,08% на фоне приёма композиции экстракта левзеи + экстракта шрота клюквы в дозе 35:250 мг/кг и в дозе 70:500 мг/кг соответственно. Согласно литературным данным показано, что анаболический эффект метандростенолона на аналогичной модели составил 85,6 % прироста массы. В качестве дополнения к анаболическому эффекту, были определены биохимические показатели: уровень глюкозы, лактата и креатининфосфокиназы

Показано, что значение креатининфосфокиназы у самок не превышало уровень в контрольной группе, в то время как для самцов наблюдалось повышение данного показателя в 1,6 раза относительно контрольной

группы, что свидетельствует о более высоком анаболическом эффекте у самцов.

Для самок отмечалось повышение выносливости, характеризующегося увеличением значения соотношением глюкоза/лактат в 1,8.

Таким образом, композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в соотношении 7:50, содержащая экдистен и урсоловую кислоту соответственно, на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс с операцией тенотомии проявляет дозозависимый анаболический эффект у самцов крыс и повышает физическую выносливость у самок крыс.

Халикова Д.А. Аньков С.В. Мешкова Ю.В. Толстикова Т.Г. Анаболическая активность растительной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы Сибирский научный медицинский журнал, 2021. Т.41, N 6, С. 45-51.

Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова  
Исследование влияния композиций экстрактов левзеи и шрота клюквы на утилизацию глюкозы у мышей линии С57BL/6 Первая Всероссийская Школа по Медицинской Химии для молодых ученых г. Новосибирск, 4-9 июля 2021 г., Сборник тезисов, Стр.202

Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова  
Влияние композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на уровень глюкозы. В сборнике: Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Материалы Международной конференции NT + M&Ec`2020. Весенняя сессия. Москва, 2021. С. 164-168. DOI: 10.47501/978-5-6044060-1-4.26

3,2. Фармакологические исследования супрамолекулярных комплексов по типу «гость-хозяин» гипотензивного препарата нифедипина (НФ) с полисахаридом арабиногалактаном.

Исполнители от ЛФИ в.н.с., д.б.н. Хвостов М.В., н.с. к.б.н. Борисов С.А.

В данной работе были проведены физико-химические и фармакологические исследования супрамолекулярных комплексов по типу «гость-хозяин» гипотензивного препарата нифедипина (НФ) с полисахаридом арабиногалактаном (АГ), получаемого из лиственницы сибирской. Твердые дисперсии (в водном растворе образующие комплексы по типу «гость-хозяин») НФ:АГ были получены механохимическим способом и проанализированы физико-химическими методами в ИХТТМ СО РАН. Их гипотензивное действие и фармакокинетические профили оценивали на крысах с нормальным (линия Вистар) и повышенным артериальным давлением (линия НИСАГ). Было обнаружено, что у животных обеих линий комплекс НФ:АГ снижал артериальное давление в более низкой дозе, чем свободный НФ (1,75 мг/кг НФ в комплексе по сравнению с 3,5 мг / кг свободного НФ). Кроме этого, при изучении фармакокинетических параметров после введения животным обеих линий

было обнаружено повышение биодоступности НФ (увеличение AUC), что объясняет наблюдаемое снижение эффективной гипотензивной дозы.

M.V. Khvostov, A.A. Chernonosov, S.A. Borisov, M.S. Borisova, E.S. Meteleva, V.I. Evseenko, N.E. Polyakov, A.V. Dushkin, T.G. Tolstikova. Study of supramolecular complex of nifedipine with arabinogalactan on Wistar and ISIAH rats. *Therapeutic Delivery*. 2021. V.12. N2. P.119-131. doi:10.4155/tde-2020-0115.

3.3. Оценка гипогликемических свойств  $\beta$ -карболинов, представленных на исследование из ЛФАВ (чл.-корр. Салахутдинов Н.Ф.)

Исполнитель от ЛФИ: в.н.с., д.б.н. Хвостов М.В.

Оценка гипогликемических свойств четырех полученных  $\beta$ -карболинов и было обнаружено, что этил 7-фтор-1,3-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]-индол-4-карбоксилат, в структуре которого содержится атом фтора, обладает самым сильным гипогликемическим действием. Эксперименты проводили на самцах мышей линии CD-1 массой 20-25 г. Гипогликемическое действие агентов оценивали в ОГТТ при однократном внутривенном введении в дозе 10 мг/кг.

V.A. Proshchenkova, V.Yu. Shuvalov, L.V. Glyzdinskaya, A.S. Fisyuk, S.A. Chernenko, M.V. Khvostov, T.G. Tolstikova, M.A. Vorontsova, G.P. Sagitullina. Synthesis of 4-Ethoxycarbonyl(cyano)- $\beta$ -Carbolines via Thermolysis of 4-Aryl-3(5)-Azidopyridine Derivatives and the Study of their Optical and Hypoglycemic Properties. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2021, V. 57, N. 2, Pp 187-198 doi:10.1007/s10593-021-02892-9, IF=1.277.

3.4. Определение анальгетической активности производных изопимаровой кислоты, предоставленные из ЛМХ (рук. проф. Шульц Э.Э.)

Исполнитель из ЛФИ: к.б.н., н.с. Борисов С.А., к.б.н., с.н.с. Баев Д.С.

По результатам проведенных в 2020 году исследований ряда производных изопимаровой кислоты было обнаружено что соединения с аминоэтанольной и (2R)-(гидроксиметил) пирролидиновой группами проявили выраженную анальгетическую активность. На двух моделях экспериментальной боли – «горячей пластине» и «уксусных корчах» – указанные вещества, введенные в дозе 5 и 25 мг/кг, проявили статистически значимый по отношению к контролю анальгетический эффект, сходный с препаратом сравнения диклофенаком натрия в дозе 10 мг/кг. Кроме того, было показано, что данные вещества обладают низкой токсичностью

(LD<sub>50</sub> > 1250 мг/кг).

M.A. Gromova, Yu.V. Kharitonov, S.A. Borisov, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, E.E. Shul'ts Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 39.\* Synthesis and Analgesic Activity of Isopimaric Acid Derivatives // *Chemistry of Natural Compounds* (2021), 57, N 5, Pp 474-481 doi:10.1007/s10600-021-03391-1

3.5. По результатам проведенных в 2020 году исследований по противоязвенной и противовоспалительной, протатопротекторной,

актопротекторной активности были опубликованы статьи и получено 2 патента:

Исполнители: в.н.с., д.б.н. Сорокина И.В., н.с. к.б.н. Борисова М.С., с.н.с., к.б.н. Баев Д.С., н.с., к.б.н. Борисов С.А., н.с., к.б.н. Котлярова А.А., с.н.с., к.б.н. Павлова А.В.

M.S. Borisova, D.I. Ivankin, D.N. Sokolov, O.A. Luzina, T.V. Rybalova, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov Synthesis, antiulcerative, and anti-inflammatory activities of new campholenic derivatives-1,3-thiazolidin-4-ones, 1,3-thiazolidine-2,4-diones, and 1,3-thiazinan-4-ones Chemical Papers, 2021, V. 75, Pp 5503–5514 doi:10.1007/s11696-021-01741-5, IF=2.097

Yu.V. Kharitonov, E.E. Shul'ts, T.V. Rybalova, A.V. Pavlova, T.G. Tolstikova Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 40. Synthesis and Assessment of Analgesic Activity of N-Containing Derivatives of Lambertianic Acid Yu. V. Kharitonov, E. E. Shul'ts, T. V. Rybalova, A. V. Pavlova & T. G. Tolstikova Chemistry of Natural Chemistry of Natural Compounds, 2021, V. 57, N 5, Pp 879-886 doi:10.1007/s10600-021-03502-y, IF=0.809

Viktoriya N. Davydova, Irina V. Sorokina, Aleksandra V. Volod'ko, Ekaterina V. Sokolova, Marina S. Borisova and Irina M. Yermak The Comparative Immunotropic Activity of Carrageenan, Chitosan and Their Complexes / Chapter of the book "Marine Carbohydrate-Based Compounds with Medicinal Properties". Eds. I. M. Yermak and V. Davydova. Published: MDPI, November 2021. Pages: 217-233. <https://doi.org/10.3390/books978-3-0365-2092-6> (registering DOI).

Сорокина И.В. Попадюк И.И., Жукова Н.А., Низомов С.А., Мешкова Ю.В., Баев Д.С., Борисов С.А., Саломатина О.В., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. 1,2,4-Оксадиаазольные производные дезоксихолевоы кислоты, обладающие простатопротекторным действием, гипохолестеринемической и противовоспалительной активностями. Патент RU2750488 С1. Опубликовано 28.06.2021. Бюл. №19.

Е.В. Суслов, К.П. Волчо, А.А. Котлярова, А.В. Павлова, К.Ю. Пономарев, Н.Ф. Салахутдинов, Т.Г. Толстикова Четвертичные аммонийные соли диазаадамантанов, обладающие актопротекторной активностью Патент RU, заявка 2021111248 от 21.04.2021, опубликовано: 25.11.2021, бюл. №33.

Блок 4. Изучение фармакокинетических и фармакодинамических свойств лекарственных средств с применением различных форм доставки в организм животного.

Исполнители: в.н.с., д.б.н. Хвостов М.В., н.с., к.б.н. Борисов С.А.

4.1. Целью настоящего исследования было изучить возможность улучшения растворимости и биодоступности нимесулида (НИМ, селективный ингибитор ЦОГ-2) путем комплексообразования с полисахаридом арабиногалактаном (АГ), динатриевой солью глицирризиновой кислоты (Na<sub>2</sub>ГК), гидроксипропил-β-циклодекстрином

(HP-β-CD) и MgCO<sub>3</sub>. Твердые дисперсии (ТД) были приготовлены механохимическим методом и охарактеризованы в ИХТТМ СО РАН и ИКГ СО РАН. По результатам изучения способности проникновения через искусственную мембрану (РАМРА, выполнено в ИХТТМ СО РАН) были выбраны наилучшие ТД: с АГ, Na<sub>2</sub>ГК и HP-β-CD, которые значительно увеличивали проникновение НИМ. На следующем этапе исследовали противовоспалительную активность выбранных ТД на модели гистаминового отека у мышей. Вещества вводили перорально однократно мышам CD-1 (самцы, масса 20-25 г). В результате было установлено, что все исследованные ТД дозозависимо снижают выраженность отека. Наилучшие результаты были получены для ТД НИМ с Na<sub>2</sub>ГК и HP-β-CD. В этих случаях для достоверного уменьшения степени выраженности отека лапы требовалось введение доз НИМ в два раза меньших по сравнению с эталонным НИМ. Полученные результаты являются следствием увеличения биодоступности НИМ в данных комплексах, что было обнаружено при анализе фармакокинетики после однократного перорального введения мышам CD-1.

	НИМ:АГ	НИМ: Na <sub>2</sub> ГК	НИМ:HP-β-CD	НИМ
AUC <sub>0-inf_obs</sub> , mkg/mL*min	4033.30 ± 597.85	7534.44 ± 576.98	3898.39 ± 201.28	3978.88 ± 242.62

Wei. Wei, V. I. Evseenko, M. V. Khvostov, S. A. Borisov, T. G. Tolstikova, N. E. Polyakov, A.V. Dushkin, Wenhao. Xu, Lu. Min, Weike. Su. Solubility, Permeability, Anti-Inflammatory Action and In Vivo Pharmacokinetic Properties of Several Mechanochemically Obtained Pharmaceutical Solid Dispersions of Nimesulide. *Molecules* 2021, 26(6), 1513 doi:10.3390/molecules26061513, IF=4.411.

4.2. Цель работы - исследование фармакокинетических свойств противотуберкулезного препарата первого ряда – пипразинамида.

Исполнитель от ЛФИ к.б.н., н.с. Аньков С.В.

Для исследования фармакокинетических свойств противотуберкулезных лекарственных средств в виде аэрозоля был выбран препарат первого ряда - пипразинамид. Аэрозоль из субстанции получали термоконденсационным методом на базе ИХКиГ СО РАН, в лаборатории наночастиц профессора А.А. Онищука. Аэрозоли подавали в камеры «Nose Only» и «Whole body» (только для пипразинамида) мышам самцам CD-1, массой 20-23 г. Длительность ингаляции животным в камере составляла 20 минут. Сравнивали с фармакокинетикой перорального введения.

В результате сравнения фармакокинетики пероральной и аэрозольной формы пипразинамида установлено, что они имеют схожую биодоступность.

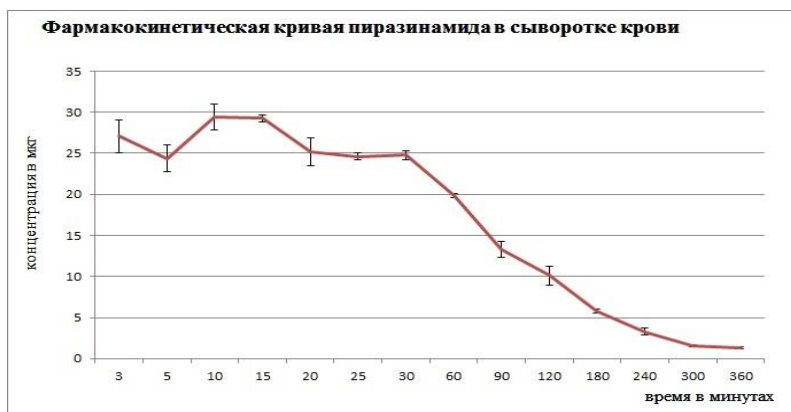


Рис. 2. Фармакокинетические параметры пероральной формы пиразинамида в дозе 30 мг/кг.



Рис. 3. Фармакокинетические параметры аэрозольной формы пиразинамида в дозе 2,7 мг/кг.

Таким образом, установлено, что концентрация пиразинамида в легких экспериментальных животных составляет 50% от концентрации в сыворотке крови, что свидетельствует о возможной высокой эффективности лечения туберкулеза легких аэрозольными формами противотуберкулезных препаратов.

Аньков С.В., Толстикова Т.Г., Валиулин С.В., Онищук А.А., Борисова М.С.,

Дубцов С.Н. Сравнительная фармакокинетика аэрозольной и пероральной форм пиразинамида // Химия в интересах устойчивого развития. - 2021. - Т. 29. - № 2. - С. 229-232.

Блок 5. Исследование биосовместимости материалов медицинского назначения.

Изучение детонационного напыления для получения покрытий гидроксиапатит на металлических имплантатах сложной геометрии на крысах.

Исполнитель: в.н.с., д.б.н. Хвостов М.В., в.н.с., д.м.н. Жукова Н.А.

Гидроксиапатит (ГА), основной минеральный компонент зубной эмали и естественных костей, является хорошим кандидатом для инженерии

костной ткани. Синтетический ГА используется для нанесения покрытий на металлические имплантаты, предназначенные для медицинского применения. Покрытие ГА делает имплантат биосовместимым и остеоиндуктивным. Кроме того, это улучшает фиксацию и общие характеристики имплантированного объекта.

В настоящей работе покрытия ГА наносились на имплантат из медицинского титанового сплава сетчатого строения при помощи детонационного напыления. Порошок исходного сырья представлял собой ГА, полученный сухим механохимическим методом. В результате были получены однофазные покрытия на основе ГА. Покрытия при таком способе нанесения образуются не только на поверхностях, перпендикулярных направлению потока частиц, но и на сторонах сетчатых элементов. Несмотря на частичное плавление порошка, разложения ГК не происходило. Эта работа демонстрирует перспективы детонационного напыления для получения покрытий ГА на металлических имплантатах сложной геометрии.

N.V. Bulina, D.K. Rybin, S.V. Makarova, D.V. Dudina, I.S. Batraev, A.V. Utkin, I.Yu. Prosanov, M.V. Khvostov, V.Yu. Ulianitsky. Detonation Spraying of Hydroxyapatite on a Titanium Alloy Implant. *Materials*. 2021, 14(17), 4852 doi:10.3390/ma14174852, IF=3.622

5.2. В следующей работе механохимический метод был применен к синтезу гидроксиапатита с двойным и тройным замещением. В случае двойного замещения реализована одновременная замена фосфат-ионов на карбонат- и силикат-ионы. Тройная замена включала дополнительную замену иона кальция на ион цинка. Синтезированные материалы охарактеризованы методами рентгеновской дифракции и инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье. Образцы замещенных гидроксиапатитов в форме порошка оценивали *in vitro* с использованием линии клеток остеобластов человека MG-63 и *in vivo* посредством имплантации в дефект кости в своде черепа крысы. После 4х дней инкубации *in vitro* гидроксиапатит, содержащий ионы цинка, кремния и карбоната состава  $\text{Ca}_{9.9}\text{Zn}_{0.1}(\text{PO}_4)_5.6(\text{SiO}_4)_{0.2}(\text{CO}_3)_{0.2}(\text{OH})_2$ , значительно увеличивал пролиферацию клеток по сравнению с другими композициями. Через четыре месяца после имплантации *in vivo* этот образец показал наибольшую способность к интеграции в кости черепа крысы, о чем свидетельствует морфологический анализ срезов костей.

M.V. Khvostov, M.S. Borisova, N.V. Bulina, S.V. Makarova, N.B. Dumchenko, T.G. Tolstikova, N.Z. Lyakhov. The influence of zinc and silicate ions on biological properties of hydroxyapatite synthesized by a mechanochemical method. *Ceramics International*, 2021, V. 47, N 7, Part A, Pp 9495-9503 doi:10.1016/j.ceramint.2020.12.083, IF=4.527.

**Грант РФ № 19-73-10143** «Кинетика и механизм образования наноаэрозолей лекарственных субстанций и их биологическое действие в экспериментах с лабораторными животными» (рук. к.х.н. Валиулин С.В. ИХКиГ СО РАН).

Исполнитель от ЛФИ к.б.н. н.с. Аньков С.В., д.б.н., проф. Т.Г. Толстикова

На базе ИХКиГ СО РАН, в лаборатории наночастиц проф. Онищука была разработана и протестирована аэрозольная установка, позволяющая генерировать аэрозоль из растворов лекарственных субстанций. Генерация осуществляется ультразвуковым методом с последующим осушением до сухих частиц. Данный метод позволяет генерировать аэрозоль в широком спектре размеров частиц, от нескольких нанометров, для веществ из которых невозможно получить аэрозоль термоконденсационным методом, в виду их термолабильности.

Разработана система мониторинга, позволяющая контролировать размер частиц и дозу в режиме реального времени. Данные физических значений были подтверждены *in vivo*, на животных. Общая схема аэрозольной установки представлена на рисунке 3.

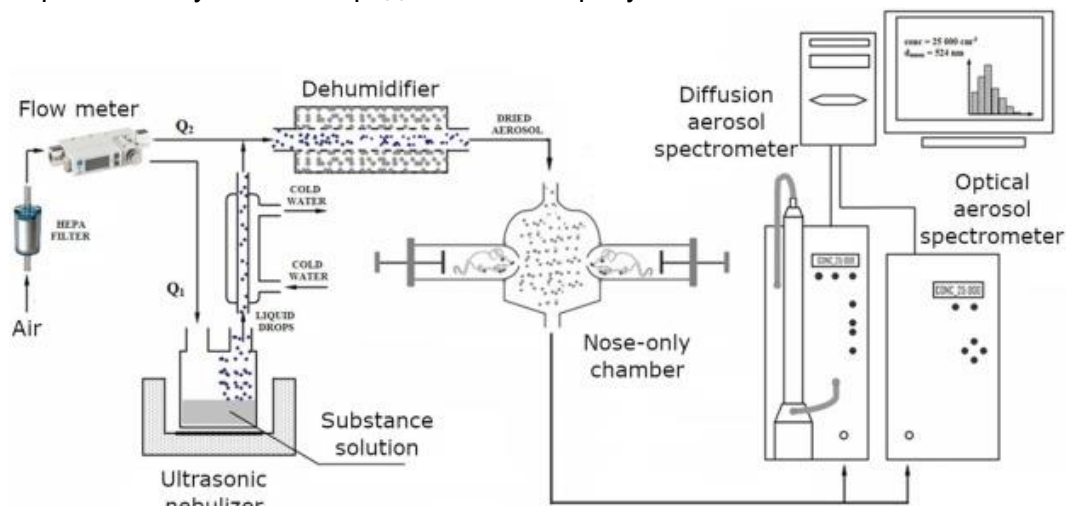


Рис. 4. Общая схема аэрозольной установки

Данный способ позволяет генерировать аэрозоли из растворов лекарственных субстанций, из которых невозможно получить аэрозоль термоконденсационным методом. Таким образом, снимается ограничение по номенклатуре лекарственных веществ, доступных для аэрозольного способа доставки.

Valiulin S.V., Onischuk A.A., Baklanov A.M., Dubtsov S.N., Dultseva G.G., An'kov S.V., Tolstikova T.G., Rusinov V.L., Charushin V.N. An integrated aerosol setup for therapeutics and toxicological testing: generation techniques and measurement instrumentation. // *Measurement*. – 2021. - V. 181. Art Num. 109659 doi:10.1016/j.measurement.2021.109659, IF=3.927

2.3. На аэрозольной установке, генерирующей аэрозоли ультразвуковым методом, с последующим осушением – был получен

аэрозоль цефазолина, цефалоспоринового антибиотика первого поколения и изучены на мышах фармакокинетические и фармакодинамические свойства в сравнении с парентеральной формой.

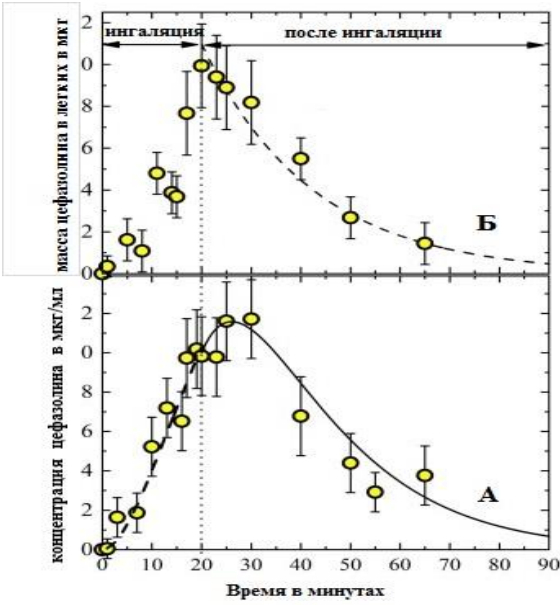


Рис. 5 Концентрация цефазолина в сыворотке крови (А) и легких (Б), после 20-ти минутной ингаляции. Доза цефазолина 2,7 мг/кг. Размер частиц 1,5 мкм.

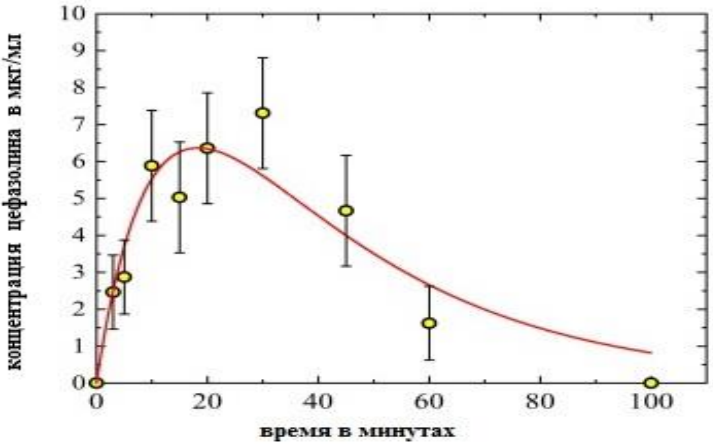


Рис.6 Концентрация цефазолина в сыворотке крови после внутривентриального введения. Доза 5 мг/кг.

По результатам фармакокинетических исследований, было установлено что аэрозольный и парентеральный способ доставки имеют схожую биодоступность, но при аэрозольной форме доставки наблюдается накопление в легких в той же концентрации, что и в сыворотке крови.

Введение цефазолина в аэрозольной форме показал высокую эффективность при лечении перитонита у мышей, вызванного введением в брюшную полость суспензии архивного штамма *K. Pneumoniae* 82. Установлено, что лечение инфицированных животных аэрозодем

эффективно, и позволяет животным выживать в течении семи дней после инфицирования, тогда как животные, которым вводили внутривенно цефазолин в дозе 5 мг/кг 100% гибель наступала на третьи сутки после инфицирования. Эффективность аэрозольной терапии подтверждали также бактериальным посевом и анализом крови.

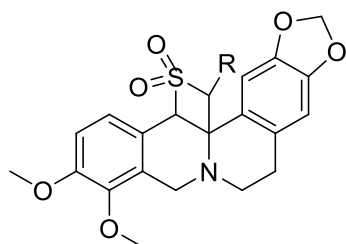
Аэрозольная терапия антибиотиком цефалоспоринового ряда показала свою перспективность для лечения тяжелых инфекций дыхательных путей как с точки зрения фармакокинетики, так и с точки зрения фармакодинамики.

Valiulin S.V., Onischuk A.A, Baklanov A.M., Dubtsov S.N., An'kov S.V., Shkil N.N., Nefedova E.V., Plokhotnichenko M.E., Tolstikova T.G., Dolgov A.M., Dultseva G.G. Aerosol Inhalation Delivery of Cefazolin in Mice: Pharmacokinetic Measurements and Antibacterial Effect. // International Journal of Pharmaceutics. - 2021. - V. 607, 25 September 2021, 121013 doi:10.1016/j.ijpharm.2021.121013, IF=5.875

## Лаборатория направленных трансформаций природных соединений

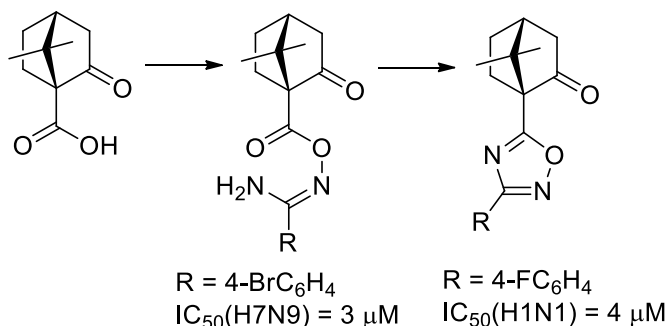
Заведующий лабораторией – к.х.н. Сулов Евгений Владимирович

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

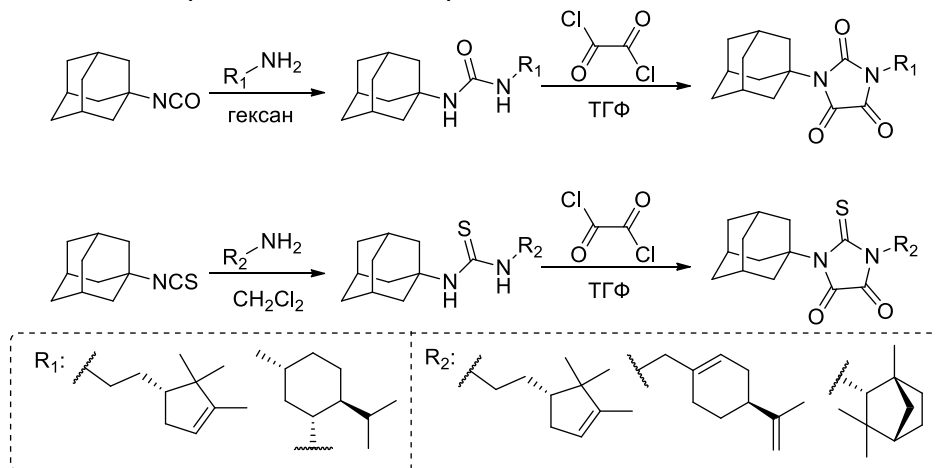


а) В отчетный период был получен новый тип производных берберина с аннелированным четырёхчленным сульфоновым циклом. Реакция циклоприсоединения алкилсульфохлоридов к дигидроберберину протекает с высокой стереоселективностью и приводит к образованию одного стереоизомера.

б) В 2021 году был получен ряд новых замещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих бициклический заместитель в положении 5 гетероцикла, в качестве предшественников данного типа соединений была проведена наработка соответствующих O-ацилированных амидоксимов. Новые соединения были получены исходя из (+)-кетопиновой кислоты. Цитотоксичность полученных веществ была исследована *in vitro* на клеточной линии MDCK, а их противовирусная активность изучалась в отношении вируса гриппа, подтипов H1N1 и H7N9. Обнаружено, что синтезированные соединения проявляли высокую вирусингибирующую активность в отношении вирус гриппа H1N1. Некоторые синтезированные соединения были также активны в отношении вируса гриппа другого антигенного подтипа: H7N9. Наиболее вероятным механизмом действия данных соединений является их взаимодействие с вирусным гемагглютинином. Методами молекулярного докинга было показано, что селективная противовирусная активность O-ацилированных амидоксимов и 1,2,4-оксадиазолов скорее всего связана с особенностями их строения. O-ацилированные амидоксимы вероятно, более комплементарны сайту связывания, расположенному в месте слитого пептида, а 1,2,4-оксадиазолы более комплементарны участку, расположенному в месте протеолиза.

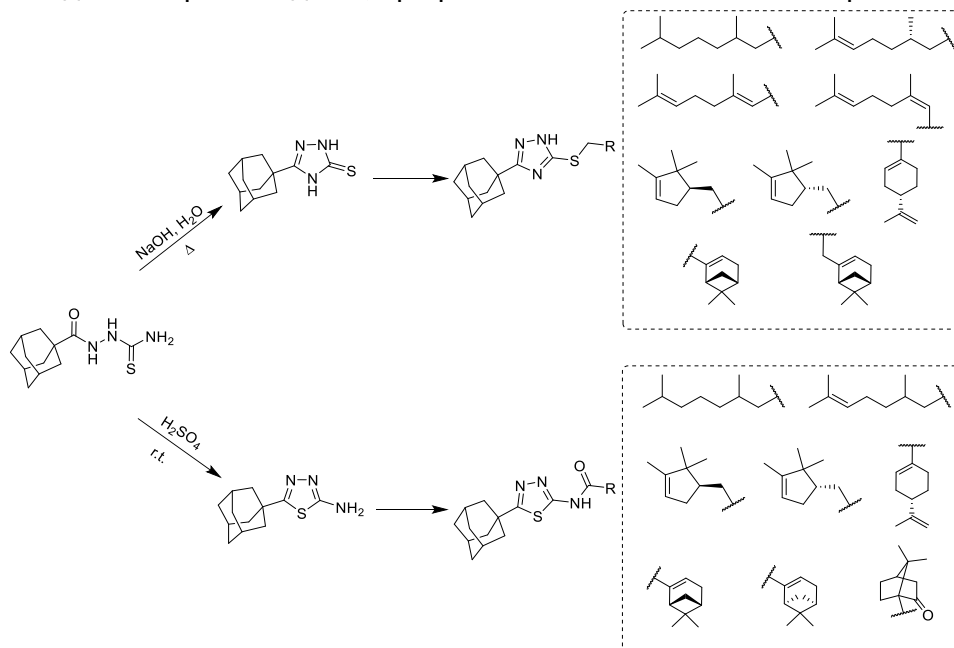


в) За 2021 г на основе аминопроизводных камфоленового и периллового спиртов, а также ментона и камфоры, их присоединением к 1-адамантанизо- и 1-адамантанизотиоцианатам были получены соответствующие мочевины и тиомочевины, которые далее взаимодействием с оксалилхлоридом превращали в *N,N*-замещенные производные парабановой и тиопарабановой кислот.



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

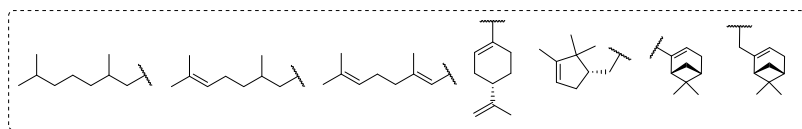
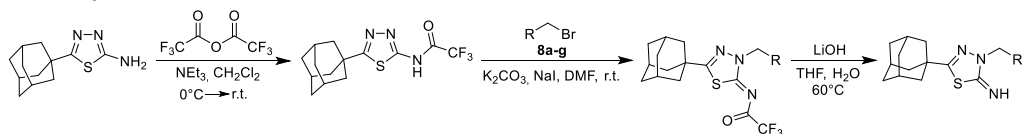
Руководитель проекта: д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович



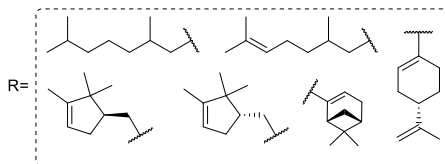
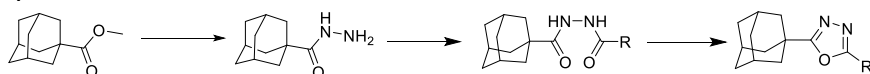
В рамках проекта был синтезирован ряд адамантильных производных 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола, содержащих фрагменты монотерпеноидов, имеющих ациклический, циклический и бициклический остовы, на основе реакции циклоконденсации тиосемикарбазида в

кислотных и щелочных условиях с последующей модификацией полученных гетероциклических соединений путем введения монотерпеноидных остатков.

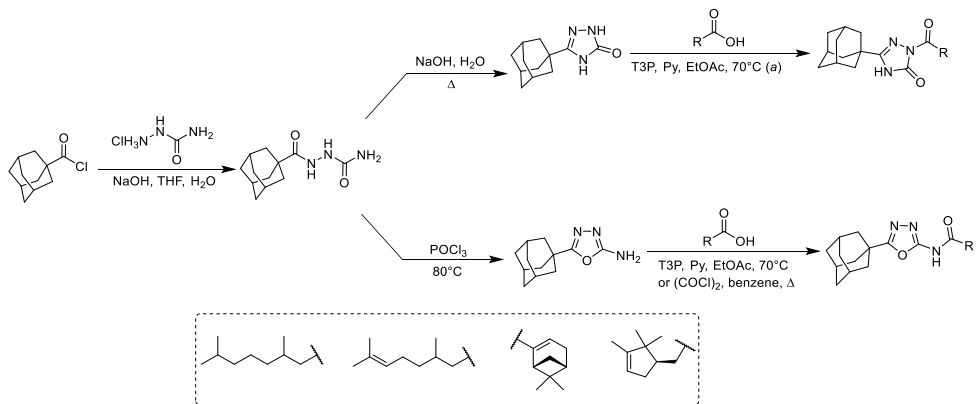
Подобран метод региоселективного синтеза соединений адамантилсодержащих иминопроизводных, включающий в себя ацилирование исходного амина трифторуксусным ангидридом, взаимодействие полученного трифторпроизводного с алкилбромидами и последующее снятие трифторацильной защиты:



Также, исходя из гидразида 1-адамантанкарбоновой кислоты был получен ряд диацилгидразидов, которые далее под действием водоотнимающего агента были превращены в соответствующие 1,3,4-оксадиазолы, содержащие монотерпеновые фрагменты различной природы.



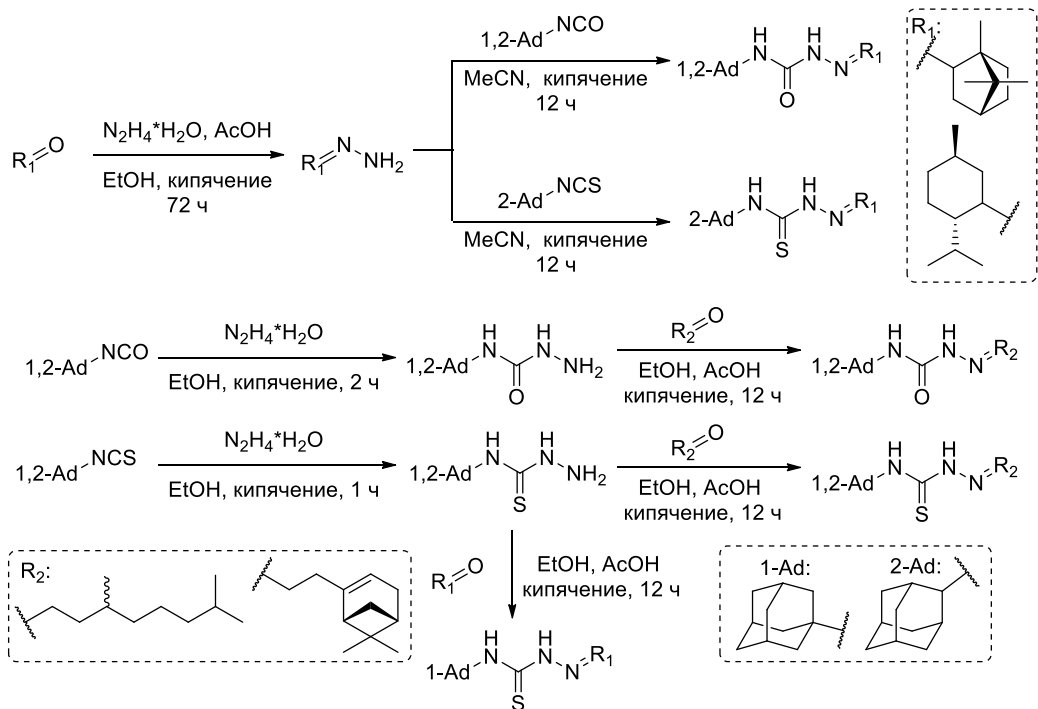
Были проведены синтез и наработка исходного семикарбазида, циклизацией которого в среде гидроксида натрия или оксихлорида фосфора, соответственно, были получены триазолон и 1,3,4-оксадиазол. Модификацию синтезированных гетероциклических соединений проводили при помощи монотерпеновых кислот их предварительной активацией с использованием циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты либо оксалилхлорида.



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

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

Был получен ряд семикарбазонов и тиосемикарбазонов, сочетающие 1- или 2-адамantanзамещенные и монотерпеновые фрагменты. Производные ментона и камфоры были получены присоединением соответствующих гидразонов к 1- и 2-адамantanизо- и 1- и 2-адамantanизотиоцианатам. Тиопроизводные камфоры и ментона, содержащие 1-адамantanзамещенный фрагмент получали взаимодействием 1-адамantanзамещенного тиосемикарбазона и соответствующих кетонов, аналогичным образом были получены семикарбазоны и тиосемикарбазоны, сочетающие 1- и 2-адамantanзамещенные фрагменты и фрагменты 3,7-диметилпиперидина и нопала.

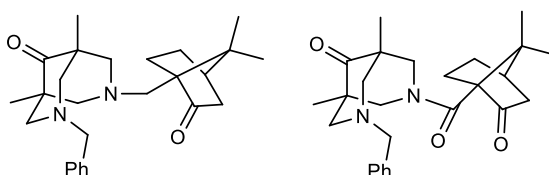
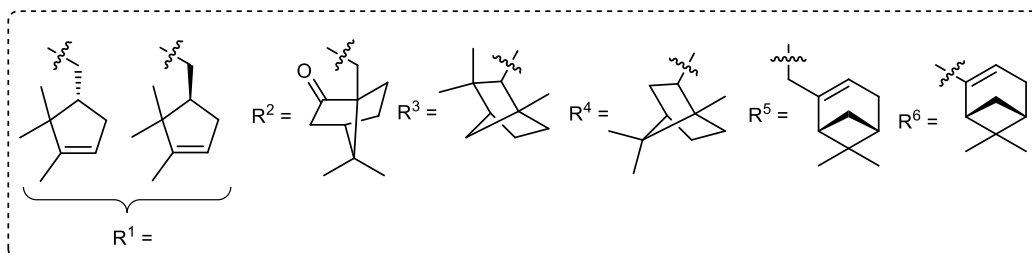
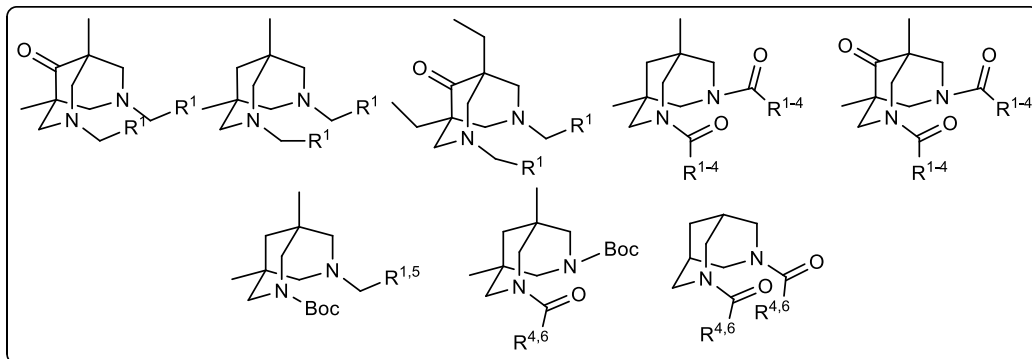


**Грант РФФИ № 19-73-20090** «Дизайн новых хиральных катализаторов на базе биспидиновых лигандов и изучение их функционирования на молекулярном и наноразмерном уровне современными инструментальными методами»

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

В соответствии с планами на 2021 г. с целью получения новых хиральных лигандов на основе биспидинов синтезирован ряд новых конъюгатов. Базовый набор монотерпеноид моно- и дизамещенных биспидинов насчитывает теперь более 30 соединений, а набор из конъюгатов с гетероциклическими фрагментами, в том числе, хиральными, включает 20 соединений.

С использованием новых и ранее полученных лигандов изучена возможность их использования для проведения каталитических превращений, в том числе, асимметрических, на примере четырех каталитических реакций. Наиболее важные результаты получены при изучении никель-катализируемого этилирования халконов (найдена реакция гидрирования C=C двойной связи) и при проведении органокатализируемого присоединения диэтилмалоната к нитростиролу (определены границы применимости реакции в плане растворителей и катализаторов). Полученные результаты подтверждают перспективность выбранного направления исследований.

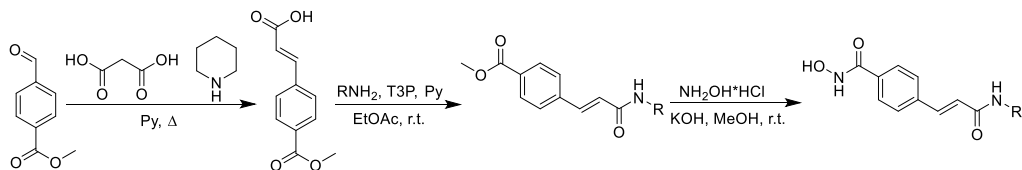
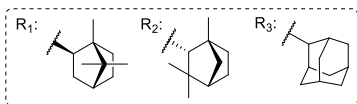
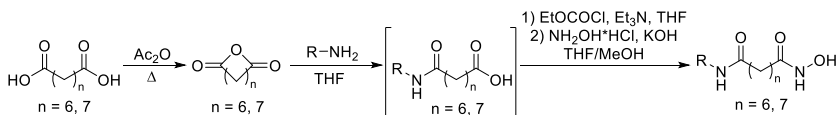


Проведено планомерное детальное исследование структуры и строения полученных органических соединений и их комплексов методами квантовой химии, спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, методом PCA, в том числе с использованием оборудования, инфраструктуры и специалистов ЦКП ИОХ РАН.

**Грант РФФИ № 19-73-10195** «Синтез и мишень-ориентированный поиск полифункциональных молекул, обладающих избирательным действием на основные звенья патогенеза нейродегенеративных заболеваний»

Руководитель проекта: Неганова М.Е. (ИФАВ РАН)

Совместно с коллегами из ИФАВ РАН была проведена разработка эффективных ингибиторов HDAC6, фермента, играющего важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера. Были получены гидроксамовые кислоты, содержащие гекса/гептаметиленовый и ароматический линкеры, а также каркасный бициклический остов камфоры, фенхона, и адамантовый фрагмент в качестве сар-группы.



По результатам *in vitro* тестирования (проведенного сотрудниками ИФАВ РАН), наиболее перспективными являются соединения, имеющие в своем составе адамантовый заместитель, а также гексаметиленовый и ароматический линкер. Данные гидроксамовые кислоты эффективно ингибируют HDAC6 и проявляют антиагрегационные свойства против  $\beta$ -амилоидных пептидов. Все исследования *in vivo* проводились с использованием трансгенных мышей 5xFAD, имитирующих болезнь Альцгеймера. Исследуемые соединения восстанавливали нормальные функции памяти до уровня, наблюдаемого у контрольных животных дикого типа.

## Отдел физической органической химии

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

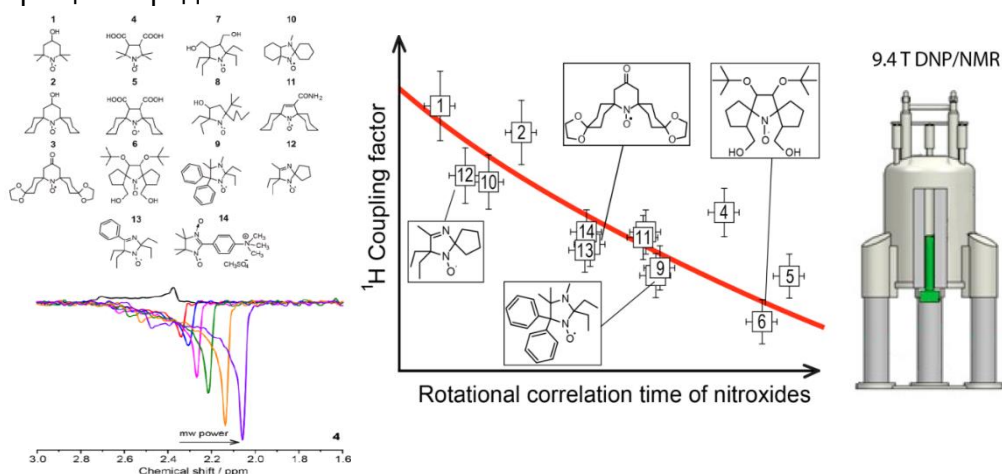
### Лаборатория магнитной радиоспектроскопии

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

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

**Влияние вращательного движения нитроксилов на динамическую поляризацию ядра Оверхаузера: систематическое исследование в сильных магнитных полях**

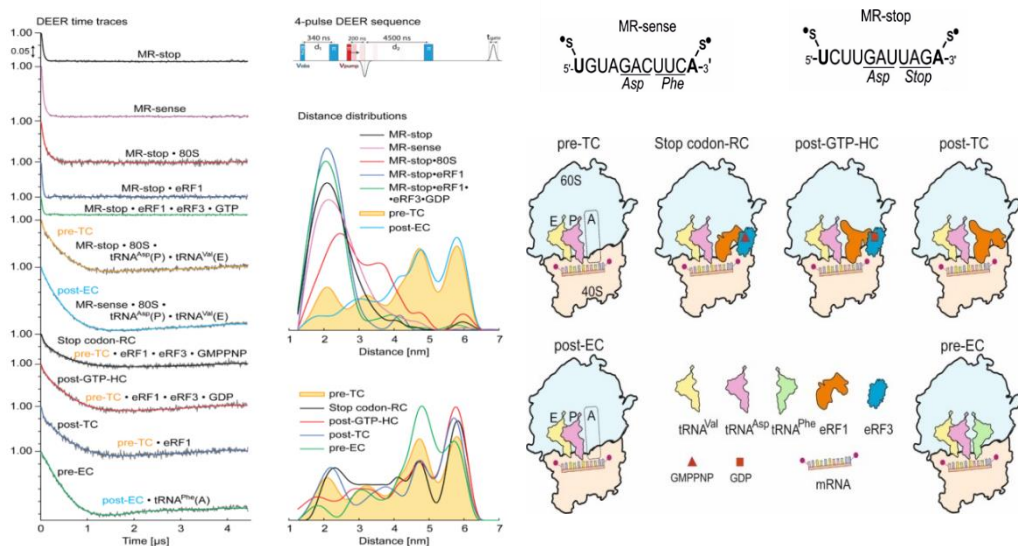
Для формирования динамической ядерной поляризации в жидкости в качестве поляризующего агента чаще всего используется стабильный нитроксильный радикал ТЕМПОЛ. Для достижения высоких коэффициентов ДПЯ в высоких магнитных полях (9,4 Тл) необходима быстрая динамика между нитроксильным радикалом и молекулами растворителя во временном диапазоне от пикосекунд до субпикосекунд. Такие движения были теоретически предсказаны с применением метода молекулярной динамики и объяснены быстрыми внутренними движениями сферы переходного комплекса радикал-растворитель. Нами систематически изучена серия нитроксильных радикалов с различными заместителями вокруг электронного спина, для количественной оценки вклада вращательной динамики радикала в эту внутрисферную динамику. Эксперименты по ДПЯ проводились в магнитном поле 9,4 Тл, ЭПР спектры в котором обладает высокой чувствительностью к вкладу вращательного движения в пикосекундном временном диапазоне. Показано, что основным параметром влияющим на величину ДПЯ, является время корреляции вращения радикала.



Работа выполнена в сотрудничестве с университетом Гёте, Франкфурт на Майне, Германия.

**Исследование структуры комплексов человеческих рибосом с мРНК, образующихся в процессах трансляции (элонгации, терминации), методом импульсной ЭПР спектроскопии.**

Методом импульсной ЭПР спектроскопии были исследованы структуры комплексов мРНК с человеческими рибосомами, образующимися в процессах трансляции, в частности процессах элонгации и терминации. Для этого были использованы спин-меченные нитроксильными радикалами ковалентно-связанные с концевыми нуклеотидными основаниями 11-мерные аналоги мРНК, локализованные в области сайта декодирования рибосомы 80S человека. Внутримолекулярные спин-спиновые расстояния измеряли с помощью спектроскопии DEER/PELDOR в модельных комплексах, имитирующих различные состояния рибосомы 80S во время элонгации и терминации трансляции. Измерения показали, что во все изученные комплексы мРНК имеют две альтернативные конформации, соотношение между которыми отличается в посттранслокационных, пре-транслокационных и терминационных комплексах. Мы обнаружили, что присутствие молекулы тРНК в сайте рибосомы А снижает относительную долю более протяженной конформации мРНК, тогда как связывание eRF1 (отдельно или в комплексе с eRF3) приводит к противоположному эффекту. В терминационных комплексах соотношение конформаций мРНК практически одинаково, что свидетельствует о том, что часть мРНК, связанная в канале рибосомы, не претерпевает значительных структурных изменений в процессе завершения трансляции. Наши результаты способствуют пониманию молекулярной динамики мРНК в рибосомном канале млекопитающих во время трансляции.

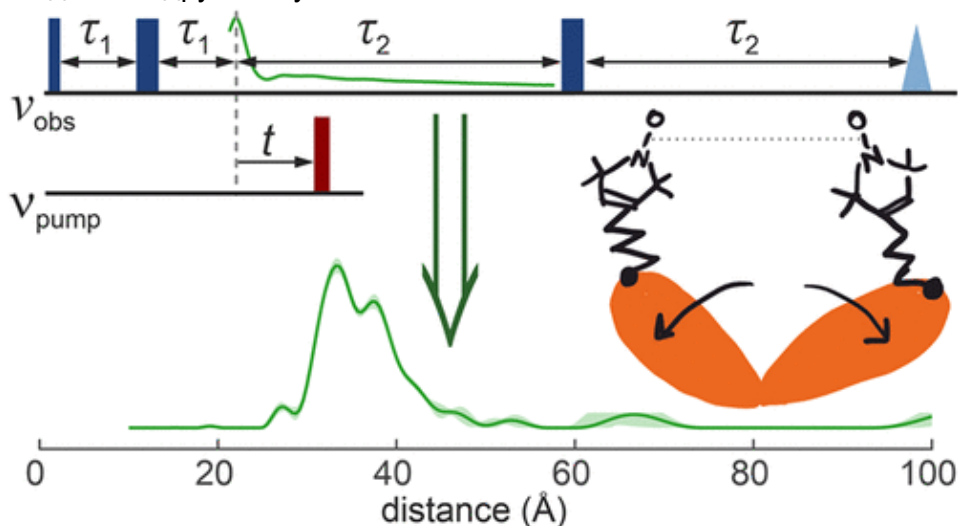


Работа выполнена с участием сотрудников ИХБФМ и МТЦ СО РАН.

*K.N. Bulygin, I.O. Timofeev, A.A. Malygin, D.M. Graifer, M.I. Meschaninova, A.G. Venyaminova, O.A. Krumkacheva, M.V. Fedin, L.Yu. Frolova, G.G. Karpova, E.G. Bagryanskaya* Computational and Structural Biotechnology Journal, 2021, V. 19, Pp 4702-4710 doi: 10.1016/j.csbj.2021.08.024 IF=7.27

### Сравнительный тест и руководство по экспериментам DEER / PELDOR на биомолекулах, меченных нитроксидом

Информация о распределении расстояний, полученная с помощью импульсной дипольной спектроскопии ЭПР, вносит важный вклад во многие исследования в области структурной биологии. Такая информация все чаще используется в интегративном структурном моделировании, где она обеспечивает уникальные ограничения на ширину конформационных ансамблей. Чтобы гарантировать надежность выводов о структуре биополимеров методам импульсной ЭПР спектроскопии в работе определены стандарты качества при подготовке образцов и методик получения информации при измерениях распределения диполь-дипольных взаимодействий между парамагнитными метками, преобразования первичных данных во временной области в распределения межспиновых расстояний. Эти руководящие принципы подтверждаются эталонным исследованием, проведенным в нескольких лабораториях, и анализом наборов данных с известной достоверностью распределения расстояний. Исследование и рекомендации касаются исследования белков, меченных нитроксильными радикалами методами двойного электронно-электронного резонанса (DEER или PELDOR) и содержат рекомендации о том, проведение в других случаях.



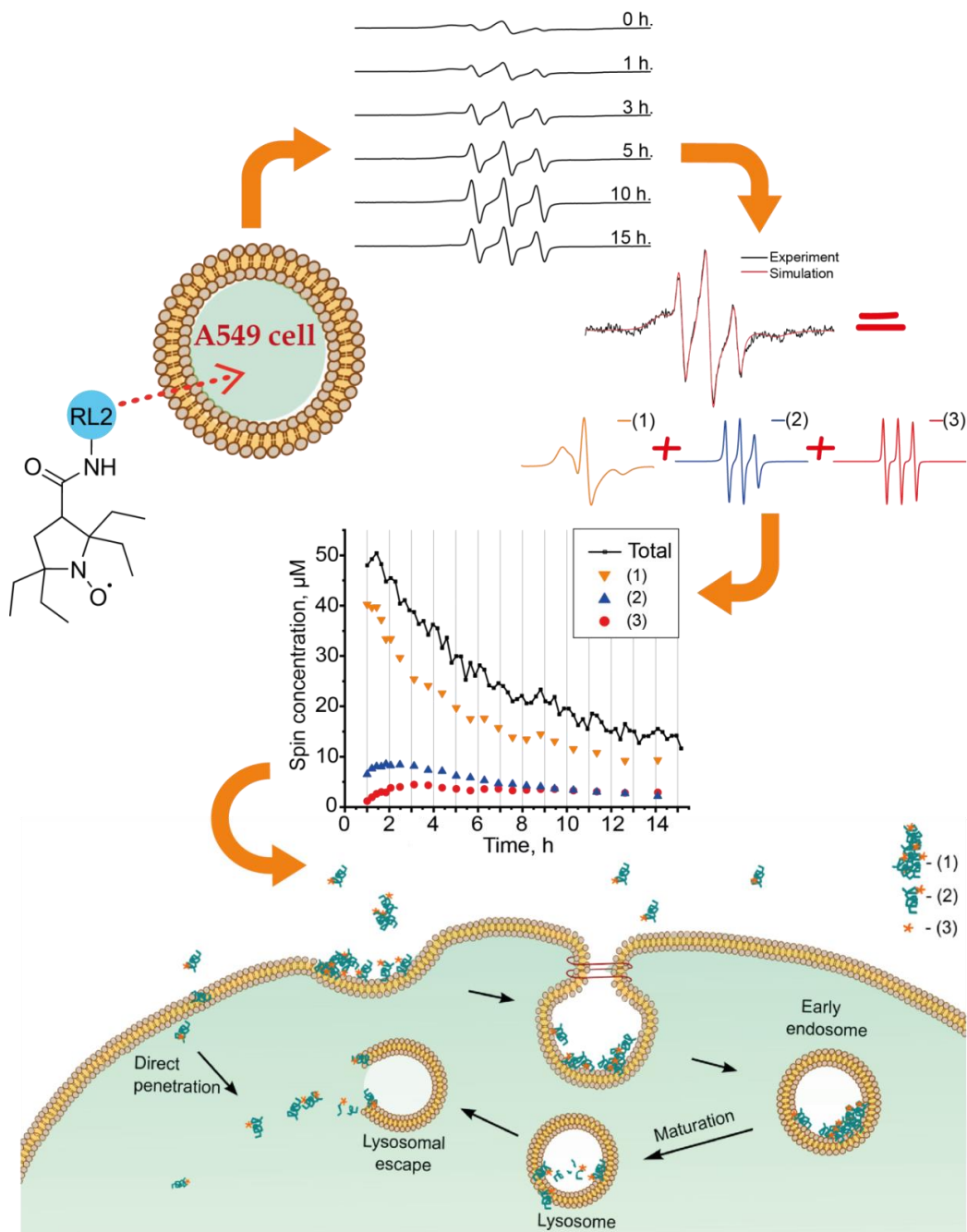
Olav Schiemann,, Caspar A. Heubach, Dinar Abdullin, Katrin Ackermann, Mykhailo Azarkh, Elena G. Bagryanskaya, Malte Drescher, Burkhard Endeward, Jack H. Freed, Laura Galazzo, Daniella Goldfarb, Tobias Hett, Laura Esteban Hofer, Luis Fábregas Ibáñez, Eric J. Hustedt, Svetlana Kucher, Ilya Kuprov,

Janet Eleanor Lovett, Andreas Meyer, Sharon Ruthstein, Sunil Saxena, Stefan Stoll, Christiane R. Timmel, Marilena Di Valentin, Hassane S. Mchaourab, Thomas F. Prisner, Bela Ernest Bode, Enrica Bordignon, Marina Bennati, and Gunnar Jeschke, Benchmark Test and Guidelines for DEER/PELDOR Experiments on Nitroxide-Labeled Biomolecules *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143, 43, 17875-17890

**Механизм проникновения пептида RL2 в клетки рака легких человека: мониторинг с помощью электронного парамагнитного резонанса и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии**

RL2 – рекомбинантный аналог фрагмента человеческого к-казеина, способный проникать в человеческие клетки, индуцируя апоптоз раковых клеток, без проявления цитотоксической активности в нормальных клетках. Нами был исследован механизм проникновения RL2 в клетки рака легких человека A549 методами ЭПР и конфокальной микроскопии. В спектрах ЭПР клеток A549, инкубированных со спин-меченным RL2 высокостабильной спиновой меткой на основе 3-карбокси-2,2,5,5-тетраэтилпирролидин-1-оксильного радикала (sRL2), было обнаружено наличие трех спектральных компонент, которые относятся к трем формам sRL2: локализованному на мембране клеток или эндосом; локализованному в клеточной среде и спин-меченным коротким пептидам, образовавшимся в результате белковой деградации sRL2. Спектроскопия ЭПР позволила проследить кинетику превращений между разными формами спин-меченного белка при минимальной спиновой концентрации 3-16 мкМ в клетках. В работе обсуждаются перспективы применения спин-меченных проникающих в клетки пептидов (CPP) в ЭПР томографии, в методе динамической ядерной поляризации, в МРТ, а также в качестве исследований неупорядоченных белков в клетках с помощью импульсной дипольной спектроскопии ЭПР.

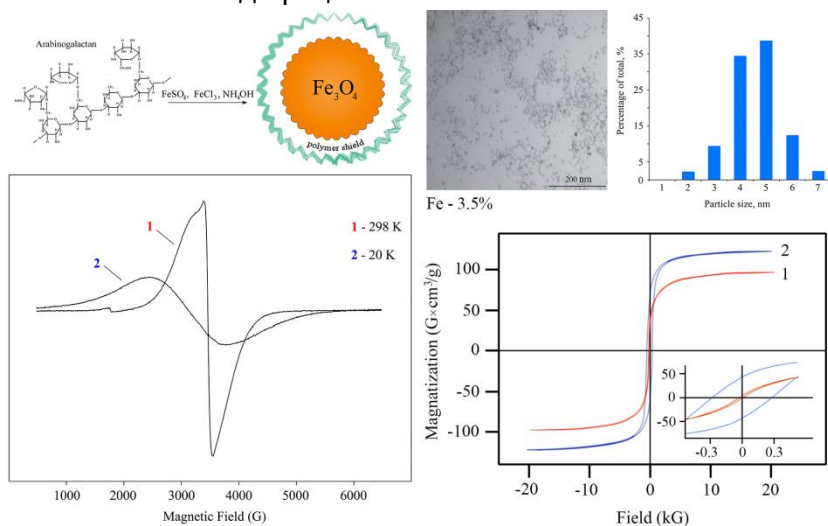
*Ovcherenko S. S. et al. Uptake of Cell-Penetrating Peptide RL2 by Human Lung Cancer Cells: Monitoring by Electron Paramagnetic Resonance and Confocal Laser Scanning Microscopy //Molecules. – 2021. – Т. 26. – №. 18. – С. 5442.*



### Исследование формирования и магнитных свойств наночастиц магнетита с биосовместимым покрытием для лечения железодефицитной анемии

Рассмотрены структурные особенности железосодержащих нанобиокмозитов (с массовой долей железа от 0.5 до 5%) на основе полисахарида арабиногалактана. Средние размеры микрокристаллитов металлооксидной фазы варьируются в интервале 4-10 нм (данные ПЭМ) со средним диаметром  $8 \pm 1$  нм (РФА). В том числе были изучены магнитные свойства наночастиц  $Fe_3O_4$ , стабилизированных матрицей полисахарида,

для биомедицинских приложений в МРТ и лечении железодефицитной анемии. Исследована зависимость спектральных характеристик ЭПР, коэрцитивной силы и остаточной намагниченности наноконпозитов от размера наночастиц магнетита. Спектральные характеристики линий ЭПР показали чувствительность и четкую зависимость от концентрации магнетита и размера наночастиц. Основной сигнал ЭПР представляет собой линию ( $\Delta H$ ) 500-700 Гс и  $g = 2.0$ - $2.1$ , ширина которого объясняется сильным обменным взаимодействием ионов  $Fe^{3+}$  между наночастицами в матрице. Такие взаимодействия имеют суперпарамагнитное поведение и характерны для однодоменных микрокристаллитов, размеры которых не превышают 20 нм. Наночастицы  $Fe_3O_4$  имеют структуру шпинели с ионами железа в двух валентных состояниях ( $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$ ) в тетраэдрических и октаэдрических позициях. С ростом массового содержания железа в композитах в спектрах ЭПР отмечается рост значений  $g_{эф}$  и ширины линии ( $\Delta H$ ), что согласуется с ростом размера частиц и их магнитной активностью. Со снижением температуры наблюдается монотонное уменьшение амплитуды сигнала и уширение линии, при этом увеличивается значение  $g$ -фактора, что объясняется увеличением индуцированных температурой внутренних микроскопических полей, таких как поле обменной анизотропии. Температура оказывает значительное влияние на магнетизм материала, что наблюдается на петлях гистерезиса. Как и в случае ЭПР характеристик, четко различается зависимость петель гистерезиса от размера магнитного материала и температуры. Установлено, что параметры намагничивания композитов, а также коэрцитивная сила обратно пропорциональны размеру нанокристаллитов магнетита. Показано влияние нанобиокомпозита на эритроцитарную систему при экспериментальной анемии, а также железостабилизирующий эффект, коррекция железодефицитной недостаточности и купирование проявлений железодефицитной анемии.



*Работа выполнена с участием сотрудников ИРИХ СО РАН и ИХКГ СО РАН.*

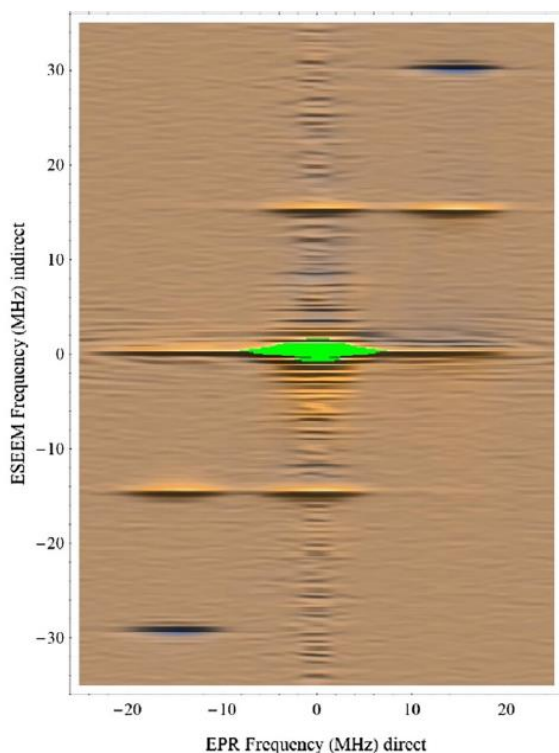
*Khutsishvili S.S., Aleksandrova G.P., Vakul'skaya T.I., Sukhov B.G. Structural and magnetic properties of biocompatible coated magnetite nanoparticles for treating antianemia. IEEE Transactions on Magnetics. 2021, 57(10), 5200309.*

<https://doi.org/10.1109/TMAG.2021.3101904> (Q3, impact factor 1.700)

### **Обоснование использования прямого измерения в разрабатываемом в лаборатории импульсном спектрометре ЭПР.**

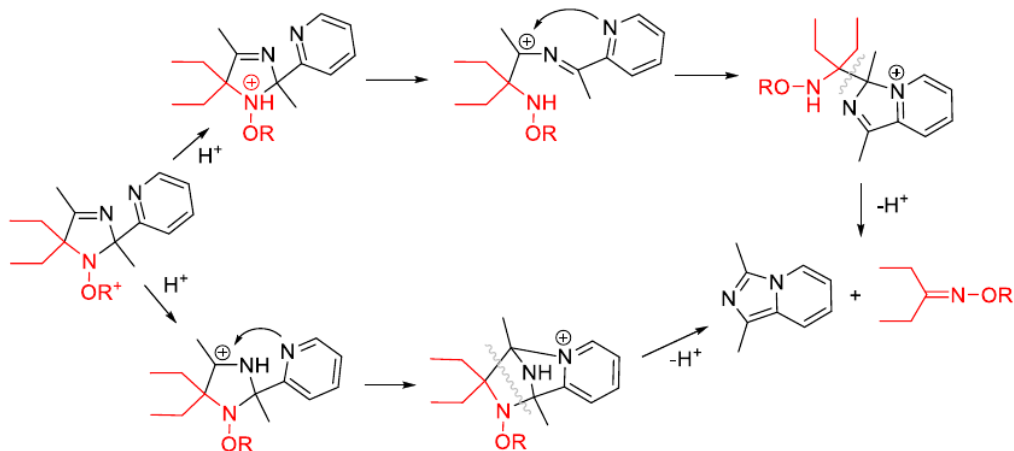
Современное аппаратное обеспечение позволяет измерять магнитный момент образца в зависимости от времени в течении некоторого периода после последнего из импульсов, формирующих сигнал, несущий информацию о характеристиках парамагнитного центра, представляющих интерес (например, о структуре парамагнитного центра, или его релаксационных и динамических параметрах). Этот сигнал является сигналом свободной индукции или спиновым эхо, и время его эволюции называется прямым временным измерением, тогда как промежутки между СВЧ импульсами, формирующими сигнал эха, дают косвенные временные измерения. Обычно сигнал спинового эха измеряется в косвенных (непрямых) временных измерениях, в зависимости от интервалов между СВЧ импульсами. Прямое временное измерение обычно используется для интегрирования сигнала эха с целью увеличения спектральной разрешающей способности и повышения отношения сигнал/шум. Однако прямое измерение содержит информацию об источниках неоднородного уширения спектра ЭПР, таких как анизотропия  $g$ -тензора, и может быть использовано для нахождения корреляции между неоднородным уширением и параметрами, информация о которых содержится в косвенных (непрямых) временных измерениях, например, о диполь-дипольном взаимодействии между парамагнитными центрами, или о релаксационных параметрах центра в различных точках спектра. В работе проиллюстрирована полезность использования прямого измерения для характеристики спиновых зондов. В разработанном с ЛМР импульсном спектрометре ЭПР предусмотрена возможность записи сигнала прямого временного измерения на жёсткий диск для дальнейшего использования при поиске корреляций между взаимодействиями различных типов, в которых участвует спин исследуемого парамагнитного центра. Отметим, что коммерческие спектрометры в настоящее время в принципе допускают такую возможность, но не оснащены соответствующими программными средствами для рутинной реализации метода.

*M.K. Bowman, A.G. Maryasov. The Direct Dimension in Pulse EPR. Applied Magnetic Resonance, 2021, V.52, Pp 1041-1062.*



### **Новая кислотно-катализируемая перегруппировка алкоксиаминов**

Алкоксиамины в последнее время широко используются как инициаторы для управляемой полимеризации. Важной характеристикой алкоксиаминов является их способность к обратимому гомолизу на алкильный и стабильный нитроксильный радикалы. Для управления гомолизом в молекулу вводятся функциональные группы. В процессе измерения констант скорости гомолиза алкоксиамина, содержащего пиридиновый заместитель, мы обнаружили необратимые побочные реакции, приводящие к сложной смеси продуктов. Целью представленной работы является установление механизма этих реакций. Оказалось, что перегруппировка, являющаяся причиной необратимой деградации исследуемых алкоксиаминов при высокой температуре, в кислой среде осуществляется мягко, селективно и практически количественно. Квантово-химические расчеты позволяют предположить два альтернативных механизма этой перегруппировки, в зависимости от местонахождения центра протонирования на первой стадии.



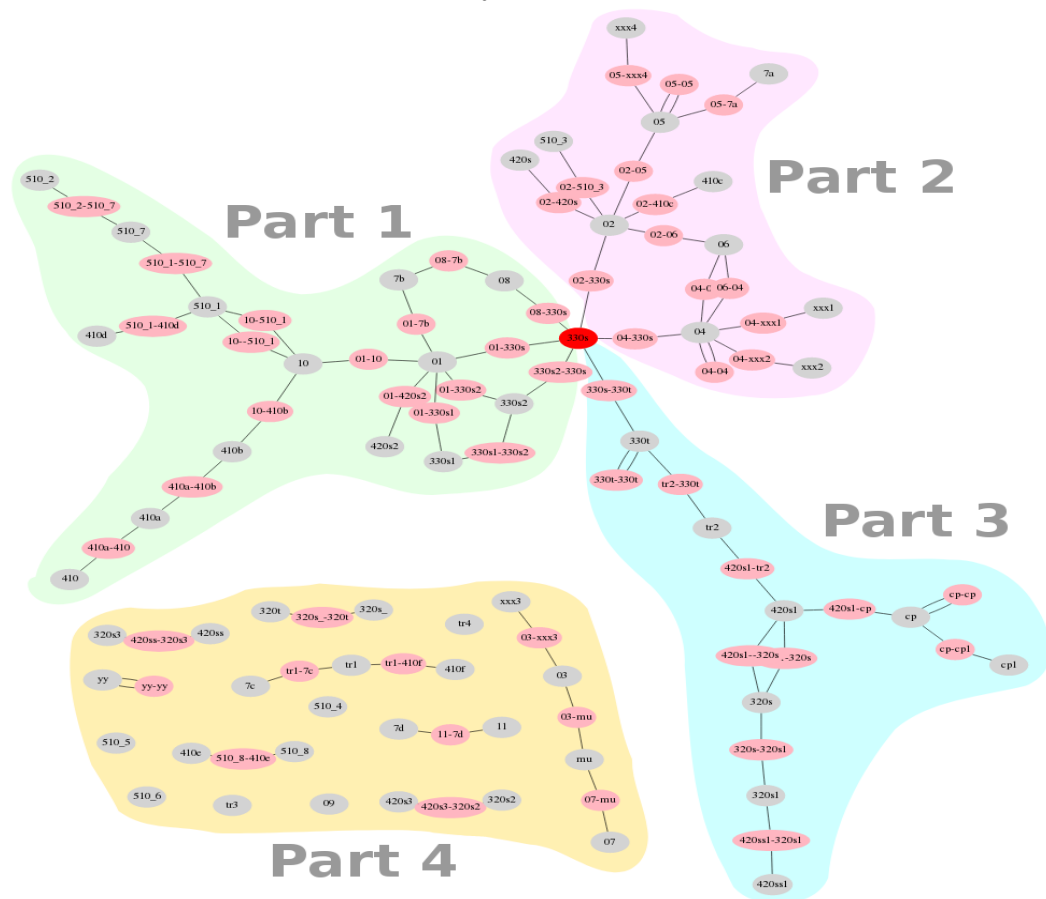
Результаты работы представлены на конференции:

Новая кислотно-катализируемая перегруппировка алкоксиаминов. Г.Е. Сальников, А.М. Генаев, С.А. Черкасов, Д.А. Морозов, И.А. Кирилук. Всероссийская научная конференция с международным участием "СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ", посвященная 90-летию со дня рождения ак. В. А. Коптюга, 09.06.2021-11.09.2021, Новосибирск, Сборник тезисов, стр. 49

## Автоматическое построение и визуализация сложных энергетических диаграмм

В компьютерной химии химическая реакция часто изображается в виде диаграммы, в которой каждый энергетический уровень, соответствующий переходному состоянию (ПС), связан с двумя другими уровнями, отвечающими минимумам на поверхности потенциальной энергии. В случае большого количества ПС составление наглядной энергетической диаграммы вручную может представлять серьезную проблему, связанную с выбором оптимального расположения энергетических уровней, при котором число пересечений связей между ними было бы минимальным (или хотя бы приемлемым). В нашей работе предлагается подход, заключающийся в представлении энергетической диаграммы в виде графа с последующей визуализацией его средствами программы Graphviz. Исходными данными являются файлы стационарных точек в формате XMol xyz, а результатом – svg-файл с диаграммой. Последний при необходимости можно редактировать и затем включить в веб-интерфейс, дающий доступ к 3D-структурам, а также (при наличии соответствующих расчетных данных) позволяющий визуализировать химические сдвиги ЯМР, частоты колебаний и IRC-траектории. Представленный выше подход иллюстрируется на примере энергетической диаграммы карбокатионов  $C_8H_{13}^+$ , получающихся в результате последовательных перегруппировок

частицы, образующейся при протонировании 1,5-циклооктадиена (COD), см. <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/cyclooctadiene/>:

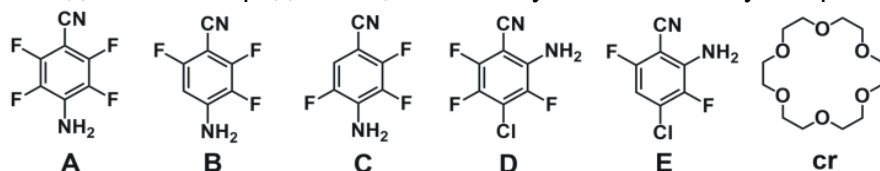


Результаты работы представлены на конференции:

Approach to automatic composition and visualization of complex energy diagrams. А.М. Генаев, А.В. Шернюков, Г.Е. Сальников. Онлайн-симпозиум по вычислительной химии памяти А.А.Грановского, 26- 27 апреля 2021, Сборник тезисов, стр. 6

### Полигалогенированные аминобензонитрилы и их сокристаллы с 18-краун-6: положение аминогруппы как инструмент контроля кристаллической упаковки и твердотельной флуоресценции.

Для кристаллов индивидуальных соединений А – Е и их сокристаллов с краун-эфиром методом рентгеноструктурного анализа была установлена супрамoleкулярная структура, выделены межмолекулярные взаимодействия, определяющие способ упаковки молекул в кристаллах.



Изменение  $\pi$ -электронных взаимодействий между молекулами аминокбензонитрила по типу контактов ( $C - F \cdots \pi$ ,  $C - Cl \cdots \pi$ ,  $C \equiv N \cdots \pi$ ,  $\pi \cdots \pi$ ), а также изменение взаимного расположения уложенных друг на друга молекул (параллельное / антипараллельное, смещенное / повернутое) приводит к изменению твердотельных флуоресцентных характеристик.

Установлено, что при переходе от кристалла индивидуального аминокбензонитрила к сокристаллу с краун-эфиром наблюдается батохромный сдвиг максимума флуоресценции в случае *пара*-изомеров и гипсохромный сдвиг в случае орто-изомеров. Результаты сопоставлены с расчетами методом TD-DFT (E. Benassi, НГУ), которые показывают, что в зависимости от положения группы  $NH_2$  внедрение краун-эфира вызывает либо увеличение изменения дипольного момента при фотовозбуждении / эмиссии с последующим увеличением стоксовых сдвигов (*пара*-аминокбензонитрилы), либо понижение этих характеристик (*орто*-аминокбензонитрилы). Полученную корреляцию изменений стоксова сдвига в различных средах (изолированной молекуле, кристалле и сокристалле) с изменениями электростатических свойств (электрического дипольного момента) при фотовозбуждении и деовозбуждении предлагается использовать для предсказания флуоресцентных характеристик других систем.

