



Всероссийская конференция

**ФАВОРСКИЙ
2023**

Санкт-Петербург, 3–6 июля



Санкт-Петербургский
государственный
университет

Всероссийская конференция
с международным участием
«Идеи и наследие А.Е. Фаворского
в органической химии»

СБОРНИК ТЕЗИСОВ



Сборник тезисов пленарных, ключевых, приглашенных, устных и стендовых докладов, представленных на Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии», Санкт-Петербург (3–6 июля 2023 г.). Тезисы докладов представлены в авторской редакции.

Основные даты жизни и работы А. Е. Фаворского

- 20 февраля (4 марта) 1860 г.** — дата рождения, село Павлово Нижегородской губернии;
- 1878–1882 гг.** — обучение в Санкт-Петербургском университете;
- 1882–1885 гг.** — работа в первом Петербургском реальном училище;
- 1885–1891 гг.** — лаборант кафедры технической и аналитической химии Петербургского университета;
- 1891 г.** — защита диссертации на степень магистра химии. Приват-доцент кафедры технической и аналитической химии;
- 1891–1894 гг.** — преподаватель органической химии Михайловского артиллерийского училища и Михайловской артиллерийской академии;
- 1895 г.** — защита диссертации на степень доктора химии. Профессор кафедры технической и аналитической химии;
- 1897–1909 гг.** — заведующий кафедрой органической химии Петербургского Технологического института;
- 1900–1919 гг.** — профессор органической химии Петербургских Высших женских курсов;
- 1900–1945 гг.** — редактор Журнала Русского физико-химического общества;
- 1902–1930 гг.** — заведующий кафедрой органической химии С.-Петербургского университета;
- 1919–1945 гг.** — работа в Государственном Институте прикладной химии;
- 1922 г.** — чл.-корр. Академии наук СССР;
- 1922–1930 гг.** — заведующий кафедрой органической химии Петроградского Технологического института;
- 1925 г.** — почетный член Французского химического общества;
- 1929 г.** — действительный член Академии наук СССР;
- 1930 г.** — работа над учебником «Курс органической химии»;
- 1931–1941 гг.** — работа в специальном отделении Лаборатории органической химии Ленинградского университета;
- 1931–1934 гг.** — работа в Лаборатории органической химии АН СССР;
- 1934–1937 гг.** — директор Института органической химии АН СССР (Москва);
- 1938–1941 гг.** — заведующий лабораторией высокомолекулярных соединений им. С. В. Лебедева в Ленинградском университете;
- 1940 г.** — награждение орденом Трудового Красного Знамени;
- 1941 г.** — государственная премия за разработку метода синтеза изопренового каучука;
- 1941–1944 гг.** — период эвакуации в Боровое Кокчетавской области;
- 1944 г.** — награждение орденом Ленина за работу в Русском физико-химическом обществе;
- 1944 г.** — награждение орденом Ленина за работу в Государственном Институте прикладной химии;
- 1945 г.** — награждение орденом Ленина за работы в области органической химии в связи с 85-летием;
- 1945 г.** — удостоен звания Героя социалистического труда;
- 8 августа 1945 г.** — дата смерти.

АКАДЕМИК ФАВОРСКИЙ

Творчество Алексея Евграфовича Фаворского – целая эпоха в развитии органической химии. Это давно признанный органик-классик, учёный энциклопедист, новатор в науке и её практических приложениях. Он является учителем нескольких поколений химиков-органиков и основателем крупнейшей научной школы органической химии в нашей стране.

Начало карьеры

Алексей Евграфович Фаворский родился 1860 года на реке Оке в селе Павлове Нижегородской губернии (ныне город Павлово-на-Оке в Нижегородской области), в семье местного священника Евграфа Андреевича Фаворского.

В православных книгах можно встретить слова: «свет Фаворский». Вот от него-то и ведёт происхождение фамилия великого русского химика. Его дед и прадед служили приходскими священниками и носили фамилию Епифановы. А вот отцу Алексея Евграфовича и его дяде – брату отца – при поступлении в духовное училище была дана фамилия «Фаворский», которая и перешла к их детям и внукам.

Раннее детство А. Е. Фаворский проводит в семье родителей. В семье Фаворских было десять детей. Старший брат Андрей появился на свет на семнадцать лет раньше предпоследнего — Алексея. Ближе всех Алеша сошелся с братом Сашей, который старше его на семь лет. Братья уже учились, и малыш Алеша с нетерпением ждал их приезда на каникулы. Однажды зимой, услышав скрип саней, на которых приехали братья, он так крепко прижался лбом к окну, стремясь скорее увидеть их, что раздавил стекло и глубоко поранил себе лоб над самым глазом. Чтобы остановить кровь, рану засыпали толченым углем, отчего у Фаворского навсегда остался синеватый рубец, пересекавший бровь.

Начальной грамоте – читать и считать – он учится у «черничек», так как школ в то время не было даже в таком большом селе, как Павлово, где имелось несколько церквей и собор. В девять лет Алексею приходится уехать из живописного Павлова в Нижний Новгород, где благодаря наследству, оставленному умершим бездетным дядей, Алеша и его

младшая сестра Лиза могли учиться в гимназии, куда Фаворский в 1869 году и поступает. В Нижнем Новгороде Алексей Евграфович проходит семь классов; восьмой класс А. Е. Фаворский заканчивает в Вологодской гимназии.

С детских лет Алексей Евграфович любит русскую природу – степи, леса и реки. Он один из первых русских лыжников; увлекается рыбной ловлей и охотой с ружьём. Охоту А. Е. Фаворский оставил лишь в 75-летнем возрасте. По воспоминаниям друзей А. Е. Фаворский был искусным птицеловом и охотником. В детстве Алексей всегда держал у себя дома разных птиц. Однажды он вспоминал, как у него зимовали скворцы: «Зимы были холодные, кур держали на кухне в запечье, и к ним же я пристроил скворца на зимовку. Обстановка для скворца оказалась подходящей, и он прожил всю зиму с толком – усвоил все манеры петуха и вообразил себя вожаком кур».

Любовь к природе не прошла в жизни А. Е. Фаворского как простой эпизод, а определила его увлечение естественными науками. В 1878 г., после окончания Вологодской гимназии, Алексей Евграфович Фаворский поступает на естественное отделение физико-математического факультета Петербургского университета, где в то время работают знаменитые русские учёные – Д. И. Менделеев, А. М. Бутлеров, Н. А. Меншуткин, В. В. Докучаев, И. М. Сеченов. Основы общей и органической химии А. Е. Фаворскому преподаются на лекциях и в лабораториях Д. И. Менделеева и А. М. Бутлерова. Именно под руководством А. М. Бутлерова и его ближайшего помощника М. Д. Львова Фаворский начинает исследовательскую работу еще будучи студентом.

В 1881 году он переходит на последний, четвертый курс. Студен-



А. Е. Фаворский в 1882 году

ту-выпускнику полагалось выбрать специальность и определиться в соответствующую лабораторию. Фаворский стремится попасть к Бутлерову. Ему это удастся не сразу. А. Е. Фаворский записывается к Бутлерову, но оказывается шестым, а в лаборатории Бутлерова было всего пять мест. Приходится стать «медиком поневоле» – анатомом. Студент получает задание: найти окончания лёгочных нервов у лягушек. Ножницами он отсекает головы бесчисленному числу лягушек... «Загубил я их тьму, – вспоминал впоследствии А. Е. Фаворский, – а нервных окончаний так и не нашёл». Внезапно у Бутлерова освобождается место, и Фаворский спешит его занять.

Каждому «своему» студенту Александр Михайлович в качестве испытания предлагает приготовить два препарата: один – по известной методике, другой – по описанию в специальной литературе. После этого даётся тема для экспериментальной работы. Алексею Евграфовичу была предложена следующая: взяв в качестве исходного материала ами-

лен, получить валерилен (пропилацетилен) и изучить его полимеризацию в более сложное вещество. Эта тема оказывается очень трудной и практически невыполнимой в лабораторных условиях тех лет и при тогдашнем оборудовании. Фаворский мучается три года, тратит массу труда и времени, но так и не добивается никаких результатов, в то время как все его товарищи уже доложились на заседаниях Русского химического общества о полученных ими интересных данных. Коллеги, как вспоминал известный химик В. Е. Тищенко, чувствовали ненормальность создавшегося положения, так как признавали первенство Фаворского как по способностям, так и по изысканности работы. Но Фаворский не изменил науке. Несмотря на все неудачи, он не теряет веры в свои силы, не впадает в отчаяние, а продолжает упорно трудиться.

Научные открытия

После окончания университета в 1882 г. Алексей Евграфович сохраняет с ним самую тесную связь. Наконец, его упорный труд увенчивается успехом. Он делает своё первое научное открытие – открытие изомерных превращений терминальных ацетиленовых углеводородов под влиянием спиртового раствора гидроксида калия и при нагревании. Таким образом, Алексей Евграфович впервые в истории органической химии устанавливает перемещение

У А. Е. Фаворского был великолепный голос – густой баритон, и абсолютный слух. Ученый часто посещал оперу, а в лаборатории, за работой, напевал свои любимые арии. Однажды какой-то слегка подвыпивший антрепренер опереточного театра, услышав пение Фаворского, настолько им пленился, что всерьез стал предлагать ученому вступить в труппу его театра, суля изрядный гонорар. «Да и чем же ты таким занимаешься?» – воскликнул он, когда Алексей Евграфович отклонил его предложение. – «Ацетиленовыми углеводородами», – ответил химик. – «Ну и дурак же ты, братец», – с огорчением воскликнул антрепренер и махнул рукой на молодого человека, отказавшегося от блистательного, по его мнению, будущего.



В специальной лаборатории органической химии в НИХИ ЛГУ (1929–1930 г.), в первом ряду слева: П. В. Ивицкий, К. Р. Мацулевич, А. Е. Фаворский, С. Н. Данилов, Н. Арнольд.

тройной связи – переход несимметричной молекулы с тройной связью в симметричную. Вместе с тем под действием металлического натрия дизамещенные ацетиленовые соединения превращаются в монозамещенные. При этом на промежуточной стадии процесса миграции тройной связи образуются алленовые соединения. Позднее этот процесс получает название «ацетиленалленовой перегруппировки», она же «ацетиленовая молния». Это открытие сразу же высоко оценивает А. М. Бутлеров.

Органическая химия до А. Е. Фаворского занималась синтезом новых веществ и установлением их строения. Поведение вещества и его устойчивость оставались совсем невыясненными. Алексей Евграфович продолжает исследования в области ацетиленовых и алленовых углеводородов. Он задается целью найти реакцию, характерную для двузамещенных ацетиленов, подобно тому, как для однозамещенных ацетиленов существует реакция образования ацетиленидов меди и серебра. В связи с этим он изучает взаимодействие двузамещенных ацетиленов с хлорноватистой кислотой, на основе которого показывает, что при обработке образующихся при этом альфа-дихлоркетонів водным раствором поташа, наряду с ожидаемыми diketонами образуются кислоты акрилового ряда в результате внут-

римолекулярной перегруппировки, сопровождающейся изменением углеродного скелета. В ряду циклических моно- и дихлоркетонів перегруппировка происходит с изменением размера цикла. Так, из кетона с шестью атомами углерода в кольце получается кислота с пятью атомами углерода в цикле, так же точно семичленный цикл превращается в шестичленный. Эти реакции явились одними из первых, показавших возможность превращения друг в друга циклических соединений с разным числом атомов углерода. Алексей Евграфович предлагает схему этой перегруппировки, получившей впоследствии название «перегруппировки Фаворского». Открытое им превращение альфа-дихлоркетонів ложится в основу его докторской диссертации. Ее защита состоялась в апреле 1895 года. Тридцати пяти лет от роду Фаворский получает степень доктора, а затем и звание профессора кафедры аналитической и технической химии.

А. Е. Фаворский использует эти превращения для дальнейшего усовершенствования структурного учения, творцом которого являлся его учитель А. М. Бутлеров. Фаворский изучает молекулу органического соединения в её «движении» и изменении. Важными для окончательного утверждения структурного учения органической химии явились работы А. Е. Фаворского по установле-

нию возможности существования замкнутых циклических соединений с тройной связью в цикле. Оказалось, что нельзя получить пяти-, шести- и семичленные циклические органические соединения с тройной связью в кольце, так как появление тройной связи в названных циклах делает молекулу неустойчивой и цикл стабилизируется благодаря переходу в изомерные и полимерные соединения, не содержащие тройной связи. Высшие же циклы, начиная с восьмичленного, уже могут содержать тройную связь в кольце.

Большие достижения получены А. Е. Фаворским в разработке методов синтеза ряда органических соединений, например, ацетиленовых спиртов взаимодействием кетонов с ацетиленовыми углеводородами в присутствии гидроксида калия. Впервые эта реакция осуществлена Фаворским и его учеником М. П. Скосаревским еще в 1900 году на примере взаимодействия фенилацетилена с ацетоном. В 30-е годы в качестве исходного был применен сам ацетилен, а оптимальные условия этого синтеза разработаны его учениками: Т. А. Фаворской (дочерью Алексея Евграфовича) и С. И. Колядиным. Так из ацетона и ацетилена в условиях реакции образуется диметилацетиленкарбинол (спирт Фаворского). Этот спирт используют в качестве исходного соединения для синтеза изопрена, при полимеризации кото-

рого получается изопреновый каучук, наиболее близкий к природному из всех видов синтетических каучуков. В 1941 г. за разработку метода синтеза изопренового каучука А. Е. Фаворскому была присуждена Государственная премия 1-ой степени.

Весьма существенным в развитии теории химических реакций явилось получение А. Е. Фаворским оксониевых соединений спиртов и гликолей с кислотами. Фаворский использует их образование для объяснения механизма протекания таких реакций, как дегидратация спиртов и гликолей. Он принимает, что оксониевые соединения кислородосодержащих соединений с минеральной кислотой являются первым этапом в процессах образования простых эфиров, альдегидов и кетонов из спиртов и гликолей. При изучении взаимодействия этиленгликоля с серной кислотой Алексей Евграфович открывает простой способ синтеза диэтиленового эфира – «диоксана». Он же впервые точно определяет его строение. Диоксан представляет собой ценный растворитель для органических веществ и широко применяется на практике. Вследствие высокой растворимости многих органических веществ диоксан называют «органической водой».

Фаворский – ученый и педагог

Основная деятельность А. Е. Фаворского в 1900-1918 гг. развивается главным образом в Петербургском

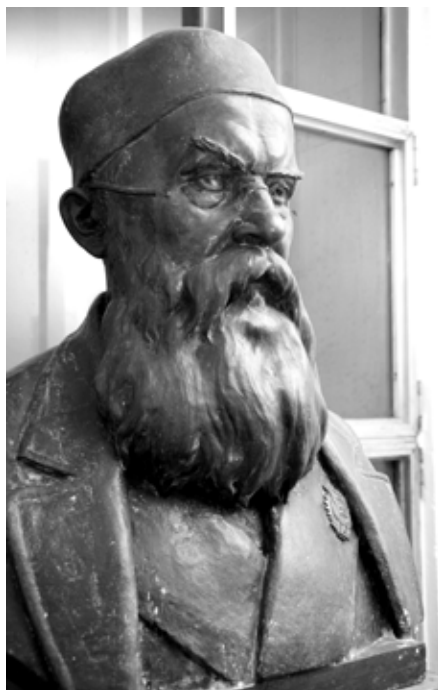
университете. В 1902 году, после перехода профессора Н. А. Меншуткина в новое учебное заведение – Политехнический институт – Фаворский получает в Петербургском университете кафедру органической химии. Ее большая лаборатория занимала почти весь третий этаж «Менделеевского центра». Для нее был отведен огромный двухсветный зал с двумя рядами металлических столбов, поддерживающих потолок, и довольно широким проходом между ними. С обеих сторон перпендикулярно к окнам стояли рабочие столы. В конце зала располагалась так называемая черная комната с мотором в вытяжном шкафу. В примыкающем к лаборатории большом широком коридоре находилось хранилище всевозможных химических реактивов. Производства реактивов в России тогда еще не было, все выписывалось из-за границы: органические реактивы из Германии от фирмы «Кальбаум», неорганические – от фирмы «Мерк». Часть шкафов была занята лабораторной посудой – стеклянной и фарфоровой.

Жил Алексей Евграфович там же, в Менделеевском центре. В 1894 году, когда было построено здание в университетском дворе рядом с Ботаническим садом молодой профессор получает там квартиру. «Всё было рядом. Дедушка спускался по лестнице, проходил вдоль здания и поднимался в свою лабораторию органической химии. На этом же этаже жил академик В. Е. Тищенко, секретарь Д. И. Менделеева, с двумя своими сыновьями» – рассказывает внук Алексея Евграфовича Иван Никитич Домнин. Больше ста лет здесь жили четыре поколения семьи Фаворских-Домниных.

Алексей Евграфович много внимания уделяет молодым и талантливым ученикам и своей энергией пробуждает интерес к науке и желание изучать органические соединения и их превращения. Как писал один из его сотрудников В. Г. Шапошников, «дух лаборатории Фаворского будил воспоминания о школах древних эллинских философов. Наука здесь была наивысшей субстанцией; работающие сливались в одну семью... Радостное и бодрое настроение, которое здесь господствовало, создавало особенно дружескую атмосферу».



Петроградский Технологический институт (1923 г.): в центре А. А. Яковкин (зав. кафедрой неорганической химии), слева от него А. Е. Фаворский (зав. кафедрой органической химии).



Бюст Алексея Евграфовича Фаворского, установленный на четвертом этаже Химического факультета СПбГУ. Отлит скульптором Михайловым в 1951 году в мастерских Академии художеств.

Академик Н. Я. Демьянов в сборнике избранных трудов Алексея Евграфовича, написал: «Если он так много сделал для развития науки, то, с другой стороны, он имеет громадные заслуги ... как учитель и создатель научной школы. Созданная им школа органиков очень велика по числу и высока по качеству, что доказывает его выдающийся педагогический талант...». Комиссия, выдвигавшая Алексея Евграфовича в действительные члены АН СССР, подчеркивала: «Он передал традиции А. М. Бутлерова нескольким поколениям русских химиков. Многие десятки его учеников оставили свой след в химической науке. Некоторые из его сотрудников тоже сами стали учителями...». Действительно, им была создана одна из крупнейших школ по органической химии первой половины 20-го столетия. Число его учеников, работавших с ним и продолживших его исследования, превышает две сотни. Достаточно сказать, что его учениками были созданы центры химической науки в разных городах (Петербурге, Москве, Иркутске, Алма-Ате, Баку, Душанбе).

Среди представителей ленинградской когорты его учеников можно назвать Ж. И. Иоцича, А. Е. Порай-Ко-

шица, С. В. Лебедева, Ю. С. Залькинда, С. Н. Данилова, И. А. Дьяконова, Я. И. Гинзбурга, Э. Д. Венус-Данилову, Т. А. и И. А. Фаворских, К. А. Оглобина, Т. И. Темникову. В Москве работали И. Н. Назаров и М. Ф. Шостаковский, основавший, в свою очередь, Институт Органической химии в Иркутске. Появились научно-исследовательские центры и в других городах страны: Алма-Ате (И. Н. Азербаяев), Баку (И. А. Шихиев), Душанбе (В. И. Никитин).

В январе 1929 г. А. Е. Фаворский единогласно выбирается действительным членом Академии наук СССР, а в 1934 г. с переводом Академии наук в Москву назначается первым директором Института органической химии АН СССР, где немедленно приступает к организации там лаборатории органического синтеза. В его лаборатории научными сотрудниками работают будущий академик И. Н. Назаров и будущий чл.-корр. М. Ф. Шостаковский. Алексей Евграфович создаёт новое ядро своих учеников, широко раскрывая двери лаборатории для молодёжи и привлекая её в аспирантуру.

Иван Николаевич Назаров по предложению Алексея Евграфовича разрабатывает метод получения дефицитной льняной олифы, осуществляя «реакцию Фаворского» между ацетоном и винилацетиленом. Полученный спирт оказался отличным пленкообразователем и стал использоваться в качестве клея при изготовлении оптических приборов (клей Назарова).

Ещё в 1888 г. А. Е. Фаворский осуществил синтез первого винилового

эфира присоединением этилового спирта к пропиону при катализе гидроксидом калия. Михаил Федорович Шостаковский проводит реакцию винилирования самого ацетилена и получает соответствующие виниловые эфиры с выходом до 90%. Винилбутиловый эфир стал производиться в промышленных масштабах. Полученный из него полимер «винилин» нашел применение в медицине и применялся в госпиталях для заживления ран во время Великой Отечественной войны (бальзам Фаворско-Шостаковского).

В 1891 году Алексей Евграфович начал преподавание органической химии в Михайловском артиллерийском училище и Михайловской артиллерийской академии. На экзаменах юнкера показали столь скудные знания, что Фаворский почти всему курсу поставил двойки. Юнкера отважились и пожаловались начальнику училища. К чести последнего, он приказал им в кратчайший рок ликвидировать двойки. В Артиллерийской академии А. Е. Фаворский также приобрёл учеников: будущих профессоров А. В. Сапожникова, Н. М. Витторфа и академика В. Н. Ипатьева.

С 1897 по 1909 и с 1923 по 1924 года Фаворский занимает должность заведующего кафедрой органической химии Петербургского Технологического института. До Алексея Евграфовича курс органической химии там читал Ф. Ф. Бельштейн. Он считал, что задачей Технологического Института является подготовка старших мастеров или техников и не привлекал студентов к научной работе. С приходом на кафедру Фаворского



Академик А. Е. Фаворский и академик А. Е. Арбузов на заседании в 1928 г.

студентов начинают привлекать к научной работе. Появляются и здесь ученики у Фаворского: В. Г. Шапошников и А. Е. Порай-Кошиц. Помощником Алексей Евграфович становится Ю. С. Залькинд, впоследствии профессор Технологического Института.

Огромное значение для развития женского высшего образования в России имели Высшие женские (Бестужевские) курсы. С 1900 года на них преподаёт Фаворский, он стал читать курс вместо Г. Г. Густавсона. Лекции Фаворский читал по университетской программе (в университеты, как известно, женщинам доступ был закрыт). При этом Алексей Евграфович ставит ряд условий: создать лабораторию для практических занятий и отпустить средства на научно-исследовательскую работу. Через год лаборатория оборудована, в ней проводятся занятия по органическому синтезу. Практикум пользуется большим успехом, и вскоре в дополнение к практикуму организована лаборатория для научной работы. Уровень подготовки выпускниц курсов столь высок, что на их трудоустройство стали поступать многочисленные заявки со всего Петербурга.

Ученый на все времена

В довоенные годы понятие «советская органическая химия» ассоциируется прежде всего с именем Фаворского. В 1930 году Алексей Евграфович составляет учебник «Курс органической химии», по которому учится не одно поколение студентов. При этом он проводит огромную организаторскую работу. Алексей Евграфович считал, что научный работник должен одну половину рабочего времени проводить за рабочим местом, а вторую – в библиотеке. В университетскую библиотеку поступали немецкие, английские, французские химические журналы и конечно же «Журнал Русского химического общества», чьим редактором с начала века и до последних дней своей жизни был Алексей Евграфович, а также новые справочники, учебники и монографии.

