

**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 2024 год**



Новосибирск 2025

Краткий отчет НИОХ СО РАН о научной и научно-организационной деятельности за 2024 год. – Новосибирск, 2025, – 249 с.

Редакционная коллегия

доктор физико-математических наук *Е.Г. Багрянская*,  
член-корреспондент РАН *Н.Ф. Салахутдинов*, кандидат химических наук  
*Е.В. Суслов*, доктор химических наук *Т.В. Меженкова*, доктор химических наук  
*Л.В. Политанская*, доктор химических наук *А.В. Ткачев*, доктор биологических наук  
*Т.Г. Толстикова*, доктор химических наук *В.В. Шелковников*, доктор химических  
наук *Ю.В. Харитонов*, доктор биологических наук *М.В. Хвостов*, доктор  
химических наук *Л.А. Шундрин*, кандидат химических наук *Р.А. Бредихин*, кандидат  
химических наук *А.Ю. Воробьев*, доктор химических наук *М.С. Казанцев*, кандидат  
химических наук *И.А. Кириллюк*, кандидат химических наук *Е.В. Васильев*, кандидат  
химических наук *О.Т. Дян*, кандидат химических наук *М.Е. Миронов*, кандидат  
химических наук *Н.А. Семенов*, кандидат химических наук *В.Д. Тихова*,  
кандидат физико-математических наук *Д.Н. Половяненко*, *П.А. Заикин*,  
кандидат химических наук *Ю.С. Сотникова*

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 .....	5
Основные направления научной деятельности Института .....	9
ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНОЙ РАБОТЫ ИНСТИТУТА В 2024 ...	10
НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТУТА В 2024.....	26
Отдел медицинской химии .....	26
Лаборатория физиологически активных веществ .....	26
Лаборатория медицинской химии.....	38
Лаборатория фармакологических исследований .....	43
Лаборатория направленных трансформаций природных соединений.....	54
Лаборатория ингибирования вирусных протеаз .....	59
Отдел физической органической химии.....	62
Лаборатория магнитной радиоспектроскопии .....	62
Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов.....	76
Центр спектральных исследований.....	88
Лаборатория галоидных соединений .....	124
Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций .....	132
Лаборатория гетероциклических соединений.....	139
Лаборатория азотистых соединений .....	152
Лаборатория микроанализа .....	158
Лаборатория терпеновых соединений .....	160
Лаборатория органических светочувствительных материалов .....	168
Лаборатория фоторезистивных материалов .....	170
Лаборатория органической электроники.....	171
Лаборатория фотоактивируемых процессов .....	176
Лаборатория фторированных соединений .....	185
Лаборатория химии и технологии вторичных метаболитов растений и животных.....	189
СВЕДЕНИЯ О ПУБЛИКАЦИЯХ ИНСТИТУТА В 2024 ГОДУ	
Обзоры в зарубежных и отечественных журналах.....	191
Список статей, опубликованных в 2024 году в журналах с IF более 3.0 ..	193
Научные проекты НИОХ СО РАН - 2024 .....	209
НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА.....	220
Ученый Совет .....	220
Диссертационный Совет .....	221
Подготовка научных кадров в аспирантуре .....	223
Преподавательская деятельность сотрудников .....	237
Сотрудники НИОХ СО РАН в составе редколлегии научных журналов...	239
Международная деятельность в области защиты окружающей среды....	240
Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН.....	243
Конференции, организованные НИОХ СО РАН.....	244
Награды.....	245
Поступление средств, млн. руб. ....	247
Программа обновления оборудования 2019-2024.....	248

## 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 31.12.2024 года в Институте работало 378 сотрудников, в числе которых 166 научный работник. Квалификационный состав исследователей: 1 член-корреспондент РАН, 32 доктора наук и 105 кандидатов наук. Средний возраст: 45 лет

## 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 развитию и общим вопросам	к.т.н. В.П. Михеев
Заместитель директора по научной инфраструктуре и экологическому направлению	к.ф.-м.н. Д.Н. Половяненко
Ученый секретарь	к.х.н. Р.А. Бредихин
Главный бухгалтер-руководитель ФЭС	Н.В. Максименко
Главный инженер	к.ф.-м.н. К.А. Ломанович
Руководитель инжинирингового центра	П.А. Заикин

## 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. 13-75 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., <b>Харитонов Юрий Викторович</b> тел. (383)330-85-33, внутр. тел. 12-09 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. 12-49 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 Суслов</b> тел. 8(383)330-88-51, 330-88-70, внутр. тел. 13-40, 14-46 e-mail: <a href="mailto:suslov@nioch.nsc.ru">suslov@nioch.nsc.ru</a>
1.1.5 <a href="#">Лаборатория ингибиторов вирусных протеаз</a> (№52-ЛИВП)	Зав. лабораторией – д.б.н. <b>Михаил Владимирович Хвостов</b> тел. 8(383)330-36-63 внутр. тел. 14-34 e-mail: <a href="mailto:khvostov@nioch.nsc.ru">khvostov@nioch.nsc.ru</a>
1.2. <a href="#">Отдел физической органической химии</a> (ОФОХ)	Зав. отделом – д.ф.-м.н., профессор <b>Елена Григорьевна Багрянская</b>
1.2.1 <a href="#">Лаборатория магнитной радиоспектроскопии</a> (№26-ЛМР)	Зав. лабораторией – д.ф.-м.н., профессор <b>Елена Григорьевна Багрянская</b> тел. (383) 330-88-50, внутр. тел. 13-81 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. 13-63, 14-36 e-mail: <a href="mailto:shundrin@nioch.nsc.ru">shundrin@nioch.nsc.ru</a>
1.2.4 <a href="#">Лаборатория фотоактивируемых процессов</a> (№47-ЛФП)	Зав. лабораторией – к.х.н. <b>Алексей Юрьевич Воробьев</b> тел. 8(383)330-93-86, внутр. тел. 13-30 e-mail: <a href="mailto:vor@nioch.nsc.ru">vor@nioch.nsc.ru</a>
1.2.5 <a href="#">Центр спектральных исследований</a> (№30-ЦСИ)	Руководитель центра – к.ф.-м.н. <b>Дмитрий Николаевич Половяненко</b> тел. 8(383) 330-96-61, внутр. тел. 13-29 e-mail: <a href="mailto:dpolo@nioch.nsc.ru">dpolo@nioch.nsc.ru</a>
1.3 <a href="#">Лаборатория галоидных соединений</a> (№3-ЛГС)	Зав. лабораторией – д.х.н. <b>Татьяна Владимировна Меженкова</b> тел. (383) 330-69-43, внутр. тел. 12-90 e-mail: <a href="mailto:mtv@nioch.nsc.ru">mtv@nioch.nsc.ru</a>
1.4 <a href="#">Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций</a> (№6-ЛИНИРР)	Зав. лабораторией – д.х.н. <b>Лариса Владимировна Политанская</b> тел. (383) 330-68-59, внутр. тел. 14-09 e-mail: <a href="mailto:plv@nioch.nsc.ru">plv@nioch.nsc.ru</a>
1.5 <a href="#">Лаборатория гетероциклических соединений</a> (№7-ЛГЦС)	Зав. лабораторией – к.х.н. <b>Николай Андреевич Семенов</b> тел. (383) 330-96-64, внутр. тел. 12-19, 13-95 e-mail: <a href="mailto:klaus@nioch.nsc.ru">klaus@nioch.nsc.ru</a>
1.6 <a href="#">Лаборатория азотистых соединений</a> (№9-ЛАС)	Зав. лабораторией – к.х.н., доцент <b>Игорь Анатольевич Кириллюк</b> тел. 8(383) 330-73-87, внутр. тел. 12-74 e-mail: <a href="mailto:kirilyuk@nioch.nsc.ru">kirilyuk@nioch.nsc.ru</a>
1.8 <a href="#">Лаборатория микроанализа</a> (№9-ЛМА)	Зав. лабораторией – к.х.н. <b>Вера Дмитриевна Тихова</b> тел. 8(383) 330-65-54, внутр. тел. 13-33, 12-39 e-mail: <a href="mailto:tikhova@nioch.nsc.ru">tikhova@nioch.nsc.ru</a>
1.10 <a href="#">Лаборатория терпеновых соединений</a> (№31-ЛТС)	Зав. лабораторией - д.х.н., профессор <b>Алексей Васильевич Ткачев</b> тел. (383) 330-88-52, внутр. тел. 12-17 e-mail: <a href="mailto:atkachev@nioch.nsc.ru">atkachev@nioch.nsc.ru</a>

1.11 <a href="#">Лаборатория органических светочувствительных материалов</a> (№35-ЛОСМ)	Зав. лабораторией - д.х.н. <b>Владимир Владимирович Шелковников</b> тел. (383) 330-89-96, внутр. тел. 12-93 e-mail: <a href="mailto:vsh@nioch.nsc.ru">vsh@nioch.nsc.ru</a>
1.12 <a href="#">Лаборатория органической электроники</a> (№45-ЛОЭ)	Зав. лабораторией – д.х.н. <b>Максим Сергеевич Казанцев</b> внутр. тел. 14-44, 13-68 e-mail: <a href="mailto:kazancev@nioch.nsc.ru">kazancev@nioch.nsc.ru</a>
1.13 <a href="#">Лаборатория фоторезистивных материалов</a> (№51-ЛФМ)	Зав. лабораторией – к.х.н. <b>Евгений Владимирович Васильев</b> тел. (383) 330-96-42, внутр. тел. 14-08 e-mail: <a href="mailto:vev@nioch.nsc.ru">vev@nioch.nsc.ru</a>
1.14 <a href="#">Лаборатория химии и технологии вторичных метаболитов растений и животных</a> (№50.6-ЛХТВМ)	Зав. лабораторией – к.х.н. <b>Максим Евгеньевич Миронов</b> тел. (383) 330-85-33, внутр. тел. 12-35 e-mail: <a href="mailto:mmironov@nioch.nsc.ru">mmironov@nioch.nsc.ru</a>
1.15 <a href="#">Лаборатория фторированных соединений</a> (№50.8-ЛФС)	Зав. лабораторией – к.х.н. <b>Дян Ок Тон</b> тел. (383) 330-56-03, внутр. тел. 12-69 e-mail: <a href="mailto:dyan_ok@nioch.nsc.ru">dyan_ok@nioch.nsc.ru</a>

## 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 2024 году на базе ИЦ осуществлялся выпуск и успешная реализация следующих основных видов продукции: стимулятор роста растений «Новосил», различные продукты переработки экстрактов древесной зелени пихты сибирской, стабилизатор полимерных материалов СО-3, регулятор полимеризации 4-оксо-ТЕМПО, консервант для биопротезов диглицидиловый эфир этиленгликоля, экстрагент для драгоценных металлов диоктилсульфид.

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 СО РАН по разработке способов комплексной переработки отходов деревообрабатывающей отрасли и сельского хозяйства, а также выделению из них ценных компонентов, представляющих интерес для косметики, функционального питания.



В течение 2024 года велись работы по монтажу комплекса чистых помещений, сертифицированных по стандартам надлежащей производственной практики (GMP), сертификация которых позволит получить лицензию на производство активных фармацевтических субстанций, в частности, противоопухолевого препарата НИОХ-14.



В структуре ИЦ создана новая молодежная лаборатория химии и технологии вторичных метаболитов растений и животных, получившая грантовое финансирование на основании конкурса Правительства Новосибирской области в рамках СибБиоНОЦ. Тематика лаборатории охватывает как фундаментальные задачи направленной модификации природных соединений для получения новых фармакологических агентов, так и прикладные исследования по созданию современных биологически-активных добавок в пищу, а также полностью биоразлагаемых «органических» стимуляторов роста растений.



За счет привлеченных внебюджетных средств и гранта молодежной лаборатории приобретено и запущено в эксплуатацию новое технологическое и аналитическое оборудование

Руководитель ИЦ: Заикин Павел Анатольевич. тел. (383) 30-73-93, внутр. тел. 13-89, [chemprod@nioch.nsc.ru](mailto: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

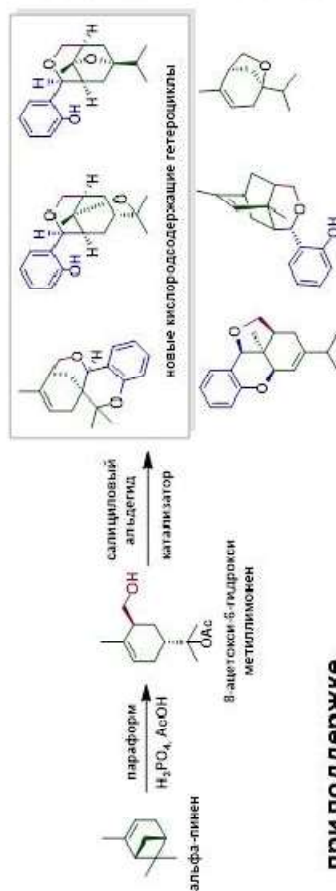
# ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНОЙ РАБОТЫ ИНСТИТУТА В 2024 ГОДУ



Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
Институт химии новых материалов НАН Беларуси  
Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси  
Университет Або (Финляндия), Университет Флориды (США)  
Национальный институт химической физики и биофизики (Эстония)

## НЕОБЫЧНЫЕ КАСКАДНЫЕ РЕАКЦИИ 8-АЦЕТОКСИ-6-ГИДРОКСИМЕТИЛЛИМОНЕНА С САЛИЦИЛОВЫМИ АЛЬДЕГИДАМИ: СИНТЕЗ НОВЫХ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ АЛЬФА-ПИНЕНА

Авторы: А.Ю. Сидоренко, Ю.М. Курбан, И.В. Ильина, Н.С. Ли-Жуланов, О.С. Патрушева, В.В. Гольцова, М.П. Бей, А. Ахо, Й. Варна, И. Хайнмаа, Т.Ф. Кузнецова, К.П. Волоч, Н.Ф. Салахутдинов, Д.Ю. Мурзин, В.Е. Агабеков, К.М. Кристофер, Ю.В. Гатилов, И.В. Алабугин



Нами, совместно с ИХНМ НАН Беларуси, создана эффективная методика каталитического синтеза 8-ацетокси-6-гидроксиметиллимонена на основе доступного монотерпена -  $\alpha$ -пинена. Нами обнаружено, что каскадные превращения при взаимодействии 8-ацетокси-6-гидроксиметиллимонена с салициловыми альдегидами в присутствии гомогенных и твердых кислотных катализаторов приводят к образованию шести гетероциклических продуктов, включая три с неизвестными ранее типами остовов, являющиеся перспективными для изучения биологической активности. Многоступенчатые механизмы образования продуктов, протекающие через промежуточное образование диенолов, были подробно обсуждены и подтверждены экспериментальными и вычислительными исследованиями.

при поддержке  
РНФ 23-43-10019

Публикации:

J. Catal., 2024, <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2024.115306>,

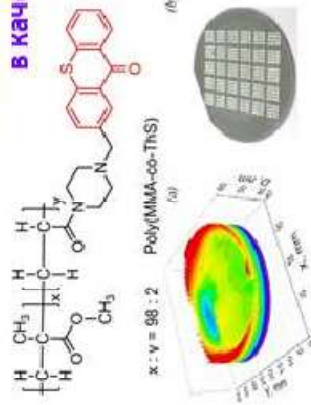
J. Org. Chem., 2024, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c01282>.

ЛФВ ГРСА ЦСИ



Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
Новосибирский институт физики полупроводников имени А. В. Ржанова СО РАН

### Сополимер метилметакрилата с пendantsными тиоксантеновыми группами в качестве активного слоя для резистивных запоминающих устройств



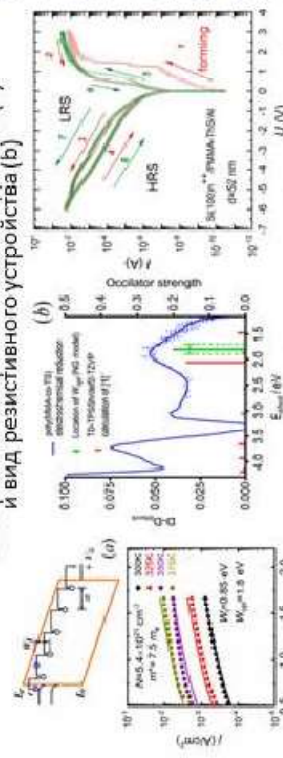
Авторы: И. К. Шундрин, И. А. Осыкина, Д. С. Одинок, А. Д. Бухтоярова,  
А. А. Гисматуллин, И. А. Азаров, В. А. Гриценко, Л. А. Шундрин

Синтезирован электроактивный сополимер, обладающий высокой термической стабильностью и хорошим пленкообразованием на кремниевых подложках.

Плёнки проявляют электрохимическую активность с образованием долгоживущих анион-радикальных состояний тиоксантеновых пendantsных групп с характеристической полосой поглощения с максимумом при 675 нм (1,84 эВ).

Транспорт заряда в тонкой плёнке сополимера происходит по механизму фон-облегченного туннелирования и описывается моделью Насырова-Гриценко (НГ), что независимо подтверждается данными спектроскопии. Устройство p++-Si(100)/Poly(MMA-co-ThS)/Al показало мемристорный эффект.

3D карта полимерного слоя на подложке (а) и вид резистивного устройства (б)



ВАХ устройства и описание по модели НГ

Мемристорный эффект

Оптический спектр ловушки электронов без энергии Ворп

Публикации:

Chem. Phys. Chem. doi.org/10.1002/cphc.202400266





Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, ЦКП «СКИФ»  
Уфимский институт химии УФИЦ РАН

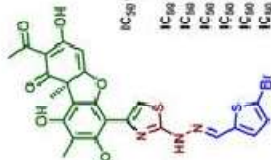
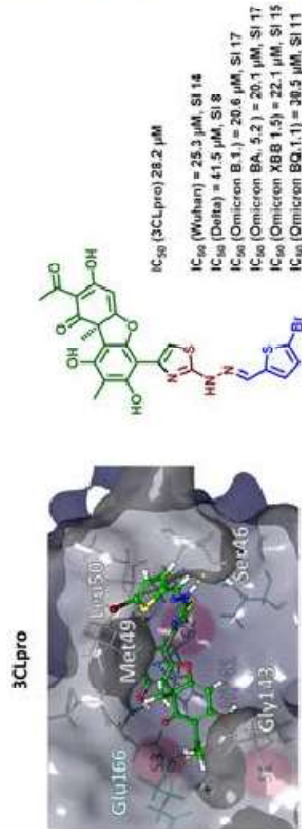


Государственный научный центр вирусологии и биотехнологий «Вектор»  
Алтайский государственный университет  
Высшая школа экономики

## Производные усниновой кислоты в качестве ингибиторов широкого спектра вирусов SARS-CoV-2

Авторы: *О.И. Яровая, А.С. Филимонов, Д.С. Баян, С.С. Борисевич, А.В. Зайковская, В.Ю. Чиркова, М.К. Маренина, Ю.В. Мешкова, С.В. Беленькая, Д.Н. Щербаков, М.А. Гуреев, О.А. Лузина, О.В. Пьянков, Н.Ф. Салахутдинов, М.В. Хвостов*

Мы синтезировали 14 тиазолопиренов на основе (+)- и (-)- усниновой кислоты и изучили их способность ингибировать основную протеазу вируса SARS-CoV-2. Среди изученных соединений наибольшую активность показало соединение на основе (+)-изомера природной кислоты, имеющее бром во 2-положении тиафенового фрагмента. Аналогичное вещество на (-)-изомере проявило активность в несколько раз ниже. Для соединения-лидера были изучены кинетические параметры связывания с протеазой и показано, что вещество проявляет выраженную активность в отношении широкого спектра вирусов SARS-CoV-2.



Публикации: Viruses 2024,  
<https://doi.org/10.3390/v16020215>.

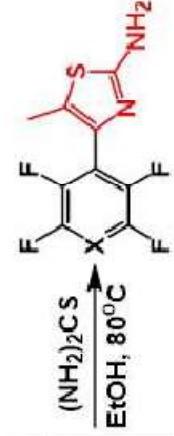
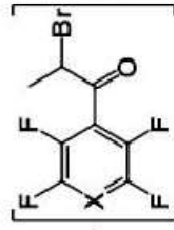
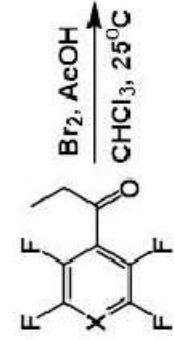


Оценены энергии связывания лиганда и белка в комплексе лиганд-белок, проведена молекулярная динамика. Активное соединение связывается с минимальной свободной энергией; кроме того, показано, что расположение исходной (+)-усниновой кислоты не является стабильным и сопровождается образованием межмолекулярных контактов с большим количеством аминокислот каталитического сайта связывания. Таким образом, результаты молекулярной динамики коррелируют с экспериментальными данными.



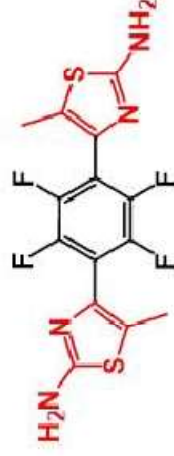
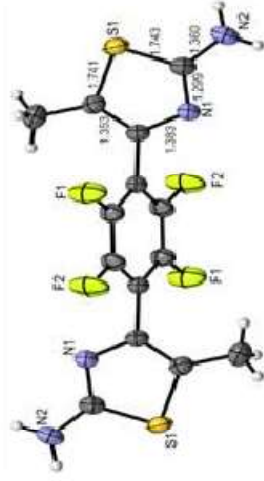
### Синтез 5-метил-4-полифторарил-1,3-тиазол-2-аминов – перспективных лигандов для МОКП

Авторы: С.Б. Калашников, А.С. Виноградов, И.Ю. Багрянская, Т.В. Меженкова



X = C-F, C-CF<sub>3</sub>, C-CN, C-COOEt, C-H, N

выходы 84-94%



Выход 87%

Разработан эффективный двухстадийный метод синтеза 5-метил-4-полифторарил-1,3-тиазол-2-аминов из 1-(полифторарил)пропан-1-онов, включающий bromирование субстрата с последующим нагреванием с тиомочевинной без выделения промежуточных 2-бром-1-(полифторарил)пропан-1-онов.

Этим методом с высокими выходами получена серия новых фторированных производных 1,3-тиазола – перспективных лигандов для синтеза металл-органических координационных полимеров.

Публикация: *Менд. Софтвил.*, 2024,  
doi: [10.1016/j.mencom.2024.02.038](https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.02.038)

ЛГС

ГРСА ЦСИ

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН  
 Новосибирский государственный университет  
 НИИ энциклопедии и микробиологии им. Пастера  
 Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН  
 Волгоградский государственный медицинский университет  
 Институт медицины и психологии В. Зельмана, НГУ



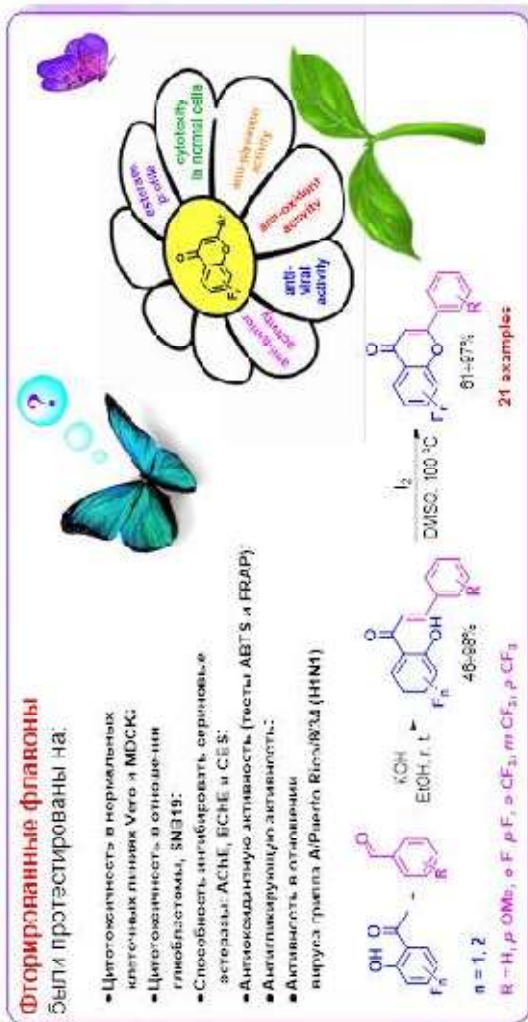
## Синтез и оценка терапевтического потенциала фторсодержащих флавонов

Авторы: Н. Трошкова, Л. Политанская, J. Wang, М. Ниукалова, Ш. Хасанов, Я. Есмулкова, В. Зарубаев, Н. Болтнева, Е. Рудакова, Н. Козалева, О. Серебрякова, Г. Махаева, Н. Волуйский, У. Ибрагимова, Р. Литвинюк, Д. Бабков, К. Усенов, М. Чертенков, М. Покровский, С. Чересиз, А. Покровский

Получены фторированные флавоны, ингибирующие активность вируса гриппа А (H1N1) в клетках MDCK, а также обладающие антигликирующей способностью и противораковой активностью.

Установлено, что данные флавоны не ингибируют ацетилхолинэстеразу, бутирилхолинэстеразу и карбоксилэстеразу, что указывает на отсутствие холинергических побочных эффектов и нежелательных взаимодействий между препаратами.

Синтезированные фторированные гетероциклы являются перспективными для дальнейшей оптимизации структуры и углубленного исследования механизма их биологического действия.



Публикации: Molecular Diversity (2024) doi:10.1007/s11030-024-10925-6.

ЛИНИРР



Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН

## Водорастворимые спиновые метки, отличающиеся высокой устойчивостью в биологических образцах

Авторы: Усатов М.С., Добрынин С.А., Полюенко Ю.Ф., Морозов Д.А., Глазачев Ю.И., Аньков С.В.,  
Толстикова Т.Г., Гатилов Ю.В., Багрянская А.Е., Багрянская Е.Г., Кириллюк И.А.

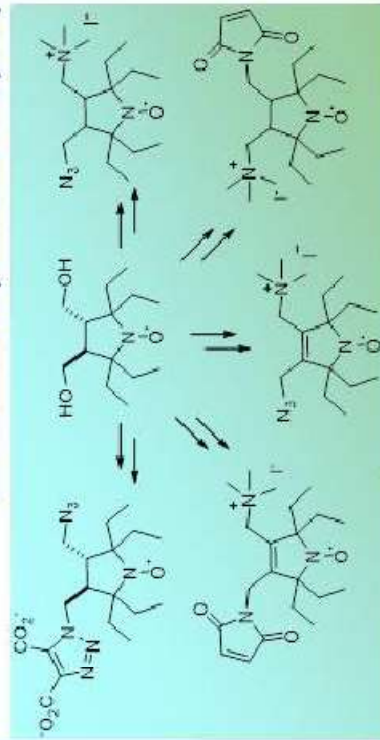


Рис. 1. Устойчивые к восстановлению водорастворимые спиновые метки пирролидинового и пирролинового рядов.

Публикация: *Int. J. Mol. Sci.* 2024, doi:[10.3390/ijms2](https://doi.org/10.3390/ijms2)

Синтезированы водорастворимые спиновые метки на основе устойчивых к восстановлению нитроксильных радикалов. Наряду с функциональными группами, обеспечивающими связывание с белковой молекулой (**малеимидная** группа, связывающаяся с тиольными группами цистеиновых остатков, **азидная** группа, способная присоединяться к циклоалкиновым фрагментам ненатуральных аминокислот), они содержат заряженные полярные группы, удерживающие спиновую метку в водной фазе.

Известно, что третичная структура белков и их комплексов в модельных системах может существенно отличаться от таковой в живой клетке. Использование устойчивых к восстановлению нитроксильных спиновых меток позволяет проводить измерения методами импульсного ЭПР непосредственно внутри живых клеток и получать информацию о нативной структуре белка.

ЛАС

ЛМР

ЛФИ

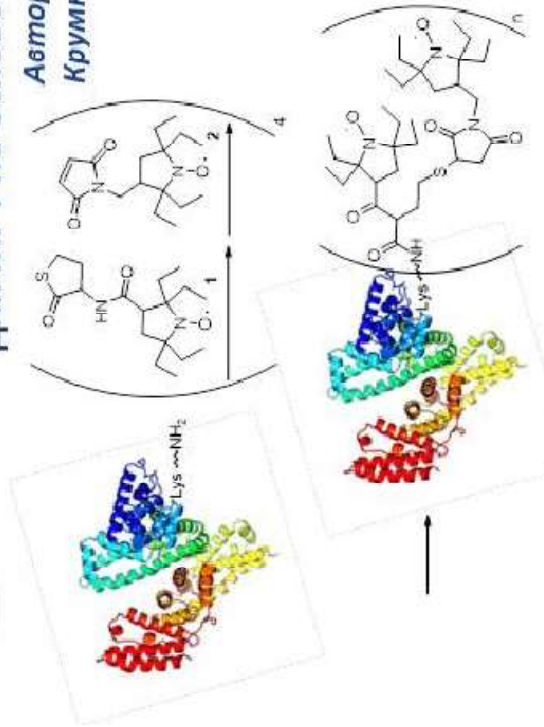
ГРСА ЦСИ



Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
 Международный томографический центр СО РАН  
 Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

## Усовершенствованные полностью органические контраст-реагенты для МРТ на основе человеческого сывроточного альбумина

Авторы: Кирилук И.А., Добрынин С.А., Чубаров А.С., Митин Д.Е.,  
 Крумкачева О.А., Колоколов М.



Разработан новый метод модификации человеческого сывроточного альбумина по аминокруппам аминокислотных остатков лизина, заключающийся в многократной последовательной обработке белка тиолактоновой (1) и малеимидной (2) спиновыми метками. Методика позволяет вводить до 21 фрагмента нитроксильного радикала на молекулу белка без существенных изменений его структуры и без образования заметных количеств олигомеров.

Цитотоксичность полученных спин-меченных белков незначительно отличается от токсичности природного альбумина, являющегося основным белковым компонентом крови. Полученные конъюгаты показали релаксивности  $r_1$  и  $r_2$  до 15 и  $50 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  на молекулу белка соответственно, в магнитном поле 3 Тл, что в разы превышает показатели широко используемых контрастов на основе токсичного гадолиния, например, для гадовиста  $r_1$  и  $r_2 = 3.3$  и  $5.2 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

Синтез конъюгатов человеческого сывроточного альбумина со стабильными нитроксильными радикалами многократной последовательной обработкой спиновыми метками 1 и 2.

Публикация: *Int. J. Mol. Sci.* 2024,  
 doi: [10.3390/ijms25074041](https://doi.org/10.3390/ijms25074041)





ЛМА

ЛТС

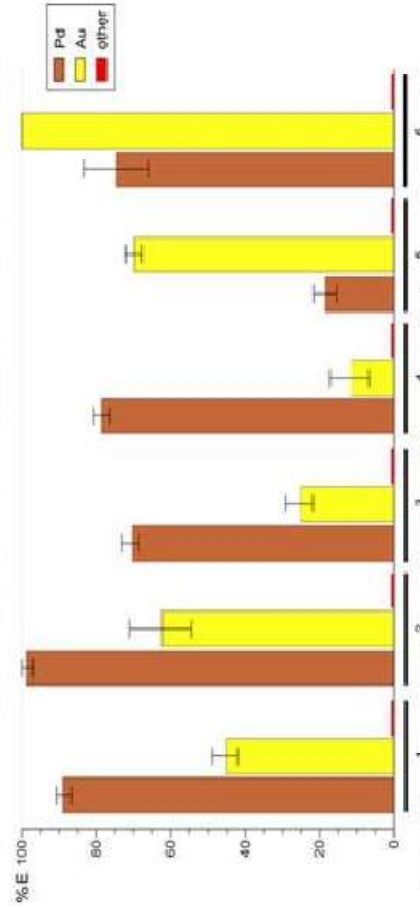
Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

## Селективные экстрагенты благородных металлов на твёрдых носителях

Авторы: Зубричева Д.В., Бизяев С.Н., Петракова С.Ю., Тихова В.Д., Ткачев А.В.

**Степень экстракции (E) Pd и Au** сорбентами, импрегнированными бис(альфа-аминооксимом) пинанового ряда, из водного раствора смеси металлов с **pH=1.23** по 1 мг/л каждого иона

$\text{Cr}^{\text{III}}$ ,  $\text{Mn}^{\text{II}}$ ,  $\text{Fe}^{\text{III}}$ ,  $\text{Co}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Zn}^{\text{II}}$ ,  $\text{Pd}^{\text{II}}$ ,  $\text{Au}^{\text{III}}$ ,  $\text{Ru}^{\text{III}}$ ,  $\text{Ir}^{\text{III}}$ ,  $\text{Pt}^{\text{IV}}$  при 20°C.



1. 0.4% хелатора **2**, Полисорб **4**, **10 мин** 2. 0.4% хелатора **2**, Полисорб-4, **30 мин**
3. 1.5% хелатора **2**, Полисорб-4, **10 мин** 4. 1.5% хелатора **2**, Полисорб-4, **30 мин**
5. 4.5% хелатора **2**, Сибунит-1562, **10 мин** 6. 4.5% хелатора **2**, Сибунит-1562, **30 мин**

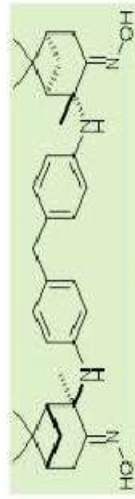
Публикация: Химия в интересах устойчивого развития, 2024.

doi: [10.15372/KhUR2024581](https://doi.org/10.15372/KhUR2024581)

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда и Правительства Новосибирской области, грант № 23-23-10043.

Установлено, что ранее исследованные хелаторы на основе терпеновых бис(α-аминооксимов), будучи нанесёнными на малополярный сорбент (уголь, Сибунит, Полисорб) сохраняют свойства эффективных и селективных экстрагентов для извлечения **палладия и золота** из кислых водных растворов, содержащих смеси благородных металлов и 3d-элементов.

Применение таких сорбентов позволяет провести экстракцию **без использования органических растворителей**, что является чрезвычайно важным с экологической точки зрения.





ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (НИОХ СО РАН)  
 ФГБУН Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН (ИЦиГ СО РАН)  
 Федеральная служба по надзору в сфере природопользования (Росприроднадзор)  
 ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет  
 ФГБУН Тихоокеанский институт географии ДВО РАН

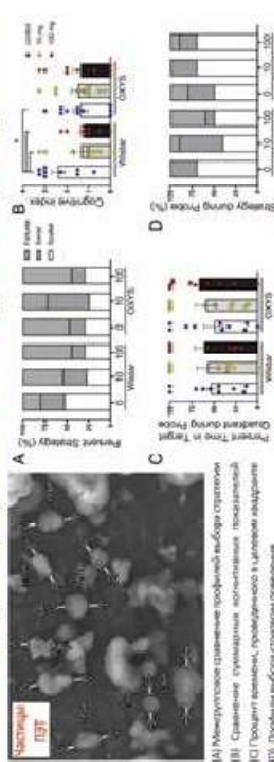
## Микропластик: разработка подходов и анализ содержания в окружающей среде, исследование влияния на живые организмы



Авторы: Сопникова Ю.С., Карпова Е.В., Осечкова А.Е., Половяненко Д.Н., Базарянская Е.Г., Толстикова Т.Г., Киселева Д.А., Кузнецова Т.А., Родионова С.Г., Стефанова Н.А., Фурсова А.Ж., Колосова Н.Г., Франк Ю.А., Редькин А.Р., Рахматуллина С.Н., Воробьев Д.С., Цыганков В.Ю., Донец М.М., Беланов М.А., Боровкова А.Д.

В ходе работы разработан новый подход к подготовке проб природной и сточной воды для последующего количественного определения микропластика любым инструментальным методом. Проведена оценка загрязнения частицами микропластика пляжного песка р. Обь и определены стойкие органические загрязнители, адсорбированные на поверхности этих частиц.

Проведено исследование влияния микропластика на когнитивные способности лабораторных животных, в ходе которого 90 крыс (Wistar и OXYS) употребляли с пищей микрочастицы полиэтилентерефталата (ПЭТ) размером 2-6 мкм, полученные по разработанной в ЦСИ НИОХ СО РАН методике, в двух дозировках (10 и 100 мг/кг) в течение 2-х месяцев. Установлено, что ПЭТ негативно сказывается на когнитивных функциях обеих линий крыс, и способствует прогрессированию проявлений ускоренного старения у OXYS.



Публикации: Analytical Methods, doi: 10.1039/D4AY01279H  
 Journal of Xenobiotics, doi: 10.3390/jox14030055; Molecules, doi: 10.3390/molecules29235776.

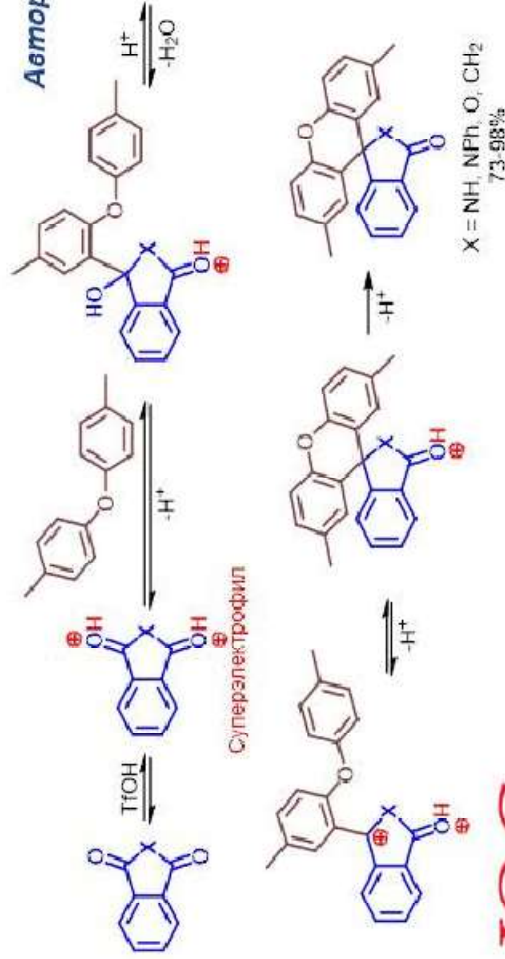




Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН

## Кислотно-катализируемая конденсация фталимида с диарилowymi эфирами как путь к спироииндолинам: механистические идеи и родственные реакции

Авторы: *Генаев А.М., Сальников Г.Е., Колтунов К.Ю.*



Спиро-каркасы перспективны для конструирования новых функциональных материалов и синтеза ценных биоактивных молекул. Предложен удобный метод сборки спиро-каркаса из легкодоступных реагентов в мягких условиях.

Эксперименты ЯМР *in situ* и расчеты DFT показали: монопротонирование реагента недостаточно, необходима суперэлектрофильная активация (O,O-дипротонирование).

JOC

Публикация: J. Org. Chem. 2024,  
doi: 10.1021/acs.joc.4c02139

ЛМР

ГЯРМР ЦСИ



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

## БИС((9Н-(4,5-ДИАЗАФЛУОРЕН)-9-ИЛИДЕН)МЕТИЛ)АРИЛЕНЬ: ДИЗАЙН, СИНТЕЗ, ОПТОЭЛЕКТРОННЫЕ СВОЙСТВА, СЕНСОРИКА И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ ПОЛИМЕРЫ



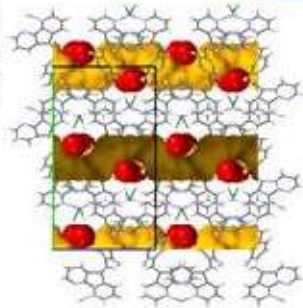
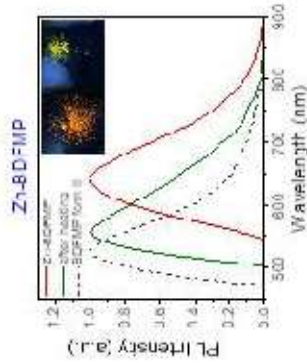
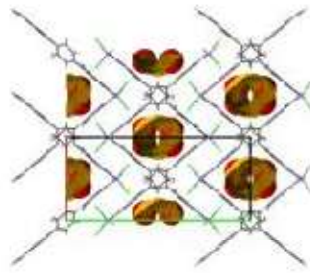
BFMP: Y = HC=CH; X = CH

BFMT: Y = S; X = CH



BDFMP: Y = HC=CH; X = N

BDFMT: Y = S; X = N



ЛОЭ

ГТ ЦСИ

Публикация: Dyes and Pigments, (2024),  
DOI: 10.1021/J.dyeplg.2024.112261, (IF: 4.1)

Авторы: Чешкина Д.С., Мельникова-Бенкер К.С., Солина А.А.,  
Коскин И.П., Шундрина И.К., Казанцев М.С.

Получены и исследованы АIE-активные бис((9Н-(4,5-дизафлуорен)-9-илиден)метил)арилены, демонстрирующие высокую торсионную свободу в сочетании с электроноакцепторным характером и N,N'-желатирующей способностью. Плоскостная структура фенилен-содержащего производного (BDFMP) позволила получить по две полиморфные формы как в чистом виде, так и в виде координационных полимеров. Методом PCA показано образование кристаллов с множественными π-стекинг взаимодействиями и различными типами агрегации.

Квантовый выход фотолюминесценции кристаллов BDFMP составил 25%. Показано, что взаимодействие BDFMP/BDFMT с  $\Delta\text{C}_{12}$  приводит к образованию координационных полимеров и жестких металлоорганических каркасов с фотолюминесценцией, чувствительной к нагреванию и (де/ре)гидратации.

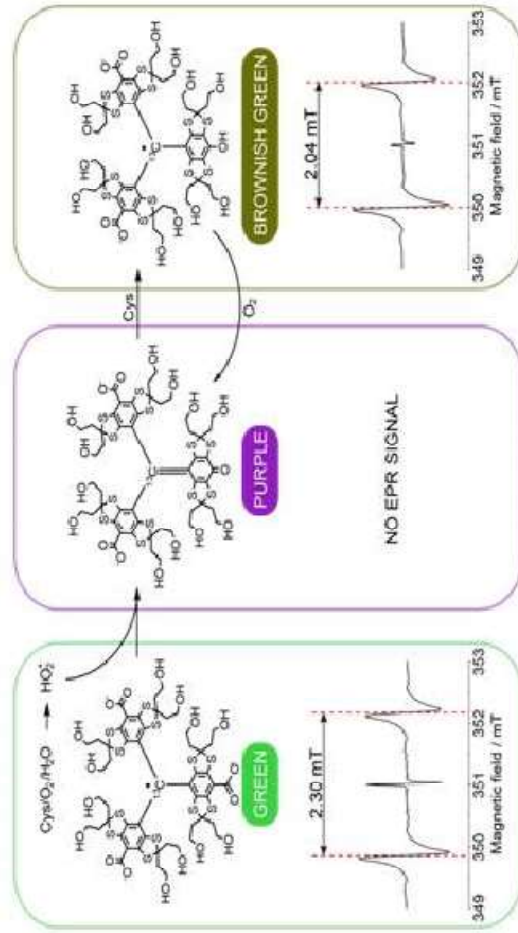
Полученные материалы можно использовать для защиты от подделок и получения люминесцентных чернил, чувствительных к внешним воздействиям.



Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

### МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ТРИТИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ С СРЕДАХ С КИСЛОРОДОМ И ТИОЛАМИ

Авторы: Овечеренко С.С., Рабзвих А.Е., Рогожников О.Ю., Тормышев В.М., Трухин Д.В., Коваль В.В.,  
Сальников Г.Е., Генеев А.М., Шернюков А.В., Баерянская Е.Г.



Малотоксичный и гидрофильный триарилметильный радикал ОХО63 широко применяются для ДПЯ и ЭПР-*in-vivo* и в живых клетках в качестве спиновых зондов и спиновых меток.

Нами был синтезирован <sup>13</sup>C-меченый ОХО63 и исследованы реакции его окисления до хинон-метида под действием супероксида, а также дальнейшее восстановление хинон-метида до тритильного радикала с замещением карбоксильной группы на гидроксильную в модельных условиях и в крови и гомогенате печени мышей *in vitro*. Показано, что образующийся радикал является рН-чувствительным и может применяться для измерения рН в клетках.

Образование тритила с гидроксильной группой может вносить искажения в данные ЭПР-оксиметрии, если они были получены для объектов в условиях гипоксии.

Публикации:

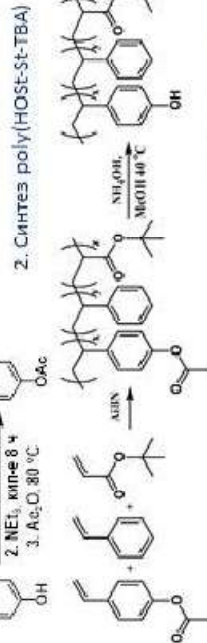
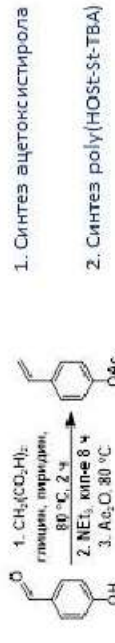
Chemistry - A European Journal, 2024  
doi: 10.1002/chem.202400718

ЛМР

ГЯМР ЦСИ



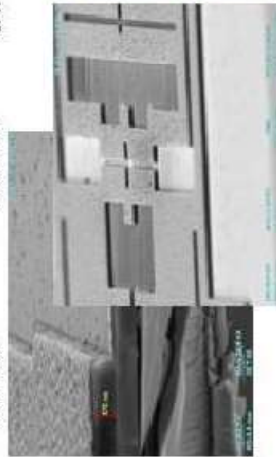
## ФОТОРЕЗИСТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ЛИТОГРАФИИ В UV И DUV ОБЛАСТЯХ СПЕКТРА



- a: R =  $\text{CH}_3\text{SO}_2$  неионные PAG  
b: R =  $\text{CF}_3\text{SO}_2$   
c: R =  $\text{Ts}$   
d: R =  $\text{S}^-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$   
e: R =  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$

PAG 1a-e

PAG 2a-d



СЭМ изображения микроструктуры промышленной топологии полученной на опытно-промышленной линии индустриального партнера и сформированной на разработанном фоторезисте.

Авторы: Шелковников В.В., Васильев Е.В., Орлова Н.А., Бардин В.В., Агафонцев А.М., Бухтоярова А.Д., Гурская Л.Ю., Деревяшкин С.В.

Разработана отечественная лабораторная технология изготовления позитивных ESCAP-фоторезистов с химическим усилением, устойчивых к воздействию факторов внешней среды на базе сополимера **поли(пара-гидроксистирола), стирола и трет-бутилакрилата**. Фоторезисты обладают чувствительностью к излучению в диапазоне длин волн 436-248 нм порядка 2-10 мДж/см<sup>2</sup>, что сравнимо с чувствительностью лучших иностранных коммерческих позитивных фоторезистов. Разрешающая способность фоторезистивных слоев толщиной 0.5 мкм составила не менее 6000 линий/мм (топологический размер менее 200 нм).

На площадях ИЦ НИОХ СО РАН планируется организация микротоннажного синтеза фоторезистов и их компонент в рамках заинтересованности индустриальных партнеров.

ИНДУСТРИАЛЬНЫЕ ПАРТНЕРЫ:  
АО «НЗПП Восток» г. Новосибирск,  
АО «НИИПП» г. Томск,  
АО «НПЗ» г. Новосибирск,

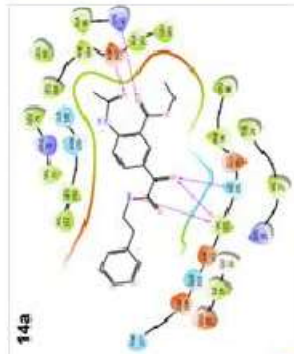
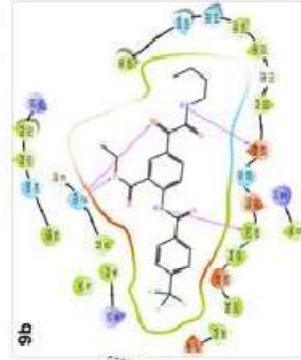
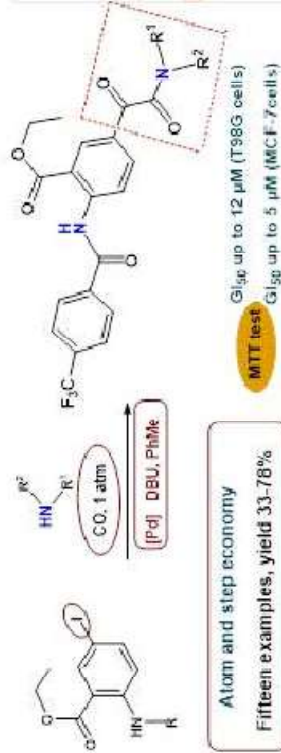




Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН  
Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

### $\alpha$ -Кетоамиды на основе антрапиловой кислоты – потенциальные ингибиторы циклинзависимых киназ CDK-6 и CDK-9

Авторы: Черемных К.П., Баев Д.С., Савельев В.А.; Толстикова Т. Г., Шульц Э. Э.; Покровский А.Г., Покровский М.А.



Interactions in the ATP binding site of CDK6 (14a) and CDK-9 (9b)

Публикация: Chemical Papers 2024.

<https://doi.org/10.1007/s11596-024-03508-0>

ЛМХ

ЛФИ

Разработан однократный метод синтеза гликоксиламидоантрапилов ( $\alpha$ -кетоамидов) посредством аминкарбонилирования. Показано, что образование амидов и  $\alpha$ -кетоамидов значительно зависит от природы каталитической системы.

Синтезированы новые соединения, обладающие цитотоксичностью в микромолярном диапазоне в отношении опухолевых клеток человека, сравнимой с эффектом доксирубина.

Выявлены агенты с индексом селективности (IS) >20. Молекулярное моделирование показало, что  $\alpha$ -кетоамидный фрагмент новых соединений может активно взаимодействовать с сайтами связывания циклинзависимых киназ (CDK) 6 и 9, увеличивая стабильность молекул за счет образования водородных связей и гидрофобных взаимодействий.

Потенциал ингибирования CDK6 и CDK9 хорошо коррелирует с цитотоксичностью соединений на клетках глиобластомы T98G.

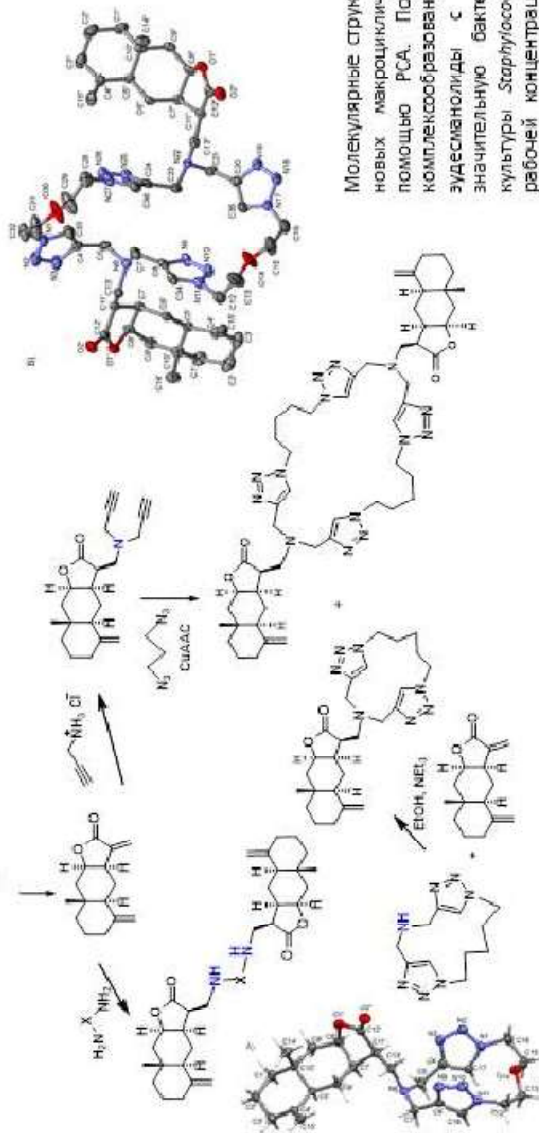


# Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Новые антибактериальные агенты и макрогетерополицикланы на основе растительных лактонов



Авторы: **НИОХ СО РАН**: к.х.н. Патрушев С. С., Рыбалова Т. В., к.х.н. Краснов В.И., к.х.н. Нефедов А. А.; д.х.н., проф. Шульц Э. Э., **НГМУ** : к.м.н. Л.Г. Бурова, д.м.н., проф. Евстропов А.Н.



Разработаны методы получения оптически активных димерных и макроциклических соединений на основе направленной модификации сеоквитерпенового лактона изоалантолактона. Новые макрогетерополициклы с фрагментами дигидроизоалантолактона, различными комбинациями гетероатомов и размерами колец в диваллоне 16–36 атомов синтезированы с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

Молекулярные структуры и межмолекулярные взаимодействия новых макроциклических соединений были выяснены с помощью РСА. Получены первые данные по изучению комплексообразования новых макрогетерополициклов. Бис-зудесманоллиды с метиленовыми линкерами проявили значительную бактерицидную активность в отношении культуры *Staphylococcus aureus* в концентрации, близкой к рабочей концентрации препарата Цефтриаксон и подавляли способность *S. aureus* к пленкообразованию.

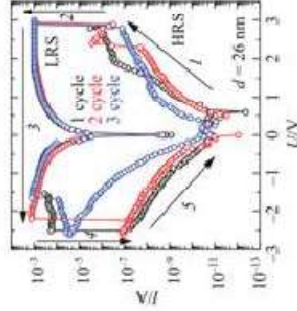
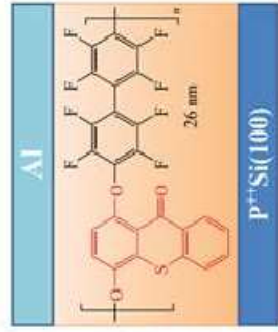
- ✓ Публикации: 1) S.S. Patrushev, D.O. Vasil'eva, V.I. Krasnov, T.V. Rybalova, A.A. Nefedov, E.E. Shults. Synthesis and spectroscopic studies of triazole-based macroheterocycles containing eudesman-type sesquiterpenoid moieties. *J. Molecular Structure*, 2025, 132, Article N 1140236. doi:10.1016/j.molstruc.2024.14023
- ✓ 2) S.S. Patrushev, D.O. Vasil'eva, L.G. Burova, E.A. Bondareva, L.N. Zakharova, A.N. Evstropov, E.E. Shults. Synthesis and evaluation of bis-eudesmanolides connected by nitrogen-containing linkers. *Russian Chemical Bulletin*, 2023, 72, No. 10, P. 2513-2524. doi:10.1007/s11172-023-4054-0



Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
Институт физики полупроводников имени А. В. Ржанова СО РАН

**Полиоктафторбифенил-4,4'-диил 9-оксотиоксантен-1,4-диил – перспективный материал для органических мемристоров: синтез, мемристивный эффект и механизм переноса заряда**

**Авторы:** И.К. Шундрин, И.А. Оськина, Д.С. Одинцов, А.А. Гисматуллин, И.А. Азаров, В.А. Гриценко, Л.А. Шундрин



Структура элементарной ячейки памяти мемристорного устройства (слева), вольт-амперные характеристики модельного устройства резистивной памяти на основе Poly(OFB-ThS) с окном памяти в 4 порядка (Справа)

Синтезирован арилэфирный амбиполярный полимер, содержащий электроакцепторные тиоксантоновые и октафтордифенильные блоки.

Модельные устройства резистивной памяти с применением данного полимера в качестве рабочего диэлектрического слоя показали биполярные мемристорные переключения с низким напряжением переключения (< ±5 В) и окно памяти (разность сопротивлений в высокорезистивном и низкорезистивном состояниях устройства) в **4 порядка**, а также хорошую устойчивость мемристора. Отметим, что это первый случай использования полиарилэфира с полифторароматическими целными блоками в устройствах ReRAM.

**Публикации:** *Mendeleev Comm.*

*Doi: 10.1016/j.mencom.2024.09.013*

ЛГЦС

ЛЭАСМ

ГТ ЦСИ

# НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТИТУТА В 2024 г.

## Отдел медицинской химии

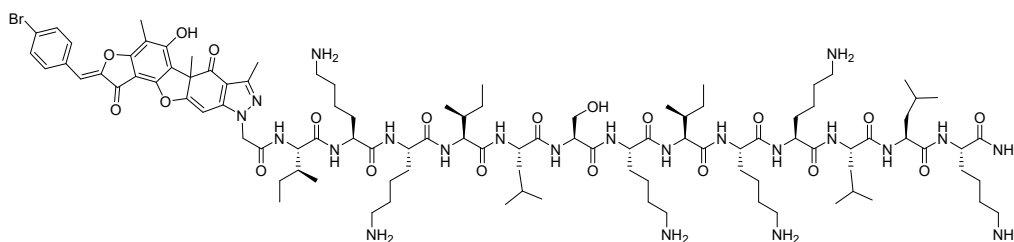
Заведующий отделом – чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинов Нариман Фаридович

## Лаборатория физиологически активных веществ

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

### Государственное задание

Катионные антимикробные пептиды (AMP), также называемые пептидами защиты хозяина, обладают антимикробной и противораковой активностью. Конъюгация AMP с биоактивной молекулой с комплементарной активностью может устранить некоторые клинические ограничения пептидного кандидата. Этот подход часто применяется в антимикробных применениях AMP, но он остается относительно менее изученным в создании противораковых кандидатов. В этом исследовании два производных усниновой кислоты, основанные на фармакофорных фрагментах гидразинотиазола и бензилиденфуранона соответственно, были конъюгированы с L-К6, AMP, богатым лизином/лейцином. Оба компонента, производное усниновой кислоты и пептид, селективно активны против раковых клеток, воздействуя на фермент репарации ДНК человека тирозил-ДНК фосфодиэстеразу 1 (TDP1) и через повреждение ДНК, соответственно. Два конъюгата, основанные на гидразоновой связи, продемонстрировали плеiotропные эффекты, варьирующиеся от снижения активности исходных препаратов до их сохранения или даже усиления. Примечательно, что конъюгаты сохранили анти-TDP1 активность и продемонстрировали промежуточную или даже более высокую цитотоксичность против клеток глиобластомы по сравнению с их индивидуальными компонентами.



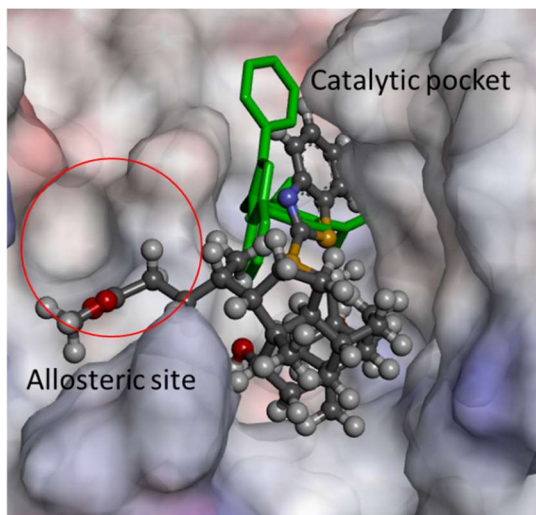
*Novel Peptide-Drug Conjugates with Dual Anticancer Activity S. O'Flaherty, O.A. Luzina, N.S. Dyrkheeva, Y. Krier, J. Leprince, A.L. Zakharenko, M.A. Pokrovsky, A.G. Pokrovsky, O.I. Lavrik, N.F. Salakhutdinov, M. Varbanov, M. Devocelle, K.P. Volcho Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(22), 12411. doi: 10.3390/ijms252212411 IF=4.9*

Топотекан в дозах 0.25, 0.5 и 1 мг/кг, вводимый однократно внутривенно, дозозависимо индуцировал хромосомные aberrации в клетках костного мозга

мышей-гибридов F1(CBA×C57BL/6). Ингибитор тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1) производное усниновой кислоты OL9-116 (per os в дозе 40 мг/кг) усиливало цитогенетический эффект топотекана (0.25 мг/кг), но было неактивно в диапазоне доз 20-240 мг/кг. Ингибитор TDP1 производное кумарина TX-2552 (per os в дозах 20, 40, 80 или 160 мг/кг) в 2.1-2.6 раза увеличивало уровень aberrантных метафаз, индуцируемых топотеканом (0.25 мг/кг), но было неактивно в дозе 10 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют, что ингибиторы TDP1 усиливают кластогенную активность топотекана в клетках костного мозга мышей *in vivo* и характеризуются разным профилем дозового проявления комутагенного эффекта.

*Усиление кластогенных эффектов топотекана in vivo ингибиторами тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1* А.К. Жанатаев, А.В. Кулакова, О.А. Лузина, Т.М. Хоменко, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, А.Д. Дурнев *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024. Т. 177. № 1. С. 36-41.*

Производные дезоксихолевой кислоты, содержащие различные гетероциклические функциональные группы в положении С-3 стероидного каркаса, были разработаны и синтезированы как перспективные дуальные ингибиторы тирозил-ДНК фосфодиэстераз 1 и 2 (TDP1 и TDP2), которые являются потенциальными мишенями для усиления противоопухолевой терапии ингибиторами топоизомераз. Метилловые эфиры производных дезоксихолевой кислоты с бензотиазольными или бензимидазольными фрагментами в положении С-3 продемонстрировали высокую ингибирующую активность *in vitro* против TDP1 со значениями IC<sub>50</sub> в субмикромольном диапазоне. Кроме того, метилловые эфиры **4d-e**, а также их кислотные аналоги **3d-e**, ингибировали активность как TDP1, так и TDP2. Комбинации соединений **3d-e** и **4d-e** с низкотоксичными концентрациями противоопухолевых препаратов топотекана и этопозиды показали значительно большую цитотоксичность, чем оба компонента по отдельности. На основании докинга производных дезоксихолевой кислоты с сайтами связывания TDP1 и TDP2 предсказаны вероятные сайты связывания.



*New Dual Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 and 2 Based on Deoxycholic Acid: Design, Synthesis, Cytotoxicity, and Molecular Modeling* O.V. Salomatina, T.E. Kornienko, A.L. Zakharenko, N.I. Komarova, Ch. Achara, J. Reynisson, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik, K.P. Volcho *Molecules* 2024, 29(3), 581; doi: 10.3390/molecules29030581 IF=4.2

Синтезирован ряд производных усниновой кислоты, содержащих тиазольное кольцо с амидным заместителем. Удобным методом синтеза этих соединений является реакция 14-бромистоводородной кислоты с N-ацилтиомочевинами.

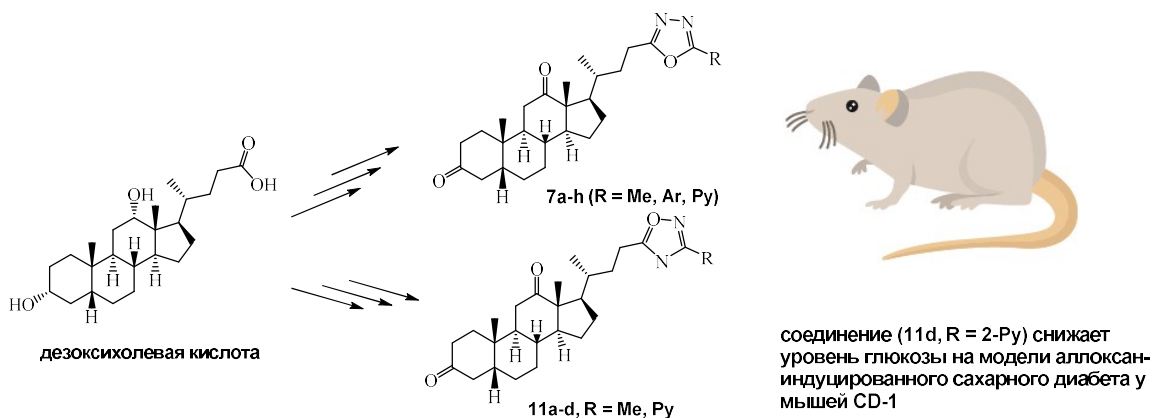
*Synthesis of Novel Thiazoles Based on (+)-Usnic Acid* A.S. Filimonov, O.A. Luzina, N.F. Salakhutdinov *Molbank* 2024, 2024(4), M1894; doi: 10.3390/M1894, IF=0.6

Синтезирован ряд тиазолотиофенов на основе (+)- и (-)-усниновой кислоты и изучена их способность ингибировать основную протеазу SARS-CoV-2. Вещества, содержащие незамещенные тиофеновые группы или метил- или бромзамещенные тиофеновые фрагменты, показали умеренную активность. Производные, содержащие нитрозаместители в тиофеновом гетероцикле, как и чистые (+)- и (-)-усниновые кислоты, не проявили анти-3CL<sup>pro</sup> активности. Исследованы кинетические параметры наиболее активного соединения (+)-3e и проведено молекулярное моделирование возможного взаимодействия новых тиазолотиофенов с активным центром основной протеазы. Оценены энергии связывания лиганда и белка в комплексе лиганд–белок. Обнаружено, что активное соединение (+)-3e связывается с минимальной свободной энергией; связывание неактивного соединения (+)-3g характеризуется более высокими значениями минимальной свободной энергии; позиционирование чистой (+)-усниновой кислоты оказалось нестабильным и сопровождается образованием межмолекулярных контактов со многими аминокислотами каталитического центра связывания. Таким образом, результаты молекулярной динамики согласуются с экспериментальными данными. В противовирусном анализе *in vitro* против шести штаммов (Wuhan, Delta и четырех сублиний Omicron) SARS-CoV-2 соединение (+)-3e продемонстрировало выраженную противовирусную активность против всех штаммов.

*The Potential of Usnic-Acid-Based Thiazolo-Thiophenes as Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2 Viruses* O.I. Yarovaya, A.S. Filimonov, D.S. Baev, S.S. Borisevich, A.V. Zaykovskaya, V.Yu. Chirkova, M.K. Marenina, Yu.V. Meshkova, S.V. Belenkaya, D.N. Shcherbakov, M.A. Gureev, O.A. Luzina, O.V. Pyankov, N.F. Salakhutdinov, M.V. Khvostov *Viruses* 2024, 16(2), 215, doi: 10.3390/v16020215 IF=3.8

Из доступного животного метаболита дезоксихолевой кислоты с использованием нескольких подходов синтезирована библиотека 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных 3,12-диоксо-5 $\beta$ -холан-24-овой кислоты с различными заместителями в оксадиазольных циклах. Согласно результатам скрининга гипогликемической активности полученных соединений на модели аллоксан-

индуцированного сахарного диабета у мышей соединение, в котором фрагменты 24-нор-3,12-диоксо-5 $\beta$ -холана и о-пиридина связаны посредством 1,3,4-оксадиазольного линкера, на 8-й день эксперимента снижает уровень глюкозы практически до уровня интактных животных. Отсроченное действие этого соединения предположительно связано с механизмами действия за счет влияния на работу генов, участвующих в углеводном и липидном обменах



**Синтез и гипогликемические свойства новых производных 3,12-диоксо-5 $\beta$ -холан-24-овой кислоты.** О. В. Саломатина, С. А. Борисов, М. В. Хвостов, Н. И. Комарова, О. А. Лузина, Н. Ф. Салахутдинов *Известия Академии наук. Серия химическая, 2024, том 73, № 12*

Научный интерес к ортопоксвирусным инфекциям и поиск новых высокоэффективных соединений, обладающих противовирусной активностью в отношении ортопоксвирусов, значительно возрос в результате всемирной вспышки оспы в 2022 году. Настоящая работа посвящена синтезу новых 2-арилимидазолов, проявляющих активность *in vitro* не только против вируса оспавакцины, вируса коровьей оспы и вируса экстремелии (мышинной оспы), но и против вируса натуральной оспы. Среди рассматриваемых производных имидазола (1-гидроксиимидазолы, 1-метоксиимидазолы, 1-бензилоксиимидазолы и N-оксиды имидазола) наиболее перспективную противовирусную активность проявляют 1-гидроксиимидазолы, которые могут существовать в виде двух прототропных таутомеров. По данным монокристаллического рентгеноструктурного анализа, оба таутомера могут проявляться в различных кристаллических структурах этих соединений, а в растворах ДМСО-d<sub>6</sub> и в газообразном состоянии присутствует преимущественно один из них (N-гидрокси-таутомерная форма), как показали данные ЯМР-спектроскопии и квантово-химических расчетов. Соединение-лидер 1-гидрокси-2-(4-нитрофенил)имидазол продемонстрировало самые высокие показатели селективности в отношении вируса оспавакцины (SI = 1072) и вируса натуральной оспы (SI = 373).

*2-Aryl-1-hydroxyimidazoles possessing antiviral activity against a wide range of orthopoxviruses, including the variola virus† Check for updates E.I. Basanova, E.A. Kulikova, N.I. Bormotov, O.A. Serova, L.N. Shishkina, A.S. Ovchinnikova, D.A.*

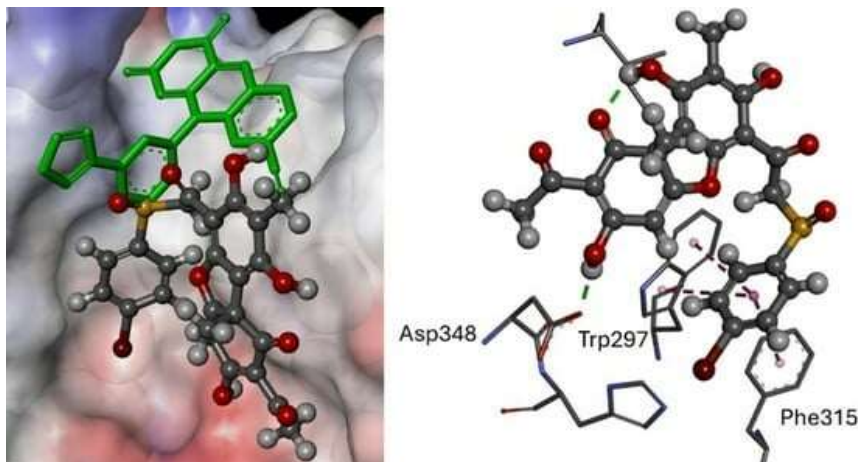
*Odnoshevskiy, O.V. Pyankov, A.P. Agafonov, O.I. Yarovaya, S.S. Borisevich, M.G. Ilyina, D.S. Kolybalov, S.G. Arkhipov, N.E. Bogdanov, M.A. Pavlova, N.F. Salakhutdinov, V.P. Perevalova, P.A. Nikitina RSC Med. Chem., 2024, 15(9), 3196-3211 doi: 10.1039/D4MD00181H*

Обзор посвящен малым молекулам (соединениям с молекулярной массой до 800–900 Да), которые проявляют активность в отношении вирусов, способных вызывать геморрагические лихорадки. Несмотря на распространенность геморрагических лихорадок, следует отметить фактически полное отсутствие эффективных средств их профилактики и лечения. В настоящее время проблема поиска нового препарата для борьбы с такими вирусами остается актуальной, поскольку используемый в клинической практике синтетический нуклеозид рибавирин недостаточно эффективен. В обзоре представлены соединения, которые обладают противовирусным действием по отношению к возбудителям или облегчают симптомы трех острых инфекционных заболеваний, встречающихся на территории России, — омской геморрагической лихорадки, конго-крымской геморрагической лихорадки и геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Приведены структуры и параметры активности (концентрации полумаксимального ингибирования) соединений, а также рассмотрен предполагаемый механизм их действия. Обобщены литературные данные, опубликованные за все время исследования этих заболеваний.

*Малые молекулы против вирусов, вызывающих геморрагические лихорадки на территории России С.С. Лаев, О.И. Яровая, Н.Ф. Салахутдинов Успехи химии, 2024, 93, RCR5142 (Small molecules against viruses causing hemorrhagic fevers in Russia S. S. Laev, O. I. Yarovaya, N. F. Salakhutdinov Russian Chemical Reviews, 2024, 93, RCR5142) doi: 10.59761/RCR5142*

Тирозил-ДНК фосфодиэстеразы 1 и 2 (TDP1 и TDP2) являются важными ферментами репарации ДНК, которые удаляют различные аддукты с 3'- и 5'-концов ДНК соответственно. Подавление активности этих ферментов рассматривается как перспективная адъювантная терапия онкологических заболеваний в сочетании с ингибиторами топоизомеразы. Одновременное ингибирование TDP1 и TDP2 может привести к более выраженному противоопухолевому эффекту, поскольку эти ферменты могут имитировать функции друг друга. В этой работе синтезированы серии сульфидов на основе усниновой кислоты и их окисленных аналогов, т. е. сульфоксидов и сульфонов. Показано, что новые соединения ингибируют TDP1 со значениями IC<sub>50</sub> в диапазоне 0,33–25 мкМ. Большинство сульфидов и некоторые сульфоксиды и сульфоны ингибируют TDP2 со значением IC<sub>50</sub> = 138–421 мкМ. Кроме того, наиболее активные соединения синергизировали (×4) действие топотекана на линии клеток HeLa, а также вызывали дозозависимые повреждения ДНК, что подтверждено анализом Comet. 6-метилбензоимидазол-2-ил-сульфид (соединение 8f, IC<sub>50</sub> = 0,33/138 мкМ, TDP1/2) и пиридин-2-ил-сульфон (12k, IC<sub>50</sub> =

2/228 мкМ, TDP1/2), являются наиболее активными производными и, следовательно, перспективны для дальнейшей разработки.



*Sulfide, Sulfoxide, and Sulfone Derivatives of Usnic Acid as Inhibitors of Human TDP1 and TDP2 Enzymes. Aleksandr S. Filimonov; Marina A. Mikhailova; Nadezhda S. Dyrkheeva; Irina A. Chernyshova; Tatyana E. Kornienko; Konstantin A. Naumenko; Rashid O. Anarbaev; Andrey A. Nefedov; Chigozie Achara; Anthony D. M. Curtis; Olga A. Luzina; Konstantin P. Volcho; Nariman F. Salakhutdinov; Olga I. Lavrik; Jóhannes Reynisson Chemistry 2024, Volume 6, Issue 6, 1658-1679, doi: 10.3390/chemistry6060101, IF 2,4*

#### **Грант РФФ № 24-13-00134**

Руководитель проекта: Салахутдинов Н.Ф.

«Новое поколение противовирусных агентов для терапии инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом: направленный мишень-ориентированный синтез и изучение фармакологических свойств *in vitro* и *in vivo*»

В результате проведенных исследований осуществлен направленный синтез представителей всех выбранных химических библиотек, включая производные монотерпеноидов, кумаринов и диффрактаевой кислоты. Определены значения цитотоксичности и противовирусной активности большого количества синтезированных соединений в отношении респираторно-синцитиального вируса. Выявлен ряд соединений, сочетающих высокую активность с низкой цитотоксичностью и обладающих высокими индексами селективности. С использованием различных подходов показано, что поверхностный белок F, ответственный за проникновение вируса в клетку, может рассматриваться в качестве потенциальной биологической мишени для производных кумаринов. Проведены предварительные работы для перехода к *in vivo* экспериментам, включая фармакокинетические исследования и совершенствование *in vivo* модели.

#### **Грант РФФ № 23-43-10019**

Руководитель проекта: Салахутдинов Н.Ф.

«Разработка каталитических систем для селективного синтеза новых хиральных биологически активных гетероциклических соединений на основе монотерпенов»

В результате реализации проекта разработаны каталитические методы, позволившие получить из альфа-пинена, основного компонента скипидара, монотерпеноидный диол, содержащий гидроксиметильный заместитель. В оптимизированных условиях на основе монотерпеноидного диола осуществлен регио- и стереоселективный каскадный синтез большого набора не известных ранее полигетероциклических соединений, имеющих метанопирано[4,3-*b*]пирановый остов и содержащих 1,8-цинеольный фрагмент. На основании квантово-химических расчетов и экспериментов с предсказанными интермедиатами предложен механизм протекающих превращений. Показано, что введение защитных групп позволяет управлять направлением превращений. Некоторые продукты каскадных превращений проявили высокую анальгетическую активность.

#### **Грант РФФИ № 22-73-00046**

Руководитель – Ли-Жуланов Н.С.

«Рациональный дизайн новых азолов, содержащих монотерпеновые фрагменты, в качестве безопасных противогрибковых агентов широкого спектра действия»

В результате проведенных исследований нами осуществлен синтез широкого набора новых гибридных монотерпен-содержащих азолов, включающие как 1Н-1,2,4-триазольный, так и 1Н- и 2Н-тетразольные фрагменты. Для этого были разработаны методы получения соответствующих монотерпен-пиперазиновых строительных блоков. Проведено разделение наиболее активных азолов на индивидуальные энантиомеры с помощью ВЭЖХ на колонке с хиральной фазой. Была изучена противогрибковая активность полученных соединений против широкого спектра грибов *Candida* spp. Были найдены соединения, обладающие высокой противогрибковой активностью как в отношении азол-чувствительных, так и в отношении азол-резистентных штаммов *Candida* spp. Часть из полученных соединений показали отличную активность в отношении клинических изолятов, включая *Candida parapsilosis* и *Candida glabrata*, демонстрируя до 100 раз более низкие значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), чем препарат сравнения флуконазол. Особенно важно отметить, что полученные монотерпен-азольные гибриды являются патентно-чистыми соединениями, и нами успешно был получен патент на их синтез и использование в качестве противогрибковых агентов.

#### **Грант РФФИ № 24-73-00139**

Руководитель – Ли-Жуланов Н.С.

«Рациональный дизайн новых производных Проттренина, содержащих монотерпеновые фрагменты, в качестве противопаркинсонических агентов»

В результате проведенных исследований нами были получены Проттренин и его бромид в достаточных для дальнейших исследований количествах. На основе бромида Проттренина были синтезированы новые производные, содержащие фенил-, бензил- и монотерпен-пиперазиновые фрагменты. Строение и чистота полученных целевых продуктов подтверждены с помощью набора физико-химических методов анализа. Синтезированные соединения были протестированы на наличие противопаркинсонической активности *in vivo* с использованием модели болезни Паркинсона, основанной на многократном введении нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП), на мышах линии C57Bl/6. Физиологические параметры животных были изучены в тестах «Открытое поле» и «На вешалке». Среди новых производных Проттренина были выявлены

соединения обладающие высокой противопаркинсонической активностью и восстанавливающие двигательную и исследовательскую активности.

#### **Грант РФФИ № 24-73-00137**

Руководитель проекта - Соколова А.С.

«Разработка таргетных низкомолекулярных соединений против ортопоксвирусных инфекций»

В ходе реализации данного проекта были синтезированы производные изоборниламина и 1-амино-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-она, содержащие замещённое шестичленное ароматическое кольцо или пятичленный гетероароматический цикл. Подготовлена библиотека, включающая около 20 соединений для тестирования в отношении вируса осповакцины. Для ряда веществ получены данные токсичности и противовирусной активности в отношении вируса осповакцины.

#### **Грант РФФИ № 23-23-10077**

Руководитель проекта – Ковалева К.С.

«Создание нового поколения ингибиторов ферментов репарации ДНК на основе доступных смоляных кислот и изучение их радиосенсибилизирующих свойств»

В результате работы впервые синтезирована значительная библиотека производных на основе дегидроабиелиламина, изучены физико-химические свойства (проведено полное описание строения, включая данные PCA, стабильность при облучении), исследована способность соединений ингибировать ключевой фермент репарации. Выявлены соединения, проявляющие активность в микромолярном и субмикромолярном диапазоне. Впервые проведена оценка цитотоксического действия доз радиации на клеточные культуры и проведена серия экспериментов для изучения совместного действия ингибиторов TDP1 и ионизирующего облучения. На клеточной линии HeLa с помощью МТТ-теста не было обнаружено достоверных радиосенсибилизирующих свойств. Кроме того, для экспериментов по выявлению радиосенсибилизирующих эффектов ингибиторов TDP1 были взяты клеточные линии глиобластомы U87 и T98G. Исследования были проведены с использованием анализа методом ДНК-комет и метода xCelligence. Исследования цитостатических свойств комбинаций производных ДГААм-ингибиторов TDP1 с темозоломидом подтверждены в эксперименте с использованием животной модели.

#### **Грант РФФИ № 23-16-00119**

Руководитель – Щербань А.Б.

«Влияние инновационных биологических средств защиты растений на устойчивость мягкой пшеницы к грибным заболеваниям»

В 2024 году были продолжены работы по получению прототипов СЗР на основе Новохизоля и природных биологически активных соединений. Были проведены наработки необходимых количеств данных прототипов для проведения как лабораторных, так и полевых опытов.

Методом DLS был исследован гранулометрический состав некоторых препаратов Новохизоля и показано, что с ростом pH происходит постепенная агрегация наночастиц вплоть до микронных размеров. Так, при pH в диапазоне от 3 до 5 наблюдается высокая степень дезагрегации и практически все

присутствующие в препарате частицы имеют размер 600-700 нм (при размере самой наноглобулы Новохизоля около 20 нм), затем, при приближении к рН 6,5 частицы агрегируются до размера около 3,5 мкм и далее при переходе через нейтральный рН к щелочным значениям наблюдается укрупнение частиц более 5 мкм. Данные наблюдения важны для разработки последующих рекомендаций по применению СЗР, на наш взгляд необходимо с одной стороны обеспечить достаточные буферные возможности раствора СЗР, чтобы исключить возможное защелачивание рабочего раствора при разведении концентрированного препарата, а с другой, при разработке методических рекомендаций по применению СЗР, уделить достаточное внимание разделу контроля рН и ионного состава разбавителя.

При применении рабочих растворов СЗР на основе Новохизоля оптимальной с точки зрения биологической активности концентрации было выяснено, что активные компоненты быстро элиминируются с поверхности растения или же настолько прочно закрепляются на ней, что невозможно их смыть неразрушающими компонентами состава растворителями. Для второго случая есть ряд подтверждений из другой нашей работы по получению композитов Новохизоля с бактериальной наноцеллюлозой (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 *Polymers* 2021, 13(12), 1995 doi:10.3390/polym13121995) когда в получаемом материале достигается удерживание Новохизоля целлюлозой в массовом соотношении 1 к 1. Для того чтобы точно оценить кинетику процесса проникновения или элиминирования Новохизоля нами были предприняты попытки использования флуоресцентно меченого Новохизоля. Для этого нами были синтезированы флуоресцеин-меченые Новохизоли (два типа модификаторов на основе химии FITC и NHS-Fluorescein (5/6-carboxyfluorescein succinimidyl ester), mixed isomer) и использованы в модельных экспериментах. К сожалению, флуоресцеиновая метка в достижимых в условиях эксперимента концентрациях неразличима на фоне паразитной флуоресценции тканей растения и требуется либо эффективного гашения фонового свечения тканей растения, либо смены флуоресцентной метки. В качестве второго варианта мы планируем использовать производные родамина, которые дают сигнал в красной области, где, возможно, удастся визуализировать применяемый препарат.

Поскольку оптимальные дозы новых СЗР весьма малы и сложно задетектировать сами компоненты препаратов в растении, мы также поставили задачу выяснить как эти СЗР влияют на элементный состав различных частей растения в фазе колошения и на получаемое зерно. Для установления элементного состава проб растений использовали метод атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС ИСП). АЭС ИСП анализ проводили на спектрометре высокого разрешения iCAP-6500 (Thermo, Великобритания) с аксиальным обзором плазмы, концентрическим пневматическим распылителем SeaSpray (Glass Expansion, Австралия), распылительной камерой циклонного типа Tracey (Glass Expansion, Австралия), работающем в диапазоне длин волн 166–847 нм. В результате исследований установлены оптимальные условия для полного перевода основы пробы в раствор, выбраны список аналитических линий, обеспечивающих правильность определения для более чем 20 элементов.

Пробоподготовка включала в себя растворение навески пробы массой 50 мг в смеси кислот HCl:HNO<sub>3</sub>=3:1 при температуре 180°C и давлении не более 15 атм. Для обеспечения указанных условий использовали микроволновую систему ХимЛаб МС-10.

Данная работа завершается, в качестве примера приведём результаты анализов корней растений. Установлено, что пробы корней содержат элементы Al, Ba, Ca, Cr, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Si, Sr, Ti и Zn в диапазоне концентраций от  $n \cdot 10^{-4}$  до  $n \cdot 10^{-1}$  % мас. В таблице приведены данные спектрального анализа и их статистическая обработка ( $n=2-4$ ,  $P=0,95$ ).

Таблица. Результаты анализа корней, % мас.