Работа выполнена с участием сотрудников ИНХ СО РАН (Д.П. Пищур, DSC исследования) и НГУ (E. Benassi, квантово-химические расчеты)

### **Переключение сдвигающих и релаксационных ЯМР-термосенсорных свойств трис- (пиразол-1-ил) метановых комплексов железа (II) за счет спин-кроссовера**

В работе, выполненной сотрудниками ИНХ СО РАН совместно с НИОХ СО РАН, исследованы процессы спин-кроссоверного (SCO) перехода в растворах комплексов  $[Fe(HC(Pz)_3)_2](CF_3SO_3)_2$  и  $[Fe(HC(Pz)_3)_2] SiF_6$  (где Pz = трис-(пиразол-1-ил) метан ) методом ЯМР и спектрофотометрии. В соответствии со спектрами ЯМР, записанными в ЛМР НИОХ СО РАН, наблюдаемые химические сдвиги и полуширины сигналов существенно изменяются с температурой. Увеличение температурной чувствительности химических сдвигов сигналов при повышении температуры от 295 до 360 К показывает, что при нагреве происходит уменьшение доли низкоспинового (LS) состояния и увеличение доли высокоспинового (HS) состояния, хотя доля формы HS увеличивается с повышением температуры не так резко, как в твердой фазе.

Наличие в ЯМР-спектрах двух наборов сигналов указывает на частичную диссоциацию Fe (II) комплекса согласно уравнению (1)



Этот процесс также влияет на свойства спин-кроссовера, и «чистое» соотношение низкоспинового (LS) и высокоспинового (HS) состояний

комплекса было установлено совместным анализом данных, полученных методами ЯМР и спектрофотометрии (ИНХ СО РАН).

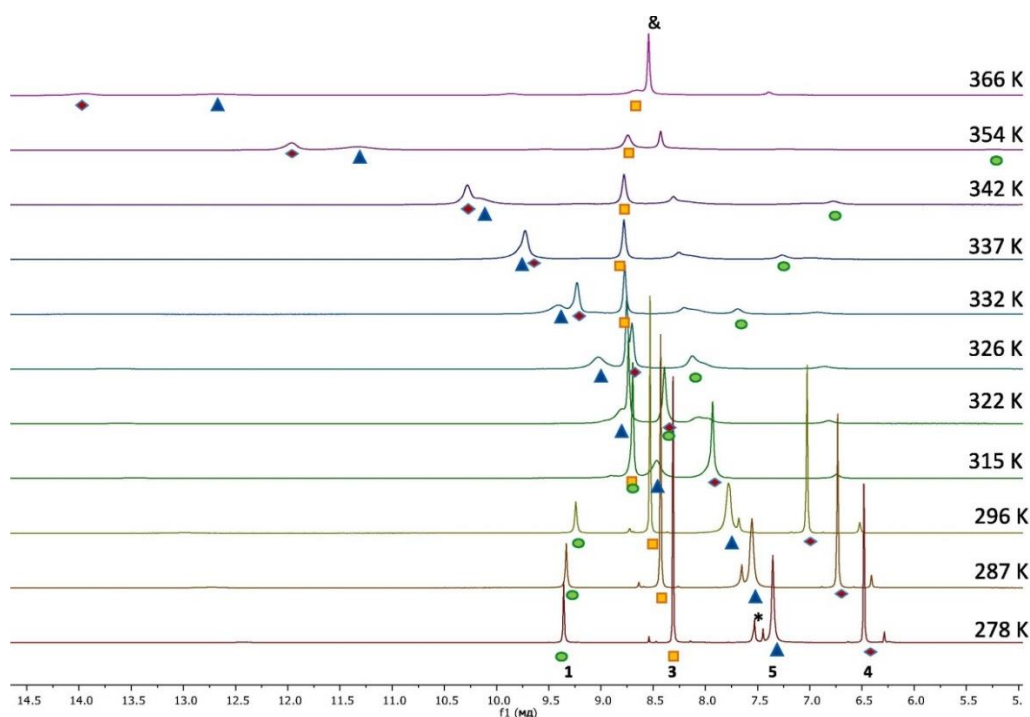


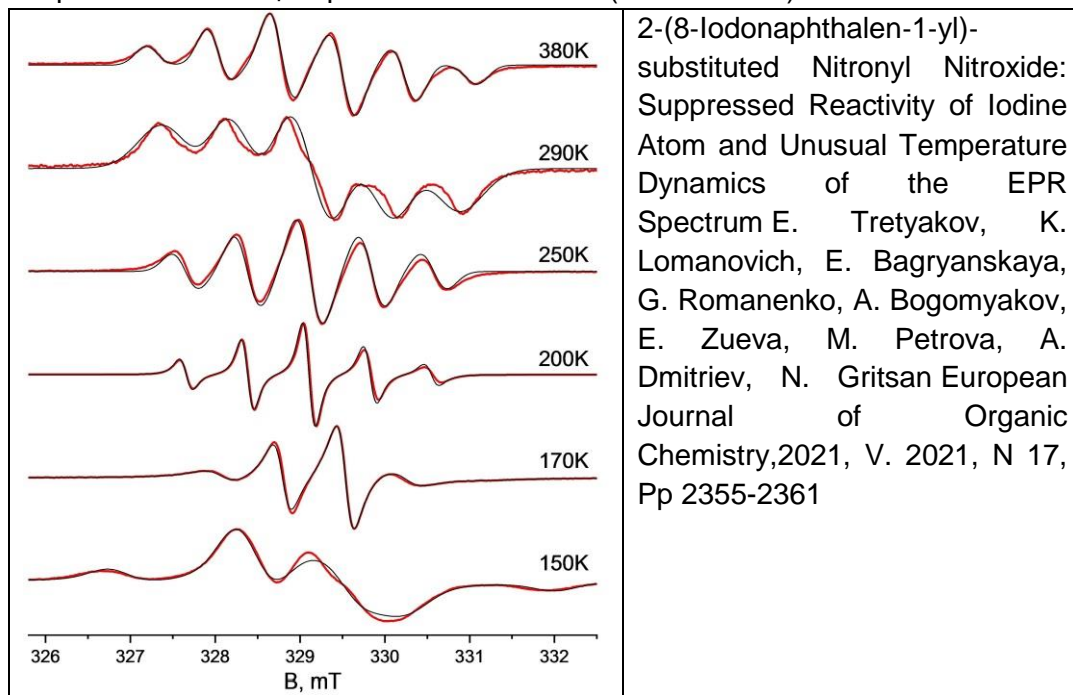
Рис. 1. 600 MHz  $^1\text{H}$  ЯМР спектр комплекса  $[\text{Fe}(\text{HC}(\text{Pz})_3)_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$  при различных температурах (в  $\text{D}_2\text{O}$ ): сигналы комплекса 1(●), 3(■), 4(◆), 5(▲); сигнал 5 свободного лиганда (\*); не относящийся к изучаемым процессам сигнал (&).

Работа выполнена в сотрудничестве с ИНХ СО РАН.

### **Исследование 2-(8-Йодонафталин-1-ил)-замещенный нитронилнитроксил: подавление реакционной способности атома йода и необычная температурная зависимость спектра ЭПР.**

При разработке методов получения высокоспиновых наноструктур графена проведена реакция кросс-сочетания между 1,8-дийодонафталином и золотоорганическим производным нитроксида нитронила. Обнаружено, что только один атом йода прорагировал, в результате чего был получен 8-йоднафталин-1-ил замещенный нитронилнитроксид, который был выделен в виде двух полиморфных модификаций. Рентгеноструктурный анализ выявил сильное искажение парамегнетика по сравнению с нейодированным образцом. Малое расстояние от тяжелого атома йода до парамагнитного центра привела к аномальной зависимости спектра ЭПР от температуры. Температурная зависимость была объяснена при помощи квантово-химических расчетов. Эти расчеты предсказали расщепление на атоме I127, которое согласуется со спектром ЭПР. Замещение второго атома йода привело бы к образованию бирадикала с 1,8-нафталиндиильным мостиком, структура и

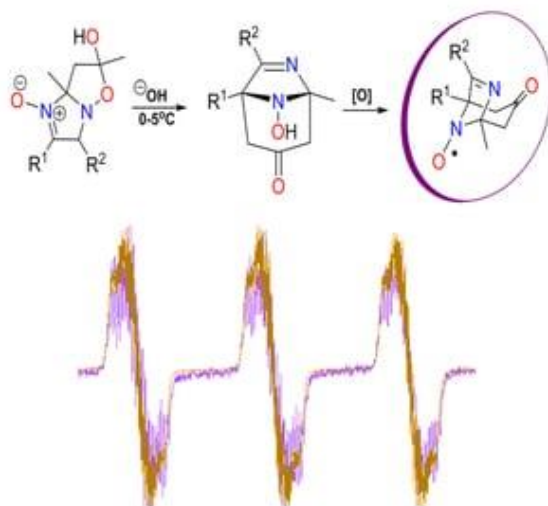
магнитные свойства которого были проанализированы DFT. Выделены две устойчивые конформации бирадикала с сильно искаженной геометрией. В обеих конформациях расчеты предсказали ферромагнитный обмен между парамагнитными центрами с  $J=8$  и  $14 \text{ см}^{-1}$  ( $P=-2 J \cdot S1S2$ ).



Работа выполнена с участием сотрудников ИОХ, МТЦ, КНИТУ, ИХКиГ.

### **Стабильные бициклические функционализированные нитроксиды: производные аза-нортропинон-5-метил-3-оксо-6,8-дизабицикло [3.2.1] – 6-октен-8-оксидов**

В последнее время бициклические нитроксильные радикалы все чаще применяются в качестве селективных катализаторов окисления спиртов и аминов, а так же как добавки и медиаторы в направленных окислительных превращениях С-Н. В связи с этим разработка и развитие синтетических подходов к новым функциональным бициклическим нитроксидам является актуальной и важной проблемой. Известно, что имидазо [1,2-b] изоксазолы, образующиеся при конденсации ацетилацетона с 2-гидроксиаминоксимами, имеющими вторичную гидроксигруппу, рециклируются в мягких условиях основного катализатора в 8-гидрокси-5-метил-3-оксо-6,8-дизабицикло и -6-октены. Последние, содержащие стерически затрудненную циклическую N-гидроксигруппу, при окислении диоксидом свинца в ацетоне образуют стабильные нитроксильные бициклические радикалы нового класса, которые являются производными как 2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидин-1-оксил (ТЕМПОН) и 3-имидазолины.



Stable Bicyclic Functionalized Nitroxides: The Synthesis of Derivatives of Aza-nortropinone–5-Methyl-3-oxo-6,8-diazabicyclo[3.2.1]-6-octene 8-oxyls L.N. Grigor'eva, A.Ya. Tikhonov, K.A. Lomanovich, D.G. Mazhukin. *Molecules* 2021, 26(10), 3050.

**Грант РФФ 21-14-00219** «Изучение структуры и динамики биологических систем, моделирующих репарацию ДНК методами магнитного резонанса»  
Руководитель проекта: д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна

Работа по проекту проводилась в полном соответствии с заявленным планом по следующим направлениями:

1. Молекулярный дизайн и синтез новых триарилметильных и диамагнитных фторных меток:
2. Изучение структурных и динамических аспектов организации ДНК-белковых комплексов, принимающих участие в репарации ДНК.
3. Изучение кинетики раскрытия поврежденных пар в ДНК и ее роли в узнавании повреждений ферментами репарации.
4. Изучение механизмов непрямого узнавания поврежденной ДНК белками.
5. Изучение роли ионизируемых групп в каталитическом механизме ферментов репарации.

1. В соответствии с планом исследований были синтезированы фторсодержащие ТАМ 1,3,5, отличающиеся сравнительно короткими расстояниями между неспаренным электроном и атомом (атомами) фтора. Синтез тритила 1 предполагал предварительную активацию монокарбоновой кислоты 6 системой оксалил хлорид/ДМФА. Последующая реакция с амином 1.1 приводила к получению целевого ТАМ 1 с почти количественным выходом. Близкий подход был заложен в схему получения тритила 5, однако этапу этерификации предшествовала стадия перевода ТАМ 6 в форму хлорангидрида с использованием системы хлористый

тионил/триэтиламин. Получение эфира 3 достигнуто нуклеофильным замещением атома брома в бензилбромиде 3.1 карбоксилатной формой 6.

Проведены эксперименты ENDOR на синтезированных системах и сделан вывод о диапазоне расстояний, которые можно измерять таким методом. Возможность использования ENDOR в W-диапазоне с меткой  $^{19}\text{F}$  и TAM была исследована для синтезированных модельных соединений 1–5 и человеческого сывороточном альбумине (ЧСА), меченном TAM. Показано, что проведение экспериментов в сильных магнитных полях позволяет экспериментально разрешить резонансные линии от ядер  $^{19}\text{F}$  и протонов. Длительное время релаксации тритилов помогает увеличить задержки между импульсами в экспериментах Mims ENDOR. В отличие от нитроксидов, возможно получение спектров только в одном резонансном положении из-за низкой анизотропии g-фактора TAM и существенному сокращению времени необходимого для проведения экспериментов. Для всех модельных структур были зарегистрированы резонансные линии на частоте  $^{19}\text{F}$  в спектрах ENDOR W-диапазона.

TAM имеет довольно большой размер, а электронная спиновая плотность распределена по  $\pi$ -системе радикала TAM, поэтому, мы провели подробный теоретический анализ применимости приближения точечных диполей к модельным системам TAM, меченным фтором. Было обнаружено, что можно рассматривать структуру тритильного радикала как сферическую для расстояний более 0,8 нм, тогда как для расстояний меньше 0,8 нм неоднородное распределение спиновой плотности приводит к неаксиальности дипольного тензора, что может влиять на полученные результаты при измерении расстояний, и должно быть учтено явно при анализе экспериментальных данных.

Мы провели сравнение экспериментальных данных, полученных методами ENDOR и измерения ЯМР с усилением парамагнитной релаксации (PRE) для двух радикалов: 1 и 5. Для радикала 1 было невозможно оценить расстояние между центральным углеродом TAM и фтором из-за слишком высокого значения константы изотропного сверхтонкого взаимодействия на ядрах фтора, тогда как для радикала 5 расстояния, полученные обоими методами, хорошо согласуются с расстояниями, рассчитанными с помощью конформационного анализа. Более того, для радикала 5 в ENDOR мы наблюдали сигнал как от  $\text{CF}_2$ , так и от  $\text{CF}_2\text{H}$ -группы и получили усредненные расстояния, как в экспериментах PRE ЯМР. Мы применили разработанный метод для исследования тиольного обмена в человеческом сывороточном альбумине (ЧСА). Показано, что измерения ENDOR в W-диапазоне фторированного N-гомоцистеинилированного ЧСА позволяет исследовать процесс тиольного обмена между двумя белками. Анализ результатов, полученных методом ENDOR всех соединений подтвердил наличие обмена между молекулами ЧСА через дисульфидную связь и появление ЧСА, содержащего фторную метку и парамагнитный центр в одной и той же

молекуле. Кроме того, эквивалентность трех остатков гомоцистеина в меченном фтором HSA была доказана с помощью спектроскопии ENDOR в W-полосе и HSA-OX063.

Результаты синтеза включены в опубликованную обзорную статью В. М. Тормышев, Е. Г. Багрянская, «Тритильные радикалы: синтез, свойства и применение» Известия Академии наук, Серия химическая, 2021, N 12, стр. 2278.

По результатам разработки нового подхода к измерению расстояний в биомолекулах подготовлена статья и послана в журнал *Physical Chemistry Chemical Physics* (Q1). «Application of W-band  $^{19}\text{F}$  electron nuclear double resonance (ENDOR) spectroscopy to distance measurement using a trityl spin probe and a fluorine label, N.B. Asanbaeva, A.A. Sukhanov, A.A. Diveikina, O. Yu. Rogozhnikova, D.V. Trukhin, V.M. Tormyshev, A.S. Chubarov, A.G. Maryasov, A.M. Genaev, A.V. Shernyukov, G.E. Salnikov, A. A. Lomzov, D.V. Pyshnyi, E.G. Bagryanskaya».

2. Были изучены структурные и динамических аспекты организации некоторых ДНК-белковых комплексов, принимающих участие в репарации ДНК. Были синтезированы олигонуклеотиды с тетрагидрофурановым АП-сайт и метоксиаминовым производным АП сайта, и комплементарные спин-меченные олигонуклеотиды со спиновыми метками на основе нитроксильных и триарилметильных радикалов. Для установления структуры эндонуклеазы V хлореллавируса, проведен ряд экспериментов ЯМР в жидкости, которые сравнивались с литературными данными ЯМР в жидкости относительного похожего белка эндонуклеазы V бактериофага T4 (BMRB Entry 5244). Была использована схема изотопного обогащения включающая дейтерирование, из-за того, что выше  $20^\circ\text{C}$  раствор белка превращался в гель. Для эндонуклеазы V хлореллавируса был получен однородно изотопно-обогащенный образец  $[\text{U-}^{15}\text{N},^{13}\text{C}]$  и получен спектр  $^{15}\text{N}$ -HSQC. Из анализа спектра сделан вывод о количестве пиков  $>160$  (теоретическое с учетом сигналов от боковых цепей 174), дисперсия химических сдвигов которых соответствует упорядоченному белку. Таким образом, полученные на первом году выполнения проекта данные показывают перспективность дальнейшего изучения структуры с помощью ЯМР в жидкости и в настоящее время проводится оптимизация условий в образце для записи необходимых спектров.

3. В рамках изучения роли кинетики раскрытия поврежденных пар в ДНК в узнавании повреждений ферментами репарации, с помощью метода ЯМР в жидкости были проведены исследования на модельных ДНК дуплексах. Данные о скорости раскрытия-закрытия пар оснований в ДНК были получены, путем измерения скорости обмена имино протонов Т и G с протонами воды в зависимости от концентрации катализатора обмена. Для измерения скорости обмена имино протонов с водой использовалась методика CLEANEX, в которой предусмотрена компенсация влияния внутримолекулярной кросс-релаксации и спиновой диффузии, а также

подавления эффекта дампинга за счет интенсивного сигнала воды. Была изучена динамика раскрытия-закрытия пар G:C и G:A в контекстах с разным стэкингом для четырех самокомплементарных ДНК-дуплексов, для каждого из которых были определены температуры плавления. Динамика открытия - закрытия пар оснований ДНК изучалась посредством получения констант видимых скоростей обмена кех иминопротонов гуанозинов (G) и тимидинов (T) с водой в присутствии катализатора обмена. Из аппроксимации экспериментальных данных зависимостей  $I/I_0$  от  $t$  уравнением (1) был получен набор величин кех при разных добавлениях DFEA. Катализатором обмена является основная форма DFEA. Получены значения  $k_{close}$ ,  $K_{eq}$  для иминопротонов четырех самокомплементарных ДНК дуплексов, которые будут сравниваться с данными для этих же четырех самокомплементарных ДНК дуплексов с повреждением ohoG. образцов C\*AGG и A\*AGG представлены в таблице 1. Значение  $K_{eq}$  для иминопротона G образца A\*CGT составило ( $K_{eq} = 1.044 \pm 0.011 \times 10^{-6}$ ).

4. Были проведены эксперименты DEER/PELDOR и измерены распределения расстояний между спиновыми метками, введёнными на концах ДНК для специфичной и неспецифичной ДНК методом импульсной ЭПР спектроскопии с использованием нитроксильных и тритильных спиновых меток для некоторых белков с дуплексами.

Были синтезированы олигонуклеотиды спин-меченных метками TAM и олигонуклеотиды спин-меченные нитроксильными радикалами по 3' и 5' концам, а также комплементарные им олигонуклеотидов, содержащие различные молекулы, моделирующие повреждения в середине нуклеотидной последовательности. Методами импульсной ЭПР спектроскопии (PELDOR для нитроксил-меченных дуплексов и DQC для тритилмеченных дуплексов) были измерены расстояния между спиновыми метками, и их распределение. Из полученных данных видно, что наблюдается зависимость расстояний и их распределений от структуры повреждений. В настоящее время проводятся МД расчеты дуплексов и их комплексов с белками. Из сравнения экспериментальных данных и расчетов в следующем году будут сделаны выводы о структуре исследованных экспериментально комплексов при различных типах повреждения.

Для изучения роли ионизируемых групп в каталитическом механизме ферментов репарации были проведены подготовительные работы для синтеза ДНК дуплексов спин-меченных на 5'-конец ДНК спиновыми метками на основе имидазолиновых и имидазолидиновых нитроксильных радикалов, чувствительными к pH/электростатике и к близости молекул воды. Были синтезированы следующие метки: 3-амино-Проксил, 3-иодацетамидометил-2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидропирролин-1-оксил (IAM-TPO) (для присоединения по фосфатным остаткам), 3-(метансульфонилтио)метил-2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидропирролин-1-

оксил MТSL, 2,2,5,5-тетраметил-3,4-бис-((метансульфонилтио)метил)-2,5-дигидропиррол-1-оксил (НО-1944) (для мечения «дикого» фермента), 3-этинил-2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидропирролин-1-оксил (ТРА), 14-этинил-7-азадиспиро[5.1.5.2]пентадецен-14-7-оксил (УТРА) (для жёсткого присоединения к нуклеотидам). Кроме того, для решения задач проекта были разработаны новые рН-чувствительные спиновые метки, принимая во внимание особенности исследуемых систем.

С целью введения рН-чувствительных ЭПР-меток в ДНК и дальнейшего исследования с их помощью состояний ионизации активного центра ферментов были синтезированы олигонуклеотиды, несущие на 5'- или 3'-конце остатки гексилamina для последующей конъюгации с ЭПР-метками. Последовательности модифицированных и комплементарных олигонуклеотидов подбирались исходя из известных структур ДНК-гликозилаз бактерий (Fpg, Nei) и человека (NEIL1, NEIL2) с тем, чтобы конъюгированная группа располагалась в активном центре или в непосредственной близости от него. Были получены препараты ферментов Fpg, Nei, NEIL1 и NEIL2 как дикого типа, так и несущие универсальную для них инактивирующую аминокислотную замену Glu2→Gln. В литературе предполагается, что Glu2 выступает в реакциях, катализируемых данными ферментами, как донор протона, и исследование зарядового состояния этого остатка является одной из основных целей данной части проекта. В настоящее время проводится исследование связывания указанных белков с собранными олигонуклеотидными дуплексами методом микроскопического термофореза. В 2022 году планируется введение спиновых меток и измерения методом ЭПР-спектроскопии, на основании чего будут сделаны выводы о роли ионизируемых групп в каталитическом механизме ферментов репарации.

По результатам синтеза принята в журнал Gels (Q1). "4-Dialkylamino-2,5-dihydroimidazol-1-oxyls with Functional 2 Groups at the Position 2 and at the Exocyclic Nitrogen: The pH- 3 Sensitive Spin Labels., Dmitrii G. Trofimov, Yuri I. Glazachev, Artem A. Gorodetsky, Denis A. Komarov, Tatyana V. Rybalova, Igor A. Kirilyuk.

**Грант РФ 20-73-00350** «Алкоксиамины с изменяемой реакционной способностью: платформа для развития синтеза полимеров методом полимеризации с обратимым ингибированием роста цепи»

Руководитель: к.ф.-м.н. Пархоменко Дмитрий Александрович

Были измерены температурные зависимости константы скорости 1,3-диполярного циклоприсоединения 11 виниловых мономеров к 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксилу. Было показано, что мономеры с электроноакцепторными заместителями при двойной связи более легко вступают в реакцию 1,3 диполярного циклоприсоединения по сравнению с мономерами с электрондонорными заместителями: так константа скорости реакции циклоприсоединения для метил винилового кетона к

исследованному нитрону в 150 раз выше, чем для *n*-бутил винилового эфира. Для 4 мономеров, проявляющих наибольшую константу скорости реакции циклоприсоединения к нитроксильному радикалу, были измерены константы скорости этой реакции к алкоксиамину. Значения полученных констант скоростей для алкоксиамина оказались близки к таковым для нитроксильного радикала, этот факт позволяет сделать вывод, что значение константы скорости реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения мономера к нитроксильному радикалу может быть использовано как достаточно хорошая оценка константы скорости циклоприсоединения мономера к алкоксиамину. При этом измерение кинетики циклоприсоединения мономеров к нитроксильному радикалу является экономически более целесообразным (требуется меньшее количество реагентов, нет необходимости в использовании дейтерированных растворителей) и не осложняется протеканием конкурирующих процессов, таких как гомолиз алкоксиамина. Сравнение экспериментальных значений энергии активации реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения различных мономеров к нитроксильному радикалу с величиной, рассчитанной методом теории функционала плотности (DFT), позволяют сделать вывод, что квантовохимические расчёты могут быть использованы для оценки величины барьера реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения различных мономеров к нитронам, рассчитанные значения систематически ниже экспериментальных на 10 кДж/моль. Рассчитанные значения барьеров и экспериментальные значения констант скорости гомолиза активированных форм алкоксиамина (аддукта реакции мономера и алкоксиамина) показывают, что независимо от используемого мономера наблюдается одинаковое ускорение реакции гомолиза (в 15-20 раз).

По результатам работы опубликована статья в журнале ChemPlusChem: S.A. Cherkasov, A.D. Semikina, P.M. Kaletina, Yu.F. Polienko, D.A. Morozov, A.M. Maksimov, I.A. Kirilyuk, E.G. Bagryanskaya, D. "Kinetics of 1,3-Dipolar Cycloaddition of Vinyl Monomers to 2,2,5,5-Tetramethyl-3-imidazoline-3-oxides", ChemPlusChem 2021, V.86, N 8, Pp 1080-1086

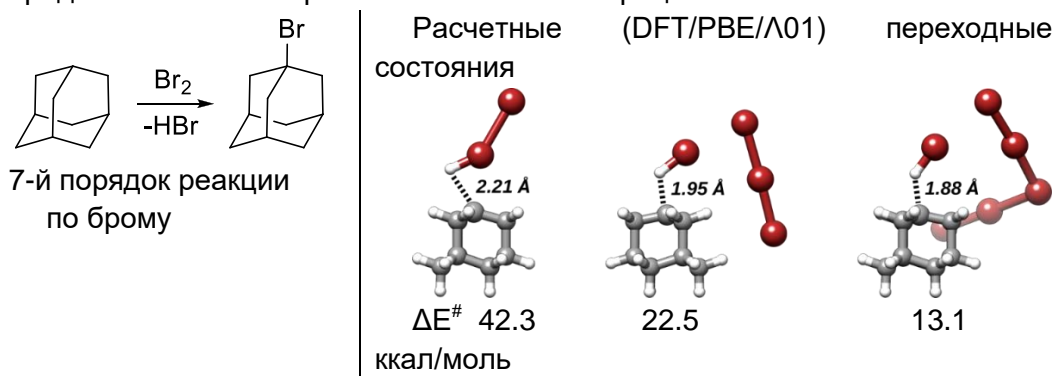
**Грант РФФИ 20-03-00187** «Кластерный механизм бромирования органических соединений».

Руководитель проекта: к.х.н. Генаев Александр Михайлович

Ранее мы показали, что бромирование бензола и других неактивированных ароматических соединений, а также карборанов можно проводить в мягких условиях и без катализатора при условии, что концентрация брома достаточно высока. Уникальной особенностью этого процесса является высокий порядок по бром, проявляющийся в чрезвычайно резком ускорении реакции при увеличении концентрации брома. Возможность такого процесса обеспечивается кластерами

(ассоциатами из нескольких молекул) брома, которые собираются в ходе реакции и стабилизируют переходное состояние.

В препаративно значимой реакции бромирования адамантана также используется высокая концентрация брома, что дает основания предположить кластерный механизм этого процесса.



Гипотеза о кластерном механизме подтверждается кинетическими измерениями, показавшими очень высокий порядок реакции по бром, а также расчетными данными, согласно которым включение дополнительных молекул брома в состав квантово-химической системы приводит к резкому понижению энергетического барьера реакции бромирования адамантана.

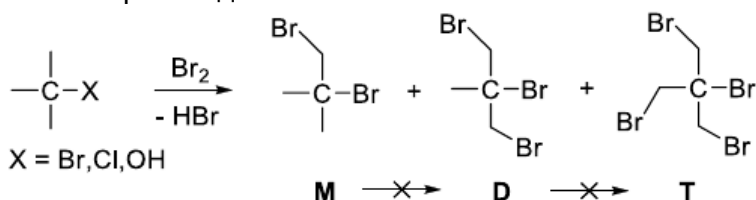
Результаты работы представлены на конференциях:

Кластерное бромирование адамантана. А.М. Генаев, Г.Е. Сальников, С.С. Овчеренко, А.В. Шернюков. Всероссийская научная конференция с международным участием "СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ", посвященная 90-летию со дня рождения ак. В. А. Коптюга, 09.06.2021-11.09.2021, Новосибирск, Сборник тезисов, стр. 32

Роль кластерных анионов брома в реакции электрофильного бромирования. А.В. Шернюков, Г.Е. Сальников, А.М. Генаев. XXXIII Симпозиум «Современная химическая физика», 24 сентября -4 октября 2021 г., г. Туапсе, Россия г. Туапсе, сборник тезисов, с.173

### Бромирование *t*-Bu-X (X = Br, Cl)

В нашей работе по бромированию 1,3,5-тритретбутилбензола было обнаружено, что образующийся в результате реакции дитретбутирования трет-бутилбромид не накапливается, а реагирует с бромом по нижеприведенной схеме. Аналогично реагируют и другие трет-бутильные производные.



Любопытно, что продукты **M**, **D** и **T** появляются в реакционной смеси одновременно, и в дальнейшем их соотношение остается постоянным. При этом постадийные превращения **M**→**D** и **D**→**T** в условиях реакции не осуществляются. Еще одним неожиданным наблюдением было то, что с увеличением концентрации брома доля продуктов реакции с более высокой степенью бромирования (**D** и **T**) не увеличивалась, а, наоборот, уменьшалась. Темновое бромирование трет-бутилбромида изучалось еще в 1955 г. Гербертом Брауном. Им был предложен ионный механизм образования дибромида **M**, включающий образование трет-бутильного катиона и бромониевого иона. Однако, такой механизм не позволяет объяснить одновременное образование продуктов **D** и **T**. Кроме того, оказалось, что в присутствии ловушки радикалов брома t-BuONO бромирование t-Bu-X (X = Br, Cl) резко замедляется, что указывает на радикальный механизм реакции, даже в полной темноте. В отличие от трет-бутилгалогенидов, бромирование трет-бутанола представляет собой автокаталитический процесс, ускоряющийся под действием бромистого водорода, накапливающегося в результате образования продуктов **D** и **T**.

Результаты работы представлены на конференции:

Темновое бромирование t-Bu-X (X = Br, Cl): радикальный механизм?  
А.М. Генаев, Г.Е. Сальников, Н.Б. Асанбаева, А.В. Шернюков.  
Всероссийская научная конференция с международным участием  
"СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ", посвященная  
90-летию со дня рождения ак. В. А. Коптюга, 09.06.2021-11.09.2021,  
Новосибирск, Сборник тезисов, стр. 33

**Грант РФФИ 20-33-90133-аспиранты** «Внутримолекулярная фотоперегруппировка и комплексообразование с металлами как методы активации алкоксиаминов – инициаторов радикальной контролируемой полимеризации» (финансирование через НГУ).

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

Внутримолекулярная фотоперегруппировка и комплексообразование с металлами как методы активации алкоксиаминов – инициаторов радикальной контролируемой полимеризации.

Проект направлен на развитие и разработку новых подходов к активации алкоксиаминов - инициаторов радикальной полимеризации, контролируемой нитроксильными радикалами. Исследования проводились по следующим направлениям:

Влияние комплексообразования алкоксиминов с металлами на скорость гомолиза алкоксиаминов и применение комплексообразования для случая самозаживляющихся полимеров;

Влияние комплексообразования с металлами на скорость гомолиза хиральных алкоксиминов методами ЯМР и ЭПР;

Влияние перегруппировки алкоксиаминов на основе 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила под действием УФ-излучения с образованием

оксазиридинов на скорость гомолиза алкоксиаминов. В работе были использованы методы ЯМР, ЭПР и УФ-спектроскопии, а также методами флеш-фотолиза.

Одним из способов активации алкоксиаминов является комплексообразование. Были синтезированы алкоксиамины, содержащие функциональные группы, способные к комплексообразованию путем по введения большой концевой функциональной группы – терпиридила, которая связывает катионы различных металлов в комплексы в соотношении метал/лиганд 1:2. Это может быть использовано для получения самозаживляющихся полимеров на основе механизма комплексообразования: функциональные группы, содержащиеся в алкоксиамине, в результате РКП оказываются на концах полимерной цепи, в силу особенностей протекания процесса РКП. Таким образом, полимерные цепи вырастают функционализированными, и могут быть сшиты друг с другом при добавлении раствора металла. Было показано, что при добавлении 10 эквивалентов соли магния(II) масса полимера увеличивается в полтора раза, что свидетельствует об образовании полимерных комплексов. Кроме того, магниевый комплекс исследуемого алкоксиамина, содержащего терпиридилную функциональную группу, обладает более высокой константой скорости гомолиза при тех же температурах, по сравнению с несвязанной формой алкоксиамина, и его более удобно использовать в качестве инициатора РКП. Введение функциональных групп, способных к комплексообразованию, может приводить к появлению нескольких оптических центров в молекуле алкоксиамина, и как следствие – к нескольким оптическим изомерам (диастереомерам). Диастереомеры различны по своим физико-химическим свойствам, поэтому диастереомерные алкоксиамины обладают разной скоростью гомолиза. Нами было показано, что и комплексообразование хиральных алкоксиаминов имеет различный эффект на константу скорости гомолиза.

Проведено исследование фотохимического превращения алкоксиаминов на основе 2,2,5,5-тетраметил-3-оксид-1-оксила, в ходе которого реализуется перегруппировка кето-нитрон–оксазиридин. Были проведены квантово-химические расчеты, из которых следуют, что константа скорости будет меньше в случае фотоактивированных алкоксиаминов, а изменение зависит от кето-нитронного заместителя R (при R = NH<sub>2</sub> энергия активации гомолиза должна уменьшиться на 10 кДж/моль). Был проведен анализ возможных объектов для экспериментального исследования и был выбран модельный объект – DMPO (5,5-диметил-1-пирролидин-N-оксид), который при фотолизе превращается в оксазиридин. Было показано, что этот оксазиридин стабилен при нагревании и не взаимодействует с мономером (стиролом). Таким образом, на основании полученных результатов, был сделан вывод о том, что предложенная нами идея фотоактивации может быть

реализована на практике. На втором этапе проекта, скорости гомолиза фотоактивированных алкоксиаминов будут определены, и будут получены полимеры методом РКП с использованием фотоактивированных алкоксиаминов.

**Грант РФФИ 20-16-00152 «Современные основы развития сельскохозяйственных растений с использованием целевой доставки микроэлементов новыми универсальными бионанокompозитами»**

Руководитель проекта: к.х.н. Хуцишвили Спартак Спиридонович

Проект направлен на развитие подхода к контролю влияния элементов Mn, Fe и Cu в процессе вегетации картофеля *Solanum tuberosum* L. и разработку металлосодержащих нанобиокompозитов на основе природных полисахаридов как универсальных трофических микроудобрений для сельскохозяйственных целей.

На модельной системе картофель *in vitro* в рамках проекта проведено исследование миграции и аккумуляции Mn, Fe и Cu, а также оценивалось общетоксикологическое действие металлов на вегетацию картофеля, эффект недостаточности или их избытка, приводящих к накоплению металла в органах растения. Важно отметить, что картофель довольно чувствителен к концентрации Mn, Fe и Cu, что позволило изучить оптимальное содержание этих элементов в культуральной среде картофеля *Solanum tuberosum* L., определить качественные и количественные физико-химические характеристики ионов Mn, Fe и Cu в тканях растения. Полученные результаты важны для лучшего понимания механизмов выживания картофеля на засоленных почвах и в личных подсобных хозяйствах в непосредственной близости от промышленных предприятий, а также для оценки способности растений накапливать металлы. Особенно картофель оказался крайне чувствителен к превышению содержания Fe от нормы. При этом с ростом содержания Mn и Cu в среде наблюдается медленный рост растений, некроз стеблей, пожелтение и высыхание листьев картофеля. В спектрах ЭПР в тканях картофеля регистрируются характерные сигналы различных комплексов магнитных ионов  $Fe^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$  и  $Mn^{2+}$ . Также в спектрах ЭПР обнаруживается слабый узкий синглет, относящийся к стабильным семихиноновым радикалам, которые формируются в клеточных окислительных реакциях и являются показателем стрессовых состояний растения. Избыток содержания Cu в питательной среде не проявился в накоплении металла в органах растения, при этом увеличение содержания Mn и Fe сопровождается их значительной аккумуляцией во всех органах и сильным токсичным действием.

В рамках проекта были синтезированы и исследованы структурные особенности марганецсодержащих нанокompозитов на основе полисахаридов (крахмала, арабиногалактана, сульфатированного

арабиногалактана, *κ*-каррагинана), изучены способности оригинальных матриц к образованию стабильных композиционных материалов и их супрамолекулярной организации. Выявлены общие принципы формирования нанокompозитов для создания универсальных трофических низкодозных марганецсодержащих микроудобрений. Изучено влияние марганецсодержащих нанокompозитов на развитие *Solanum tuberosum* L., стимуляции развития и стрессоустойчивости растений. По сравнению с контролем, растения картофеля, выращенные на среде с нанокompозитами, показали аналогичные результаты по элементному анализу и характеристикам ЭПР, а также превосходили по биометрическим показателям. Наблюдаемый эффект, вероятно, связан с синергией действия биоактивных полисахаридов и наноразмерных частиц, что стимулирует рост биомассы растений. Важно отметить, что полученные нанокompозиты показали выраженное антибактериальное действие в отношении фитопатогенной бактерии *Clavibacter sepedonicus* (Cms) и образования ее бактериальных биопленок, при этом композиты безопасны для естественной почвенной микрофлоры. Таким образом, удалось показать перспективы развития многоцелевых органо-минеральных удобрений для защиты растений и адресной доставки микроэлементов на основе биосовместимых, безопасных и биоразлагаемых наноматериалов. Кроме того, удобрения на основе полисахаридов обеспечат их длительное действие и будут устойчивы к вымыванию микроэлементов в разных типах почвы.

Работа выполнена с участием сотрудников СИФИБР СО РАН и ИРИХ СО РАН.

Khutsishvili<sup>1</sup> S.S., Perfilova A.I., Nozhkina O.A., Ganenko T.V., Krutovsky K.V. Novel nanobiocomposites based on natural polysaccharides as universal trophic low-dose micronutrients. International Journal of Molecular Sciences. 2021, 22(21), 12006 [26 Pages]. <https://doi.org/10.3390/ijms222112006> (Q1, impact factor 5.924).

Khutsishvili S.S., Ganenko T.V., Sukhov B.G. Formation and paramagnetic properties of manganese-containing bionanocomposites based on natural polysaccharide matrices. Journal of Carbohydrate Chemistry. 2021, 40(5), 211-225. <https://doi.org/10.1080/07328303.2021.1990314> (Q3, impact factor 1.667)

## Лаборатория магнитного резонанса биомолекулярных систем

Заведующий лабораторией – д.ф.-м.н., Майкл Кейт Боуман

Грант Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих учёных в российских образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях, подведомственных ФАНО, и государственных научных центрах РФ №2017-220-06-735576001 (МЕГА-ГРАНТ) «Многочастотный электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) для биохимических исследований»

Руководитель проекта: д.ф.-м.н., профессор Майкл Кейт Боуман (США).

Главная цель проекта развитие и применение передовых методов спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) к актуальным задачам в области биохимии и биомедицины. Для достижения цели проекта были решены задачи по созданию и усовершенствованию экспериментальной базы, разработке новых спиновых зондов на основе нитроксильных и триарилметильных радикалов, разработке новых импульсных последовательностей в ЭПР спектроскопии и решение задач по исследованию структуры сложных человеческих рибосомных комплексов и применению к задачам исследования реакций для полимеризации:

1) В 2021 году была разработана схема и изготовлены основные блоки импульсного ЭПР спектрометра в Q-диапазоне. Проведена модернизация импульсного ЭПР спектрометра для проведения экспериментов с фотохимическим облучением.

2) Разработан молекулярный дизайн и синтез водорастворимых (гидрофильных) спиновых меток и функциональных зондов, отличающихся высокой устойчивостью к восстановлению. Синтезированы новые спиновые метки на основе триарилметильных радикалов, а также новые спиновые метки, содержащие тритильный радикал OX063, обладающие высокой устойчивостью к присутствию ферментов, и содержащие реакционную группу, обеспечивающую селективное присоединение метки по сульфгидрильным участкам пептидной цепи.

3) Разработаны новые подходов для исследования биомолекул: новые многомерные методы импульсной дипольной спектроскопии на основе двойного электрон-электронного резонанса. Для апробации метода синтезированы модельные бирадикалы и дуплексы спин-меченных олигонуклеотидов.

4) Проведено исследование рибосомных комплексов, имитирующих разные стадии трансляции. Измерение межмолекулярных расстояний в рибосомных комплексах.

5) Развита метод мягкого введения спин-меченных белков в клетки. Изучены способы проникновения неупорядоченных белков в клетки с использованием, разработанных участниками проекта спиновых меток с высокой стабильностью

Новые достижения науки включены в разработанные учебные курсы для магистрантов и аспирантов, членами коллектива проведены лекции, семинарских занятия во вновь созданной лаборатории.

Ниже приведены основные результаты проекта:

1) Создан современный российский импульсный ЭПР спектрометр в Q-диапазоне с возможностью генерации чирп-СВЧ импульсов заданной формы. В разработке моста Q-диапазона были соединены хорошо показавшие себя в работе элементы импульсного моста X-диапазона, разработанного в рамках этого гранта, со схемой умножения частоты, разработанной ранее для стационарного спектрометра Q-диапазона, а также уникального 250Вт твердотельного усилителя производства НИИПП. Несколько элементов пришлось разработать специально для данной схемы моста.

2) Модернизирован импульсный ЭПР спектрометр и ЭПР с временным разрешением, оснащенные эксимерным лазером для возможности исследования механизмов фотохимических реакций, в том числе с использованием фотохимически-возбужденных меток и подхода, который был развит в 2020 году в работе над проектом. Были модернизированы резонатор, генератор импульсов и программное обеспечение спектрометра. Чтобы лазерный пучок попал в резонатор, был рассчитан и изготовлен специальный резонатор с отверстием в латунном экране, через которое излучения лазера попадает на образец. Также был изготовлен новый корпус резонатора с отверстием для лазера.

3) Синтезированный нами ранее нитроксильный спиновый зонд, 4-(N,N-диметиламино)-5,5-диметил-2-(4-пиридил)-2-этил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил (1), отличающийся высокой чувствительностью к изменениям pH в широком диапазоне, был использован для исследования свойств ксерогелей на основе диоксидов кремния и титана. Показано, что исследование спектров ЭПР этого спинового зонда позволяет наблюдать ионизацию кислотных центров на поверхности этих пористых материалов. В результате проделанной работы выявлен характер влияния состава ксерогелей и метода их приготовления на рКа и количество (концентрацию) ионизируемых центров, а также на электростатический потенциал поверхности пор. Эти данные, с одной стороны, создают основу для направленного дизайна материалов (сорбентов, катализаторов) с заданными свойствами, а с другой, являются яркой демонстрацией возможностей метода спиновых зондов в материаловедении.

4) Разработан простой и удобный в реализации альтернативный метод синтеза монофосфонатного спинового зондов на основе триарилметильных радикалов с различными заместителями, позволяющими ковалентное присоединение по сульгидрильной группе.

5) В 2021 году нами была показана возможность использования прямого временного измерения в импульсной спектроскопии ЭПР для повышения информативности измеренных спектральных данных путём добавления дополнительного прямого временного измерения. Разработано программное обеспечение импульсного спектрометра X-диапазона, являющегося прототипом спектрометра Q-диапазона, позволяющее рутинно проводить измерения с использованием прямого временного измерения в дополнение к стандартным непрямым временным измерениям. Проведены теоретические расчёты и экспериментальные 2D измерения на серийно выпускаемом оборудовании с модифицированным программным обеспечением (спектрометр фирмы Брукер в лаборатории проф. Боумана в Алабамском университете). Возможность использования прямого измерения предусмотрена в разрабатываемом в рамках проекта импульсном спектрометре X-диапазона, что в совокупности с имеющимся генератором импульсов СВЧ произвольной формы позволяет проводить измерения спектров ЭПР стабильных радикалов подобно тому, как спектры измеряются в спектроскопии ЯМР, когда сигнал спинового эха, полученный в прямом временном измерении, преобразуется в частотное измерение посредством преобразования Фурье. Проведено тестирование разработанного спектрометра в режиме фурье-спектрометра ЭПР, подтвердившее правильность выбранного подхода для исследования спектров стабильных радикалов. Проведён теоретический анализ импульсных последовательностей, использование которых улучшит пространственное разрешение и повысит качество структурной информации, получаемой с использованием метода импульсного двойного электрон-электронного резонанса (PELDOR). Проведены измерения модельного тритил-нитроксильного бирадикала с использованием некоторых последовательностей для апробации их возможностей.

6) Для исследования конформации матричной РНК (мРНК) в области декодирующего центра 80S рибосомы человека использованы 11-звенные аналоги мРНК, несущие нитроксильные спиновые метки на 5'- и 3'-концевых нуклеотидных остатках. Внутримолекулярные спин-спиновые расстояния были измерены с помощью DEER/PELDOR спектроскопии ЭПР в модельных комплексах, имитирующих различные состояния рибосомы в процессе элонгации и терминации трансляции. Анализ результатов измерения этих расстояний в различных типах комплексов показал, что во всех случаях мРНК существует в двух альтернативных конформациях,

причем доля мРНК, находящейся в той или иной конформации, различна в пост-транслокационных, пре-транслокационных и терминационных комплексах. Обнаружено, что присутствие молекулы тРНК в аминокцильном (А) участке рибосомы уменьшает долю удлиненной конформации мРНК, в то время как связывание в этом участке фактора терминации eRF1 (как в комплексе с eRF3, так и без него) вызывало противоположный эффект. Во всех терминационных комплексах соотношение между двумя конформациями практически одинаково, что свидетельствует о том, что мРНК в канале рибосомы не претерпевает существенных структурных изменений на заключительном этапе трансляции. Полученные результаты вносят значительный вклад в понимание молекулярной динамики мРНК в канале рибосомы в процессе трансляции у млекопитающих.

7) Разработана методика измерения констант 1,3-диполярного циклоприсоединения к 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксидам по спектрам ЭПР, и изучено влияние структуры ряда виниловых мономеров на скорость их 1,3-диполярного циклоприсоединения к 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксидам. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения акрилонитрила, н-бутилакрилата и НИПАМа к алкоксиамину проводилась при избыточной концентрации мономера. В таком случае, кинетика реакции подчиняется кинетике псевдо-мономолекулярного порядка. Показана правомерность разработанного подхода и получены константы скорости для большого ряда виниловых мономеров.

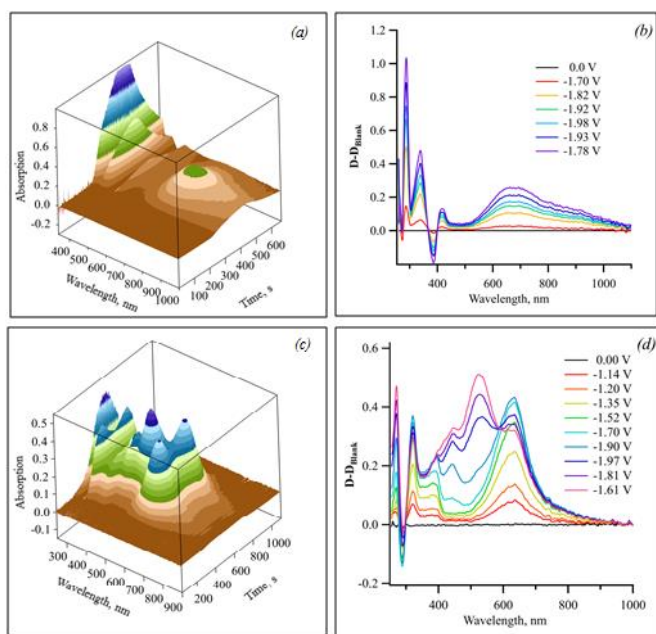
8) Метод ЭПР был применен для изучения влияния марганецсодержащих нанокмполитов на развитие *Solanum tuberosum* L., стимуляции развития и стрессоустойчивости растений. По сравнению с контролем, растения картофеля, выращенные на среде с нанокмполитами, показали аналогичные результаты по элементному анализу и характеристикам ЭПР, а также превосходили по биометрическим показателям. Наблюдаемый эффект, вероятно, связан с синергией действия биоактивных полисахаридов и наноразмерных частиц, что стимулирует рост биомассы растений. Важно отметить, что полученные нанокмполиты показали выраженное антибактериальное действие в отношении фитопатогенной бактерии *Clavibacter sepedonicus* (Cms) и образования ее бактериальных биопленок, при этом композиты безопасны для естественной почвенной микрофлоры. Таким образом, удалось показать перспективы развития многоцелевых органоминеральных удобрений для защиты растений и адресной доставки микроэлементов на основе биосовместимых, безопасных и биоразлагаемых наноматериалов. Кроме того, удобрения на основе полисахаридов обеспечат их длительное действие и будут устойчивы к вымыванию микроэлементов в разных типах почвы.

# Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов

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

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

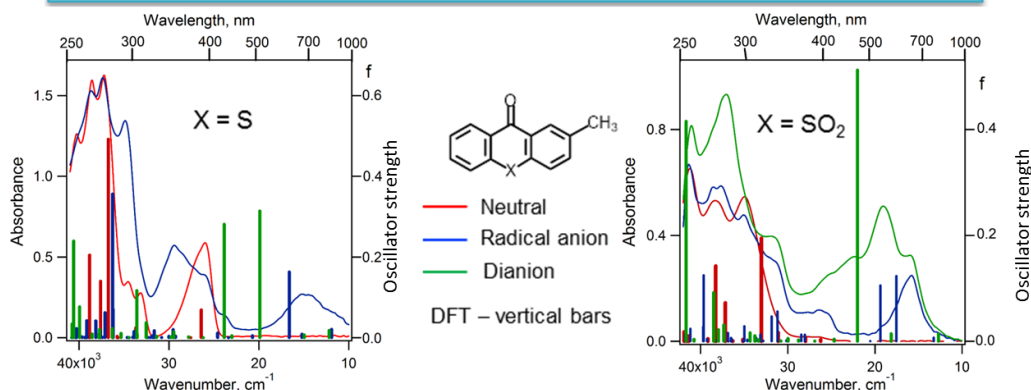
2-Метил-9Н-тиоксантен-9-он (**1**) и его S,S-диоксид (**2**) являются предшественниками пendantsных групп, которые определяют потенциалы восстановления и ширину запрещенной зоны электроактивных полиимидов, проявляющих электрохромное поведение и использующихся в органической электронике. Электрохимическое восстановление **1** и **2** приводит к образованию соответствующих устойчивых анион-радикалов и дианиона (для S, S-диоксида). С помощью трехмерной спектроскопии электрохимии было показано, что все анионы демонстрируют сильное оптическое поглощение в UV-VIS-NIR диапазонах длин волн. (Рис.1)



**Рисунок 1.** 3D UV-VIS-NIR спектроскопические поверхности (слева) и соответствующие оптические профили (справа)

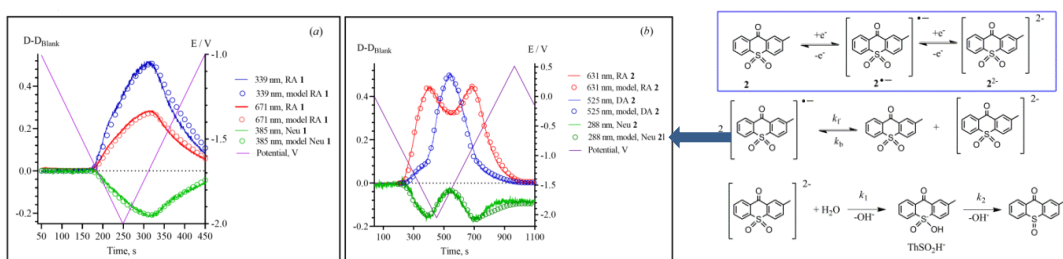
Электронные спектры поглощения **1** и **2** и их отрицательных ионов были интерпретированы с помощью время зависимых DFT-расчетов. Согласно расчетам, наиболее интенсивные электронные переходы дианионов  $1^{2-}$  и  $2^{2-}$  в видимой области проявляют гипсохромный сдвиг по сравнению с переходами соответствующих анион-радикалов и имеют гораздо более высокие силы осцилляторов, что подтверждено экспериментально для **2**. (Рис.2.)

## Electronic absorption spectra of Me-thioxanthenones and their molecular ions



**Рисунок 2.** Электронные спектры поглощения тиоксантен-9-онов, их молекулярных анионов и соответствующая DFT интерпретация

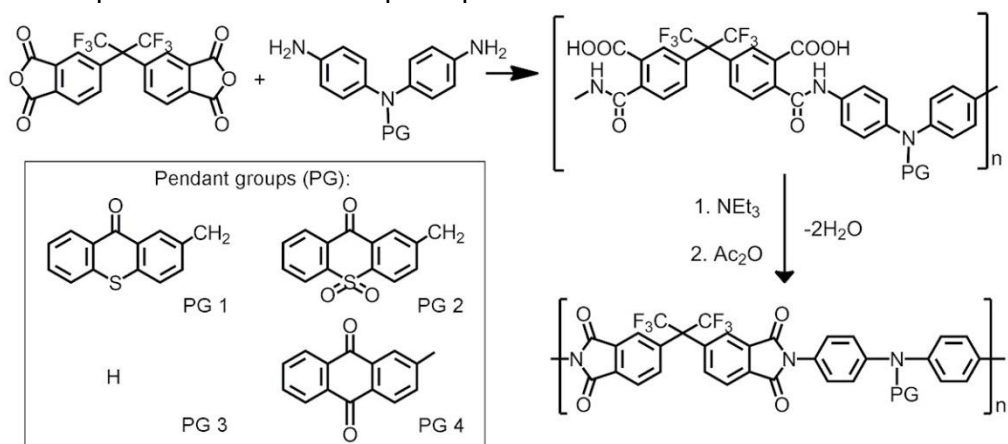
Предложена эмпирическая кинетическая модель, основанная на анализе полного заряда, прошедшего в процессе электролиза через спектроэлектрохимическую ячейку с сетчатым рабочим электродом, и включающая кинетику соответствующего механизма электрохимического восстановления. Модель превосходно описывает зависимости оптической плотности от времени, наблюдаемые на трехмерных спектроэлектрохимических поверхностях для обоих соединений **1** и **2**. Сравнение измеренной растворной кинетики с электрохромным поведением тонких пленок амбиполярных электроактивных полиимидов с пendantsными группами на основе структур **1** и **2** позволило объяснить различия в электрохромном поведении полиимидов при высоких восстановительных потенциалах.



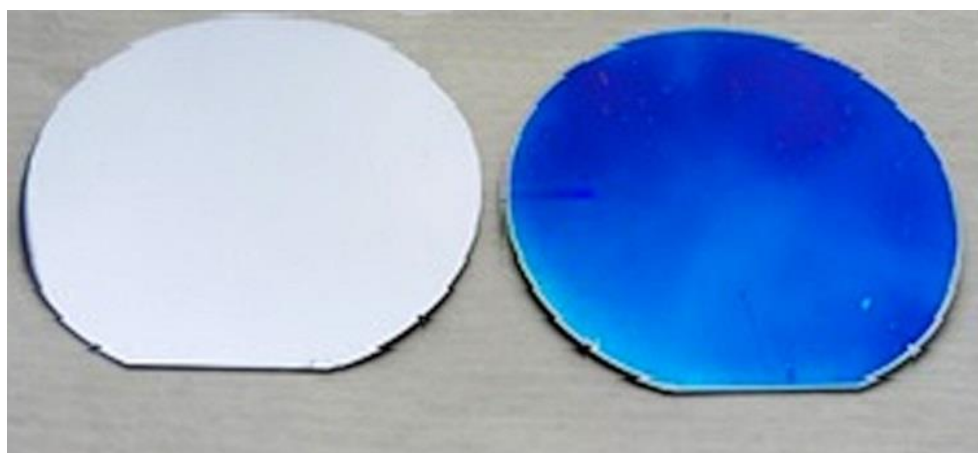
**Рисунок 3.** Временные профили спектроэлектрохимических поверхностей и их моделирование с учетом механизма электрохимического восстановления.

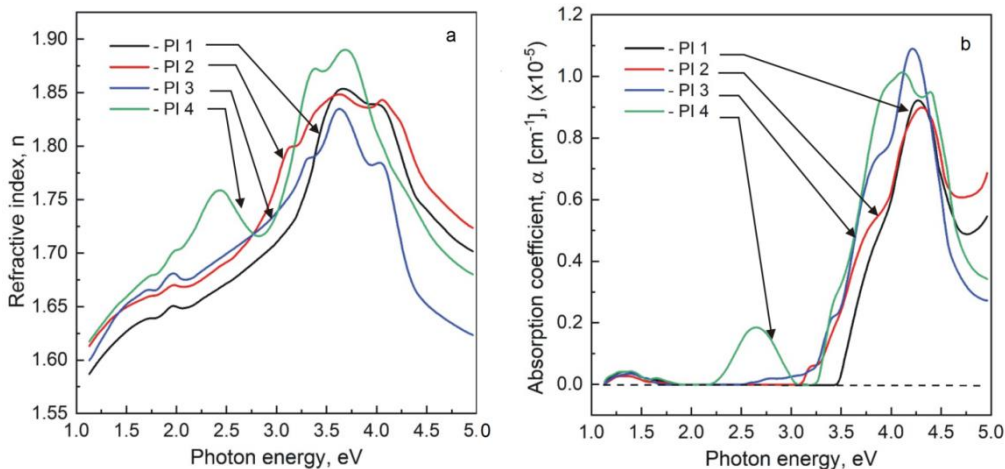
D.S. Odintsov, I.K. Shundrina, D.E. Gorbunov, N.P. Gritsan, J. Beckmann, L.A. Shundrin. Spectroelectrochemical study of the reduction of 2-methyl-9H-thioxanthene-9-one and its S,S-dioxide and electronic absorption spectra of their molecular ions //Phys. Chem. Chem. Phys., 2021, Advance Article, first published on 15 Nov 2021 [doi:10.1039/D1CP04464H](https://doi.org/10.1039/D1CP04464H), **IF=3.676**

1.2. Методами спектральной эллипсометрии, спектрофотометрии и спектроэлектрохимии исследованы оптические и электрохромные свойства тонких пленок, полученных методом центрифугирования из растворов, содержащих амбиполярные полиимиды с пendantsкими группами на основе 9H-тиоксантен-9-она и его S-диоксидного производного (Рис.4). Показано, что спектральные зависимости показателя преломления,  $n(E)$ , и коэффициента поглощения,  $\alpha(E)$  (Рис.5), а также электрохромные свойства тонких пленок полиимидов в условиях электрохимического восстановления и окисления сильно зависят от типа пendantsкой группы. На основании оценок ширины запрещенной зоны,  $E_g$ , сделан вывод о возможном перспективном использовании тонких пленок данных полиимидов в качестве рабочих слоев в мемристорах нового типа.



**Рисунок 4.** Схема синтеза и структуры полиимидов (ПИ 1-4) с пendantsкими группами тиоксантенового ряда и антрахинона.

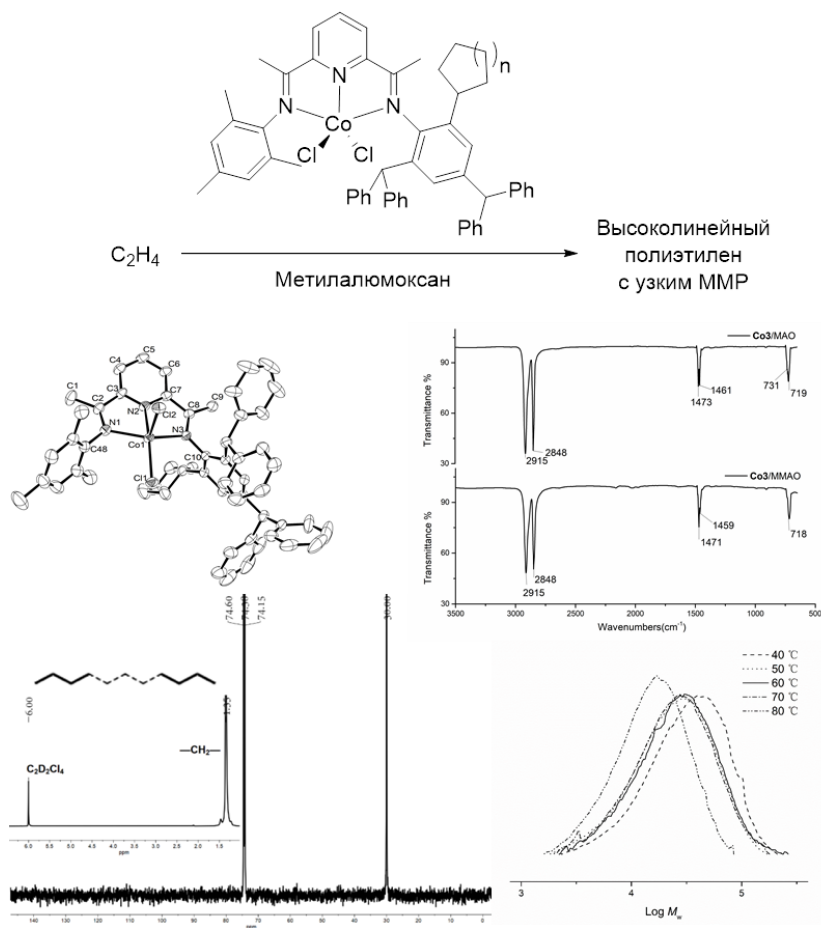




**Рисунок 5.** Вверху: Чистая кремниевая пластина (слева) и пластина с нанесенной тонкой пленкой ПИ 4 (справа); внизу: спектральные зависимости пленок ПИ 1-4: а – показателя преломления, б – коэффициента поглощения.

В.Н. Кручинин, Д.С. Одинцов, Л.А. Шундрин, И.К. Шундрин, С.В. Рыхлицкий, Е.В. Спесивцев, В.А. Гриценко. Оптические и электрохромные свойства тонких пленок амбиполярных полиимидов с пendantsными группами на основе производных тиоксантена. *Оптика и спектроскопия*, 2021, N 11, стр. 1393 doi:10.21883/OS.2021.11.51638.2473-21, IF=0.891

2. Коллективом сотрудников НИОХ СО РАН и Института химии АН КНР разработан дизайн и осуществлен синтез несимметричных бисиминопиридиновых комплексов дихлорида кобальта, содержащих циклоалкильный заместитель. Разработана высокоактивная каталитическая система полимеризации этилена на их основе, продуцирующая высоколинейный полиэтилен с узким унимодальным молекулярно-массовым распределением (при 60°C активность до  $10.3 \times 10^6$  г<sub>ПЭ</sub>/моль<sub>Co</sub>·ч; ММ = 22000-36000;  $M_w/M_n = 1.7-2.2$ ). Варьирование размера циклоалкильного заместителя позволяет управлять активностью каталитической системы, молекулярной массой и величиной молекулярно-массового распределения.



Основные исполнители: п. 1.1, 1.2 – д.х.н. Шундрин Л.А., 1.3. д.х.н. Олейник И.И.

Han, I.I. Oleynik, M. Liu, Ya. Ma, I.V. Oleynik, G.A. Solan, T. Liang, Wen-Hua. Sun. Ring size enlargement in an ortho-cycloalkyl-substituted bis(imino)pyridine-cobalt ethylene polymerization catalyst and its impact on performance and polymer properties// Applied Organometallic Chemistry, First published: 02 December 2021, e6529 doi:[10.1002/aoc.6529](https://doi.org/10.1002/aoc.6529), IF=4.105

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

По данным пикосекундного радиолитического первичных катион-радикалов в облученных карбонатах очень быстро депротонируются. В то же время анализ радиационно-индуцированной флуоресценции карбонатных растворов указывает на образование связанных с растворителем катион-радикальных частиц с относительно большим временем жизни. Методами квантовой химии была построена модель ионизации карбонатов, снимающую данное противоречие. Используя этиленкарбонат в качестве

примера и полагая, что его молекулы существуют в растворе как совокупность димерных ассоциатов, мы показали, что оба упомянутых процесса являются результатом потери электрона такими димерами. Следовательно, общепринятая концепция первичных ионизационных событий, базирующаяся на идее образования катион-радикала отдельной молекулы облучаемого вещества, требует пересмотра в случае полярных апротонных жидкостей, молекулы которых имеют тенденцию к ассоциации (Рис.5.)

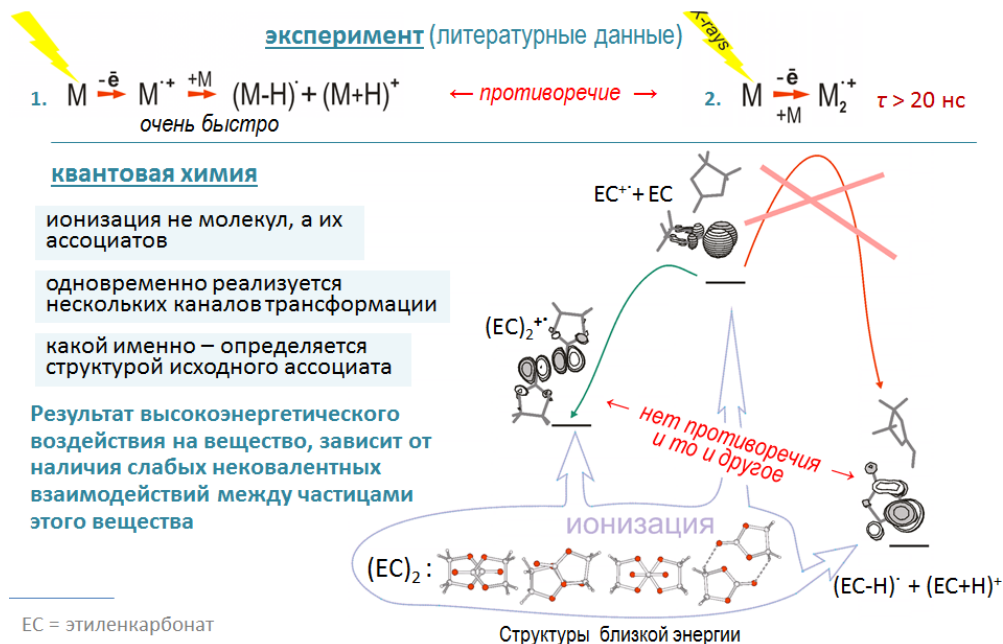


Рисунок 5. Квантовохимическая модель ионизации карбонатов.

Основные исполнители: к.ф.-м.н. Береговая И.В.

I.V. Beregovaya, I.S. Tretyakova, V.I. Borovkov. An Updated View of Primary Ionization Processes in Polar Liquids // The Journal of Physical Chemistry Letters, 2021, 12, 47, 11573-11577 doi:10.1021/acs.jpcllett.1c03388, IF=6.475

# Центр спектральных исследований

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

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

## Группа оптической спектроскопии

### 1. Предварительные результаты химического анализа красителей с памятников наскального искусства Восточного Памира и Ферганской долины

В изучении наскальных изображений, выполненных минеральными пигментами, важное место занимает анализ химического состава красителей. И определение наличия или отсутствия связующих веществ – это одна из главных задач в реконструкции рецептов древних красок, использовавшихся в наскальном искусстве. Определение химических соединений, составляющих красители, требует дальнейшей интерпретации с учётом условий, в которых они находились. В настоящей работе методами ИК-спектроскопии и СЭМ-РФА проведён химический анализ образцов пигментов, полученных с памятников наскального искусства Восточного Памира и Ферганской долины (Бештык-Унгур, Сельунгур, Куртеке и Шахты).

Во всех без исключения образцах были зафиксированы карбонат кальция и силикаты, чьё присутствие обусловлено наличием в пробах фрагментов породы – известняка. Оксид железа присутствует также во всех случаях, т.к. все образцы были отобраны именно на основании визуально зафиксированных минеральных пигментов красного цвета. Оксиду железа сопутствуют оксиды марганца и титана. Наличие сульфата кальция (гипса) и хлоридов в образцах может быть связано с движением воды. Так как оба рассматриваемых региона карстовые, происходит выщелачивание карбонатных пород, а частые пыльные бури, особенно на Восточном Памире, обеспечивают накопление на поверхности скал солей из атмосферы.



В одном образце с наскальным изображением (зооморфная фигура) (рис. 1) из пещеры Сельунгур обнаружены соединения фосфора. Распределение апатитов в пробе равномерное, что не характерно для случайного попадания животных тканей в краситель. Подобное появление фосфора является результатом распада органических тканей и не может быть связано с тем или иным природным процессом, не предполагающим воздействия человека.

Рис. 1. Зооморфное изображение из пещеры Сельунгур.

Особого внимания заслуживает наличие в четырёх пробах оксалатов кальция. Его присутствие также не может объясняться особыми условиями природного контекста, в котором располагались образцы. Обычно кристаллизацию оксалатов связывают с биологическими атаками в результате метаболизма лишайников, грибов, водорослей или бактерий. В другой интерпретации образование оксалата могло происходить из-за разложения органических материалов, добавленных при обработке поверхности. Например, щавелевая кислота может образовываться при окислении разлагающихся защитных агентов (таких как яйца, молоко, патока, масла, гуммиарабик и натуральные смолы), наносимых на произведения искусства. Это может указывать на добавление органических веществ в состав красителей с памятников Сельунгур, Шахты, Куртеке. В определённых условиях окружающей среды щавелевая кислота может образовываться в результате реакции фотоокисления, катализируемой свинцовыми и медными пигментами. Исследования доказывают, что липиды являются органическими веществами, наиболее подверженными реакциям разложения, а оксалаты могут образоваться в древних материалах с высоким содержанием липидов. Немаловажен тот факт, что наличие оксалатов отмечается только в тех образцах, которые были взяты либо непосредственно с наскальных изображений, либо под плоскостями с рисунками в виде фрагментов утраченной корки с пигментом (Шахты, Куртеке, Сельунгур).

Серия проведённых анализов позволяет предположить присутствие органических связующих веществ в составе красителей, использовавшихся для создания наскальных изображений, о чем свидетельствуют обнаруженные фосфаты и оксалаты.

## **2. Многопараметрическое оценочное исследование консервации перикарда крупного рогатого скота и свиней с использованием пентаэпоксида для улучшения свойств биопротезов на их основе.**

Биопротезы сердечных клапанов, изготовленные из перикарда крупного рогатого скота и перикарда свиньи, консервированные глутаровым альдегидом, обычно используются при хирургических вмешательствах на клапанах, но у многих пациентов склонны к кальцификации. В этом исследовании мы сравнили перикарды, консервированные глутаровым альдегидом, диглицидиловым эфиром этиленгликоля и 1,2,3,4,6-пента-О-{1-[2-(глицидилокси)этокси]этил}-D-глюкопиранозой).

Оба эпоксидных соединения были стабильны в водно-буферных растворах, используемых в качестве консервационной среды при pH 7,4. Диглицидиловый эфир этиленгликоля обеспечивает высокую плотность связи в обоих типах перикарда за счёт реакций с аминогруппами гидроксилизина, лизина, гистидина и аргинина, а также гидроксильные группы серина и тирозина. Пентаэпоксид слабо реагировал с этими аминокислотами, но сильно с метионином.

Высокая плотность сшивания, полученная с использованием обоих эпоксидов, обеспечивает удовлетворительные характеристики напряжения / деформации, устойчивость к коллагеназе и термическую стабильность биоматериалов. Качественные характеристики эпоксидной связи обусловили устойчивость к кальцификации и цитосовместимость. Пентаэпоксид увеличивал прочность ксеногенного перикарда, возможно, за счёт формирования полимерных наноструктур, которые были чётко визуализированы с помощью СЭМ в виде шнуровидных образований или тонкой плёнки. Таким образом, альтернативное использование обоих эпоксидов для сшивания биоматериалов представляет собой перспективный вариант для использования перикардов для создания биопротезов.

## **3. Влияние аллельных вариантов ароматической алкогольдегидрогеназы CAD<sup>im</sup> на микроморфологические и химические показатели тканей у яровой мягкой пшеницы *Triticum aestivum* L.**

В работе изучали наследование аллельных вариантов ароматической алкогольдегидрогеназы CAD<sup>im</sup> (CAD intermediate) и их влияние на выраженность признаков растений яровой мягкой пшеницы: флуоресценцию срезов проростков, микроморфологию и химический состав тканей. Растения с контрастными генотипами CAD<sup>im</sup> (гомозиготы +/+ и -/-) использовали для изучения автофлуоресценции тканей, микроморфологии и химического состава. Толщина стенок соломины у генотипа CAD<sup>im-</sup> выше, чем у генотипа CAD<sup>im+</sup>, что может влиять на устойчивость растений пшеницы к полеганию. Наблюдали различия по содержанию хлорофилла и, особенно, по соотношению хлорофиллов А и

В, что вероятно влияет на фотосинтез. Обнаружено повышенное содержание карбонильных групп у генотипа CAD<sup>im+</sup>, а так же различия по коричневым мономерам лигнина. Из полученных результатов следует, что аллельные варианты CAD<sup>im+</sup> и CAD<sup>im-</sup> оказывают существенное влияние на ряд признаков растения, и, следовательно, полиморфизм по локусу CAD<sup>im</sup> является функциональным, что позволяет использовать его в селекции и биотехнологии.

#### **4. Регистрация спектров для подразделений НИОХ СО РАН и сторонних организаций.**

Для подразделений НИОХ СО РАН и сторонних организаций было зарегистрировано более 2900 ИК-спектров, около 700 спектров поглощения в УФ- и видимой областях, 130 спектров флуоресценции, для 450 образцов определён угол вращения плоскости поляризации света. Для более 250 образцов получены микрофотографии, определён элементный состав.

#### ***Группа масс-спектрометрии***

В 2021 году группа масс-спектрометрии Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН проводила исследовательские работы в соответствии с утвержденными планами научных и прикладных исследований по проекту «Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области химической экологии, фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности (направление 1.4.3.2)» Блок 4. Разработка и оптимизация комплексных методик анализ природных и синтетических веществ и материалов, а также объектов окружающей среды и живых систем методами масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии: (1) экстрактов различных частей растений, произрастающих на территории Южной Сибири; (2) искусственных смесей различного происхождения и назначения, содержащие низкомолекулярные растительные метаболиты и продукты их трансформаций; (3) искусственных смесей, содержащие перспективные и уже востребованные органические соединения – ароматические, гетероциклические и полифторированные производные».

Исследования осуществлялись в сотрудничестве с рядом лабораторий НИОХ СО РАН, а также с другими организациями: Алтайским государственным университетом (г. Барнаул), Институтом проблем химико-энергетических технологий СО РАН (г. Бийск), Новосибирским государственным университетом, Институтом цитологии и генетики СО РАН, Институтом катализа СО РАН.

Помимо указанного, группой выполнено на 23 ноября 2021 года 2460 (по состоянию на 24 декабря 2021 года) исследований для нужд НИОХ СО РАН и 126 исследований для других организаций СО РАН. Значительная часть из таких работ выполнялись в рамках бюджетных проектов из государственного задания для НИОХ СО РАН, включая V.46. Блок 4.

Значительное время работы группы в 2021 году было посвящено постановке методик и проведению экологических анализов на содержание полихлорбифенилов (ПХБ), пестицидов групп ГХЦГ и ДДТ, многие из которых входят в программу мониторинга стойких органических загрязнителей (СОЗ) согласно Стокгольмской конвенции о СОЗ, также полиароматических углеводородов (ПАУ) (в рамках участия НИОХ СО РАН в работах Большой Норильской экспедиции СО РАН 2021 года). В общей сложности было проведено около 300 комплексных анализов проб грунтов, жидкостей, вод, воздуха.

По договорам с внешними организациями было выполнено более 50 аналитических исследований, сопровождавшихся выдачами отчетов, порой весьма объемных, заказчикам.

В целом количество исследований образцов группой значительно (примерно на 20%) выросло по сравнению с предыдущими годами.

### ***Группа рентгеноструктурного анализа***

Методом РСА установлено пространственное строение природных соединений и их производных - перспективных биологически активных агентов, проведен анализ их молекулярной и кристаллической структуры и межмолекулярных взаимодействий. Также проведены рентгеноструктурные исследования металлокомплексов, проявляющих люминисценцию и флуоресценцию: комплексов марганца(II), синтезированных на основе ксантен-содержащих бисфосфиноксидов, а также ранее неизвестных комплексов рения(I).