Начав свою научную деятельность с изучения ацетиленовых углеводородов, А. Е. Фаворский всё время возвращался к ацетилену. Алексей Евграфович пропагандировал его повсюду в лабораториях, в университете, на Высших женских

курсах. Всё множество соединений, происходящих из ацетилена, представляется, как могучее «ацетиленовое дерево», о котором образно любил говорить А. Е. Фаворский: из одного ствола – ацетилена – исходит множество ветвей, увенчанных плодами. Ветви этого «дерева ацетилена» сгибаются под тяжестью огромного урожая плодов - различных органических соединений, уже применяющихся на практике: каучуки, пластмассы, органическое стекло, растворители для лаков, душистые вещества и др. и ещё большего количества веществ, найти применение которым должно самое недалёкое будущее.

Подводя итоги своим работам в этой области, А. Е. Фаворский в докладе Академии наук СССР отмечает: «Нет сомнения, что дальнейшее углублённое исследование свойств и превращений высоконепредельных углеводородов и их производных даст не только результаты исключительно теоретического значения, но и практические результаты, значение которых нельзя ни предвидеть, ни ограничивать. Вообще нужно признать раз навсегда, что не существует «науки для науки», как ещё иногда называют у нас теоретическую науку, и что только на основе её развития возможен быстрый промышленный прогресс». Научная деятельность академика Фаворского является лучшим подтверждением справедливости его слов.

В годы Великой Отечественной войны А. Е. Фаворский эвакуирован в г. Боровое в Казахстане. В октябре 1943 г. он участвует в сессии АН СССР в Москве. По его рекомендации членами-корреспондентами АН СССР избраны С. Н. Данилов и С. И. Вольфович. В августе 1944 г. А. Е. Фаворский с семьёй возвращается в Ленинград и возглавляет работу по восстановлению деятельности университета и научных институтов города. В этом же году он был награжден двумя орденами Ленина: по случаю 75-летнего юбилея Русского Химического общества (как член Совета общества и бессменный редактор журнала РХО с 1900 г.), другим – по случаю 25-летней годовщины со дня основания Государственного института прикладной химии (как один из создателей и руководителей ин-



Алексей Евграфович с женой Марией Маркелловной на даче в г. Луга (1936 г.).

В год Победы престарелый академик в связи с его 85-летием был удостоен звания Героя Социалистического Труда. 8 августа того же года великого химика не стало. Его похоронили на Волковом кладбище в Ленинграде.

Фаворский пользуется широкой известностью и авторитетом среди химиков всего мира. Французское химическое общество в 1925 г. избрало его своим почётным членом; он был членом американского химического общества. Отмечая его выдающиеся заслуги, Русское физико-химическое общество в 1929 г. присудило ему премию имени А. М. Бутлерова.

Имя академика Фаворского присвоено Иркутскому институту химии Сибирского отделения Российской академии наук. В родном городе Фаворского Павлово ему установлен памятник и его именем названа улица. В Санкт-Петербурге установлены две мемориальные доски в память об Алексее Евграфовиче Фаворском – на стене Менделеевского центра (при входе) и на здании Технологического института. Имя ученого носят улицы в Иркутске и Санкт-Петербурге (Бывшая Политехническая до 28 мая 1979 г. приобрела имя академика Фаворского. Она расположена между Политехнической улицей и улицей Бутлерова).





ОРГАНИЗАТОРЫ



Санкт-Петербургский
государственный
университет



СПОНСОРЫ И ПАРТНЕРЫ КОНФЕРЕНЦИИ



Лабконцепт

ООО "Лабконцепт"



ООО «Миллаб»



ООО «БиоЛайн»



АКСЕЛЬФАРМ

ООО «АксельФарм»



ООО «Современные Лаборатории»



АО «Биокад»



АО «Активный компонент»



Полисан

ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»

АНО «ОМЕГАФОНД «ХИМФАКА»



ПРОГРАММНЫЙ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Балова И. А., д.х.н., директор Института химии СПбГУ – *председатель*;
Синяшин О. Г., академик РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, Казань – *сопредседатель*;
Ростовский Н. В., д.х.н., доцент СПбГУ – *ученый секретарь*;
Ефремова М. М., к.х.н., доцент СПбГУ – *секретарь*;
Алабугин И. В., профессор Университета Флориды, США;
Реснати Д., профессор Миланского технического университета, Италия;
Анаников В. П., академик РАН, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва;
Бачурин С. О., академик РАН, Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка;
Белецкая И. П., академик РАН, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва;
Трофимов Б. А., академик РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск;
Салахутдинов Н. Ф., член-корр. РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск;
Ненайденко В. Г., д.х.н., Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва;
Трусова М. Е., д.х.н., Томский политехнический университет, Томск;
Трушков И. В., д.х.н., Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва;
Иванов А. В., д.х.н., Иркутский институт химии СО РАН, Иркутск;
Шмидт Е. Ю., д.х.н., Иркутский институт химии СО РАН, Иркутск;
Яровая О. И., д.х.н., Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск;
Васильев А. В., д.х.н., профессор СПбГУ;
Хлебников А. Ф., д.х.н., профессор СПбГУ;
Новиков М. С., д.х.н., профессор СПбГУ;
Бокач Н. А., д.х.н., профессор РАН, профессор СПбГУ;
Кинжалов М. А., д.х.н., доцент СПбГУ;
Бакулина О. Ю., к.х.н., доцент СПбГУ;
Говди А. И., к.х.н., доцент СПбГУ;
Данилкина Н. А., к.х.н., доцент СПбГУ;
Филиппов И. П., аспирант СПбГУ;
Занахов Т. О., аспирант СПбГУ;
Кашина М. В., аспирант СПбГУ;
Хмелевская Е. А., аспирант СПбГУ;
Видякина А. А., аспирант СПбГУ.



ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ



HARNESSING ENERGY OF CHEMICAL BONDS: FROM STEREOELECTRONIC FRUSTRATION TO ELECTRON UPCONVERSION

Alabugin I. V.^{1,2}

¹ Department of Chemistry and Biochemistry, Florida State University, Tallahassee, USA

² Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia

Professor

ialabugin@fsu.edu

Molecules store energy and, as bonds are formed and broken, every chemical process can either store or release energy. This talk will discuss practical ways for incorporating this common knowledge into reaction design and in searching for new physical phenomena.

After outlining the interplay of kinetics with thermodynamics and the special role of weak bonds in catalysis, I will discuss how much energy can one store in common functional groups, introduce the familiar textbook functionalities that accumulate more energy than an excited state, and show how O-O bonds can rival C-C bonds as building block for creating complex polycyclic organic molecules.

I will show that the key to in controlling the flow of energy in chemical reactions is in using unique stereoelectronic features of each functionality and in coupling unfavorable and favorable elementary steps in a chain of chemical transformations.

In the final part, I will introduce the phenomenon of electron upconversion, a counterintuitive way to transform weak reductants into strong reductants in a thermodynamically favorable fashion. Such processes enable electrocatalytic transformations where a single electron can drive multiple catalytic cycles..

References

Alkyne Origami: Folding Oligoalkynes into Polyaromatics. I. V. Alabugin, E. Gonzalez-Rodriguez. *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, 1206.

Stereoelectronic Power of Oxygen in Control of Chemical Reactivity: the Anomeric Effect is not Alone. I. V. Alabugin, L. Kuhn, M. G. Medvedev, N. V. Krivoshchapov, V. A. Vil', I. A. Yaremenko, P. Mehaffy, M. Yarie, A. O. Terent'ev, M.A. Zolfigol. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 1025.

Marriage of Peroxides and Nitrogen Heterocycles: Selective Three-Component Assembly, Peroxide-Preserving Rearrangement, and Stereoelectronic Source of Unusual Stability of Bridged Azaazonides. I. A. Yaremenko, Y. Y. Belyakova, P. S. Radulov, R. A. Novikov, M. G. Medvedev, N. V. Krivoshchapov, A. A. Korlyukov, I. V. Alabugin, A. O. Terent'ev. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6634-6648.

Testing the Limits of Radical-Anionic CH-Amination: a 10-Million-Fold Decrease in Basicity Opens a New Path to Hydroxyisoindolines via a Mixed C-N/C-O-Forming Cascade. Q. Elliott, G. Gomes, C. J. Evoniuk, I. V. Alabugin, *Chem. Science*, **2020**, *11*, 6539.

Upconversion of Reductants. M. A. Syroeshkin, F. Kuriakose, E. A. Saverina, V. A. Timofeeva, M. P. Egorov, I. V. Alabugin. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 5532.

This work is sponsored by the National Science Foundation (CHE-2102579) and by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation at FRC Kazan Scientific Center (grant No. 075-15-2022-1128).



ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ИССЛЕДОВАНИИ ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Анаников В.П.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия
Профессор, д.х.н., академик РАН
val@ioc.ac.ru

Стремительный рост объёма накапливаемых экспериментальных данных, сложность соотнесения явлений на молекулярном и наноразмерном уровнях и необходимость качественного скачка в разработке новых химических технологий обуславливают активное внедрение алгоритмов искусственного интеллекта в химические исследования. На примере конкретных химических задач, в настоящем докладе рассматриваются актуальные тенденции в развитии практических приложений алгоритмов искусственного интеллекта для создания высокоактивных катализаторов [1,2], анализа спектральных данных [3] и понимания механизмов формирования и функционирования микро- и нано-размерных систем [4,5].

Литература

- [1] Galushko A.S., Boiko D.A., Pentsak E.O., Eremin D.B., Ananikov V. P. "Time-Resolved Formation and Operation Maps of Pd Catalysts Suggest a Key Role of Single Atom Centers in Cross-Coupling", *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, asap. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c00645>
- [2] Eremin D.B., Galushko A.S., Boiko D.A., Pentsak E.O., Chistyakov I.V., Ananikov V. P., "Toward Totally Defined Nanocatalysis: Deep Learning Reveals the Extraordinary Activity of Single Pd/C Particles", *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144, 13, 6071–6079. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c01283>
- [3] Boiko D.A., Kozlov K.S., Burykina Yu.V., Ilyushenkova V.V., Ananikov V.P. "Fully Automated Unconstrained Analysis of High-Resolution Mass Spectrometry Data with Machine Learning", *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144, 32, 14590-14606. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c03631>
- [4] Boiko D.A., Pentsak E.O., Cherepanova V.A., Gordeev E. G., Ananikov V.P. "Deep neural network analysis of nanoparticle ordering to identify defects in layered carbon materials", *Chem. Sci.*, **2021**, 12, 7428-7441. <https://doi.org/10.1039/D0SC05696K>
- [5] Kashin A.S., Boiko D.A., Ananikov V. P. "Neural Network Analysis of Electron Microscopy Video Data Reveals the Temperature-Driven Microphase Dynamics in the Ions/Water System", *Small*, **2021**, 2007726. <https://doi.org/10.1002/smll.202007726>

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 22-13-00247).



КАТАЛИЗ В СИНТЕТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Белецкая И.П.

Московский государственный университет, Москва, Россия

Профессор, д.х.н., академик РАН

beletska@org.chem.msu.ru

Будут рассмотрены различные виды катализа, основанные на использовании комплексов металлов (палладиевый и медный катализ, нанокатализ, асимметрический катализ, катализ хиральными кислотами Льюиса) в реакциях замещения и присоединения, а также примеры использования такого катализа в синтезе лекарств.

Выражается благодарность РФФИ (грант №19-13-00223П) за финансовую поддержку.



КАК МЫ МОЖЕМ ОТВЕТИТЬ НА СОВРЕМЕННЫЕ ВЫЗОВЫ В МЕДИЦИНЕ?

Салахутдинов Н.Ф.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН,
Новосибирск, Россия
Профессор, д.х.н., чл.-корр. РАН
anvar@nioch.nsc.ru

Важнейшим направлением медицинской химии, позволяющим получать новые, эффективные препараты, является использование синтетических трансформаций природных соединений. Наиболее эффективным является вовлечение в синтез соединений, обладающих нативной биологической активностью и имеющих доступную сырьевую базу.

Основные усилия нашей команды сосредоточены на создании агентов в наиболее востребованных терапевтических классах – онкологии, разнообразных вирусных инфекциях, нейродегенеративных заболеваниях, кардиологии.

Во всех перечисленных областях найдены соединения-лидеры, большинство которых прошли цикл доклинических испытаний.

Так обнаружен противовирусный агент Камфецин – производное природной (+)-камфоры, который обладает не только выдающейся активностью к штамму H1N1 вируса гриппа, но и способен активно ингибировать широкий спектр других штаммов вируса гриппа.

Производное природной усниновой кислоты является эффективным ингибитором Тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1), являющимся важным ферментом системы репарации ДНК, ответственным за лекарственную устойчивость многих злокачественных заболеваний. Совместное использование этого агента и цитостатика кампотецина позволяет надеяться на успех в лечении такого непростого онкозаболевания как рак легкого.

Серьезные успехи были достигнуты в создании препаратов, купирующих жизнеугрожающую аритмию. Один препарат на основе природного токсина – ботулотоксина препятствует передаче нервных сигналов, возбуждающих аритмию. Другой - направлен на достижение эффекта абляции сердечной мышцы с помощью химических веществ, что значительно эффективнее по сравнению с применяющейся в настоящее время радиочастотной абляцией.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 21-13-00026.



ХИМИЯ ЭЛЕМЕНТНОГО ФОСФОРА – ОТ БЕЛОГО К ЧЕРНОМУ

Яхваров Д.Г.^{1,2}, Синяшин О.Г.¹

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

²Казанский федеральный университет, Казань, Россия
Профессор РАН, д.х.н.

yakhvar@iopc.ru

Исследования, направленные на разработку экологически безопасных процессов получения новых фосфорорганических соединений (ФОС) и фосфорсодержащих материалов (ФМ), обладающих практически полезными свойствами, представляют собой одно из приоритетных направлений развития современной химии [1]. Белый фосфор (P₄) представляет собой один из основных исходных реагентов для синтеза ФОС. В то же время, в последние десятилетия большой интерес приобретают разработки, связанные с использованием черного фосфора в качестве материала, обладающего интересными каталитическими и электронными свойствами [2].

К известным методам синтеза ФОС из P₄ относятся процессы превращения элементного (белого) фосфора в P-Cl или P-N производные и их последующее взаимодействие с органическими субстратами. Однако существующие процессы обладают рядом недостатков, так как реакционная способность образующихся интермедиатов по отношению к органическим субстратам ограничена, а их токсичность требует использования достаточно жестких условий и соблюдения специальных мер предосторожности. В этом контексте, использование комплексов металлов для активации и последующей трансформации и функционализации молекулы P₄ представляет значительный интерес. Более того, применение электрохимических методов и электрона в качестве «универсального» и «неисчерпаемого» реагента, а также высокорекреационноспособных органических и неорганических интермедиатов, позволяет разрабатывать новые высокоэффективные и экологически безопасные методы и подходы селективного введения элементного фосфора в процессы получения новых функциональных материалов, обладающих практически полезными свойствами.

В настоящей лекции будут рассмотрены разработанные процессы металлокомплексной активации и трансформации молекулы белого фосфора в координационной сфере комплексов переходных металлов [3,4], представлены примеры функционализации образующихся полифосфорных производных органическими и неорганическими субстратами, обсуждены возможности электрохимических методов для генерирования высокорекреационноспособных фосфорсодержащих интермедиатов, представляющих собой высокоэффективную альтернативу классическим реагентам в элементорганическом синтезе [5], а также продемонстрированы недавние подходы к получению новых каталитических систем на основе малослойного черного фосфора (фосфорена), функционализированного органическими радикалами и карбеновыми интермедиатами [6,7].

Литература

- [1] Gafurov Z.N., Kagilev A.A., Kantyukov A.O., Sinyashin O.G., Yakhvarov D.G. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, 438, 213889
- [2] Kuchkaev A.M., Lavate S., Kuchkaev A.M., Sukhov A.V., Srivastava R., Yakhvarov D.G. *Energy Technology* **2021**, 2100581
- [3] Yakhvarov D.G., Barbaro P., Gonsalvi L., Carpio S.M., Midollini S., Orlandini A., Peruzzini M., Sinyashin O., Zanobini F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4182-4185
- [4] Kuchkaev A.M., Kuchkaev A.M., Khayarov Kh.R., Zueva E.M., Dobrynin A.B., Islamov D.R., Yakhvarov D.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, e202210973
- [5] Gorbachuk E., Badeeva E., Gubaidullin A., Samigullina A., Voloshina A., Sapunova A., Hey-Hawkins E., Sinyashin O., Yakhvarov D. *ChemPlusChem* **2020**, 85, 958-962
- [6] Kuchkaev A.M., Kuchkaev A.M., Sukhov A.V., Sapparina S.V., Gnezdilov O.I., Klimovitskii A.E., Ziganshina S.A., Nizameev I.R., Asanov I.P., Brylev K.A., Sinyashin O.G., Yakhvarov D.G. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 3095
- [7] Kuchkaev A.M., Kuchkaev A.M., Sukhov A.V., Sapparina S.V., Gnezdilov O.I., Klimovitskii A.E., Ziganshina S.A., Nizameev I.R., Vakhitov I.R., Dobrynin A.B., Stoikov D.I., Evtugyn G.A., Sinyashin O.G., Kang X., Yakhvarov D.G. *Nanomaterials* **2023**, 13, 826

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 23-13-00427).



АЗА-РЕАКЦИЯ ФАВОРСКОГО: ОСОБЕННОСТИ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ СЛЕДСТВИЯ

Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия

Главный научный сотрудник, д.х.н.

elenayuschmidt@mail.ru

Недавно открытое нуклеофильное присоединение терминальных ацетиленов к связи C=N, протекающее в суперосновных средах (KOH/DMSO, K(Na)OBU^t/DMSO) и приводящее к пропаргиламинам [1], напоминает синтез ацетиленовых спиртов из карбонильных соединений и ацетиленов по одной из классических реакций Фаворского и формально может рассматриваться как ее аза-аналог. Эта реакция открывает новые возможности для органического синтеза и сейчас активно развивается. Фундаментальной особенностью реакции является ее субстратууправляемая многоликость (дивергентность): при переходе от одного класса соединений со связью C=N к другому, получаются разные продукты (отличные от пропаргиламинов), т.е., реализуется совокупность новых (дочерних) реакций, радиально расходящихся от одного материнского центра. К настоящему времени осуществлен целый ряд таких реакций, открывших простые одностадийные пути к синтетически и практически перспективным соединениям: 1-азадиенам [2], 2-азадиенам [3], 1-пирролинам [4], 2*H*-пирролам [4], имидазо[1,2-*a*]пиридинам [5], имидазолилстильбенам [5], этинилдигидроиндолам [1].

Аза-реакция Фаворского является ключевой стадией катализируемой супероснованиями самоорганизации сложных азотсодержащих молекул из аминов и нескольких молекул ацетилена: 1-арил-2,5-диметилпирролов [6], имидазо[1,2-*a*]пиридинов [7], 1-ацетил-1,3-бис(ариламинов) [8]. Квантово-химический анализ показывает [9], что эти процессы самоорганизации протекают в гексакоординированном комплексе катиона калия с пятью молекулами DMSO и гидроксид-ионом. В таком комплексе связь K—OH удлинена на ~0.5 Å, вследствие чего гидроксид-ион приобретает свойство супероснования и становится центром ("хабом") челночного переноса протона между азот-центрированными анионами и ацетиленовыми карбанионами, попеременно превращаясь в молекулу воды (при депротонировании субстратов) и снова в гидроксид-ион (при протонировании анионных интермедиатов), при этом даже нейтральные интермедиаты не выходят в раствор, по-видимому, удерживаясь в комплексе за счет лигандного обмена с молекулами DMSO.

Синтетический потенциал аза-реакции Фаворского только начинает раскрываться [10], ее новые версии (дочерние реакции) еще ждут своего открытия.

Литература

- [1] (a) Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4845. (b) Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Protsuk N.I., Demyanov Y.V., Ushakov I.A., Trofimov, B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5875.
- [2] Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Protsuk N.I., Demyanov Y.V., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3417.
- [3] Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Protsuk N.I., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Afonin A.V., Trofimov B.A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2611.
- [4] Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4121.
- [5] Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Protsuk N.I., Orel V.B., Vitkovskaya N.M., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 12225.
- [6] Schmidt E.Yu., Semenova N.V., Ivanova E.V., Bidusenko I.A., Trofimov B.A. *Mendeleev. Commun.* **2020**, *30*, 109.
- [7] Semenova N.V., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2023**, *33*, 164.
- [8] Schmidt E.Yu., Semenova N.V., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4743.
- [9] (a) Vitkovskaya N.M., Orel V.B., Absalyamov D.Z., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10617. (b) Absalyamov D.Z., Vitkovskaya N.M., Orel V.B., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, e202300042.
- [10] (a) Ustyuzhanin A.O., Bidusenko I.A., Kouame E.K., Ushakov I.A., Gudovanny A.O., Lyssenko K.A., Schmidt E.Yu., Lvov A.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200921. (b) Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 53.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№19-13-00052).



СИМПОЗИУМ ПО ХИМИИ АЛКИНОВ, АЛЛЕНОВ И МАЛЫХ ЦИКЛОВ

КЛЮЧЕВЫЕ ДОКЛАДЫ



ГЕНЕРИРОВАНИЕ И РЕАКЦИИ РЕЗОНАНСНЫХ ПРОПАРГИЛ-АЛЛЕНИЛЬНЫХ КАТИОНОВ

Васильев А.В.^{1,2}

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет, Санкт-Петербург, Россия

Профессор, д.х.н.

aleksvasil@mail.ru

В условиях суперэлектрофильной активации под действием суперкислот Бренстеда ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, FSO_3H , HF) или сильных кислот Льюиса (AlCl_3 , AlBr_3 , SbF_5) из пропаргильных спиртов и сопряженных ацетиленовых кетонов можно генерировать высоко реакционноспособные резонансные пропаргил-алленильные катионы. Такие частицы реагируют с ароматическими нуклеофилами по атомам углерода С1 (пропаргильный катион) или С3 (алленильный катион) (схема 1). Это зависит от нуклеофильности арена и электронных донорно-акцепторных свойств заместителей в таких резонансных катионах. Превращения этих частиц заканчиваются получением разнообразных инденовых и др. карбоциклических структур [1-5].

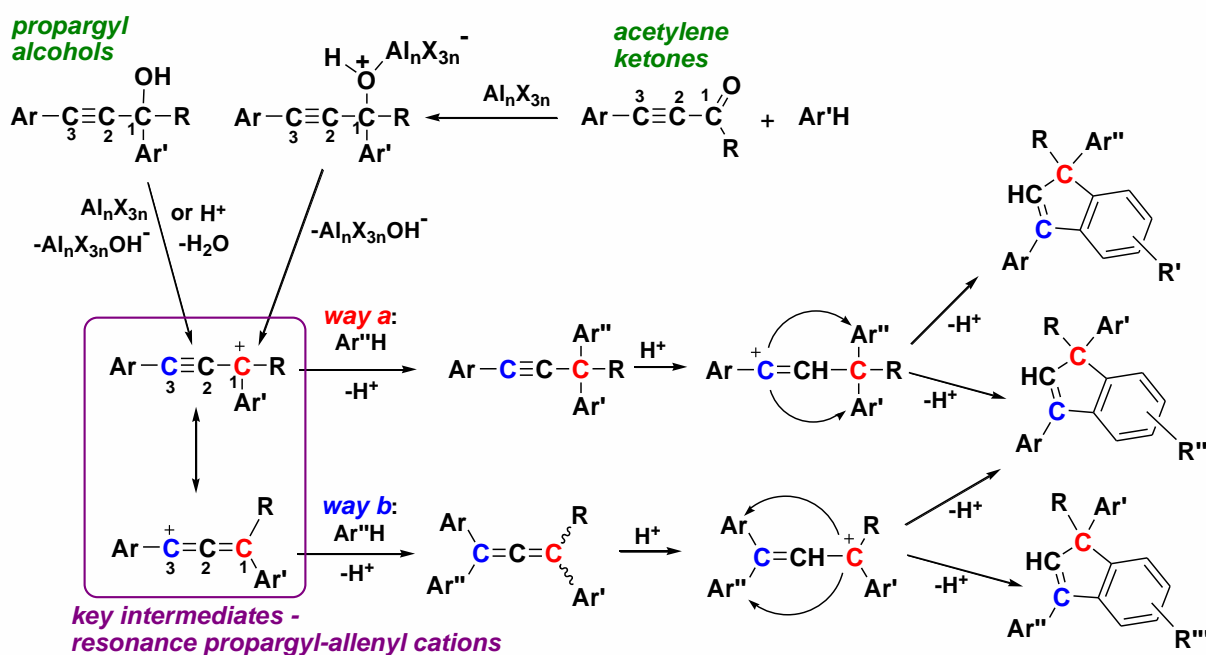


Схема 1. Генерирование и реакции пропаргил-алленильных катионов.