Элемент	Значение	контроль	Новохизоль-Экстракт коры Сосны сибирской	Новохизоль-усниновая кислота	Новохизоль	Новохизоль-S	Дивиденд Экстрим КС
Al	ср	0,08	0,072	0,099	0,14	0,14	0,19
	Δ	0,03	0,010	0,014	0,04	0,02	0,05
Ba	ср	0,0021	0,0015	0,0019	0,0020	0,0023	0,0022
	Δ	0,0008	0,0002	0,0002	0,0006	0,0005	0,0006
Ca	ср	0,31	0,26	0,25	0,28	0,34	0,29
	Δ	0,08	0,02	0,02	0,03	0,02	0,04
Cr	ср	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	0,0003
	Δ	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	0,0002
Cu	ср	0,0007	0,0004	0,0004	0,0005	0,0006	0,0006
	Δ	0,0001	0,0001	0,0001	0,0002	0,0003	0,0002
Fe	ср	0,060	0,061	0,082	0,12	0,126	0,16
	Δ	0,004	0,005	0,006	0,02	0,008	0,03
K	ср	0,68	0,78	0,68	0,82	0,83	0,88
	Δ	0,04	0,06	0,02	0,13	0,12	0,16
Li	ср	0,000061	0,00006	0,00008	0,00011	0,00012	0,00015
	Δ	0,000006	0,00002	0,00002	0,00002	0,00006	0,00002
Mg	ср	0,068	0,062	0,075	0,077	0,092	0,09
	Δ	0,010	0,007	0,008	0,016	0,015	0,02
Mn	ср	0,0038	0,0030	0,0037	0,0040	0,0045	0,0050
	Δ	0,0012	0,0003	0,0003	0,0008	0,0005	0,0010
Na	ср	0,041	0,041	0,063	0,065	0,091	0,046
	Δ	0,001	0,004	0,011	0,007	0,009	0,004
Ni	ср	н/о	н/о	н/о	0,00038	0,00080	0,00053
	Δ	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
P	ср	0,145	0,150	0,153	0,178	0,180	0,178
	Δ	0,011	0,013	0,015	0,033	0,029	0,040
Si	ср	0,095	0,12	0,13	0,13	0,073	0,16
	Δ	0,012	0,03	0,07	0,10	0,013	0,02
Sr	ср	0,00093	0,00084	0,00087	0,00095	0,00110	0,00099
	Δ	0,00003	0,00002	0,00003	0,00011	0,00013	0,00014

Ti	ср	0,0029	0,0025	0,0040	0,0054	0,0058	0,0088
	Δ	0,0006	0,0007	0,0005	0,0003	0,0006	0,0011
Zn	ср	0,0039	0,0017	0,0017	0,0022	0,00255	0,0023
	Δ	0,0006	0,0004	0,0002	0,0002	0,00009	0,0004

Из полученных данных можно заметить, что в большинстве случаев, если препараты Новохизоля вызывают существенные изменения элементного состава, то это происходит симбатно с изменениями, вызываемыми «золотым химическим стандартом» - Дивиденд Экстрим КС. Так, содержание Al, Fe, K, Mg, Ti существенно и статистически значимо повышается, а цинка и кремния понижается. Разнонаправленные эффекты с Дивиденд Экстрим КС наблюдаются только в случае с натрием, его содержание немного падает в случае химического препарата и растёт до двух раз в случае препаратов Новохизоля. Можно предположить, что малое содержание цинка и кремния в корнях отвечает их лучшему транспорту в надземную часть растения, поскольку данные элементы необходимы для роста продуктивности, что мы и наблюдаем в случае применения СЗР.

#### **Грант РФФИ № 23-14-00374**

Руководитель к.б.н. Марков А.В (ИХБФМ СО РАН) (Саломатина О.В., Стыпник Н.В. (НИОХ))

«Глиально-мезенхимальный переход как перспективная мишень для адъювантной терапии мультиформной глиобластомы»

Показан *in vitro* и *in vivo* высокий потенциал амидов солоксолонина для лечения агрессивных форм глиобластомы, как в индивидуальном виде, так и в комбинации с уже имеющимися противоопухолевыми препаратами (в частности, с темозоломидом)

#### **Стипендия президента SPN.2024.07316**

Получатель: Цыпышев Дмитрий Олегович

Целью данного исследования является направленная разработка новых агентов на основе монотерпеновых и кумариновых фрагментов, соединенных гетероциклическими линкерами для поиска, дизайна и синтеза соединений-лидеров, способных ингибировать репродукцию вируса РСВ, останавливая или предотвращая развитие инфекции, или фермент TDP1 для усиления эффективности химиотерапии рака. Имеющиеся данные свидетельствуют, что основной мишенью для противовирусного действия кумаринов в отношении РСВ является F белок, ответственный за проникновение вируса в заражаемую клетку. Таким образом, для обоих ключевых направлений известны конкретные целевые белки, что позволяет осуществлять рациональный дизайн новых типов ингибиторов с использованием расчетных подходов.

#### **Стипендия президента SPN.2024.00240**

Получатель: Блохин Михаил Евгеньевич

Исследование посвящено синтезу и изучению фармакологических свойств новых полусинтетических аналогов глитазаров с фрагментами природных соединений. Нами впервые в мире было показано, что введение фрагментов природных соединений (терпеноидов) в фармакофорный фрагмент приводит к

снижению токсичности конечных соединений, не снижая при этом гипогликемическую и гиполипидемическую активности. Дальнейшие наши исследования, направленные на выявление взаимосвязи «структура-активность» позволили выявить химические модификации, способствующие повышению эффективности соединений. Получение новых структурных аналогов глитазаров и дальнейшее углубленное изучение их фармакологических свойств для выявления наиболее эффективного и безопасного агента являются основной целью данного проекта.

# Лаборатория медицинской химии

Заведующий лабораторией – д.х.н, Харитонов Юрий Викторович

## Государственное задание.

Объектами исследований при выполнении настоящего этапа проекта являлись бициклические дитерпеноиды (ламбертиановая и фломизоиновая кислоты), тритерпеноиды бетулин, бетулоновая и урсоловая кислоты, фурукумарин ореозелон, спиростанол диосгенин, дитерпеновый алкалоид лаппаконитин, карболиновый алкалоид гармин, хинолизиновый алкалоид лупинин.

Цель работы: разработка методов направленных синтетических превращений указанных природных соединений и их производных с помощью современных синтетических методов и подходов.

Разработан метод синтеза химической библиотеки производных метилового эфира ламбертиановой кислоты содержащих 4-карбокситриазольный заместитель по атому углерода C-16. Ключевой стадией предложенной схемы являлась реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения метил 16-(метил-3-оксопропионат)лабда-7(17),13,15-триена с ариламидами в ДМСО в условиях органокатализа (в присутствии DBU). Реакция гладко приводила к соответствующим 1,2,3-триазиолам, содержащим метоксикарбонильную группу в положении C-4 и фрагмент метилламбертианата в положении C-5. Найдены условия селективного гидролиза с получением дитерпеноидзамещенных 4-карбокситриазолов. Новые соединения обладали значительной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток человека и не токсичны на нераковых эпителиальных клетках VERO. Наибольшее влияние указанные соединения оказывали на жизнеспособность клеток линии аденокарциномы молочной железы MCF7.

Трехкомпонентной реакцией конденсации алкинов на основе амида бетулоновой кислоты с формальдегидом и вторичными аминами, включая пиперидин, морфолин, N-замещенные пиперазины, азепан, 1,4-оксазепан, пирролидин, азокан, диэтиламин, диизопропиламин, дибутиламин, в присутствии моногидрата ацетата меди в ТГФ синтезированы производные амида бетулоновой кислоты, содержащие 4-[3-(N-R)-аминопропаргилфенильный заместитель. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения алкина на основе амида бетулоновой кислоты с органическими азидами в условиях катализа соединениями меди синтезированы N-{2-[4-(1,2,3-триазолил)фенил]-1-(метокси-карбонил)этил}-замещенные амиды бетулоновой кислоты.

Реакцией азид-алкинового циклоприсоединения O-пропинилбетулоновой кислоты с 2-азидофуранокумаринами, катализируемой соединениями меди(I), синтезированы гибридные соединения, сочетающие фрагменты бетулоновой кислоты и фурукумаринов. Выбрано соединение-лидер, которое обладает иммуностимулирующей активностью, повышая экспрессию ГМ-КСФ в костном мозге животных, а также восстанавливает относительное содержание Т-лимфоцитов в сыворотке крови после индукции иммуносупрессии. Введение исследуемого агента способствовало повышению экспрессии генов провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и усилению выработки р65-субъединицы NF- $\kappa$ B. Применение соединения может быть обосновано при вирусных заболеваниях печени (вирусный гепатит С и гепатоцеллюлярной карциномы).

Предложен метод получения (22*R*,25*R*,*E*)-3β-ацетокси-5α-гидроксиспирост-6-*O*-проп-2-ин-1-ил-оксима, реакцией которого с органическими азидами катализируемой соединениями меди(I) синтезирован обширный ряд (22*R*,25*R*)-3β,5α-дигидрокси-6-иминоксиметил(1,2,3-триазол-1*H*-4-ил)спиростанов. Новые производные диосгенина обладали значительной цитотоксичностью в отношении клеток глиобластомы (SNB-19 и T98G) и рака шейки матки (C-33 A) (МТТ-тест).

Изучена трехкомпонентная реакция *N*-деэтиллаппаконитина с алкинами и формальдегидом, катализируемая соединениями меди. Разработана эффективная схема получения производного дитерпенового алкалоида лаппаконитина, содержащего этильную группу при атоме С-22 этильного заместителя при атоме азота *N*-(20). Предложенный эффективный метод получения *N*-пропинил-*N*-деэтиллаппаконитина открывает возможности синтеза новых групп производных дитерпеновых алкалоидов по атому азота дитерпенового остова.

Предложена эффективная методика получения 6-бром-8-ацетилгармина и изучены условия реакции Сузуки с арилборными кислотами. Синтезированы производные 6-арил-8-ацетилгармина и показана их перспективность в плане разработки новых антидепрессантов.

Осуществлены превращения хинолизинового алкалоида лупинина с введением замещенных триазолильных фрагментов в структуру. В ряду синтезированных соединений выявлены перспективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы смешанного типа и противовирусные агенты.

#### **Грант РФФИ № 23-73-00077**

Руководитель проекта д.х.н., проф. Шульц Э.Э.

«Структурно-оригинальные конъюгаты растительных терпеноидов и полифенолов и макрогетероциклы на их основе: Синтез, изучение их характеристик и механизмов биологического действия с помощью современных инструментальных методов.»

Предложены эффективные методики получения урсановых изотиоцианатов и изучены условия их превращений в соответствующие гетероциклические производные: тритерпеноидные тетразолтионы и 5-амино-1,2,3,4-тиатриазолы. Для производных урсановых тетразол-5-тионов выявлена ингибирующая активность в отношении основной вирусной протеазы (3CL<sup>pro</sup>) SARS-CoV-2. Ингибирующая активность ( $IC_{50} = 8.25 \pm 0.41 \mu M$ ), сравнимая с активностью известного ингибитора дисульфирама. Изучены условия реакции урсолаттетразолтионов с бромэтильными производными защищенных галловых кислот. Синтезированы гибридные соединения с фрагментами урсоловой и галловой кислот, содержащие этилтио-1,3,4-оксадиазолильный линкер. Разработаны хемоселективные подходы к синтезу гибридных соединений, включающих фрагменты лупановых тритерпеноидов и производных галловых кислот, связанных через 1,2,3-триазольный линкер. В качестве ключевой стадии получения таких соединений выбрана CuAAC-реакция (3β,28-диацетокси-20(29)лупен-30-ил)-азида или 3β-ацетоксилуп-20(29)ен-30-азидо-28-оевой кислоты с оригинальными пропаргилзамещенными производными галловой кислоты. Выявлено соединение-лидер, которое демонстрировало высокий уровень антиоксидантной активности, существенно превосходящей показатели известных антиоксидантов витамина С и галловой кислоты (значение  $IC_{50} 1.63 \pm 0.06 \mu M$ ; для галловой кислоты:  $IC_{50} = 9.3 \pm 0.82 \mu M$ ). Соединение ингибирует экспрессию NO (ингибирование iNOS,  $IC_{50}$

=15.94±1.23 мкМ) в концентрации, близкой к значению для супрессора перифозина, однако последний не обладает антиоксидантной активностью.

Предложены методики синтеза и изучена противоопухолевая активность лупановых тритерпеноидов, содержащих различные заместители при атомах С-2 и С-3 лупанового остова. Для синтеза производных бетулиновой кислоты с различными аминотетильными заместителями в положении С-2 предложена оригинальная методика, включающая последовательность реакций аминотетилирования и восстановления полученных оснований Манниха с помощью боргидрида натрия. Двухстадийная одnoreакторная процедура протекает стереоселективно с преимущественным образованием производных 2 $\alpha$ -аминотетил-3 $\beta$ -гидрокси-20(29)-лупаен-28-оатов (выход 46-69%). Установлено, что бензиловый эфир бетулоновой кислоты легко реагирует с ацетиленидами лития, полученными *in situ* из алкина действием *n*-BuLi, с образованием индивидуальных бензил 3 $\beta$ -гидрокси-3 $\alpha$ -алкинил-20(29)-лупаен-28-оатов (выход 63-79%). При обработке бензил 3 $\beta$ -ацетокси-3 $\alpha$ -алкинил-20(29)-лупаен-28-оата действием  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с умеренным выходом образуются бензил 3-алкинил-2(3),20(29)-лупадиен-28-оаты. Более эффективным и селективным методом получения 3-алкинил-2(3),20(29)-лупадиенов является демеоксилирование 3 $\beta$ -метокси-3 $\alpha$ -алкинил-20(29)-лупаен-28-оата под действием системы  $\text{AuCl}_3\text{-AgOTf}$  в MeCN. Высокая активность бензинового эфира бетулоновой кислоты в реакции с ацетиленидами лития и последующее успешное элиминирование 3 $\beta$ -метоксигруппы под действием  $\text{AuCl}_3\text{-AgOTf}$  обеспечивает эффективный метод синтеза 3-алкинил-3-дезоксид-2(3),20(29)-лупадиен-28-оатов.

Разработаны синтетические подходы к хиральным макроциклам, содержащим сесквитерпеноиды эвдесманового типа, с использованием на ключевой стадии CuAAC-реакции. Первый подход включает взаимодействие метиленактона с пропаргидамином с получением 13(*R*)-[ди(проп-2-ин-1-ил)амино]эвдесманолоидов. Последующее азид-алкиновое циклоприсоединение с диазидами различной структуры позволяет синтезировать два типа легко разделяемых макрогетероциклов с желаемым размером макроцикла (Рис.1). Другой путь включает построение макроциклического ядра из *N*-(трет-бутоксид)карбонил(дипропаргил)амин через CuAAC реакцию и последующую аза-реакцию Михаэля NH-макроцикла с метиленактоном. Второй подход обеспечивает мягкие условия реакции и может получить эффективное применение в плане макроциклизации нестабильных сесквитерпеновых метиленактонов, а также моно-, ди- и тритерпеноидов, содержащих активированную экзо-метиленовую двойную связь.

Синтезирована химическая библиотека спиро-1,2,3-триазолидиновых и спироазиридиновых производных изоалантолактона посредством реакции 1,3-диполярного азид-алкенового циклоприсоединения изоалантолактона или 13*E*-арилизоалантолактонов к органическим азидам. Термические реакции в толуоле или ДМФА протекали хемоселективно по экзоциклической двойной связи С-11,13. Реакция в 2-метоксиэтаноле приводила к преимущественному образованию 13-(алкиламино)изоалантолактонов. Циклоприсоединение 13*E*-арилизоалантолактонов к алкилазидам в толуоле протекало стереоселективно с образованием продуктов  $\beta$ -присоединения. Результаты исследования противоракового показали перспективность соединений новых типов спиро-1,2,3-триазолиновых и спироазиридиновых производных 13-арилизоалантолактона в

качестве индукторов окислительного стресса в клетках аденокарциномы молочной железы и блокаторов агрессивного фенотипа клеток мультиформной глиобластомы.

Таким образом, при выполнении этапа проекта РФФ № 23-73-00077 (2024 г.) внимание уделялось разработке селективных методов трансформации полифункциональных органических соединений (доступных растительных метаболитов – пентациклических тритерпеноидов урсанового и лупанового ряда, дитерпеноидов и сесквитерпеновых метиленлактонов). Основные подходы включали: реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, реакции кросс-сочетания (Соногаширы, Сузуки), трехкомпонентные одnoreакторные превращения.

По результатам исследований в 2024 г. опубликовано 5 научных статей в журналах, индексируемых в РИНЦ, Web of Science и Scopus. Две статьи направлены в печать.

#### **Грант Правительства Новосибирской области на создание молодежной лаборатории «молодежная лаборатория химии и технологии вторичных метаболитов растений и животных»**

Руководитель проекта к.х.н. Миронов М.Е.

Разработан технологически перспективный подход к селективной гибридизации структуры метилового эфира фломизоиквой кислоты введением дополнительного 1,3-диарил-5-метанонпиразольного фрагмента последовательной одnoreакторной четырехкомпонентной реакцией с оксалилхлоридом, терминальными арилацетиленами, арилгидразинами в присутствии иодида меди (I). Показано, что введение в структуру метилового эфира фломизоиквой кислоты 1,3-диарил-5-метанонпиразольного фрагмента по положению C(16) лабданового остова приводит к производным, превосходящим по анальгетической активности исходное соединение. Для наиболее активных синтезированных дитерпеноидных фурил-1,3-диарилпирозол-5-илметанонов показан уровень анальгетической активности сопоставимый с широко применяемым препаратом «Диклофенак натрия» на моделях висцеральной и термической болях.

Разработан лабораторный регламент получения высокочистого борнилацетата – необходимый при производстве средств бытовой химии и косметики ароматической отдушки. Получены данные по изучению качественно-количественного состава легкой фракции скипидара хвой пихты, состоящей из ациклических полиизопреновых спиртов – полипренолов. Определен оптимальный состав композиции полипренолов для создания технологии производства БАДа биомедицинского применения на территории Новосибирской области в качестве иммуностимулирующего, противовоспалительного, антибактериального, противовирусного средства. Разрабатываемые в рамках проекта технологии производства эмульсии композиции полипренолов и борнилацетата основываются на использовании в качестве растительного сырья отходов лесопромышленного производства – пихтовой хвой и щепы.

По результатам исследований в 2024 г. опубликована 1 научная статья в журнале химия природных соединений.

#### **Грант РФФ № 24-23-20143**

Руководитель проекта к.х.н. Патрушев С.С.

«Pd-катализируемое арилирование неактивированных алкенов как рациональный подход к синтезу новых селективных противоопухолевых агентов.»

Изучена Pd-катализируемая реакция кросс-сочетания 1-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-метоксибензола с иодаренами. Получены данные по влиянию структуры реагирующих компонентов на состав и выход продуктов: иодарены с донорными заместителями реагируют с 1-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-метоксибензолом с образованием смеси продуктов моно- и дизамещения; для иодаренов с акцепторными заместителями показано селективное образование продуктов монозамещения 4(R)-1-(2-(4-метоксифенил)циклопент-2-ен-1-ил)бензолов.

Синтезированы новые ди- и триарилциклопентены, и изучена их противовоспалительная активность и цитотоксичность. Для 7 новых соединений установлена противовоспалительная активность на модели гистамин-индуцированного отека лап у мышей. Новые диарилциклопентены проявили цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам в нижнем микромолярном диапазоне.

Впервые осуществлена направленная модификация сесквитерпенового лактона изоалантолактона с введением ароматических и гетероциклических заместителя в положение С-15 с помощью реакций, катализируемых комплексами переходных металлов. Изучена Pd-катализируемое арилирование 13-метокси-11,13-дигидроизоалантолактона. С высокими выходами получены новые 15-арилэудесмадиенолиды. Разработан оригинальный подход к синтезу оптически активных (4R)-4-гидрокси-15-[4-арил(гетарил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]эудесма-11(13)-ен-8,12-олидов, в которых эудесмановый остов и ароматический (гетероароматический) фрагменты связаны биологически активным 1H-1,2,3-триазольным линкером (17 новых соединений). Полученные результаты являются основой для синтеза новых С-15-замещенных производных изоалантолактона с целью получения селективных противоопухолевых агентов.

По результатам исследований в 2024 г. представлен устный доклад на всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты».

# Лаборатория фармакологических исследований

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

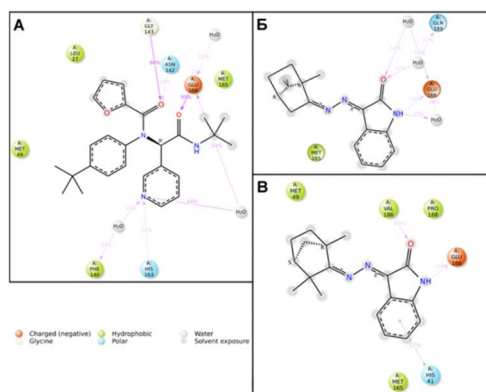
Государственное задание.

**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, институтами ГНЦ ВБ «ВЕКТОР», ЦКП "СКИФ", ИОХ УФИЦ РАН, АлтГУ, МГМУ им. И.М.Сеченова, НИУ ВШЭ ИНЭОС, ФИЦ ИЦИГ СО РАН, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера за 2024 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* более 300 соединений.

Были получены следующие результаты:

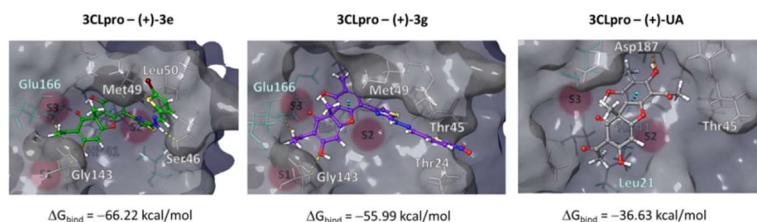


1.1. Впервые синтезированы конъюгаты изатина и гидразонов на основе (+)-камфоры и (-)-фенхона. Проведено молекулярное моделирование возможного взаимодействия новых соединений с активным сайтом основной протеазы 3CLpro вируса SARS-CoV-2, изучены свойства изатин-терпеновых соединений в качестве ингибиторов протеазы 3CLpro.

Показано, что теоретическая аффинность новых конъюгатов изатина и бициклических монотерпенов существенно ниже, чем у ингибитора ML188, чья структура была оптимизирована для взаимодействия с активным сайтом 3CLpro. Модельный ингибитор ML188 принимает в активном сайте 3CLpro более энергетически выгодную конформацию по сравнению с новыми конъюгатами. Новые конъюгаты не проявляют ингибирующих свойств в отношении 3CLpro, что позволяет уточнить направление дальнейших химических модификаций производных монотерпеноидов с целью получения молекул, обладающих противовирусными свойствами.

*Yarovaya, D.S. Baev, K.S. Kovaleva, Yu.V. Gatilov, Yu.V. Meshkova, M.K. Marinina, V.V. Oreshko, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov Synthesis and Properties of New Conjugates of Isatin and Bicyclic Monoterpenes O.I. Russian Journal of General Chemistry, 2024, V. 9.- N 1.- Pp 81-92 doi: 10.1134/S1070363224010080 IF=0.9*

1.2. Учитывая ингибирующую активность новых производных усниновой кислоты в отношении основной протеазы вируса SARS-CoV-2, было выполнено молекулярное моделирование возможного взаимодействия этих молекул и активного центра основной протеазы. Молекулярный докинг не позволил выявить связь между структурными различиями соединений и их антипротеазной активностью. В связи с этим была проведена симуляция молекулярной динамики взаимодействия молекул и субъединицы основной протеазы SARS-CoV-2. Было обнаружено, что как активные, так и неактивные молекулы демонстрируют похожий профиль поведения в активном сайте фермента. После кластеризации результатов молекулярно-динамической симуляции был выполнен расчет свободной энергии комплексов лиганд-рецептор. Наиболее активное соединение связывалось с субъединицей основной протеазы SARS-CoV-2 с минимальной энергией. Исследование показало, что минимальные структурные различия между соединениями оказывают существенное влияние на их биологическую активность. Попытка объяснить влияние структурных различий соединений на их активность с помощью методов молекулярного моделирования не всегда приводит к успеху при использовании ограниченного числа расчетных инструментов. Только комплексный подход позволяет оценить различия энергетических параметров, отражающих влияние структурных различий молекул на их активность.



молекулярно-динамической симуляции был выполнен расчет свободной энергии комплексов лиганд-рецептор. Наиболее активное соединение

связывалось с субъединицей основной протеазы SARS-CoV-2 с минимальной энергией. Исследование показало, что минимальные структурные различия между соединениями оказывают существенное влияние на их биологическую активность. Попытка объяснить влияние структурных различий соединений на их активность с помощью методов молекулярного моделирования не всегда приводит к успеху при использовании ограниченного числа расчетных инструментов. Только комплексный подход позволяет оценить различия энергетических параметров, отражающих влияние структурных различий молекул на их активность.

O.I. Yarovaya, A.S. Filimonov, D.S. Baev, S.S. Borisevich, A.V. Zaykovskaya, V.Yu. Chirkova, M.K. Marenina, Yu.V. Meshkova, S.V. Belenkaya, D.N. Shcherbakov, M.A. Gureev, O.A. Luzina, O.V. Pyankov, N.F. Salakhutdinov, M.V. Khvostov *The Potential of Usnic-Acid-Based Thiazolo-Thiophenes as Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2 Viruses Viruses* 2024. V.16.N2. p 215 doi: 10.3390/v16020215 IF=4.7

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

Ответственные исполнители: н.с., к.б.н. **Маренина М.К.**, н.с., к.б.н. **Мешкова Ю.В.**

Проведен скрининг цитотоксичности новых 18-нор-4-амино-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриенов в отношении клеток линий MCF7, HepG2, HeLa и DF-2.

Для производных N-содержащих 18-норлабданоидов было показано, что цитотоксическая активность (в тесте МТТ) в отношении опухолевых клеточных линий MCF7, HepG2 и HeLa значительно возрастает, если карбоксильную группу ламбертиановой кислоты заменить на амин. Последующая модификация N-содержащего заместителя путем добавления N'-замещенного глициламидного фрагмента изменяет цитотоксичность и селективность. Синтезированные соединения оказывают наибольшее влияние на жизнеспособность клеточной линии MCF7. Значение IC50 для наиболее активного соединения составило 8 мкМ.

Yu.V. Kharitonov, V.I. Antipova, M.K. Marenina, Yu.V. Meshkova, T.G. Tolstikova, E.E. Shults *Synthetic Transformations of Higher Terpenoids*. 44#. *Synthesis of New*

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

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с законодательством РФ, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых в научных целях.

*Изучение гипотермического эффекта **новых** производных октагидро-2Н-хромена на мышах и крысах*

Актуальной задачей для сохранения жизни пациентов в полевых условиях при различных травмах, которые требуют неотложной медицинской помощи, и/или при необходимости транспортировки до пункта оказания квалифицированной помощи при катастрофах и авариях, является разработка фармакологического средства для создания обратимой гипотермии.

В настоящее время известны способы введения в состояние гипотермии, используя комплексное воздействие на организм фармакологических средств и устройств для охлаждения тела [US 7951183]. Наиболее близким аналогом технического решения по формированию состояния гипотермии без использования устройств для охлаждения тела, являются изобретения, в которых используются смеси фармацевтических препаратов, содержащие бета-блокатор пропранолол, симпатолитик резерпин, антиангинальный препарат ивабрадин, антигистаминовый препарат дифенгидрамин, нейролептический препарат перициазин, серотонинергическое средство серотонина гидрохлорид, антитиреоидное средство пропицил, сульфат магния и фармацевтически приемлемый растворитель. Недостатком этого средства является применение сложной многокомпонентной смеси препаратов, каждый из которых имеет собственные побочные эффекты, и возможность только внутривенного введения смеси.

Потому разработка и создание новых агентов для инициирования гипотермии у млекопитающих является актуальной.

В наших исследованиях для (4S)-диастереомеров морфолиноацетамидных производных октагидро-2Н-хромена наряду с высокой анальгетической активностью в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластина» у лабораторных мышей и крыс наблюдается резкое понижение температуры тела, которая через 5 часов восстанавливается практически до исходных значений. Соединения являются перспективными в плане разработки новых высокоэффективных агентов для инициирования гипотермии у млекопитающих. По результатам исследований получен патент.

*Патент 2 756 168, Бюл. № 7, опубликовано: 04.03.2024, Заявка 2023122351, приоритет от 29.08.2023 «**Новые агенты на основе изопулегола,***

**вызывающие гипотермию у животных» Н.С. Ли-Жуланов, К.М. Николайчук, М.В. Хвостов, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, Т.Г. Толстикова**

*Проведено исследование простатопротекторных и противовоспалительных свойств 3-мета-пиридин-1,2,4-оксадиазольного производного дезоксихолевой кислоты*

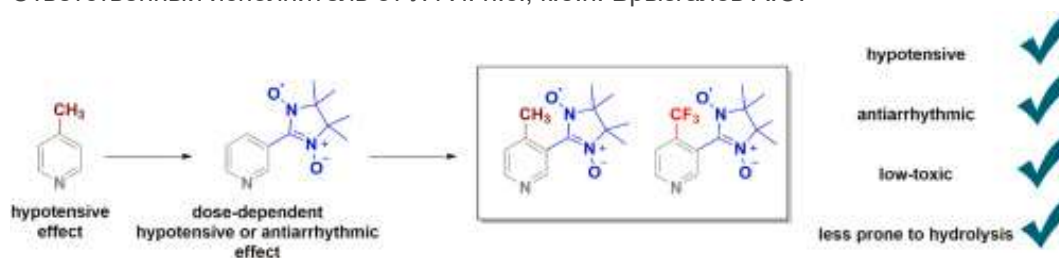
*Основные исполнители: д.б.н., в.н.с., Сорокина И.В. н.с., к.б.н. Мешкова Ю.В.*

В экспериментах на тестостероновой и сульпиридной моделях доброкачественной гиперплазии предстательной железы крыс для 3-мета-пиридин-1,2,4-оксадиазольного производного дезоксихолевой кислоты, содержащего в 3-м положении гетероцикла мета-пиридиновый фрагмент установлено аналогичное финастериду простатопротекторное действие, проявляющееся в уменьшении пролиферативных процессов в железистом эпителии и строме простаты крыс, а также показана противовоспалительная активность. Новый агент менее токсичный, чем финастерид: величина ЛД<sub>50</sub> у мышей – более 1500 мг/кг против 1060 мг/кг у финастерида. Делается заключение о перспективности дальнейшего более углубленного фармакологического исследования с целью разработки простатопротекторного препарата. Был получен патент.

*Патент 2 819 604, Бюл. № 15, опубликовано: 21.05.2024. Малотоксичные 1,3,4-оксадиазольные производные дезоксихолевой кислоты с простатопротекторным и противовоспалительным действием И.В. Сорокина, Ю.В. Мешкова, Н.А. Жукова, О.В. Саломатина, И.И. Попадюк, Д.С. Баяев, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов Заявка 2023128009, приоритет от 31.10.2023*

*Изучение влияния новых нитронилнитроксидов с пиридинными заместителями на сердечно-сосудистую систему. Совместно с ИМТЦ СО РАН.*

Ответственный исполнитель от ЛФИ: н.с., к.б.н. Брызгалов А.О.



При исследовании антиаритмической и гипотензивной активности производных нитронилнитроксидов с пиридинными заместителями было выявлено, что ключевую роль играет один углеродный фрагмент пиридинового цикла наряду с радикальными и заряженными кислородными центрами имидазолина. Примечательно, что введение атомов фтора снижает антиаритмический эффект, в то время как наиболее эффективные производные содержат нитронилнитроксидный фрагмент, расположенный в третьем положении пиридинового цикла. В соединениях L<sup>CF<sub>3</sub></sup> и L<sup>Me</sup> наблюдались гендерно-зависимые реакции: L<sup>Me</sup> вызывал временную брадикардию и гипотонию у самок крыс, а L<sup>CF<sub>3</sub></sup> вызывал значительное снижение артериального давления с последующим восстановлением у самок по сравнению с более слабыми эффектами у самцов. Механизмы, лежащие в основе этих свойств, указывают на блокаду β<sub>1</sub>-

адренорецепторов, что подтверждается экспериментами на изолированных предсердиях крыс, в которых установлено, что соединения блокировали воздействие изопреналина (неселективного  $\beta$ -адреномиметика) на амплитуду и частоту сокращений предсердий, аналогично селективному  $\beta_1$  – адреноблокатору метопрололу.

Изучение влияния *нитронилнитроксидов с пиридилными заместителями* на сердечно-сосудистую систему *in vivo* проводилось впервые, а согласно доступным литературным источникам, таких исследований вообще не проводилось, что особенно ценно в плане разработки подходов к созданию новых структурных типов препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

*A.E. Kolesnikov, A.O. Bryzgalov, S.E. Tolstikov, V.V. Yanshole, G.V. Romanenko, G.A. Letyagin, K.A. Smirnova, T.G. Tolstikova, A.S. Bogomyakov, V.I. Ovcharenko Novel pyridyl-substituted nitronyl nitroxides as potential antiarrhythmic and hypotensive agents with low toxicity and enhanced stability in aqueous solutions // Nitric Oxide, 2024, V.143, 1 February 2024, Pp 9-15 doi: 10.1016/j.niox.2023.12.001 IF=3.9.*

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

По обобщенным результатам совместных исследований ИХТТМ СО РАН был опубликован обзор. В обзоре представлена информация по физико-химическим и фармакологическим свойствам механохимически синтезированных супрамолекулярных систем/комплексов типа «гость-хозяин» изученных в институтах СО РАН совместно с китайским Чжэцзянским технологическим университетом. В качестве гостя выступает молекула лекарственного вещества, а в качестве хозяина - частица-носитель - макромолекула полисахарида, мицелла сапонины, частица диоксида кремния и т.д. Усиление фармакологического эффекта таких структур достигается за счет повышения водорастворимости и трансмембранной проницаемости молекул лекарственных веществ. Наиболее эффективными носителями среди изученных являются растительные метаболиты - глицирризиновая кислота и ее соли, а также полисахарид арабиногалактан из древесины *Larix Siberica*. Разработана оригинальная твердофазная механохимическая технология получения водорастворимых супрамолекулярных систем из твердых дисперсий компонентов

*К. Жанг, В. Сюй, В.И. Евсеенко, Е.С. Метелева, Т.Г. Толстикова, М.В. Хвостов, Н.Э. Поляков, О.Ю. Селютина, А.В. Душкин, Н.З. Ляхов, В. Су Механохимически синтезированные системы доставки биологически активных молекул // Химия в интересах устойчивого развития, 2024.- № 5.- Сс. 718-740. DOI: 10.15372/KhUR2024605 doi:10.15372/KhUR2024605*

#### **Блок 5. Исследование биосовместимости материалов медицинского назначения.**

*Замещенный гидроксиапатит и  $\beta$ -трикальцийфосфат как усилители остеогенеза. Изучение в экспериментах *in vivo*.*

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

Гидроксиапатит и  $\beta$ -трикальцийфосфат - наиболее популярные фосфаты кальция, используемые для регенерации костной ткани и изготовления протезов

для замещения костей. Включение различных ионов в низких концентрациях в кристаллическую решетку фосфатов кальция позволяет улучшить или модифицировать их свойства. В данной работе с помощью механохимического подхода были синтезированы стехиометрический гидроксиапатит, гидроксиапатит с дефицитом кальция и  $\beta$ -трикальцийфосфат, созамещенный цинком, магнием и силикатом. Составы материалов были исследованы методом порошковой рентгеновской дифракции, ИК-Фурье спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии. Приготовленные материалы были проверены на растворение в воде и имплантированы в кости черепа крысы. Впервые продемонстрировано, что замещенный кальций-дефицитный гидроксиапатит обладает повышенной растворимостью в воде по сравнению с  $\beta$ -трикальцийфосфатом и гидроксиапатитом. Исследования *in vivo* показали, что кальций-дефицитный гидроксиапатит способствует лучшему остеогенезу, чем другие исследованные здесь фосфаты кальция, демонстрируя практически полное ремоделирование поврежденной костной ткани уже через 5 месяцев. В связи с этим гидроксиапатит с дефицитом кальция, замещенным цинком, магнием и силикатами, является наиболее перспективным материалом для регенерации костной ткани.

6. N.V. Bulina, M.V. Khvostov, I.A. Borodulina, S.V. Makarova, N.A. Zhukova, T.G. Tolstikova *Substituted hydroxyapatite and  $\beta$ -tricalcium phosphate as osteogenesis enhancers*// *Ceramics international*, 2024.- V.5.- N 18, Part B, 15 September, Pp 33258-33269 doi:10.1016/j.ceramint.2024.06.136, IF=5.1

*Изучение влияния длительного перорального введения микропластика крысам OXYS и Wistar (материнская линия). Совместные исследования с ФИЦ ИЦиГ*  
Ответственный исполнитель от ЛФИ: к.б.н., н.с. Киселёва Д.А.

Одним из показателей отдаленного воздействия микропластика (MPs) может быть его влияние на скорость старения. Для оценки влияния MPs на процесс старения, были проведены исследования на крысах OXYS с ускоренным старением, у которых развивается комплекс гериатрических заболеваний. Приготовленный полиэтилентерефталат MPs с размером 2-6 мкм ежедневно вводился крысам OXYS и Wistar (материнская линия) перорально в дозах и 10 мг/кг, и 100 мг/кг каждой группе, превышающих человеческой дозы в 10 раз и оценивалось влияние по гематологическим и биохимическим показателям крови, на пространственное обучение и память. Кроме того, было оценено влияние MPs на развитие катаракты и ретинопатии, сходных с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), у крыс OXYS. Было обнаружено, что при отсутствии существенных изменений стандартных клинических показателей крови длительное введение MPs не приводило к развитию катаракты и ретинопатии, сходных с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД).

Кроме того, хроническое введение MPs негативно влияло на поведение и когнитивные функции как крыс линии Wistar, так и крыс линии OXYS и способствовало прогрессированию проявлений ускоренного старения у последних. Высокая доза MPs (100 мг/кг) способствовала прогрессированию катаракты и ВМД у крыс OXYS. Таким образом, полученные результаты в данных исследованиях показывают, что MPs может способствовать увеличению скорости старения и, в долгосрочной перспективе, продолжительность жизни.

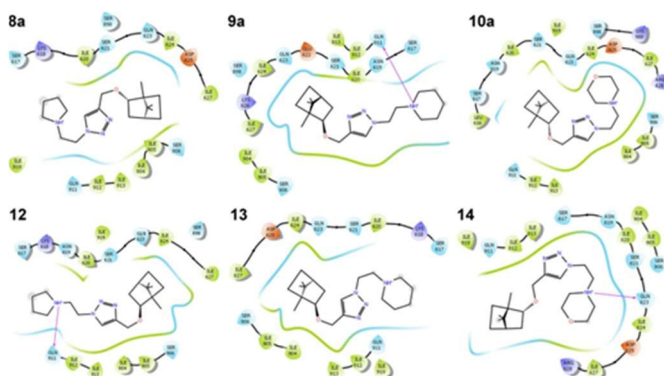
N. A. Stefanova, Yu. S. Sotnikova, A. E. Osechkova, E.V. Karpova, D.N. Polovyanenko, A. Zh. Fursova, D. A. Kiseleva, T.G. Tolstikova, N.G. Kolosova and E.G. Bagryanskaya

(ОБЗОР)

A.O.Bryzgalov *Electrical and Electromagnetic Stimulation of Living Organisms and the Theory of a Cancer Formation Center // Current Cancer Therapy Reviews*, 2024.- V. 20. Iss. 2.- Pp 107- 125 (Mini-Review Article) doi: 10.2174/1573394719666230531122610 IF=0.6

**СП-4779.2021.4** «Синтез новых производных природных соединений, обладающих противовирусной активностью» (Руководитель Соколова А.С.)

Исполнитель от ЛФИ: **с.н.с.,к.б.н. Баев Д.С**



Была разработана, синтезирована и биологически оценена новая серия гетероциклических производных с фрагментом 1,7,7-триметилбicyclo [2.2.1]гептана. Ключевыми исходными веществами в клик-реакции были алкин, содержащий фрагмент 1,7,7-триметилбicyclo [2.2.1]

гептана, и серия азидов с насыщенными азотсодержащими гетероциклами. Было обнаружено, что некоторые из производных проявляют выраженную противовирусную активность против некоторых псевдотипов вирусов Марбург и Эбола. Установлено, что производные обладают лизосомотропными свойствами. Молекулярное моделирование показало, что аффинность исследуемых соединений к вирусным гликопротеинам в основном обусловлена гидрофобными взаимодействиями. Фармакофорная структура синтезированных соединений с объемным гидрофобным ядром и доменом с гидрофильным четвертичным атомом азота хорошо соответствует особенностям сайта связывания домена HR2 гликопротеина вируса Марбург. Располагаясь в центральной гидрофобной части сайта связывания, бициклический остов способствует эффективным гидрофобным взаимодействиям. Протоны положительно заряженных четвертичных атомов азота гетероциклов участвуют в образовании водородных связей с аминокислотными остатками Gln911, Asn619 и Ser621, проникая в гидрофильные бороздки между  $\alpha$ -спиралями домена HR2. Водородные связи также возникают за счет акцепторных атомов ингибиторов, как атома кислорода эфирной группы, так и атома кислорода внутри морфолинового цикла. Таким образом, объединение естественного гидрофобного структурного фрагмента и гетероцикла, нацеленного на лизосому, может быть эффективной стратегией для разработки противовирусных агентов.

A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, O. I. Artyushin, E. V. Sharova, D. S. Baev, E. D. Mordvinova, D. N. Shcherbakov, T. A. Shnaider, T. V. Nikitina, Ia.L. Esaulkova, P. A. Ilyina, V. V. Zarubaev, V. K. Brel, T. G. Tolstikova, N. F. Salakhutdinov *Design, synthesis and antiviral evaluation of novel conjugates of the 1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptane scaffold and saturated N-heterocycles via 1,2,3-triazole*

linker A. //Archiv der Pharmazie, 2024,- V. 357- N 3- March 2024 p 2300549 doi: 10.1002/ardp.202300549 IF=5.1

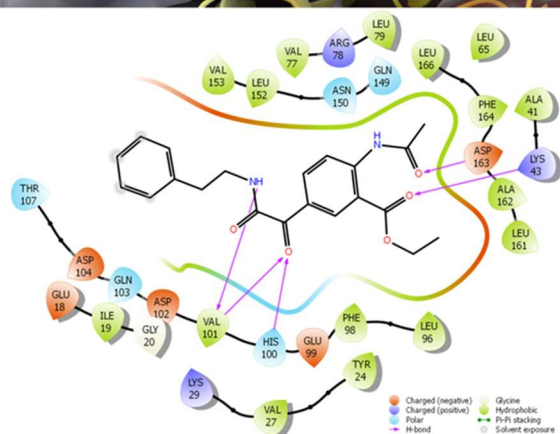
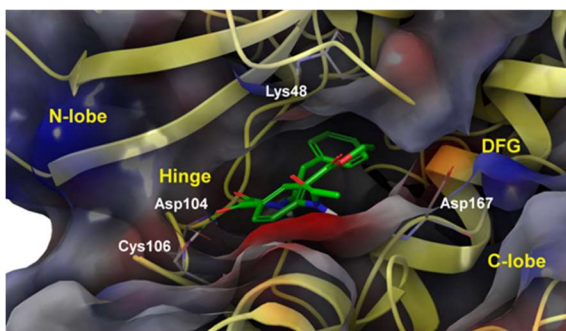
A.S. Sokolova, D.S. Baev, E.D. Mordvinova, O.I. Yarovaya, N.V. Volkova, D.N. Shcherbakov, A.A. Okhina, A.D. Rogachev, T.A. Shnaider, A.S. Chvileva, T.V. Nikitina, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov (+)-fenchol and (-)-isopinocampheol derivatives targeting the entry process of filoviruses A.S.// European Journal of Medicinal Chemistry, V. 275, 5 September 2024, 116596 doi: 10.1016/j.ejmech.2024.116596 IF=6.

**Грант РНФ ЦКП 23-73-00077** «Структурно-оригинальные конъюгаты растительных терпеноидов и полифенолов и макрогетероциклы на их основе: Синтез, изучение их характеристик и механизмов биологического действия с помощью современных инструментальных методов»

руководитель д.х.н., г.н.с. Шульц Эльвира Эдуардовна

Ответственные исполнители от ЛФИ: с.н.с., к.б.н. Баев Д.С., н.с., к.б.н. Маренина М.С., н.с., к.б.н. Мешкова Ю.В.

Аминокарибонилирование этил 2-замещенного 5-иодобензоата в присутствии ряда аминовых нуклеофилов



обеспечивает эффективный синтетический путь для получения различных 5-карбоксамидных и 5-глиоксиламидных производных 2-(N-замещенных) этилбензоатов. Некоторые производные 5-глиоксиламида продемонстрировали хороший цитотоксический потенциал на линиях раковых клеток MCF-7 и T98G. Кроме того, все синтезированные соединения оказались нетоксичными по отношению к нормальным клеткам (DF-2).

Легкодоступные азотзамещенные 5-глиоксиламид-2-(N-аце-тиламино) этилбензоаты могут служить в качестве ведущих молекул для будущих исследований по идентификации новых противораковых агентов. С помощью молекулярного моделирования была выдвинута гипотеза о возможном

ингибировании циклинзависимых киназ 6 и 9 (CDK6 и 9) как молекулярном механизме цитотоксического эффекта новых соединений. При моделировании взаимодействия новых соединений с CDK9 наблюдается большая переменность их конформаций и нековалентных связей по сравнению с известными ингибиторами. Общей характерной чертой является вероятное взаимодействие с Hinge-доменом и аминокислотами АТФ-связывающего домена в области цепи 27–33. Соединение 14а, как и флавопиридол, может взаимодействовать с аминокислотами каталитической петли CDK9 в области 147–154.

*K. P. Cheremnykh, D. S. Baev, E. A. Nacharova, M.A. Pokrovskij, V. A. Savelyev, Yu.V. Meshkova, M.K. Marenina, T.G. Tolstikova, A. G. Pokrovski, E. E. Shults*  
*Aminocarbonylation of 2-(N-substituted) 5-iodobenzoates: synthesis of glyoxylamido-anthranilates, their cytotoxicity and molecular modeling study // Chemical Papers, 2024, V. 78, N 9, Pp 5639-5656 doi:10.1007/s11696-024-03508-0, IF=2.1*

#### **Грант РФФИ 24-25-00120**

«Разработка лекарственных агентов нового типа для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с нарушениями метаболизма липидов и глюкозы» (Руководитель д.б.н. Хвостов М.В.)

Ответственные исполнители от ЛФИ: с.н.с., к.б.н. Борисов С.А., н.с., к.б.н. Мешкова Ю.В.

Разработка лекарственных агентов нового типа для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с нарушениями метаболизма липидов и глюкозные агонисты PPAR $\alpha$ / $\gamma$  могут нормализовать как глюкозный, так и липидный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Разработка таких препаратов столкнулась с выявлением различных токсических эффектов в III фазе клинических испытаний. Однако двум препаратам этого класса удалось пройти все стадии клинических испытаний, что делает перспективным поиск новых двойных агонистов PPAR $\alpha$ / $\gamma$ . В настоящем исследовании синтезирована серия амидов дигидробетулоновой кислоты, различающихся длиной аминоспиртового линкера и включающих фармакофорный фрагмент (S)-2-этокси-3-фенилпропаноиновой кислоты. Исследование *in vitro* показало, что длина аминоспиртового линкера кардинально влияет на уровень активации PPAR- $\alpha$  и  $\gamma$ -рецепторов. Синтезированные соединения были протестированы на способность улучшать гликемический контроль и противодействовать липидным нарушениям у мышей C57Bl/6 Au/a в дозе 30 мг/кг. Из всех протестированных соединений производное дигидробетулоновой кислоты с аминоэтанольным линкером (15a) обладало наиболее выраженным эффектом в улучшении чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе, а также в снижении уровня триглицеридов в крови. Кроме того, 15a резко противодействовал патологическим изменениям в печени, поджелудочной железе, почках и бурой жировой ткани, характерным для диабета 2-го типа.

*M.V. Khvostov, M.E. Blokhin, S.A. Borisov, V.V. Fomenko, Yu.V. Meshkova, N.A. Zhukova, S.V. Nikonova, S.V. Pavlova, M.A. Pogosova, S.P. Medvedev, O.A. Luzina, N.F. Salakhutdinov* Antidiabetic Effect of Dihydrobetulonic Acid Derivatives as Ppara/ $\gamma$  Agonists *Sci. Pharm.* 2024, 92(4), 65; doi:10.3390/scipharm92040065, IF=2.299

#### **Грант РФФИ 23-25-00428**

«Протективные эффекты азотистых аналогов амантадина как модуляторов нейротрансмиссивных систем в моделях рассеянного склероза»

Руководитель д.б.н., в.н.с. Сорокина И.В.

Производные аминоадамантинов – амантадин и мемантин – являются блокаторами глутаматных рецепторов и модуляторами других нейромедиаторных систем. Данные препараты используются в клинике нейродегенеративных заболеваний для уменьшения симптомов неврологического дефицита. В настоящее время имеется потребность в подобных агентах, имеющих большую эффективность и меньшую токсичность.

Для производных аза-производные адамантана, содержащих атомы азота в узловых местах адамантанового каркаса: К-238, К-282 и К-302. была изучена противовоспалительная, нейромодулирующая и антинейродегенеративная активность, а также их острая токсичность.

В результате исследования наиболее перспективным является агент К-302, проявивший более высокую активность, чем амантадин в моделях нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), а также проявивший низкую токсичность.

*М. П. Питухин, И. В. Сорокина, С. В. Айдагулова, К. Ю. Пономарев, Ю. В. Мешкова, Т. Г. Толстикова, Е. В. Суслов, К. П. Волчо, Азааналоги амантадина – эффективные нейротрансмиттерные модуляторы в моделях in vivo // Химия в интер. уст. развит. (принято в печать)*

### **Грант РФФИ № 19-73-10143**

«Кинетика и механизм образования наноаэрозолей лекарственных субстанций и их биологическое действие в экспериментах с лабораторными животными»

Рук. В.н.с., к.х.н. Валиулин С.В. ИХКиГ

Исполнители от ЛФИ: к.б.н., н.с. Аньков С.В., д.б.н. Толстикова Т.Г. завершен в мае 2024 года

Методы, представленные в литературе, позволяющие вызывать повреждение легких у лабораторных животных, как правило, требуют проведения предварительной анестезии животным и сложных манипуляций по интраназальному или интратрахеальному введению стимулятора воспаления. В настоящей работе представлен простой метод создания модели острого повреждения легких у мышей путем непосредственной ингаляции аэрозоля липополисахарида, выделенного из бактерий *Salmonella typhi*. Показано, что после ингаляционного аэрозольного введения липополисахарида в течение 60 минут в дозе 5.3 мкг/кг с размером частиц  $1.1 \pm 0.1$  мкм на 5-7 сутки наблюдается выраженное гемодинамическое и эмфизематозное обратимое изменение в легких, характерное для острого воспаления легких.

*Н. А. Жукова, А. М. Бакланов, М. Е. Стекленева, С. В. Аньков, Т. Г. Толстикова, С. В. Валиулин Моделирование острого повреждения легких мышей путем ингаляции аэрозоля липополисахарида из клеток Salmonella typhi // Химия в интересах устойчивого развития 2024.- №32.-С760–764. С.В.*

*С.В. Аньков, М.С. Борисова, Т.Г. Толстикова, А.М. Бакланов, С.В. Валиулин Безопасность применения аэрозольной формы антибиотиков цефалоспоринового ряда для легких (экспериментальное исследование)// Химия в интересах устойчивого развития. 2024. Т. 32. № 3. С. 273-280. DOI: 10.15372/KhUR2024557*

### **Грант РФФИ 25-25-00119**

«Вторичные растительные метаболиты как основа для разработки радиозащитных средств»

Руководитель Толстикова Т.Г.

Лучевая терапия включена в список трех основных методов лечения рака и используется как в лечебных, так и в паллиативных целях практически при всех опухолях. Более половины всех онкологических больных получают лучевую терапию на одном из этапов своего лечения. Однако, помимо разрушения

опухолевых клеток, лучевая терапия вызывает повреждение окружающих клеток и токсична для здоровых тканей. Для защиты здоровых тканей и предотвращения вредного воздействия ионизирующего излучения на организм, необходимы эффективные радиопротекторные и радиомитигаторные средства.

Целью проекта является изучение радиозащитных свойств новой композиции на основе урсоловой кислоты и арабиногалактана на фоне ионизирующего облучения *in vivo*.

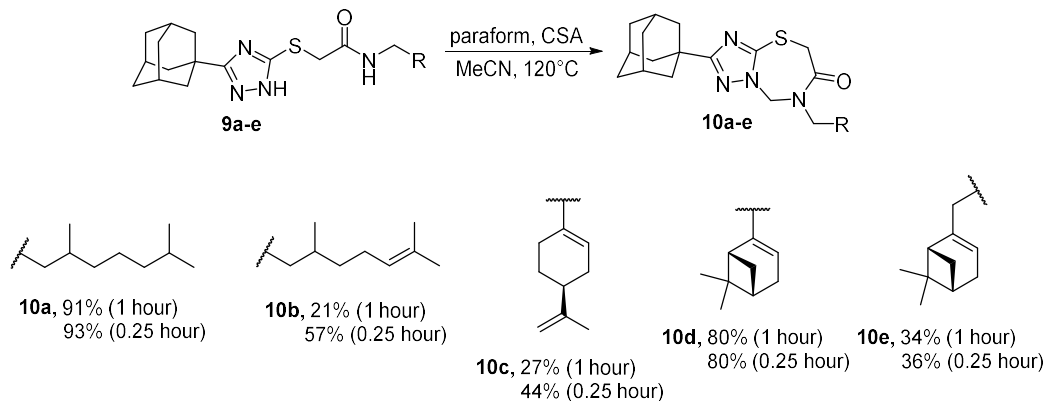
Научной новизной проекта является разработка соединений, защищающих здоровые ткани от радиационного воздействия, либо уменьшающих повреждающие эффекты радиации, поскольку до сих пор не было создано идеального радиозащитного средства. Предполагается, что включение в состав композиции арабиногалактана будет способствовать увеличению растворимости и биодоступности урсоловой кислоты. Впервые будут проведены исследования влияния полифункционального состава пентациклического тритерпеноида и полисахарида на проницаемость *in vitro*, общие и биохимические показатели крови, макро-и микроскопию системных органов, фармакокинетические показатели и метаболомный профиль на фоне ионизирующего облучения *in vivo*.

N.V. Basov, A.D. Rogachev, M.A. Aleshkova, E.V. Gaisler, Yu.S. Sotnikova, Yu.V. Patrushev, T.G. Tolstikova, O.I. Yarovaya, A.G. Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov Global LC-MS/MS targeted metabolomics using a combination of HILIC and RP LC separation modes on an organic monolithic column based on 1-vinyl-1,2,4-triazole //Talanta, 2024.- V. 267.P 125168

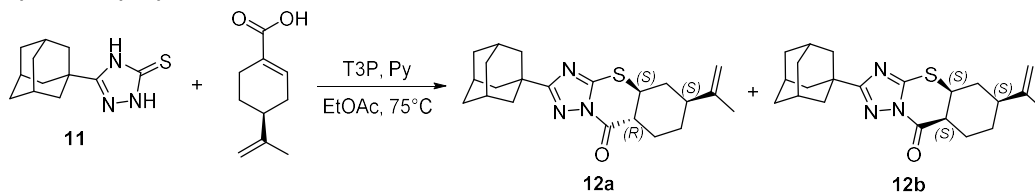
## Лаборатория направленных трансформаций природных соединений

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

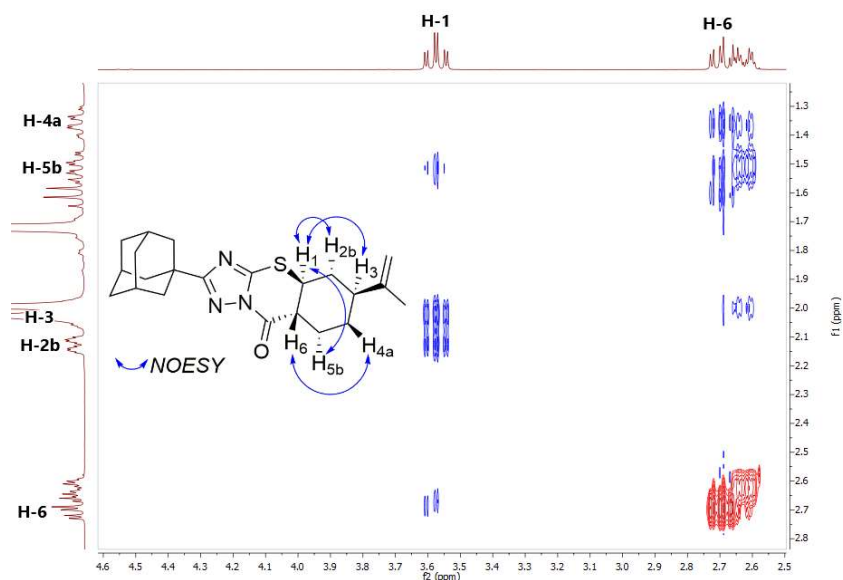
Была проведена оптимизация синтеза ранее синтезированных соединений, содержащих 1,2,4-триазолотиадиазепиновый остов. Ранее разработанная нами методика синтеза заключалась в проведении реакции соответствующих амидов **9a-e** с формальдегидом в микроволновом реакторе в присутствии камфорсульфоновой кислоты в ацетонитриле в течение 1 часа. Было обнаружено, что снижение времени протекания конденсации до 15 минут в аналогичных условиях приводит к увеличению выходов продуктов **10a-e**, как показано на схеме 4.



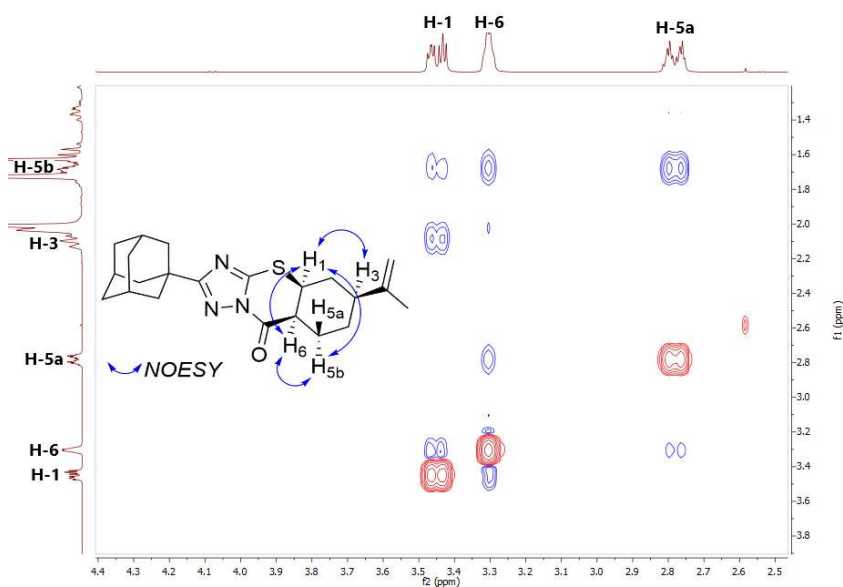
Методом спектроскопии ЯМР было установлено строение продуктов, образующихся в реакции конденсации (-)-перилловой кислоты с 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тионом **11** в присутствии конденсирующего агента циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты и пиридина в этилацетате при 75°C (схема 5). Полученные диастереомеры были выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле.



Так, в спектре гомоядерной корреляции  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY соединения **12a** наблюдается слабоинтенсивный кросс-пик между протонами H-1 и H-6, что говорит о *транс*-сочленении цикла. С другой стороны, интенсивный кросс-пик между протонами H-1 и H-3 свидетельствует об аксиальном расположении атома H-1. Кроме того, наличие взаимодействий H-1 и H-2b, а также кросс-пика между атомами H-1 и H-5b в купе с корреляцией протонов H-6 и H-4b однозначно указывает на структуру **12a**.

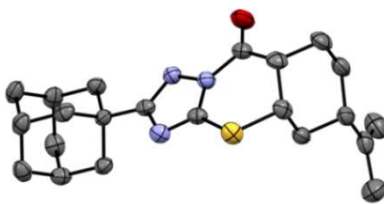


В спектре NOESY соединения **12b** регистрируется сильный кросс-пик между протонами H-1 и H-6, что говорит о *цис*-сочленении цикла. С другой стороны, наличие кросс-пиков между протонами H-1 и H-3, а также группой протонов H-1 и H-5b наряду с корреляцией атомов H-6 и H-5b позволяет однозначно определить расположение этих атомов относительно друг друга.

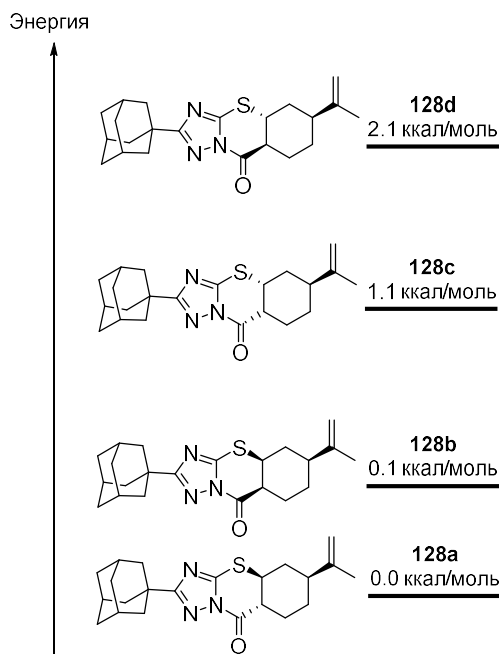


Отметим, что для диастереомера **12b** впоследствии был выращен пригодный для РСА монокристалл, что позволило дополнительно подтвердить строение данного вещества (рис. 14). Как можно видеть из представленной на рисунке структуры, образование амидной связи происходит по атому азота N2, что согласуется с литературными источниками. По-видимому, это связано с более высокой нуклеофильностью атома N2 по сравнению с N4 из-за наличия в  $\alpha$ -

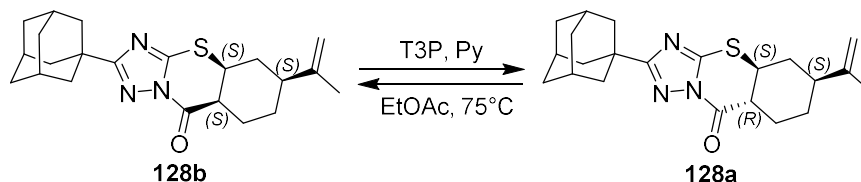
положении гетероатома с неподеленной парой электронов ( $\alpha$ -эффект) и большей стерической доступностью.



Возможным объяснением образования двух продуктов реакции в случае с (-)-перилловой кислотой является обратимость присоединения по Михаэлю, в результате чего в условиях проведения реакции образуются наиболее стабильные диастереомеры. Действительно, квантово-химические расчетные данные относительных энергий всех теоретически возможных продуктов взаимодействия 1,2,4-триазолин-3-тиона **11** с (-)-перилловой кислотой показывают, что из четырех среди соединений **12a-d** наиболее стабильными изомерами являются соединения **12a** и **12b** (разница в энергиях которых составляет 0.1 ккал), которые являются основными продуктами реакции (квантово-химические расчеты были выполнены в программном пакете ORCA v. 5.0.3 с использованием функционала PBE0, базисный сет def2-TZVP).



С целью подтверждения обратимости реакции тиа-Михаэля, нами был проведен дополнительный эксперимент, заключающийся в выдерживании индивидуального диастереомера **12b** при 75°C в присутствии ТЗР и пиридина в этилацетате (схема 6). В результате этого опыта было обнаружено, что реакционная смесь содержит два основных продукта – **12a** и **12b** в соотношении 1:0.75 (по данным  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии), что согласуется с результатом, полученным при взаимодействии 1,2,4-триазолин-3-тиона **11** с (-)-перилловой кислотой в присутствии ТЗР. Полученные данные свидетельствуют об обратимости реакции в проводимых условиях.



### Грант РФФ 22-73-00340

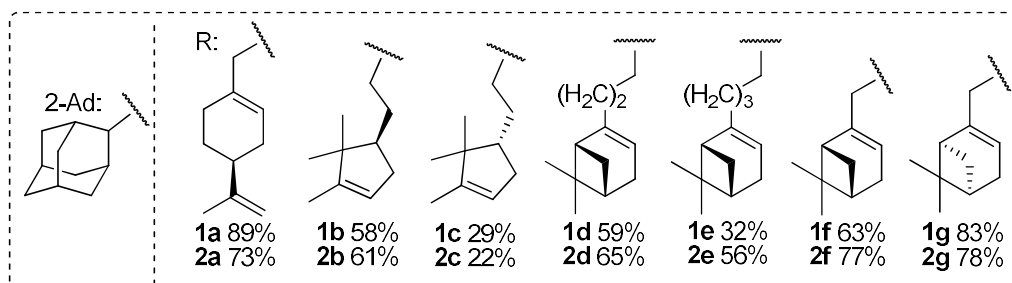
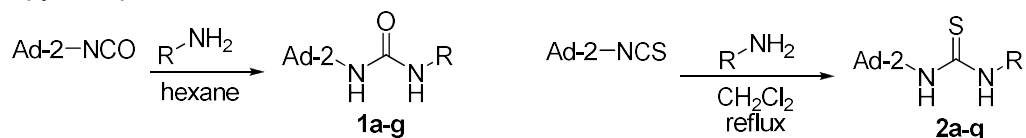
«Конъюгаты адамантана и монотерпенов как новые эффективные агенты против SARS-CoV-2.»

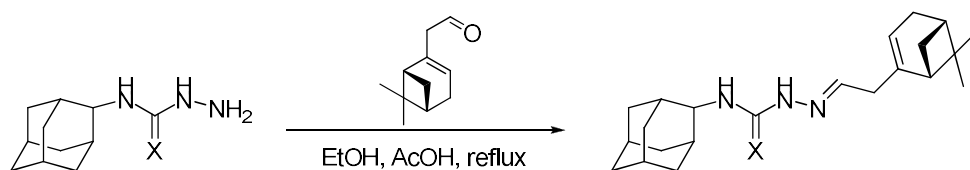
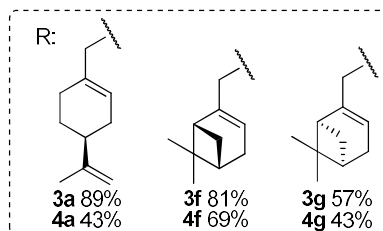
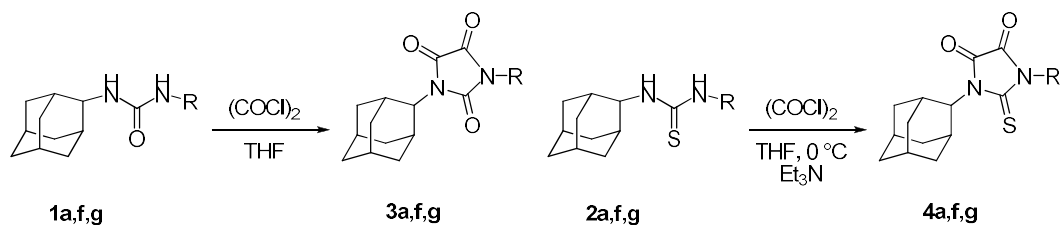
Руководитель проекта: Пономарев Константин Юрьевич

Одной из глобальных проблем настоящего времени является пандемия COVID-19, при этом, не смотря на активную разработку и применение вакцин, не наблюдается снижения заболеваемости, в том числе в связи со значительной изменчивостью вируса. В связи с этим, в настоящее время интенсивно ведется поиск новых активных к SARS-CoV-2 препаратов, в том числе среди малых молекул.

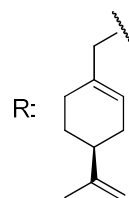
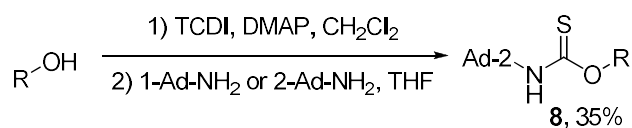
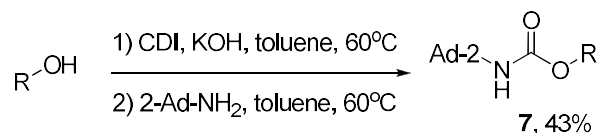
Задача проекта заключается в разработке и получении новых соединений, активных к SARS-CoV-2, изучении механизма их действия, включая такие биологические мишени, как поверхностные гликопротеины (S-белки), включая систему связывания вируса с клеткой-хозяином RBD-ACE2, а также основная вирусная протеаза Mpro.

В ходе выполнения проекта было получено 24 индивидуальных соединения. Набор полученных конъюгатов был протестирован на наличие активности к SARS-CoV-2, к основной протеазе коронавируса 3CLpro, а также к лентивирусным частицам, псевдотипированным поверхностными белками SARS-CoV-2. Обнаружено несколько перспективных соединений, подавляющих раннюю стадию вирусной репликации.





X = O **5** 64%  
 X = S **6** 83%



Для определения механизма действия, некоторые соединения были протестированы на наличие активности к основной протеазе коронавируса 3CLpro, а также к лентивирусным частицам, псевдотипированным поверхностными белками SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 и MERS-CoV. Часть соединений была протестирована на наличие способности ингибировать взаимодействие S-белка коронавируса с клеточным рецептором ACE2. Выполнен поиск сайта связывания S-белка коронавируса методами компьютерного моделирования, а также докинг некоторых соединений в предполагаемый карман.

## Лаборатория ингибирования вирусных протеаз Заведующий лабораторией – д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович

### Государственное задание

#### Потенциал тиазоло-тиофенов на основе усниновой кислоты как ингибиторов основной протеазы вирусов SARS-CoV-2.

Хотя пандемия COVID-19, вызванная вирусами SARS-CoV-2, официально закончилась, поиск новых эффективных агентов с активностью против широкого спектра коронавирусов по-прежнему остается важной задачей для медицинских химиков и вирусологов. Мы синтезировали ряд тиазоло-тиофенов на основе (+)- и (-)-усниновой кислоты и изучили их способность ингибировать основную протеазу SARS-CoV-2. Вещества, содержащие незамещенные тиофеновые группы или метил- или бромзамещенные тиофеновые молекулы, показали умеренную активность. Производные, содержащие нитрозаместители в гетероцикле тиофена, как и чистые (+)- и (-)-усниновые кислоты, не проявляли анти-3CL<sup>pro</sup> активности. Были исследованы кинетические параметры наиболее активного соединения, (+)-3e, и проведено молекулярное моделирование возможного взаимодействия новых тиазоло-тиофенов с активным сайтом основной протеазы. Мы оценили энергии связывания лиганда и белка в комплексе лиганд-белок. Установлено, что активное соединение (+)-3e связывается с минимальной свободной энергией; связывание неактивного соединения (+)-3g характеризуется более высокими значениями минимальной свободной энергии; позиционирование чистой (+)-усниновой кислоты оказалось нестабильным и сопровождается образованием межмолекулярных контактов со многими аминокислотами каталитического сайта связывания. Таким образом, результаты молекулярной динамики согласуются с экспериментальными данными. С использованием инфекционных шести штаммов (Ухань, Дельта и четыре сублинии Омикрон) вирусов SARS-CoV-2 *in vitro* показана высокая активность соединения лидера.

*O.I. Yarovaya, A.S. Filimonov, D.S. Baev, S.S. Borisevich, A.V. Zaykovskaya, V.Yu. Chirkova, M.K. Marenina, Yu.V. Meshkova, S.V. Belenkaya, D.N. Shcherbakov, M.A. Gureev, O.A. Luzina, O.V. Pyankov, N.F. Salakhutdinov, M.V. Khvostov. The Potential of Usnic-Acid-Based Thiazolo-Thiophenes as Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2 Viruses. Viruses 2024, 16(2), 215 doi:10.3390/v16020215, IF=3.8 Q1*

#### **Грант РФФ 24-25-00120**

«Разработка лекарственных агентов нового типа для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с нарушениями метаболизма липидов и глюкозы»

Руководитель – Хвостов М.В.

#### **Противодиабетический эффект производных дигидробетулоновой кислоты как агонистов Ppara/γ**

Двойные агонисты PPAR $\alpha$ / $\gamma$  могут нормализовать как глюкозный, так и липидный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Разработка таких препаратов столкнулась с выявлением различных токсических эффектов в III фазе клинических испытаний. Однако двум препаратам этого класса удалось пройти все стадии клинических испытаний, что делает перспективным поиск новых двойных агонистов PPAR $\alpha$ / $\gamma$ . В настоящем исследовании синтезирована серия амидов дигидробетулоновой кислоты, различающихся длиной аминокислотного линкера и включающих фармакофорный фрагмент (S)-2-этокси-3-фенилпропаноиновой кислоты. Исследование *in vitro* показало, что длина аминокислотного линкера кардинально влияет на уровень активации PPAR- $\alpha$  и  $\gamma$ -рецепторов. Синтезированные соединения были протестированы на способность улучшать гликемический контроль и противодействовать липидным нарушениям у мышей C57Bl/6 Ay/a в дозе 30 мг/кг. Из всех протестированных соединений производное дигидробетулоновой кислоты с аминокислотным линкером (15a) обладало наиболее выраженным эффектом в улучшении чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе, а также в снижении уровня триглицеридов в крови. Кроме того, 15a резко противодействовал патологическим изменениям в печени, поджелудочной железе, почках и бурой жировой ткани, характерным для диабета 2-го типа.

*M.V. Khvostov, M.E. Blokhin, S.A. Borisov, V.V. Fomenko, Yu.V. Meshkova, N.A. Zhukova, S.V. Nikonova, S.V. Pavlova, M.A. Pogosova, S.P. Medvedev, O.A. Luzina, N.F. Salakhutdinov. Antidiabetic Effect of Dihydrobetulonic Acid Derivatives as Ppara/ $\gamma$  Agonists. Sci. Pharm. 2024, 92(4), 65; doi:10.3390/scipharm92040065, IF=2.299*

#### **Грант РФ №24-75-00117**

«Разработка высокопроизводительной системы, позволяющей проводить поиск ингибиторов протеазы вируса иммунодефицита человека»

Руководитель – Беленькая С.В.

Устойчивость к лекарствам является одной из величайших угроз двадцать первого века. По сути, проблема заключается в развитии и распространении механизмов устойчивости среди инфекционных патогенов, таких как вирусы, бактерии, грибы. Разработанные лекарственные препараты на основе ингибиторов протеазы ВИЧ-1 высокоэффективны, однако долгосрочный успех этих средств ставится под угрозу из-за распространенности устойчивых к лекарствам штаммов вируса. В настоящее время на территории РФ нет эффективных работающих суррогатных систем, позволяющих как проводить поиск новых ингибиторов протеазы ВИЧ, так и оценивать эффективность используемых антиретровирусных лекарственных средств, нацеленных на протеазу ВИЧ. В связи с этим, разработка высокопроизводительной системы по современным стандартам обладает высокой новизной. Целью данного проекта является разработка продуцентов протеазы ВИЧ-1 на основе генетических вариантов, циркулирующих на территории РФ; создание тест системы и ее валидация с использованием известных ингибиторов. Указанная система станет инструментом поиска антиретровирусных соединений-ингибиторов фермента и будет уникальной на территории РФ.

#### **Стипендия Президента РФ**

«Разработка суррогатных систем для поиска ингибиторов вирусных поверхностных белков I типа»

Получатель: Мордвинова Е.Д.

Научная новизна данной исследовательской работы заключается в разработке современных безопасных тест-систем, позволяющих проводить скрининг новых противовирусных агентов. Применение методов молекулярного моделирования и генной инженерии позволит провести поиск сайтов связывания лигандов в поверхностном белке вирусов SARS-CoV-2. С использованием современного метода молекулярной биологии - сайта-направленного мутагенеза будут получены мутантные штаммы псевдовирусных систем, позволяющие проводить изучение механизма действия эффективных ингибиторов входа. Применение таких мутантных псевдовирусов позволит выявить сайты связывания низкомолекулярных ингибиторов и проводить молекулярное моделирование с целью оптимизации новых эффективных противовирусных соединений. Полученные результаты по разработке и оптимизации псевдовирусных систем будут полезны для будущих исследований и могут применяться для создания псевдовирусов других, новых возникающих вирусов, что позволит быстро реагировать на вирусные вспышки.

## 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.

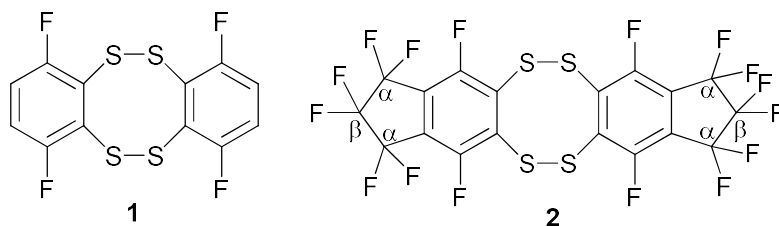
проект «Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров» (FWUE-2022-0012) (направление 1.4.1.1), руководитель проекта д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна, **Номер государственной регистрации в ЕГИСУ НИОКТР 122040800265-0**

В работе N. Troshkova, L. Politanskaya, I. Bagryanskaya, I. Chuikov, Ji. Wang, P. Ilyina, M. Mikhalski, Ia. Esaulkova, A. Volobueva, V. Zarubaev Fluorinated 2-arylchroman-4-ones and their derivatives: synthesis, structure and antiviral activity *Molecular Diversity*, 2024, V. 28, N 6, Pp 3635-3660 в ходе выполнения доказательства строения полученных веществ, методами ЯМР доказано строение 2-амино-4,5-бис(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидропирано[3,2-с]хромен-3-карбонитрилов. идентифицированы изомеры с *E*- and *Z*-конфигурацией.

#### Конформационный анализ 1,2,5,6-тетратицинов

1,2,5,6-тетратицины содержат в структуре гибкий восьмичленный гетероцикл. Эти соединения относительно мало изучены, между тем интерес представляют их химические реакции, применяющиеся в синтезе новых материалов и биологически активных веществ.

Новые фторированные дибензо-1,2,5,6-тетратицины **1** и **2** нами структурно идентифицированы в кристаллическом состоянии методом монокристаллической XRD, их конформационное поведение исследовано методами ДЯМР  $^{19}\text{F}$  и NOESY в широком температурном интервале, также проведено моделирование расчетами DFT в растворе и газовой фазе.



В кристаллическом состоянии **1** и **2** принимают конформации кресло  $C_{2h}$  и твист  $C_2$  соответственно. В растворах в толуоле при 296 К наблюдаются оба конформера, твист и кресло, в соотношениях 1:1 и 7:1 для **1** и **2** соответственно. Для **1** соотношение конформеров практически постоянно во всем интервале температур ( $\Delta H$ ,  $\Delta S = 0$ ), а для **2** выявлены  $\Delta H$  3.5 кДж моль $^{-1}$ ,  $\Delta S$  4.4 Дж К моль $^{-1}$ . Методом DFT исследована поверхность потенциальной энергии (ППЭ, рис. 1) для трансформации

твист-кресло и рацемизации твист-твист. Найденные переходные состояния для этих процессов имеют конформации твист-полукресло и ванна соответственно. Также обнаружено несколько дополнительных особых точек на ППЭ, в том числе скрытые интермедиаты и точки бифуркации с конформациями твист-ванна и полукресло.

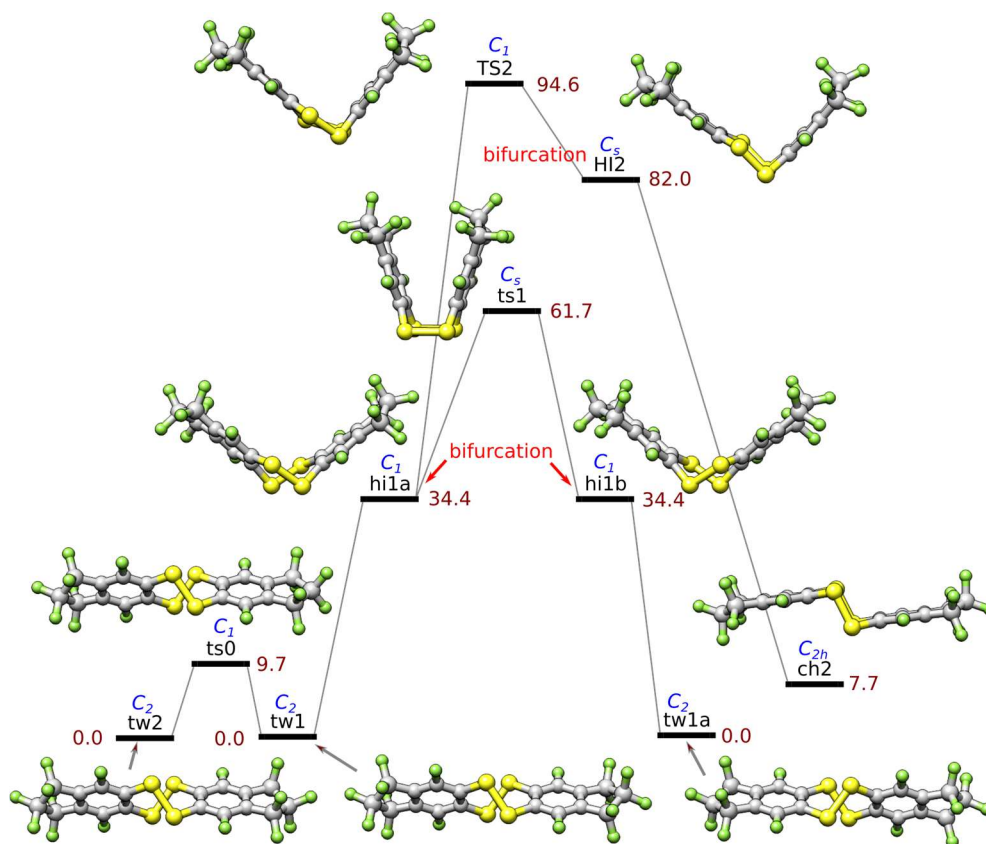


Рисунок 1. Фрагмент ППЭ тетраэтилен-тетрааммония **2** согласно расчетам DFT/PBE/L1. Цифры рядом с уровнями энергии — энергии  $\Delta G_{298} + \Delta E_{D3BJ}$  (кДж моль<sup>-1</sup>).

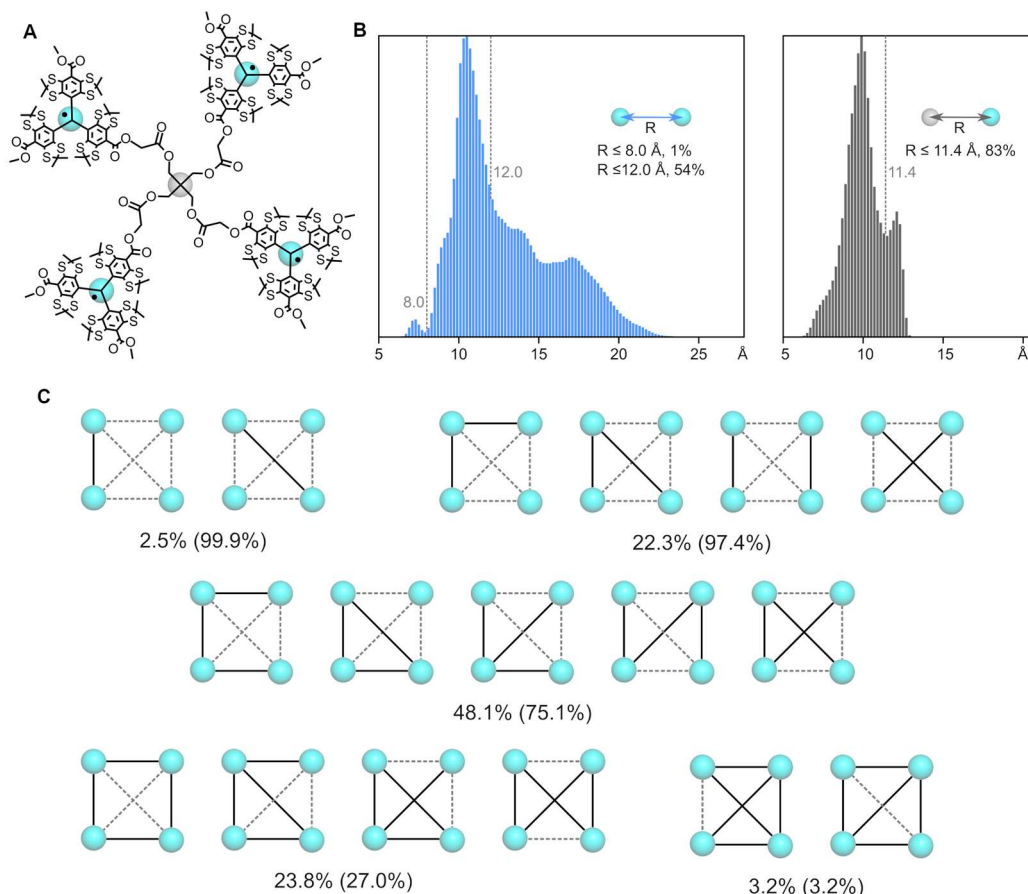
Результаты опубликованы в статье А. А. Buravlev, А. Ю. Makarov, G. E. Salnikov, А. М. Genaev, I. Yu. Bagryanskaya, P. V. Nikulshin, V. E. Platonov, A. V. Zibarev. *New Journal of Chemistry*, 2024, v. 48, p. 12807-12816.

### Конформационный анализ мультиспинового радикала на основе тритильных фрагментов

Для поискового исследования ДПЯ с применением мультиспиновых систем в ЛМР НИОХ СОРАН в группе к.х.н. проф. Тормышева В.М. было синтезировано соединения имеющее в составе 4 фрагмента тритильного радикала – “тетратритил” (см. прилагаемый рисунок структура под литерой А). Теоретический анализ экспериментальных результатов ДПЯ требует информации о строении этого соединения в растворе, в частности распределение попарных расстояний между радикальными центрами (центрами тритильных фрагментов).