1. В продолжение исследования остеогенной активности хеледониевой кислоты и её производных методом РСА был исследован хеледонат кальция, экстрагированный из растительного сырья, и полусинтетический. Показана полная идентичность структуры природного и полусинтетического комплекса, имеющего строение в виде цепочечных полимеров. Соединение нетоксично и стимулирует процесс остеиндукции (Pharmaceuticals 2021, 14(6), 579 doi:10.3390/ph14060579)

2. Изучена молекулярная структура и внутри- и межмолекулярные водородные связи продуктов синтетической трансформации изоалантолактона из девясила высокого *Inula helenium* L: (3S,3aR,4aS,8aR,9aR)-3-(Азидометил)-3-амино-8a-метил-5-метилендекагидронафто[2,3-b]фуран-2(3H)-она и (3S,3aR,4aS,8aR,9aR)-3-Амино-8a-метил-5-метилен-3-[(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]декагидро-нафто[2,3-b]фуран-2(3H)-она, а также изоалантолактон-фууро[2,3-d]пиримидин-2-он гибрида, содержащего 3-

пиридиновый заместитель в структурном мотиве фуропиримидина, проявляющего противовирусную активность при субтоксической концентрации IC<sub>50</sub> 3,7 мкм (SI>33) против ортопневмовируса человека H-2 (Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2021, V.57, N 11, Pp 1116-1129 и Letters in Drug Design & Discovery, 2021, V. 18 , N 7 , Pp 686 - 700 doi:10.2174/1570180817999201211193151)

3. Установлено, что в кристаллогидрате одного из впервые синтезированных макроциклических дитерпеноидов пимаранового типа с 1,5-дiazопентановым звеном - (2'S,4'aS,4'bR,8'R,8'aR)-2',4'b,8'-триметил-1',2',3',4',4'a,4'b,5',6',7',8',8'a,9'-додекагидро-8H, 14H-6,16-диаза-8-(4,1),14(1,4)-дитриазол-1-(2',8')-фенантрена-2(1,2)-бензолциклогептадекафан-1-ен-5,17-диона - на каждую молекулу целевого соединения приходится 3 молекулы воды. Разветвленная сеть водородных связей приводит к образованию молекулярных стопок вдоль кристаллографической оси b, упакованных слоями, параллельными плоскости (a,b). (Macrocyclics. 2021. Т. 14. № 1. С. 105-111. doi:10.6060/mhc200817s)

4. Для установления структуры новых производных камфоленового альдегида, содержащих тиазолидин-4-он, тиазинан-4-он и тиазолидин-4-дион, являющиеся потенциальными фрагментами фармакофоров с противоязвенной активностью, был исследован (Z)-3-фенил-5-(фуран-2-илметил)тиазолидин-2,4-дион (5) (Chemical Papers, 2021, V. 75, Pp 5503–5514 doi:10.1007/s11696-021-01741-5)

5. Молекулярная структура 3β-ацетокси-12-деокси-12-ацетил-аза-С-гомо-олеан-28-ола, проявляющего активность против *Chlamydia trachomatis*, характеризуется наличием множественных внутримолекулярных водородных связей. Данные PCA использовались для молекулярного докинга с целью изучения связывающего взаимодействия с белками-мишенями (Steroids, V. 175, November 2021, 108912 doi:10.1016/j.steroids.2021.108912).

PCA гидробромида пергидро-циклопента[2,3]азето[1,2-а]пиррола подтвердило образование связи C5-N в структуре достаточно напряженной и неустойчивой. (Molecules 2021, 26(19), 6000 doi:10.3390/molecules26196000)

6. В работе Mendeleev Commun, 2021, V.31, P.810, doi:10.1016/j.mencom.2021.11.013 установлена структура двухъядерного комплекса, [Re<sub>2</sub>(CO)<sub>6</sub>(L)Br<sub>2</sub>], синтезированного по реакции 1,2,4,5-тетракис(дифенилфосфино)пиридина (L) с 2-мя эквивалентами Re(CO)<sub>5</sub>Br. При комнатной температуре данный комплекс проявляет зеленую фосфоресценцию (λ<sub>макс.</sub> ≈ 535 нм) с временем послесвечения 90 мкс и квантовым выходом 12%.

7. В работе Polyhedron, V.209, 2021, p.115484, doi:10.1016/j.poly.2021.115484 методом PCA установлена структура трех новых соединений: [Re(phen-Cl<sub>8</sub>)(CO)<sub>3</sub>Br], [Re(phen-Cl<sub>8</sub>)(CO)<sub>3</sub>OTf] и

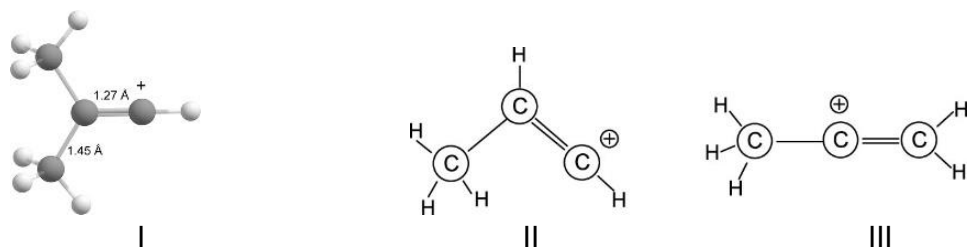
[Re(phen-Cl8)(CO)3(CH3CN)]OTf (phen-Cl8 – перхлор-1,10-фенантролин). Показано, что полосы эмиссии этих соединений в твердом состоянии и в растворе значительно сдвинуты в красную область на 131–186 нм по сравнению с профилями эмиссии аналогичных комплексов на основе 1,10-фенантролина. «Эффект перхлорирования» наиболее ярко проявляется для [Re(phen-Cl8)(CO)3Br], максимумы излучения которого составляют 685 и 730 нм в твердом состоянии и в растворе, т.е. смещены в красную область на 186 нм (0,539 эВ) и 158 нм. (0,543 эВ) соответственно относительно [Re(phen)(CO)3Br].

8. В работе *Inorganic Chemistry Frontiers*, 2021, V.8, N15, P.3767, doi:10.1039/D1QI00556A исследована кристаллическая и молекулярная структура 7 новых комплексов марганца(II), синтезированных на основе ксантен-содержащих бисфосфиноксидов. При комнатной температуре эти соединения проявляют желтую или зеленую фосфоресценцию с квантовым выходом до 90%. Примечательно, что комплекс [Mn(XantphosO2)Br2] обладает полиморфной люминесценцией, что является редким явлением для соединений Mn. Так, два полиморфа этого соединения, кристаллизующихся в пр. группах P-1 и P21/n, демонстрируют зеленую и желтую люминесценцию, соответственно, с квантовым выходом 33 и 50%. Кроме того, «желтый» полиморф проявляет яркую триболоминесценцию.

9. В работе *Inorganica Chimica Acta*, 2021, V.516, p.120136, doi:10.1016/j.ica.2020.120136 исследована структура четырех ранее неизвестных комплексов рения(I), стабилизированных трис(2-пиридил)фосфином, его оксидом и сульфидом. Данные соединения при комнатной температуре демонстрируют фосфоресценцию типа 3(M + L')LCT (L = Ru3P=X, L' = CO) с λ<sub>макс.</sub> = 540–590 нм и временами жизни от 22 до 42 мкс. Кроме того, этим комплексам свойственна термохромная люминесценция, которая проявляется в виде обратимого изменения цвета эмиссии от зеленого к синему при охлаждении от 300 до 77 К.

10. В работе *Molecules* 2021, 26(18), p.5688, doi:10.3390/molecules26185688 выполнен синтез и анализ новых аналогов оксима 11Н-индено [1,2-b]хиноксалин-11-она. Методом РСА установлена молекулярная структура 6-хлор-11Н-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она, что позволило установить строение остальных производных. Показано, что некоторые из этих соединений имеют потенциал для использования при лечении воспалительных заболеваний и нейродегенеративных патологий.

11. В работах *ACS Omega*, *ACS Omega* 2021, 6, 37, p.23691, doi:10.1021/acsomega.1c01316 и *ACS Omega*, 2021, 6, 24, 15834–15843 doi:10.1021/acsomega.1c01297 рентгеноструктурно охарактеризованы изобутиленовый (I) и два изомера пропиленовых винильных карбокатиона (II и III) в солях с карборановым анионом CHB11Cl11-.



Изобутиленовый катион (I), содержит укороченную двойную связь (1.27 Å) с =C<sup>+</sup>-H группой, на которой преимущественно сосредоточен положительный заряд. Угловой (II) и линейный (III) изомеры пропиленовых карбокатионов содержат C=C связь с концевой =C<sup>+</sup>-H и =CH<sub>2</sub> группой соответственно. Расстояния C·····Cl между атомами углерода катионов и атомами хлора окружающих анионов превышают ван-дер-ваальсовские расстояния RC + RCl, что указывает на чисто ионные и однородные взаимодействия, то есть на эффективное распределение положительного заряда по всему катиону.

12. В работе *American Journal of Biomedical Science & Research*, 2021,13(4), p.328, doi:10.34297/AJBSR.2021.13.001882, методом PCA установлена структура 4 фторированных производных 3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазина. Они были проверены на кардиотропную активность *in vivo* на зрелых самцах крыс линии Wistar. Было обнаружено, что эта серия химических соединений обладает антиаритмическим действием и вызывает монотонное повышение артериального давления в течение 3-5 мин. В качестве наиболее перспективного агента был выбран 5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-бензо-1,4-тиазин-1,1-диоксид, содержащий фрагмент циклопентиламина в положении 8.

13. В работе *Journal of the American Chemical Society*, 2021, 143, 21, p.8164, doi:10.1021/jacs.1c02938 нам удалось сконструировать и получить первый высокостабильный трирадикал, состоящий из фрагментов радикалов оксовердазил и нитронилнитроксида. Строение этого парамагнитного трирадикала и его дирадикального парамагнитного предшественника было установлено методом PCA. Уникальная высокая стабильность синтезированного трирадикала вердазил-нитронилнитроксида открывает новые перспективы для дальнейшей функционализации и конструирования высокоспиновых систем с четырьмя и более спинами.

14. В работе *Журнал структурной химии*. 2021, Т.62, №3, С.521, doi:10.1134/S0022476621030161 впервые синтезировано производное гидразона гармина, а именно (Z) -8- (1-гидразоноэтил) -7-метокси-1-метил-9H-пиридо[3,4-b]индол на основе индольного алкалоида гармина. Структура синтезированного соединения установлена методом PCA, проведен молекулярный и супрамолекулярный анализ данного соединения.

15. В работе *Journal of Organometallic Chemistry*, 2021, V.933, p.121651, doi:10.1016/j.jorganchem.2020.121651 обнаружена новая неожиданная

перегруппировка синтезированных 3-(ферроценилметокси)-2-сульфанил-1Н-пироллов в 2-(ферроценилметил)-2-сульфанил-1,2-дигидро-3Н-пиролл-3-онов, протекающая в  $\text{CDCl}_3$  при комнатной температуре или в толуоле при нагревании. Методом РСА была установлена молекулярная структура одного из них, а именно, 3-(ферроценилметокси)-2-(метилсульфанил)-1-фенил-1Н-пиролла, что позволило установить строение остальных.

16. В работе Журнал общей химии, 2021, Т.91, №7, С.1100, doi:10.1134/S1070363221070148 взаимодействием  $[(4\text{-N,N-Me}_2\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{MeSb}]\text{I}$  с  $\text{HgI}_2$  в ДМСО получен комплекс  $[(4\text{-N,N-Me}_2\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{MeSb}]_2[\text{Hg}_2\text{I}_6] \cdot 2\text{DMSO}$ , в котором методом РСА показано, что значительное искажение тетраэдрической координации катиона обусловлено дополнительным взаимодействием атома кислорода молекулы ДМСО с атомом сурьмы.

17. С целью получения новых биологически активных соединений в работе Natural Product Research, 2021, doi:10.1080/14786419.2021.1922904 был синтезирован ряд новых хальконовых производных 20-оксо-лупанов и проведен скрининг на их биологическую активность. Методом РСА была установлена структура 3b,28-диацетокси-30-{3-пиридилиден}-20-оксо-29-нор-лупана и доказана E-конфигурация фрагмента 19-[3-(пиридин-3-ил)-проп-2-ен-1-он].

18. В работе Химия Природных Соединений. 2021, Т.57, №4, р.585. DOI: 10.1007/s10600-021-03450-7 была проведена химическая модификация природного соединения гроссгемина с введением в молекулы хлор-, фторсодержащих функциональных групп, что является перспективным в плане дальнейшего практического использования синтезированных производных в медицине. Молекулярная структура молекул четырёх соединений установлена методом РСА.

19. Даммарановый тритерпеноид диптерокарпол с ациклической боковой цепью обладает широким спектром биологической активности. В работе Журнал органической химии. 2021. Т 57. №4, р.592, DOI: 10.1134/S1070428021040266 осуществлена модификация 22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3,20-диона (холлонгдиона) с образованием C3,C20-дигидрокси- и диоксимино-производных, строение которых установлено методом РСА.

20. В работе New J. Chem., 2021, V.45, N7, P.3559, doi:10.1039/D0NJ06117D реакцией конденсации 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина с салициловым альдегидом в присутствии кислоты неожиданно было получено соединение 1-((5S,11S)- 2,5-диметил-11,12-дигидро-5Н-5,11-эпоксибензо[7,8]оксоцино[4,3-*b*]пиридин-3-ил)этан-1-он, который является азотсодержащим структурным аналогом натуральных ингибиторов HIV-1 интегразы. Строение этого соединения установлено методом РСА.

21. В работе The Journal of Organic Chemistry, 2021, 86, (17), p.11361, DOI: 10.1021/acs.joc.1c00852 разработан краткий и эффективный

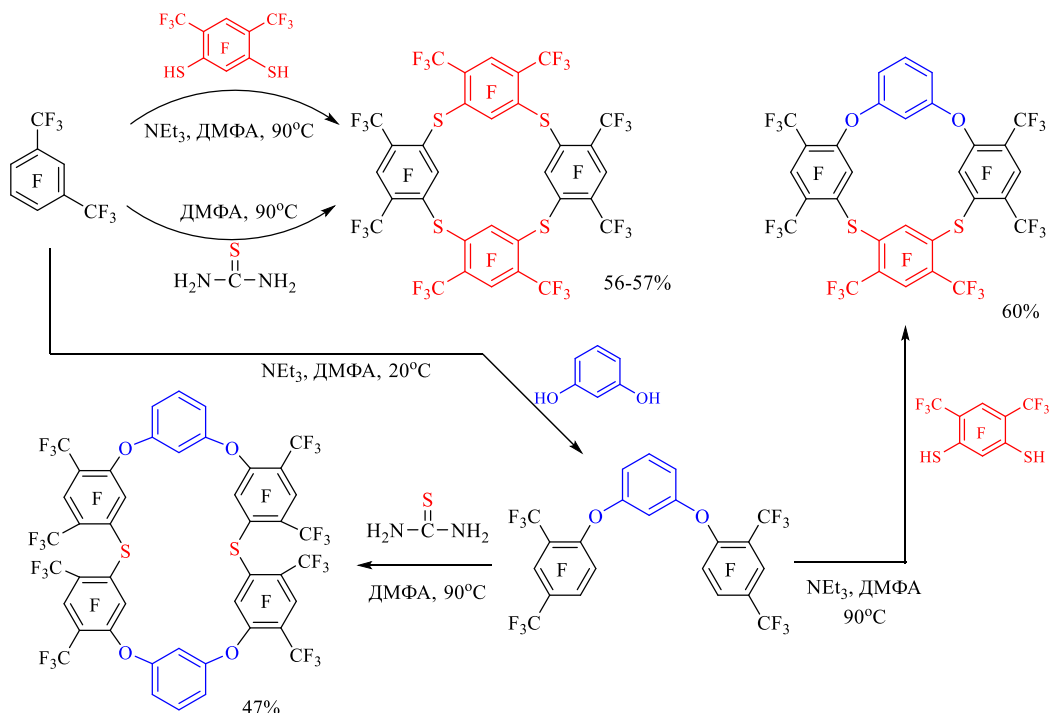
однореакторный синтез 2-R-нафто[2,3-b]тиофен-4,9-дионов, обладающих различными биоактивными свойствами, из 2-бром-1,4-нафтохинона и алкинов. Строение 2-фенилнафто[2,3-b]тиофен-4,9-диона подтверждено методом РСА.

# Лаборатория галогидных соединений

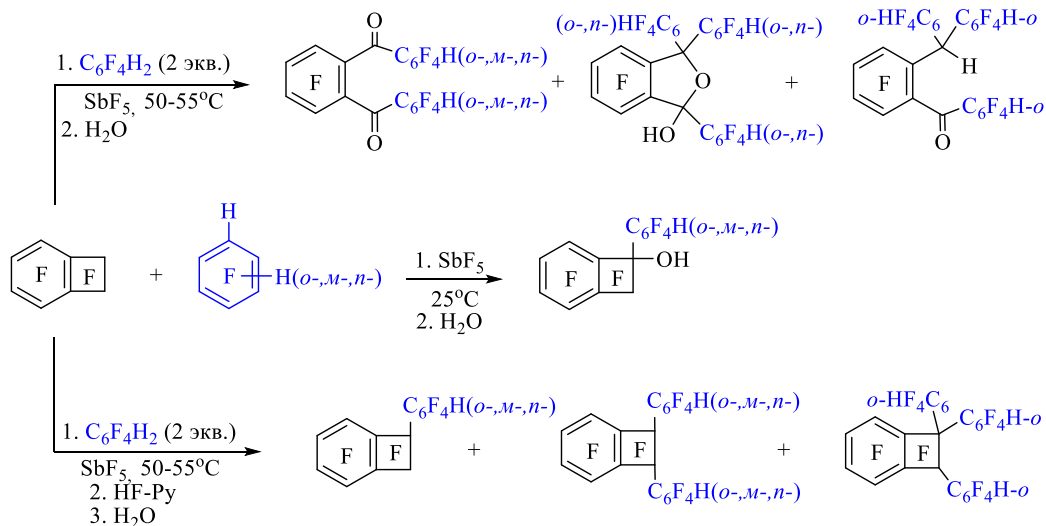
Заведующий лабораторией – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна

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

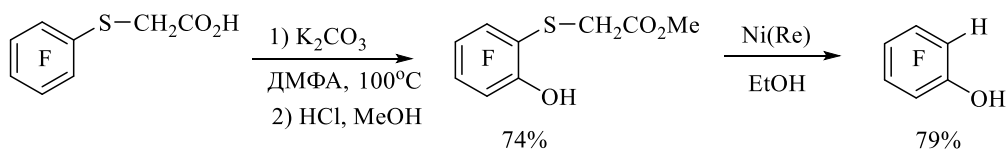
Синтезирован ряд неизвестных ранее полифторированных тиа- и оксатиакаликсаренов. Показано, что перфтор-*мета*-ксилол и 2,5-дифтор-4,6-бис(трифторметил)бензол-1,3-дитиол являются удобными строительными блоками для синтеза перфторированного тетрациакаликс[4]арена, а последовательное взаимодействие перфтор-*мета*-ксилола с резорцином, а затем с 2,5-дифтор-4,6-бис(трифторметил)бензол-1,3-дитиолом или тиомочевиной приводит к образованию полифторированных оксатиакаликсаренов, содержащих 4-6 ароматических ядер в макроцикле.



Изучены закономерности реакции перфторбензоциклобутена со всеми изомерными тетрафторбензолами в среде  $\text{SbF}_5$ . При взаимодействии перфторбензоциклобутена с тетрафторбензолами в среде  $\text{SbF}_5$  получаются производные с одной, двумя и тремя тетрафторфенильными группами. В процессе обработки реакционных смесей водой происходят скелетные превращения бис- и трис(тетрафторфенил)перфторбензоциклобутенов с образованием полифтор-1,2-дibenзоилбензолов и трис(тетрафторфенил)полифтор-2-бензофуранов соответственно. Направление скелетных превращений зависит от расположения атома водорода в тетрафторфенильной группе бензоциклобутена.

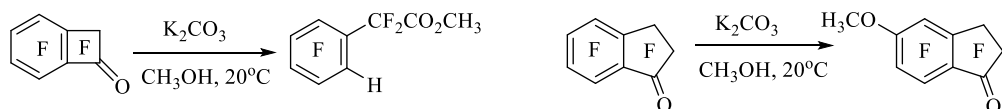
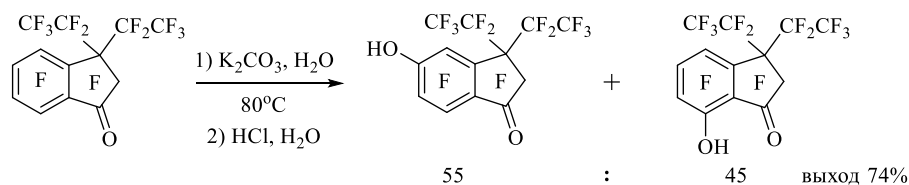
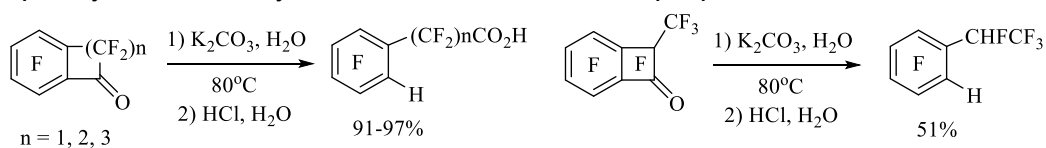


Предложен новый метод синтеза 2,3,4,5-тетрафторфенола из 2-[(пентафторфенил)тио]уксусной кислоты. Он включает нагревание субстрата с  $K_2CO_3$  в ДМФА с последующей обработкой метанолом, при этом получается метиловый эфир 2-((2,3,4,5-тетрафторфенил-6-гидроксифенил)тио)уксусной кислоты, который далее подвергается обессериванию никелем Реня с образованием 2,3,4,5-тетрафторфенола.

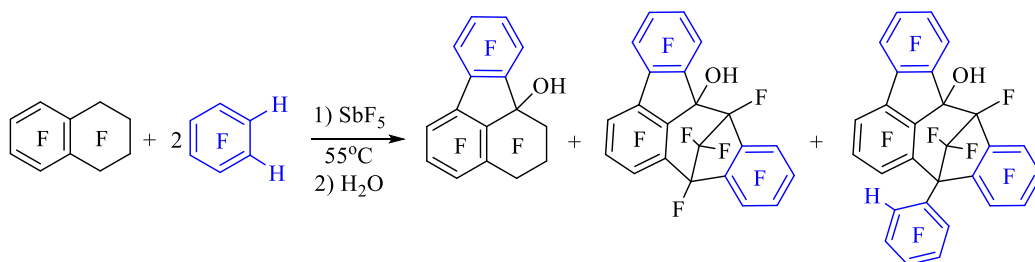
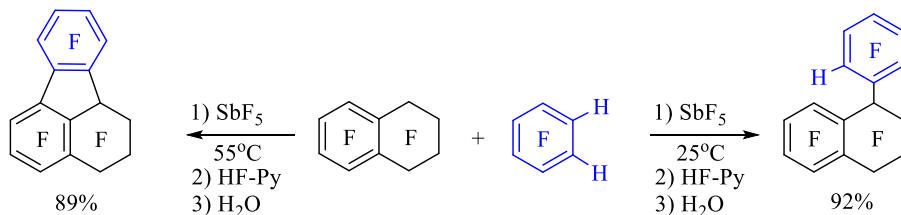


Исследовано влияние атомов фтора, фторированных фенильных и алкильных групп в алифатическом цикле, а также его размера на направление превращений моно- и дикарбонильных производных перфторбензоциклоалкенов в щелочных условиях. В реакции с водным  $K_2CO_3$  наблюдаются три типа возможных превращений: расщепление связи  $CO-C(Ar)$ , или  $CO-C(2)$  с образованием соответствующих карбоновых кислот, а также нуклеофильное ароматическое замещение фтора на  $OH$ -группу. Отмечен ряд структурных особенностей для определения региоселективности раскрытия цикла. Так, расщепление связи  $CO-C(Ar)$  характерно для кетонов содержащих в альфа-положении к карбонилу  $CF_2$ -группу, в то время как замещение в ней хотя бы одного атомов фтора на перфторалкильную или пентафторфенильную группу делает разрыв связи  $CO-C(2)$  более предпочтительным. Впервые показана возможность  $S_NAr$ -замещения атома фтора на гидроксильную группу в полифторированных ароматических кетонах в щелочных условиях, этот процесс может вносить значительный вклад в продукты реакции как в случае активации ароматического кольца по отношению к нуклеофильной атаке акцепторными заместителями, так и в случае

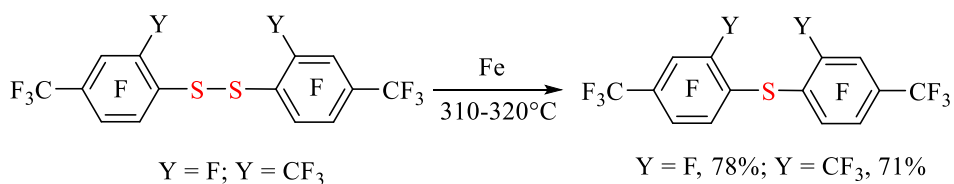
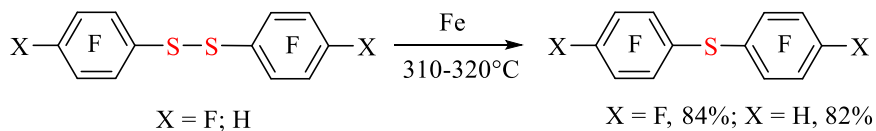
стерических препятствий для присоединения гидроксид-иона к карбонильной группе. В реакции с более нуклеофильным метоксид-ионом ( $K_2CO_3$  в метаноле) селективное раскрытие цикла возможно для моно- и дикарбонильных производных перфторбензоциклобутена, тогда как увеличение размера алифатического кольца приводит к преимущественному  $S_NAr$ -замещению атомов фтора.



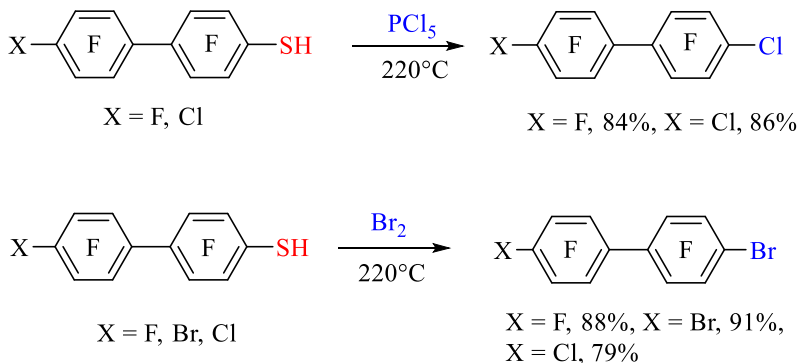
Изучено взаимодействие перфтортетралина с 1,2,3,4-тетрафторбензолом в среде пятифтористой сурьмы. В реакции перфтортетралина с эквимольным количеством 1,2,3,4-тетрафторбензола при комнатной температуре получен 1-(2,3,4,5-тетрафторфенил)перфтортетралин, а при нагревании – перфтор-1,2,3,10b-тетрагидрофлуорантен в результате внутримолекулярного электрофильного замещения атома водорода в промежуточном фенилтетралине. Нагревание перфтортетралина с двукратным количеством 1,2,3,4-тетрафторбензола в среде  $SbF_5$  приводит к образованию перфтор-5,6-дигидрофлуорантен-6а(4Н)-ола наряду с полифторированными полициклическими соединениями с ранее неизвестным углеродным скелетом. Строение полициклических соединений установлено методом РСА.



Изучены термические реакции полифторированных дифенилсульфанов в присутствии металлов. Предложен удобный метод получения симметричных полифторированных дифенилсульфанов из соответствующих дифенилсульфанов при нагревании в присутствии железа. Этим способом с высокими выходами синтезированы перфтордифенилсульфан, а также неизвестные ранее производные, содержащие в *пара*-положениях фенильных колец атомы водорода или CF<sub>3</sub>-группы.



Разработан новый способ синтеза полифторированных дифенилов, содержащих атомы хлора и брома в *пара*-положениях одной или обеих фенильных групп. В основе метода лежит замещение тиольной группы в полифтордифенил-4-тиолах под действием PCl<sub>5</sub> или Br<sub>2</sub> в замкнутой системе. Впервые синтезирован 4-бром-4'-хлороктафтордифенил из октафтор-4'-хлордифенил-4-тиола и Br<sub>2</sub>.



**Грант РФФИ 19-43-543040** «Разработка новых подходов к синтезу полифторированных орто- и мета- бензолдителиолов как перспективных кандидатов для фундаментальных исследований и практических приложений»  
 Руководитель проекта: к.х.н. Никульшин Павел Викторович

В ходе выполнения проекта получены следующие результаты

1. Важнейший результат. Исследованы различные подходы для получения перфторированных бензолдителиолов с различным взаимным расположением тиольных групп, получены и охарактеризованы целевые соединения. На примере реакций перфториндана с тиоуксусной кислотой и 1,3-дибромтетрафторбензола с изопропилтиолатом меди(I) найдены новые, несколько неожиданные, направления превращений перфторароматических соединений под действием нуклеофильных реагентов.

2. Исследованы особенности реакции перфториндана с тиоуксусной кислотой, предложена и обоснована схема домино-процесса, приводящая к образованию гексадекафтор-2,12-дитиапентацикло-[11.7.0.03,11.05,9.015,19]-икоза-1(13),3,5(9),10,14,19-гексаена.

3. Проведенные исследования позволили сформулировать научную задачу по изучению многообразия защитных групп для функциональных производных полифтораренов, в частности полифторарентиолов. В качестве примеров таких групп получены первичные данные о поведении *трет*-бутильной, бензильной и ацетильной группы. На основании первичных экспериментальных данных наиболее удобной в экспериментальном отношении представляется бензильная защита.

4. Получила экспериментальное подтверждение гипотеза о перспективах применения перфторированных *мета*-дителиолов для конструирования макроциклических гетероциклических соединений типа тиакаликсаренов – соответствующий макрогетероцикл получен в реакции 4,6-бис(трифторметил)-2,5-дифторбензол-1,3-дителиола с перфтор-мета-ксилолом.

5. Впервые получены данные о молекулярной и кристаллической структуре перфторированных бензолдителиолов, а также полученных на их основе гетероциклических соединений.

**Грант РФФИ №20-43-543026 р\_мол\_а\_Новосибирск** «Разработка новых подходов к синтезу 4-алкилтиотетрафтор-бензальдегидов как перспективных кандидатов для фундаментальных исследований и практических приложений и получение на их основе фтор- и серу-содержащих 1,4-дигидропиридинов – перспективных агентов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний»

Руководитель: к.х.н. Кощев Борислав Вячеславович

В ходе выполнения проекта получены следующие результаты:

Взаимодействием (алкилтио)пентафторбензолов, включающих в себя в качестве “алкилтио”-функции, метил- и (диформетил)сульфанильную, сульфанильную и сульфонильную группы, с нитрометаном в присутствии ДБУ удалось заместить атом фтора в положении 4 на нитрометильную группу, в результате чего были получены 4-(алкилтио)тетрафторфенилнитрометаны.

Действие перманганата калия на 4-(алкилсульфанил- и сульфонил)тетрафторфенилнитрометаны приводит к расщеплению C-N связи, в результате чего образуются 4-(алкилсульфанил- и сульфонил)тетрафторбензальдегиды. В то же время реакции 4-(алкилсульфинил)тетрафторфенилнитрометанов с  $KMnO_4$  протекают не только по нитрометильной группе, но и по атому серы, в результате чего образуются, помимо 4-алкилсульфинилтетрафторбензальдегидов, производные сульфонов.

Для направленного синтеза 4-(алкилсульфинил)тетрафторбензальдегидов была выполнена цепь превращений. Взаимодействием 4-(алкилсульфинил)пентафторбензолов с метил-2-нитроацетатом были получены метиловые эфиры 2-нитро-2-[4'-(алкилсульфинил)тетрафторфенил]уксусных кислот. Последние действием азотной кислоты были превращены в 2-оксо-2-[4'-(алкилсульфинил)тетрафторфенил]уксусные кислоты. Их разложение при помощи анилина с последующим добавлением полученных смесей к HCl привело к образованию целевых альдегидов.

Конденсацией 4-(алкилтио)тетрафторбензальдегидов с ацетоуксусным эфиром и этил-3-аминокротонатом получены 4-[4'-(алкилтио)тетрафторфенил]-1,4-дигидропиридины, реакция идёт одинаковым образом вне зависимости от строения исходного альдегида.

Исследование антигипертензивных свойств 4-[4'-(алкилтио)тетрафторфенил]-1,4-дигидропиридинов (крысы, внутривенно) показало, что соединение, обладающее метилсульфонильной группой в положении 4', снижало артериальное давление на 20%, в то же время

соединение, обладающее (дифторметил)сульфинильной группой в положении 4', увеличивало давление на 18 %.

**Грант РФФИ 20-43-540004 р\_а\_Новосибирск** «Металл-органические каркасы на основе перфторированных лигандов и разработка на их основе сенсоров для обнаружения вредных веществ в окружающей среде»

*Руководитель* чл.-корр. РАН В.П. Федин (ИНХ СО РАН),

*исполнитель* от НИОХ к.х.н. А.С.Виноградов

Проект был направлен на разработку методов получения металл-органических координационных полимеров (МОКП) на основе перфторированных лигандов. Такие соединения существенно меньше изучены по сравнению с координационными полимерами на основе «типичных» (нефторированных) органических лигандов. Выполнено систематическое исследование реакций получения МОКП на основе дитопных октафторбифенил-4,4'-дикарбоксилатных лигандов, определены исходные вещества, растворители, время и температуры синтезов. При взаимодействии  $\text{Cd}(\text{OH})_2$  и  $\text{H}_2\text{oFBPDC}$  в метаноле при температуре 40 °С образуются монокристаллы цепочечного координационного полимера  $[\text{Cd}_3(\text{CH}_3\text{OH})_{10}(\text{oFBPDC})_3] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ , а в случае более высокой температуры 70 °С образуются монокристаллы слоистого координационного полимера  $[\text{Cd}(\text{CH}_3\text{OH})_3(\text{oFBPDC})]$ , не содержащего сольватных молекул метанола. При взаимодействии свежееосажденного гидроксида кадмия с  $\text{H}_2\text{oFBPDC}$  в трет-бутиловом спирте при 70 °С получены кристаллы слоистого МОКП, имеющего состав  $[\text{Cd}_3(\text{C}_4\text{H}_9\text{OH})_4(\text{oFBPDC})_3] \cdot 3\text{C}_4\text{H}_9\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . При взаимодействии тетрагидрата нитрата кадмия и октафторбифенил-4,4'-дикарбоновой кислоты в ацетонитриле образуется слоистый МОКП  $[\text{Cd}_2(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{oFBPDC})_2] \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ . Строение всех МОКП определено методом монокристалльного РСА. Экспериментально показана перманентная пористость активированного образца состава  $[\text{Cd}_2(\text{oFBPDC})_2]$ . Для МОКП на основе кадмия (II) зафиксирована фотолюминесценция в фиолетовой области спектра, обусловленная внутрелигандными переходами. Сочетание перманентной пористости, достаточной гидrolитической стабильности и люминесцентных свойств МОКП являются основой для разработки сенсоров для обнаружения загрязняющих веществ в окружающей среде.

## Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

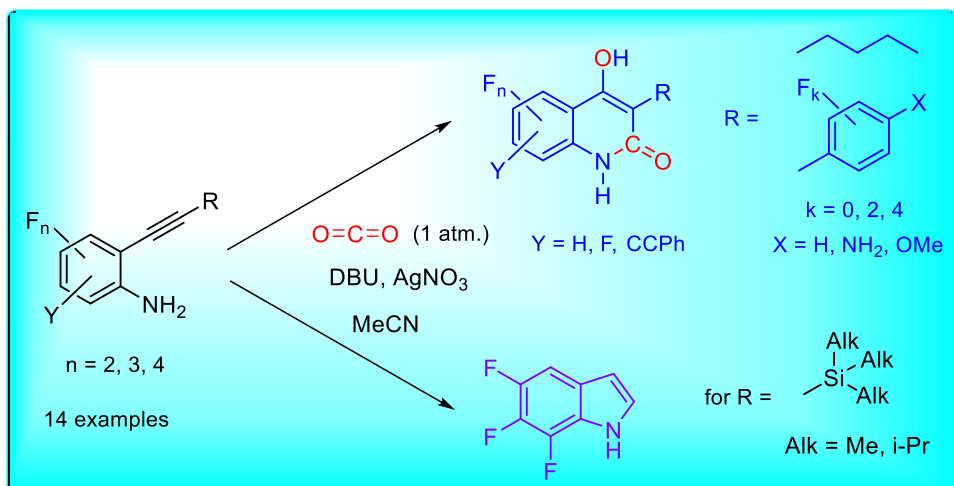
Заведующий лабораторией – к.х.н. Политанская Лариса Владимировна

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

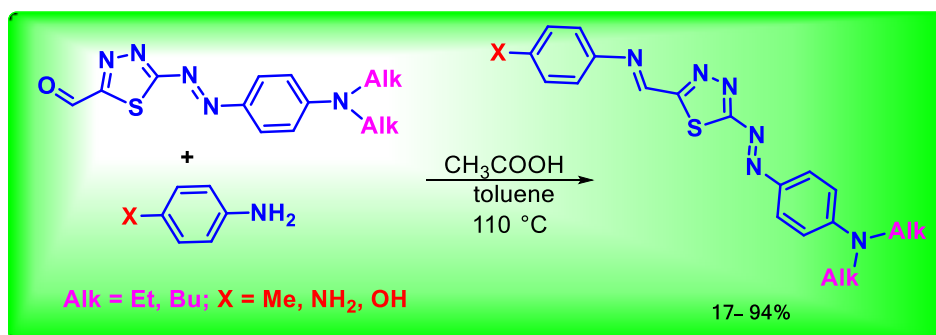
Растущий интерес к химии гетероциклических соединений обусловлен их огромным биологическим потенциалом, а также синтетическими возможностями, позволяющими получать на их основе новые функциональные материалы.

Увеличения спроса на новые фторсодержащих биоактивных субстанций стимулирует развитие синтетической фторорганической химии. Это приводит к расширению ряда синтетических методов, позволяющих получать новые фторированные гетероциклические структуры на основе систематического изучения закономерностей процессов циклизации фторированных субстратов.

Так, нами осуществлено исследование влияния количества и расположения атомов фтора в ароматическом кольце, а также природы заместителя при тройной связи на реакционное поведение *орто*-алкиниланилинов в среде ацетонитрила, насыщенного CO<sub>2</sub> (1 атм), в присутствии AgNO<sub>3</sub> и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU). Обнаружено протекание двух конкурирующих процессов: фиксации диоксида углерода, сопровождаемой замыканием шестичленного гетероцикла с образованием 4-гидроксихинолин-2-онов и катализируемой катионом переходного металла электрофильной гетероциклизации без участия CO<sub>2</sub>, приводящей к индолам. Установлено, что природа заместителя при тройной связи играет более важную роль как фактор, определяющий маршрут реакции, нежели расположение атомов фтора. На этой основе предложены универсальные направленные синтетические подходы к фторированным продуктам различных структурных типов: индолам с незамещенным пиррольным кольцом – из *орто*-((триалкилсилил)этинил)-анилинов и 3-R-замещенным гидроксихинолин-2(1*H*)-онам (R = n-Bu, Ph, Ar) – из *орто*-(R-этинил)-анилинов.



С целью расширения круга новых гетероциклических систем, обладающих полезными оптическими свойствами, был реализован синтез новых азосоединений, содержащих фрагмент 1,3,4-тиадиола. Установлено, что окисление получаемых азосоединений, содержащих в 5-м положении Me- и  $\text{ONCH}_2$ -заместители, приводит к стабильным карбальдегидам, на основе которых были получены основания Шиффа с иминогруппой. Предложенный подход может быть использован для создания азометиновых соединений, имеющих широкий спектр применения в роли лигандов, а также используемых в промышленности в качестве составляющих компонентов при производстве пигментов, красителей, полупроводников и химических сенсоров. Полученные соединения содержат фотоактивные азо- и азометиновые группы, и, следовательно, представляют интерес в качестве объектов дальнейшего исследования для создания оптически активных переключателей на их основе.

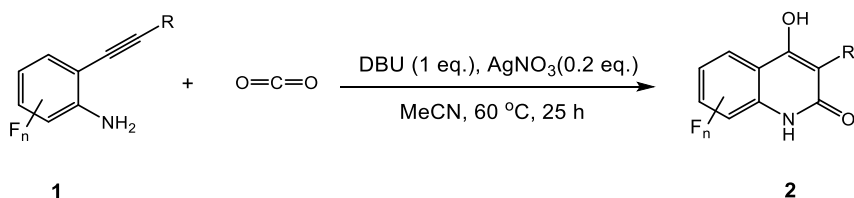


### Основные результаты

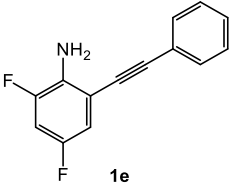
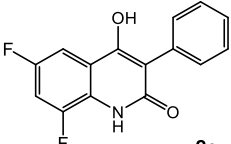
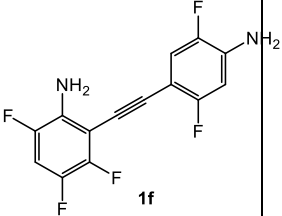
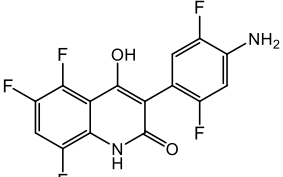
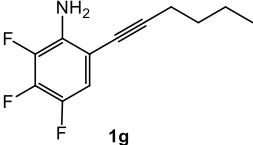
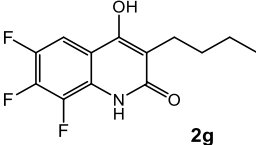
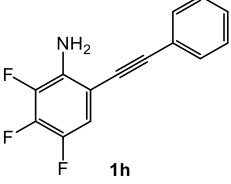
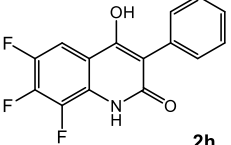
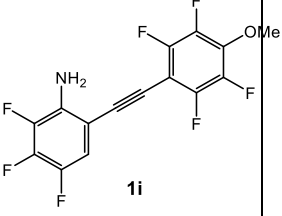
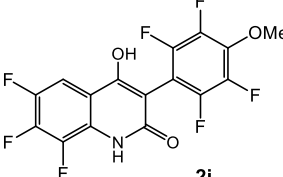
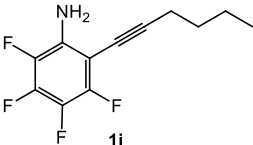
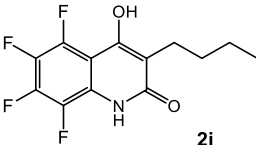
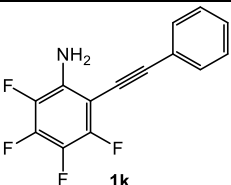
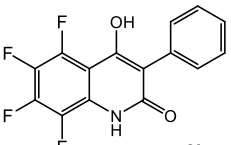
1. Исследование влияния структурных факторов на пути трансформации полифторированных *орто*-алкиниланилинов в атмосфере углекислого газа в присутствии серебряного катализатора и основания

С целью получения потенциально биологически активных фторсодержащих бензаннелированных гетероциклов были исследованы синтетические возможности процесса взаимодействия диоксида углерода с полифторированными *орто*-алкиниланилинами. Учитывая, что CO<sub>2</sub> обладает высокой термодинамической и кинетической стабильностью, органические реакции с его участием требуют использования высокореакционных реагентов и катализаторов переходных металлов. Для активации исходных субстратов **1** в среде ацетонитрила были использованы основание (DBU) и соль AgNO<sub>3</sub>, что привело к образованию 4-гидрокси-3-фенилхинолин-2(1*H*)-онов **2** уже при нормальном давлении углекислого газа (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 Взаимодействие *орто*-алкиниланилинов **1** с CO<sub>2</sub> в MeCN в присутствии DBU и AgNO<sub>3</sub>.



№	Субстрат 1	Продукт 2	Выход, %
1			80
2			87
3			90
4			60

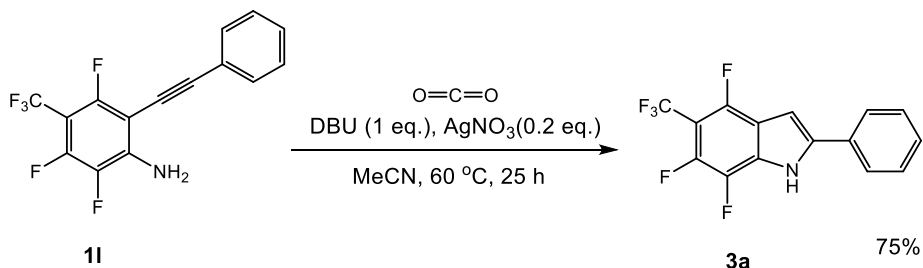
5	 1e	 2e	92
6	 1f	 2f	57
7	 1g	 2g	78
8	 1h	 2h	85
9	 1i	 2i	82
10	 1j	 2j	25
11	 1k	 2k	91

Можно заметить, что *орто*-алкиниланилины **1**, содержащие ароматический заместитель при тройной связи, давали продукты реакции с более высоким выходом, чем соединения с алифатическим *n*-Bu-

фрагментом (Таблица 1.1, №№ 5 и 4, 11 и 10). В то же время присутствие заместителей в периферическом ароматическом кольце, будь то акцепторные атомы F, или электронодонорные MeO- и NH<sub>2</sub>-группы, не оказывало существенного влияния на ход реакции: выходы соответствующих 4-гидроксихинолин-2-онов в этих случаях были сопоставимы с таковыми для фенилзамещенных субстратов (Таблица 1.1, №№ 1 и 2, 8 и 9). Было обнаружено, что дополнительная тройная связь, удаленная от реакционного центра *орто*-алкиниланилина **1с**, осталась неизменной в продукте реакции **2с** (Таблица 1.1, № 3).

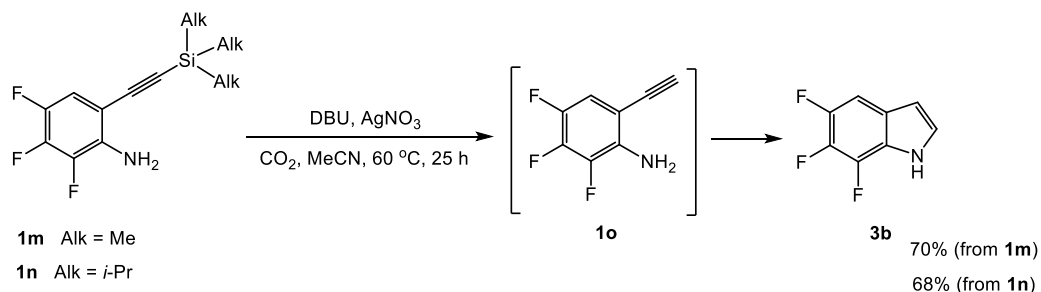
Выдерживание *орто*-алкиниланилина **1l** в стандартных условиях реакции привело к образованию индола **3a** (Схема 1.1). По-видимому, из-за сильного акцепторного эффекта *пара*-трифторметильной группы (в сочетании с четырьмя атомами фтора, присутствующими в кольце) аминогруппа субстрата оказалась не способна к эффективному взаимодействию с молекулой CO<sub>2</sub> с образованием карбаминовой кислоты. Тем не менее, под действием катализатора переходного металла тройная связь в **1l** подверглась активации, что привело к замыканию пиррольного кольца в результате внутримолекулярной реакции, и образованию индола **3a**.

Схема 1.1. Образование гетероциклического продукта без включения молекулы CO<sub>2</sub>.



Аналогичный продукт индольного типа **3b** был зафиксирован и в результате взаимодействия силлилэтильных производных **1m** и **1n** с AgNO<sub>3</sub> в присутствии DBU и CO<sub>2</sub> (Схема 1.2). По-видимому, реакции в обоих случаях протекали по пути образования 2,3,4-трифтор-6-этиниланилина **1o** под действием основания (DBU). Это предположение вытекает из наблюдения о независимости выходов продукта реакций от природы алкильных фрагментов в заместителе при тройной связи (TMS [триметилсилил] или TIPS [триизопропилсилил]). Образовавшийся в качестве интермедиата *орто*-алкиниланилин **1o** на заключительном этапе превращения в присутствии AgNO<sub>3</sub> трансформировался в индол **3b** с выходом 68÷70%. Таким образом, это превращение силлильных производных в незамещенный по второму положению фторированный индол можно рассматривать в качестве эффективного *one-pot* метода синтеза гетероциклов данного типа.

Схема 1.2. Синтез индолов, незамещенных по пиррольному фрагменту.



Таким образом, была продемонстрирована возможность простого и эффективного *one-pot* превращения полифторированных орто-алкиниланилинов в производные 4-гидроксихинолин-2-она, путем их взаимодействия с  $CO_2$  в ацетонитриле в присутствии  $AgNO_3$  и DBU. Этот метод предусматривает использование простых и легкодоступных исходных материалов и обеспечивает получение соответствующих полифторированных гетероциклов в мягких условиях (1 атм) с хорошим выходом. Полифторированные производные TIPS- и TMS-ацетилена превращались в незамещенные по 2-положению индолы. Все эти соединения представляют значительный интерес в качестве перспективных биологически активных малых молекул. Следует отметить, что фиксация углекислого газа в ценные органические соединения является активно развивающимся современным направлением синтетической органической химии, поскольку  $CO_2$  – это экологически чистый, дешевый, возобновляемый и нетоксичный источник углерода.

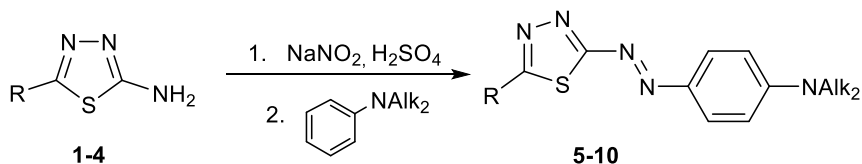
Politanskaya L., Tretyakov E., Xi C. Synthesis of polyfluorinated 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones based on the cyclization of 2-alkynylanilines with carbon dioxide // J. Fluorine Chem. – 2021, – V. 242, – 109720.

## 2. Получение и свойства азокрасителей, содержащих 1,3,4-тиадиазольный фрагмент

Традиционный спектр применений азосоединений в качестве красителей и индикаторов изменения pH на сегодняшний день значительно расширен за счет использования соединений этого класса в роли жидких кристаллов, оптических переключателей и т.д. В полной мере это относится и к азосоединениям, содержащим 1,3,4-тиадиазольную группу. Целью настоящего исследования явился синтез, изучение фотофизических свойств, а также химических трансформаций новых азосоединений, сочлененных с тиадиазольным фрагментом. На первом этапе был

путем сочетания бисульфатов диазония на основе описанных ранее производных 2-амино-1,3,4-тиадиазолов **1-4** с N,N-диалкиланилинами были получены новые диазосоединения **5-10**, содержащие азогруппы непосредственно в тиадиазольном блоке (Схема 2.1.).

Схема 2.1. Синтез диазосоединений **5-10**.



- 1**, R = CH<sub>3</sub>;  
**2**, CH<sub>2</sub>OH;  
**3**, H;  
**4**, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>

- Alk = n-Bu, R = CH<sub>3</sub>, **5** (25%); R = CH<sub>2</sub>OH, **6** (16%);  
 R = H, **7** (11%); R = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, **8** (4%);  
 Alk = Et, R = CH<sub>2</sub>OH, **9** (7%);  
 Alk = Et and CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R = CH<sub>2</sub>OH, **10** (18%)

Окислением **5**, **6** и **9** были получены азасоединения **11** и **12**, содержащие альдегидную группу в 1,3,4-тиадиазольном кольце (Схема 2.2.), которые далее были использованы в синтезе оснований Шиффа **13–15** (Схема 2.3.).

Схема 2.2. Синтез производных 1,3,4-тиадиазол-2-карбальдегида

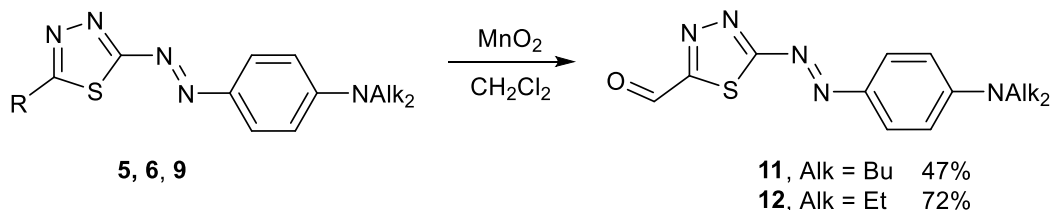
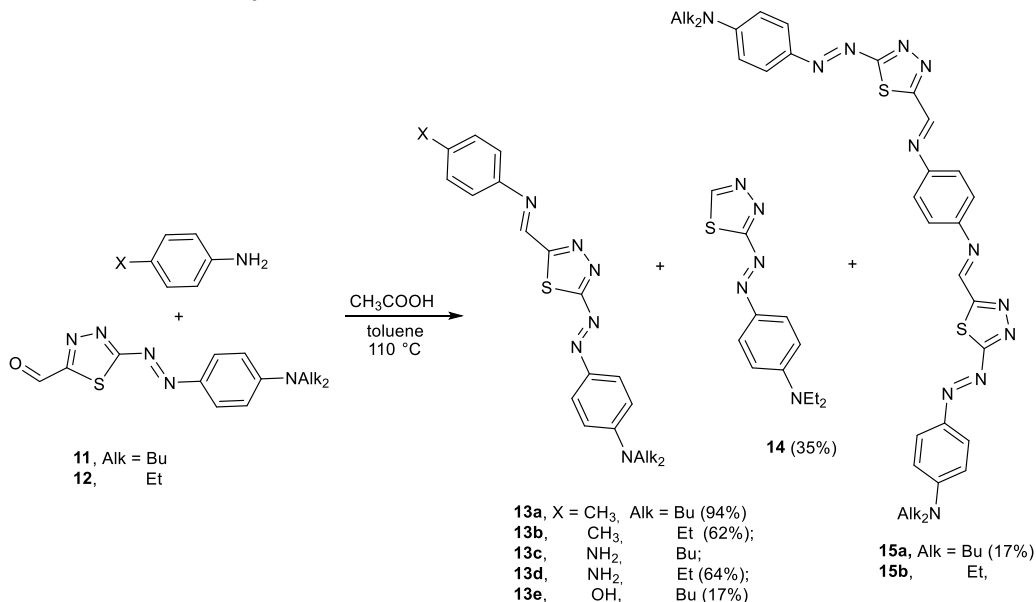


Схема 2.3. Получение оснований Шиффа **13–15**.



Кристаллические структуры большинства синтезированных в работе азасоединений были определены с помощью рентгеноструктурного анализа. На Рисунке 2.1. представлена молекулярная структура основания Шиффа **13a**.

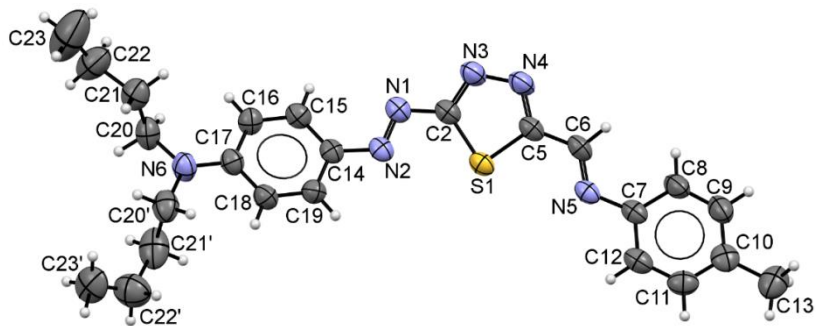


Рисунок 2.1. Молекулярная структура азосоединения **13a**.

UV-спектры синтезированных соединений **5–15** в этаноле характеризуются наличием полос поглощения в видимой области спектра (500÷575 нм), что соответствует интенсивной красной (502÷507 нм), либо фиолетовой (548÷554 нм) окраске растворов. Несмотря на протяженность структуры **15a**, положение ее максимума поглощения составило 548.7 нм, что сопоставимо с положением максимума поглощения соединений этой группы. Вероятно, часть молекулы находится вне цепи сопряжения.

Термостойкость ( $T_d$ ) и температура плавления ( $T_m$ ) являются наиболее важными характеристиками, требуемыми от красителей, используемых в высокотемпературных процессах, таких как окрашивание, печать и ксерокопирование. Температуры начала разложения ( $T_d$ ) синтезированных веществ значительно выше их температуры плавления. Все вещества, за исключением **13d**, показали удовлетворительную термостойкость. Величины  $T_d$  красителей находились в диапазоне 191÷262 °С, в то время как значения  $T_m$  варьировались в интервале 90÷164 °С.

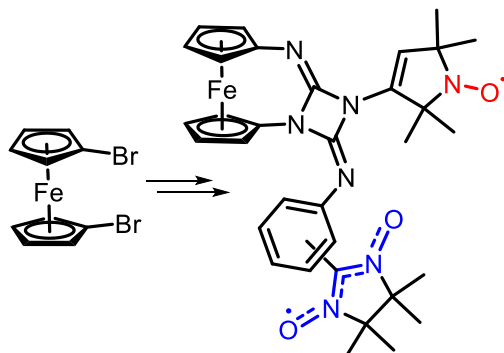
Таким образом, в ходе выполнения работы был получен ряд новых азосоединений, содержащих триадиазольный фрагмент, и изучены их фотофизические и термические характеристики, а также кристаллическая структура. Полученные соединения содержат фотоактивные азо- и азометиновые группы, и, следовательно, представляют интерес в качестве объектов дальнейшего исследования с целью создания оптически активных переключателей на их основе, а также в качестве лигандов и красителей.

G. Selivanova, A. Skolyapova, J. Wang, E. Karpova, I. Shundrina, I. Bagryanskaya, E. Amosov, Azo dyes containing 1,3,4-thiadiazole fragment: synthesis, properties // *New J. Chem.* 2022, DOI: 10.1039/D1NJ05084B

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

Предложен подход к высокоспиновым молекулам с ферроценофоновым ядром. Подход основан на реакции внутримолекулярного [2+2]-циклоприсоединения производных ферроцена-1,1'-диил бис(карбодиимида), образующихся при ступенчатом взаимодействии 1,1'-

бис(трифенилфосфоранилиденамино)-ферроцена с органическими изоцианатами. Направление [2+2]-циклоприсоединения контролируется заместителями в изоцианатах, что является отличным инструментом для проектирования слабосвязанных дирадикалов.



### Основные результаты

Целью настоящего исследования являлась разработка метода целенаправленного синтеза спин-меченых 2,4-диимино-1,3-дiazетидиновых соединений, содержащих два разных спиновых носителя. Так, нами был осуществлен двухстадийный *one-pot* синтез 2,4-диамино-1,3-дiazетидинов с различным присоединением парамагнитного заместителя.

Схема 1. Взаимодействие 1 с органическими изоцианатами.

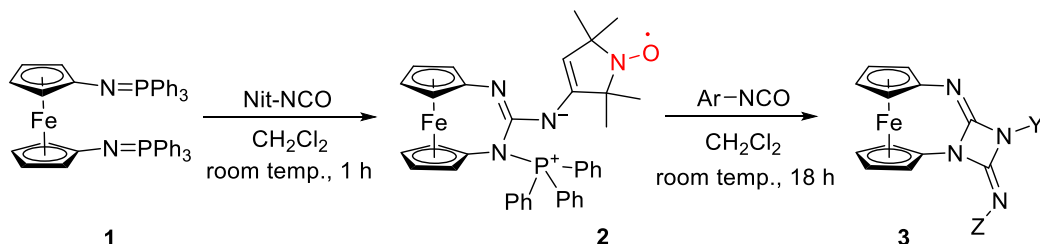


Таблица 1. 2,4-Диамино-1,3-дiazетидины **3a–e**, получаемые при взаимодействии бис(иминофосфорана) **1** с Nit-NCO и Ar-NCO при комнатной температуре.

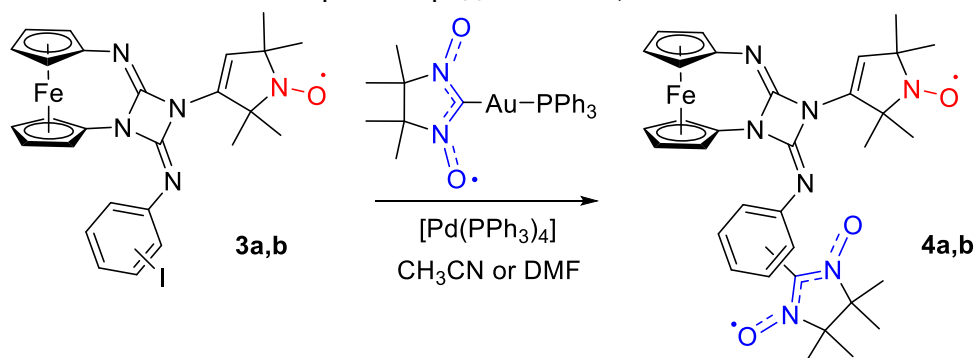
Product	Ar	Z	Y	Yield, %
<b>3a</b>	4-I-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-I-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Nit	15
<b>3b</b>	3-I-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-I-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Nit	15
<b>3c</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Nit	40
<b>3d</b>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Nit	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	35
<b>3e</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	Nit	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	19

Взаимодействие бис(иминофосфорана) **1** с парамагнитным изоцианатом Nit-NCO в растворе хлористого метилена при температуре окружающей среды приводило к образованию бетаина **2** (Схема 1). Через 1

ч в полученную реакционную смесь добавляли арилзамещенный изоцианат Ar-NCO, еще через 18 ч после обработки выделяли соответствующие 2,4-диимино-1,3-дiazетидины **3a–e** с выходами от 15% до 40% (Таблица 1). Молекулярные и кристаллические структуры всех синтезированных продуктов **3a–e** и бетаина **2** были определены с помощью монокристаллического рентгеноструктурного анализа. Из данных Таблицы 1 следует, что заместитель в структуре изоцианата Ar-NCO оказывает влияние на направление внутримолекулярной циклизации. Так, взаимодействие бетаина **2** с изоцианатами Ar-NCO, имеющими электроноакцепторные заместители (Ar= 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> или C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), приводило к образованию продуктов **3d** или **3e** с арильным кольцом на атоме азота diaзетидина. Напротив, реакция **2** с изоцианатами Ar-NCO (Ar=4-I-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-I-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> или 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) давала производные diaзетидина **3a–c** с шестичленным ароматическим кольцом на атоме азота имина.

Далее иодпроизводные **3a** и **3b** вводились в катализируемое палладием кросс-сочетание с золотоорганическим соединением, что привело к получению целевых 2,4-диимино-1,3-дiazетидинов **4a** и **4b**, содержащих как нитронилнитроксидные, так и пирролин-N-оксильные радикалы, с выходом 37% и 49% соответственно (Схема 2).

Схема 2. Синтез изомерных бирадикалов **4a,b**.



Парамагнетики были охарактеризованы спектроскопическими методами (ЭПР, инфракрасное преобразование Фурье [FT-IR] и УФ-спектроскопия), их кристаллические структуры были определены с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 1), а их электрохимические свойства были изучены с помощью циклической вольтамперометрии (CV).

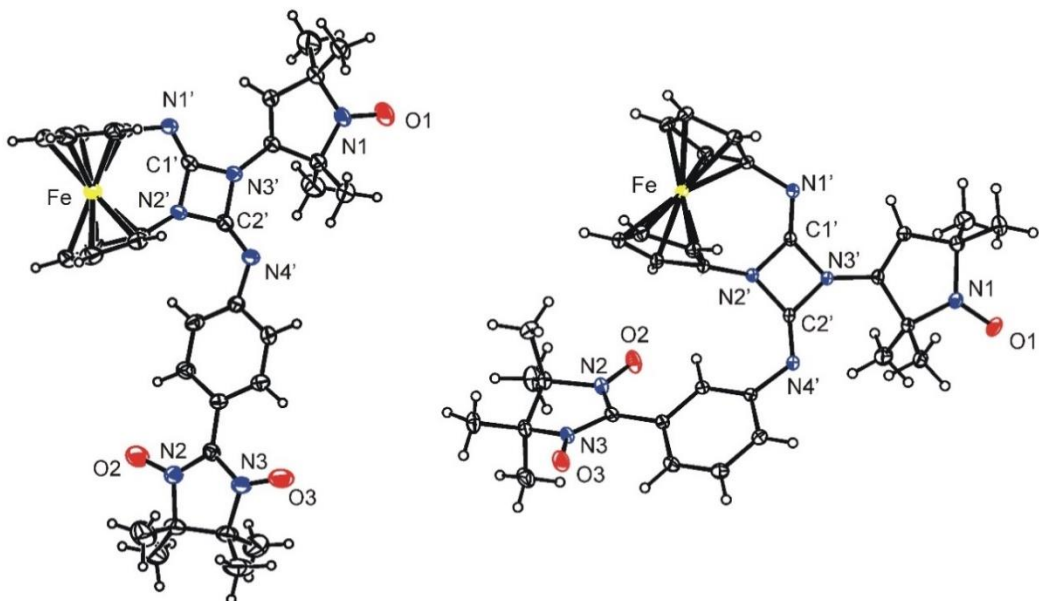


Рисунок 1. Молекулярные структуры бирадикалов **4a** (слева) и **4b** (справа).

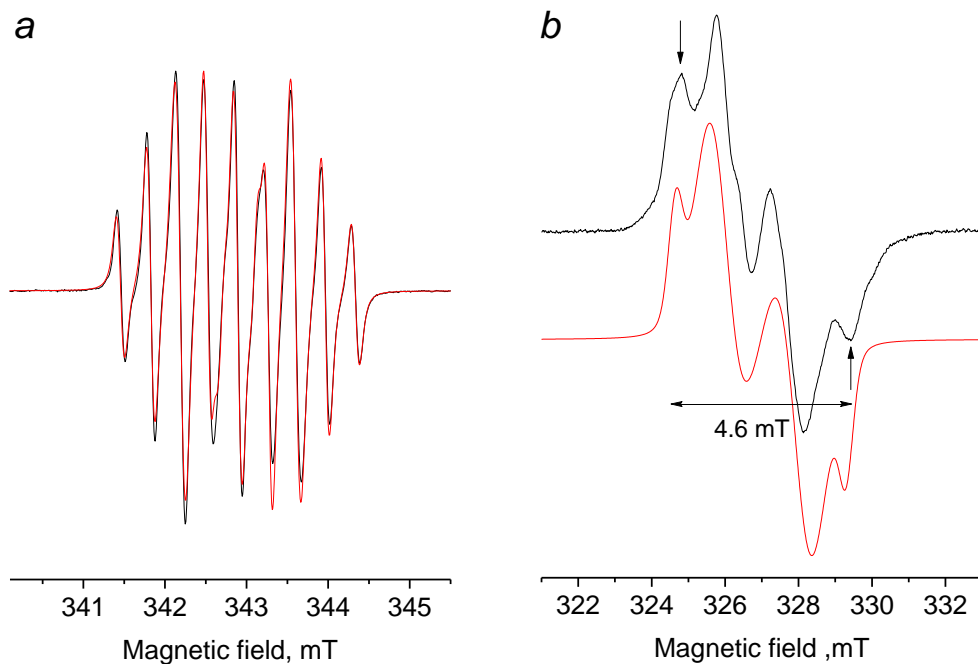


Рисунок 2. EPR спектры, записанные для растворов соединения **4a** в толуоле ( $\sim 10^{-4}$  M) при 295 K (a) и при 120 K (b). Черные линии: экспериментальные спектры, красные линии: симулированные спектры.

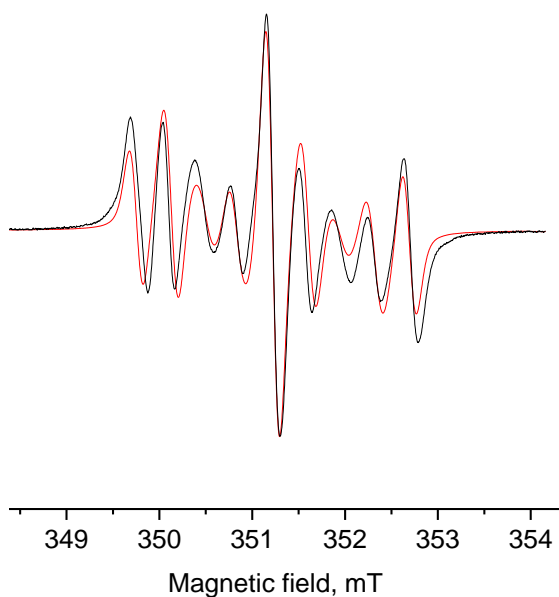


Рисунок 3. EPR спектр, записанный для раствора соединения **4b** в толуоле ( $\sim 10^{-4}$  M) при 295 K. Черная линия: экспериментальный спектр, красная линия: симулированный спектр.

Таким образом, был осуществлен синтез двух изомерных бирадикалов с нитронитроксидным и пирролин-N-оксидными фрагментами в качестве спин-несущих групп. Благодаря наличию ферроцена (редокс-активного структурного шаблона) данные молекулы могут служить ценными предшественниками для трехспиновых ( $S = 1/2$ ) систем, состоящих из иона ферроцена и нитроксидов. Поскольку ферроценофаны нашли разнообразное применение, развитие химических подходов к структурам данного типа, содержащим радикальные группы, может проложить новые пути в химии материалов.

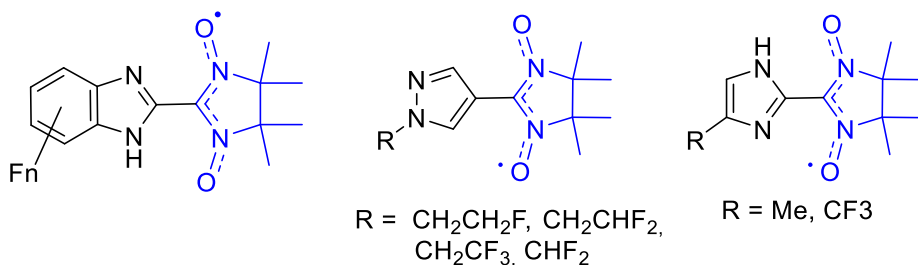
Larisa Yu. Gurskaya, Yuliya F. Polienko, Tatyana V. Rybalova, Nina P. Gritsan, Alexey A. Dmitriev, Maxim S. Kazantsev, Elena V. Zaytseva, Dmitry A. Parkhomenko, Irina V. Beregovaya, Galina A. Zakabluk, Evgeny V. Tretyakov, Multispin Systems with a Rigid Ferrocen-1,1'-diylsubstituted 1,3-Diazetidone-2,4-diimine Coupler — A General Approach // *Eur. J. Org. Chem.* 2022.

**Грант РФФИ 21-73-20079** «Магнитно-структурные корреляции в ряду марганцево-нитроксильных комплексов с высокими температурами перехода в магнитно-упорядоченное состояние»

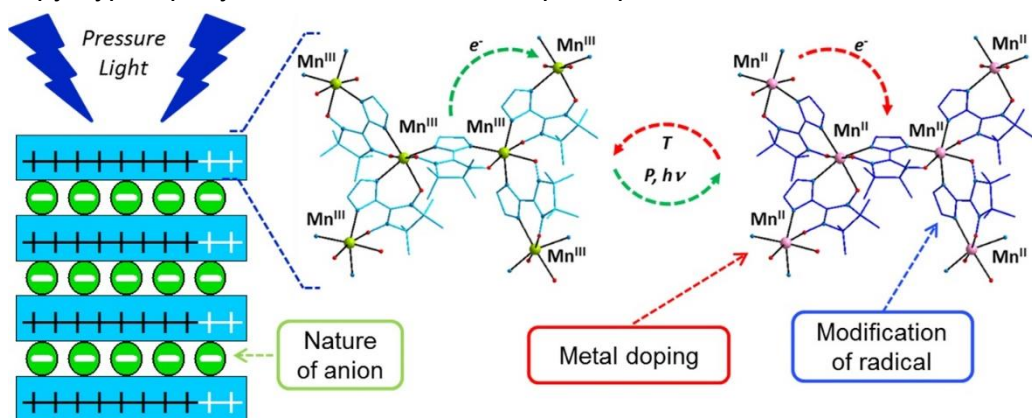
Руководитель проекта: д.х.н. Третьяков Евгений Викторович (ИОХ РАН)

Молекулярный дизайн магнетиков на основе комплексов металлов с полифторированными органическими радикалами – новая область исследований, целью которой служит получение магнитно-активных систем с улучшенными характеристиками: стабильностью, летучестью, высокими критическими температурами. Исследования в рамках проекта

направлены на получение систематических рядов комплексов марганца с полифторированными азолил-замещенными нитронилнитроксилами, имеющих молекулярное, цепочечно-полимерное или слоисто-полимерное строение с мотивом медовых сот. Для достижения поставленной цели разработаны методы получения уникальных семейств фторсодержащих органических парамагнетиков, в том числе 8 из 9 возможных бензимидазолил-замещенных нитронилнитроксильных радикалов с различным числом и расположением атомов фтора в бензоидном фрагменте.



С использованием фторированных имидазолил- и бензимидазолил-замещенных нитронилнитроксилов получена серия гетероспиновых комплексов марганца состава  $\{[Mn^{II}_2(NN-Het)_3]ClO_4^-\}_n$ , имеющих слоисто-полимерное строение с мотивом медовых сот. Все комплексы представляют собой устойчивые при обычных условиях порошкообразные вещества темного цвета, не растворимые в хлороформе, этилацетате или метаноле, слабо окрашивающие диметилформамид. Исследование комплексов с использованием прецизионной порошковой дифрактометрии показало, что они монофазны, средний размером кристаллита варьируется от 120 до 250 нм, а величина микронапряжения не превышает 0.3%. Комплексы кристаллизуются в пространственной группе  $P2_12_12_1$ , при этом параметр кристаллической решетки  $a$  отвечает удвоенному расстоянию между слоями в кристаллах комплекса, что позволяет ожидать от них высоких температур магнитного упорядочения. Таким образом, удалось получить комплексы  $\{[Mn^{II}_2(NN-Het)_3]ClO_4^-\}_n$  с различными парамагнитными лигандами, что впервые открывает возможность систематического поиска структур с требуемыми магнитными характеристиками.



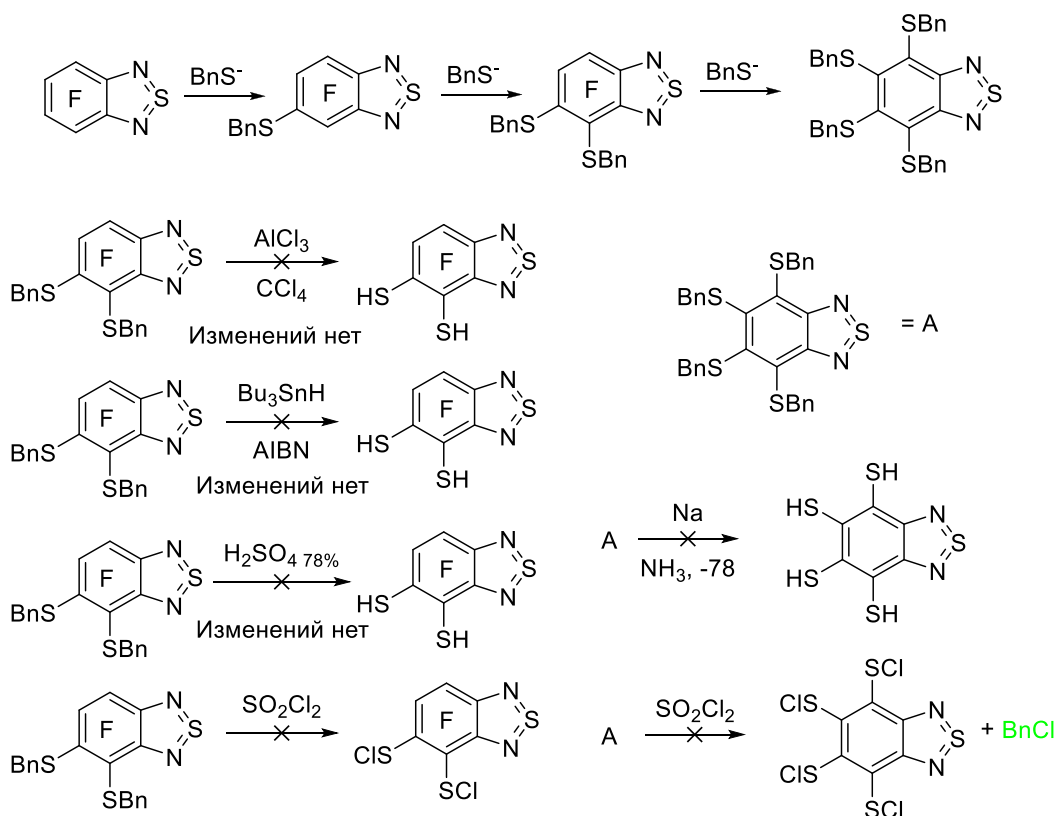
## Лаборатория гетероциклических соединений

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

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

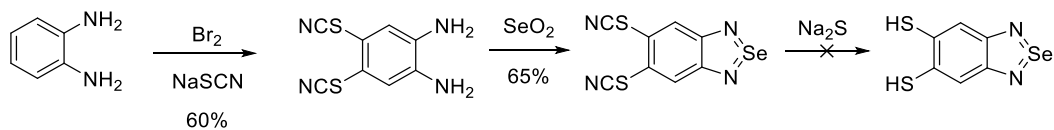
В продолжение изучения методов синтеза и свойств халькоген-азотных гетероциклических соединений с протяженными π-системами – перспективных компонентов редокс-активных функциональных материалов изучено нуклеофильное замещение атомов F в карбоциклах бензоаннелированных предшественников.