Литература

- [1] Zerov A.V., Boyarskaya I.A., Khoroshilova O.V., Lavrentieva I.N., Slita A.V., Sinigubova E.O., Zarubaev V.V., Vasilyev A.V. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 1489-1504.
- [2] Devleshova N.A., Lozovskiy S.V., Vasilyev A.V. *Tetrahedron* **2019**, 75, 130517-130529.
- [3] Nursahedova S.K., Ryabukhin D.S., Muzalevskiy V.M., Iakovenko R.O., Boyarskaya I.A., Starova G.L., Nenajdenko V.G., Vasilyev A.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1293-1300.
- [4] Nursahedova S.K., Zerov A.V., Boyarskaya I.A., Grinenko E.V., Nenajdenko V.G., Vasilyev A.V. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 1215-1224.
- [5] Zerov A. V., Kazakova A.N., Boyarskaya I.A., Panikorovskii T.L., Suslonov V.V., Khoroshilova O.V., Vasilyev A.V. *Molecules* **2018**, 3079.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 21-13-00006).



НАПРЯЖЕННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ АЛКИНЫ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Данилкина Н.А., Балова И.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Доцент, к.х.н.

n.danilkina@spbu.ru

Напряженные циклы малого и среднего размера с давних времен привлекали внимание химиков с точки зрения взаимосвязи между структурными параметрами и реакционной способностью. Циклические ацетиленовые соединения являются одним из ярких примеров напряженных циклов. Первоначально разработка методов синтеза циклических алкинов и изучение их свойств преследовали исключительно теоретический интерес [1].

Ситуация изменилась кардинальным образом, когда в 80-х годах прошлого века был обнаружен новый тип высокоактивных противоопухолевых антибиотиков, относящихся к классу циклических эндиновых систем [2]. Второй виток возросшего интереса к циклическим алкинам в начале XXI века связан с развитием концепции биоортогональной химии и использованием циклооктинов в качестве уникальных биоортогональных реагентов для химической модификации живых систем [3].

Цель наших исследований заключается в синтезе напряженных циклических алкинов обоих классов с оптимальным балансом между стабильностью и свойствами, обусловленными напряжением, и определяющими области применения циклоалкиновых молекул. Для настройки баланса стабильность-активность используются подходы, основанные на аннелировании циклоалкина с различными гетероциклами, а также на введении гетероатома в циклоалкиновое кольцо.

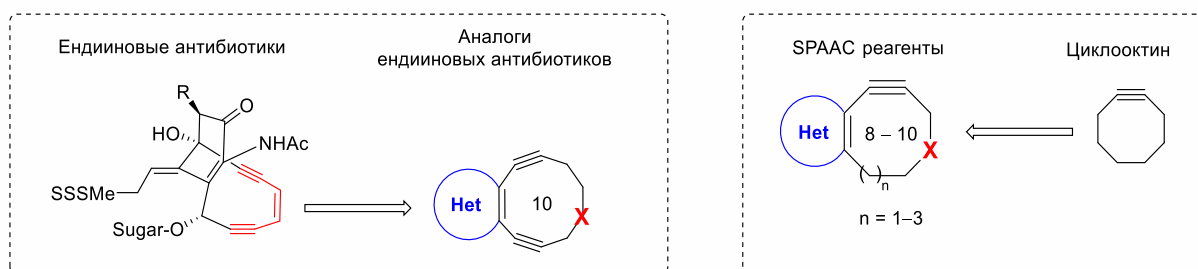


Рисунок 1. Напряженные циклические алкины из группы аналогов эндиновых антибиотиков и циклоалкиновые биоортогональные реагенты.

В докладе будут рассмотрены основные подходы к синтезу аналогов эндиновых антибиотиков и циклоалкиновых реагентов для биоортогональной химии, методы предсказания и оценки их стабильности и реакционной способности, а также основные направления применения обоих классов соединений [4–6].

Литература

- [1] Krebs A., Wilke J. *Angle Strained Cycloalkynes*. In *Wittig Chemistry. Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, **1983**, Vol. 109, pp 189–233.
- [2] Nicolaou K.C., Dai W.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1387.
- [3] Agard N. J., Baskin J. M., Prescher J. A., Lo A., Bertozzi C. R. *ACS Chem. Biol.* **2006**, 1, 644.
- [4] Lyapunova A.G., Danilina N.A., Romyantsev A.M., Khlebnikov A.F., Chislov M.V., Starova G.L., Sambuk E.V., Govdi A.I., Bräse S., Balova I.A. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 2788
- [5] Danilina N.A., D'yachenko A.S., Govdi A.I., Khlebnikov A.F., Korniyakov I.V., Bräse S., Balova I.A. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 9001
- [6] Danilina N.A., Govdi A.I., Khlebnikov A.F., Tikhomirov A.O., Sharoyko V.V., Shtyrov A.A., Ryazantsev M.N., Bräse S., Balova I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 16519.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №21-13-00218.



ФТОРИРОВАННЫЕ НИТРОСТИРОЛЫ – СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ФТОРАЦЕТИЛЕНОВ

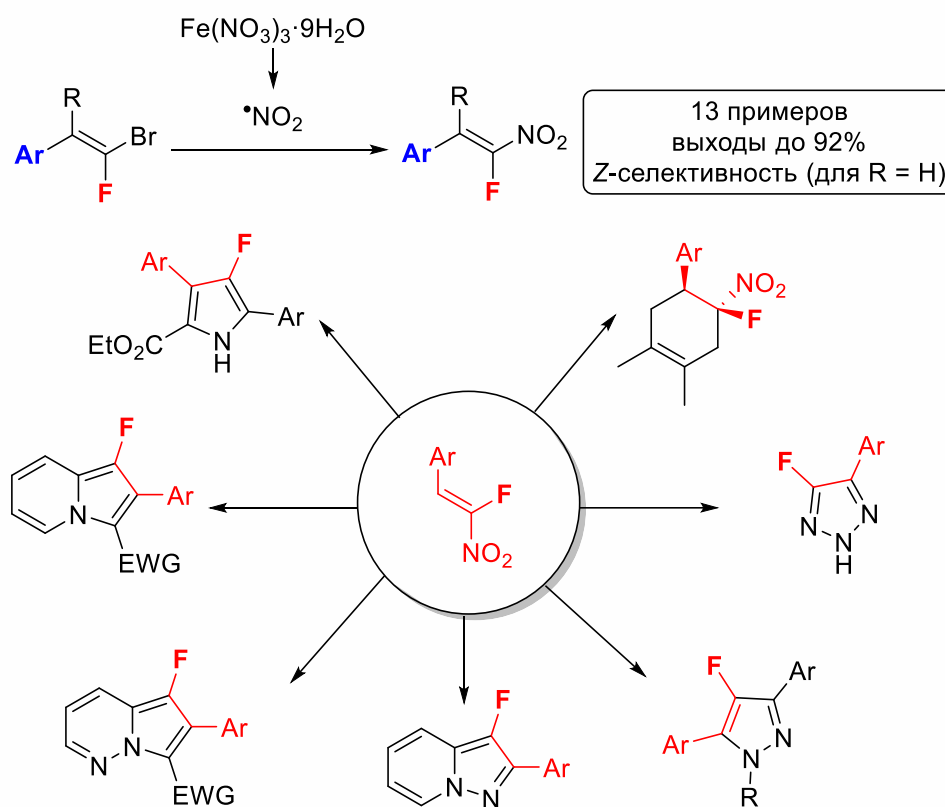
Ненайденко В.Г.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Профессор, д.х.н.

nenajdenko@gmail.com

Использование фторсодержащих строительных блоков для конструирования фторсодержащих гетеро- и карбоциклических систем является очень привлекательным подходом, поскольку введение фтора на поздней стадии часто сопровождается необходимостью использования дорогих фторирующих реагентов и низкими выходами. В настоящем докладе раскрывается синтетический потенциал фторированных нитроолефинов – аналогов нестабильных и взрывоопасных фторацетиленов. Эти соединения были получены радикальным нитрованием 1-бром-1-фторолефинов [1] и были успешно применены в синтезе целого ряда новых фторсодержащих гетеро- и карбоциклических соединений (Схема 1). Отдельное внимание в работе уделяется новым возможностям для эффективного синтеза ранее неизвестных фторированных в остове BODIPY.



Литература

[1] V. A. Motornov, V. M. Muzalevskiy, A. A. Tabolin, R. A. Novikov, Y. V. Nelyubina, V. G. Nenajdenko, S. L. Ioffe, *J. Org. Chem.* 2017, 82, 5274-5284.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 23-73-00014).



НОВЫЕ ИЗОКСАЗОЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛОВ

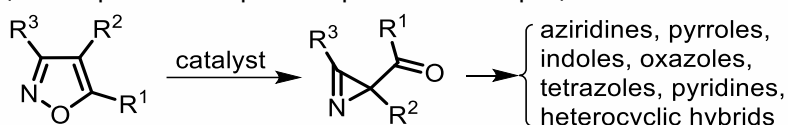
Хлебников А.Ф.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

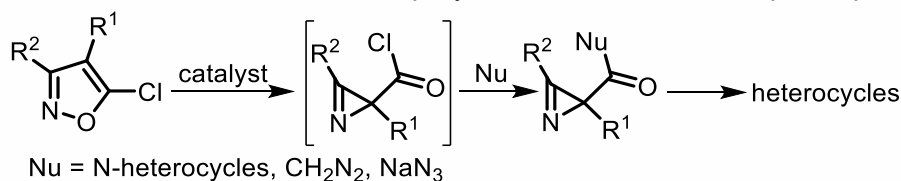
Профессор, д.х.н.

a.khlebnikov@spbu.ru

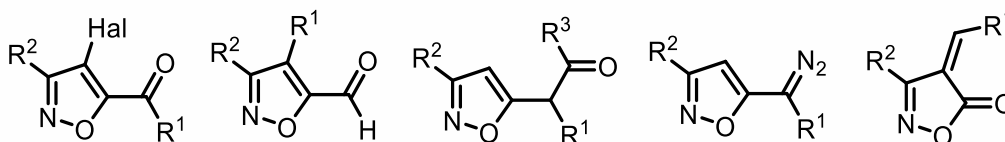
Производные изоксазола являются важными классами гетероциклических соединений с широким спектром биологической активности. Структурными особенностями изоксазола являются, с одной стороны, ароматичность, позволяющая легко модифицировать заместители в кольце, а с другой - наличие слабой связи азот-кислород, как потенциального места для разрыва кольца, что в значительной степени определяет полезность изоксазолов, как синтетических блоков. Легкий разрыв связи азот-кислород изоксазола, в частности, в результате изоксазол-азириновой изомеризации открывает путь к высоко реакционноспособным азиринам, которые претерпевают расширение кольца при действии электрофильных, нуклеофильных и других реагентов, ведущее к образованию разнообразных N-гетероциклов.



Изомеризация 5-хлоризоксазолов позволяет генерировать хлорангидрид 2*H*-азиринов-2-карбоновой кислоты, недоступный с помощью традиционных подходов. Его реакции с различными нуклеофилами, такими как N-гетероциклы, диазометан, азид натрия, позволяют получать уникальные синтетические блоки, легко превращаемые в разнообразные моно и полигетероциклические соединения, часто в результате домино или одnoreакторных процессов.



Использование каталитической изоксазол-азириновой изомеризации и необычной реакционной способности ряда функционализированных изоксазолов в качестве основы для разработки методов получения гетероциклов и гетероциклических гибридов иллюстрируются недавними примерами.



Литература

- [1] Agafonova A.V. et al. *Molecules* **2023**, *28*, 275; DOI: 10.3390/molecules28010275
- [2] Galenko E.E. et al. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *114*, 154270, DOI: 10.1016/j.tetlet.2022.154270
- [3] Galenko E.E. et al. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 6459–6470, DOI: 10.1021/acs.joc.2c00386
- [4] Zanakhov T.O. et al. *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**, *18*, 738–745. DOI: 10.3762/bjoc.18.74
- [5] Serebryannikova A.V. et al. *Tetrahedron* **2021**, *77*, 132153, DOI: 10.1016/j.tet.2021.132153
- [6] Galenko E.E. et al. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 6888–6896, DOI: 10.1021/acs.joc.1c00286
- [7] Agafonova A.V. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1976–1984, DOI: 10.1039/d1ob00053e
- [8] Galenko E.E. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6109–6122, DOI: 10.1021/acs.joc.0c00611
- [9] Galenko E.E. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2283–2296, DOI: 10.1039/D0OB00206B
- [10] Funt L.D. et al. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4182–4194, DOI: 10.1021/acs.joc.9b03367
- [11] Serebryannikova A.V. et al. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15567–15577, DOI: 10.1016/j.tet.2021.132153
- [12] Galenko E.E. et al. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11275–11285, DOI: 10.1021/acs.joc.9b01634
- [13] Galenko E.E. et al. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3524–3536, DOI: 10.1021/acs.joc.9b00115

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№22-13-00011).



СИМПОЗИУМ ПО ХИМИИ АЛКИНОВ, АЛЛЕНОВ И МАЛЫХ ЦИКЛОВ

ПРИГЛАШЕННЫЕ ДОКЛАДЫ



НЕОЖИДАННЫЕ РЕАКЦИИ ПИРРОЛИЛАЦЕТИЛЕНОВЫХ КЕТОНОВ С ЦИКЛИЧЕСКИМИ ИМИНАМИ

Беляева К.В., Опарина Л.А., Собенина Л.Н., Трофимов Б.А.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия
Г.н.с., д.х.н.

belyaeva@iroch.irk.ru

Пирролилацетиленовые кетоны, легко получаемые кросс-сочетанием пирролов с ацилбромацетиленами на поверхности Al_2O_3 , в настоящее время стали ценной платформой для синтеза большого массива различных гетероциклических систем и функционализированных енаминонов.

Новые горизонты химического применения пирролилацетиленовых кетонов **1** открываются в реакции с циклическими имидами. Обнаружено, что они подвергаются легкому [3+2]-циклоприсоединению к 1-пирролинам **2** (25+80 °С, MeCN или MeOH, 24-72 ч), протекающему без катализаторов, приводя к ацилметилентетрагидропирроло[1,2-а:1',2'-с]имидазолам **3** с выходами до 93% и 90% *E*-стереоселективностью [1].

Установлено, что 1-замещенные имидазолы реагируют как катализаторы в оригинальной реакции [3+3]-циклодимеризации пирролилацетиленовых кетонов (40-45 °С) в бис(ацилметилден)дипирроло[1,2-а:1',2'-d]пиазины **4** (выходы до 52%) [2].

Показано, что 1-замещенные бензимидазолы **5**, как ароматические нейтральные нуклеофилы, содержащие циклическую азометиновую связь, в реакции с электронодефицитными пирролилацетиленовыми кетонами (MeCN, 55-60 °С) запускают другой каскадный процесс, приводящий к эффективному синтезу 5-(1*H*-пиррол-2-ил)-1,6-бензодиазоциноновых ансамблей **6** с выходами до 92% [3].

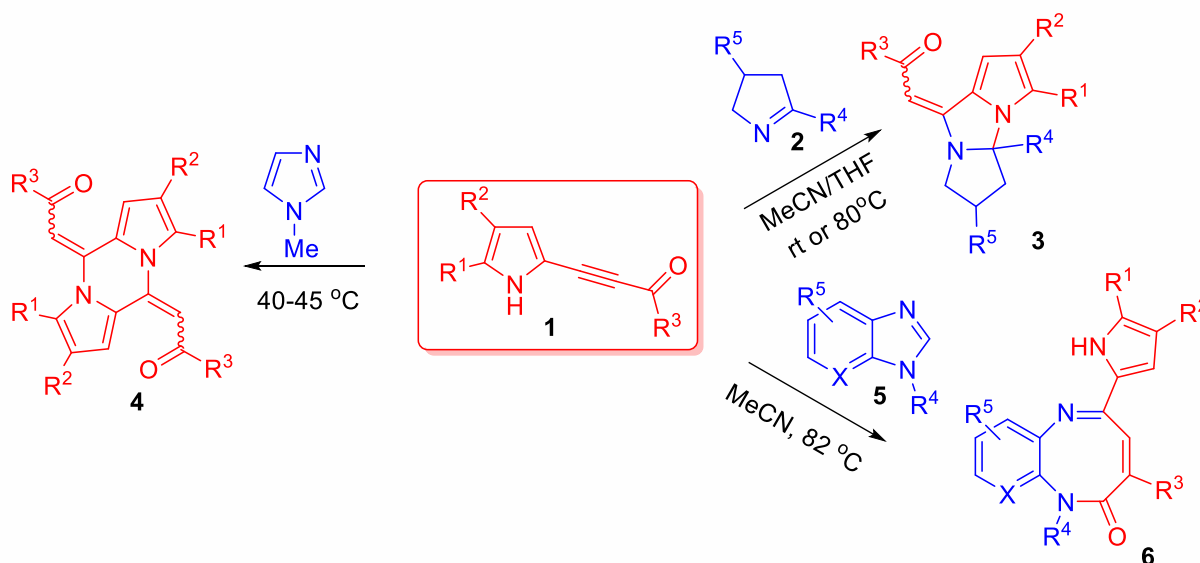


Схема 1. Реакции пирролилацетиленовых кетонов с циклическими имидами.

Синтезированные соединения представляют новые семейства уникально замещенных гетероциклов, привлекательных для медицинской химии и материаловедения.

Литература

- [1] Oparina L.A., Belyaeva K.V., Koluванov N.A., Ushakov I.A., Gotsko M.D., Sobenina L.N., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9518–9531
[2] Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Gen' V.S., Tomilin I.V., Sobenina L.N., Afonin A.V., Oparina L.A., Trofimov B.A. *Catalysts* **2022**, *12*, Article number 1604
[3] Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Gen' V.S., Saliy I.V., Sobenina L.N., Afonin A.V., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e20220448

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 21-73-10134).



АЛКИНИЛАЗИНЫ В СИНТЕЗЕ ПОЛИАДЕРНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Гулевская А.В.

Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Профессор, д.х.н.

agulevskaya@sfedu.ru

Алкинилпроизводные азинов **1-6** демонстрируют высокую реакционную способность по отношению к нуклеофилам, электрофилам и 1,3-диполям (схема 1). В большинстве случаев превращения носят тандемный или каскадный характер, приводя к образованию полиядерных гетероциклических молекул типа **I-XXIII**, среди которых близкие структурные аналоги природных птерицинов (**2 / III, X**) и феназинов (**3 / XI, XII**), а также [n]гелицины, содержащие в своем составе и(или) аннелированные гетерокольцом (**3,5,6 / XVII-XXIII**). Результаты исследований представлены в обзорных статьях [1-4].

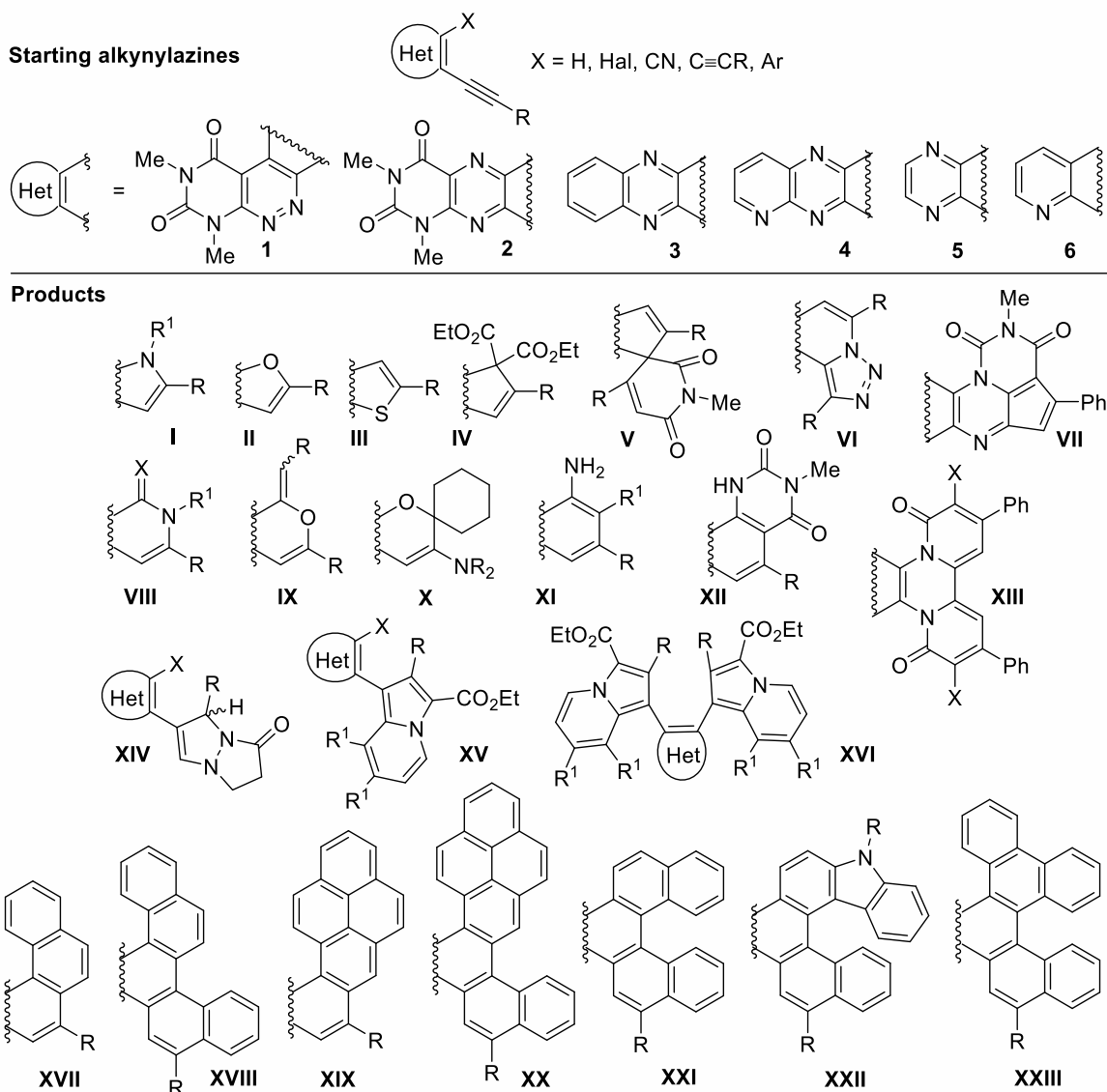


Схема 1. Продукты взаимодействия алкинилпазинов с нуклеофилами, электрофилами и 1,3-диполями.