Распределение по расстояниям получали, используя метод молекулярной динамики с помощью программного пакета Amber20 с использованием силового поля GAFF (версия 1.81). Для тритильных фрагментов использовались параметры силового поля, полученные ранее. Заряды получали методом AM1-BCC с утилитами *sqm* и *Antechamber*, включенными в пакет *AmberTools21*. Моделирование проводилось для основного симметричного изомера с конфигурацией тритильных пропеллеров MMPP. Выборка конформационного пространства проводилась в два этапа с использованием простой молекулярной динамики *in-vacuo* (динамика Ланжевена с частотой столкновений  $1 \text{ ps}^{-1}$  скулонским расстоянием отсечки  $12 \text{ \AA}$ ). Отжиг производился на первом этапе в течение 100 пс (200000 шагов) моделирования МД (шаг по времени 0,5 фс), начиная с той же структуры, но с разными случайными ключами инициализации: 1) от шага 0 до 15000: повышение целевой температуры с 10K до 1200K 2) от шагов 15001 до 175000: 1200 K (для преодоления барьеров до 18 ккал/моль) 3) от шагов 175001 до 200000: охлаждение до 300K. На втором этапе молекулярная динамика (шаг по времени 1,0 фс и снимки каждые 0,1 пс) в течение 200 пс (200000 шагов): 4) от шагов 0 до 200000: 300 K (для преодоления барьеров до 4,2 ккал/моль) Всего получили 10000 траекторий и проанализировали последние 10 пс каждой траектории, в результате чего получили 1 миллион структур.

Линкеры, соединяющие тритильные фрагменты, не являются жесткими, и из-за этого расстояния между радикальными центрами варьировались в широких пределах. МД показала, что расстояние между радикальными центрами меняется от 6,0 до 25,4  $\text{ \AA}$  (на рисунке В). В силу симметрии молекулы МД-распределения расстояний между любыми двумя радикальными центрами практически идентичны и совпадают с общим распределением. Распределение асимметричное и многомодальное с одним пиком основной моды при 10,5  $\text{ \AA}$ . Небольшой пик при < 8 $\text{ \AA}$  демонстрируют только структуры с одной (6,3% всех структур) или двумя парами (0,1%) сближенных на такое расстояние радикальных центров. Расстояние между точкой соединения линкера (далее именуемой «молекулярным центром») и радикальными центрами варьируется в диапазоне 5,2-13,2  $\text{ \AA}$  (На рисунке В). Распределение этих расстояний также не симметрично и 83% попадает в область менее 11,4  $\text{ \AA}$  с пиком основной моды при 9,9  $\text{ \AA}$ . Сравнение распределений расстояний между собой приводит к выводу, что произвольные два радикальных центра и молекулярный центр с большей вероятностью образуют треугольник, чем располагаются на одной линии. Наличие одного главного пика в короткой области распределения расстояний между радикальными центрами можно объяснить притягивающими взаимодействиями между тритильными фрагментами. Действительно, более продвинутый анализ полученных MD-траекторий показал, что почти в любой момент времени (99,9%) по крайней мере два радикальных центра находятся близко друг к другу на расстоянии менее 12 $\text{ \AA}$  (На рисунке С). В то же время 75,1% структур имеют по крайней мере три пары близко расположенных радикальных центров.



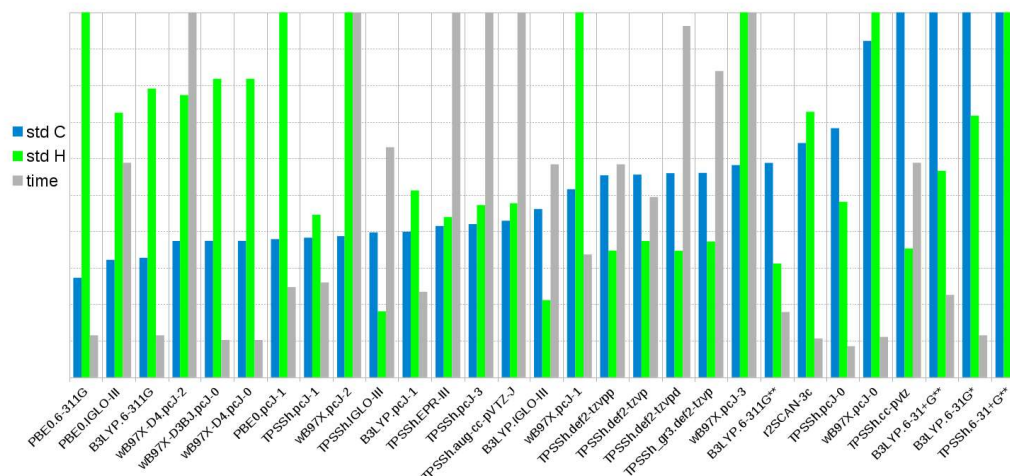
**Рисунок. А.** Строение тетратритила. Центры тритилов помечены светло-синими шарами, молекулярный центр — серым шаром **В.** Распределение расстояний между радикальными центрами (центрами тритильных фрагментов) и между радикальным центром и точкой соединения линкера. Вставки показывают вероятности получения соответствующего геометрического расположения между двумя радикальными центрами. **С.** Схематические изображения вариантов возможных расположений четырех радикальных центров, имеющих от одного до пяти коротких парных расстояний  $< 12\text{Å}$  (сплошные линии). Цифры указывают процент структур только с соответствующим количеством коротких расстояний между радикальными центрами. Число в скобках указывает процент структур, имеющих по крайней мере соответствующее количество коротких расстояний. Структуры с шестью короткими расстояниями отсутствовали в траекториях МД.

Результаты этой работы опубликованы в статье в J. Phys. Chem. Lett. 2024, 15, 5366-5375

### Квантово-химические расчеты КССВ для радикалов Гомберга и ОХО63

При изучении поведения в биологических средах  $^{13}\text{C}$ -спин меченного радикала ОХО63 было обнаружено образование нового радикала с заметно отличающейся КССВ. Для установления структуры радикала требовались квантово-химические расчеты КССВ.

Первоначально был проведен систематический перебор квантово-химических методов расчета для модельного простейшего триарилметильного радикала Гомберга, для которого были приведены в литературе надежные экспериментальные данные об константах СТВ на ядрах  $^{13}\text{C}$ . Результаты приведены на диаграмме.



Для расчетов констант СТВ был выбран метод r2SCAN-3c//TPSSh/pcJ-1, позволяющий одновременно получать константы как на протонах, так и на  $^{13}\text{C}$ , с неплохой точностью и разумным временем расчета. Ранее для тритильных радикалов экспериментально показано, что для широкого круга заместителей, находящихся в аналогичном положении, значение константы СТВ практически не менялось. Проанализировав возможные кандидаты было предположено, что такое изменение КССВ может быть вызвано образованием гибридного радикала тритилфеноксильного типа (в виде соответствующего аниона), который образуется при восстановлении первичного продукта окисления ОХ063 — хинонметиды. Результаты расчетов подтвердили это предположение. Как в случае модельного радикала, так и для радикала с остовом ОХ063 наблюдали изменение константы в случае анионной формы (см рисунок). Визуализация спиновой плотности подтверждает наличие значительной её доли на феноксильном кислороде и подтверждает гибридный тритилфеноксильный тип радикала в этом случае.

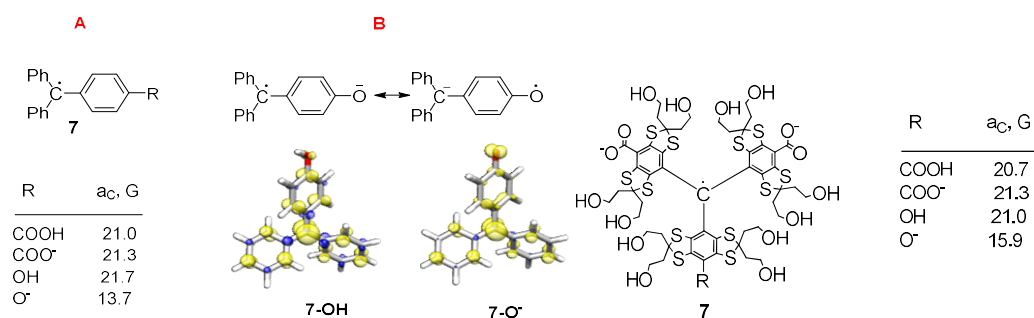


Рис. Результаты квантово-химических расчетов КССВ

Результаты этой работы были использованы и опубликованы в статье Chemistry - A European Journal, 2024, V.30,N 52, September 16, 2024, e2024

## Исследование структуры изолированного цинкового пальца белка FPG *e.coli*

Нашими коллегами из ИХБиФМ СОРАН (д.б.н. Жарков Д.О.) была высказана гипотеза, что структура цинкового пальца белка FPG в растворе будет отличаться от его структуры наблюдаемой в кристалле. Для проверки этого предположения было проведено изучение структуры изолированного цинкового пальца в растворе методом ЯМР.

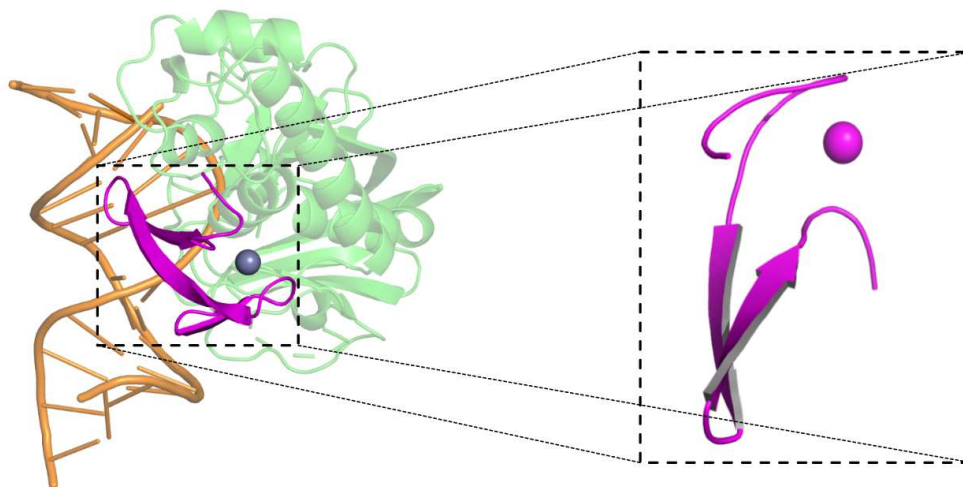


Рис. Слева: Визуализация структуры ковалентно-сшитого комплекса белка FPG *esoli* с ДНК дуплексом (PDB: 1K82). Справа: Показан только цинковый палец.

Для проведения ЯМР исследований использовали цинковый палец, полученный в ГНЦ ВБ «Вектор» методом твердофазного пептидного синтеза. Образец для ЯМР был приготовлен совместно с коллегами из ИХБиФМ и имел следующий состав: H<sub>2</sub>O-D<sub>2</sub>O (90:10), 5 мМ пептид, 5 мМ ZnCl<sub>2</sub>, 50 мМ TRIS-HCl, 100 мМ NaCl, 0.5 мМ TCEP, 100 мкМ DSS. Показатель pH образца составлял 7.5. В процессе регистрации спектров было обнаружено образование геля в ампуле, однако кроме уменьшения концентрации пальца, этот процесс не влиял на спектры и структуру. После регистрации необходимых спектров было проведено отнесение сигналов пальца. Анализ полученных данных показал, что цинковый палец в растворе неупорядочен и стабильной вторичной структурой не обладает, что оказалось неожиданным результатом.

Было проведено достаточно длительное (400нс) МД-моделирование изолированного цинкового пальца со структурой, соответствующей наблюдаемой в кристалле, и одной из неупорядоченных структур, которые получались при использовании ЯМР ограничений (см. рис).

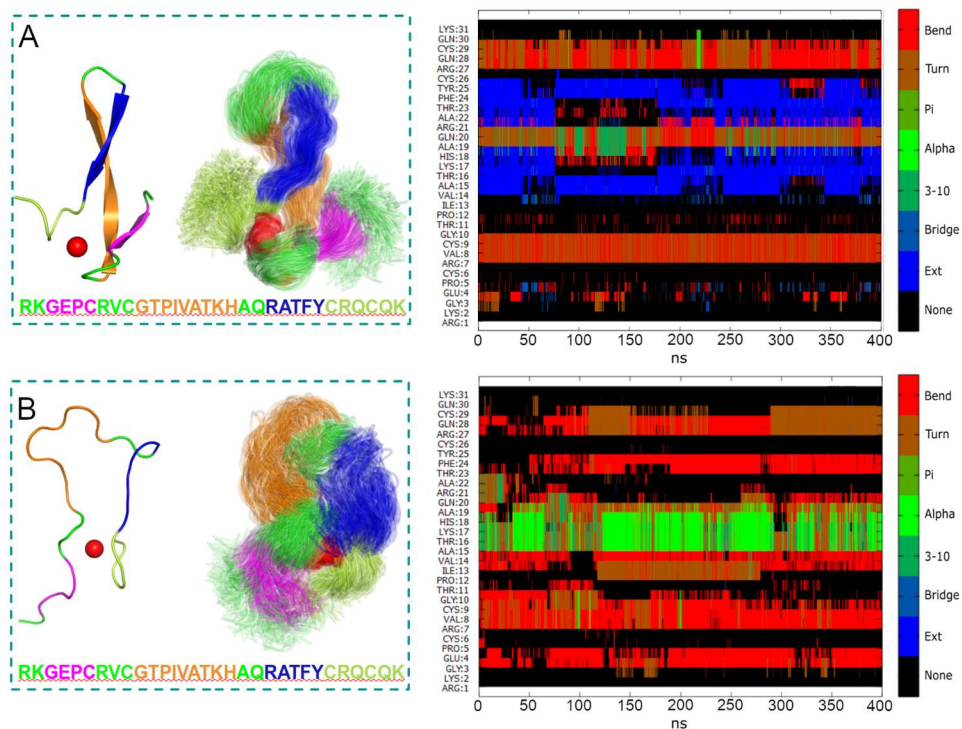


Рис. Результаты свободного МД-моделирования. Слева начальная структура и визуализация МД-траектории в виде совмещенных структур. Справа визуализация вторичной структуры вдоль траектории. **А.** Изолированный цинковый палец со структурой аналогичной рентгеновской **В.** Цинковый палец с одной из неупорядоченных структур, которые получались при использовании ЯМР ограничений.

В результате оказалось, что палец при моделировании в достаточной степени сохраняет свою структуру, взятую из рентгена, что говорит о её достаточной стабильности. Для оценки выгоды упорядоченной (рентгеновской структуры) или неупорядоченной структуры были взяты последние 5 нс траекторий с рентгеновской структурой и одной из структур, полученных из моделирования с ЯМР ограничениями, взятой в качестве модели неупорядоченной структуры, и проведены расчеты методом MMPBSA (см. рис).



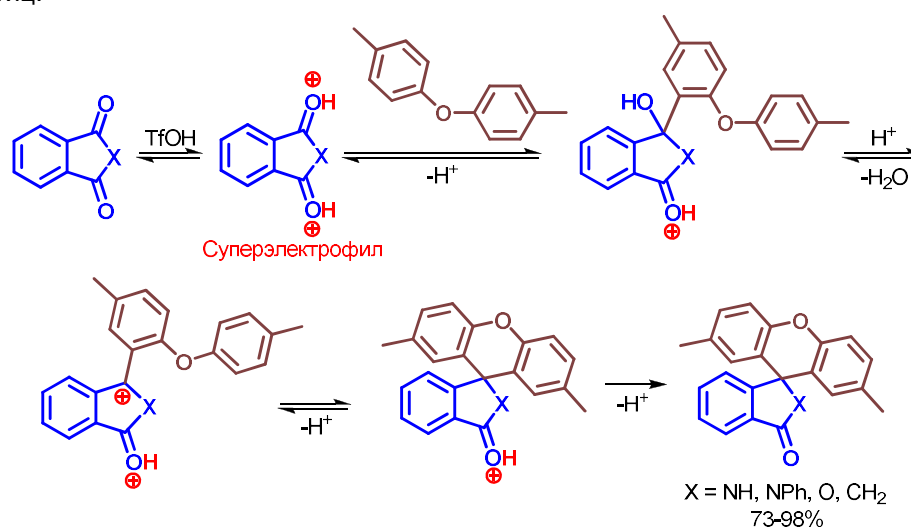
Рис. Визуализация последних 5 нс траекторий для упорядоченной и “неупорядоченной” структур цинкового пальца.

В результате оказалось, что ни та ни другая структуры не имеют преимущество в стабильности, т.к. разница в энергиях не превышает ошибку метода. Таким образом была высказана гипотеза, что вероятно в структуре полноразмерного белка FPG в растворе может присутствовать значительная доля неупорядоченной структуры во фрагменте цинкового пальца, что может быть необходимо для лучшего распознавания и взаимодействия с ДНК при образовании комплекса.

Результаты работы были опубликованы в виде тезиса и доложены на конференции Magnetic Resonance - Current State and Future Perspectives, 23-27 Sep 2024, Kazan, Russia, Book of Abstr., P. 115 (устный доклад)

### Конденсация фталимида с диарилловыми эфирами в TfOH как путь к спироциклическим изоиндолинонам.

Спиро-каркасы перспективны для конструирования новых функциональных материалов и синтеза ценных биоактивных молекул. Нами разработан удобный метод сборки спиро-каркаса из легкодоступных реагентов в мягких условиях, и установлен механизм реакции, включающий образование суперэлектрофильных частиц.



Методами ЯМР и DFT показано, что для формирования спироциклического каркаса недостаточно монопротонирования реагента, необходима суперэлектрофильная активация (O,O'-дипротонирование).

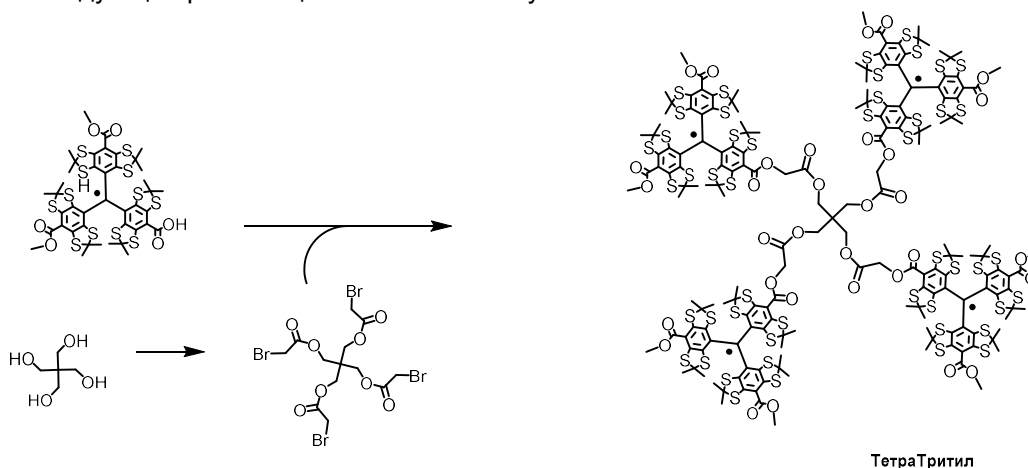
Результаты опубликованы в статье A. M. Genaev, G. E. Salnikov, K. Yu. Koltunov. J. Org. Chem., 2024, v. 89, p. 15931-15940.

### Изучение свойств мультиспиновых систем, синтезированных на основе радикалов тритильного типа для выполнения функции агентов ДПЯ

Динамическая поляризация ядер (ДПЯ), базирующаяся на использовании микроволнового излучения в сочетании с применением магнитных полей высокой напряженности и узколинейных мультиспиновых систем (электронных спиновых кластеров), рассматривается в качестве весьма перспективного метода значительного усиления сигналов ядер <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>31</sup>P при регистрации спектров ядерного магнитного резонанса.

С целью детального исследования механистических особенностей процессов генерации ДПЯ на ядрах <sup>1</sup>H применительно к описанным выше условиям нами

выполнен поиск подходов к получению тетраспинового кластера (ТетраТритил) с последующей реализацией синтеза этой мультиспиновой системы.



ТетраТритил

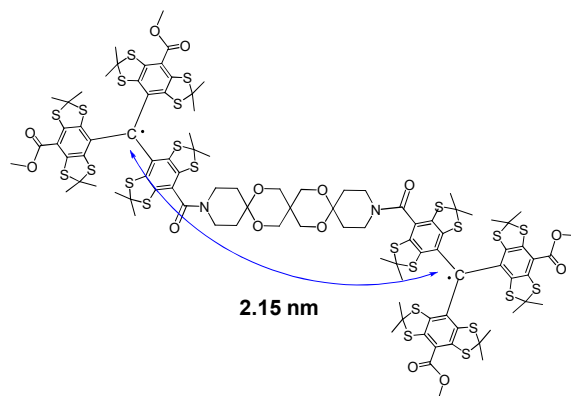
Исследование свойств ТетраТритила в качестве поляризующего агента проведено в рамках систематического эксперимента по генерации ДПЯ и регистрации спектров ядерного магнитного резонанса на ядрах  $^1\text{H}$  в высоком магнитном поле 7Т. Для анализа результатов эксперимента привлекалось квантово-механическое моделирование.

Установлено, что в случае медленно релаксирующего тетраспинового кластера ( $T_{1e} \approx 1$  мс) для достижения высоких значений эффективности ДПЯ требуется присутствие в структуре кластера по меньшей мере двух электронных спиновых пар, компоненты которых разнесены на сравнительно небольшие расстояния  $< 8$  Å. Эти результаты могут рассматриваться в качестве ценного дополнения к имеющейся информации о принципах структурного дизайна высокоэффективных агентов ДПЯ.

Результаты исследования опубликованы в J. Phys. Chem. Lett. 2024, 15, 5366-5375

### Измерение межспиновых расстояний в триарилметильном бирадикале с использованием двухимпульсного электронного спинового эха

Импульсная дипольная спектроскопия (PDS) разработана для измерения величин межспиновых наноразмерных расстояний, надежное измерение которых альтернативными методами вызывает заметные затруднения. Триарилметильные (ТАМ) радикалы и бирадикалы на основе ТАМ рассматриваются в качестве носителей парамагнетизма, весьма удобных для детального изучения особенностей PDS. В настоящем исследовании найден подход к получению бис-триарилметильного бирадикала (БисТритил), реализован синтез этого бирадикала с последующим его исследованием с помощью метода, основанного на двухимпульсной спектроскопии электронного спинового эха (2p ESE).



Показано, что несмотря на хорошо известные проблемы мертвого времени, интерференции электронно-ядерного взаимодействия и эффект быстрого затухания сигнала, этот подход может дать надежную информацию о межспиновых расстояниях. При анализе данных в рамках этого подхода сравнительно легко обеспечивается учет сильного диполь-дипольного взаимодействия. Отметим особенность исследованного бирадикала: в качестве спейсера использован триспиросодержащий диамин, чрезвычайно жесткий в отношении склонности к участию в конформационных превращениях и обеспечивающий закрепление ТАМ в терминальных позициях диамина с практически фиксированным значением межспинового расстояния.

Результаты исследования опубликованы в двух статьях: Applied Magnetic Resonance, 2024, doi:10.1007/s00723-024-01707-2. Applied Magnetic Resonance, 2024, doi: 10.1007/s00723-024-01740-1

**Грант РФФИ 24-23-00454 «Новые поляризующие агенты на основе триарилметильные радикалов для генерации динамической ядерной поляризации в вязкой жидкой фазе»**

**Руководитель: к.х.н., доцент Тормышев Виктор Михайлович**  
генерации динамической ядерной поляризации в вязкой жидкой фазе

Предложены и реализованы подходы к синтезу представительного ряда тритильных радикалов. Указанные тритилы получены с использованием ТАМ 1 типа Finland в качестве исходного реагента. Созданы условия для переноса предложенных подходов на получение аналогичных производных, содержащих остов ТАМ 2 (ОХ063). Последние представляют особую ценность в связи с их направленностью на изучение биологических объектов. Полученные парамагнитные соединения предназначены для проведения исследований, нацеленных на выявление факторов, определяющих эффективность переноса поляризации на изучаемые молекулы-мишени. Синтезированные нами ТАМ отличаются варьируемой полярностью, в том числе способностью давать водные растворы, а также типом и количеством заместителей, вводимых в положения С-4 ароматических колец. Характеристики введенных заместителей варьируют в широком интервале значений геометрических размеров и величин молекулярной массы.

С использованием приема, основанного на введении изотопной метки  $^{13}\text{C}$ , проведено исследование окислительной деградации ОХ063 до хинон-метида (ХМ),

вызванной действием супероксида. Выявлен канал дальнейшего превращения ХМ, представляющий собою восстановление ХМ тиолами до структурно-модифицированного ТАМ, строение которого формально соответствует замещению исходной карбоксильной группы на ОН-группу. Указанные превращения могут протекать на большую глубину, в том числе количественно, в модельных редокс-системах, имитирующих характерные свойства биологических сред. В экспериментах *in vitro* обнаружена осуществимость этой последовательности окислительно-восстановительных реакций при использовании образцов биологических материалов.

Важной особенностью этих превращений, включая реализацию финального этапа – генерацию нового тритила с гидроксильной группой при ароматическом атоме С(4), является их обратимый характер в сочетании с возможностью их протекания в условиях оксигенации. Последнее обстоятельство означает, что интерпретация результатов эксперимента, основанного на использовании ТАМ в форме трискарбоксилата в исследованиях биологических систем, должна учитывать возможность «возмущения» полученной картины появлением структурно-модифицированного ТАМ.

Полученные результаты содержат указание на то, каким образом можно достичь резкого увеличения устойчивости ТАМ к присутствию окислительных агентов биологической природы. Представлялось разумным предположить, что замена карбоксильных групп на фрагменты алкильного типа обеспечит требуемую стабильность, так как гомолитический (или гетеролитический) разрыв возникающей в результате этой замены связи С(4)-С становится затрудненным.

Для проверки этой гипотезы на основе тритильного остова типа Finland (ТАМ 1) был выполнен синтез ТАМ 3.

Тестирование тритила 3 на устойчивость к окислению супероксидом, проведенное с использованием модельной системы (L-цистеин/буфер, рН 7.40/насыщение раствора кислородом) полностью подтвердило справедливость высказанного выше предположения о возможности получения сверхустойчивых форм ТАМ заменой карбоксильных групп на структурные фрагменты алкильного типа. Показано, что радикал 3 способен «выживать» в течение длительного времени, составляющего десятки часов. Хорошо просматриваются вариант переноса реализованной стратегии синтеза на получение аналогичного ТАМ с остовом ОХ063. Выход на тритилы этого структурного типа представляет особый интерес для практики биомедицинских исследований, опирающихся на использование ЭПР спектроскопии.

Результаты исследования опубликованы в *Chemistry - A European Journal*, 2024, V.30,N 52, September 16, 2024, e2024

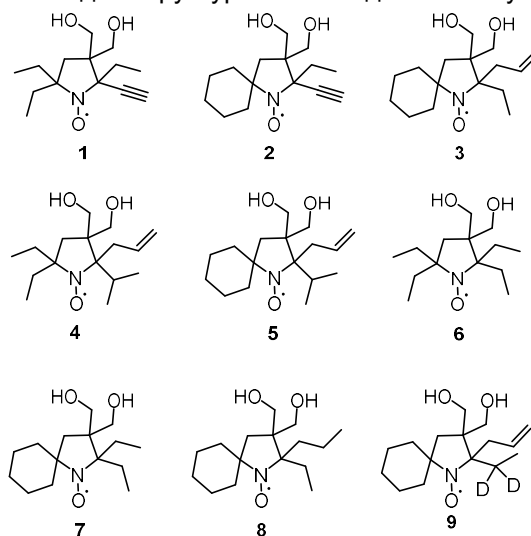
**Грант РФ 24-74-00141 «Развитие методов импульсной дипольной спектроскопии в комбинации с адресным спин-мечением для изучения структуры биополимеров»**

**Руководитель: к.х.н. Асанбаева Наргиз Байузаковна**

**Аннотация:** Исследование структуры и динамики биомолекул, а также отслеживание структурных изменений и взаимодействий в физиологической среде являются актуальными задачами структурной биологии. Разработка методики по измерению расстояний между введенными спиновыми метками в биомолекулах,

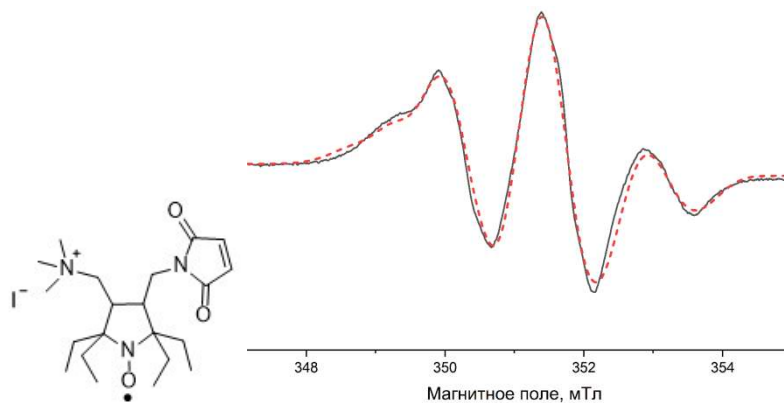
позволяющей преодолеть существующие ограничения, является важным этапом в таких исследованиях. В данном проекте предлагается использовать новые высокостабильные нитроксильные радикалы пирролинового ряда с модифицированными заместителями в нитроксильном остове: (i) заместителями большого размера, затрудняющими подвижность спиновой метки, (ii) склонными к образованию водородных связей с поверхностью биомолекул, (iii) несущими положительный/отрицательный заряд, вследствие чего взаимодействие заряженной группы с поверхностью биомолекул будет существенно ограничивать подвижность спиновой метки. Помимо ограничения подвижности метки планируется существенно увеличить их стабильность. В проекте предполагается использовать новые спиновые метки для 10(12)-мерных ДНК дуплексов, при ковалентном введении меток по 3'- и 5'- положению олигонуклеотидов. Другим объектом исследования будет фермент репарации ДНК – формадинопиридин ДНК-гликозилаза (Fpg). Ковалентное связывание спиновых меток с ферментом будет проводиться по двум группам цистеинов, расположенных на расстоянии 4-5 нм. Впервые будет показана возможность получить жесткую пришивку меток к таким биомолекулам как ДНК дуплекс и белок Fpg за счет нековалентного взаимодействия с этими заместителями и, соответственно, получить узкое распределение расстояний между введенными спиновыми метками.

**Основные результаты:** были охарактеризованы 8 новых 3,3-бис-гидроксиметильных стерически затрудненных нитроксильных радикала ряда пирролидина методом стационарной и импульсной ЭПР спектроскопии. Эти новые нитроксиды показали высокую устойчивость к восстановлению аскорбатом. Также новые нитроксильные радикалы достаточно хорошо растворимы в воде. Все это делает их перспективными каркасами для построения спиновых меток, которые могут быть использованы для структурных исследований внутри живых клеток



**Рисунок 1.** Структурные формулы новых нитроксильных радикалов

Была отработана методика количественного спин-мечения на модельном образце белка-человеческом сывороточном альбумине, двумя нитроксильными метками: MTSL и UMS.



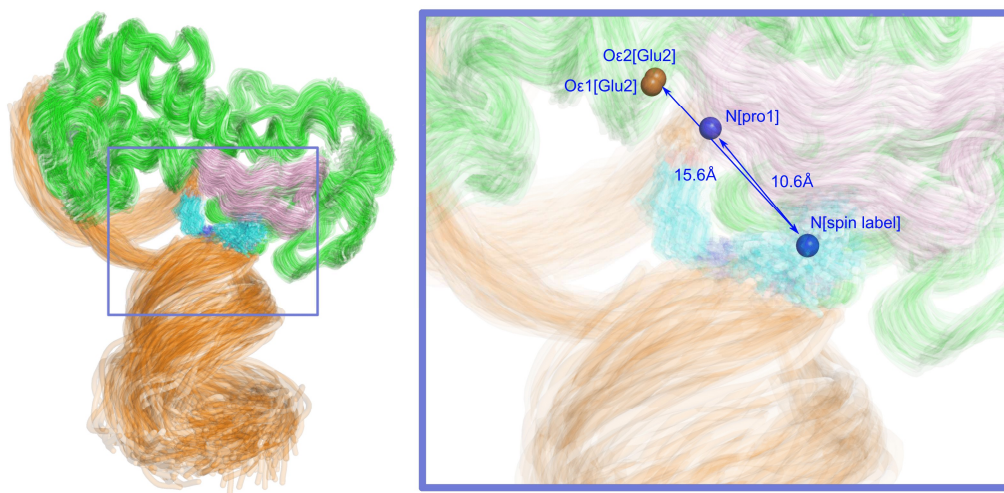
**Рисунок 2.** ЭПР спектр образца спин-меченного белка альбумина и структура спиновой метки UMS

**Грант РФФ 23-24-00463 «Исследование структуры гетеродимерного комплекса сериновой протеазы вируса Денге методами магнитного резонанса»**  
 Руководитель: к.х.н. Шернюков Андрей Владимирович

**Аннотация:** Проект направлен на исследование биополимеров и их комплексов методами магнитного резонанса. Цель проекта – решение актуальных задач в области изучения структуры и динамики сериновой протеазы вируса Денге методами импульсной ЭПР спектроскопии. Несмотря на интенсивные исследования и прогресс в изучение структуры различными методами высокого разрешения до сих пор остаются до конца неясными вопросы о строении протеазы вируса Денге в растворе. Во всех структурных исследованиях используют урезанный гидрофильный домен белка NS2B (кофактор), при этом вырезанные трансмембранных домены, несомненно могут оказывать влияния на структуру и динамику гидрофильного домена NS2B в гетеродимерном протеазном комплексе NS2B-NS3pro. Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) - уникальный метод, обладающий несколькими существенными преимуществами для изучения больших белковых молекул и их комплексов. Метод дипольного ЭПР позволяет измерить большие (по сравнению с ЯМР) расстояния внутри биомолекул (до 8 нм) и, в применении к протеазе Денге, позволит получить информацию об организации гетеродимерного протеазного комплекса.

**Основные результаты:** В 2024 были продолжены работы по подготовке к молекулярному моделированию спин-меченных гетеродимерных комплексов протеазы вируса Денге второго серотипа. С этой целью была проведена параметризация силового молекулярно-механического поля для новой pH-чувствительной спиновой метки. Эта метка может применяться не только в качестве pH-зонда, но и как индикатор, который можно использовать также для измерения изменения электростатических взаимодействий в белках. Полученная параметризация была успешно протестирована в молекулярно динамическом моделировании спин-меченого комплекса белка FPG с ДНК (см. рисунок). Результаты молекулярной динамики позволили предположить локализацию спиновой метки в комплексе относительно активного центра белка и

интерпретировать наблюдаемое поведение метки. Таким образом, новая спиновая метка может успешно использоваться для измерений изменения электростатики в белках и их комплексах. Как известно наряду с гидрофобными взаимодействиями, электростатические взаимодействия играют ключевую роль в структуре и функционировании биологических молекул. Они обеспечивают стабильность белковой глобулы, устойчивость к денатурации и модификации, а также специфичность и аффинность взаимодействия с другими молекулами, обеспечивают возможность ферментативного катализа. Мы планируем также наряду с другими нитроксильными метками, применить её и для изучения изменения электростатических взаимодействий в гетеродимерной протеазе вируса Денге.



Результаты МД-моделирования для комплекса белка FPG и спин-меченной ДНК. В стиле “cartoon” белок FPG раскрашен зеленым цветом, его связывающая поврежденные нуклеотиды петля – розовым, ДНК – оранжевым. Спиновая метка представлена “sticks” и раскрашена по типу атомов (С, циановый; N, синий; О, красный). Слева: Визуализация последних 50 нс МД-траектории в виде 500 совмещенных структур. Справа: Увеличенная выделенная рамкой область, в которой локализована спиновая метка. Показана позиция и расстояния между интересующими атомами в усредненной структуре.

# Лаборатория электрохимически активных соединений и материалов

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

## Государственное задание

**Пункт 1.** Создание на основе новых электрохимически активных классов органических соединений редокс-активных материалов, в том числе органических полимеров, для применения в устройствах резистивной памяти.

### Формулировка задачи.

В настоящее время одной из важнейших задач микроэлектроники является разработка универсальной памяти, сочетающей в себе высокую производительность и неограниченное количество циклов переключения оперативной памяти и энергонезависимой флэш-памяти. Одним из наиболее перспективных кандидатов на такую память является мемристор [1, 2], который считается четвертым фундаментальным пассивным элементом схемы для хранения информации в виде сопротивления [3, 4]. Наряду с рядом неорганических материалов, используемых для активных сред мемристорам [4], органические полимеры также считаются перспективными материалами для разработки мемристорных сред благодаря их хорошей пленкообразующей способности, совместимости с металлическими и полупроводниковыми платформами, структурной гибкости, простоте изготовления трехмерных запоминающих структур и достаточной термостойкости [5-7]. Кроме того, ключевые электрические свойства органических полимеров, в частности ширину запрещенной зоны ( $E_g$ ), можно легко варьировать, изменяя структуру полимерной цепи или химические структуры подвесных (боковых) групп, связанных с цепью [5, 6].

Недавно нами были синтезированы новые термостойкие полиимиды (ПИ) с пendantsными (боковыми) группами на основе 2-замещенных 9H-тиоксантен-9-она и соответствующего S-диоксида [8], показавшие достаточно низкие потенциалы электрохимического восстановления и окисления, электрохромную активность [9], которая в области восстановительных потенциалов связана с образованием анион-радикалов пendantsных групп [10], и хорошую совместимость с ITO – и ++p-Si платформами с образованием достаточно однородного слоя полимера толщиной ~40 нм [11]. Введение тиоксантеновых пendantsных групп позволило добиться вариации  $E_g$  в пределах 0.27 эВ и некоторого увеличения ширины запрещенной зоны по сравнению с родственным полиимидом, содержащим сопряженную с основной цепью антрахиноновую пendantsную группу [12]. Модельные запоминающие устройства, полученные на основе этих ПИ, продемонстрировали энергонезависимое WORM (write-once-read-many-times) поведение [13].

Целями этапа 2024 г были:

1) Синтез нового амбиполярного сополимера метилметакрилата и 2-метакрилата, содержащий электроноакцепторную пendantsную группу на основе 1H-тиоксантен-9-он S,S-диоксида и исследование его электрохимических свойств, а также термической устойчивости.

2) Изготовление модельного запоминающего устройства МДМ типа ITO/PMMA-3/Al на основе нового органического диэлектрика PMMA-3. И изучение его вольтамперных характеристик.

3) Изучение магнитных свойств нового стабильного 4,7-дифтор-1,3,2-бензодитиазолильного радикала, рассматриваемого в качестве перспективного магнитно-бистабильного материала, не содержащего атомов металлов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Strukov DB, Snider GS, Stewart DR, Williams RS (2008) The Missing Memristor Found. *Nature* 453: 80–83. <https://doi.org/10.1038/nature06932>
- [2] Zidan MA, Strachan JP, Lu WD (2018) The future of electronics based on memristive systems. *Nat Electron* 1:22–29. <https://doi.org/10.1038/s41928-017-0006-8>
- [3] Chua L (1971) Memristor – The Missing Circuit Element. *IEEE Trans. Circuits Theor* 18:507–519. <https://doi.org/10.1109/TCT.1971.1083337>
- [4] Pi S, Li C, Jiang H, Xia W, Xin H, Yang JJ, Xia, Q (2019) Memristor crossbar arrays with 6-nm half-pitch and 2-nm critical dimension. *Nat Nanotechnol* 14:35–39. <https://doi.org/10.1038/s41565-018-0302-0>
- [5] Ling QD, Liaw DJ, Zhu C, Chan DSH, Kang ET.; Neoh KG (2008) Polymer electronic memories: Materials, devices and mechanisms. *Prog Polym Sci* 33:917-978. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2008.08.001>
- [6] Lin WP, Liu SJ, Gong T, Zhao Q, Huang W (2014) Polymer-Based Resistive Memory Materials and Devices. *Adv Mater* 26:570-606. <https://doi.org/10.1002/adma.201302637>
- [7] Van Breemen JJM, Van der Steen JL, Van Heck G, Wang R, Khikhlovskiy V, Kemerink M, Gelinck GH (2014) Crossbar arrays of nonvolatile, rewritable polymer ferroelectric diode memories on plastic substrates. *Appl Phys Express* 7(3): 031602. <https://doi.org/10.7567/APEX.7.031602>
- [8] I.K. Shundrina, D.S. Odintsov, I.A. Os'kina, I.G. Irtegova, L.A. Shundrin. Synthesis, electrochemical reduction and radical anions of 2-[[bis(4-amino(nitro)phenyl)]aminomethyl]-9H-thioxanthene-9-one derivatives // *European Journal of Organic Chemistry*. 2018. No 26. P. 3471-3480.
- [9] D. S. Odintsov, I. K. Shundrina, I. A. Os'kina, I. V. Oleynik, J. Beckmann, L. A. Shundrin. Ambipolar polyimides with pendant groups based on 9H-thioxanthene-9-one derivatives: synthesis, thermostability, electrochemical and electrochromic properties // *Polym. Chem*. 2020. Vol. 11.P. 2243-2251.
- [10] 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. Vol. 23. P. 26940-26947.
- [11] Кручинин В.Н., Одинцов Д.С., Шундрин Л.А., Шундрин И.К., Рыхлицкий С.В., Спесивцев Е.В., Гриценко В.А. Оптические и электрохромные свойства тонких пленок амбиполярных полиимидов с пendantsными группами на основе производных тиоксантена // *Оптика и спектроскопия*. 2021. Вып.11. С. 1393.
- [12] Y.-C. Hu, C.-J. Chen, H.-J. Yen, K.-Y. Lin, J.-M. Yeh, W.-C. Chenac and G.-S. Liou. Novel triphenylamine-containing ambipolar polyimides with pendant anthraquinone moiety for polymeric memory device, electrochromic and gas separation applications // *J. Mater. Chem*. 2012. Vol. 22. P. 20394-20402.
- [13]. Д. С. Одинцов. Электрохимически активные мономеры и полимеры с пendantsными группами на основе соединений 9H-тиоксантен-9-онового ряда. Дисс. к.х.н., Новосибирск, 2022. С. 175 с.
- [14] D.S. Odintsov, A.A. Gismatulin, I.K. Shundrina, A.D. Buktoyarova, I.A. Os'kina, J. Beckmann, I.A. Azarov, E.V. Dementeva, L.A. Shundrin, V.A. Gritsenko. Methyl

### Краткие результаты и выводы

1. Новый сополимер метилметакрилата и 2-метакрилата с электроноакцепторной пendantsкой группой на основе 1Н-тиоксантен-9-он S,S-диоксида (Схема 1.1) обладает молекулярно-массовыми характеристиками достаточными для образования тонких пленок на ITO подложках, электрохимической восстановительной активностью с образованием долгоживущих одноэлектронно-восстановленных форм пendantsких групп и хорошей термической устойчивостью.

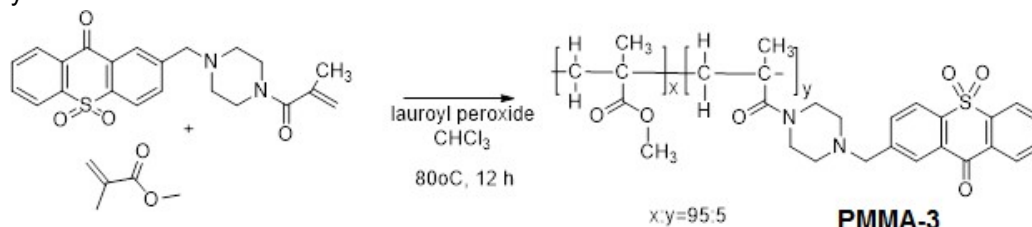


Схема 1.1. Синтез сополимера PMMA-3.

2. Модельное запоминающее устройства МДМ типа, ITO/PMMA-3/Al, на основе нового метиметакрилатного сополимера с пendantsкой группой тиоксантенонового ряда продемонстрировало мемристорный эффект запоминания с низким напряжением переключений и окном памяти в пределах одного порядка.

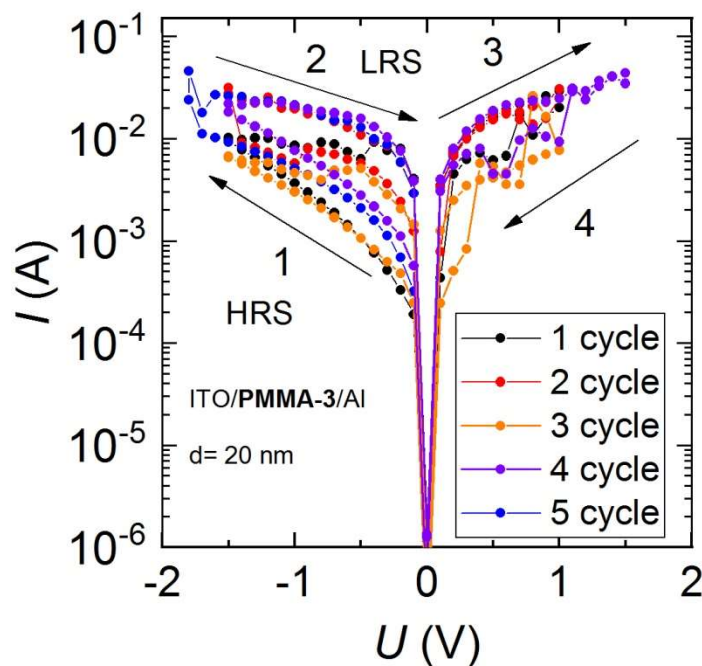


Рисунок 1.1. Вольтамперные характеристики модельного резистивного запоминающего устройства ITO/PMMA-3/Al.

3. ЭПР исследования нового стабильного 4,7-дифтор-1,3,2-бензодитиазолильного радикала (Радикал 5, Рис.1.2) , рассматриваемого в качестве перспективного магнитно-бистабильного материала, не содержащего атомов металлов, показало наличие фазового перехода при температуре 317 К с характерной гистерезисной петлей в диапазоне 310-325К. Установлено, что до фазового перехода радикал в твердой фазе существует в виде равновесия димерной диамагнитной формы и парамагнитной мономерной формы с энтальпией  $\Delta H = 28,6$  кДж моль<sup>-1</sup> (Рис. 1.3).

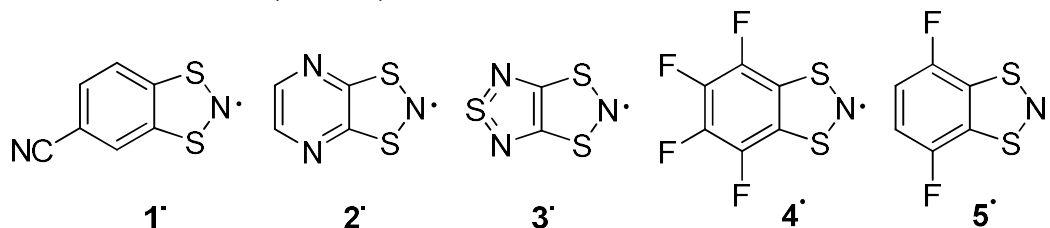


Рисунок 1.2. Структурные формулы некоторых радикалов Вольмерсхойзера.

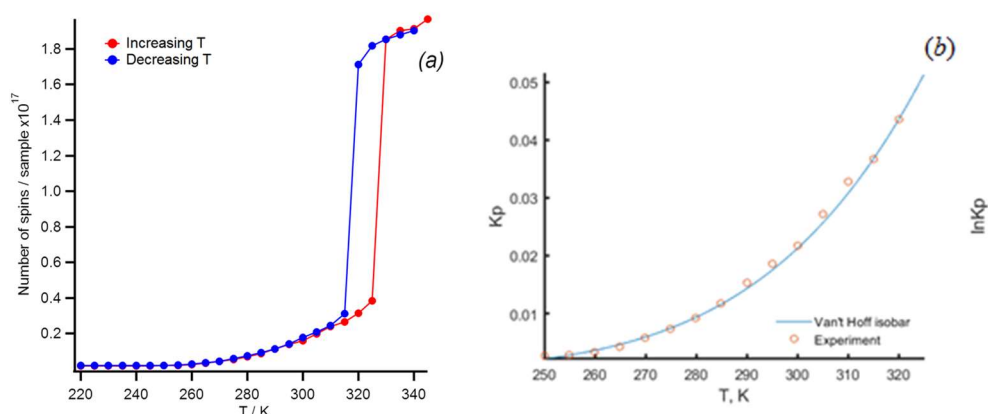


Рисунок 1.3. Равновесие форм и фазовый переход с гистерезисной петлей для радикала 5• в твердой фазе (а); изобара вант-Гоффа, обусловленная равновесием 5•2 5• (b).

**Пункт 2.** Дизайн новых катализаторов полимеризации этилена для создания высокопроизводительных патенточистых каталитических систем получения полиэтилена высокой плотности, сверхвысокомолекулярного полиэтилена и высокоразветвленного полиэтилена, максимум эффективности которых совместим с режимом работы имеющихся в РФ установок, а также разработка рекомендаций практического использования новых каталитических систем.

#### Формулировка задачи

Полиэтилен и полипропилен производятся в РФ на закупленных у иностранных фирм заводах. Все российские производства полиолефинов используют импортные катализаторы. В этой связи актуальной является задача обеспечения технологического суверенитета на основе разработки отечественных катализаторов последнего поколения, использование которых способно повысить возможности старых производств и ослабить зависимость от западных технологий.

Наиболее перспективными являются каталитические системы на основе пост-металлоценовых комплексов титана, железа, никеля и кобальта благодаря

простоте синтеза таких комплексов, меньшей чувствительности к кислороду, влаге и полярным примесям в мономере и растворителе. Преимуществом таких каталитических систем является практически неограниченная возможность получения любого сочетания характеристик полимера варьированием строения комплекса и внешних условий. Совершенствование каталитических систем полимеризации этилена направлено на поиск и выявление высокоактивных, термостабильных и способных поддерживать постоянный уровень активности кандидатов, пригодных для промышленного применения.

Особое значение имеет разработка новых самоиммобилизирующихся салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана, позволяющих получать СВМПЭ с малым количеством молекулярных зацеплений макромолекул, поскольку реакторные порошки такого СВМПЭ могут перерабатываться в высокопрочное высокомодульное волокно простым, безопасным, высокопроизводительным методом холодного формования.

На основании учета полученных ранее результатов, определены базовые задачи этапа 2024 года:

1. Синтез новых гибридных самоиммобилизирующихся салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана, содержащих 3-аллилокси-2,4,5,6-тетрафторфенилиминогруппу.

2. Проверка наличия и оценка величины каталитической активности каталитических систем полимеризации этилена на основе гибридных самоиммобилизирующихся салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана, содержащих 3-аллилокси-2,4,5,6-тетрафторфенилиминогруппу.

#### **Краткие результаты и выводы**

1. Осуществлен синтез новых гибридных самоиммобилизирующихся салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана, содержащих 3-аллилокси-2,4,5,6-тетрафторфенилиминогруппу (Схема 2.1)

2. Обнаружена высокая каталитическая активность каталитических систем полимеризации этилена на основе гибридных самоиммобилизирующихся салицилальдарилиминных комплексов дихлорида титана, содержащих 3-аллилокси-2,4,5,6-тетрафторфенилиминогруппу, образующих неспутанный СВМПЭ. Получающиеся в процессе полимеризации реакторные порошки СВМПЭ пригодны для производства высокомодульных высокопрочных нитей и волокна способом твердотельной деформационной обработки реакторных порошков.

3. Представляется перспективным дальнейшее совершенствование рассматриваемых катализаторов при расширении набора заместителей R<sup>1</sup>. (Схема 2.1)

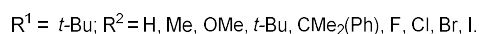
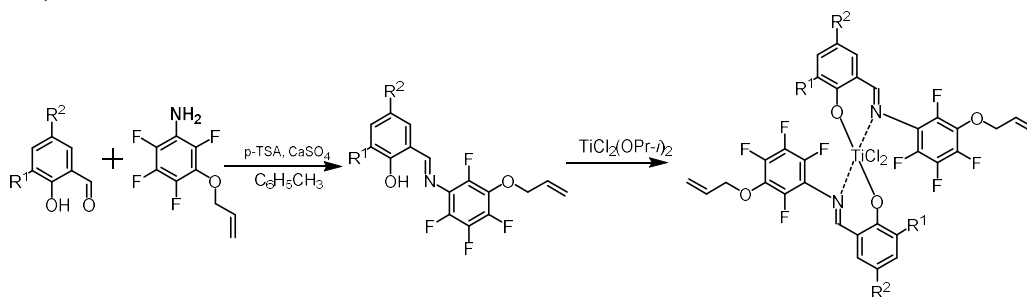


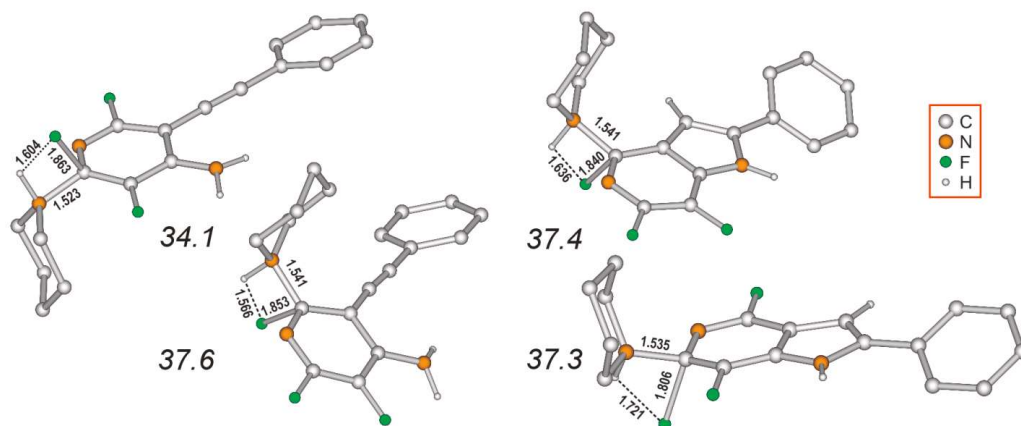
Схема 2.1.

## 1.2 «Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиагов, полимеров и биополимеров» (FWUE-2022-0012)

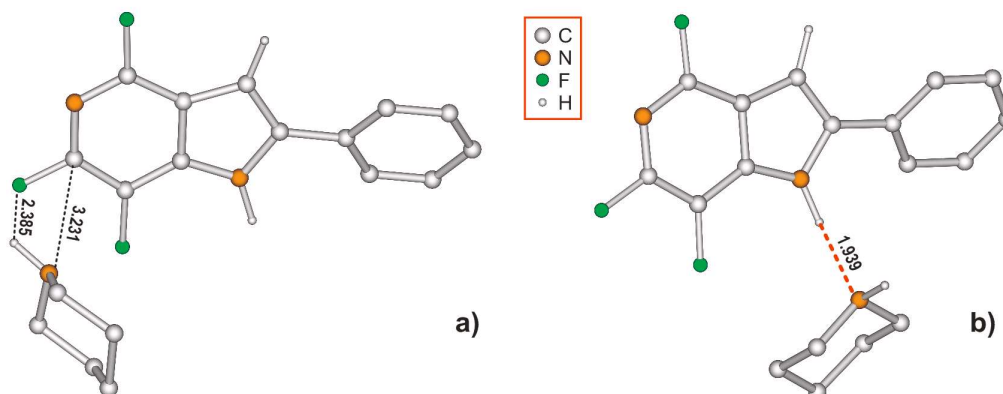
**Пункт 5.** Интерпретация экспериментальных данных и прогнозирование спектральных свойств и/или реакционной способности новых, экспериментально не исследованных частиц.

### Результаты

5.1. Методами квантовой химии (CAM-B3LYP/6-31G(d)) рассчитаны потенциальные кривые для возможных каналов нуклеофильного замещения атомов фтора при взаимодействии соединений **1** и **2** с пиперидином. Предполагалось, что механизм изучаемых реакций включает промежуточное образование комплексов Мейзенгеймера или их нестабильных аналогов в случае concerted протекания реакции [1]. Во всех случаях найденные сигма-комплексы отвечают седловым точкам первого порядка на поверхностях потенциальной энергии (ППЭ) соединений **1** и **2** и являются переходными состояниями (TS) нуклеофильного замещения. Комплексы, отвечающие атаке нуклеофила по положениям 2, 6 субстрата **1** и положениям 4, 6 субстрата **2**, изображены на рис. 1. Структуры, соответствующие предреакционному (min1) и постреакционному (min2) комплексу, локализованы посредством спуска от TS вдоль положительного и отрицательного направления внутренней координаты реакции (IRC). Предреакционные комплексы являются слабосвязанными ассоциатами молекулы субстрата и молекулы пиперидина. В качестве примера на рис 2а показан комплекс min1(2/6), здесь и далее в скобках после наименования структуры приведены номер соединения и атакуемое положение. Постреакционные комплексы – это связанные водородной связью продукт нуклеофильного замещения и молекула HF. Значения активационных энергий ( $E_a$ ) рассчитаны как разница полных энергий структур TS, изображённых на рисунке, и соответствующих им структур min1. Величины  $E_a$  приведены на рис. 1 курсивом.



**Рис. 1.** Структуры TS(1/2), TS(1/6), TS(2/4), TS(2/6), отвечающие переходным состояниям нуклеофильного замещения атомов фтора при взаимодействии **1** и **2** с пиперидином. В фенильном фрагменте субстратов и пиперидине атомы водорода связей C–H не показаны. Межатомные расстояния в Å. Курсивом даны значения  $E_a$ .



**Рис. 2.** а) Предреакционный комплекс  $\text{min1}(2,6)$ , образующийся при атаке пиперидином шестого положения **2**; б) ассоциат с водородной связью  $\text{N-H}\cdots\text{N}$  ( $\text{min3}$ ), образованный молекулами пиперидина и **2**. В фенильном фрагменте молекулы **2** и молекуле пиперидина атомы водорода связей  $\text{C-H}$  не показаны.

Различие величин  $E_a$  позволяет объяснить наблюдаемое соотношение продуктов нуклеофильного замещения атомов фтора в соединении **1**: образованию продукта с бóльшим выходом соответствует более низкий энергетический барьер. В случае соединения **2** значения  $E_a$  для положений 4 и 6, по сути, одинаковы, однако экспериментально зафиксирован только один продукт реакции. Мы полагаем, что это связано с неустойчивостью предреакционного комплекса  $\text{min1}(2/6)$  по отношению к переходу в структуру с водородной связью  $\text{N-H}\cdots\text{N}$  ( $\text{min3}$ , рис. 2б). Эта структура на  $\sim 9$  ккал/моль стабильнее структуры  $\text{min1}(2/6)$ , при этом активационный барьер перехода составляет всего 0.8 ккал/моль.

Третье положение соединения **1** и седьмое положение **2** дезактивированы соседством с аминогруппой или фрагментом  $\text{N-H}$  пиррольного кольца. Приближение молекулы пиперидина к молекуле субстрата в окрестности этих реакционных центров приводит не к искомым предреакционным комплексам ( $\text{min1}$ ), а к формированию комплексов с сильной водородной связью  $\text{N-H}\cdots\text{N}$  (например,  $\text{min3}$  (рис. 2б) в случае атаки пиперидином седьмого положения **2**).

5.2. Показано, что состав равновесной смеси конформеров полифторированного тетраоксакаликс[4]арена с нитрогруппами, расположенными во внутреннем кольце макроцикла в значительной степени зависит от полярности растворителя. Квантово-химические расчеты тетраоксакаликсаренов показывают зависимость относительной энергии конформеров с 1,3-чередующимися и крестообразными структурами от полярности растворителя. А также расчеты, проведенные с учетом сольватации и для газовой фазы, позволили оценить барьер для превращения макроцикла (Рис.3).

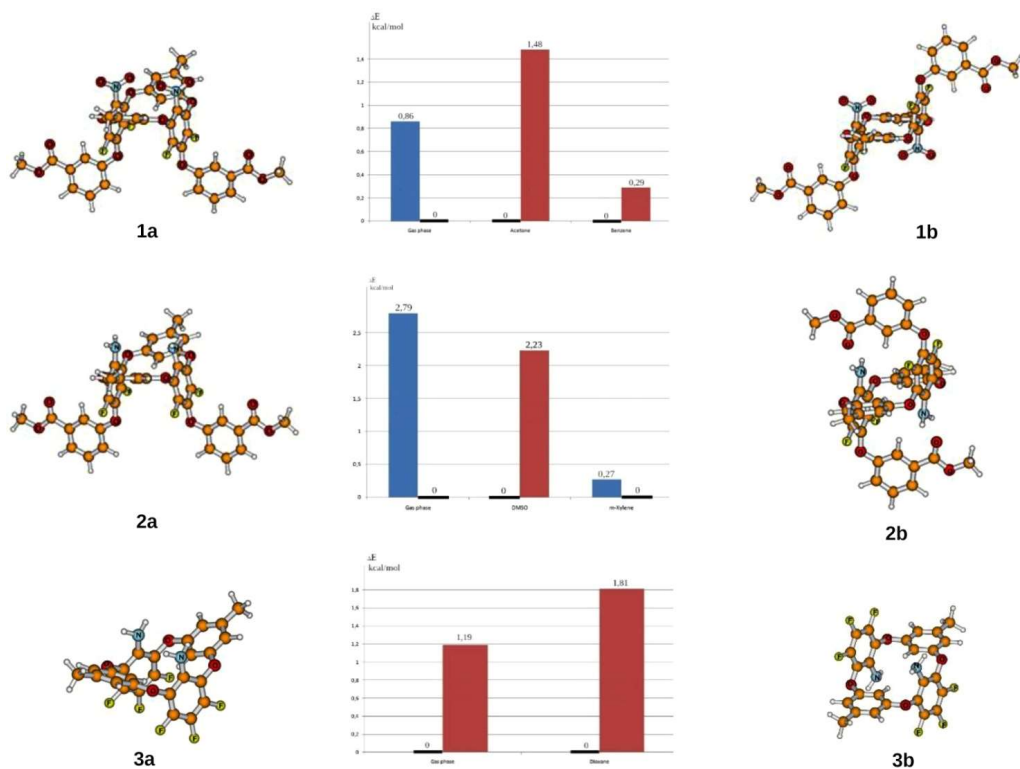


Рис. 3. Оптимизированные структуры конформеров **1a,b**, **2a,b** и **3a,b** и соответствующие относительные энергии ( $\Delta E$ , ккал/моль) в газовой фазе и в растворителях.

5.3. Показана возможность диссоциативного захвата электронов полифторированными о-фенилендиаминами в среде полифосфорной кислоты, гидродефторирование фторированных о-фенилендиаминов происходит через их анионные радикалы. Это предположение было подтверждено экспериментально образованием 2-аминофеназина из 1,2-фенилендиамина при использовании нитробензола в качестве акцептора электронов. В результате реакции в среде полифторированной кислоты были обнаружены диаминофеназины с меньшим количеством атомов F, чем в исходных фторированных субстратах.

5.4. Расчеты относительных энергий переходных состояний правильно предсказывают соотношение продуктов реакции 1-алкилсульфанил-4-X-2,3,5,6-тетрафторбензолов (X = CF<sub>3</sub>, H; алкил = Me, Bn, CHF<sub>2</sub>) с нитрометаном в присутствии DBU, в которых замещают 2- или 3-позиционные атомы фтора на нитрометильную группу, образуя соответствующие (нитрометил)трифторарены (Рис.4).

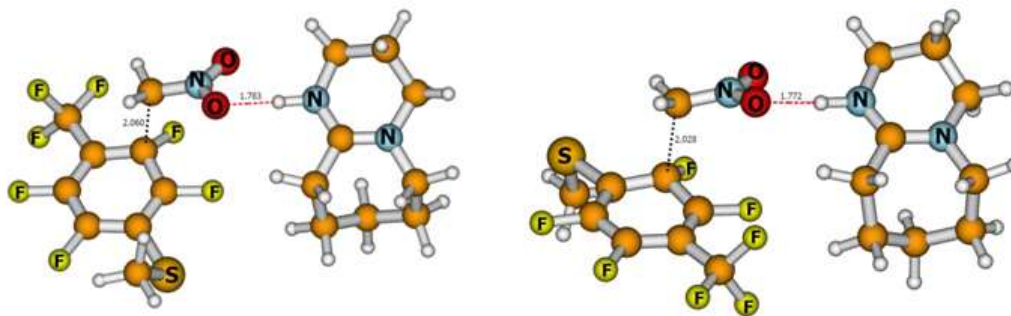


Рис. 4. Рассчитанные переходные состояния для реакции, приведенной на схеме 5.1.

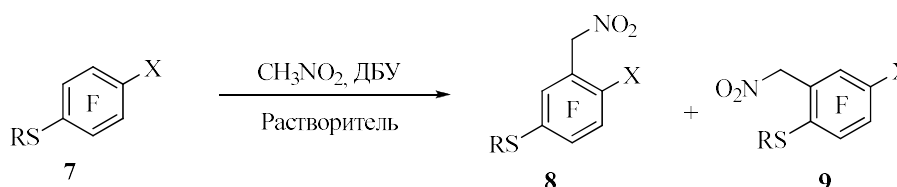


Схема 5.1.

### **Грант РФФ 22-13-00108**

«Разработка и исследование мемристоров на основе органических полимеров с халькоген-содержащими гетероциклическими цепными блоками и пendantsными группами для флэш-памяти нового поколения и применения в нейроморфных системах»

Руководитель д.х.н. Шундрин Л.А.

Синтезирован и наработан в достаточных количествах 1-(4-(бензо[с][1,2,5]селенадиазол-4-лиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он, представляющей собой мономер для последующего синтеза сополимера с метилметакрилатом. Мономер характеризуется достаточно низким потенциалом электрохимического восстановления (ЭХВ) ( $E_{1/2} = -1.38$  В отн. н.к.э) и обратимостью одноэлектронного переноса на первой стадии ЭХВ, что указывает на возможность образования долгоживущих электронных ловушек в слое соответствующего полимера при транспорте заряда.

Синтезирован мономер для радикальной полимеризации, содержащий тиоксантенонсульфоновую электро-активную группу.

Синтезирован в достаточных количествах 1,4-дигидрокситиоксантенон S,S-диоксид, представляющий собой новый прекурсор для синтеза арилэфирного класса полимеров. В отличие от 1,4-дигидрокситиоксантенона, ранее применявшегося в качестве цепного блока для синтеза электроактивных полиарилэфиров, новый прекурсор, обладает более низкими потенциалами электрохимического восстановления и более высоким сродством к электрону и электрохимически не окисляется в пределах изученного электрохимического окна. Это позволяет предположить более широкую запрещенную зону в арилэфирных полимерах на его основе. Таким образом, на наш взгляд, разработанный новый прекурсор на основе тиоксантенонсульфонового остова может быть применен в

качестве цепного блока при синтезе новых арилэфирных полимеров – перспективного класса органических диэлектриков для мемристорных технологий.

Установлено, что активность акрилоильных мономеров с пendantsкими электроактивными группами при радикальной полимеризации выше по сравнению с их метакрилоильными аналогами. При сополимеризации акрилоильных мономеров с метилметакрилатом получены сополимеры более однородного состава с хорошими молекулярно-массовыми характеристиками и лучшей растворимостью в растворителях, что важно при получении тонких пленок и соответствующие сополимеры с метилметакрилатом (PMMA-5, PMMA-6). Структура PMMA-5 не содержит метильной группы в звене мономера с пendantsкой тиоксантенонсульфоксидной группой, а молекулярно-массовые характеристики полимера оказались лучше, чем у PMMA-4. Сополимер PMMA-6, синтезированный на основе 1-(4-(бензо[с][1,2,5]селенадиазол-4-лиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она, содержит бензотиадиазольную пendantsкую группу.

В 2024 г. особое внимание уделялось совершенствованию технологии нанесения тонких полимерных пленок на поверхности кремниевых и ИТО подложек с контролем морфологии пленок методом атомно-силовой микроскопии.

Опробованы следующие виды методов нанесения пленок полимеров на кремневые и ИТО –подложки:

- метод статического нанесения;
- метод статического нанесения в насыщенных парах растворителя;
- метод динамического нанесения;
- метод динамического нанесения в насыщенных парах растворителя.

Контроль морфологии/толщины пленки осуществлялся методом оптической и атомно-силовой микроскопии (AFM). Установлено, что мемристорские свойства МДМ/МДП структур весьма сильно зависят от наличия макроскопических дефектов поверхности пленки. Так, устройство  $p^{++}Si/EP-15/Al$  с дефектами морфологии пленки не показало мемристорских эффектов (нанесение пленки методом динамического центрифугирования раствора полимера EP-15 в диметилацетамиде), в то время как устройство такого же типа с нанесением пленки в парах гексафторизопропанола методом статического центрифугирования показало хорошие эффекты переключения с окном памяти в 4 порядка.

Изучены вольтамперные характеристики ряда МДМ/МДП структур на основе акрилоильных полимеров (Рис.2.1):

Устройство  $p^{++}Si/PMMA-4/Al$  ( $d=50$  nm) показало неустойчивые мемристорские переключения;

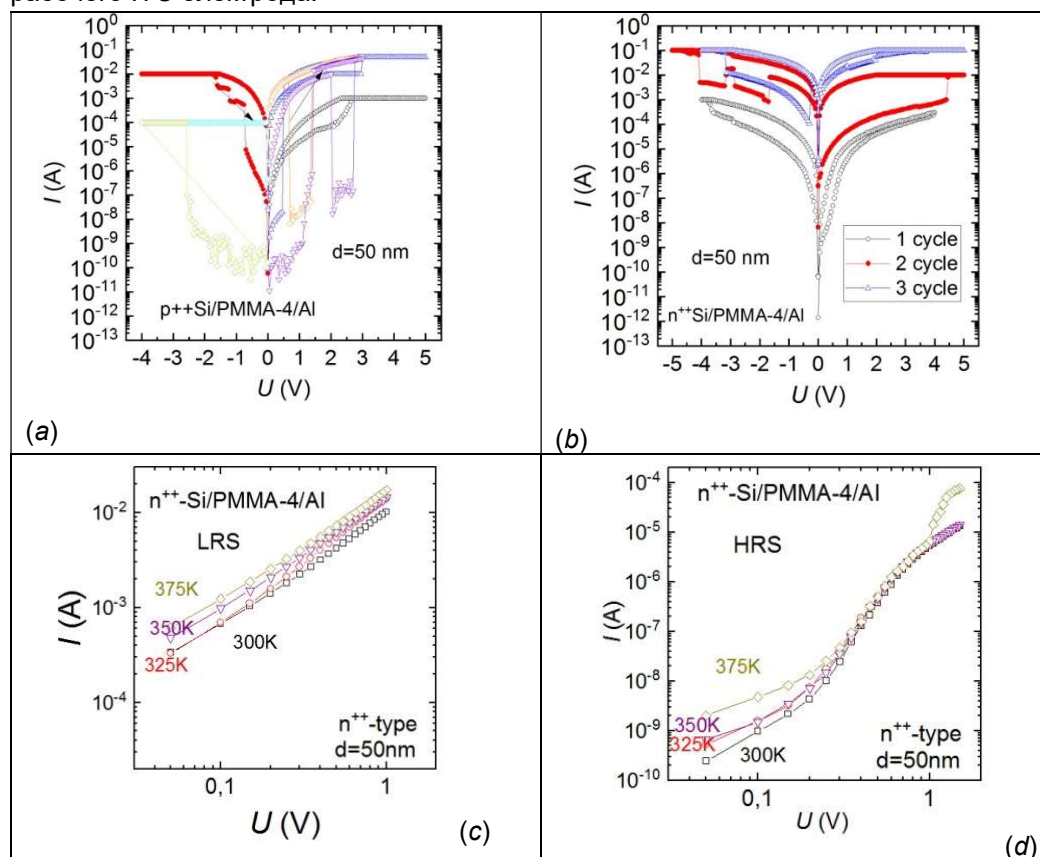
Устройство  $n^{++}Si/PMMA-4/Al$  ( $d=50$  nm), показало более устойчивые мемристорские переключения с окном памяти в 2-3 порядка. Температурные характеристики низкорезистивного (LRS) и высокорезистивного (HRS) состояний устройства продемонстрировали меньшую устойчивость LRS по отношению к HRS;

Устройства  $n^{++}Si/PMMA-5/Al$  и ИТО/PMMA-5/Al продемонстрировали мемристорские переключения с достаточно низкими напряжениями переключений. Окно памяти первого устройства составляет до 5 порядков, второго - до 2-х порядков. Таким образом, введение более электроноакцепторной пendantsкой группы в сополимер с метилметакрилатом (PMMA-5 по сравнению с PMMA-4) приводит к увеличению окна памяти соответствующих мемристоров. (Рис.2.2)

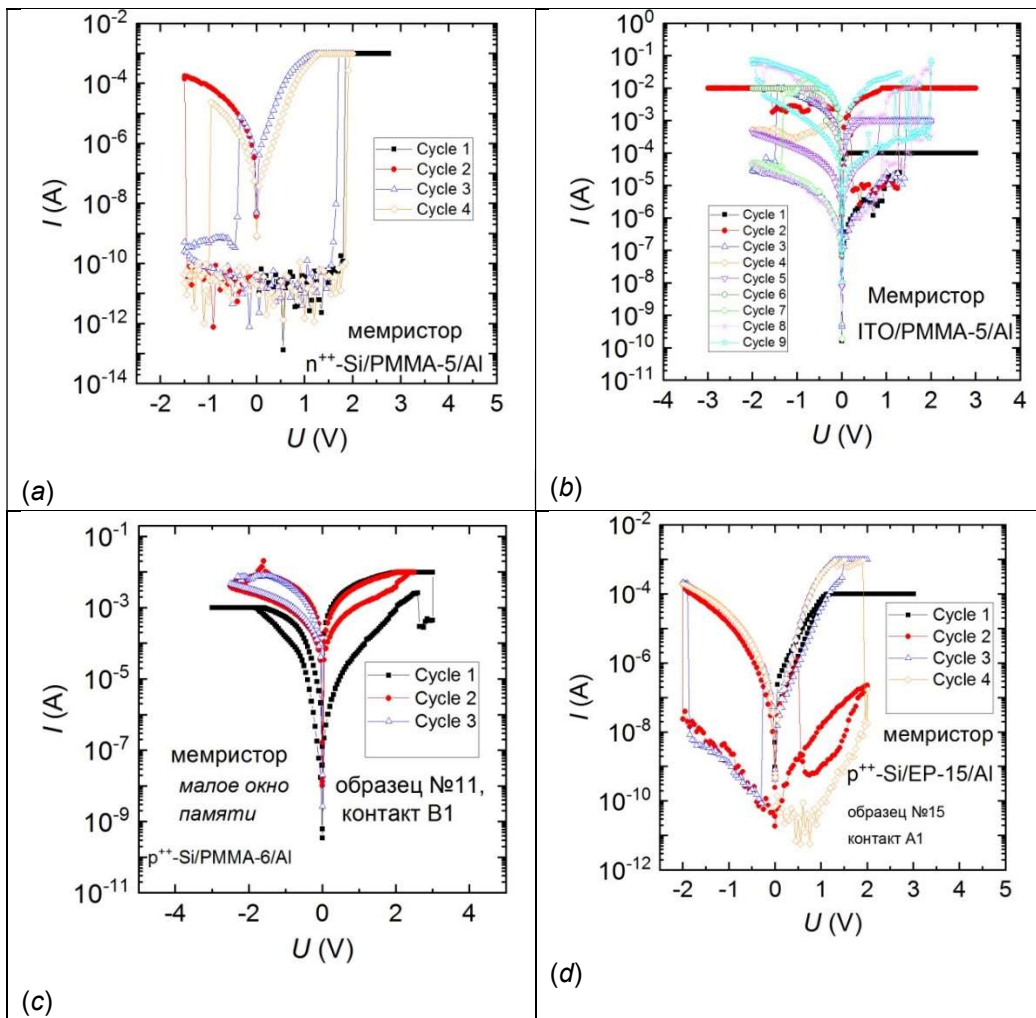
Устройство на основе сополимера PMMA-6, p++Si/PMMA-6/Al, показало мемристорные переключения с небольшим окном памяти, в пределах одного порядка (Рис.2.2)

На основании полученных в ходе выполнения проекта результатов по исследованию транспорта заряда сделан вывод о том, что транспорт заряда у всех изученных в настоящем проекте полимерах наиболее адекватно описывается прыжковой моделью фонон-облегченного туннелирования Насырова-Гриценко. Эта модель была независимо подтверждена спектроскопическим методом, позволяющим определять оптическую энергию ловушек электронов для некоторых, подходящих для спектроскопических исследований, полимеров.

В НИОХ СО РАН за счет средств настоящего проекта создана и запущена в работу спектроскопическая установка для изучения спектроскопических/электрохромных процессов в инертной атмосфере. Установка включает в себя перчаточный ящик со шлюзовой системой, спектрофотометр "Avantes" с оптико-волоконной линией, проведенной внутрь ящика, потенциостат "Corrtest" и две самостоятельно разработанные спектроскопические ячейки для проведения спектроскопических и электрохромных измерений полимерных пленок, нанесенных на поверхность рабочего ИТО электрода.



**Рисунок 2.1** Вольтамперные характеристики устройств p++Si/PMMA-4/Al (a), n++Si/PMMA-4/Al (b) и температурные характеристики устройства n++Si/PMMA-4/Al в низкорезистивном (c) и высокорезистивном (d) состояниях.



**Рисунок 2.2.** Вольтамперные характеристики МДП/МДМ устройств резистивной памяти на основе полимеров PMMA-5 (a, b), PMMA-6 (c) и EP-15 (d). (при измерениях вводилось ограничение по току во избежание пробоя мемристора)

# 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 (руководитель группы: к.х.н. Карпова Е.В.)*

## **1. Изучение археологических находок.**

*Исследование включений археологического артефакта.*

Были проанализированы включения из деревянной ножевидной пластины (возраст не установлен) с острова Столбовой, Ляховские острова, Новосибирского архипелага, республика Саха (Якутия).

Из пластины с помощью микроманипулятора под оптическим микроскопом были извлечены вкрапления невидимые невооруженным глазом. Включения анализировались методом пиролитической газовой хроматографии. Основные компоненты образца – нитрилы жирных кислот. Самые интенсивные пики в хроматограмме принадлежат 9-октадеценнитрилу (31.51 мин), гексадеканнитрилу (29.69 мин) и гексадеценнитрилу (29.48 мин).

Известно, что нитрилы появляются в пирограммах образцов, содержащих либо желток, либо цельное яйцо. Обычно они идентифицируются на предметах, изготовленных с помощью яичного клея на основе цельного яйца. Вероятно, находка была покрыта эмульсией на основе желтка или яйца (по типу темперы).

*Исследование археологического текстиля из курганов Горного Алтая.*

Проведен анализ археологического текстиля из памятников «гунно-сарматского» времени Горного Алтая. Исследовались фрагменты текстиля из курганов могильников Шибе II, Бошту I, Боочи, Улита, Зоргол I.

Чаще других в образцах встречаются кубовые красители индигодин и индирубин. Ализарин, пурпурин, ксантопурпурин, 1,3-дигидрокси-2-ацетоксиантрахинон, мунжистин, нордамнакантиль (красные красители) из корней растений семейства Мареновых. Обнаружен жёлтый краситель берберин.

*Исследование археологического текстиля из раскопа г. Калининграда.*

В 2020 г. в Московском районе города Калининграда на территории по адресу ул. Гюго, 2 Самбийской археологической экспедицией ИА РАН были проведены спасательные археологические работы. Во время раскопок были обнаружены фрагменты текстильных изделий. Все нити шерстяные, грубые, коричневого цвета от пребывания в земле.

Чаще других в нитях встречается кубовый краситель индигодин. В нескольких образцах идентифицированы ализарин, пурпурин, ксантопурпурин, 1,3-дигидрокси-2-ацетоксиантрахинон – красные красители из корней растений семейства Мареновых. Также идентифицированы желтые красители – лютеолин (основным источником считается *Резеда жёлтенькая*

(*Reseda luteola* L.), рамнетин, кверцетин, мирицетин – красители, характерные для Горца птичьего (Спорыш птичий), *Polygonum aviculare* L. Во всех образцах в следовых количествах идентифицируется лютеолино-подобное вещество жёлтого цвета. Не ясно, является ли это вещество красителем или примесным веществом из раскопа.

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

Для подразделений НИОХ СО РАН и сторонних организаций было зарегистрировано 3300 ИК-спектров, 692 спектра поглощения в УФ- и видимой областях, 234 спектров флуоресценции, для 232 образцов определён угол вращения плоскости поляризации света. Получено 1586 микрофотографий, для 308 образцов определён элементный состав.

### **Группа масс-спектрометрии (руководитель группы: к.х.н. Нефёдов А.А.)**

**Государственное задание: работы по базовому 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)».**

Также на 2024 год Группа имела задачи по экологическим исследованиям, а именно по проведению анализов на содержание стойких органических загрязнителей (СОЗ), в том числе согласно списка мониторинга Стокгольмской конвенции по СОЗ и веществ-кандидатов в этот список, полиароматических углеводородов (ПАУ), ряда других загрязняющих окружающую среду соединений, исследованию содержаний микропластиков в природных образцах.

Поскольку тематика исследований, в силу специфики работы Группы, весьма разносторонняя, будут приведены данные по наиболее крупным работам, результаты которых были опубликованы в 2024 году.

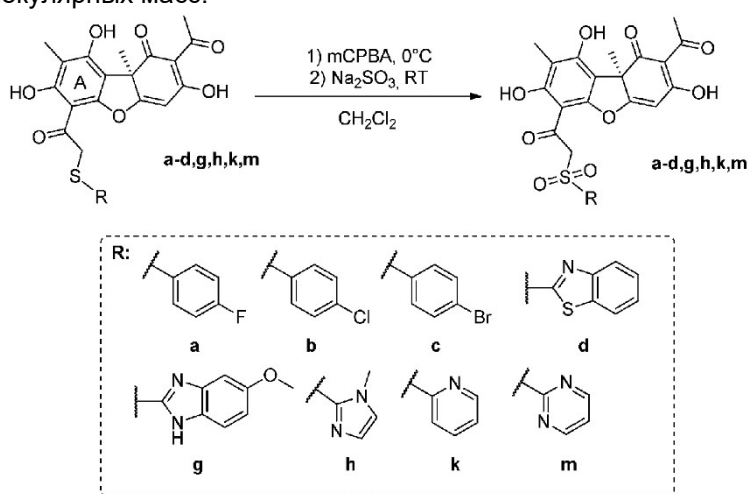
#### **1.**

Методом газовой хромато-масс-спектрометрии изучен качественный состав липофильных вторичных метаболитов лекарственного растения левзеи сафроловидной (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin). В качестве сырья использованы корни и корневища растения. В качестве экстрагентов - гексан и метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ). Применены две схемы экстракции (исчерпывающая и последовательная), что позволило получить более подробную информацию о составе компонентов исследуемого сырья. Для анализа полученные липофильные экстракты разделяли на кислые и нейтральные компоненты путем обработки растворами NaOH и KOH. Кислые компоненты переводили в метиловые эфиры действием диазометана. Нейтральные компоненты неомыляемого остатка анализировали без дериватизации. В результате хроматографического разделения на колонке с силикагелем компонентов неомыляемого остатка получены фракции, обогащенные углеводородами, кетонами, стеролами, алифатическими и тритерпеновыми спиртами. Идентифицирован ряд малополярных соединений, не обнаруженных ранее в данном виде сырья. Сравнивая полученные масс-спектры с имеющимися базами данных, идентифицированы алифатические кислоты с длиной

цепи от 10 до 30 атомов углерода (в том числе ненасыщенные и двухосновные), соединения коричневого ряда, а также бензойная, салициловая, стеркуловая, 9,10-октадекадиеновая и фенилпропановая кислоты. Идентифицировано более 90 тритерпеновых и алифатических соединений неомыляемого остатка и 33 компонента свободных и связанных кислот. Углеводородная фракция содержит, помимо n-алканов, сквален, а также насыщенные и непредельные разветвленные углеводороды с более короткой цепью. Обнаружены алифатические и терпеновые альдегиды и кетоны. Высокоактивные тритерпеновые спирты и кетоны главным образом представлены урсановыми и олеанановыми производными. Основным стеринным компонентом ( $\beta$ -ситостерол) сопровождается холестеролом, кампестеролом, стигмастеролом, стигмаст-7-ен-3- $\beta$ -олом и стигмастан-3- $\beta$ -олом.