При замещении атомов F в тетрафтор-2,1,3-бензотиадиазоле бензилмеркаптидом натрия получены продукты моно-, ди- и тетразамещения. Монозамещение происходит региоселективно в положение 5, дизамещение – преимущественно в положения 4 и 5. Деалкилировать синтезированные вещества в соответствующие тиолы для дальнейших гетероциклизаций не удалось – применялись  $AlCl_3$ ,  $H_2SO_4$ ,  $SO_2Cl_2$ ,  $PhSO_2NCl_2$ , т.д.; в ряде случаев отщепление бензилхлорида наблюдалось, но целевые продукты не были идентифицированы (схема 1.1).



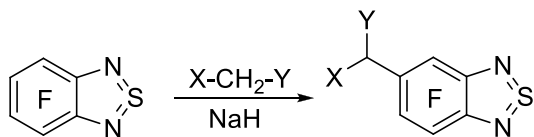
**Схема 1.1.** Нуклеофильное замещение в тетрафтор-2,1,3-бензотиадиазоле бензилмеркаптидом и попытки деалкилирования полученных веществ в тиолы.

Синтезирован 5,6-дителиано-2,1,3-бензоселенадиазол, дальнейшая функционализация которого в соответствующий дитиол также не удалось (схема 1.2).

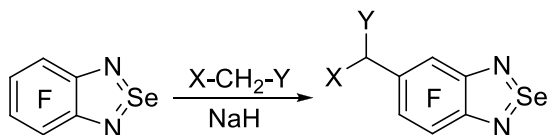


**Схема 1.2.** Синтез 5,6-дителиано-2,1,3-бензоселенадиазола и попытка его превращения в соответствующий дитиол.

2,1,3-Бензотиа/селенадиазолы успешно функционализированы с использованием различных С-нуклеофилов (схема 1.3). Полученные продукты предназначены для дальнейшего использования в синтезе протяженных π-систем.



X = Y = CN; X = CN, Y = COOEt; X = Y = COOEt



X = Y = CN; X = CN, Y = COOEt; X = Y = COOEt

**Схема 1.3.** Функционализация 2,1,3-бензотиа/селенадиазолов посредством замещения фтора С-нуклеофилами.

Из соединения **5**, синтезированного для проекта РФФ № 21-13-00216 (см. ниже), взаимодействием с иодметаном получено метокси-производное **6**, а конденсацией монооксида **B** с пиридинкарбальдегидом и метиламином – N-метил-1*H*-имидазол-N-оксид **7** (схема 1.4). Взаимодействием алифатических 1,2-гидроксиаминооксидов с перфторароматическими альдегидами синтезированы α-перфторарилнитроны **C**, претерпевающие циклизацию в уксусной кислоте с образованием 4,5-диалкил-2-перфторарил-1*H*-имидазол-1-олов **8** (полученных также из алифатических 1,2-гидроксиаминооксидов и перфторальдегидов в уксусной кислоте без промежуточного выделения нитронов **C**). Реакцией соединений **8** с хлорацетоном синтезированы 4,5-диметил-2-перфторарил-1*H*-имидазолы **9** (схема 1.5). Приготовленные продукты представляют биомедицинский и материаловедческий интерес.

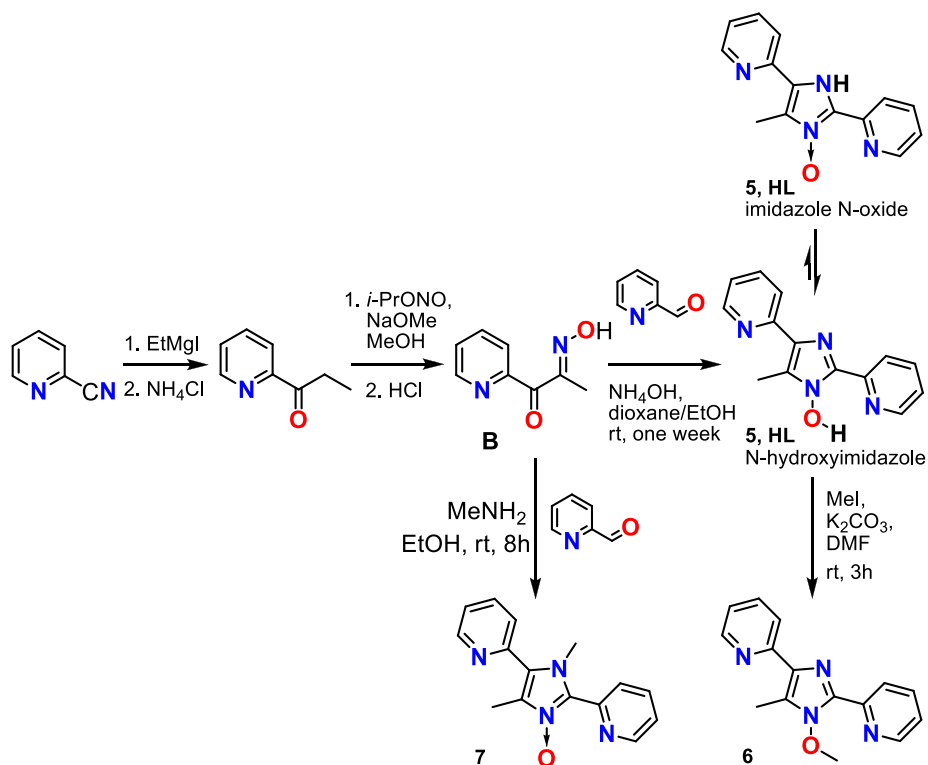


Схема 1.4. Синтез имидазолов 5-7.

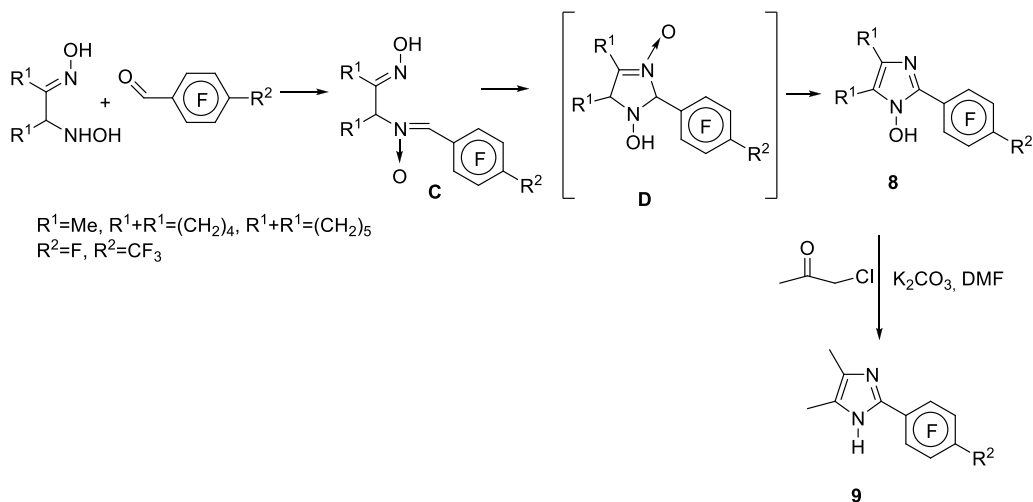
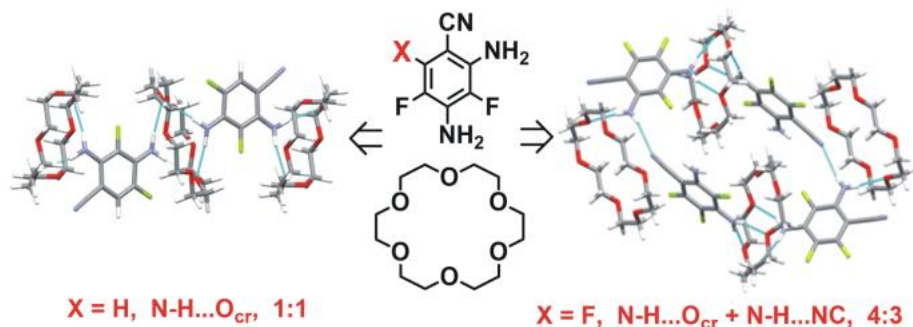


Схема 1.5. Синтез имидазолов 8 и 9.

В продолжение изучения самоорганизации супрамолекулярных водородно-связанных ансамблей циклического полиэфира 18-краун-6 с функционализированными amino- и гидроксиполигалогенаренами, разработки методов управления селективностью образования, архитектурой и свойствами супрамолекулярных ансамблей, и поиска их практических приложений установлено, что атом F в *орто*-положении

диаминобензонитрила способствует образованию межмолекулярных связей N-H...NC, приводя к супрамолекулярной 3D структуре сокристаллов. Для полигалогенированных диаминобензонитрилов исследовано влияние природы и расположения заместителей на стехиометрию и супрамолекулярное строение сокристаллов с 18-краун-6. Найдено, что решающим фактором является наличие атома F в *орто*-положении к группе CN: соотношение компонентов в сокристаллах большинства 2,6- и 2,4- диаминобензонитрилов – 1 : 1, независимо от их соотношения в исходном растворе. В случае полностью фторированного 2,4-диаминобензонитрила супрамолекулярная 1D структура сокристалла изменяется на 3D, а стехиометрия на 4 : 3. Это возможно благодаря акцепторному влиянию атома F на способность группы CN к образованию Н-связи с группой NH<sub>2</sub>, а также на эффективность π-взаимодействий, что подтверждено DFT-моделированием пар диаминобензонитрилов (схема 1.6).



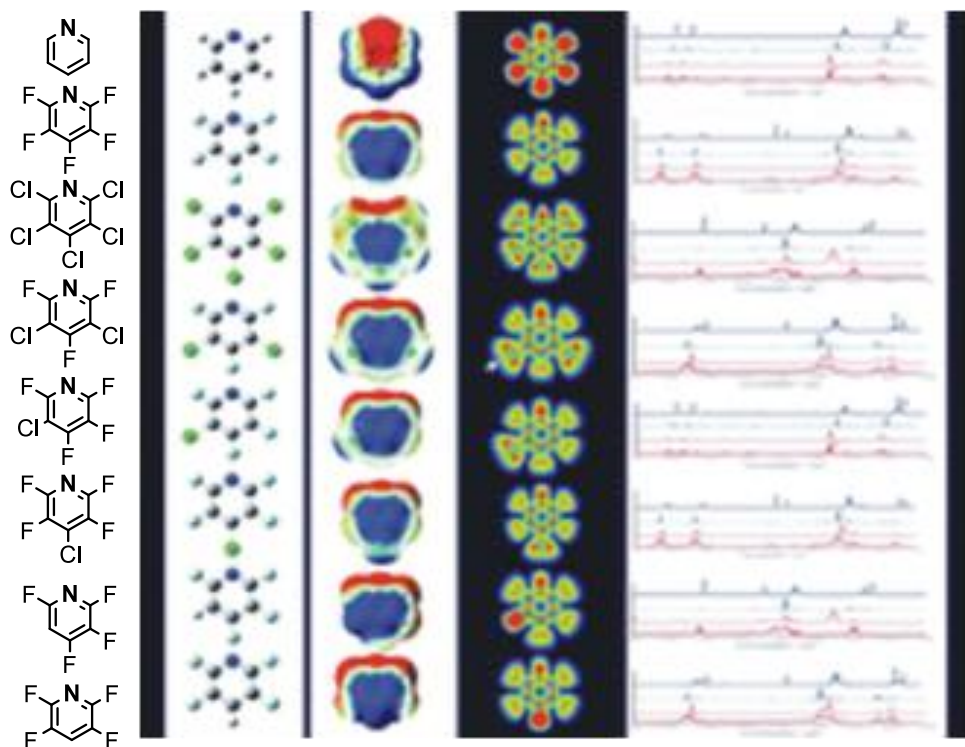
**Схема 1.6.** Атом F в *орто*-положении диаминобензонитрила способствует образованию межмолекулярных связей N-H...NC, приводя к 3D супрамолекулярной структуре сокристаллов с 18-краун-6.

Найдено, что взаимное расположение донора (группа NH<sub>2</sub>) и акцептора (группа CN) Н-связи в ароматическом кольце полифторированных аминобензонитрилов – *орто*- или *пара*-, обеспечивает противоположное – голубое или красное смещение максимума флуоресценции при переходе от кристалла индивидуального аминобензонитрила к сокристаллу с 18-краун-6. Полученные результаты объяснены на основании РСА и расчетов методами DFT.

Экспериментальными и теоретическими методами изучены некоторые особенности электронной структуры пиридина и 7 его фторированных / хлорированных производных. Показано, что природа и положение галогенов влияет на силовые постоянные химических связей и частоты и интенсивности полос нормальных плоскостных колебаний в ИК и КР спектрах. По данным расчетов методами DFT и NBO это связано с модулированием галогенами распределения эффективных атомных

зарядов и молекулярного электростатического потенциала (МЭП), а также энергии химических связей (рисунок 1.1).

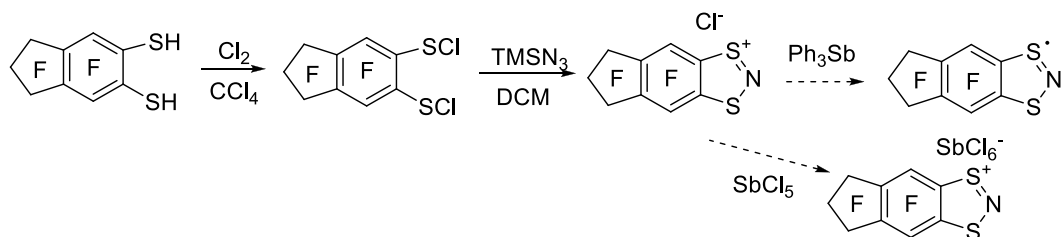
Все обнаруженные супрамолекулярные эффекты могут целенаправленно использоваться в дизайне полезных веществ.



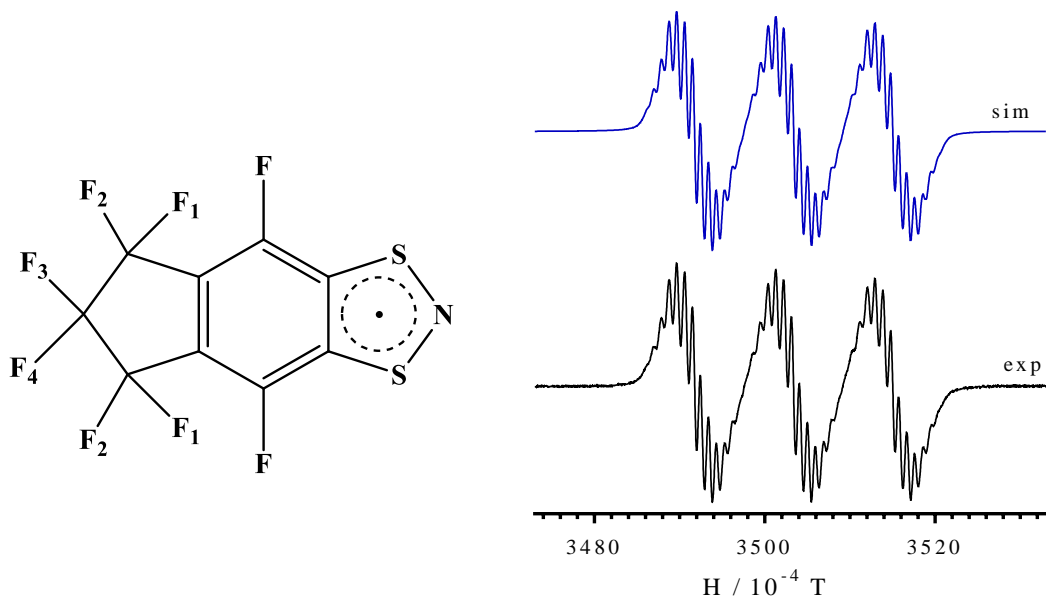
**Рисунок 1.1.** Влияние галогенов на электронную структуру (МЭП, граничные МО, локализация электронной плотности) и нормальные плоскостные колебания пиридина и 7 его фторированных / хлорированных производных, проявляющиеся в ИК и КР спектрах.

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

В продолжение исследований методов синтеза и свойств стабильных 1,3,2-дихалькогеназолилов (радикалов Вольмерсхойзера) – перспективных компонентов молекулярных магнетиков, впервые получены хлорид и гексахлорантимонат октафтор-[1,3,2][5,6-*d*]инданодитиазолия и продукт их восстановления октафтор-[1,3,2][5,6-*d*]инданодитиазолил, охарактеризованный ЭПР (схема 1.7, рисунок 1.2).

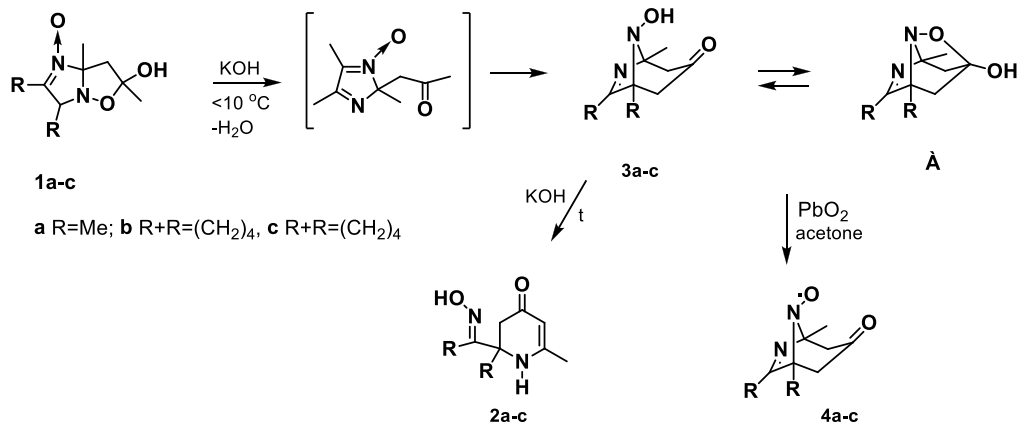


**Схема 1.7.** Синтез октафтор-[1,3,2][5,6-*d*]инданодитиазолия и октафтор-[1,3,2][5,6-*d*]инданодитиазолила.



**Рисунок 1.2.** Спектр ЭПР октафтор-[1,3,2][5,6-*d*]инданодитиазолила. Константы СТВ (Гс): 11.63 ( $^{14}\text{N}$ ), 1.92 ( $^{19}\text{F}_{\text{ar}}$ ), 1.83 ( $^{19}\text{F}_1$ ), 0.81 ( $^{19}\text{F}_2$ ), 0.93 ( $^{19}\text{F}_3$ ) и 0.71 ( $^{19}\text{F}_4$ ).

В продолжение развития методов синтеза нитроксильных радикалов на основе конденсации 1,2-гидроксиаминоксимов с ацетилацетоном в имидазоизоксазолы **1** и превращения последних при нагревании в водной щелочи в тетрагидропиридины **2** установлено, что понижение температуры реакции приводит к бициклическим соединениям **3**, которые при нагревании превращаются в соединения **2**. Таким образом, показано, что соединения **2** – продукты термодинамического, а соединения **3** – кинетического контроля реакции. В растворе соединения **3** существуют в таутомерном равновесии с полукетальной формой **A**, их окислением получены новые нитроксильные радикалы **4** (схема 1.8).

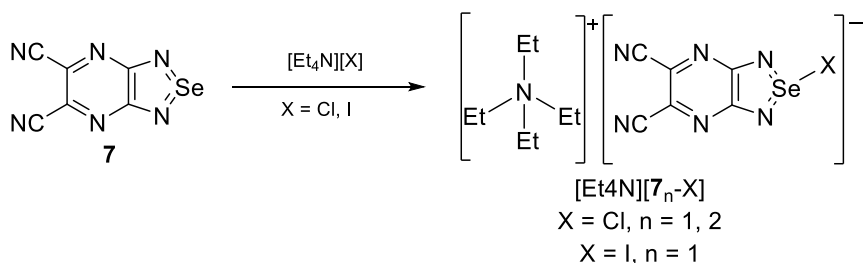


**Схема 1.8.** Синтез новых нитроксильных радикалов **4**.

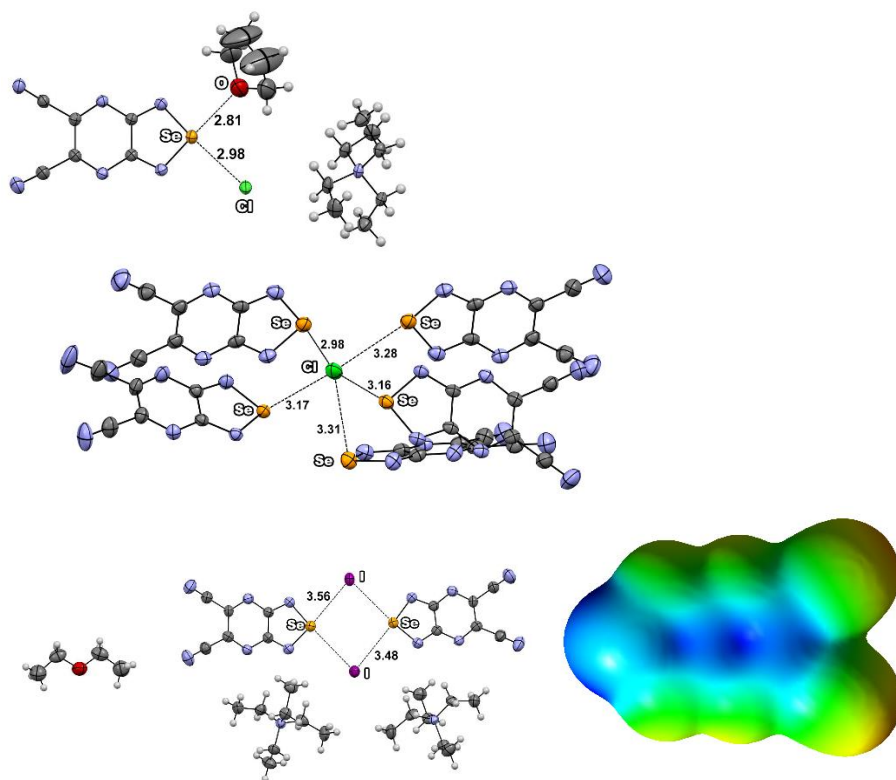
**Грант РФФ 21-73-10291** «Халькоген-азотные гетероциклы – рецепторы заряженных и нейтральных оснований Льюиса: синтез и некоторые аспекты супрамолекулярной химии»

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

В продолжение систематических исследований ранее открытых в Лаборатории анионных рецепторов на основе 1,2,5-халькогенадiazолов, виде тетраэтиламмонийных солей синтезированы и охарактеризованы методом РСА новые гиперкоординированные (посредством халькогеновой связи /  $\sigma$ -дырочных взаимодействий) комплексы селенадiazолопиразина **7** с хлорид- и иодид-ионами: [Et<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>[7-Cl]<sup>-</sup>·ТГФ, [Et<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>[7-Cl]<sup>-</sup>, [Et<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>[7-I]<sup>-</sup>·Et<sub>2</sub>O. У аниона соли [Et<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>[7-Cl]<sup>-</sup>·ТГФ наблюдается необычная координация к атому Se двух разных оснований Льюиса – заряженного и нейтрального. Соль [Et<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>[7-Cl]<sup>-</sup> с необычной стехиометрией рецептор / анион 2 : 1 получена из раствора с их соотношением 1 : 1. В ее кристалле гетероциклы ориентированы «голова к голове», образуя слои, между которыми расположены слои хлорид-ионов – мостиковых лигандов Cl<sup>-</sup>...Se...Cl<sup>-</sup>. В кристалле соли [Et<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>[7-I]<sup>-</sup>·Et<sub>2</sub>O молекулы эфира не координированы к атому Se, а заполняют ван-дер-ваальсовы пустоты. Ее структура характеризуется димерами [Se...I]<sub>2</sub> с квадратной геометрией, в которых иодид-ионы – мостиковые лиганды. По данным расчетов методами DFT молекулярный электростатический потенциал (МЭП) соединения **7** содержит как  $\sigma$ -дыры на атоме Se, так и  $\pi$ -дыры выше и ниже молекулярной плоскости (схема 2.1, рисунок 2.1).

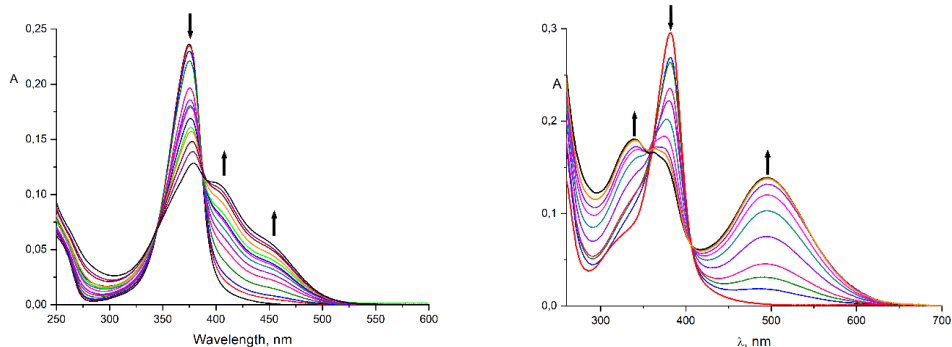


**Схема 2.1.** Взаимодействие селенадiazолопиразина **7** с галогенидами тетраэтиламмония, приводящее к гиперкоординированным анионам.



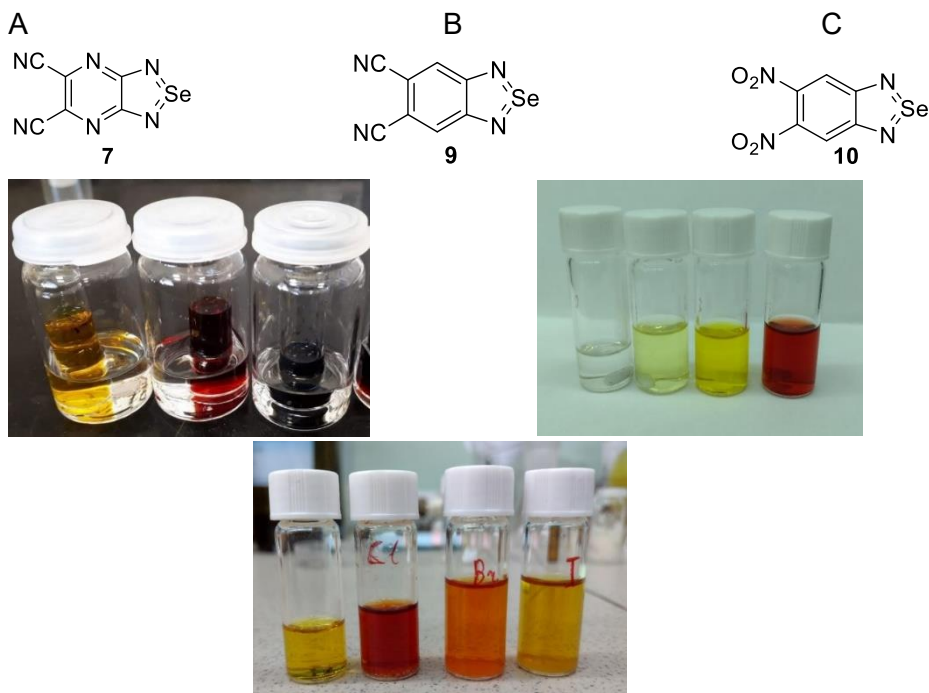
**Рисунок 2.1.** Вверху: строение солей  $[\text{Et}_4\text{N}]^+[\mathbf{7}-\text{Cl}]^- \cdot \text{TGF}$  (слева) и  $[\text{Et}_4\text{N}]^+[\mathbf{7}-\text{Br}]^-$  (справа) по данным РСА. Внизу: строение соли  $[\text{Et}_4\text{N}]^+[\mathbf{7}-\text{I}]^- \cdot \text{Et}_2\text{O}$  по данным РСА (слева) и распределение МЭП **7** на изоэлектронной поверхности по данным расчета методами DFT (синий цвет показывает  $\sigma$ - и  $\pi$ -дыры; максимальное значение МЭП в  $\sigma$ - и  $\pi$ -дыре  $42.2 \text{ ккал моль}^{-1}$ ).

Константа образования, измеренная по электронным спектрам поглощения (ЭСП, рисунок 2.2), для аниона  $[\mathbf{7}-\text{Cl}]^-$  составляет  $21 \pm 1.1 \text{ л моль}^{-1}$  в ацетонитриле, а для аниона  $[\mathbf{7}-\text{Br}]^-$  –  $15 \pm 1.0 \text{ л моль}^{-1}$  в ацетонитриле и  $426 \pm 31 \text{ л моль}^{-1}$  в ТГФ. Эти константы значительно меньше полученных ранее для других галогенидных комплексов 1,2,5-халькогенадiazолов и сравнимы с таковыми для псевдогалогенидных анионов. Измерения осложнены неожиданными фото-иницированными превращениями соединения **7** в выбранных растворителях, т.е. его новыми химическими реакциями (см. ниже).



**Рисунок 2.2.** ЭСП растворов соединения **7** в смесях с хлоридом (слева) и бромидом (справа) тетрабутиламмония в ацетонитриле. Стрелками показано изменение ЭСП с увеличением концентрации галогенида.

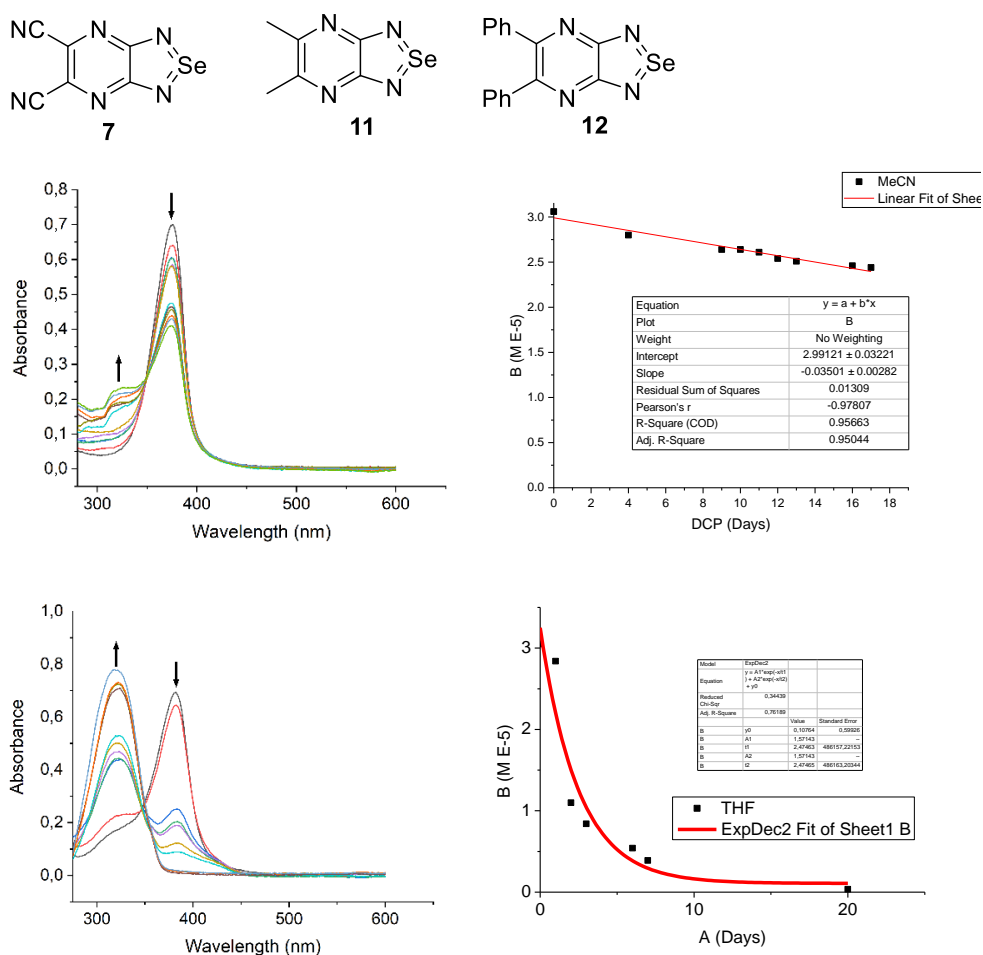
Изменения в ЭСП происходят и при взаимодействии с галогенид-ионами замещенных 2,1,3-бензоселенадиазолов **9** и **10** (рисунок 2.3), но не их архетипа **8**. Для соединений **7** и **9** наблюдается батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения (т.е. полосы переноса заряда с аниона на гетероцикл) с увеличением атомного номера галогена, а для соединения **10** – гипсохромный. Этот эффект заслуживает детального изучения в контексте анионной сенсорики. В настоящее время выполняется выделение соответствующих солей в индивидуальной форме.



**Рисунок 2.3.** Растворы в ацетонитриле. А, слева направо: соединение **7** с  $[K(18\text{-crown-6})]^+[X]^-$  ( $X = Cl, Br, I$ ) в соотношении 1 : 1; В, слева направо: индивидуальное соединение **9** и его смеси с  $[Et_4N]^+[X]^-$  ( $X = Cl, Br, I$ ) в

соотношении 1 : 10; С, слева направо индивидуальное соединение **10** и его смеси с  $[Et_4N]^+[X]^-$  (X = Cl, Br, I) в соотношении 1 : 10.

Как отмечено выше, для соединения **7**, а также родственных веществ **11** и **12**, обнаружено, что на свету они претерпевают трансформацию в растворе: их концентрация в растворах в герметичных кюветах, контролируемая по ЭСП, со временем уменьшается, причем для **7** реакция идет быстрее в ТГФ, чем в ацетонитриле (рисунок 2.4). Различный вид временных зависимостей позволяет предположить, что изменение соединения **7** происходит по разным механизмам, зависящим от растворителя; единственными идентифицированными в ТГФ являются элементарный селен и 2,3-диамино-5,6-дицианопиразин.



**Рисунок 2.4.** Вверху слева: указанные стрелками изменения ЭСП раствора соединения **7** в ацетонитриле в течение 18 суток; справа: зависимость концентрации от времени (в сутках). Внизу слева: указанные стрелками изменения ЭСП раствора соединения **7** в ТГФ в течение 20 суток; справа: зависимость концентрации от времени (в сутках). Начальная концентрация раствора  $3 \times 10^{-5}$  М в обоих случаях.

Примечательно, что соединение **11** также трансформируется в ТГФ и ацетонитриле, а соединение **12** – только в ТГФ, не изменяя своей концентрации в ацетонитриле по крайней мере в течение двух недель. Таким образом, обсуждаемые соединения устойчивее в более полярном растворителе. Предварительные эксперименты с бензо- и пиридо-селенадиазолами показали обратную тенденцию: эти вещества весьма стабильны в ТГФ, но медленно изменяются в ацетонитриле.

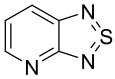
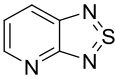
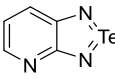
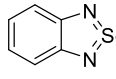
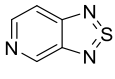
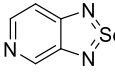
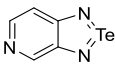
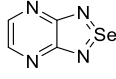
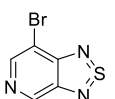
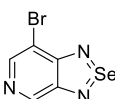
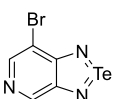
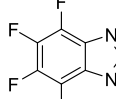
Все эти ранее неизвестные превращения 1,2,5-халькогенадиазолов, не наблюдаемые у S аналогов, заслуживают специального изучения. Следует отметить, что фотохимия 1,2,5-халькогенадиазолов практически не исследована.

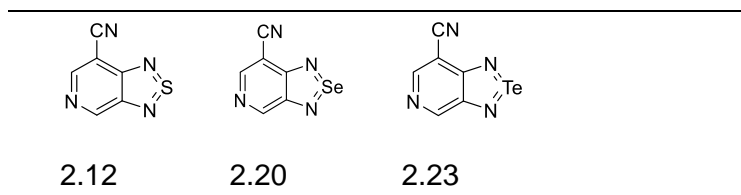
**Грант РФФИ 20-33-90232** «Новые 1,2,5-халькогенадиазолы и их анион-радикальные соли для создания функциональных молекулярных материалов – синтез, строение и свойства»

Руководитель проекта: к.х.н. Семёнов Николай Андреевич

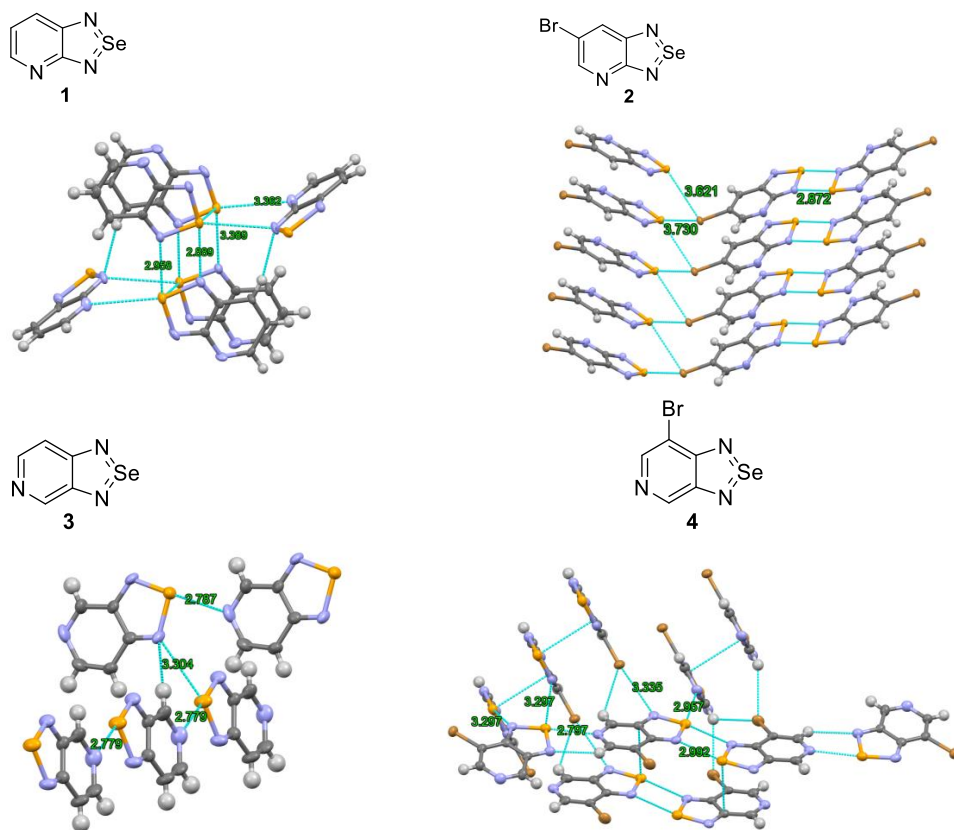
В продолжение систематических исследований ранее открытого в Лаборатории нового класса органических парамагнетиков – 1,2,5-халькогенадиазолидилов (халькоген = S, Se, Te) методами DFT рассчитано первое адиабатическое сродство к электрону (СЭ) серии нейтральных предшественников анион-радикалов (AP) – 2,1,3-селенадиазолопиридинов и показано, что оно повышено в сравнении с архетипным 2,1,3-бензоселенадиазолом. Дополнительное введение атома Br или группы CN еще более увеличивает СЭ (табл. 3.1).

**Таблица 3.1.** Первое адиабатическое СЭ (эВ) 2,1,3-селенадиазолопиридинов и некоторых родственных соединений, рассчитанное методом (U)B3LYP/6-31+G(d).

			
1.30	1.39	1.48	1.06
			
1.38	1.48	1.58	1.82
			
1.69	1.78	1.87	1.67

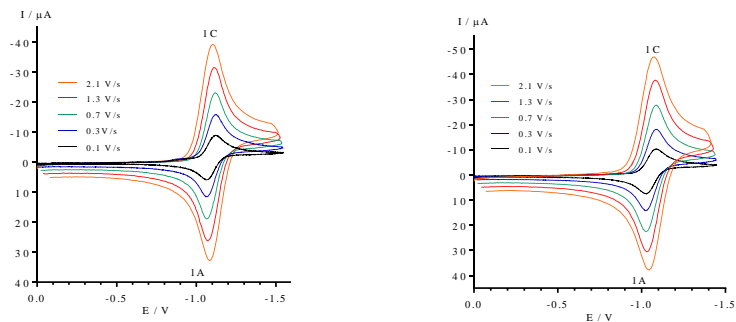


По оптимизированным методикам синтезированы селенадiazолопиридины **1-4**, строение соединений **2-4** подтверждено РСА (рисунок 3.1).

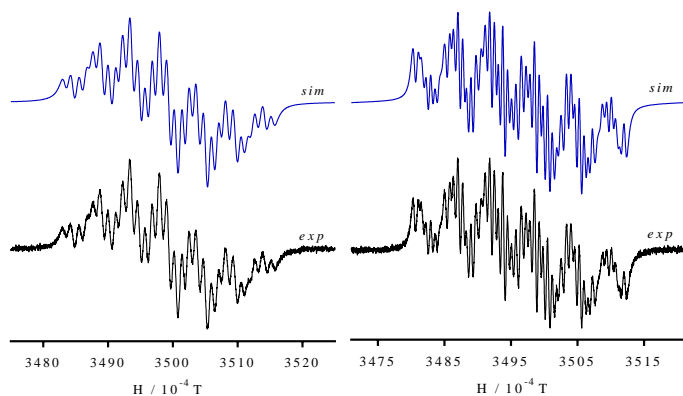


**Рисунок 3.1.** Строение [1,2,5]селенадiazоло[3,4-*b*]пиридина **1**, 6-бром[1,2,5]селенадiazоло[3,4-*b*]пиридина **2**, [1,2,5]селенадiazоло[3,4-*c*]пиридина **3** и 7-бром[1,2,5]селенадiazоло[3,4-*c*]пиридина **4** по данным РСА.

Методом ЦВА / ЭПР показано, что соединения **1** и **3** образуют долгоживущие АР при электрохимических потенциалах порядка  $-1.0$  В относительно н. к. э. (рисунки 3.2 и 3.3), т.е. довольно низких.



**Рисунок 3.2.** Циклические вольтамперограммы соединений **1** (слева) и **3** (справа) в ацетонитриле, стандарт – н. к. э.

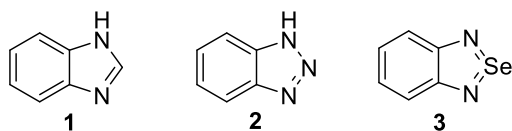


**Рисунок 3.3.** Спектры ЭПР электрохимически генерированных АР  $[1]^{-\bullet}$  (слева) и  $[3]^{-\bullet}$  (справа) в ацетонитриле.

**Грант РФФИ-НСО № 20-43-543016** «1,2,5-Халькогенадиазолы – доноры халькогеновой связи для молекулярного распознавания и сенсорики»

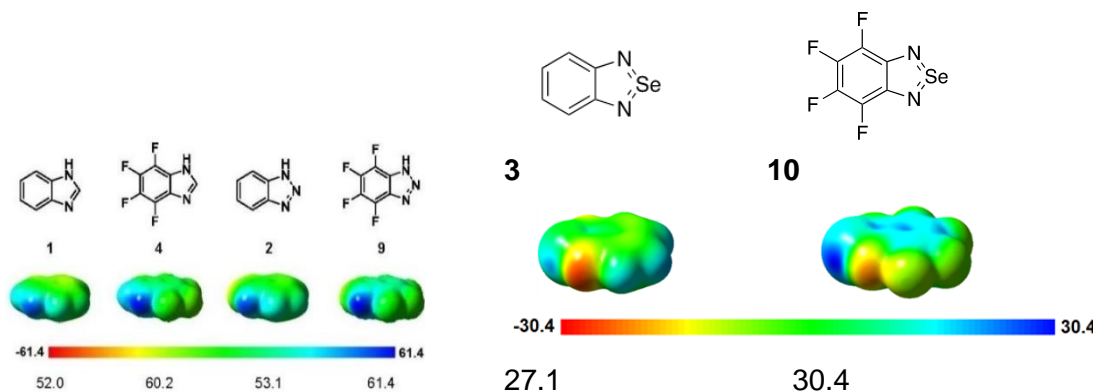
Руководитель проекта: к.х.н. Семёнов Николай Андреевич

Для сенсорики анионов на основе вторичных связывающих взаимодействий – водородной и халькогеновой связей (т.е.  $\sigma$ -дырочных взаимодействий), экспериментальными и теоретическими методами количественно изучено влияние фторирования карбоцикла на кислотно-основные свойства родственных 6-5 бициклических соединений: 1,3-бензодиазола **1**, 1,2,3-бензотриазола **2** и 2,1,3-бензоселенадиазола **3** (схема 3.1).



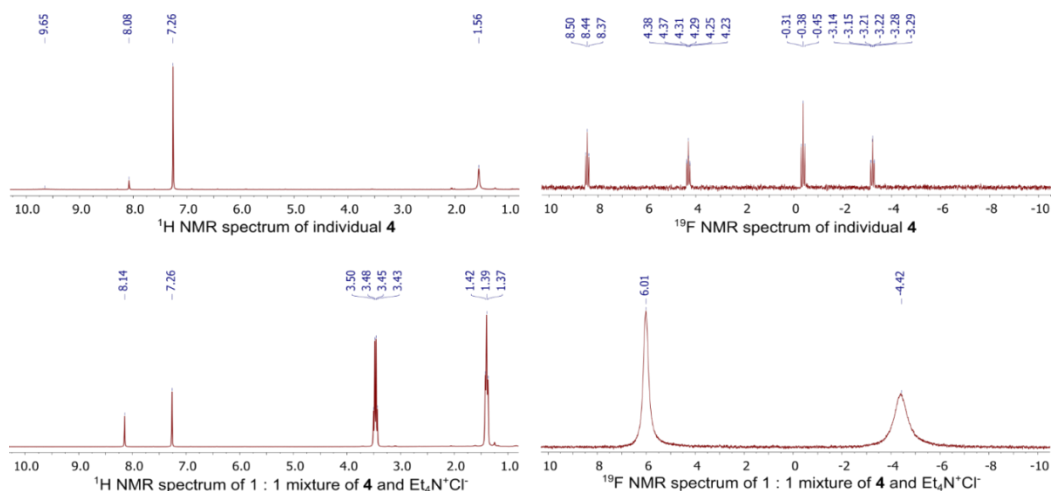
**Схема 3.1.** 1,3-Бензодиазол **1**, 1,2,3-бензотриазол **2** и 2,1,3-бензоселенадиазол **3**.

Количественно показано, что полифторирование увеличивает бренstedовскую кислотность **1** и **2** и льюисовскую кислотность **3**, охарактеризованную, в частности, максимальными положительными значениями МЭП в их  $\sigma$ -дырах (рисунок 3.4).

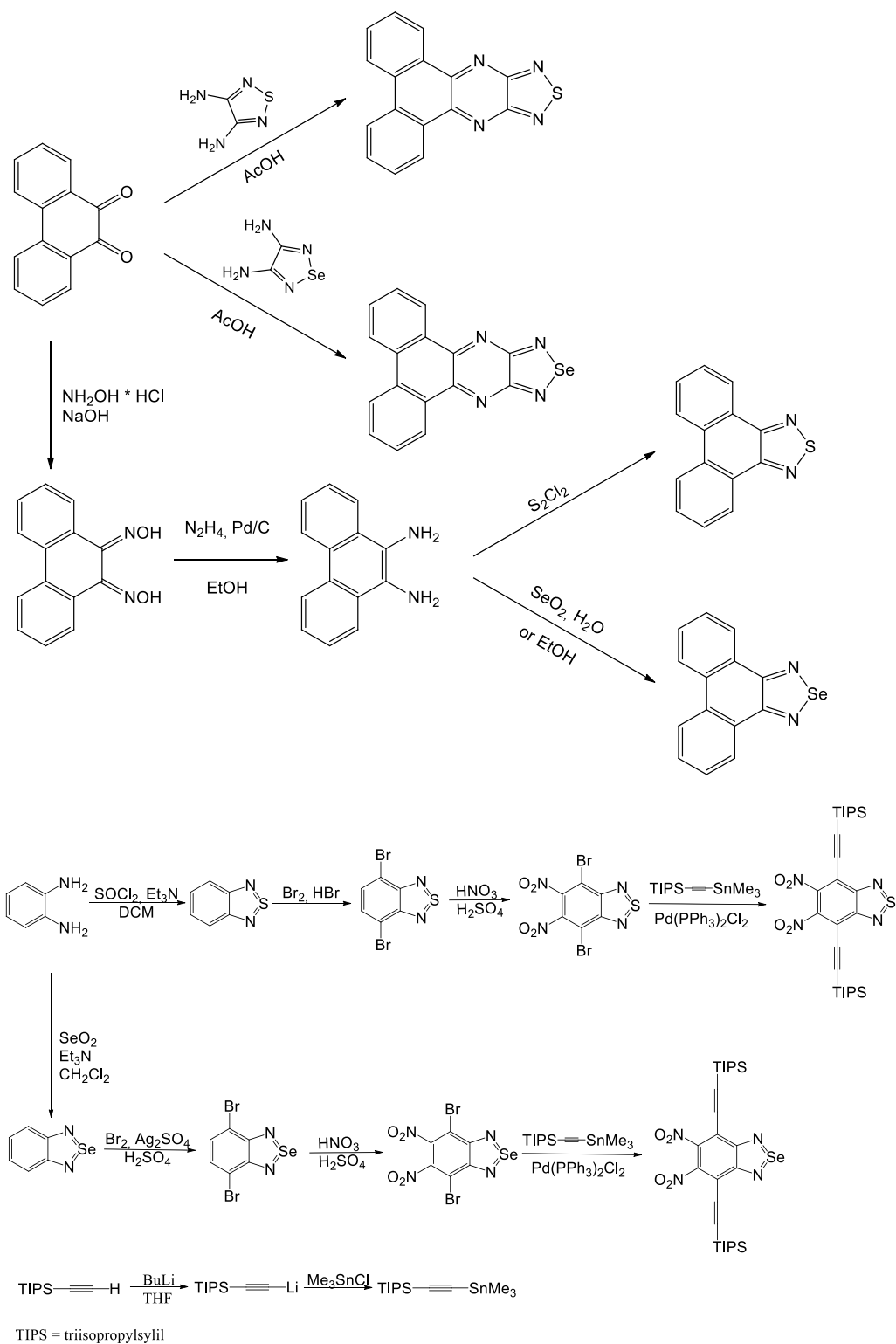


**Рисунок 3.4.** МЭП соединений **1-3** и их тетрафтор-производных **4, 9** и **3** на изоэлектронных поверхностях, и максимальные значения МЭП (ккал моль<sup>-1</sup>) в  $\sigma$ -дырах, рассчитанные методом B3LYP/6-31+G(d).

Повышенная бренstedовская кислотность соединений **4** и **9** обеспечивает связывание физиологически-значимых жестких анионов  $\text{Cl}^-$  и  $\text{F}^-$  посредством Н-связей (данные РФА; данные ЯМР, рисунок 3.5). Повышенная льюисовская кислотность соединения **10**, однако, недостаточна для связывания  $\text{Cl}^-$  и  $\text{F}^-$  посредством халькогеновой связи, но может работать в случае мягких анионов. В дальнейшем перспективны гибридные сенсоры селенадиазол–диазольного и селенадиазол–триазольного типа.







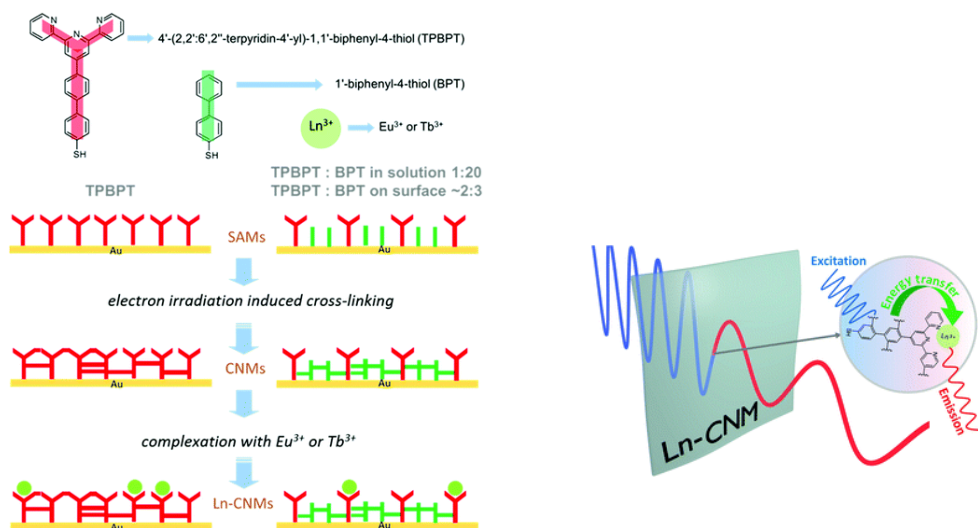
**Схема 4.2.** Синтез новых акцепторов электронов для КПЗ на основе полисопряженных халькогенадизазолов.

## Исследовательская стипендия 075-03-2021-094/4 (2331-21)

совместной программы «Михаил Ломоносов» Министерства высшего образования и науки РФ и Немецкой службы академических обменов (Deutscher Akademischer Austauschdienst – DAAD), ФРГ

Руководитель проекта: к.х.н. Елена Александровна Чуланова

На основе самоорганизующихся слоев меркапто-производных терпиридина и дифенила синтезированы тонкие (~1 нм) углеродные наномембраны площадью >10 см<sup>2</sup>, функционализированных фотоактивными ионами лантанидов Ln<sup>3+</sup> (Ln = Eu, Tb) для использования в фотокаталитических устройствах и устройствах преобразования энергии (рисунок 4.1). Работа выполнена во время научной стажировки в университете г. Йена, ФРГ.

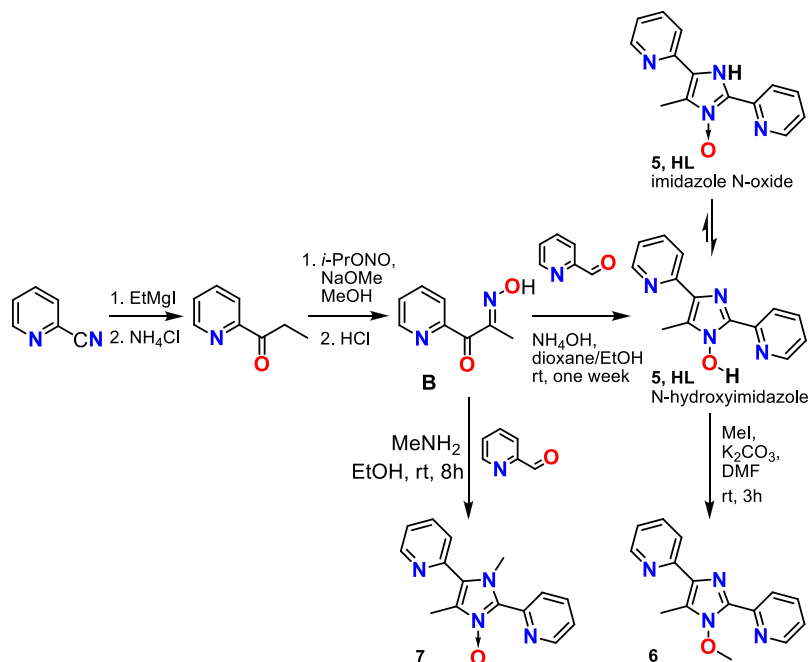


**Рисунок 4.1.** Синтез функционализированных фотоактивными ионами Ln<sup>3+</sup> (Ln = Eu, Tb) углеродных наномембран (carbon nanomembranes – CNMs) для фотокаталитических устройств и устройств преобразования энергии.

**Грант РФФИ № 21-13-00216** «Аномальная люминесценция комплексов цинка(II) и фотоперенос протона»

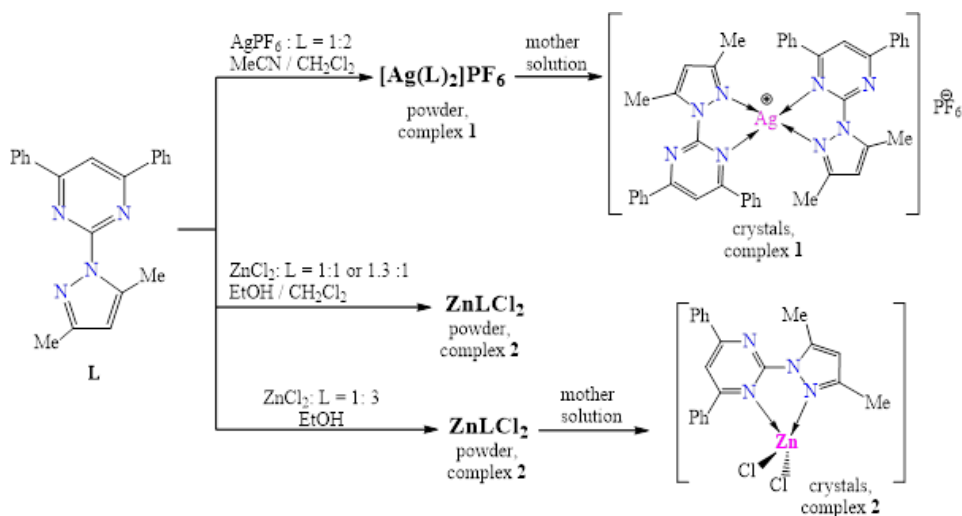
Руководитель проекта: д.х.н. Марк Борисович Бушуев (ИНХ СО РАН)

Синтезирован 2,4-бис(пиридил-2)-1-гидрокси-1H-имидазол **5** (схема 4.3) – перспективный лиганд для люминесцентных координационных соединений, переданный в ИНХ СО РАН (полученные из него соединения **6** и **7** использованы при выполнении базового бюджетного проекта № FWUE-2021-0002, см. выше).



**Схема 4.3.** Синтез 2,4-бис(пиридил-2)-1-гидрокси-1*H*-имидазола **5**.

Синтезирован 2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-4,6-дифенилпиримидин, обладающий флуоресценцией в синей области спектра ( $\lambda_{\max} = 368$  нм) с квантовым выходом 0.5 % и временем жизни возбужденного состояния 9.1 нс. У его комплексов с ионами  $Zn^{2+}$  и  $Ag^+$  (схема 4.4) квантовый выход флуоресценции увеличен более чем на порядок из-за их бидентатно-циклической структуры приводящей к уменьшению безызлучательных потерь.



**Схема 4.4.** Синтез и строение комплексов 2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-4,6-дифенилпиримидина с ионами  $Zn^{2+}$  и  $Ag^+$ .

## Лаборатория азотистых соединений

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

Государственное задание «Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков»

Повышение устойчивости нитроксильных радикалов в биологических образцах

**Блок 1: Парамагнитные молекулярные зонды и метки на основе стабильных органических радикалов.** В предыдущих отчётах мы сообщали о разработке оригинального метода синтеза 3,4-дизамещённых 2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксидов, отличающихся очень высокой устойчивостью к действию биогенных восстановителей. Наличие двух функциональных заместителей не всегда удобно, поскольку вторая группа утяжеляет молекулу (что нежелательно для спиновых зондов) или осложняет её взаимодействие с целевым субстратом (что плохо для спиновых меток). Продолжая исследование синтетического потенциала разработанного нами ранее метода синтеза, мы рассмотрели возможность получения производных с одной функциональной группой в положении 3, используя ту же схему. Для этого 3,4-бис-метоксикарбонил-2,5,5-триэтил-1-пирролин-1-оксид (**1**), полученный из диэтилкетона, диметилфумарата и 2-аминоасляной кислоты, подвергали щелочному гидролизу. Образующаяся при подкислении дикарбоновая кислота **2** неустойчива и нагревание её в этилацетате приводит к декарбоксилированию (Схема 1.1.).

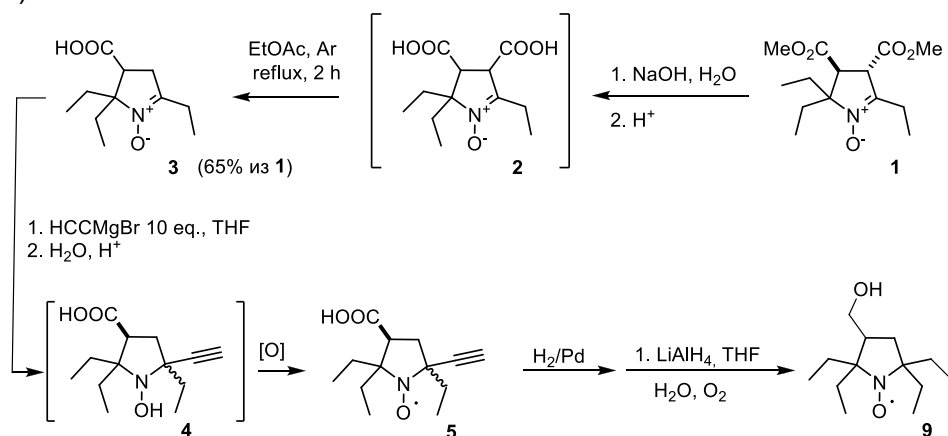


Схема 1.1.

Взаимодействие с реактивом Иоцича приводит к присоединению по атому углерода нитронной группы без затрагивания карбоксильной группы. Последующее гидрирование и восстановление позволили получить ключевой радикал **9**, который был использован в синтезе спиновых меток **16**, **18** и **19** (Схема 1.2), способных ковалентно присоединяться к тиольным фрагментам и первичными аминогруппам биомолекул и спиновых зондов **20-22**, способных накапливаться в тканях живых организмов. Константы

скорости восстановления этих радикалов аскорбиновой кислотой лежат в диапазоне  $2.2-2.5 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , что делает весьма перспективным применение этих радикалов в исследованиях окислительно-восстановительного статуса тканей *in vivo* с помощью методов МРТ, МРТ усиленной эффектом Оверхаузера и ЭПР-томографии. Образцы переданы партнёрам для исследований.

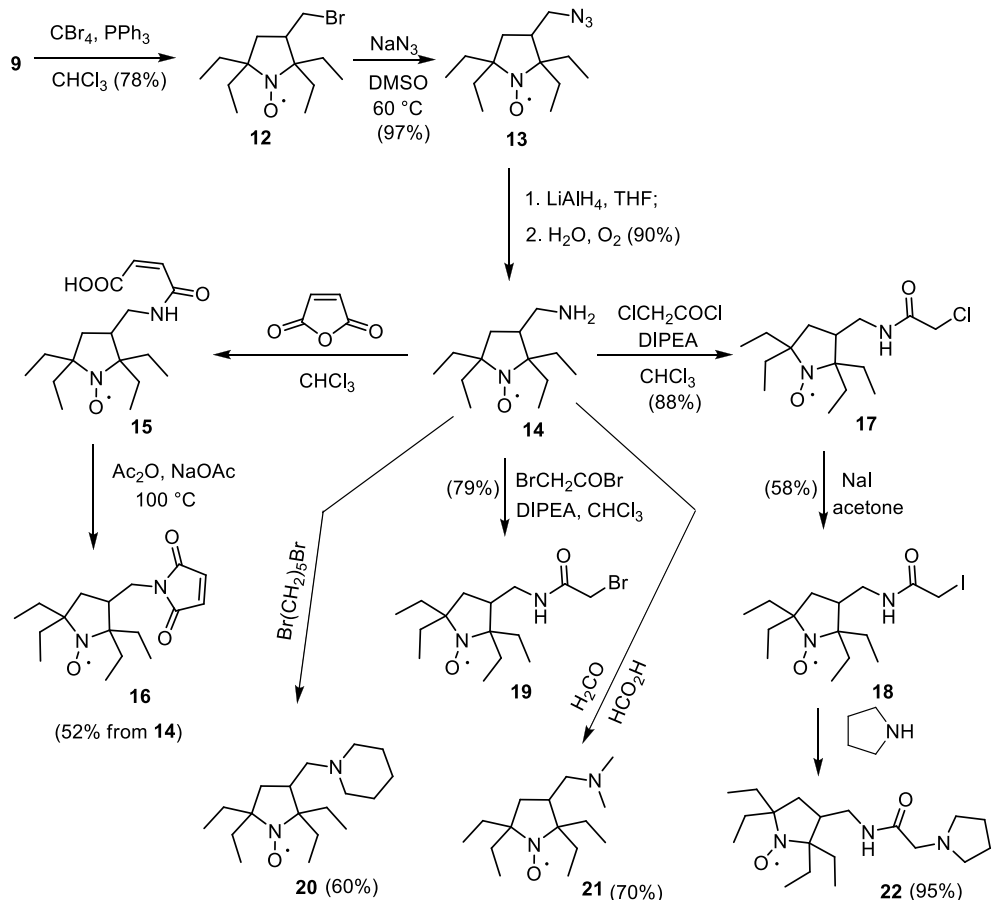
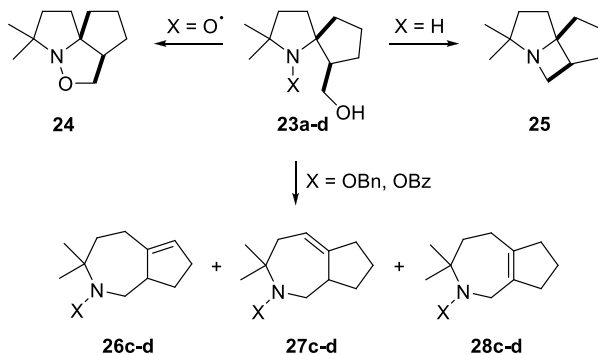


Схема 1.2.

Нитроксильные радикалы со спиро-(2-гидроксиэтил)-циклопентановым фрагментом представляют интерес для получения конформационно-жестких спиновых меток для структурной биологии, которые могут повысить точность измерения расстояний методами импульсного ЭПР. В связи с этим нами была изучена возможность замещения гидроксигруппы на хорошую уходящую группу в структуре **23a** ( $\text{X}=\text{O}\cdot$ ) и её диамагнитных аналогах ( $\text{X}=\text{H}$ , **OBn**, **OBz**) (Схема 1.3). Для этого соединения **23a-d** обрабатывали метансульфонилхлоридом в присутствии основания, либо трифенилфосфином в присутствии тетрабромметана. Установлено, что желаемых производных с хорошей уходящей группой не удаётся выделить ни в одном случае.



X: O<sup>•</sup> (a); H (b); OBn (c); OBz (d)

Схема 1.3.

Для нитроксильного радикала **23a** воздействие обоих реагентов к образованию 3,3-диметилוקтагидроциклопента[с]пирроло[1,2-*b*]изоксазола **24**, для соответствующего амина **23b** – к производному неизвестного ранее пергидро-циклопента[2,3]азето[1,2-*a*]пиррола, а для бензилокси и бензоилокси производных **23c,d** образуются также ранее неизвестные октагидроциклопента[с]азепины в виде смеси изомеров. На основе полученных результатов предложен способ получения производных азепина – потенциально биологически активных соединений.

## Блок 2. Бициклические нитроксильные радикалы

В последние десятилетия бициклические нитроксильные радикалы (БНР) привлекли внимание химиков как селективные катализаторы окисления спиртов и аминов, а также как добавки и медиаторы в направленных окислительных превращениях C-H фрагментов молекул. В связи с этим разработка и развитие синтетических подходов к новым функциональным БНР является актуальной и важной проблемой. Обнаружено (схема 1.4), что имидазо[1,2-*b*] изоксазолы **2**, образующиеся при конденсации ацетилацетона с 2-гидроксиаминооксимами **1**, имеющими вторичную гидроксиаминогруппу, способны претерпевать рециклизацию в мягких условиях основного катализа и превращаться либо в производные тетрагидропипридина **3** (и в следовых количествах в 3-ацетилпирролы **4**), либо в 8-гидрокси-5-метил-3-оксо-6,8-дизабицикло[3.2.1]-6-октены **5**. Последние, содержащие стерически затрудненную циклическую *N*-гидроксигруппу, при окислении диоксидом свинца в ацетоне практически количественно образуют стабильные БНР **6** нового класса, которые являются одновременно производными как 2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидин-1-оксила (TEMPO), так и 3-имидазолина. Установлено, что бициклические гидроксиламины **5** являются кинетическими продуктами рециклизации, а производные тетрагидропипридина **3** – продуктами термодинамического контроля. Дуализм синтезированных БНР **6** может открыть новые возможности в получении функциональных агентов DNP, медиаторов радикальной полимеризации, катализаторов

одноэлектронного окисления, спин-меченных хелатирующих лигандов и других конструкций. Являясь азааналогами НР ряда нортропинонов, радикалы **6** могут стать удобными исходными соединениями для синтеза полифункциональных гидрофильных нитроксидов 3-имидазолинового ряда.

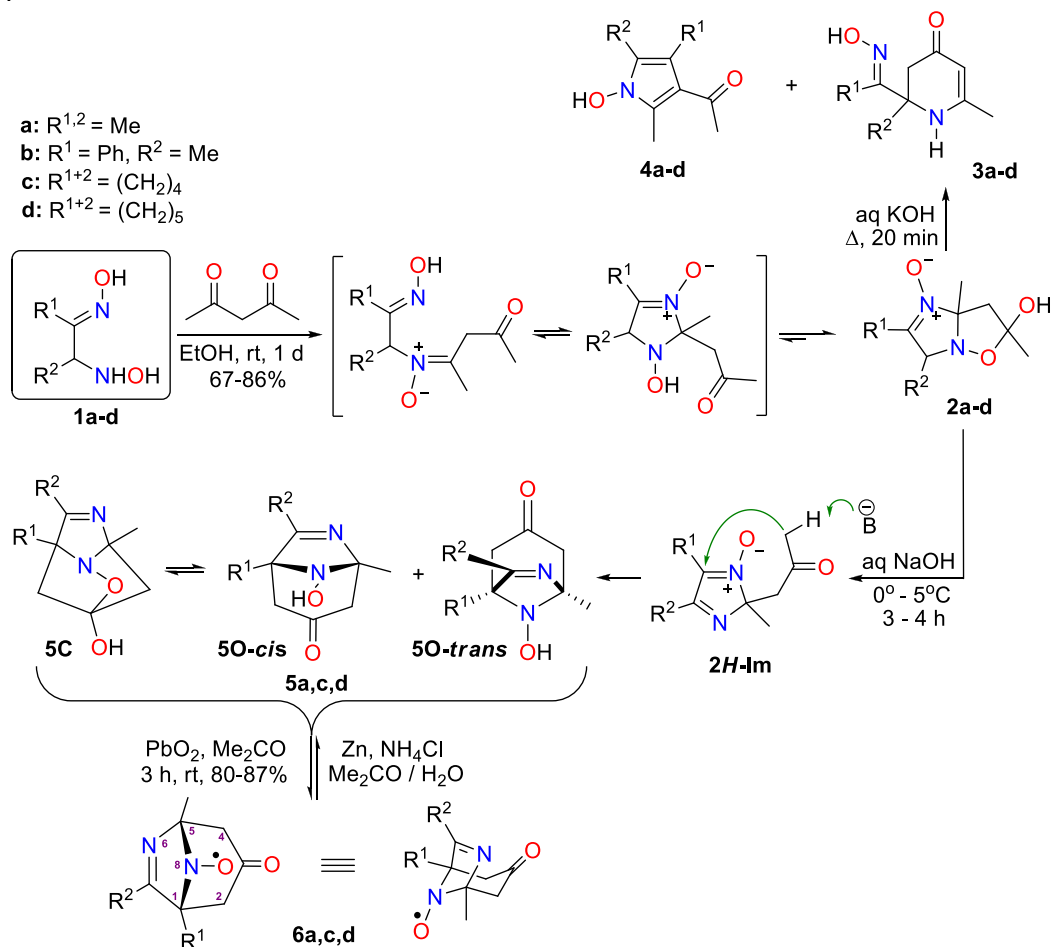


Схема 1.4.

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

Руководитель проекта: д.х.н. Григорьев Игорь Алексеевич

Нитроксильные радикалы – наиболее распространённый класс стабильных органических радикалов, нашедший множество применений в различных областях науки и техники. Важнейшей областью применения этих соединений в биологии является метод спиновых меток, в котором маленькие парамагнитные молекулы нитроксильных радикалов используются для исследования строения и свойств сложных молекулярных систем и механизмов жизненно-важных биохимических процессов. Благодаря развитию технологий ЭПР и технологий направленного введения спиновой метки в биомолекулы, этот метод стал всё чаще применяться, например, для исследования строения

некристаллизующихся белков и их комплексов. Эта уникальная информация позволяет учёным приблизиться к пониманию того, как функционируют биомолекулы. Другие биологические применения нитроксильных радикалов связаны с их способностью вступать в окислительно-восстановительные реакции с некоторыми компонентами живых систем, например, с природными антиоксидантами или со свободными короткоживущими радикалами и активными метаболитами кислорода (АФК), определяющими окислительно-восстановительный баланс (статус). Нарушение последнего (окислительный стресс) связывают с возникновением и развитием различных заболеваний. Использование нитроксильных радикалов в качестве контрастирующих агентов или молекулярных зондов в ЯМР- или ЭПР-томографических исследованиях позволяет визуализировать ткани с аномальным окислительно-восстановительным статусом (опухоли, воспаления, области с нарушенным кровообращением). С другой стороны, способность нитроксильных радикалов активно реагировать со свободными радикалами и др. АФК давно пытаются использовать для борьбы с окислительным стрессом и связанными с ним заболеваниями. Развитию всех указанных выше областей применения мешает слишком быстрое химическое восстановление нитроксильных радикалов аскорбиновой кислотой и ферментативными системами живых клеток. Наиболее эффективным способом преодоления этого недостатка является введение нескольких объёмных (бóльших, чем метильная группа) заместителей в окружение нитроксильной группы. Показано, что такая модификация существенным образом увеличивает устойчивость нитроксильных радикалов к действию биогенных антиоксидантов. Известные на сегодняшний день методы синтеза таких пространственно затруднённых нитроксильных радикалов сложны и трудоёмки, что является главным фактором, ограничивающим их применение. Проект направлен на разработку новых удобных методов синтеза пространственно затруднённых нитроксильных радикалов и создание на их основе устойчивых к восстановлению спиновых меток и зондов, эффективных контрастирующих агентов для МРТ и медицинских препаратов. Для синтеза пространственно затруднённых нитроксильных радикалов пирролидинового ряда, обладающих наиболее высокой устойчивостью к восстановлению, авторы намерены использовать недавно разработанный ими новый удобный и легко масштабируемый метод синтеза, основанный на одностадийном построении замещённых пирролидинов через трёхкомпонентный домино процесс с участием аминокислот, кетонов и активированных алкенов. Авторы полагают, что, наряду с их другими оригинальными разработками, этот метод сделает новые нитроксильные радикалы легкодоступными соединениями и откроет путь к их широкому применению. Новые радикалы авторы предлагают использовать для синтеза высокоустойчивых спиновых меток и зондов, пригодных для

проведения исследований непосредственно внутри живых клеток. Они также позволят получить специфически ориентированные гидроксиламиновые спиновые зонды для исследования внутриклеточных процессов с участием свободных радикалов. Другое направление исследований будет направлено на синтез многоспиновых макромолекулярных контрастирующих агентов для МРТ на основе спин-меченных биополимеров, например, декстрана и альбумина или на других наноразмерных носителях. В этой работе будет использован новый разработанный участниками проекта метод селективного ацилирования человеческого сывороточного альбумина по нескольким остаткам лизина с помощью предварительно модифицированного по аминокислоте тиолактона гомоцистеина. Известно, что модифицированные альбумины накапливаются в опухолях, и эту особенность можно использовать для их визуализации. Авторы полагают, что устойчивые в живых системах нитроксильные радикалы будут более эффективными антиоксидантами, поскольку скорость их взаимодействия с восстановителями в составе клетки резко уменьшится, а скорость реакции с супероксидным радикалом и другими активными формами кислорода не претерпит больших изменений. Авторы намерены синтезировать производные пространственно затруднённых нитроксильных радикалов, способные селективно накапливаться в митохондриях, которые являются основным источником супероксидного радикала в эукариотических клетках. Будет исследована биологическая активность полученных радикалов на моделях заболеваний, связанных с окислительным стрессом, а также возможность применения соответствующих гидроксиламинов и ацетоксиаминов для исследования внутриклеточных процессов с участием свободных радикалов и других активных метаболитов кислорода (АФК).

Авторы полагают, что успешное осуществление проекта придаст новый импульс развитию современных методов исследования биологических систем, будет способствовать появлению эффективных методов диагностики и терапии социально значимых заболеваний.

### **Результаты**

Исследованы возможности нового метода синтеза пространственно затруднённых радикалов ряда пирролидина, в котором используется трёхкомпонентная реакция кетонов, аминокислот и диметилфумарата для построения пирролидинового цикла. Проведена оптимизация условий и варьирование реагентов и показано, что выход реакции резко снижается при увеличении объема заместителей в кетоне, в то время как увеличение объема заместителей в аминокислоте не приводит к уменьшению выхода. Показано, что даже для сильно затруднённых производных введение четвертого заместителя можно проводить через присоединение этилмагниобромида к соответствующим нитронам, используя для удаления кратных связей каталитическое гидрирование. Установлено, что

в тех случаях, когда металлизирование алкилнитрона невозможно, можно использовать литийорганические соединения.

Исследованы кинетики восстановления полученных зондов в модельных системах, определены константы скорости восстановления аскорбатом и дитиотреитолом. Полученные нитроксильные радикалы показали самую высокую устойчивость к действию биогенных восстановителей среди всех известных и пригодны для применения в исследованиях живых систем.