Литература

- [1] Gulevskaya A.V., Tyaglivy A.S. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, *48*, 82–94
- [2] Gulevskaya A.V., Lazarevich R.Yu. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2013**, *49*, 116–139
- [3] Gulevskaya A.V., Nelina-Nemtseva J.I. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2018**, *54*, 1084–1107
- [4] Gulevskaya A.V., Tonkoglazova D.I. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2502–2539



ПРЕВРАЩЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ С АКТИВИРОВАННОЙ СС СВЯЗЬЮ КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ПУТЬ СИНТЕЗА ПЕРСПЕКТИВНЫХ (АЗА)ГЕТЕРОЦИКЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Зырянов Г.В.^{1,2}, Сантра С.¹, Колчук Д.С.^{1,2}, Ковалев И.С.¹, Никонов И.Л.^{1,2}

¹Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

² Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Профессор, д.х.н.

gvzyryanov@gmail.com

Образование СС связи является фундаментальным для органической химии и лежит в основе процессов построения углеродных/гетероциклических каркасов разнообразных классов органических соединений. Наряду с катализируемыми переходными металлами (Pd, Ni, Cu и т.д.) реакциями замещения уходящих групп, все большее внимание исследователей привлекают процессы прямого построения углеродной связи.

Соединения с активированной СС связью являются перспективными синтонами в такого рода превращениях. Среди таких синтонов особый интерес представляют соединения, активированные напряжением цикла, например, 1,2-дегидробензолы (арины), азири(ди)ны, оксираны и другие, а также ацетилены, активированные наличием электронакцепторных групп, например, ацетилендикарбоксилаты.

В настоящем докладе будут рассмотрены некоторые ключевые превращения вышеупомянутых соединений, исследованные нашим коллективом за последние годы.

Работа выполнена при поддержке РФФ (Гранты № 21-13-00304 и 20-73-10205).



НЕФУНКЦИОАЛИЗИРОВАННЫЕ АЗИРИНЫ В СИНТЕЗЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Новиков М.С.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Профессор, д.х.н.
m.novikov@spbu.ru

2*H*-Азирины занимают заметное место в современном органическом синтезе, привлекая к себе внимание огромным диапазоном своей реакционной способности и связанной с этим возможностью их использовать для структурной модификации практически любых классов органических соединений. Наиболее часто в последние годы их применяют для разработки новых методов получения представителей таких классов азотистых гетероциклов, как производные пиррола, азолы и гетероциклы среднего размера, а также для сборки разнообразных конденсированных систем [1]. За почти что столетнюю историю азириновой химии было синтезировано огромное количество соединений с трехчленным азириновым циклом, которое ежегодно продолжает пополняться порой очень необычными и сложными структурами. Вместе с тем, не потеряли своей «синтетической значимости» и простейшие производные азиринов, такие как 3-арил-2*H*-азирины, высокая селективность трансформации трехчленного цикла которых делает их порой незаменимыми билдинг-блоками для конструирования новых гетероциклических каркасов [2-5].

В настоящем докладе обсуждаются последние достижения химии 3-арил-2*H*-азиринов применительно к синтезу сложных *орто*-конденсированных систем с акцентом на реакции, протекающие в условиях медного катализа. Наиболее подробно анализируются особенности и механизмы формирования (5,6)- и (5,5)-конденсированных систем на основе медь-каталитических реакций 3-арил-2*H*-азиринов с циклическими енолами (схема 1).

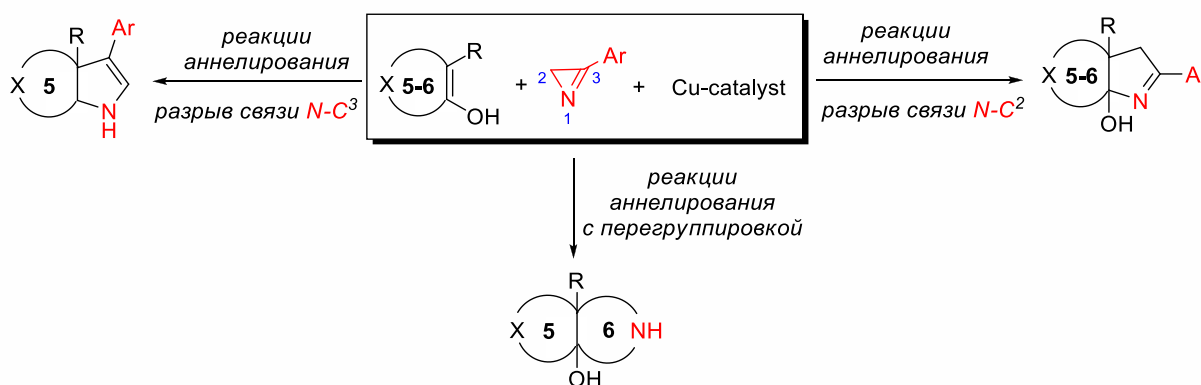


Схема 1. 3-Арил-2*H*-азирины в синтезе *орто*-конденсированных гетероциклов.

Литература

- [1] Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Rostovskii N.V. *Tetrahedron* **2019**, 75, 2555–2624
- [2] Sakharov P.A., Novikov M.S., Rostovskii N.V. *Chem. Heterocycl Comp.* **2021**, 57, 512–521
- [3] Sakharov P.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Khoroshilova O.V. Novikov M.S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3359–3372.
- [4] Sakharov P.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Panikorovskii T.L., Novikov M.S. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3615–3619
- [5] Sakharov P.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Molecules* **2022**, 27, 5681

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 23-13-00115). Исследования проводились с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета: магнитно-резонансные методы исследования, методы анализа состава вещества, рентгенодифракционные методы исследования и вычислительный центр.



ТРАНСФОРМАЦИИ МАЛЫХ ЦИКЛОВ, УПРАВЛЯЕМЫЕ СОЕДИНЕНИЯМИ ГАЛЛИЯ

Новиков Р.А., Томилов Ю.В.¹

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

С.н.с., к.х.н.

novikovfff@bk.ru, lab6@ioc.ac.ru

В докладе будет представлен один из разрабатываемых передовых подходов вовлечения активированных циклопропанов и циклобутанов в различные процессы новых типов, основанных на использовании энергии связи напряженного цикла и конструкции новых связей и циклов на их основе.[1-4] Во многих рассмотренных процессах активированные циклопропаны будут выступать в качестве источников или синтонов 1,2-цвиттерионов, стирилмалонатов, метилиденмалонатов, а также классических 1,3-цвиттерионных интермедиатов. Особое внимание будет уделено реакциям с ацетиленами, которые представляют собой обширный класс процессов в данном контексте. Общая методология базируется на использовании соединений галлия(III), в первую очередь галогенидов галлия, и позволяет полностью менять пути протекания химических реакций со многими типами различных субстратов. При этом во многих случаях галлий пока является специфичным металлом, а с соединениями любых других металлов реакции не протекают. В этих реакциях с активированными циклопропанами удастся успешно использовать такие простые и общедоступные субстраты, как алкены, ацетилены, диены, триены, другие циклопропаны и циклобутаны, альдегиды, имины, азадиены и азатриены, диазоэфир, азида, нитроны, и другие, с конструированием разнообразных карбо- и гетероциклических структур. Концепция использования соединений галлия и 1,2-цвиттерионной реакционной способности активированных циклопропанов отлично зарекомендовала себя в современной органической химии и уже является полезной и важной методологией для конструирования новых синтетических подходов.

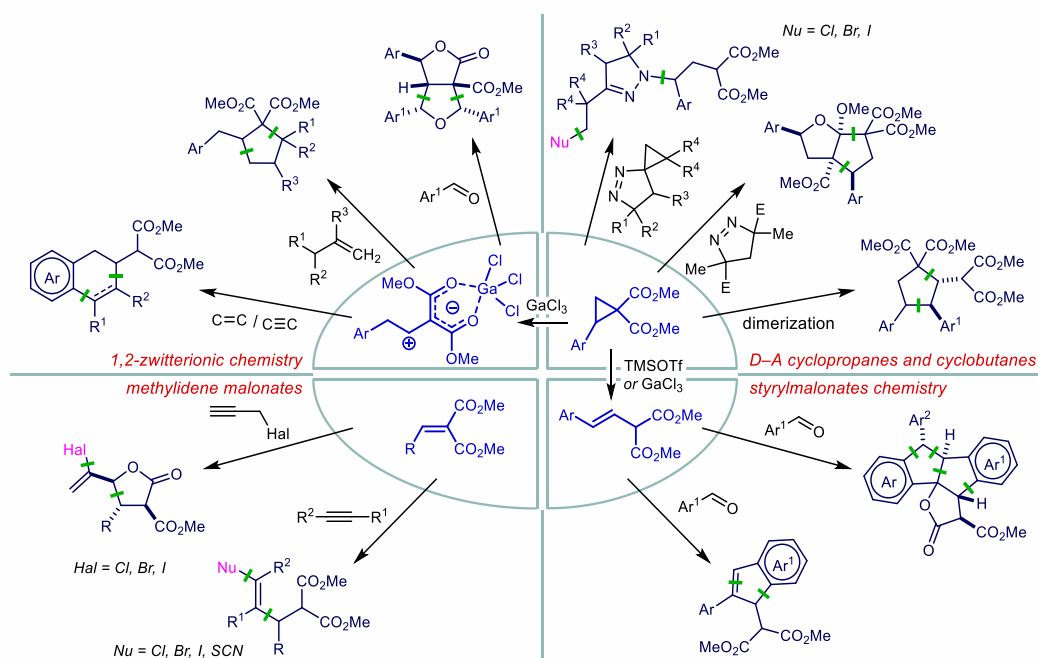


Схема 1. Примеры Ga(III)-инициируемых реакций на основе раскрытия активированных циклопропанов, многие из которых пока являются галлий-специфичными и не работают на соединениях других металлах

Литература

- [1] Novikov R.A., Tomilov Y.V., et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14381–14390
- [2] Novikov R.A., Tomilov Y.V., et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10293–10298
- [3] Novikov R.A., Tomilov Y.V., et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12233–12237
- [4] Novikov R.A., Tomilov Y.V., et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3187–3191

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 22-13-00418) и гранта РНФ (№ 22-73-10232).



ХИРАЛЬНОЕ ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ РАЦЕМИЧЕСКОГО РОДИЕВОГО КАТАЛИЗАТОРА

Перекалин Д.С., Анкудинов Н.М., Трифонова Е.А.

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия
Заведующий лабораторией, д.х.н.

dsp@ineos.ac.ru

Асимметрические каталитические реакции обычно основаны на использовании комплексов металлов с хиральными лигандами. В настоящей работе показано, что их можно провести и с помощью значительно более доступных *рацемических* комплексов в сочетании с «хиральным ядом» — специальным лигандом, который захватывает и ингибирует один из энантиомеров катализатора [1]. Примечательно, что оптимальную структуру такого «яда» можно заранее подобрать с помощью квантово-химического моделирования. Такой подход позволил нам использовать комплексы родия с рацемическими диенами для асимметрического циклопропанирования арилдiazоэфирами **1** алкенов содержащих электронодонные группы (например, NR₂). В результате были получены ценные производные циклопропановых аминокислот **2** с хорошими выходами (50-80%) и высокой энантиоселективностью (>90% ee) [2].

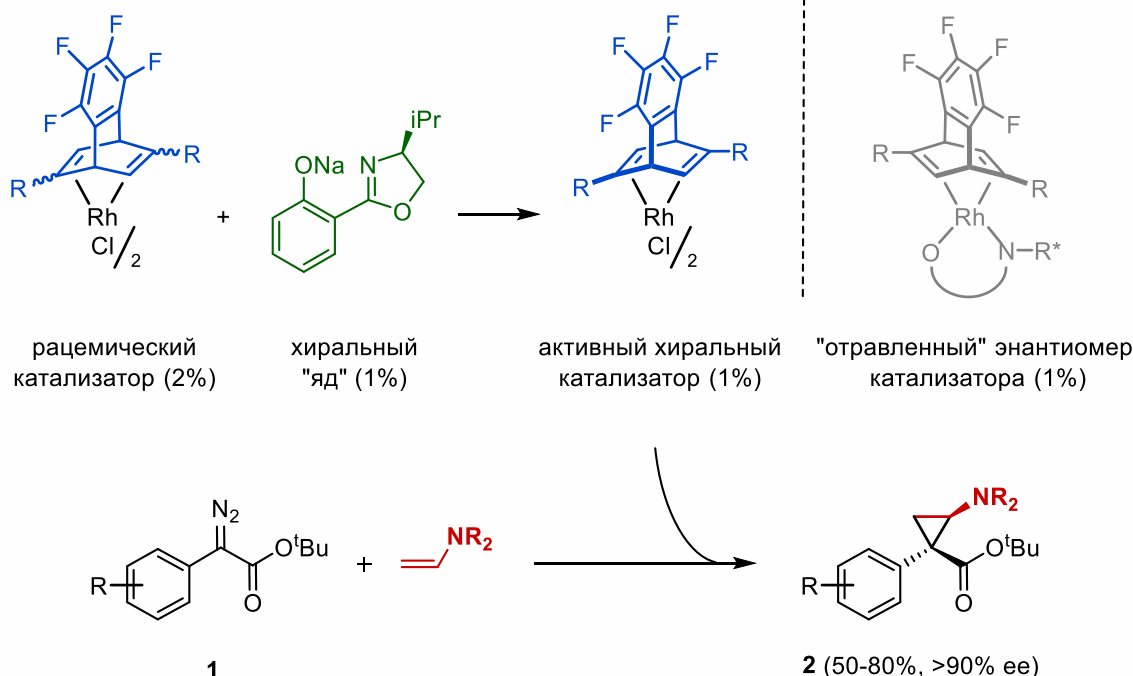


Схема 1. Принцип работы хирального яда.

Литература

[1] Trifonova E.A., Ankudinov N.M., Chusov D.A., Nelyubina Y.V., Perekalin D.S. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 6709–6712

Исследования выполняются при поддержке гранта РФФ (№ 23-13-00345).



ДВА ЛУЧШЕ, ЧЕМ ОДИН: ПРИНЦИПЫ АКТИВАЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛОВ СОЕДИНЕНИЯМИ АЛЮМИНИЯ В РЕАКЦИЯХ С АЦЕТИЛЕНАМИ, ОЛЕФИНАМИ И ЦИКЛОПРОПАНАМИ

Рамазанов И.Р.¹, Джемилев У.М.²

¹Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия

Заведующий лабораторией химии углеводородов, д.х.н., проф. РАН

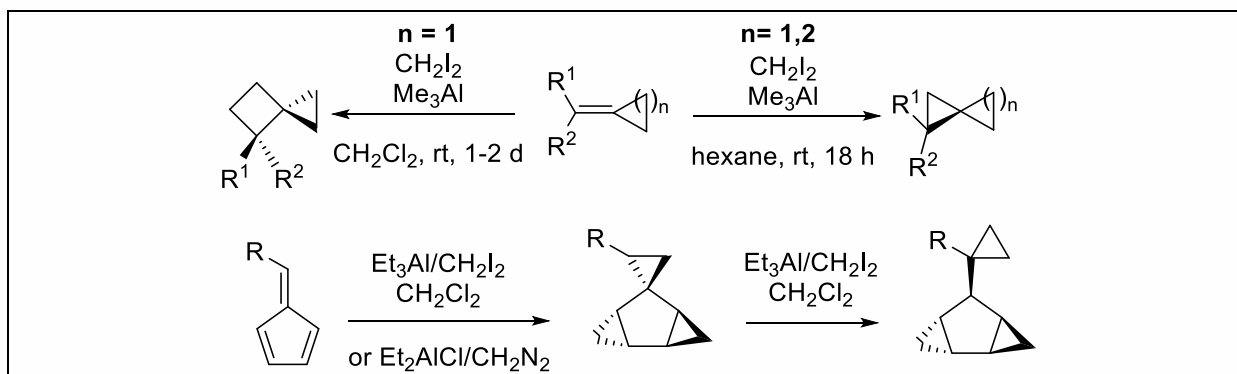
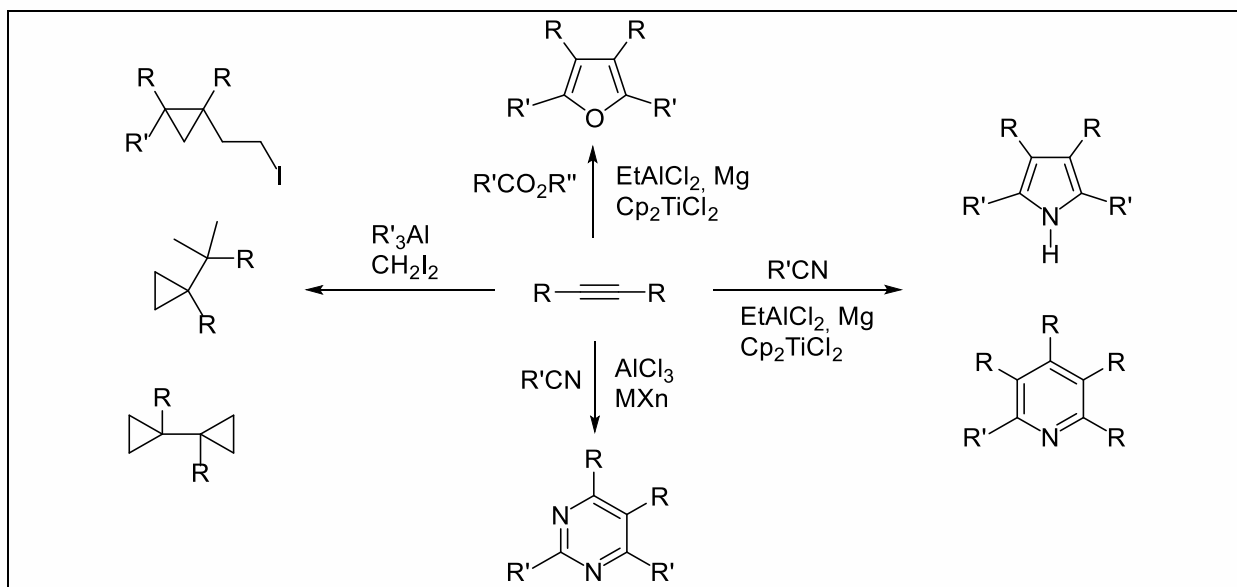
ifir.ramazanov@gmail.com

²Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

Г.н.с., д.х.н., чл.-корр. РАН

dzhemilev@mail.ru

Многие органические реакции катализируются кислотами Льюиса. Типичными примерами являются реакции Фриделя-Крафтса (алкилирование, ацетилирование), перегруппировка Фриса, реакции Дильса-Альдера, альдольные реакции, реакции Михаэля и раскрытие эпоксидного кольца. Соединения алюминия характеризуются доступностью и высокой активностью в упомянутых реакциях. Кислотность соединений алюминия варьируется в широких пределах в зависимости от характера замещения, позволяя тонко варьировать хемоселективность процессов. В докладе будут рассмотрены реакции ацетиленов, олефинов и циклопропанов с полигалогенметанами, кетонами, нитрилами, эфирами карбоновых кислот под действием соединений алюминия (галогенидов алюминия и триалкилаланов) в присутствии металлокомплексных катализаторов. Будут продемонстрированы различные принципы активации электрофилов соединениями алюминия.



Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки FMRS-2022-0075 и FMRS-2022-0076.



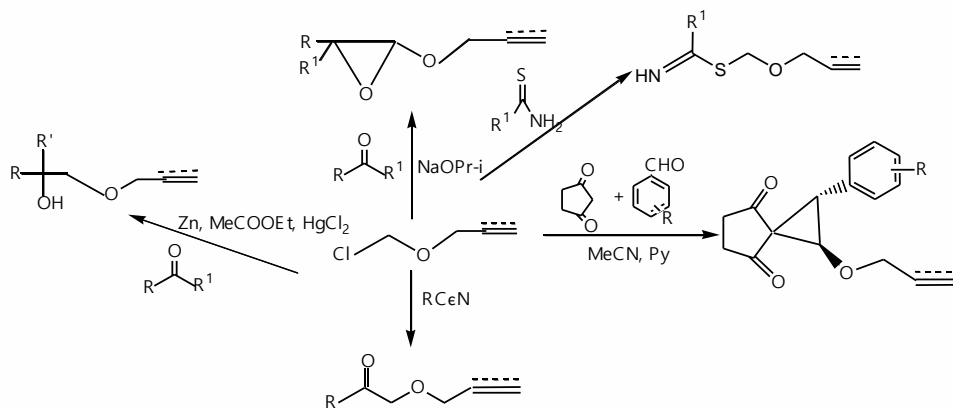
CHEMISTRY OF α -CHLORMETHYLPROPARGYL(ALLYL)ETHER: RECENT ACHIEVEMENTS

Talybov G.M.

Azerbaijan Technical University, Baku, Azerbaijan
Professor, d.sc.chem.
gtalibov61@gmail.com

The highly reactive α -chloromethylpropargyl(allyl)ether has been widely used in organic synthesis in recent years. The presence of double and triple bonds, active C-Cl bonds allows the production of a number of new organic compounds on the basis of this combination. In recent years, our research has shown that α -chloromethylpropargyl(allyl)ether is not only a simple synthesis based on it, but also a new method of organic synthesis. For the first time, we determined that β -glycols based on propargyl β -iodoethers are suitable for the synthesis of a number of six- and seven-membered heterocyclic compounds due to their use as a starting material for the production of monopropargyl ethers and their intramolecular closure. For the first time, we discovered a new method for obtaining substituted 1,4-dioxanes from propargyl β -haloethers. For the first time in our history, the condensation of chloromethylpropargyl ether with carbonyl compounds resulted in the monopropargyl ethers of α -glycols of 2-hydroxyoxiranes [1], the condensation of chloromethylpropargyl ether with nitriles, ketoesters [1,3], alkyl-6- and alkyl-6-dioxane-5-carboxylates [3], (1R,2S)-1-aryl-2-[[prop-2-yn(en)yl]oxy]methyl]spiro[2,4]hepta-4,7-diene. We have developed new three-component stereoselective synthesis of diones [4], as well as with the help of NMR spectroscopy we determined the absolute configuration of a number of unsaturated oxyethers [6]. In the future, we plan to conduct research to obtain different isomers with higher yields based on the enantiomer variant of these reactions.

The yields of the products depend on their structure: the yields of the propargyl derivatives (prop-2-yn-1-yloxy)methyl ethanimidothioate, (prop-2-yn-1-yloxy)methyl carbamimidothioate, and (prop-2-yn-1-yloxy)methyl *N*-phenylcarbamimidothioate are higher compared to their allyl analogs (prop-2-en-1-yloxy)-methyl ethanimidothioate, (prop-2-en-1-yloxy)methyl carbamimidothioate, and (prop-2-en-1-yloxy)methyl-*N*-phenylcarbamimidothioate. The synthesized compounds are hydrolytically stable, have an increased reactivity, and are also rich in nucleophilic centers [7].



Scheme 1. Syntheses based on α -chloromethylpropargyl(allyl)ether

References

- [1] Talybov G. M., Dzhafarova N. V., Bairamova S. T. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1028–1029.
- [2] Talybov G. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 296–298.
- [3] Talybov G. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 123–124.
- [4] Talybov G. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1256–1259.
- [5] Talybov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1739–1741.
- [6] Talybov G.M., Baghirli A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 628–630.
- [7] Talybov G.M., Shirinova N.A., Yusubov F.V., Gurbanov G.R., Zalov A.Z. *Russ.J.Gen.Chem.* **2022**, *92*, 2989–2992.



ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫЕ ЦИКЛОПРОПАНЫ:
РЕАКЦИИ ДИМЕРИЗАЦИИ И КРОСС-ДИМЕРИЗАЦИИ

Трушков И.В.¹, Щербинин В.А.¹, Ефремова А.В.¹, Демидовская А.В.¹, Иванова О.А.²

¹ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия
Заведующий лабораторией, д.х.н.

trush@ioc.ac.ru

Трехчленный цикл, акцептор, донор...
Все вроде бы легко и просто.
И с этим каждый разберется:
Макмиллан¹ и Макгрегор Конор.²
Но в цикле этом изначально
Магическая скрыта сила.
С хамелеоном не случайно
Такой циклопропан сравнила
Распределяющая шапка,
Завыв от перенапряженья:
«Что за субстрат?! Такому тяжко
Дать точное определение.
Электрофилом хочет быть... И был!
Но ... вижу в нём диполь...и диполярофил...
А вот другие свойства приоткрыл...
Синтон алкенов двух... Диенофил...
Да что же это?! Я совсем в отчаянии!
Какой-то странный полифильный тип.
Всем реагентам дать готов свидание,
Нет никого вокруг – гермафродит.
Готов продуктов дать немало
Он в ходе изомеризации,
В процессах цикла расширения.
Но самой необычной стала
Реакция димеризации,
Нет в этом у меня сомнения.
Фрагменты, как в калейдоскопе,
По-разному соединяясь,
Различные дают димеры.
И, как скупой монеты копит,
Продукты копит, не стесняясь,
Циклопропан без всякой меры.»

Димеризации и правда необычны,
А кросс-димеризация тем более.
Пожалуй, в этом прав волшебный чепчик.
Об этих трансформациях магических
Лишь факты расскажу, без празднословия,
И на вопросы, как смогу, отвечу.



Литература

- [1] Ivanova O.A., Trushkov I.V. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2189–2208 и ссылки в этой работе.
[2] Меньчиков Л.Г., Новиков Р.А., Томилов Ю.В. Донорно-акцепторные циклопропаны. Синтез и реакции димеризации. ИОХ РАН, Москва, **2016**.
[3] Chagarovskiy A.O., Vasin V.S., Kuznetsov V.V., Ivanova O.A., Rybakov V.B., Shumsky A.N., Makhova N.N., Trushkov I.V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10338–10342.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-13-00395).

¹ Дэвид Макмиллан – лауреат Нобелевской премии по химии 2021 г.

² Конор Макгрегор – экс-чемпион по смешанным единоборства (UFC) в легком и полулегком весе



СИМПОЗИУМ ПО ХИМИИ АЛКИНОВ, АЛЛЕНОВ И МАЛЫХ ЦИКЛОВ

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ



2-(ПИРИДИН-2-ИЛ)-2*H*-АЗИРИНЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СУБСТРАТЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО СИНТЕЗА АЗАИНДОЛИНОВ

Агафонова А.В., Новиков М.С.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
аспирант
agg_95@mail.ru

Известно, что 2-гетарил-2*H*-азирины являются перспективными интермедиатами в синтезе гетероциклических ансамблей и *орто*-конденсированных гетероциклических систем. [1,2] Недавно мы предложили эффективный и простой в использовании метод введения 2-пиридинных заместителей в положение C² цикла производных азирин-2-карбоновых кислот путем некаталитического кросс-сочетания производных 2-галогеназирин с 2-(триалкилстаннил)пиридинами. [3]

Были подобраны условия, позволяющие селективно осуществлять перециклизацию 2-(пиридин-2-ил)-2*H*-азирин в *орто*-конденсированные системы пиразоло[1,5-*a*]пиридинильного и имидазоло[1,5-*a*]пиридинильного типов.

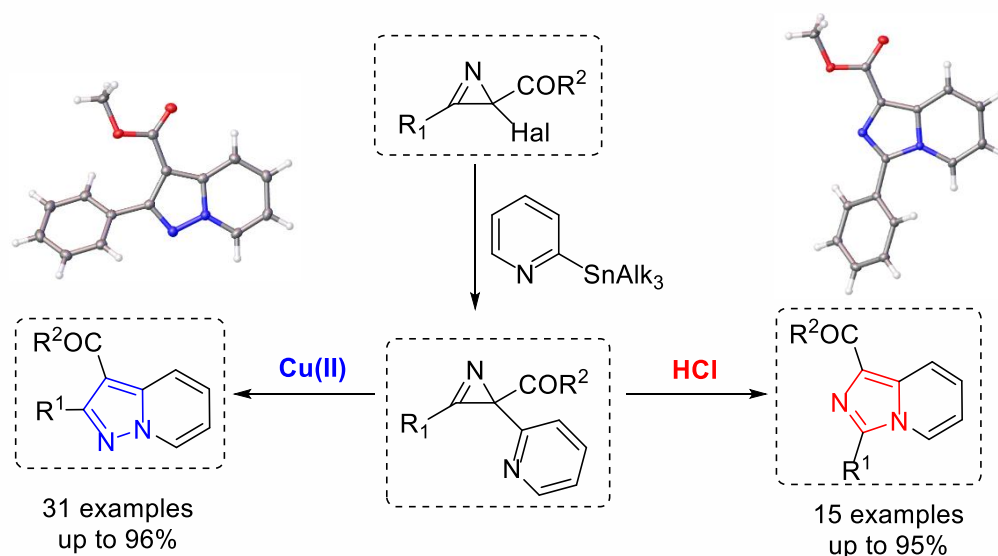


Схема 1. Синтез пиразоло[1,5-*a*]пиридинов и имидазоло[1,5-*a*]пиридинов.

Литература

- [1] Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3363–3401.
[2] Khlebnikov A.F., Novikov M. S., Rostovskii, N. V. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2555–2624.
[3] Agafonova A.V., Smetanin I.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8045–8049.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-13-00115). Авторы выражают благодарность сотрудникам РЦ СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования» за помощь в выполнении работы.



СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ НОВЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ДИАЗОИМИНОВ

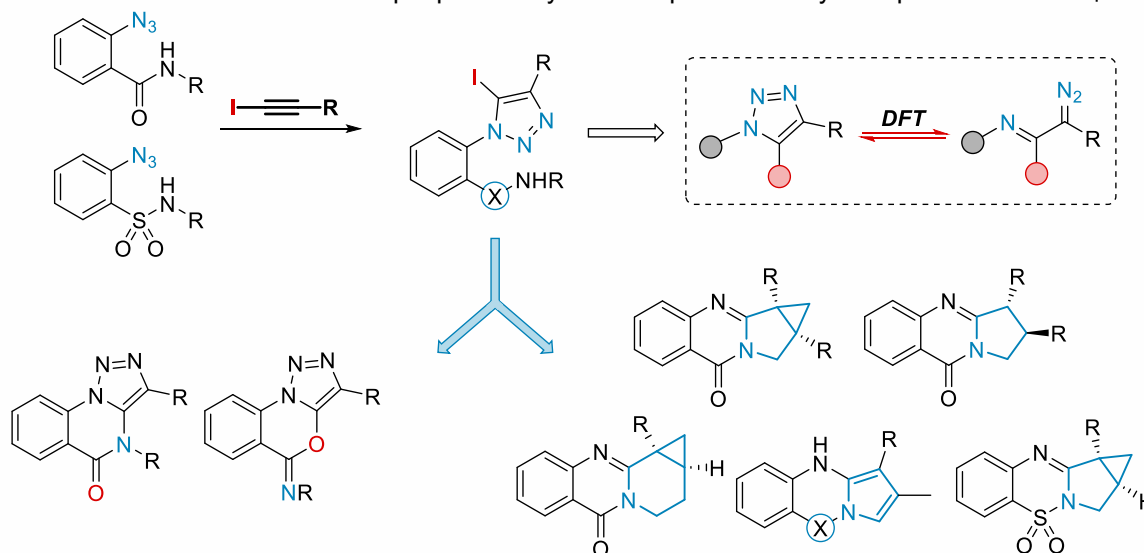
Барашкова К.А., Татевосян С.С., Котовщиков Ю.Н., Латышев Г.В., Лукашев Н.В., Белецкая И.П.

Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
Студент

barashkovaxe@yandex.ru

Дiazosоединения являются ценными реагентами в органическом синтезе. Однако, несмотря на все синтетические преимущества данных субстратов, существует ряд недостатков, связанных с их синтезом, токсичностью и хранением. Соединения, содержащие «скрытую» диазо-группу, такие как 1,2,3-триазолы, являются удобной и доступной альтернативой diazosоединениям. Они вступают во множество превращений, характерных для α -diaзоиминов, однако круг доступных субстратов существенно ограничен жесткими электронными требованиями к заместителям в триазольном кольце. Поиск новых типов 1,2,3-триазолов, способных выступать в качестве предшественников diazosоединений, является актуальной задачей.

Ранее мы показали, что внутримолекулярное нуклеофильное замещение в 5-иодтриазолах позволяет генерировать гетероциклические diazosоединения. Разработанный подход мы применили к синтезу триазолохиназолинонов, которые являются новыми стабильными предшественниками diazosоединений. Новый метод позволяет из легкодоступных иодалкинов в 2 стадии региодивергентно получать как производные триазолохиназолинона, так и триазолобензоксазина за счет варьирования условий протекания нуклеофильного замещения.



Способность триазолохиназолинонов вступать в характерные для diazosоединений реакции была изучена на примере термического и каталитического циклопропанирования. Теоретически и экспериментально нами было рассмотрено влияние различных заместителей на эффективность электроциклического раскрытия триазола и последующего (3+2)-циклоприсоединения. Показано, что внутримолекулярное нуклеофильное замещение и некаталитическое циклопропанирование могут протекать как каскадный процесс, давая хиринолинон-аннелированные производные азабицикло[3.1.0]гексана непосредственно из соответствующих 5-иодтриазолов с хорошими выходами. В некоторых случаях разработанная методология может быть расширена на синтез гомологичных азабицикло[4.1.0]гептанов. Использование катализа комплексами Rh позволяет провести реакцию с малоактивными субстратами, включая алкилзамещенные аллиламины и триазол-аннелированные сульфамиды.

Взаимодействие триазолохиназолинонов, содержащих β -алкильный водород в заместителе при атоме азота, с родиевыми катализаторами открывает путь к циклопентан-аннелированным хиринолинам за счет внедрения родиевого карбеноида по связи C-H. Реакция протекает с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 21-73-00161)



ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ Cu/Pd-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ ДВУХСТАДИЙНОЕ 2-ФТОРАЛЛИЛИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ *гем*-ФТОРГАЛОГЕНЦИКЛОПРОПАНОВ

Боброва А.Ю., Новиков М.А.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия
М.Н.С.

a.bbvr@mail.ru

гем-Фторгалогенциклопропаны за счет каталитической активации соединениями переходных металлов способны выступать в качестве 2-фтораллилирующего агента широкого класса нуклеофилов с высокой регио- и стереоселективностью. Последние 8 лет исследования в данной области находятся в активной фазе, но несмотря на множество опробованных каталитических систем и нуклеофилов разной природы, существенными недостатками данного процесса неизменно остаются: (1) использование только моноарил-замещенных *гем*-фторгалогенциклопропанов, (2) высокие температуры активации процесса и, как следствие, (3) невозможность использования этого процесса в энантиоселективном варианте.

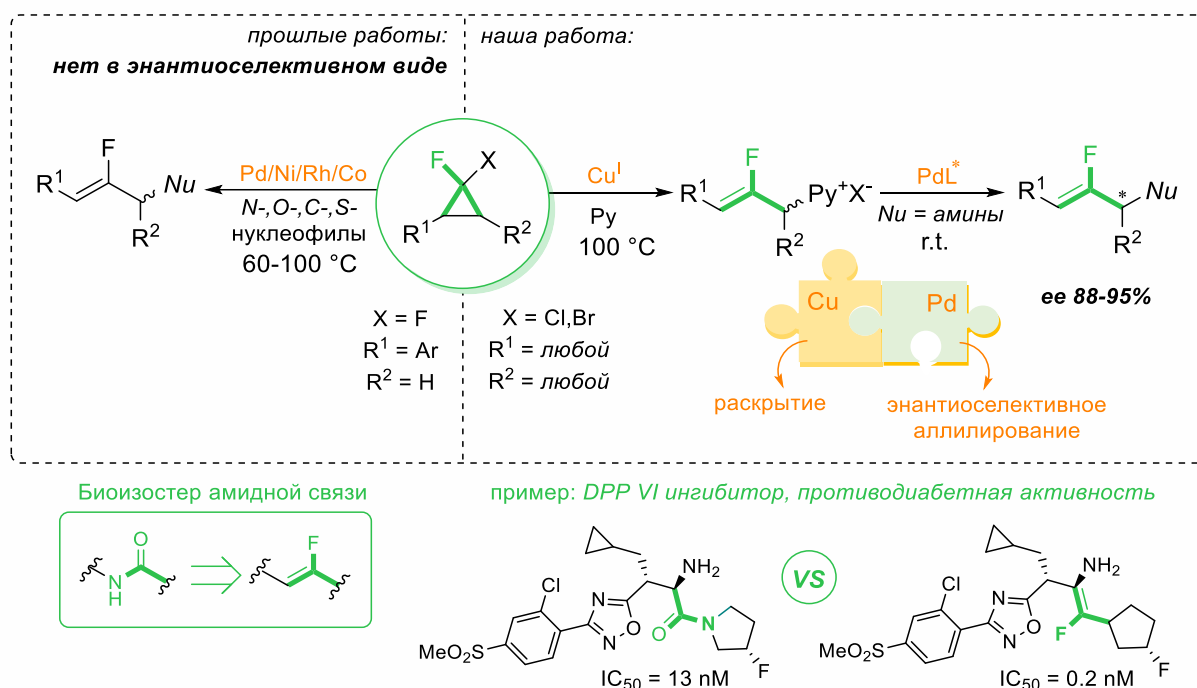


Схема 1. 2-Фтораллилирование с помощью *гем*-фторгалогенциклопропанов. Применение.

Мы развиваем принципиально иной подход, позволяющий использовать *гем*-фторгалогенциклопропаны в качестве стереоселективных 2-фтораллилирующих агентов [1], который является решением вышеперечисленных проблем: на первой стадии Cu-катализируемого раскрытия *гем*-фторгалогенциклопропанов в присутствии пиридина был получен широкий круг 2-фтораллильных электрофилов в виде стабильных пиридиновых солей, которые затем вовлекались в Pd-катализируемое аллилирование различных нуклеофилов при комнатной температуре. Последовательное проведение сначала Cu-катализируемого раскрытия, а затем уже энантиоселективного Pd-катализируемого аллилирования позволило получить 2-фтораллиламины с высокими значениями ee 88-95% [2]. Замена амидной связи на 2-фтораллильный фрагмент является важной стратегией в дизайне новых лекарств, что определяет важность разработки энантиоселективных подходов к α -замещенным 2-фтораллильным аминам.

Литература

- [1] Bobrova A.Yu., Novikov M.A., Tomilov Yu.V., *Org. Biomol. Chem*, **2021**, 21(19), 4678-4684
[2] Bobrova A.Yu., Novikov M.A., Tomilov Yu.V., *MendComm*, **2022**, 5(32), 619-621

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №22-73-10232



НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ РАСКРЫТИЯ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ АЗА-НУКЛЕОФИЛАМИ

Бойченко М.А.¹, Андреев И.А.², Ратманова Н.К.², Трушков И.В.³, Иванова О.А.¹

¹Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

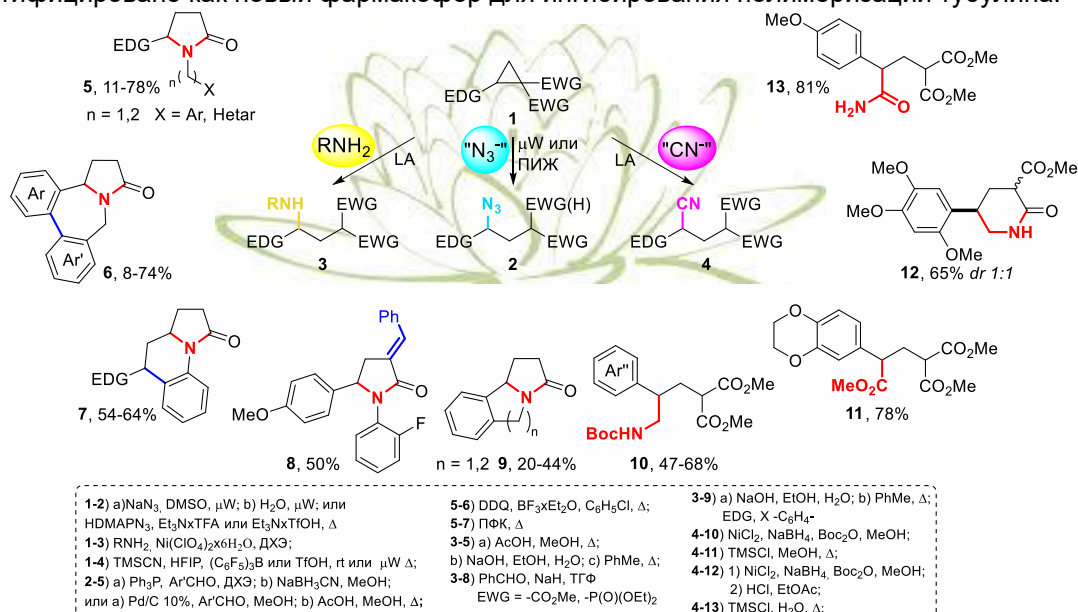
³Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

Аспирант

dioptase.96@gmail.com

Донорно-акцепторные (ДА) циклопропаны представляют собой универсальные полифункциональные субстраты, удобные для применения в органическом синтезе благодаря уникальному набору активных центров, присутствующих в молекуле. Раскрытие ДА циклопропанов нуклеофилами по атому С-2 малого цикла открывает путь к интермедиатам, обладающим труднодоступным другими способами 1,3-расположением введенной функциональности по отношению к атому, соединенному с акцепторной группой. Образующиеся первичные продукты раскрытия могут быть использованы далее для построения циклических и полициклических гетероциклов с разнообразной топологией аннелирования циклов благодаря широкому спектру доступных функциональных групп, которые при определенном воздействии могут взаимодействовать друг с другом.

В данной работе мы представляем результаты исследования реакций ДА циклопропанов с азотсодержащими нуклеофилами (азид-ионом, анилинами и бензиламинами, синтетическими эквивалентами цианид-иона) и применения данных реакций в синтезе более сложных циклических и полициклических молекул [1-5]. Ряд полученных соединений был протестирован на антираковую активность. Было обнаружено, что для некоторых соединений типа **5** и **7** наблюдается значительная антимитотическая активность, а одно соединение было идентифицировано как новый фармакофор для ингибирования полимеризации тубулина.



Литература

- [1] Boichenko M.A., Ivanova O.A., Andreev I.A., Chagarovskiy A.O., Levina I.I., Rybakov V.B., Skvortsov D.A., Trushkov I.V. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2829–2834
[2] Boichenko M.A., Andreev I.A., Chagarovskiy A.O., Levina I.I., Zhokhov S.S., Trushkov I.V., Ivanova O.A. *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 1146-1157
[3] Andreev I.A., Boichenko M.A., Ratmanova N.K., Ivanova O.A., Levina I.I., Khrustalev V.N., Sedov I.A., Trushkov I.V. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2403–2415
[4] Boichenko M.A., Plodukhin A.Y., Shorokhov V.V., Lebedev D.S., Filippova A.V., Zhokhov S.S., Tarasenko E.A., Rybakov V.B., Trushkov I.V., Ivanova O.A. *Molecules*, **2022**, *27*, 8468–8489
[5] Shorokhov V.V., Lebedev D.S., Boichenko M.A., Zhokhov S.S., Trushkov I.V., Ivanova O.A. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2023**, *59*, 54–62.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-73-20095).



АНОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ SP-ГИБРИДНОГО АТОМА УГЛЕРОДА

Вацадзе С.З.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

Профессор, д.х.н.

zurabych@gmail.com

Аномерный эффект – стереоэлектронный эффект, заключающийся в стабилизации определенных конформеров в насыщенных системах типа Z-CH₂-X за счет взаимодействия неподеленных электронных пар гетероатомов Z (O, N, S) с *син*-перипланарно расположенными фрагментами σ^* -орбиталей связи C-X, где X – электроноакцепторный атом или группа атомов [1-2]. Как правило, в качестве X выступают такие гетероатомы, как галогены, кислород, азот, сера. Аномерный эффект оказывает огромное влияние как на конформационное поведение, так и на реакционную способность органических соединений.

Недавно [3] при изучении N-CH₂R-замещенных биспидинов нами было найдено, что для случая R=тетразол для одного из двух заместителей наблюдается *анти*-перипланарная конформация (здесь и далее конформации приводятся по отношению к неподеленной паре атома азота), объясненная нами наличием аномерного эффекта у тетразольной группы (Рис. 1). То есть, sp²-гибридный атом углерода, входящий в состав электронодефицитного гетероцикла, способен к проявлению аномерного эффекта. При этом в той же публикации показано, что в кристалле для R=триазол такой эффект не проявляется. Также он не проявляется для R=Ph.

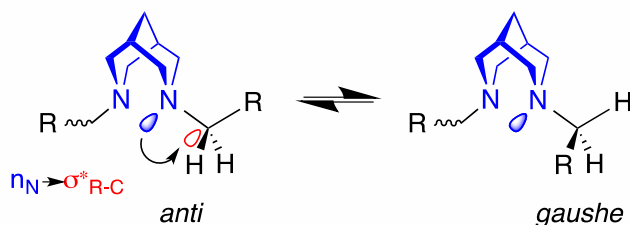


Рисунок 1. Конформации, обсуждаемые в тексте; для *анти* возможно проявление аномерного эффекта

Нас заинтересовал вопрос, возможно ли проявление подобного эффекта в биспидиновых системах для более электроноакцепторного, чем sp², sp-гибридного атома углерода, входящего в состав функциональных групп с тройными связями.

В докладе обсуждаются данные РСА и квантово-химических расчетов для биспидинов, содержащих ацетонитрильные и пропаргильные заместители при атомах азота (Рис. 2). В обоих случаях показано, что найденные в кристаллах конформации позволяют однозначно утверждать, что для этих систем аномерный эффект проявляется. То есть, sp-гибридный атом углерода, входящий как в нитрильную, так и в ацетиленовую группы, оказывается достаточно акцепторным для проявления указанного эффекта.

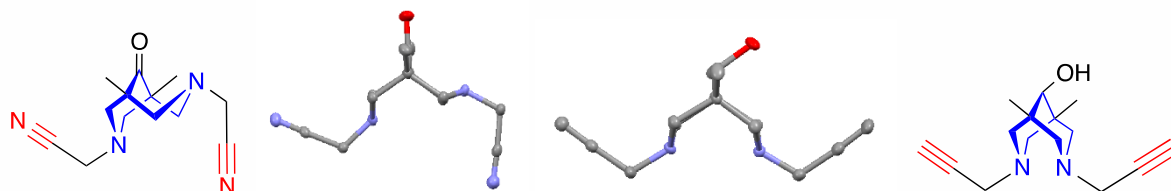


Рисунок 2. Структуры ацетонитрильного и пропаргильного субстратов; в центре приведены проекции молекул по оси C1-C5 по данным РСА.