## 2.

Было проведено сопровождение данными газовой масс-спектрометрии высокого разрешения исследований ингибиторов на основе сульфидных и сульфоксидных производных усниновой кислоты для ферментов, участвующих в репарации ДНК – проверка чистоты получаемых химических форм путем измерения точных молекулярных масс:

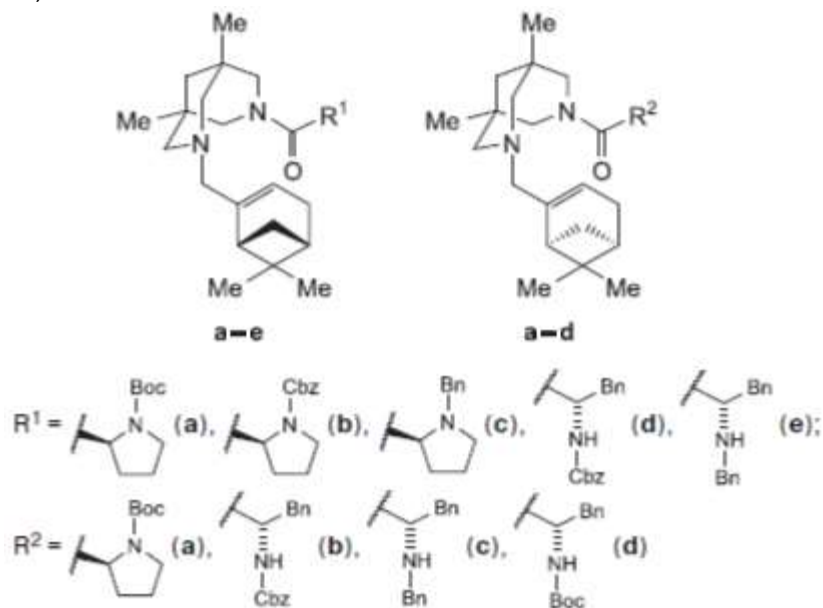


Тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 и 2 (TDP1 и TDP2) – важные ферменты, участвующие в репарации ДНК, которые удаляют различные аддукты с 3'- и 5'-концов ДНК соответственно. Подавление активности этих ферментов считается перспективной адъювантной терапией онкологических заболеваний в сочетании с ингибиторами топоизомеразы. Одновременное ингибирование TDP1 и TDP2 может привести к более выраженному противоопухолевому эффекту, поскольку эти ферменты могут выполнять функции друг друга. Ранее было показано, что сульфиды на основе усниновой кислоты могут действовать как двойные ингибиторы: их активность в отношении TDP1 находится в низком микромолярном диапазоне, а в отношении TDP2 – в диапазоне 1 мМ. Окисление сульфидных групп до сульфоксидных привело к снижению цитотоксичности на порядок, при этом активность в отношении TDP1 и TDP2 сохранилась. В этой работе были синтезированы новые серии сульфидов на основе усниновой кислоты и их окисленных аналогов, то есть сульфоксидов и сульфонов, для систематического изучения их ингибирующего влияния. Новые соединения ингибируют TDP1 со значениями IC<sub>50</sub> (концентрация ингибитора, необходимая для снижения активности

фермента наполовину) в диапазоне 0,33-25  $\mu\text{M}$ . Большинство сульфидов и некоторые сульфоксиды и сульфоны ингибируют TDP2 со значением  $\text{IC}_{50}=138\text{-}421$   $\mu\text{M}$ . Кроме того, наиболее активные соединения усиливали в несколько раз действие препарата топотекана на клеточную линию HeLa, а также вызывали дозозависимое повреждение ДНК. По результатам исследований оказалось, что сульфиды с 6-метилбензоимидазол-2-ильным заместителем ( $\text{IC}_{50}=0,33/138$   $\mu\text{M}$ , TDP1/2) и сульфоны, содержащие пиридин-2-ильный фрагмент ( $\text{IC}_{50}=2,0/228$   $\mu\text{M}$ , TDP1/2), являются наиболее активными производными и, следовательно, перспективными для дальнейшего изучения.

3.

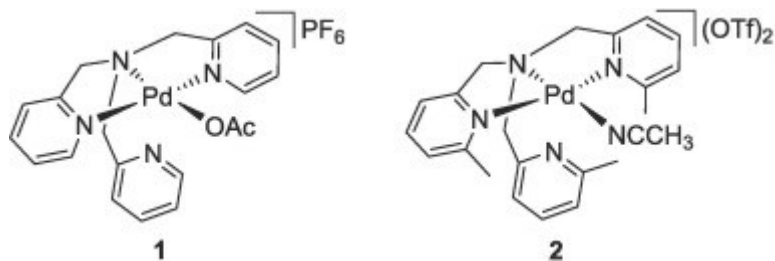
Было проведено сопровождение данными газовой масс-спектрометрии высокого разрешения исследований производных 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана (биспидина):



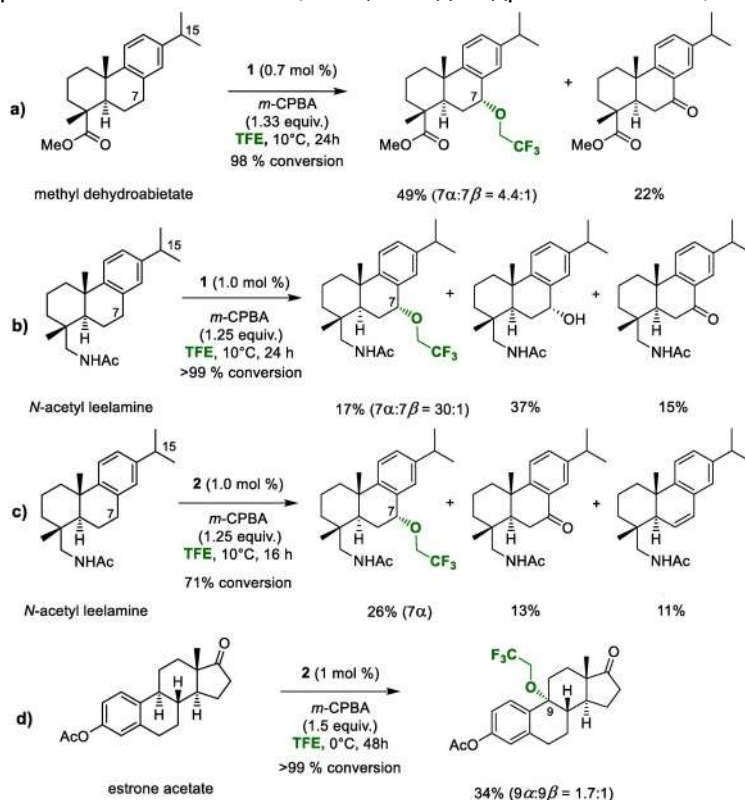
В ходе работы был синтезирован ряд биспидиновых конъюгатов, содержащих монотерпеновые фрагменты и остатки L-пролина или L-фенилаланина. Синтезированные биспидины могут катализировать избирательное (селективное) асимметричное этилирование бензальдегидов с помощью диэтилцинка. Наивысшая энантиоселективность реакции присоединения (энантиомерический избыток 24%) была достигнута для биспидина с (-)- $\alpha$ -пиненом и фрагментами Вос-L-пролина.

4.

Методами газовой и жидкостной масс-спектрометрии высокого разрешения было проведено сопровождение исследования превращений – избирательного трифторэтоксирования и окисления  $\text{sp}^3$ -гибридизованных атомов углерода ряда веществ - на катализаторах – комплексах палладия (II):



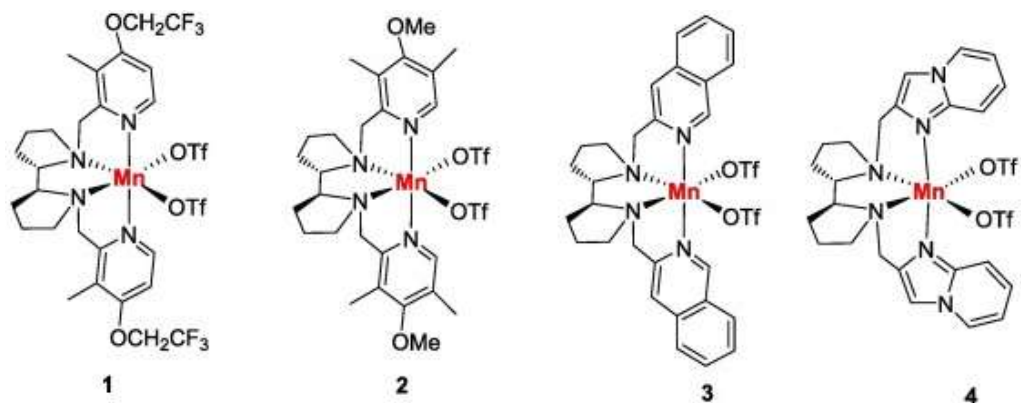
Каталитическому трифторэтоксированию в присутствии мета-хлорпероксобензойной кислоты (в качестве окислителя) подвергались метиловый эфир дегидроабиетиновой кислоты, N-ацетил-дегидроабиетиламин, эстрон-ацетат:



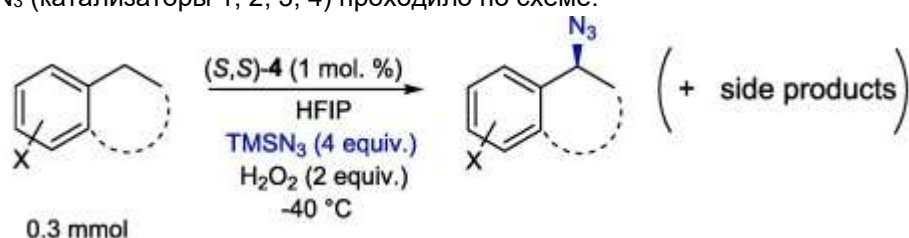
Работа выполнялась в рамках исследований каталитической избирательной функционализации дитерпеновых соединений.

5.

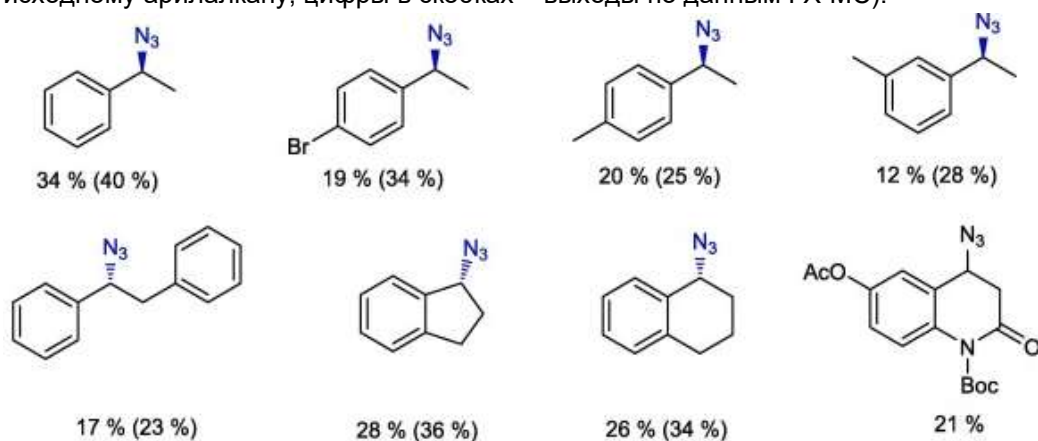
Методами газовой и жидкостной масс-спектрометрии высокого разрешения было проведено сопровождение исследования превращений – избирательного азидирования в арилалканах бензильных  $sp^3$ -гибридизованных атомов углерода на катализаторах – комплексах марганца (II):



Каталитическое азидирование азидом натрия  $\text{NaN}_3$  (катализатор 1), тетрабутиламмоний азидом  $\text{Bu}_4\text{NN}_3$  (катализатор 1), азидотриметилсианом  $\text{TMSN}_3$  (катализаторы 1, 2, 3, 4) проходило по схеме:



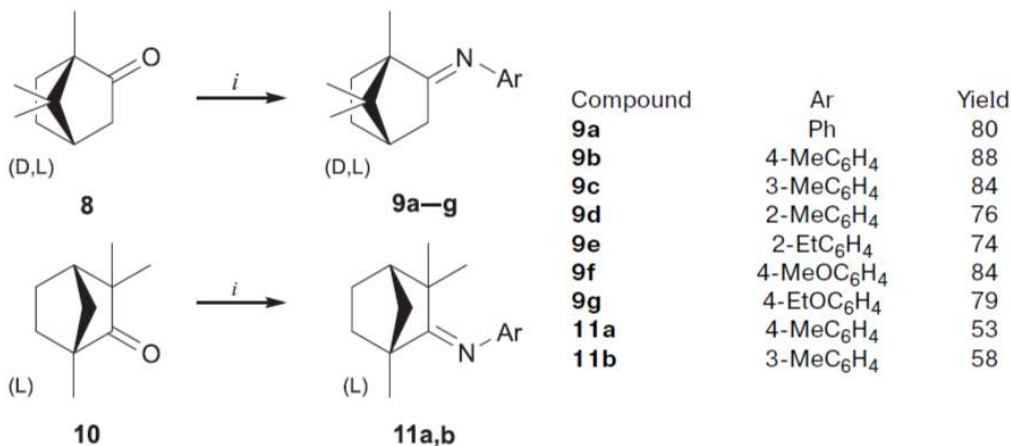
В результате был получен целый ряд продуктов-азидов (указаны выходы по исходному арилалкану, цифры в скобках – выходы по данным ГХ-МС):



С синтетической точки зрения, эта работа закладывает основу для прямого каталитического превращения алифатических связей C-H в связи C-N.

6.

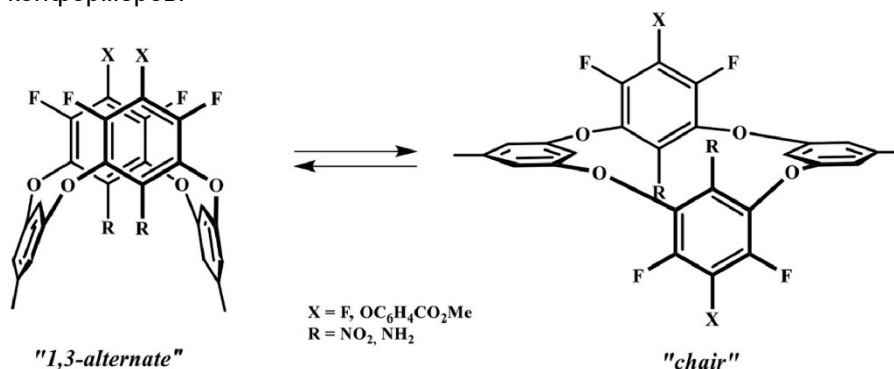
Методами масс-спектрометрии высокого разрешения сопровождалась работы по синтезу и характеристике новых камфорных и феноловых производных анилина, являющихся перспективными материалами для нужд медицины и промышленности, а также некоторые их восстановленные формы. В ряде случаев восстановление системой реагентов  $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в этаноле, содержащем воду, сопровождалось образованием побочных продуктов гидрирования ароматического кольца с выходом до 10–18%. Реакции шли по схеме:



Производные анилина, содержащие монотерпеноидный фрагмент с атомом азота, были изучены на предмет антибактериальной активности *in vitro* в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжей и несовершенных грибов. Результаты, полученные в тестовой системе *Halobacterium salinarum*, позволили нам выявить наиболее активные соединения и сделать вывод о хороших перспективах для дальнейших исследований в этом ряду соединений.

7.

Методом жидкостной масс-спектрометрии высокого разрешения с электро-спрей-ионизацией (ESI MS) было показано образование комплексов фторированных диаминотетраоксакаликсаренов и диаминобициклооксакаликсаренов с катионами меди (II) и серебра (I) рамках работы по синтезу и исследованию поведения полифторированных диаминотетраоксакаликсаренов и диаминобициклооксакаликсарена. Эти вещества были получены с хорошим выходом восстановлением соответствующих динитрооксакаликсаренов дитионитом натрия. Фторированные тетраоксакаликс[4]арены с нитро- и аминогруппами, расположенными на внутреннем ободе макроцикла, существуют в растворе в виде равновесной смеси двух конформеров:



Для диаминотетраоксакаликсаренов конформационное равновесие смещено в сторону конформеров, имеющих 1,3-альтернативную структуру.

8.

Помимо указанных работ, Группа в 2024 году участвовала в исследованиях содержания микропластика в водных объектах, изучая качественный и

количественный состав микропластика методами пиролитической газовой хромато-масс-спектрометрии. Результатами стало получение количественных данных по загрязнению микропластиком вод рек Обь и Селенга и прибрежных вод озера Байкал. Также были проведены поисковые работы по исследованию накопления микропластика – частиц полиэтилентерефталата (ПЭТ) в органах животных (крыс), было показано, что происходит накопление частиц микропластика, зависящее от их содержания в продуктах питания животных.

*Группа экологических исследований и хроматографического анализа  
(руководитель группы: к.х.н. Сотникова Ю.С.)*

#### **Государственное задание, (FWUE-2022-0005)**

**(направление 1.4.3.2) «Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области химической экологии, фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности»**

1. Загрязнение окружающей среды микропластиком (МП) в настоящее время рассматривается как нарастающая угроза здоровью человека. Можно ожидать, что МП может оказывать негативное воздействие на здоровье при длительном воздействии, но невозможно выделить его влияние на организм человека на фоне совокупного воздействия множества факторов. Оптимальным подходом к изучению накопления МП в организме и механизмов его влияния на здоровье является использование лабораторных животных. Целью настоящего исследования было оценить накопление частиц МП в органах крыс Вистар и OXYS (ИЦиГ СО РАН). Разработан метод синтеза микрочастиц полиэтилентерефталата (ПЭТ) размером 2-5 мкм. С 1,5-месячного возраста животные получали МП в двух дозах. Крысам перорально с пищей вводили 10 и 100 мг/кг частиц ПЭТ. В качестве контроля использовали крыс Вистар и OXYS, не получавших МП. Через 2 месяца животные были выведены из эксперимента для изучения содержания микропластика в их органах. На примере сердца было проведено сравнение нескольких методов подготовки образцов. В лаборатории был разработан метод разложения органов с использованием надуксусной кислоты, перекиси водорода и сульфата железа (II), который оказался наиболее эффективным по сравнению с широко используемыми другими подходами. Также определены хроматографические условия анализа методом ПироГХ-МС. Установлено, что оценочное содержание ПЭТ в образце сердца крысы, употреблявшей 100 мг/кг частиц МП, составило 2 мкг/г, в то время как в образце сердца крысы, употреблявшей 10 мг/кг частиц МП, составило 0.2 мкг/г.

2. Диагностические исследования производств переработки животноводческих отходов (Совместно с ИТ СО РАН)

В настоящее время для обеспечения продовольственной безопасности интенсивно развиваются животноводство и птицеводство. Это приводит к образованию большого количества сельскохозяйственных отходов и требует разработки современных технологий их утилизации.

Методом ГХ/МС с использованием инструментов химической дактлоскопии проведено исследование состава сточных вод, получаемых в результате сверхкритической водной газификации и окисления свиного навоза и куриного помета в проточном режиме. Показано, что основными загрязняющими веществами

газификации и окисления являются ПАУ, фенол и метилфенолы (С1 – С3) и азотсодержащие ароматические соединения. По соответствующим характеристичным ионам были получены хроматографические профили пиридина, пиразина, пиррола и их метильных (С1 – С3) и фенольных производных, индола, хинолина, хиноксалина, аминохинолина и их метильных производных (С1 – С2); фенола и его метильных производных (С1 – С3), инданона и его метильных производных (С3 – С6), ПАУ и ряда других соединений. В настоящее время, когда не определены маркерные соединения для идентификации загрязнения окружающей среды при утилизации отходов свиноводства и птицеводства, группа метилинданонов может быть предложена как маркер для химической дактилоскопии.

Показано, что варьирование условий проведения сверхкритического водного окисления свиного навоза и куриного помета позволяет существенно (на несколько порядков) снизить содержание ПАУ, фенолов и азотсодержащих соединений в сточных водах. Полученные данные могут быть использованы при создании новых экологически безопасных технологий утилизации отходов животноводства.

3. Изучение химических основ взаимодействия живых организмов с биотическими и абиотическими факторами окружающей среды

3.1 Исследование содержания терпеноидов, длинноцепочечных спиртов, кетонов и жирных кислот в иглах лиственницы сибирской (*Larix sibirica*) и листьях березы повислой (*Betula Pendula*) на территории Западной Сибири (Совместно с ИСиЭЖ СО РАН)

Исследования последних лет показывают, что климат Земли меняется в сторону потепления. Скорость этих изменений значительно возросла за последние десятилетия и прогнозируется их дальнейший рост. Это потепление приводит к изменениям в экосистемах, особенно влияя на распределение видов растений и вызывая миграцию экотонных бореальных и умеренных лесов на север. Одним из основных вредителей лиственных и некоторых хвойных лесов Западной Сибири является насекомое-фитофаг непарный шелкопряд (*Lymantria dispar*). Известно, что фитофаги-насекомые, жизненные циклы которых короче, чем у растений, мигрируя впереди популяций своих растений-хозяев, будут сталкиваться как с новыми видами кормовых растений, так и с базовыми для них кормовыми растениями, произрастающими в других климатических условиях. Ввиду того, что химический состав кормовых растений для непарного шелкопряда не является постоянным и в значительной степени зависит от условий произрастания растений, нами проведено исследование состава ряда вторичных метаболитов в листьях березы повислой (*Betula Pendula*) и иглах лиственницы сибирской (*Larix sibirica*), основных кормовых растений *L. dispar*, в широтном географическом градиенте. Это исследование проведено с целью оценки возможностей формирования очагов поражения хвойных и лиственных лесных массивов северных территорий Западной Сибири непарным шелкопрядом в связи с глобальным потеплением климата.

В качестве объектов исследования были выбраны иглы лиственницы сибирской (*Larix sibirica*) и листья березы повислой (*Betula Pendula*) в рамках высотной зональности от степи до тайги на территории Западной Сибири по трансекте юг – север (□ 1000 км), включающей Алтайский край, Новосибирскую и Томскую области. Расстояние между соседними точками сбора листьев березы и хвои лиственницы составляло □ 100–200 км. Для анализа химического состава

вторичных метаболитов листьев *B. pendula* и хвои *L. sibirica* растительные образцы были собраны в 12 точках (семь точек для березы и пять для лиственницы).

Для выявления возможных детерминантов токсичности растительного происхождения для непарного шелкопряда на обследуемой территории была использована методология химической дактилоскопии, одним из инструментов которой является хроматографическое профилирование по соответствующим характеристичным ионам, используемое для распознавания «химического образа» сложных систем как природного, так и антропогенного происхождения, т. е. получение и анализ количественных характеристик исследуемого объекта. Инструментальной платформой для исследований выбрана газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ/МС).

В группу определяемых соединений были включены ди- и тритерпеноиды, которые могут нарушать нервную систему насекомых, привлекать насекомых-хищников и подавать сигнал близлежащим растениям, что напрямую отрицательно влияет на приспособленность и выживаемость *L. dispar*. Стерины, входящие в группу тритерпеноидов, способствуют устойчивости растений к вредителям, длинноцепочечные спирты, кетоны и жирные кислоты в эпикутикулярном слое предотвращают механические повреждения.

Инструментальный ГХ/МС анализ полученных образцов проведен с использованием газового хроматографа GC 6890N с масс-селективным детектором MSD 5975N в режиме сканирования полного ионного тока (TIC). Методом ГХ/МС для игл лиственницы получены данные по индивидуально-групповому составу циклических и ациклических дитерпеноидов, тритерпеноидов (стеринов), длинноцепочечных спиртов, кетонов и жирных кислот и соответствующие хроматографические профили по характеристичным ионам. В группе циклических дитерпеноидов идентифицированы абиетиновая, изопимаровая и дегидроабиетиновая кислоты; ациклических дитерпеноидов – неофитадиен и его изомеры, фитол, изо-фитол; в группе тритерпеноидов – основное соединение – ситостерол. В группе линейных длинноцепочечных спиртов и кетонов идентифицированы маркерные для хвои лиственницы нонакозан-10-ол и нонакозан-10-он в соотношении 35:1. Кроме того, идентифицирован ряд минорных соединений: в группе циклических дитерпеноидов – абиетиналь и дегидроабиетинол, в группе ациклических дитерпеноидов – фитен; в группе тритерпеноидов – кампестерол, альфа-токоферол, гамма-токоферол; в группе длинноцепочечных спиртов – гептадекан-10-ол. В группе дитерпеновых соединений основным является трициклический дитерпеноид – дегидроабиетиновая кислота, следующей по содержанию группой соединений является фитол и его производные.

Методом ГХ/МС для игл лиственницы также получены данные по индивидуально-групповому составу жирных кислот. В исследуемых образцах идентифицированы насыщенные жирные кислоты состава C14 – C32, ненасыщенные – C16:1, C16:3, C18:1, C18:2, C18:3, C20:2 и C20:3. Кроме того идентифицированы две кислоты изо-строения C17:0 и гидроксо-замещенная во втором положении кислота C16:0. В группе насыщенных кислот основной является пальмитиновая кислота (C16:0), в группе мононенасыщенных – олеиновая кислота (C18:1), в группе полиненасыщенных – линолевая кислота (C18:2).

Для лиственных лесов основным кормовым растением непарного шелкопряда является береза, в листьях которой содержатся тритерпеновые кислоты, проявляющие антифидантные свойства. Методом ГХ/МС получены данные об

индивидуально групповом составе тритерпеновых кислот (ТТК) и хроматографические профили по соответствующим характеристичным ионам листьев березы из разных климатических зон Западной Сибири, основными среди которых являются тритерпеноиды с олеонановым, лупановым (ТТOL, пентациклические) и даммарановым (ТТD, тетрациклические) остовами (следует отметить, что папириферовая кислота является маркерным соединением для листьев березы).

Используя методы рангового анализа, показано, что особенности распределения детерминант токсичности растений-хозяев от растительноядных насекомых не будет препятствовать северной экспансии непарного шелкопряда. Не существует существенных ограничений для распространения в северном направлении и формирования очагов поражения лесов на новых расширяющихся направлениях.

3.2. Исследование накопления антоцианов в алейроновом слое ячменя в результате направленных генных мутаций (Совместно с ИЦИГ СО РАН)

В рамках работ по изучению накопления антоцианов в алейроновом слое ячменя в результате направленных генных мутаций проведено исследование индивидуально-группового состава антоцианов в образцах зерен ячменя: а) контрольный образец, не содержащий антоцианов; б) образец, полученный в результате направленных генных мутаций; в) контрольный образец, содержащий антоцианы. Методом ВЭЖХ/УФ для образцов получены хроматографические профили по характеристичной для антоцианов длине волны ( $\lambda$  520 нм). При анализе полученных данных установлено, что в результате направленных генных мутаций получен мутантный образец зерен ячменя, в котором идентифицирован набор антоцианов, соответствующий таковому для контрольного образца зерен ячменя, содержащему антоцианы. В группе антоцианов зерен ячменя идентифицировано 21 соединение с характерными УФ-спектрами на пиках в диапазоне 508 – 530 нм, в том числе следующие соединения: дельфинидин-3-О-глюкозид, цианидин-3-О-глюкозид, мальвидин-3-О-глюкозид, петунидин-3-О-глюкозид, пеонидин-3-О-глюкозид и пеларгонидин-3-О-глюкозид. Основным антоцианом является дельфинидин-3-О-глюкозид, содержание которого составляет 50%.

Полученные результаты предоставляют интерес при разработке новых биотехнологических решений с целью обогащения зерна ячменя, как одного из видов сельскохозяйственной продукции, полезными для здоровья человека компонентами.

#### **Государственное задание, (FWUE-2024-0001)**

#### **Накопление, анализ, систематизация и обмен информацией в соответствии с направлениями деятельности Регионального центра Стокгольмской конвенции по контролю за стойкими органическими загрязнителями (2023 год)**

1. Были проанализированы образцы воды, отобранные на р. Обь, р. Селенга и оз. Байкал. Образцы на содержание микропластика были проанализированы 2-я методами: ИК-микроскопией и пиролизической газовой хромато-масс-спектрометрии. Отмечено, что метод ПироГХ-МС демонстрирует более высокую чувствительность по сравнению с ИК-микроскопией. Так, при анализе проб методом ПироГХ-МС в каждой пробе выявлено большее разнообразие типов полимеров, чем при анализе методом ИК-микроскопии. Установлено, что преобладающее

количество микропластика в пробах природной воды относится к полиэтилену, полипропилену и полистиролу. Максимальным уровнем загрязнения характеризуются пляжные зоны и зоны с повышенной антропогенной нагрузкой, например, порты.

2. Учитывая устойчивый характер и повсеместное присутствие, загрязнение микропластиком превратилось в глобальную экологическую проблему. Особый интерес для исследования представляют донные осадки, как один из основных накопителей микропластика в окружающей среде. Различные методы выделения, идентификации и количественного определения микропластика в донных осадках используются в настоящее время, но универсальный и эффективный способ, необходимый для понимания общего уровня загрязнения микропластиком и его контроля, до сих пор не разработан. Донные осадки представляют собой в общем случае неорганическую матрицу, ее отделение является ключевой стадией пробоподготовки. В лаборатории осуществлен подбор условий и оборудования для проведения этой стадии методом разделения по плотности с использованием тяжелой жидкости на основе гетерополиоксвольфрамата натрия ( $\rho = 1.70 \text{ г/см}^3$ ) и тестовых образцов донных осадков, представляющих собой песок и пластиковые частицы размером 0.5 – 5.0 мм шести наиболее распространенных типов синтетических полимеров (ПЭ, ПП, ПВХ, ПЭТ, ПС, АБС). Было протестировано четыре способа разделения по плотности. Подход, основанный на двухстадийном разделении с использованием химического стакана со сливной трубкой на первой стадии и воронки с зажимом – на второй, оказался наиболее простым и эффективным (извлечение микропластика из тестовых образцов составило 100% в трех параллельных экспериментах), поэтому он может стать основой универсального метода для извлечения микропластика из донных осадков. Разработанный подход был успешно применен в процессе подготовки образцов донных осадков, отобранных на оз. Байкал. Установлено, что в образцах донных осадков сохраняется незначительное количество частиц неорганической природы (уголь и горные породы), имеющие более низкую плотность, сопоставимую с плотностью полимеров. Однако данное количество этих частиц не будет являться мешающим фактором для анализа методом пиролизической газовой хромато-масс-спектрометрии.

3. Развитие методологии детального индивидуально-группового анализа, идентификации и определения подлинности органических соединений и объектов антропогенного, синтетического и природного происхождения на основе хроматографического профилирования

3.1 Химическая дактилоскопия загрязнения территорий промышленных объектов, экологических аварий и объектов накопленного экологического вреда в различных регионах Сибири

Химическая дактилоскопия является основой экологической криминалистики, быстро развивающейся междисциплинарной областью знаний, в которой химические, физические и биологические методы объединяются в рамках решения задач определения происхождения и степени загрязнения окружающей среды вследствие экологических инцидентов, аварий, катастроф, экологического терроризма и экологических войн. Все источники и виновники загрязнения окружающей среды оставляют следы («отпечатки пальцев») в виде характерных маркерных или диагностических соединений, обладающих, в ряде случаев,

дискриминационными свойствами. Методология химической дактилоскопии, инструментальной платформой для которой, как правило, являются хроматографические методы, наибольшее значение среди которых имеют газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ/МС) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ/МС, ВЭЖХ/УФ), позволяющие определять детальный компонентный состав сложных объектов различного происхождения. Обработка и анализ полученных многомерных характеристик исследуемых объектов позволяет с высокой степенью вероятности выявлять источники их загрязнения, факторы и уровни риска для экосистем и населения, прогнозирования свойств изучаемых объектов.

3.1.1. Исследование состава и содержания ПАУ в пробах снега на территории Искитимского промышленного района НСО (Совместно с ИНХ СО РАН и НГУ)

Искитимский промышленный район (ИПР), находящийся примерно в 50 км южнее г. Новосибирска, включает Горловское антрацитовое месторождение, Новосибирский электродный завод (АО «ЭПМ-НовЭЗ») (НЭЗ), Искитимский цементный завод (АО «Искитимцемент») (ИЦЗ), а также предприятия расположенные в населенных пунктах Линево, Евсино и г. Искитима.

Основным предприятием, загрязняющим атмосферный воздух ИПР является НЭЗ, основой технологических схем которого являются процессы обжига и пиролиза антрацита, каменноугольных и нефтяных пеков и других вспомогательных материалов. Эти процессы приводят к тому, что основную часть выбросов завода в атмосферу составляют полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Добыча и транспортировка антрацита на Горловском месторождении приводит к загрязнению территории угольной пылью и ПАУ. Для оценки уровней загрязнения атмосферного воздуха ИПР был выбран снежный покров, являющийся естественным планшетом накопителем атмосферных выбросов и создающий в условиях Сибири уникальные возможности для исследования качественного и количественного состава загрязняющих веществ. Учитывая, роза ветров в ИПР имеет преимущественно юго-западное и южное направления, для идентификации была выбрана трансекта юг – север, включающая НЭЗ (зона 1), г. Искитим (зона 2) и ИЦЗ (зона 3). НЭЗ находится примерно в 20 км от г. Искитима.

Исследование образцов снежного покрова проводилось методом ГХ/МС на содержание 19 приоритетных ПАУ, которые слабо подвержены разложению и обладают выраженным канцерогенным, мутагенным и тератогенным действием на живые организмы. При анализе полученных данных установлено, что уровень загрязнения снежного покрова в ИПР существенно уменьшается в следующем ряду: зона 1 > зона 2 > зона 3. Интервалы содержания суммы ПАУ и средние значения составляют (мкг/л): 11 – 1853, 3.0 – 50.4, 2.9 – 18.1 и 542, 20.0, 9.5 соответственно.

При совместном рассмотрении данных по содержанию ПАУ на всей обследованной территории ИПР. показано, что промышленные выбросы НЭЗ достигают южных окраин г. Искитима, а в зоне 3, максимально удаленной от НЭЗ, содержания  $\Sigma$ ПАУ имеют минимальные значения. При детальном анализе загрязнения снежного покрова в Искитимском промышленном районе по трансекте юг - север от НЭЗ кроме ПАУ были идентифицированы и получены количественные данные о содержании хлорорганических пестицидов (ХОП), а именно ГХЦГ и его

изомеров, ДДТ и его метаболитов, полихлорбифенилов (ПХБ), фенола, хлорфенолов (ХФ) и метилфенолов (МФ).

Для содержания ХФ и МФ при переходе от зоны 1 к зоне 3 наблюдаются такие же тенденции в изменении концентрации, как и для ПАУ. Содержания ПХБ и ХОП примерно одинаковые для всех зон и, по-видимому, несколько превышают фоновые значения. Следует отметить, что уровни содержания ПАУ примерно на 2 – 5 порядков выше, чем ПХБ, ХОП, ХФ и МФ.

Для выявления типа источников загрязнения построены двумерные диаграммы с использованием характерных соотношений индивидуальных ПАУ. Показано, что основными источниками ПАУ на обследованной территории ИПР являются пиролитические процессы, связанные с обжигом и пиролизом углеводородного сырья и сжиганием углеводородного сырья.

Ранее с использованием реконструкции хроматограмм, записанных в режимах полного ионного тока для ряда образцов сырья НЭЗ по соответствующим характеристичным ионам нами были получены хроматографические профили ряда N-, S- и O-содержащих ПАУ и их метильных производных. Были идентифицированы хинолин и изохинолин, карбазол и метилкарбазолы, бензоафтофены и метилбензоафтофены, бензоафтофураны, дибензотиофен и метилдибензотиофены, бензофуран, дибензофуран и метилдибензофураны, бензохинолины, бензокарбазолы и др. соединения. Методом химической дактилоскопии в образцах снежного покрова в ИПР были обнаружены те же соединения. При совместном рассмотрении данных по содержанию N-, S- и O-содержащих ПАУ на всей территории ИПР установлено, что максимальные их содержания наблюдаются в зоне 1, а минимальные в зоне 3, что соответствует данным, полученным для ПАУ. Идентифицированные соединения обладают токсичными эффектами, способностью к биоаккумуляции и тем самым повышают экологические риски для экосистем и населения.

Таким образом, на основе анализа данных по составу и содержанию определяемых в снежном покрове соединений, проведена оценка уровня загрязненности Искитимского промышленного района по трансекте юг – север. В группу определяемых соединений кроме полициклических ароматических углеводородов вошли хлорорганические пестициды, а именно изомеры ГХЦГ, ДДТ их метаболиты, полихлорбифенилы, фенол, хлорфенолы, метилфенолы, N-, S- и O-ПАУ. На основании анализа соотношений характерных ПАУ можно полагать, что основным источником экологической опасности на обследованной территории являются пиролитические процессы высокотемпературной обработки и сжигания угля и нефтепродуктов на НЭЗ. Выявлены высокие уровни содержания ПАУ, N-, S- и O-ПАУ, как вблизи, так и на большом расстоянии от НЭЗ. Промышленные выбросы от НЭЗ с воздушными потоками, преимущественно юго-западного и южного направлений, достигают южных окраин г. Искитима.

Идентифицированные в образцах снежного покрова гетероциклические ароматические соединения, а также фенол, хлор- и метилфенолы могут быть использованы как маркерные соединения для выявления источников загрязнения объектов окружающей среды на территории ИПР и других промышленных районов.

3.1.2. Идентификация изомеров ДДТ и ГХЦГ и их метаболитов в образцах неизвестного состава и происхождения

Использование инструментов химической дактилоскопии, а именно 1) создание информационно-аналитической легенды исследуемых объектов для выбора

определяемых показателей, методов их получения, выявление маркеров возможных источников экологической опасности, 2) целевая пробоподготовка и экспериментальное многовекторное хроматографическое профилирование ("отпечатки пальцев"), 3) выявление маркерных соединений и их диагностических характеристик позволяет идентифицировать не только соединения с высоким содержанием, но и соединения и группы соединений (изомеры, гомологи) с низкими содержаниями в исследуемых образцах. Полученные таким образом результаты могут быть полезными для установления происхождения образцов и выявления возможных источников экологической опасности и рисков.

Методом ГХ/МС с применением инструментов химической дактилоскопии с использованием режимов сканирования по полному ионному току (TIC) и селективного детектирования индивидуальных ионов (SIM) проведена идентификация ДДТ, ГХЦГ и их метаболитов в образцах неизвестного состава и происхождения.

Многовекторное диагностическое профилирование осуществляли методом реконструкции хроматограмм по характеристичным ионам идентифицируемых соединений. При обработке экспериментальных хромато-масс-спектрометрических данных идентифицированы 4,4'-ДДТ и три его изомера; 4,4'-ДДД и три его изомера; 4,4'-ДДЕ и три его изомера. Кроме 4,4'-ДДТ; 4,4'-ДДД; 4,4'-ДДЕ и их изомеров в образцах идентифицировано четыре изомера 1-хлор-2,2-бис(п-хлорфенил)этилена, которые являются метаболитами ДДД. Реконструкцией хроматограммы (TIC) по ионам с  $m/z$  136, 171 и 206 выявлена группа дихлорхлорэтилбензолов, которые могут быть продуктами глубокой деструкции ДДТ и его метаболитов.

В образцах неизвестного состава и происхождения с использованием инструментов химической дактилоскопии идентифицированы альфа-, бета, гамма- и дельта-ГХЦГ, являющиеся мажорными изомерами в группе ГХЦГ, и группа минорных соединений, которые являются изомерами ГХЦГ, а также тетра- и пентахлорциклогексены. Кроме того, реконструкцией хроматограммы по характеристичному иону с  $m/z$  88 выявлены производные дитиокарбаминовых кислот, которые являются продуктами деградации фунгицидов группы дитиокарбаматов, а также гербицид симазин по характеристичным ионам с  $m/z$  201 и 186.

Таким образом, в результате исследования образцов неизвестного состава и происхождения при использовании инструментов химической дактилоскопии методом ГХ/МС идентифицированы: 4,4'-ДДТ и три его изомера; 4,4'-ДДД и три его изомера; 4,4'-ДДЕ и три его изомера и определены их хромато-масс-спектрометрические характеристики; альфа-, бета, гамма- и дельта-ГХЦГ; изомеры тетра- и пентахлорциклогексенов; изомеры дихлорхлорэтилбензолов; производные тиокарбаминовой кислоты и симазин.

3.1.3. Исследование состава полициклических ароматических углеводородов в техногенных почвах отвалов углеобогащения на территории Кузбасса (Совместно с ИПА СО РАН)

Для образцов техногенных почв отвалов углеобогащения с использованием инструментов химической дактилоскопии получены по соответствующим характеристичным ионам профили ПАУ (нафталина, фенантрена и хризена) и их метилзамещенных производных для выявления источников загрязнения. Нафталиновый и фенантреновый профили исследуемого почвенного образца

имеют «колоколообразную» форму, что указывает на существенный вклад петрогенных источников загрязнения (уголь, углистые частицы, нефтепродукты). Дополнительными доводами в пользу такого заключения является присутствие значительного содержания ретена (биогенный ПАУ, 1-метил-7-изопропилфенантрен) в образце, а также реликтовых маркеров нефти – гопанов, стеранов и сесквитерпанов. С целью выявления возможных источников загрязнения рассчитаны диагностические соотношения характерных ПАУ (Ant/(Ant+Phe), BaA/(BaA+Chr), Flt/(Flt+Pyr), IPY/(IPY+BPE), BeP/(BeP+BaP).

Комплекс полученных экспериментальных данных и результатов их статистической обработки может свидетельствовать о пирогенных и петрогенных источниках происхождения ПАУ в исследуемых почвах техногенных ландшафтов.

Полученные данные о составе индивидуальных ПАУ и их содержании в техноземах и инициальном эмбриоземе, сформированных на отходах углеобогащения, были использованы для выявления особенностей в распределении и аккумуляции ПАУ в исследованных почвенных образцах. При рассмотрении объектов исследований в пространстве двух главных компонент выявлено, что оно определяется преимущественно соотношением легких и тяжелых ПАУ. Каждый из исследуемых почвенных профилей имеет свою характерную локализацию, наиболее тесную положительную связь с первой главной компонентой имеют тяжелые (4-6-ядерные) ПАУ, а также нафталин. Вторая компонента надежно коррелирует с легкими (2-3-ядерными) соединениями и пиреном. Локализация областей проб исследуемых почв в пространстве двух главных компонент определяется: во-первых, характером процессов трансформации отходов углеобогащения; во-вторых, влиянием атмосферных источников ПАУ; в-третьих, происхождением и условиями хранения природных слоев почв, используемого при формировании техноземов при рекультивации.

3.1.4. Полициклические ароматические углеводороды как индикаторы загрязнения почв в зоне влияния транспортных коммуникаций Горловского антрацитового месторождения (Новосибирская обл.). (Совместно с ИПА СО РАН)

Масштабы открытой разработки угольных месторождений в России огромны и продолжают увеличиваться, поэтому большое внимание в настоящее время уделяется вопросам, связанным с переносом промышленных выбросов с воздушными потоками, их рассеиванию и аккумуляции на близлежащих территориях. Для выявления степени техногенного воздействия от таких выбросов методом ГХ/МС получены данные о составе и содержании 19 приоритетных полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) в черноземных почвах, прилегающих к технологической автодороге Горловского антрацитового месторождения, которое находится в 15 км на юго-восток от г. Искитима и входит в ИПР.

Технологические дороги, используемые для перевозки угля, являются источниками загрязнения тонкодисперсными частицами угля (углистые частицы) и продуктами его трансформации непирогенной природы. Эти продукты, относимые к черному углероду, характеризуются устойчивостью к деградации, ультрадисперсностью, способностью к миграции и высоким содержанием тяжелых ПАУ.

Методом ГХ/МС определены составы, профили и содержания 19 ПАУ в черноземных почвах, прилегающих к технологической автодороге и в фоновых точках. Для отбора проб были проложены трансекты вдоль линий господствующих ветров: в юго-западном (ЮЗ) направлении (наваренная сторона), северо-восточном (СВ) и в северо-восточном с защитной лесополосой (СВл). Фоновые участки были выбраны в 35 км от дороги в юго-западном направлении. Проведенные исследования позволили установить, что общее содержание ПАУ в почвах варьируется в очень широких интервалах. Это обусловлено как удалением от дороги, так и расположением линий господствующих ветров и лесополосы. Отличительной особенностью состава ПАУ почв участков, подверженных влиянию автодороги, является преобладание 4- и 5-ядерных ПАУ, их содержание превышает фоновые значения примерно в 3 и 2 раза соответственно.

Анализ диагностических соотношений различных ПАУ ((ANT/(ANT+PHE), FLT/(FLT+PYR), FLT/PYR, BaA/(BaA+CHR), (PYR+BaP)/(CHR+PHE) и (PYR+FLT)/(CHR+PHE), PHE/(PHE+CHR), ЛПАУ/ТПАУ) показал, что источники загрязнения исследованной территории имеют как природное, так и техногенное происхождение, что согласуется с анализом данных методом главных компонент.

**Группа рентгеноструктурного анализа (руководитель группы: д.х.н. Багрянская И.Ю.)**

В работе Ya.V. Demyanov, et al. *Advanced Optical Materials*, V.12, N 14, May 16, 2024, 2302904 doi:[10.1002/adom.202302904](https://doi.org/10.1002/adom.202302904), IF=8 методом рентгеноструктурного анализа (РСА) установлена молекулярная и кристаллическая структура четырех кластеров на основе арсиновых лигандов [Cu<sub>4</sub>I<sub>4</sub>(Ph<sub>3</sub>As)<sub>3</sub>] (**1**), [Cu<sub>4</sub>I<sub>4</sub>(An<sub>3</sub>As)<sub>3</sub>(EtCN)] (An = 4-MeO-Ph) (**2**), [Cu<sub>4</sub>I<sub>4</sub>(An<sub>3</sub>As)<sub>3</sub>(iPrCN)] (**3**) и [Cu<sub>4</sub>I<sub>4</sub>(Ph<sub>3</sub>As)<sub>3</sub>(PhCN)](**4**). Структуры **1 - 4** в кристаллах демонстрируют общее устройство для Cu<sub>4</sub>I<sub>4</sub>, а именно, типичную кубановую структуру, найденную для схожих [Cu<sub>4</sub>I<sub>4</sub>L<sub>4</sub>] кластеров. Контакты Cu...Cu в **1 - 4** составляют ≈ 2.70 - 2.95 Å (удвоенный радиус ван-дер-Ваальса для Cu 2.80 Å), что подразумевает металофильные взаимодействия, которые достаточно специфичны для Cu<sub>4</sub>I<sub>4</sub> кластеров. Таким образом, арсины стабилизируют редкие или неизвестные виды Cu(I), которые нестабильны/недоступны со сходными фосфиновыми лигандами. Эти выводы бросают вызов парадигме о химическом сходстве P- и As- лигандов, а также позволяют выделить арсины как более универсальные лиганды в Cu(I) химии. Данные кластеры демонстрируют сильную желто-зеленую фосфоресценцию (RTP) с квантовой эффективностью до 100% и коротким временем затухания (4.4-4.9 μs).

В работе M.Yu. Petyuk, et al. *Angewandte Chemie International Edition*, First published: 05 September 2024 doi:[10.1002/anie.202412437](https://doi.org/10.1002/anie.202412437), IF=16.1 методом РСА структурно охарактеризованы хиральные металлокомплексы [Cu(L\*)DPEPhos]PF<sub>6</sub> (**1**), полученные из (+)/( - )-ментола, содержащие 1,10-фенантролин (L\*). Как показал РСА, полученные энантиоморфные кристаллы **1(-)** и **1(+)** принадлежат хиральной пространственной группе P1, в которых катионы зеркально упакованы. В упаковке **1 (-)** и **1 (+)** находится два независимых катиона, асимметричные атомы углерода которых сохраняют абсолютную конфигурацию, унаследованную от исходных стереоизомеров ментола. Комплексы Cu(I) (псевдо)хиральные-на-металле все еще беспрецедентны. Проявляют желтый цвет замедленной флуоресценции с рекордно высоким квантовым выходом (близким к 100%) и

высоким фактором диссимметрии. Могут быть использованы для создания светоизлучающих органических дисплеев (OLED) и CP-активных органических светодиодов (CP-OLED).

В работе A.V. Artem'ev, et al. *Inorganic Chemistry Communications*, V.168, October 2024, 112958 doi:[10.1016/j.inoche.2024.112958](https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112958), IF=4.4 изучена структура беспрецедентного кластера  $[\text{Cu}_7\text{I}_{11}]^{4-}$  с псевдо-C3-симметрией. Проведен PCA для ионной соли с катионами  $[\text{1,4}-(\text{Ph}_3\text{PCH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4]^{2+}$ . Анион  $[\text{Cu}_7\text{I}_{11}]^{4-}$  состоит из шестилучевой звезды  $\{\text{Cu}_6(\mu_6\text{-I})(\mu_2\text{-I})_6\}$ , вписанной в тетраэдр  $\text{CuI}_4$ . Шестиугольная  $\text{Cu}_6$  субъединица в показывает три пары Cu...Cu контактов с расстояниями 2.457 - 2.958 Å (удвоенный Ван-дер-Ваальсов радиус Cu 2.80 Å), предполагая металлофильные взаимодействия. При комнатной температуре, новый иодокупрат демонстрирует слабую фотолюминесценцию.

Также в данной работе методом PCA была изучена структура еще 2-х йодокупратов:  $[\text{1,4}-(\text{Ph}_3\text{PCH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4][\text{Cu}_2\text{I}_4]$  и  $[\text{1,4}-(\text{Ph}_3\text{PCH}_2)_2(\text{C}_6\text{H}_4)_2][\text{Cu}_2\text{I}_4]$ . Анион  $[\text{Cu}_2\text{I}_4]^{2-}$  демонстрирует симметричную плоскую структуру с Cu...Cu расстоянием 2.9755(11)Å - 2.9803(10)Å, что значительно выше удвоенного Ван-дер-Ваальсова радиуса Cu. Т.о. в этих соединениях не наблюдаются металлофильные Cu...Cu взаимодействия. Эти новые результаты вносят вклад в неорганическую химию и инженерию кристаллов галокупратных (I) комплексов.

В статье Y.V. Demyanov, et al. *Inorganic Chemistry Communications*, V. 169, November 2024, 113062 doi:[10.1016/j.inoche.2024.113062](https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.113062), IF=4.4 методом PCA установлена и изучена структура 4-х люминесцентных комплексов Cu(I), полученных в реакциях между трис(6-метил-2-пиридил)фосфином (L) и Cu(I). Реакция L с  $\text{CuCl}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  образует биядерный комплекс  $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2\text{L}_2]$  (1), в то время как реакция L с  $\text{CuI}$  в тех же условиях неожиданно дает четырехядерный нейтральный  $[\text{Cu}_4\text{I}_4\text{L}_2]$  комплекс. В тоже время в реакции L с  $\text{CuBr}$  или  $\text{CuI}$  в среде MeCN неожиданно получают редкие, так называемые «All-in-One», комплексы  $[\text{Cu}_4\text{Hal}_4\text{L}_2(\text{MeCN})_2]$  (Hal = Br (2) и I (3)). Реакция L с  $\text{CuI}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  неожиданно дало нейтральный комплекс  $[\text{Cu}_4\text{I}_4\text{L}_2]$  (4), выделенный в виде сольвата  $4 \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Тот факт, что расстояние  $\text{Cu1} \dots \text{Cu1}'$  [2.8222(11) Å] в 4 сопоставимо с удвоенным ван-дер-Ваальсовым радиусом Cu (2.80 Å) подразумевает наличие металлофильных взаимодействий. При температуре окружающей среды изученные комплексы демонстрируют люминесценцию от умеренной до сильной желто-зеленой ( $\lambda_{\text{max}} = 535\text{-}565$  нм) со временем жизни эмиссии 1.8-6.9 мс, и квантовой эффективностью до 80%. Представленные методом PCA результаты дают новое понимание для координационной химии пиридилфосфинов, а также вносят вклад в фотофизику комплексов Cu(I).

В работе A.V. Artem'ev, et al. *Inorganica Chimica Acta*, V. 564, 1 May 2024, 121964 doi:[10.1016/j.ica.2024.121964](https://doi.org/10.1016/j.ica.2024.121964), IF=1.7 методом PCA изучена кристаллическая структура 5-ти комплексов на основе ионов металлов группы 11 с трис(пиразин-2-илметил)фосфином (L1) и бис(пиразин-2-илметил)фенилфосфином (L2), которые демонстрируют в кристаллах каркасные сети разной размерности (1D, 2D и 3D). Реакция L1 с  $\text{CuI}$  приводит к либо 1D цепи  $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{L1})_2]_n$ , либо 2D сети  $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{L1})]_n$ , в то время как обработка L1 и L2  $[\text{Ag}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$  в водном растворе MeCN приводит к образованию трехмерных катионных каркасов  $[\text{Ag}(\text{L1})]_n(\text{PF}_6)_n$  и  $[\text{Ag}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]_n(\text{PF}_6)_n$  соответственно. Наконец, 1D полимер  $[\text{Ag}_3\text{Au}(\text{L1})_2(\text{MeCN})_3]_n(\text{BF}_4)_{4n}$ , содержащий  $\{\text{AuAg}_2\}$  кластерные фрагменты, был собран из фосфин L1,  $\text{Au}(\text{tht})\text{Cl}$  и  $\text{AgBF}_4$ .

Данные по PCA показывают наличие выраженных металлофильных взаимодействий  $\text{Cu} \dots \text{Cu}$  в  $\{\text{Cu}_2\text{L}_2\}$  для 2D сетей  $[\text{Cu}_2\text{L}_2(\text{L}1)]_n$ , а также  $\text{Au} \dots \text{Ag}$  в  $\{\text{AuAg}_2\}$  фрагментах в 1D цепях  $[\text{Ag}_3\text{Au}(\text{L}1)_2(\text{MeCN})_3]_{4n}$  кластера. Кроме того, на базе  $\text{CuI}$  2D сети показали желтую и красную эмиссию, которая была отнесена к термически активированной замедленной флуоресценции (TADF).

Симметричные структуры и наличие множественных донорских фрагментов в соединениях L1 и L2 делают их перспективными лигандами для проектирования самых разнообразных координационных ансамблей, чтобы создать новые люминесцентные металлоорганические каркасы. Стоит отметить, что фосфины, имеющие два или три пиразиновых фрагмента, никогда раньше не были использованы в координационной химии.

В работе *Y.V. Demyanov, et al. Mendeleev Communications*, V. 34, N 6, November–December 2024, Pp 812-814 doi:[10.1016/j.mencom.2024.10.014](https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.10.014), IF=1.799 методом PCA установлена структура 2-х скорпионоподобных комплексов  $[\text{M}(\text{L})(\text{MeCN})]\text{X}$  (L = трис(6-метил-2-пиридил)фосфиноксид; M = Cu и Ag; X =  $\text{PF}_6^-$  и  $\text{ClO}_4^-$ ). Несмотря на то, что комплексы кристаллизуются в разных пространственных группах (C2/m и P-1 соответственно), у них аналогичное пространственное строение. Их катионные части состоят из одного иона Cu(I) или Ag(I), которые координируются оксидом фосфина N,N',N"-триподальным способом. Сольватный лиганд (ацетонитрил) завершает искаженный тетраэдр вокруг металла. При температуре окружающей среды, эти соединения проявляют фотолюминесценцию оранжевого цвета ( $I_{\text{max}} = 608$  нм) или бирюзового ( $I_{\text{max}} = 490$  нм) с квантовым выходом до 16% и временем жизни микросекундного порядка.

В работе *Y.V. Demyanov, et al. Polyhedron*, V. 252, 1 April 2024, 116901 doi:[10.1016/j.poly.2024.116901](https://doi.org/10.1016/j.poly.2024.116901), IF=2.4 методом PCA изучена структура 5-ти комплексов на основе металлов 11 группы с многообещающим мультидентатным лигандом трис(6-метил-2-пиридил)фосфин (L). Взаимодействие этого лиганда с  $\text{Au}(\text{tht})\text{Cl}$  и  $\text{Au}(\text{tht})\text{Cl}\text{-KPF}_6$  дает комплексы  $[\text{Au}(\text{L})\text{Cl}]$  (**1**) и  $[\text{AuL}_2]\text{PF}_6$  (**3**), в которых по данным PCA реализуется линейная координация P-Au-P (угол  $177.74$  (**4**) $^\circ$  и  $177.74$  (**4**) $^\circ$  для **1** и **3** соответственно). Также в этой работе были структурно охарактеризованы пента-ядерные кластеры  $[\text{Au}@Ag_4\text{L}_4](\text{PF}_6)_5$  (**4**) и  $[\text{Au}@Cu_4\text{L}_4](\text{PF}_6)_5$  (**5**), показывающие Au-центрированное тетраэдрическое  $\text{Ag}_4/\text{Cu}_4$  ядро, окруженное четырьмя L-лигандами P,N,N',N" (мостикового типа). Также был изучен структурно аналогичный полностью серебряный кластер  $[\text{Ag}@Ag_4\text{L}_4](\text{BF}_4)_5$  (**2**), где катион **2** содержит тетраэдрическое ядро  $\text{Ag}@Ag_4$  с четырьмя (6-Ме-2-Пу) $_3$ P лигандами.

Согласно данным PCA, синтезированные кластеры  $\{\text{Au}@Ag_4\}$ ,  $\{\text{Au}@Cu_4\}$  и  $\{\text{Ag}@Ag_4\}$  обладают ярко выраженными металлофильными взаимодействиями  $\text{Ag} \dots \text{Ag}$ ,  $\text{Au} \dots \text{Ag}$  и  $\text{Au} \dots \text{Cu}$  между центральным (Au/Ag) и периферическими (Cu, Ag) атомами металла. При температуре окружающей среды вышеназванные комплексы демонстрируют фосфоресценцию при комнатной температуре при  $\lambda_{\text{max}} = 501\text{-}572$  нм с временем жизни излучения микросекундного порядка ( $\tau = 0.86\text{-}20$   $\mu\text{s}$ ) и квантовым выходом до 23%.

В работе *A.V. Artem'ev, et al. Inorganic Chemistry Communications*, 2024, V. 161, March 2024, 112131 doi:[10.1016/j.inoche.2024.112131](https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112131), IF=4.4 методом PCA были изучены три новых кластера:  $[\text{Ag}_3\text{L}_2] [\text{BF}_4]_3$  (**1**),  $[\text{Au}_2\text{L}_2] [\text{BF}_4]_2$  (**2**) и  $[\text{Au}_2\text{Ag}_2\text{L}_2(\text{MeCN})_2] [\text{BF}_4]_4$  (**3**), где L = трис[(6-метилпиридин-2-ил)метил]фосфин. В кластере **1**, три атома Ag координируются двумя L-лигандами: P,N,N,"N"- по мостиковому типу. В катионе **2** лиганды L соединяют два атома золота, образуя

Au...Au контакт 2.90179(18) Å (удвоенный радиус ван-дер-Ваальса для атома Au 3.32 Å). Оба атома Au из **2** линейно координированы с  $d_{\text{Au-P}} \approx 2.24$  Å,  $d_{\text{Au-N}} \approx 2.10$  Å. Катион **3** имеет схожую структуру [ $d_{\text{Au-Au}} \approx 3.0646$  (3)], за исключением того факта, что он также содержит два атома Ag, каждый из которых N,N"-хелатируется оставшимися пиридиновыми кольцами, а также координируется MeCN сольватным лигандом.

По данным PCA полученные кластеры характеризуются выраженными Ag...Ag и Au...Au металлофильными взаимодействиями ( $d_{\text{M-M}} = 2.90\text{-}3.06$  Å). Кроме того, кластеры {Au<sub>2</sub>} и {Au<sub>2</sub>Ag<sub>2</sub>} излучают слабую твердотельную фосфоресценцию при комнатной температуре:  $\lambda_{\text{max}} = 435$  и 530 нм соответственно.

В работе A.V. Tkachev, et al. *Tetrahedron*, V. 156, 28 April 2024, 133921 doi:[10.1016/j.tet.2024.133921](https://doi.org/10.1016/j.tet.2024.133921), IF=3.9 методом PCA установлена структура нового хирального макроциклического соединения, которое относится к новой группе гибридных органических соединений, молекулы которых основаны на природных монотерпеновых соединениях. Макроциклическое ядро включает 2 иминовых азота и 2 третичных амина азота N,N-пиперазиновой связи, а также нескольких повторяющихся этиленокси-групп, напоминающих таковые у краун-эфиров.

В работе A.V. Terekhova, et al. *Chemistry of Natural Compounds*, 2024, V. 60, N 6, Pp 1066-1071 doi:[10.1007/s10600-024-04521-1](https://doi.org/10.1007/s10600-024-04521-1), IF=0.8 методом PCA установлена структура азепано-11-дезоксоглицирретола, обладающего биологической активностью, который был получен из глицирретиновой кислоты, которая экстрагируется из корня солодки, и обладает широким разнообразием биологической активности (противоопухолевой, противовоспалительной, антибактериальной, противодиабетические и др.)

В работе O. Kazakova, et al. *ChemistrySelect* V. 9, N 36, September 25, 2024, e202402593 doi:[10.1002/slct.202402593](https://doi.org/10.1002/slct.202402593), IF=1.9 методом PCA установлена структура нового гидрохлорида N-метил-азепано-бетулина. Было установлено, что данный азепано-бетулиновый амид обладает цитотоксической активностью против раковой клетки NCI-60. Данное соединение является первым примером A-азепано-тритерпеноида, структура которого изучена методом PCA.

В работе A.A. Buravlev, et al. *New J. Chem.*, 2024, 48(28), 12807-12816 doi:[10.1039/D4NJ02284J](https://doi.org/10.1039/D4NJ02284J), IF=2.7 методом PCA установлена структура новых фторированных дибензо-1,2,5,6-тетратиоцинов: 1,4,7,10-тетрафтордибензол[1,2,5,6]тетратиоцина (**1**) и перфтордииндено[1,2,5,6]тетратиоцина (**2**). Что интересно: в кристалле соединение **1** находится в конформации C<sub>2h</sub> «кресла», тогда как **2** – в скрученной C<sub>2</sub> конформации «твист». В кристаллической упаковке **1** наблюдается только слабое S...π взаимодействие (3.485 Å), тогда как в **2** наблюдаются множественные сокращенные контакты F...F, F...S, S...S (2.92, 3.35 и 3.78 Å соответственно) Кроме того, один из атомов F участвует во F...π взаимодействии (расстояние от атома до плоскости 3.08 Å).

В работе Jiayao. Li, et al. *Journal of Fluorine Chemistry*, V.277, July 2024, 110313 doi:[10.1016/j.jfluchem.2024.110313](https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2024.110313), IF=1.7 методом PCA изучена структура уникального асимметричного фторированного 2,2'-бибензимидазола. PCA выполнен для сольвата 4,5-дифтор-1H,1'H-2,2'-бибензоимидазола с уксусной кислотой. Сольват образован кристаллографически независимой ½ частью молекулы бибензоимидазола и одной молекулой уксусной кислоты. В кристаллической упаковке молекулы бибензимидазола и уксусной кислоты через прочные H-связи O2-H...N2 и N1-H...O1 формируют OD мотив. В дополнение к H-

связям, наблюдаются π...π взаимодействия (расстояния Cg... π составляют от 3.698(2) до 3.750(2) Å), за счет которых образуются 3D бесконечные сетки.

В работе I.A. Bidusenko, et al. *Organic Letters*, 2024, 26, 23, 4963–4968 doi:10.1021/acs.orglett.4c01531, IF=4.9 методом PCA изучены новые тетраарилзамещенные 3H-азепины: 2,3,6,7-тетрафенил-3H-азепин и 3-этил-2,3,6,7-тетрафенил-3H-азепин, которые были получены в ходе новых реакций.

В работе P.V. Nikulshin, et al. *ChemPlusChem*, V. 89, N 5, May 2024, e202300692 doi:10.1002/cplu.202300692, IF=3 методом PCA установлена и изучена структура первого представителя [η]фениленов, содержащих углеводородные и фторуглеродные кольца, а именно, 1,2,3,4-тетрафторбифенилена. Молекула 1,2,3,4-тетрафторбифенилена в кристалле является планарной. В 6-ти членных циклах наблюдаются укороченные (~ 1,37 Å) и удлиненные (~ 1,41 Å) C–C связи, которые чередуются друг с другом, мостиковые длины связей в 4-х членном цикле ~ 1,51 Å. Учитывая этот аспект, данное соединение может быть отнесено к хиноидам (т.е. к небензоидным биполярным π-соединениям). За счет π-стекинг взаимодействий молекулы упакованы в стопки голова-к-хвосту с чередующимися межпланарными расстояниями ~ 3.40 и ~ 3.46 Å. Стопки между собой связаны латеральными сокращенными контактами F... F 2.90 Å и F... H 2.63–2.65 Å.

В работе A.Yu. Makarov, et al. *ChemPlusChem*, 2024, V.89, N 6, June 2024, e202300736 doi:10.1002/cplu.202300736, IF=3 методом PCA структурно охарактеризован первый фторуглеродный 1,3,2-бензодитиазолильный радикал (**R**). PCA был проведен для его хлорида **R**<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>. В кристаллической упаковке наблюдаются укороченные контакты S...Cl контакты ~ 3.0 Å (сумма ван-дер-Ваальсовых радиусов S и Cl ~ 3.6 Å). Фторированные 1,3,2-бензодитиазолилы открывают новый путь в разработке и синтезе неметаллических магнитно-бистабильных материалов.

В работе E.S. Stoyanov, et al. *Scientific Reports*, 2024, V. 14, Art. Num. 8423 doi:10.1038/s41598-024-58109-4, IF=3.8 с помощью PCA анализа была установлена структура винилкарбакатионов C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>/C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup> в качестве стабильных моносолеватов C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>/C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>, которые были закристаллизованы с противоионом CNH<sub>11</sub>Cl<sub>11</sub><sup>-</sup>. Структура сольвата C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> представляет собой соль изобутиленового катиона, сольватированного молекулой изобутилена через атом H группы CH<sub>2</sub>= . Катион содержит молекулярную группу =C<sup>+</sup>...<sup>δ-</sup>C<sup>δ+</sup>= с новым типом связи, образованной H-атомом H-C= алкеновой группы и C-атомом группы C<sup>+</sup>=C карбокатиона. Природа обнаруженной связи отличается от природы классической H-связи распределением электронной плотности: электронно избыточный H<sup>δ-</sup> атом из (=)C-H алкеновой группы присоединен к атому C<sup>+</sup> карбокатиона, на котором преимущественно сконцентрирован положительный заряд. Поэтому это можно назвать обратной водородной связью. Таким образом, способность атома H, в зависимости от условий, быть либо акцептором, либо донором электронов приводит к тому, что H-связи, которые она образует, могут быть классифицированы как прямые (классические) или обратные.

В работе N. Nedolya, et al. *European Journal of Organic Chemistry*, V.27, N 13, April 2, 2024, e202400033 doi:10.1002/ejoc.202400033, IF=2.5 методом PCA изучены структуры 4-х новых замещенных 2-(алкилсульфанил) хинолинов. Данная работа выполнялась для подтверждения новой стратегии построения хинолинового кольца путем структурной реорганизации алкилового N-арилбута-2,3-диенимидотиоата (1-аза-1,3,4-триена), что открывает простой и удобный подход для получения новых

семейств хинолинов, несущих различные заместители в обоих (пиридиновом и бензольном) кольцах.

В работе *S.B. Kalashnikov, et al. Mendeleev Communications*, V. 34, N 2, P.277-278, March-April 2024, doi:[10.1016/j.mencom.2024.02.038](https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.02.038), IF=1.8 методом РСА была установлена структура 4,4-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис(5-метил-1,3-тиазол-2-амин). По данным РСА тиазольное кольцо и фениленовое кольцо совершенно планарны в кристалле, стандартные отклонения от средней плоскости составляют 0.001 Å для обоих. Плоскость тиазольного кольца выворачивается из фениленовой плоскости на 59.4 (1)°. Это соединение может быть перспективным лигандом для синтеза новых металлоорганических комплексов.

В работе *Ф.К. Верхов, и др. Журнал структурной химии*, 2024, Т.65, №3, 123874, DOI [10.26902/JSC\\_id123874](https://doi.org/10.26902/JSC_id123874) (*F. K. Verkhov, et al. Journal of Structural Chemistry*, 2024, V. 65, Pp 517–533 doi:[10.26902/JSC\\_id123874](https://doi.org/10.26902/JSC_id123874)), IF=1.2 методом РСА определены молекулярные и кристаллические структуры 7 новых фторированных по бензольному кольцу N-метилхинолин-2-онов, содержащих и не содержащих атомы Вг. Установлено, что основным структурообразующим взаимодействием в кристаллах этих соединений является π-стекинг. Основным супрамолекулярным мотивом являются π-стопки молекул, возникающие из-за ожидаемого π-π взаимодействия электрон-дефицитного галогенаренового фрагмента и более электрон-донорного пиридинового кольца, но присутствуют и взаимодействия фторарен-фторарен. Во всех случаях при переходе от фторированных N-метилфторхинолин-2-онов к их бромсодержащим производным заметно изменяется внутримолекулярная упаковка молекул: увеличивается латеральный сдвиг, появляются Вг...π взаимодействия. Атомы Вг образуют межмолекулярные взаимодействия Вг...F или Вг...Вг. Из анализа полученных данных видно, что метилирование гетероциклического атома азота галогенхинолин-2-онов кардинальным образом меняет супрамолекулярный мотив в кристаллах: образование бесконечных цепей, связанных сильным взаимодействием N-H...O, более невозможно, и стабилизация кристаллической решётки достигается за счёт π-стекинга. Данная работа еще один шаг в использовании π-стекинга в [инженерии кристаллов](#).

В работе *A.L. Stalinskaya et al. SYNTHESIS 2024 56 329-345 DOI: 10.1055/s-0042-1751521* была изучена реакционная способность различных 3-ацетил-2-метилпиридинов (включая 3-ацетил-2-метилхинолин) к циклизации с салициловым альдегидом в производные эпоксибензооксоцино[4,3-b]пиридина. Строение ряда полученных соединений (включая двух диастереомеров) подтверждено методом РСА.

В работе *L. Zakirova et al. J. Heterocycl. Chem. 2024, 1-5. Online Doi:10.1002/jhet.4877* наблюдается первый случай региоспецифического образования индола, слитого с тритерпеновым остовом, строение которого подтверждено методом РСА. Этот процесс сопровождался изменением конфигурации метильной группы при C-4 с 24-нор- на 23-нор-аллобетулина (2), что было подтверждено методом РСА.

В работе *S. Y. Chikunov et al. Synlett, 2024; 35(15): 1799-1806 doi:10.1055/a-2239-6657* впервые сообщается о простом одностадийном синтезе производных 5-метил-11,12-дигидро-5H-5,11-эпоксибензо[7,8]оксоцино[4,3-d]пиримидина путем катализируемой кислотой реакции различных производных 4-метил-5-ацетилпиримидина с салициловым альдегидом. Структура полученного фенил

производного эпоксибензо[7,8]оксоцино[4,3-d]пиримидина была подтверждена методом PCA.

В работе *Д.М. Тургуналиева et al. Журнал Общей Химии, 2024, Т94, №4, 788-803, DOI: 10.1134/S1070363224040078* в результате окислительной ароматизации 5-нитро-1,4-дигидропиридинов перекисью водорода в растворе диоксана была обнаружена ранее не описанная в литературе реакция радикального замещения нитрогруппы водородом производных 5-(3-)нитропиридинов. Проведенный PCA показал, что кристаллы бокового продукта, полученные в результате перекристаллизации из раствора соляной кислоты, были не оксадиазиридином, а симметричным производным диазена (дихлорид катиона и гидрат-озония).

В работе *M.S. Usatov et al. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(3), 1550; doi:10.3390/ijms25031550* синтезированы гетерофункциональные производные пространственно экранированного нитроксида 2,2,5,5-тетраэтилпирролидинового и пирролинового рядов. Строение девяти полученных соединений подтверждено методом PCA.

В работе *I.F. Zhurko et al. Molecules 2024, 29(3), 599; doi:10.3390/molecules29030599* были синтезированы нитроксиды пирролидина высокой степени очистки, содержащих как этильную, так и трет-бутильную группы на каждом из  $\alpha$ -атомов углерода нитроксидного фрагмента. Методом PCA была установлена относительная конфигурация двух изомеров 2,5-ди-трет-бутил-2-этил-3-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксида.

В работе *I.V. Ilyina et al. The Journal of Organic Chemistry, 2024, 89, 16, 11593-11606 doi:10.1021/acs.joc.4c01282* исследованы катализируемые кислотой реакции салициловых альдегидов с (-)-8-ацетокси-6-гидроксиметиллимоненом, легкодоступным из  $\alpha$ -пинена, приводящие к образованию хиральных полициклических продуктов различных структурных типов. Строение производных метанооксоцин[3,2-с]хромена и метанопирано[4,3-b]пирана подтверждено методом PCA.

В работе *T. Vaganova et al. CrystEngComm, 2024, 26 (34), 4602-4616 doi:10.1039/D4CE00612G* два набора сокристаллов - полифторированные арилендиамины с различными структурными элементами и макроциклические эфиры разного размера - были использованы для изучения закономерностей самоорганизации сокристаллов и ранжирования межмолекулярных взаимодействий. Методом PCA было установлено строение 5 сокристаллов.

В работе *Н. В. Александрова et al. Известия Академии наук. с. х., 2024, том 73, № 7, 2014 doi:10.1007/s11172-024-4321-8* при обработке 5-фенил-тетразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она реагентом Вильсмейера—Хаака образуется 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегид, который в среде ДМСО превращается первоначально в 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегид, а затем претерпевает рециклизацию в 6-бензоил-тетразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он. Строение двух соединений установлено методом PCA.

В работе *Н. Han et al. Journal of Fluorine Chemistry, 2024, V. 273, 110235 doi:10.1016/j.jfluchem.2023.110235* синтезированы фторированные диаминтетраоксакаликсарены и диаминобициклооксакаликсарен и методом PCA подтверждено их строение и 1,3-альтернатная конформация и конформация кресло в кристаллах.

В работе *O.I. Yarovaya et al. Russian Journal of General Chemistry, 2024, V. 94, N 1, Pp 81-92 doi:10.1134/S1070363224010080* впервые синтезированы конъюгаты

изатина и гидразонов на основе (+)-камфоры и (-)-фенхона. Для гидразонного продукта фенхона и изатина были получены данные PCA.

В работе V.A. Samsonov et al. *Russian Journal of Organic Chemistry*, V. 60, N 2, Pp 211 - 220 doi:10.1134/S1070428024020052 показано, что бензодифуразан реагирует с 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином в серной кислоте и далее с  $[Ca(OH)_2]$  с образованием эпоксида, структура которого была установлена с помощью PCA.

В работе A. Filimonov et al. *Molbank* 2024, 2024(4), M1912; doi:10.3390/M1912 были синтезированы новые производные дифрактаиновой кислоты, содержащие 1,2,4-оксадиазольное кольцо с арильным заместителем, путем взаимодействия дифрактаиновой кислоты с амидоксимами. Структура полученного соединения была подтверждена с помощью PCA.

В работе N.S. Li-Zhulanov et al. *Molbank* 2024, 2024(1), M1780; doi:10.3390/M1780 был синтезирован симметричный 1,4-бис(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)пиперазин и его структура была подтверждена с помощью PCA. В элементарной ячейке кристалла находятся три кристаллографически независимые молекулы. Две из них расположены на осях двойного вращения, проходящих через центры двух C-C пиперазиновых связей.

В работе M.M. Гульман et al. *Химия в интересах устойчивого развития*. 2024. Т. 32. № 4. С. 475-481. DOI: 10.15372/KhUR2024578 показано, что 2,5,5-триэтил-2-алкинил-3,4-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-оксилы при нагревании с гидроксидом натрия претерпевают циклизацию с образованием циклических виниловых эфиров - производных 6-метилен-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-оксила. Строение 6-метилена (а) и 6-метокси-6-метил (б) производных подтверждено методом PCA, а строение 2,2,7а-триэтил-3-(гидроксиметил)-6-фенил-1,2,3,3а,4,7а-гексагидропирано[4,3-b]пиррол-1-оксила (в) установлено на основании данных PCA.

E. Mironov et al, *Chemistry of Natural Compounds*, Published: 07 August 2024, V. 60, N 4, Pp 662-671, (2024) doi:10.1007/s10600-024-04408-1. В рамках исследований по созданию новых анальгетических агентов на основе синтеза 5-(лабданоид)замещенных пиразолов нами была определена структура (1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)(5-метилфуран-2-ил)метанола (CCDC 2321013). Фенильный цикл  $C1''-C6''$  вывернут из плоскости пиразола, торсионный угол  $N2'N1'C1''C6''$  равен  $54.4(2)^\circ$ . Метилфуранметановый фрагмент плоский в пределах  $\pm 0.025(2)$  Å и образует с плоскостью пиразольного цикла угол  $37.7(2)^\circ$ . Молекулы соединения 10 образуют в кристалле цепочки, протяженные вдоль оси b, связанные слабыми водородными связями  $C4'-H4...O2$ , усиленными взаимодействиями фенильного и фуранового циклов  $C6''-H...O1(C5)$ .

M.A. Gromova et al, *Steroids*, V. 208, August 2024, 109457 doi:10.1016/j.steroids.2024.109457. Исследована структура минорного продукта (выход 15%) реакции Манниха синтеза бензиловых эфиров производных 26-(аминометил)бетулиновой кислоты (рис слева), определенная методом PCA. Независимая часть ячейки включает 2 молекулы продукта и 2 молекулы этанола. В одной из независимых молекул толуенсульфонильный заместитель разупорядочен по 2 позициям в отношении 3:1. Исследуемое соединение включает в себя лупановый фрагмент, Геометрия которого соответствует литературным данным для диацетата бетулина и азида диацетата бетулина. Гидроксильная группа на C3 в обеих независимых молекулах направлена по межмолекулярной водородной

связи с молекулами этанола, приводящей к образованию 0D супрамолекулярного мотива, включающего обе независимые молекулы и 2 молекулы этанола.

S.S. Patrushev et al, *Journal of Molecular Structure*, V. 1321, Part 5, 5 February 2025, 140236 doi:10.1016/j.molstruc.2024.140236, При получении оптически активных макроциклических соединений на основе триазола, в которых сесквитерпеновые лактоны эвдесманового типа действуют как подвесные фрагменты, путем азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемого медью (I), была определена методом PCA структура 2х соединений, полученных одnoreакторно с выходом 42-48% (1-(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)- 8a-метил-5-метилен-3-({11-окса-3,6,7,8,14,15,16-гептаазатрицикло[12.2.1.15,8]октадека-1(17),5(18),6,15-тетраен-3-ил}метил)-додекагидронафто[2,3-b]фуран-2-он) и 18-10% (2). Соединение 2 является димером соединения 1, и его независимая часть ячейки включает половину молекулы, лежащей на оси симметрии второго порядка C<sub>2</sub>. Трициклический лактон в обоих соединениях имеет обычную для производных изоалантолактона конформацию (V.A. Stepanova, S.S. Patrushev, et al *Journ.Mol.Str.*, v.1247(2022) 131373; Patrushev SS et al. *Lett Drug Des Discovery*, 2020). В 1 угол между плоскостями триазольных циклов 32.0(1)° и расстояние между центрами циклов 3.779(1) Å, позволяет предполагать наличие слабого внутримолекулярного взаимодействия π...π. В кристаллической структуре 1 можно выделить слои, параллельные (a, b), связанные слабыми водородными связями C17-H17...N10 и C16-H16B...O2' вдоль оси b и взаимодействием C-H...π группы C12H2. с триазолом N1N2N3C4C17 вдоль оси a. В кристаллах 2 присутствуют стопки вдоль оси c, образованные взаимодействием C15-H...π(N1N2N3C4C33) и симметричных групп вместе со слабой водородной связью C8'-H...O2'

Ю.В. Хорошунова и др., *Химия в интересах устойчивого развития*. 2024. Т. 32. № 4. С. 555-565. 10.15372/KhUR2024588 doi:10.15372/KhUR2024588. В этой работе методом PCA была определена структура впервые синтезированного гидрофильного хирального радикала– (1R,5S,7S,8R,12S,13S)-12,13-дигидрокси-1,8-бис(гидроксиметил)-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксила (CCDC 2358364), сочетающего высокую устойчивость к восстановлению с высокими временами спиновой релаксации при температуре 120 К и выше, перспективной спиновой метки для исследования биомолекул непосредственно в живой клетке.

Z. Galimova et al, *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25(15), 8356; doi:10.3390/ijms25158356, Методом PCA была изучена структура 3β-ацетокси-холлонгдиона 1, а также продуктов 2, 3 и 4 взаимодействия 3-оксо-холлонгдиона с галогенидами фосфора. Все соединения включают типичный для тритерпеноидов даммаранового ряда четырехциклический фрагмент из транс-сочлененных трех шести- и одного пятичленного циклов. Шестичленные циклы в конформации кресло, кроме хлорзамещенного гексенового цикла в соединении 4 с конформацией полукресло, двойной связью C2-C3 равной 1.307(4) Å. Пятичленный цикл имеет твист конформацию во всех соединениях.

E. Khusnutdinova et al, *Chemistry of Natural Compounds*, 2024, V. 60, N 3, Pp 275-282 doi:10.1007/s10600-024-04302-w, L. Zakirova et al, *Chemistry of Natural Compounds*, 2024, V. 60, N 6, Pp 1072-1076 doi:10.1007/s10600-024-04522-0, Пентациклический тритерпеноид аллобетулин, входящий в состав экстрактов коры березы, а также синтезируемый из бетулина путем кислотного катализируемой изомеризации, и его разнообразные производные по циклам А, В и Е проявили цитотоксическую, противовирусную, противомикробную, противовоспалительную и

др. типы активности. Нами исследованы структура 3E-гидроксиимино-21β-(1E-(гидроксиимино)этил)-20 β,28-эпокси-18□,19 β H-урсана на основе PCA его кристаллогидрата

Транссочлененные шестичленные циклы A-D имеют конформацию кресла, трансочлененный цикл E (C17+C22) оксабицикло[2.2.2]октана - искаженной ванны. Торсионные углы C2-C3=N1-O1 и O2-N2=C31-C32 равны 2.2(4)° и 0.0(5)°, заместителей на C3 и C31 имеют E-конфигурацию.

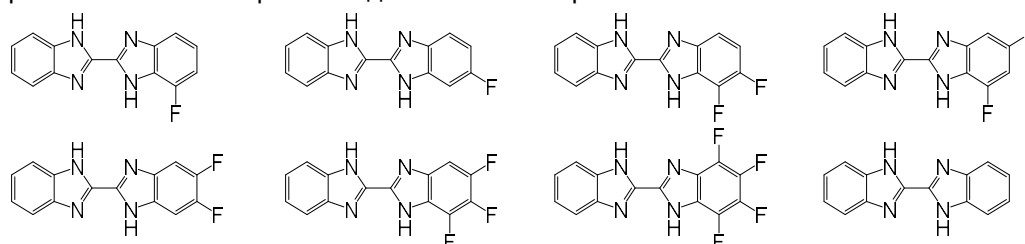
Путем кристаллизации смесей E/Z-изомеров 3-оксима и 3-метокси-оксима 3-оксо-24-нор-аллобетулина выделили индивидуальные E-изомеры 2 и 3, структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 2).

Молекулы 24-нор-аллобетулинов 2 и 3 имеют обычную геометрию, все шестичленные циклы находятся в конформации кресла. Такая же геометрия установлена и в близком аналоге - 3E-метоксиоксима аллобетулина, отличающегося от соединения 3 только наличием второго метила в 4-положении (L.M. Zakirova et al, Nat. Prod. Res., 37 (22) (2022) 3806). В упаковке молекул соединения 2 имеются классические водородные связи O1 H...O2, посредством которых образуются зигзагообразные цепочки молекул параллельных оси b. В упаковке молекул соединения 3 классические водородные связи отсутствуют.

### Группа ядерно-магнитного резонанса

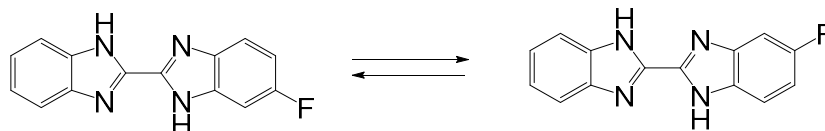
Производные бензимидазола находят применение в качестве основы различных классов лекарственных средств, а также в материаловедении. Перспективы их применения далеко не исчерпаны, например, соединения данного класса исследуются в связи с поиском высокотемпературных протонообменных мембран, а в медицинской химии - для создания новых лекарств. Введение атомов фтора вместо водорода в молекулы химических соединений может существенно влиять на их биологическую активность и другие полезные свойства, в связи с чем изучение таких производных значимо для разработки новых лекарств и для создания материалов с желаемыми качествами.

С целью расширения функциональных возможностей производных бензимидазола в лаборатории ИНИРР исследован новый подход к синтезу фторированных несимметричных производных бибензимидазола (рис. 1) и феназин-2,3-диамина. Важную часть данной работы представляет исследование свойств полученных соединений, а также возможного механизма реакций. Задача по установлению химического строения соединений, составов продуктов реакций решалась в ГЯМР ЦСИ методами ЯМР спектроскопии.