Изучены спектральные особенности полученных пространственно затруднённых радикалов. Недостатком 2,2,5,5-тетраэтильных радикалов пирролидинового типа являются очень широкие линии в спектрах ЭПР и дополнительные большие константы ств на протонах. Эти константы появляются из-за высокой спиновой плотности на одном из 4 протонов метиленовых фрагментов геминальных этильных групп, вследствие взаимодействия с заместителем при асимметрическом центре в соседнем положении.

Методом квантово-химических расчетов показано, что наибольшие константы СТВ наблюдаются на атомах водорода алкильных заместителей в положении 2 гетероцикла находящихся в *цис*- позиции относительно объемного заместителя в 3 положении. Эти теоретические заключения были подтверждены нами на практике: полученные нитроксильные радикалы ряда пирролидина с *трет*-бутильным заместителем демонстрируют исключительно высокую устойчивость к восстановлению и в спектре ЭПР радикалов с *трет*-бутильным заместителем наблюдается лишь одна константа СТВ. Осуществлен синтез изотопно замещенного (CD<sub>2</sub>-фрагмент в этильных заместителях) тетраэтильного нитроксильного радикала ряда пирролидина, сочетающего в себе устойчивость к восстановлению и отсутствие констант СТВ на атомах водорода в спектре ЭПР.

Разработана методика, позволяющая переходить к пространственно затруднённым радикалам пирролиновой серии, которые обладают более узкими линиями в ЭПР спектрах, довольно высокой устойчивостью и при этом не содержат асимметрических центров, что позволяет избежать образования диастереомерных смесей в реакциях с хиральными биомолекулами.

Получен широкий круг устойчивых к восстановлению спиновых меток и зондов с различными функциональными группами и липофильностью, в том числе и с функциональными группами, способствующими накоплению в митохондриях. Получены данные по распределению устойчивых к восстановлению радикалов в тканях и органах животных.

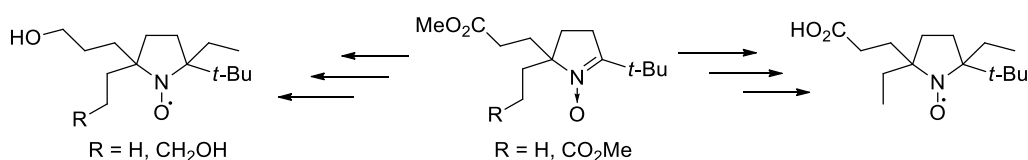
С использованием новых спиновых меток получены полирадикальные объекты, в том числе на основе человеческого сывороточного альбумина. Предложен новый способ введения нитроксильных спиновых меток в человеческий сывороточный альбумин, позволяющий увеличить степень

модификации альбумина наиболее щадящим для его третичной структуры образом. Для этого сначала обрабатывают белок тиолактоновой меткой, а затем по образовавшимся тиольным фрагментам присоединяют малеимидную. Изучены свойства новых спин-меченых альбуминов, определены релаксивности полирадикальных альбуминов, зарегистрированы МРТ фантомы. Показано, что полученные на основе альбумина новые контрастирующие агенты отличаются более высокой релаксивностью, биосовместимостью и пригодны для использования *in vivo*.

МРТ на животных показало, что каждый из представленных образцов модифицированных альбуминов является перспективным для дальнейшего приложения в диагностике опухолевых заболеваний головного мозга млекопитающих ввиду его стабильности в крови лабораторных животных на протяжении 8 часов инкубации, а также способности каждого из образцов накапливаться в третьем желудочке головного мозга мышей.

**Грант РФФИ 21-73-00281** «Синтез водорастворимых пространственно затруднённых нитроксильных радикалов ряда пирролидина - перспективных спиновых зондов и контрастных агентов для томографии»  
Руководитель: к.х.н. Таратайко Андрей Игоревич

Результаты: за 2021 год был проведен синтез ряда *трет*-бутил замещенных кетонитронов. Для данных соединений было показана возможность введения прямого и опосредованного введения этильной группы с целью получения пространственно затрудненных нитроксильных радикалов. Модификацией полученных соединений были получены стерически затрудненные нитроксильные радикалы, обладающие повышенной гидрофильностью.



**Грант РФФИ 18-53-76003** «Новые наноразмерные, биосовместимые и стабильные свободнорадикальные сенсоры для непрерывной гиперполяризации *in vivo* в ультранизкопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ)»

Руководитель проекта : к.х.н. Кириллюк Игорь Анатольевич

Совместный проект российской, сербской и двух немецких исследовательских групп был направлен на создание специальных материалов - биосовместимых наноразмерных сенсоров для

биомедицинских исследований и диагностики с использованием новых технологий МРТ, в частности, МРТ с гиперполяризацией ядер с помощью эффекта Оверхаузера. Задачей российской исследовательской группы в этом проекте был «синтез низкомолекулярных радикалов, отличающихся высокой устойчивостью в биологических системах и содержащих функциональные группы, позволяющие дальнейшие модификации - т.е., реакции сочетания с другими функционализированными молекулами». Первая немецкая группа должна была собирать на основе таких монорадикальных блоков и наноразмерных носителей (например, гликопротеина авидина, дендримеров, полисилоксановых наночастиц или липосом) полирадикальные сенсоры, функциональные свойства которых должны были исследовать сербская и немецкая группы.

В соответствии с распределением обязанностей в рамках проекта, российской группой:

- разработаны удобные оригинальные методы синтеза нитроксильных радикалов пирролидинового ряда с четырьмя объёмными алкильными (большими, чем метил) заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла, отличающиеся самой высокой устойчивостью к действию биогенных восстановителей среди всех известных нитроксильных радикалов; указанные радикалы получают из дешёвого доступного сырья (аминокислоты, кетоны и диметилфумарат) в несколько простых стадий с хорошими выходами на каждой стадии;

- на основе этих радикалов синтезирован большой набор функциональных производных пирролидинового и пирролинового рядов, в том числе спиновых меток (блоков, способных присоединяться к другим молекулам и носителям), в том числе бифункциональных, с двумя различными функциональными группами;

- по выбору немецкой стороны наработаны и переданы образцы различных монорадикальных блоков (4 описанных в литературе и 4 новых, от 0.6 до 10 г) для сборки полирадикальных структур;

- для исследования эффективности различных радикалов в Оверхаузеровской динамической поляризации ядер в ультранизком поле наработаны и переданы четвёртой рабочей группе (координатор Проф. Клаус Шеффлер, Тюбинген, Германия) образцы 20 монорадикалов, в том числе обогащённых дейтерием и изотопом  $^{15}\text{N}$ , и трёх бирадикалов.

Используя предоставленные российской стороной блоки (нитроксильные радикалы) немецкая группа синтезировала серию полирадикальных дендримеров, спин-меченые биотины для связывания с авидином, нитроксильные радикалы с N,N-диоктадециламинопропильным фрагментом для встраивания в липосомы, 3-аминопропилтриэтоксисилановые производные для связывания с силоксановыми наночастицами.

Исследования эффективности полученных соединений, включая разнообразные моно- и бирадикалы, дендримеры, спин-меченые авидин-

биотиновые комплексы и липосомы, для МРТ с гиперполяризацией ядер с помощью эффекта Оверхаузера показали, что наибольшее усиление дают маленькие по размеру монорадикалы с узкими линиями, в особенности обогащённые изотопом  $^{15}\text{N}$  и пердеитерированные. При этом для достижения большого усиления не требуется высокой мощности радиоизлучения. Все полирадикальные конструкции и спин-меченые большие молекулы неэффективны.

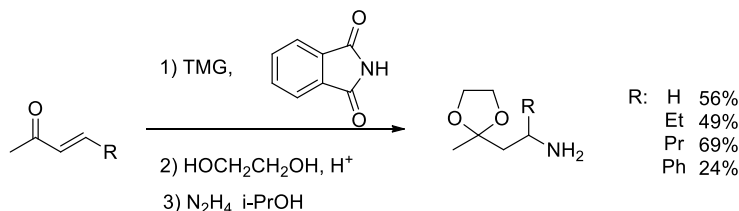
Один из полученных дендримерных полирадикалов показал высокую релаксивность  $r_1$ , устойчивость к восстановлению и низкую токсичность, т.е., представляет интерес в качестве контраст-реагента для МРТ.

### Стипендия Президента СП-514.2021.4 «Разработка простого метода синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов пиперидинового ряда»

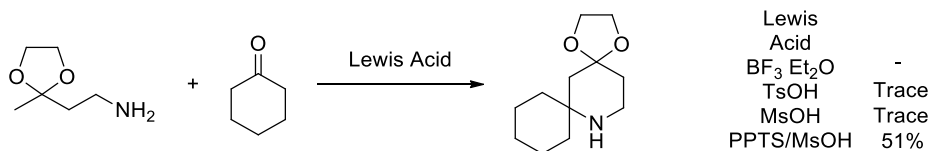
Руководитель проекта: к.х.н. Добрынин Сергей Александрович

Цель: Разработка метода синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов пиперидинового ряда на основе one-pot реакции гетероциклизации карбонильных соединений и производных  $\beta$ -аминокетонов.

В 2021 году была получена серия диоксоланированных производных бета-аминокетонов, с различными заместителями в бета положении, такими как атом водорода, этил, пропил и фенил.

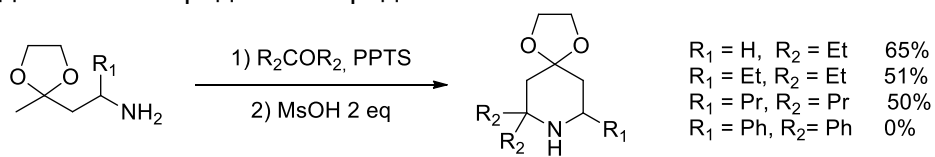


На примере реакции наиболее доступного диоксоланированного производного бета-аминокетона с атомом водорода в бета положении и циклогексанона, были оптимизированы условия реакции гетероциклизации с образованием производного пиперидина со спироциклогексильным заместителем во 2 положении гетероцикла. Наилучшие результаты показало использование комбинации метансульфокислоты и тозилата пиридиния в качестве катализатора.



Остальные диоксоланированные производные бета-аминокетонов также были введены в реакции гетероциклизации с серией кетонов: диэтилкетон, дипропилкетон и дифенилкетон. Для всех случаев, кроме дифенилкетона, реакция гетероциклизации показала удовлетворительные выходы целевых 2,2,5-тризамещенных производных пиперидина в районе 50-60%, что дает

возможность получения стерически затрудненных нитроксильных радикалов пиперидинового ряда на их основе.



## Группа изучения тритильных радикалов

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

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

*Новые ацетиленовые производные стабильных радикалов трис-(тетрафиаарил)метильного ряда*

В физиологическом интервале концентраций HSA с использованием спектроскопии DEER и методологии сайт-селективного спинмечения проведены детектирование и дано описание структурных особенностей нековалентных димеров альбумина.

Выполнен синтез серии спиновых меток с остовом тритильного радикала OX063, предназначенных для селективного спинмечения человеческого альбумина (HAS) по сайту cys-34. Мономерная форма HSA, выделенная методом SDS-PAGE, переводилась в спинмеченые производные в реакциях с парамагнитными реагентами на основе MTSL и OX063. Эксперименты, основанные на "разбавлении" полученных спинмеченых образцов немеченой мономерной формой альбумина, убедительно доказал наличие динамического равновесия с участием мономерных и димерных форм. Обратимая природа процесса димеризации подтверждена также рядом альтернативных методов, включая CD, динамическое рассеивание света и гель-проникающую хроматографию.

Методом CD показано сохранение димерами  $\alpha$ -спиральной организации структуры - ключевого элемента в строении альбумина. Зафиксированное методом DEER распределение межспиновых расстояний указывает на упорядоченный характер строения нековалентных димеров. Примечательно, что среднее расстояние, измеренное при использовании MTSL-метки незначительно отличается от результата, полученного для метки с остовом OX063: 1.9 нм и 2.1 нм, соответственно. Выявленное различие хорошо согласуется с известными характеристиками указанных меток, а именно, с меньшим размером собственно метки и меньшей длиной линкера в случае MTSL. Синтез спиновых меток выполнен в рамках Госзадания, спектроскопические исследования поддержаны Мегагрантом.

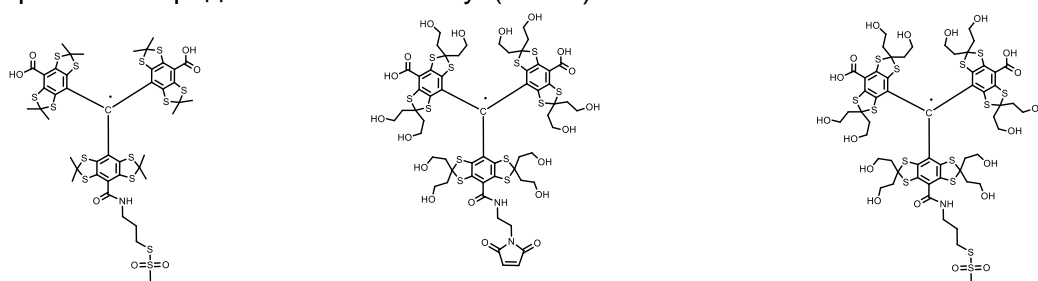
**Авторы:** руководитель работ от НИОХ СО РАН – д.ф.-м.н., проф. Багрянская Е.Г., ответственный исполнитель – к.х.н., доц. Тормышев В.М

Публикация: A. Chubarov, A. Spitsyna, O. Krumkacheva, D. Mitin, D. Suvorov, V. Tormyshev, M. Fedin, M.K. Bowman, E. Bagryanskaya // *Molecules*, 2021, 26, 108. <https://doi.org/10.3390/molecules26010108>

2. Измерение расстояний в структуре белков мембраны *E. coli* методами ЭПР с применением спиновых меток на основе тритильных радикалов.

Реализованы подходы к синтезу спиновых меток с остовом тритильных радикалов, устойчивых к действию биологических факторов (оксидоредуктанты, и эстеразы). На примере мембранных белков *E. coli* показаны преимущества использования ортогонального спинмечения парамагнитными реагентами различающейся химической природы с последующим применением методик импульсного ЭПР.

Перспективным инструментом для исследования мембранных белков *in situ* является направленное введение спиновых меток и применение импульсной дипольной ЭПР спектроскопии для исследования особенностей строения этих биологических объектов. В данной работе в структуру мембранного белка *E. coli*, ответственного за транспорт кобаламина, введены представленные ниже спиновые метки на основе тритильных радикалов Finland trityl (FTAM) и OX063.



Показано, что тритильные метки выгодно отличаются высокой стабильностью и низкой интенсивностью фоновых сигналов, что позволило измерить расстояние между спинмеченным белком мембраны и ортогонально спинмеченным внешним лигандом (кобаламин, содержащий метку типа TEMPO) с высокой селективностью и чувствительностью при снижении концентрации измеряемой пары вплоть до нескольких единиц мкМ. На основе полученных данных сделаны выводы о конформациях BtuB и BamA в клеточной среде *E. coli*, которые согласуются с известными данными. Синтез спиновых меток выполнен в рамках Госзадания, спектроскопические исследования поддержаны Мегагрантом.

**Авторы:** руководитель работ от НИОХ СО РАН – д.ф.-м.н., проф. Багрянская Е.Г., ответственный исполнитель – к.х.н., доц. Тормышев В.М., исполнители – к.х.н. Рогожникова О.Ю., к.х.н. Трухин Д.В.

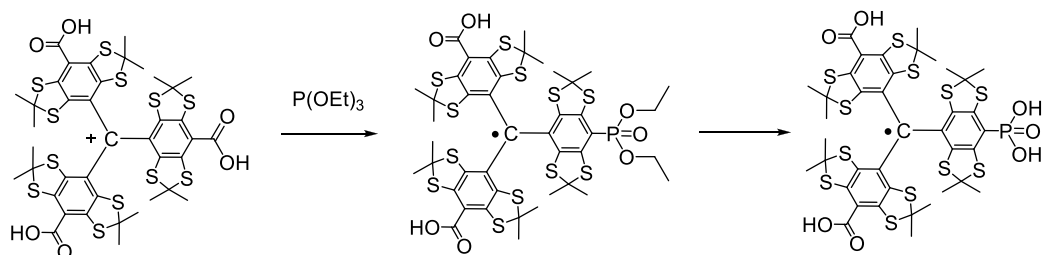
**Публикация:** B. Joseph, S. Ketter, A. Gopinath, O. Rogozhnikova, D. Trukhin, V. M. Tormyshev, E. G. Bagryanskaya // *Chemistry – A European Journal*, 2021, 27, 2299. DOI: 10.1002/chem.202004606.

3. Простой и удобный метод синтеза многофункционального спинового зонда - фосфонатного производного тритильного радикала типа Finland

Разработан принципиально новый и весьма простой в исполнении подход к получению водорастворимого бифункционального спинового

зонда, содержащего ядро тритильного радикала Finland и pH-чувствительную фосфонатную группу.

Реализованный подход основан на обнаруженном нами ранее эффекте генерации парамагнитного центра при взаимодействии трис-тетратиаарилметильных катионов с разнообразными нуклеофильными реагентами. Применительно к синтезу приведенного ниже парамагнитного pH-чувствительного зонда в качестве нуклеофила использован Р-центрированный реагент триэтилфосфит.



Метод не предполагает использование нуклеофильных сред, включая воду, что обеспечивает практически полный запрет на протекание побочных реакций, способных существенным образом исказить ход процесса.

Авторы: руководитель работ от НИОХ СО РАН –к.х.н., доц. Тормышев В.М., исполнители – к.х.н. Рогожникова О.Ю., к.х.н. Трухин Д.В, аспирант Н.Б. Асанбаева.

**Публикация:** О.Ю. Рогожникова, Д.В. Трухин, Н.Б. Асанбаева, В.М. Тормышев//Журнал органической химии. 2021. Т. 57. № 6. С. 820-831. DOI: 10.31857/S0514749221060045; О. Ю. Rogozhnikova, D. V. Trukhin, N. B. Asanbaeva, V. M. Tormyshev// Russian Journal of Organic Chemistry, 2021, V. 57, Pp 905-913 doi:10.1134/S107042802106004X, IF=0.723

## Лаборатория микроанализа

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

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

В 2021 году лаборатория микроанализа проводила исследовательские работы в соответствии с приоритетным направлением V.46 по проекту 46.1.3. «Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины, химической экологии и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности» (№ 0302-2019-0005). Научные задачи лаборатории изложены в Блоке 6 данного проекта: «Развитие методов элементного анализа, термического анализа и парофазной осмометрии как основы аналитического сопровождения исследований синтетических и природных органических веществ и создания новых материалов»:

(1) изучение содержания металлов и металлоидов в составе синтетических органических и природных объектов с использованием атомно-эмиссионной спектрометрии с микроволновой плазмой; разработка методик пробоподготовки для выполнения микроанализов; разработка методик анализа лекарственных препаратов и растительного сырья.

Для проведения доклинических испытаний соединения, синтезированного в отделе медицинской химии НИОХ СО РАН и обладающего противопаркинсоническим действием (РА-96), начата разработка надежных биоаналитических методик определения соединения в биологических матрицах, которые давали бы правильные и воспроизводимые результаты в соответствии с утвержденными на территории РФ документами и стандартами международных организаций. Было показано, что стандартная методика анализа данного соединения, являющегося производным монотерпеноида, с использованием ВЭЖХ не обладает достаточным пределом обнаружения (180 нг/мл). Были подобраны условия пробоподготовки и анализа его в крови подопытных животных с использованием тандемной ВЭЖХ МС/МС спектрометрии. Проведены первоначальные эксперименты по валидации методики.

Подобраны условия пробоподготовки и выполнено определение фосфора в арилфосфинах различного состава и их комплексах с металлами атомно-эмиссионным методом и с использованием ионной хроматографии. Показано, что оптимальным методом анализа для исследованных соединений является атомно-эмиссионная спектрометрия с микроволновой плазмой (МП-АЭС), в сочетании с разложением по Шенигеру - для лигандов и микроволновым разложением – для

комплексов. С использованием ионной хроматографии показано наличие нескольких форм фосфора (орто-, пиро-, три- и поли-фосфатов) в растворах после пробоподготовки, что может приводить к занижению результатов определения фосфора спектрофотометрическими методами, однако не имеет значения для метода МП-АЭС.

Продолжено исследование селективности экстракции некоторых переходных, благородных и редкоземельных металлов новыми терпенсодержащими лигандами. Показано, что наиболее полное извлечение Pd исследованным ранее бис- $\alpha$ -аминоксидом из 3-карена наблюдалось при pH  $\approx$  1.0. Кроме того, проведены расчеты доли форм Pd и Au, с помощью которых выдвинуто предположение о механизме экстракции. Рассчитаны константы экстракции.

Все подобранные экстракционные параметры и рабочие параметры спектрометра были использованы для изучения селективности экстракции металлов при помощи двух новых групп соединений: терпенсодержащих лигандов, содержащих фрагменты азакраун-эфиров. Были исследованы экстрактивные свойства 9 новых соединений.

(2) исследование зависимости элементного состава и термических свойств гуминовых кислот торфа от глубины залегания исходного сырья и климатической зоны формирования торфа; изучение процесса связывания металлов гуминовыми кислотами; разработка методик анализа ИК-спектров гуминовых кислот.

Исследован процесс связывания редкоземельных элементов гуминовыми кислотами угля при механохимической обработке.

Исследован элементный состав бурого угля, битумов и гуминовых кислот оторьинского месторождения ХМАО-ЮГРЫ.

## Лаборатория экологических исследований и хроматографического анализа

Заведующий лабораторией: к.х.н Сергей Владимирович Морозов

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

1.1 Химическая дактилоскопия загрязнения территорий промышленных объектов, экологических аварий и объектов накопленного экологического вреда в различных регионах Сибири.

Методом ГХ/МС проведено дактилоскопическое исследование территорий техногенных техногенного воздействия на окружающую среду особо опасными экотоксикантами (хлорированные бифенилы, нафталины, терфенилы, бутadiены, фенолы, ПАУ и др. соединения) в Красноярском крае (г. Норильск), Иркутской области (г. Усолье-Сибирское, г. Байкальск), Новосибирской области (г. Исктитим, Горловское антрацитовое месторождение) и г. Новосибирск (загрязнение атмосферного воздуха дурно пахнущими веществами).

Инструментами химической дактилоскопии являются: многовекторное хроматографическое профилирование (снятие «отпечатков пальцев»), диагностические соотношения характерных соединений, маркеры происхождения источников загрязнения, реликтовые биомаркеры, методы статистического анализа. Многовекторное диагностическое профилирование осуществляли с использованием хроматографирования образцов в режимах сканирования по полному ионному току (TIC), селективного детектирования индивидуальных ионов (SIM) и программной реконструкции хроматограмм по характеристичным ионам исследуемых групп соединений (методики «ионной экстракции»). Кроме того, учитывали данные по полным масс-спектрам и характеристичным ионам соединений при использовании библиотечных масс-спектров базы данных NIST 14 MS и программного обеспечения AMDIS с помощью стандартной системы обработки данных «Chem Station».

1.1.1. Исследование состава полиароматических углеводородов в почвах, пострадавших от разлива дизельного топлива при аварии на ТЭЦ-3 АО «НТЭК»

Методом ГХ/МС было проанализировано 66 образцов почв на содержание 19 полиароматических углеводородов. Проведена оценка техногенного загрязнения территории наземных пойменных экосистем Норильского промышленного района, пострадавших от разлива дизельного топлива при аварии на ТЭЦ-3 АО «НТЭК». Проведено ранжирование фоновых и загрязненных территорий по содержанию бенз(а)пирена и суммы ПАУ. При анализе вкладов средних значений

концентраций индивидуальных ПАУ в почвах фоновых и загрязненных территорий выявлено, что существенный вклад в загрязнение территорий вносят 2-4 кольцевые структуры. Содержания 2-4 кольцевых ПАУ в загрязненных почвах ~ в 3 раза выше по сравнению с фоновыми почвами, в то время как для 5-6 кольцевых ПАУ это увеличение составляет ~ 1,5 раза, при этом доля  $\Sigma$ ПАУ (2-4 кольца) составляет 72 – 74% как для загрязненных территорий, так и для фоновых. Полученные данные указывают на петрогенное происхождение источника загрязнения ПАУ обследуемой территории.

Кроме незамещенных ПАУ, в образцах были идентифицированы метилзамещенные ПАУ, n-алканы, полихлорированные бифенилы и другие соединения.

Значительные количества ПАУ поступают в окружающую среду в результате техногенных аварий в районах добычи нефти, транспортировки и хранения нефти и нефтепродуктов. Разработаны алгоритмы химической (хроматографической) дактилоскопии (отпечатки пальцев) для выявления пирогенных, петрогенных и биогенных источников происхождения ПАУ в окружающей среде.

Методы определения источника происхождения загрязнения включают в себя исследования содержания и распределения важнейших реликтовых биомаркеров нефти, например гопанов и стеранов, представляющих группу тритерпеноидных углеводородов пента- и тетрациклического строения с характеристичными ионами  $m/z$  191 и  $m/z$  217 соответственно. Практически во всех образцах почв, отобранных на фоновых и загрязненных территориях исследуемой экосистемы, обнаружены гопаны и стераны.

Известно, что в качестве количественной характеристики для дифференциации пирогенных и петрогенных ПАУ может быть использован пирогенный индекс (ПИ), который определяется как отношение суммы незамещенных 3 – 6 членных ПАУ из списка ЕРА к сумме пяти серий алкилированных ПАУ (нафталина, фенантрена, дибензотиофена, флуорена и хризена. Для петрогенных ПАУ ПИ обычно меньше 0,05 (меньше 0,01 для легких нефтепродуктов и сырой нефти и 0,02 – 0,05 для тяжелых топлив). Это соотношение резко увеличивается по мере увеличения пирогенных ПАУ. Типичное распределение алкильных производных в петрогенных источниках  $C_0 < C_1 < C_2 < C_3$ , в пирогенных –  $C_0 < C_1 > C_2 > C_3$ .

Масс-хроматограмма нафталина и его метильных производных для одного образца загрязненной территории приведена на рис. 1-1.

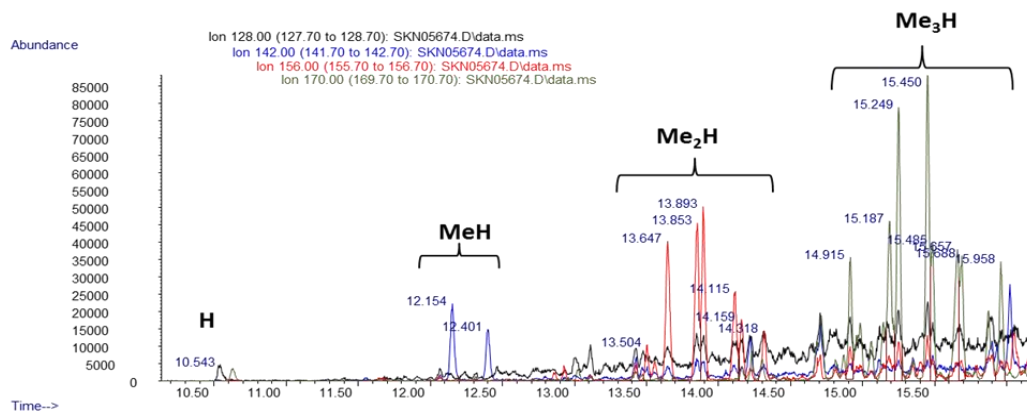


Рисунок 1-1. Масс-хроматограмма нафталина и его метильных производных для образца 980 дельта 5 (110П 21/44)

Полученные данные по составу и содержанию незамещенных и метилзамещенных ПАУ позволяют предположить, что ПАУ исследуемой территории имеют преимущественно петрогенное происхождение.

Одним из количественных критериев при выявлении источников загрязнения объектов окружающей среды полициклическими ароматическими углеводородами являются индикаторные соотношения ПАУ, которые позволяют установить с некоторой долей вероятности источники их поступления в объекты окружающей среды.

Как правило, в различных областях экологических исследований применяются следующие виды индикаторных отношений:  $An/(An+Ph)$  – значение  $>0,1$  служит индикатором пирогенного образования ПАУ (горение дизельного топлива и мазута), в то время как  $<0,1$  характеризует петрогенное загрязнение (уголь и сырая нефть);  $Fl/(Fl+Pyr)$  значения  $<0,4$  определяют петрогенный источник ПАУ (нефть и нефтепродукты), от 0,4 до 0,5 – продукты сгорания жидкого топлива,  $>0,5$  – продукты сжигания травы, древесины, угля. Значения показателя  $BaA/(BaA+Cr)$   $>0,35$  – индикатор пирогенного происхождения ПАУ,  $<0,2$  – петрогенного, 0,2 – 0,35 – смешанного. Соотношение  $Ip/(Ip+BghiP)$   $>0,5$  характеризует пирогенные источники (сжигание травы, древесины и угля), 0,2 – 0,5 (сжигание нефтепродуктов),  $<0,2$  – петрогенный источник (загрязнение нефтью и нефтепродуктами).

Рассчитаны диагностические соотношения индивидуальных ПАУ для загрязненных и фоновых территорий. Для соотношений  $An/(An+Ph)$ ,  $Fl/(Fl+Pyr)$ ,  $BaA/(BaA+Cr)$  и  $Ip/(Ip+BghiP)$  получены следующие значения (интервал, среднее): 0,00 – 0,23; 0,07 ± 0,04; 0,27 – 0,64; 0,51 ± 0,07; 0,00 – 0,39; 0,23 ± 0,11; 0,00 – 0,85; 0,40 ± 0,13. На рис. 1-2 приведена диаграмма по характерным диагностическим соотношениям ПАУ с использованием всего массива данных анализа почв.

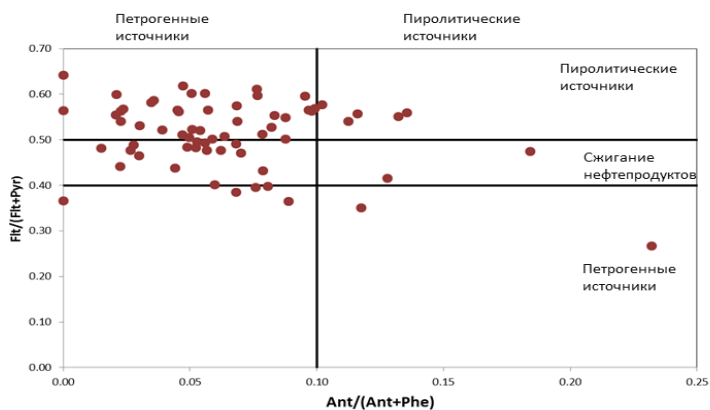


Рис. 1-2.  
 Диаграмма соотношений характерных ПАУ для полного массива данных

Анализ полученных данных по диагностическим соотношениям, соотношениям между незамещенными ПАУ и соответствующими метилзамещенными ПАУ, преобладание на загрязненных территориях легких ПАУ, содержащих 2-4 кольца, а также наличие реликтовых биомаркеров нефти, позволяет утверждать, что ПАУ на обследованной территории преимущественно имеют петрогенное (разлив нефтепродуктов) происхождение. При переходе от загрязненных территорий к фоновым вклад петрогенного фактора несколько возрастает. Источником петрогенных ПАУ могут выбросы ТЭС, автомобильного и железнодорожного транспорта, а также пожары.

Следует отметить, что в почвах обследованных фоновых и загрязнённых территорий обнаружены ПХБ (интервалы содержания и средние значения, мкг/кг): н/о – 155,1, 10,1 и н/о – 251,5, 26,8 соответственно.

1.1.2. Исследование атмосферного воздуха г. Новосибирска и его окрестностей для идентификации дурно пахнущих веществ

С целью выявления источников загрязнения воздуха г. Новосибирска дурно пахнущими соединениями проведена идентификация низкомолекулярных веществ методом ГХ/МС в образцах воздуха, отобранных в районе АО «Кудряшовское» (п. Криводановка, зона I), в районе выпуска сточных вод вблизи аэропорта Толмачево (Толмачевские согры, зона II) и в отдельных точках гг. Новосибирска и Бердска (зона III) (рис. 1-3)

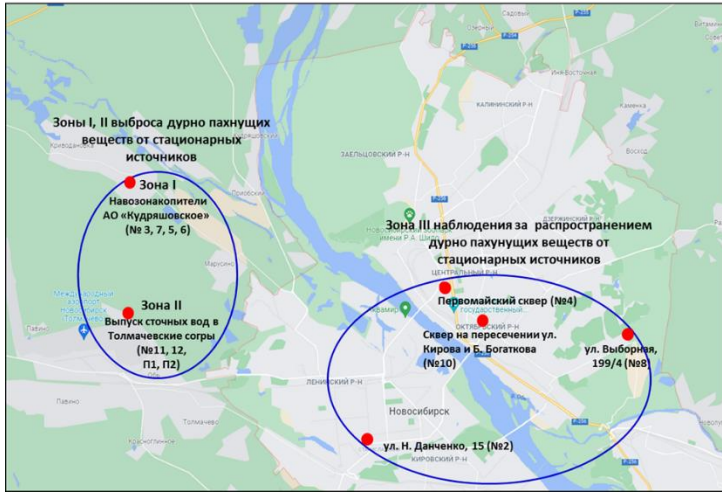


Рис. 1-3. Точки отбора проб воздуха для идентификации дурно пахнущих веществ методом газовой хромато-масс-спектрометрии в г. Новосибирске и с. Криводановка

Для исследованных проб воздуха получены многовекторные диагностические профили с использованием характеристических ионов целевых соединений и выявлены маркерные соединения, характерные для навозных и канализационных запахов.

Реконструкцией хроматограмм проб воздуха, зарегистрированных в режиме полного ионного тока (ТIC) по характерным  $m/z$  для соединений, обладающих запахами, включая дурно пахнущие вещества, получены их хроматографические профили (отпечатки пальцев) (рис. 1-4 – 1-6).

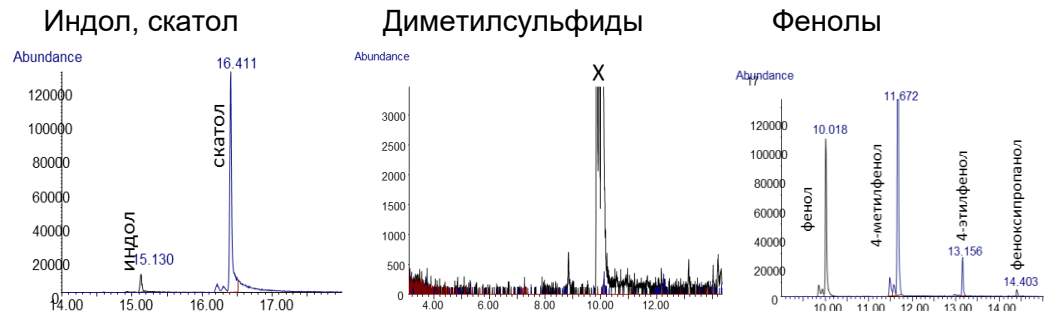


Рис. 1-4. Хроматографические профили веществ, обладающих запахом, для зоны I.

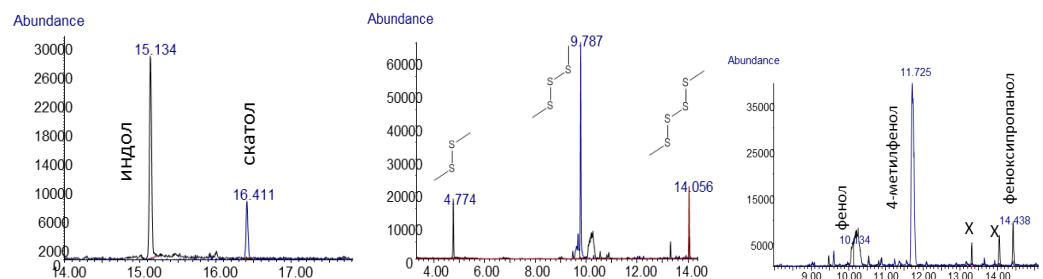


Рис. 1-5. Хроматографические профили веществ, обладающих запахом, для зоны II.

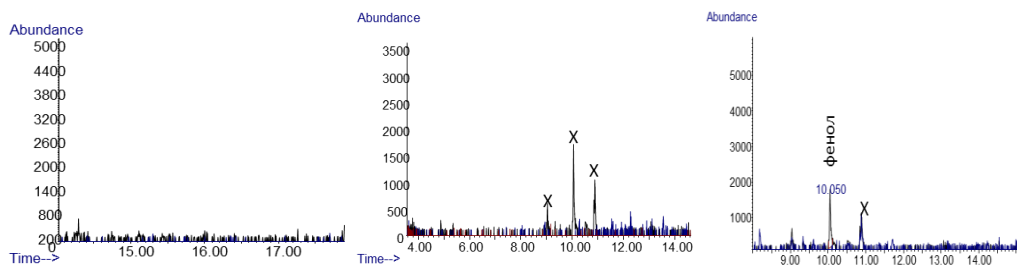


Рис. 1-6. Хроматографические профили веществ, обладающих запахом, для зоны III.

При анализе данных, полученных при идентификации органических соединений методом ГХ/МС в исследованных образцах воздуха, установлено, что состав и хроматографические профили загрязняющих веществ, идентифицированных в районах АО «Кудряшовское», вблизи выпуска сточных вод аэропорта Толмачево (Толмачевские согры) и в черте гг. Новосибирска и Бердска существенно различаются:

В районе АО «Кудряшовское» (зона I) идентифицированы маркерные для навозного запаха соединения индол и скатол. Кроме того, в этих пробах идентифицированы другие характерные соединения: фенолы, летучие жирные кислоты, ненасыщенные кетоны, которые обладают сильными неприятными запахами, усиливающимися при совместном присутствии.

В районе выпуска сточных вод аэропорта Толмачево (Толмачевские согры) (зона II) идентифицированы маркерные для навозно-канализационного запаха соединения: индол, скатол, диметилсульфиды (диметилди-, диметилтри- и диметилтетрасульфиды), пиридин и метилпиридин). Кроме того, в этих пробах идентифицированы другие характерные соединения: фенолы, летучие жирные кислоты, ненасыщенные кетоны, которые обладают сильными неприятными запахами, усиливающимися при совместном присутствии.

В пробах воздуха из зон I и II идентифицированы альдегиды, спирты, монотерпеновые соединения и их кислородсодержащие производные, которые также обладают запахами.

Для проб, отобранных в черте гг. Новосибирска и Бердска (зона III) (при отсутствии запаха) идентифицированы фенолы, метилбензолы, монотерпеновые соединения, альдегиды, летучие жирные кислоты, бензойные кислоты, спирты, кетоны, полициклические ароматические углеводороды и предельные углеводороды состава C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub>.

В пробах, отобранных в черте гг. Новосибирска и Бердска (при отсутствии запаха), не обнаружено веществ, характерных для навозно-канализационных запахов.

Качественный состав основных групп дурно пахнущих веществ (индолы, летучие жирные кислоты, фенолы, карбонильные соединения), идентифицированных в районе свиноплекарского АО «Кудряшовское»,

соответствует литературным данным по изучению состава дурно пахнущих веществ, выделяющихся при работе свиноводческих предприятий.

### 1.1.3. Исследование почв на территории городского округа г. Усолье-Сибирское (Усольехимпром) Иркутской области на содержание стойких органических загрязнителей

Методом ГХ/МС проведена идентификация органических загрязняющих веществ в 219 образцах почв (грунта) с территории городского округа г. Усолье-Сибирское Иркутской области и получены данные по содержанию в них ГХЦГ, ДДТ и полихлорированных бифенилов (ПХБ).

Кроме того для ряда образцов методом ГХ/МС путем реконструкции хроматограмм по характеристичным ионам получены диагностические хроматографические профили хлорированных бифенилов, терфенилов, нафталинов и бутадиенов. В качестве примера на рис. 1-7 – 1-8 приведены хроматографические профили моно- и дихлортерфенилов и тетра-, пента- и гексахлорбутадиенов.

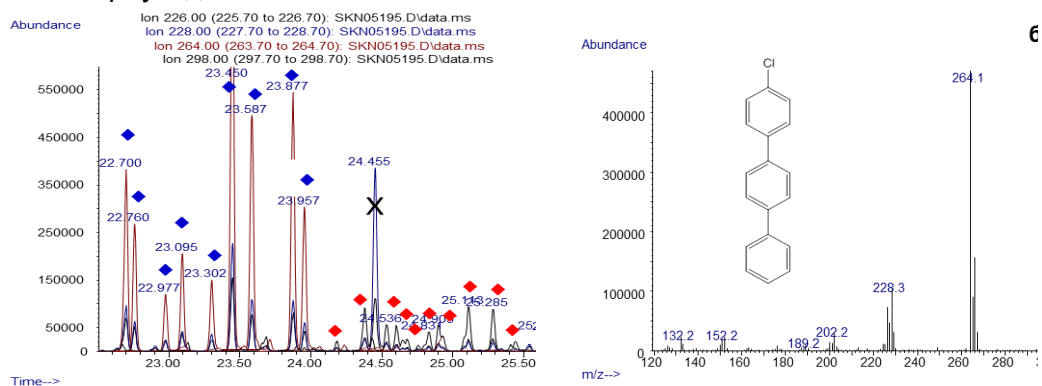


Рис. 1-7. а) Хроматографические профили монохлортерфенилов (♦) и дихлортерфенилов (♦). б) Масс-спектр хлортерфенила.

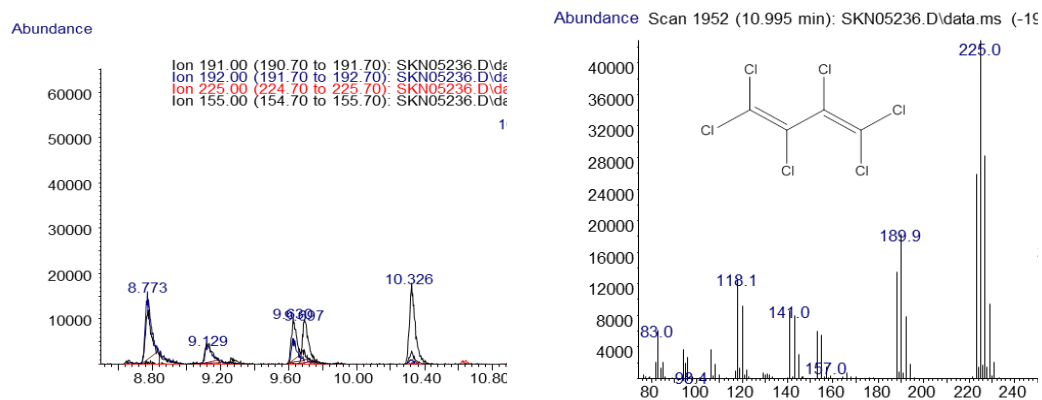


Рис. 1-8. а) Хроматографические профили тетра-, пента- и гексахлорбутадиенов. б) Масс-спектр гексахлорбутадиена.

Следует отметить, что гексахлорбутадиен внесен в список СОЗ поправками в Стокгольмскую конвенцию, которые были приняты Минприроды РФ в августе 2020 г.

1.1.4. Исследование качественного состава и содержания фенолов в пробах отходов Байкальского ЦБК в процессе отработки технологии утилизации отходов путем сверхкритического водного окисления

Получены многомерные диагностические хроматографические профили различных групп фенольных соединений, образующие многомерный образ обводненных токсичных отходов (шлам-лигнина).

При анализе полученных данных по составу и содержанию разных групп фенольных соединений показано, что предлагаемый способ утилизации отходов ЦБК позволяет существенно уменьшить их содержание.

1.1.5. Исследование состава и содержания ПАУ в пробах снега на территории НСО

Известно, что содержание ПАУ в атмосферных осадках, особенно в снежном покрове, хорошо коррелирует с их содержанием в воздухе. Снежный покров, обладающий высокой поглотительной способностью и малой химической и биологической активностью, является естественным планшетом-накопителем и информативной депонирующей средой для экологической оценки химического воздействия на окружающую среду. Такой метод исследования является перспективным для территории Сибири с продолжительным периодом снежных выпадений. Для высокочувствительного количественного анализа и идентификации ПАУ анализ проводился в режиме детектирования индивидуальных характеристичных ионов (режим SIM), распределенных по 6 временным интервалам в соответствии с временами выхода индивидуальных ПАУ.

*1.1.5.1. г. Искитим и его окрестности (Искитимский цементный завод)*

Методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) проведено исследование загрязнения снежного покрова ПАУ в районах Искитимского цементного завода (ОАО «Искитимцемент»), расположенного в юго-восточной части Новосибирской области.

Методом ГХ/МС в режиме селективного детектирования индивидуальных ионов проанализировано 12 проб снега, отобранных в марте 2021 г. в районе цементного завода (рис. 1-17) на содержание 19 основных полиароматических углеводородов: аценафтилен, аценафтен, нафталин, флуорен, фенантрен, антрацен, флуорантен, пирен, бенз(а)антрацен, хризен, бенз(б)флуорантен, бенз(к)флуорантен, бенз(д)флуорантен, бенз(е)пирен, бенз(а)пирен, перилен, дибенз(а, h)антрацен, индено(1,2,3-сd)пирен, бенз(g, h, i)перилен.

В результате проведенных исследований выявлены достаточно высокие уровни содержания ПАУ как вблизи, так и на большом удалении от завода: интервалы содержания суммы ПАУ и бенз(а)пирена составляют 4400-1600 и 75-21 нг/л соответственно, что примерно в 2-3 раза ниже, чем в 2019 г. Максимальная концентрация бенз(а)пирена превышает ПДК для воды в 15 раз.

Показано, что интервалы содержания суммы ПАУ в северо-западном, северном и северо-восточном направлениях отбора проб составляют соответственно 2600-1800 нг/л, 4400-1700 нг/л и 4400-2800 нг/л, по мере удаления от завода суммарная концентрация ПАУ падает по всем направлениям примерно в 1,5-2 раза.

Выявлено некоторое уменьшение содержания ПАУ в снеге при увеличении расстояния от цементного завода (рис. 1-9). Исключение составляют точки 11 и 12, находящиеся на расстоянии 5,71 и 5,61 км от завода соответственно. Высокие содержания ПАУ на расстоянии ~ 6 км от завода, по-видимому, обусловлены выбросами от Новосибирского электродного завода.

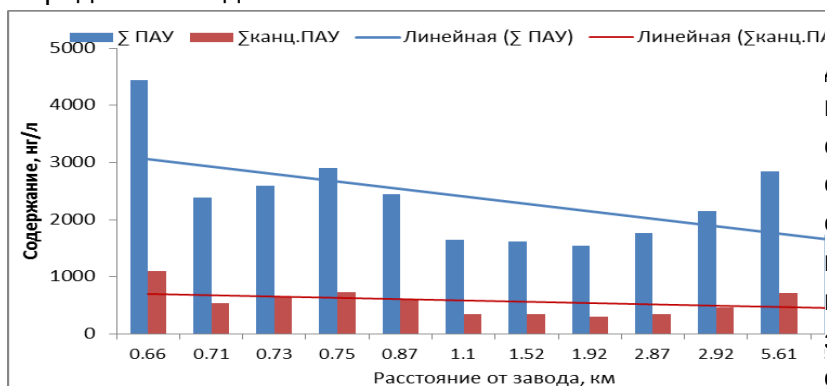


Рис. 1-9. Диаграмма изменения содержания суммы ПАУ и суммы канцерогенных ПАУ в зависимости от расстояния от завода.

При анализе соотношения суммы легких и тяжелых ПАУ выявлено, что основную долю в сумме ПАУ составляют тяжелые ПАУ ( $77,8 \pm 4,4$  %), являющиеся, как правило, канцерогенными веществами.

#### 1.1.5.2. п. Линево и его окрестности (Новосибирский электродный завод)

Методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) проведено исследование загрязнения снежного покрова ПАУ в районах Новосибирского электродного завода в окрестностях г. Искитима, в п. Линево. Отбор проб (11 шт.) для анализа ПАУ производился 18 марта 2021 г.

Была проведена оценка уровня загрязненности территории в районе завода. Выявлены высокие уровни содержания ПАУ в снеге как вблизи, так и на большом расстоянии от завода: интервалы содержания суммы ПАУ и бенз(а)пирена составляют 19-3300 мкг/л и 1,3-78 мкг/л соответственно, что существенно выше, чем в 2018 году. Показано, что доля бенз(а)пирена и суммы канцерогенных ПАУ в образцах снега в среднем составляет 2,1 % и 25,5 % соответственно, что сопоставимо с данными, полученными в 2018 г. Максимальная концентрация бенз(а)пирена в снеге превышает предельно допустимое значение для воды примерно в 15000 раз.

Интервалы содержания суммы ПАУ в северном, восточном и юго-восточном направлениях отбора проб составляют соответственно 3300 – 430 мкг/л, 1770 – 19 мкг/л и 1770 – 260 мкг/л, по мере удаления от завода

суммарная концентрация ПАУ падает по всем направлениям примерно в 10 - 100 раз.

С увеличением расстояния от завода соотношение концентраций тяжелые ПАУ/легкие ПАУ возрастает примерно в два раза. Это может быть обусловлено различной способностью индивидуальных ПАУ сорбироваться на определенных фракциях аэрозоля, метеорологическими и аэродинамическими условиями, влиянием рельефа и др. Аналогичная закономерность была отмечена при анализе содержаний ПАУ в окрестностях электродного завода Искитима в 2018 году.

При анализе диаграмм, построенных по соотношениям характерных ПАУ, показано, что основной вклад в загрязнение исследуемой территории вносят процессы сжигания углеводородного сырья.

1.1.6. Исследование состава и содержания ПАУ в пробах техногенных грунтов и снега в районе Горловского месторождения НСО

В качестве объектов исследований были выбраны почвы внешних транспортных отвалов Горловского антрацитового месторождения одноименного угольного бассейна, расположенного в Новосибирской области.

Известно, что ПАУ в почвах техногенных ландшафтов угольных месторождений накапливаются преимущественно в процессе трансформации углистых включений, входящих в состав почвообразующих пород. Наиболее выражен он в почвах при горении отвалов, в результате чего происходит образование значительных количеств ПАУ, которые могут накапливаться и/или мигрировать, тем самым осложняя экологическую обстановку как самих природно-техногенных комплексов, так и прилегающих территорий. Кроме того показано, что ПАУ являются важнейшим компонентом антропогенных экосистем и являются важнейшим компонентом полихимического загрязнения даже труднодоступных полярных регионов.

С целью выявления особенностей распределения и аккумуляции ПАУ в почвах техногенных ландшафтов, сложенных углесодержащими породами высокой степени метаморфизма, проведено исследование качественного и количественного состава 19 приоритетных ПАУ в почвах отвалов Горловского антрацитового месторождения, полученные данные сопоставлены с содержанием и составом ПАУ в естественных почвах прилегающих территорий, а также в породах, складированных в отвалы.

При проведении исследований показано, что почвы (эмбриоземы) отвалов Горловского антрацитового месторождения характеризуются высоким уровнем содержания ПАУ. Содержание полиаренов в почвах варьирует в пределах от 99,7 до 1576,8 нг/г, а в почвах обогащенных углистыми включениями достигает 74622,0 нг/г. Сравнительно низкие значения концентраций ПАУ (от 188,5 до 375,9 нг/г) в образцах, складированных в отвалы углей и пород, свидетельствуют о проявлении процессов высвобождения ПАУ из углистых включений в исследуемых

почвах. Образовавшиеся в таких условиях ПАУ способны к миграции и накоплению в специфических техногенных образованиях – «битумных озерах», в составе которых содержание ПАУ достигает 86,4%.

Для оценки воздействия технологической автодороги на прилегающие территории исследованы пробы снега на участках автодороги между Колыванским и Горловским угольными разрезами, входящими в Группу компаний «Сибантрацит». Выбранный объект является показательным потому, что: во-первых, дорога здесь перпендикулярно ориентирована по отношению к линии господствующих ветров; во-вторых, на ней наряду с открытыми участками присутствуют лесопосадки, представленные тополевыми лесополосами.

Отборы проб снега проводились на открытом участке, с наветренной стороны, в юго-западном направлении (ЮЗ), и подветренной стороны дороги, в северо-восточном (СВ) направлении и в лесополосе шириной 10 метров вдоль дороги в северо-восточном направлении (СВл).

В исследуемых пробах снега было оценено содержание и состав ПАУ. Исследования показали, что в пыли, взятой с обочины дороги, содержание полиаренов составило 3% от массы образца. В пробах снега с подветренной стороны на открытом участке их содержание снижается с 1079,5 (в 25 метрах от дороги) до 43,8 нг/м<sup>2</sup> (в 2000 метрах от дороги). С наветренной стороны концентрации ПАУ в снеге от 1,5 до 8 раз меньше, канцерогенных от 3 до 12 раз.

Отмечено, что задерживающим эффектом в процессах распространения ПАУ обладает лесополоса, посаженная вдоль дороги. Так в если пробах СВл направления содержание пыли в 25 метрах от дороги больше 1,5 раза чем в пробах СВ трансекты, то для ПАУ это отношение составляет 12,7 раз, в 100 метрах – 4,9, в 500 – 1,4. При этом канцерогенных меньше в 25 метрах – в 15,8 раз, в 100 – 5,8 раз, в 500 – 1,5 раза. В целом в пробах снега, взятых вблизи дороги, содержание канцерогенных полиаренов от 9 до 13000 раз больше, чем на контрольном (фоновом) участке. Их доля в составе ПАУ по мере удаления от автотрассы уменьшается только в точках трансекты ЮЗ направления, достигая фоновых значений на расстоянии 2000 метров. На ряду с канцерогенными в составе полиаренов преобладают и другие тяжелые соединения, такие как флуорантен (FLT), пирен (PYR), бенз(е)пирен (BeP) и бенз(g,h,i)перилен (BPL). Так если на контрольном участке содержание тяжелых ПАУ 2 раза больше чем легких, то в пыли взятой с дороги, а также с подветренной стороны в 2 км от нее, это отношение составляет около 13. Примечательно, что в СВ направлении доля тяжелых ПАУ увеличивается пропорционально удалению от. В тоже время в ЮЗ направлении отмечается обратная тенденция.

В пробах снега, отобранных в пределах 2000 метров от автодороги, содержание канцерогенных полиаренов от 9 до 13000 раз больше, чем на контрольном (фоновом) участке. Пылевые выпадения, накопленные в

снеговом покрове, несут потенциальную угрозу компонентам природных экосистем, поскольку содержат значительное количество ПАУ, в том числе и канцерогенных.

1.1.7. Обзор состояния (инвентаризация) стойких органических загрязнителей (СОЗ) в объектах окружающей среды Мурманской области

Опубликован обзор Ткачевой Н.И., Морозова С.В., Третьякова Е.В., Ткачева А.В. «Обзор состояния (инвентаризация) стойких органических загрязнителей (СОЗ) в объектах окружающей среды Мурманской области».

В обзоре приведены сведения о современном состоянии загрязнения окружающей среды Мурманской области, входящей в Арктическую зону Российской Федерации, СОЗ и ПАУ по данным открытых источников за период 2000–2019 гг.

Анализ данных позволил сделать следующие выводы:

На территории Мурманской области находятся антропогенные источники потенциального непреднамеренного образования и выбросов СОЗ и ПАУ: предприятия металлургической и горнодобывающей промышленности; предприятия по производству электро- и теплоэнергии; объекты хранения и переработки отходов.

Девять «горячих точек» области входят в перечень «горячих точек» Баренцева региона.

Загрязнение объектов окружающей среды хлорорганическими пестицидами (ХОП) группы ГХЦГ и группы ДДТ по данным государственного мониторинга не превышает ПДК. Средние за год концентрации бенз(а)пирена в атмосферном воздухе городов не превышают соответствующих нормативов.

По данным научно-исследовательских работ, проектов и программ различных уровней СОЗ и ПАУ содержатся практически во всех компонентах экосистем (почва, вода, донные отложения, рыба, животные), а также в таких объектах, как продукты питания, грудное молоко, человеческая кровь и трансформаторное масло.

Высокие уровни загрязнения ХОП, ПХБ и ПАУ донных отложений и рыб, существенно превышающие фоновые значения отмечены в районах морских портов, свалок судов и зонах влияния крупных предприятий.

Учитывая, что СОЗ и ПАУ обладают высоким потенциалом биоаккумуляции и биомagnификации, и несмотря на низкие их концентрации в воде, почве, донных отложениях и атмосферном воздухе, можно предполагать, что уровни содержания их в наземной и водной биоте могут быть высокими и чрезвычайно высокими и представлять риск для экосистем и населения.

1.1.8. Разработка алгоритмов и методик анализа нитроксильных радикалов различного строения методом ВЭЖХ.

Разработаны алгоритмы для эффективного анализа методом ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектированием широкого набора пространственно

затрудненных нитроксильных радикалов с пирролидиновым и пирролиновым остовами, синтезированных в лаборатории азотистых соединений. Оптимизация методик и пригодности хроматографической системы для определения содержания основного вещества проведена с использованием колонок с обращённо-фазовым сорбентом типа ZORBAX-SB при элюировании воднометанольными и водноацетонитрильными смесями при рН 7 во избежание восстановления радикалов. Детектирование проведено на аналитической длине волны в диапазоне 200-230 нм. Высокая степень чистоты анализируемых радикалов необходима для проведения экспериментов в биологических образцах.

Пространственно затрудненные нитроксильные радикалы в сочетании с методикой ЭПР спектроскопии импульсного двойного электрон-электронного резонанса являются мощным инструментом при изучении реакций контролируемой радикальной полимеризации виниловых мономеров, а также в структурной биологии для визуализации и исследования структур биологических макромолекул, их динамики и взаимодействия с различными компонентами макромолекул в живых системах.

#### Заключение.

С использованием инструментов химической (хроматографической) дактилоскопии проведено исследование загрязнения территорий промышленных предприятий, экологических аварий и объектов накопленного экологического вреда ряда регионов Сибири особо опасными экотоксикантами (ПАУ, ПХБ, пестициды, хлорфенолы и др. соединения): почв Норильского промышленного района, пострадавших от разлива дизельного топлива, снежного покрова в районах Искитимского цементного завода и Новосибирского электродного завода, техногенных грунтов и снежного покрова Горловского антрацитового месторождения, почв и грунтов в районе г. Усолъе-Сибирское (Усолъехимпром), отходов Байкальского целлюлозно-бумажного комбината и атмосферного воздуха г. Новосибирска и его окрестностей для выявления источников дурно пахнущих веществ. Охарактеризованы и дифференцированы источники загрязнения антропогенного (петрогенного, пирогенного), синтетического и природного происхождения. Предложенный подход химической (хроматографической) дактилоскопии позволяет выявлять происхождение загрязняющих веществ на территориях, подвергшихся техногенным воздействиям, устанавливать источники загрязнения и разрабатывать природоохранные технологии для реабилитации загрязненных территорий.

1.2 Изучение химических основ взаимодействия живых организмов в процессе онтогенеза в трофических цепях на примере непарного шелкопряда, колорадского жука, вошинной огневки и саранчевых.

*Идентификация и количественное определение углеводов эпикуттикулярного слоя саранчовых методом ГХ/МС*

Саранчовые являются одними из самых опасных вредителей сельского хозяйства во многих странах. Длительное применение химических инсектицидов приводит к повышению устойчивости у насекомых и, как следствие, к снижению эффективности данных способов. Перспективным и экологически безопасным методом борьбы с вредителями является использование биопрепаратов на основе энтомопатогенных грибов. Основной путь проникновения этих грибов в организм насекомого происходит через кутикулу. Перспективным и экологически безопасным методом борьбы с насекомыми-вредителями является использование биопрепаратов на основе энтомопатогенных грибов путем их проникновения в организм насекомого происходит через кутикулу. Для изучения возможностей и путей проникновения энтомопатогенов в тело насекомого-вредителя важным является исследование одного из основных компонентов их эпикутикулярного слоя – углеводов.

В результате проведенного анализа были получены хроматографические профили углеводов эпикутикулярного слоя саранчовых *L. migratoria* и *C. italicus* (рис. 1-10), и идентифицированы нормальные, моно-, ди- и триметилразветвленные углеводороды состава C25-C39.

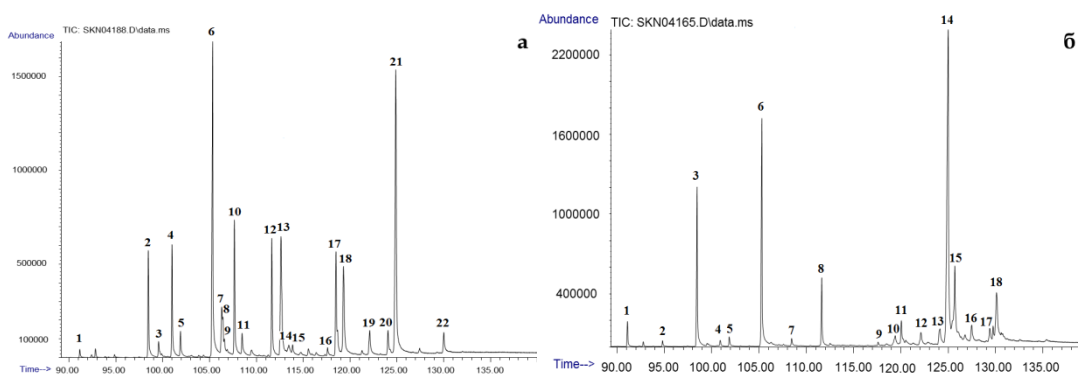


Рис. 1-10. Хроматографические профили кутикулярных углеводов (а) азиатской саранчи *L. migratoria* и (б) итальянского пруса *C. italicus*

В случае плохо разделенных пиков использовали методику программную процедуру реконструкции исходной хроматограммы (TIC) по характеристичным ионам («ионную экстракцию»). Пример реконструкции хроматограммы и масс-спектры с распадами идентифицируемых соединений приведены на рис. 1-11.

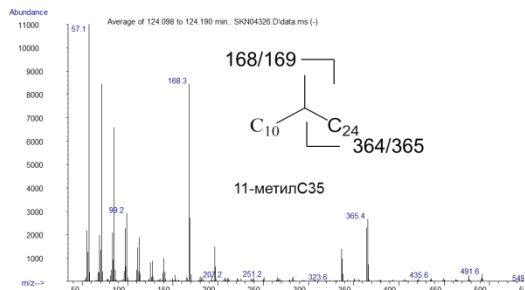
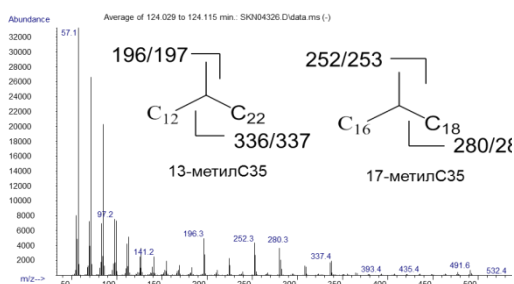
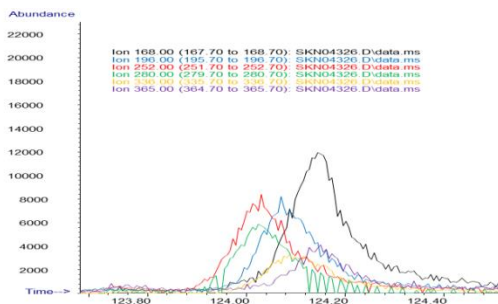


Рис. 1-11. Пример «ионной экстракции», масс-спектров и распадов соединений из пика №13 *C. italicus*

Общее содержание углеводов не отличалось существенно между исследуемыми видами и составляло  $78,4 \pm 6,1\%$  экстракта кутикулярных липидов у азиатской саранчи и  $79,0 \pm 6,3\%$  экстракта у итальянского пруса ( $t=0,13701$ ,  $df=10$ ,  $P>0,8$ ). Однако углеводородные композиции *L. migratoria* и *C. italicus* были разными (Рис. 1-12).

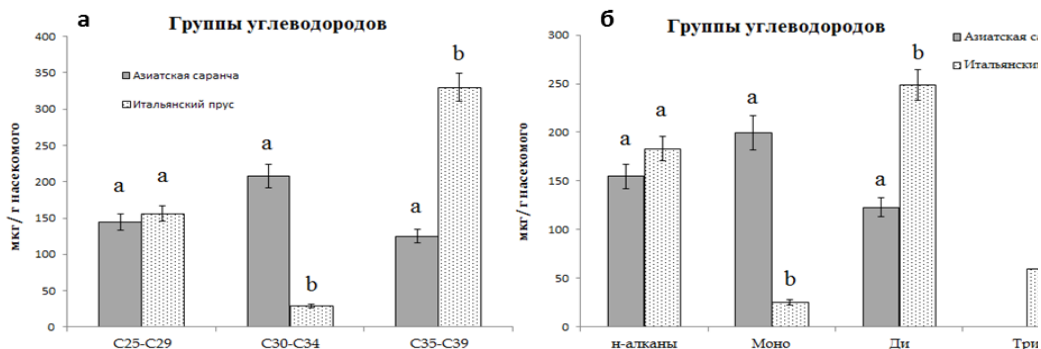


Рис. 1-12. Содержание углеводов в эпикутикуле азиатской саранчи *L. migratoria* и итальянского пруса *C. italicus* (а) распределение по количеству атомов углерода, (б) распределение по количеству метильных групп.

Углеводородный профиль *C. italicus* был значительно сдвинут в более тяжелую область по сравнению с *L. migratoria*.

### Заключение.

Методом ГХ/МС проведен сравнительный анализ углеводов кутикулярных липидов двух видов саранчовых *Locusta migratoria* и

*Calliptamus italicus* с разными гигротермическими предпочтениями и разной восприимчивостью к грибным инфекциям с целью изучения механизмов и путей проникновения энтомопатогенов в тело насекомых-вредителей через эпикутикулярный слой. С использованием метода реконструкции хроматограмм по характеристичным ионам идентифицированы нормальные, моно-, ди- и триметилразветвленные углеводороды состава C25-C39. Установлено, что суммарное содержание углеводородов примерно одинаково для обоих видов, однако их хроматографические профили существенно различаются: содержание тяжелых углеводородов C35-C39 в 2 раза выше, а C30-C34 в 6 раз ниже у итальянского пруса, чем у азиатской саранчи. В области углеводородов C25-C29 отличий не наблюдалось. Профили обоих видов саранчи отличались также по степени разветвленности углеводородной цепи (моно-, ди- и триметилалканов): содержание метилалканов в 8 раз выше, а диметилалканов в 1,5 раза ниже у азиатской саранчи, чем у итальянского пруса. На основе полученных могут быть разработаны новые эффективные стратегии биологического контроля экономически значимых насекомых.

1.3 Изучение изменчивости состава поверхностных липидных соединений листьев и стеблей ячменя в результате направленных генных модификаций

Поверхность растений покрыта кутикулой - защитным слоем, состоящим из кутиновой мембраны и эпикутикулярных восков. Физиологическая функция кутикулы связана с множеством агрономических характеристик, включая устойчивость к засухе и ультрафиолетовому излучению, а также защиту от биотического стресса. Исследования состава эпикутикулярных восков позволяют получать данные о различных генетических регуляторных механизмах организации кутикулы на колосе, стебле и пластинках листа.

Методом ГХ/МС исследован состав липидных соединений эпикутикулярного слоя контрольных и генетически модифицированных листьев и стеблей ячменя. Показано, что мутантные образцы листьев и стеблей ячменя накапливают значительно меньшее общее количество воска на оболочках листьев и демонстрируют бо́льшие отличия от контроля по составу воска.

В группе углеводородов в листьях и стеблях ячменя как в контрольных так и в мутантных образцах идентифицированы насыщенные углеводороды C14–C33. Их суммарное содержание, как для листьев, так и для стеблей ~ в 2 раза меньше в мутантных образцах по сравнению с контрольными образцами. Показано, что для листьев и стеблей ячменя распределение внутри группы насыщенных углеводородов существенно различается. В качестве примера на рис. 1-13 приведена диаграмма содержания насыщенных углеводородов в контрольных и мутантных образцах стеблей ячменя. Для контрольных листьев ячменя доли суммы

среднецепочечных углеводородов C14 – C20 и УВ C33 составляют 42 и 12 %, то для мутантных – 18 и 27 % соответственно. Для стеблей ячменя аналогичные цифры составляют 27 и 3 %; 19 и 3% соответственно для контрольных и мутантных образцов.

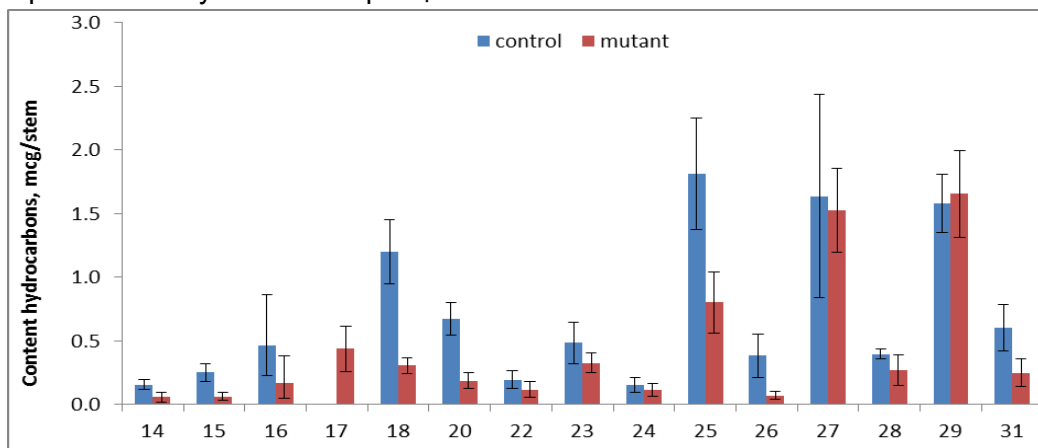


Рис. 1-13. Диаграмма содержания насыщенных углеводородов в контрольных и мутантных образцах стеблей ячменя

Кроме того в исследованных образцах листьев и стеблей ячменя идентифицированы длинноцепочечные жирные кислоты состава C12 – C34 и жирные спирты C13 – C30. В качестве примера на рис. 1-25 приведен хроматографический профиль жирных кислот контрольного образца листьев ячменя путем реконструкции хроматограммы по характеристичному для насыщенных жирных кислот иону с  $m/z$  87.

Наиболее существенные изменения в составе жирных кислот выявлены для стеблей ячменя. Содержание насыщенных жирных кислот C14:0, C16:0, C18:0 и C20:0 в 5÷7 раз выше в контрольных образцах по сравнению с мутантными.

При детальном анализе хромато-масс-спектрометрических данных в стеблях ячменя, как в контрольном, так и в мутантном образце ячменя идентифицирована 10-гидроксигексадекановая кислота (C16:0 10-OH). Экспериментальный масс-спектр на пике совпадает по массовым числам и интенсивностям со спектром 10-гидроксигексадекановой кислоты из базы масс-спектральных данных.

### Заключение.

Методом ГХ/МС выявлена изменчивость состава поверхностных липидных соединений листьев и стеблей ячменя в результате направленных генных модификаций. Показано, что суммарное содержание углеводородов C14–C33, как для листьев, так и для стеблей примерно в 2 раза меньше в мутантных образцах по сравнению с контрольными. В группе насыщенных жирных кислот C12-C34 наиболее существенные изменения выявлены для стеблей ячменя: содержание кислот C14:0, C16:0, C18:0 и C20:0 примерно в 6 раз выше в контрольных

образцах по сравнению с мутантными. Полученные данные могут быть использованы при изучении генетических регуляторных механизмов организации кутикулы на стебле и пластинках листа.

**Государственное задание** «Реализация мероприятий, направленных на научно-аналитическое обеспечение деятельности регионального центра Стокгольмской конвенции»

П.1. Анализ данных по применению в Российской Федерации химических веществ, отнесенных или предполагаемых к отнесению к стойким органическим загрязнителям (СОЗ), по состоянию нормативно-правовой базы для решения проблем СОЗ, по состоянию системы мониторинга и контроля СОЗ и их аналогов в объектах окружающей среды в Российской Федерации, обзор имеющихся инфраструктуры, потенциала и учреждений на национальном и местном уровнях.

В ходе выполнения работы сформирован информационный массив ключевых правовых и нормативных актов по осуществлению мониторинга загрязнения окружающей среды (Федеральные законы, документы Правительства РФ, Министерства природных ресурсов и экологии РФ, Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (Росгидромета) и проведен анализ существующей системы мониторинга загрязнения СОЗ окружающей среды в Российской Федерации. Подготовлены данные по состоянию аналитического потенциала для осуществления контроля и мониторинга СОЗ в объектах окружающей среды в Российской Федерации, включающие перечень аккредитованных организаций/лабораторий, осуществляющих анализ СОЗ в объектах окружающей среды, перечень основных методик анализа в объектах окружающей среды СОЗ, перечень ГСО СОЗ, гигиенические нормативы содержания СОЗ в объектах окружающей среды.

**Заключение:**

Деятельность по мониторингу СОЗ в компонентах окружающей среды в виде отдельной системы наблюдений не оформлена. В рамках действующей системы мониторинга загрязнения окружающей среды в соответствии с действующими правовыми и нормативными документами проводятся наблюдения за уровнями содержания отдельных химических веществ, отнесенных к СОЗ.

В программы наблюдения за состоянием загрязнения окружающей среды включены:

в почве - ДДТ и его метаболиты – ДДЭ и ДДД, ГХЦГ (альфа-, бета- и гамма-изомеры), ГХБ, измерение уровней ПХБ в почвах носит эпизодический характер;

в поверхностных водах и донных отложениях - ДДТ и его метаболиты, ГХЦГ (альфа-, бета- и гамма-изомеры), гексахлорбензол;

в морской среде - пестициды групп ДДТ и ГХЦГ, а также ПХБ.

В программу фонового мониторинга содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и осадках, поверхностных водах, почвах и растениях включены пестициды групп ДДТ и ГХЦГ.

Постановлением Правительства РФ утвержден «Перечень загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования в области охраны окружающей среды», в который включены химические вещества, отнесенные к СОЗ,

Разрабатываются нормативные документы по проведению мониторинга загрязнения окружающей среды в районах расположения объектов, которые оказывают негативное воздействие на окружающую среду, и в пределах их воздействия на окружающую среду.

Вместе с тем, следует отметить, что отсутствуют нормативные и руководящие документы, устанавливающие порядок проведения наблюдений за содержанием СОЗ в объектах окружающей среды, порядок организации сети наблюдений, сбора и предоставления данных, полученных в результате проведения наблюдений. Перечень загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования, не включает следующие химические вещества – хлордан, мирекс, эндосульфат, гексахлорбутадиен, дикофол, полихлорированные нафталины, эндрин, гептахлор, в отношении которых Российская Федерация ратифицировала поправки к приложениям к Стокгольмской конвенции.

При оценке аналитического потенциала для мониторинга и контроля СОЗ в объектах окружающей среды в Российской Федерации следует отметить наличие достаточно большого числа аккредитованных лабораторий на проведение анализа СОЗ в объектах окружающей среды, в пищевых продуктах. Вместе с тем, не для всех соединений существуют стандартизованные методики анализа, нормативы предельно допустимых концентраций (ПДК/ОДК) в различных средах и ГСО.

П.8. Осуществление сбора, накопления, архивации, каталогизации информации об объемах СОЗ, производимых и используемых в Российской Федерации и их территориальное распределение в субъектах Российской Федерации, о содержании СОЗ в объектах окружающей среды (воздухе, воде, почве) на территории субъектов Российской Федерации.

П.8.1. Осуществление сбора и накопления информации об объемах СОЗ, производимых и используемых в Российской Федерации, о содержании СОЗ в объектах окружающей среды (воздухе, почве, воде) на территории субъектов Российской Федерации.

Для систематизации данных об обращении СОЗ в России начато формирование массива данных, касающихся СОЗ и веществ-кандидатов с использованием открытых доступных источников информации. Разработана форма для сбора информации о химических веществах, относящихся к СОЗ (идентификационные данные, стойкость,

биоаккумуляция, способность к переносу на большие расстояния, токсичность/экоотоксичность, анализ, источники, производство и применение, отходы, риски, меры регулирования и др.). Составлен список химических веществ, относящихся к СОЗ, которые по результатам инвентаризации внесены в «Единый перечень химических веществ» (публичный), приведены источники данных о содержании СОЗ в объектах окружающей среды (воздухе, воде, почве) на территории субъектов Российской Федерации. Осуществляется сбор и анализ доступной информации о проводимых в Российской Федерации научных исследованиях в области стойких органических загрязнителей.

#### Заключение:

Сведения об обращении химических веществ, отнесенных к СОЗ, на территории Российской Федерации не систематизированы и представлены в различных информационных источниках. В результате проведенной работы выявлено, что наблюдается недоступность информации об источниках СОЗ на территории Российской Федерации, о запасах СОЗ и их оценке, отходах, содержащих СОЗ и по другим проблемам, связанным с обращением СОЗ в стране, в том числе и об уровнях загрязнения окружающей среды.

Начато формирование массива данных, касающихся СОЗ и веществ-кандидатов, планируемых к включению, с использованием открытых доступных источников информации.

Выявлено, что все химические вещества, отнесенные к СОЗ (включенные и планируемые к включению в Приложения к Стокгольмской конвенции), содержатся в реестре химических веществ, находящихся в обращении или планируемых к выпуску в обращение на территории Российской Федерации.

Следует отметить, что в открытых источниках информации практически отсутствуют данные об объемах производства (импорта), запасах, назначении (области применения) химических веществ, отнесенных к СОЗ, производимых и используемых в Российской Федерации.