Литература

- [1] Зефилов Н.С., Шехтман Н.М. *Успехи химии*. **1971**, *40*, 593-624
- [2] Alabugin I.V. *Stereoelectronic Effects. A Bridge Between Structure and Reactivity*. **2016**, John Wiley & Sons
- [3] Vatsadze S.Z., Medved'ko A.V., Bodunov A.A., Lyssenko K.A. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 344-346.



ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ ЦИКЛОАЛКИНЫ НА ОСНОВЕ ИЗОКУМАРИНА: СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ.

Видякина А.А., Балова И. А., Данилкина Н.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Аспирант

vidyakina.aleksandra@mail.ru

Биоконъюгация посредством биоортогональных клик-реакций является незаменимым инструментом в химической биологии, позволяющим избирательно модифицировать различные биомолекулы в мягких условиях как снаружи, так и внутри живых клеток и организмов [1]. Промотируемое напряжением азид-алкиновое циклоприсоединение (SPAAC) [2], реакция между биоортогональной азидогруппой и напряженными циклическими алкинами, является одним из наиболее важных инструментов для биоортогональной биоконъюгации. Широкое применение данной биоортогональной клик-реакции в биологических системах было достигнуто за счет уникальных свойств азидогруппы, быстрой кинетики циклоприсоединения и широкого спектра доступных реагентов на основе циклоалкинов.

Одной из актуальных задач в биологии является визуализация клеток с использованием SPAAC реагентов на основе циклоалкинов. Для этого, циклоалкины должны быть предварительно конъюгированы с флуоресцентным красителем, что вносит дополнительную синтетическую, структурную и функциональную нагрузку [3]. В связи с этим, актуальной задачей является разработка и синтез циклоалкинов, приводящих к образованию флуоресцентных триазолов, что в дальнейшем позволит избежать дополнительных стадий синтеза и нежелательной структурной сложности.

Ранее нами был разработан метод синтеза оксациклононина, конденсированного с изокумарином (**IC90**) [4]. Данный циклоалкин был активен в SPAAC, но не обладал флуоресцентными свойствами. Принимая во внимание возможность получения флуоресцентных циклоалкин-триазольных пар на основе **IC90**, целью данной работы стал поиск флуоресцентных производных оксациклононинов, конденсированных с изокумарином. Нами было установлено, что добиться желаемых флуоресцентных свойств как для самих циклоалкинов, так и для получаемых из них триазолов, можно путем введения электроноакцепторной группы в положение С6 изокумаринового цикла (Рис. 1).

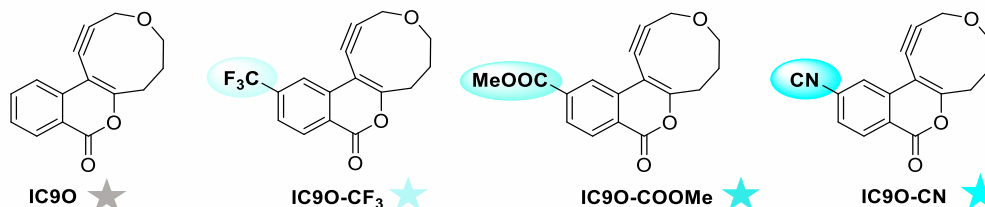


Рисунок 1. Целевые структуры, разработанные в данной работе: оксациклононины, конденсированные с изокумариновым фрагментом.

Синтез циклоалкинов с акцепторными заместителями (**IC90-COOMe**, **IC90-CF₃**, **IC90-CN**) был реализован аналогично получению незамещенного циклоалкина **IC90**. Вся синтетическая последовательность, разработанная для **IC90** [4], оказалась полностью выполнимой для функционализированных циклов. Природа акцепторной группы в изокумариновом фрагменте оказывала значительное влияние на флуоресцентные свойства полученных соединений: интенсивность флуоресценции возрастала с увеличением пи-акцепторных свойств группы. Механизм флуоресценции на данный момент изучается.

Литература

- [1] E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998.
- [2] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047.
- [3] J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5937–5939.
- [4] N. A. Daniilina, A. I. Govdi, A. F. Khlebnikov, A. O. Tikhomirov, V. V. Sharoyko, A. A. Shtyrov, M. N. Ryazantsev, S. Bräse, I. A. Balova, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16519–16537.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 21-13-00218 с использованием ресурсов центров СПбГУ.



КАРБОКСИЛАТНЫЕ РАДИКАЛЫ В Ni-КАТАЛИЗЕ: СОХРАНИТЬ И ИСПОЛЬЗОВАТЬ

Виль В.А.¹, Барсегян Я.А.¹, Кун Л.², Алабугин И.В.², Терентьев А.О.¹

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

²Florida State University, USA

С.н.с., к.х.н.

vil@ioc.ac.ru

Ni-катализ набирает популярность как мощный инструмент образования новых связей углерод-углерод и углерод-гетероатом посредством С-Н функционализации, составляя конкуренцию катализу драгоценными металлами. Никель способен участвовать как в одноэлектронных, так и в двухэлектронных окислительно-восстановительных процессах. Как следствие, он может обеспечивать пути функционализации, как родственные каталитическим системам на основе палладия, так и кардинально от них отличающиеся. В частности, ряд недавних исследований показывает, что высоковалентные частицы Ni(III) и Ni(IV) открывают доступ к новым процессам кросс-сочетания и беспрецедентным превращениям [1]. Ранее мы описали подход к получению металлосвязанных карбоксилатных радикалов, основанный на реакции диацилпероксидов с Ni(OAc)₂ [2].

Настоящее исследование расширяет каталитический потенциал никеля в окислительной С-Н функционализации с использованием пероксидов и раскрывает новую модель реакционной способности, а именно окислительное образование сложных эфиров (Схема 1) [3].

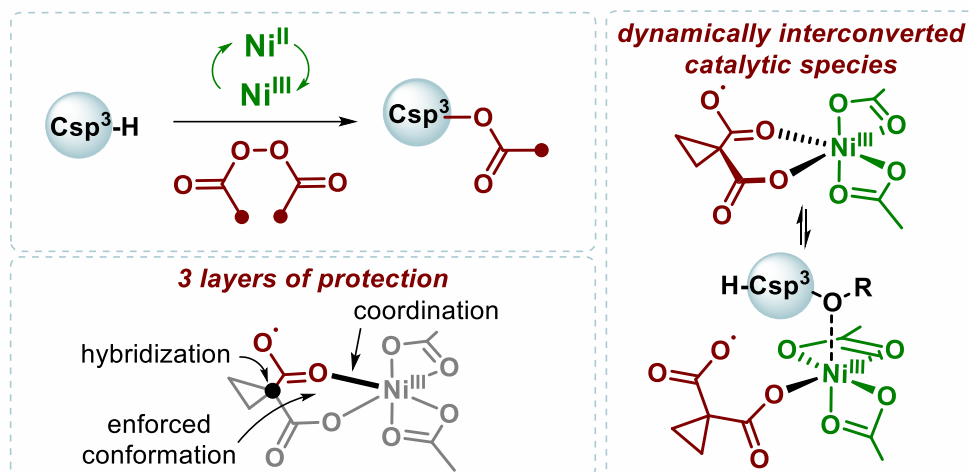


Схема 1. Ni-катализируемое ацилоксилирование С-Н связей диацилпероксидами

Взаимодействие ацетата Ni(II) с диацилпероксидом приводит к получению высоковалентных Ni частиц, способных катализировать окислительное ацилоксилирование C(sp³)-H связей в эфирах, кетонах и алканах. Желаемые эфиры были получены с выходом 20-82%. Согласно расчетным данным, активация пероксидной связи приводит к образованию динамически взаимопревращающейся смеси каталитических Ni частиц в формальном состоянии Ni(III). Примечательно, что в этих частицах карбоксилатный радикал координируется с никелем как "L-лиганд". Вследствие такой координации сохраняется активный карбоксилатный радикал, способный отрывать атом водорода от различных субстратов. Спироциклопропиловый фрагмент в диацилпероксиде предотвращает преждевременное радикальное декарбоксилирование благодаря сочетанию гибридизации и стереоэлектронных эффектов.

Литература

- [1] Ananikov, V. P. *ACS Catal.* **2015**, 5, 1964-1971
[2] Kuhn, L.; Vil', V.A.; Barsegyan, Y. A.; Terent'ev, A. O.; Alabugin, I. V. *Org. Lett.* **2022**, 24, 3817-3822
[3] Vil', V.A.; Barsegyan, Y. A.; Kuhn, L.; Terent'ev, A. O.; Alabugin, I. V. *Organometallics* **2023**, 10.1021/acs.organomet.2c00663

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 21-73-10016).



CF₃-СОДЕРЖАЩИЕ АЛЛЕНЫ И АЦЕТИЛЕНАМИ В Rh(III)-КАТАЛИЗИРУЕМОЙ С-Н АКТИВАЦИИ/АННЕЛИРОВАНИИ (ГЕТЕРО)АРЕНОВ

Воробьева Д.В., Бубнова А.С., Осипов С.Н.

Институт элементоорганических соединений РАН им. А. Н. Несмеянова, Москва, Россия
С.н.с., к.х.н.

vorobyeva-daria@yandex.ru

Функционально замещенные аллены и ацетилены широко применяются в качестве уникальных строительных блоков в органической и металлоорганической химии для синтеза сложных молекул, включая биологически активные гетероциклические соединения. Модификация таких молекул атомами фтора или фторалкильными группами способна существенным образом улучшить их фармакокинетические свойства [1]. В последние годы проводятся активные исследования в области активации инертных С-Н-связей органических соединений в условиях гомогенного металлокомплексного катализа. Данный метод позволяет быстро и эффективно получать сложные молекулы из доступного сырья, используя минимальное количество стадий [2-3]. В связи с этим, разработка эффективных синтетических методов, направленных на конструирование новых гетарилсодержащих фторпроизводных аминокислот, является актуальной задачей, как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения.

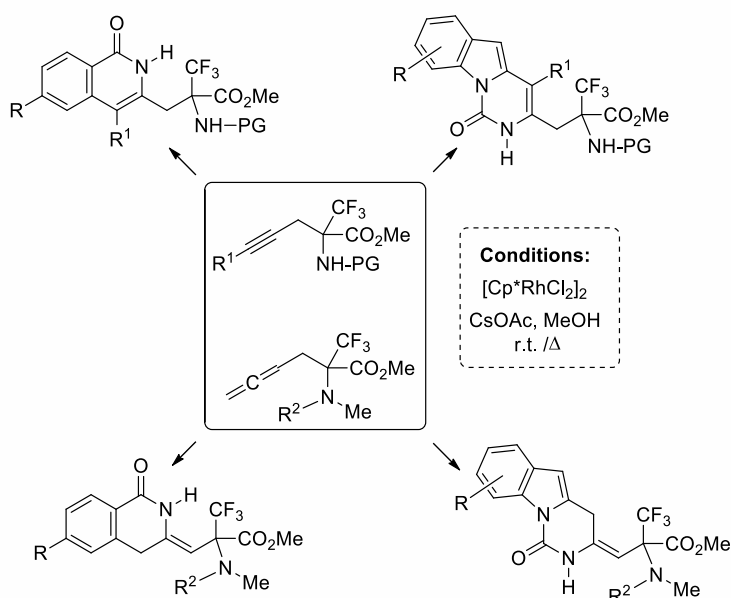


Схема 1. Rh-катализируемая С-Н активация/аннелирование гетероароматических соединений.

В настоящей работе будут представлены результаты исследования Rh(III)-катализируемой тандемной реакции С-Н активации/аннелирования производных (гетеро)аренов с CF₃-содержащими алленами и ацетиленами (Схема 1).

Литература

- [1] Zhu Y., Han J., Wang J., Shibata N., Sodeoka M., Soloshonok V.A., Coelho J.A.S., Toste F.D. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 3887-3964
- [2] Moselage M., Sauermann N., Richter S.C., Ackermann L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6352-6355
- [3] Chen Z., Wang B., Zhang J., Yu W., Liu Z., Zhang Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107-1295

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-13-00328).



РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ В Rh(I)-КАТАЛИЗИРУЕМЫХ РЕАКЦИЯХ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ С ФЕНИЛАЦЕТИЛЕНОМ

Токарева М.А.^{1,2}, Перник И.², Мессерле Б.², Глухарева Т.В.¹, Кивни Ш.²

¹Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

²Университет Маккуори, Сидней, Австралия

Доцент, к.х.н.

t.v.glukhareva@urfu.ru

Ранее было показано, что Rh(I)-катализируемые реакции трансаннуляции 1,2,3-тиадиазолов с терминальными ацетиленами могут протекать с образованием как 2,3,4-замещенных, так и 2,3,5-замещенных тиофенов [1-2]. Механизм реакции включает раскрытие 1,2,3-тиадиазольного цикла и элиминирование молекулярного азота, приводящее к образованию циклометаллированного родиоорганического промежуточного соединения. Затем происходит мигрирующая вставка ацетилена, которая может происходить через конкурирующие пути, в которых при восстановительном отщеплении возможно образование либо 2,3,5- либо 2,3,4-замещенного тиофена.

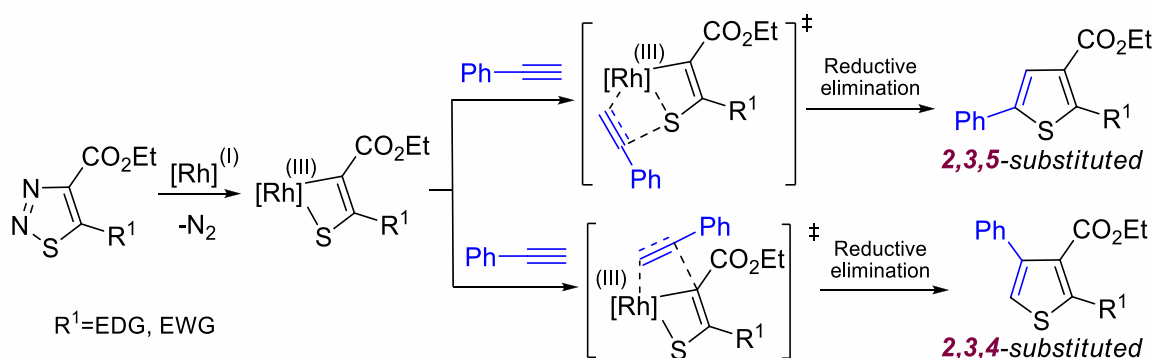


Схема 1. Rh(I)-катализируемая реакция трансаннуляции 1,2,3-тиадиазолов с фенилацетиленом

Чтобы изучить причины этой дивергентной региоселективности, нами были проведены катализируемые Rh(I) реакции ряда 4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазолов с фенилацетиленом. В результате было показано, что электронная природа заместителя в положении C5 1,2,3-тиадиазольного цикла значительно влияет на реакционную способность, а также оказывает заметное влияние на региоселективность реакции: электронодонорные группы приводят к 2,3,4-замещенным тиофенам, а сильные электроноакцепторные группы благоприятствуют образованию 2,3,5-замещенных продуктов. Кроме того, стерически более объемные заместители способствуют образованию 2,3,5-замещенного региоизомера.

Таким образом, в катализируемых родием (I) реакциях 1,2,3-тиадиазолов с ацетиленами необходимо учитывать влияние как электронной, так и стерической природы заместителя в положении C5 гетерокольца.

Литература

[1] Kurandina D., Gevorgyan V., *Org. Lett.*, **2016**, 18, 1804

[2] Tokareva M. A., Pernik I., Lewis W., Messerle B. A., Glukhareva T. V., Keaveney S. T., *ACS Catalysis*, **2022**, 12, 5574



АЛКИНЫ В СИНТЕЗЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ

Говди А.И., Каминский Н.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Доцент, к.х.н.

n_govdi@mail.ru

Ацетилены – уникальные соединения, являющиеся удобными строительными блоками [1]. Алкины обладают широким спектром химических превращений, характерных для тройной связи $C\equiv C$, что может быть продемонстрировано реакциями кросс-сочетания и циклоприсоединения. Реакции циклоприсоединения к алкинам открывают кратчайший путь к таким классам гетероциклических соединений как триазолы, пиразолы и изоксазолы и др. [2].

Гетероциклы считаются столпами медицинской химии, поскольку они включены в структуру большинства доступных на рынке терапевтических препаратов. 1,2,3-Триазолы занимают лидирующие позиции в различных областях фундаментальных и прикладных исследований и по некоторым данным входят в топ-100 наиболее часто используемых гетероциклических систем в низкомолекулярных препаратах [3]. Наиболее распространенным методом синтеза 1,2,3-*H*-триазолов является медь- (CuAAC) или рутений (RuAAC) катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение. Кроме того, в настоящее время пристальное внимание ученых приковано к разработке «безметалловых» методов синтеза 1,2,3-триазолов, например, с использованием диазосоединений [4].

В нашей научной группе были проведены исследования по изучению азид-алкинового циклоприсоединения органических азидов к таким субстратам как 1-иодбута-1,3-диинам [5], а также исследован трёхкомпонентный подход, основанный на взаимодействии 3-замещенных пропарглиловых альдегидов, аминов и диазосульфонамидов, для синтеза этинилзамещенных 1,2,3-триазолов.

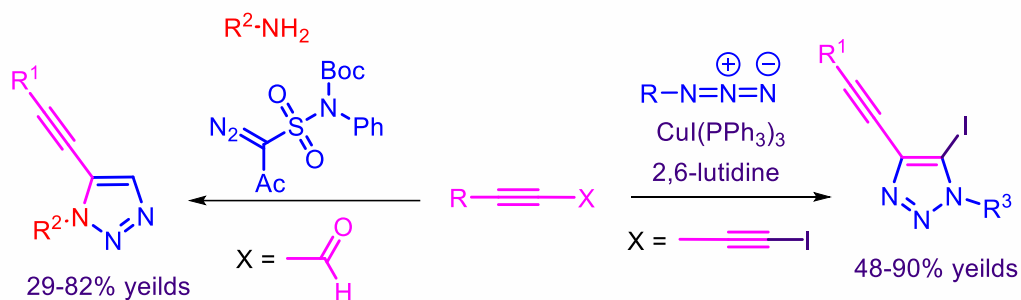


Схема 1. Синтез этинилтриазолов

В результате проведенных исследований нами было показано, что оба подхода позволяют синтезировать широкий круг этинилзамещенных 1,2,3-триазолов с высокими выходами.

Обе реакции протекают региоселективно с образованием либо только 5-этинил-1,2,3-триазолов, либо только 4-этинил-1,2,3-триазолов.

Таким образом, представленные подходы открывают путь к ранее неизвестным этинил-1-*H*-1,2,3-триазолам, содержащих различные функциональные группы в как при тройной связи, так и при атоме N1 триазольного цикла.

Литература

- [1] Ramani A., Desai B., Patel M., Naveen T. *Asian J. Org. Chemistry*, **2022**, 11 (5), e202200047
- [2] Voronin V.V., Ledovskaya M.S., Bogachenkov A.S., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Molecules*, **2018**, 23 (10), 2442
- [3] Adarsh S. *Current Organocatalysis*, **2021**, 8 (3), 271–288.
- [4] González-Calderón D., Fuentes-Benites A., Díaz-Torres E., González-González C. A., González-Romero C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4, 668–672.
- [5] Govdi A.I.; Danilkina N.A.; Ponomarev A.V.; Balova I.A. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (4), 1925–1940

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 19-73-10077-П. Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ: «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Рентгенодифракционные методы исследования».



Au(I)-КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ [3,2-*b*]ПИРРОЛ-КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ

Губайдуллин Р.Р.¹, Парфенова Л.В.¹, Майстренко В.Н.²

¹Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия

²Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия
Н.с., к.х.н.
rinatg83@mail.ru

Пиррол и его производные широко представлены в природе и являются ключевым компонентом хлорофилла, витамина В12, а также входят в состав биологически активных молекул, обладающих фунгицидной, противовоспалительной и противоопухолевой активностью [1-3]. В связи с этим создание и развитие методов синтеза полизамещенных пирролов в мягких условиях является предметом постоянного интереса. Среди известных способов наиболее эффективны подходы, в которых пирролы получают в условиях металлокомплексного катализа [4-6].

Ранее нами был разработан метод синтеза 2-пропаргильных производных 3-оксо-тритерпеновых кислот [7] (Схема 1). Полученные тритерпеновые соединения, содержащие в кольце А 4-пентин-1-оновый структурный элемент были успешно использованы для синтеза новых [3,2-*b*]пирролконденсированных пентациклических тритерпеноидов. В результате проведенных исследований установили, что гетероциклизация 2-алкинил-3-оксо-тритерпеновых кислот типа лупана, урсана и олеана с различными ароматическими аминами, взятых в соотношении 1:1.5, под действием катализаторов PPh_3AuCl (5 мол %) и $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (5 мол %), в 1,2-дихлорэтане проходит с образованием пирролсодержащих тритерпеноидов с выходом 60-86% (Схема 1).

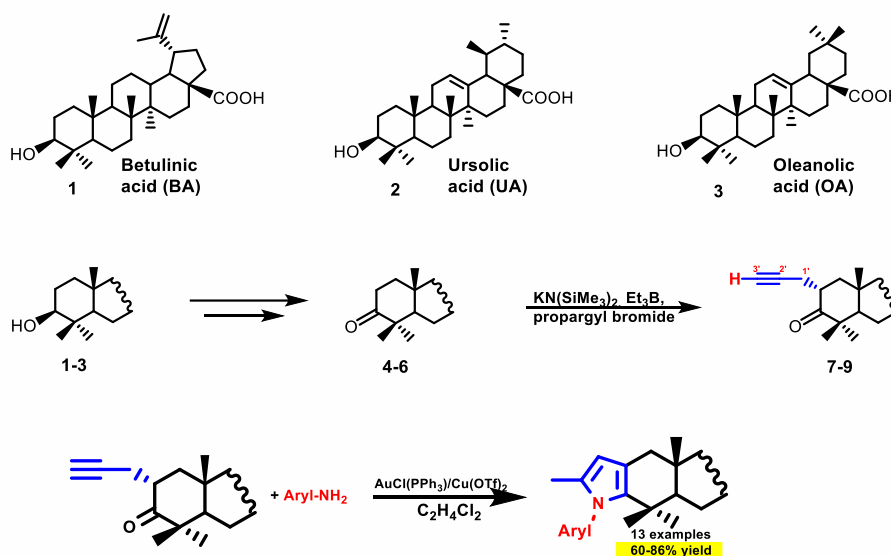


Схема 1. Синтез новых С-3 триазолсвязанных производных камфоры.

Литература

- [1] Ahmad S., Alam O., Naim M. J., Shaquiquzzaman M., Alam M. M., Iqbal M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 527–561
- [2] Mane Y. D., Surwase S. M., Birada, D. O., Sarnikar Y. P., Jawle B. H., Shinde V. S., Khade B. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 2627–2634
- [3] Balachandra B., Shanmugam S. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 2037–2044
- [4] Li M., Li Y., Zhao B., Liang F., Jin L.-Y. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 30046–30049
- [5] Shen X., Xia J., Liang P., Ma X., Jiao W., Shao H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10865–10873
- [6] Qu S., Dang Y., Song C., Wen M., Huang K.-W., Wang Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4974–4991
- [7] Spivak A. Y., Gubaidullin R. R., Galimshina Z. R., Nedopekina D. A., Odinokov V. N. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1249–1256

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 21-13-00169).