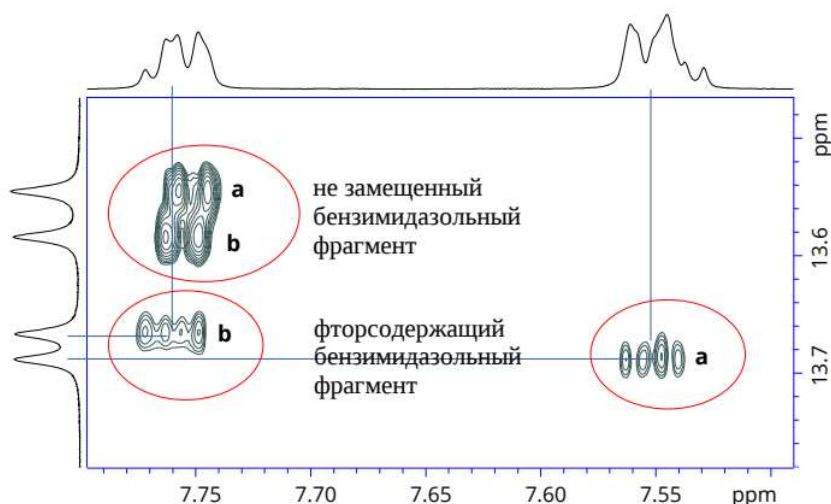
Исследованные бибензимидазолы (соединения представлены структурой одного из таутомеров).

Установление структуры бибензимидазолов и отнесения сигналов выполнено с использованием методов двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . ЯМР спектры всех исследованных бибензимидазолов в значительной степени зависят от условий их регистрации по причине способности каждого бензимидазольного фрагмента молекул к вырожденным или невырожденным таутомерным превращениям (например, рис. 2) и влиянию температуры и среды на скорость и положение равновесия таутомерных превращений.



Таутомерное равновесие 5-фтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензо[*d*]имидазола и 6-фтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензо[*d*]имидазола.

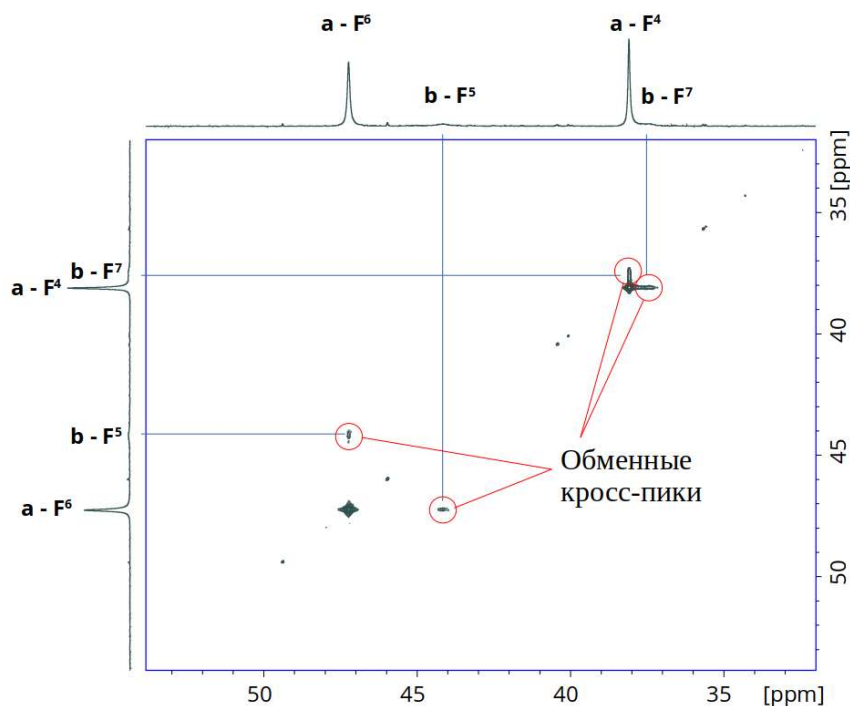
Изучены спектры соединений в условиях медленного и быстрого обмена. Охарактеризованы спектры фторсодержащих бибензимидазолов, в том числе, для отдельных невырожденных таутомерных форм с отнесением всех сигналов к химическим структурам. Так, например, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  5(6)-фтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензо[*d*]имидазола при низкой скорости обмена наблюдались все четыре сигнала фрагментов NH двух таутомеров исследуемых соединений, которые были отнесены с использованием  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY по кросс-пикам с соответствующими сигналами протонов в положениях 4.



Фрагмент  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY спектра, содержащий кросс-пики между сигналами NH-групп и сигналами атомов водорода в 4 и 7 положениях 5-фтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензо[*d*]имидазола (а) и 6-фтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензо[*d*]имидазола (b).

При анализе спектров ЯМР выявлены некоторые общие закономерности химических сдвигов  $^{19}\text{F}$  для таутомеров исследуемой серии соединений. Так сигнал атома фтора, находящегося в положении 5 находится на 2.6-3.1 м.д. в более сильном поле, чем  $\text{F}^6$ . В отличие от этого, атомы  $\text{F}^4$  и  $\text{F}^7$  малочувствительны к изменяющемуся окружению у атомов азота, несмотря на пространственную близость.

Исследовано влияние атомов фтора в молекуле на соотношение таутомеров бибензимидазолов в растворе диметилсульфоксида. В случае значительных обменных уширений идентификацию сигналов в спектрах ЯМР, относящихся к меньшему таутомеру осуществляли с использованием обменной спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  (рис. 4).



Спектр  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  EXSY таутомеров 4,6-дифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензо[d]имидазола (а) и 5,7-дифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензо[d]имидазола (b).

Для бибензимидазола, содержащего атом фтора в положении 5(6), наблюдаются обе таутомерные формы фторированного фрагмента приблизительно в равной концентрации. В отличие от этого, при наличии атома фтора в положении 4(7) бибензимидазола основным является 4-фтор таутомер. Так, соотношение таутомеров (F<sup>4</sup> : F<sup>7</sup>) для 4(7)-фтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензо[d]имидазола составляет около 90 : 10, для 4,5(6,7)-дифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензо[d]имидазола - 88 : 12, для 4,6(5,7)-дифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензо[d]имидазола - 86 : 14.

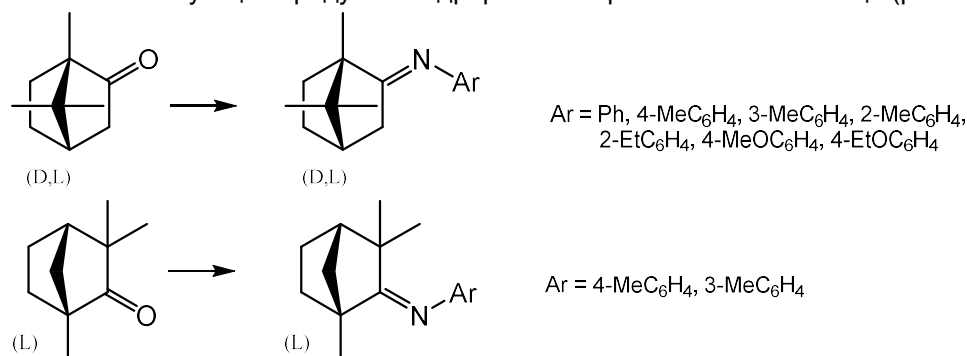
*Исследование производных анилина, содержащих каркасный монотерпеноидный фрагмент при атоме азота.*

Актуальной задачей современности является поиск новых антибиотиков. Функциональные производные анилина, содержащие каркасный монотерпеноидный фрагмент при экзоциклическом атоме азота, являются малоизученным хемотипом с точки зрения его фармакологического профиля.

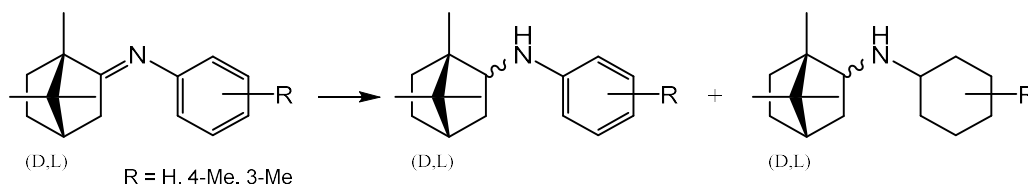
В сотрудничестве с Волгоградским государственным техническим университетом и Научно-исследовательским институтом по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе выполнена работа, направленная на синтез,

установление химической структуры, и оценку перспектив использования в качестве антибактериальных средств новых анилов камфоры и фенхона, а также некоторых их восстановленных форм.

В рамках данной работы в ГЯМР ЦСИ методами ЯМР-спектроскопии, охарактеризованы анилы - продукты реакций терпеноидных кетонов (рис. 5). Методами, включающими использование гомядерных и гетероядерных корреляций установлены химические структуры и стереохимическое строение продуктов восстановления анилов - N-арилзамещенных камфан(фенхан)-2-аминов, а также соответствующих продуктов гидрирования ароматического кольца (рис. 6).



Исследованные анилы - продукты реакций терпеноидных кетонов.



Исследованные продукты восстановления анилов.

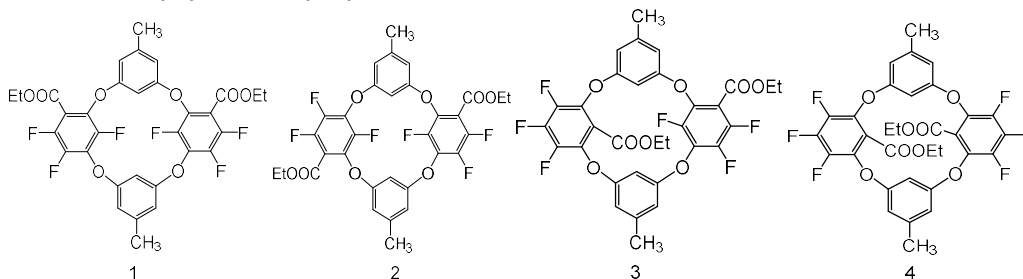
Исследования антибиотической активности позволили выявить наиболее активные соединения и сделать вывод о перспективности дальнейшей структурной модификации в ряду веществ данного хемотипа.

#### *Исследование пространственного строения фторсодержащих тетраоксаликсаренов.*

Каликсарены являются основой специфических молекулярных рецепторов, способных с высокой селективностью распознавать за счет нековалентных взаимодействий близкие по размеру и свойствам субстраты - разнообразные катионы, анионы и нейтральные молекулы и образовывать с ними супрамолекулярные комплексы. Это даёт перспективы для широкого применения разнообразно функционализированных каликсаренов в решении *значимых практических задач* в химии, физике, биологии, органическом материаловедении, нанотехнологиях, информационных технологиях (энергонезависимая память). Наночастицы, настраиваемые каликсаренами, находят применение в сенсорике, катализе, молекулярной медицине.

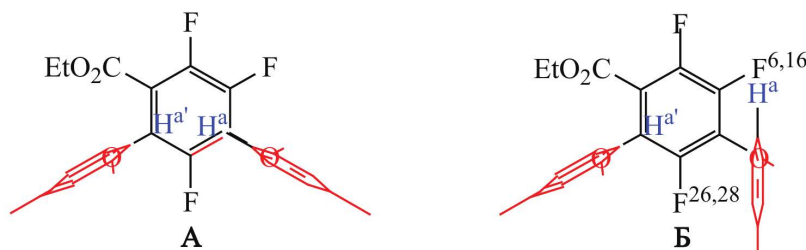
В лаборатории галоидных соединений разработан подход к синтезу фторсодержащих тетраоксаликсаренов. В 2024 году был синтезирован ряд

тетраоксакаликсаренов, сборка молекул которых осуществлена на основе этилового эфира пентафторбензойной кислоты.



Исследованные тетраоксакаликсарены.

В ГЯМР ЦСИ выполнены эксперименты ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , которые позволили сделать выводы о реализуемых в растворе конформациях полученных тетраоксакаликсаренов. Гетероядерные  $^1\text{H}$ – $^{19}\text{F}$  NOESY эксперименты для растворов тетраоксакаликсарена **1** в ДМСО- $d_6$  показали наличие ядерных дипольных контактов атома водорода в пара-положении к метильной группе ( $\text{H}^a$ ) не только с атомами фтора  $\text{F}^{26,28}$  внутреннего обода, но и с атомами фтора  $\text{F}^{6,16}$  внешнего обода макроцикла. При этом, в  $\text{CDCl}_3$  оба сигнала  $\text{H}^a$  и  $\text{H}^{a'}$  имеют одинаковый сдвиг в сильное поле, обусловленный экранированием соседними ароматическими ядрами, что может свидетельствовать о реализации для тетраоксакаликсарена **1** равновесной конформации типа А (рис.8). В отличие от этого в растворе ДМСО- $d_6$ , вероятно, реализуется конформация типа Б, поскольку сигналы  $\text{H}^a$  и  $\text{H}^{a'}$  сдвигаются в слабое поле на разную величину, что связано с разной степенью попадания атомов  $\text{H}^a$  и  $\text{H}^{a'}$  в зону экранирования.



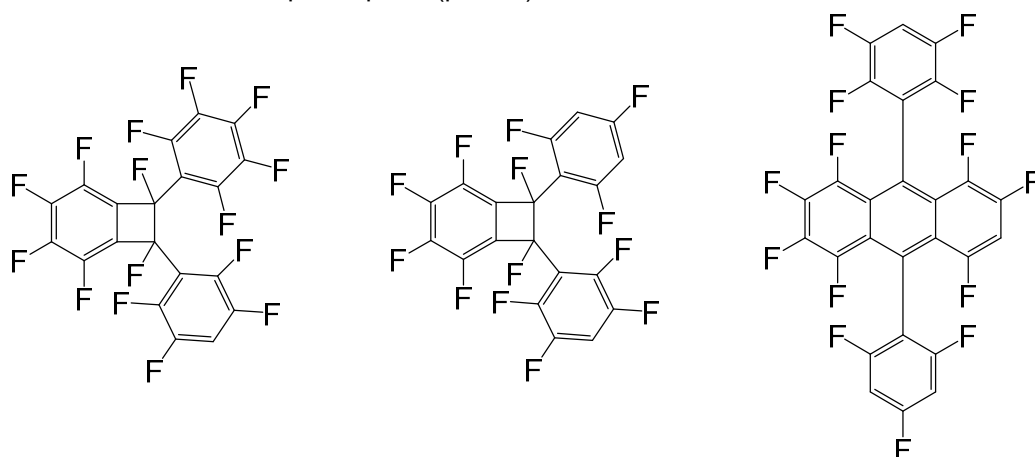
Конформации тетраоксакаликсарена **1**.

В спектре  $^1\text{H}$ – $^{19}\text{F}$  NOESY тетраоксакаликсарена **3** проявляется корреляция сигнала атома фтора внутреннего обода  $\text{F}^{28}$  как с  $\text{H}^{a,a'}$ , так и с сигналами атомов водорода группы  $\text{C}^{26}\text{CO}_2\text{Et}$ , расположенной на внутреннем обode макроцикла. Наличие такого взаимодействия может свидетельствовать об их близком расположении, которое возможно только в конформации 1,3-альтернат.

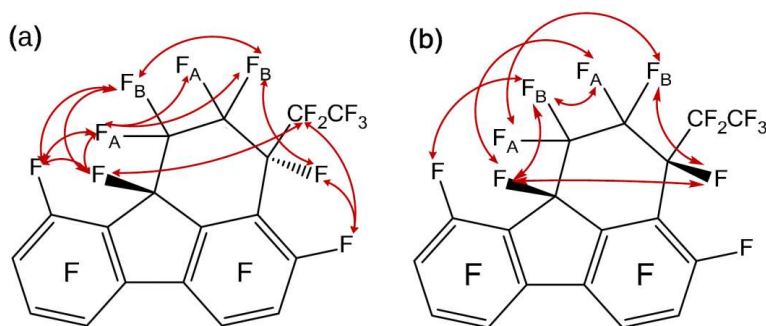
#### *Исследование химической структуры полифторированных полициклических соединений*

Выполнены ЯМР исследования фторированных полициклических соединений, являющихся продуктами взаимодействия полифторбензолов с перфторалкилбензолами в пятифтористой сурьме. С использованием методов корреляционной спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$ , а также спектроскопии

эффекта Оверхаузера  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  HOESY,  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY,  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  NOESY установлено химическое строение ключевых продуктов реакций (рис. 9), и выполнено отнесение сигналов в спектрах ЯМР к химическим структурам продуктов, в частности являющимися диастереомерами (рис 10).



Продукты взаимодействия перфторциклобутена с полифторбензолами в пятифтористой сурьме.



Взаимодействия, наблюдаемые в  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  NOESY спектрах в диастереомерах перфтор-3-этил-1,2,3,10b-тетрагидрофлуорантена с транс- (а) и цис- (b) расположением атомов фтора в циклогексеновом фрагменте молекул.

**Группа определения состава и строения органических веществ (руководитель группы: к.х.н. Митасов М.М.)**

В 2024 году проведена работа по изучению химического состава двух многокомпонентных систем – ювелирных полимерных компаундов, широко применяемых при изготовлении бижутерии, сувениров, столешниц, ручек ножей и т.д. – как в быту, так и в производственных условиях. Новый материал прозрачный как лед, прекрасно окрашивается, при заливке в форму может принимать любую заданную конфигурацию, в отвержденном состоянии может использоваться как объемное глянцевое покрытие, обладающее стойкостью к УФ-излучению. Химические составы указанных объектов исследования представляли интерес для получения информации о достижениях в разработке новых видов промышленных продуктов, обеспечивающих не только их высокие функциональные

характеристики, но и полное соответствие современным требованиям экологии, промышленной и пожарной безопасности.

Анализ состава исследованных образцов выполнялся как методом прямого исследования ингредиентов многокомпонентных систем, так и путем анализа с последовательным выделением компонент и их идентификацией.

При анализе составов комплексно использовались современные физические методы: ИК- Фурье и ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$ ) спектроскопии, хрома-то-масс-спектрометрии, методы элементного анализа и др.

#### *Исследование состава модифицированной эпоксидной смолы для заливки этикеток и отвердителя к ней*

##### *Исследование модифицированной эпоксидной смолы*

Анализ ИК-спектров и ЯМР спектров на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  позволил заключить, что в исследуемая смола является многокомпонентной композицией.

Были опробованы несколько методик для выделения компонент смолы, лучший результат был достигнут разделением смолы хроматографией на колонке с силикагелем, элюенты – гексан, смесь гексана и хлороформа, хлороформ, ацетон. Фракции собирали, отгоняли растворитель, остатки исследовали спектральными методами.

В результате проведенного исследования было установлено, что эпоксидная смола представляет собой эпоксидную диановую смолу с добавками модификаторов – глицидиловых эфиров жирного спирта и олигооксипропилентриола, выпускаемых в России под торговой маркой «Лапроксиды». Примерный состав смолы приведен в таблице.

№	Компонента смолы	Содержание, вес. %
1	Эпоксидная смола (диглицидиловый эфир бисфенола А)	>50
2	Лапроксид (глицидиловый эфир олигооксипропилентриола)	>20
3	Лапроксид (глицидиловый эфир жирного спирта $\text{C}_{12}\text{-C}_{14}$ )	>10

##### *Исследование отвердителя эпоксидной смолы*

В результате проведенного исследования с использованием спектров ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), данных хромато-масс-спектрометрии и на основании анализа литературных данных было установлено, что отвердитель эпоксидной смолы представляет собой раствор изофорондиамина, его аддукта с диглицидиловым эфиром бисфенола А и небольшого количества бисфенола А в бензиловом спирте. Не исключено также присутствие в образце другого алифатического диамина и его аддукта. Примерное содержание компонент смеси приведено в таблице 2

№	Компонента	Содержание , вес. %	CAS
1	Бензиловый спирт	>30	100-51-6
2	Изофорондиамин	>30	2855-13-2
3	Аддукт диамина с эпоксидной смолой (диглицидиловым эфиром бисфенола А)	>30	
4	Бисфенол А	до 1.5	80-05-7

Исследованная эпоксидная смола и отвердитель относятся к категории прозрачных заливочных материалов, предназначенных для изготовления, в том числе, и декоративных изделий методом заливки.

Исследование состава смолы позволило сделать вывод о том, что в состав эпоксидной смолы типа ЭД 20 входят модификаторы, относящиеся к категории активных разбавителей способных к сополимеризации с эпоксидными смолами. С помощью активных разбавителей решают две основные задачи: снижение вязкости эпоксидных систем для облегчения их дальнейшей переработки и модификация свойств готового полимерного материала.

Наибольшее распространение в качестве активных разбавителей получили различные глицидиловые эфиры.

В качестве отвердителей эпоксидных смол широко используются алифатические полиамины, т.к. они являются дешевыми и доступными химическими продуктами. Но целый ряд недостатков, таких как высокая токсичность, сильное раздражающее действие на кожу и глаза, а также на легкие и слизистые оболочки дыхательных путей требуют тщательного соблюдения мер безопасности. Кроме того, большинство соединений этой группы отвердителей являются интенсивно окрашенными и склонными к реакции карбонизации на воздухе при хранении или формообразовании. Это делает невозможным применение алифатических полиаминов для изготовления прозрачных и бесцветных изделий методом заливки эпоксидной смолой.

Весьма перспективными отверждающими агентами для создания бесцветных или слабо окрашенных прозрачных эпоксидных материалов с повышенными эксплуатационными характеристиками, обеспечивающими более высокую стойкость к воде, являются алициклические амины. Эти отвердители хорошо совместимы с эпоксидными смолами и обеспечивают при «холодном» отверждении высокие показатели физико-механических характеристик отвержденных материалов и защитные свойства от агрессивных сред у сформированных поверхностей, в сочетании с удовлетворительной светостойкостью. Большинство соединений в группе алициклических аминных отвердителей – бесцветные или слегка окрашенные средне- и низковязкие жидкости или кристаллические вещества с невысокой температурой плавления. Подобно алифатическим аминам они

активно отверждают эпоксидные смолы при комнатной температуре, формируя при этом отвержденные эпоксиполимеры, в которых удачно совмещается повышенная теплостойкость материала и его прочность (эластичность).

С вышеизложенным полностью согласуется идентификация в составе отвердителя наиболее востребованного представителя алициклических диаминов – изофорондиамин (торговая марка Vestamin IPD, производитель Evonik Industries AG). Изофорондиамин - смесь двух стереоизомеров 3-аминометил-3,5,5-триметил циклогексиламина, представляет собой бесцветную жидкость с низкой вязкостью со слабым аминным запахом (CAS № 2855-13-2). Композиции на основе изофорондиамина обладают низкой вязкостью. Эпоксидные системы, отвержденные изофорондиамином, демонстрируют отличную химическую стойкость, стабильность цвета, высокую механическую прочность, устойчивость к ударным нагрузкам. Изофорондиамин находит широкое применение в эпоксидных композициях, способных к формообразованию при комнатной температуре, для получения полимерных композиционных материалов малой и средней нагруженности, в том числе и декоративных изделий, изготавливаемых методом заливки.

Как правило, отвердитель в состав которого входит изофорондиамин, представляет собой композицию, содержащую аддукт – продукт взаимодействия эпоксидной смолы с изофорондиамином, небольшой избыток изофорондиамина и ускорители, в качестве последних могут выступать бисфенол А и бензиловый спирт. Известно, что отверждающие агенты на основе аддукта амина с эпоксидной смолой значительно улучшают стойкость отвержденных эпоксидных продуктов к растворителям, по сравнению с результатами, полученными со свободными аминами. Считается, что улучшение характеристик отвержденных продуктов связано с образованием очень плотной сетки поперечных связей, получаемых с использованием таких полиэпоксидов, и обеспечивает их эффективное применение в качестве защитных покрытий (см. патент US 4348

#### *Исследование состава УФ-отверждаемой смолы для заливки этикеток*

Исследован образец однокомпонентной УФ-отверждаемой смолы для заливки этикеток ZDS-181R, которая дает прозрачное покрытие, стойкое к истиранию, действию света, воды и растворителей. Цель исследования – установить качественный и количественный состав УФ-отверждаемой композиционной смолы.

Для проведения анализа были опробованы несколько способов разделения смолы на компоненты – экстракция, затирание с различными растворителями, хроматографирование на колонке с силикагелем, омыление кипячением с концентрированной соляной кислотой и со спиртовым раствором КОН. Для идентификации выделенных компонент применялись физико-химические методы – ИК- и ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ, а также анализ патентных данных.

В результате комплексного исследования УФ-отверждаемой смолы для заливки этикеток ZDS-181R физико-химическими методами было установлено, что она представляет собой полимерный материал, содержащий полиуретан на основе изофорондиизоцианата и эфиров акриловой кислоты с полиолами – этиленгликолем, моно-, ди- и полибутиленгликолями (~75%) и эфир 3-тиопропионовой кислоты с пентаэри-тритом (~15%). В смоле идентифицирован

фотоинициатор - 2,4,6-триметилбензоилдифенилфосфиноксид (1-3%), присутствие олова в рент-гено-флюоресцентном спектре остатка от сжигания смолы указывает на наличие в её составе часто применяемого катализатора - дилаурата дибутилолова.

Полученные результаты исследования позволяют заключить, что смола является смесью полиуретана на основе изофорондиизоцианата и эфиров акриловой кислоты с тиол-функциональным соединением, представляющим собой эфир 3-тиопропионовой кислоты с пентаэритритом. Этот вывод согласуется с данными патента WO2014090716 (EP 2931704), в котором описывается применение тиол-функциональных соединений для улучшения свойств лакокрасочных материалов, а также синтез тиол-функциональных соединений.

Использование тиол-функциональных соединений в композициях покрытий известно, например, из международной патентной заявки WO 01/92362. Тиол-функциональные соединения, согласно изобретению, обладают улучшенной совместимостью с компонентами лакокрасочных систем. В результате увеличенные количества таких тиол-функциональных соединений могут быть включены в составы покрытий в качестве активных разбавителей без возникновения неблагоприятных эффектов. Тиол-функциональные соединения также могут быть объединены с ОН-функциональными акриловыми полимерами без возникновения проблем совместимости. Тиол-функциональное соединение, как правило, представляет собой сложный эфир полиола с меркаптокарбоновой кислотой. Такие сложные эфиры известны и коммерчески доступны. Примерами полиолов являются пентаэритрит, ди-, триметилпропан и дипентаэритрит. Мер-каптокарбоновые кислоты представляют собой 2-меркаптоуксусную кислоту и 2- и 3-меркаптопропионовую кислоту. Обычно полиолы по существу полностью этерифицированы меркаптокарбоновыми кислотами, упомянутыми выше.

#### *Заключение*

Сегодня УФ – отверждаемые материалы приобретают все большую популярность в различных сегментах техники, в том числе в клеевых и лакокрасочных материалах различного применения, таких как покрытия для оптоволокон, мебели, полиграфической продукции. Как правило, УФ-композиции представляют собой растворы олигомеров в мономерах. Мономеры в композиции обеспечивают необходимые технологические свойства (вязкость, смачиваемость подложки), а олигомеры – заданные физико-механические характеристики. При отверждении таких композиций образуются гибридные материалы с взаимопроникающими сетками различных полимеров, которые суммарно и определяют свойства материала.

В исследованном материале в качестве олигомеров применяли олигоуретан(мет)акрилаты - уретановые олигомеры с концевыми акрилатными группами, получаемые на основе изофорондиизоцианата и эфиров акриловой кислоты. В качестве мономера использовался бутиленгликольакрилат. Фотоинициатором УФ-отверждаемой системы является 2,4,6-триметилбензоилдифенилфосфиноксид.

Уретановые акрилаты радиационного отверждения на основе циклоалифатического изофорондиизоцианата используются, если необходима прозрачность заливочного материала, стойкость к пожелтению, низкая концентрация активного разбавителя или вспомогательного растворителя.

Идентифицированный в составе заливочной композиции пентаэритритол-этрамеркаптопропионат, согласно литературным данным, является промотором адгезии, модификатором гибкости в различных системах радикальной полимеризации, сшивающим агентом в изоцианатных системах, низкотемпературным отвердителем в реакции полимеризации УФ-покрытий.

В рамках тематики госзадания на 2024 год выполнены аналитические исследования состава двух многокомпонентных эпоксидной и уретан-акрилатной промышленных полимерных смол с использованием комплекса физико-химических методов, позволивших идентифицировать компоненты, входящие в их состав, и оценить их количественное содержание.

Исследование состава новых ювелирных полимерных заливочных смол позволило получить сведения о модификаторах эпоксидной и урета-акрилатной композиций, придающих уникальные характеристики смолам, и обеспечивающих не только высокие характеристики покрытий, но и отвечающих современным требованиям экологической безопасности.

Анализ состава ювелирных смол позволил выявить компоненты, обеспечивающие их высокую прозрачность, стойкость к истиранию и к воздействию воды, а также к УФ-излучению. Полученные результаты могут служить основой для разработки новых рецептур эпоксидных и уретан-акрилатных композиционных смол для широкого промышленного применения.

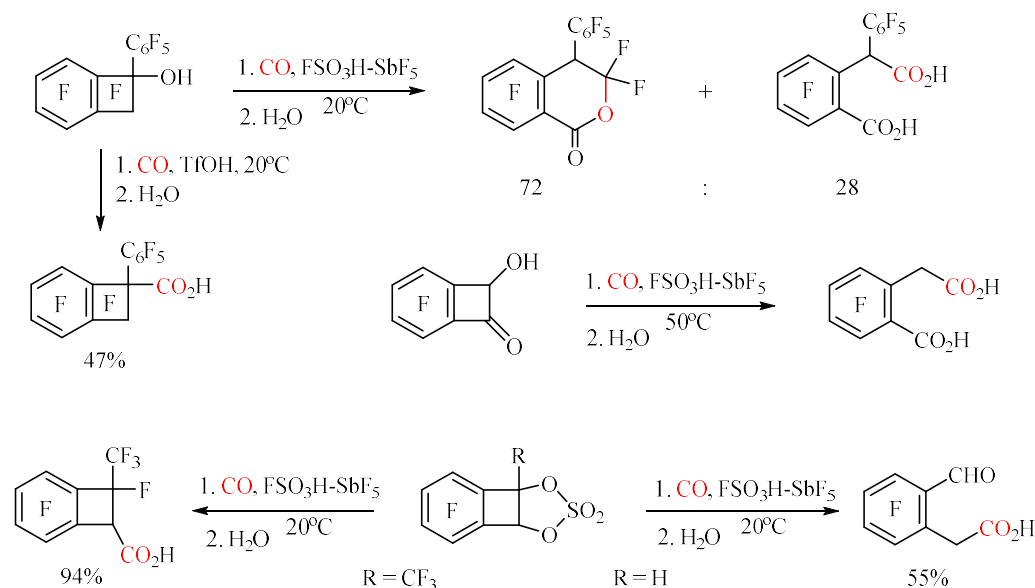
# Лаборатория галоидных соединений

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

## Государственное задание

### Карбонилирование и другие превращения полифторбензоциклобутенолов в суперкислотах.

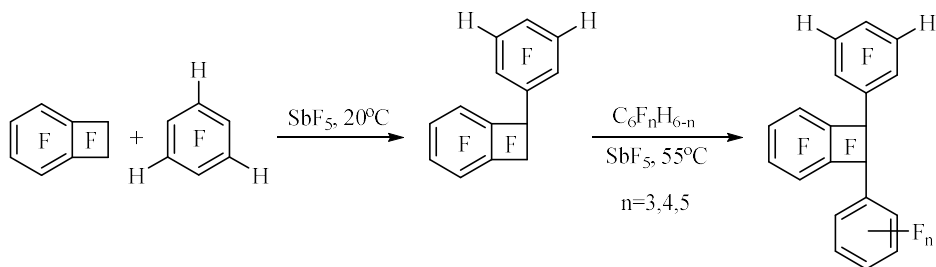
Продолжается систематическое изучение закономерностей найденной нами реакции карбонилирования полифторированных бензоциклоалкенов и алкилбензолов. Изучено взаимодействие ряда полифторированных бензоциклобутен-1-олов и циклических сульфозэфиров бензоциклобутен-1,2-диолов с окисью углерода в суперкислотах. Показано, что карбонилирование, как правило, сопровождается трансформациями четырехчленного цикла: раскрытием или раскрытием с последующей гетероциклизацией с образованием производных изохромана.



Присоединение CO без изменения алициклического фрагмента также возможно, этому способствует снижение кислотности среды или температуры.

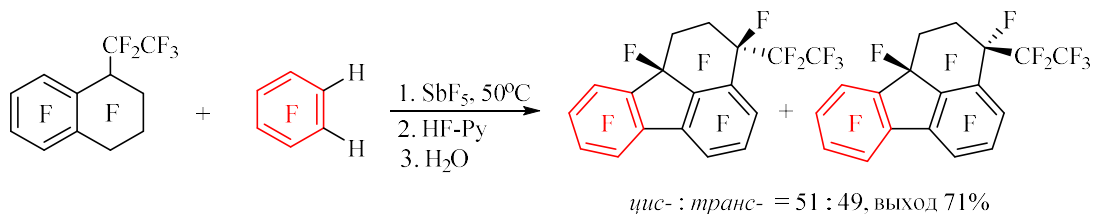
### Реакции 1-(2,4,6-трифторфенил)перфторбензоциклобутена с полифторбензолами в среде SbF<sub>5</sub>.

Ранее нами было показано, что при взаимодействии перфторбензоциклобутена с тетрафторбензолами или пентафторбензолом в среде SbF<sub>5</sub> образуются 1,2-дифенилбензоциклобутены с одинаковыми полифторфенильными группами. Эти соединения могут подвергаться скелетным превращениям с раскрытием четырехчленного цикла. С целью получения полифторбензоциклобутенов, содержащих две разные полифторфенильные группы в алициклическом фрагменте, был синтезирован 1-(2,4,6-трифторфенил)-перфторбензоциклобутен, изучены его реакции с пентафторбензолом и изомерными тетрафторбензолами в присутствии SbF<sub>5</sub>. Получен ряд новых полифтор-1,2-дифенилбензоциклобутенов.



**Перфтор-3-этил-1,2,3,10b-тетрагидрофлуорантен: синтез, установление строения и *цис*-/*транс*-конфигурации.**

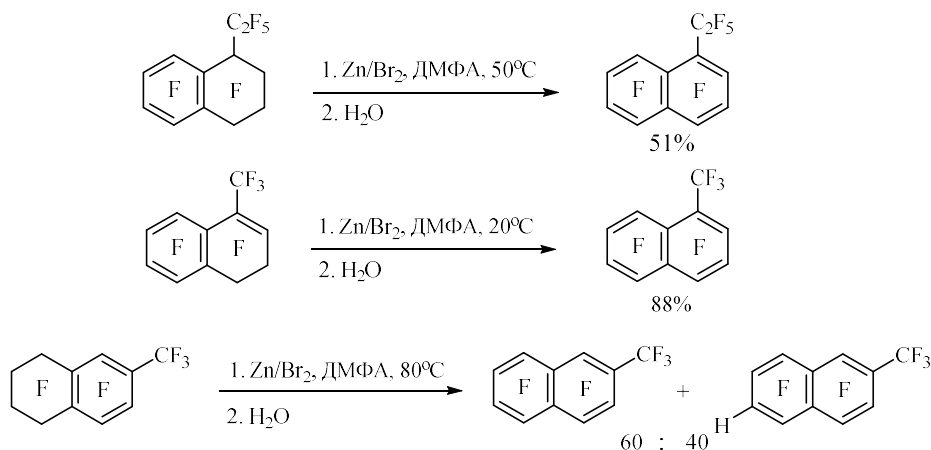
В предыдущие годы нами впервые была продемонстрирована возможность получения полифтор-9-алкилфлуоренов в реакциях перфторалкилбензолов с полифторбензолами в среде пятифтористой сурьмы. Найденная реакция была также распространена на перфтортетралин (как циклический аналог перфторалкилбензолов), в результате синтезирован перфтор-1,2,3,10b-тетрагидрофлуорантен. С целью получения других полифторированных полициклических соединений, содержащих структурный фрагмент флуорена, изучено взаимодействие перфтор-1-этилтетралина с 1,2,3,4-тетрафторбензолом в среде  $SbF_5$ . Показано, что в этой реакции образуется перфтор-3-этил-1,2,3,10b-тетрагидрофлуорантен в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров.



Изомеры выделены в индивидуальном виде, их строение и *цис*-/*транс*-конфигурация установлены с привлечением 2D ЯМР-экспериментов ( $^{19}F$ - $^{19}F$  COSY,  $^{19}F$ - $^{19}F$  NOESY).

**Дефторирование и другие превращения полифтортетралинов в системе Zn-ДМФА. Синтез перфтор-1-этил-, 1- и 2-метилнафталинов.**

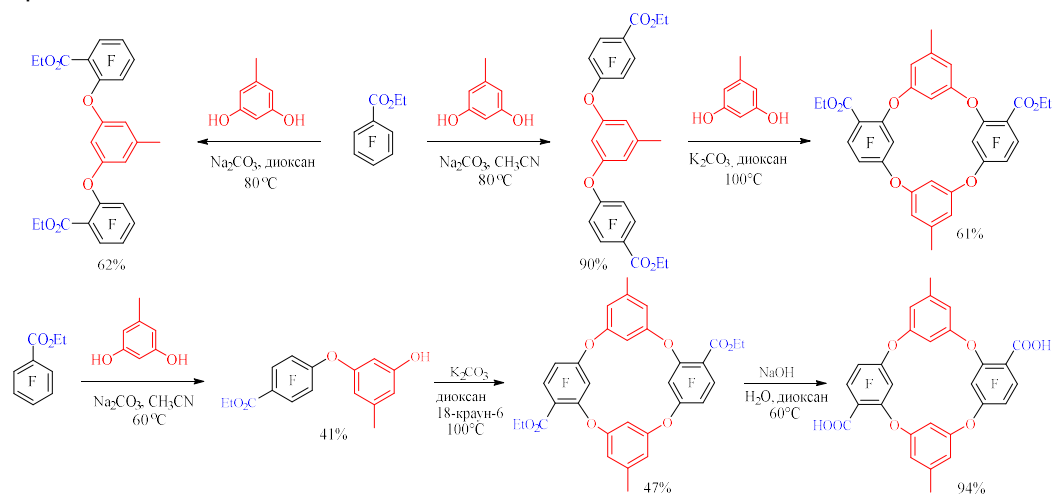
Перфторированные тетралин, 1-этил- и 6-метилтетралины и 4-метил-1,2-дигидронафталин под действием цинка, активированного с помощью брома ( $Zn/Br_2$ ), в ДМФА дефторируются с образованием перфторированных нафталина, 1-этил-, 1- и 2-метилнафталинов. Наряду с этим из перфтортетралина и перфтор-1-этилнафталина получают цинкорганические соединения, которые под действием воды превращаются в гидропроизводные перфтораренов, а в реакции с  $CuCl_2$  дают перфтор-6,6'-битетралин и перфтор-4,4'-диэтил-1,1'-бинафтил соответственно.



Перфторметилнафталины являются труднодоступными соединениями, а перфторэтилнафталины не были известны.

**Исследование возможности направленного получения изомерных полифтортетраоксакаликсаренов в реакции этилпентафторбензоата с орцинолом.**

Ранее нами был разработан фрагментный подход к синтезу полифторированных тетраоксакаликсаренов на базе реакции полифторбензолов с резорцинами. Известно, что оксакаликсарены широко используются в супрамолекулярной химии для разработки молекулярных рецепторов, образующих комплексы типа «гость-хозяин». С целью получения новых полифторированных тетраоксакаликсаренов, содержащих в макроцикле сложноэфирные или карбоксильные группы, изучено взаимодействие этилпентафторбензоата с орцинолом.



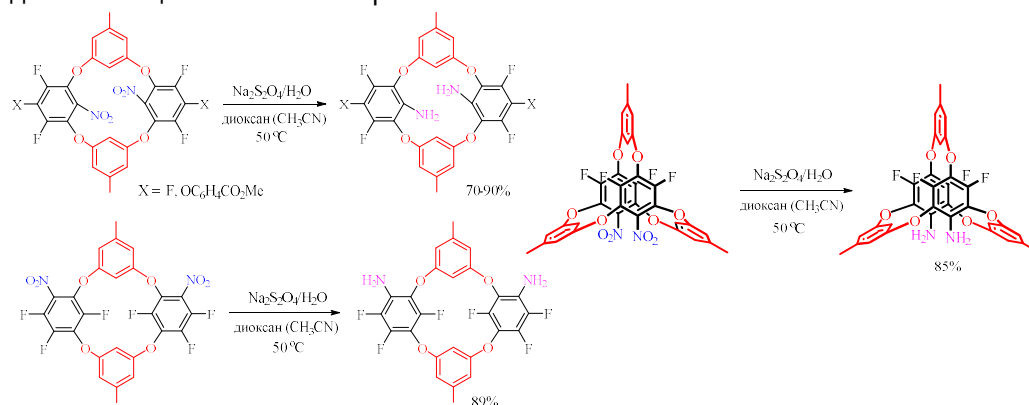
Показано, что в полярной системе ацетонитрил/ $Na_2CO_3$  реакция нуклеофильного замещения атома фтора в этилпентафторбензоате протекает исключительно в *para*-положение к сложноэфирной группе, а использование менее полярной системы диоксан/ $Na_2CO_3$  позволяет направить замещение в *ortho*-положение.

Макроциклизацию трифениловых эфиров с орцинолом проводили в малополярном диоксане в присутствии  $K_2CO_3$ . Тетраоксакаликсарены получают также при нагревании арилоксифенолов в системе диоксан/ $K_2CO_3$  в присутствии

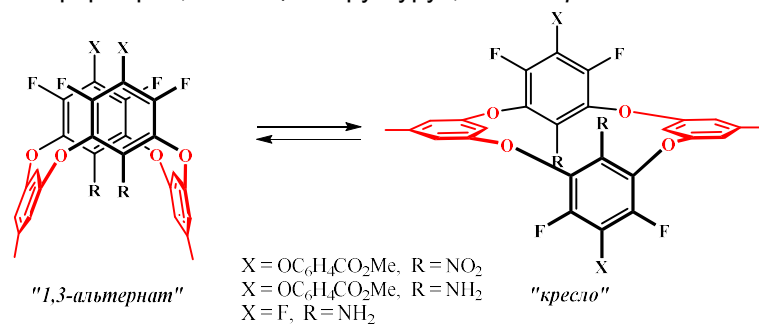
катализатора межфазного переноса. Гидролиз тетраоксакаликсаренов с карбоксиэтильными группами в мягких условиях приводит к соответствующим дикарбоксилатам.

**Новые полифторированные диаминотетраоксакаликсарены и диаминобициклооксакаликсарен. Изучение конформационных равновесий тетраоксакаликсаренов.**

Из полифторированных динитротетраоксакаликсаренов с нитрогруппами во внутреннем или внешнем ободе макромолекулы синтезирован ряд диаминотетраоксакаликсаренов. Восстановление проводили в мягких условиях под действием дитионита натрия. Аналогичным образом динитробициклооксакаликсарен был восстановлен в диаминобициклооксакаликсарен.



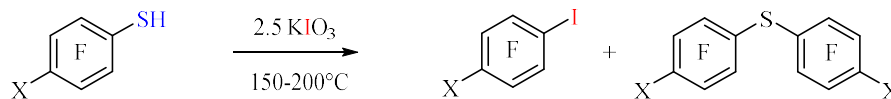
Полученные тетраоксакаликсарены имеют два набора сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , что указывает на их существование в растворе в виде смеси двух относительно стабильных конформеров, имеющих структуру *1,3-альтерната* и структуру типа *кресла*. Конформеры динитрооксакаликсарена находятся в динамическом равновесии друг с другом, а положение равновесия между конформерами зависит от полярности растворителя. Для диаминооксакаликсаренов конформационное равновесие смещено в сторону конформеров, имеющих структуру *1,3-альтерната*.



**Синтез иодполифтораренов из полифторарентиолов.**

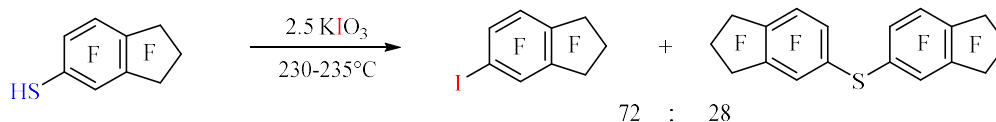
Ранее нами был разработан метод получения хлор- и бромполифтораренов, основанный на термической замене на галоген тиольной группы, которая легко и селективно вводится в полифторарен. В отчетный период изучена реакция полифторарентиолов с  $\text{KIO}_3$  с целью синтеза иодполифтораренов, представляющих интерес для получения органических полупроводниковых материалов, жидких кристаллов, перовскитовых солнечных батарей и т.д.

Показано, что нагревание пентафторбензолтиола и 4-Х-тетрафторбензолтиолов с  $KIO_3$  при 150-200°C приводит к образованию соответствующих иодполифторбензолов наряду с полифтордифенилсульфанами.

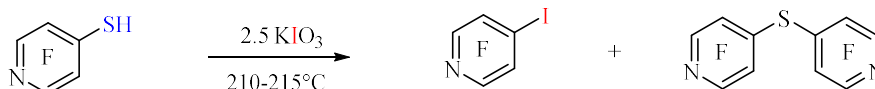


X=F, H,  $CF_3$ , Cl, Br,  $C_6F_5$

80-90 : 20-10



72 : 28



85 : 15

Аналогичным образом из перфториндан-5-тиола синтезирован 5-иодперфториндан, а из тетрафторпиридин-4-тиола – 4-иодтетрафторпиридин.

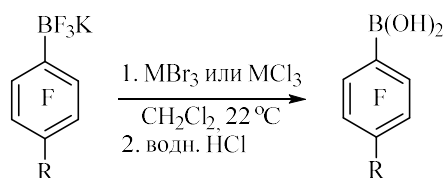
### 8. Новый подход к получению арилбороновых и диарилбориновых кислот из арил(фтор)боратов калия.

В продолжение работ по синтезу фторсодержащих ароматических производных бора и их применению в органическом синтезе в качестве катализаторов и реагентов для введения арильных групп в молекулы других соединений предложен новый подход к получению арилбороновых и диарилбориновых кислот из арил(фтор)боратов калия.

Показано, что последовательная обработка 3-фтор- или 4-фторфенилтрифторбората калия раствором трихлорида бора в  $CH_2Cl_2$ , а затем разбавленной соляной кислотой дает соответствующие 3-фтор- и 4-фторфенилбороновые кислоты с выходом 80%. Такой подход к синтезу арилбороновых кислот из соответствующих арилтрифторборатов оказался успешным и в ряду полифторированных производных. Из пентафторфенилтрифторбората калия получена пентафторфенилбороновая кислота, а из 4-R-тетрафторфенилтрифторборатов калия синтезирован ряд 4-R-тетрафторфенилбороновых кислот.



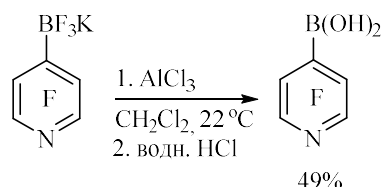
80%



M = B, Al

R = F,  $C_4H_9$ ,  $C_3H_7O$ ,  $C_4H_4N$

60-80%



49%

### **Грант РФФ 22-73-00300**

«Получение и изучение биологической активности 4-[(алкилтио)трифторфенил]-2,6-диметил-3,5-бис(этоксикарбонил)-1,4-дигидропиридинов – перспективных агентов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний»

Руководитель: к.х.н. Б.В. Кошечев

Работа была направлена на разработку подходов к синтезу и исследованию сердечно-сосудистой активности гетероциклических соединений, включающих в себя полифторароматическое ядро, функционализированное атомом серы в разных степенях окисления (сульфанильная и сульфонильная группы), обладающим, в свою очередь, широким набором алкильных заместителей (Me, CF<sub>2</sub>H, Bn и C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH). В рамках проекта получено 16 1-алкил"тио"-4-X-2,3,5,6-тетрафтораренов, изучены их реакции с нитрометаном в присутствии ДБУ, соответствующие нитрометильные производные были превращены в альдегиды, конденсацией последних с ацетоуксусным эфиром и этил-3-аминокротонатом получены гетероциклические производные – 1,4-дигидропиридины, 2H-хромены, хинолины. Исследовано (на модели крыс) влияние ряда вышеуказанных гетероциклов на сердечно-сосудистую систему.

При взаимодействии 1-алкилсульфанил-4-X-2,3,5,6-тетрафтораренов (X = CF<sub>3</sub>, H) с нитрометаном происходит замещение атома фтора в положениях 2 или 3 в зависимости от влияния серосодержащей группировки и заместителя в положении 4. В случае 1-алкилсульфанил-4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензолов, (алкил = Me, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH и Bn) образуются 1-алкилсульфанил-4-трифторметил-3-нитрометил-2,5,6-трифторбензолы. Взаимодействие 1-дифторметилсульфанил-2,3,5,6-тетрафторбензола с нитрометаном дало 1-дифторметилсульфанил-2-нитрометил-3,5,6-трифторбензол. В реакции обладающего двумя акцепторными группами 1-дифторметилсульфанил-4-трифторметил-2,3,5,6-трифторбензола образуется смесь 3- и 2-нитрометильных производных в практически равном соотношении. В то же время низкая реакционная способность 1-алкилсульфанил-2,3,5,6-тетрафторбензолов (X = H, алкил = Me, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH и Bn) не позволила провести реакцию с нитрометаном. При взаимодействии 1-дифторметилсульфонил-4-X-2,3,5,6-трифторбензолов (X = H, CF<sub>3</sub>) с нитрометаном происходит замещение атома фтора в положении 2, что даёт 2-нитрометильные производные. В похожих реакциях 1-алкилсульфонил-4-X-2,3,5,6-тетрафтораренов (алкил = Me, Bn) помимо образования 2-нитрометильных производных происходит также ипсо-атака нуклеофила, что даёт 1-нитрометил-2,3,5,6-тетрафторарены.

Показано, что при действии перманганата калия на 1-алкилсульфанил-3-нитрометил-4-трифторметил-2,5,6-трифторбензолы (алкил = Me, Bn, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH) и 1-дифторметилсульфанил-2-нитрометил-3,5,6-трифторметилбензол в соотношении ~0.75 : 1 в присутствии KOH и MgSO<sub>4</sub> происходило превращение нитрометильной функции в формильную и, таким образом, образовывались алкилсульфанилтрифторбензальдегиды с выходом до 88 %, при увеличении количества KMnO<sub>4</sub> помимо образования целевых продуктов происходит также и окисление атома серы, что даёт соответствующие сульфонильные производные альдегидов. В аналогичных реакциях 1-алкилсульфонил-2-нитрометил-4-X-3,5,6-трифторбензолов (алкил = Me, CF<sub>2</sub>H, Bn; X = H, CF<sub>3</sub>), вне зависимости от алкильной группы и заместителя в положении 4, были получены 2-алкилсульфонил-5-X-3,5,6-трифторбензальдегиды с выходом 70-89 %.

Взаимодействие 2-метилсульфонил-3,4,6-трифтор-5-Х-бензальдегидов (X = H, CF<sub>3</sub>) с ацетоуксусным эфиром и этил-3-аминокротонатом в этаноле вместо, как ожидалось, производных 1,4-дигидропиридина образовывались производные 2Н-хромена: этил-2-этокси-6,7-дифтор-2-метил-5-(метилсульфонил)-8-(X)-2Н-хромен-3-карбоксилаты (X = H, CF<sub>3</sub>), включавшие в себя, помимо присоединённой эфирной компоненты дополнительную этокси-группу в результате реакции с растворителем. Взаимодействием 2-метилсульфонил-3,4,6-трифтор-5-трифторметилбензальдегида исключительно с этил-3-аминокротонатом в этаноле был достигнут аналогичный результат. При взаимодействии сульфанилсодержащих бензальдегидов: 2-(дифторметил)сульфанил-3,4,6-трифторбензальдегида и 3-метилсульфанил-6-трифторметил-2,4,5-трифторбензальдегида образуются производные 2Н-хроменов и 1,4-дигидропиридинов, помимо этого в реакции MeS-производного образуется производное хиолина.

В реакциях 2-метилсульфонил-3,4,6-трифторбензальдегида с ацетоуксусным эфиром и этил-3-аминокротонатом в апротонных растворителях образуются смеси, состоящие из производного хиолина: этил-6,7-дифтор-2-метил-5-(метилсульфонил)хиолин-3-карбоксилата, а также этил-3-оксо-2-(3,4,6-трифтор-2-(метилсульфонил)бензилиден)бутаноата. В то же время последний был практически индивидуальным продуктом при проведении превращений в 80 % водной муравьиной кислоте и АсОН. Показано, что в реакциях 2-метилсульфонил-3,4,6-трифтор-5-Х-бензальдегидов (X = H, CF<sub>3</sub>) с этил-3-аминокротонатом в бензоле образуются смеси, основными компонентами которых были этил-6,7-дифтор-2-метил-5-(метилсульфонил)-8-(X)хиолин-3-карбоксилаты (X = H, CF<sub>3</sub>), наряду с ними образуются кетоны – этил-3-оксо-2-(2,4,5-трифтор-6-(метилсульфонил)-3-(X)бензилиден)бутаноаты. При взаимодействии 3-метилсульфанил-6-трифторметил-2,4,5-трифторбензальдегида с этил-3-аминокротонатом образуется смесь, включающая аналогичные по строению продукты, а также 1,4-дигидропиридин.

Исследование антигипертензивных свойств (крысы) диэтил-2,6-диметил-4-(2,4,5-трифтор-3-(метилсульфанил)-6-(трифторметил)фенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата показало незначительное (на 9 %) снижение систолического давления, в то же время для этил-6,7-дифтор-2-метил-5-(метилсульфонил)-хиолин-3-карбоксилата наблюдалось короткое в течение 30 сек (30 %) и длительное в течение 10 мин (16 %) увеличение данного показателя. В то же время показано, что этил-2-этокси-6,7-дифтор-2-метил-5-(метилсульфонил)-8-(X)-2Н-хромен-3-карбоксилаты (X = H, CF<sub>3</sub>) являются аритмогенными агентами. Изучение антиаритмических свойств (крысы) на адреналовой модели диэтил-2,6-диметил-4-(2,4,5-трифтор-3-(метилсульфанил)-6-(трифторметил)фенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата и этил-6,7-дифтор-2-метил-5-(метилсульфонил)-хиолин-3-карбоксилата не показало активности данных соединений.

Исследование антиаритмической активности 4-(4'-R-2',3',5',6'-тетрафторфенил)-3,5-бис(этоксикарбонил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридинов (R = SMe, SCF<sub>2</sub>H, SMe, SOCF<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H) показало, что в случае SO<sub>2</sub>Me-агента происходило восстановление параметров ЭКГ в 80% случаев на адреналовой модели. Изучение влияния данного агента на правое предсердие крысы показало, что при его введении вместе с адреналином наблюдалось примерно в 2 раза меньшее увеличение амплитуды и частоты сокращений по

сравнению с введением только адреналина. Возможный механизм действия агента лежит в блокаде  $\beta$ -адренорецепторов.

#### **Грант РФФ 23-23-00547**

«Полифторированные ароматические тетракарбоновые кислоты – перспективные структурные блоки для современных функциональных материалов. Синтез и изучение физико-химических свойств»

Руководитель: к.х.н. А.С. Виноградов

В ходе выполнения работ по проекту впервые синтезированы 4-этоксикарбонилтетрафторбензальдегид и 3,5-диэтоксикарбонилтрифторбензальдегид взаимодействием полифторарилцинкорганических соединений с реагентом Вильсмайера-Хаака, полученного из  $\text{POCl}_3$  и ДМФА. Разработана методика восстановления 1,2-диэтоксикарбонилтетрафторфенил-1,2-диона в 2-гидрокси-1,2-бис(4'-этоксикарбонилтетрафторфенил)этан-1-он, на основе которого были разработаны методы получения 4,4',4'',4'''-(пиразин-2,3,5,6-тетраил)тетраakis(2,3,5,6-тетрафторбензойной кислоты) и 4,4',4'',4'''-(1H-пиррол-2,3,4,5-тетраил)тетраakis(2,3,5,6-тетрафторбензойной кислоты). Была синтезирована 5-[4,5-бис(4-карбокситетрафторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,4,6-трифторизофталевая кислота в результате гидролиза 2-(3',5'-диэтоксикарбонилтрифторфенил)-4,5-ди(4''-этоксикарбонилтетрафторфенил)-имидазола, полученного путем конденсации 3,5-диэтоксикарбонилтрифторбензальдегида с 1,2-диэтоксикарбонилтетрафторфенил-1,2-дионом и ацетатом аммония.

Предложены подходы к синтезу 4,4'-(перфтор-1,4-фенилен)бис(тиазол-2,5-дикарбоновой кислоты) и 4,4',4'',4'''-([2,2'-битиазол]-4,4',5,5'-тетраил)тетраakis(2,3,5,6-тетрафторбензойной кислоты). Данные подходы основаны на реакции 1,1'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)дипропан-1-она и 1,2-бис(4'-этоксикарбонилтетрафторфенил)этан-1-она с бромом и взаимодействии образующихся бромкетонов с производными тиомочевины.

Впервые изучено взаимодействие полифторированных цинкорганических соединений с хлорангидридами малоновой и янтарной кислот в присутствии каталитических количеств  $\text{CuI}$ . Было установлено, что в реакциях цинкорганических соединений, полученных из этилпентафторбензоата и цинка в ДМФА, не образуются соответствующие полифторированные 1,3- и 1,4-дикетоны, а основным продуктом является этил 2,3,5,6-тетрафторбензоат. Взаимодействие цинкорганических соединений в диглиме ведет к получению 1,3- и 1,4-дикетонов. В результате были синтезированы диэтил 4,4'-(1,3-диоксобутан-1,3-диил)бис(тетрафторбензоат) и диэтил 4,4'-(1,4-диоксобутан-1,4-диил)бис(тетрафторбензоат). На основе диэтил 4,4'-(1,3-диоксобутан-1,3-диил)бис(тетрафторбензоата) был разработан способ получения 4,4',6,6'-тетраakis(4''-карбокситетрафторфенил)-2,2'-бипиримидина.

Впервые были получены цинкорганические соединения из диэтил 5-бром-2,4,6-трифторизофталата и цинка в диглиме. Было изучено их взаимодействие с хлорангидридами малоновой и янтарной кислот, в результате которого были синтезированы тетраэтил 5,5'-(1,3-диоксопропан-1,3-диил)бис(2,4,6-трифторизофталат) и тетраэтил 5,5'-(1,4-диоксобутан-1,4-диил)бис(2,4,6-трифторизофталат), соответственно. На их основе были разработаны методы синтеза целевых тетракарбоновых кислоты - 3,5-ди(3',5'-дикарбокситетрафторфенил)пиразол и 3,6-ди(3',5'-дикарбокситетрафторфенил)пиридазин.

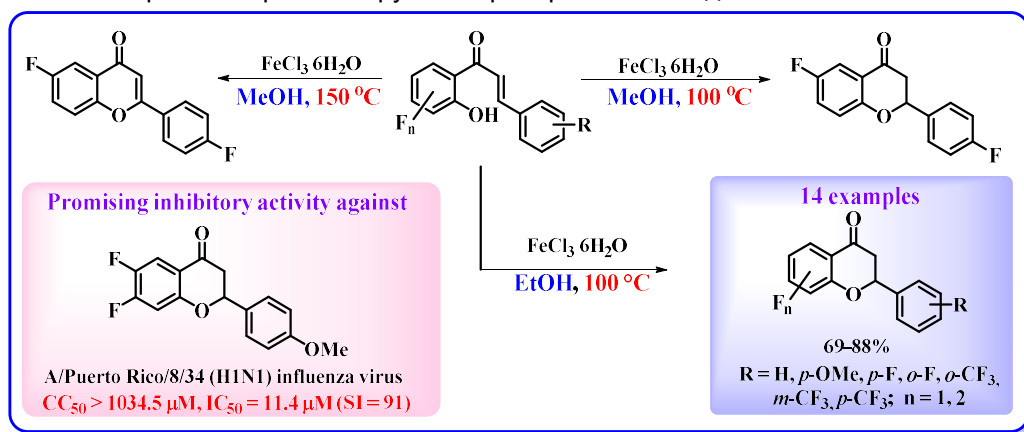
# Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

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

## Государственное задание.

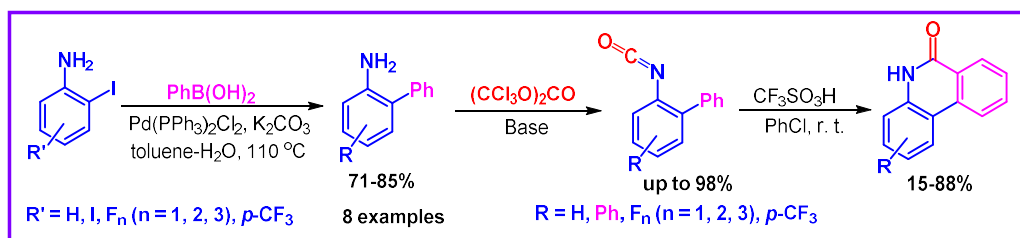
Актуальность развития новых синтетических подходов к фторированным гетероциклическим соединениям диктуется растущим спросом на получение новых представителей этого класса, ввиду весомого потенциала их использования в качестве новых лекарственных средств, агрохимикатов и функциональных материалов. В 2024 году нами было продолжено систематическое исследование реакционной способности фторированных субстратов для создания практически значимых структур на их основе.

1. Флаваноны являются многочисленным классом кислородсодержащих гетероциклических соединений, обладающих широким спектром биологических свойств и широко используемых в качестве компонентов биодобавок и медицинских препаратов, играющих важную роль в жизни людей. Особый интерес представляют фторированные хромоны, поскольку замена атома водорода на атом фтора в структуре биоактивной молекулы рассматривается в качестве важного мотива в молекулярном дизайне таких соединений, изменяющем их фармакологию и терапевтический потенциал. Нами был разработан и реализован рациональный подход к синтезу фторированных флаванонов из соответствующих 2'-гидроксиалконов при действии  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в EtOH при 100 °C. Было обнаружено, что такое же превращение протекает и в реакционной системе  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/100$  °C. Напротив, использование  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в MeOH при 150 °C приводит к окислительной циклизации 2'-гидроксиалконов с образованием флавонов. Полученные фторированные гетероциклы были оценены на предмет их ингибирующей активности в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в культуре клеток MDCK. Среди изученных соединений наиболее селективную противогриппозную активность ( $\text{IS} = 91$ ) проявил 6,7-дифтор-2-(4-метоксифенил)хроман-4-он, превосходящий по эффективности применяемый в лечебной практике противовирусный препарат Римантадин.

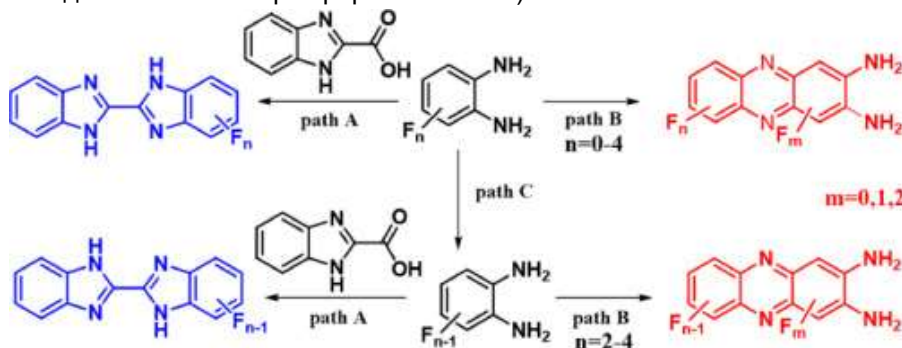


2. Ядро фенантридина – общий структурный элемент, содержащийся во многих биологически активных алкалоидах. Нами описан удобный и эффективный метод

синтеза фторированных фенантридин-6(5*H*)-онов из соответствующих 2-изоциан-1,1'-бифенилов, опосредованный трифторметансульфоновой кислотой. Реакции протекали в очень мягких условиях с использованием легкодоступных субстратов и реагентов, обеспечивая доступ к биологически ценным фторированным гетероциклам с высокими выходами. Синтезированные соединения были протестированы *in vitro* на цитотоксичность в клеточной линии MDCK и на противовирусную активность в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Установлено, что данная серия фенантридинов не токсична, а наиболее выраженным противовирусным эффектом обладает 2-фторфенантридин-6(5*H*)-он.

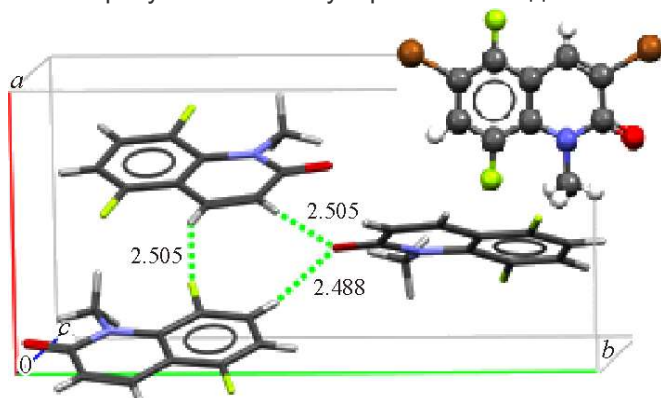


3. Ряд асимметрично фторированных 2,2'-добензимидазолов был получен взаимодействием бензимидазол-2-карбоновой кислоты с фторсодержащими 1,2-фенилендиаминами при их нагревании в полифосфорной кислоте. Обнаружено, что направление превращения фторированных 1,2-фенилендиаминов зависит от количества и положения атомов F в их структуре: наличие атомов F одновременно в положениях 4 и 5 приводит к первичному гидродефторированию исходных 1,2-фенилендиаминов. При этом в результате их дальнейшего взаимодействия с бензимидазол-2-карбоновой кислотой образуются менее фторированные 2,2'-добензимидазолы, а также феназин-2,3-диамины. Предложен механизм образования всех обнаруженных продуктов превращения полифторированных 1,2-фенилендиамины в полифосфорной кислоте).

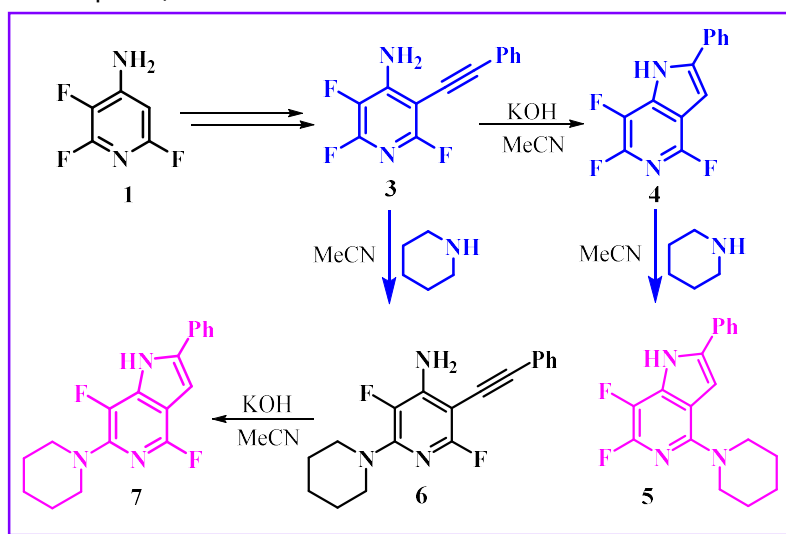


4. Взаимодействием галогенированных хинолин-2-онов с  $\text{CH}_3\text{I}$  в метаноле в присутствии  $\text{KOH}$  получена серия новых N-метилхинолин-2-онов, содержащих атомы F и Br. Методом РСА определены их молекулярные и кристаллические структуры. Установлено, что основным структурообразующим взаимодействием в кристаллах этих соединений является  $\pi$ -стекинг, а основным супрамолекулярным мотивом –  $\pi$ -стопки молекул, возникающие из-за ожидаемого  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия электронодефицитного галогенаренового фрагмента и более электронодонорного пиридинового кольца (присутствуют и взаимодействия фторарен-фторарен). Во

всех случаях при переходе от фторированных N-метилфторхинолин-2-онов к их бромсодержащим производным заметно изменяется внутримолекулярная упаковка молекул: увеличивается латеральный сдвиг, появляются Вг...π взаимодействия. Атомы Вг образуют межмолекулярные взаимодействия Вг...F или Вг...Вг.

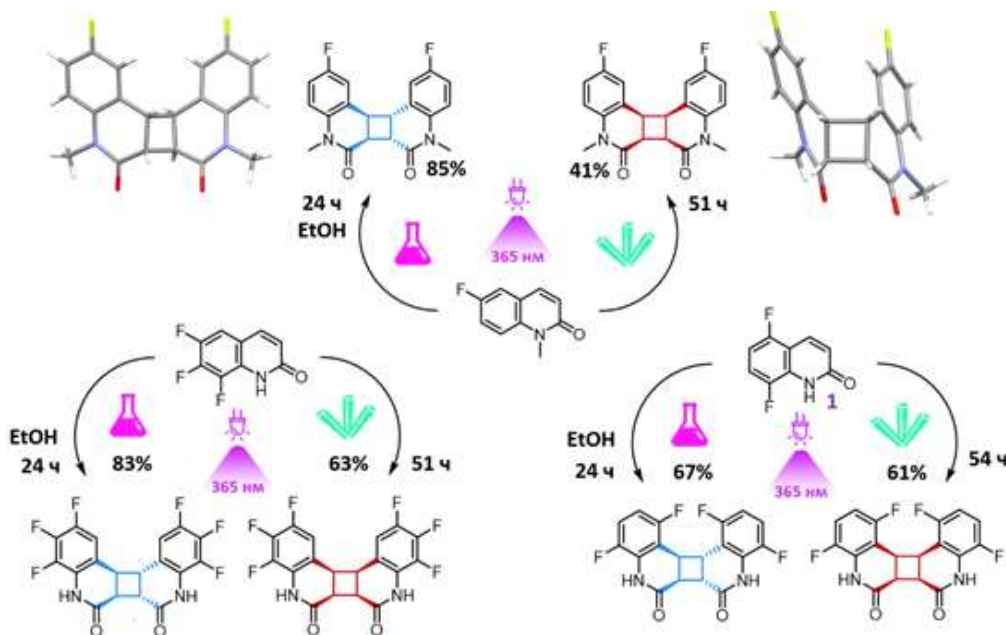


5. Разработан и реализован селективный синтез изомерных дифторированных 2-фенилазаиндолов, содержащих пиперидиновый фрагмент в 4 или 6 положении молекулы соответственно, путем изменения последовательности стадий циклизации производных 3-(фенилэтинил)пиридин-4-амина и ароматического нуклеофильного аминодифторирования. Наблюдаемые экспериментально закономерности нуклеофильного замещения атомов фтора при взаимодействии полифторированных производных пиридина с пиперидином интерпретированы методами квантовой химии в рамках предположения о промежуточном образовании комплексов Мейзенгеймера, или их нестабильных аналогов в случаеconcertного протекания реакций  $S_NAr$ .

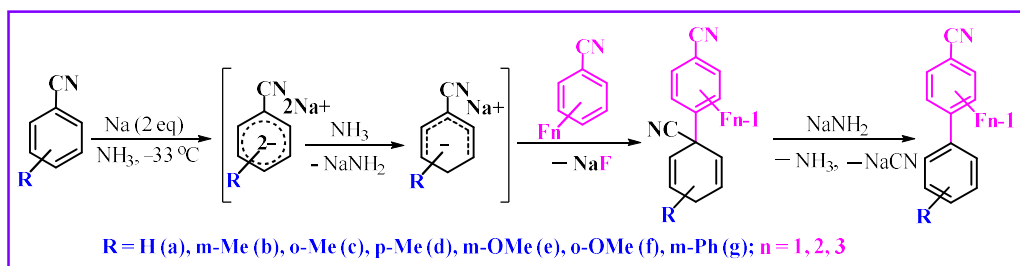


6. Исследовано протекание процесса фотодимеризации ([2+2]-циклоприсоединения) ряда производных хинолин-2-онов под воздействием УФ-излучения (флуоресцентные лампы или светодиоды с пиковой длиной волны 365 нм) в EtOH или ДМСО и получены их hh-anti фотодимеры с высокими выходами. Измерены квантовые выходы фотодимеризации ( $\Phi_{dim}$ ) для некоторых мономеров

при облучении лазером с длиной волны 355 нм в EtOH без удаления кислорода и следов воды. Установлено, что  $\Phi_{dim}$  изменяются от 1.6% до 17% в зависимости от числа и положения атомов F. Изучен процесс фотодимеризации хинолин-2-онов в кристаллах. Показано, что переход от растворной к твердофазной фотодимеризации позволяет получать димеры фторированных NH- и N-метилхинолин-2-онов различной конфигурации и может рассматриваться как метод управления строением димера.



7. Продолжена разработка некаталитического подхода к синтезу цианбисаренов, использующего нуклеофильное замещение атома фтора во фторированных бензонитрилах долгоживущими в жидком аммиаке анионными формами цианаренов. В результате проведенных исследований было установлено, что ориентация арилирования фторированных бензонитрилов циклогексадиенильными анионами, генерируемыми двухэлектронным восстановлением моноцианаренов металлическим натрием в жидком аммиаке, соответствует протеканию реакции по механизму  $S_NAr$ . При этом образующийся в ходе реакции амид натрия не вступает в конкуренцию с циклогексадиенильным анионом при нуклеофильном замещении фтора и выполняет роль основания при дегидроцианировании продукта конденсации, являющегося предшественником целевого цианбисарена.



## Проект РНФ 23-23-00008

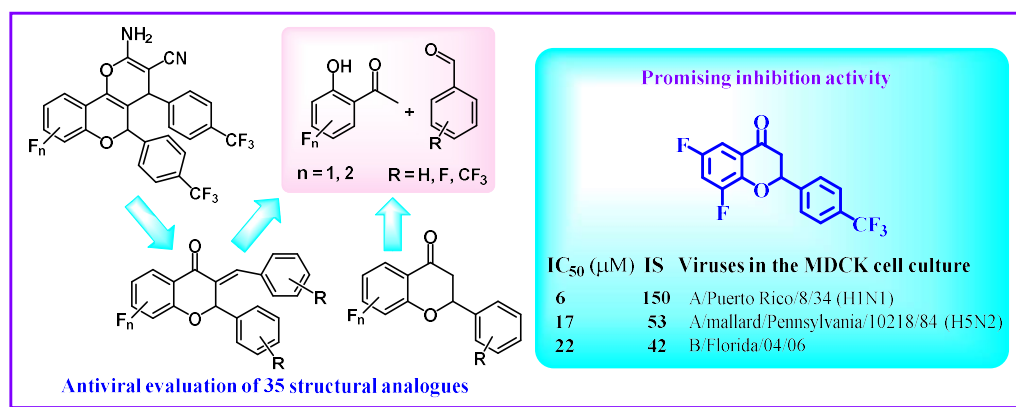
«Разработка методов синтеза и исследование биологической активности фторсодержащих хромонов»

Руководитель: д.х.н. Политанская Л.В.

Разработка новых лекарственных препаратов является одним из приоритетных направлений современных исследований в области здравоохранения в целом и медицинской химии в частности. Признанным научным подходом, направленным на решение этой задачи, служит получение больших серий новых синтетических аналогов активных растительных метаболитов, таких как флаваноиды, анализ связи структура – активность, выбор соединений-лидеров и их дальнейшее углубленное исследование в качестве кандидатов на роль более эффективных фармацевтических препаратов нового поколения.

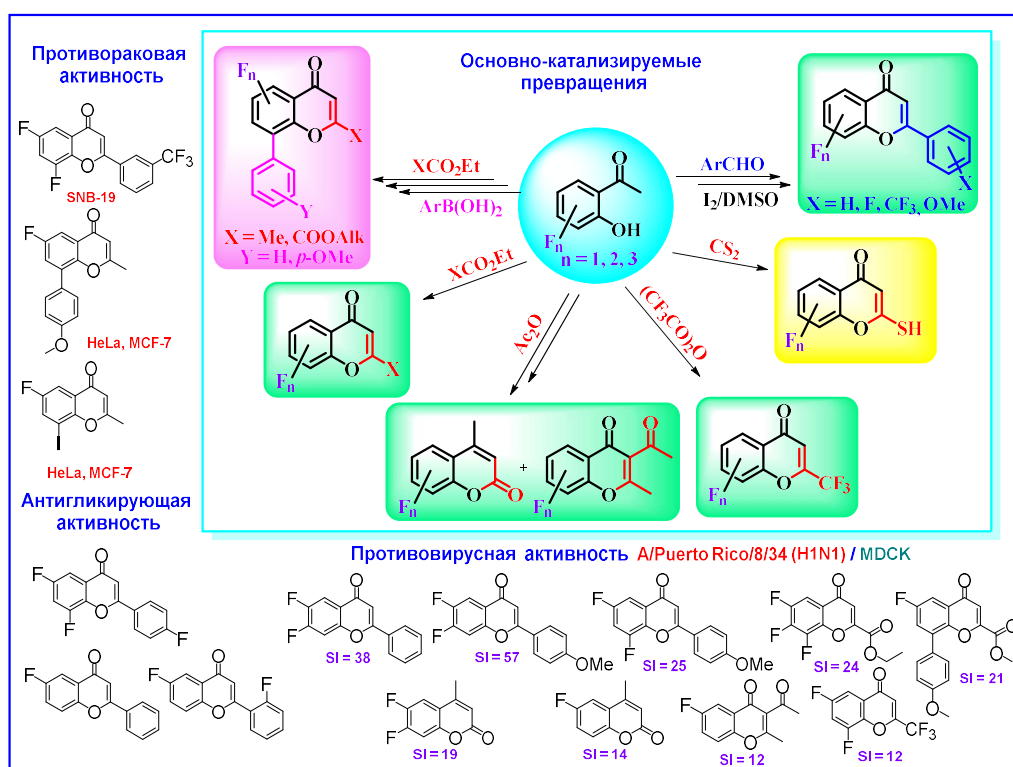
Наши усилия были направлены на поиск новых синтетических стратегий получения фторсодержащих производных хромонов, поскольку известно, что включение фтора в биоактивные молекулы является актуальным подходом к структурной модификации биологически активных субстанций для усиления их эффективности либо придания новых полезных свойств.

1. Были исследованы методы получения фторированных флаванонов, а также их 3-бензилиден- и 8-циннамоил- производных, основанные на взаимодействии 2-гидроксиацетофенонов с серией ароматических альдегидов и последующих трансформациях образующихся при этом производных 2-арил-хроман-4-она. Синтезированные гетероциклы, содержащие от 1 до 12 атомов фтора в структуре были протестированы на противовирусную активность в отношении вируса гриппа А. Среди изученных 35 соединений 6,8-дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он проявил наибольшую активность в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Более того, этот флаванон оказался активным в отношении филогенетически далеких вирусов гриппа A/mallard/Pennsylvania/10218/84 (H5N2) и B/Florida/04/06.



2. Большая серия флавонов, содержащих от 1 до 3 атомов фтора или  $CF_3$ ,  $OMe$ -группы в структуре, была синтезирована конденсацией 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами с последующей окислительной циклизацией получаемых 2'-гидроксиалконов в системе  $I_2/DMSO$  в качестве

потенциальных мультитаргетных биоактивных соединений. Также были исследованы и реализованы эффективные подходы к синтезу представительного ряда 2-Х-замещенных производных 4H-хромен-4-она (X = Me, CF<sub>3</sub>, SH, COOMe, COOEt), фторированных по бензольному кольцу. Сначала был синтезирован ряд 2-гидроксиацетофенонов – универсальных строительных блоков – с помощью перегруппировки Фриса или реакцией Соногаширы полифторированных о-иодфенолов с TIPS-замещенным ацетиленом с последующей гидратацией тройной связи. Далее были исследованы превращения полученных фторированных 2-гидроксиацетофенонов с этилацетатом, диэтилоксалатом, сероуглеродом и ангидридами карбоновых кислот в присутствии оснований. Синтез 8-арилзамещенных 4H-хромен-4-онов был осуществлен путем электрофильного иодирования фенольных соединений с последующим кросс-сочетанием полученных иодсодержащих субстратов с арилборными кислотами по методу Сузуки.



В соответствии с заявленным планом исследований, полученные фторированные хромены были протестированы на различные виды биологической активности: цитотоксичность по отношению к здоровым клеткам (Vero, hT'ER B'j1, MDCK); способность оказывать противоопухолевый эффект *in vitro* (SNB19, HepG2, HeLa, MCF-7); активность по отношению к вирусам гриппа А; антигликирующую активность (способность выступать в качестве соединений для коррекции метаболических и иммунометаболических нарушений); антиоксидантную активность; ингибирующую активность по отношению к AChE, BChE, CES (способность выступать в качестве соединений для терапии болезни Альцгеймера). [Исследования проводились сотрудниками Института медицины и психологии им. Зельмана НГУ, лаборатория д.б.н. А.Г. Покровского; Новосибирского института

органической химии им. Н.Н. Ворожцова, лаборатория д.б.н. Т.Г. Толстиковой; Волгоградского государственного медицинского университета, лаборатория д.б.н. Д.А. Бабкова; Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии, Черноголовка, лаборатория д.б.н. Г.Ф. Махаевой; Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, лаборатория д.б.н. В.В. Зарубаева.] Установлено, что наибольшую активность фторированные хромены проявили в качестве ингибиторов вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в клетках MDCK.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего углубленного исследования механизма противовирусного действия выявленных соединений-лидеров, а также перспективности дальнейшей структурной модификации данного класса фторированных субстратов для поиска оптимальных кандидатов и создания на их основе противовирусных средств нового поколения

## Лаборатория гетероциклических соединений

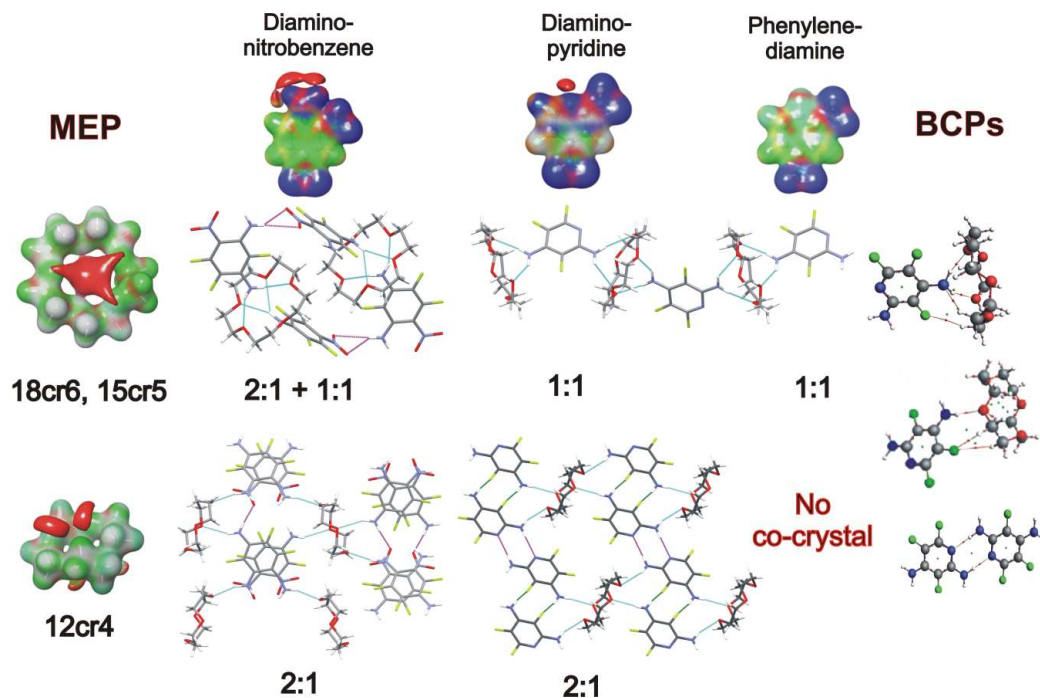
Заведующий лабораторией – к.х.н. Семенов Николай Андреевич

Государственное задание.

«Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами» (FWUE-2022-0002),  
руководитель д.х.н. Т. В. Меженкова

**Изучение закономерностей самоорганизации супрамолекулярных водородносвязанных ансамблей циклических полиэфиров (краун-соединений) с функционализированными амино- и гидроксиполигалогенаренами.**

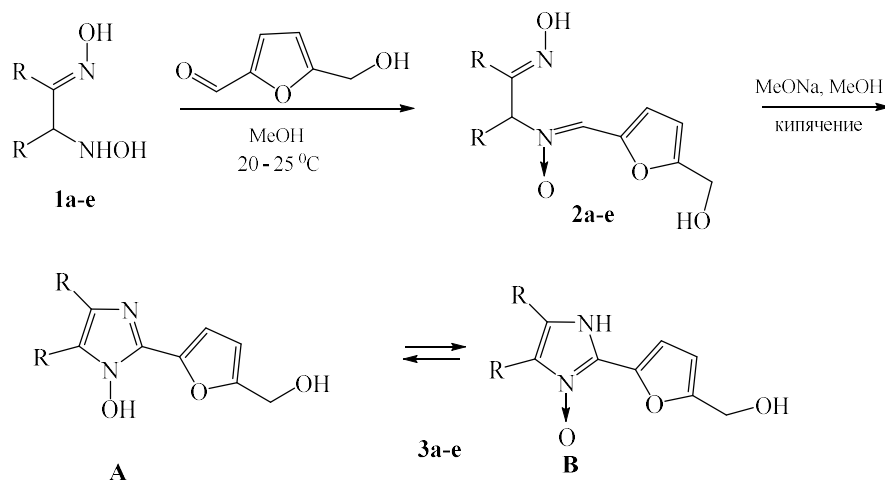
Синтезирована матрица сокристаллов полифторированных *meta*-арилендиаминов с варьируемым остовом и заместителями и краун-эфиров с 12-, 15- и 18-членным циклом, и изучено влияние коформеров на закономерности самосборки. Установлено, что стехиометрия сокристаллов зависит как от строения ариллендиамина, так и от размера макроцикла: перестройка паттернов межмолекулярных взаимодействий усиливает тенденцию к образованию 2:1 сокристаллов в рядах (1) трифторфенилендиамин, диаминотрифторпиридин, диаминотрифторнитробензол и (2) 18-краун-6, 15-краун-5, 12-краун-4 (рис. 1.1). Общий структурный мотив 1:1 сокристаллов соответствует 1D ансамблю, в котором типичная связь  $N-H \cdots O_{cr}$  с бифункциональным донором протонов  $NH_2$  является единственным структурообразующим взаимодействием. Конформация макроцикла 12-краун-4 вызывает изменение типа «guest-host» контактов на  $H$ -связь с атомами  $N$  разных молекул ариллендиамина, что приводит к сокристаллизации в соотношении 2:1. Усиление акцепторных функций и расширение  $\pi$ -системы в ароматическом коформере способствует реализации «guest-guest» взаимодействий и также способствует образованию 2:1 сокристаллов. В структуре этих сокристаллов выделено несколько супрамолекулярных мотивов: парные  $H$ -связи  $o-N-H \cdots N_{het}$  и  $p-N-H \cdots F$  между молекулами диаминопиридина образуют «face-to-face» димеры, объединенные в цепь;  $H$ -связи  $p-N-H \cdots O_{nitro}$  и  $o-N-H \cdots O_{nitro}$  между молекулами диаминонитробензола генерируют «head-to-tail» цепочки. В дополнение к  $H$ -связям в сокристаллах 2:1 образуются стопки, связанные  $\pi$ -стекингом и  $p \cdots \pi$  контактами. Молекула трифторфенилендиамина не содержит акцепторных фрагментов, способных образовывать прочные «guest-guest» контакты, и не способна к сокристаллизации в стехиометрии 2:1.



**Рисунок 1.1.** Влияние строения коформеров (полифторарилендиамина и краун-эфира) на стехиометрию и супрамолекулярную структуру сокристаллов.

### Синтез и исследование свойств производных имидазола, пиридина и пиримидина

Показано, что при взаимодействии 5-гидроксиметилфурфуrolа с ацетатами гидроксиаминооксимонов **1a–d** или свободным гидроксиаминооксимоном **1e** в метаноле образуются  $\alpha$ -(5-гидроксиметил)-фурилнитроны **2a–e** (выходы 62 - 99%). При кипячении нитронов **2a–e** в присутствии метилата натрия в метаноле происходит их циклизация и образуются 4,5-диалкил-1-гидрокси-1*H*-имидазол-1-олы **3a–e** с гидроксиметилфурильной группой (выходы 60-83%). 1-Гидрокси-1*H*-имидазол **3a–e** могут существовать в растворе в виде смеси 2 таутомерных форм **A** и **B**. (Схема 1.1). Полученные соединения представляют интерес для дальнейшего получения функциональных производных имидазола.



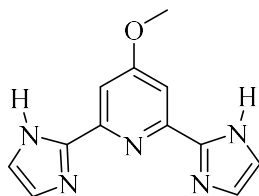
R,R = Me (a), R+R = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (b), R+R = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (c), R+R = (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> (d), R+R = (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub> (e)

**Схема 1.1.** Синтез 4,5-диалкил-1-гидрокси-2-(5-гидроксиметил-2)-1H-имидазолов.

Показано, что алкилирование этиловых эфиров 2-арил-1-гидрокси-4-метил-1H-имидазол-5-карбоновых кислот замещенными бензилгалогенидами приводит к соответствующим бензилоксипроизводным. Показано, что алкилирование в присутствии фенольной группы избирательно протекает по N-гидроксигруппе имидазола. Тестирование полученных соединений на их активность в отношении ортопоксвирусов показало их слабую противовирусную активность.

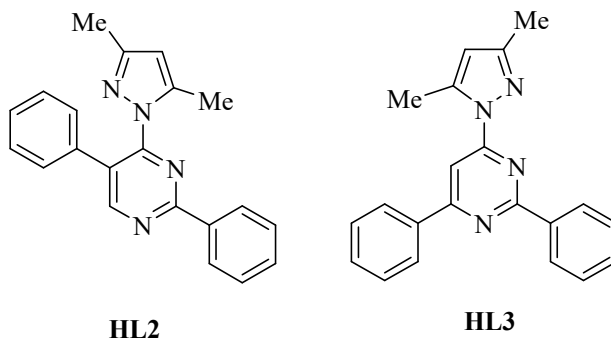
Взаимодействие эфиров 1-гидрокси-1H-имидазол-2-карбоновых кислот с аминами и гидразином приводит к образованию амидов и гидразидов этих кислот. Мононитро- и динитропроизводные тиенилзамещенного имидазола образуются при его взаимодействии с нитратом калия в серной кислоте, в реакции с дибромгидантоином идет бромирование как по тиофеновому кольцу, так и по метильной группе в имидазольном кольце, в то время как в реакции с NBS бромирование идет по тиофеновому кольцу. Взаимодействие эфиров 1-гидрокси-1H-имидазол-2-карбоновых кислот с хлорацетоном приводит к восстановленным соединениям: эфирам 1H-имидазол-2-карбоновых кислот. Полученные соединения представляют интерес как для получения производных 1-гидрокси-1H-имидазола, так и 1H-имидазола, привлекательных в контексте медицинской химии.

Получены и исследованы новые комплексы железа(II) с 2,6-бис(1H-имидазол-2-ил)-4-метоксипиридином (L1, рисунок 1.2) состава [FeL<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>•2H<sub>2</sub>O, [FeL<sub>2</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O, [FeL<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•0.5H<sub>2</sub>O, [FeL<sub>2</sub>]<sub>2</sub>•C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O. Согласно результатам изучения температурной зависимости эффективного магнитного момента в полученных соединениях, за редким исключением, проявляется спин-кроссовер, который сопровождается термохромизмом: переход цвета оранжевый – красно-фиолетовый. Исследованы цитотоксические и цитостатические эффекты на клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2. Исследования комплексов показали, что присутствие ауксохромной метокси-группы в 4-м положении 2,6-бис(1H-имидазол-2-ил)пиридина, существенно изменило магнитные свойства комплексов железа(II): температуры спин-кроссовера значительно сместились в область низких температур.



**Рисунок 1.2.** 2,6-Бис(1*H*-имидазол-2-ил)-4-метоксипиридин L1.

Синтезированы изомерные лиганды: 4-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2,5-дифенилпиримидин (**HL2**) и 4-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2,6-дифенилпиримидин (**HL3**, рисунок 1.3). Совместно с сотрудниками ИХ СО РАН синтезированы комплексы состава  $[\text{RhL}_2(\text{Solv})\text{Cl}_2] \cdot n\text{EtOH}$  и  $[\text{RhL}_3(\text{Solv})\text{Cl}_2] \cdot n\text{EtOH}$ . Изучено влияние изомерии лигандов и их родиевых(III) комплексов на люминесценцию и цитотоксичность.

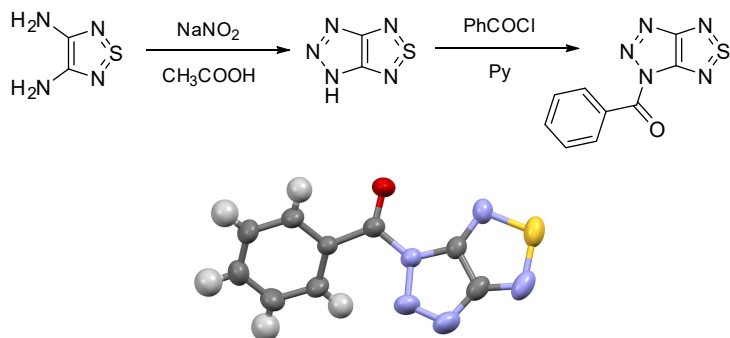


**Рисунок 1.3.** Изомерные лиганды (диметилпиразолил)дифенилпиримидины **HL2** и **HL3**.

**«Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков» (FWUE-2021-0008), руководитель к.х.н. И. А. Кириллюк**

**Изучение свойств производных 1,2,5-халькогенадиазолов - предшественников долгоживущих анион-радикалов.**

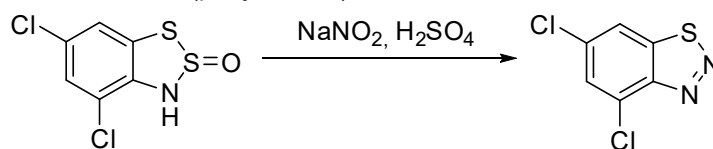
В поисках новых предшественников АР предложена методика синтеза представителей ранее неизвестной гетероциклической системы – [1,2,3]триазоло[4,5-с][1,2,5]тиадиазола. Получен архетипный триазолотиадиазол и его ацилированное производное (рисунок 2.1). Измерение циклической вольтамперограммы показало, что 4-бензоил-[1,2,3]триазоло[4,5-с][1,2,5]тиадиазол претерпевает необратимое восстановление в условиях ЦВА при потенциале около -1.2 В относительно НКЭ. Строение бензоилированного производного предположительно позволит получать комплексы с переходными металлами за счет хелатирования атомами азота и кислорода. Предполагается, что координация переходными металлами может стабилизировать анион-радикальную форму лиганда, и в перспективе позволит получать гетероспиновые системы на основе комплексов с парамагнитными катионами металлов.



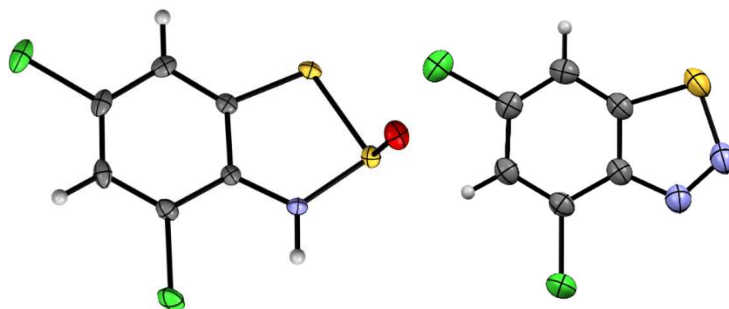
**Рисунок 2.1.** Слева: схема синтеза 4H-[1,2,3]триазоло[4,5-с][1,2,5]тиадиазол и его бензоилированного производного. Справа: строение бензоилированного производного по данным PCA.

**Синтез новых предшественников долгоживущих анион-радикалов на основе 1,2,3-бензотиадиазолов, 1,2,3-бензодитиазолов и 1,3,2-бензодитиазолов.**

В продолжение работ по синтезу и исследованию новых 1,2,3-дитиазолилов (радикалов Херца) и родственных им соединений разработан новый метод синтеза нового потенциального предшественника анион-радикалов – 4,6-дихлор-1,2,3-бензотиадиазола из 4,6-дихлор-2-оксо-3Н-1,2,3-бензодитиазола (основания Херца, схема 2.1) Строение основания Херца и 4,6-дихлор-1,2,3-бензотиадиазола установлено с помощью PCA (рисунок 2.2).

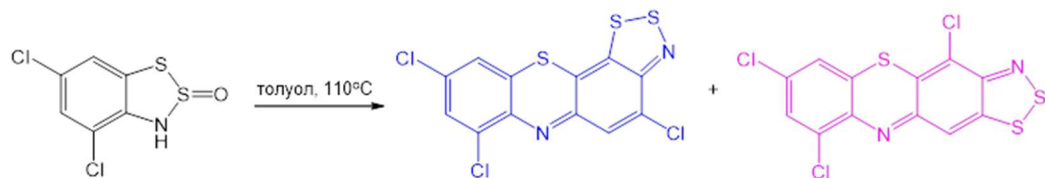


**Схема 2.2.** Синтез 4,6-дихлор-1,2,3-бензотиадиазола из 4,6-дихлор-2-оксо-3Н-1,2,3-бензодитиазола.



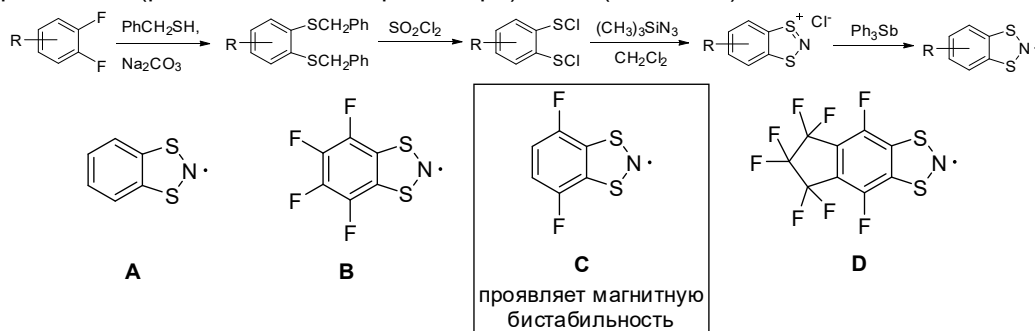
**Рисунок 2.2.** Строение 4,6-дихлор-2-оксо-3Н-1,2,3-бензодитиазола (основания Херца) и 4,6-дихлор-1,2,3-бензотиадиазола по данным PCA.

Показано, что термолиз 4,6-дихлор-2-оксо-3Н-1,2,3-бензодитиазола в толуоле приводит к образованию изомерных трихлор[1,2,3]дитиазоло[4,5-с] и [5,4-*b*]фенотиозинов (схема 2.3). Полученные дитиазолофенотиозины являются перспективными предшественниками анион-радикалов для получения парамагнетиков, а также акцепторными ловушками заряда в полупроводниковых тонкопленочных устройствах.



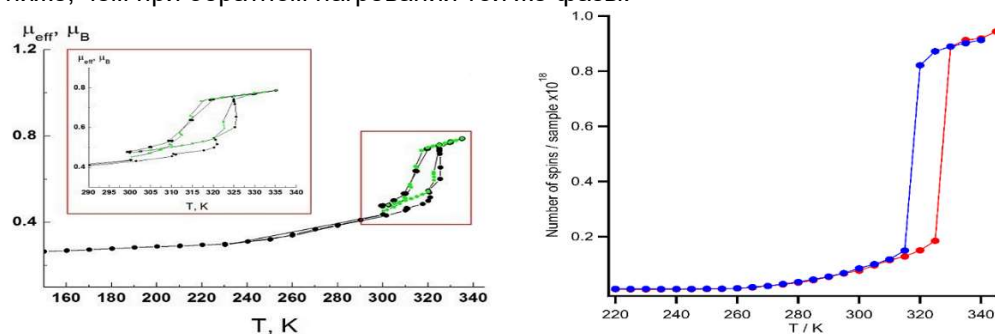
**Схема 2.3.** Термолиз 4,6-дихлор-2-оксо-3Н-1,2,3-бензодитиазола (основания Херца) с образованием трихлор[1,2,3]дитиазолофенотиазинов.

Разработана методика синтеза двух ранее неизвестных 1,3,2-дитиазолильных радикалов (радикалов Вольмерсхойзера) С и D (схема 2.4):



**Схема 2.4.** Синтез 1,3,2-дитиазолильных радикалов.

В отличие от ранее известных радикалов А и В, и перфторинданового аналога D, радикал С демонстрирует магнитную бистабильность – существование высокоспиновой и низкоспиновой фазы при разных температурах, подтверждённую с помощью SQUID магнитометрии и спектроскопией ЭПР (рисунок 2.3). На рисунке ниже показаны температурные зависимости: слева - зависимость эффективного магнитного момента, справа - зависимость интенсивности сигнала ЭПР. Переход между высокоспиновой и низкоспиновой фазой происходит в области комнатных температур и характеризуется гистерезисом с шириной петли 10 К: при охлаждении кристаллической фазы ниже 340 К магнитный фазовый переход происходит на 10 К ниже, чем при обратном нагревании той же фазы.



**Рисунок 2.3.** Зависимость эффективного магнитного момента (слева) и интенсивности сигнала ЭПР (справа) от температуры радикала С.

Изучение кристаллической структуры радикала С при различных температурах обнаружило фазовый переход между высокотемпературной фазой P21/c и низкотемпературной фазой P-1. В низкотемпературной диамагнитной фазе кристаллическая упаковка состоит из изолированных диамагнитных π-димеров, в то время как высокотемпературная фаза представляет собой бесконечные π-стопки

с равным расстоянием между радикалами. Между собой π-стопки связаны сокращенными контактами  $H \cdots F$ , образование которых невозможно в случае углеводородного радикала А и перфторированных радикалов В и D. По всей видимости именно наличие этих контактов, конкурирующих с π-π димеризацией, и обуславливает фазовый переход радикала С, что в свою очередь обуславливает необычные магнитные свойства данного радикала. Таким образом показано, как молекулярный дизайн радикалов позволяет настраивать супрамолекулярную организацию в кристалле и парамагнитные свойства данных соединений. Полученный результат создает предпосылки к созданию новых «безметалльных» магнитно-бистабильных парамагнетиков, привлекательных для создания электронных и спинтронных материалов нового поколения.

Подготовлен и принят к печати обзор по химии соединений Херца (аннелированных 1,2,3-дихалькогеназолов). Обзор охватывает литературу по синтезу, изучению структуры, реакционной способности, и некоторых физических свойств производных 1,2,3-(гет)арилдихалькогеназолов с закрытой и открытой электронной оболочкой в различных зарядовых состояниях (катионы, нейтральные соединения, биполярные ионы). Уделено внимание приложению соединений Херца в разработке новых «безметалльных» проводящих, магнитных и оптоэлектронных материалов. Также, проведено сравнение соединений Херца (1,2,3-дихалькогеназолы) с изомерными соединениями Вольмерсхойзера (1,3,2-дихалькогеназолы).

**проект РНФ № 21-73-10291 «Халькоген-азотные гетероциклы – рецепторы заряженных и нейтральных оснований Льюиса: синтез и некоторые аспекты супрамолекулярной химии»**

руководитель Н.А. Семенов, проект завершен в 2024 году

Проект направлен на комплексное изучение свойств и некоторых аспектов супрамолекулярной химии производных 1,2,5-халькогенадиазолов как доноров халькогенной связи. Халькогенная связь – вторичное связывающее (нековалентное) взаимодействие между основанием Льюиса и электрофильным атомом халькогена. Образование таких связей обусловлено существованием на поверхности молекулы в области атома халькогена областей положительного молекулярного электростатического потенциала (МЭП) – т.н. σ-дырки. При контакте донора электронной плотности (основания Льюиса) с σ-дыркой происходит энергетически выигрышное взаимодействие. Результатом этого становится образование супрамолекулярных ассоциатов (комплексов). Помимо электростатического компонента в энергию связывания также вносят вклад орбитальное и дисперсионное взаимодействия. Исследование халькогеновых связей актуально в контексте супрамолекулярной химии и кристаллохимического дизайна, распознавания и транспорта анионов, сенсорики, органокатализа.

Стандартный способ теоретической оценки способности молекул образовывать нековалентные взаимодействия заключается в расчете распределения МЭП на изоэлектронной поверхности молекулы и анализе карт этого распределения. На качественном уровне проводится поиск σ-дырок, а в качестве численной метрики используется величина локального максимума в σ-дырке ( $V_{s,max}$ ). Анализ карт МЭП серии из более 50 халькогенадиазолов показал, что практически все халькогенадиазолы имеют σ-дырки на атоме халькогена, а

величины  $V_{S,max}$  лежат в диапазоне от 12.4 – 51.7 ккал/моль. При величине  $V_{S,max} > 26$  ккал/моль можно ожидать обнаружения комплексов в растворе, а при  $V_{S,max} > 36$  ккал/моль возможно получение сокристаллов с одноатомными основаниями Льюиса. Однако, на практике необходимо рассмотрение не только величины  $V_{S,max}$ , но свойств молекулы в комплексе, поскольку различные аспекты строения молекул могут повлиять на возможность сокристаллизации.

Синтезирована серия из 20 комплексов халькогенадиазолов с основаниями Льюиса, структуры которых определены с помощью РСА. В таких структурах расстояние между атомом халькогена и центральным атомом основания Льюиса меньше суммы Ван-дер-Ваальсовых радиусов, что может указывать на наличие связывающего нековалентного взаимодействия.

Наличие связывающего взаимодействия в изученных структурах доказано комплексом расчетных методов: оптимизация геометрии и расчет энергии связывания, анализ в теории атомов в молекулах (анализ по Бейдеру, QTAIM), расчет натуральных орбиталей связей (NBO), анализ поверхностей Хиршфелда. Разложение энергии связывания на компоненты показывает, что если в случае теллурадиазолов до 80% связывания обеспечивается этим орбитальным перекрытием, то в комплексах селенадиазолов в основном работает электростатика, а орбитальное и дисперсионное взаимодействия играют вторичную роль.

Полученные комплексы обладают разным составом и по-разному упаковываются в кристаллах, причем упаковочный мотив зависит от различных параметров, включая выбранный противоион, если использован анион как основание Льюиса; другие нековалентные взаимодействия, способные влиять на состав кристаллической фазы. Синтезированы супрамолекулярные полимеры 3,4-дициано-1,2,5-теллурадиазола с тетраметилэтилендиамином в соотношении 2 : 1 и 1 : 1, построенные на халькогенных связях Te...N. В присутствии некоторых ароматических соединений (бензол, пиридин, тиофен) структура преобразуется в клатрат ароматического соединения в полимерную матрицу, тогда как пиррол и пиазин не влияют на кристаллические фазы полимеров. Подобное явление может быть использовано для разделения сложных смесей ароматических соединений.

Синтезирована серия из трех комплексов 3,4-дициано-1,2,5-теллурадиазола, координированного к атому меди (I). Необычной особенностью строения этих комплексов является стабилизация за счет внутримолекулярной халькогенной связи между атомом теллура и галогенидным лигандом. Такой способ построения комплексов может быть предложен в качестве инструмента молекулярного дизайна новых координационных соединений со слабодонорными лигандами, такими как халькогенадиазолы.

Образование анионного супрамолекулярного комплекса сопровождается появлением полосы переноса заряда в электронных спектрах поглощения в растворе и в твердом теле, которая в случае галогенидов претерпевает батохромный сдвиг с ростом атомного номера галогена. Оптический отклик на наличие анионов в растворе позволяет оценить устойчивость комплексов и может служить аналитическим сигналом при определении анионов. Измерены константы устойчивости комплексов, которые варьируются в широких пределах и зависят от строения гетероцикла, основания Льюиса и выбранного растворителя. Таким образом возможно создание селективных оптических сенсоров на основаниях

Льюиса. Для серий комплексов с одним основанием Льюиса положение полосы переноса заряда линейно коррелирует со сродством к электрону молекулы и задается строением молекулы. Таким образом можно настраивать оптический отклик и селективность при распознавании анионов.

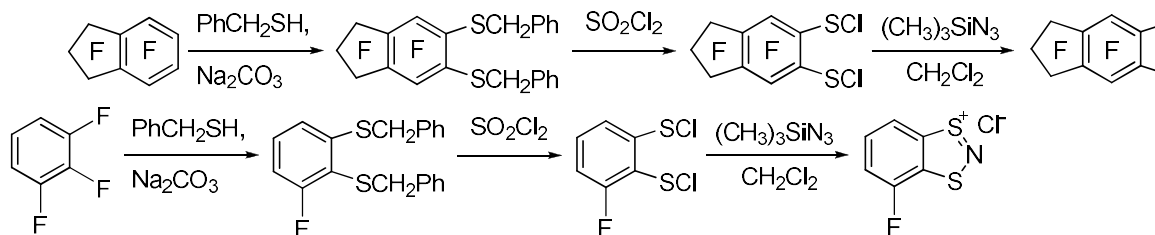
Разработан синтетический подход к получению соединений, содержащих два (аза)бензохалькогенадиазольных фрагмента, связанных жестким триазольным линкером. Получены соединения содержащие атомы селена в обоих гетероциклических функциональных фрагментах. Такие соединения потенциально могут выступить бидентатными донорами халькогенных связей, а благодаря жесткому каркасу, который определяет расстояние между атомами селена, такие соединения могут выступить селективными рецепторами оснований Льюиса определенного размера. Полученные соединения обладают низкой растворимостью, что ограничивает возможность применения этих соединений в качестве рецепторов и строительных блоков в супрамолекулярных архитектурах. В растворе одно из соединений показало оптический отклик на присутствие трифенилфосфиноксида в растворе, но не трифенилфосфинселенида, что может указывать на молекулярное распознавание, основанное на разнице атомных радиусов кислорода и селена. Полученные соединения можно рассматривать как платформу для создания более функциональных рецепторов в будущем.

Результаты работы по проекту опубликованы в 4 статьях в журналах ChemPhysChem, ChemPlusChem, Crystal Growth & Design, New Journal of Chemistry, 3 из которых входят в первый квартиль, а также обобщены в миниобзоре в журнале Mendeleev Communication. Результаты представлены в 16 ключевых, устных, постерных и флэш докладах на российских и международных конференциях.

**Проект РФФИ № 24-23-20101 «Фторированные 1,3,2-бензодитиазолильные радикалы, родственные бирадикалы, катион-радикалы и селенааналоги – новая перспективная область поиска молекулярных магнетиков»**

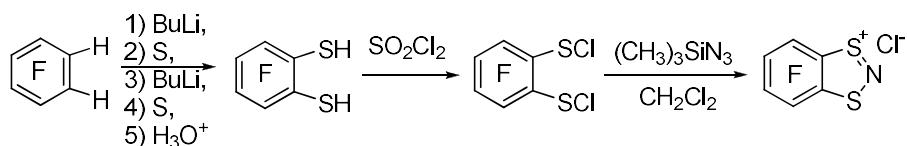
Руководитель А.Ю. Макаров

Синтезированы ранее неизвестные соли перфториндано[5,6-d][1,3,2]дитиазолия и 4-фтор-1,3,2-бензодитиазолия общим методом, ранее описанным для хлорида 4,7-дифтор-1,3,2-бензодитиазолия, в 3 стадии, исходя из перфториндана и 1,2,3-трифторбензола соответственно: 1) Замещение двух атомов фтора в орто-положении друг у друга на группы PhCH<sub>2</sub>S действием PhCH<sub>2</sub>SH в присутствии основания. 2) Превращение полученного сульфида в сульфенилхлорид действием сульфурилхлорида. 3) Циклизация полученного бензол-1,2-бис(сульфенилхлорида) в хлорид 1,3,2-бензодитиазолия действием триметилсилилазида (схема 4.1).



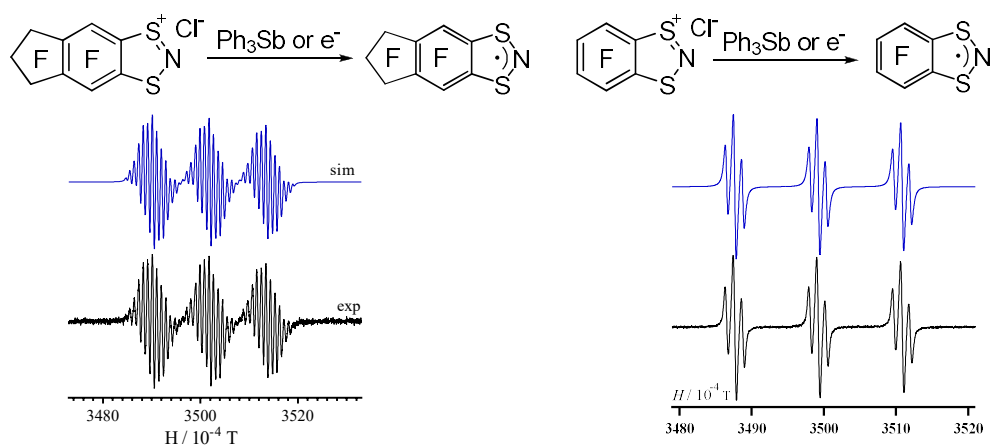
**Схема 4.1.** Синтез 1,3,2-дитиазолиевых солей.

Для получения хлорида 4,5,6,7-тетрафтор-1,3,2-бензодитиазолия был использован известный подход, однако, синтез его предшественника 3,4,5,6-тетрафторбензол-1,2-дитиола из 1,2,3,4-тетрафторбензола был осуществлен в однореакторном варианте, без выделения 2,3,4,5-тетрафтортиофенола (схема 4.2).



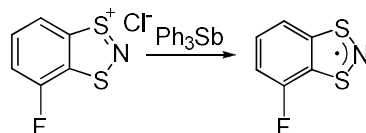
**Схема 4.2.** Синтез хлорида 4,5,6,7-тетрафтор-1,3,2-бензодитиазолия

Химическим и электрохимическим восстановлением хлоридов перфториндано[5,6-d][1,3,2]дитиазолия и 4,5,6,7-тетрафтор-1,3,2-бензодитиазолия были генерированы и охарактеризованы спектроскопией ЭПР соответствующие 1,3,2-бензодитиазолильные радикалы (рисунок 4.1).



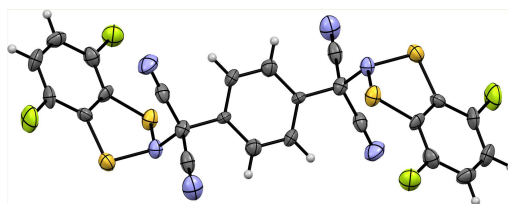
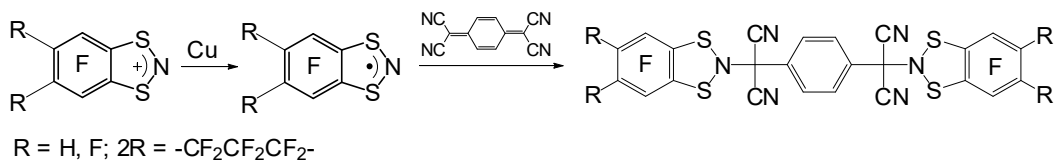
**Рисунок 4.1.** Генерация 1,3,2-дитиазолильных радикалов и их спектры ЭПР.

4-Фтор-1,3,2-бензодитиазолильный радикал был выделен восстановлением хлорида 4-фтор-1,3,2-бензодитиазолия с последующей возгонкой (схема 4.3).



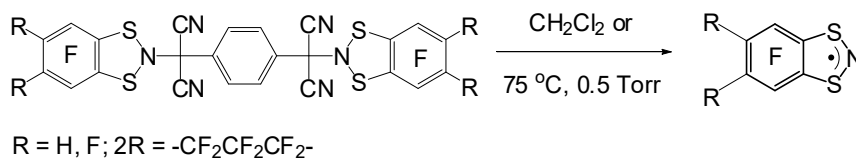
**Схема 4.3.** Химическая генерация 4-Фтор-1,3,2-бензодитиазолильного радикала.

В отличие от незамещенного 1,3,2-бензодитиазолильного радикала, его дифтор-, тетрафторпроизводные, и перфториндановый аналог не образуют комплексов с переносом заряда с тетрацианохинодиметаном. Вместо этого происходит 1,6-присоединение с образованием ковалентных аддуктов 2:1 (рисунок 4.2). Такое присоединение ранее не было известно как для 1,3,2-дитиазолильных радикалов, так и для других халькоген-азотных гетероциклических радикалов. Структура одного из полученных аддуктов подтверждена РСА.



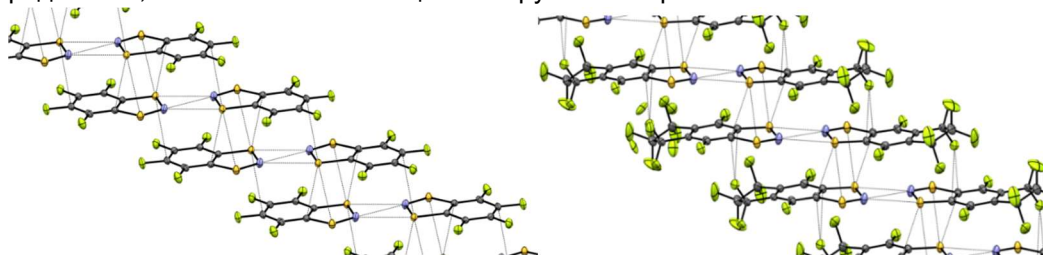
**Рисунок 4.2.** Схема получения ковалентных аддуктов 1,3,2-дителиазолильных радикалов с TCNQ и строение одного из них по данным PCA.

В растворах аддуктов фторированных 1,3,2-бензодителиазолильных радикалов с TCNQ методом ЭПР обнаруживаются соответствующие свободные радикалы, что говорит об обратимой диссоциации аддуктов. При нагревании аддуктов в вакууме также наблюдается их диссоциация с возгонкой радикалов. Этот принципиально новый метод позволил выделить в виде чистых кристаллических образцов неустойчивые в концентрированных растворах 4,5,6,7-тетрафтор-1,3,2-бензодителиазолильный и перфториндано[5,6-d][1,3,2]дителиазолильный радикалы. В кристаллическом состоянии это стабильные в инертной атмосфере вещества.



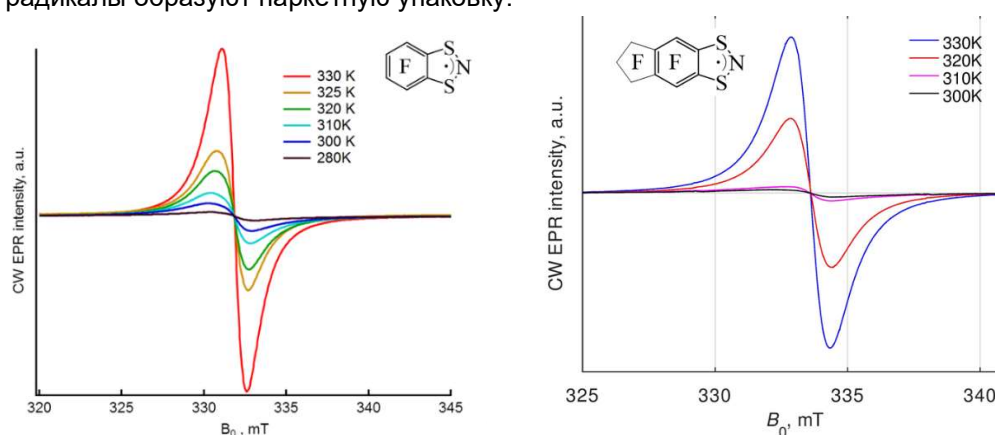
**Схема 4.3.** Термолиз ковалентных аддуктов радикалов с TCNQ в вакууме.

Кристаллическая структура 4-фтор-1,3,2-бензодителиазолильного, 4,5,6,7-тетрафтор-1,3,2-бензодителиазолильного и перфториндано[5,6-d][1,3,2]дителиазолильного радикалов установлена PCA (у последнего наблюдается разупорядочение атомов С и F фрагмента -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>; рисунок 4.3). Два последних радикала в кристалле образуют димеры «голова-к-хвосту» с сокращенными контактами S-S, между этими димерами есть также контакты S-N в плоскости радикалов, так что эти два супрамолекулярных синтона образуют 1D мотив в виде стопки с сильным смещением, по форме напоминающей лестницу. Оба типа димеризации ранее наблюдались для других 1,3,2-дителиазолильных радикалов, но такая их комбинация обнаружена впервые.



**Рисунок 4.3.** Фрагменты кристаллических упаковок 4,5,6,7-тетрафтор-1,3,2-бензодителиазолильного (слева) и перфториндано[5,6-d][1,3,2]дителиазолильного (справа) радикалов по данным PCA.

4-Фтор-1,3,2-бензодитиазолильный радикал в кристалле образует пи-димеры «голова-к-голове», уложенные в стопки, подобно его 4,7-дифторированному аналогу, но, в отличие от последнего, с взаимной ориентацией димеров «голова-к-хвосту». Все три радикала в кристаллическом состоянии при низкой температуре диамагнитны, хотя методом ЭПР наблюдается наличие парамагнитных дефектов. Повышение температуры до комнатной и выше приводит к росту интенсивности сигнала ЭПР (рисунок 4.4). Аналогично растет с температурой магнитная восприимчивость этих трех радикалов. Для незамещенного 1,3,2-бензодитиазолильного радикала было известно существование двух кристаллических модификаций – диамагнитной и парамагнитной. Структура была ранее установлена методом РСА только для одной из них – диамагнитной, состоящей из изолированных димеров «голова-к-хвосту» с сокращенными контактами S-S, аналогичных таковым перфторированных радикалов. При выполнении настоящего проекта были получены пригодные для РСА монокристаллы второй модификации и установлена её структура: мономерные радикалы образуют паркетную упаковку.



**Рисунок 4.4.** Спектры ЭПР 4,5,6,7-тетрафтор-1,3,2-бензодитиазолильного (слева) и перфториндано[5,6-d][1,3,2]дитиазолильного (справа) радикалов, измеренные при разных температурах.

**Проект РНФ № 24-73-00367 «Синтез и исследование фотофизических свойств новых 1,2,5 халькогенадиазолов с тяжелыми халькогенами»**

Руководитель Е.А. Радюш, проект начат в 2024 году

Данный проект направлен на решение задачи по разработке подходов к дизайну и синтезу новых органических люминесцентных / фосфоресцентных материалов на основе производных 1,2,5-халькогенадиазолов – халькоген-азотных гетероциклов, включающих серу, селен или теллур. Выбор данной области исследований весьма актуален, поскольку в промышленности не ослабевает запрос на более эффективные материалы, которые можно применять в фотовольтаике при разработке светоизлучающих диодов, солнечных батарей, сенсоров и других устройств. Серосодержащие гетероциклы из указанного набора классов гетероциклических соединений – тиadiaзолы, в особенности бензотиadiaзолы, широко применяются для разработки новых материалов в органической электронике благодаря выигрышному набору свойств: ярко

выраженному акцепторному характеру, способности к образованию нековалентных взаимодействий и оптическим характеристикам (эффективному поглощению света и в ряде случаев люминесценции / фосфоресценции). Помимо чисто органических материалов популярность набирает подход, связанный с получением комплексов переходных металлов, в которых халькогенадиазолы выступают в качестве лигандов, при этом зачастую люминесценция таких комплексов определяется природой металла, а халькогенадиазол служит «антенной» для света и последующего переноса энергии с лиганда на металл.

Количество публикаций, посвященных применению триадиазолов как акцепторных строительных блоков в полисопряженных малых молекулах и полимерах очень велико и продолжает расти. В то же время селенадиазолы только недавно начали входить в набор строительных блоков при разработке таких материалов, теллурадиазолы в данном контексте практически не изучены. В рамках данного проекта упор делается именно на тяжелые халькогены – селен и теллур, поскольку введение тяжелого атома может драматическим образом сказываться на функциональных свойствах веществ, например положении полос эмиссии, т.е. цвете излучаемого в результате люминесценции света, квантовом выходе, т.е. эффективности преобразовании энергии, а также приводить к возникновению фосфоресценции. При этом нет однозначного понимания того, как именно эффект тяжелого атома повлияет на свойства: в литературе известны примеры как положительного эффекта за счет реализации различных механизмов излучения, таких как агрегационно-индуцированная эмиссия, фосфоресценция и т.д., так и негативного эффекта, например снижения квантового выхода люминесценции. Поэтому вопрос о влиянии тяжелого атома является ключевым для данного проекта. Кроме того, при всем обилии работ, с точки зрения классов используемых веществ, химическое разнообразие в данной области не так велико, поэтому ещё один потенциальный подход к новым материалам, рассматриваемый в данном проекте, заключается в применении полигалогенированных бензохалькогенадиазолов в качестве люминофоров, поскольку данный класс объектов в таком контексте ранее не рассматривался. Таким образом объектами исследования являются два класса производных халькогенадиазолов: полисопряженные би- и полициклические производные теллурадиазола и полигалогенированные бензохалькогенадиазолы, включая серу, селен и теллур.

Результатом реализации проекта станет синтез серии ранее неизвестных гетероциклических соединений, потенциально обладающих практически важными свойствами, а также детальное изучение фотофизических свойств новых и ранее известных, но неизученных в обозначенном контексте, соединений. С фундаментальной точки зрения полученные результаты помогут лучше понять взаимосвязь между строением молекул выбранных классов соединений с их свойствами. С практической точки зрения полученные результаты позволят оценить перспективы применения данных соединений при переходе от веществ к материалам, и в более широком смысле позволят сформулировать новые принципы дизайна до сих пор не известных соединений с полезными для органического материаловедения свойствами.

## Лаборатория азотистых соединений

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

### Государственное задание.

Предложен удобный метод синтеза 5,5-дизамещённых пролинов и их превращения в альдонитроны ряда 1-пирролин-1-оксида – перспективных спиновых ловушек для регистрации короткоживущих радикалов.

Проведено исследование возможностей методов импульсного ЭПР для изучения динамики олигонуклеотидов в зависимости от строения, длины и гибкости олигонуклеотидных цепочек. Для этого синтезированы пары модельных олигонуклеотидов, содержащих по две последовательности, комплементарных последовательностям в другом олигонуклеотиде и способных образовывать бинарные, тетрамерные и многомерные комплексы за счёт формирования дуплексов. В промежутки между комплементарными последовательностями введены спиновые метки. Методами ПЭЛДОР получены кривые распределения по расстояниям между спиновыми метками в полученных комплексах. Показано хорошее соответствие полученных кривых распределения с аналогичными кривыми, полученными расчётными методами молекулярной динамики (MD). Продемонстрированы возможности и ограничения методов ПЭЛДОР и MD для решения задач в структурной биологии.

С использованием разработанного авторами дейтерированного спинового зонда проведено тестирование нового алгебраического алгоритма обработки четырёхмерных спектро-пространственных изображений, получаемых методом низкочастотной СВ-ЭПР томографии. Показано, что новый алгоритм позволяет сократить время записи матрицы спектро-пространственных проекций за счёт снижения числа последних, и при этом избежать существенной потери качества изображения. Показаны примеры получения таких функциональных томограмм, отражающих распределение концентрации (парциального давления) кислорода в тканях подопытных животных с привитой ксенографической опухолью на основе клеток аденокарциномы протоков поджелудочной железы человека. Продемонстрирована возможность визуализации развития гипоксии в некоторых частях опухоли.

Разработан способ модификации декстранов (полисахаридов природного происхождения) множественными спиновыми метками путём механохимической обработки в присутствии 3-изоцианато-2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-оксила. Показано, что метод позволяет получать материалы с высоким содержанием свободных радикалов (до  $3.6 \times 10^{20}$  спинов на грамм), пригодные для использования в качестве контрастных веществ (КВ) для магнитно-резонансной томографии. Предполагается, что такие КВ могут в перспективе заменить контраст-реагенты на основе гадолиния, вызывающие неизлечимый нефрогенный системный фиброз.

Продемонстрирована принципиальная возможность мониторинга протеолиза конъюгатов человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) со спиновыми метками методом Оверхаузеровской динамической поляризации ядер (ОДПЯ) в ультранизком магнитном поле. Показано, что сами образцы ЧСА не дают усиления сигнала ОДПЯ из-за большой ширины спектральных линий вследствие иммобилизации и обменных взаимодействий, но протеолиз образцов трипсином

или химотрипсином приводит к высвобождению низкомолекулярных радикалов и появлению значительного усиления. Поскольку известно, что ЧСА адресно накапливается в опухолях и быстро там расщепляется, обнаруженный эффект может быть использован для визуализации опухолей методом Оверхаузеровской магнитно-резонансной томографии.

На основе реакции некатализируемого переходными металлами кросс-сочетания разработан одностадийный метод включения алициклических аминогрупп в структуру модельных циклических альдонитронов, а именно, *N*-оксидов 2*H*-имидазола. Функционализация активированной связи C(sp<sup>2</sup>)-H достигается при использовании циклических аминов в присутствии системы реагентов *l*<sub>2</sub>-*трет*-бутилгидропероксид. Получена серия из 19 новых гетероциклических производных с выходами до количественных. Исследование механизма данного процесса, включающее эксперименты по спектроскопии ЭПР, позволило подтвердить радикальную природу реакции. Предположено, что реакция начинается с галогенирования (*N*-иодирования) циклического амина с последующим гомолизом связи N-I промежуточного продукта, после чего происходит аминирование альдонитронного фрагмента с участием вновь образованного *N*-центрированного радикала.

#### **Грант РФФ: 22-73-00098**

«Исследование стереоэлектронных эффектов нитроксильных радикалов пирролидинового ряда. Подходы к созданию функциональных спиновых зондов нового типа»

Руководитель: к.х.н. Добрынин С.А.

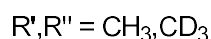
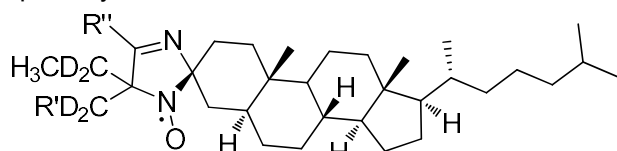
Аннотация проекта: Проект направлен на изучение пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда пирролидина, одного из наиболее устойчивых к восстановлению классов нитроксильных радикалов. Эти объекты представляют большой интерес, главным образом, при решении биофизических и биомедицинских задач в условиях живой клетки или организма, так как они обладают исключительно высокой устойчивостью к восстановлению биогенными восстановителями в отличие от их классических тетраметильных аналогов. Актуальность изучения стереоэлектронного строения пространственно затрудненных нитроксильных радикалов вызвана тем, что многие такие нитроксильные радикалы обладают дополнительным расщеплением в спектре ЭПР, и в настоящий момент не существует способа эффективно прогнозировать величину такого расщепления на этапе дизайна новых нитроксильных радикалов. Понимание взаимосвязи строения пространственно затрудненных нитроксильных радикалов с их спектральными характеристиками носит основополагающий характер, поскольку открывает возможности для манипуляции спектральными параметрами спиновых зондов. Решение этой проблемы позволит не только избавиться от нежелательного усложнения спектра и уширения линий, но может также служить основой для разработки принципиально новых функциональных спиновых зондов, устойчивых к восстановлению способных реагировать на присутствие некоторых компонентов живых систем (ферментов, рецепторов и др.) значительным изменением спектра ЭПР (например, появлением или исчезновением большой дополнительной константы сверхтонкого расщепления).

Такие спиновые зонды могли бы стать удобным молекулярным инструментом для биофизических исследований и диагностики.

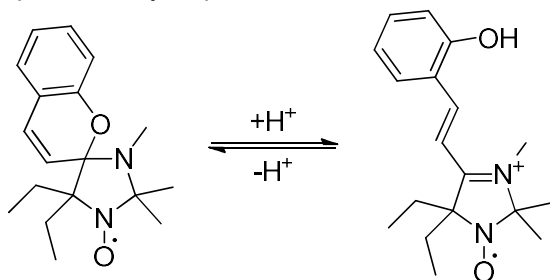
В этом проекте будет предпринята попытка проанализировать стереоэлектронное строение пространственно затрудненных нитроксильных радикалов современными расчетными методами (NBO) и установить его связь с геометрией молекулы. Это позволит получить новые устойчивые к действию биогенных восстановителей функциональные спиновые зонды с переключаемым спектром ЭПР, пригодные для измерений *in vivo*.

Основные результаты: на примере синтеза ряда стереоселективно дейтерированных производных 2,2,5,5-тетраэтил-3,4-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-оксида было показано, что большие константы сверхтонкого взаимодействия на атомах водорода относятся к гамма-атомам водорода метиленовых фрагментов боковых этильных групп, расположенных в псевдоаксиальной позиции. Квантово-химическими расчетами было показано, что возникновение константы сверх тонкого взаимодействия вызвано непосредственным перекрыванием орбиталей связи C-H с орбиталями нитроксильного фрагмента, и максимально, в случае если этильная группа направлена параллельно фрагменту N-O.

Так же была показана возможность появления относительно больших констант сверх тонкого взаимодействия на дельта-атомах водорода на примере синтеза нитроксильного радикала с жестким спиростерановым фрагментом. При этом квантово-химические расчеты показали, что константа сверх тонкого взаимодействия возникает за счет гиперконъюгации с участием орбиталей промежуточных связей C-C.



Был получен функциональный спиновый зонд на основе спиропиранового производного имидазолинового радикала, для которого показано изменение величины константы сверх тонкого взаимодействия на гамма-атоме водорода в зависимости от величины pH и полярности растворителя за счет обратимого раскрытия спиропиранового фрагмента и соответствующей регибридизации с  $sp^3$  на  $sp^2$  атомов углерода и азота в 3 и 4 положении гетероцикла.



#### **Грант РФФ: 24-73-00087**

«Разработка простого метода синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов пиперидинового ряда на основе кислотно-

катализируемой реакции гетероциклизации кетонов и производных бета-аминокарбонильных соединений»

Руководитель: к.х.н. Добрынин С.А.

Аннотация проекта: Проект направлен на разработку метода синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов пиперидинового ряда на основе конвергентной одностадийной сборки гетероцикла с различными заместителями в гетероцикле. Благодаря конвергентному подходу возможно легкое варьирование типа вводимых заместителей простой заменой одного из реагентов, также это существенно упрощает синтез за счет сборки гетероцикла уже с набором боковых заместителей. Ранее эта концепция была применена авторами при создании методов синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов пирролидинового ряда и показала свою эффективность, позволив разработать простой и масштабируемый метод синтеза пирролидиновых нитроксильных радикалов на основе трехкомпонентной доминореакции доступных альфа-аминокислот, кетонов и активированных олефинов. Проект направлен на развитие нового подхода к синтезу нитроксильных радикалов ряда пиперидина – важнейших представителей класса стабильных органических радикалов. За основу предлагаемого нами подхода выбрана кислотнo катализируемая реакция гетероциклизации кетонов и производных бета-аминокетонов, позволяющая в одну стадию конструировать пиперидиновый цикл с различными заместителями практически в любом положении гетероцикла. Авторы полагают, что успешное осуществление проекта удовлетворит возрастающий спрос на различные пространственно затрудненные нитроксильные радикалы ряда пиперидина и придаст новый импульс развитию современных методов исследования биологических систем, что в последствии будет способствовать появлению эффективных методов диагностики и терапии социально значимых заболеваний.

#### **Грант РФФ 23-13-00178**

«Контраст-реагенты для МРТ на основе дендримеров, целиком собранных из нитроксильных радикалов»

Руководитель: к.х.н. Кирилук И.А.

Важнейшим достижением этого проекта является простой и удобный способ получения полирадикальных материалов дендримерного и полимерного строения с большим количеством и высокой плотностью нитроксильных радикальных фрагментов. Эта технология не только позволяет получать контраст-реагенты для МРТ с высокой релаксивностью и устойчивостью к восстановлению, но и может найти применение в синтезе высокотехнологичных материалов различного назначения, например, компонентов для электродов гальванических элементов, антибактериальных покрытий, катализаторов и др.

В ходе этой работы сделан ряд важных находок, в том числе:

- Усовершенствован метод синтеза 3,4-бис-гидроксиметил-2,2,5,5-тетраэтилпирролидин-1-оксила и выявлены побочные процессы, влияющие на выход. Это позволило ускорить наработку этого ключевого соединения и повысить его выход при масштабных наработках.

- Синтезирован набор новых ди- и трифункциональных блоков (8 штук) на основе устойчивых к восстановлению нитроксильных радикалов пирролидинового

ряда. Показано, что перспективные бифункциональные блоки могут быть получены как на базе 3,4-бис-гидроксиметил-2,2,5,5-тетраэтилпирролидин-1-оксила, так и на базе более устойчивого к восстановлению и более доступного 3,4-бис-гидроксиметил-2-трет-бутил-2,5,5-триэтилпирролидин-1-оксила.

- Изучены альтернативные подходы к синтезу би- и трифункциональных нитроксильных блоков. Так, было установлено, что реакции 3,4-бис-гидроксиметил-2,5,5-триэтил-2-этинилпирролидин-1-оксила и его аналогов по этинильной группе (медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) и др.) могут быть успешно осуществлены, но последующие превращения осложняются циклизациями с участием заместителя в положении 3.

Продемонстрирована принципиальная возможность использования трёхкомпонентной реакции диэтилкетона, диметилфумарата и функционализированных аминокислот для прямого синтеза пространственно затруднённых нитроксильных радикалов пирролидинового ряда с тремя функциональными группами в положениях 2, 3 и 4.

- Исследованы различные способы построения полирадикальных структур из полученных блоков с использованием в качестве основы функциональных производных самих пространственно-затруднённых радикалов, различных три-, тетра- и полиаминов, включая дендримеры (РАМАМ G3) и полимеры (полиэтиленмин, человеческий сывороточный альбумин). Получено более 15 полирадикальных соединений. Предложен эффективный способ присоединения разветвлённых радикальных фрагментов к человеческому сывороточному альбумину, позволяющий присоединять более 20 радикалов без значительных нарушений третичной структуры белка и позволяющий избежать образования токсичных олигомеров.

- Исследованы некоторые способы введения множественных карбоксильных групп по терминальным фрагментам полученных полирадикалов и установлено, что они способствуют повышению растворимости полирадикальных структур.

- Установлено, что полученные полирадикальные структуры отличаются большей устойчивостью к восстановлению, чем исходные пространственно затруднённые радикалы.

- Проведено исследование функциональных свойств ряда полученных водорастворимых полирадикалов как контраст-реагентов для МРТ. Измеренные значения релаксивностей полирадикалов, содержащих большое количество нитроксильных фрагментов (например, полимеров и некоторых спин-меченых альбуминов) намного превосходят таковые для распространённых контраст-реагентов на основе гадолиния.

#### **Грант РФФ 23-23-00617**

«Устойчивые к восстановлению нитроксильные радикалы с высоким временем спиновой релаксации»

Руководитель: к.х.н. Морозов Д.А.

В процессе выполнения проекта синтезирован новый хиральный нитроксильный радикал – (1*R*,5*S*,7*S*,8*R*,12*S*,13*S*)-12,13-дигидрокси-1,8-бис(гидроксиметил)-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил из ранее полученного стерически затруднённого амина. Окисление вторичного амина в нитроксильный радикал проводили под действием mCPBA. В отличие от окисления 3,4-незамещённых

спироциклических пирролидинов, близких по структуре амину, образования продуктов, содержащих двойную углерод-углеродную связь в циклопентановом кольце, как описано нами ранее, в данном случае не наблюдалось. Были измерены параметры его спектра ЭПР, липофильность, константа скорости восстановления аскорбат-анионом и времена спиновой релаксации. Было показано, что его устойчивость сопоставима с устойчивостью тетраэтилзамещённых нитроксидов, держащих пальму первенства по этому параметру. Уникальной особенностью этого радикала является сочетание высокой устойчивости к восстановлению с улучшенными характеристиками спиновой релаксации, характерными для нитроксильных радикалов с двумя спироциклическими фрагментами, примыкающими к нитроксильной группе, а также высокая растворимость в воде, что ранее было нехарактерно для высокоустойчивых пространственно затруднённых нитроксильных радикалов.

Были опробованы различные подходы к функционализации по гидроксильным группам в положениях 3 и 4 пирролидинового цикла. Показано, что при конденсации 3,4-дигидроксизамещённого пирролидинового нитроксильного радикала с различными циклическими кетонами не происходит образования желаемого диоксоланового производного, несмотря на подходящую для такого превращения топологию молекулы.

Было осуществлено окисление гидроксиметильных фрагментов в карбонильные с целью выхода на функциональные производные (амины, оксимы, алкины по реакции Охира-Бестмана), но полученный диальдегид оказался весьма неустойчив и использование его для дальнейших превращений было признано нецелесообразным.

Были опробованы попытки замыкания нитроксидсодержащего макроцикла, в котором радикальный центр оказался бы в «клетке», что кардинальным образом отразилось на устойчивости. Однако попытки осуществить задуманное (бис-карбоимидазольный нитроксид с аминами, бис-пропаргильные производные с диазидами и окислительная сшивка) не привели к получению целевых моно и бирадикалов.

Синтезирован бирадикал, содержащий два нитроксида различной природы – пирролидиновый и пиперидиновый со спироциклическими заместителями.

Предложен синтетический подход, позволяющий получить аминометильный заместитель вместо гидроксиметильного в спироциклической части нитроксильного радикала. Продемонстрирована применимость этого подхода, описаны синтетические ограничения.

Опубликована статья в журнале «Химия в интересах устойчивого развития» (<http://dx.doi.org/10.15372/KhUR2024588>), результаты работы представлены в виде трёх устных (АПОХ-2024, Шерегеш, VII Северо-Кавказский симпозиум по органической химии, Ставрополь, Всероссийская конференция им. академика В.И. Овчаренко "Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты", Новосибирск) и одного ключевого доклада (VI Всероссийская конференция по органической химии, приуроченная к 300-летию основания Российской академии наук, 85-летию Отделения химии и наук о материалах и 90-летию Института органической химии, Москва) на Всероссийских научных конференциях.

## Лаборатория микроанализа

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

### Государственное задание

- Проведена валидация ВЭЖХ-МС/МС методики определения в цельной крови животных производных (**Li-580-1** и **Li-637-1**) монотерпеноида (–)-изопулегола, обладающих гипотермическим эффектом. Получены новые фармакокинетические данные для данных веществ при пероральном и внутривенном введении.
- получены метрологические характеристики методики определения селена в различных полигетероатомных органических соединениях.
- Проведено исследование экстракционных свойств новых α-аминофосфонатов терпенового ряда по отношению к редкоземельным элементам.
- Методом гель-проникающей хроматографии изучено молекулярно-массовое распределение ряда синтезированных в НИОХ полимеров, являющихся важными составляющими новых перспективных материалов.

В течение 2024 года выполнялись определения углерода, водорода, азота, галогенов, серы, фосфора, бора, металлов, молекулярной массы, температуры плавления (**2339 анализов**), анализ сточных вод (**473 анализа**) для подразделений Института, для других институтов СО РАН и для других сторонних организаций (**2425 анализов**).

Были проведены **анализы воды, используемой для капельного полива** тепличными комбинатами Новосибирской области:

- ООО Новосибирский тепличный комбинат,
- ООО Толмачевский тепличный комбинат,
- ООО «Сады Гиганта».
- ООО тепличный комбинат «Обской»

Анализ воды используемых скважин проводили по 31 показателю – полный анализ (рН, общая минерализация, жесткость, цветность, мутность, аммонийный азот, нитраты, гидрокарбонаты, хлориды, фосфаты, сульфаты, фтор, железо общее, кальций, магний, калий, натрий, алюминий, барий, бор, кадмий, марганец, медь, молибден, никель, свинец, селен, стронций, цинк, хром, кобальт).

<b>Анализ воды для полива растений</b>	
ООО НОВОСИБИРСКИЙ ТК	13 полных анализов (по 31 показателю), 39 анализов на 9 показателей (Na,Zn,Mn,Fe,Cu,Mo,B,PO <sub>4</sub> ,SO <sub>4</sub> ), 54 анализа на 16 показателей (Na,Fe,Mn,Cu,Mo,Zn,B,K,Ca,Mg, NH <sub>4</sub> ,NO <sub>3</sub> ,HCO <sub>3</sub> , Cl,PO <sub>4</sub> ,SO <sub>4</sub> ) и ряд других – <b>всего 2256</b> <b>+торф на 17 показателей -5 образцов</b>
ООО ТОЛМАЧЁВСКИЙ ТК	8 полных анализов (по 31 показателю), 17 анализов на натрий,

	36 анализов на 8 показателей (Na,Zn,Mn,Fe,Cu,Co,B,SO <sub>4</sub> ) и ряд других – <b>всего 574</b>
ООО ТК «Обской»	5 полных анализа (по 31 показателю), 33 анализов на натрий, и ряд других – <b>всего 210 +торф на 17 показателей -1 образец</b>
ООО САДЫ ГИГАНТА	7 образцов на 21 показатель – <b>всего 147</b>

Всего выполнено около **4000 анализов воды** на различные показатели для разных заказчиков (**3187 анализов** для тепличных комбинатов и еще для нескольких индивидуальных заказчиков по гарантийным письмам).

Были выполнены анализы 91 **лекарственных препаратов** и **БАДов** для АО УК Биотехнопарк, в том числе 280 анализов **аспаркама**, проводилось определение примесей металлов в различных компонентах, входящих в состав препаратов (капсулы, стеарат магния, и пр.) – **около 800 элементопределений**.

Выполнены анализы **чистоты различных реактивов** для ООО «Логосиб» и др.

Выполнены анализы исходного сырья (углей), гуминовых препаратов и удобрений – для ООО «Генезис», «Алтайреликт», «Берес», «Престиж-сервис».

## Лаборатория терпеновых соединений

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

### Государственное задание

*Хиральные гибридные терпеновые производные как компоненты металлокомплексных излучателей циркулярно-поляризованных электромагнитных волн в видимом диапазоне*

Синтезированные хиральные лиганды, построенные из фенантролина и энантиомеров ментола, использованы для получения комплексов Re(I) (Схема 1) и Cu(I) (Схема 2).

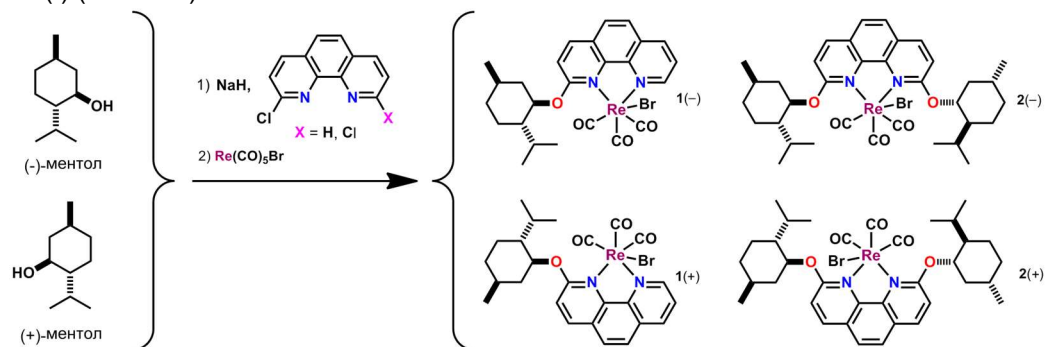


Схема сборки и структура полученных комплексов Re(I) с монотерпеновыми и бис-монотерпеновыми производными фенантролина.

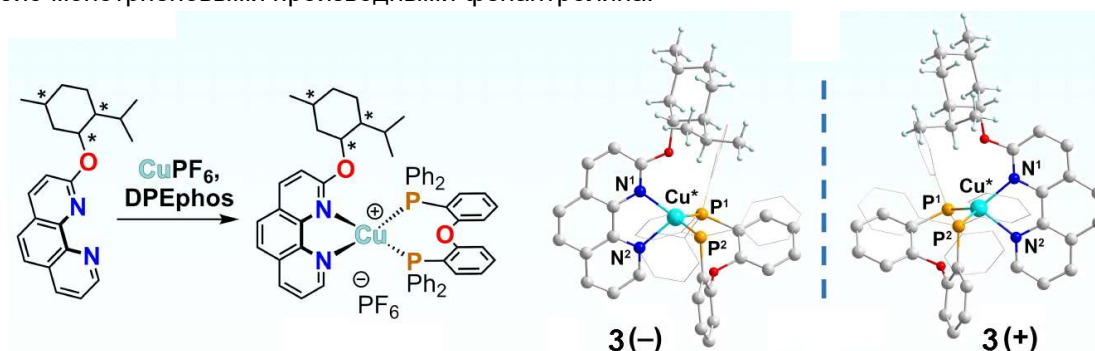
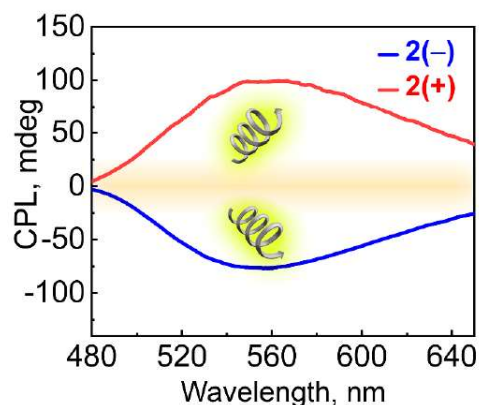
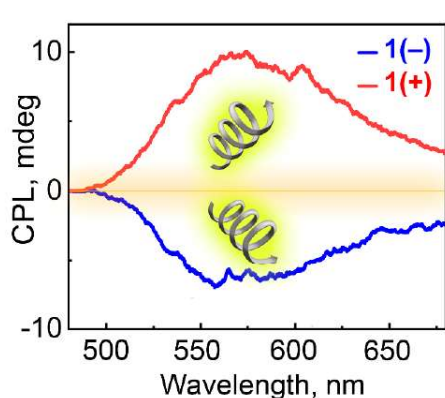


Схема сборки и структура энантиомерных комплексов Cu(I) с монотерпеновыми производными фенантролина.

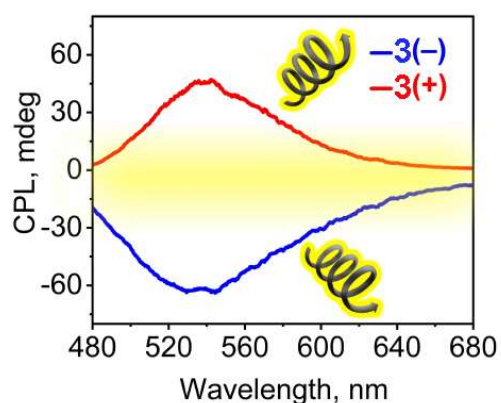
Полученные комплексы обладают замечательными фотофизическими свойствами: комплексы Re(I) демонстрируют жёлтую циркулярно поляризованную фосфоресценцию и хорошей квантовой эффективностью (Рис. 1), а созданные на их основе светодиодные излучатели циркулярно поляризованного света с внешней квантовой эффективностью 13.2%. Комплексы Cu(I) демонстрируют жёлтую циркулярно поляризованную термически активированную задержанную флуоресценцию (Рис. 2) с рекордно высоким квантовым выходом, близким к 100 %, и высоким фактором диссимметрии.



Циркулярно поляризованная люминесценция энантиомерных комплексов при возбуждении на длине волны 400 нм.

в твёрдой фазе

в ацетоновом растворе



Циркулярно поляризованная люминесценция комплексов Re(I) с энантиомерными монотерпеновыми производными фенантролина (слева) и бис-монотерпеновыми производными (справа) при возбуждении на длине волны 400 нм.

Результаты исследования показывают хороший потенциал хиральных излучателей на основе монотерпен-содержащих комплексов Re(I) и Cu(I) для приложений циркулярно поляризованной электролюминесценции (CPEL) и открывает путь к созданию высокоэффективных и недорогих эмиттеров циркулярно поляризованного излучения (CP-TADF-emitters).

*Комплексы меди(II), цинка(II) и кадмия(II) с хиральным гибридным терпеновым лигандом пара-ментанового ряда, содержащем пиколиновый фрагмент*

Синтезированы комплексы меди(II), цинка(II) и кадмия(II), [CuLCl<sub>2</sub>], [ZnLCl<sub>2</sub>] и [CdLCl<sub>2</sub>], с новым хиральным α-аминооксимом – производным природного (+)-лимонена, содержащего пиколиновую группу (L).

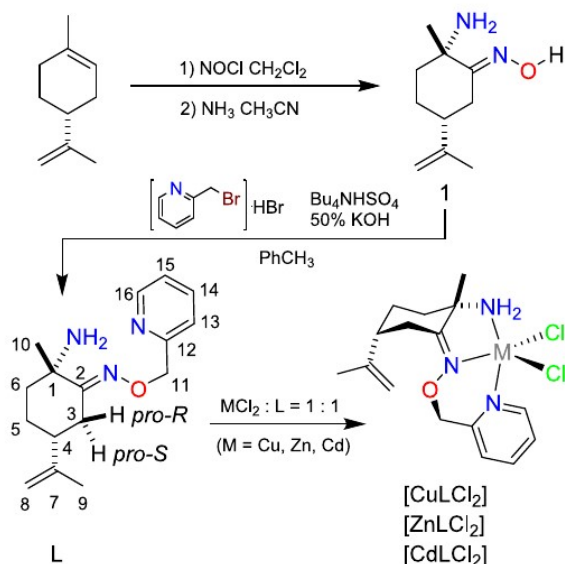


Схема синтеза хиального лиганда – производного (+)-лимонена – и сборки комплексов меди, цинка и кадмия.

Синтезированные координационные соединения являются мооядерными комплексами, молекулы L действуют как N,N,N-тридентатные хелатирующие лиганды. Расчеты подтверждают тот факт, что хелатирование N,N,N ионом металла термодинамически предпочтительнее, чем хелатирование N,N для всех комплексов, причём при образовании комплексов происходит инверсия конформации шестичленного цикла лиганда по типу *кресло I*  $\rightarrow$  *кресло II* (Рис. 3).

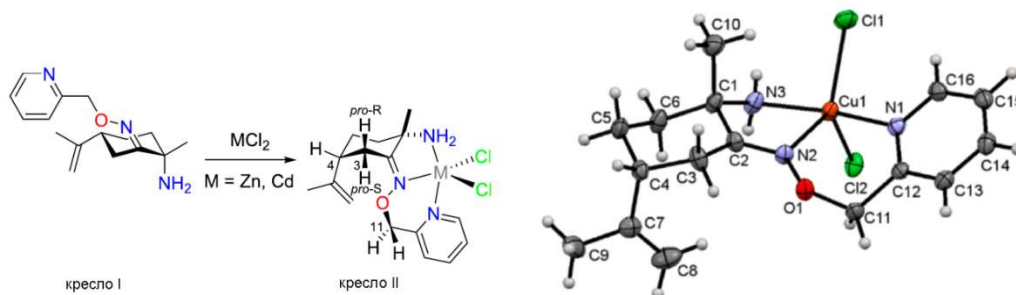


Схема образования комплексов с инверсией конформации лиганда (слева) и строение молекулы комплекса [CuLCl<sub>2</sub>] по данным PCA (справа).

Лиганд L и комплексы [ZnLCl<sub>2</sub>] и [CdLCl<sub>2</sub>] проявляют флуоресценцию, причем спектры испускания зависят от длины волны возбуждения. L излучает в области, близкой к белой, в то время как комплексы Zn(II) и Cd(II) демонстрируют синюю эмиссию. Из-за эффекта усиления флуоресценции, вызванного хелатированием, квантовый выход флуоресценции увеличивается при переходе от L к [ZnLCl<sub>2</sub>] и [CdLCl<sub>2</sub>].

Обнаружено, что комплекс [CdLCl<sub>2</sub>] проявляет цитотоксичность в отношении линии клеток HepG2 (IC<sub>50</sub> = 14.3 ± 1.5 мкМ), что почти в два раза выше, чем у цисплатина. Установлено, что линия клеток аденокарциномы молочной железы

человека (MCF-7) более чувствительна к  $[\text{CuLCI}_2]$  ( $\text{IC}_{50} = 43.4 \pm 0.4 \text{ мкМ}$ ), чем к  $[\text{CdLCI}_2]$ .

*Катализируемая палладием активация связи  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  в структуре гибридного терпенового лиганда*

Новый хиральный лиганд, построенный на основе молекулы (+)-3-карена и замещенного 2,2'-бипиридина (HL, Схема 4), использован для синтеза комплексов палладия.

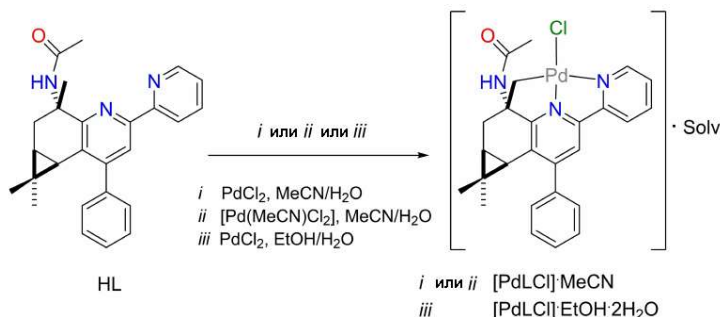
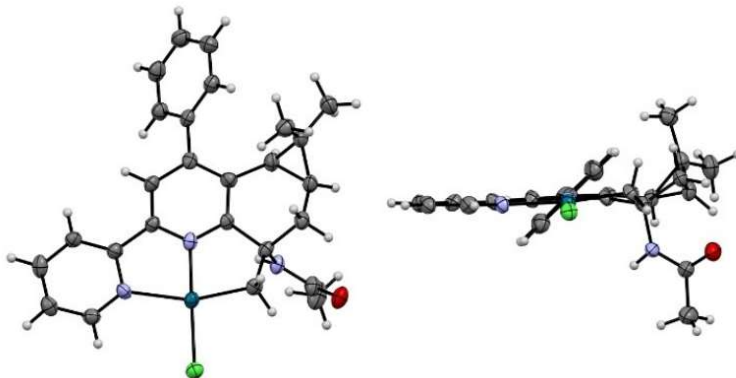


Схема синтеза комплекса палладия с внедрением металла по связи  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ .

Обнаружен редкий пример катализируемой палладием активации связи  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  в реакции  $\text{PdCl}_2$  с лигандом HL с образованием комплекса  $[\text{PdLCI}]$ . В отличие от подавляющего большинства реакций активации  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ , которые требуют длительного нагревания, превращение  $\text{HL} \rightarrow [\text{PdLCI}]$  протекает быстро в мягких условиях.

Структура полученного палладий-органического соединения  $[\text{PdLCI}]$  доказана спектральными методами и подтверждена рентгеноструктурным анализом.



Строение одной из кристаллографически независимых молекулы комплекса  $[\text{PdLCI}]$  (в двух проекциях) по данным монокристаллической дифрактометрии.

*Миртеналя и оксим миртеналя как платформа для построения пинопиридинов – новых хиральных полидентатных лигандов.*

Изучено взаимодействие миртеналя и оксима миртеналя с ацетоуксусным эфиром и различными аминопиразолами. В случае ацетоуксусного эфира основным продуктом является пинопиридин, соответствующий первоначальной атаке  $\text{C-H}$  активным компонентом карбонильного атома углерода.

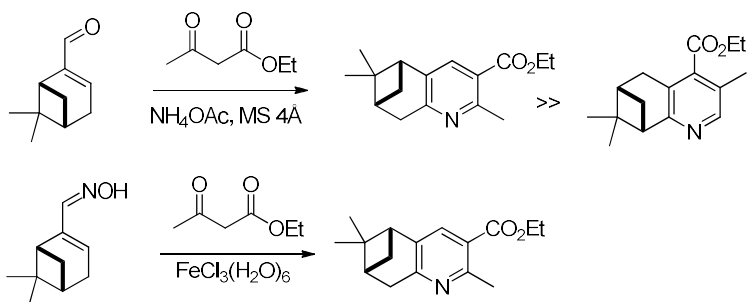
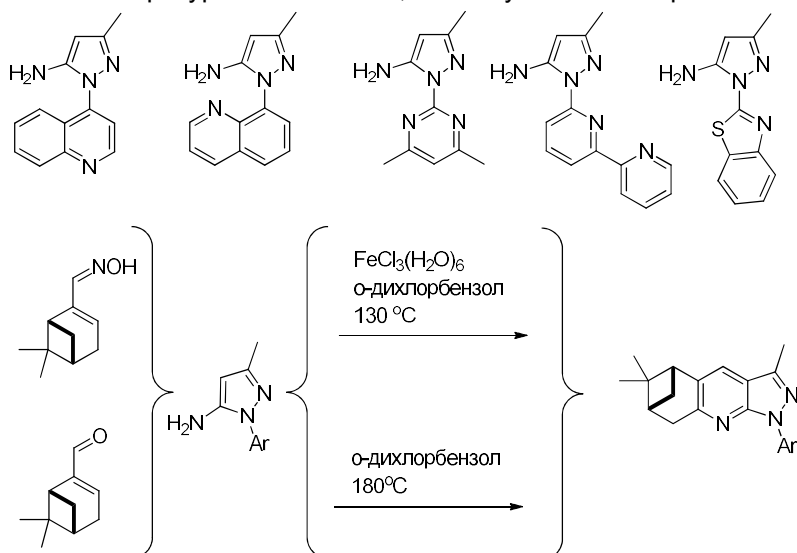


Схема синтеза замещённых пинопиридинов из миртеналя (вверху) и оксима миртеналя (внизу).

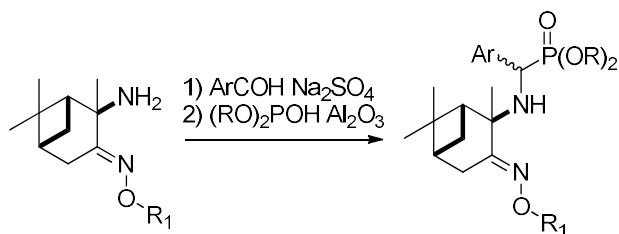
Синтезирован ряд новых аминопиразолов и изучена их конденсация с миртеналем и оксимом миртеналя. Оптимизацию метода конденсации выполняли с синтезированными ранее аминопиразолоами бензольного и нафталинового ряда как наиболее доступными. Показано, что использование миртеналя в качестве терпенового предшественника приводит к более высоким выходам целевых соединений по сравнению с оксимом миртеналя как в условиях обычного нагрева в диапазоне температур от 130–180 °С, так и в условиях микроволнового облучения.



Структуры новых аминопиразолов и схема их превращения в замещённые пинопиразолопиридины.

#### Аминофосфонаты на основе $\alpha$ -аминооксимов терпенового ряда.

Изучены способы получения новых терпеновых производных ряда аминофосфонатов из *O*-алкиловых эфиров аминооксима пинанового типа. Подобраны реагенты и катализаторы, оптимизированы условия получения и синтезированы неизвестные ранее производные в виде пар диастереомеров (Схема 7). Показано, что диастереоселективность реакции определяется условиями проведения конденсации и строения алкильного фрагмента *O*-алкилового эфира.



R = Me-, PhCH<sub>2</sub>-

R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>2</sub>-, PhCH<sub>2</sub>-

Схема синтеза новых полигетероатомных терпеновых производных ряда аминофосфонатов.

#### *Исследование эфирных масел растений флоры Монголии*

Методами газовой хроматографии и хромато-масс-спектрометрии изучен состав образцов эфирных масел следующих растений, собранных и обработанных на территории Республики Монголия в Ховдском филиале Монгольского государственного университета:

<i>Artemisia scoparia</i> Waldst. & Kit.	дикорос
<i>Dracocephalum moldavica</i> L.	дикорос
<i>Nepeta sibirica</i> L.	дикорос и культурные формы
<i>Schizonepeta multifida</i> (L.) Briq.	дикорос
<i>Panzerina lanata</i> (L.) Soják	дикорос

#### *Хроматографическое профилирование лекарственных растений (НГМУ)*

Разработаны схемы пробоподготовки, найдены оптимальные варианты хроматографического разделения водно-спиртовых экстрактов растительного сырья для получения стандартных хроматографических профилей флавоноидов фармакопейных растений.

#### **Грант РФФ 23-23-10043 (совместно с ЛМА)**

«Новые реагенты и материалы для извлечения благородных металлов»

Исследована эффективность экстракции благородных металлов под действием хелатора типа Терр-N-L-N-Терр (где «L» – это фрагмент дифенилметана, а «Терр» – это фрагмент оксима пинокамфона) в зависимости от типа используемого органического растворителя, анионного фона и наличия солей алюминия в водной фазе. Показано, что растворители на основе алканов малоперспективны за пределами исследовательской сферы из-за ограниченной растворимости комплексов в алканах, и при увеличении концентрации хелатора происходит образование третьей фазы на границе раздела жидкость-жидкость. Установлено что добавки сульфат-иона и нитрата-иона не изменяет степень экстракции палладия. В исследованиях с использованием промышленных Pd-содержащих катализаторов на γ-окиси алюминия показано, что даже 1000-кратный избыток солей алюминия не влияет существенным образом экстракцию палладия, степень извлечения которого в органическую фазу достигает в этих условиях >93%.

Выполнено моделирование квантово-химическими методами структуры моно- и биядерных комплексов палладия и золота с лигандами типа Терр-N-L-N-Терр (где «L» – это фрагмент дифенилметана), а также их протонированных форм с оценкой

энергии сольватации лигандов, моно- и биядерных комплексов, протонированных форм лиганда и комплексов. Показано, что результаты селективной экстракции можно объяснить тем, что для гипотетических комплексов, которые могут образовываться из хелаторов и солей палладия и золота, существование в органической фазе (хлороформном растворе) более выгодно из-за высокой липофильности углеводородного обрамления координационных узлов.

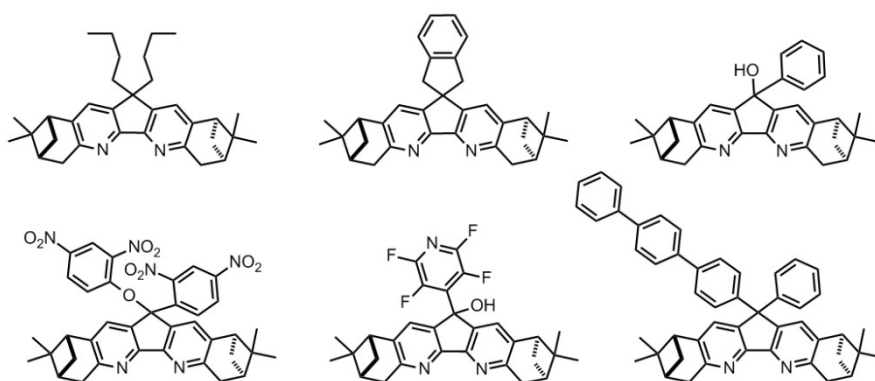
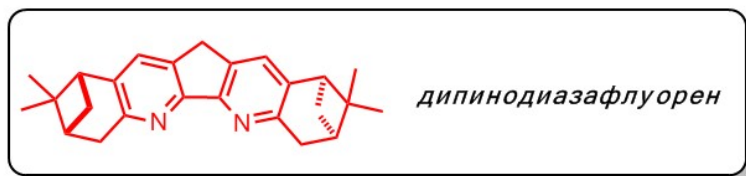
Изучена экстракционная способность активированных углей и синтетических полимерных носителей, нековалентно модифицированных хелаторами типа Terp-N-L-N-Terp («Terp» фрагмент оксима пинокравона, «L» - дифенилметановый линкер), по отношению к благородным металлам в режиме твердофазной экстракции.

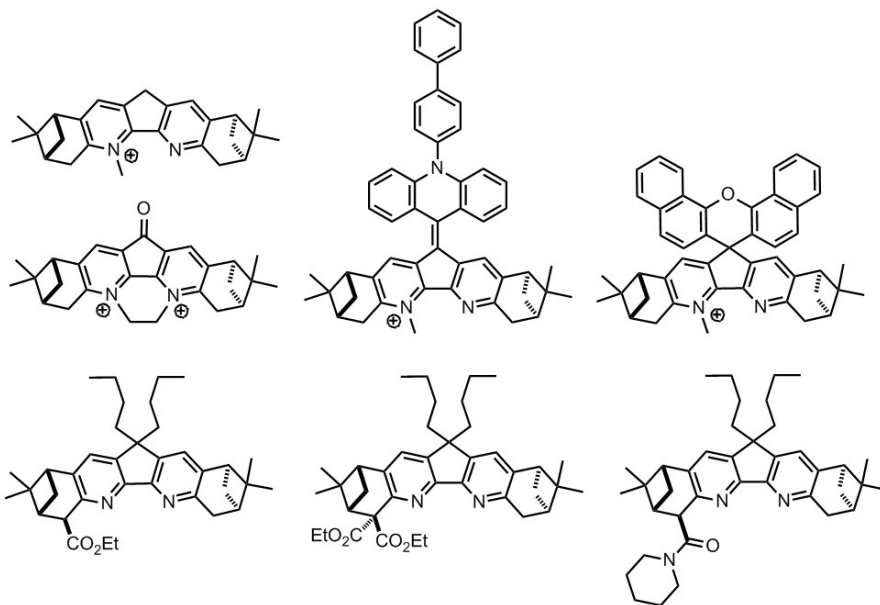
Показано, что хелаторы, хотя и являются аминами по своей химической природе, но, будучи импрегнированными на неполярный сорбент, из-за наличия в молекуле объемных углеводородных фрагментов не склонны переходить в водную фазу при обработке водными растворами кислот и остаются на поверхности твёрдого носителя. Модифицированные сорбенты проявляют высокую селективность при извлечении палладия и золота из кислых водных растворов сложных смесей переходных металлов, а разработанная процедура ре-экстракции позволяет извлечь до 97% палладия и 91% золота.

### **Грант РФФ 23-73-10157**

«Хиральные бистабильные флуорофоры на основе 4,5-диазафлуорена»

На основе дипинодиазафлуорена как стартовой платформы получен широкий круг бис-трициклических ароматических енов с фрагментом дипинодиазафлуорена и N-замещённых акриданов: метил-, фенил-, п-нитрофенил-, п-метоксифенил-, п-бифенил-замещённые. исследована кватернизация дипинодиазафлуореновых производных. Получены моно- и дикватернизованные производные. Изучены фотолюминесцентные и электрохимические свойства перспективных соединений.