Приведены основные источники данных об уровнях содержания СОЗ в объектах окружающей среды (воздухе, воде, почве) на территории субъектов Российской Федерации.

**Грант РНФ № 20-74-10043** «Роль эпикутикулярных липидов симбиотических микроорганизмов в развитии грибных инфекций у насекомых»

Руководитель проекта: к.б.н. Ярославцева О.Н., ИСиЭЖ СО РАН

Участники от НИОХ СО РАН м.н.с. Ганина М.Д.

Методом ГХ/МС идентифицированы свободные и связанные карбоновые кислоты в эпикутикуле *L. migratoria* и *C. italicus*. Существенно более широкий набор жирных кислот выявлен для азиатской саранчи по сравнению с итальянским прусом: С14 – С32 и С16 - С20 соответственно.

Длинноцепочечные кислоты C26-C32 находятся преимущественно в свободном виде, остальные кислоты – в составе триглицеридов. Суммарное содержание жирных кислот значительно выше у азиатской саранчи по сравнению с итальянским прусом и составляет  $2,70 \pm 0,37\%$  и  $1,47 \pm 0,07\%$  от экстракта соответственно (рис. 1-14).

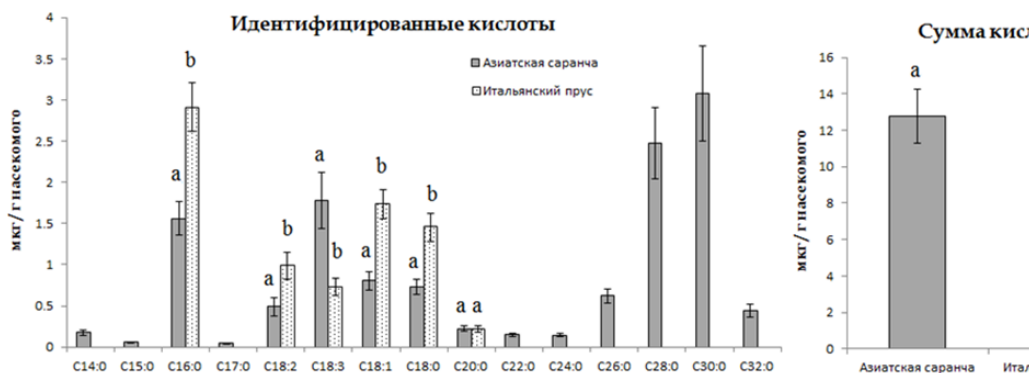


Рис. 1-14. Содержание свободных и связанных кислот в эпикутикуле азиатской саранчи *L. migratoria* и итальянского пруса *C. italicus*, разные буквы указывают значимые отличия между видами для N=6 (t-тест,  $p < 0.05$ )

Полученные данные могут быть использованы для изучения взаимоотношений между насекомыми и энтомопатогенными грибами при формировании адаптаций у насекомых к определенным абиотическим факторам.

**Грант РФФИ № 19-14-00138** «Эколого-физиологические и молекулярно-генетические аспекты взаимодействий в триотрофных системах микроорганизмы - пасленовые растения - насекомые»

Руководитель проекта: проф., д.б.н., чл.-корр. РАН, Глухов В.В., ИСиЭЖ СО РАН  
Участники от НИОХ СО РАН к.х.н. Морозов С.В., к.х.н. Черняк Е.И., к.х.н. Ткачева Н.И., Лопатков А.Ю.

Методом ГХ/МС для липидной фракции контрольных и колонизированных грибами *B. Bassiana* листьев и корней картофеля получены хроматографические профили и данные по содержанию насыщенных и ненасыщенных жирных кислот состава C14-C26 с изолированными двойными связями, ненасыщенных кислот с сопряженными и сопряженно-изолированными двойными связями состава C18:3 и C18:4 и/или их гидроксипроизводных, дитерпеноидов состава  $C_{20}H_{40}O$  и их дегидратированных производных, фитостероинов, альфа-гидроксигексадекановой кислоты (C16:0, 2-OH). Методом ВЭЖХ/УФ для фракции полярных соединений получены хроматографические профили и данные по содержанию фенолпропаноидов состава C6-C3 (гидроксикоричные кислоты) и C6-C3-C6 (флавоноиды) и гликоалкалоидов.

При анализе полученных данных показано, что: а) суммарное содержание дитерпеноидов в листьях примерно в 40 раз выше, чем в

корнях; суммарное содержание дитерпеноидов в контрольных и колонизированных образцах листьев не изменяется; тогда как для ряда компонентов наблюдается как увеличение, так и уменьшение концентрации в 1,5 – 3,5 раза; для корней никаких изменений не обнаружено; б) качественный состав жирных кислот составов С18:3 и С18:4 с сопряженными и сопряженно-изолированными двойными связями и/или их гидроксипроизводными для листьев и корней как для контрольных образцов, так и для колонизированных не изменяются; для корней наблюдается некоторое снижение содержания группы кислот С18:4 при колонизации; в) содержание 2-гидроксигексадекановой кислоты увеличивается при колонизации листьев примерно в 1,5 раза и практически не меняется для корней; г) при колонизации в листьях наблюдается некоторое снижение содержания гидроксикоричных кислот, а в корнях наблюдается их увеличение примерно в 1,5 раза. Для остальных групп соединений, идентифицированных в листьях и корнях картофеля, значимых изменений при колонизации не выявлено.

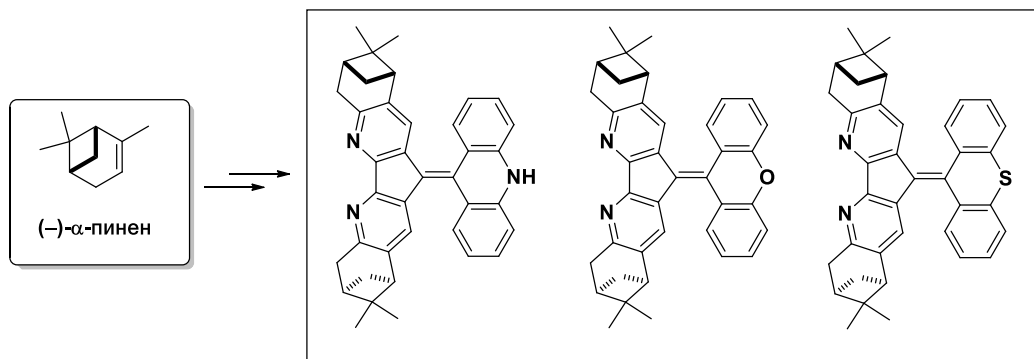
## Лаборатория терпеновых соединений

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

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

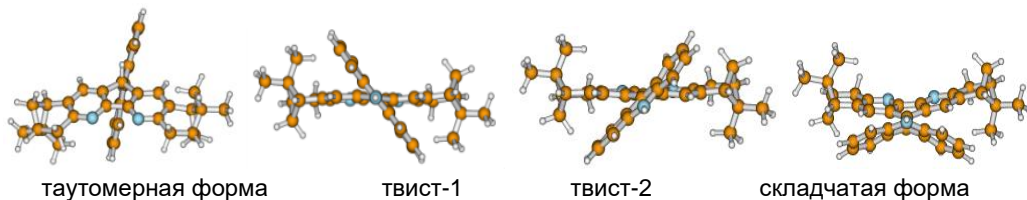
1.1 Новая группа хиральных пространственно затруднённых ароматических олефинов типа дипинодиазафлуорена

С использованием природного (-)- $\alpha$ -пинена в качестве исходного соединения разработаны методы синтеза соединений, формально являющимися продуктами конденсации  $C_2$ -симметричного хирального дипинодиазафлуорена с акридоном, ксантоном и тиоксантоном. Полученные соединения представляют собой новую серию хиральных производных, принадлежащих к группе так называемых бис-трициклических ароматических олефинов (bistricyclic aromatic enes – BAE), которые широко изучаются в как молекулярные переключатели:



Синтезированные соединения демонстрируют обратимое изменение цвета: механохромизм, термохромизм, сольватохромизм и протохромизм, меняя окраску от желтоватой до зелёной, синей или тёмно-фиолетовой в зависимости от характера воздействия.

Согласно квантово-химическим расчетам (DFT PBE0/def2-TZVPP), все синтезированные молекулы являются конформационно неоднородными, причем заселённость конформаций должна зависеть от растворителя и кислотности среды.



Согласно расчетным данным, молекулы в разных конформациях должны сильно различаться по электронным спектрам поглощения, что обусловлено различными формами хромофора/флуорофора (фрагменты

акридина, ксантена и тиоксантена). С использованием расчётных данных описана полная картина конформационных переходов, которая позволила дать объяснение всем наблюдаемым экспериментальным данным (спектры ЯМР, УФ-спектры, хромизм, данные PCA) (Рис. 1.1).

Таким образом, получена новая группа соединений, которые способны по-разному менять свой цвет в зависимости от характера воздействия на них.

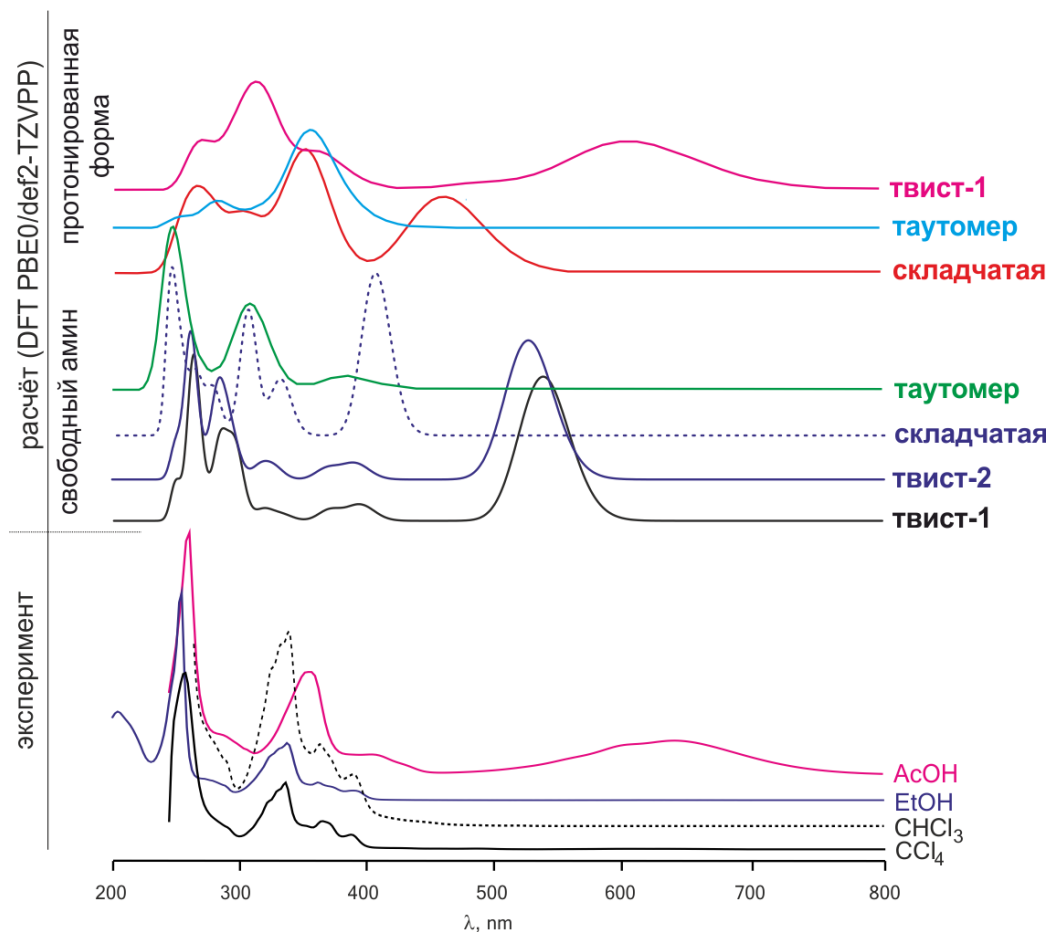
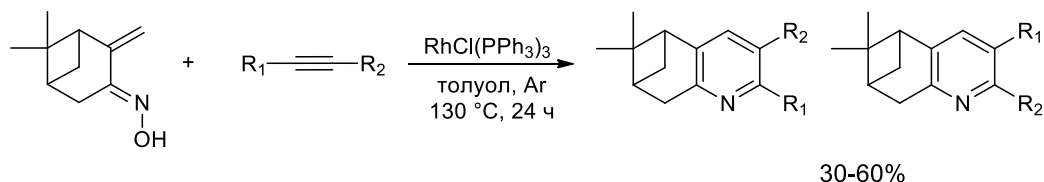


Рис. 1.1 Расчетные и экспериментальные кривые электронных спектров поглощения различных форм на примере производного акридина.

## 1.2 Конденсации оксима пинокарвона

Синтез ряда нопинан-аннелированных пиридинов из оксима пинокарвона и алкинов с использованием катализатора Уилкинсона

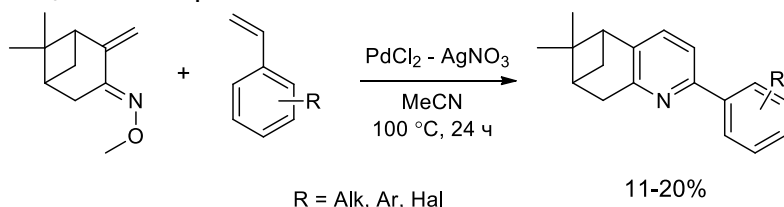
Изучена возможность использования реакции С-Н активации оксима пинокарвона с алкинами в присутствии катализатора Уилкинсона  $[RhCl(PPh_3)_3]$  и разработан общий метод синтеза пиопиридинов ряда замещенных тетрагидрохинолинов:



$R_1 R_2 = \text{H, Alk, Ar, COOR}$

Синтез ряда нопинан-аннелированных пиридинов из оксима пинокарвона и алкинов с использованием катализатора Уилкинсона

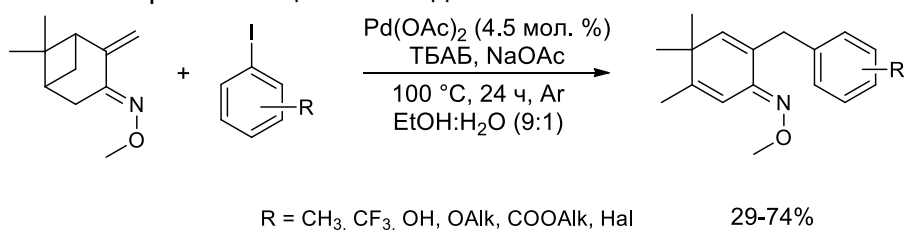
Изучена конденсация О-метилового эфира оксима пинокарвона со стиrolами в условиях катализа палладий-содержащими соединениями. Разработана новая каталитическая система на основе палладиевого катализатора ( $\text{PdCl}_2/\text{AgNO}_3/\text{MeCN}$ ) для синтеза пинопиридинов ряда замещенных тетрагидрохинолинов из оксима пинокарвона и стиrolа или замещенных стиrolов:



$R = \text{Alk, Ar, Hal}$

Изучение палладий-катализируемого кросс-сочетания оксима пинокарвона и арилиодидов

Найдена каталитическая система на основе палладиевого катализатора ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  – бромид тетрабутиламмония (ТБАБ) –  $\text{NaOAc}$ ) позволяющая проводить сочетание О-метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами по реакции Мизороки-Хека. Обнаружена необычная перегруппировка пинанового остова с образованием производных 4,4,5-триметил-2-арилметилциклогексадиена:



$R = \text{CH}_3, \text{CF}_3, \text{OH, OAlk, COOAlk, Hal}$

Предложен механизм новой необычной перегруппировки, ключевым моментом которой является внедрение палладия по связи C1-C7 пинанового фрагмента (рис. 1.2).

Предложенный механизм позволяет объяснить весь комплекс наблюдаемых явлений – от строения промежуточных частиц, фиксируемых физическими методами до образования продуктов конденсации-перегруппировки.

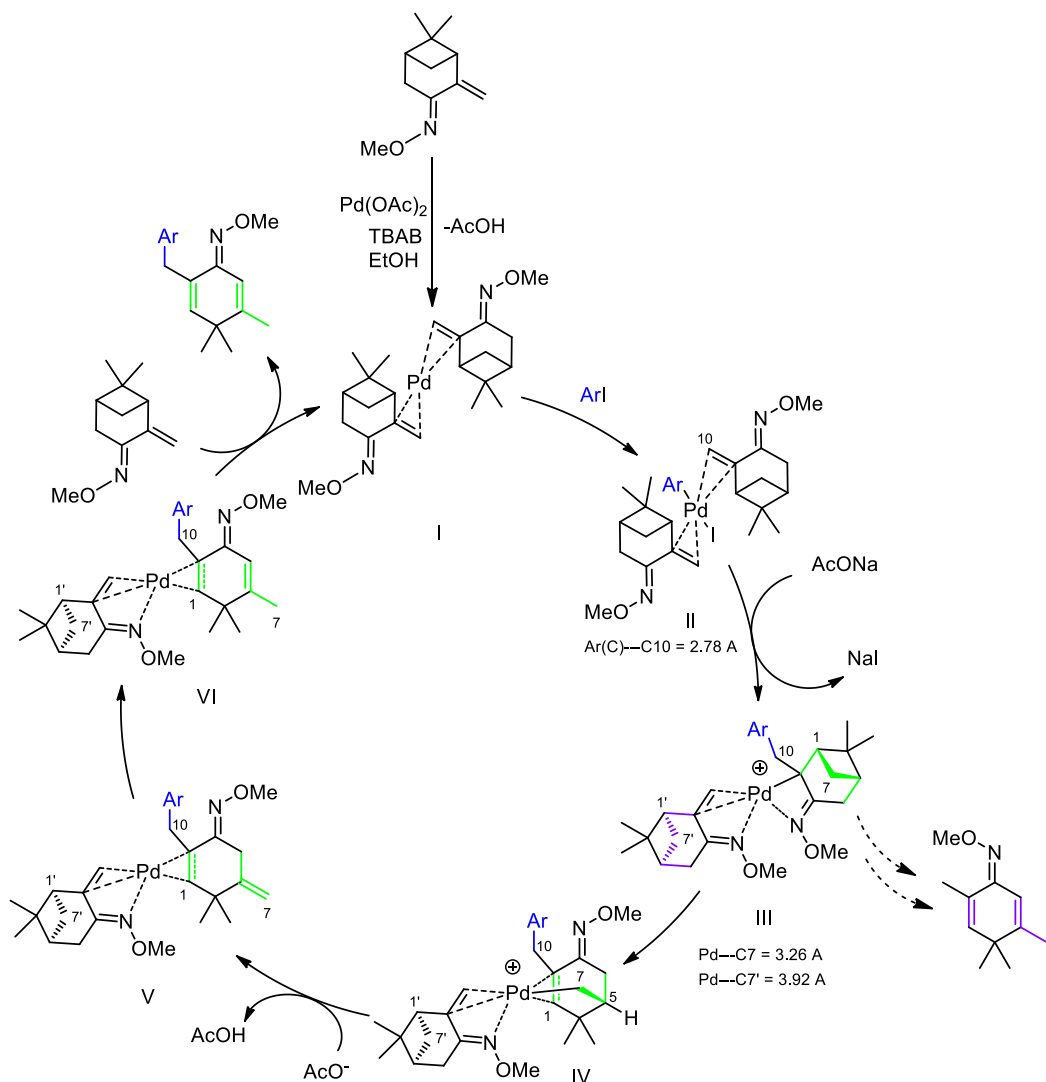
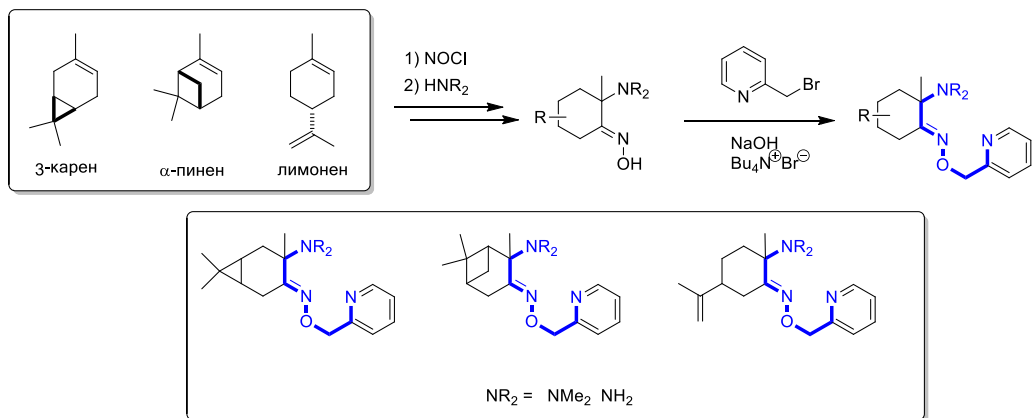


Рис. 1.2 Предполагаемый каталитический цикл превращений Pd в ходе арилирования/изомеризации метилового эфира оксима пинокарвона по данным масс-спектрометрии и квантово-химических расчётов.

### 1.3 Гибридные терпеновые молекулы – перспективные хиральные лиганды

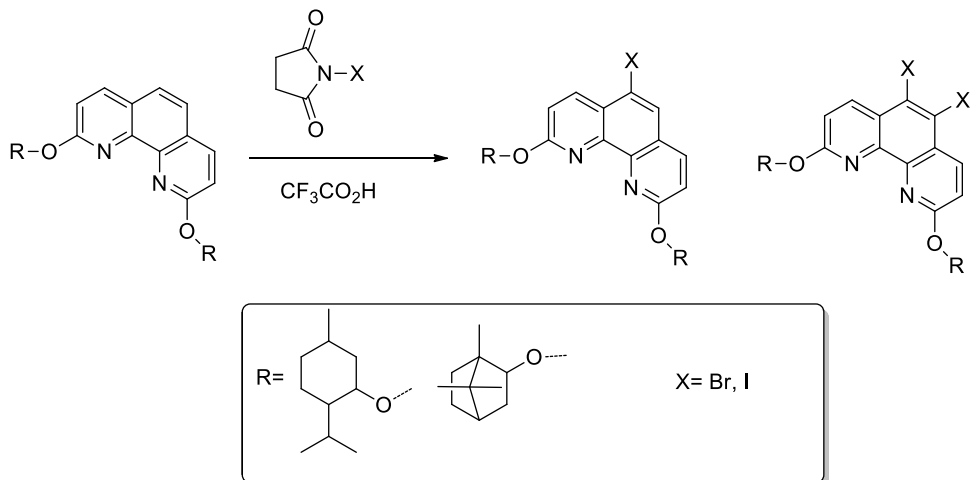
#### Пиколиловые эфиры аминоксимов

Изучены варианты синтеза хиральных тридентатных лигандов из монотерпеновых углеводородов и разработан метод синтеза пиколиловых эфиров  $\alpha$ -аминоксимов и  $\alpha$ -(N,N-диметиламино)оксимов дигидрокарбона, пинокамфона и 4-каранона:



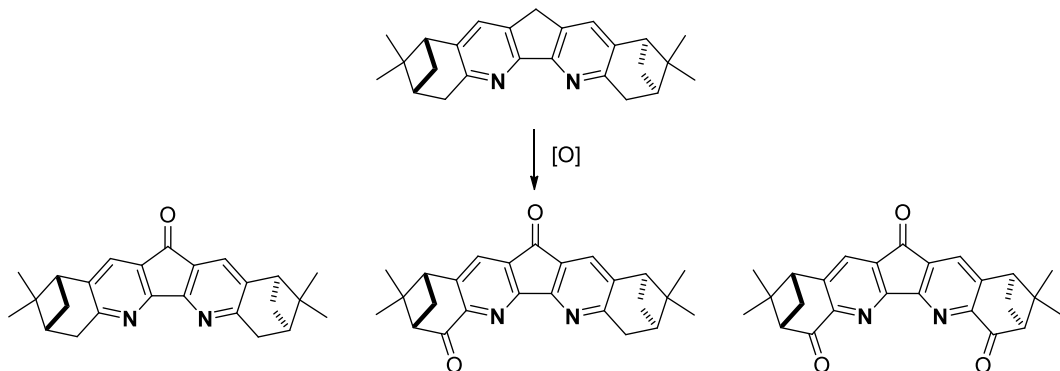
### Галогенирование терпен-фенантролиновых гибридов

Изучено галогенирование терпеновых производных фенантролина под действием *N*-галогенсукцинимидов и разработаны методы синтеза моно- и дигалогенпроизводных терпен-фенантролиновых гибридов с фрагментами борнеола и ментола:



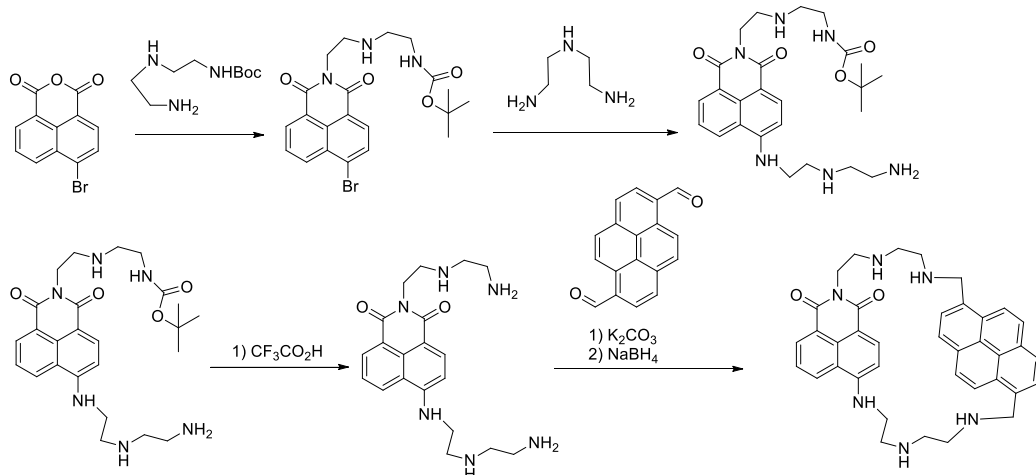
### Окисленные производные ряда дипинодиазафлуорена

Изучены варианты окисления дипинодиазафлуорена и разработаны методы синтеза, выделения и очистки окисленных производных – дипинодиазафлуоренона и соответствующих монокетон- и дикетон-производных по пинановым фрагментам:



## 1.4 Синтезы азамacroциклов

Осуществлен синтез гетероциклофана – перспективного компонента искусственных рецепторов для распознавания нуклеотидов:



(a) моно-BOC-диэтилен триамин, 70 °С, EtOH (90%); (b) диэтилен триамин, кипячение в толуоле (57%); (c)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 20 °С (99%); (d) пирен-1,6-дикальдегид,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 50 °С;  $\text{NaBH}_4$  (19%)

Синтезированный гетероциклофан демонстрирует Фёрстеровский перенос энергии (FRET) в спектрах флуоресценции при возбуждении в растворах ДМСО, которая резко уменьшается в присутствии воды. Установлено, что гетероциклофан имеет большую константу связывания с аденозинтрифосфатом (АТФ) и цитидинтрифосфатом (ЦТФ), возможная схема связывания представлена на рисунке:

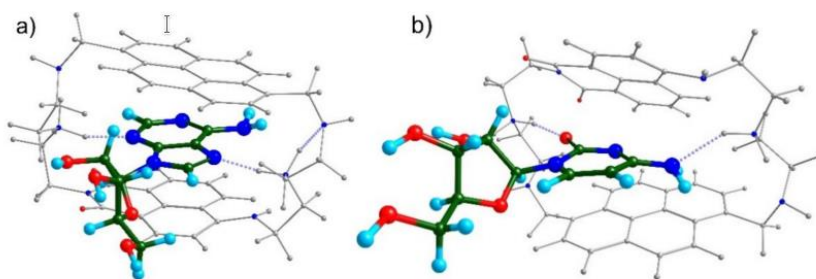
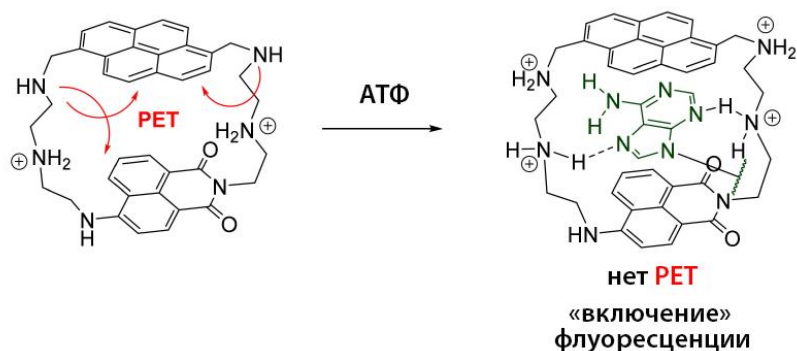
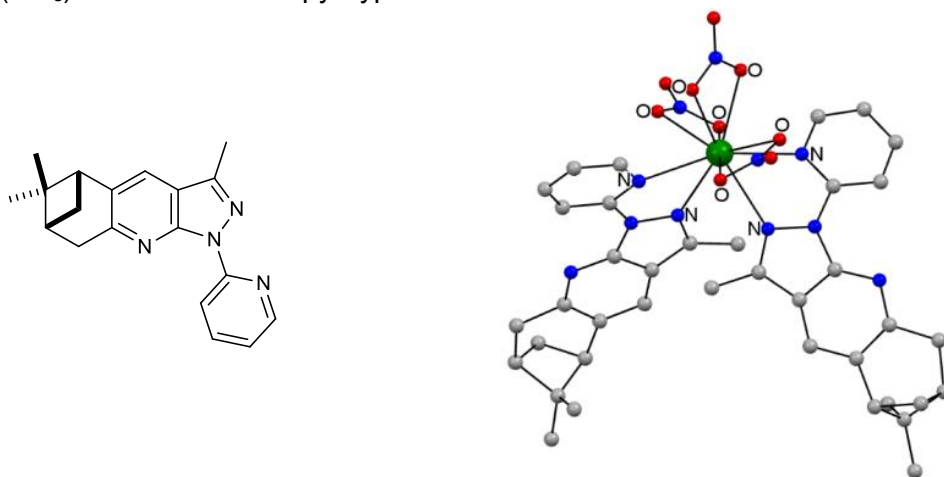


Рис. 1.3 Предлагаемый механизм «включения» флуоресценции при взаимодействии гетероциклофана с АТФ. Оптимизированные

молекулярные структуры комплексов гетероциклофан а с аденозином (а) и цитидином (б), показывающие водородные связи нуклеиновых оснований с аминными линкерами.

### 1.5 Особенности образования люминесцирующих комплексов из хиральных лигандов ряда пиразолопинопиридина

Синтезированный ранее хиральный лиганд ряда пиразоло[3,4-*b*]пиридина использовался для получения комплексов с солями лантаноидов. Удалось получить кристаллические комплексы со следующими солями:  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3$ . Для комплекса с  $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$  удалось выполнить рентгеноструктурный анализ, комплексы с  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$  и  $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3$  оказались изоструктурными:

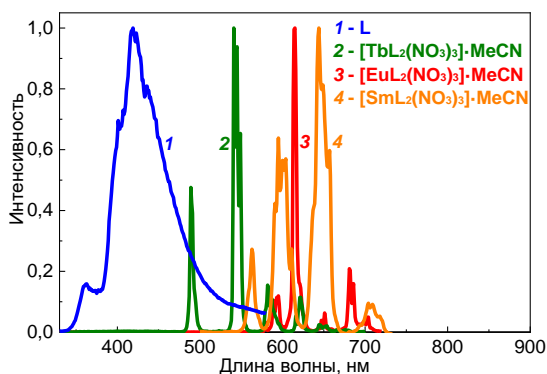


а

б

Рис. 1.4 Структура молекулы *N*-(пиридин-2-ил)-пиразолопинопиридина (а) и молекулярная структура получаемого из него комплекса состава  $[\text{LnL}_2(\text{NO}_3)_3] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  по данным РСА (б) (атомы водорода и внешнесферный ацетонитрил не показаны).

Все полученные комплексы проявляют металл-центрированную люминесценцию при комнатной температуре в растворе и в твердом состоянии:



а



б

Рис.1.5 Спектры люминесценции лиганда и его комплексов с Tb<sup>3+</sup>, Eu<sup>3+</sup>, Sm<sup>3+</sup> в растворе при возбуждении УФ светом с длиной волны 300 нм (а) и свечение кристаллов комплексов в сравнении с лигандом при облучении УФ светом с длиной волны 360 нм (б).

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

## 2.1 Блок 2. Разработка методологии фитохимического анализа...

### Анализ летучих веществ в хвойных гидролатах

Промышленное производство эфирных масел методом паро- или гидродистилляции приводит к получению побочного продукта – так называемой флорентинной воды, которая под разными названиями (гидролат, гидрозоль) поступает на рынок и позиционируется как препарат для комплексного оздоровления организма человека и как косметическое средство для ухода за кожей.

При изучении состава флорентинной воды, получающейся при пародистилляции продуктов переработки биомассы хвойных деревьев разработан алгоритм анализв гидролатов, который включает:

- очистку растворителей и вспомогательных веществ;

- экстракционная процедура без добавления вспомогательных веществ и внутреннего стандарта для получения хроматографических профилей (с контролем полноты извлечения);

- экстракционная процедура с использованием внутреннего стандарта для последующих количественных измерений (с контролем полноты извлечения);

- концентрирование экстрактов в контролируемых условиях;

- качественный анализ концентратов методом хроматомасс-спектрометрии (ГЖХ-МС);

- количественный анализ концентратов методом ГЖХ/ПВД.

С использованием такого подхода выполнен анализ широкого круга гидролатов, получаемых при пародистилляции хвойного сырья, который показал, что получаемые гидролаты представляет собой разбавленные водные растворы, которые содержат 5-20 мг/л (0,0005-0,0020%) липофильных веществ, в составе которых обнаруживаются как нативные компоненты хвойных растений (моно- и сесквитерпеновые соединения), так и продукты их гидролиза и окисления кислородом воздуха. В составе экстрактов также обнаруживаются в незначительном количестве соединения жирного ряда (гексанол-1, гептанон-2, 1-октен-3-ол, октанон-3, октанон-2), которые являются, по всей видимости, компонентами

нативного воска и/или продуктами гидролиза и окислительной деструкции восков, содержащихся в исходном сырье.

Типичный вид газохроматографического профиля показан на Рис. 2-1.

Разработанный алгоритм и методики анализа могут использоваться для стандартизации и контроля качества гидролатов, используемых в косметике и в качестве оздоровительных напитков.

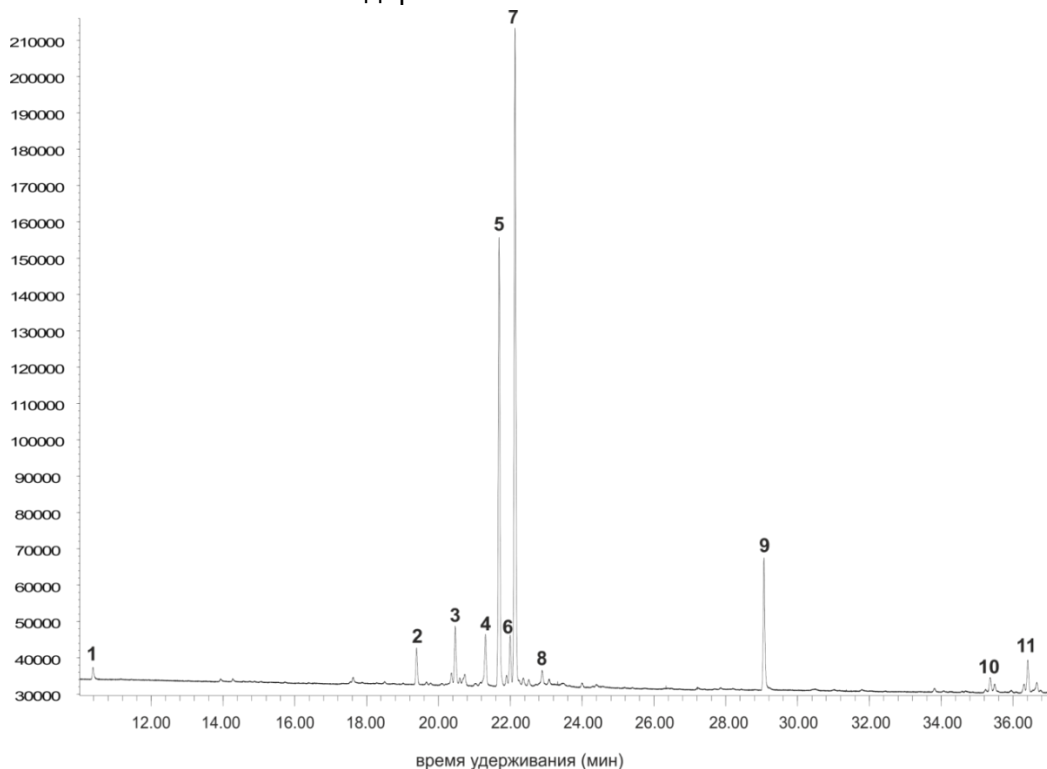


Рис. 2-1. Типичный хроматографический профиль (ГЖХ/ПВД) экстракта из флорентинной воды, образующейся при переработке биомассы сосны обукновенной (*Pinus sylvestris* L.). Цифрами обозначены пики основных компонентов экстракта: 1 – гексанол-1, 2 –  $\alpha$ -фенхол, 3 – *цис*- $\beta$ -терипинеол, 4 – борнеол, 5 – терипинен-4-ол, 6 – силветерпинеол, 7 –  $\alpha$ - терипинеол, 8 – вербенон, 9 – метилэвгенол, 10 – копаборнеол, 11 –  $\delta$ -кадинол.

### 2.2 Блок 3. Хроматографическое профилирование.

Получены эталонные хроматографические профили летучих веществ из хвойных деревьев семейства сосновых (*Pinaceae*), произрастающих в диком виде в Южной части Западной Сибири (Российская Федерация) и соседних территориях Республики Казахстан.

Показано, что выходы эфирных масел, их химический состав и соотношение энантиомеров основных компонентов зависят главным образом от географического происхождения растительного сырья (Рис. 2-2 и 2-3). Это объясняется неоднородностью естественных местообитаний и длительным существованием (и эволюцией) изолированных друг от друга популяций. Зависимости составов летучих компонентов и профилей высококипящих компонентов эфирных масел от географического происхождения растительного сырья дают достоверную информацию об изменчивости и истинном составе масел сибирских хвойных.

Сформированные профили летучих компонентов монотерпенового ряда, профили тяжелокипящих компонентов (окисленных монотерпеноидов и сесквитерпеновых соединений) а также энантиомерный состав основных компонентов предоставляют достоверную информацию об изменчивости и истинном составе масел из хвойных пород сибирской флоры и могут служить эталонными хроматографическими профилями и пригодны для решения проблем качества, подлинности и безопасности эфирных масел при их применении в официальной медицине, ароматерапии и парфюмерии

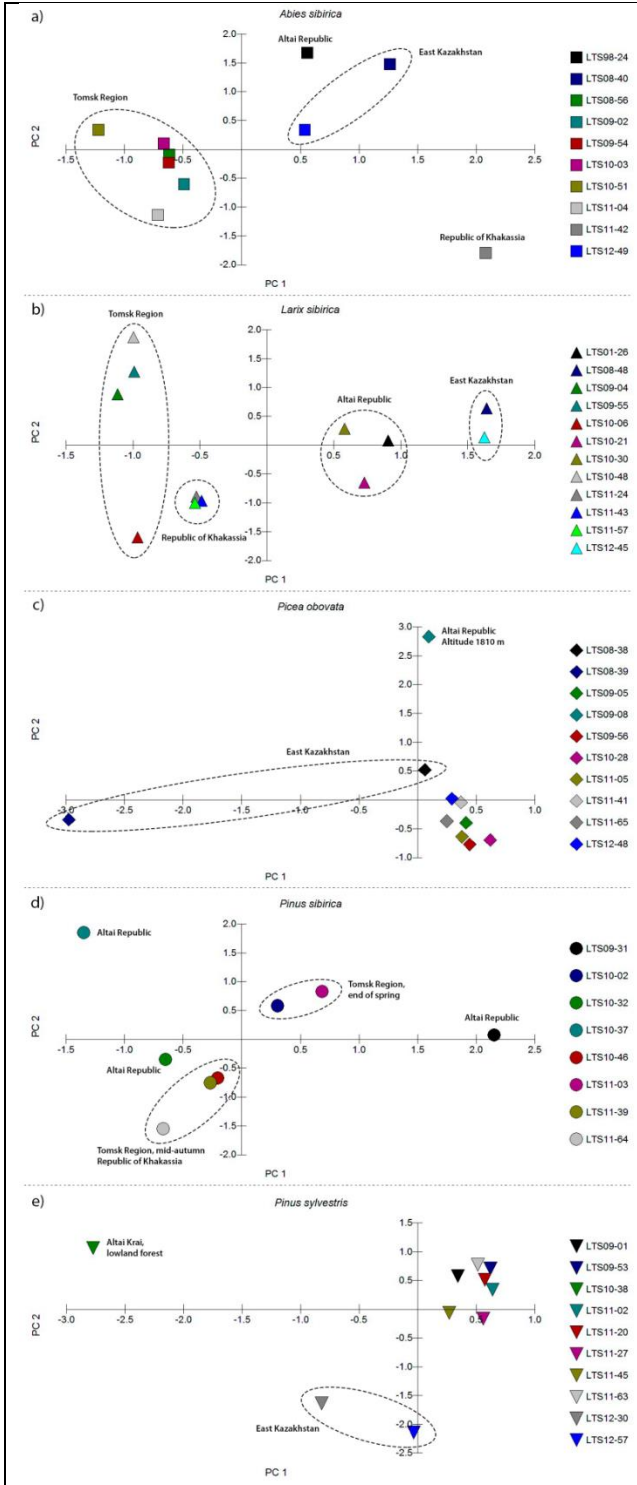


Рис. 2-2. Графики оценки основных компонентов (PCA), отображающие корреляционные группы, основанные на химическом составе эфирных масел пихты сибирской *Abies sibirica* Ledeb. (a), лиственницы сибирской *Larix sibirica* Ledeb. (b), ели сибирской *Picea obovata* Ledeb. (c), кедра сибирского *Pinus sibirica* Du Tour (d), и сосны обыкновенной *Pinus sylvestris* L. (e).

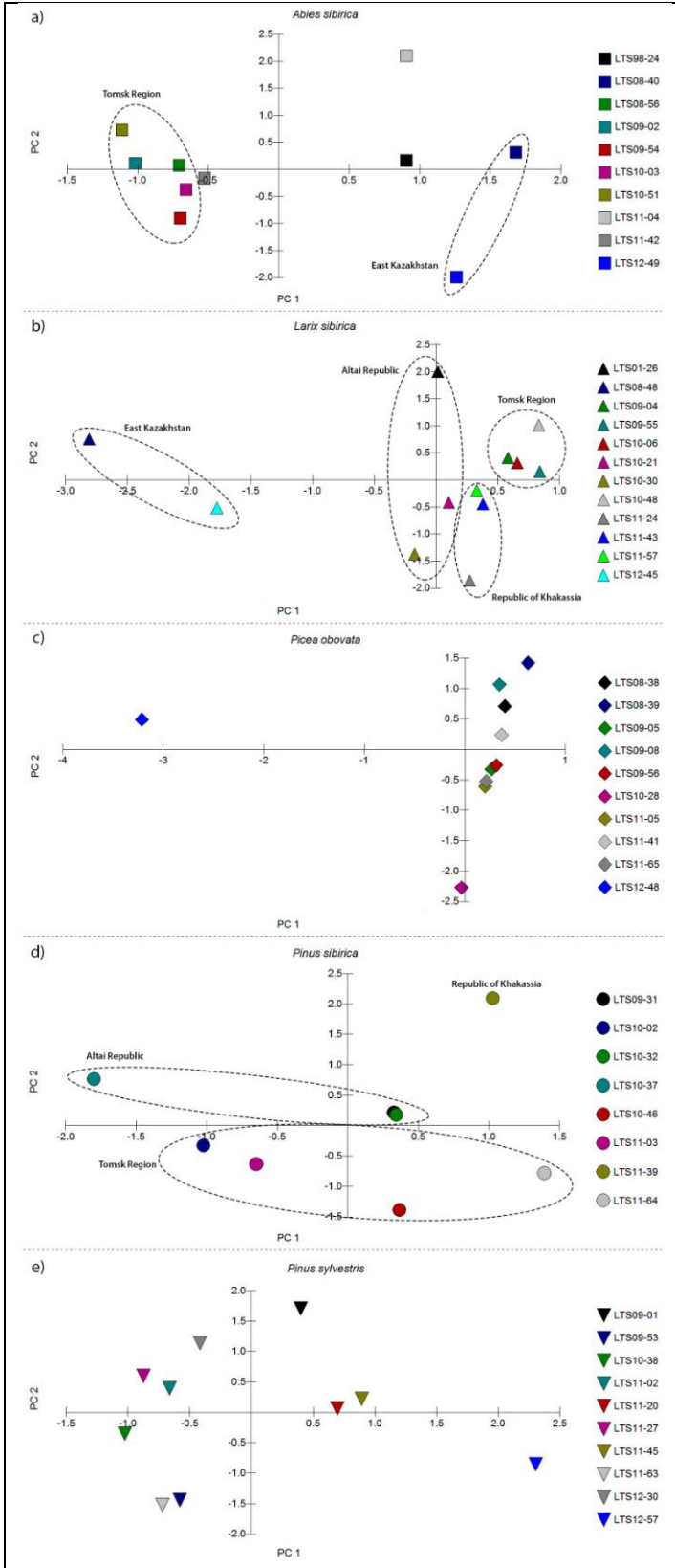


Рис. 2-3. Графики оценки основных компонентов (PCA), отображающие корреляционные группы, основанные на энантиомерном составе основных компонентов эфирных масел пихты сибирской *Abies sibirica* Ledeb. (a), лиственницы сибирской *Larix sibirica* Ledeb. (b), ели сибирской *Picea obovata* Ledeb. (c), кедра сибирского *Pinus sibirica* Du Tour (d), и сосны обыкновенной *Pinus sylvestris* L. (e).

## Лаборатория органических светочувствительных материалов

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

**Государственное задание** «Научные основы синтеза органических и гибридных соединений и создания функциональных материалов и полимеров для оптики, электроники, сенсорики»

1. Разработка методов синтеза полиметиновых донорно-акцепторных красителей, позволяющих проводить нелинейно-оптические преобразования в широком спектральном диапазоне. Исследование физико-химических свойств НЛО материалов.

Органические донорно-акцепторные (Д-А) хромофоры с большой электронной гиперполяризуемостью являются перспективными соединениями, на основе которых возможно создать электрооптические устройства для широкополосной модуляции оптического сигнала. Развитие методов синтеза нелинейно-оптических (НЛО) хромофоров с оригинальными донорными и акцепторными блоками является предметом научного поиска ряда исследовательских групп за рубежом и в России. В качестве известных донорных блоков используются производные диалкил(диарил)аминоариллов. Нами разрабатываются хромофоры, в которых в качестве оригинальной донорной части выступают производные полифторированных триарилпиразолина. Наличие полифторированных колец повышает стабильность пиразолинового цикла и дает возможность функционализации хромофоров через замещение атомов фтора различными нуклеофильными группами, в том числе бинуклеофилами. При использовании альдегидов ряда полифтортриарилпиразолинов в качестве доноров и дицианоизофорона в качестве акцептора получены красители, обладающие высокой термостабильностью и демонстрирующие нелинейно-оптические свойства при генерации второй гармоники. Одним из подходов способствующих повышению эффективности НЛО свойств материала, содержащего Д-А хромофоры является введение в качестве заместителей дендрообразных объёмных блоков. В настоящее время получены и используются в электрооптических материалах кислородсодержащие полифторированные дендроны на основе пентафторбензилокси-фрагментов, которые, в частности, улучшают растворимость красителя для успешного введения в полимерную матрицу и способствуют ориентации молекул хромофора в полимерной матрице в процессе полинга. Введение атома серы вместо кислорода в дендрообразный разделяющий фрагмент НЛО хромофора способствует увеличению его поляризуемости, что является положительным фактором для проявления нелинейно-оптических свойств хромофора в целом. Синтез ряда дендрообразных блоков с арилтильными фрагментами для последующего введения их в структуру красителя является оригинальным подходом. Разработка методов синтеза красителей с дендрообразными

арилтиильными заместителями в донорной части является актуальной задачей.

1.1 Донорно-акцепторные хромофоры на основе полифтортрифенил-4,5-дигидро-1H-пиразолов с дендроидными арилсульфанильными фрагментами

Синтезирован ряд новых донорно-акцепторных хромофоров. В качестве акцепторного блока использован дицианоизофорон, а в качестве донорных блоков – полученные ранее альдегиды на основе производных полифторированных триарилпиразолинов, замещенных бинуклеофильными реагентами (4-гидроксипиперидин, пиперазин). Наличие функциональных групп позволило модифицировать структуры хромофоров разветвленными (дендроидными) фрагментами. Найдена оптимальная последовательность стадий синтеза хромофоров. Проведена квантово-химическая оценка гиперполяризуемости синтезированных красителей методом DFT.

1.2 Нелинейно-оптические свойства полифтортрифенилпиразолин-дицианоизофороновых красителей в матрице поликарбоната

Проведено экспериментальное исследование концентрационных зависимостей, временной и температурной стабильности квадратичного отклика материалов типа «гость-хозяин» на основе поликарбоната и оригинальных полифтортрифенилпиразолин-дицианоизофороновых красителей. Показано, что модификация хромофора дендронными боковыми заместителями существенно улучшают растворимость, позволяя создавать полимерные материалы с высоким содержанием оптически активных частиц. Материалы обладают высокой временной и температурной стабильностью и демонстрируют  $d_{33}$  до 80 пм/В при концентрации хромофоров  $2,5 \cdot 10^{20} \text{ см}^{-3}$ .

2. Разработка методов синтеза компонентов фотополимерных композиций и создание фотополимерных материалов для применения в области оптической голографии и литографии. Исследование характеристик материалов.

2.1 Фотопревращения акриламидных производных пиперазинозамещенных полифторхалконов

Халконы являются одним из перспективных классов органических соединений, обладающих маскирующими свойствами. Полимеры на основе халконов обладают светочувствительностью в области 300-365 нм, хорошей растворимостью в органических растворителях, склонностью к образованию пленок, хорошей устойчивостью к растворителям в сшитой форме и термостабильностью. Они способны образовывать жесткие сшитые структуры при УФ-облучении по реакции  $[2\pi + 2\pi]$  циклоприсоединения двойной углерод-углеродной связи при  $\alpha,\beta$ -ненасыщенном карбонильном центре.

Синтезированные полифторированные халконы (далее ПФХ) потенциально обладают возможностью образовывать пространственно

разветвленные полимерные фотосшивки по двум схемам: за счет димеризации двойных С=С связей в халконовом фрагменте, а также за счет свободно-радикальной полимеризации концевых акриламидных групп. В структуру халконов были введены атомы фтора вместо атомов водорода, что также может способствовать, с одной стороны, увеличению растворимости мономерной формы халкона в органических растворителях, с другой стороны – повышению стойкости фотоциклизованной формы к растворителям и термическим обработкам. В связи с перспективой применения полифторированных халконов в качестве фоторезистов возникает интерес к их фотохимическим свойствам.

Исходя из экспериментальных данных по записи микроструктур можно предполагать, что маскирующие свойства УФ облученных полифторированных халконов зависят от природы образующихся при облучении продуктов. Однако выявление влияния положения заместителя на продукты фотохимического превращения производных полифторхалконов и взаимосвязи с их маскирующими свойствами не проведено.

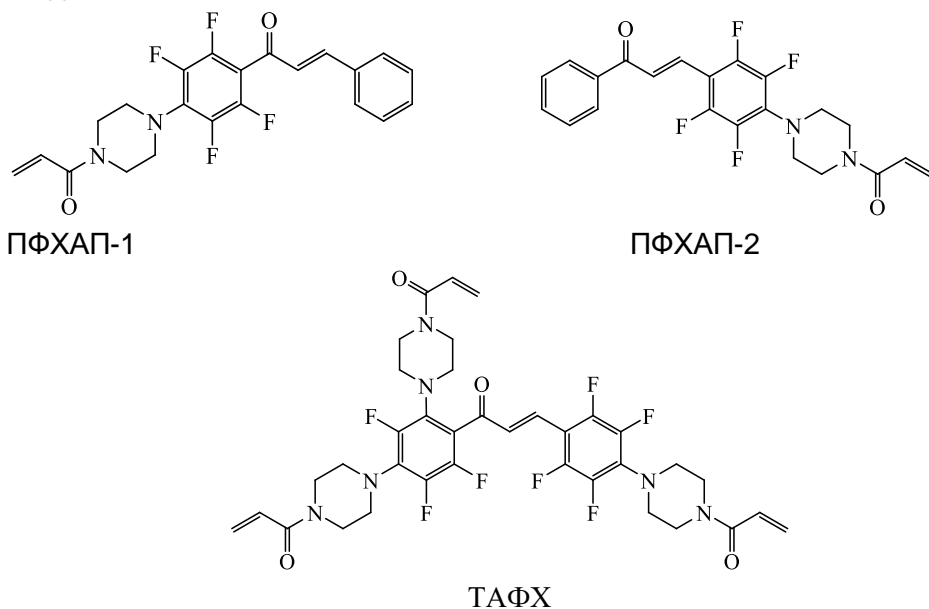


Рис.1. Структурные формулы производных полифторхалконов:

Исследованы фотопревращения акриламидных производных полифторхалконов методами спектроскопии. Показано, что в пленках акриламидозамещенных полифторхалконов происходят фотохимические реакции двух видов: свободно-радикальная полимеризация акрильных фрагментов и циклодимеризация двойной углерод-углеродной связи в халконе. Показано, что в полифторхалконах ПФХАП-1, ПФХАП-2 *транс-цис*-изомеризация халконового звена с последующим образованием димеров. Наряду с этим, в ПФХАП-2 происходит конкурентная реакция внутримолекулярной фотоциклизации путем дегидрофторирования. На основании масс-спектров MALDI TOF были предложены структурные

формулы возможных димерных и олигомерных фрагментов полифторхалконов, образующихся в пленках. На основании спектральных данных показано, что по эффективности образования фотосшитых пленок исследуемые полифторхалконы можно расположить в следующем порядке: ТАФХ >> ПФХАП-1 >> ПФХАП-2.

2.2 Голографический фотополимерный материал с большой модуляцией показателя преломления

В настоящее время голографические фотополимерные материалы (ГФПМ) нашли практическое применение в изобразительной и защитной голографии, оптической памяти, дисплеях, сенсорах [*Polymers. 2019. Vol 11. P. 2020*].

Существуют коммерческие варианты ГФПМ [*Polymers 2017. 9.№ 10. P. 472–494*], вместе с тем продолжают исследования и разработки новых оригинальных материалов [*ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017. Vol 10. P.1217–1224*].

Толщина регистрирующего слоя и амплитуда модуляции показателя преломления ГФПМ являются параметрами, которые варьируются в зависимости от конкретных приложений. Например, в 3D голографической памяти необходимы материалы с толщиной до 1 мм и более с большим динамическим диапазоном фотоиндуцированного изменения показателя преломления [*Opt. Lett. 1998. Vol 23. № 21. P. 1710–1712*]. В голографических дисплеях, устройствах дополненной реальности, коллиматорных прицелах [*Патент № 5483362 US. Compact holographic sight, — Оубл. 1996.*], концентраторах и трекерах солнечного излучения [*J. Materials Express 2016. Vol. 6. № 1. P. 252-263*] востребованы ГФПМ с толщиной  $\approx 10$  мкм и амплитудой модуляции показателя преломления  $\approx 0.03$  для достижения широких контуров угловой и спектральной селективности одновременно с высокой дифракционной эффективностью (ДЭ) голограмм. Важное значение имеют отсутствие рассеяния и поглощения света из-за неоднородностей ГФПМ и остаточных следов красителей, малая степень усадки толщины голограммы в результате процессов записи и постобработки [*Applied Optics. 2010. Vol. 49. №5. P. 858–870*].

Таким образом, создание тонкослойных голографических фотополимерных слоев толщиной менее 10 мкм с большой модуляцией показателя преломления и исследование характеристик записи в них объёмных отражательных голограмм является актуальной задачей.

Получены образцы голографического фотополимерного материала, обеспечивающего модуляцию показателя преломления  $\Delta n \approx 0.04$  и дифракционную эффективность объёмных отражательных голограмм  $\approx 74$  % при толщине регистрирующего слоя 6 мкм. Установлено, что полученные голограммы имеют высокую прозрачность во всём видимом диапазоне, малую усадку и хорошую однородность пространственной

структуры решетки, об этом свидетельствует чёткая картина боковых лепестков контура спектрального отклика.

3. Исследования в области электрохимической и химической модификации нанопористой поверхности анодированного алюминия.

Флип-флоп эффект на пленках анодированного оксида алюминия

Интерференционное окрашивание алюминия происходит при электрохимическом осаждении металла в поры анодированного оксида алюминия АОА определенной толщины. Появление интерференционной окраски при отражении света от тонких слоев металлов на АОА проявляется вне области плазмонного резонанса наночастиц и характерно не только для благородных металлов, но и для металлов, вообще не имеющих плазмонного резонанса в видимой области, Ni/Co в нашем случае.

Формирование различного цвета изображения или элемента при изменении углового поля зрения называется Флип-Флоп эффектом. Флип-Флоп эффект в металлизированных пленках имеет важное значение для создания оптических защитных от подделки и фальсификаций элементов с необычными цветовыми эффектами. Например, для получения Флип-Флоп эффекта специально создаются одномерные и двумерные плазмонные дифракционные решетки как защитные элементы, встраиваемые в дизайн защитной марки.

При исследовании интерференционного окрашивания в образцах АОА, анодированных в определенных условиях при последующем электрохимическом осаждении неблагородных металлов Ni/Co, нами обнаружен визуальный Флип-Флоп эффект, т.е. зависимость цвета слоя от угла наблюдения. Пластины алюминия меняли цвет от пурпурного до зеленого в зависимости от угла падения света. Актуальным является выявление условий процесса анодирования алюминия и характеристик анодного слоя, влияющих на возникновение Флип-Флоп эффекта в АОА.

Обнаружен Флип-Флоп эффект при анодировании оксида алюминия и последующем электрохимическом осаждении частиц Co/Ni. Измерены угловые зависимости спектров отражения металлизированных пленок анодированного оксида алюминия. Используя условия интерференции света в тонкой пленке, по снятым спектрам интерференционного отражения рассчитаны значения эффективного показателя преломления и толщины пленок от времени анодирования. На основе спектральных сдвигов и значений спектральных изменений в цветовых координатах системы  $CIE L^*a^*b^*$  проведена количественная оценка Флип-Флоп эффекта. Показано, что эффективность Флип-Флоп эффекта зависит от природы кислоты (серной, фосфорной, хромовой) раствора анодирования. Показано, что наибольший Флип-Флоп эффект достигается при двойном анодировании в хромовой и фосфорной кислотах.

## Лаборатория органической электроники

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

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

*Исследование производных 2-((9H-флуорен-9-илиден)метил)пиридина, как перспективных материалов с агрегационно-индуцируемой и механо-зависимой люминесценцией.*

Материалы с агрегационно-индуцируемой люминесценцией (AIE), находят свое применение в органической оптоэлектронике, био-визуализации и сенсорах. В данной работе изучен эффект введения алкильных заместителей в AIE-активный бис(4-((9H-флуорен-9-илиден)метил)фенил)тиофен и установлено их влияние на молекулярную и кристаллическую структуру, кристаллизацию и оптические свойства материалов. Синтезированы этил-замещенный (C2-BFMPT) и октил-замещенный (C8-BFMPT) производные 2,5-бис(4-((2,7-диалкил-9H-флуорен-9-илиден)метил)фенил)тиофена. Установлено, что введение алкильных групп ослабляет межмолекулярные взаимодействия, снижает качество кристаллов, температуру плавления, плотность и повышает растворимость соединений. Было продемонстрировано, что октилсодержащее производное дает две кристаллические формы, полученные с помощью нативной (форма I) и аддитивной (форма II) кристаллизации. Показано, что кристаллизация методом добавок повышает качество кристаллов. C-H $\cdots$  $\pi$ -взаимодействия и разупорядоченность были обнаружены для обоих производных. В кристаллах C8-BFMPT (форма II) только половина молекул была хорошо локализована из-за множественных межмолекулярных взаимодействий C-H $\cdots$  $\pi$ , тогда как другая половина продемонстрировала высокую разупорядоченность. Показан эффект агрегационно-индуцируемой люминесценции с пренебрежимо малым квантовым выходом (QY) фотолюминесценции (PL) в растворе и PL QY, равным 5% для кристаллов C2-BFMPT и 2% для кристаллов C8-BFMPT (форма II). Установлено, что охлаждение формы II C8-BFMPT до температуры жидкого азота приводит к 10-кратному увеличению квантового выхода фотолюминесценции. Таким образом, показано, что введение алкильных заместителей и кристаллизация методом добавок являются мощными инструментами для управления кристаллической упаковкой, морфологией, полиморфизмом и оптическими характеристиками AIE-материалов.

Исследованы оптические свойства фтор-содержащих фуран-фениленовых со-олигомеров в мелко-кристаллических агрегатах и твердых растворах в полимерной матрице полиметилметакрилата. Установлено, что в твердых растворах фтор-содержащие производные FP5 демонстрируют спектры поглощения с небольшими сдвигами в синюю область и имеют аналогичную форму по сравнению с таковыми в жидких

растворах. Сглаживание тонкой структуры спектров поглощения фторированных со-олигомеров (F5-FPF5 и F5-FP5) в твердом растворе также связано с их меньшей жесткостью и возможностью внутримолекулярных движений в свободном объеме полимерной матрицы. Чтобы изучить влияние агрегации на оптические свойства фтор-содержащих фуран-фениленов, были записаны спектры поглощения и фотолюминесценции (ФЛ) в бинарных смесях THF:H<sub>2</sub>O. Поскольку FP5 практически нерастворимы в воде, ступенчатое увеличение содержания воды в смесях приводило к образованию суспензий. Установлено, что для всех производных за исключением F5-FP5 оптические свойства агрегатов фтор-содержащих фуран-фениленов соответствуют H-агрегации, в то время как для F5-FP5 наблюдается поведение характерное для J-агрегатов, что согласуется с данными рентгеноструктурного анализа, квантовохимических расчетов и время-разрешенной флуоресценции. ФЛ исследуемых агрегатов продемонстрировала тушение при увеличении содержания воды, что отнесено к захвату экситонов на границах зерен агрегатов и дефектов.

Исследованы электрохимические свойства производных антрахинона. Соединения имеют необратимые волны электрохимического окисления и обратимые волны восстановления. Введение двух циано-групп увеличивает потенциал восстановления примерно на 0,3 эВ. Таким образом, энергии ВЗМО соединений снижаются незначительно (0,09 эВ), а уменьшение энергий НСМО более значительно (примерно на 0,3 эВ). Обратимое электрохимическое восстановление и низколежащий НСМО являются важными предпосылками для возможных применений исследуемых производных в качестве акцепторов электронов. Показано, что введение этинилтиофеновых мостиков между каркасами антрахинона и природа ареновых линкеров оказывают незначительное влияние на уровни энергии ВЗМО и НСМО и энергетический зазор.

Методом тонкопленочной циклической вольтамперометрии исследованы свойства производных тетратиеноацена (ТТА). Обнаружено два квазиобратимых пика окисления для обоих производных, тогда как процессы восстановления были недоступны в пределах окна электрохимической стабильности используемого растворителя. Показано, что производные с фенил-содержащим остовом обладают несколько более низкими потенциалами полуволны для обоих событий окисления по сравнению с тиофеновым производным. Оценены уровни энергии граничных орбиталей исследуемых систем.

Исследованы электрохимические свойства производных моно-, ди- и три-радикалов на основе вердазильного (Vrd) и нитронилнитроксильного фрагментов (NN). Установлено, что электрохимическое восстановление фрагмента Vrd в моно-, ди- и трирадикале проявляется в виде одноэлектронных обратимых волн восстановления с потенциалами полуволны ~ -0,90 В (относительно ферроценовой пары). Показано, что

процессы окисления, связанные с частью Vrd, характеризуются обратимыми волнами с аналогичными потенциалами полуволны: +0,52В для I-Vrd-I и приблизительно +0,40В для I-Vrd-NN и NN-Vrd-NN. Следующий набор окислительно восстановительных волн (примерно –1,46 и +0,60 В) связан с восстановлением и окислением нитронилнитроксильных фрагментов. Следует отметить, что окислительно-восстановительные процессы нитронилнитроксильного фрагмента обратимы только в бирадикале I-Vrd-NN и становятся квазиобратимыми в трирадикале NN-Vrd-NN.

**Грант РФ 20-73-10090** «Со-кристаллизация как эффективный инструмент контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников»

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

Исследовано влияние селективного введения фторных заместителей на структуру и свойства фуран-фениленовых со-олигомеров. Получены и исследованы фуран-фенилены с фторными заместителями в фениленовых фрагментах. Обнаружено, что введение фторных заместителей в центральные фениленовые фрагменты ослабляет межмолекулярные взаимодействия, а в концевые фенильные – усиливает межмолекулярные взаимодействия. Установлено, что уровни, граничных орбиталей понижаются при введении фторов, при этом положение заместителей играет ключевую роль: во-первых, введение 4 фторов центральное фениленовое кольцо 2,2'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис(5-фенилфурана) (FPF5) также эффективно, как и введение 10 заместителей в концевые фрагменты для 2,2'-(1,4-фенилен)бис[5-(пентафторфенил)фурана] (F5-FP5), и во-вторых, перфторирование терминальных фенильных групп увеличивает, как электрохимический, так и оптический зазор, что связано с внутримолекулярным отталкиванием и депланаризацией. Найдено, что фторирование центрального фениленового кольца, и введение двух атомов фтора в положения 3,5 в терминальных фенилах является наиболее эффективной стратегией дизайна благодаря балансу между понижением энергии граничных орбиталей и сохранением ширины запрещенной зоны, планарности и молекулярной жесткости. Показано, что введение фторных заместителей в со-олигомеры приводит к изменению упаковки с паркетной на π-π стеклинг. Выявлены типы агрегации при селективном введении атомов фтора в фуран-фенилены. Исследованы оптические свойства фторированных фуран-фениленовых со-олигомеров, как в растворах, так и в форме монокристаллов. Установлено, что 1) увеличение количества фторных заместителей приводит к гипсохромному сдвигу спектров поглощения и фотолюминесценции и 2) перфторирование терминальных фенильных групп приводит к «сглаживанию» тонкой структуры спектров поглощения, что связано с уменьшением жесткости и депланаризации молекул из-за

внутримолекулярных отталкиваний атомов кислорода и фтора. Измерены квантовые выходы фотolumинесценции для фтор-содержащих фуран-фениленов в растворе, которые составили порядка 80%, что ниже, чем для незамещенного 1,4-бис(5-фенилтиофен-2-ил)бензола (FP5) из-за снижения торсионной жесткости. Выявлено наличие люминесцирующих само-допантов в исследуемых образцах. Установлено, что квантовые выходы фотolumинесценции исследуемых монокристаллов находятся на уровне 47-60%, что соответствует таковым для незамещенного FP5. Показано, что введение фторных заместителей и переход от паркетной упаковки к т-т стекингу не приводят к тушению фотolumинесценции и фторированные фуран-фенилены являются ярко-люминесцирующими полупроводниками. Исследована фотодеградация в растворе для фуран-фениленов. Показано, что введение фторных заместителей – хороший инструмент для увеличения фотостабильности фуран-фениленов.

С помощью методов квантовохимических расчетов рассчитаны поверхности потенциальной энергии для всех исследуемых систем, выявлены ключевые внутри- и межмолекулярные взаимодействия. Показано, что соединения с атомом фтора, находящимся в орто-положении фенила (по отношению к фурановому фрагменту) обладают меньшими торсионными барьерами по сравнению с нефторированным FP5. Найдено, что 2,2'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис[5-(пентафторфенил)фуран] (F5-FPF5) является наиболее конформационно-подвижным среди всех фторированных производных FP5, что коррелирует со сглаживанием тонкой структуры в его спектре поглощения. Показано, что селективное фторирование производных FP5 является значительно более предпочтительным из-за сохранения молекулярной жесткости. Смоделирован транспорт зарядов в кристаллах фтор-содержащих фуран-фениленов вдоль главной грани кристаллов. Установлено, что F5-FPF5 обладает ориентацией внутри т-т стекингных димеров, которая является наилучшей с точки зрения электронной корреляции, благодаря чему для данного материала ожидается наивысшая подвижность зарядов. Кроме того, обнаружено, что 2,2'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис[5-(3,5-дифторфенил)фуран] (F2-FPF5) обладает также перекрытием в направлении оси *b* кристалла, что обеспечивает наименьшую анизотропию подвижности (соотношение между наивысшей и наименьшей подвижностью зарядов в диаграмме угловой зависимости), в то время как средние значения подвижности лишь незначительно ниже, чем у F5-FPF5. Таким образом, показано, что F2-FPF5 и F5-FPF5 являются наиболее перспективными производными для использования в устройствах органической электроники. Для всех исследуемых материалов изготовлены и исследованы органические полевые транзисторы в геометрии с верхним затвором и верхними электродами. Устройства на основе монокристаллов FPF5 и 2,2'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис[5-(4-фторфенил)фурана] (F1-FPF5) проявили подвижность *p*-типа 0.06 и 0.03

см<sup>2</sup>/Вс, соответственно. При этом пороговые напряжения были около –35 В и –55 В, соответственно, что существенно выше, чем таковые для незамещенного со-олигомера. Показано, что при увеличении количества фторных заместителей происходит ухудшение дырочного транспорта для исследуемых монокристаллов, что отражается в незначительном искривлении выходных вольтамперных характеристик в области небольших напряжений. Таким образом, целенаправленное введение фторных заместителей является мощным инструментом для дизайна высоко-эффективных органических светоизлучающих полупроводников.

**Проект «Умник» «Разработка технологии легирования высокоупорядоченных органических полупроводниковых материалов для достижения оптимального сочетания светоизлучающих и полупроводниковых характеристик»**

Руководитель проекта: Куимов Анатолий Дмитриевич.

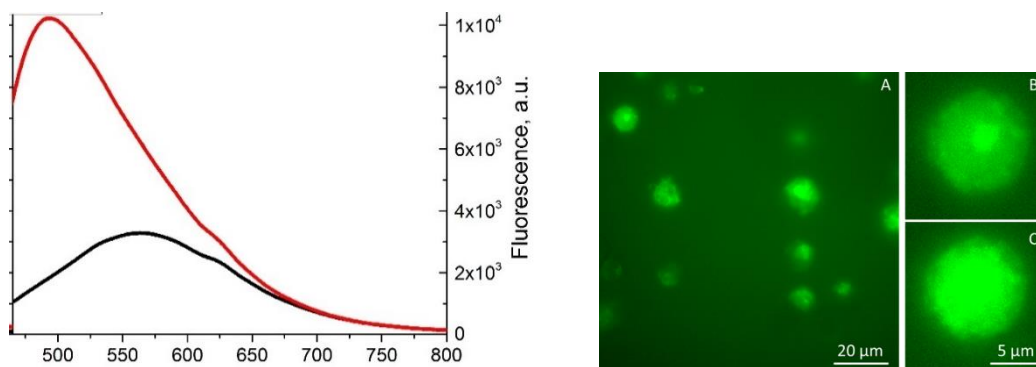
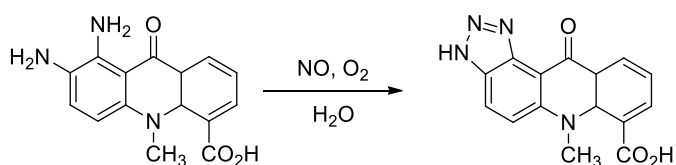
Исследованы процессы допирования органических сопряженных материалов с максимумами спектра поглощения не превышающими 580нм и максимумами спектра излучения в интервале от 420нм до 700нм. Отработан метод отчистки исследуемых соединений. Разработана методика получения легированных высоко-излучающих материалов. Исследованы оптические свойства, как исходных, так и легированные материалы. Обнаружено изменение оптических характеристик при введении малых количество допантов. Выбраны наиболее перспективные и эффективные модели для отработки технологии легирования высокоупорядоченных органических полупроводников.

## Лаборатория фотоактивируемых процессов

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

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

В ходе работы над проектом были подготовлены 2 обзорных работы по темам электрофильного фторирования гетероциклических соединений и по карбокатионному катализу превращений органических веществ. Было изучено циклоприсоединение гетероциклических N-иминов с гетероциклическими нитрилами, как способ получения пиридил-замещенных 1,2,4-триазоло[1,5-a]азинов. Также были получены производные 9H-акридона, содержащие карбоксильную группу и 1,2-фенилендиаминовый фрагмент, как перспективные флуоресцентные сенсоры на оксид азота (II). Изучено содействие ионных жидкостей при механохимическом фторировании ароматических соединений. Получены производные BODIPY содержащие 4-(2-гидроксипроп-2-ил)фенильный фрагмент в мезо-положении- перспективную фотолabile группу, работающую в видимой области спектра.



**Рис.1.** Изменение спектра флуоресценции ловушки при реакции с NO. Флуоресценция ловушки в живых клетках Jurkat (A); Локализация ловушки в единичной клетке (B); Увеличение флуоресценции клетки при добавлении NO.

M. Panfilov, D. Chernova, I. Khalfina, A. Moskalensky, A. Vorob'ev  
Design and Synthesis of New Acridone-Based Nitric Oxide Fluorescent Probe  
Molecules 2021, 26(14), 4340 doi:10.3390/molecules26144340

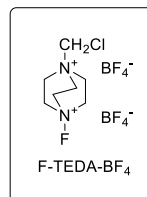
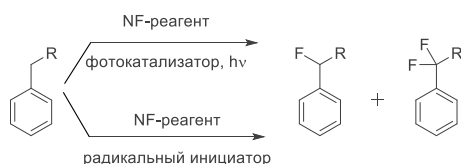
# Группа перспективных технологий и материалов Инжинирингового центра

Руководитель группы – Заикин Павел Анатольевич

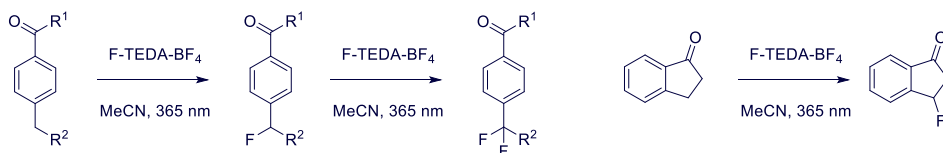
**Государственное задание** «Фотокатализируемые и фотоактивируемые превращения органических веществ»

Фторорганические соединения играют значительную роль в разработке новых материалов, перспективных лекарственных препаратов, пестицидов. Актуальной задачей является разработка новых эффективных методов синтеза данного класса соединений. Перспективным направлением является каталитическое радикальное бензильное фторирование, позволяющее в одну стадию создать фрагмент Csp<sup>3</sup>-F, представляющий интерес для дизайна новых и модификации известных активных фармакологических агентов. Ранее такие процессы проводили в присутствии органических или металлокомплексных фотокатализаторов, а также радикальных инициаторов. Мы продемонстрировали возможность фотокаталитического фторирования диарил и арил-алкил кетонов, содержащих бензильные C-H-связи, реагентом F-TEDA-BF<sub>4</sub> в отсутствие специально добавленного катализатора. Показано, что варьирование соотношения реагентов позволяет селективно получить бензильные монофторпроизводные. Исследованы кинетические особенности фотокаталитического фторирования и влияние условий протекания реакции на выходы моно- и дифторированных продуктов.

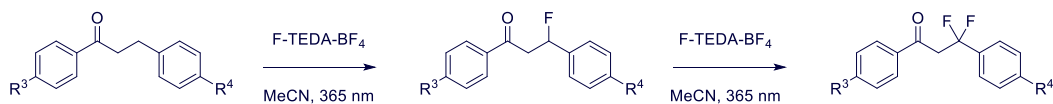
## Ранние работы



## Наши результаты



R<sup>1</sup> = Me, Ph, p-Tol;  
R<sup>2</sup> = H, Me

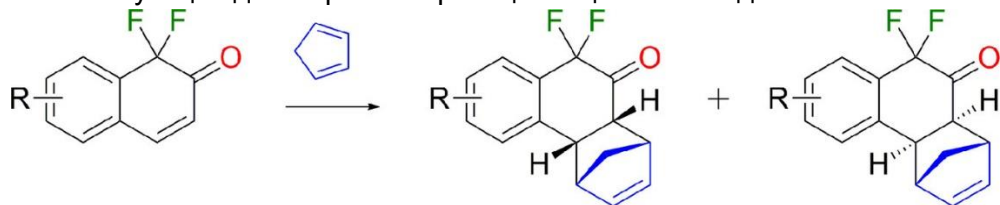


R<sup>3</sup> = H, OMe  
R<sup>4</sup> = H, OMe

**Грант РФФИ 13-33-60101** «Изучение полициклических ароматических соединений, полученных по реакции Дильса-Альдера фторированных нафталинонов, хинолинонов и антраценонов»

Руководитель проекта: к.х.н. Дян Ок Тон (через НГУ)

1,1-дифторнафталин-2-(1*H*)-оны являются многообещающими фторсодержащими строительными блоками из-за возможности многоцентровой функционализации. Реакция Дильса-Альдера в свою очередь является мощным методом построения сложных насыщенных трехмерных структур и полиароматических соединений. Нафталиноны являются хорошими модельными соединениями для установления влияния структуры на скорость и селективность реакции Дильса-Альдера ввиду своей доступности по реакции электрофильной фтордеароматизации замещенных нафталин-2-олов. Умеренная реакционная способность и высокая диастереоселективность реакции циклоприсоединения 1,1-дифторнафталин-2-(1*H*)-онов позволяют исследовать эффекты заместителей. В данной работе мы определили константы скорости реакции циклоприсоединения для сравнения реакционной способности исследуемых диенофилов. Мы экспериментально исследовали влияние заместителей на скорость и селективность [4 + 2]-циклоприсоединения. Для обоснования полученных результатов и прогнозирования влияния заместителей на реакционную способность диенофилов были использованы квантово-химические расчёты. Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал связь между константами заместителя и реакционной способностью соответствующих диенофилов в реакции с циклопентадиеном.