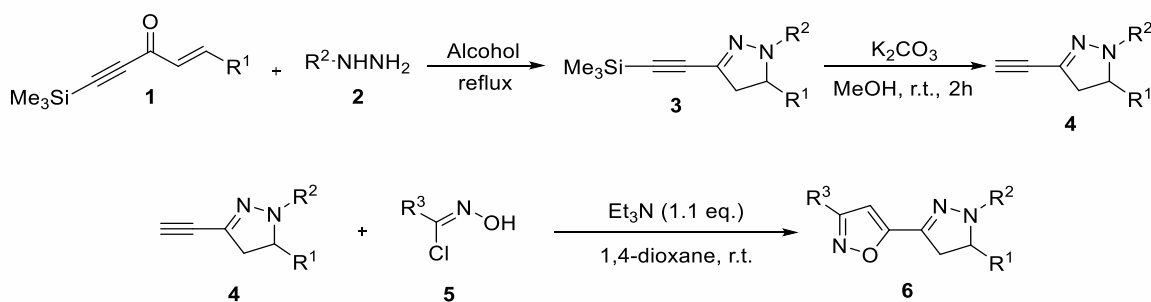
СИНТЕЗ СИЛИЛАЦЕТИЛЕНОВЫХ ПИРАЗОЛИНОВ И ПИРАЗОЛИНЗАМЕЩЕННЫХ ИЗОКСАЗОЛОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Гусев Д.М.¹, Голованов А.А.¹

¹Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия
Научный сотрудник, к.х.н.
dm.gusev@outlook.com

Интерес к функциональным производным азолов и их структурным аналогам, содержащим связь С≡С, обусловлен их большим синтетическим потенциалом. Наличие терминальной тройной связи открывает возможность получения ансамблей, содержащих несколько гетероциклических ядер (полигетероциклов), проявляющих, например, высокую цитотоксичность в отношении клеточных линий MCF-7 и MDA-MB-231 (рак молочной железы) [1] и обладающих антиоксидантной активностью [2].

Наличие нескольких реакционных центров в молекуле 1,4,3-енинонов **1** обуславливает широкое практическое применение в качестве исходных синтонов при направленном синтезе различных гетероциклических соединений. Нами продемонстрирован удобный синтез силилацетиленовых пиразолинов **3** и пиразолинзамещенных изоксазолов **6** на основе енинонов **1** (схема 1).



R¹ = H, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, Thiophen-2-yl

R² = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄

R³ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-BrC₆H₄, Thiophen-2-yl, 4-O₂NC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₄
alcohol = EtOH, n-PrOH, n-BuOH

Схема 1. Получение силилацетиленовых пиразолинов и пиразолинзамещенных изоксазолов.

Наличие триалкилсилильной группы в исходном 1,4,3-ениноне **1** позволяет направить реакцию с гидразинами **2** в сторону образования соединения **3** [3]. Последующее десилилирование и 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов, генерируемых из замещенных хлорбензальдоксимов **5**, приводит к пиразолинзамещенным изоксазолам **6**. Все последовательные реакции протекают в достаточно мягких условиях. Кроме того, соединения **6** также получены методом one-pot. Строение полученных соединений подтверждено методами ЯМР ¹H и ¹³C, РСА, хромато-масс-спектрометрией, элементным анализом.

Литература

- [1] Radhikaa, T., Vijay, A., Harinadha, B. V., Madhavareddy, B, *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2020**, *46*, 429–437.
[2] Nagarjuna, U., Rekha, T., Sreenivasulu, T., Padmavathi, V., Padmaja, A., *Res. Chem. Intermed.* **2018**, *44*, 4375–4396.
[3] Itakhunov R.N., Odin I.S., Gusev D.M., Grabovskiy S.A., Gordon K.V., Vologzhanina A.V., Sokov S.A., Sosnin I.M., Golovanov A.A., *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 8693–8713

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-13-00185).



ЗОЛОТО-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ [3+2] ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ 2*H*-АЗИРИНОВ И ИНАМИДОВ В СИНТЕЗЕ НЕАРОМАТИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ ПИРРОЛОВ

Дубовцев А.Ю.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
С.н.с.

a.dubovtsev@spbu.ru

Возможность катализа органических реакций комплексами золота активно исследуется в последние два десятилетия.¹ В частности, реакции золото-катализируемого *N*-трансфера² представляют интерес благодаря возможности их использования в синтезе ценных азотсодержащих соединений.

Недавно продемонстрирована возможность использования 2*H*-азиринов в качестве удобных *N*-трансферных реагентов в золото-катализируемых синтезах ароматических 1*H*-пирролов.³ В рамках расширения методологии золото-катализируемого *N*-трансфера нашей исследовательской группой предложен новый метод построения разнообразных неароматических и ароматических пиррольных продуктов на основе золото-катализируемой интеграции инамидов и 2*H*-азиринов (Схема 1). Во-первых, золото-катализируемое [3+2] циклоприсоединение инамидов и 2,2-дизамещённых-2*H*-азиринов ведёт к 5-амино-3*H*-пирролам. Во-вторых, показано, что последние продукты могут легко перегруппировываться в 5-амино-2*H*-пирролы под действием кислот Льюиса и Брэнстеда. В-третьих, при использовании 2-замещённых-2*H*-азиринов-2-карбоновых кислот можно получать и ароматические 2-амино-1*H*-пирролы.

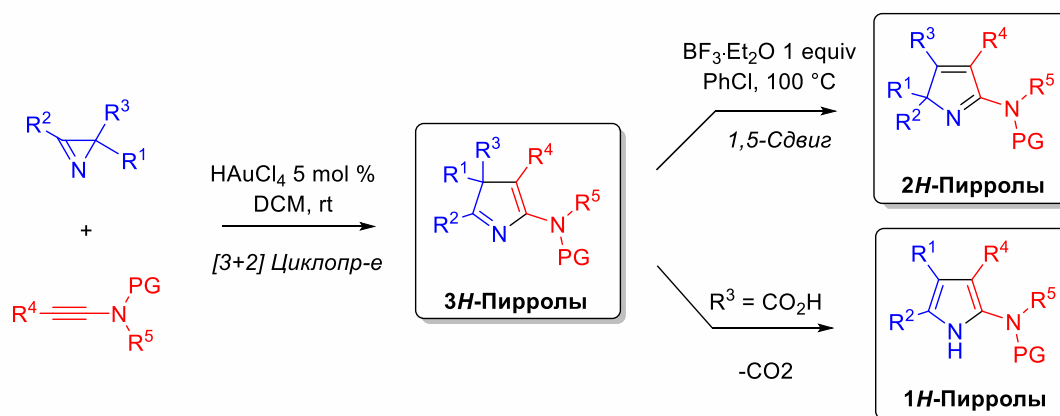


Схема 1. Синтез пирролов на основе Au-катализируемого взаимодействия 2*H*-азиринов и инамидов

Литература

- [1] Dorel R., Echavarren A.M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072
- [2] Ye L.-W., Zhu X., Sahani R.L., Xu Y., Qian P., Liu R. *Chem. Rev.* **2020**, *121*, 9039–9112
- [3] Zhu L., Yu Y., Mao Z., Huang X. *Org. Lett.* **2014**, *17*, 30–33

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 20-73-10022).



РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ НИТРОНОВ К ЦИКЛИЧЕСКИМ АЛЛЕНАМ

Ефремова М.М.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Доцент, к.х.н.

m.efremova@spbu.ru

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения являются одним из наиболее эффективных способов построения пятичленных гетероциклов. В частности, 1,3-диполярное циклоприсоединение нитронов к алкенам позволяет получать высокофункционализированные изоксазолидины, обладающие широким спектром биологических свойств [1]. В то же время, селективность 1,3-диполярного циклоприсоединения к производным алленов изучена гораздо меньше по сравнению с алкенами и алкинами. При этом известно, что селективность этих реакций может меняться в зависимости от особенностей электронного и пространственного строения как диполей, так и диполярофилов и часто может быть плохо предсказуема. Большинство работ в этой области посвящено ациклическим алленам содержащим электроноакцепторные заместители.

Нами было изучено циклоприсоединение кето- и альдонитронов, содержащих электроноакцепторные заместители при атоме углерода, к циклическим алленам, содержащим в цикле 9 или 10 атомов углерода. Было показано, что рассмотренные реакции позволяют получить преимущественно полициклические производные изоксазолидинов с двойной связью в положении С-4 изоксазолидинового кольца с выходами от хороших до высоких. Региоселективность реакции зависит от типа нитронов. Реакция *N*-арил-*C*,*C*-бис(метоксикарбонил)нитронов с этими алленами протекает строго региоселективно с образованием смесей диастереомерных изоксазолидинов, содержащих двойную связь в С-4-положении изоксазолидинового кольца. В реакциях с *N*-арил-*C*,*C*-бис(метоксикарбонил)нитронами помимо изоксазолидинов образуются 15-оксо-3,10-метанобензо[*b*][1]азациклододецины, являющиеся продуктами перегруппировки изоксазолидинов, содержащих двойную связь в С5-положении [2].

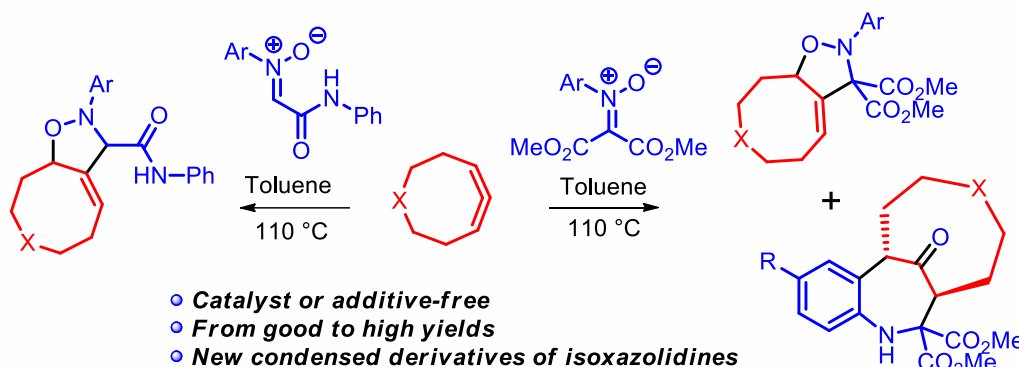


Схема 1. Реакции функционализированных нитронов с циклическими алленами.

Литература

- [1] Berthet M., Cheviet T., Dujardin G., Parrot I., Martinez J. *Chem. Rev.* 2016, **116**, 15235
[2] Efremova M.M., Makarova A.A., Novikov A.S., Kryukova M.A., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 9773–9784

Исследования проводились с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета: Магнитно-резонансные методы исследования, Методы анализа состава вещества, Рентгенодифракционные методы исследования.



SYNTHESIS AND STRUCTURE OF ACETYLENE COMPLEXES OF Ca AND Ln(II) BASED ON 1,8-BIS(ETHYNYL)CARBAZOLES.

Zakaria H.A.^{1,2}, *Lyubov D.M.*¹, *Nelyubna Yu.V.*³, *Aysin R.R.*³, *Trifonov A.A.*^{1,3}

¹G. A. Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry of Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russian Federation

²N. I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

PhD student

hamzazakor@gmail.com

In the second half of the 20th century, the development of new effective methods for the formation of C–C and C–E bonds based on cross-coupling reactions catalyzed by complexes of late d-transition metals led to a real revolution in organic chemistry. Chemists have obtained extremely powerful yet fairly simple synthetic approaches to many types of organic compounds. Where the hydrofunctionalization reactions of unsaturated hydrocarbons, represented by the addition of E–H bonds at multiple carbon-carbon bonds, played an economical and efficient role in the formation of carbon-heteroelement bonds. Along with d-transition metals, complexes of rare and alkaline earth metals also show high activity in addition of element-hydrogen bonds to multiple bonds of alkenes and alkynes. One of the key stages of these reactions is the coordination of the C≡C bond on the metal center and its further activation due to electrostatic polarization in the coordination sphere of electropositive ions of alkaline earth (AE) and rare earth (RE) metals.[1] Despite the fact that organometallic derivatives of AE and RE metals are effective catalysts for these reactions, only a few examples of acetylene complexes Mg²⁺ and Yb²⁺ are known to date.[2,3] In this regard, the synthesis of new types of acetylene complexes, the study of their structure and reactivity is an important task, both from practical and fundamental points of view.

We have demonstrated that application of 1,8-bis(ethynyl)substituted carbazoles, 3,6-tBu₂-1,8-(RC≡C)₂CarbH (Carb = carbazolyl; R = Ph, SiMe₃) allowed to synthesize the series of low-coordination complexes [3,6-tBu₂-1,8-(RC≡C)₂Carb]₂M(THF)_n (M = Ca^{II}, Yb^{II}, Sm^{II}; Fig. 1), in which the interaction between M²⁺ and C≡C bond are realized. The presence of M²⁺···C≡C interactions was proved by X-Ray study, IR spectroscopy along with theoretical calculations.

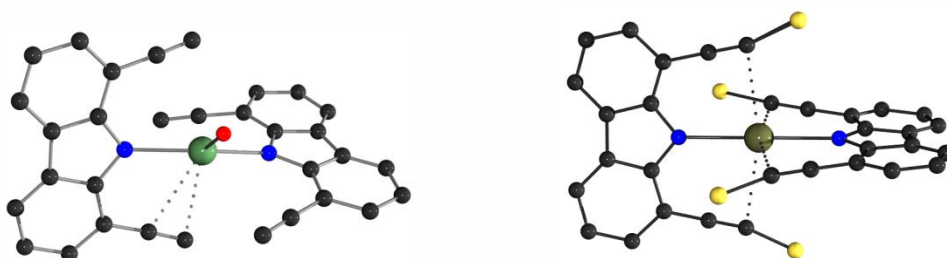


Figure 1. Molecular structures of [3,6-tBu₂-1,8-(Me₃SiC≡C)₂Carb]₂M (M = Ca, Yb, Sm) and [3,6-tBu₂-1,8-(PhC≡C)₂Carb]₂Ca(THF).

References

- [1] Penafiel. J, Maron. L, Harder. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 201.
- [2] Pahl. J, Brand. S, Elsen. H, Harder. S. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8685.
- [3] Walsh. P. J, Hollander. F. J, Bergman. R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8729.

The work was supported by RSF (№ 23-13-00323).



ТРИЭТИАМИН-ПРОМОТИРУЕМАЯ ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ЦИКЛОДИМЕРИЗАЦИЯ 2*H*-АЗИРИН-2-КАРБОКСИЛАТОВ В ПИРИМИДИН-4,6-ДИКАРБОКСИЛАТЫ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Захаров Т.Н., Сахаров П.А., Новиков М.С., Хлебников А.Ф., Ростовский Н.В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Студент

st055813@student.spbu.ru

Исследована нестандартная каскадная окислительная димеризация 2*H*-азирин-2-карбоксилатов, проходящая при нагревании с триэтиламином в присутствии воздуха. Предложен механизм реакции, основанный на экспериментальных данных для реакции метил 3-фенил-2*H*-азирин-2-карбоксилата **1** и квантовохимических расчетах методом DFT. Проверена применимость данной реакции для синтеза пириимидин-2,4-дикарбоксилатов **7**.

В соответствии с предлагаемым механизмом реакция проходит через раскрытие кольца первой молекулы 2*H*-азирина **1** по связи C-C, последующее 1,3-диполярное циклоприсоединение азометин-илида **3** ко второй молекуле азирина **1** и разрыв связи C-N бициклического азиридина **5** [1]. Разрыв связи C-C в молекуле азирина промотируется нуклеофильным присоединением *N,N*-диэтилгидроксиламина **8**, образующегося в результате окисления триэтиламина кислородом воздуха [2]. (Диэтиламиноокси)азирин **2** был обнаружен в спектрах ЯМР реакционной смеси. Побочным процессом реакции является образование гиппуратов **9a–c** при наличии избытка *N,N*-диэтилгидроксиламина **8**.

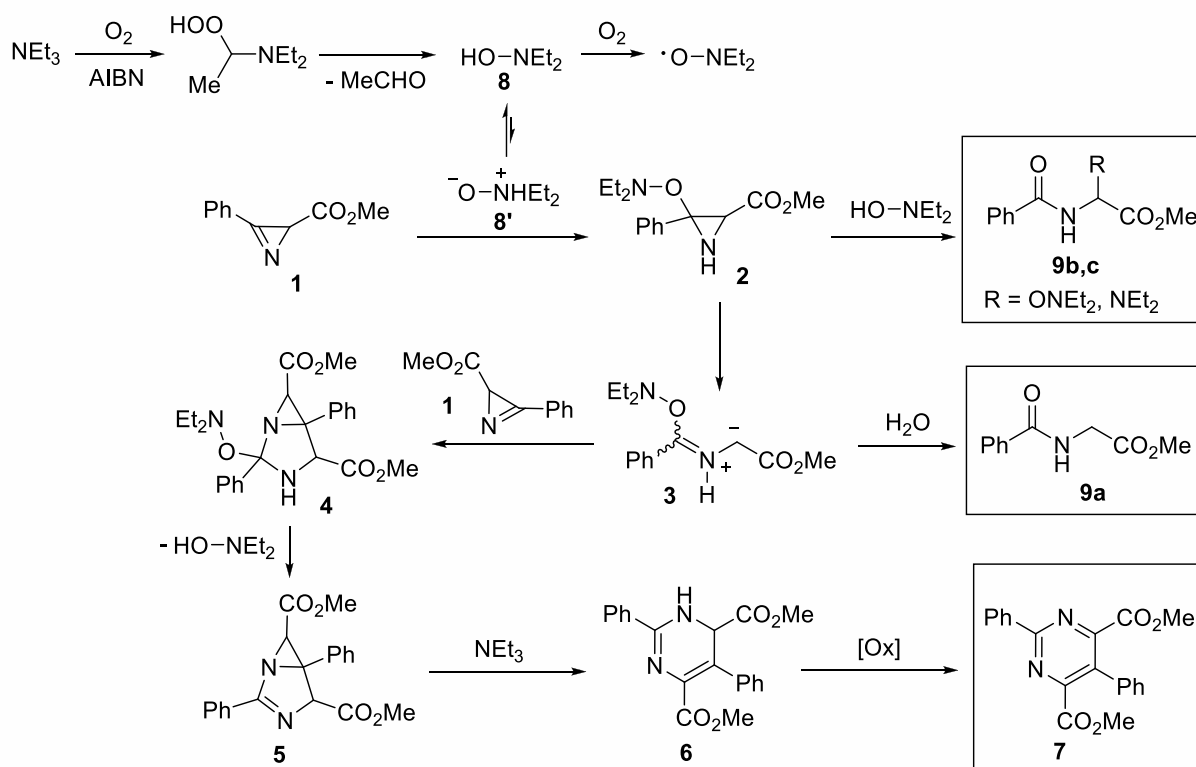


Схема 1. Предполагаемый механизм окислительной циклодимеризации 2*H*-азирин-2-карбоксилатов

Литература

- [1] Pinho e Melo, T. M. V. D.; Cardoso, A. L.; Gomes, C. S. B.; d'A Rocha Gonsalves, A.M.. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6313-6315
[2] Grossi, L. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3387-3390

Работа была выполнена при поддержке грантов РФФИ (№19-73-10090 и 22-73-10184) с использованием ресурсных центров СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Вычислительный центр».



ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО[1,2-*d*]ОКСАДИАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫХ Δ^1 -ПИРРОЛИНОВ И НИТРИЛОКСИДОВ

Иванова Е.Е., Шабалин Д.А.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия

Н.С., К.Х.Н.

ev_zol@irioc.irk.ru

Реакция ацетилена с кетоксимами в суперосновных средах (реакция Трофимова) получила мировое признание как удобный метод синтеза *NH*- и *N*-винилпирролов. Следует отметить, что в результате многолетних систематических исследований этой реакции не только синтезирован широкий ряд новых пиррольных структур, но и обнаружены ранее неизвестные каскадные сборки синтетически привлекательных гетероциклов. Среди них – активно изучаемая сегодня сборка экзотических аза-гетероциклов, *3H*-пирролов и гидроксипирролинов, на основе кетоксимов, содержащих только одну C–N связь в α -положении к оксимной функции. Эти уникальные аза-гетероциклы уже продемонстрировали высокую и многогранную реакционную способность в синтезе более сложных гетероциклических систем, включая функционализированные Δ^1 -пирролины (Схема 1) [1-5].

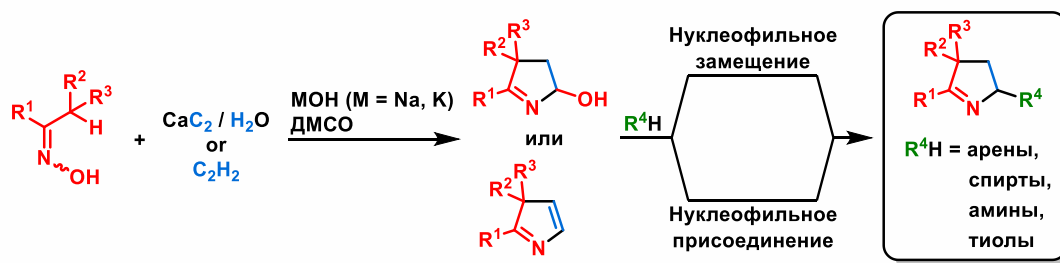


Схема 1. Синтез функционализированных Δ^1 -пирролинов.

В докладе представлены недавние результаты по исследованию диастереоселективного синтеза фармацевтически перспективных тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов на основе функционализированных Δ^1 -пирролинов и получаемых *in situ* нитрилоксидов [6]. Отдельное внимание уделено вопросам влияния природы субстратов и условий проведения реакции на эффективность и диастереоселективность реакции циклоприсоединения.

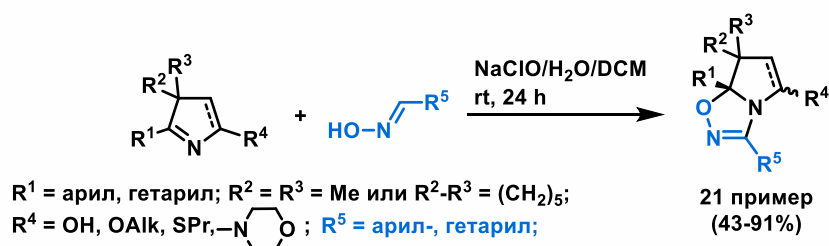


Схема 2. Синтез тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов.

Литература

- [1] Dvorko M.Yu., Shabalin D.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., and Trofimov B.A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 4609-4616;
- [2] Shabalin D.A., Dvorko M.Yu., Zolotareva E.E., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Schmidt E.Yu., and Trofimov B.A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 4004-4010;
- [3] Shabalin D.A., Kuzmin A.V., Schmidt E.Yu., and Trofimov B.A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 2305-2312;
- [4] D. A. Shabalin, E. E. Ivanova, I. A. Ushakov, E. Yu. Schmidt, and B. A. Trofimov, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2021**, 17, 319-324;
- [5] Borisova M.A., Ryabukhin D.S., Ivanov A.Yu., Boyarskaya I.A., Shabalin D.A., Zelenkov L.E., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. and Vasilyev A.V, *Eur. J. Org. Chem.*, 2022, 30, e202200468;
- [6] Ivanova E.E., Shabalin D.A., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Schmidt E.Yu. and Trofimov B.A., *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, 21, 1725-1736.