# Лаборатория органических светочувствительных материалов

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

## Государственное задание

*Разработка методов синтеза полиметиновых донорно-акцепторных красителей, позволяющих проводить нелинейно-оптические преобразования в широком спектральном диапазоне. Исследование физико-химических свойств НЛО материалов.*

Нелинейно-оптические (НЛО) хромофор-полимерные материалы привлекают внимание благодаря большому потенциалу применения в устройствах фотоники, радиофотоники, электрооптики. Планарные волноводные структуры на основе материалов хромофор-полимер перспективны для создания электрооптических устройств широкополосной модуляции оптического сигнала, как элементов нового поколения в современных каналах приёма обработки и передачи радиосигнала. Оптически активным компонентом в таких средах являются органические донорно-акцепторные (Д-А) хромофоры с большой электронной гиперполяризуемостью. В задачу проекта в целом входило развитие методов синтеза (НЛО) хромофоров с оригинальными донорными, акцепторными блоками, расширенной системой сопряжения. В 2024г. акцент синтетических исследований делался на создание более протяжённой системы сопряжения НЛО хромофора.

В качестве известных донорных блоков в НЛО хромофорах используются производные диалкил(диарил)аминоариллов. Нами разрабатываются Д-А хромофоры, в которых в качестве оригинальной донорной части выступают производные полифторированных триарилпиразолина (Polyfluorotriphenylpyrazolines - PFTPPy). Наличие полифторированных колец повышает стабильность пиразолинового цикла и даёт возможность функционализации хромофоров через замещение атомов фтора различными нуклеофильными группами, в том числе бинуклеофилами.

В результате проведённых исследований:

- Разработаны подходы к синтезу новых потенциальных нелинейно-оптических и люминесцентных хромофоров, содержащих донорные блоки на основе полифтортриарилпиразолинов, дицианоизофорон в качестве акцептора и полиметиновую цепь с тиофеновым фрагментом. Найдены условия формилирования тиофенового цикла, приводящие к моно- или диальдегидам; обнаружено 2 направления вступления второй карбоксальдегидной группы. Показано, что замещение фтора в *пара*-положении перфторфенильного кольца аминогруппой может быть осуществлено как до, так и после реакции формилирования.

- Определены спектрально-люминесцентные свойства полученных хромофоров. Электронные спектры поглощения красителей имеют максимум длинноволновой полосы поглощения в области 540–550 нм и смещены батохромно на 40 нм по сравнению с красителями, не содержащими тиофенового мостика. Хромофоры обладают люминесценцией в хлороформе в области 740–760 нм, величина сдвига Стокса составляет 200–210 нм (5000 см<sup>-1</sup>).

- На основе квантово-химических расчётов гиперполяризуемости PFTPPy хромофоров показано, что целесообразна разработка методов синтеза хромофоров, содержащих донорную группу в *пара*-положении не фторированного бензольного кольца 3 и дополнительную донорную группу в *пара*-положении фторированного бензольного кольца 5 трифенилпиразолинового цикла.

*Разработка методов синтеза компонентов фотополимерных композиций и создание фотополимерных материалов для применения в области оптической голографии и литографии. Исследование характеристик материалов*

Реакция фотополимеризации имеет широкое распространение для создания покрытий, микроэлектронных и оптических компонент, элементов 3D-печати. Фотополимерные материалы состоят из мономера и фотоинициатора, который активирует реакцию полимеризации. Фотополимеризация в видимой области является актуальной при голографической записи, создании печатных форм, в схемах лазерно-индуцированного 3D-отверждения. Одной из задач является разработка оригинальных фотоинициаторов фотополимерных композиций. Поиск новых сенсibilizаторов и изучение их фотохимических свойств проводится среди цианиновых красителей бензотиазольного ряда и комплексов с переносом заряда.

В результате проведённых исследований:

- Синтезирован ряд новых тиакарбоцианиновых красителей стирилового типа, содержащих атомы йода в донорном и/или акцепторном блоке молекулы красителя.

- Определены спектральные характеристики полученных красителей в области синглет-синглетного  $S_0-S_1$  и синглет-триплетного  $S_0-T_1$  переходов. Введение атомов йода в структуры красителей приводит к батохромному сдвигу максимума поглощения, независимо от положения йода в молекуле. Для красителей, содержащих два и более атомов йода, выявляется слабоинтенсивное длинноволновое плечо поглощения в области от 650 до 1000 нм, которое соответствует синглет-триплетному поглощению.

- Установлено, что появление дополнительного поглощения в синей области видимого спектра в спектрах катионной производной сульфониевой соли, синтезированной на основе тиоксантен-9-она и гетероциклических азот и серосодержащих донорных соединений производных тиазолов, вызвано образованием комплекса с переносом заряда.

- Наиболее выражено поглощение для сформированного комплекса между солью сульфония и 6-этокси-2-меркаптобензотиазолом. Рассчитаны термодинамические параметры реакции комплексообразования системы [TZ3-SSDETХ]: стехиометрия КПЗ 1:1, константа образования ( $K_{as}(278\text{ K}) = 48.1\text{ л / моль}$ ), энтальпия ( $\Delta H = -11.5\text{ кДж / моль}$ ), энтропия ( $\Delta S^\circ = -9.3\text{ Дж / моль} \cdot \text{K}$ ) и энергии Гиббса ( $\Delta G^\circ = -8.95\text{ кДж/моль}$ ). Реакция комплексообразования [SSDETХ-TADDS] КПЗ является экзотермической.

- На основе разработанной фотоиницирующей системы сформированы фотополимерные слои и записаны отражательные голограммы с использованием лазерного излучения ( $\lambda = 457\text{ нм}$ ), обладающие дифракционной эффективностью  $\approx 70\%$ .

## **Лаборатория фоторезистивных материалов**

### **Заведующий лабораторией – к.х.н. Васильев Евгений Владимирович**

Результаты реализации III стадии проекта в 2024 г. Разработана фоторезистивная композиция, чувствительная к излучению с длиной волн 248/266 нм, а также разработана методика синтеза компонентов антиотражательного покрытия (АОП) для 248 нм. В общем виде композиция базируется на 3-х компонентном со-полимере стирольного типа, фотогенераторах кислоты (PAG) на базе ониевых солей сульфоновых кислот и неионных PAG на базе орто-ксилола и нафталина, растворителя и некоторых других оригинальных компонент (готовится патентная заявка). Проведены поисковые исследования в области синтеза компонентов фоторезистивных композиций, чувствительных к излучению с длинами волн 261 нм. Разработаны методики синтеза компонентов фоторезистивных композиций, методики приготовления и нанесения фоторезистивных композиций различных составов и толщин. Создан макет экспериментальной лазерной установки для исследования и тестирования фоторезистов на длине волны 261 нм.

Изготовлены образцы фоторезистивных слоев толщиной 0.5-5 мкм, чувствительных к излучению с длиной волн 405 нм и 375/355 нм и 248/261 нм. На данных образцах методами масочной и интерференционной литографии были получены периодические микро- и наноструктуры с периодами от 100 мкм до 0.4 мкм. Чувствительность лучших образцов фоторезистивных слоев составила 2 мДж/см<sup>2</sup>. Полученные наноструктуры были охарактеризованы методами СЭМ и АСМ микроскопии.

#### **Грант РФФ 25-23-00154**

«Дизайн и синтез неионных фотохимических генераторов кислоты на основе 3-арилдентиофен-2(3Н)-он оксимов и создание позитивных ESCAP фоторезистов на их основе». Руководитель к.х.н. Агафонцев А.М.

Фотохимические генераторы кислоты — это соединения, которые находят широкое применение, как в науке, так и промышленности. Одним из основных применений этих соединений это создание позитивных ESCAP фоторезистов на их основе. Неионные фотохимические генераторы кислоты, ключевым фрагментом которых являются сложные эфиры оксимов, — наиболее активно изучаемая и применяемая группа соединений этого типа в настоящее время. Ключевая задача этой работы — создание эффективных фотохимических генераторов кислоты для разработки фоторезистов работающих на длинах волн 248-436 нм. Для этого будет синтезирован широкий круг неионных фотохимических генераторов кислоты, на основе 3-арилдентиофен-2(3Н)-он оксимов и содержащих фрагменты различных сульфокислот, исследованы их фотохимические и фотохимические свойства. Далее на их основе будут созданы фоторезисты для записи микроструктур на длинах волн 261, 365, 405, 436 нм, будет исследовано качество микроструктур, записанных в эти фоторезисты методами интерференционной и контактной фотолитографии. Руководствуясь полученными данными будет выделен ряд неионных фотогенераторов кислот, наиболее перспективных для использования в универсальных позитивных фоторезистах с химическим усилением, работающих в широком диапазоне длин волн (248-436 нм).

## Лаборатория органической электроники

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

#### Государственное задание

**Пункт 1.** Целью работы являлась разработка подходов к синтезу, получение, характеристика и исследование новых фуран-содержащих полупроводниковых материалов. Была получена серия фуран-содержащих производных [1]бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофена (ВТВТ) и фуран-фениленовых сополимеров. Осуществлен синтез 5-замещенных производных 2-(три-*n*-бутилстирил)фурана, которые далее вводились в реакцию кросс-сочетания Стилле с 2,7-дибромзамещенным ВТВТ с образованием целевых продуктов - 2,7-бис(5-алкил-2-фурилен)[1]бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофенов и 2,7-бис(5-триметилсилил-2-фурилен)[1]бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофена (TMS-F-ВТВТ). Исследованы физико-химические свойства полученных соединений, показано, что уровни высшей занятой молекулярной орбитали для данных соединений оцениваются как -5.2 – -5.3 эВ, а квантовые выходы фотолюминесценции фуранзамещенных производных ВТВТ выше, чем у тиофензамещенного аналога. Синтезированы и исследованы незамещенные фуран-фениленовые сополимеры и модельные производные 2,5-дифенил-3-фторфуран и 2,5-дифенил-3,4-дифторфуран. Изучена фотоокислительная стабильность фтор-фуран-содержащих сополимеров. Показано, что введение одного атома фтора в фурановый фрагмент не приводит к существенному увеличению фотостабильности, в то время как наличие дифторфуранового фрагмента приводит к существенному снижению константы скорости фотоокислительной деградации. Таким образом, введение фторных заместителей в фурановые фрагменты является эффективным подходом для увеличения фотоокислительной стабильности.

На основе фуран-фениленовых сополимеров и фуран-содержащих производных бензотиенобензотиофена были изготовлены несколько серий тонкопленочных органических полевых транзисторов. В результате систематического исследования влияния способа изготовления устройства на его производительность показано, что использование архитектуры тонкопленочного полевого транзистора с нижним затвором и верхними электродами, с наличием буферного полимерного диэлектрика, а также с использованием щелевой маски для напыления активного слоя позволяет достичь наилучших значений подвижности носителей заряда и порогового напряжения устройств. Максимальное среднее значение подвижности носителей заряда в тонкопленочных транзисторах на основе FP5 составило  $4 \pm 0.6 \cdot 10^{-3}$  см<sup>2</sup>/Вс. При этом минимальное среднее пороговое напряжение составило  $-21 \pm 2$  В. Для тонких пленок 2,7-бис(5-триметилсилил-2-фурилен)[1]бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофена продемонстрирована дырочная подвижность. Показано, что средняя подвижность в серии из 20 устройств составила  $1 \pm 0.08 \cdot 10^{-2}$  см<sup>2</sup>/Вс, а среднее пороговое напряжение составило  $-39 \pm 0.7$  В.

**Пункт 2.** Целью работы являлось исследование электрохимических свойств серии соединений: (1) 9,9'-(9,9-диоктил-9Н-флуорен-2,7-диил)бис(5-метил-4Н-бензо[*de*]тиено[3,2-*g*]изохинолин-4,6(5Н)-диона), (2) 9,9'-(2,5-диоктилксибензол-1,4-диил)бис(5-октил-4Н-бензо[*de*]тиено[3,2-*g*]изохинолин-4,6(5Н)-диона) и (3) 9,9'-(9-октил-9Н-карбазол-3,6-диил)бис(5-октил-4Н-бензо[*de*]тиено[3,2-*g*]изохинолин-

4,6(5H)-диона). Установлено, что все производные обладают квазиобратимыми пиками восстановления с потенциалом полуволны  $E_{1/2} \sim -1.72$  В, соответствующими тиенафталиимидному фрагменту. Окисление исследуемых соединений представлено квазиобратимыми процессами с  $E_{1/2}$  в области 0.6-0.9 В отн. ферроценовой пары, что соответствует донорным линкерным фрагментам. Установлено, что с увеличением цепи сопряжения линкера наблюдается снижение электрохимического зазора и увеличение энергии ВЗМО для исследуемых соединений. Показано, что соединения 1-3 обладают более высокими значениями ВЗМО и НСМО чем полученные ранее производные нафталиимидов с тиофен-фениленовыми линкерами.

**Пункт 3.** Целью работы являлась разработка ансамблевой модели с применением мета-обучения для оценки энергетического зазора между граничными орбиталями ароматических  $\pi$ -сопряженных молекул. С использованием базы данных PubChem QC PM 6 были извлечены данные для 2.6 миллиона соединений, содержащих данные об энергетическом зазоре между граничными орбиталями, вычисленные посредством теории функционала плотности. С помощью библиотеки RDKit6 из базы данных были отфильтрованы 260 тысяч сопряженных ароматических молекул, имеющих потенциальное применение в органической оптоэлектронике. Далее, впервые был применен метод мета-обучения для предсказания величин энергетических зазоров ароматических  $\pi$ -сопряженных малых молекул. Показано, что при использовании модели с мета-обучением итоговая средняя абсолютная погрешность предсказания для новых молекул, которые не использовались в рамках обучения, составила 0.174 эВ, что соответствует ~5% средней относительной погрешности – величина, сопоставимая с точностью предсказания энергий граничных орбиталей посредством теории функционала плотности.

**Пункт 4.** Цель работы – изучение фотолюминесцентных свойств кристаллов полиморфных форм 9,10-дифенилантрацена (ДФА). Измерения проводились методом интегрирующей сферы, с длиной волны возбуждающего излучения 405 нм. Установлено, что  $\delta$ -форма ДФА имеет спектр фотолюминесценции с максимумом 447 нм и квантовый выход 52%. В свою очередь, для термодинамически-стабильной  $\alpha$ -формы был получен квантовый выход фотолюминесценции 23% с максимумом 451 нм. Наибольший квантовый выход фотолюминесценции – 65% был получен для  $\beta$ -формы дифенилантрацена, а ее максимум составил 450 нм. Разница в значениях квантового выхода фотолюминесценции была отнесена к различной степени перекрытия  $\pi$ -систем исследуемого люминофора, в частности – антраценовых фрагментов, что показано методом рентгеноструктурного анализа. Поскольку метастабильные формы имеют лучшие фотолюминесцентные характеристики в сравнении со стабильной  $\alpha$ -формой, можно отметить, что контроль полиморфизма и разработка методов для управления кристаллической структурой сопряженных соединений являются важными для разработки новых высокоэффективных светоизлучающих органических полупроводников.

**Пункт 5.** Целью работы являлась разработка подхода к синтезу, получение, характеристика и исследование серии тиофен-содержащих производных трихлортрифенилметильного (ТТМ) радикала. В настоящее время функционализация трис(2,4,6-трихлорфенил)метильного радикала (ТТМ) ограничена его низкой реакционной способностью в реакциях кросс-сочетания. В результате работы был разработан подход к синтезу монобромзамещенного

предшественника ТТМ (НТТМ-Br), который относительно легко вступает в реакции кросс-сочетания, позволяя получать различные производные ТТМ. В работе синтезированы тиофензамещенные производные ТТМ радикала, изучены их оптические свойства, измерены квантовые выходы фотолюминесценции в растворе, а также оценена фотостабильность в растворе. Показано, что при использовании одного эквивалента брома при кипячении в четыреххлористом углероде [1]бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофена (ВТВТ) возможно получение образца, содержащего смесь 2-бром-ВТВТ и 4-бром-ВТВТ в соотношении 13 : 1. Разработана удобная схема синтеза (4-бром-2,6-дихлорфенил)бис(2,4,6-трихлорфенил)метана из доступных 1,3,5-трихлорметана и 4-бром-2,6-дихлорбензальдегида в три стадии с общим выходом 35%. Данное бромпроизводное является удобным синтетическим блоком для синтеза различных трихлортриарилметильных радикалов, поскольку легко вступает в реакции кросс-сочетания, что было продемонстрировано синтезом тиофенсодержащих радикалов на основе 2-(4-(бис(2,4,6-трихлорфенил)метил)-3,5-дихлорфенил)бензо[*b*]тиофена и 2-(4-(бис(2,4,6-трихлорфенил)метил)-3,5-дихлорфенил)-5-фенилтиофена. Показана большая фотостабильность тиофенсодержащих производных трихлортриарилметильных радикалов по сравнению с незамещенным радикалом. Время жизни при облучении синим светом для полученных производных ТТМ в 1000 раз больше, чем для незамещенного аналога.

#### **Грант РФФ 23-73-10015**

«Диазафлуорены для органической оптоэлектроники и сенсорики»

Руководитель: д.х.н. Казанцев Максим Сергеевич

В ходе выполнения проекта с помощью квантовохимических расчетов изучены производные диазафлуоренилиденметилариленов; показан выраженный электроноакцепторный эффект диазафлуореновых фрагментов - уровни энергии граничных орбиталей снижаются на ~0.5 эВ по сравнению с флуореновыми аналогами. Продемонстрирована высокая конформационная подвижность для 4,5-диазафлуореновых производных. Предложен и апробирован масштабируемый подход для получения 1,8-диазафлуорена на основе двух последовательных реакций Скраупа, разделенных этапом восстановления нитрогруппы. Показано, что для 4,5-диазафлуорена наиболее эффективными условиями конденсации является использование ацетата аммония в уксусной кислоте. Синтезированы и охарактеризованы симметричные и несимметричные производные диазафлуоренилиденметилариленов. Показано, что в отличие от флуореновых аналогов, имеющих только электрохимические волны окисления, производные диазафлуоренов имеют обратимое или квазиобратимое электрохимическое восстановление. Оценены потенциалы восстановления/окисления и электрохимические, оптические зазоры полученных соединений.

Получены монокристаллы и расшифрованы структуры ряда 4,5- и 1,8-диазафлуоренилиденметилариленов. Для 1,4-бис((9H-(4,5-диазфлуорен)-9-илиден)метил)фенилена (BDFMP) обнаружены две полиморфные модификации. Проанализированы внутри- и межмолекулярные взаимодействия в полученных структурах. Для большинства из исследуемых соединений обнаружены множественные π-стекинг взаимодействия, при этом структура полиморфа I BDFMP соответствует J-агрегации, в то время как для других форм и соединений – H-агрегации. Изучены оптические свойства всех полученных соединений в растворе. Показано, что большинство производных обладает широкой неструктурированной

полосой поглощения и фотолюминесценции. Квантовый выход фотолюминесценции для производных с центральным тиофен-фениленовым линкером составил 11% и 25%, а для остальных исследуемых соединений квантовый выход фотолюминесценции в растворе ниже 0.1%. Впервые для производных диазафлуоренилиденметилариленов показан эффект агрегационно-индуцируемой люминесценции. Изучены люминесцентные свойства кристаллических образцов соединений; показаны квантовые выходы фотолюминесценции до 25%.

Изучены сенсорные свойства соединений на основе 4,5-диазафлуорена в растворе и в форме агрегатов. Показано усиление люминесценции раствора BDFMP при добавлении некоторых двухзарядных катионов металлов (кобальт, цинк, никель, медь, железо и палладий). Синтезированы и изучены координационные полимеры на основе симметричных диазафлуоренилиденметилариленов и хлорида цинка (Zn-BDFMP и Zn-BDFMT). Установлено, что для Zn-BDFMP при нагревании наблюдается обратимая дегидратация. Для координационного полимера Zn-BDFMP получено две полиморфные модификации, обладающие разной структурой, пористостью и люминесценцией. Для Zn-BDFMP-I обнаружены поры, составляющие 13% объема и позволяющие материалу абсорбировать до 40% воды по массе, что стабилизирует структуру и влияет на люминесцентные характеристики. Исследованы оптические свойства полученных координационных полимеров. Для координационного полимера Zn-BDFMP показан квантовый выход фотолюминесценции 5% и гипсохромный/батохромный сдвиг 85 нм при дегидратации/регидратации. Показано, что для комплексов цинка с диазафлуоренилиденметилариленами граничные орбитали локализованы преимущественно на лиганде и оптические свойства комплексов, в основном, определяются лигандом. Показана возможность нанесения секретных изображений с использованием BDFMP. С помощью циклов де/регидратации можно обратимо изменять спектр излучения образца и видимость флуоресцентной надписи.

Таким образом, производные 4,5-диазафлуоренилиденметилариленов и координационные соединения на их основе, благодаря конформационной подвижности и хелатирующей способности, являются перспективными для нанесения секретных флуоресцентных изображений, борьбы с контрафактной продукцией, для дизайна материалов с термолюминесцентными свойствами и материалов, чувствительных к влажности.

#### **Грант РФФ 23-73-01263**

«Индукцированная темплатом кристаллизация органических полупроводников»

Руководитель: к.х.н. Сони́на Алина Александровна

В результате работы, проделанной за первый год проекта, были кристаллизованы следующие соединения методом темплатной кристаллизации: пирен (PYR), перилен (PRN), 9,10-дифениантрацен (DPA), рубрен (RUB). В качестве темплатных соединений использовались кристаллы структурно-родственных молекул с разной конформационной подвижностью, в том числе их полиморфные формы с разным наклоном молекул относительно главной грани кристалла и кристаллической упаковкой (паркетная, пи-стекинг и т.д.): I-PYR,  $\alpha$ - и  $\beta$ -PRN, антрацен,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -DPA и TricI- и Orth-RUB.

Темплатный эффект кристаллизации был обнаружен для пирена в присутствии кристаллов полиморфных форм  $\alpha$ - и  $\beta$ -PRN. Кристаллы I-формы пирена растут на

боковых гранях кристалло-темплатов. Данный эффект происходит за счет схожей молекулярной структуры и схожими размерами молекул пирена и перилена. Поскольку I-форма пирена образует π-стекинг взаимодействия порядка -35 кДж/моль, то эти же взаимодействия принимают участие при росте на боковых гранях α- и β-PRN. При кристаллизации пирена в присутствии трех полиморфных модификаций DPA (α, β и γ) – образуются кристаллы с синей люминесценцией, относящиеся к со-кристаллу PYR-DPA. Кристаллизация пирена на поверхности двухкомпонентного со-кристалла PRN-DPA приводит к эпитаксиальному росту тонкого слоя со-кристалла PYR-DPA за счет схожей кристаллической структуры обоих со-кристаллов. Кристаллизация перилена в присутствии ANT, Orth-RUB, α-, β- и γ-DPA и PRN-DPA со-кристалла не привела к направленной кристаллизации метастабильной β-формы перилена с паркетной упаковкой. Однако, в присутствии трех полиморфных форм DPA также были получены со-кристаллы PRN-DPA. Кристаллизация рубрена (RUB) в присутствии следующих кристалло-темплатов: α- и β-PRN, ANT, α- и β-DPA также не привела к направленному росту его трех полиморфных форм, во всех случаях кристаллизуется триклинная форма рубрена, согласно данным монокристалльной и порошковой рентгеновской дифракции. Кристаллы в экспериментах растут как на поверхности кристаллов, так и в растворе. Наиболее интересные результаты получены при кристаллизации DPA. Соединение было кристаллизовано в присутствии следующих темплатных кристаллов: I-PYR, ANT, α- и β-PRN, Tricl- и Orth-RUB. Кристаллизация DPA в присутствии кристаллов пирена и перилена приводит к образованию его со-кристаллов PYR- и PRN-DPA. Кристаллизация сокристаллов происходит за счет частичного растворения кристалло-темплатов. Вероятно, метод кристаллизации на поверхности кристаллов можно использовать в качестве быстрого скрининга на наличие со-кристаллизации компонентов. Однако, кристаллизация в присутствии Orth-RUB приводит к появлению на кристалло-темплатах новой полиморфной формы DPA, мы назвали ее δ-DPA. Для того чтобы подтвердить именно темплатный эффект роста новой фазы, а не эффект добавок, DPA был кристаллизован в присутствии кристаллов Tricl-RUB, где согласно данным монокристалльной и порошковой дифракции не было обнаружено фазы δ-DPA, таким образом эффект добавки опровергается.

Новая форма DPA имеет ромбическую группу симметрии, как и темплат, на котором он кристаллизован. Кристаллы имеют морфологию иголок и люминесцируют синим цветом. δ-DPA имеет паркетную упаковку, образованную C-H...π взаимодействиями, которая также реализуется в ромбической форме рубрена. Наложение фрагментов кристаллической структуры δ-DPA на Orth-RUB и Tricl-RUB показывает схожее расположение молекул δ-DPA над молекулами Orth-RUB, тогда как в Tricl-RUB за счет отсутствия паркетной упаковки, расположение молекул друг под другом не происходит. Таким образом ромбическая форма рубрена с паркетной упаковкой способствует росту новой ромбической фазы DPA с паркетной упаковкой. Стоит заметить, что δ-DPA имеет самую плотную кристаллографическую упаковку среди метастабильных полиморфов DPA, однако стабильность данной фазы не была изучена в связи с ее малым количеством. Квантовый выход фотолюминесценции δ-DPA составляет 52%, тогда как термодинамически стабильный кристалл α-DPA демонстрирует только 23%. Таким образом, метод темплатной кристаллизации является мощным инструментом для получения новых полиморфных форм соединений и настройки люминесцентных свойств полупроводниковых материалов.

## Лаборатория фотоактивируемых процессов Заведующий лабораторией – к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич

### Государственное задание

Цель работы – проведение ориентированных фундаментальных научных исследований с целью получения новых научных знаний, развития методов научных исследований, создания научного и научно-технического задела для развития наукоемких технологий. Проект направлен на разработку инструментов для нового направления исследований- фотофармакологии, кроме того методов синтеза пиразоло и триазоло[1,5-а]пиридинов – перспективных веществ для медицинской химии и материаловедения, а также на разработку методов введения атомов фтора в органические молекулы. В 2024 году работа проводилась в рамках следующих пунктов:

Пункт 1. Цель работы – изучение реакций пиридиниевых солей и их аналогов с дипольярофилами, модификация полученных таким способом гетероциклических соединений. В отчетном году разработан метод получения 2-ферроценнил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]азининов путем реакции N-аминоазиниевых солей с ферроценкарбонитрилом в щелочной среде. Также было показано, что тозилат 1,2-диаминопиридиния в реакции с диэтил 2-хлорэтинилфосфонатом дает диэтил ([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил-2-метил)фосфонат, который активно вступает в реакцию Уотсварда-Хорнера-Эммонса с широким кругом карбонильных соединений и дает соответствующие замещенные винильные производные [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Пункт 2. Цель работы – Дизайн и исследование фотоактивируемых соединений на основе остова BODIPY. В 2024 году в рамках этого пункта работы проводились по нескольким направлениям. Так, были получены более эффективные фотодоноры оксида азота (II) на основе мезо-CH<sub>2</sub>(NHA<sub>g</sub>)-BODIPY. Были получены 1,2-бис(фенилэтинильные) производные BODIPY и показано, что при их облучении УФ-светом происходит восстановление тройных связей до двойных. Были синтезированы производные BODIPY, содержащие фрагмент азобензола в мезо-положении, такие соединения подвергаются фото-E-Z-изомеризации.

Пункт 3. Цель работы – изучение процессов электрофильного фторирования NF-реагентами и влияния внешних факторов на селективность процесса. По данному пункту подготовлен обзор на тему «Фторирование гетероциклических соединений, сопровождающееся молекулярными перегруппировками»

### **Грант РФФ № 22-73-00255.**

«Применение производных пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролина для дизайна гетерометаллических белых люминофоров».

Руководитель – Виноградова К. А. (ИНХ СО РАН).

Детально изучены реакции комплексообразования различных производных пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролина, которые ранее не использовались для синтеза координационных соединений. В ходе работы по проекту были исследованы их реакции с различными солями меди(I), марганца(II), цинка(II), платины(II) и цинка(II). Установлены закономерности координации эти органических соединений и влияние заместителей во 2 положении пиразольного цикла на строение образующихся

комплексов, влияние заместителей в 3 положении не выявлено. В частности, пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролины всегда проявляют хелатную бидентатную координацию атомами N пиразольного и фенантролинового фрагментов к ионам металлов, однако введение ряда заместителей во 2 положение пиразольного цикла может изменять тип их координации на тридентатный. В частности, введение пиридинного заместителя позволяет получать тридентатные лиганды для синтеза комплексов меди(I), введение сложноэфирных групп  $C(O)OCH_3$  и  $P(O)(OEt)_2$  приводит к получению тридентатных лигандов для синтеза именно комплексов марганца(II). Также продемонстрировано влияние заместителей в пиразольном цикле молекул пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролинов на строение и кристаллические упаковки образующихся комплексов за счёт образования ттт-стекинга. Например, для одного из комплексов иодида меди(I) обнаружено нехарактерное одноядерное ионное строение  $[Cu(L)_2]I$ , как раз в следствии образования ттт-стекинга фенильным заместителям пиразольного цикла. В целом ттт-стекинг межмолекулярные взаимодействия характерны для исследованных комплексов. Так, избыток  $L^n$  в реакциях может приводить к образованию сокристаллов, например, комплексов  $[Mn_2(L^1)_2(H_2O)Cl_4] \cdot L^1$  и  $[Mn(L^n)_2(H_2O)_2](ClO_4)_2 \cdot L^n$ , в которых молекулы  $L^n$  находятся во внешней координационной сфере и участвует только в т-т-стекинг взаимодействии с координированными молекулами  $L^n$ , что влияет на фотофизические свойства комплексов в целом.

Подытоживая эту часть, одним из главных фундаментальных результатов выполнения данного проекта является то, что можно говорить о появлении в координационной химии нового класса NN-лигандов – пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролина – для получения люминесцирующих комплексных соединений меди(I), марганца(II), алюминия(III), цинка(II) и платины(II). В целом, уже сейчас можно предполагать, что эти соединения могут выступать хелатирующими лигандами и для других металлов, в том числе для синтеза новых люминофоров.

Синтезированы ионные и молекулярные гетеролептические комплексные соединения меди(I) с координированными пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролиновыми лигандами и координированным *фосфордонорными лигандами с общими формулами*  $[Cu(POP)L^n]BF_4$  и  $[CuL^n(PPh_3)]$ . Установлено, что гетеролептические комплексы меди(I), которые включают в себя как координированный пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролин, так и координированный фосфиновый лиганд ( $PPh_3$ ,  $PPu_3$  (триспиридилфосфин),  $POP$ ) обладают интенсивной фотолюминесценцией в красной области видимого спектра. Обычно, при введении фосфорнодонорных лигандов и образовании фрагментов  $[Cu(NN)(PP)]^+$  или  $[Cu(NN)(P)X]$  в комплексах меди(I) способствует эмиссии в жёлтой или даже в жёлто-зелёной областях спектра, в нашем же случае эмиссия гетеролептических комплексов наблюдается в более красной области 600-650 нм (раствор и твёрдое состояние), что, по-видимому, обусловлено более протяжённой т-системой координированных производных пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролина. Также гетеролептические комплексы меди(I)  $[CuL^n(PPh_3)]$ , обладающие люминесценцией в красной области видимого спектра, при охлаждении их эмиссия претерпевает bathochromic сдвиг. Для одного из синтезированных комплексов  $[CuL(PPh_3)]$  обнаружен люминесцентный полиморфизм, установлены условия синтеза каждого из полиморфов, причём по данным PCA полученные полиморфы, имея не существенные изменения в координационной сфере, демонстрируют полосы эмиссии с разницей в 60 нм. Также оба полиморфа демонстрирует зависимость

фотолюминесценции от возбуждения при 77 К. Обнаруженное явление является исключительно редким для координационных соединений меди(I). Такое явления для люминесцирующих координационных соединений в твёрдом состоянии в последние годы начинает широко обсуждаться в литературе.

Впервые исследованы фотофизические свойства производных пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролина и их кристаллические структуры. В растворе эти соединения демонстрируют флуоресценцию с полосой эмиссии около 400 нм. В твёрдом максимумы флуоресценции демонстрируют bathochromный сдвиг ( $\lambda_{em} = 440-470$  нм). Стоит отметить, что соединение L<sup>5</sup>, обладающее наиболее протяжённой π-системой, имеет максимум фотолюминесценции в твёрдом состоянии при 530 нм. Такое положение максимума эмиссии позволяет при использовании этого соединений для синтеза комплексных соединений добиваться эмиссии в красной и в инфракрасной областях спектра.

Разработаны методики синтеза ряда комплексных соединений хлорида, бромида, перхлората, тозилата и нитрата цинка(II) с производными пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролина, для трёх из них установлена точная кристаллическая структура. Показано, что координация иона цинка(II) практически не влияет на положение полосы фотолюминесценции пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролина в твёрдом состоянии, но может увеличивать квантовый выход в разы. Для одного из исследованных комплексов цинка(II) квантовый выход составляет 20 %, при том, что квантовый выход соответствующего лиганда в твёрдом состоянии не превышает 5 %.

Разработаны методики синтеза комплексов хлорида, бромида, тозилата и перхлората марганца(II) с производными пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролина. Установлена связь строения комплексной молекулы/иона с наличием/отсутствием фотолюминесцентных свойств в твёрдом состоянии. Октаэдрические координационные узлы в комплексах хлорида марганца(II) сильно искажаются за счёт образования водородных связей между координированными хлорид-ионами и молекулами воды, что приводит к отклонению углов в координационном полиэдре до 10°. При образовании комплексов перхлоратов марганца(II), перхлорат-ион выступает внешнесферным анионом, что приводит к образованию моноядерных ионных комплексов. При этом, если большая часть комплексов хлорида марганца(II) не обладают фотолюминесцентными свойствами, то обнаружено, что применение в синтезе некоординирующегося перхлорат-иона способствует образованию люминесцентных комплексов марганца(II) с любыми производными пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролина. Для сравнения незамещённый 1,10-фенантролин не приводит к получению люминесцирующих комплексов перхлората и хлорида марганца(II). Исследованные комплексы перхлората марганца(II) демонстрируют интенсивную бело-зелёную эмиссию (или практически белую) как в растворе, так и в твёрдом состоянии.

Разработана методика синтеза гетерометаллических комплексов Cu<sup>I</sup>-Mn<sup>II</sup> на основе вышеописанных комплексов [CuL<sup>n</sup>(POP)]BF<sub>4</sub>, используя ионообменные реакции с солью [NEt<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[MnBr<sub>4</sub>]. Полученные комплексы состава [CuL<sup>n</sup>(POP)]<sub>2</sub>MnBr<sub>4</sub>·xCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> обладают отличающейся от комплексов меди(I) фотолюминесценцией – показывают максимум эмиссии при ~460 нм. Разработана методика синтеза гетерометаллических комплексов состава [Cu(Mephen)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>[MnX<sub>4</sub>]·2MeCN (X = Cl, Br), по данным рентгеноструктурного анализа подтверждено образования таких комплексов. Установлено, что данные методики синтеза

применимы именно к синтезу Cu<sup>I</sup>-Mn<sup>II</sup> гетерометаллических соединений, так как ион меди(I) имеет гораздо большие константы связывания с NN-лигандами (на примере 1,10-фенантролина) и фосфордонорными лигандами, что не позволяет «вытеснить» ион Cu<sup>+</sup> из комплексного катиона ионом Mn<sup>2+</sup>. В контрасте с этим, подобные методы синтеза не применимы для получения гетерометаллических комплексов Zn<sup>II</sup>-Mn<sup>II</sup> подобного строения, так как константы комплексообразования комплексов цинка(II) и марганца(II) с 1,10-фенантролином и его производными близки, что приводит к частичному или полному замещению одного металла на другой. Показано, что полученные комплексы [Cu(Mephen)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>[MnX<sub>4</sub>]·2MeCN демонстрируют широкую полосу эмиссии в красной области спектра, похожую на эмиссию одноядерных комплексов меди(I) с бидентатными N-донорными ароматическим лигандами.

Разработана методика синтеза люминесцентного гетерометаллического Zn<sup>II</sup>-Mn<sup>II</sup> комплекса на основе симметричного производного биспиразоло[1,5-a][1,10]фенантролина (L<sup>12</sup>). В этом случае близкие константы комплексообразования ионов Zn<sup>2+</sup> и Mn<sup>2+</sup> позволяют синтезировать такие соединения, так как в выбранном лиганде два координационных места идентичны. Установлено, что комплексы перхлоратов марганца(II) и цинка(II) обладают примерно одинаковой растворимостью, что позволяет выделять в твёрдую фазу комплекс состава ZnMnL<sup>12</sup>(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, который демонстрирует широкую полосу эмиссии с максимумом при 500 нм и координатами цветности (0.2269, 0.4554).

#### **Грант РФФ 23-14-00358.**

«Синтез, физико-химические и молекулярно-биологические свойства олигодезоксирибонуклеотидов, несущих замещенные азольные фосфорамидные группы».

Руководитель - Ломзов А. А. (ИХБФМ СО РАН).

В результате выполнения работ на первом этапе осуществлен синтез новых олигонуклеотидных производных ряда имидазолов и начато изучение их свойств. Исследованы свойства ранее предложенных к синтезу производных олигонуклеотидов, содержащих межнуклеотидные N-бензимидазольные или бензокса/(тия)зольные фосфорамидные группы. I. Синтетический блок 1. Разработаны методы синтеза и получены пять новых азидов: нафтилимидазольный, фенантроимидазольный, нитробензимидазольный, кофеиновый и тетрафторпиридиновый - потенциальных модификаторов олигонуклеотидов. Структуры полученных азидов были подтверждены <sup>1</sup>H- и, в некоторых случаях, <sup>13</sup>C- ЯМР, а также ИК спектрами. Нарботаны в достаточных количествах для синтезов (1-3 г), ранее апробированные бензоазольные азиды: 2-азидобензимидазола, 2-азидобензотиазола и 2-азидобензоксазола. 2. Показана возможность реакции новых азидов с трехвалентным фосфором (реакция Штаудингера) на модельных соединениях. Установлены характерные времена реакции. С использованием новых азидов показана возможность и высокая эффективность синтеза четырех типов новых производных олигонуклеотидов, содержащих вышеописанные группы. В случае одного из азидов необходима оптимизация условий синтеза. Для одного азидо-модификатора установлена возможность получения производных олигонуклеотидов в ходе автоматического твердофазного амидофосфитного синтеза в реакции полученных азидов с трехвалентным фосфором (реакция Штаудингера) без значительных изменений

стандартных протоколов получения модифицированных олигомеров. Синтезированы наборы олигонуклеотидов (22 олигонуклеотида с новыми модификациями, 23 нативных и 134 бензоазольных олигонуклеотида) в количествах, необходимых для проведения физико-химических и молекулярно-биологических исследований. II. Блок физико-химических исследований 1. Изучены оптические и флуоресцентные свойства новых олигонуклеотидных производных. Определен вклад модифицирующих остатков в коэффициенты молярной экстинкции олигонуклеотидов. Для разных модификаций он составил от 3040 до 13270 М<sup>-1</sup> см<sup>-1</sup> (на длине волны 260 нм). Получены спектры поглощения и флуоресценции олигонуклеотидов их комплексов с комплементарными цепями НК. Показано, что олигонуклеотидные производные, содержащие остатки 1Н-нафто[2,3-d]имидазол или 2-азидофенантроимидазола обладают потенциалом для использования в качестве флуоресцентных зондов. Охарактеризована вторичная структура методом кругового дихроизма шести типов производных олигонуклеотидов. Показано отсутствие значительных нарушений В-формы двойной спирали ДНК у комплексов модифицированных олигонуклеотидов, несущих от одной до трех модификаций. 2. Определено влияние модификаций на термодинамическую стабильность комплексов модифицированных олигонуклеотидов с комплементарными цепями НК. Показана возможность описания формирования комплексов бензоазольных олигонуклеотидов с ДНК в рамках приближения модели двух состояний. Установлено, что для большинства модификаций, за исключением олигомеров содержащих 2,3,5,6-тетрафторпиридин, наблюдается снижение термостабильности дуплексов 8-, 10 и 12-звенных олигонуклеотидов при введении модификации в среднем на 3-5 градусов в расчете на одну модификацию. Для протяженных олигонуклеотидов (20 нт. звеньев) такое снижение составляет до 2.5 градусов в расчете на одну модификацию. Влияние модификаций на термостабильность зависит от нуклеотидов, ее окружающих. 3. Отработан и оптимизован метод определения значений рКа для применения к модифицированным по фосфатным остаткам олигонуклеотидов. Он основан на анализе изменения спектров оптического поглощения олигонуклеотидов при варьировании рН буферного раствора. С его использованием определены величины рКа для ранее синтезированных и новых производных олигонуклеотидов. Величины рКа для разных фрагментов модифицированных фосфатных остатков лежат в диапазоне от 3 до 10.5. Результаты были использованы для проведения молекулярно-динамического моделирования. 4. Методами молекулярной динамики изучена структура и динамика олигонуклеотидных производных. Разработан подход, позволяющий адаптировать проведение МД расчетов для различных производных олигонуклеотидов, несущих модифицированные остатки фосфорной кислоты. Проведено моделирование бензоазольных олигонуклеотидов и их комплементарных комплексов с ДНК. Установлено, что в соответствии с данными спектроскопии кругового дихроизма, значимых изменений структуры и динамики комплексов при введении в структуру модификаций не происходит.

Блок молекулярно-биологических исследований. 1. Исследованы субстратные свойства N-бензимидазольных или бензокса/(тия)зольных (бензоазольных) олигонуклеотидных производных по отношению к Taq ДНК-полимеразе. Определены наиболее важные положения в структуре модифицированных олигонуклеотидов (выступающего как праймером, так и матрицей), влияющие на удлинение праймера. Показано, что наличие одной модификации в структуре

праймера в различных положениях слабо влияет на эффективность его удлинения. Введение двух модификаций на 3'-конце праймера существенно снижает эффективность элонгации, а введение в дополнение к одной модификации однонуклеотидного несоответствия, во многих рассмотренных случаях, практически терминирует удлинение. 2. Изучено влияние наличия, положения и числа модификаций на эффективность и специфичность определения мутаций KRAS методом аллель-специфической ПЦР с использованием TaqMan зондов. Установлены закономерности влияния модификаций и мисматчей на параметры АС-ПЦР. Наиболее эффективными для дальнейшего применения в АС-ПЦР оказались бензоксазольные и бензотиазольные модификации. Установлено что такие модифицированные олигонуклеотиды-праймеры способны повысить специфичность ПЦР без потери чувствительности за счет синергетического эффекта с дополнительным мисматчем, повышая надежность клинического анализа АС-кПЦР. 3. Исследована устойчивость созданных производных олигонуклеотидов к действию нуклеаз сыворотки. Время полудеградациии нативного додекамера ДНК составляет около 4 часов, в то время как самые неустойчивые N-бензимидазол-содержащие (N) олигонуклеотиды имеют время полупревращения около 15 часов, а самые устойчивые N-бензотиазольные (S) олигомеры через 24 часа инкубации в 10% FBS деградируют только на 15-20%. Устойчивость к действию нуклеаз увеличивается для олигомеров, содержащих большее число модифицированных межнуклеотидных фосфатных остатков. 4. Изучена возможность расщепления РНК в комплексах, содержащих N-бензимидазольные или бензокса/(тиа)зольные (бензоазольные) производные олигонуклеотидов с помощью РНКазы Н. Определено влияние положения и числа модификаций на эффективность расщепления РНК. Установлено, что сохраняется возможность рекрутирования РНКазы Н комплексами фосфорамидобензоазольных олигонуклеотидов с РНК. При этом эффективность расщепления РНК зависит от типа модификаций и снижается при увеличении числа модификаций, что позволяет регулировать скорость деградации РНК. Таким образом, синтезирован и охарактеризован ряд новых азидов для введения в структуру олигонуклеотидов с использованием реакции Штаудингера. С их использованием синтезировано пять новых типов производных олигодезоксирибонуклеотидов, несущих модифицированный фосфатный остаток. Для синтезированных аналогов нуклеиновых кислот, в том числе содержащих фосфорамидные группы N-бензоазолов, изучены физико-химические и молекулярно-биологические свойства. Показана возможность и высокая эффективность применения N-бензоазольных производных в качестве праймеров в системе анализа методом АС-ПЦР при выявлении точечных мутаций в гене KRAS. Установлена перспективность их дальнейшего применения в системах ПЦР анализа. Кроме того, фосфорамидные бензоазольные модификации показывают потенциал для их применения в качестве элементов терапевтических нуклеиновых кислот.

Грант РФФ № 23-75-10049.

«Исследование активации тромбоцитов под воздействием комбинированных стимулов с помощью оптически-опосредованного высвобождения лигандов».  
Руководитель – Москаленский А. Е. (НГУ).

В рамках отчетного периода были синтезированы три производных адреналина: содержащие в качестве защитной группы 2-нитробензильный фрагмент (напрямую связанный с атомом азота адреналина или связанный через карбонатную группу) и 4,5-диметокси-2-нитробензильный фрагмент. Оба варианта защитных групп удаляются ультрафиолетовым излучением. Далее, по аналогии с методиками модификации аминов, приведёнными в литературе, нами были предприняты попытки введения в молекулу адреналина фотолabileного фрагмента BODIPY, который поглощает свет в красной области. Для этого мезо-CH<sub>2</sub>OAc BODIPY конденсировали с анисовым альдегидом в присутствии каталитического количества основания без растворителя в вакууме роторного испарителя. Гидролиз ацильной группы и дальнейшее взаимодействие с 4-нитрофенил хлорформиаом привели к получению активированного BODIPY, поглощающего в красной области, который планировалось вводить в реакцию с адреналином. Однако после проведения реакции с адреналином в двух разных условиях (гидроксibenзотриазол/мол. сита 4A/DMFA или DIPEA/ТГФ/DMFA) выделить целевой продукт не удалось. Также для целей проекта был произведён синтез фотоактивируемых доноров оксида азота NO на основе красителя BODIPY и контрольных молекул без NO фрагменты, описанных в нашей предыдущей работе (Mikhail A. Panfilov et al, Meso-Aminomethyl-BODIPY as a Scaffold for Nitric Oxide Photo-Releasers, ChemistrySelect 2023, <https://doi.org/10.1002/slct.202302681>). Оксид азота (NO) – не только ингибитор активации тромбоцитов, но и мощный биохимический медиатор, участвующий в регуляции жизненно важных процессов. Биологический эффект NO определяется его концентрацией, временем и местом воздействия, что делает фотоуправляемые доноры NO перспективными для разработки новых методов лечения. Однако существуют проблемы с использованием таких фотодоноров NO в медицине. Во-первых, высокая концентрация таких соединений обычно может быть достигнута только в органических растворителях из-за агрегации в водном растворе. Во-вторых, все красители по своей природе вырабатывают под действием света активные формы кислорода, которые оказывают токсическое воздействие на клетки. В-третьих, сам фотодонор может быть токсичным или даже канцерогенным, поскольку содержит связь N-нитрозо. Таким образом, использование фотодоноров *in vitro* для целей данного проекта потребовало бы исследования действия самого красителя на тромбоциты, это могло бы маскировать эффект NO и даже приводить к противоположным результатам. В связи с этим (и другими вышеупомянутыми проблемами) мы предложили помещать доноры NO в полимерную матрицу из PDMS (силикона), который способен иммобилизовать молекулы красителя, но пропускает малые газообразные молекулы NO. Мы изготовили и исследовали такие материалы, были подтверждены их свойства – способность под действием света выделять NO в достаточно большой концентрации без сопутствующих веществ, таких как остовы красителя и активные формы кислорода, которые имеют небольшое время жизни и не успевают выйти из полимерной матрицы. Таким образом, сопутствующие вещества не влияют на биологические объекты снаружи полимера. Полученные результаты опубликованы в статье “Nitric Oxide Photorelease from Silicone Films Doped with N-Nitroso BODIPY”, <https://doi.org/10.3390/jfb15040092> При исследовании эффектов NO на тромбоциты в данном проекте мы применяем именно такие материалы. Также было проведено исследование фотопродуктов аналогов адреналина. Для двух образцов наблюдается возникновение

дополнительной полосы поглощения в области 485нм, что характерно для продуктов окисления адреналина, таких как адренохром. В целом можно сказать, что полученные результаты однозначно меняют представление о фотолизе подобных аналогов адреналина (и других катехоламинов). Адренохром в живых системах способен оказывать галлюциногенный, кардиотоксический и цитотоксический эффекты. По данным результатам была написана статья "Is adrenochrome the principal photoproduct of "caged" epinephrine analogs?", отправленная в журнал Photochemical and Photobiological Sciences. Редактор попросил провести идентификацию продуктов методами ЯМР и МС и переподать статью, над чем мы сейчас и работаем. В данный момент для исследований мы используем протокол выделения тромбоцитов и подготовки пробы для флуоресцентной микроскопии, который хорошо работает с индикатором кальция Fluo-4-AM. Такой протокол показал хорошие результаты, однако нам не удалось подобрать рабочие концентрации для красителей X-Rhod-1 и Oregon Green Bapta-1. При этом в литературе встречаются работы, в которых использовали данные красители с тромбоцитами, но протокол их выделения и подготовки был более сложным. В связи с этим в дальнейшем мы планируем изменить протокол, чтобы получить возможность работать с другими красителями. В процессе выяснения критических мест в протоколе выделения и подготовки тромбоцитов, так как доступной информации очень много, было принято решение систематизировать её в виде обзора с рабочим названием "A cookbook of platelet isolation and function investigation". В данный момент обзор в процессе написания. Также была построена дозовая зависимость отклика клеток на возбуждение системы с добавлением caged ADP лазерным излучением с длиной волны 355 нм разной длительности. Наблюдается общий тренд повышения сигнала отклика при увеличении концентрации агониста и фиксированном времени, а также наоборот, при фиксированной концентрации caged ADP и увеличении длительности импульса. Наблюдался эквивалентный ответ системы при синхронном изменении параметров (например, уменьшение в 3 раза времени засветки и увеличение в 3 раза концентрации фотолабильного аналога АДФ). В наших предыдущих работах для фотоактивации использовался УФ светодиод, который полностью засвечивал область наблюдения. При этом мы сталкивались с проблемой оценки эффекта фотоактивации – было сложно отделить спонтанную активацию тромбоцитов от активации, индуцированной фотолизом индукторов активации. В связи с этим была собрана установка для точечной засветки образца, для этого используется лазер с длиной волны 355 нм. Это позволило не только решить вышеупомянутую проблему, но и наблюдать эффект распространения облака активированных клеток от места засветки. Мы показали, что данное расплывание связано с диффузией АДФ, который высвобождается в точке засветки. Более того, по скорости распространения облака активированных клеток можно сделать выводы о чувствительности отдельных тромбоцитов к АДФ и о распределении чувствительности по популяции тромбоцитов, что можно использовать в качестве диагностических параметров. Данные результаты описаны в статье "Platelet activation near point-like source of agonist: theoretical model and experimental verification", которая в данный момент проходит рецензирование в журнале PLOS One. Текст статьи находится в приложенном файле. Также были проведены эксперименты по исследованию влияния комбинации caged ADP и аналога адреналина cEpi2 на активацию тромбоцитов. Наблюдалось двукратное

увеличение отклика клеток по сравнению с только caged ADP, а также принципиально другая динамика ответа, что указывает на синергетический эффект. Был исследован отклик тромбоцитов, находящихся на подложке из силикона (PDMS). Контрольный эксперимент состоял в проверке влияния этого материала на спонтанную активацию тромбоцитов и показал, что в такой системе у тромбоцитов отсутствуют резкие кальциевые пики, однако уровень флуоресценции у некоторых клеток существенно меняется в течение эксперимента, что говорит о некоторой активности. При этом в образцах с добавлением активатора, которым в данном случае служил аналог адреналина cEpi1, после воздействия вспышки лазера на образец хорошо видны клетки, которые отреагировали на вспышку. При использовании PDMS-пленок со включенным в них донором NO, которые высвобождают NO под действием зелёного света, наблюдалось полное отсутствие изменений уровня флуоресценции в контрольном образце. Это говорит о том, что спонтанная активность тромбоцитов хорошо ингибируется NO. Образцы с комбинацией активатора - фотолабильного адреналина, и ингибитора - донора NO, расположенного в пленках, показали присутствие спонтанной активации в небольшой доле клеток до воздействия лазерного излучения на систему. Однако после лазерной вспышки не наблюдается заметной реакции. Таким образом, проведен эксперимент с независимым оптическим контролем выделения адреналина и NO и подтвержден эффект ингибирования активации.

## Лаборатория фторированных соединений

### Заведующий лабораторией – к.х.н. Дян Ок Тон

#### Государственное задание

Цель работы – разработка, адаптация, оптимизация и масштабирование методов синтеза фторорганических соединений для индустрий энергонакопителей и фармацевтики, создание опытно-промышленных технологий производства фторированных соединений, изучение методов фторирования ароматических соединений и их дальнейшей модификации.

Основными результатами первого этапа выполнения проекта являются:

1. Оптимизация и масштабирование методов синтеза противоопухолевого препарата НИОХ-14 и его ключевых интермедиатов. Увеличен выход целевых продуктов с единицы объёма реактора, уменьшен расход сырья, упрощены аппаратная схема процесса и процедуры выделения и очистки продуктов. Нарботка опытной партии субстанции НИОХ-14 для проведения клинических испытаний.

2. Разработка новых методов синтеза фторорганических соединений. Разработка эффективного метода получения фторангидридов ароматических карбоновых кислот из ароматических альдегидов. Подтверждение возможности направленной функционализации 1,1-дифторнафталин-2(1*H*)-онов по реакциям нуклеофильного присоединения.

3. Успешные апробация, оптимизация и разработка методов синтеза практически значимых соединений (новые материалы, интермедиаты фармацевтических субстанций) для ряда российских потребителей с наработкой опытных образцов и партий субстанций, разработкой технологической документации.

На первом этапе проекта коллективом Лаборатории фторированных соединений в рамках направления «Малотоннажная химия» был решён ряд прикладных задач по оптимизации и адаптации методов получения отечественного противоопухолевого препарата НИОХ-14 и его ключевых интермедиатов, полученные результаты были успешно использованы в наработке опытной партии субстанции для клинических испытаний и введения в гражданский оборот. Дальнейшее развитие этой тематики позволит создать эффективное производство активной фармацевтической субстанции НИОХ-14 в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики на базе комплекса чистых помещений НИОХ СО РАН. По разработанным методам составлены и направлены три патентные заявки.

В рамках фундаментальных исследований инициированы работы по нескольким направлениям разработки новых методов синтеза фторорганических соединений. Разработан и запатентован перспективный метод фторирования ароматических карбонильных соединений, позволяющий получать в том числе фторангидриды ароматических карбоновых кислот из соответствующих альдегидов. Показана возможность направленной функционализации дифторнафталинонов по реакциям 1,2- и 1,4-присоединения нуклеофилов различной структуры к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенному карбонильному фрагменту, в случае реакции Михаэля продемонстрирована возможность получения полуацеталей каркасного строения. Исследована

возможность получения полифторароматических альдегидов. Развитие данных подходов позволит разработать новые методы получения практически значимых соединений и материалов с возможностью создания промышленных процессов на их основе.

В рамках выполнения работ по контрактам с рядом заказчиков был решён ряд прикладных задач по разработке методов синтеза новых материалов, масштабированию и адаптации процессов получения интермедиатов активных фармацевтических субстанций, наработке опытных партий практически значимых соединений для нужд отечественной фармацевтики и промышленности.

По результатам деятельности ЛФС опубликована статья и патент, три патентные заявки находятся на рассмотрении.

**«Выбор и обоснование оптимального способа синтеза фармацевтических субстанций»** (Договор 1-50/106-24 от 25.07.2024 г.)

Руководитель: Заикин П. А.

***Аннотация:** Рассмотрены методы синтеза ряда фторсодержащих фармацевтических субстанций, подобраны оптимальные методы их синтеза, набор методов физико-химического анализа исходных, промежуточных и конечных соединений. Составлена номенклатура необходимых реагентов, ключевых интермедиатов и растворителей, рекомендации по организации и проведению синтеза фармсубстанций.*

Объектами данного исследования являются методы синтеза ингибиторов протеаз для вируса гепатита С — препаратов глекапревир и пибрентасвир. Цель настоящей научно-исследовательской работы состоит в анализе литературных данных по синтезу глекапревира и пибрентасвира, поиске и выборе оптимальных методов синтеза, подбора ключевых интермедиатов и реагентов для получения активных фармацевтических субстанций в количестве 1 кг каждой.

Для поиска литературных источников использовалась база данных научных публикаций SciFinder CAS.

В ходе выполнения данной НИР были рассмотрены два альтернативных метода полного синтеза субстанции глекапревир и один метод полного синтеза субстанции пибрентасвир. На основании рассмотренных методик предложены схемы синтеза субстанций для их потенциального производства в количестве 1 кг каждая.

Составлены списки реагентов, ключевых интермедиатов и растворителей для синтеза соединений, предложен план экспериментальных работ. Предложен набор методов физико-химического анализа исходных, промежуточных и конечных соединений, включающий в себя хроматографические, спектроскопические и другие методы, обоснована необходимость использования хиральных сред для контроля качества интермедиатов и целевых субстанций.

Полученные результаты могут лечь в основу научно-исследовательских работ по локализации синтеза субстанций глекапревир и пибрентасвир на территории РФ.

**«Разработка и совершенствование аминных систем улавливания CO<sub>2</sub> из технологических газов»**(Договор 220/24 от 25.03.2024 г.)

Руководитель: Заикин П. А.

**Аннотация:** Проект посвящён разработке методов синтеза соединений аминного ряда для использования в улавливании углекислого газа из промышленных источников. Разработанные методы синтеза были оптимизированы, масштабированы и использованы для наработки опытных серий целевых соединений в килограммовых масштабах.

Объектами настоящего исследования являются органические соединения, пригодные для эффективного извлечения и концентрирования углекислого газа из различных промышленных и других источников. Цель настоящей научно-исследовательской работы состоит в разработке, оптимизации и масштабировании лабораторной методики получения 1-амино-3-диметиламинопропанола-2 (АДМАП) и его структурных аналогов.

На данном этапе была выполнена работа по разработке и оптимизации лабораторной методики синтеза АДМАП из ХДМП·НСI, проведены эксперименты с варьированием параметров, подтверждена воспроизводимость методики и осуществлена оптимизация параметров синтеза. Была выполнена работа по оптимизации лабораторной методики очистки продукта от примесей методом экстракции, проведены эксперименты с варьированием параметров. Разработаны «Лабораторная методика синтеза 3-хлор-1-(диметиламино)-пропан-2-ола (ХДМП·НСI)» ЛМ-4 и «Лабораторная методика оптимизированного синтеза 1-амино-3-диметиламинопропанола-2» ЛМ-5. На основании этих документов разработан лабораторный регламент получения АДМАП, наработан лабораторный образец АДМАП в количестве 2 кг.

В ходе экспериментов по оптимизации лабораторной методики синтеза АДМАП из ХДМП·НСI показано, что в ходе синтеза: оптимальный режим прибавления раствора ХДМП·НСI к концентрированному аммиаку – это прибавление по каплям при перемешивании механической мешалкой с турбинным якорем на скорости не менее 1500 об/мин; оптимальный температурный режим – комнатная температура при прибавлении раствора ХДМП·НСI, затем выдержка раствора при 60 °С в течение часа. Оптимальный способ обработки реакционной смеси: нейтрализация реакционной смеси сухим гидроксидом натрия; упаривание на ротационном испарителе от раствора аммиака; растворение полученного масла в изопропиловом спирте; фильтрация от осадка хлорида натрия с его промывкой изопропиловым спиртом; упаривание на ротационном испарителе фильтрата; экстракция полученного масла 2 экв. бензола 4 раза в присутствии 0,5 экв. калия углекислого и 0,1 экв. воды; упаривание на ротационном испарителе объединенных бензольных экстрактов; перегонка полученного упаренного экстракта с использованием игольчатого дефлегматора в вакууме. Данная лабораторная методика позволяет получать АДМАП чистотой не менее 95 % с выходом 49 %.

**«Апробация методики синтеза 2-[N'-(3-этокси-4-гидрокси-бензил)-гидразино]-2-тиоксо-N-(2,4-дифторфенил)-ацетамида и разработка аналитических методик для проведения контроля качества полупродуктов реакции».**

(Контракт 42-10/24-206 от 21.10.2024 г.)

Руководитель: Заикин П. А.

**Аннотация:** в ходе проекта была апробирована методика синтеза 2-[N'-(3-этокси-4-гидроксibenзил)-гидразино]-2-тиоксо-N-(2,4-дифторфенил)-ацетамида с наработкой опытных серий продукта, составлены рекомендации по масштабированию схемы синтеза. Для всех полупродуктов цепочки превращений разработаны и валидированы методики количественного определения содержания целевых продуктов методом ВЭЖХ.

Объектами настоящего исследования являются 2-[N'-(3-этокси-4-гидроксibenзил)-гидразино]-2-тиоксо-N-(2,4-дифторфенил)-ацетамид и промежуточные продукты его синтеза из 2,4-дифторанилина и хлорацетилхлорида. Цель настоящей научно-исследовательской работы состоит в апробации предоставленной Заказчиком методики синтеза 2-[N'-(3-этокси-4-гидроксibenзил)-гидразино]-2-тиоксо-N-(2,4-дифторфенил)-ацетамида, разработке и валидации методик аналитического контроля полупродуктов всех промежуточных стадий синтеза и разработке проекта временного технологического регламента с масштабированием процесса получения 2-[N'-(3-этокси-4-гидроксibenзил)-гидразино]-2-тиоксо-N-(2,4-дифторфенил)-ацетамида на 400 %.

В работе использовались современные методы органического синтеза, физико-химические методы анализа (газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, инфракрасная спектроскопия, оптическая спектроскопия в ультрафиолетовой и видимой областях излучения, масс-спектрометрия).

В ходе выполнения работ была апробирована методика синтеза 2-[N'-(3-этокси-4-гидроксibenзил)-гидразино]-2-тиоксо-N-(2,4-дифторфенил)-ацетамида с наработкой трёх серий продукта. Предложены рекомендации по масштабированию синтеза на 400 %. Для каждого промежуточного продукта была разработана аналитическая методика количественного определения методом ВЭЖХ, проведена валидация всех методик.

По результатам работ составлены и валидированы методики количественного определения содержания полупродуктов, составлен проект временного технологического регламента производства 2-[N'-(3-этокси-4-гидроксibenзил)-гидразино]-2-тиоксо-N-(2,4-дифторфенил)-ацетамида в масштабе 400 % от предоставленной.

**Лаборатория химии и технологии вторичных  
метаболитов растений и животных**  
Заведующий лабораторией – к.х.н. Миронов Максим Евгеньевич

**Государственное задание**

Важнейшим результатом 2 этапа НИР (2024 г) является разработка способа функционализации доступного фуранового дитерпеноида фломизоиковой кислоты введением дополнительных фармакофорных субъединиц по положению C(16) лабданового остова с получением ряда новых потенциальных фармакологических агентов. В рамках этого направления была изучена реакционная способность фурановых и фуранолабданоидных алкин-1,2-дионов с азотсодержащими нуклеофилами – гидразином и 2-гидразинилпиримидинами. Найден подход к синтезу гибридных структур фуранолабданоидов, включающих дополнительные метанонпиразольные фрагменты с одновременной функционализацией пиразольного остатка арильными, гетероарильными (пиримидиновыми) и гидроксильными заместителями по положениям N(1), C(3), C(5) реакцией алкинилдикетонс с 2-гидразинилпиримидинами. Выявлены условия, определяющие региоселективное образование 5-арил-1-пиримидинил-1*H*-пиразолов или 3-арил-1-пиримидинил-5-гидрокси-4,5-дигидропиразолов с последующей ароматизацией действием дегидратирующего агента. Показано различие реакционной способности 2-гидразинилпиримидинов и водного гидразина с алкинилдикетонами – в случае незамещенного гидразина в качестве основных продуктов реакции были получены пиридазин-4(1*H*)-оны. Синтезированные производные метилового эфира фломизоиковой кислоты, включающие дополнительные C(16) фармакофорные субъединицы проявили значительные анальгетические и противоопухолевые свойства на клеточных и животных моделях, сопоставимые по эффективности с препаратами сравнения и значительно превзойдя исходный дитерпеноид. Методом молекулярного моделирования показана высокая афинность пиридазиновых производных фломизоиковой кислоты с предполагаемой биомшенью – альдегиддегидрогеназой 1A (ALDH1A). Разработан новый атом-эффективный одностадийный подход получения труднодоступных тетразамещенных пиразолов методом каскадной анионной реакции алкинилкетогидразонов с 1,4-бензохиноном. Полученные полизамещенные пиразолы, включающие дитерпеноидные фурилметаноновые заместители проявили значительные селективные противоопухолевые свойства на широком ряде линий опухолевых клеток человека, превосходя по эффективности препарат сравнения доксорубин. Показан апоптоз-индуцирующий механизм действия и низкая ингибирующая активность роста неопухолевой линии клеток VERO. Синтезированные дитерпеноидные пиридазин-4(1*H*)-оны и тетразамещенные пиразолы, включающие фурилметаноновые и 1-гидроксициклогеса-2,5-диен-4-оновый фрагменты можно рассматривать в качестве новых молекул-лидеров для дальнейших углубленных исследований их противоопухолевых свойств. Разработаны способы получения гибридных соединений метилового эфира фломизоиковой кислоты, включающие дополнительные 16-кето-1,3,4-оксадиазольные и 16-(3-(2-арилдiazен-1-ил)фуранильные фармакофорные и фотофармакофорные группы. Новые

синтетические подходы представляют собой атом-эффективные одностадийные превращения единых молекулярных платформ алкин-1,2-диононов и 3-алкинил-2-гидразоноилкетоннов, в свою очередь, получаемых однореакторным многокомпонентным синтезом. Указанные характеристики реализованных синтетических методов обуславливают их высокий технологический потенциал при масштабировании синтеза наиболее ценных фармакологических агентов. Найден подход к функционализации структуры растительного пентациклического тритерпеноида урсоловой кислоты по С(28)-атому введением фрагментов *N*-ацил-*N'*-метил(этил)-(1,2,3-1*H*-триазол-4-ил)тимочевин. Для синтезированных соединений показано кратное увеличение противоопухолевых свойств на линиях опухолевых клеток человека в сравнении с исходной урсоловой кислотой, что обуславливает перспективность дальнейшего изучения синтетических трансформаций по данному положению тритерпенового остова в поиске новых противоопухолевых агентов.

В рамках создания технологий получения практически значимых продуктов отработан мультиграммовый синтез производного тритерпеноида лупанового ряда бетулина -  $\beta$ -аланинамида бетулоновой кислоты ("Бетамид"). "Бетамид" проявляет гепатопротекторные свойства с потенцированием действия противоопухолевых препаратов, что обуславливает интерес к его использованию в качестве поддерживающего средства в виде БАД при химиотерапии опухолевых заболеваний. Осуществлены исследования по возможности получения бетулоновой кислоты без использования окислителей на основе соединений хрома (VI). Найденны условия получения бетулоновой кислоты с применением коммерчески доступных окислителей, используемых в промышленности. Технология производства "Бетамида" отработана в условиях Инжинирингового центра НИОХ СО РАН. Осуществлен выпуск партии весом более 10 кг для индустриального партнера ООО "Медицинский инновации".

Важнейшим результатом второго этапа проекта (2024 год) стала разработка нового состава агрохимиката на основе смеси тритерпеновых кислот пихты с использованием биоразлагаемого ПАВ. Оценены эмульгирующие свойства ряда коммерчески доступных ПАВов, применяемых в пищевой промышленности и косметике. Определен оптимальный состав сельскохозяйственной композиции. Проведенные исследования в ИПА СО РАН подтвердили положительное влияние нового агрохимиката на всхожесть семян пшеницы и отсутствие токсичности в отношении почвенных микроорганизмов.

В рамках продолжения и развития подходов комплексной переработки растительного сырья Сибири за текущий отчетный период была разработана технология выделения и получения БАД на основе эмульсии полипренолов. Ациклические биологически активные терпеновые спирты полипренолы, включающие линейную цепь полиизопрена, входят в состав побочных отходов производства "Новосила". В ходе осуществленных исследований отработана масштабированная технология производства концентрата полипренолов и разработан оптимальный состав с добавлением эмульгатора и антиоксиданта. В инжиниринговом НИОХ СО РАН осуществлен выпуск промышленной партии 12 тонн эмульсии полипренолов для индустриального партнера.

По результатам исследований оформлена технологическая документация. Опубликовано **2 статьи**, **1 тезисы** научной конференции, 1 статья отправлена в печать, **проходят экспертизу 2 патента РФ**.

## Сведения о публикациях Института в 2024 году

### Обзоры в зарубежных и отечественных журналах

1. P.V. Nikulshin, A.Yu. Makarov, I.P. Koskin, Ch.S. Becker, M.S. Kazantzev, J. Beckmann, Ya. Balmohammadi, S. Grabowsky, S. Mebs, O.V. Naumova, D.Yu. Protasov, K.A. Svit, I.G. Irtegov, E.A. Radiush, I.Yu. Bagryanskaya, L.A. Shundrin, A.V. Zibarev  
**1,2,3,4-Tetrafluorobiphenylene: A Prototype Janus-Headed Scaffold for Ambipolar Materials**  
*ChemPlusChem*, V. 89, N 5, May 2024, e202300692 IF 3 (2023)  
doi:[10.1002/cplu.202300692](https://doi.org/10.1002/cplu.202300692)
2. G.I. Borodkin  
**Fluorination of heterocyclic compounds accompanied by molecular rearrangements**  
*Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2024, V.60, № 7/8 (685/686) p. 323-335  
IF 1,4 (2023) doi:[10.1007/s10593-024-03340-0](https://doi.org/10.1007/s10593-024-03340-0)
3. K.V. Odarenko, A.V. Sen'kova, O.V. Salomatina, O.V. Markov, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova, A.V. Markov  
**Soloxolone para-methylanilide effectively suppresses aggressive phenotype of glioblastoma cells including TGF- $\beta$ 1-induced glial-mesenchymal transition in vitro and inhibits growth of U87 glioblastoma xenografts in mice**  
*Front. Pharmacol., Sec. Experimental Pharmacology and Drug Discovery*, Volume 15 - 2024 IF 4,4 (2023) doi:[10.3389/fphar.2024.1428924](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1428924)
4. E.A. Radiush, H. Wang, E.A. Chulanova, D.O. Prima, N.S. Radaeva, Ya.A. Ponomareva, N.A. Semenov, A.V. Zibarev  
**Recognition and sensing of Lewis bases by 1,2,5-chalcogenadiazoles**  
*Mendeleev Communications*, 2024, 34, 297-306. (мини-обзор (Focus Article))  
IF 1,3 (2023) doi:[10.1016/j.mencom.2024.04.001](https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.04.001)
5. M.M. Shmakov, S.A. Prikhod'ko, V.N. Panchenko, M.N. Timofeeva, V.V. Bardin, V.N. Parmon, N.Yu. Adonin  
**The organoboron compounds: their Lewis acidity and catalytic activity**  
*Catalysis Reviews*, Published online: 03 Apr 2024 IF 9,3 (2023)  
doi:[10.1080/01614940.2024.2334462](https://doi.org/10.1080/01614940.2024.2334462)
6. A.L. Stalinskaya, S.Y. Chikunov, I.A. Pustolaikina, Yu.V. Gatilov, I.V. Kulakov  
**Synthesis of New Structural Analogues of Natural Integrastatins with a Basic Epoxybenzo[7,8]oxocine Skeleton: Combined Experimental and Computational Study (review)**  
*Synthesis* 2024; 56(02): 329-345 IF 2,2 (2023) doi:[10.1055/s-0042-1751521](https://doi.org/10.1055/s-0042-1751521)

7. A. Bryzgalov  
**Electrical and Electromagnetic Stimulation of Living Organisms and the Theory of a Cancer Formation Center (mini-review)**  
*Current Cancer Therapy Reviews*, 2024, V. 20, Iss. 2, Pp 107-125 doi:[10.2174/1573394719666230531122610](https://doi.org/10.2174/1573394719666230531122610) IF 0,4 (2023)
8. Е.А. Авдеенко, К.А. Надеина, Ю.В. Ватутина, А.В. Сайко, П.А. Заикин, А.И. Шамсуллин, Н.М. Шигапов, А.С. Миннибаев  
**Экстракционные технологии переработки отходов лесной промышленности и растениеводства (обзор)**  
*Химия в интересах устойчивого развития*. 2024. Т. 32. № 4. С. 458-468. DOI: 10.15372/KhUR2024576 doi:[15372/KhUR2024576](https://doi.org/10.15372/KhUR2024576) IF 0 (2023)
9. В. Н. Чарушин, Е. В. Вербицкий, О. Н. Чупахин, Д. В. Воробьева, П. С. Грибанов, С. Н. Осипов, А. В. Иванов, С. В. Мартыновская, Е. Ф. Сагитова, В. Д. Дяченко, И. В. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. В. Доценко, А. В. Аксенов, Д. А. Аксенов, Н. А. Аксенов, А. А. Ларин, Л. Л. Ферштат, В. М. Музалевский, В. Г. Ненайденко, А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский, Е. А. Филатова, К. В. Беляева, Б. А. Трофимов, И. А. Балова, Н. А. Данилкина, А. И. Говди, А. С. Тихомиров, А. Е. Щекотихин, М. С. Новиков, Н. В. Ростовский, А. Ф. Хлебников, Ю. Н. Климочкин, М. В. Леонова, И. М. Ткаченко, В. А. Мамедов, В. Л. Мамедова, Н. А. Жукова, В. Э. Семенов, О. Г. Синяшин, О. В. Борщев, Ю. Н. Лупоносков, С. А. Пономаренко, А. С. Фисюк, А. С. Костюченко, В. Г. Илькин, Т. В. Березкина, В. А. Бакулев, А. С. Газизов, А. А. Загидуллин, А. А. Карасик, М. Е. Кукушкин, Е. К. Белоглазкина, Н. Е. Голанцов, А. А. Феста, Л. Г. Воскресенский, В. С. Мошкин, Е. М. Буев, В. Я. Сосновских, И. А. Миронова, П. С. Постников, В. В. Жданкин, М. С. Юсубов, И. А. Яременко, В. А. Виль, И. Б. Крылов, А. О. Терентьев, Ю. Г. Горбунова, А. Г. Мартынов, А. Ю. Цивадзе, П. А. Стужин, С. С. Иванова, О. И. Койфман, О. Н. Буров, М. Е. Клецкий, С. В. Курбатов, О. И. Яровая, К. П. Волчо, Н. Ф. Салахутдинов, М. А. Панова, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, А. Р. Ситдикова, Е. С. Щегравина, А. Ю. Федоров  
**Успехи в химии гетероциклических соединений в 21 веке**  
*Russian Chemical Reviews*, 2024, 93 (7), RCR5125, doi:[10.59761/RCR5125](https://doi.org/10.59761/RCR5125) IF 7 (2023)
10. С.С. Лаев, О.И. Яровая, Н.Ф. Салахутдинов  
**Малые молекулы против вирусов, вызывающих геморрагические лихорадки на территории России**  
*Успехи химии*, 2024, 93, RCR5142  
(Small molecules against viruses causing hemorrhagic fevers in Russia/ S. S. Laev, O. I. Yarovaya, N. F. Salakhutdinov// *Russian Chemical Reviews*, 2024, 93, RCR5142) doi:[10.59761/RCR5142](https://doi.org/10.59761/RCR5142) IF 7 (2023)

## Список статей, опубликованных в 2024 году в журналах с IF более 3.0

	Авторы	Название статьи	Журнал	DOI	IF
1.	M.P. Davydova, T. Xu, A.M. Agafontsev, L. Meng, M. Wolff, M.Yu. Petyuk, I.Yu. Bagryanskaya, A.S. Berezin, A.V. Tkachev, H. Meng, A.V. Artem'ev	oward Rhenium-based Circularly Polarized OLEDs Using Tailored Chiral Re(CO) <sub>3</sub> Emitters	Angewandte Chemie International Edition, First published: 16 December 2024	<a href="https://doi.org/10.1002/anie.202419788">10.1002/anie.202419788</a>	16,1
2.	M.Yu. Petyuk, L. Meng, Zi. Ma, A.M. Agafontsev, I.Yu. Bagryanskaya, A. Berezin, J. Zhang, A. Chu, M.I. Rakhmanova, H. Meng, A.V. Tkachev, V.Wing-Wah. Yam, A.V. Artem'ev	Outstanding Circularly Polarized TADF in Chiral Cu(I) Emitters: From Design to Application in CP-TADF OLEDs	Angewandte Chemie International Edition, V. 63, N 52, December 20, 2024, e202412437	<a href="https://doi.org/10.1002/anie.202412437">10.1002/anie.202412437</a>	16,1
3.	Zh. Zhao, A.V. Zibarev, Hui. Wang, Ji. Hao, L. Luoa	Towards efficient CO <sub>2</sub> RR electrocatalysts: a study of structure and properties of M–N–E active moieties embedded in a biphenylene framework (M = Mn, Fe, Co, Ni, Cu; E = C, B)	Journal of Materials Chemistry A, 2024, 12(46), 32471-32479	<a href="https://doi.org/10.1039/D4TA05064A">10.1039/D4TA05064A</a>	10,7
4.	Ya.V. Demyanov, Z. Ma, Zh. Jia, M.I. Rakhmanova, G.M. Carignan, I.Yu. Bagryanskaya, V.S. Sulyaeva, A.A.	Copper(I)-Arsine Clusters with a Near-Unity Phosphorescence Quantum Yield for X-Ray Scintillation and LED Applications	Advanced Optical Materials, V.12, N 14, May 16, 2024, 2302904	<a href="https://doi.org/10.1002/adom.20230290">10.1002/adom.20230290</a>	8

	Globa, V.K. Brel, L. Meng, H. Meng, Q. Lin, J. Li, A.V. Artemev				
5.	Yu.A. Frank, Yu.S. Sotnikova, V.Yu. Tsygankov, A.R. Rednikin, M.M. Donets, E.V. Karpova, M.A. Belanov, S. Rakhmatullina, A.D. Borovkova, D.N. Polovyanenko, D.S. Vorobiev	Pollution of Beach Sands of the Ob River (Western Siberia) with Microplastics and Persistent Organic Pollutants	J. Xenobiot. 2024, 14(3), 989-1002	<a href="https://doi.org/10.3390/jox14030055">10.3390/jox14030055</a>	6,8
6.	D.P. Lubov, K.S. Ivanov, A.A. Nefedov, E.P. Talsi, K.P. Bryliakov	Palladium catalyzed C(sp <sup>3</sup> )-H trifluoroethoxylation	Journal of Catalysis, V. 435, July 2024, 115563	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jcat.2024.115563">10.1016/j.jcat.2024.115563</a>	6,5
7.	A.Yu. Sidorenko, Yu.M. Kurban, I.V. Il'ina, N.S. Li-Zhulanov, O.S. Patrusheva, V.V. Goltsova, M.P. Bei, A. Aho, J. Warna, I. Heinmaa, T.F. Kouznetsova, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, D.Yu. Murzin, V.E. Agabekov	Catalytic condensation of $\alpha$ -pinene with formaldehyde	Journal of Catalysis, 2024, V. 430, February 2024, 115306	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jcat.2024.115306">10.1016/j.jcat.2024.115306</a>	6,5
8.	R.V. Ottenbacher, D.P. Lubov, D.G. Samsonenko, A.A. Nefedov, K.P. Bryliakov	Aliphatic C-H Azidation by Mn Based Mimics of $\alpha$ -Ketoglutarate Dependent Enzymes	Journal of Catalysis, 2024, V. 429, January 2024, 115275	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jcat.2023.115275">10.1016/j.jcat.2023.115275</a>	6,5
9.	A.S. Sokolova, D.S. Baev, E.D. Mordvinova, O.I. Yarovaya, N.V. Volkova, D.N. Shcherbakov, A.A. Okhina, A.D. Rogachev, T.A. Shnaider, A.S. Chvileva, T.V. Nikitina, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov	(+)-fenchol and (-)-isopinocampheol derivatives targeting the entry process of filoviruses	European Journal of Medicinal Chemistry, V. 275, 5 September 2024, 116596	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116596">10.1016/j.ejmech.2024.116596</a>	6

10.	O.N. Fedyaeva, S.A. Alekhin, S.V. Morozov, A.A. Vostrikov	Effect of methane addition on supercritical water oxidation of poultry manure in the flow mode	Biomass and Bioenergy, V.188, September 2024, 107324	<a href="https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2024.107">10.1016/j.biombioe.2024.107</a>	5,8
11.	N.V. Basov, A.D. Rogachev, M.A. Aleshkova, E.V. Gaisler, Yu.S. Sotnikova, Yu.V. Patrushev, T.G. Tolstikova, O.I. Yarovaya, A.G. Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov	Global LC-MS/MS targeted metabolomics using a combination of HILIC and RP LC separation modes on an organic monolithic column based on 1-vinyl-1,2,4-triazole	Talanta, V. 267, 15 January 2024, 125168	<a href="https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.125168">10.1016/j.talanta.2023.125168</a>	5,6
12.	Zh. Qi, P. Xiea, Zh. Wang, H. Zhou, R. Tao, S.A. Popov, G. Yang, E.E. Shults, Ch. Wang	Synthesis of novel ursolic acid-gallate hybrids via 1,2,3-triazole linkage and its anti-oxidant and anti-inflammatory activity study	Arabian Journal of Chemistry, 2024, V. 17, N 5, May 2024, 105762	<a href="https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2024.105762">10.1016/j.arabjc.2024.105762</a>	5,3
13.	N.V. Bulina, M.V. Khvostov, I.A. Borodulina, S.V. Makarova, N.A. Zhukova, T.G. Tolstikova	Substituted hydroxyapatite and $\beta$ -tricalcium phosphate as osteogenesis enhancers	Ceramics international, V.50, N 18, Part B, 15 September 2024, Pp 33258-33269	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2024.06.136">10.1016/j.ceramint.2024.06.136</a>	5,1
14.	N.A. Virts, T.Yu. Karogodina, M.A. Panfilov, A.Yu. Vorob'ev, A.E. Moskalensky	Nitric Oxide Photorelease from Silicone Films Doped with N-Nitroso BODIPY	J. Funct. Biomater. 2024, 15(4), 92	<a href="https://doi.org/10.3390/jfb15040092">10.3390/jfb15040092</a>	5
15.	A.A. Egorova, T.E. Zykova, C.W. H. Hoffie, S.V. Morozov, E.I. Chernyak, A.D. Rogachev, A.M. Korotkova, Al.V.	Accumulation of Anthocyanin in the Aleurone of Barley Grains by	Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(23), 12705	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms252312705">10.3390/ijms252312705</a>	4,9

	Vikhorev, G.V. Vasiliev, O.Y. Shoeva, J. Kumlehn, S.V. Gerasimova, E.K. Khlestkina	Targeted Restoration of the MYC2 Gene			
16.	S. O'Flaherty, O.A. Luzina, N.S. Dyrkheeva, Y. Krier, J. Leprince, A.L. Zakharenko, M.A. Pokrovsky, A.G. Pokrovsky, O.I. Lavrik, N.F. Salakhutdinov, M. Varbanov, M. Devocelle, K.P. Volcho	Novel Peptide-Drug Conjugates with Dual Anticancer Activity	Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(22), 12411	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms252212411">10.3390/ijms252212411</a>	4,9
17.	V.A. Ivanisenko, A.D. Rogachev, Aelita-Luiza.A. Makarova, N.V. Basov, E.V. Gaisler, I.N. Kuzmicheva, P.S. Demenkov, A.S. Venzel, T.V. Ivanisenko, E.A. Antropova, N.A. Kolchanov, V.V. Plesko, G.B. Moroz, V.V. Lomivorotov, A.G. Pokrovsky	AI-Assisted Identification of Primary and Secondary Metabolomic Markers for Postoperative Delirium	Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(21), 11847	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms252111847">10.3390/ijms252111847</a>	4,9
18.	D.E. Shybanov, M.E. Kukushkin, Yu.K. Grishin, V.A. Roznyatovsky, V.A. Tafeenko, L.A. Qoura, V.S. Pokrovsky, O.I. Yarovaya, S.V. Belyaevskaya, A.S. Volobueva, Ia.L. Esaulkova, V.V. Zarubaev, E.K. Beloglazkina	1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides and Nitrilimines to (-)- $\beta$ -Caryophyllene: Stereoselective Synthesis of Polycyclic Derivatives and Their Biological Testing	Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(21), 11435	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms252111435">10.3390/ijms252111435</a>	4,9
19.	Z. Galimova, I. Smirnova, A. Lobov, D. Polovyanenko, T. Rybalova, O. Kazakova	One-Stage Pathway from Hollongdione to C17-Alkyne and Vinyl Chloride Following Mannich Bases and Carboxylic Acid	Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(15), 8356	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms25158356">10.3390/ijms25158356</a>	4,9