R = H, 5-NHAc, 6-*t*-Bu, 6-Br,  
6-CN, 6-CO<sub>2</sub>H, 6-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>  
7-Br, 7-OMe, 8-NHAc

11 - 46 %  $\rho = 0.97$   
86:14 - 92:8 *d.r.*

**Грант РФФИ 20-03-00700** «Электрофильное и окислительное фторирование ароматических соединений в отсутствие растворителя»

Руководитель проекта: Заикин Павел Анатольевич

Исследовано фторирование ароматических соединений, содержащих гетероциклические и ациклические орто-направляющие группы (Рис. 1), в присутствии каталитических количеств соединений палладия в отсутствие растворителя. Исследовано влияние структуры фторирующего реагента, палладиевого катализатора, добавок, метода механохимической активации на селективность и выход продуктов фторирования

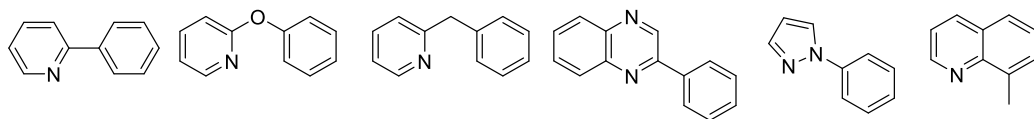


Рис. 1. Структуры ароматических субстратов, содержащих орто-направляющие группы.

Исследовано фторирование 8-ароиламинохинолинов в присутствии фторида, ацетата и трифлата меди, а также ацетата никеля. На примере 8-ароиламинохинолинов показана принципиальная возможность проведения фторирования в орто-положение арильного фрагмента в присутствии соединений меди (II). Однако эффективность фторирования оказалась низкой, по-видимому, вследствие конкурирующего переноса электрофильного атома фтора на хинолиновый атом азота. Фторирование же указанных субстратов в присутствии соединений никеля приводит к образованию смеси продуктов с низким общим выходом. По-видимому, скорость комплексообразования и фторирования в отсутствие растворителя оказывается недостаточной для обеспечения высоких выходов продуктов.

Метод орто-селективного фторирования, основанный на кооперативном катализе солями палладия и серебра с использованием N-ацилпирролидиновой направляющей группы, позволил получить селективно фторированное производное нестероидного противовоспалительного препарата ибупрофен с выходом 30%.

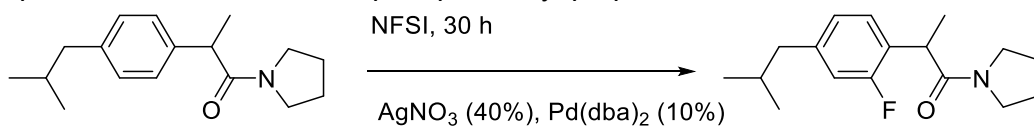


Рис. 2. Фторирование производного ибупрофена

Показана возможность фторирования соединениями гипервалентного йода 4-замещенные фенолов. Скрининг условий реакции был проведен на примере 4-трет-бутилфенола. В качестве окислителя был выбран фенилйоддиацетат (PIDA), а в качестве источника фторид-иона – комплексы триэтиламина и пиридина с HF, а также гидрофторид калия. При использовании в качестве источника фторида гидрофторида калия изначально твердая смесь реагентов при перемешивании расплавляется с разогревом. Однако, варьируя количество фторида, можно снизить скорость реакции и увеличить выход фторированного продукта до 63%. Аналогично, с использованием смеси PIDA-KHF<sub>2</sub> в реакцию успешно были вовлечены другие 4-алкилфенолы (Me, Pr, i-Pr) и 4-галогенфенолы (F, Cl). Фенолы, содержащие гетероатомные заместители (OMe, NHAc) в условиях реакции окисляются без образования фторированных продуктов.

## Сведения о публикациях Института в 2021 году



## Монографии и главы в научных книгах

1. С.С. Лаев, Н.Ф. Салахутдинов

Препаративная химия алкалоидов, Ч.4.  
Производные изохинолина: простые производные  
изохинолина и производные 1-бензилизохинолина,  
группа куларина, павины и изопавины,  
протоберберины, апорфины.

[отв. ред. Е. Г. Багрянская]; Рос. акад. наук. Сиб.отд-  
ние, Новосиб. ин-т орган. химии им. Н.Н. Ворожцова  
СО РАН. - Новосибирск: Академиздат, 2021. - 303 с.;  
25 см. - Библиогр. в тексте. - ISBN 978-5-604-7046-0-8



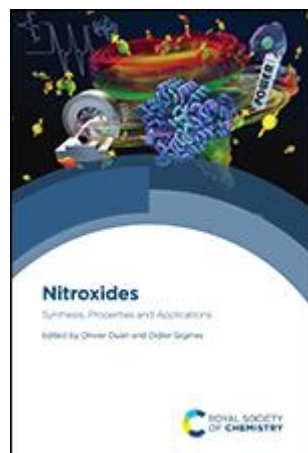
2. Igor A. Kirilyuk and Dmitrii G. Mazhukin  
General Approaches to Synthesis of Nitroxides  
Nitroxides: Synthesis, Properties and Applications,  
Chapter 2, Pp 7-70  
doi:10.1039/9781788019651-00007

Print ISBN 978-1-78801-752-7

PDF eISBN 978-1-78801-965-1

ePub eISBN 978-1-78801-966-8

This short review is aimed at introducing the largest family of stable organic free radicals, namely, nitroxides. For many years these compounds have attracted the attention of researchers working in various fields of chemistry, biology, physics, materials science, medicine, etc. General pathways leading to nitroxide group formation are described. The influence of structural factors upon nitroxide stability and redox properties are discussed. The most common nitroxide types are briefly characterized and general methods for their synthesis are listed.



## Обзоры в зарубежных и отечественных журналах

1. В.М. Тормышев, Е.Г. Багрянская. **Тритильные радикалы: синтез, свойства и применение** // *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2021, № 12, Сс 2278-2297 (Trityl radicals: synthesis, properties, and applications/ V. M. Tormyshev & E. G. Bagryanskaya// *Russian Chemical Bulletin*, 2021, V. 70, N 12, Pp 2278-2297) doi:[10.1007/s11172-021-3345-6](https://doi.org/10.1007/s11172-021-3345-6) IF 1,222
2. Е.В. Суслов, К.Ю. Пономарев, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов. **Азаадамантаны – новый перспективный каркасный блок для медицинской химии и фармакологии.** *Биоорганическая химия*. 2021. Т. 47. № 6. С. 659-682. doi:[10.31857/S0132342321060233](https://doi.org/10.31857/S0132342321060233) (Azaadamantanes, a New Promising Scaffold for Medical Chemistry/ E. V. Suslov, K. Yu. Ponomarev, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov// *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2021, V. 47, N 6, Pp. 11331154) doi:[10.1134/S1068162021060236](https://doi.org/10.1134/S1068162021060236) IF 0,796
3. Г.И. Бородкин, В.Г. Шубин. **Электрофильное и окислительное фторирование гетероциклических соединений: вклад в «зеленую» химию.** *Журнал органической химии*. 2021. Т. 57. № 9. С. 1209-1242. DOI:[10.31857/S0514749221090019](https://doi.org/10.31857/S0514749221090019) (Electrophilic and Oxidative Fluorination of Heterocyclic Compounds: Contribution to Green Chemistry/ G. I. Borodkin, V. G. Shubin// *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2021, V. 57, N 9, Pp. 1369-1397) doi:[10.1134/S1070428021090013](https://doi.org/10.1134/S1070428021090013) IF 0,723
4. И.С. Антипин, М.В. Алфимов, В.В. Арсланов, В.А. Бурилов, С.З. Вацадзе, Я.З. Волошин, К.П. Волчо, В.В. Горбачук, Ю.Г. Горбунова, С.П. Громов, С.В. Дудкин, С.Ю. Зайцев, Л.Я. Захарова, М.А. Зиганшин, А.В. Золотухина, М.А. Калинина, Э.А. Караханов, Р.Р. Кашапов, О.И. Койфман, А.И. Коновалов, В.С. Коренев, А.Л. Максимов, Н.Ж. Мамардашвили, Г.М. Мамардашвили, А.Г. Мартынов, А.Р. Мустафина, Р.И. Нугманов, А.С. Овсянников, П.Л. Падня, А.С. Потапов, С.Л. Селектор, М.Н. Соколов, С.Е. Соловьева, И.И. Стойков, П.А. Стужин, Е.В. Суслов, Е.Н. Ушаков, В.П. Федин, С.В. Федоренко, О.А. Федорова, Ю.В. Федоров, С.Н. Чвалун, А.Ю. Цивадзе, С.Н. Штыков, Д.Н. Шурпик, М.А. Щербина, Л.С. Якимова. **Функциональные супрамолекулярные системы: дизайн и области применения** *Успехи химии*. 2021. Т. 90. № 8. С. 895-1107. (I S Antipin, M V Alfimov, V V Arslanov, V A Burilov, S Z Vatsadze, Ya Z Voloshin, K P Volcho, V V Gorbachuk, Yu G Gorbunova, S P Gromov, S V Dudkin, S Yu Zaitsev, L Ya Zakharova, M A Ziganshin, A V Zolotukhina, M A Kalinina, E A Karakhanov, R R Kashapov, O I Koifman, A I Konovalov, V S Korenev, A L Maksimov, N Zh Mamardashvili, G M Mamardashvili, A G Martynov, A R Mustafina, R I Nugmanov, A S Ovsyannikov, P L Padnya, A S Potapov, S L Selektor, M N Sokolov, S E Solovieva, I I Stoikov, P A Stuzhin, E V Suslov, E N Ushakov, V P Fedin, S V Fedorenko, O A Fedorova, Yu V Fedorov, S N Chvalun, A Yu Tsivadze, S N Shtykov, D N Shurpik, M A Shcherbina, L S Yakimova, / Functional

supramolecular systems: design and applications// Russian Chemical Reviews, 2021, 90 (8), 895-1107) doi:[10.1070/RCR5011?locatt=label:RUSSIAN](https://doi.org/10.1070/RCR5011?locatt=label:RUSSIAN) IF 6,926

5. О.И. Яровая, Н.Ф. Салахутдинов **Моно- и сесквитерпены в качестве стартовой платформы для создания противовирусных средств** *Успехи химии*, 2021, Том 90, Номер 4, Страницы 488-510. (Mono- and sesquiterpenes as a starting platform for the development of antiviral drugs/ O I Yarovaya, N F Salakhutdinov// RUSS CHEM REV, 2021, 90 (4), 488-510) doi:[10.1070/RCR4969](https://doi.org/10.1070/RCR4969) IF 6,926

6. Г.И. Бородкин, И.Р. Еланов, В.Г. Шубин **Карбокатионный катализ органических реакций** *Журнал органической химии*. 2021. Т. 57. № 3. С. 307-338. DOI: 10.31857/S0514749221030010 (Carbocation Catalysis of Organic Reactions/ G. I. Borodkin, I. R. Elanov, V. G. Shubin// Russian Journal of Organic Chemistry, 2021, V. 57, Pp 301-326) doi:[10.1134/S1070428021030015](https://doi.org/10.1134/S1070428021030015) IF 0,723

7. Г.А. Селиванова **Азохромофоры - компоненты материалов с нелинейными оптическими свойствами** *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2021. № 2. С. 213-238. (Azo chromophores for nonlinear-optical application/ G. A. Selivanova// Russian Chemical Bulletin, 2021, V. 70, N 2, Pp 213-238) doi:[10.1007/s11172-021-3080-z](https://doi.org/10.1007/s11172-021-3080-z) IF 1,222

8 S.S. Laev, N.F. Salakhutdinov **New Small-molecule Analgesics** *Current Medicinal Chemistry*, 2021, V. 28, N 30, Pp 6234 - 6273 doi:[10.2174/0929867328666210614122444](https://doi.org/10.2174/0929867328666210614122444) IF 4,53

9. E.V. Zaytseva, D.G. Mazhukin **Spirocyclic Nitroxides as Versatile Tools in Modern Natural Sciences: From Synthesis to Applications. Part I. Old and New Synthetic Approaches to Spirocyclic Nitroxyl Radicals** *Molecules* 2021, 26(3), 677 (This article belongs to the Special Issue Stable Radicals: Synthesis, Structure and Applications) doi:[10.3390/molecules26030677](https://doi.org/10.3390/molecules26030677) IF 4,411

## Список статей, опубликованных в 2021 году в журналах с IF более 3.0

	Авторы	Название статьи	Журнал	выходные данные, DOI	IF
1.	I.P. Koskin, Ch.S. Becker, A.A. Sonina, V.A. Trukhanov, N.A. Shumilov, A.D. Kuimov, Yu.S. Zhuravleva, Yu.O. Kiseleva, I.K. Shundrina, P.S. Sherin, D.Yu. Paraschuk, M.S. Kazantsev	Selectively Fluorinated Furan-Phenylene Co-Oligomers Pave the Way to Bright Ambipolar Light-Emitting Electronic Devices	<i>Advanced Functional Materials</i>	2021, V.31, N 48, ArtNum.2104638 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/adfm.202104638">10.1002/adfm.202104638</a>	<b>IF 18,808</b>
2.	O. Schieman, C.A. Heubach, D. Abdullin, K. Ackermann, M. Azarkh, E.G. Bagryanskaya, M. Drescher, B. Endeward, J.H. Freed, L. Galazzo, D. Goldfarb, T. Hett, L.E. Hofer, L.F. Ibanez, E.J. Hustedt, S. Kucher, I. Kuprov, J.E. Lovett, A. Meyer, Sh. Ruthstein, S. Saxena, S. Stoll, Ch.R. Timmel, M.D. Valentin, H.S. Mchaourab, T.F. Prisner, B.E. t Bode, E. Bordignon, M. Bennati, G. Jeschke	Benchmark Test and Guidelines for DEER/PELDOR Experiments on Nitroxide-Labeled Biomolecules	<i>Journal of the American Chemical Society</i>	2021, 143, 43, 17875-17890 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/jacs.1c07371">10.1021/jacs.1c07371</a>	<b>IF 15,419</b>
3.	E.V. Tretyakov, P.V. Petunin, S. Zhivetyeva, D.E. Gorbunov, N.P. Gritsan, M.V. Fedin, D.V. Stass, R.I. Samoilova, I.Yu. Bagryanskaya, I.K. Shundrina, A.S. Bogomyakov, M.S. Kazantsev, P.S. Postnikov M. E. Trusova, V.I. Ovcharenko	Platform for High-Spin Molecules: A Verdazyl-Nitronyl Nitroxide Triradical with Quartet Ground State	<i>Journal of the American Chemical Society</i>	2021, 143, 21, 8164-8176 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/jacs.1c02938">10.1021/jacs.1c02938</a>	<b>IF 15,419</b>

4.	M. Kruchinina, A. Gromov, V. Kruchinin, M. Shashkov, A. Sokolova, I. Yakovina, A. Shestov,	P-15 Diagnostic potential of erythrocyte and serum fatty acids in spotting adenomatous polyps and identifying the early stages of colorectal cancer depending on tumor localization	<i>Annals of Oncology</i>	2021, V. 32, Suppl. 3, . P.S101 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.070">10.1016/j.annonc.2021.05.070</a>	<b>IF 14,196</b>
5.	R.V. Ottenbacher, D.G. Samsonenko, A.A. Nefedov, E.P. Talsi, K.P. Bryliakov	Mn Aminopyridine Oxidase Mimics: Switching Between Biosynthetic-like and Xenobiotic Regioselectivity in C-H Oxidation of (-)-Ambroxide	<i>Journal of Catalysis</i>	2021, V.399, July 2021, Pp 224-229 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jcat.2021.05.014">10.1016/j.jcat.2021.05.014</a>	<b>IF 7,92</b>
6.	Z. Tang, E. Chulanova, M. Kullmer, A. Winter, J. Picker, Ch. Neumann, K. Schreyer, F. Herrmann-Westendorf, A. Arnlind, B. Dietzek, U.S. Schubert, A. Turchanin	Photoactive ultrathin molecular nanosheets with reversible lanthanide binding terpyridine centers† Check for updates	<i>Nanoscale</i>	2021, 13(48), 20583-20591 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/D1NR05430A">10.1039/D1NR05430A</a>	<b>IF 7,79</b>
7.	Yu. Zhuravleva, E.V. Karpova, L.A. Oparina, O.V. Poveschenko, M.A. Surovtseva, A.T. Titov, A.L. Ksenofontov, M.B. Vasilieva, E.V. Kuznetsova, A.V. Bogachev-Prokophiev, B.A. Trofimov	Cross-linking method using pentaepoxide for improving bovine and porcine bioprosthetic pericardia: a multiparametric assessment study	<i>Materials Science and Engineering: C</i>	2021, V. 118, Art. num 111473 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111473">10.1016/j.msec.2020.111473</a>	<b>IF 7,328</b>
8.	K.N. Bulygin, I.O. Timofeev, A.A. Malygin, D.M. Graifer, M.I. Meschaninova, A.G. Venyaminova, O.A. Krumkacheva, M.V. Fedin, L.Yu. Frolova, G.G. Karpova, E.G. Bagryanskaya	Two alternative conformations of mRNA in the human ribosome during elongation and termination of translation as revealed by EPR spectroscopy	<i>Computational and Structural Biotechnology Journal</i>	2021, V. 19, Pp 4702-4710 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.08.024">10.1016/j.csbj.2021.08.024</a>	<b>IF 7,271</b>

9.	O.N. Fedyaeva, S.V. Morozov, A.A. Vostrikova	Supercritical water oxidation of chlorinated waste from pulp and paper mill	<i>Chemosphere</i>	2021, V. 238, 131239 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131239">10.1016/j.chemosphere.2021.131239</a>	<b>IF 7,086</b>
10.	A.V. Artem'ev, M. P. Davydova, M.I. Rakhmanova, I.Yu. Bagryanskaya, D.P. Pishchur	A family of Mn(ii) complexes exhibiting strong photo- and triboluminescence as well as polymorphic luminescence	<i>Inorg. Chem. Front.</i>	2021, V. 8, N 15, Pp 3767-3774 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/D1QI00556A">10.1039/D1QI00556A</a>	<b>IF 6,569</b>
11.	I.V. Beregovaya, I.S. Tretyakova, V.I. Borovkov	An Updated View of Primary Ionization Processes in Polar Liquids	<i>The Journal of Physical Chemistry Letters</i>	2021, 12, 47, 11573-11577 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.1c03388">10.1021/acs.jpcllett.1c03388</a>	<b>IF 6,475</b>
12.	M.V. Khvostov, E.D. Gladkova, S.A. Borisov, N.A. Zhukova, M.K. Marenina, Yu.V. Meshkova, O.A. Luzina, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov	Discovery of the First in Class 9-N-Berberine Derivative as Hypoglycemic Agent with Extra-Strong Action	<i>Pharmaceutics</i>	2021, 13(12), 2138 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122138">10.3390/pharmaceutics13122138</a>	<b>IF 6,321</b>
13.	M. Neganova, Yu. Aleksandrova, E. Suslov, E. Mozhaitsev, A. Munkuev, D. Tsypyshev, M. Chicheva, A. Rogachev, O. Sukocheva, K. Volcho, S. Klochkov,	Novel Multitarget Hydroxamic Acids with a Natural Origin CAP Group against Alzheimer's Disease: Synthesis, Docking and Biological Evaluation	<i>Pharmaceutics</i>	2021, 13(11), doi: <a href="https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111893">10.3390/pharmaceutics13111893</a>	<b>IF 6,321</b>
14.	B. Sharma, V.A. Tran, T. Pongratz, L. Galazzo, I. Zhurko, E. Bordignon, S.M. Kast, F. Neese, D. Marx	A Joint Venture of Ab Initio Molecular Dynamics, Coupled Cluster Electronic Structure Methods, and Liquid-State Theory to Compute Accurate Isotropic Hyperfine Constants of Nitroxide Probes in Water	<i>Journal of Chemical Theory and Computation</i>	2021, V. 17, N 10, Pp 6366-6386 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00582">10.1021/acs.jctc.1c00582</a>	<b>IF 6,006</b>

15.	S.S. Khutsishvili, A.I. Perfileva, O.A. Nozhkina, T.V. Ganenko, K.V. Krutovsky	Novel Nanobiocomposites Based on Natural Polysaccharides as Universal Trophic Low-Dose Micronutrients	<i>Int. J. Mol. Sci.</i> ,	2021, 22(21), 12006 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/ijms222112006">10.3390/ijms222112006</a>	<b>IF 5,923</b>
16.	M.Yu. Ivanov, Yu.F. Polienko, I.A. Kirilyuk, S.A. Prikhod'ko, N.Yu. Adonin, M.V. Fedin	Peek Inside the Water Mixtures of Ionic Liquids at Molecular Level: Microscopic Properties Probed by EPR Spectroscopy	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	2021, 22(21), 11900 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/ijms222111900">10.3390/ijms222111900</a>	<b>IF 5,923</b>
17.	N.S. Dyrkheeva, A.S. Filimonov, O.A. Luzina, K.A. Orlova, I.A. Chernyshova, T.E. Kornienko, A.A. Malakhova, S.P. Medvedev, A.L. Zakharenko, E.S. Ilina, R.O. Anarbaev, K.N. Naumenko, K.V. Klabenkova, E.A. Burakova, D.A. Stetsenko, S.M. Zakian, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	New Hybrid Compounds Combining Fragments of Usnic Acid and Thioether Are Inhibitors of Human Enzymes TDP1, TDP2 and PARP1	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	2021, 22(21), 11336 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/ijms222111336">10.3390/ijms222111336</a>	<b>IF 5,923</b>
18.	S.V. Valiulin, A.A. Onischuk, A.M. Baklanov, S.N. Dubtsov, S.V. An'kov, N.N. Shkil, E.V. Nefedova, M.E. Plokhotnichenko, T.G. Tolstikova, A.M. Dolgov, G.G. Dultseva	Aerosol Inhalation Delivery of Cefazolin in Mice: Pharmacokinetic Measurements and Antibacterial Effect	<i>International Journal of Pharmaceutics</i>	V. 607, 25 September 2021, 121013 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121013">10.1016/j.ijpharm.2021.121013</a>	<b>IF 5,875</b>
19.	E. Avdeeva, E. Porokhova, I. Khlusov, T. Rybalova, E. Shults, L. Litvinova, V. Shupletsova, O. Khaziakhmatova, I. Sukhodol, M. Belousov	Calcium Chelidonate: Semi-Synthesis, Crystallography, and Osteoinductive Activity In Vitro and In Vivo	<i>Pharmaceutics</i>	2021, 14(6), 579 (doi: <a href="https://doi.org/10.3390/ph14060579">10.3390/ph14060579</a> )	<b>IF 5,863</b>

20.	K. Kovaleva, O. Yarovaya, K. Ponomarev, S. Cheresiz, A. Azimirad, I. Chernyshova, A. Zakharenko, V. Konev, T. Khlebnikova, E. Mozhaytsev, E. Suslov, D. Nilov, V. Svedas, A. Pokrovsky, O. Lavrik, N. Salakhutdinov	Design, Synthesis, and Molecular Docking Study of New Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 (TDP1) Inhibitors Combining Resin Acids and Adamantane Moieties	<i>Pharmaceutics</i>	2021, 14(5), doi: <a href="https://doi.org/10.3390/ph14050422">10.3390/ph14050422</a>	<b>IF 5,863</b>
21.	A.Yu. Sidorenko, Yu.M. Kurban, I.V. Il'ina, N.S. Li-Zhulanov, D.V. Korchagina, O.V. Ardashov, J. Warna, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, D.Yu. Murzin, V.E. Agabekov	Catalytic synthesis of terpenoid-derived hexahydro-2H-chromenes with analgesic activity over halloysite nanotubes	<i>Applied Catalysis A: General</i>	2021, V. 618, 118144 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.apcata.2021.118144">10.1016/j.apcata.2021.118144</a>	<b>IF 5,706</b>
22.	Zh. Qi, Ya. Guliang, D. Wang, T. Deng, H. Zhou, S.A. Popov, E.E. Shults, Ch. Wang	Design and Linkage Optimization of Ursane-Thalidomide-Based PROTACs and Identification of Their Targeted-Degradation Properties to MDM2 Protein,	<i>Bioorganic Chemistry</i>	Volume 111, June 2021, 104901 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104901">10.1016/j.bioorg.2021.104901</a>	<b>IF 5,275</b>
23.	A.V. Shernyukov, G.E. Salnikov, D.A. Rudakov, A.M. Genaev,	The Key Role of Anionic Bromine Clusters Facilitating Br Atom Insertion into the B-H $\sigma$ -Bond	<i>Inorganic Chemistry</i>	2021, 60, 5, 3106-3116 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c03392">10.1021/acs.inorgchem.0c03392</a>	<b>IF 5,165</b>
24.	V.P. Nikolin, N.A. Popova, V.I. Kaledin, O.A. Luzina, A.L. Zakharenko, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	The influence of an enamine usnic acid derivative (a tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitor) on the therapeutic effect of topotecan against transplanted tumors in vivo	<i>Clinical &amp; Experimental Metastasis</i>	2021, V. 38, N.5, Pp 431-440 doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s10585-021-10113-y">10.1007/s10585-021-10113-y</a>	<b>IF 5,15</b>

25.	V.P. Nikolin, N.A. Popova, V.I. Kaledin, O.A. Luzina, A.L. Zakharenko, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	The influence of an enamine usnic acid derivative (a tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitor) on the therapeutic effect of topotecan against transplanted tumors in vivo	<i>Clinical &amp; Experimental, Metastasis</i>	2021, V. 38, Pp 431-440 doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s10585-021-10113-y">10.1007/s10585-021-10113-y</a>	<b>IF 5,15</b>
26.	A.D. Rogachev, N.A. Alemasov, V.A. Ivanisenko, N.V. Ivanisenko, E.V. Gaisler, O.S. Oleshko, S.V. Cheresiz, S.V. Mishinov, V.V. Stupak, A.G. Pokrovsky	Correlation of Metabolic Profiles of Plasma and Cerebrospinal Fluid of High-Grade Glioma Patients	<i>Metabolites</i>	2021, 11(3), 133 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/metabo11030133">10.3390/metabo11030133</a>	<b>IF 4,932</b>
27.	O.V. Borshchev, M.S. Skorotetcky, V.A. Trukhanov, R.S. Fedorenko, N.M. Surin, E.A. Svidchenko, A.Yu. Sosorev, M.S. Kazantsev, D.Yu. Paraschuk, S.A. Ponomarenko	Synthesis, characterization and organic field-effect transistors applications of novel tetrathienoacene derivatives	<i>Dyes and Pigments</i>	Volume 185, Part A, February 2021, 108911 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108911">10.1016/j.dyepig.2020.108911</a>	<b>IF 4,889</b>
28.	N.S. Dyrkheeva, A.S. Filimonov, O.A. Luzina, A.L. Zakharenko, E.S. Ilina, A.A. Malakhova, S.P. Medvedev, J. Reynisson, K.P. Volcho, S.M. Zakian, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	New Hybrid Compounds Combining Fragments of Usnic Acid and Monoterpenoids for Effective Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibition,	<i>Biomolecules</i>	2021, 11(7), 973 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/biom11070973">10.3390/biom11070973</a>	<b>IF 4,879</b>
29.	B. Joseph, S. Ketter, A. Gopinath, O. Rogozhnikova, D. Trukhin, V.M. Tormyshev, E.G. Bagryanskaya	In Situ Labeling and Distance Measurements of Membrane Proteins in E. coli Using Finland and OX063 Trityl Labels	<i>Chemistry - A European Journal</i>	2021, V. 27, N 7, Pp 2299-2304 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/chem.202004606">10.1002/chem.202004606</a>	<b>IF 4,857</b>
30.	D.O. Antonov, D.P. Tamasova, A.B. Shishmakov, I.A. Kirilyuk, E.G. Kovaleva	Acidic and Electrosurface Properties of Binary TiO <sub>2</sub> -SiO <sub>2</sub> Xerogels Using EPR of pH-Sensitive Nitroxides	<i>Gels</i>	2021, 7(3), 119doi: <a href="https://doi.org/10.3390/gels7030119">10.3390/gels7030119</a>	<b>IF 4,702</b>

31.	M.V. Khvostov, M.S. Borisova, N.V. Bulina, S.V. Makarova, N.B. Dumchenko, T.G. Tolstikova, N.Z. Lyakhov	The influence of zinc and silicate ions on biological properties of hydroxyapatite synthesized by a mechanochemical method	<i>Ceramics International</i>	2021, V. 47, N 7, Part A, Pp 9495-9503 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.12.083">10.1016/j.ceramint.2020.12.083</a>	<b>IF 4,527</b>
32.	H. Suo, I.V. Oleynik, I.I. Oleynik, G.A. Solan, Ya. Ma, T. Liang, Wen-Hua. Sun	Post-functionalization of narrowly dispersed PE waxes generated using tuned N,N,N'-cobalt ethylene polymerization catalysts substituted with ortho-cycloalkyl groups	<i>Polymer</i>	2021, V. 213, 123294 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.polymer.2020.123294">10.1016/j.polymer.2020.123294</a>	<b>IF 4,43</b>
33.	A.S. Sokolova, V.P. Putilova, O.I. Yarovaya, A.V. Zybkina, E.D. Mordvinova, A.V. Zaykovskaya, D.N. Shcherbakov, Ia.R. Orshanskaya, E.O. Sinegubova, Ia.L. Esaulkova, S.S. Borisevich, N.I. Bormotov, L.N. Shishkina, V.V. Zarubaev, O.V. Pyankov, R.A. Maksyutov, N.F. Salakhutdinov	Synthesis and Antiviral Activity of Camphene Derivatives against Different Types of Viruses	<i>Molecules</i>	2021, 26(8), 2235 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26082235">10.3390/molecules26082235</a>	<b>IF 4,411</b>
34.	E.V. Suslov, K.Yu. Ponomarev, O.S. Patrusheva, S.O. Kuranov, A.A. Okhina, A.D. Rogachev, A.A. Munkuev, R.V. Ottenbacher, A.I. Dalinger, M.A. Kalinin, S.Z. Vatsadze, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov	Novel Bispidine-Monoterpene Conjugates—Synthesis and Application as Ligands for the Catalytic Ethylation of Chalcones	<i>Molecules</i>	2021, 26(24), 7539 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26247539">10.3390/molecules26247539</a>	<b>IF 4,411</b>

35.	T.M. Khomenko, A.A. Shtro, A.V. Galochkina, Yu.V. Nikolaeva, G.D. Petukhova, S.a S. Borisevich, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov	Monoterpene-Containing Substituted Coumarins as Inhibitors of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Replication	<i>Molecules</i>	<i>Molecules</i> 2021, 26(24), 7493 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26247493">10.3390/molecules26247493</a>	<b>IF 4,411</b>
36.	S.F. Vasilevsky, O.L. Krivenko, I.V. Sorokina, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, I.V. Alabugin	Cascade Transformations of 1-R-Ethynyl-9,10-anthraquinones with Amidines: Expanding Access to Isoaporphinoid Alkaloids	<i>Molecules</i>	2021, 26(22), 6883 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26226883">10.3390/molecules26226883</a>	<b>IF 4,411</b>
37.	A.S. Volobueva, O.I. Yarovaya, M.V. Kireeva, S.S. Borisevich, K.S. Kovaleva, I.Ya. Mainagashev, Yu.V. Gatilov, M.G. Ilyina, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov	Discovery of New Ginsenol-like Compounds with High Antiviral Activity	<i>Molecules</i>	2021, 26(22), 6794 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26226794">10.3390/molecules26226794</a>	<b>IF 4,411</b>
38.	Yu.V. Khoroshunova, D.A. Morozov, A.I. Taratayko, S.A. Dobrynin, I.V. Eltsov, T.V. Rybalova, Yu.S. Sotnikova, D.N. Polovyanenko, N.B. Asanbaeva, I.A. Kirilyuk	The Reactions of 6-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1-azaspiro[4.4]nonanes with Methanesulfonyl Chloride or PPh <sub>3</sub> -CBr <sub>4</sub>	<i>Molecules</i>	2021, 26(19), 6000 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26196000">10.3390/molecules26196000</a>	<b>IF 4,411</b>
39.	P.A. Zaikin, Dyan Ok Ton, I.R. Elanov, G.I. Borodkin	Ionic Liquid-Assisted Grinding: An Electrophilic Fluorination Benchmark	<i>Molecules</i>	2021, 26(19), 5756 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26195756">10.3390/molecules26195756</a>	<b>IF 4,411</b>
40.	S.A. Dobrynin, M.S. Usatov, I.F. Zhurko, D.A. Morozov, Yu.F. Polienko, Yu.I. Glazachev, D.A. Parkhomenko, M.A. Tyumentsev, Yu.V. Gatilov, E.I. Chernyak, E.G. Bagryanskaya, I.A. Kirilyuk	A Simple Method of Synthesis of 3-Carboxy-2,2,5,5-Tetraethylpyrrolidine-1-oxyl and Preparation of Reduction-Resistant Spin Labels and Probes of Pyrrolidine Series	<i>Molecules</i>	2021, 26(19), 5761 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26195761">10.3390/molecules26195761</a>	<b>IF 4,41</b>

41.	S.A. Liakhov, I.A. Schepetkin, O.S. Karpenko, H.I. Duma, N.M. Haidarzhy, L.N. Kirpotina, A.R. Kovrizhina, A.I. Khlebnikov, I.Yu. Bagryanskaya, M.T. Quinn	Novel c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) Inhibitors with an 11H-Indeno[1,2-b]quinoxalin-11-one Scaffold	<i>Molecules</i>	2021, 26(18), 5688 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26185688">10.3390/molecules26185688</a>	<b>IF 4,41</b>
42.	S.S. Ovcherenko, O.A. Chinak, A.V. Chechushkov, S.A. Dobrynin, I.A. Kirilyuk, O.A. Krumkacheva, V.A. Richter, E.G. Bagryanskaya	Uptake of Cell-Penetrating Peptide RL2 by Human Lung Cancer Cells: Monitoring by Electron Paramagnetic Resonance and Confocal Laser Scanning Microscopy	<i>Molecules</i>	2021, 26(18), 5442 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26185442">10.3390/molecules26185442</a>	<b>IF 4,411</b>
43.	M. Panfilov, D. Chernova, I. Khalfina, A. Moskalensky, A. Vorob'ev	Design and Synthesis of New Acridone-Based Nitric Oxide Fluorescent Probe	<i>Molecules</i>	2021, 26(14), 4340 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26144340">10.3390/molecules26144340</a>	<b>IF 4,411</b>
44.	A. A. Munkuev, E. S. Mozhaitsev, A. A. Chepanova, E. V. Suslov, D. V. Korchagina, O. D. Zakharova, E. S. Ilina, N. S. Dyrkheeva, A. L. Zakharenko, J. Reynisson, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, O. I. Lavrik	Novel Tdp1 Inhibitors Based on Adamantane Connected with Monoterpene Moieties via Heterocyclic Fragments	<i>Molecules</i>	2021, 26(11), 3128; doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26113128">10.3390/molecules26113128</a>	<b>IF 4,411</b>

45.	L. N. Grigor'eva, A. Ya. Tikhonov, K. A. Lomanovich, D. G. Mazhukin	Stable Bicyclic Functionalized Nitroxides: The Synthesis of Derivatives of Aza-nortropinone-5-Methyl-3-oxo-6,8-diazabicyclo[3.2.1]-6-octene 8-oxyls	<i>Molecules</i>	26(10), 3050 doi:10.3390/molecules26103050	<b>IF 4,411</b>
46.	E.D. Gladkova, A. A. Chepanova, E. S. Ilina, A. L. Zakharenko, J. Reynisson, O. A. Luzina, K. P. Volcho, O. I. Lavrik, N. F. Salakhutdinov	Discovery of Novel Sultone Fused Berberine Derivatives as Promising Tdp1 Inhibitors	<i>Molecules</i>	2021, 26(7), doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26071945">10.3390/molecules26071945</a>	<b>IF 4,411</b>
47.	Wei. Wei, V. I. Evseenko, M. V. Khvostov, S. A. Borisov, T. G. Tolstikova, N. E. Polyakov, A. V. Dushkin, Wenhao. Xu, Lu. Min, Weike. Su	Solubility, Permeability, Anti-Inflammatory Action and In Vivo Pharmacokinetic Properties of Several Mechanochemically Obtained Pharmaceutical Solid Dispersions of Nimesulide	<i>Molecules</i>	2021, 26(6), 1513 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26061513">10.3390/molecules26061513</a>	<b>IF 4,411</b>
48.	A.M. Agafontsev, A.S. Oshchepkov, T.A. Shumilova, E.A. Kataev	Binding and Sensing Properties of a Hybrid Naphthalimide-Pyrene Aza-Cyclophane towards Nucleotides in an Aqueous Solution	<i>Molecules</i>	2021, 26(4), 980 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26040980">10.3390/molecules26040980</a>	<b>IF 4,411</b>
49.	V.N. Kovtonyuk, Yu.V. Gatilov, P.V. Nikul'shin, R.A. Bredikhin	Synthesis of Polyfluorinated Thia- and Oxathiacalixarenes Based on Perfluoro-m-xylene	<i>Molecules</i>	2021, 26(3), 526 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26030526">10.3390/molecules26030526</a>	<b>IF 4,411</b>
50.	A. Chubarov, A. Spitsyna, O. Krumkacheva, D. Mitin, D. Suvorov, V. Tormyshev, M. Fedin, M.K. Bowman, E. Bagryanskaya	Reversible Dimerization of Human Serum Albumin	<i>Molecules</i>	2021, 26(1), 108 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26010108">10.3390/molecules26010108</a>	<b>IF 4,411</b>

51.	D.S. Baranov, A.A. Popov, D.A. Nevostruev, A.A. Dmitriev, Yu.V. Gatilov, E.S. Kobeleva	One-Pot Synthesis of 2-R-Naphtho[2,3-b]thiophene-4,9-diones via Cyclization of 2-(R-Ethynyl)-1,4-naphthoquinones with Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<i>The Journal of Organic Chemistry</i>	2021, V. 86, N. 17, Pp. 11361-11369 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00852">10.1021/acs.joc.1c00852</a>	<b>IF 4,354</b>
52.	A. Lipovka, A. Kharchenko, A. Dubovoy, M. Filipenko, V. Stupak, A. Mayorov, V. Fomenko, P. Geydt, D. Parshin	The Effect of Adding Modified Chitosan on the Strength Properties of Bacterial Cellulose for Clinical Applications	<i>Polymers</i>	2021, 13(12), 1995 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/polym13121995">10.3390/polym13121995</a>	<b>IF 4,329</b>
53.	E.S. Permyakova, P.V. Kiryukhantsev-Korneev, A. Ponomarev, A.N. Sheveyko, S.A. Dobrynin, J. Polcak, P.V. Slukin, S.G. Ignatov, A. Manakhov, S.A. Kulinich, D.V. Shtansky	Antibacterial activity of therapeutic agent-immobilized nanostructured TiCaPCON films against antibiotic-sensitive and antibiotic-resistant Escherichia coli strains,	<i>Surface and Coatings Technology</i>	2021, Volume 405, 126538 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.126538">10.1016/j.surfcoat.2020.126538</a>	<b>IF 4,158</b>
54.	V.V. Fomenko, S.S. Laev, N.F. Salakhutdinov	Catalytic Epoxidation of 3-Carene and Limonene with Aqueous Hydrogen Peroxide, and Selective Synthesis of α-Pinene Epoxide from Turpentine	<i>Catalysts</i>	2021, 11(4), 436; doi: <a href="https://doi.org/10.3390/catal11040436">10.3390/catal11040436</a> -	<b>IF 4,146</b>
55.	A.A. Kuzhelev, D. Dai, V. Denysenkov, I.A. Kirilyuk, E.G. Bagryanskaya, T. F. Prisner	Influence of Rotational Motion of Nitroxides on Overhauser Dynamic Nuclear Polarization: A Systematic Study at High Magnetic Fields	<i>The Journal of Physical Chemistry C</i>	2021, 125, 46, 25651–25659doi: <a href="https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c06979">10.1021/acs.jpcc.1c06979</a>	<b>IF 4,126</b>
56.	M. Han, I.I. Oleynik, Ya. Ma, I.V. Oleynik, G.A. Solan, T. Liang, Wen-Hua. Sun	α,α'-Bis(imino)-2,3:5,6-bis(pentamethylene)pyridines appended with benzhydryl and cycloalkyl substituents: Probing	<i>Applied Organometallic Chemistry</i>	V. 35, N 12, December 2021, e6429 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/aoc.6429">10.1002/aoc.6429</a>	<b>IF 4,105</b>

		their effectiveness as tunable N,N,N-supports for cobalt ethylene polymerization catalysts			
57.	R.Zhang, M. Han, I.V. Oleynik, G.A. Solan, I. I. Oleynik, Ya. Ma, T. Liang, Wen-Hua. Sun	Boosting activity, thermostability, and lifetime of iron ethylene polymerization catalysts through gem-dimethyl substitution and incorporation of ortho-cycloalkyl substituents	<i>Applied Organometallic Chemistry</i>	V.35, N 11, November 2021, e6376 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/aoc.6376">10.1002/aoc.6376</a>	<b>IF 4,105</b>
58.	N.V. Terletsкая, N.K. Korbozova, N.O. Kudrina, T.N. Kobylina, M.S. Kurmanbayeva, N.D. Meduntseva, T.G. Tolstikova	The Influence of Abiotic Stress Factors on the Morphophysiological and Phytochemical Aspects of the Acclimation of the Plant <i>Rhodiola semenowii</i> Boriss	<i>Plants</i>	2021, 10(6), 1196 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/plants10061196">10.3390/plants10061196</a>	<b>IF 3,935</b>
59.	A.D. Rogachev, V.P. Putilova, A.V. Zaykovskaya, O.I. Yarovaya, A.S. Sokolova, V.V. Fomenko, O.V. Pyankov, R.A. Maksyutov, A.G. Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov	Biostability study, quantitation method and preliminary pharmacokinetics of a new antilovirus agent based on borneol and 3-(piperidin-1-yl)propanoic acid,	<i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i>	2021, V. 199, 114062 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114062">10.1016/j.jpba.2021.114062</a>	<b>IF 3,935</b>
60.	S.V. Valiulin, A.A. Onischuk, A.M. Baklanov, S.N. Dubtsov, G.G. Dultseva, S.V. An'kov, T.G. Tolstikova, V.L. Rusinov, V.N. Charushin,	An integrated aerosol setup for therapeutics and toxicological testing: generation techniques and measurement instrumentation	<i>Measurement Art.Num.</i>	2021, V. 181, 109659 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.measurement.2021.109659">10.1016/j.measurement.2021.109659</a>	<b>IF 3,927</b>
61.	A.M. Genaev, G.E. Salnikov, K.Yu. Koltunov	Unusual temperature-sensitive protonation behaviour of 4-(dimethylamino)pyridine	<i>Org. Biomol. Chem.</i>	2021, V. 19, N 4, Pp 866-872 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/D0OB01893G">10.1039/D0OB01893G</a>	<b>IF 3,876</b>

62.	A.S. Sokolova, K.S. Kovaleva, O.I. Yarovaya, N.I. Bormotov, L.N. Shishkina, O.A. Serova, A.A. Sergeev, A.P. Agafonov, R.A. Maksuytov, N.F. Salakhutdinov	(+)-Camphor and (-)-borneol derivatives as potential anti-orthopoxvirus agents	<i>ArchPharm</i>	2021, V.354, N 6, Art. Num. 2100038 June 2021 2100038 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/ardp.202100038">10.1002/ardp.202100038</a>	<b>IF 3,751</b>
63.	D.S. Odintsov, I.K. Shundrina, D.E. Gorbunov, N.P. Gritsan, J. Beckmann, L.A. Shundrin	Spectroelectrochemical study of the reduction of 2-methyl-9H-thioxanthene-9-one and its S,S-dioxide and electronic absorption spectra of their molecular ions	<i>Phys. Chem. Chem. Phys.</i>	2021, 23(47), 26940-26947 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/D1CP04464H">10.1039/D1CP04464H</a>	<b>IF 3,676</b>
64.	Enrico. Benassi, T. Vaganova, E. Malykhin, Haiyan.	Fan Impact of fluorination and chlorination on the electronic structure, topology and in-plane ring normal modes of pyridines	<i>Phys. Chem. Chem. Phys.</i>	2021, V. 23, N. 34, Pp.18958-18974 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/D1CP02342J">10.1039/D1CP02342J</a>	<b>IF 3,676</b>
65.	A.G. Matveeva, V.N. Sryamina, V.M. Nekrasov, M.K. Bowman	Non-uniform sampling in pulse dipolar spectroscopy by EPR: the redistribution of noise and the optimization of data acquisition	<i>Physical Chemistry Chemical Physics</i>	2021, V.,23, N 17, Pp 10335-10346 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/d1cp00705j">10.1039/d1cp00705j</a>	<b>IF 3,676</b>
66.	P. Alper, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov, E. Ulukaya, F. Ari	Soloxolone methyl, as a 18βH-glycyrrhetic acid derivate, may result in endoplasmic reticulum stress to induce apoptosis in breast cancer cells	<i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry</i>	2021, V.30, 115963 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115963">10.1016/j.bmc.2020.115963</a>	<b>IF 3,641</b>
67.	N.V. Bulina, D.K. Rybin, S.V. Makarova, D.V. Dudina, I.S. Batraev, A.V. Utkin, I.Yu. Prosanov, M.V. Khvostov, V.Yu. Ulianitsky	Detonation Spraying of Hydroxyapatite on a Titanium Alloy Implant	<i>Materials</i>	2021, 14(17), 4852 doi: <a href="https://doi.org/10.3390/ma14174852">10.3390/ma14174852</a>	<b>IF 3,623</b>

68.	I.V. Kulakov, A.L. Stalinskaya, S.Y. Chikunova, Yu.V. Gatilov	Synthesis of new representatives of 11,12-dihydro-5H-5,11-epoxybenzo[7,8]oxocino[4,3-b]pyridines – structural analogues of <i>integrastatins</i> A, B	<i>New J. Chem.</i>	2021, V. 45, N 7, Pp 3559-3569 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/D0NJ06117D">10.1039/D0NJ06117D</a>	<b>IF 3,591</b>
69.	Yu. A. Bryleva, Yu. P. Ustimenko, V. F. Plyusnin, A. V. Mikheilis, A. A. Shubin, L. A. Glinskaya, V. Yu. Komarov, A. M. Agafontsev, A. V. Tkachev	Ln(III) complexes with a chiral 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine derivative fused with a (-)- $\alpha$ -pinene moiety: synthesis, crystal structure, and photophysical studies in solution and in the solid state	<i>New J. Chem.</i>	2021,45, 2276-2284 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/D0NJ05277A">10.1039/D0NJ05277A</a>	<b>IF 3,591</b>
70.	T.A. Vaganova, Yu.V. Gatilov, S.E. Malykhin, D.P. Pishchur, M. Sukhov, B.A. Zakharov, E.V. Boldyreva, E.V. Malykhin	Co-crystals of polyhalogenated diaminobenzonitriles with 18-crown-6: effect of fluorine on the stoichiometry and supramolecular structure	<i>CrystEngComm</i>	2021, V. 23, N 7, Pp 4767-4781 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/D1CE00530H">10.1039/D1CE00530H</a>	<b>IF 3,545</b>
71.	A.A. Sonina, Ch.S. Becker, A.D. Kuimov, I.K. Shundrina, V.Yu. Komarov, M.S. Kazantsev	Alkyl-substituted bis(4-((9H-fluoren-9-ylidene)methyl)phenyl)thiophenes: weakening of intermolecular interactions and additive-assisted crystallization	<i>CrystEngComm</i>	2021, V. 23, N 14, Pp 2654-2664 (Frontpage) doi: <a href="https://doi.org/10.1039/D0CE01794A">10.1039/D0CE01794A</a>	<b>IF 3,545</b>
72.	S.V. Valiulin, A.A. Onischuk, S.N. Dubtsov, A.M. Baklanov, S.V. An'kov, M.E. Plokhotnichenko, T.G. Tolstikova, G.G. Dultseva, V.L. Rusinov, V.N. Charushin, V.M. Fomin	Aerosol inhalation delivery of triazavirin in mice: outlooks for advanced therapy against novel viral infections	<i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	20216 V. 110, N 3, Pp 1316-1322 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.11.016">10.1016/j.xphs.2020.11.016</a>	<b>IF 3,534</b>

73.	E.S. Stoyanov, I.Yu. Bagryanskaya, I.V. Stoyanova	Unsaturated Vinyl-Type Carbocation $[(CH_3)_2C=CH]^+$ in Its Carborane Salts	<i>ACS Omega</i>	2021, 6, 24, 15834-15843 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01297">10.1021/acsomega.1c01297</a>	<b>IF 3,512</b>
74.	V.S. Glukhacheva, S.G. Il'yasov, I.V. Kazantsev, E.O. Shestakova, D.S. Il'yasov, I.V. Eltsov, A.A. Nefedov, Yu.V. Gatilov	New Reaction Products of Acetylacetone with Semicarbazide Derivatives	<i>ACS Omega</i>	2021, 6, 12, 8637-8645 doi: <a href="https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00518">10.1021/acsomega.1c00518</a>	<b>IF 3,512</b>
75.	P. Fehling, K. Buckenmaier, S.A. Dobrynin, D.A. Morozov, Yu.F. Polienko, Yu.V. Khoroshunova, Yu. Borozdina, P. Mayer, J. Engelmann, K. Scheffler, G. Angelovsk, I.A. Kirilyuk	The effects of nitroxide structure upon 1H Overhauser dynamic nuclear polarization efficacy at ultralow-field	<i>J. Chem. Phys.</i>	2021, V. 155, N 14, 144203 doi: <a href="https://doi.org/10.1063/5.0064342">10.1063/5.0064342</a>	<b>IF 3,488</b>
76.	T. Skripkina, M. Belokozenko, S. Shatskaya, V. Tikhova, I. Lomovskiy	Concentrating rare earth elements in brown coal humic acids by mechanochemical treatment Check for updates	<i>RSC Advances</i>	2021, V. 11, N 57, Pp 36016-36022 doi: <a href="https://doi.org/10.1039/D1RA07228E">10.1039/D1RA07228E</a>	<b>IF 3,361</b>
77.	A.A. Okhina, A.D. Rogachev, O.I. Yarovaya, A.G. Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov	Stability study of the antiviral agent camphecene in dried blood spots at different temperatures	<i>Drug Testing and Analysis</i>	V.13, N 10, October 2021, Pp 1797-1802 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/dta.3148">10.1002/dta.3148</a>	<b>IF 3,345</b>
78.	K.P. Cheremnykh, V.A. Savelyev, E.E. Shults	An Efficient Access to 3,5-Disubstituted Isoxazoles with Anthranilate Ester Moiety: Alkaloid Lappaconitine – Aryl Conjugates with an Isoxazole Linker	<i>Asian Journal of Organic Chemistry</i>	V. 10, N 10, Pp. 2638-2643 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/ajoc.202100474">10.1002/ajoc.202100474</a>	<b>IF 3,319</b>

79.	M.A. Matsko, N.V. Semikolenova, V.A. Zakharov, I.E. Soshnikov, I.K. Shundrina, Wen-Hua.	Sun Formation of branched polyethylenes by ethylene homopolymerization using LNiBr <sub>2</sub> homo- and heterogeneous precatalysts: Interpretation of the polymer structures in comparison with commercial LLDPE	<i>Journal of Applied Polymer Science</i>	2021, V.138, N 20, 50436 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/app.50436">10.1002/app.50436</a>	<b>IF 3,125</b>
80.	E. Parman, M. Lokov, R. Jarviste, S. Tshepelevitsh, N.A. Semenov, E.A. Chulanova, G.E. Salnikov, D.O. Prima, Yu.G. Slizhov, I. Leito, A.V. Zibarev	Acid-Base and Anion Binding Properties of Tetrafluorinated 1,3-Benzodiazole, 1,2,3-Benzotriazole and 2,1,3-Benzoselenadiazole	<i>ChemPhysChem</i>	2021, V.22, N 2, Pp 2329-2335 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/cphc.202100475">10.1002/cphc.202100475</a>	<b>IF 3,102</b>
81.	N. A. Shekhovtsov, E.B. Nikolaenkova, A.S. Berezin, V.F. Plyusnin, K.A. Vinogradova, D.Yu. Naumov, N.V. Pervukhina, A.Ya. Tikhonov, M.B. Bushuev	An 1-hydroxy-1H-imidazole ES IPT emitter demonstrating anti-Kasha fluorescence and direct excitation of a tautomeric form	<i>ChemPhysChem</i>	2021, V. 86, N 10, Pp 1436-1441 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/cplu.202100370">10.1002/cplu.202100370</a>	<b>IF 3,102</b>
82.	A.V. Artem'ev, M.Yu. Petyuk, A.S. Berezin, A.L. Gushchin, M.N. Sokolov, I.Yu. Bagryanskaya	Synthesis and study of Re(I) tricarbonyl complexes based on octachloro-1,10-phenanthroline: towards deep red-to-NIR emitters	<i>Polyhedron</i>	V. 209, 15 November 2021, 115484 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115484">10.1016/j.poly.2021.115484</a>	<b>IF 3,052</b>
83.	E. Tretyakov, K. Lomanovich, E. Bagryanskaya, G. Romanenko, A. Bogomyakov, E. Zueva, M. Petrova, A. Dmitriev, N. Gritsan	2-(8-Iodonaphthalen-1-yl)-substituted Nitronyl Nitroxide: Suppressed Reactivity of Iodine Atom and Unusual Temperature Dynamics of the EPR Spectru	<i>Journal of Organic Chemistry</i>	2021, V. 2021, N 17, Pp 2355-2361 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/ejoc.202100138">10.1002/ejoc.202100138</a>	<b>IF 3,021</b>
84.	Je. Luginina, M. Linden, M. Bazulis, V. Kumpins, A. Mishnev, S.A. Popov, T.S. Golubeva, S.R. Waldvogel, E.E.	Electrosynthesis of stable betulinderived nitrile oxides and their application in synthesis of	<i>European Journal of Organic</i>	2021, V. 2021, N 17, Pp 2557-2577 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/ejoc.20210">10.1002/ejoc.20210</a>	<b>IF 3,021</b>

	Shults, M. Turks	cytostatic lupane-type triterpenoid-isoxazole conjugates	<i>Chemistry</i>	<a href="#">0293</a>	
85.	V.V. Chernyshov, O.I. Yarovaya, S.Z. Vatsadze, S.S. Borisevich, S.N. Trukhan, Yu.V. Gatilov, R.Yu. Peshkov, I.V. Eltsov, O.N. Martyanov, N.F. Salakhutdinov	Unexpected ring opening during the imination of camphor-type bicyclic ketones	<i>European Journal of Organic Chemistry</i>	2021, V.2021, N 3, Pp 452-463 doi: <a href="https://doi.org/10.1002/ejoc.202001397">10.1002/ejoc.202001397</a>	<b>IF 3,021</b>

## Патенты НИОХ СО РАН - 2021

N	Авторы	Название патента	Номер	Заявка
1	К.А. Ломанович, Е.Г. Багрянская, С.Л. Вебер, Ю.А. Гришин, Н.П. Исаев, Д.Н. Половяненко	Мост импульсного ЭПР-спектрометра X- и Q-диапазона на основе цифрового синтезатора СВЧ-излучения и полупроводникового усилителя мощности	Патент RU 2 756 168 опубликовано: 28.09.2021, бюл. №28	2020143591 от 29.12.2020
2	И.В. Сорокина, И.И. Попадюк, Н.А. Жукова, С.А. Низомов, Ю.В. Мешкова, Д.С. Баев, С.А. Борисов, О.В. Саломатина, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов	1,2,4-Оксадиазольные производные дезоксихолевой кислоты, обладающие простатопротекторным действием, гипохолестеринемической и противовоспалительной активностями	Патент RU 2 750 488 опубликовано: 28.06.2021, бюл. №19	2020118189 от 03.06.2020
3	А.А. Мункуев, А.Л. Захаренко, Е.В. Суслов, А.А. Чепанова, К.П. Волчо, О.И. Лаврик, Н.Ф. Салахутдинов	Адамантилсодержащие производные 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола, имеющие монотерпеноидные фрагменты, используемые в качестве ингибиторов фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1	Патент RU 2 761 880 опубликовано: 13.12.2021, бюл. №35	2020120994 от 18.06.2020
4	И.И. Олейник, И.В. Олейник, Вэнь-Х. Сунь	Железосодержащий компонент катализатора для полимеризации этилена в высоколинейный полиэтилен, термостабильный катализатор и способ его приготовления	Патент RU 2 753 862 опубликовано: 24.08.2021, бюл. №24	2021104705 от 25.02.2021

5	Шульц Э. Э., Липеева А. В., Борисов С. А., Толстикова Т.Г., Бурова Л.Г., Бондарева Е.А., Евстропов А. Н.	3,3'[(гексано-1,6-диилбис(азанедиил)]бис-(7-гидрокси-6-метоксикарбонил-2-оксо-2Н-хромен), обладающий антибактериальной активностью	Патент RU 2 764 522 опубликовано: 18.01.2022, бюл. №2	2021114978 от 25.05.2021
6	И.В. Нечепуренко, А.А. Барабанов, С.А. Сергеев, Г.Д. Букатов, К.П. Волчо, В.А. Захаров, М.А. Мацько, Н.Ф. Салахутдинов	Способ получения диалкил 2,3-диизобутилсукцината, компонента титан-магниевых катализаторов полимеризации олефинов	Патент RU 2 752 516 опубликовано: 28.07.2021, бюл. №22	2020124260 от 22.07.2020
7	Е.В. Суслов, К.П. Волчо, А.А. Котлярова, А.В. Павлова, К.Ю. Пономарев, Н.Ф. Салахутдинов, Т.Г. Толстикова	Четвертичные аммонийные соли диазаадамантанов, обладающие актопротекторной активностью	Патент RU 2 760 459 опубликовано: 25.11.2021, бюл. №33	2021111248 от 21.04.2021
8	И.И. Олейник, И.В. Олейник, Вэнь-Хуа Сунь	Кобальтсодержащий компонент катализатора для полимеризации этилена в линейный полиэтиленовый воск, содержащий терминальные винильные группы, катализатор и способ его приготовления	Патент RU 2 765 468 опубликовано: 31.01.2022, бюл. №4	2021115693 от 01.06.2021

## Научные проекты НИОХ СО РАН - 2021

**Проведение фундаментальных научных исследований по государственной программе  
«Фундаментальные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности  
общества и государства» (47 ГП) в 2021 г.**

N	Номер темы Мнемокод	Название темы НИР, направление исследований	Руководитель проекта	Номер государственной регистрации в ЕГИСУ НИОКТР
1	FWUE-2021-0001 0238-2021-0001	«Современные подходы к изучению токсико-фармакологических свойств биологически активных веществ, лекарственных форм и материалов для медицины» (направление 1.4.5.4)	Д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна	AAAA-A21-121011490015-1
2	FWUE-2021-0002 0238-2021-0002	«Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами» (направление 1.4.1.2)	Д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна	AAAA-A21-121011490017-5
3	FWUE-2021-0003 0238-2021-0003	«Разработка методов создания библиотек химических соединений для нахождения соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях путем направленной трансформации природных и синтетических стартовых молекул. Организация биологических испытаний полученных соединений» (направление 1.4.5.3)	Чл.-к. РАН д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович	AAAA-A21-121011490014-4

4	FWUE-2021-0004 0238-2021-0004	«Разработка и развитие методов селективного синтеза новых групп практически полезных гетероциклических систем и лекарственных агентов на основе хемоселективных каталитических превращений растительных терпеноидов, алкалоидов, спиростанов и кумаринов» (направление 1.4.5.3)	Д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	AAAA-A21-121011490016-8
5	FWUE-2021-0005 0238-2021-0005	«Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области химической экологии, фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности» (направление 1.4.3.2)	Д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич	AAAA-A21-121011490018-2
6	FWUE-2021-0006 0238-2021-0006	«Научные основы синтеза органических и гибридных соединений и создания функциональных материалов и полимеров для оптики, электроники, сенсорики» (направление 1.4.2.3)	Д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович	AAAA-A21-121011490013-7
7	FWUE-2021-0007 0238-2021-0007	«Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров» (направление 1.4.1.1)	Д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	AAAA-A21-121011490019-9
8	FWUE-2021-0008 0238-2021-0008	«Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков» (направление 1.4.1.1)	К.х.н., доцент Кириллюк Игорь Анатольевич	AAAA-A21-121041400251-5

9	FWUE-2019-0004 0238-2019-0004	Фундаментальные основы создания органических материалов для оптоэлектроники (новая лаборатория) (направление 1.4.2.3)	К.х.н. Казанцев Максим Сергеевич	AAAA-A20-120011090092-7
10	FWUE-2019-0005 0238-2019-0005	Фотокатализируемые и фотоактивируемые превращения органических веществ (новая лаборатория) (направление 1.4.1.1)	К.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич	AAAA-A20-120011090094-1
11	FWUE-2019-0006 0238-2019-0006	Направленный поиск, структурный дизайн и разработка методов синтеза потенциальных биологически активных веществ, конструирование лекарственных средств (новая лаборатория) (направление 1.4.5.3)	К.х.н. Суслов Евгений Владимирович	AAAA-A20-120011090093-4

**Гранты Правительства Российской Федерации,  
Программы Министерства науки и высшего образования Российской Федерации**

<b>Номер Соглашения</b>	<b>Название проекта</b>	<b>Руководитель проекта</b>
075-15-2020-777	«Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний» (в составе консорциума ИОС УрО РАН, УрФУ, ИОХ РАН, ИФАВ РАН, ИПХФ РАН, НИОХ СО РАН, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, ВолгГМУ)	Чл.-к. РАН д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

## Гранты Российского научного фонда

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1	21-13-00026	Дизайн новых агентов для борьбы с респираторно-синцитиальным вирусом у детей на основе трансформаций природных соединений	чл.-к. РАН д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
2	21-14-00219	Изучение структуры и динамики биологических систем, моделирующих репарацию ДНК методами магнитного резонанса	д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна
3	18-13-00361 (продление)	Гибридные молекулы на основе растительных алкалоидов, кумаринов и терпеноидов - привилегированные скаффолды для биологически активных веществ и лекарственных агентов. Способы гибридизации.	д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна
4	20-13-00029	Разработка новых мультитаргетных гипогликемических средств путём направленной модификации природных соединений	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
5	19-13-00040	Новые ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстераз, ферментов системы репарации ДНК, для противоопухолевой терапии	Д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
6	19-13-00235	Пространственно затруднённые нитроксильные радикалы. Синтез и применение	д.х.н., проф. Григорьев Игорь Алексеевич

**Конкурс «Проведение исследований научными группами под руководством молодых ученых»**  
*Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными,  
 в том числе молодыми учеными*

7	21-73-10291	Халькоген-азотные гетероциклы – рецепторы заряженных и нейтральных оснований Льюиса: синтез и некоторые аспекты супрамолекулярной химии	к.х.н. Семёнов Николай Андреевич
8	20-73-10090	Со-кристаллизация как эффективный инструмент контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников	к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич

**Конкурс «Проведение инициативных исследований молодыми учеными»**  
*Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными,  
 в том числе молодыми учеными*

9	20-73-00350	Алкоксиамины с изменяемой реакционной способностью: платформа для развития синтеза полимеров методом полимеризации с обратимым ингибированием роста цепи	к.ф.-м.н. Пархоменко Дмитрий Александрович
10	21-73-00246	Синтез фенилпропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов, в качестве потенциальных агонистов FFA1г и изучение их противодиабетической активности	к.х.н. Куранов Сергей Олегович
11	21-73-00281	Синтез водорастворимых пространственно затруднённых нитроксильных радикалов ряда пирролидина - перспективных спиновых зондов и контрастных агентов для томографии	к.х.н. Таратайко Андрей Игоревич

12	21-73-00287	Управление структурой органических сопряженных молекул методом добавок	к.х.н. Сонина Алина Александровна
13	19-73-00051	Дизайн новых адамантан-содержащих ингибиторов ферментов репарации ДНК, способных повышать эффективность химиотерапевтических агентов в отношении мультиформной глиобластомы	к.х.н. Пономарев Константин Юрьевич
14	19-73-00125	Разработка катионных амфифильных веществ на основе монотерпеноидов в качестве потенциальных противовирусных агентов широкого спектра действия	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна

## Гранты Российского фонда фундаментальных исследований

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
<b><i>Инициативные проекты А</i></b>			
1	20-03-00187	Кластерный механизм бромирования органических соединений	к.х.н. Генаев Александр Михайлович
2	20-03-00700	Электрофильное и окислительное фторирование ароматических соединений в отсутствие растворителя	м.н.с. Заикин Павел Анатольевич
3	19-03-00071	Рациональный дизайн новых производных монотерпеноидов, обладающих противопаркинсонической активностью	чл.-к. РАН д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
4	19-03-00685	Молекулярный дизайн дуальных агонистов PPAR–альфа и гамма на основе природных соединений	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
<b><i>Совместные международные инициативные проекты</i></b>			
5	20-53-00004	Бел_а 2020 Наноразмерные галлуазитовые катализаторы для синтеза физиологически активных гетероциклических соединений на основе возобновляемых монотерпеноидов	д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
6	19-53-44003	Монг_т Возобновляемое сырье как источник для создания таргетных противоопухолевых агентов. Структурный анализ и направленные химические трансформации низкомолекулярных метаболитов флоры Сибири и Монголии	д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна

7	18-53-76001	ЭРА_А Создание конъюгатов пентациклических тритерпеноидов с азолами: от превентивных агентов и адъювантов в химиотерапии рака к новым противоопухолевым лекарственным агентам	д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна
8	18-53-76003	ЭРА_А Новые наноразмерные, биосовместимые и стабильные свободнорадикальные сенсоры для непрерывной гиперполяризации in vivo в ультранизкопольной магнитно-резонансной томографии (MPT)	к.х.н., доцент Кириллюк Игорь Анатольевич
<b>по теме «Фундаментальные проблемы возникновения и распространения коронавирусных эпидемий» Вирусы 2020</b>			
1	20-04-60038	Дизайн и поиск ингибиторов поверхностного белка S вируса SARS-CoV-2	чл.-к. РАН д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
<b>Совместные международные инициативные проекты молодых ученых</b>			
10	19-53-04005	Бел_МОЛ_А Синтез физиологически активных кислород и азотсодержащих гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов в присутствии гетерогенных кислотных катализаторов	к.х.н. Ардашов Олег Васильевич
<b>проекты, выполняемые ведущими молодежными коллективами («Стабильность»)</b>			
11	20-33-70067	Разработка эффективных ингибиторов ортопоксвирусов на основе бициклических монотерпеноидов	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна
<b>Региональные (Новосибирская область) проекты Р_А</b>			

12	19-43-540003	Молекулярный дизайн и синтез соединений с потенциальной противоопухолевой, нейтропротекторной, противовоспалительной и анальгетической активностью на основе природных дитерпеноидов лабданового и пимаранового ряда	д.х.н. Харитонов Юрий Викторович
13	19-44-540008	Поиск новых ингибиторов проникновения ВИЧ-1	К.б.н. Щербакова Надежда Сергеевна
<b><i>Региональные (Новосибирская область) проекты молодых ученых Р_МОЛ_А</i></b>			
14	20-43-543016	1,2,5-Халькогенадиазолы – доноры халькогеновой связи для молекулярного распознавания и сенсорики	к.х.н. Семенов Николай Андреевич
15	20-43-543026	Разработка новых подходов к синтезу 4-алкилтиотетрафторбензальдегидов как перспективных кандидатов для фундаментальных исследований и практических приложений и получение на их основе фтор- и серусодержащих 1,4-дигидропиридинов – перспективных агентов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	к.х.н. Коцеев Борислав Вячеславович
16	19-43-543040	Разработка новых подходов к синтезу полифторированных орто- и мета- бензолдителиолов как перспективных кандидатов для фундаментальных исследований и практических приложений	к.х.н. Никульшин Павел Викторович
17	19-43-543042	Направленный синтез гетероциклических производных сесквитерпеновых лактонов из растений Сибири. Создание макроциклических структур на основе метиленлактонов и азотосодержащих гетероциклов в качестве селективных противомикробных и противовирусных агентов	к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич
<b><i>Проекты, выполняемые молодыми учеными, обучающимися в аспирантуре, Аспиранты</i></b>			

18	20-33-90232	Новые 1,2,5-халькогенадиазолы и их анион-радикальные соли для создания функциональных молекулярных материалов – синтез, строение и свойства (Аспирант – Радюш Екатерина Алексеевна)	к.х.н. Семёнов Николай Андреевич
19	20-33-90237	Разработка методов синтеза ацетиленовых кетонов на основе лупановых тритерпеноидов и направленная модификация структуры с введением пиримидиновых и пиразольных заместителей (Аспирант – Семёнова Мария Дмитриевна)	д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна
20	19-33-90080	Разработка методов синтеза новых N-гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов (Аспирант – Чернышов Владимир Владимирович)	д.х.н. Яровая Ольга Ивановна
21	19-33-90084	Разработка новых синтетических методов в химии изохинолиновых алкалоидов для создания селективных анальгетиков и противовоспалительных агентов (Аспирант – Финке Анастасия Олеговна)	д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна

### Гранты Президента РФ молодым ученым кандидатам наук

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1	МК-1533.2021.1.3	«Получение и исследование свойств новых комплексов с переносом заряда на основе электроноакцепторных 1,2,5-халькогенадиазолов для создания материалов для органической электроники»	к.х.н. Чуланова Елена Александровна

## Стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта
1	СП-2346.2019.4	«Синтез новых биологически активных соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты»	Аспирант Можайцев Евгений Сергеевич
2	СП-514.2021.4	«Разработка простого метода синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов пиперидинового ряда»	Молодой ученый к.х.н. Добрынин Сергей Александрович
3	СП-483.2021.4	«Синтез новых биологически активных азотсодержащих октагидрохроменов на основе монотерпеноида (-)-изопулегола»	Молодой ученый Ли-Жуланов Николай Сергеевич
4	СП-4779.2021.4	«Синтез новых производных природных соединений, обладающих противовирусной активностью»	Молодой ученый к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна

## Проекты с участием сотрудников НИОХ СО РАН - 2021

	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта	организация
<b>РНФ</b>				
1	21-14-00105	Ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 для сенсibilизации опухолевых клеток к химиопрепаратам, используемым в клинике.	К.х.н. А. Л. Захаренко	ИХБФМ СО РАН
2	21-13-00216	«Аномальная люминесценция комплексов цинка(II) и фотоперенос протона»	Д.х.н. М. Б. Бушуев	ИНХ СО РАН
3	21-73-20079	«Магнитно-структурные корреляции в ряду марганцево нитроксильных комплексов с высокими температурами перехода в магнитно-упорядоченное состояние»	Д.х.н. Е.В. Третьяков	ИОХ РАН
4	20-74-10043	«Роль эписутикулярных липидов симбиотических микроорганизмов в развитии грибных инфекций у насекомых»	К.б.н. О.Н. Ярославцева	ИСиЭЖ СО РАН
5	19-14-00138	«Эколого-физиологические и молекулярно-генетические аспекты взаимодействий в триотрофных системах микроорганизмы - пасленовые растения - насекомые»	Д.б.н., проф., чл.-корр. РАН . В.В. Глулов	ИСиЭЖ СО РАН

6	19-73-10143	«Наноаэрозольные формы лекарственных субстанций и их биологические фармакокинетические свойства»	К.х.н., С.В. Валиулин	ИХКИГ СО РАН
7	19-73-10195	«Синтез и мишень-ориентированный поиск полифункциональных молекул, обладающих избирательным действием на основные звенья патогенеза нейродегенеративных заболеваний»	К.х.н. М.Е. Неганова	ИФАВ РАН
8	19-73-20090	«Дизайн новых хиральных катализаторов на базе биспидиновых лигандов и изучение их функционирования на молекулярном и наноразмерном уровне современными инструментальными методами»	Д.х.н., проф. РАН С.З. Вацадзе	МГУ им. М.В. Ломоносова
9	18-29-04013	«Изучение подвижности спиновых зондов в металл-органических координационных полимерах и влияния взаимодействий «гость-хозяин» на свойства данных материалов методами ЭПР спектроскопии»	Д.ф.-м.н. М.В. Федин	МТЦ СО РАН
10	17-75-20120	«Механизмы противовоспалительного и противоопухолевого действия полусинтетических производных глицирретовой кислоты, содержащих циано-еноновый фрагмент в кольце А»	К.б.н. А.В. Марков	ИХБФМ СО РАН
<b>РФФИ</b>				
1	20-54-44016	«Разработка комплексного метода выделения и in vitro анализа биологически активных фракций лекарственных растений»	В.н.с. Д.Н. Щербаков	Алтайский государственный университет
2	20-315-70039	«Улучшение растворимости и биодоступности лекарственных препаратов путем комплексообразования»	Д.х.н. А.В. Душкин	ИХТТМ СО РАН

3	20-016-00152	«Современные основы развития сельскохозяйственных растений с использованием целевой доставки микроэлементов новыми универсальными бионанокompозитами»	К.х.н. Хуцишвили	ИриХ СО РАН
4	18-29-11064	"Создание фундаментальных основ получения биосовместимых 3D-изделий медицинского назначения методом селективного лазерного спекания механохимически синтезированных изоморфных разновидностей апатита"	Акад., Ляхов Н.З.	ИХТТМ СО РАН
5	18-29-04013	«Изучение подвижности спиновых зондов в металл-органических координационных полимерах и влияния взаимодействий «гость-хозяин» на свойства данных материалов методами ЭПР спектроскопии»	Д.ф.-м.н., проф. РАН М.В. Федин	МТЦ СО РАН
6	20-43-540004	«Металл-органические каркасы на основе перфторированных лигандов и разработка на их основе сенсоров для обнаружения вредных веществ в окружающей среде»	Чл.-корр., д.ф.-м.н. РАН В.П. Федин	ИНХ СО РАН
<b>Прочие</b>				
1.	Программа DFG "Internationale Zusammenarbeit"	«Exploring stabilization of radicals by positively-charged cyclophanes» ( Германия, Университет Эрлангена — Нюрнберга)	Кхн А.М. Агафонцев	06.06.2021- 03.09.2021

# НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА

## Ученый Совет

30 марта 2021 года Общим собранием научных работников НИОХ СО РАН избран новый состав Ученого совета Института. В новый состав Ученого совета без выборов вошли директор Е.Г. Багрянская, ученый секретарь Р.А. Бредихин, заведующий отделом медицинской химии чл.-к. РАН Н.Ф.Салахутдинов. Тайным голосованием в состав Ученого совета избраны 23 человека (см. стр. 5).

В течение 2021 года проведено 10 заседаний Ученого Совета, на которых обсуждены следующие вопросы:

### **Научные доклады:**

Рассмотрение и утверждение научных отчетов по государственному заданию;

Рассмотрение и утверждение научных отчетов по грантам и проектам;

Доклады руководителей лабораторий и групп о научной работе в 2020 г.

Научный доклад зав. лаб. ЛИНИРР, к.х.н. Л.В. Политанской «Разработка универсальных подходов к синтезу полифторированных азот-, кислород- и серосодержащих бензоаннелированных гетероциклов» в связи с представлением диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. - органическая химия

Конкурс научных работ Института 2021 года

### **О научно-исследовательской и организационной работе**

О внесении изменений в Устав НИОХ СО РАН

Научно-организационный доклад П.А.Заикина «Инижиниринговый центр НИОХ СО РАН: состояние и перспективы»

О формировании тем научно-исследовательских работ Института на 2022-2024 гг.

О формировании Плана научно-исследовательских работ Института на 2022 год

О ходе реализации работ Регионального Центра Стокгольмской Конвенции о Стойких Органических Загрязнителях.

О ходе выполнения Институтами обязательств по государственному заданию в 2021 году.

Об увеличении должностных окладов работников Института с 1 сентября 2021 года

О предложениях к изменению порядка расчета стимулирующих выплат работникам Института

Об изменениях в работе Диссертационного совета НИОХ СО РАН

О проектах некоторых локальных нормативных актов образовательной организации 2021 года

Информация о новых возможностях оформления экспертных заключений о возможности опубликования в открытой печати с использованием информационной платформы SciAct.

Об изменениях в структуре Института

Информация о требованиях к работникам, установленных Постановлением Губернатора Новосибирской области от 16 декабря 2021 г. № 243 <https://rg.ru/2021/12/17/novosibirsk-post253-reg-dok.html>, Постановления Правительства Новосибирской области от 16 декабря 2021 г. № 524-п <https://www.nso.ru/npa/50536>

### **О работе с научной молодежью в Институте:**

Представление молодых ученых НИОХ СО РАН на соискание грантов Президента Российской Федерации молодым российским ученым, стипендий Президента Российской Федерации, золотых медалей Российской академии наук с премиями для молодых ученых, именных премий Сибирского отделения РАН молодым ученым, премий, именных стипендий Правительства Новосибирской области молодым ученым, грантов Правительства Новосибирской области молодым ученым, именных премий мэрии города Новосибирска.

Об утверждении Положения о Конкурсе студентов и аспирантов 2021 года, утверждении состава жюри Конкурса, именной премии им. В.А. Коптюга за лучшую работу в области механизмов органических реакций.

Об утверждении итогов Конкурса студентов и аспирантов 2021 года.

О внесении изменений в Положение о стипендии им. Н.Н. Ворожцова, утверждение новой редакции Положения.

О присуждении стипендии им. академика Н.Н. Ворожцова студентам и магистрантам ФЕН НГУ на 2021-2022 учебный год Польских Даниле Андреевичу (III курс ФЕН НГУ), Комарову Владиславу Владимировичу (магистрант 2 курса ФЕН НГУ).

Об итогах летней приемной кампании в аспирантуру НИОХ СО РАН, об условиях трудоустройства аспирантов в НИОХ СО РАН. Утверждение кандидатур научных руководителей аспирантов.

Утверждение тем и научных руководителей диссертационных работ аспирантов других организаций, выполняющих исследования в НИОХ СО РАН

### **Кадровые и квалификационные дела:**

Проведение конкурса на замещение вакантных должностей зав. лабораториями: ЛИНИРР, ЛГС, ЛЭАСМ,

Выборы ученого секретаря Института.

Утверждение кандидатур Председателей ГЭК на 2022 год.

О проведении аттестации научных работников в 2022 г.

Об итогах приема в аспирантуру Института в 2021 г., утверждение научных руководителей, тем диссертационных работ и рабочих учебных планов подготовки аспирантов НИОХ СО РАН;

Выдвижение кандидатур сотрудников Института на соискание государственных, ведомственных и научных наград, на конкурсы научных работ вручение наград сотрудникам Института;

Информация о результатах аттестации аспирантов НИОХ СО РАН в первом семестре 2020-2021 учебного года, во втором семестре 2020-2021 учебного года

**О признании научно-исследовательской деятельности отдельных ученых и коллективов исследователей:**

Утверждение Программ НИР и Календарных Планов НИР для молодых ученых и аспирантов – соискателей Стипендии Президента РФ

Утверждение тем диссертационных работ

О выдвижении на конкурс на присуждение премий имени выдающихся ученых Сибирского отделения РАН – премии им. В.В. Воеводского за работы в области химической физики цикла работ «Молекулярный дизайн и инженерия кристаллов гетероариленов: на пути к тонкой настройке оптоэлектронных свойств органических материалов» заведующего лабораторией органической электроники НИОХ СО РАН к.х.н. Казанцева Максима Сергеевича.

О выдвижении научной работы молодого ученого, к.х.н. С.А. Добрынина «Новый подход к получению пространственно затрудненных нитроксильных радикалов пирролидинового ряда» в виде цикла из одного патента и пяти опубликованных научных статей в высокорейтинговых научных журналах, опубликованных в течение 2018-2021 гг., на соискание медали РАН с премиями для молодых ученых по основному направлению в области естественных, технических и гуманитарных наук 7. Химические науки.

О выдвижении кандидатуры в.н.с. ЛФВВ д.х.н. Яровой Ольги Ивановны на соискание почетного звания «Профессор РАН»

## Диссертационный Совет

В соответствии с приказом Минобрнауки России № 118 от 24 февраля 2021 г. «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, и внесении изменения в Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» (вступил в силу 17 апреля 2021 г.), приказом Минобрнауки России № 561/нк от 3 июня 2021 г. «О советах по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», шифр диссертационного совета Д 003.049.01 изменен на **24.1.192.01**, шифр специальности 02.00.03 – Органическая химия (химические науки) изменен на **1.4.3. Органическая химия (химические науки)**.

Состав Совета		
Фамилия И.О.	Членство в совете	Ученая степень
1. Волчо Константин Петрович	Председатель	д.х.н., 02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	Зам.председателя	д.х.н., 02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	Ученый секретарь	д.х.н., 02.00.03
4. Багрянская Елена Григорьевна	Член совета	д.ф.-м.н., 01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.08
6. Бородкин Геннадий Иванович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
7. Григорьев Игорь Алексеевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
8. Зибарев Андрей Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
9. Иванов Андрей Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
10. Карпов Виктор Михайлович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
11. Колтунов Константин Юрьевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
13. Макаров Александр Юрьевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
13. Малыхин Евгений Васильевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
14. Меженкова Татьяна Владимировна	Член совета	д.х.н., 02.00.03
15. Платонов Вячеслав Евдокимович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
16. Салахутдинов Нариман Фаридович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
17. Ткачев Алексей Васильевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
18. Фисюк Александр Семенович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
19. Харитонов Юрий Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
20. Шульц Эльвира Эдуардовна	Член совета	д.х.н., 02.00.03
21. Яровая Ольга Ивановна	Член совета	д.х.н., 02.00.03

## Подготовка научных кадров в аспирантуре

В 2021 году аспирантуру НИОХ СО РАН с присвоением квалификации «исследователь» и защитой диссертации окончили 4 человека  
Зачислены 4 человека по специальности «органическая химия»

На 31.12.2021 г. в аспирантуре проходят обучение 23 человека (в т.ч. 2 – академический отпуск). Утвержден план приема для обучения в аспирантуре на 2022-2023 г.: по направлению «химические науки» – 10 чел., по направлению «фундаментальная медицина» – 1 чел.

Кроме того, 13 аспирантов НГУ выполняют свои диссертационные исследования в стенах НОХ СО РАН

Специальность	Год обучения			
	I	II	III	IV
<b>Химические науки</b>				
Органическая химия	5	7	8	4
Физическая химия		1	4	2
Аналитическая химия	1			
<b>Фундаментальная медицина</b>				
Фармакология, клиническая фармакология		2	2	

**Подготовка научных кадров в аспирантуре НИОХ СО РАН, 2020-21 учебный год  
(включая аспирантов из других организаций, выполняющих научные исследования в НИОХ)**

Аспирант Фамилия, имя, отчество	Специальность	Тема исследования	Научный руководитель	Срок обучения
<b>Выпуск 2021 г.</b>				
Можайцев Евгений Сергеевич	органическая химия	Синтез новых биологически активных соединений сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты	с.н.с., к.х.н. Суслов Евгений Владимирович	2017 - 2021
Одинцов Данила Сергеевич	физическая химия	Электрохимически активные мономеры и полимеры с пendantsкими группами на основе S и N-содержащих гетероциклических соединений	зав. лаб., д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич	2017 - 2021
Сиражетдинова Нафиса Сафуановна	органическая химия	Новые превращения производных антрахинонов посредством катализируемых реакций кросс-сочетания и циклоприсоединения	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	2017 - 2021
Чернышев Владимир Владимирович	органическая химия	Синтез новых биологически активных гетероциклических веществ на основе природных карбонильных соединений	в.н.с., д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	2017 - 2021
<b>Четвертый год обучения</b>				
Радюш Екатерина Алексеевна	органическая химия	Новые высокоакцепторные производные 1,2,5-халькогендиазолов, их анион-радикалы и комплексы с переносом заряда: дизайн, синтез, исследование структуры и свойств	с.н.с., к.х.н. Семёнов Николай Андреевич	2018 - 2022
Решетников Данила Владимирович	органическая химия	Синтез новых бисгетероциклических систем на основе пуриновых алкалоидов	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	2018 - 2022

Семёнова Мария Дмитриевна	органическая химия	Синтез новых гетероциклических систем на основе пентациклических тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	2018 - 2022
Финке Анастасия Олеговна	органическая химия	Алкинилзамещенные производные изохинолиновых алкалоидов в реакциях кросс-сочетания и 1,3-диполярного циклоприсоединения	зав. лаб., д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	2018 - 2022
Черкасов Сергей Александрович	физическая химия (ФЕН НГУ)	Перспективные способы активации алкоксиаминов – инициаторов радикальной контролируемой полимеризации	с.н.с., к.ф.-м.н. Пархоменко Дмитрий Александрович	2018 - 2022
Коскин Игорь Павлович	физическая химия (ФЕН НГУ)	Исследование молекулярной структуры и оптоэлектронных свойств фуран и тиофен/фениленов методами квантово-химических расчетов	с.н.с., к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич	2018 - 2022
<b>Третий год обучения</b>				
Александрова (Плешкова) Надежда Владимировна	физическая химия	Исследование азидотетразольной таутомерии в ряду замещенных азидопиримидинов	в.н.с., к.х.н. Маматюк Виктор Ильич	академический отпуск
Заиграев Владимир Юрьевич	фармакология, клиническая фармакология	Гендерные особенности процессов демиелинизации и аксональной дегенерации в моделях рассеянного склероза и возможность их коррекции новыми агентами	в.н.с., д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна	академический отпуск
Зубричева Дарья Владиславовна	органическая химия	Исследование селективности экстракции переходных металлов новыми полигетероатомными терпенодержащими лигандами методом атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой	зав. лаб., д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна	2019 - 2023

Иванкин Дмитрий Игоревич	органическая химия	Синтез производных тиазолидина в качестве противоязвенных агентов	д.х.н., в.н.с. Лузина Ольга Анатольевна	2019 - 2023
Куимов Анатолий Дмитриевич	физическая химия	Молекулярное легирование как эффективный метод контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников	к.х.н., с.н.с. Казанцев Максим Сергеевич	2019 - 2023
Мешкова Юлия Владимировна	фармакология, клиническая фармакология	Простатопротекторные эффекты производных желчных кислот при гормональной индукции гиперплазии предстательной железы у крыс	в.н.с., д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна	2019 - 2022
Мункуев Алдар Аюрович	органическая химия	Синтез соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты через гетероциклический линкер	к.х.н., с.н.с. Суслов Евгений Владимирович	2019 - 2023
Панфилов Михаил Андреевич	органическая химия	Дизайн флуоресцентных индикаторов и фотоактивируемых доноров оксида азота (II)	к.х.н., с.н.с. Воробьев Алексей Юрьевич	2019 - 2023
Асанбаева Наргиз Байузаковна	химическая физика (ФФ НГУ)	Исследование биополимеров и их комплексов методами ЭПР и ЯМР	д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	2019 - 2023
Ганина Мария Денисовна	биоорганичес- кая химия (ИХБФМ СО РАН)	Эпикутикулярные углеводороды и жирные кислоты колорадского жука и саранчовых: компромисс между устойчивостью к обезвоживанию и восприимчивостью к энтомопатогенным грибам	зав. лаб. к.х.н. Морозов Сергей Владимирович	2019 - 2023
Гладкова (Широкова) Елизавета Дмитриевна	органическая химия (ФЕН НГУ)	Новые производные изохинолиновых алкалоидов: синтез, свойства, перспектива применения	д.х.н., в.н.с. Лузина Ольга Анатольевна	2019 - 2023

Калетина Полина Михайловна	химическая физика (ФФ НГУ)	Радикальная контролируемая полимеризация в присутствии солей металлов как метод получения макромолекул для биомедицинских приложений	с.н.с., к.ф.-м.н. Пархоменко Дмитрий Александрович	2019 - 2023
Хорошунова Юлия Владиславовна	органическая химия (ФЕН НГУ)	Синтез и реакции нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в ближайшем окружении радикального центра	зав.лаб., к.х.н. Кириллюк Игорь Анатольевич	2019 - 2023
Сыци Ван	органическая химия (ФЕН НГУ)	Изучение реакций карбонилирования и некоторых других превращений полифторированных алкил- и алкинилариенов в кислотных системах	с.н.с., к.х.н. Зонов Ярослав Викторович	2019 - 2023
<b>Второй год обучения</b>				
Баранова Дарья Витальевна	органическая химия	«Синтез и изучение противовирусных свойств производных каркасных монотерпеноидов»	в.н.с., д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	2020 - 2024
Понькина (Кузнецова) Дарья Алексеевна	фармакология, клиническая фармакология	«Изучение гипогликемических свойств производных фенилпропановой кислоты, содержащих фрагменты природных соединений»	с.н.с., д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович	2020 - 2024
Подтуркина Александра Владимировна	органическая химия	«Получение новых производных (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола для исследования их противопаркинсонической активности»	с.н.с., к.х.н. Ардашов Олег Васильевич	2020 - 2024
Степанова Виктория Александровна	органическая химия	«Разработка синтетических подходов к созданию гибридных молекул с фрагментом растительных сесквитерпеноидов»	н.с., к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич	2020 - 2024

Филимонов Александр Сергеевич	органическая химия	«Дизайн и синтез производных усниновой кислоты и её аналогов в качестве ингибиторов ферментов репарации»	в.н.с., д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна	2020 - 2024
Филиппов Игорь Романович	органическая химия	«Использование ацетиленов с гетероатомными заместителями в синтезе ароматических и гетероциклических соединений»	с.н.с., к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич	2020 - 2024
Халикова Дарья Александровна	фармакология, клиническая фармакология	«Влияние композиции экдистена и урсоловой кислоты на метаболические процессы (экспериментальное исследование)»	д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна	2020 - 2023
Рязанов Никита Дмитриевич	органическая химия (ФЕН НГУ)	Синтез и физико-химические свойства блоков пространственной изоляции и сопряжения нелинейно-оптических хромофоров на основе серусодержащих дендронов и циклических дисульфидов	зав.лаб, д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович	2020 - 2024
Овчеренко Сергей Сергеевич	химическая физика (ФФ НГУ)	Исследование процессов репарации ДНК методами магнитного резонанса	д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	2020 - 2024
Хань Хуэйчжэ	органическая химия (ФЕН НГУ)	Пентафторнитробензол и этилпентафторбензоат – удобные строительные блоки для синтеза полифторированных гетерокаликсаренов	с.н.с., к.х.н. Ковтонюк Владимир Николаевич	2020 - 2024
<b>Первый год обучения</b>				
Блохин Михаил Евгеньевич	органическая химия	Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома	в.н.с., д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна	2021 - 2025

Гранова Надежда Павловна	органическая химия	Синтез монотерпеноид-содержащих аналогов азольных противогрибковых препаратов	г.н.с., д.х.н. Волчо Константин Петрович	2021 - 2025
Цыпышев Дмитрий Олегович	органическая химия	Синтез монотерпен-кумариновых конъюгатов, перспективных биологически активных соединений	г.н.с., д.х.н. Волчо Константин Петрович	2021 - 2025
Лякишева Ирина Вячеславовна	органическая химия	Дизайн фотопереключаемых молекул на основе производных BODIPY	с.н.с., к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич	2021 - 2025
Сухов Максим	органическая химия (ФЕН НГУ)	Синтез и физико-химические свойства акцепторно-замещенных фурилен-фениленовых со-олигомеров	к.х.н., с.н.с. Мельникова-Беккер Кристина Сергеевна	2021 - 2025
Охина Алина Александровна	аналитическая химия (ФЕН НГУ)	Разработка методик количественного определения в биологических матрицах и изучение фармакокинетики перспективного ингибитора фермента репарации ДНК на основе дегидроабетиламина	к.х.н., с.н.с. Рогачев Артем Дмитриевич	2021 - 2025

## Защиты диссертаций

В 2021 г. сотрудниками Института защищены 4 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Также в Инстиуте состоялась защита диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук в виде научного доклада.

№	ФИО, Название диссертации	Дата защиты	Организация, в которой проводилась защита	Присвоенная ученая степень	Ссылка на информацию о защите
1	<b>Постников Павел Сергеевич</b> «Реагенты на основе гипервалентного иода: от получения и химических свойств к плазмон-индуцируемым превращениям органических веществ»	17.12.2021	НИОХ СО РАН	доктор химических наук 1.4.3. Органическая химия, 1.4.4. Физическая химия	<a href="http://web.nioch.nsc.ru/nioch/novosti-i-ob-yavleniya-2/predstavlenie-dissertatsij/4062-oznakomtes-s-dissertatsiej-na-soiskanie-uchjonoj-stepeni-dkhn-postnikova-pavla-sergeevicha">http://web.nioch.nsc.ru/nioch/novosti-i-ob-yavleniya-2/predstavlenie-dissertatsij/4062-oznakomtes-s-dissertatsiej-na-soiskanie-uchjonoj-stepeni-dkhn-postnikova-pavla-sergeevicha</a>
2	<b>Устименко Юлия Павловна</b> «Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона»	03.12.2021	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.3. Органическая химия	<a href="http://web.nioch.nsc.ru/nioch/novosti-i-ob-yavleniya-2/predstavlenie-dissertatsij/4134-oznakomtes-s-dissertatsiej-na-soiskanie-uchjonoj-stepeni-kkhn-ustimenko-yulii-pavlovny">http://web.nioch.nsc.ru/nioch/novosti-i-ob-yavleniya-2/predstavlenie-dissertatsij/4134-oznakomtes-s-dissertatsiej-na-soiskanie-uchjonoj-stepeni-kkhn-ustimenko-yulii-pavlovny</a>
3	<b>Можайцев Евгений Сергеевич</b> «Синтез новых соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты через ациклические линкеры»	03.12.2021	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.3. Органическая химия	<a href="http://web.nioch.nsc.ru/nioch/novosti-i-ob-yavleniya-2/predstavlenie-dissertatsij/4133-oznakomtes-s-dissertatsiej-na-soiskanie-uchjonoj-stepeni-kkhn-mozhajtseva-evgeniya-sergeevicha">http://web.nioch.nsc.ru/nioch/novosti-i-ob-yavleniya-2/predstavlenie-dissertatsij/4133-oznakomtes-s-dissertatsiej-na-soiskanie-uchjonoj-stepeni-kkhn-mozhajtseva-evgeniya-sergeevicha</a>
4	<b>Сиражетдинова Нафиса Сафуановна</b> «Новые превращения производных 1-гидроксиантрахинона посредством катализируемых реакций кросс-сочетания и аминотилирования»	24.09.2021	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.3. Органическая химия	<a href="http://web.nioch.nsc.ru/nioch/novosti-i-ob-yavleniya-2/predstavlenie-dissertatsij/3963-oznakomtes-s-dissertatsiej-na-soiskanie-uchjonoj-stepeni-kkhn-sirazhetdinovoj-nafisy-safuanovny">http://web.nioch.nsc.ru/nioch/novosti-i-ob-yavleniya-2/predstavlenie-dissertatsij/3963-oznakomtes-s-dissertatsiej-na-soiskanie-uchjonoj-stepeni-kkhn-sirazhetdinovoj-nafisy-safuanovny</a>

5	<p><b>Чернышов Владимир Владимирович</b>  «Синтез новых гетероциклических соединений с одним и двумя атомами азота из [2.2.1]бициклических кетонов и их производных»</p>	24.09.2021	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.3. Органическая химия	<a href="http://web.nioch.nsc.ru/nioch/novosti-i-ob-yavleniya-2/predstavlenie-dissertatsij/3936-oznakomtes-s-dissertatsiej-na-soiskanie-uchjonoj-stepeni-kkhn-chernyshova-vladimira-vladimirovicha">http://web.nioch.nsc.ru/nioch/novosti-i-ob-yavleniya-2/predstavlenie-dissertatsij/3936-oznakomtes-s-dissertatsiej-na-soiskanie-uchjonoj-stepeni-kkhn-chernyshova-vladimira-vladimirovicha</a>
---	--	------------	-------------	---	---

## Дипломные работы в НИОХ СО РАН, 2020-21 учебный год

ФИО соискателя	ВУЗ, факультет, кафедра	Название дипломной работы	Дата защиты	Оценка	Присвоенная квалификация	Лаборатория НИОХ СО РАН	Научный руководитель
Поспелова Анастасия Владиславовна	НХТК им. Д.И. Менделеева	Определение нитрит- и нитрат-анионов сточных водах НИОХ СО РАН	17.06.21	отлично	Лаборант-аналитик	ЛМА	к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна
Блохин Михаил Евгеньевич	НГУ ФЕН Кафедра органической химии	Синтез 2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенэтокси)фенил) пропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов, потенциальных агонистов PPAR- $\alpha$ , $\gamma$	11.06.21	отлично	магистр	ЛФАВ	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
Мордвинова Екатерина Денисовна	НГУ ФЕН Кафедра молекулярной биологии и биотехнологии	Поиск новых противовирусных агентов с использованием псевдовирусной системы	14.06.21	отлично	магистр	ЛФАВ ГНЦ ВБ «Вектор»	д.х.н. Яровая Ольга Ивановна, к.б.н. Щербаков Дмитрий Николаевич
Охина Алина Александровна	НГУ ФЕН Кафедра аналитической химии	Разработка методик количественного определения в биологических матрицах и изучение фармакокинетики	09.06.21	отлично	магистр	ЛФАВ	к.х.н. Рогачев Артем Дмитриевич

		перспективного ингибитора фермента репарации ДНК на основе дегидроабиетиламина					
Путилова Валентина Павловна	НГУ ФЕН Кафедра аналитической химии	Синтез, методики количественного анализа и изучение фармакокинетических параметров новых производных бициклических монотерпенов	09.06.2 1	отлично	магистр	ЛФАВ	д.х.н. Яровая Ольга Ивановна
Антипова Виктория Игоревна	НГУ ФЕН Кафедра органической химии	Синтез новых азотсодержащих производных ламбертиановой кислоты, в том числе с 1,2,4-оксадиазольным циклом, и ее структурных аналогов по заместителю при атоме углерода C-4	11.06.2 1	отлично	химик. преподаватель химии	ЛМХ	д.х.н. Харитонов Юрий Викторович
Зобнина Анастасия Олеговна	НГУ ФЕН Кафедра органической химии	Дизайн новых фотолabileльных защитных групп на основе остовов красителей BODIPY и aza-BODIPY	11.06.2 1	отлично	химик. преподаватель химии	ЛФП	к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич

Тихонова Мария Алексеевна	НГУ ФЕН Кафедра аналитической химии	Сравнительный анализ состава эпикутикулярных липидов личинок азиатской саранчи ( <i>Locusta migratoria</i> ) и итальянского пруса ( <i>Calliptamus italicus</i> ) методом ГХ/МС	09.06.21	отлично	химик. преподаватель химии	ЛЭИХА	к.х.н. Морозов Сергей Владимирович
Сухов Максим	НГУ ФЕН Кафедра органической химии	Синтез и изучение свойств молекулярных органических сокристаллов полигалогенированных х диаминобензонитрилов и 18-краун-6	11.06.21	отлично	химик. преподаватель химии	ЛГетС	д.х.н., доцент Малыхин Евгений Васильевич
Орешко Владислав Викторович	НГУ ФЕН Кафедра органической химии	Синтез пятичленных S,N-гетероциклических соединений, содержащих бициклический природный фрагмент	11.06.21	хорошо	Бакалавр	ЛФАВ	к.х.н. Ковалева Ксения Сергеевна

Усатов Михаил Сергеевич	НГУ ФЕН Кафедра органической химии	Синтез бифункциональных производных 2,2,5,5- тетраэтилпирролидин -1-оксила	11.06.2 1	отлично	Бакалавр	ЛАС	к.х.н. Добрынин Сергей Александрович
Калижников а Евгения Евгеньевна	НГТУ Механико- технологическ ий факультет Кафедра химии и химической технологии	Синтез бромпроизводных фторированных по бензольному кольцу хинолин-2-онов и их превращения	24.06.2 1	отлично	Бакалавр	ЛИНИРР	к.х.н., доцент Селиванова Галина Аркадьевна
Цимбулова Екатерина Андреевна	НГТУ Механико- технологическ ий факультет Кафедра химии и химической технологии	Синтез новых азотсодержащих и фенольных производных тритерпеноидов и изучение их свойств	25.06.2 1	отлично	Бакалавр	ЛМХ	к.т.н. Попов Сергей Александрович
Евтушок Ирина Юрьевна	НГТУ Физико- технический факультет Кафедра Оптических Информацион ных Технологий	Оптические свойства новой эпоксидной матрицы для «толстых» свободно- радикальных фотополимерных материалов	18.06.2 1	отлично	бакалавр	ЛОСМ	к.х.н. Васильев Евгений Владимирович

Солодовников Михаил Михайлович	НГТУ Физико-технический факультет Кафедра Оптических Информационных Технологий	Исследование динамической голографической решётки в фотополимерных материалах	18.06.2 1	отлично	бакалавр	ЛОСМ	к.х.н. Васильев Евгений Владимирович
Краснова Ирина Константиновна	НГТУ	Синтез арилзамещенных производных хинопимаровой кислоты по реакции Сузуки	24.06.2 1	отлично	бакалавр	ЛМХ	к.х.н. Савельев Виктор Александрович
Лепехина Дарья Вячеславовна	НГПУ ИЕСЭН	Гепатопротекторные свойства в ряду гетероциклических производных желчных кислот	18.06.2 1	отлично	специалист	ЛФИ	д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна
Фандо Анастасия Алексеевна	НГУ ФЕН Кафедра молекулярной биологии и биотехнологии	Скрининг производных камфоры и глицирризиновой кислоты с целью поиска соединений, способных блокировать проникновение ВИЧ-1 в клетку-мишень	11.06.2 1	отлично	бакалавр	ЛФАВ	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна

## **Преподавательская деятельность сотрудников**

В преподавательскую деятельность в 2021 г. были вовлечены более 30 сотрудников Института, в том числе в отделе аспирантуры НИОХ СО РАН трудятся – 10 сотрудников, в НГУ – 26, НГПУ – 2, НГАУ – 1, НХТК им. Д.И. Менделеева – 1, СУНЦ НГУ – 5.

### **Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук**

#### **Отдел подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре**

Зонов Ярослав Викторович, к.х.н. – заведующий аспирантурой;  
Уланова Ирина Валерьевна – зам. заведующего аспирантурой;  
Бородкин Геннадий Иванович, д.х.н., проф. – профессор;  
Воробьев Алексей Юрьевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Сорокина Ирина Васильевна, д.б.н. – профессор;  
Ткачев Алексей Васильевич, д.х.н., проф. – профессор;  
Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., проф. – профессор;  
Осташевская Людмила Анатольевна, к.х.н. – доцент;  
Эстрайх Марина Викторовна – доцент;  
Нефедов Андрей Алексеевич, к.х.н. – старший преподаватель.

### **Новосибирский государственный университет**

#### **Факультет естественных наук**

##### **Кафедра органической химии**

Бородкин Геннадий Иванович, д.х.н., проф. – профессор;  
Ткачев Алексей Васильевич, д.х.н, проф. – профессор;  
Зонов Ярослав Викторович, к.х.н. – доцент;  
Нефедов Андрей Алексеевич, к.х.н. – доцент;  
Пантелеева Елена Валерьевна, к.х.н. – доцент;  
Агафонцев Александр Михайлович, к.х.н. – старший преподаватель;  
Ардашов Олег Васильевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Воробьев Алексей Юрьевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Мионов Максим Евгеньевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Патрушев Сергей Сергеевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Романов Василий Евгеньевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Таратайко Андрей Игоревич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Добрынин Сергей Александрович, к.х.н. – преподаватель;  
Ли-Жуланов Николай Сергеевич, к.х.н. – преподаватель  
Политанская Лариса Владимировна, к.х.н. – преподаватель;  
Попадюк Ирина Игоревна, к.х.н. – преподаватель;  
Трофимов Дмитрий Геннадьевич, к.х.н. – преподаватель

##### **Кафедра аналитической химии**

Фадеева Валентина Павловна, д.х.н. – доцент;  
Морозов Сергей Владимирович, к.х.н. – преподаватель;  
Ластовка Анастасия Валерьевна, аспирант НГУ, м.н.с. – ассистент;

##### **Кафедра химии твёрдого тела**

Сонина Алина Александровна, к.х.н. – старший преподаватель;

## **Институт медицины и психологии им. В. Зельмана НГУ**

### **Кафедра фундаментальной медицины**

Салахутдинов Нариман Фаридович, чл.-корр. РАН, проф. – профессор, зав.каф.;  
Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., проф. – профессор;  
Яровая Ольга Ивановна, д.х.н. – доцент;  
Хвостов Михаил Владимирович, к.б.н. – старший преподаватель.

## **Физический факультет НГУ**

### **Кафедра химической и биологической физики**

Зибарев Андрей Викторович, д.х.н. – профессор.

## **Новосибирский государственный педагогический университет**

### **Институт естественных и социально-экономических наук**

#### **Кафедра химии**

Ткачев Алексей Васильевич, д.х.н., проф. – профессор;  
Сорокина Ирина Васильевна, д.б.н. – профессор.

## **Новосибирский государственный аграрный университет (НГАУ)**

Шпатов Александр Владимирович, к.х.н. – доцент

## **Новосибирский химико-технологический колледж им. Д.И. Менделеева**

Морозов Сергей Владимирович, к.х.н. – преподаватель.

## **Специализированный учебно-научный центр Новосибирского государственного университета (СУНЦ НГУ)**

### **Кафедра химии**

Морозов Денис Александрович, к.х.н. – доцент;  
Бредихин Роман Андреевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Трофимов Дмитрий Геннадьевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Никуличева Ольга Николаевна, к.х.н. – преподаватель;  
Чернышов Владимир Владимирович, к.х.н. – преподаватель.

## COVID-2019

С целью предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции в Институте были разработаны и реализованы следующие организационные мероприятия:

- перевод работников на дистанционный режим работы, согласование сменного режима посещения Института с целью ограничения количества одновременно присутствующих работников.
- проведение совещаний, научных семинаров и учебных занятий в формате видеоконференций, исключение экскурсий, ограничение допуска студентов к выполнению исследовательских работ в лабораториях Института.
- введение специального регламента работы подразделений, обеспечивающих выполнение аналитических измерений в рамках центра коллективного пользования научным оборудованием, исключающего непосредственный контакт между исследователем и оператором.
- установление расписания (дни недели и время) приема заявок и образцов на выполнение физико-химических измерений определенным методом.
- использование административными службами Института бесконтактного способа документооборота, активное применение в работе скан-копий документов.
- установка в рабочих помещениях административных служб (отдел кадров, бухгалтерия, планово-экономический отдел, приемная директора) устройств для дезинфекции воздуха.
- при выявлении у сотрудника подразделения признаков респираторного заболевания или поступлении сигнала о появлении таких симптомов (оповещение по телефону о недомогании) незамедлительное отстранение от работ всех сотрудников, непосредственно контактировавших с заболевшим, и перевод таких сотрудников, с их согласия, на дистанционный режим работы на время соблюдения самоизоляции. При отсутствии симптомов у работников заболевания в течение нескольких дней и при условии наличия отрицательных результатов тестирования на наличие возбудителя новой коронавирусной инфекции, работник возвращался к обычному режиму работы.
- дополнительная, усиленная обработка рабочих помещений дезинфицирующими средствами.
- компенсация затрат работникам организации на оплату услуг медицинских организаций по проведению тестирования на выявление возбудителя новой коронавирусной инфекции.

Реализация указанных мероприятий, а также совокупности мероприятий, предусмотренных федеральными и региональными органами государственной власти, привела к снижению численности работников, выполняющих работу непосредственно на рабочих местах на 30-50%.

Оказалось, что при выявлении 1 заболевшего на дистанционный режим работы переходили от 3 до 12 сотрудников (1-2% общей численности работников), как правило, работающие в одном производственном помещении.

Весьма вероятно, что дополнительным благоприятным фактором для защиты персонала Института оказалась специфика научно-исследовательских работ, предписывающая оснащение рабочих помещений лабораторий приточно-вытяжной вентиляцией со скоростью потока в рабочей зоне порядка 0,7 м/с, что обеспечивало интенсивный воздухообмен и, вероятно, препятствовало передаче возбудителя новой коронавирусной инфекции.

Оперативные меры, принятые администрацией Института, и гибкий подход позволили обеспечить выполнение научно-исследовательских работ НИОХ СО РАН и Химического Исследовательского Центра Коллективного Пользования СО РАН без простоев.

В 2021 году в НИОХ СО РАН была организована выездная вакцинация работников организации.

<b>Статистика, связанная с COVID-19</b>				
	Общая численность	Вакцинированные	Медотвод	Переболевшие
По состоянию на 01 марта 2022	<b>380</b>	<b>257</b>	<b>12</b>	<b>66</b>

## Сотрудники НИОХ СО РАН в составе редколлегии научных журналов

Название журнала	Сотрудник редколлегии
Applied Magnetic Resonance	д.ф.-м.н., профессор Е.Г. Багрянская
Molecules	д.ф.-м.н., профессор Е.Г. Багрянская д.х.н. Е.В. Третьяков
Fluorine Notes	д.х.н., профессор В.Е. Платонов
Журнал структурной химии	д.ф.-м.н., профессор Е.Г. Багрянская чл.-корр. РАН, профессор Н.Ф. Салахутдинов
Химия в интересах устойчивого развития	д.б.н., профессор Т.Г. Толстикова д.х.н. Ю.В. Харитонов
Химия растительного сырья	д.х.н., профессор А.В. Ткачев
Химия природных соединений	чл.-корр. РАН, профессор Н.Ф. Салахутдинов
OPEN CHEMISTRY	Д.х.н., профессор РАН К.П. Волчо
INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	Д.х.н., профессор РАН К.П. Волчо

## Участие в работе международных научных организаций

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Должность, ученая степень	Членство в международных научных организациях
1	БАГРЯНСКАЯ Елена Григорьевна	директор, д.ф.-м.н.	Член комитета Международного общества магнитного резонанса (ISMAR), Президент Азиатско-Тихоокеанского общества ЭПР (APES), Президент Российского общества ЭПР
2	ТКАЧЕВ Алексей Васильевич	зав. лаб., д.х.н.	Член международного общества "Isoprenoid Society"
3	ШУЛЬЦ Эльвира Эдуардовна	зав. лаб., д.х.н.	Иностранное член Национальной академии наук Республики Казахстан (избрана 28.02.2013 г.)
4	ТИХОВА Вера Дмитриевна	зав. лаб., к.х.н.	Член международного общества исследователей гуминовых веществ (IHSS).
5	ПАНКРУШИНА Наталья Алексеевна	с.н.с., к.х.н.	Член Международного общества изучения лекарственных растений "Gesellschaft für Arzneipflanzen- und Naturstoff-Forschung – GA"

# Международная деятельность в области защиты окружающей среды



Конференция с участием 160 стран, состоявшаяся в Женеве в мае 2019 г., утвердила Новосибирский институт органической химии СО РАН в качестве Регионального центра Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях, в функции которого входит передача экологически безопасных технологий и техническое содействие странам Центральной и Восточной Европы по вопросам анализа и регулирования стойких органических загрязнителей.

ОРГАНИЗАЦИЯ  
ОБЪЕДИНЕННЫХ  
НАЦИЙ



SC

UNEP/POPS/COP.9/30



Стокгольмская конвенция  
о стойких органических  
загрязнителях

Distr.: General  
27 June 2019

Russian  
Original: English

Конференция Сторон Стокгольмской конвенции  
о стойких органических загрязнителях  
Девятое совещание  
Женева, 29 апреля – 10 мая 2019 года

## Решение СК-9/14 (фрагмент):

### Конференция Сторон:

1. *подчеркивает* роль региональных и субрегиональных центров в расширении предоставления технической помощи по созданию потенциала для поддержки национальных усилий развивающихся стран и стран с переходной экономикой по осуществлению конвенций, касающихся химических веществ и отходов, в соответствии с их сферой компетенции;
2. *подчеркивает также роль региональных и субрегиональных центров в содействии передаче технологий, связанных с осуществлением Стокгольмской конвенции*, и предлагает им осуществлять сотрудничество и координацию между собой и с соответствующими партнерами в тех областях специализации, в которых они могут оказывать помощь;
4. *с удовлетворением отмечает* обширную работу, уже выполненную региональными и субрегиональными центрами в отношении воздействия пластмассовых отходов, включая морской пластиковый мусор и микрочастицы пластмасс, и мер по предотвращению и экологически обоснованному регулированию, и предлагает им продолжать свою деятельность;
8. *утверждает* на очередной четырехлетний период региональные и субрегиональные центры Стокгольмской конвенции по созданию потенциала и передаче технологий, перечисленные в приложении к настоящему решению;
9. *утверждает также Новосибирский институт органической химии, расположенный в Новосибирске (Российская Федерация), в качестве регионального центра Стокгольмской конвенции по созданию потенциала и передаче технологий в соответствии с решением СК-3/12 на четырехлетний период;*

Пункты отчета соответствуют плану работ на 2021 год.

1. *Анализ данных по применению в Российской Федерации химических веществ, отнесенных или предполагаемых к отнесению к стойким органическим загрязнителям (СОЗ), по состоянию нормативно-правовой базы для решения проблем СОЗ, по состоянию системы мониторинга и контроля СОЗ и их аналогов в объектах окружающей среды в Российской Федерации, обзор имеющихся инфраструктуры, потенциала и учреждений на национальном и местном уровнях.*



Деятельность по мониторингу СОЗ в компонентах окружающей среды в виде отдельной системы наблюдений не оформлена. В рамках действующей системы мониторинга загрязнения окружающей среды в соответствии с действующими правовыми и нормативными документами проводятся наблюдения за уровнями содержания отдельных химических веществ, отнесенных к СОЗ.

В программы наблюдения за состоянием загрязнения окружающей среды включены:

- в почве - ДДТ и его метаболиты – ДДЭ и ДДД, ГХЦГ (альфа-, бета- и гамма-изомеры), ГХБ, измерение уровней ПХБ в почвах носит эпизодический характер;
- в поверхностных водах и донных отложениях - ДДТ и его метаболиты, ГХЦГ (альфа-, бета- и гамма-изомеры), гексахлорбензол;
- в морской среде - пестициды групп ДДТ и ГХЦГ, а также ПХБ.
- В программу фоновый мониторинг содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и осадках, поверхностных водах, почвах и растениях включены пестициды групп ДДТ и ГХЦГ.

Постановлением Правительства РФ утвержден «Перечень загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования в области охраны окружающей среды», в который включены химические вещества, отнесенные к СОЗ,

Разрабатываются нормативные документы по проведению мониторинга загрязнения окружающей среды в районах расположения объектов, которые оказывают негативное воздействие на окружающую среду, и в пределах их воздействия на окружающую среду.

Вместе с тем, следует отметить, что отсутствуют нормативные и руководящие документы, устанавливающие порядок проведения наблюдений за содержанием СОЗ в объектах окружающей среды, порядок организации сети наблюдений, сбора и предоставления данных, полученных в результате проведения наблюдений. Перечень загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования, не включает следующие химические

вещества – хлордан, мирекс, эндосульфан, гексахлорбутадиен, дикофол, полихлорированные нафталины, эндрин, гептахлор, в отношении которых Российская Федерация ратифицировала поправки к приложениям к Стокгольмской конвенции.

При оценке аналитического потенциала для мониторинга и контроля СОЗ в объектах окружающей среды в Российской Федерации следует отметить наличие достаточно большого числа аккредитованных лабораторий на проведение анализа СОЗ в объектах окружающей среды, в пищевых продуктах. Вместе с тем, не для всех соединений существуют стандартизованные методики анализа, нормативы предельно допустимых концентраций (ПДК/ОДК) в различных средах и ГСО.

*2. Представление интересов Российской Федерации в работе Стокгольмской конвенции, участие в разработке проектов документов и решений. Участие в работе национальных и международных совещаний, конференций и в других мероприятиях по профилю деятельности Регионального Центра Стокгольмской Конвенции (РЦ СК).*

Список международных конференций и заседаний, в которых приняли участие сотрудники Центра:

- 15-е совещание Конференции Сторон Базельской конвенции,
- 10-е совещание Конференции Сторон Роттердамской конвенции и 10 совещание Конференции Сторон Стокгольмской конвенции были проведены в два сегмента: онлайн-сегмент 26-30.07.2021 г. и очный сегмент в Женеве, Швейцарии, в июне 2022 года.
- Серия Российско-Норвежских встреч 2019-2021 с участием Регионального центра НИОХ СО РАН. Цель двухстороннего сотрудничества в области снижения загрязнения.
- Online meeting to discuss on 20th Year of adoption of Stockholm Convention.
- Stockholm Convention - third regional monitoring report for CEE - for your kind endorsement, even if a bit too sudden, RECETOX (letter 22/05/2021)
- Online segment of the meetings of the Conferences of the Parties to the BRS conventions (BC COP-15, RC COP-10, SC COP-10), 26-30 JULY 2021]
- SCRC India Webinar “Assessment of dioxins and PCBs in Indian environment”, Thursday, 5th August 2021 (letter 04/08/2021)
- Webinar: Guidance on Plastic Waste Inventory Toolkit, 22 September 2021
- Regional training on legal frameworks/illegal trade and traffic, 19-20 October 2021
- Annual joint meeting to enhance cooperation and coordination between the regional centres under the Basel and Stockholm Conventions, 23-24 November 2021
- Annual Joint Meeting of the Directors/Coordinators of the Regional Centres under the Basel and Stockholm Conventions for 2021

- SC POPRC-17 Pre-meetings on Wednesday, 1 December and Thursday, 2 December 2021, conducted online via the Webex platform
- Online briefings on the seventeenth meeting of the POPRC of the Stockholm Convention and on the outcomes of the seventeenth meeting of the Chemical Review Committee on 14-15 December 2021.

*3. Организационно-техническое и учебно-методическое обеспечение мероприятий и работ РЦ СК, в том числе аналитические измерения по оценке содержания СОЗ в объектах окружающей среды.*

В рамках специального курса «Физические методы установления строения органических соединений» в первом (осеннем) семестре 2021-2022 учебного года в Новосибирском государственном университете для студентов 4 курса бакалавриата, специалитета, магистров, аспирантов НГУ и других институтов СО РАН (общая аудитория в 2021 году составила 36 человек) читался лекционный материал по определению малых количеств веществ в образцах природного и искусственного происхождения, на примере стойких органических загрязнителей (СОЗ), входящих в список мониторинга Стокгольмской конвенции по СОЗ, определяемых методами газовой хроматографии с электроно-захватным детектором и газовой хромато-масс-спектрометрии в режиме регистрации выделенных ионов. Говорилось об отборе проб и пробоподготовке для таких исследований. В дальнейшем, по мере обновления учебно-методического комплекса дисциплины, решено внести проблематику анализа СОЗ в программу курса на постоянной основе.

В качестве научно-популярных мероприятий группа масс-спектрометрии участвовала в проведении в виде конференции с использованием Zoom для школьников старшей школы «Классный час на тему: «Климат и экология»», где в докладе группы было акцентировано внимание на проблеме стойких органических загрязнителей, находящихся в природе, и методах мониторинга и борьбы с такими загрязнениями.

Внутренние программы обучения в 2021 году касались в основном освоения персоналом методик пробоподготовки и анализа полученных почвенных образцов. Основными материалами для обучения стали методики анализа СОЗ: ПХБ, пестицидов, полиароматических углеводородов, и т.д. Производилось обучение стандартным операциям при таких анализах, а также использованию программного обеспечения хроматографов при обработке полученных результатов. Отдельным пунктом обучения стала организация работы со стандартными образцами. Были разработаны рабочие указания для лаборатории по анализу СОЗ, относящихся к ПХБ, ГХЦГ, ДДТ, гексахлорбензолу в почвенных образцах, с указанием всех операций.

Кроме почвенных проб, персонал группы получил опыт обращения с пробами воздуха, отобранные активным путем (путем прокачки определенных объемов воздуха через сорбент специальным устройством). Несмотря на то, что в ходе этих работ определялись другие вещества-

загрязнители, не относящиеся к СОЗ, сам опыт оказался полезным в плане получения навыков вымывания проб из сорбентов.

1 сотрудник (руководитель группы) прошел обучение по программе «Аккредитация и компетенция аналитических лабораторий», проведенной УЦ «Содействие» (6-10 декабря 2021 г.). В программу вошли вопросы, важные для функционирования лаборатории: система менеджмента качества, проверки внутренней получаемых результатов, проверки внешней получаемых результатов, подготовка персонала и т.д.

Группа регулярно является слушателем вебинаров, посвященных анализу пестицидов или малых содержаний веществ, проводимых компанией «Интерлаб», последний – «Использование матричной калибровки для обеспечения качества результатов в анализе остаточных количеств пестицидов по методу QuEChERS с помощью газового хромато-масс-спектрометра «Маэстро-αМС», проводившийся 30.11.2021 (см. сертификат).

В результате на текущий момент группа располагает персоналом, имеющим опыт анализов СОЗ в почвах, в составе 3-х научных сотрудников, 1 инженера по техническому сопровождению анализа, 1 инженера по проведению анализа.

Методических разработок по вопросам проведения аналитических измерений содержания СОЗ не проводилось, были приложены усилия по постановке уже известных методик анализа СОЗ в различных объектах, что позволило реализовать программу определения уровней концентраций СОЗ в предоставленных почвенных образцах, отобранных в разных регионах РФ, в том числе и в арктической зоне.

В 2021 году группа включилась в экспериментальные работы по определению СОЗ в объектах окружающей среды, а именно – в почвах, аллювиальных почвах, донных отложениях, промышленных отходах.

В работах использовался современный газовый хроматограф Agilent 7890В с одноквадрупольным масс-анализатором Agilent 5977В.

Были закуплены доступные для рынка РФ государственные стандартные образцы (ГСО) СОЗ, подлежащие мониторингу согласно Стокгольмской конвенции по СОЗ.

Было показано, что некоторый уровень загрязнения СОЗ присутствует в районах отбора проб. В основном загрязнения приходится на ПХБ, по ним же отмечен один случай достижения ПДК и один случай превышения ПДК примерно в 2 раза. Также часто, как и ПХБ, в пробах встречался ГХБ, но содержание его было в 2-10 раз ниже, чем содержания ПХБ. Во многих пробах был обнаружены пестициды группы ДДТ: ДДЕ, ДДД, ДДТ, в основном в виде ДДЕ, являющимся продуктом превращения исходно применяемого пестицида ДДТ в природе [3]. Пестициды группы ГХЦГ встречались лишь в одной из 61 проанализированных проб (но при этом содержание ГХЦГ было вблизи ПДК).

Другим результатом работы группы были работы по определению загрязняющих соединений в воздухе, особенно возможных маркерных соединений, дающих запахи. Несмотря на то, что перед группой была поставлена задача качественного обнаружения соединений в воздухе, а не количественный анализ, такая работа позволила приобрести опыт по обращению с пробами воздуха, отбираемыми разными способами, что впоследствии будет полезным для обращения с пробами, отобранными для мониторинга соединений согласно Стокгольмской конвенции по СОЗ.

*4. Адаптация зарубежных аналитических методик по анализу СОЗ в объектах окружающей среды.*

Адаптирована и освоена методика анализа СОЗ в почвах, донных отложениях, аллювиальных почвах [2] с использованием газового хромато-масс-спектрометра в режиме определения соединений по выделенным ионам (SIM, Selected Ion Monitoring), с использованием встроенных в программное обеспечение аналитического оборудования Agilent ChemStation функций Q-Edit, позволяющих существенно облегчить работу по анализу данных хромато-масс-спектрометрического анализа.

В результате за 2021 год на содержание СОЗ были проанализированы 254 объекта и определены уровни (мг/кг) загрязнений СОЗ этих объектов.

Ведется подготовка к использованию для анализов объектов окружающей среды вновь полученного оборудования – газового хроматографа Agilent 8890 с электроно-захватным детектором, специально предназначенного для исследования содержания галогенсодержащих (хлор-, бром-) органических загрязнителей, в том числе и наблюдаемых в рамках Стокгольмской конвенции по СОЗ «Процедуры анализа стойких органических загрязнителей (СОЗ) в природных средах и человеческом материале для включения в глобальный план наблюдения под эгидой Стокгольмской конвенции. Протокол 2: Протокол анализа полихлорированных бифенилов (ПХБ) и хлорорганических пестицидов (ХОП) в человеческом молоке, воздухе и плазме крови человека» [1].

Вместе с тем следует отметить, что постановка методик по Стокгольмской конвенции по СОЗ серьезно затруднена в силу проблем, связанных с закупками расходных материалов и, в первую очередь, стандартных образцов веществ, мониторинг которых следует осуществлять. Например, многие стандарты ПХБ и пестицидов, доступные за границей РФ, затруднительно ввезти в РФ, и/или процесс закупки таковых занимает очень большое время, что препятствует освоению методик

*5. Участие в подготовке и реализации Плана выполнения Российской Федерацией обязательств, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях.*

1. НИОХ СО РАН в своей работе руководствуется Планом выполнения Российской Федерацией обязательств, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях, предшествующая

версия которого была утверждена в 2017 году на 2018-2020 г. По состоянию на декабрь 2021 года актуальная версия Плана выполнения Российской Федерацией обязательств, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях, находится на утверждении в Минприроды России.

2. В рамках взаимодействия НИОХ СО РАН с Минприроды России Институтом направлен в Минприроды России отчет о реализации Плана деятельности Центра, утвержденного Минприроды России, за предшествующий период (2017-2020 гг.). Деятельность Центра включает работы, которые отвечают (входят) в состав работ, предусмотренных Планом выполнения Российской Федерацией обязательств, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях.

3. В 2021 г. по результатам обсуждения вопросов реализации Стокгольмской конвенции на международном уровне в соответствии с п.2 настоящего отчета, НИОХ СО РАН во исполнение Плана выполнения Российской Федерацией обязательств, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях, направлен в Минпромторг России пакет предложений, направленных на имплементацию положений, предусмотренных Конвенцией с целью соблюдения национальных интересов Российской Федерации.

#### *6. Проведение научных и методических мероприятий по вопросам СК*

*Конкурс детского рисунка по экологии.* С 01.06.2021 по 30.06.2021 в Выставочном центре СО РАН состоялось награждение победителей выставки-конкурса детских рисунков «Чистая планета – здоровые люди!». Организаторами конкурса выступили: Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (как Региональный центр Российской Федерации по Стокгольмской конвенции), Президиум СО РАН, Выставочный центр СО РАН. Конкурс проходил в рамках празднования 90-летия со Дня рождения академика В.А. Коптюга, а также 20-летия подписания Стокгольмской Конвенции о стойких органических загрязнителях. Основная цель мероприятия - популяризировать бережное отношение к Природе, её сохранение для потомков, научную деятельность в области экологии и природопользования, экологическое воспитание детей.

#### *Видеоресурсы о работе РЦ СК*

О работе Регионального центра Российской Федерации по Стокгольмской конвенции и в связи с 20-летием со дня подписания Стокгольмской конвенции подготовлены видеоматериалы, которые размещены на официальном YouTube-канале НИОХ СО РАН. Закадровый текст рассказывает об основных направлениях деятельности Центра, приборном парке Аналитического центра, основных видах работ, проводимых на базе центра. С материалами можно ознакомиться по ссылке: <https://www.youtube.com/watch?v=X37xhM2InRw>

### *Участие в региональных просветительских мероприятиях*

Информация о работе РЦ СК была представлена широкой общественности посредством оформления интерьера вагонов метрополитена города Новосибирска. В рамках Фестиваля «NAUKA 0+», по уже сложившейся традиции, на линии Новосибирского метрополитена вышли вагоны с тематическим оформлением, посвященным Году науки и технологий, а также работам, проводимым с участием институтов СО РАН.

Материалы РЦ СК были представлены на стенах нескольких вагонов, которые курсировали по линиям Новосибирского метрополитена с 01.11.21 по 31.12.21.

*Научно-методическое мероприятие Конференция с международным участием «Обращение со стойкими органическими загрязнителями в России и за рубежом»*

Региональный центр Российской Федерации по Стокгольмской конвенции Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН выступил организатором конференции «Обращение со стойкими органическими загрязнителями в России и за рубежом» 28-29 октября 2021 года.

Основные цели мероприятия:

- разъяснение спектра имеющихся угроз состоянию экосистем и здоровью населения, а также будущих поколений, вызванных производством, распространением и биоаккумуляцией стойких органических загрязнителей
- обмен опытом в части формирования экологических программ и стратегий по вопросам обращения со стойкими органическими загрязнителями (СОЗ) и выполнения Стокгольмской Конвенции о СОЗ
- презентация зарубежных и межгосударственных решений в области обращения со стойкими органическими загрязнителями
- ознакомление руководителей и специалистов предприятий промышленного и агротехнологического сектора с практическими аспектами экологически безопасного обращения со стойкими органическими загрязнителями
- информирование о существующих разработках в области определения, мониторинга и уничтожения стойких органических загрязнителей

Мероприятие, в силу эпидемиологических ограничений, проводилось в формате on-line на платформе Zoom. В конференции приняло участие более 60 участников, представлявших следующие страны: Россия, Монголия, Канада, Казахстан, Узбекистан, Таджикистан, Кыргызстан. Было представлено 13 пленарных докладов, вызвавшим большой интерес и активное обсуждение. Презентации и видеозаписи докладов размещены: <http://web.nioch.nsc.ru/ncc2018/>

*7. Развитие и укрепление научно-исследовательского потенциала РЦ СК на национальном и региональном уровнях. Профессиональная*

*подготовка кадров по вопросам идентификации и оценке содержания СОЗ, обучения технического персонала.*

Сотрудники Регионального центра 05.08.2021 приняли участие в вебинаре “Assessment of dioxins and PCBs in Indian environment”, организованном Индийский центром по Стокгольмской конвенции. С лекциями выступили сотрудники Индийского регионального центра, ученые и специалисты аналитических лабораторий. Целью участия ознакомление с методиками анализа, приборным оснащением лабораторий и результатами исследования содержания диоксинов и полихлорированных бифенилов в различных объектах по данным Индийского регионального центра.

Обучение работников НИОХ СО РАН на базе зарубежных международных центров практических компетенций не удалось провести в полном объеме: предполагалась стажировка сотрудников НИОХ СО РАН в лаборатории, анализирующей СОЗ, университета г. Хельсинки (Республика Финляндия), в связи с проблемами, вызванными пандемией коронавирусной инфекции.

Тем не менее, за прошедшее время, 2020-2021 гг., были освоены методики анализа СОЗ в почвах, донных отложениях и аллювиальных почвах. Опробованы подходы к анализу СОЗ в объектах промышленного происхождения – трансформаторных маслах, накопленных отходах химических производств и т.д. Создан небольшой коллектив, работающий в этой области анализа, включающий в себя 3-х научных сотрудников, 1 инженера по техническому сопровождению анализа, 1 инженера по проведению анализа.

*8. Осуществление сбора, накопления, архивации, каталогизации информации об объемах СОЗ, производимых и используемых в Российской Федерации и их территориальное распределение в субъектах Российской Федерации, о содержании СОЗ в объектах окружающей среды (воздухе, воде, почве) на территории субъектов Российской Федерации.*

Начата и продолжается работа по сбору информации из открытых источников о СОЗ, производимых и используемых в РФ. На основе этой информации создается база данных, позволяющая оперативно получать актуальные данные о распределении в субъектах РФ веществ, отнесенных к стойким органическим загрязнителям, в окружающей среде (вода, воздух, почва).

Результаты работы. Основные работы выполнены. Наиболее важный результат – Региональному центру удалось представить аргументы Российской Федерации на совещании Сторон Конвенции и, как минимум, отложить принятие Сторонами Конвенций решений, могущих повлечь ущерб экономическим интересам Российской Федерации.

Пандемия новой коронавирусной инфекции существенно ограничила возможности проведения международных стажировок.

НИОХ СО РАН осуществляет активное информационное взаимодействие с Минприроды России и Минобрнауки России во исполнение Российской Федерацией Плана выполнения Российской Федерацией обязательств, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях.

## Конкурс научных работ НИОХ СО РАН - 2021

7 декабря 2021 г. после длительного перерыва, связанного с коронавирусными ограничениями, состоялся конкурс научных работ НИОХ СО РАН (представлено 8 работ).

**I премия была присуждена двум авторским коллективам:**

<p><b>Яровая О.И., Баранова Д.В., Гатилов Ю.В., Ковалева К.С., Майнагашев И.Я., Мордвинова Е.Д., Попадюк И.И., Салахутдинов Н.Ф., Соколова А.С., Чернышов В.В., Антонова А.С., Артюшин О.И., Борисевич С.С., Бормотов Н.И., Брель В.К., Волобуева А.С., Галочкина А.В., Гаршинина А.В., Гуреев М.А., Егорова А.А., Ельцов И.В., Есаулкова Я.Л., Зайковская А.В., Зарубаев В.В., Зубков Ф.И., Зыбкина А.В., Ильина М.Г., Киреева М.В., Костин Г.А., Курсан С.Л., Ланцева К.С., Максютлов Р.А., Моисеева А.А., Мурылева А.С., Оршанская И.Р., Пешков Р.Ю., Порозов Ю.Б., Путилова В.П., Пушкина Е.А., Пьянков О.В., Рудометова Н.В., Синегубова Е.Л., Слита А.В., Фадеев Д.С., Шишкина Л.Н., Штро А.А., Щербаков Д.Н., Щербакова Н.С., Яшина Л.Н</b></p>	<p>Моно- и сесквитерпеноиды в качестве стартовой платформы в синтезе противовирусных агентов широкого спектра действия</p>
<p><b>Добрынин С.А., Асанбаева Н., Багрянская Е.Г., Гатилов Ю.В., Журко И.Ф., Кирилук И.А., Морозов Д.А., Пархоменко Д.А., Полиенко Ю.Ф., Рыбалова Т.В., Сальников Г.Е., Усатов М.С., Хорошунова Ю.В., Черняк Е.И., Bowman M.K., Глазачев Ю.И., Городецкий А.А., Кужелев А.А., Куцейкин С.С., Крумкачева О.А., Сильников В.Н., Спицина А.С., Тюменцев М.А., Федин М.В., Чубаров А.С., Angelovski G.</b></p>	<p>Новый подход к получению пространственно затрудненных нитроксильных радикалов пирролидинового ряда. «Антитриацетонаминовая революция»</p>

**II премия была присуждена четырём авторским коллективам**

<p><b>Волчо К.П., Гатилов Ю.В., Ильина И.В., Корчагина Д.В., Курбакова С.Ю., Патрушева О.С., Салахутдинов Н.Ф., Агабеков В.Е., Болдырев С.А., Борисевич С.С., Варна Д., Есаулкова Я.Л., Зарубаев В.В., Кравцова А.В., Лаврентьева И.Н., Мисюрина М.А., Мурзин Д.Ю., Оршанская Я.Р., Сидоренко А.Ю., Слита А.В., Штро А.</b></p>	<p>Синтез новых высокоэффективных противовирусных агентов на основе спиртов <i>пара</i>-ментанового ряда</p>
<p><b>Павлова А.В., Ардашов О.В., Волчо К.П., Генаев А.М., Ильина И.В., Карпова Е.В., Корчагина Д.В., Ли-Жуланов Н.С., Морозова Е.А., Патрушева О.С., Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г.,</b></p>	<p>Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для</p>

<p><b>Салахутдинов Н.Ф., Сальников Г.Е.,</b> Махато А.К., Сидорова Ю.</p>	<p>создания высокоэффективных противопаркинсонических лекарственных средств</p>
<p><b>Сонина А.А., Казанцев М.С., Коскин И.П., Куимов А.Д., Мельникова-Беккер К.С., Рыбалова Т.В., Шундрин И.К.,</b> Бенасси Э., Жагупаров Д.Е., Комаров В.Ю., Мостович Е.А., Шерин П.С.</p>	<p>Производные флуоренилидена с агрегационно-индуцируемой люминесценцией</p>
<p><b>Черемных К.П., Баев Д.С., Борисов С.А., Савельев В.А., Толстикова Т.Г., Шкурко О.П., Шульц Э.Э.,</b> Вавилин В.А., Иванов И.Д., Покровский М.А., Покровский А.Г.</p>	<p>Гетероциклические производные природных и синтетических антранилатов на основе алкинов, полученных в условиях металлокомплексного катализа. Синтез и биологическая активность</p>

**III премия была присуждена двум авторским коллективам:**

<p><b>Воробьев А. Ю., Андреев Р.В., Багрянская И.Ю., Бородкин Г.И., Гатиллов Ю.В., Кармацких О.Ю., Панфилов М.А., Пархоменко Д.А., Романов В.Е., Санникова В.А., Филиппов И.Р., Шубин В.Г.</b> Абрамов П.А., Алиева С.В., Брылев К.А., Китамура Н., Соколов М.Н., Супранович В.И., Третьяков Е.В.</p>	<p>Синтез и некоторые свойства пиразоло- и [1,2,4]триазоло[1,5-а]азинов</p>
<p><b>Аньков С.В., Борисова М.С., Толстикова Т.Г.,</b> Бажина А.А., Бакланов А.М., Валиулин С.В., Долгов А.М., Дубцов С.Н., Дульцева Г.Г., Мазунина П.С., Нефедова Е.В., Онищук А.А., Плохотниченко М.Е., Русинов В.Л., Фомин В.М., Чарушин В.Н., Шкиль Н.Н.</p>	<p>Изучение фармакокинетических и фармакодинамических свойств противовирусных и антибактериальных препаратов при аэрозольной доставке</p>

## Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН

29 ноября – 1 декабря 2021 г. состоялся ежегодный конкурс студентов и аспирантов НИОХ СО РАН (представлено 25 работ в очном формате и 2 – в дистанционном).

**Диплом I степени и Стипендия им. акад. Н.Н. Ворожцова** были присуждены трем молодым ученым:

**Сергею Александровичу Черкасову**, Лаборатория магнитной радиоспектроскопии, тема исследования: «1,3-Диполярное циклоприсоединение и фотохимическая перегруппировка как способы активации алкоксиаминов» (оценка 9,15 из 10)

**Анастасии Олеговне Финке**, Лаборатория медицинской химии, тема исследования: «Хемоселективные модификации 4-О-метилсиноменина с введением гетероциклически заместителей в положение С1 и фторсодержащих заместителей в положение С6» (оценка 8,82 из 10);

**Игорю Павловичу Коскину**, Лаборатория органической электроники, тема исследования: «Квантово-химическое исследование фторсодержащих фуран-фениленовых со-олигомеров» (оценка 8,45 из 10).

**Дипломы II степени и повышенная стипендия** по результатам Конкурса присуждены Д.С. Голохвастовой, Н.Б. Асанбаевой, А.С. Спицыной, В.В. Комарову, Ю.В. Мешковой, А.И. Полтанович.

**Дипломов III степени** удостоены И.А. Малахов, М.А. Панфилов, Д.О. Васильева, Д.А. Халикова, И.Р. Филиппов, Д.А. Кузнецова, М.С. Усатов, Е.В. Листратова, Д.В. Зубричева.

Премия им. Валентина Афанасьевича Коптюга за лучшую работу в области изучения механизмов органических реакций присуждена инженеру Лаборатории галоидных соединений, магистранту 2 года ФЕН НГУ **Комарову Владиславу Владимировичу** за работу на тему: "Реакция перфтортетралина с 1,2,3,4-тетрафторбензолом в среде  $SbF_5$ : образование полициклических соединений с новым углеродным скелетом".

## Конференции, организованные НИОХ СО РАН

В 2021 году НИОХ СО РАН был организатором/соорганизатором 5 научных конференций.

### Международный семинар, посвященный 90-летию со дня рождения профессора Л.Б. Володарского



Научный семинар, посвященный 90-летию со дня рождения профессора Леонида Борисовича Володарского – выдающегося советского и российского химика, основателя Лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН. Целью семинара являлось обсуждение новейших достижений в синтезе, модификации и применении нитроксильных радикалов. Семинар прошёл **7 июня 2021** года на базе НИОХ СО РАН с использованием платформы Zoom.

Было представлено 22 доклада исследователями из научных центров РФ, Израиля и США.

Ссылка на сайт мероприятия:

<http://web.nioch.nsc.ru/volodarskii2021/index.php>



### НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ" (СПОХ-2021)

*посвященная 90-й годовщине со дня Рождения  
академика Валентина Афанасьевича Коптюга*

Всероссийская конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (СПОХ-2021) прошла 9-11 июня 2021 года. Было представлено около 80 докладов. Конференция СПОХ-2021 проходила в гибридном формате и была посвящена органической химии и смежным областям, при этом особое внимание уделяется следующим темам: Физическая органическая химия, Медицинская химия и химическая модификация природных веществ, Супрамолекулярная химия, Катализ в органическом синтезе, Современный тренды органического синтеза, Синтез функциональных материалов (с особым акцентом на Зеленой химии, возобновляемых источниках энергии и химии в интересах устойчивого развития).

Ссылка на сайт мероприятия: <http://web.nioch.nsc.ru/ctoc2021/index.php/en/>

# MedChemSchool 2021

г. Новосибирск, Академгородок, 4-9 июля 2021 г.



Первая школа по медицинской химии MedChemSchool-2021 с большим успехом прошла с 4 по 9 июля 2021 года. Основной задачей мероприятия стало ознакомление российских молодых ученых, аспирантов и студентов с современными методами и подходами, используемыми в медицинской химии. Проводимое мероприятие способствовало всестороннему развитию исследований в области современной медицинской химии и пониманию

всех стадий разработки новых лекарственных препаратов – от компьютерного моделирования и синтеза биологически активного соединения до вывода на фармацевтический рынок. Было представлено более 170 докладов.

Ссылка на сайт мероприятия:

<http://web.nioch.nsc.ru/medchemschool2020/index.php>



XI Всероссийская Научная конференция и школа «Аналитика Сибири и Дальнего Востока» посвящена 100-летию со дня рождения И.Г. Юделевича прошла 16-20 августа 2021 года. Это было перенесённое с 2020 крупнейшее на территории РФ мероприятие, посвященное проблемам аналитической химии.

Было представлено более 100 научных докладов из всех вещущих научных центров РФ.

Ссылка на сайт мероприятия: <http://conf.nsc.ru/asfe-11/ru/invitation>



Региональный центр Российской Федерации по Стокгольмской конвенции Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН провёл международную конференцию «Обращение со стойкими органическими загрязнителями в России и за рубежом» 28-29 октября 2021 года в формате on-line на платформе Zoom.

**Основные цели мероприятия были:**

1. Разъяснение спектра имеющихся угроз состоянию экосистем и здоровью населения, а также будущих поколений, вызванных производством, распространением и биоаккумуляцией стойких органических загрязнителей
2. Обмен опытом в части формирования экологических программ и стратегий по вопросам обращения со стойкими органическими загрязнителями (СОЗ) и выполнения Стокгольмской Конвенции о СОЗ
3. Презентация зарубежных и межгосударственных решений в области обращения со стойкими органическими загрязнителями
4. Ознакомление руководителей и специалистов предприятий промышленного и агротехнологического сектора с практическими аспектами экологически безопасного обращения со стойкими органическими загрязнителями
5. Информирование о существующих разработках в области определения, мониторинга и уничтожения стойких органических загрязнителей

В качестве пленарных докладчиков и экспертов выступили представители органов государственной власти и ведущие специалисты научных организаций и надзорных органов в области химической и экологической безопасности, а также общественные организации (в том числе - международные). В числе стран-участников были представлены: Россия, Армения, Таджикистан, Узбекистан, Киргизия, Монголия, Казахстан, Канада.

Ссылка на сайт мероприятия: <http://web.nioch.nsc.ru/ncc2018/>

## Награды

### **Серебряная медаль Международного общества ЭПР по химии за 2021 год**

**Багрянская Елена Григорьевна**

The IES Silver Medal in Chemistry for 2021 is awarded to Professor Elena Bagryanskaya in recognition of her many and outstanding and fundamental contributions to the application of EPR involving the interactions and reactions of groups containing electron spins. She has led the development of novel spin labels based on sterically hindered nitroxides, hydrophilic trityl radicals, photoactive porphyrins and new conjugation chemistries. These new labels provide enhanced spectral and relaxation properties for EPR applications. She used these new labels to make pioneering distance measurements in biomolecules at room temperature by pulse dipolar spectroscopy, and has applied them to proteins, nucleic acids and a very complex biomolecular nanomachine – the ribosome. Professor Bagryanskaya's work on spin-dependent interactions between molecules produced novel breathing crystals. Reversible changes in the crystal morphology (breathing) result from magnetostructural transitions controlled by electron spin interactions. She also developed living polymerization reactions using nitroxide radicals based on her studies of dynamic nuclear polarization and free radical reactions. Collectively, her contributions to the field of EPR have expanded our understanding of the role of electron spin in chemistry and has increased our ability to study the properties of macromolecular assemblies. Professor Bagryanskaya is the author of over 200 publications and is highly active in the EPR community. She is a member of the editorial board of Applied Magnetic Resonance, a member of the ISMAR committee, the former Vice-President of the International EPR Society (IES), President of the Pacific EPR Society (APES), and President of the Russian EPR Society. The International EPR/ESR Society honours Elena Bagryanskaya with the Silver Medal in Chemistry for 2021.

<https://ieprs.org/award/elena-bagryanskaya/>

**К.х.н. Ксении Сергеевне Ковалевой присуждена Стипендия Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов**, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики по направлению Медицинские технологии, прежде всего диагностическое оборудование, а также лекарственные средства проект СП-2194.2022.4 "Синтез пятичленных азаетероциклических производных триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-она в качестве новых ингибиторов опасных вирусных инфекций"

Совместным решением Международного благотворительного фонда "Научное партнерство", Российской Академией наук и Московским государственным университетом им. М.В. Ломоносова директор НИОХ СО РАН, д.ф.-м.н., профессор Елена Григорьевна Багрянская награждена Медалью "Памяти академика Н.М. Эмануэля" за достижения в области химической и биохимической физики.



## Ведомственные награды Минобрнауки России

Багрянская Елена Григорьевна, Директор, Медаль «За вклад в реализацию государственной политики в области научно-технологического развития» Приказ от 17 сентября 2021 г. № 1445 к/н

Шульц Эльвира Эдуардовна, Заведующая лабораторией, Медаль «За вклад в реализацию государственной политики в области научно-технологического развития» Приказ от 17 сентября 2021 г. № 1137 к/н.

Волчо Константин Петрович, Главный научный сотрудник, Медаль «За безупречный труд и отличие» III степени Приказ от 17 сентября 2021 г. № 1137 к/н.

Ткачев Алексей Васильевич, Заведующий лабораторией, Медаль «За вклад в реализацию государственной политики в области научно-технологического развития», Приказ от 17 сентября 2021 г. № 1137 к/н.

Шеремет Ольга Петровна, Ведущий инженер, Почетное звание «Почетный работник науки и высоких технологий Российской Федерации», Приказ от 17 сентября 2021 г. № 1368 к/н

Казанцев Максим Сергеевич, Старший научный сотрудник, нагрудный знак «Молодой ученый», Приказ от 17 сентября 2021 г. № 1368 к/н

## **Благодарность Министерства природных ресурсов и экологии**

Багрянская Елена Григорьевна

За поддержку деятельности по реализации положений Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях и руководство Национальным координационным центром Российской Федерации по Конвенции

## **Благодарственное письмо Губернатора Новосибирской области А.А. Травникова**

Заведующий лабораторией, к.х.н. Сергей Владимирович Морозов

за высокий уровень профессионализма, ответственность, творческий подход и личный вклад в решение задач, стоящих перед системой профессионального образования (Новосибирский химико-технологический колледж им. Д.И. Менделеева)



## **Благодарность Законодательного Собрания Новосибирской области**

Багрянская Елена Григорьевна

Бредихин Роман Андреевич

## **Почетная грамота Мэрии города Новосибирска**

Багрянская Елена Григорьевна

за активную общественную деятельность, большой вклад в реализацию, социально значимых проектов и в связи с 30-летием Союза женщин России

## **Почетное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН»**

Агафонцев Александр Михайлович, к.х.н.

Васильев Евгений Владимирович, к.х.н.

Давыдов Григорий Иванович

Полиенко Юлия Фёдоровна, к.х.н.

Саломатина Оксана Владимировна, к.х.н.

Сидоров Сергей Валентинович

Харитонов Юрий Викторович, д.х.н.

## **Благодарность Сибирского отделения Российской академии наук**

к.х.н. Добрынин Сергей Александрович

за помощь в организации, научно-популярных online-лекций проекта "КЛАССный учёный", приуроченных к Городскому дню науки – 2021

## **Награды научных мероприятий**

Победители и призеры Международной научной студенческой конференции

I место, подсекция «Органическая химия»

Зобнина Анастасия Олеговна,

Усатов Михаил Сергеевич

I место, подсекция «Аналитическая химия»

Охина Алина Александровна

II место, подсекция «Органическая химия»

Голохвастова Дарья Сергеевна

II место, подсекция «Аналитическая химия»

Путилова Валентина Павловна

II место, подсекция «Физические методы исследования функциональных материалов и наносистем»

Сухов Максим

III место, подсекция «Физические методы исследования функциональных материалов и наносистем»

Жуковец Анастасия Алексеевна

XXII Международная конференция студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященная 125-летию основания Томского политехнического университета.

ДИПЛОМ I степени

Черкасов Сергей Александрович, младший научный сотрудник НИОХ СО РАН, аспирант НГУ

за доклад "Изучение кинетики 1,3-диполярного циклоприсоединения олефинов к 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксидам "



**CrystEngComm poster prize for crystal engineering Alina A. Sonina (Russia) for the poster entitled: Crystal Structure of Fluorinated Furan-Phenylene Co-oligomers**



**CrystEngComm**

This is to certify that

Alina A. Sonina

Has been awarded a CrystEngComm Poster Prize at

8th European Crystallographic School

Virtual Conference

4 – 10 July 2021

Andrew Shore

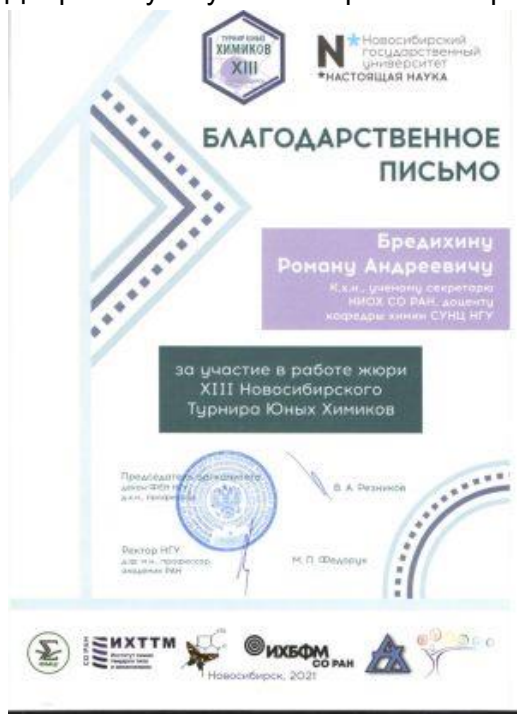
Dr Andrew Shore

Executive Editor, CrystEngComm

**CCDC poster prize for research related to the Databank Ekaterina Radiush (Russia) for the poster entitled: Charge transfer chemistry of novel strong electron acceptor**

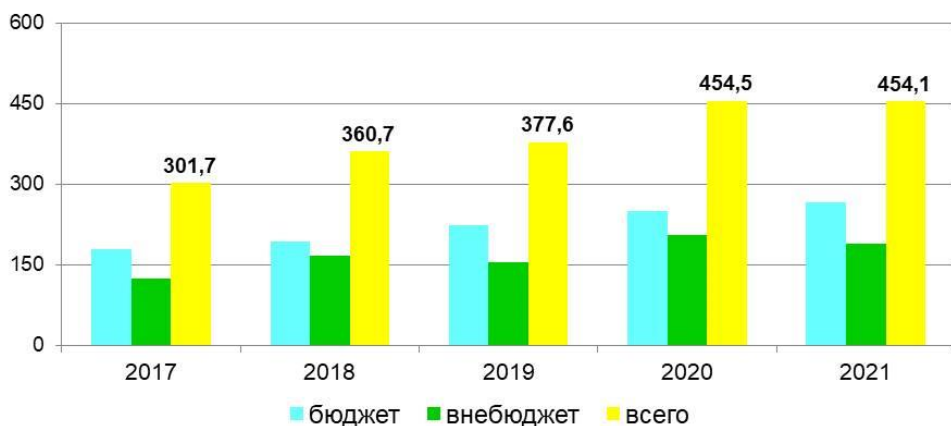


Благодарственные письма Организационного комитета XIII Новосибирского Турнира Юных Химиков к.х.н. Р.А. Бредихину и к.х.н. С.А. Добрынину за участие в работе жюри



## Стимулирование научной деятельности

### Поступления денежных средств в млн. руб.



	2017	2018	2019	2020	2021
бюджет	177,9	193,6	222,4	250,0	266,0
внебюджет	123,8	167,1	155,2	204,5	188,1
всего	301,7	360,7	377,6	454,5	454,1
доля в/б	0,410	0,463	0,411	0,450	0,414

### Фонд ПРНД за период 2018-2021

Год	2018	2019	2020	2021
Размер фонда ПРНД, руб.	3 000 000	8 200 000	14 800 000	11 400 000

Краткий отчет о деятельности Института за 2021 год

Ответственные за выпуск

зам. директора по научной работе НИОХ СО РАН к.х.н. Д.А. Морозов

ученый секретарь НИОХ СО РАН к.х.н. Р.А. Бредихин

Оформление и компьютерная верстка

к.х.н. Д.А. Морозов, к.х.н. Р.А. Бредихин, Лубенникова Л.Б.

Формат 60×84/ 1/8 Печать офсетная.

Усл. печ. л. 23,88.

НИОХ СО РАН, 2022 г.