20.	I.A. Bidusenko, E.Yu. Schmidt, D.O. Kozlova, N.I. Protsuk, I.A. Ushakov, I.Yu. Bagryanskaya, V.B. Orel, A.A. Zubarev, B.A. Trofimov	Tetraaryl-3H-Azepines: KOBut/DMSO-Catalyzed Assembly from Diaryldiynes and N-Benzylaldimines	Organic letters, 2024, 26, 23, 4963–4968	<a href="https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c01531">10.1021/acs.orglett.4c01531</a>	4,9
21.	D. Mitin, F. Bullinger, S. Dobrynin, J. Engelmann, K. Scheffler, M. Kolokolov, O. Krumkacheva, K. Buckenmaier, I. Kirilyuk, A. Chubarov	Contrast Agents Based on Human Serum Albumin and Nitroxides for 1H-MRI and Overhauser-Enhanced MRI	Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(7), 4041	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms25074041">10.3390/ijms25074041</a>	4,9
22.	M.S. Usatov, S.A. Dobrynin, Yu.F. Polienko, D.A. Morozov, Yu.I. Glazachev, S.V. An'kov, T.G. Tolstikova, Yu.V. Gatilov, I.Yu. Bagryanskaya, A.E. Raizvikh, E.G. Bagryanskaya, I.A. Kirilyuk	Hydrophilic Reduction-Resistant Spin Labels of Pyrrolidine and Pyrroline Series from 3,4-Bis-hydroxymethyl-2,2,5,5-tetraethylpyrrolidine-1-oxyl	Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(3), 1550	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms25031550">10.3390/ijms25031550</a>	4,9
23.	T.E. Kornienko, A.A. Chepanova, A.L. Zakharenko, A.S. Filimonov, O.A. Luzina, N.S. Dyrkheeva, V.P. Nikolin, N.A. Popova, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik	Enhancement of the Antitumor and Antimetastatic Effect of Topotecan and Normalization of Blood Counts in Mice with Lewis Carcinoma by Tdp1 Inhibitors - New Usnic Acid Derivatives	Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(2), 1210	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms25021210">10.3390/ijms25021210</a>	4,9
24.	A.S. Chubarov, B. Endeward, M.A. Kanarskaya, Yu.F. Polienko, T.F. Prisner, A.A. Lomzov	Pulsed Dipolar EPR for Self-Limited Complexes of Oligonucleotides Studies	Biomolecules 2024, 14(8), 887	<a href="https://doi.org/10.3390/biom14080887">10.3390/biom14080887</a>	4,8
25.	R.K. Chaklashiya, A. Equbal, A. Shernyukov, Yu. Li, K. Tsay, Qu. Stern, V. Tormyshev, E. Bagryanskaya, S. Han	Dynamic Nuclear Polarization Using Electron Spin Cluster	J. Phys. Chem. Lett. 2024, 15, XXX, 5366-5375	<a href="https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.4c00182">10.1021/acs.jpcclett.4c00182</a>	4,8

26.	T.E. Kokina, A.M. Agafontsev, N.A. Shekhovtsov, L.A. Glinskaya, K.D. Sizintseva, M.I. Rakhmanova a, Yu.A. Golubeva, L.S. Klyushova, A.V. Tkachev, M.B. Bushuev	Copper(ii), zinc(ii) and cadmium(ii) complexes with the o-picoyl ether of chiral $\alpha$ -aminooxime of natural (+)-limonene: synthesis, structures, luminescence and cytotoxicity	Inorganic Chemistry Communications, V. 170, Part 2, December 2024, 113381	<a href="https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.113381">10.1016/j.inoche.2024.113381</a>	4,4
27.	Y.V. Demyanov, I.Yu. Bagryanskaya, M.I. Rakhmanova, A.V. Artem'ev	Bi- and tetranuclear Cu(I) complexes based on tris(6-methyl-2-pyridyl)phosphine: Synthesis and photophysical study	Inorganic Chemistry Communications, V. 169, November 2024, 113062	<a href="https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.113062">10.1016/j.inoche.2024.113062</a>	4,4
28.	A.V. Artem'ev, A.Yu. Barano, A.S. Novikov. A.S. Berezin, I.Yu. Bagryanskaya	An unprecedented pseudo-C <sub>3</sub> -symmetric cage-like cluster [Cu <sub>7</sub> I <sub>11</sub> ] <sup>4-</sup>	Inorganic Chemistry Communications, V.168, October 2024, 112958	<a href="https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112958">10.1016/j.inoche.2024.112958</a>	4,4
29.	A.V. Artem'ev, U.A. Kuzmina, A.Yu. Baranov, A.S. Novikov, I.Yu. Bagryanskaya	Ag(I), Au(I) and Au(I)-Ag(I) clusters based on tris[(6-methylpyridin-2-yl)methyl]phosphine	Inorganic Chemistry Communications, 2024, V. 161, March 2024, 112131	<a href="https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112131">10.1016/j.inoche.2024.112131</a>	4,4
30.	. S. Sokolova, O.I. Yarovaya, O. I. Artyushin, E. V. Sharova, D. S. Baev, E. D. Mordvinova, D. N. Shcherbakov, T. A. Shnaider, T. V. Nikitina, Ia.L. Esaulkova, P. A. Ilyina, V. V. Zarubaev, V. K. Brel, T. G. Tolstikova, N. F. Salakhutdinov	A Design, synthesis and antiviral evaluation of novel conjugates of the 1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptane scaffold and saturated N-	Archiv der Pharmazie, 2024, V.357, N 3, March 2024, 2300549	<a href="https://doi.org/10.1002/ardp.202300549">10.1002/ardp.202300549</a>	4,3

		heterocycles via 1,2,3-triazole linker			
31.	N.A. Stefanova, Yu.S. Sotnikova, A.E. Osechkova, E.V. Karpova, D.N. Polovyanenko, A.Zh. Fursova, D.A. Kiseleva, T.G. Tolstikova, N.G. Kolosova, E.G. Bagryanskaya	Invisible but Insidious Effects of Microplastics	Molecules 2024, 29(23), 5776	<a href="https://doi.org/10.3390/molecules29235776">10.3390/molecules29235776</a>	4,2
32.	Zh.S. Nurmaganbetov, O.A. Nurkenov, A.I. Khlebnikov, S.D. Fazylov, R.B. Seidakhmetova, Zh.K. Tukhmetova, A.T. Takibayeva, G. Khabdolda, Zh.B. Rakhimberlinova, K. Kaldybayeva, E.E. Shults	Antiviral Activity of (1S,9aR)-1-[(1,2,3-Triazol-1-yl)methyl]octahydro-1H-quinolizines from the Alkaloid Lupinine	Molecules 2024, 29(23), 5742	<a href="https://doi.org/10.3390/molecules29235742">10.3390/molecules29235742</a>	4,2
33.	A.D. Moralev, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova, A.V. Markov	Soloxolone N-3-(Dimethylamino)propylamide Restores Drug Sensitivity of Tumor Cells with Multidrug-Resistant Phenotype via Inhibition of P-Glycoprotein Efflux Function	Molecules 2024, 29(20), 4939	<a href="https://doi.org/10.3390/molecules29204939">10.3390/molecules29204939</a>	4,2
34.	D.S. Gorina, A.V. Lastovka, A.D. Rogachev, A.V. Podturkina, A.V. Pavlova, O.V. Ardashov, N.S. Li-Zhulanov, T.G. Tolstikova, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov	Pharmacokinetics and Dose Proportionality Study of a Novel Antiparkinsonian Agent, a 1H-1,2,4-Triazol-3-ylthio-conjugate of Prottremine	Molecules 2024, 29(18), 4498	<a href="https://doi.org/10.3390/molecules29184498">10.3390/molecules29184498</a>	4,2
35.	I.F. Zhurko, S.A. Dobrynin, Yu.I. Glazachev, Yu.V. Gatilov, I.A. Kirilyuk	2,5-Di-tert-butyl-2,5-diethylpyrrolidine-1-oxyls: Where Is a Reasonable Limit of Sterical	Molecules 2024, 29(3), 599	<a href="https://doi.org/10.3390/molecules29030599">10.3390/molecules29030599</a>	4,2

		Loading for Higher Resistance to Reduction?			
36.	O.V. Salomatina, T.E. Kornienko, A.L. Zakharenko, N.I. Komarova, Ch. Achara, J. Reynisson, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik, K.P. Volcho	New Dual Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 and 2 Based on Deoxycholic Acid: Design, Synthesis, Cytotoxicity, and Molecular Modeling	Molecules 2024, 29(3), 581	<a href="https://doi.org/10.3390/molecules29030581">10.3390/molecules29030581</a>	4,2
37.	D. Tsypyshev, A. Klabukov, D. Razgulaeva, A. Galochkina, A. Shtro, S.S. Borisevich, T. Khomenko, K. Volcho, N.I. Komarova, N. Salakhutdinov	Design, synthesis and antiviral evaluation of triazole-linked 7-hydroxycoumari-monoterpene conjugates as inhibitors of RSV replication	RSC Med. Chem., First published 02 Dec 2024	<a href="https://doi.org/10.1039/D4MD00728J">10.1039/D4MD00728J</a>	4,1
38.	E.I. Basanova, E.A. Kulikova, N.I. Bormotov, O.A. Serova, L.N. Shishkina, A.S. Ovchinnikova, D.A. Odnoshevskiy, O.V. Pyankov, A.P. Agafonov, O.I. Yarovaya, S.S. Borisevich, M.G. Ilyina, D.S. Kolybalov, S.G. Arkhipov, N.E. Bogdanov, M.A. Pavlova, N.F. Salakhutdinov, V.P. Perevalova, P.A. Nikitina	2-Aryl-1-hydroxyimidazoles possessing antiviral activity against a wide range of orthopoxviruses, including the variola virus† Check for updates	RSC Med. Chem., 2024, 15(9), 3196-3211	<a href="https://doi.org/10.1039/D4MD00181H">10.1039/D4MD00181H</a>	4,1
39.	D.S. Cheshkina, Ch.S. Becker, A.A. Sonina, I.P. Koskin, I.K. Shundrina, M.S. Kazantsev	Bis((9H-(4,5-diazafluoren)-9-ylidene)methyl)arylenes: Design, synthesis, optoelectronic properties, sensorics and luminescent coordination polymers	Dyes and Pigments, V. 229, October 2024, 112261	<a href="https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2024.112261">10.1016/j.dyepig.2024.112261</a>	4,1

40.	A.B. Shcherban, E.S. Skolotneva, A.V. Fedyayeva, N.I. Boyko, V.V. Fomenko	Effect of Biopesticide Novochizol on Development of Stem Rust <i>Puccinia graminis</i> f. sp. <i>tritici</i> in Wheat, <i>T. aestivum</i> L.	Plants 2024, 13(23), 3455	<a href="https://doi.org/10.3390/plants13233455">10.3390/plants13233455</a>	4
41.	N. Troshkova, L. Politanskaya, I. Bagryanskaya, I. Chuikov, Ji. Wang, P. Ilyina, M. Mikhalski, Ia. Esaulkova, A. Volobueva, V. Zarubaev	Fluorinated 2-arylchroman-4-ones and their derivatives: synthesis, structure and antiviral activity	Molecular Diversity, 2024, V. 28, N 6, Pp 3635–3660	<a href="https://doi.org/10.1007/s11030-023-1076">10.1007/s11030-023-1076</a>	3,9
42.	V.S. Chernonosova, O.S. Osipova, Z. Nuankai, I.K. Shundrina, I.S. Murasho, Yu.V. Larichev, A.A. Karpenko, P.P. Laktionov	Evaluation of properties for Carbothane™ 3575A-based electrospun vascular grafts in vitro and in vivo	Biomedical Materials, V. 19, N 6, 065012, Published 20 September 2024	<a href="https://doi.org/10.1088/1748-605X/ad792d">10.1088/1748-605X/ad792d</a>	3,9
43.	S.S. Ovcherenko, A.E. Raizvich, O.Yu. Rogozhnikova, V.M. Tormyshev, D.V. Trukhin, V.V. Koval, G.E. Salnikov, A.M. Genaev, A.V. Shernyukov, E.G. Bagryanskaya	Redox Transformations of the OX063 Radical in Biological Media: Oxidative Decay of Initial Trityl with Further Formation of Structurally-Modified TAM	Chemistry - A European Journal, 2024, V.30, N 52, September 16, 2024, e202400718	<a href="https://doi.org/10.1002/chem.202400718">10.1002/chem.202400718</a>	3,9
44.	A.Yu. Sidorenko a, Yu.M. Kurban, T.V. Khalimonyuk, I.V. Il'ina, N.S. Li-Zhulanov, O.S. Patrusheva, V.V. Goltsova, M.P. Bei, Zh.V. Ihnatovich, J. Warna, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, D.Yu. Murzin, V.E. Agabekov	Catalytic condensation of 3-carene with formaldehyde	Molecular Catalysis, V. 552, January 2024, 113627	<a href="https://doi.org/10.1016/j.mcat.2023.113627">10.1016/j.mcat.2023.113627</a>	3,9

45.	P.A. Kononova, O.Yu. Selyutina, V.V. Fomenko, N.F. Salakhutdinov, N.E. Polyakov	The mutual lipid-mediated effect of the transmembrane domain of SARS-CoV-2 E-protein and glycyrrhizin nicotinate derivatives on the localization in the lipid bilayer	Archives of biochemistry and biophysics, 2024, V. 758, August 2024, 110080	<a href="https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.110080">10.1016/j.abb.2024.110080</a>	3,8
46.	E.Y. Yakovleva, Yu.V. Patrushev, I.K. Shundrina, T.S. Glazneva	Properties of chromatographic columns prepared on the basis of poly(1-trimethylsilyl-1-propyne) modified with organic bases	Journal of Chromatography A, V.1723, 24 May 2024, 464914	<a href="https://doi.org/10.1016/j.chroma.2024.464914">10.1016/j.chroma.2024.464914</a>	3,8
47.	E.S. Stoyanov, I.Yu. Bagryanskaya, I.V. Stoyanova	A new type of C+ H <sup>δ</sup> (C=) bond in adducts of vinyl carbocations with alkenes	Scientific Reports, 2024, V. 14, N 1, Art. Num. 8423	<a href="https://doi.org/10.1038/s41598-024-58109-4">10.1038/s41598-024-58109-4</a>	3,8
48.	O.I. Yarovaya, A.S. Filimonov, D.S. Baev, S.S. Borisevich, A.V. Zaykovskaya, V.Yu. Chirkova, M.K. Marenina, Yu.V. Meshkova, S.V. Belenkaya, D.N. Shcherbakov, M.A. Gureev, O.A. Luzina, O.V. Pyankov, N.F. Salakhutdinov, M.V. Khvostov	The Potential of Usnic-Acid-Based Thiazolo-Thiophenes as Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2 Viruses	Viruses 2024, 16(2), 215	<a href="https://doi.org/10.3390/v16020215">10.3390/v16020215</a>	3,8
49.	S.N. Vorobyeva, S.A. Bautina, N.A. Shekhovtsov, E.B. Nikolaenkova, T.S. Sukhikh, Yu.A. Golubeva, L.S. Klyushova, V.P. Krivopalov, M.I. Rakhmanova, Ch. Gourlaouen, M.B. Bushuev	N <sup>^</sup> N <sup>^</sup> C-Cyclometalated rhodium(iii) complexes with isomeric pyrimidine-based ligands: unveiling the impact of isomerism on structural motifs,	Dalton Trans., 2024, 53(19), 8398-8416	<a href="https://doi.org/10.1039/D4DT00824C">10.1039/D4DT00824C</a>	3,5

		luminescence and cytotoxicity† Check for updates			
50.	V.S. Ruzanova, S.S. Kirikovich, E.V. Levites, A.S. Proskurina, E.V. Dolgova, G.S. Ritter, Ya.R. Efremov, T.D. Dubatolova, A.V. Sysoev, D.I. Koleno, A.A. Ostanin, E.R. Chernykh, C.C. Bogachev	The Macrophage Activator GcMAF-RF Enhances the Antitumor Effect of Karanahan Technology through Induction of M2–M1 Macrophage Reprogramming	Journal of immunology research, 2024, V.2024, Art.Num.7484490	<a href="https://doi.org/10.1155/2024/7484490">10.1155/2024/7484490</a>	3,5
51.	O.N. Fedyaeva, S.V. Morozov, A.A. Vostrikov	Tracking contaminants in the aqueous effluent during supercritical water gasification and oxidation of swine manure in the flow mode	The Journal of Supercritical Fluids, V. 208, June 2024, 106215	<a href="https://doi.org/10.1016/j.supflu.2024.106215">10.1016/j.supflu.2024.106215</a>	3,4
52.	A.M. Genaev, G.E. Salnikov, K.Yu. Koltunov	Triflic Acid-Mediated Condensation of Phthalimide with Diaryl Ethers as a Route to Spiro- Isoindolinones: Mechanistic Insights and Related Reactions	Journal of Organic Chemistry, 2024, 89, 21, 15931-15940	<a href="https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c02139">10.1021/acs.joc.4c02139</a>	3,3
53.	D.S. Cheshkina, Ch.S. Becker, A.A. Sonina, I.P. Koskin, I.K. Shundrina, E.A. Mostovic, M.S. Kazantsev	Rigid Planar Aggregation-Induced Emission-Active Conjugated Molecule	The Journal of Physical Chemistry C, 2024, 128, 36, 15070–15081	<a href="https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.4c04297">10.1021/acs.jpcc.4c04297</a>	3,3
54.	I.V. Ilyina, O.S. Patrusheva, V.V. Goltsova, K.M. Christopher, Yu.V. Gatilov, A.Yu. Sidorenko, V.E.	Unusual Cascade Reactions of 8-Acetoxy-6-hydroxymethylimonene with Salicylic Aldehydes: Diverse	The Journal of Organic Chemistry, 2024,	<a href="https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c01282">10.1021/acs.joc.4c01282</a>	3,3

	Agabekov, N.F. Salakhutdinov, I.V. Alabugin, K.P. Volcho	Oxygen Heterocycles from Common Precursors	89, 16, 11593-11606		
55.	A.A. Akulov, M.V. Varaksin, A.A. Nelyubina, A.N. Tsmokaluk, D.G. Mazhukin, A.Y. Tikhonov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin	Iodine-Catalyzed Radical C-H Amination of Nonaromatic Imidazole Oxides: Access to Cyclic $\alpha$ -Aminonitrones	J. Org. Chem., 2024, 89, 1, 463-473	<a href="https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c02230">10.1021/acs.joc.3c02230</a>	3,3
56.	A.A. Sonina, D.S. Cheshkina, M.S. Kazantsev	Template-Induced Crystallization of Novel Orthorhombic 9,10-Diphenylanthracene Polymorph	Cryst. Growth Des. 2024, 24, 19, 7888-7896	<a href="https://doi.org/10.1021/acs.cgd.4c00744">10.1021/acs.cgd.4c00744</a>	3,2
57.	N.A. Pushkarevsky, A.I. Smolentsev, H. Wang, V.E. Shishova, E.A. Chulanova, Q. Wei, Ya. Balmohammadi, E.A. Radiush, S. Grabowsky, J. Beckmann, J.D. Woollins, N.A. Semenov, A.V. Zibarev	Coordination Polymers between 3,4-Dicyano-1,2,5-telluradiazole and N,N,N',N'-Tetramethylethane-1,2-diamine: The Decisive Role of Chalcogen Bonding	Cryst. Growth Des. 2024, 24, 12, 5236–5250, Publication Date: June 3, 2024	<a href="https://doi.org/10.1021/acs.cgd.4c00475">10.1021/acs.cgd.4c00475</a>	3,2
58.	A.E. Kolesnikov, A.O. Bryzgalov, S.E. Tolstikov, V.V. Yanshole, G.V. Romanenko, G.A. Letyagin, K.A. Smirnova, T.G. Tolstikova, A.S. Bogomyakov, V.I. Ovcharenko	Novel pyridyl-substituted nitronyl nitroxides as potential antiarrhythmic and hypotensive agents with low toxicity and enhanced stability in aqueous solutions	Nitric Oxide, 2024, V. 143, 1 February 2024, Pp 9-15	<a href="https://doi.org/10.1016/j.niox.2023.12.001">10.1016/j.niox.2023.12.001</a>	3,2
59.	Qiaoyu. Wei, Hui. Wang, A.V. Zibarev	Influence of 2,1,3-pyrazinochalcogenadiazoles structure on their dimerization via chalcogen bonding (chalcogen = S, Se, Te)	Computational and Theoretical Chemistry, V. 1242, December 2024, 114984	<a href="https://doi.org/10.1016/j.comptc.2024.114984">10.1016/j.comptc.2024.114984</a>	3

60.	A.Yu. Makarov, A.A. Buravlev, G.V. Romanenko, A.S. Bogomyakov, B.A. Zakharov, V.A. Morozov, A.S. Sukhikh, I.K. Shundrina, L.A. Shundrin, I.G. Irtegova, S.V. Cherepanova, I.Yu. Bagryanskaya, P.V. Nikulshin, A.V. Zibarev	Hysteretic Room-Temperature Magnetic Bistability of the Crystalline 4,7-Difluoro-1,3,2-Benzodithiazolyl Radical	ChemPlusChem, 2024, V.89, N 6, June 2024, e202300736	<a href="https://doi.org/10.1002/cplu.202300736">10.1002/cplu.202300736</a>	3
61.	M. Oba, M. Taguchi, Yo. Kudo, K. Yamashita, H. Yasui, Sh. Matsumoto, I.A. Kirilyuk, O. Inanami, H. Hirata	Partial Acquisition of Spectral Projections Accelerates Four-dimensional Spectral-spatial EPR Imaging for Mouse Tumor Models: A Feasibility Study	Molecular imaging and biology, 2024, V.26, N 3, Pp 459–472	<a href="https://doi.org/10.1007/s11307-024-0192">10.1007/s11307-024-0192</a>	3
62.	E.S. Kobeleva, M.N. Uvarov, N.V. Kravets, A.V. Kulikova, V.A. Zinoviyev, O.A. Gurova, V.I. Sysoev, A.M. Kondranova, M.S. Kazantsev, K.M. Degtyarenko, A.G. Matveeva, L.V. Kulik	Ternary Composite of Polymer, Fullerene and Fluorinated Multi-Walled Carbon Nanotubes as the Active Layer of Organic Solar Cells	J. Compos. Sci. 2024, 8(1), 3	<a href="https://doi.org/10.3390/jcs8010003">10.3390/jcs8010003</a>	3

### Патенты НИОХ СО РАН - 2024

N	Авторы	Название патента	Номер	Заявка
1.	М.Е. Блохин, М.В. Хвостов, О.А. Лузина, В.В. Фоменко, Н.Ф. Салахутдинов	<b>Монотерпензамещенные (S)-2-этокси-3-(4-(4-гидроксибенетокси)-фенил)-пропановые кислоты для терапии метаболического синдрома</b>	Патент RU 2 831 554	2024115189 от 04.06.2024, опубликовано: 09.12.2024, бюл. №34
2.	Н.Д. Черновский, П.А. Заикин	<b>Способ получения фторангидридов ароматических кислот</b>	Патент RU 2 830 372	2023135047 от 25.12.2023, опубликовано: 18.11.2024, бюл. №32
3.	Д.О. Цыпышев, А.А. Штро, А.В. Галочкина, А.М. Клабуков, Д.Н. Разгуляева, Т.М. Хоменко, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов	<b>Производные 7-гидроксикумарина, соединенные с остатками монотерпенов через триазольный линкер, как ингибиторы репродукции респираторно-синцитиального вируса (РСВ)</b>	Патент RU 2 826 560	2024103215 от 09.02.2024, опубликовано: 12.09.2024, бюл. №26
4.	Л.В. Политанская, Н.М. Трошкова, В.В. Зарубаев, Я.Л. Есаулкова, А.С. Волобуева	<b>6,8-Дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он в качестве ингибитора репродукции вирусов гриппа А и В и способ его получения</b>	Патент RU 2 826 250	2023124802 от 26.09.2023, опубликовано: 06.09.2024, бюл. №25
5.	В.А. Самсонов	<b>Способ получения бензодифуразана</b>	Патент RU 2 821 795	2023126234 от 13.10.2023, опубликовано: 26.06.2024, бюл. №18

6.	С.В. Чересиз, К.С. Ковалева, О.И. Яровая, Н.Ф. Салахутдинов, А.Г. Покровский	<b>Производные имидазолидин-2,4-диона и имидазолидин-2,4,5-триона на основе смоляных кислот, проявляющие антиинвазивную активность в отношении клеток глиобластомы линий T98G и SNB-19</b>	Патент RU 2 821 104	2023132332 от 08.12.2023, опубликовано: 17.06.2024, бюл. №17
7.	И.В. Нечепуренко, А.А. Барабанов, С.А. Сергеев, Г.Д. Букатов, К.П. Волчо, В.А. Захаров, М.А. Мацько, Н.Ф. Салахутдинов	<b>Диэтил 2,2-диалкилмалонат и 2,2-диалкил-1,3-диметоксипропан, содержащие 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептановый фрагмент природного происхождения, способ их получения и титан-магниевый катализатор полимеризации пропилена, содержащий эти соединения в своем составе</b>	Патент RU 2 819 723	2023114021 от 30.05.2023, опубликовано: 23.05.2024, бюл. №15
8.	И.В. Сорокина, Ю.В. Мешкова, Н.А. Жукова, О.В. Саломатина, И.И. Попадюк, Д.С. Баев, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов	<b>Малотоксичные 1,3,4-оксадиазольные производные дезоксихолевой кислоты с протатопротекторным и противовоспалительным действием</b>	Патент RU 2 819 604	2023128009 от 31.10.2023, опубликовано: 21.05.2024, бюл. №15
9.	Н.С. Ли-Жуланов, К.М. Николайчук, М.В. Хвостов, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, Т.Г. Толстикова	<b>Новые агенты на основе изопулегола, вызывающие гипотермию у животных</b>	Патент RU 2 814 731	2023122351 от 29.08.2023, опубликовано: 04.03.2024, бюл. №7
10.	В.В. Фоменко, М.В. Хвостов, М.Е. Блохин, С.О. Куранов, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов	<b>(54) (2S)-3-(4-{ 2-[4-(2-{ [(1R,4aR,7S)-7-этинил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо} этокси)фенил]этокси} фенил)-2-этокси-пропановая кислота для терапии и профилактики метаболического синдрома</b>	Патент RU 2 813 464	2023117465 от 03.07.2023, опубликовано: 12.02.2024, бюл. №5

11.	А.В. Подтуркина, О.В. Ардашов, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, К. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов	<b>2-((1-(4R-Бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол в качестве противопаркинсонического средства</b>	Патент RU 2 812 081	2023127838 от 30.10.2023, опубликовано: 22.01.2024, бюл. №3
12.	С.А. Попов, Ч. Ци, Э.Э. Шульц, Пу.Ц. Се, Ч. Ван	<b>Гибридное производное лупанового тритерпеноида и галловой кислоты, содержащее 1,2,3-триазольный линкер, обладающее антиоксидантной и противовоспалительной активностью</b>	Патент RU 2 811 236	2023126232 от 13.10.2023, опубликовано: 11.01.2024, бюл. №2

## Научные проекты НИОХ СО РАН - 2024

**Проведение фундаментальных научных исследований по государственной программе  
«Фундаментальные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности  
общества и государства» (47 ГП) в 2024 г.**

N	Название темы НИР, направление исследований	Руководитель проекта	Номер государственной регистрации в ЕГИСУ НИОКТР
1	«Современные подходы к изучению токсико-фармакологических свойств биологически активных веществ, лекарственных форм и материалов для медицины» <b>(FWUE-2022-0001)</b> (направление 1.4.5.4)	д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна	<b>122040400038-4</b>
2	«Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами» <b>(FWUE-2022-0002)</b> (направление 1.4.1.2)	д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна	<b>122040400035-3</b>
3	«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» <b>(FWUE-2022-0007)</b> (направление 1.4.5.3)	чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович	<b>122040400033-9</b>

4	<p>«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»</p> <p><b>(FWUE-2022-0003)</b></p> <p>(направление 1.4.5.3)</p>	д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	<b>122040400030-8</b>
5	<p>«Высокотехнологическая аналитическая платформа для исследований в области химической экологии, фармакогнозии, фитохимии, клинической и экспериментальной медицины и для обеспечения экологической, фармацевтической и продовольственной безопасности»</p> <p><b>(FWUE-2022-0005)</b></p> <p>(направление 1.4.3.2)</p>	д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич	<b>122040400029-2</b>
6	<p>«Научные основы синтеза органических и гибридных соединений и создания функциональных материалов и полимеров для оптики, электроники, сенсорики»</p> <p><b>(FWUE-2022-0006)</b></p> <p>(направление 1.4.2.3)</p>	д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович	<b>122040400028-5</b>
7	<p>«Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров»</p> <p><b>(FWUE-2022-0012)</b></p> <p>(направление 1.4.1.1)</p>	д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	<b>122040800265-0</b>

8	«Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков» <b>(FWUE-2022-0004)</b> (направление 1.4.1.1)	к.х.н., доцент Кириллюк Игорь Анатольевич	<b>122040800264-3</b>
9	Фундаментальные основы создания органических материалов для оптоэлектроники (новая лаборатория) <b>(FWUE-2022-0011)</b> (направление 1.4.2.3)	к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич	<b>122040800263-6</b>
10	Фотокатализируемые и фотоактивируемые превращения органических веществ (новая лаборатория) <b>(FWUE-2022-0009)</b> (направление 1.4.1.1)	к.х.н. Воробьёв Алексей Юрьевич	<b>122040800262-9</b>
11	«Направленный поиск, структурный дизайн и разработка методов синтеза потенциальных биологически активных веществ, конструирование лекарственных средств (новая лаборатория)» <b>(FWUE-2022-0010)</b> (направление 1.4.5.3)	к.х.н. Суслов Евгений Владимирович	<b>122040800261-2</b>
12	«Фоторезистивные материалы для литографии в UV и DUV областях спектра» <b>(FWUE-2022-0016)</b> (направление 1.4.2.3)	к.х.н. Васильев Евгений Владимирович	<b>122112100045-9</b>

13	«Поиск новых ингибиторов основной протеазы вируса SARS-CoV-2 на основе производных природных соединений, а также поиск новых ингибиторов протеаз (и других потенциальных вирусных мишеней) других вирусов, вызывающих социально значимые заболевания» <b>(FWUE-2022-0014)</b> (направление 1.4.5.4)	д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович	<b>122112800079-7</b>
14	Лаборатория фторированных соединений <b>(FWUE-2024-0002)</b>	к.х.н. Дян Ок Тон	<b>125020401293-5</b>
<b>Экспертно-аналитическая деятельность в интересах (по заказам) органов государственной власти</b>			
15	Накопление, анализ, систематизация и обмен информацией в соответствии с направлениями деятельности Регионального центра Стокгольмской конвенции по контролю за стойкими органическими загрязнителями (2023 год) <b>(FWUE-2024-0001)</b>	д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна	<b>125020401294-2</b>

### Научно-образовательные центры мирового уровня в 2024 г.

Грант в форме субсидии из областного бюджета Новосибирской области на создание научных лабораторий под руководством молодых ученых			
Номер Соглашения	Название проекта	Руководитель проекта	Номер государственной регистрации в ЕГИСУ НИОКТР
Соглашение о предоставлении гранта 0000005406995998235121742 / №МЛ-2 от 26.10.2023	«Разработка технологий комплексной переработки сырья растений Сибири и Дальнего Востока с получением препаратов для медицины, сельского хозяйства, пищевой и косметической промышленности»	к.х.н. Мионов Максим Евгеньевич	123120500060-2

### Гранты Российского научного фонда

N	Номер проекта	Название проекта	Руководитель проекта	Номер государственной регистрации в ЕГИСУ НИОКТР
1.	<a href="#">24-13-00134</a>	Новое поколение противовирусных агентов для терапии инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом: направленный мишень-ориентированный синтез и изучение фармакологических свойств <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	Чл.-к. РАН д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович	124052000060-0
2.	<a href="#">23-13-00178</a>	Контраст-реагенты для МРТ на основе дендримеров, целиком собранных из нитроксильных радикалов	К.х.н., доцент Кириллюк Игорь Анатольевич	123051700036-2

3.	<a href="#">22-13-00108</a>	Разработка и исследование мемристоров на основе органических полимеров с халькоген-содержащими гетероциклическими цепными блоками и пendantsными группами для флэш-памяти нового поколения и применения в нейроморфных системах  (проект завершён 15.12.2024 г.)	Д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич	122080400030-4
<b><i>(№ 73) Конкурс 2022 года «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований международными научными коллективами» (БРФФИ)</i></b>				
4.	<a href="#">23-43-10019</a>	Разработка каталитических систем для селективного синтеза новых хиральных биологически активных гетероциклических соединений на основе монотерпенов	Чл.-к. РАН д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович	123011000016-5
<b><i>(№ 76, №90) Конкурс 2023 года «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами» (региональный конкурс совместно с Правительством Новосибирской области)</i></b>				
5.	<a href="#">24-23-20101</a>	Фторированные 1,3,2-бензодитиазолильные радикалы, родственные бирадикалы, катион-радикалы и селенааналоги – новая перспективная область поиска молекулярных магнетиков	Д.х.н. Макаров Александр Юрьевич	124052000062-4
6.	<a href="#">24-23-20143</a>	Pd-катализируемое арилирование неактивированных алкенов как рациональный подход к синтезу новых селективных противоопухолевых агентов	К.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич	124052100002-9
7.	<a href="#">23-23-10043</a>	Новые реагенты и материалы для извлечения благородных металлов (проект завершён 15.12.2024 г.)	Д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич	123050200034-6

8.	<a href="#">23-23-10077</a>	Создание нового поколения ингибиторов ферментов репарации ДНК на основе доступных смоляных кислот и изучение их радиосенсибилизирующих свойств  (проект завершён 15.12.2024 г.)	К.х.н. Ковалева Ксения Сергеевна	123050200033-9
<b><i>(№ 79) Конкурс 2023 года по мероприятию «Проведение исследований на базе существующей научной инфраструктуры мирового уровня» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными</i></b>				
9.	<a href="#">23-73-00077</a>	Структурно-оригинальные конъюгаты растительных терпеноидов и полифенолов и макрогетероциклы на их основе: Синтез, изучение их характеристик и механизмов биологического действия с помощью современных инструментальных методов	Д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна	123050200032-2
<b><i>(№ 78, № 89, № 102) Конкурс «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами»</i></b>				
10.	<a href="#">25-23-00154</a>	Дизайн и синтез неионных фотохимических генераторов кислоты на основе 3-арилдентиофен-2(3H)-он оксимов и создание позитивных ESCAP фоторезистов на их основе	К.х.н. Агафонцев Александр Михайлович	
11	<a href="#">25-23-00445</a>	Полимерные материалы на основе полифторированных соединений для функциональных покрытий	К.ф.-м.н. Пархоменко Дмитрий Александрович	

12	<a href="#">25-25-00119</a>	Вторичные растительные метаболиты как основа для разработки радиозащитных средств	Д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна	
13	<a href="#">24-23-00454</a>	Новые поляризующие агенты на основе триарилметильные радикалов для генерации динамической ядерной поляризации в вязкой жидкой фазе	К.х.н., доцент Тормышев Виктор Михайлович	124020900058-7
14	<a href="#">24-25-00120</a>	Разработка лекарственных агентов нового типа для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с нарушениями метаболизма липидов и глюкозы	Д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович	124020900057-0
15	<a href="#">23-23-00008</a>	Разработка методов синтеза и исследование биологической активности фторсодержащих хромонов (проект завершён 15.12.2024 г.)	д.х.н. Политанская Лариса Владимировна	123020800090-9
16	<a href="#">23-23-00546</a>	Исследование действия на центральную нервную систему производных имидазолидин-2,4,5-трионов, в том числе модифицированных спиро-сочлененным пиразоловым циклом, сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеновый фрагменты (проект завершён 15.12.2024 г.)	к.х.н. Суслов Евгений Владимирович	123020400026-2

17	<a href="#">23-23-00547</a>	Полифторированные ароматические тетракарбоновые кислоты – перспективные структурные блоки для современных функциональных материалов. Синтез и изучение физико-химических свойств (проект завершён 15.12.2024 г.)	к.х.н. Виноградов Андрей Сергеевич	123020400038-5
18	<a href="#">23-23-00617</a>	Устойчивые к восстановлению нитроксильные радикалы с высоким временем спиновой релаксации (проект завершён 15.12.2024 г.)	к.х.н. Морозов Денис Александрович	123020400023-1
19	<a href="#">23-24-00463</a>	Исследование структуры гетеродимерного комплекса сериновой протеазы вируса Денге методами магнитного резонанса (проект завершён 15.12.2024 г.)	к.х.н. Шернюков Андрей Владимирович	123020400024-8
20	<a href="#">23-25-00428</a>	Протективные эффекты азотистых аналогов амантадина как модуляторов нейротрансмиссивных систем в моделях рассеянного склероза (проект завершён 15.12.2024 г.)	д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна	123021000094-2
<b><i>(№ 70, № 84, № 97) Конкурс «Проведение инициативных исследований молодыми учеными» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными</i></b>				
21	<a href="#">24-73-00087</a>	Разработка простого метода синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов пиперидинового ряда на основе кислотно-катализируемой реакции гетероциклизации кетонов и производных бета-аминокарбонильных соединений	к.х.н. Добрынин Сергей Александрович	124112000019-9

22	<a href="#">24-73-00137</a>	Разработка таргетных низкомолекулярных соединений против ортопоксвирусных инфекций	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна	124112000026-7
23	<a href="#">24-73-00139</a>	Рациональный дизайн новых производных Проттремина, содержащих монотерпеновые фрагменты, в качестве противопаркинсонических агентов	к.х.н. Ли-Жуланов Николай Сергеевич	124112000027-4
24	<a href="#">24-73-00367</a>	Синтез и исследование фотофизических свойств новых 1,2,5 халькогенадиазолов с тяжелыми халькогенами	к.х.н. Радюш Екатерина Алексеевна	124111300036-6
25	<a href="#">24-74-00141</a>	Развитие методов импульсной дипольной спектроскопии в комбинации с адресным спин-мечением для изучения структуры биополимеров	к.х.н. Асанбаева Наргиз Байузаковна	124112100069-3
26	<a href="#">24-75-00117</a>	Разработка высокопроизводительной системы, позволяющей проводить поиск ингибиторов протеазы вируса иммунодефицита человека	к.б.н. Беленькая Светлана Валерьевна	124112100067-9
27	<a href="#">23-73-01263</a>	Индукцированная темплатом кристаллизация органических полупроводников	к.х.н. Сониная Алина Александровна	123082900065-4
28	<a href="#">22-73-00046</a>	Рациональный дизайн новых азолов, содержащих монотерпеновые фрагменты, в качестве безопасных противогрибковых агентов широкого спектра действия (проект завершен 15 мая 2024 года)	к.х.н. Ли-Жуланов Николай Сергеевич	122080400029-8

29	<a href="#">22-73-00098</a>	Исследование стереоэлектронных эффектов нитроксильных радикалов пирролидинового ряда. Подходы к созданию функциональных спиновых зондов нового типа (проект завершен 15 мая 2024 года)	к.х.н. Добрынин Сергей Александрович	122080300051-0
30	<a href="#">22-73-00168</a>	Разработка противовирусных агентов на основе природных соединений с потенциалом широкого спектра действия нацеленных на этап слияния мембран (проект завершен 15 мая 2024 года)	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна	122080300050-3
31	<a href="#">22-73-00300</a>	Получение и изучение биологической активности 4-[(алкилтио)трифторфенил]-2,6-диметил-3,5-бис(этоксикарбонил)-1,4-дигидропиридинов – перспективных агентов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (проект завершен 15 мая 2024 года)	к.х.н. Коцеев Борислав Вячеславович	122080300047-3
32	<a href="#">22-73-00340</a>	Конъюгаты адамантана и монотерпенов как новые эффективные агенты против SARS-CoV-2 (проект завершен 15 мая 2024 года)	к.х.н. Пономарев Константин Юрьевич	122080300048-0
33	<a href="#">22-73-00046</a>	Рациональный дизайн новых азолов, содержащих монотерпеновые фрагменты, в качестве безопасных противогрибковых агентов широкого спектра действия (проект завершен 15 мая 2024 года)	к.х.н. Ли-Жуланов Николай Сергеевич	122080400029-8

# НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ РАБОТА

## Ученый Совет

Ученый Совет избран Общим собранием научных работников НИОХ СО РАН 30.03.2021 в составе 26 человек.

Состав Ученого совета НИОХ СО РАН:

1. д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна, директор, председатель
2. д.х.н. Бардин Вадим Викторович
3. К.х.н. Бредихин Роман Андреевич, ученый секретарь
4. д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
5. к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич
6. д.х.н. Зибарев Андрей Викторович
7. к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич
8. к.х.н., доцент Кириллюк Игорь Анатольевич
9. д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
10. д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна
11. к.х.н. Морозов Денис Александрович
12. к.х.н. Морозов Сергей Владимирович
13. к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич
14. к.ф.-м.н. Половяненко Дмитрий Николаевич
15. чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Нариман Фаридович
16. к.х.н. Суслов Евгений Владимирович
17. д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич
18. д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна
19. к.х.н., доцент Тормышев Виктор Михайлович
20. к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна
21. д.х.н. Харитонов Юрий Викторович
22. д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович
23. д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович
24. д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна
25. д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич
26. д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

## Диссертационный Совет

В соответствии с приказом Минобрнауки №2128 от 27.11.2023 был создан диссертационный совет **24.1.192.02** и с 23.12.2023 осуществляются защиты диссертаций по специальностям: 1.4.3. Органическая химия (химические науки), 1.4.4. Физическая химия (химические науки), 1.4.16. Медицинская химия (химические науки).

<b>Состав Совета</b>		
<b>ФИО</b>	<b>Членство в совете</b>	<b>Ученая степень</b>
Волчо Константин Петрович	Председатель	д.х.н., 1.4.16 (химические науки)
Тихонов Алексей Яковлевич	Зам. председателя	д.х.н., доцент, 1.4.3 (химические науки)
Патрушев Сергей Сергеевич	Ученый секретарь	к.х.н., 1.4.16 (химические науки)
Артемьев Александр Викторович	Член совета	д.х.н., 1.4.4 (химические науки)
Багрянская Елена Григорьевна	Член совета	д.ф.-м.н., профессор, 1.4.3(химические науки)
Багрянская Ирина Юрьевна	Член совета	д.х.н., ст. научный сотрудник, 1.4.4(химические науки)
Бардин Вадим Викторович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Басова Тамара Валерьевна	Член совета	д.х.н., 1.4.4(химические науки)
Бородкин Геннадий Иванович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Гатиллов Юрий Васильевич	Член совета	д.х.н., ст. научный сотрудник, 1.4.4(химические науки)
Зибарев Андрей Викторович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Иванов Андрей Викторович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Карпов Виктор Михайлович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Колтунов Константин Юрьевич	Член совета	д.х.н., доцент, 1.4.3(химические науки)
Лузина Ольга Анатольевна	Член совета	д.х.н., 1.4.16 (химические науки)

Макаров Александр Юрьевич	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Малыхин Евгений Васильевич	Член совета	д.х.н., доцент, 1.4.3(химические науки)
Меженкова Татьяна Владимировна	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Платонов Вячеслав Евдокимович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Салахутдинов Нариман Фаридович	Член совета	д.х.н., профессор, чл.- корр. РАН, 1.4.16(химические науки)
Ткачев Алексей Васильевич	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Фисюк Александр Семенович	Член совета	д.х.н., профессор, 1.4.3(химические науки)
Харитонов Юрий Викторович	Член совета	д.х.н., 1.4.3(химические науки)
Шелковников Владимир Владимирович	Член совета	д.х.н., ст. научный сотрудник, 1.4.4(химические науки)
Шульц Эльвира Эдуардовна	Член совета	д.х.н., профессор, 1.4.16(химические науки)
Шундрин Леонид Анатольевич	Член совета	д.х.н., 1.4.4(химические науки)
Яровая Ольга Ивановна	Член совета	д.х.н., 1.4.16(химические науки)

## Подготовка научных кадров в аспирантуре

Аспирант Фамилия, имя, отчество	Специальность	Тема исследования	Научный руководитель	Срок обучения
<b>Выпуск-2024</b>				
Подтуркина Александра Владимировна	органическая химия	«Получение новых производных (4S,5R,6R)- пара-мента-1,8-диен-5,6-диола для исследования их противопаркинсонической активности»	к.х.н. Ардашов Олег Васильевич	2020 - 2024
Филимонов Александр Сергеевич	органическая химия	«Дизайн и синтез производных усниновой кислоты и её аналогов в качестве ингибиторов ферментов репарации»	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна	2020 - 2024
Мункуев Алдар Аюрович	органическая химия	«Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты»	к.х.н. Суслов Евгений Владимирович	2020 - 2024
Понькина Дарья Алексеевна	фармакология, клиническая фармакология	«Изучение гипогликемических свойств производных фенилпропановой кислоты, содержащих фрагменты природных соединений»	д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович	2020 - 2024
Халикова Дарья Александровна	фармакология, клиническая фармакология	«Влияние композиции экдистена и урсоловой кислоты на метаболические процессы (экспериментальное исследование)»	д.б.н. Толстикова Татьяна Генриховна	2020 - 2024
Рязанов Никита Дмитриевич	органическая химия (ФЕН НГУ)	Синтез и физико-химические свойства блоков пространственной изоляции и сопряжения нелинейно-оптических хромофоров на основе	д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович	2020 - 2024

		серусодержащих дендронов и циклических дисульфидов		
Овчеренко Сергей Сергеевич	химическая физика (ФФ НГУ)	Исследование процессов репарации ДНК методами магнитного резонанса	д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна	2020 - 2024
Сальникова Ольга Павловна	органическая химия (ФЕН НГУ)	Исследование влияния инновационных противовирусных соединений на функциональные системы млекопитающих	д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	2020-2024
Спицына Анна Сергеевна	химическая физика (ФФ НГУ)	Разработка и применение импульсных методов электронного парамагнитного резонанса для исследования биомолекул	к.ф.-м.н. Крумкачева Олеся Анатольевна	2020-2024
Хань Хуэйчжэ	органическая химия (ФЕН НГУ)	Пентафторнитробензол и этилпентафторбензоат – удобные строительные блоки для синтеза полифторированных гетерокаликсаренов	к.х.н. Ковтонюк Владимир Николаевич	2020 - 2024
Ли Цзяяо	органическая химия (ФЕН НГУ)	Разработка общих удобных способов получения строительных блоков для направленного органического синтеза на основе орто-фенилендиаминов, содержащих от одного до четырех атомов фтора	к.х.н. Селиванова Галина Аркадьевна	2020 - 2024
Ван Цзяин	органическая химия (ФЕН НГУ)	Исследование методов синтеза фторсодержащих флавонов и флаванонов на основе трансформаций 2'-гидроксиалконов и их предшественников	д.х.н. Политанская Лариса Владимировна	2020 - 2024
<b>Четвертый год обучения</b>				
Блохин Михаил Евгеньевич	органическая химия	Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна	2021 - 2025

		потенциальных агентов терапии метаболического синдрома		
Цыпышев Дмитрий Олегович	органическая химия	Синтез монотерпен-кумариновых конъюгатов, перспективных биологически активных соединений	д.х.н. Волчо Константин Петрович	2021 - 2025
Лякишева Ирина Вячеславовна	органическая химия	Дизайн фотопереключаемых молекул на основе производных BODIPY	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. 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 дегидроабиетилamina	к.х.н. Рогачев Артем Дмитриевич	2021 - 2025
Мордвинова Екатерина Денисовна	органическая химия (ФЕН НГУ)	“Разработка суррогатных систем для поиска ингибиторов вирусных поверхностных белков I типа”	д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	2021 - 2025
<b>Третий год обучения</b>				
Байраш Александр Сергеевич	физическая химия	Физико-химические свойства интермедиатов систем фотоиницирования в фоторезистах при импульсном лазерном возбуждении	к.х.н. Васильев Евгений Владимирович	2022-2026
Комаров Владислав Владимирович	органическая химия	Синтез полифтор-1,1-дифенилалканов и их циклизация в полифтор-9-алкилфлуорены в среде пятифтористой сурьмы	д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна	2022-2026
Петракова Светлана Юрьевна	аналитическая химия	Разработка новых подходов к анализу халькогенов (S, Se, Te) в полигетероатомных органических соединениях	к.х.н. Тихова Вера Дмитриевна	2022-2026

Радаева Наталья Сергеевна	органическая химия	Новые конденсированные бигетероциклические производные 1,2,5-халькогендиазолов – синтез, строение, свойства	к.х.н. Семенов Николай Андреевич	2022-2026
Толкачёв Егор Дмитриевич	органическая химия	Молекулярный дизайн светоизлучающих стабильных радикалов: синтез и свойства	к.х.н. Мельникова-Беккер Кристина Сергеевна	2022-2026
Чешкина Дарья Сергеевна	органическая химия	Изучение влияния замены атома углерода на атом азота в сопряжённых соолигомерах на оптоэлектронные свойства соединений и их кристаллическую упаковку	к.х.н. Мельникова-Беккер Кристина Сергеевна	2022-2026
<b>Второй год обучения</b>				
Хан Гул Вали (Khan Gul Wali) (гр-н Пакистана)	органическая химия (ФЕН НГУ)	«Синтез функциональных полиспиновых лигандов на основе производных имидазола и получение их комплексов с металлами 3d- и 4f-рядов»	к.х.н. Мажукин Дмитрий Геннадьевич	2023-2027
Крестьянинова Валерия Сергеевна	аналитическая химия	«Комплекс методик для изучения состава термолизного масла и продуктов его гидрогенизационной переработки»	к.х.н. Сайко Анастасия Васильевна	2023-2027
Орешко Владислав Викторович	органическая химия	«Синтез новых производных каркасных монотерпеноидов с гидразоновой группировкой в качестве потенциальных противовирусных агентов»	к.х.н. Ковалева Ксения Сергеевна	2023-2027
Усатов Михаил Сергеевич	органическая химия	«Синтез бифункциональных производных пространственно затрудненных нитроксильных радикалов пирролидинового ряда»	к.х.н. Добрынин Сергей Александрович	2023-2027
Питухин Максим Павлович	Фармакология, клиническая фармакология	«Протективные эффекты модуляторов нейротрансмиссерных систем на основе азотистых аналогов амантадина в нервной системе мышей с индуцированной демиелинизацией»	д.б.н. Сорокина Ирина Васильевна	2023-2027

Зайкова (Гранова) Надежда Павловна (ак.отпуск до 06.10.2025)	органическая химия	«Синтез монотерпеноид-содержащих аналогов азольных противогрибковых препаратов»	д.х.н. Волчо Константин Петрович	2021- ак.отпуск
<b>Первый год обучения</b>				
Потапов Даниил Андреевич	органическая химия	Синтез и физико-химические свойства диазафлуорен-содержащих полимеров	д.х.н. Казанцев Максим Сергеевич	2024-2028
Шинкаренко Елизавета Михайловна	органическая химия	Функционализация стероидов спиро- и фуростанового рядов по циклам В и Е посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения	к.х.н. Миронов Максим Евгеньевич	2024-2028
Жупикова Ольга Андреевна	органическая химия	Изучение реакции введения атома фтора в терпеновые соединения с использованием реагента «Селектфтор»	д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	2024-2028
Мельченко Мария Андреевна	органическая химия	Изучение радиопротекторных и радиосенсибилизирующих агентов в экспериментах in vitro и in vivo	д.х.н. Яровая Ольга Ивановна	2024-2028
Басов Никита Вячеславович	органическая химия	Разработка метода таргетированного метаболического анализа на основе ВЭЖХ- МС/МС и его применение в поиске маркеров патологических процессов	к.х.н. Рогачев Артем Дмитриевич	2024-2028
Прохоров Данил Алексеевич	органическая химия	Синтез лабданоидов с активированной двойной связью на основе ламбертиановой кислоты, перспективных биологически активных соединений организмов	д.х.н. Харитонов Юрий Викторович	2024-2028

Богатищева Ксения Сергеевна	Фармакология, клиническая фармакология	Изучение фармакокинетики и фармакодинамических свойств ингаляционных форм антибактериальных и противогрибковых средств (экспериментальное исследование)	д.б.н. Толстикова Татьяна Генриховна	2024-2028
Федотова Марина Сергеевна	Фармакология, клиническая фармакология	Азотистые производные берберина и тетрагидроберберина как перспективные гипогликемические агенты (экспериментальное исследование)	д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович	2024-2028
Филиппова Анастасия Юрьевна	Фармакология, клиническая фармакология	Противопаркинсоническая активность производных природных монотерпеноидов	д.б.н. Павлова Алла Викторовна	2024-2028
Осечкова Александра Евгеньевна	Аналитическая химия	Исследование микропластика в тканях, органах и биологических жидкостях живых организмов	к.х.н. Сотникова Юлия Сергеевна	2024-2028
Постнов Никита Олегович	органическая химия	1,1-Дифторнафталин-2(1H)-оны в реакции 1,4-присоединения	к.х.н. Дян Ок Тон	2024-2028
Сухов Максим	органическая химия	1,2-присоединение С-нуклеофилов к 1,1-дифторнафталин-2(1H)-онам	к.х.н. Дян Ок Тон	2024-2028
Дивейкина Анастасия Александровна	органическая химия	Синтез аналогов природных депсидов как потенциальных противовирусных агентов	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна	2024-2028
Кашеева Софья Сергеевна	органическая химия	Синтез, исследование фотофизических и фотохимических свойств новых N,N'-дифторборатных производных пирроло- и пиридилметенов	к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич	2024-2028
Рыкунов Даниил Александрович	органическая химия	Дизайн фотоактивируемых доноров малых сигнальных молекул	к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич	2024-2028

## Защиты диссертаций

В 2024 г. сотрудниками Института защищены **пять** диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и **две** на соискание ученой степени доктора наук.

№	ФИО, Название диссертации	Дата защиты	Организация, в которой проводилась защита	Присвоенная ученая степень	Ссылка на информацию о защите
1	<b>Казанцев Максим Сергеевич</b> «Структура, физико-химические и полупроводниковые свойства кристаллов сопряженных гетероарилен-содержащих соолигомеров и сокристаллов аренов для органической оптоэлектроники»	17.05.2024	НИОХ СО РАН	доктор химических наук 1.4.4 - Физическая химия	<a href="http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/kazantsev-maksim-sergeevich-dkhn-17-05-2024-09-30">http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/kazantsev-maksim-sergeevich-dkhn-17-05-2024-09-30</a>
2	<b>Береговая Ирина Владимировна</b> «Структура, физико-химические и полупроводниковые свойства кристаллов сопряженных гетероарилен-содержащих соолигомеров и сокристаллов аренов для органической оптоэлектроники»	05.06.2024	ИХКИГ СО РАН	доктор химических наук 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества	<a href="http://www.kinetics.nsc.ru/index.php/ru/dissertatsii/2024/beregovaya-irina-vladimirovna">http://www.kinetics.nsc.ru/index.php/ru/dissertatsii/2024/beregovaya-irina-vladimirovna</a>
3	<b>Киселева Дарья Александровна</b> «Влияние композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на работоспособность, углеводный, липидный обмен (экспериментальное исследование)»	29.02.24	ТНМИЦ РАН	кандидат биологических наук 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология	<a href="https://www.tnmc.ru/dissertatsionnye-sovety/dissertatsionnyy-sovet-3/zashchity/kiselyeva-darya-aleksandrovna/">https://www.tnmc.ru/dissertatsionnye-sovety/dissertatsionnyy-sovet-3/zashchity/kiselyeva-darya-aleksandrovna/</a>

4	<b>Куимов Анатолий Дмитриевич</b> «Молекулярное легирование как эффективный метод контроля оптоэлектронных свойств органических светоизлучающих полупроводников»	05.04.2024	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.4 - Физическая химия	<a href="http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/kuimov-anatolij-dmitrievich-kkhn-05-04-2024-09-30">http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/kuimov-anatolij-dmitrievich-kkhn-05-04-2024-09-30</a>
5	<b>Мешкова Юлия Владимировна</b> «Экспериментальное исследование протатопротекторных свойств 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных дезоксихолевои кислоты с прогнозируемым аффинитетом к 5 $\alpha$ -редуктазе»	25.04.2024	ТНМИЦ РАН	кандидат биологических наук 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология	<a href="https://www.tnimc.ru/dissertatsionnyy-совет-3/zashchity/meshkova-yuliya-vladimirovna/">https://www.tnimc.ru/dissertatsionnyy-совет-3/zashchity/meshkova-yuliya-vladimirovna/</a>
6	<b>Понькина Дарья Андреевна</b> «Изучение противодиабетического действия бензилоксифенилпропановых производных изоборнилами и борнеола»	25.04.2024	ТНМИЦ РАН	кандидат биологических наук 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология	<a href="https://www.tnimc.ru/dissertatsionnyy-совет-3/zashchity/ponkina-darya-andreevna/">https://www.tnimc.ru/dissertatsionnyy-совет-3/zashchity/ponkina-darya-andreevna/</a>
7	<b>Иванкин Дмитрий Игоревич</b> «Синтез монотерпеноидсодержащих производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности»	31.05.2024	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.3. Органическая химия	<a href="http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/ivankin-dmitrij-igorevich-kkhn-31-05-2024-09-30">http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/ivankin-dmitrij-igorevich-kkhn-31-05-2024-09-30</a>

8	<b>Мункуев Алдар Аюрович</b> «Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты»	14.06.2024	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.3. Органическая химия 1.4.16. Медицинская химия	<a href="http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/munkuev-aldar-ayurovich-kkhn-14-06-2024-09-30">http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/munkuev-aldar-ayurovich-kkhn-14-06-2024-09-30</a>
9	<b>Филимонов Александр Сергеевич</b> «Дизайн и синтез производных усниновой кислоты в качестве ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2, ферментов репарации ДНК человека»	06.12.2024	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.3. Органическая химия 1.4.16. Медицинская химия	<a href="http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/filimonov-aleksandr-sergeevich-kkhn-06-12-2024-11-30">http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/filimonov-aleksandr-sergeevich-kkhn-06-12-2024-11-30</a>
10	<b>Овчеренко Сергей Сергеевич</b> «Динамика проникновения белка RL2 в клетки человека и открытия-закрытия пар оснований ДНК, содержащих 8-оксогуанин, по данным методов магнитного резонанса»	16.10.2024	ИХКиГ СО РАН	кандидат физико-математических наук 1.3.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества»	<a href="http://www.kinetics.nsc.ru/index.php/ru/dissertatsii/2024/ovch-erenko-sergej-sergeevich">http://www.kinetics.nsc.ru/index.php/ru/dissertatsii/2024/ovch-erenko-sergej-sergeevich</a>
11	<b>Филиппов Игорь Романович</b> «Изучение взаимодействия алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов с илидами пиридиния»	06.12.2024	НИОХ СО РАН	кандидат химических наук 1.4.3. Органическая химия	<a href="http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/filippov-igor-romanovich-kkhn-06-12-2024-09-30">http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/novosti-i-obyavleniya/zashchity-dissertatsij/filippov-igor-romanovich-kkhn-06-12-2024-09-30</a>

### Дипломные работы в НИОХ СО РАН, 2023-24 учебный год

ФИО соискателя	ВУЗ	Дата защиты	Присвоенная квалификация	Лаборатория НИОХ СО РАН	Научный руководитель
Маловская Виктория Александровна	ГБПОУ НСО НХТК им. Д.И. Менделеева	18.06.24	Лаборант химического анализа 18.02.01 Аналитический контроль качества химических соединений	ЛОСМ	Каргаполова Ирина Юрьевна
Овчинникова Анна Владимировна	ГБПОУ НСО НХТК им. Д.И. Менделеева	18.06.24	Техник 18.02.12 Технология аналитического контроля химических соединений	ГОС	к.х.н. Карпова Елена Викторовна
Дьяконова Юлия Александровна	НГТУ	26.06.24	Бакалавр	ЛОСМ	к.х.н. Бухтоярова Александра Дмитриевна
Жданов Сергей Дмитриевич	НГТУ	18.05.24	Бакалавр	ЛОСМ	к.х.н. Деревяшкин Сергей Владимирович
Верхов Федор Константинович	НГУ	22.06.24	Бакалавр	ЛИНИРР	к.х.н. Селиванова Галина Аркадьевна
Гаврилов Илья Николаевич	НГУ	22.06.24	Бакалавр	ЛОСМ	к.х.н. Орлова Наталья Алексеевна
Сон Дэ Иль	НГУ	21.05.24	Бакалавр	ГЭИиХА ЦСИ	к.х.н. Сотникова Юлия Сергеевна

Лебедева Стефания Олеговна	НГУ	14.06.24	Бакалавр	ИЦиГ СО РАН	Лаб. компьютерной протеомики ИЦиГ СО РАН к.б.н., в.н.с. ИЦиГ СО РАН Иванисенко В. А. к.х.н. Рогачев Артем Дмитриевич (ЛФАВ)
Зернов Степан Павлович	НГУ	22.06.2024	Бакалавр	ЛФАВ	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
Логинов Иван Павлович	НГУ	22.06.24	Бакалавр	ЛНТПС	к.х.н. Суслов Евгений Владимирович
Матросов Григорий Александрович	НГУ	22.06.24	Бакалавр	ЛТС	к.х.н. Агафонцев Александр Михайлович
Рогозин Павел Евгеньевич	НГУ	22.06.24	Бакалавр	ЛНТПС	к.х.н. Суслов Евгений Владимирович
Тренихин Иван Александрович	НГУ	22.06.24	Бакалавр	ЛТС	к.х.н. Васильев Евгений Сергеевич
Хасанов Булат Радикович	НГУ	22.06.24	Бакалавр	ЛИНИРР	д.х.н. Политанская Лариса Владимировна
Чернов Егор Денисович	НГУ	22.06.24	Бакалавр	ЛГЦС	к.х.н. Семенов Николай Андреевич

Литовских Никита Евгеньевич	НГУ	19.06.24	Бакалавр	ЛМР	к.х.н. Шернюков Андрей Владимирович
Дивейкина Анастасия Александровна	НГУ	22.06.2024	Специалист химик, преподаватель химии	ЛФАВ	д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
Калашников Степан Борисович	НГУ	22.06.24	специалист химик, преподаватель химии	ЛГС	к.х.н. Виноградов Андрей Сергеевич
Кашеева Софья Сергеевна	НГУ	22.06.24	специалист химик, преподаватель химии	ЛФП	к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич
Кузьминых Лана Викторовна	НГУ	26.06.24	специалист химик, преподаватель химии	ЛФАВ	к.х.н. Соколова Анастасия Сергеевна
Шинкаренко Елизавета Михайловна	НГУ	22.06.24	специалист химик, преподаватель химии	ЛМХ	к.х.н. Миронов Максим Евгеньевич
Потапов Данил Андреевич	НГУ	22.06.24	специалист химик, преподаватель химии	ЛМХ	д.х.н. Харитонов Юрий Викторович
Рыкунов Даниил Александрович	НГУ	22.06.24	специалист химик, преподаватель химии	ЛФП	к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич
Шабельникова Анна Михайловна	НГУ	21.06.24	специалист химик, преподаватель химии	ЛМА	к.х.н. Ластовка Анастасия Валерьевна

Осечкова Александра Евгеньевна	НГУ	21.06.24	специалист химик, преподаватель химии	ИК СО РАН	к.х.н. Сотникова Юлия Сергеевна
Басов Никита Вячеславович	НГУ	19.06.24	специалист химик, преподаватель химии	ЛФАВ	к.х.н. Рогачев Артем Дмитриевич
Жупикова Ольга Андреевна	НГУ	24.06.2024	Магистр	ЛФАВ	д.х.н. Яровая Ольга Ивановна
Цун Цыцян	НГУ	24.06.24	Магистр	ЛГС	к.х.н. Ковтонюк Владимир Николаевич
Лао Цзыси	НГУ	24.06.24	Магистр	ЛИНИРР	к.х.н. Романов Василий Евгеньевич
Чжао Тинцзюй	НГУ	24.06.24	Магистр	ЛГС	к.х.н. Максимов Александр Михайлович
Алешкова Мария Андреевна	НГУ	19.06.24	Специалист «Лечебное дело»	ЛФАВ	д.х.н. Яровая Ольга Ивановна
Кузнецова Валерия Александровна	НГУ	19.06.24	Специалист «Лечебное дело»	ЛФИ	д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович
Николайчук Кирилл Михайлович	НГУ	19.06.24	Специалист «Лечебное дело»	ЛФИ	д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович

Федотова Марина Сергеевна	НГУ	19.06.24	Специалист «Лечебное дело»	ЛФИ	д.б.н. Хвостов Михаил Владимирович
Хабибулина Кристина Андреевна	НГУ	19.06.24	Специалист «Лечебное дело»	ЛФИ	к.б.н. Брызгалов Аркадий Олегович

## **Преподавательская деятельность сотрудников**

В преподавательскую деятельность в 2024 г. были вовлечены более 30 сотрудников Института.

### **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;  
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;  
Бережная Виктория Николаевна, к.х.н. – доцент;  
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;  
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;  
Финке Анастасия Олеговна, к.х.н. – старший преподаватель;  
Куранов Сергей Олегович, к.х.н. – старший преподаватель;  
Саломатина Оксана Владимировна, к.х.н. – старший преподаватель;  
Трофимов Дмитрий Геннадьевич, к.х.н. – старший преподаватель;  
Трошкова Надежда Михайловна, к.х.н. – старший преподаватель;  
Добрынин Сергей Александрович, к.х.н. – преподаватель;  
Ли-Жуланов Николай Сергеевич, к.х.н. – преподаватель;  
Панфилов Михаил Андреевич – ассистент;  
Стыпник Ника Вячеславовна – ассистент;  
Филиппов Игорь Романович – ассистент.

##### **Кафедра аналитической химии**

Морозов Сергей Владимирович, к.х.н. – старший преподаватель;  
Ластовка Анастасия Валерьевна, к.х.н. – старший преподаватель;  
Сотникова Юлия Сергеевна, к.х.н. – старший преподаватель;  
Сайко Анастасия Васильевна, к.х.н. – старший преподаватель;  
Тихова Вера Дмитриевна, к.х.н. – доцент

### **Кафедра химии твёрдого тела**

Сонина Алина Александровна, к.х.н. – старший преподаватель;

### **Кафедра общей химии**

Асанбаева Наргиз Байузаковна – ассистент

### **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, д.б.н. – доцент.

Рогачев Артем Дмитриевич, к.х.н. – старший преподаватель.

Блохин Михаил Евгеньевич – ассистент.

Иванкин Дмитрий Игоревич – к.х.н., ассистент.

### **Физический факультет НГУ**

#### **Кафедра химической и биологической физики**

Морозов Денис Александрович, к.х.н. – старший преподаватель.

### **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;

Харитонов Юрий Викторович, д.х.н. – профессор;

Черемных Кирилл Павлович, к.х.н. – доцент.

### **Новосибирский государственный технический университет**

#### **Физико-технический факультет**

#### **Кафедра оптических информационных технологий**

Шелковников Владимир Владимирович, д.х.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. – доцент;

Трофимов Дмитрий Геннадьевич, к.х.н. – доцент;

Лякишева Ирина Владиславовна – преподаватель;

Конорев Вячеслав Алексеевич – преподаватель.

### **Школы г. Новосибирска**

Петракова Светлана Юрьевна – школа-лицей №12, преподаватель

Зубричева Дарья Владиславовна – школа-лицей №12, преподаватель

## Сотрудники НИОХ СО РАН в составе редколлегии научных журналов

1. Багрянская Е.Г. член редколлегии Applied Magnetic Resonance, Molecules, Журнал структурной химии
2. Волчо К.П. член Topic board of International journal of molecular sciences (издатель: MDPI; ISSN 1422-0067)
3. Рогачев А. Д. Член Topical Advisory Panel журнала Metabolites (издательство MDPI).
4. Салахутдинов Н.Ф. член редколлегии журналов «Структурная химия», «Химия природных соединений», «Известия академии наук. Серия химическая».
5. Сорокина И.В. Приглашенный редактор тематического выпуска в издательстве MDPI
6. Ткачев А.В. член международного общества “Isoprenoid Society” (<https://isopsoc.org/>), член редколлегии журнала «Химия растительного сырья» (г. Барнаул)
7. Толстикова Т.Г. член редколлегии «Химия в интересах устойчивого развития». г. Новосибирск., член редколлегии журнала «Медицинский академический журнал» г. Санкт- Петербург
8. Харитонов Ю.В. – член редколлегии журнала «Химия в интересах устойчивого развития».
9. Хвостов М.В. Приглашенный редактор в журнале Pharmaceutics (SI: Diabetes Mellitus: Promising Molecules, Drug Modification, Formulations, and Therapy. Член рецензионного совета в издательстве MDPI.
10. Шульц Э. Э. член редколлегии журнала «Медицинский академический журнал».
11. Яровая О.И. приглашенный редактор журнала Molecules «Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of bioactive compounds» (издатель: MDPI; ISSN 1420-3049)
12. Яровая О.И. приглашенный редактор журнала Pharmaceutics «Terpenes and terpenoids as therapeutic drugs: molecular pharmacology and toxicology» (издатель: MDPI; ISSN 1424-8247)

## Международная деятельность в области защиты окружающей среды



1. В течение 2024 г. сотрудники Регионального Центра Стокгольмской Конвенции приняли участие в работе над документами, предлагаемыми к рассмотрению Секретариатом Конференции Сторон Стокгольмской Конвенции и Комитетом по Рассмотрению Стойких Органических Загрязнителей. Анализ научных данных и обращения в организации Российской Федерации позволили представить на очных совещаниях Сторон Стокгольмской Конвенции обоснованную и аргументированную позицию Российской Федерации в отношении рассматриваемых веществ. Сотрудники РЦ СК приняли участие в Ежегодном совместном совещании по укреплению сотрудничества и координации между региональными центрами в рамках Базельской и Стокгольмской конвенций, Двдцатом совещании Комитета по рассмотрению стойких органических загрязнителей Стокгольмской конвенции, Региональном форуме по химическим веществам в пластмассах и глобальном семинаре по пластиковым отходам в горах, Семинаре по мобилизации ресурсов для Региональных центров.

2. С 16 по 18 декабря 2025 г. в НИОХ СО РАН прошла 4-я Всероссийская (с международным участием) конференция "Стойкие органические загрязнители: проблемы обращения, инвентаризации и утилизации". В конференции приняли участие более 60 делегатов, среди которых выступили с докладами представители органов государственной власти, ведущие специалисты научных организаций и надзорных органов в области химической и экологической безопасности. В рамках конференции был организован on-line обучающий курс по пробоподготовке и анализу стойких органических загрязнителей в объектах окружающей среды, в котором приняли участие более 20 человек из различных стран.

3. Продолжен обмен информацией между Региональным Центром Стокгольмской Конвенции, федеральными органами исполнительной власти и организациями, деятельность которых связана с производством или применением веществ, отнесенных или предполагаемых к отнесению к стойким органическим загрязнителям. Активное участие сотрудников Регионального центра обеспечивает своевременное поступление информации (запросов, данных, ответов), формированию позиции Российской Федерации по вопросам рассматриваемых

веществам-кандидатам на внесение в список Стокгольмской конвенции, ратификации рассматриваемых веществ, и способствует координации усилий по выполнению Национального Плана Российской Федерации по исполнению обязательств, предусмотренных Стокгольмской Конвенцией по стойким органическим загрязнителям.



4. Сотрудники Регионального центра приняли участие в профильных межведомственных комиссиях (по заданиям Минобрнауки России, Российской академии наук, Сибирского отделения Российской академии наук, по обращениям Минприроды России) по разработке, обеспечению нормативных мер контроля и регулирования обращения СОЗ в Российской Федерации, а также участие в мероприятиях, касающихся регулирования и оборота СОЗ, в странах ЕАЭК и СНГ из области ответственности РЦ СК. Среди мероприятий: Межведомственное совещание по вопросу Плана



выполнения Российской Федерацией обязательств, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях; Совещание Межведомственной рабочей группы по обеспечению выполнения Российской Федерацией обязательств, предусмотренных Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях и Базельской конвенцией о контроле с трансграничной перевозкой опасных отходов и их удалением; XV

Международный форум «Экология»; XIII Международный форум «АТОМЭКСПО-2024».

5. На примере Российской Федерации и соседних стран, а именно Белоруссии, Казахстана, Таджикистана, Кыргызской республики и Узбекистана из открытых источников были актуализированы и систематизированы данные о реализации положений Стокгольмской конвенции в странах из области ответственности Регионального центра на базе НИОХ СО РАН.

6. Проведены научно-методические и аналитические работы по адаптации и использованию методик анализа СОЗ и микропластика. В рамках работ 2024-го года проведена оценка текущего состояния реки Обь, бассейна реки Селенга и озера Байкал в части загрязненности СОЗ и другими органическими загрязнителями, микропластиком. Кроме того, разработан системный способ подготовки образцов донных осадков для определения микропластика как загрязняющего агента и



потенциального переносчика СОЗ в объектах окружающей среды. Также проведена идентификация по собственной аттестованной методике органических загрязнителей неизвестного состава, в том числе СОЗ, обнаруженных на промышленных предприятиях и объектах сельскохозяйственной деятельности. Проведено исследование сорбции СОЗ на микропластике. Исследован состав и содержание ПАУ в пробах снега на территории Искитимского промышленного района Новосибирской области. Разработана программа обучения сотрудников внешних предприятий и организаций по аналитическому измерению содержания СОЗ и других органических загрязнителей в объектах окружающей среды.

7. Проведены ряд научных исследований и аналитических работ, посвященных оценке содержания стойких органических загрязнителей в том числе ПАУ, в донных отложениях Баренцева моря. А также анализ содержания стойких органических загрязнителей, хлорорганических пестицидов и полиароматических углеводородов в образцах снега в промышленной территории в Новосибирской области.

8. Сотрудниками Регионального центра проведены научно-популярные и просветительские мероприятия по вопросам распространения и негативного влияния стойких органических загрязнителей и микропластика. Вид таких мероприятий различный и включает как участие с лекциями на мероприятиях «Доброфест», «Эколенд», в прямом эфире радиостанции «Серебряный дождь – Новосибирск», с интервью в газете «Наука в Сибири», так и в научных конференциях: Первой Всероссийской конференции по пиролизической хроматографии, Второй Всероссийской конференции с международным участием «Микропластик в науке о полимерах», минисимпозиуме “Microplastics: a chemical perspective”. А также сотрудниками Регионального Центра по Стокгольмской конвенции выполнен перевод и печать экземпляров игры «Следующий выход. Химическая безопасность» («Next Exit: Chemical Safety»), разработанной при поддержке Секретариата конвенций.



Деятельность РКЦ высоко оценена секретариатом Стокгольмской конвенции. Полномочия РКЦ продлены на 2024-2028 годы.

## Конкурс молодых ученых НИОХ СО РАН

2-3 декабря 2024 г. состоялся ежегодный конкурс студентов и аспирантов НИОХ СО РАН (представлено 31 работа).

**Диплом I степени и Стипендия им. акад. Н.Н. Ворожцова** был присужден: **Верхову Фёдору Константиновичу**, Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций

**Дипломы II степени и повышенная стипендия** по результатам Конкурса присуждены **Буравлеву Александру Андреевичу** (ЛГЦС) и **Басову Никите Вячеславовичу** (ЛФАВ).

**Дипломов III степени** удостоены **Чешкина Дарья Сергеевна** (ЛОЭ), **Стыпник Ника Вячеславовна** (ЛФАВ), **Питухин Максим Павлович** (ЛФИ), **Рыкунов Даниил Александрович** (ЛФП), **Федотова Марина Сергеевна** (ЛИВП).

Премия имени чл.-корреспондента АН СССР Владимира Петровича Мамаева присуждена сотруднику Лаборатории гетероциклических соединений **Буравлеву Александру Андреевичу**.

## Конференции, организованные НИОХ СО РАН

В 2025 году НИОХ СО РАН был организатором четырех научных конференций:

1. Научно-практическая конференция «Малотоннажная химия: разработки, производство, аналитический контроль», 11-15 марта 2024 года, Новосибирск.
2. Молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии", 15-21 марта 2024 года, п. Шерегеш.
3. 3 Международный симпозиум «Нековалентные взаимодействия в синтезе, катализе и кристаллохимическом дизайне», 19-25 августа 2024 года, Новосибирск.
4. Конференция «Стойкие органические загрязнители: проблемы обращения, инвентаризации и утилизации», 16-17 декабря 2024 года, Новосибирск.

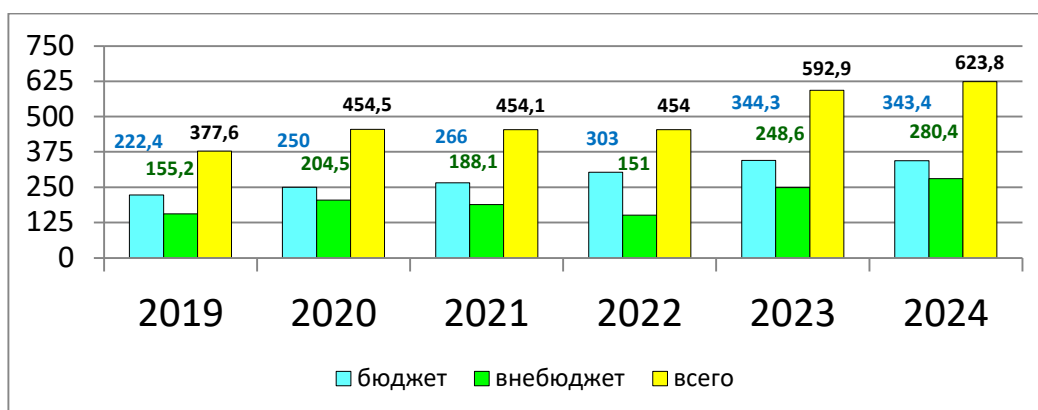


## Награды

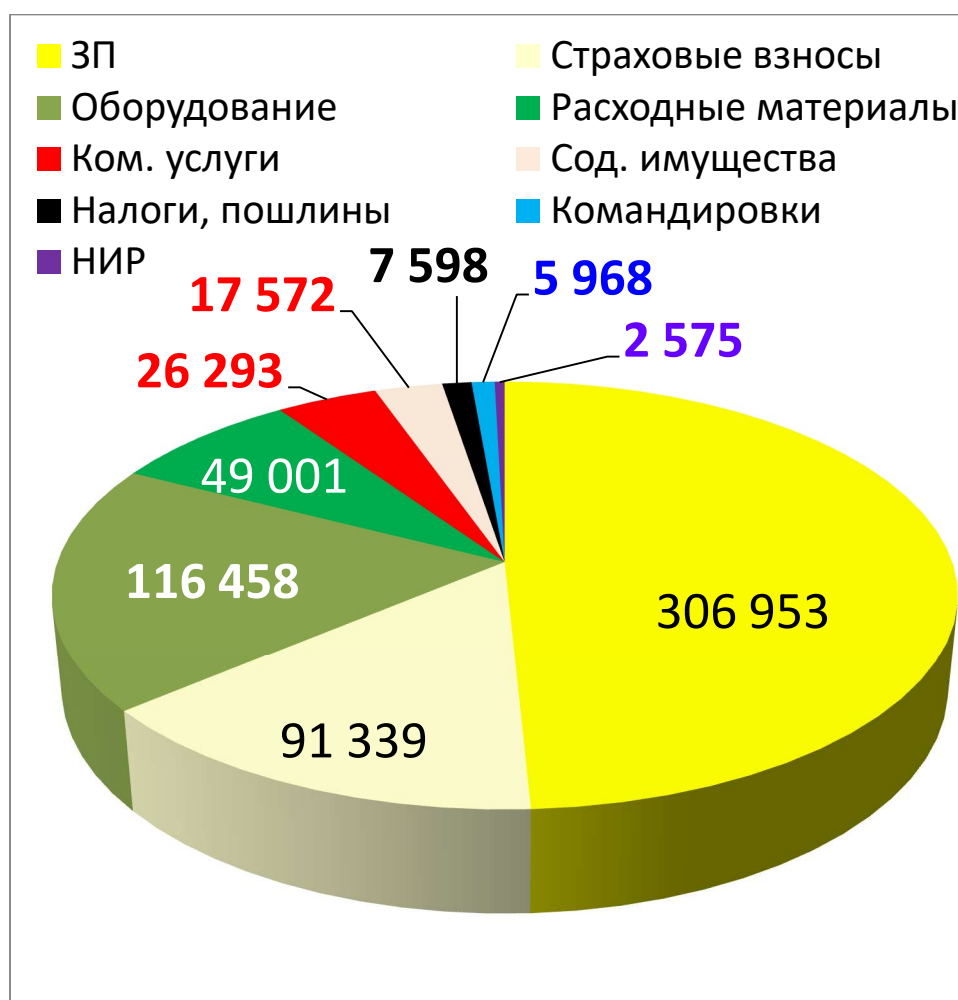
1. Почетное звание «Заслуженный ветеран СО РАН» присвоено работникам Института:  
**Ананьин Фрол Дмитриевич**  
**Виноградов Андрей Сергеевич,**  
**Вольнова Людмила Николаевна**  
**Воробьев Алексей Юрьевич**  
**Гурская Лариса Юрьевна**  
**Домрачев Дмитрий Васильевич**  
**Журко Ирина Фридриховна**  
**Коротаев Сергей Валентинович**  
**Криворучко Владимир Иванович**  
**Рогачёв Артём Дмитриевич**  
**Романов Василий Евгеньевич**  
**Трошкова Надежда Михайловна**  
**Шуверов Сергей Александрович**
2. **Бородкин Геннадий Иванович**, Юбилейная медаль «300 лет РАН»
3. **Блохин Михаил Евгеньевич**, стипендия Президента Российской Федерации. Победитель II Всероссийского конкурса для студентов, аспирантов и участников студенческих медиацентров университетов и научно-исследовательских институтов России Медиакод, г. Самара, Номинация «Популяризатор научных знаний» (SMM и PR-проекты), 2024 г.
4. **Ковалева Ксения Сергеевна**, Почетная грамота Президиума СО РАН за цикл работ «Практические синтетические подходы к получению из легкодоступного природного сырья новых высокоактивных противовирусных агентов», представленных на премию имени Н.Н. Ворожцова – за работы в области органической химии.
5. **Ли-Жуланов Николай Сергеевич**, Лауреат именной премии Правительства Новосибирской области в номинации "Лучший молодой исследователь" по направлению научного исследования "Высокотехнологичная медицина, здравоохранение, технологии здоровьесбережения" 2024 г. Победитель конкурса на присуждение премий мэрии города Новосибирска в сфере науки и инноваций 2024 г.
6. **Карпов Владислав Михайлович**, Юбилейная медаль «300 лет РАН»
7. **Мордвинова Екатерина Дмитриевна**, стипендия Президента Российской Федерации.
8. **Морозов Сергей Владимирович**, благодарственное письмо за работу в составе жюри областной предметной олимпиады по предмету «экология» для обучающихся государственных профессиональных образовательных организаций Новосибирской области, подведомственных министерству образования Новосибирской области, выдано Новосибирским химико-технологическим колледжем им. Д.И. Менделеева. Почетная грамота за добросовестный труд в сфере образования и значительный вклад в дело подготовки специалистов в области химической технологии, награжден Новосибирским отделением РХО им. Д.И. Менделеева
9. **Охина Алина Александровна**, Лауреат именных стипендий Правительства Новосибирской области для проведения перспективных научных исследований и разработок. 2024 г.
10. **Пантелеева Елена Валерьевна**, Благодарственное письмо губернатора Новосибирской области А.А. Травникова и присвоение звания Ветерана Труда Новосибирской области (удостоверение № 444326).
11. **Платонов Вячеслав Евдокимович**, Юбилейная медаль «300 лет РАН»
12. **Радюш Екатерина Алексеевна**, Премия мэрии города Новосибирска в сфере науки и инноваций за 2024 год

13. **Салахутдинов Нариман Фаридович**, удостоен почетного звания «Заслуженный деятель наук СО РАН» с вручением высшей награды СО РАН –нагрудного знака «Золотая сигма».
14. **Соколова Анастасия Сергеевна**, Лауреат именной премии Правительства Новосибирской области в номинации "Лучший молодой исследователь" по направлению научного исследования "Противодействие техногенным, биогенным, социокультурным угрозам, терроризму и идеологическому экстремизму, а также киберугрозам и иным источникам опасности для общества, экономики и государства".
15. **Тихонов Алексей Яковлевич**, Юбилейная медаль «300 лет РАН»
16. **Филимонов Александр Сергеевич**, Победитель конкурса на присуждение премий мэрии города Новосибирска в сфере науки и инноваций 2024 г.
17. **Цыпышев Дмитрий Олегович**, стипендия Президента Российской Федерации.

## Поступление средств, млн. руб.



## Структура расходов в 2024 году, млн. руб.



## Программа обновления оборудования 2019-2024

Субсидии Институту за 2019-2024 годы: 197,16 млн.руб.

Общее изменение приборной базы за 2019-2024 годы: 367,0 млн.руб.

Требования программы выполнены в полном объеме:

2024-й год показатели:

темп роста технической вооруженности

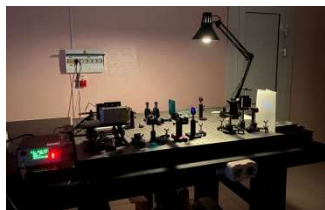
план **5,7%** / факт **15,1%**

софинансирование из собственных средств

план **10%** / факт **10,1%**

закупка оборудования российского производства

план **25%** / факт **42,6%**



Краткий отчет о деятельности Института за 2024 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, Шкарлат Д.А.

Формат 60×84/ 1/8 Печать офсетная.

НИОХ СО РАН, 2025 г.