РЕАКЦИИ РАСШИРЕНИЯ ЦИКЛА ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ

Иванова О.А.¹, Шорохов В.В.¹, Бойченко М.А.¹, Плодухин А. Ю.¹, Вартанова А.Е.², Жохов С.С.¹, Андреев И.А.³, Ратманова Н.К.³, Трушков И.В.²

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

В.н.с., к.х.н.

iv@kinet.chem.msu.ru

Химия донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов щедро, как из рога изобилия, рассыпает возможности перед химиками-синтетиками для разработки новых методов синтеза карбо- и гетероциклических соединений на основе реакций расширения цикла. Присутствие в структуре ДА циклопропанов напряженного трехчленного цикла, электронодонорного и акцепторного(ых) заместителей (в состав которых могут входить *дополнительные функциональные группы*), обеспечивает огромный синтетический потенциал этих соединений даже *в отсутствие каких-либо партнеров* благодаря возможности реализации перегруппировок, ведущих к новым циклическим системам с большим размером цикла. В этих процессах задействованы одновременно нескольких реакционных центров исходных молекул циклопропана. В результате исследований реакционной способности ДА циклопропанов в присутствии различных кислот Льюиса нами были найдены реакции расширения цикла, приводящие к целому ряду карбо- и гетероциклических соединений: производных циклопентенов, 2,3-дигидробензо[*b*]фуранов, 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенов, бенз[*b*]азепинов, циклопропа[*c*]кумаринов, γ -бутиролактонов, γ -пирролидонов, 4,5-дигидрофуранов, бензо[*b*]пирролизидинонов, бенз[*e*]индолизидинонов и других. [1-6].

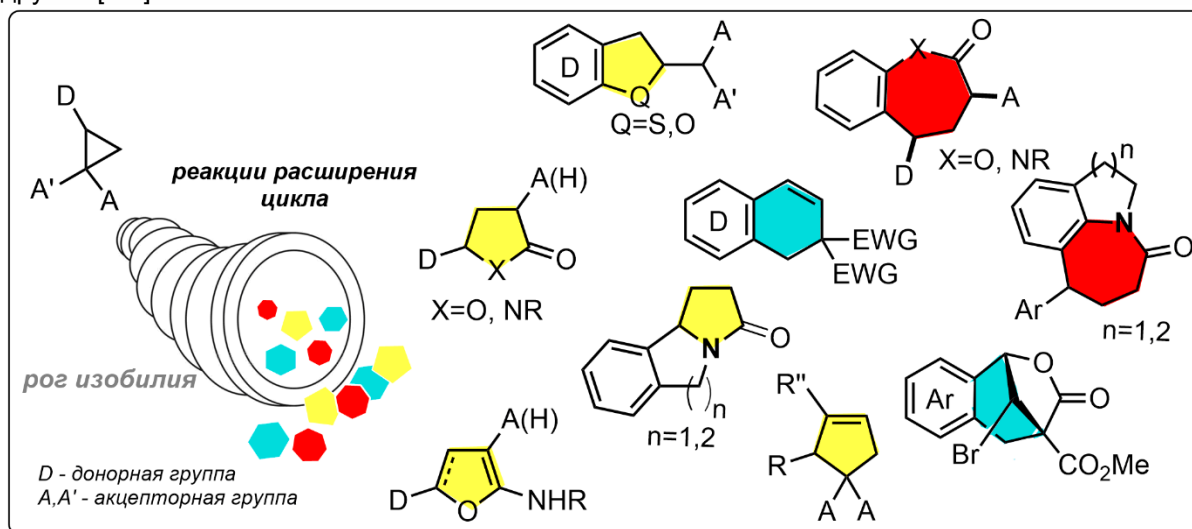


Схема 1. Примеры типов соединений, полученных на основе реакций расширения цикла.

Литература

- [1] Ivanova, O.A.; Trushkov, I.V. *Chem. Record*, **2019**, *19*, 2189–2208.
- [2] Vartanova, A. E.; Plodukhin, A. Yu.; Ratmanova, N. K.; Andreev, I. A.; Anisimov, M. N.; Gudimchuk, N. B.; Rybakov, V. B.; Levina, I. I.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V.; Alabugin I. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13952–13961.
- [3] Fadeev, A. A.; Makarov, A. S.; Ivanova, O. A.; Uchuskin, M. G.; Trushkov I. V. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 737–744.
- [4] Boichenko, M. A.; Plodukhin, A. Yu.; Shorokhov, V. V.; Lebedev, D. S.; Filippova, A. V.; Zhokhov, S. S.; Tarasenko, E. A.; Rybakov, V. B.; Trushkov, I. V.; Ivanova O. A. *Molecules* **2022**, *27*, 8468.
- [5] Вартанова, А.Е.; Плодухин, А.Ю.; Бойченко, М. А.; Шорохов, В. В.; Жохов, С.С.; Трушков, И.В.; Иванова, О. А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2022**, 2431–2440.
- [6] Shorokhov, V. V.; Lebedev, D. S.; Boichenko, M. A.; Zhokhov, S. S.; Trushkov, I. V.; Ivanova, O. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, *59*, 54–62.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 21-73-20095).



ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ СИНТЕЗА 5-ЭТИНИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ

Каминский Н.А., Балова И.А., Говди А.И

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

студент

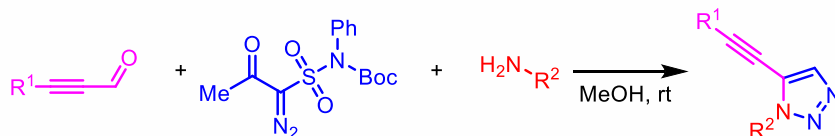
nikitakaminskiy25@gmail.com

1,2,3-Триазолы занимают лидирующие позиции в различных областях фундаментальных и прикладных исследований благодаря их возможности варьировать структуру по трем положениям гетероцикла, и широкому спектру биологических свойств [1]. Наиболее распространенным методом синтеза 1,5-дизамещенных-1,2,3-1*H*-триазолов является рутений катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение, которое имеет ряд существенных ограничений ввиду дороговизны и токсичности используемого металла.

В настоящее время пристальное внимание ученых приковано к разработке «безметалловых» методов синтеза 1,2,3-триазолов, например, с использованием диазосоединений [2]. 1,5-Дизамещенные триазолы могут быть синтезированы при использовании альдегидов, первичных аминов и α -диазо- β -кетосульфонамида [3].

Несмотря на то, что данный подход является эффективным методом синтеза труднодоступных 1,5-триазолов, на сегодняшний день в литературе нет информации о применении такого подхода для синтеза 5-этинил-1,2,3-триазолов. Использование в качестве одного из исходных субстратов ацетиленовых альдегидов позволит открыть одностадийный путь к синтезу практически и теоретически значимых ранее неизвестных 5-этинил-1,2,3-триазолов.

В результате оптимизации нами были определены оптимальные соотношения альдегида, амина и диазосоединения для успешного синтеза соответствующих этинилтриазолов. В зависимости от того какие заместители находятся при тройной связи эти соотношения меняются, так для донорных заместителей требуется использовать 1 эквивалент диазосоединения, в то время как для акцепторнозамещенных альдегидов требуется снижение диазосоединения до 0.8 эквивалентов.



R^1 = 4-OMeC₆H₄, 4-CNC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NMe₂C₆H₄, 3-quinoline, 4-MeC₆H₄, -SiMe₃,
n-Hex, -CH₂OMe, -CC(CH₂)₄CO₂Et

R^2 = -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₄NHBoc, -(CH₂)₅CO₂H, *n*-Bu, -(CH₂)₃NMe₂, -(CH₂)₃NHTs, -(CH₂)₅CO₂H,
-(CH₂)₃OMe, -CH₂C₆H₄OMe

Схема 1. Синтез 5-этинилтриазолов

Кроме того, использование данных субстратов позволило расширить синтетические возможности представленного метода синтеза, так как в литературе практически не встречаются упоминания синтеза 1,5-дизамещенных триазолов, содержащие алифатические или акцепторные заместители.

Несмотря на наличие в исходном 3-замещенном пропаргиловом ацетилене двух реакционных центра реакция протекает региоселективно с образованием только 5-этинил-1,2,3-триазолов.

Таким образом, с использованием данного трёхкомпонентного подхода получен широкий ряд ранее неизвестных 5-этинил-1*H*-1,2,3-триазолов, содержащих различные функциональные группы в как при тройной связи, так и при атоме N1 триазольного цикла.

Литература

- [1] Adarsh S. *Current Organocatalysis*, **2021**, 8 (3), 271–288.
[2] Bubyrev A., Malkova K., Kantin G., Dar'in D., Krasavin M. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 17516 – 17522.
[3] González-Calderón D., Fuentes-Benítez A., Díaz-Torres E., González-González C. A., González-Romero C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4, 668–672.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 19-73-10077-П. Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ: «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Рентгенодифракционные методы исследования».



СИНТЕЗ НОВЫХ СПААС-РЕАГЕНТОВ ДЛЯ БИООРТОГОНАЛЬНОЙ ХИМИИ НА ОСНОВЕ ГЕТЕРОЦИКЛОНОНИНОВ, КОНДЕНСИРОВАННЫХ С ТРИАЗОЛОМ

Ким М.Д., Данилкина Н.А

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Студент

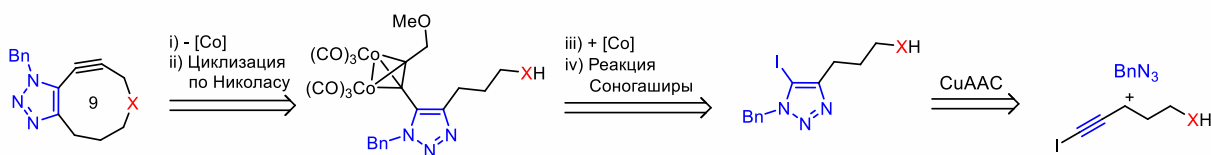
miakim2001@gmail.com

Открытие биоортогональной химии стало одним из важнейших событий в истории развития клик-реакций^[1]. Ключевыми биоортогональными реакциями, используемыми для модификации живых систем являются медь-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC)^[2,3] и азид-алкиновое циклоприсоединение, промотируемое напряжением цикла (SPAAC)^[4]. Однако SPAAC является более предпочтительным в связи с отсутствием необходимости использования Cu(I), которая обладает токсическим влиянием на клетки и живые организмы.

Создание новых более активных, но при этом не менее стабильных клик-реагентов на данный момент является актуальной задачей. Учитывая влияние конденсированных систем и гетероатомов при пропаргильных атомах С на реакционную способность циклоалкинов, недавно был разработан новый тип SPAAC-реагентов – гетероциклононины, конденсированные с гетероциклами^[5].

Данное исследование направлено на создание новых примеров вышеупомянутого типа клик-реагентов. В качестве целевых структур были выбраны аза- **Tr9NTs** и оксациклононины **Tr9O**, конденсированные с триазиолами.

Общий подход к синтезу целевых структур строится единообразно (Схема 1). Ключевыми стадиями являются CuAAC, реакция Соногаширы и циклизация по Николасу. На последней стадии проводится декомплексация Со-комплексов с образованием целевых циклононинов.



X = NTs (a), O (б)

Схема 1. Ретросинтетическая схема получения **Tr9NTs** и **Tr9O**

В ходе получения целевых структур были опробованы два способа проведения Циклизации по Николасу: постадийно (с выделением ациклического Со-комплекса) и *one-pot*, второй путь оказался наиболее предпочтительным. Также было установлено, что N-циклононин **Tr9NTs** является синтетически доступным стабильным соединением, однако O-циклононин **Tr9O** оказался нестабильным при концентрировании после хроматографической очистки.

Для обоих циклононинов была исследована их реакционная способность в SPAAC с бензилазидом. Оба цикла легко реагировали с азидом с образованием *анти*-изомеров триазолов относительно аннелированного триазольного цикла. Было обнаружено, что даже для нестабильного оксацикла **Tr9O** необходимо проводить декомплексацию и клик-присоединение не в условиях *one-pot*, а постадийно, но избегая концентрирования растворов циклононина **Tr9O**. Также была открыта загадка нестабильности циклоалкинов данного типа в концентрированных растворах: оказалось, что циклоалкины склонны димеризоваться. Структуры димеров на данный момент устанавливаются.

Литература

- [1] H. C. Hang, C. Yu, D. L. Kato, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 14846–14851.
- [2] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [3] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [4] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047.
- [5] N. A. Danilkina, A. I. Govdi, A. F. Khlebnikov, A. O. Tikhomirov, V. V. Sharoyko, A. A. Shtyrov, M. N. Ryazantsev, S. Bräse, I. A. Balova, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16519–16537.

Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ.



ЦИКЛИЗАЦИЯ АЛКИНОВ ВМЕСТО МНОГОСТАДИЙНОГО СИНТЕЗА ЦИКЛОПЕНТАДИЕНИЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ

Колос А.В., Нелюбина Ю.В., Перекалин Д.С.

Институт элементоорганических соединений РАН им. А. Н. Несмеянова, Москва, Россия

Аспирант

Kolos.Andrej@gmail.com

Чаще всего реакция циклизации алкинов в присутствии комплексов переходных металлов приводит к образованию бензолов. Однако в некоторых специальных условиях в результате реакции могут получаться фульвены и циклопентадиенильные комплексы [1]. Использование подобных реакций для синтеза циклопентадиенильных комплексов позволяет значительно упростить их получение, а также открывает доступ к структурам недоступным стандартными методами органической химии [2-3].

Мы обнаружили, что *трет*-бутилацетилен тримеризуется в координационной сфере родия в присутствии кислот Льюиса. В зависимости от выбора кислоты Льюиса в реакции можно получить циклопентадиенильный комплекс родия **1**, либо остановиться на стадии образования фульвенового комплекса родия **2**. Последний можно превратить в различные циклопентадиенильные производные **3** присоединяя О-нуклеофилы, которые позволяют регулировать стерическую нагрузку будущего катализатора.

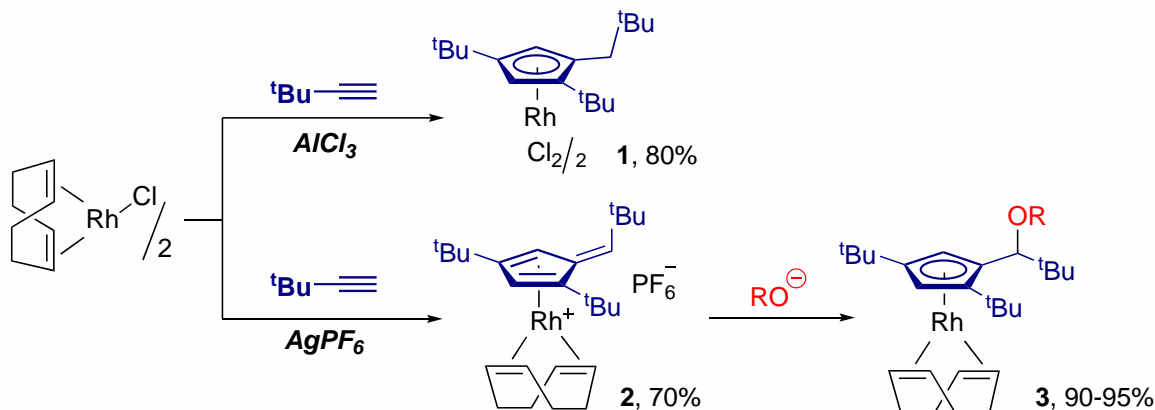


Схема 1. Тримеризация *трет*-бутилацетилена в координационной сфере родия.

Кардинально другая реакция происходит между исходным комплексом и *трет*-бутилацетиленом при добавлении основания. В этом случае циклизируются четыре молекулы алкина. В образующемся циклопентадиенильном комплексе **4** две *трет*-бутильные группы оказываются при одном атоме углерода пятичленного цикла. Такое расположение заместителей делает данный лиганд чрезвычайно стерически загруженным и жестким. Полученные комплексы являются катализаторами реакций С-Н активации.

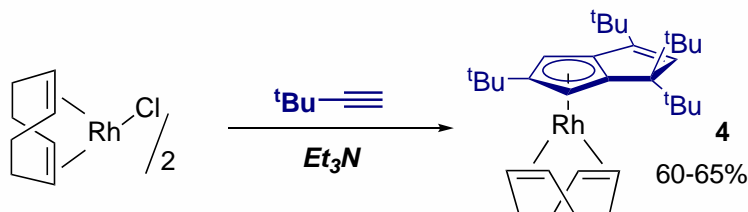


Схема 2. Тетрамеризация *трет*-бутилацетилена в координационной сфере родия.

Литература

- [1] Shibata, Y.; Tanaka, K., *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 10917–10921
- [2] Trifonova E.A., N. M. Ankudinov *et al*, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2018**, *57*, 7714–7718
- [3] Kolos A.V., Perekalin D.S., *et al*, *Organometallics*, **2021**, *40*, 3712–3719

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-13-00345.



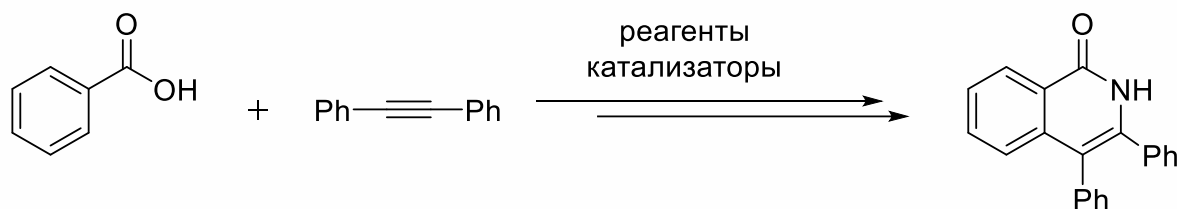
СТОИМОСТЬ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА: КАКОВО ВЛИЯНИЕ КАТАЛИЗАТОРА?

Комарова А.А.¹, Перекалин Д.С.¹

¹Институт элементоорганических соединений РАН им. А. Н. Несмеянова, Москва, Россия
Аспирант
alina.komarova95@gmail.com

Широко распространено мнение, что для снижения стоимости органического синтеза следует заменить классические катализаторы, содержащие дорогие платиновые металлы, на более их дешевые аналоги, содержащие металлы первого переходного ряда, например, кобальт или никель. Мы хотели бы продемонстрировать, что такая замена металла в катализаторе не всегда приводит к ожидаемому снижению затрат.

Для сравнения были выбраны шесть способов получения 3,4-дифенилизохинолона из одинаковых стартовых веществ – бензойной кислоты и дифенилацетилена (схема 1). Один из методов основан на использовании только органических реагентов (**Org**) [1], тогда как остальные пять включают каталитический процесс с участием различных металлов (**Pd**, **Rh**, **Ru**, **Co**, **Ni**) [2–6].



стоимость 1 г продукта:



Схема 1. Стоимость различных методов синтеза 3,4-дифенилизохинолона

Анализ стоимости синтеза 3,4-дифенилизохинолона показал, что основные затраты приходятся на стехиометрические компоненты, а не катализаторы. Поэтому самыми дорогими методами являются **Ni**, **Pd** и **Org**, в которых используются дорогие реагенты: I₂ (3 €), s-BuLi (5 €), MeONH₂ (2-4 €). Напротив, синтез с участием рутениевых и родиевых катализаторов оказывается значительно более дешевым. Таким образом, замена платиновых металлов не оказывает существенного экономического эффекта на стоимость всего процесса. Цены на металлы не должны рассматриваться как основная мотивация для проведения фундаментальных исследований.

Литература

- [1] Z.-W. Chen, Y.-Z. Zhu, J.-W. Ou, Y.-P. Wang, J.-Y. Zheng, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10988–10998
- [2] S. Lu, Y. Lin, H. Zhong, K. Zhao, J. Huang, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2001–2005
- [3] N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6449–6457
- [4] B. Li, H. Feng, S. Xu, B. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12573–12577
- [5] X. Yu, K. Chen, S. Guo, P. Shi, C. Song, J. Zhu, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5348–5351
- [6] C.-C. Liu, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3518–3521

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 17-73-30036).



ЗАЧЕМ БИОЛОГАМ НУЖНЫ АЦЕТИЛЕНЫ?

Корнеев С.М.

Санкт-Петербург, Россия
к.х.н.
sergei.k1001@mail.ru

Прогресс в биологических исследованиях последних десятилетий неразрывно связан с достижениями в физике при строительстве микроскопов и чувствительных детекторов, а так же в химии за счёт создания разнообразных красителей и разработке биосовместимых методов воздействия на биообъекты.

Одним из недавних удачных и эффективных химических достижений оказалось обнаружение простых условий проведения реакции циклоприсоединения азидов к ацетиленам, открытой более 100 лет назад. Эта реакция, получившая название «клик-реакция», позволила в простых условиях и водной среде соединять биообъект и «детектор» и в прямом смысле «открыла глаза» биологам на объекты их исследований.

Пара Азид-Ацетилен оказалась чрезвычайно удобной для биологических систем: обе эти группы практически не встречаются в живых объектах и таким образом их взаимодействие специфично. Обе группы достаточно инертны в условиях существования биологических объектов, имеют маленькие размеры и практически не участвуют в метаболизме. Как правило, введение этих групп в биологические молекулы не вызывает трудностей, а сами биологические молекулы при этом не теряют своих свойств. Большой проблемой при изучении живых объектов является необходимость использования катализаторов и повышенной температуры, однако эти трудности химии уже научились преодолевать.

Как правило, ацетиленовую группу вводят в биологическую молекулу, а азидную группу – в молекулу-датчик: краситель, стабильный радикал, радиоактивный блок и другие.

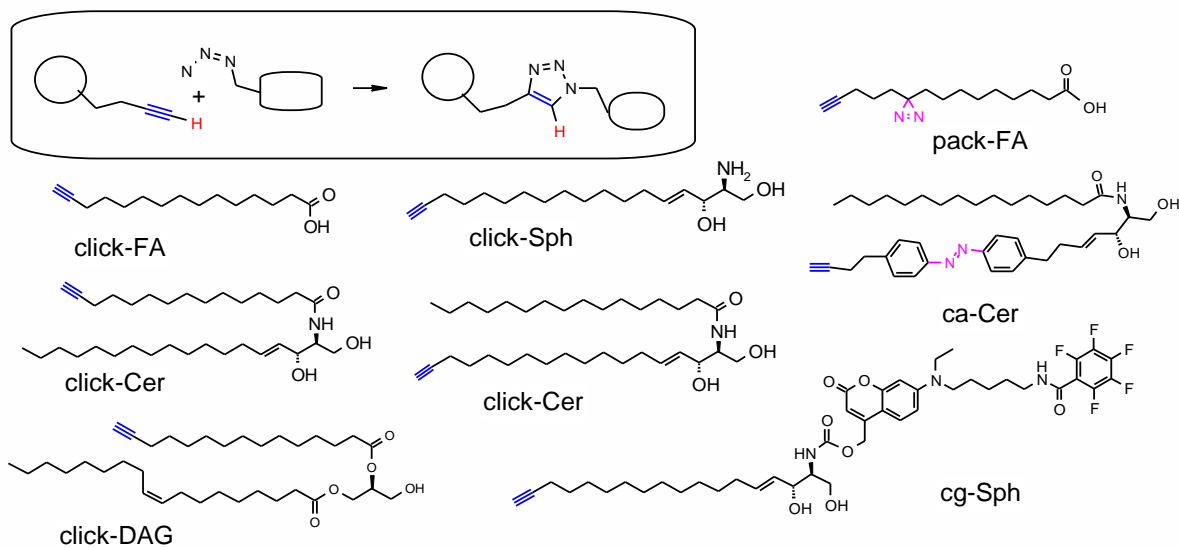


Схема 1. Клик-реакция и примеры синтетических липидов с ацетиленовой функцией

В докладе сообщается об успешном синтезе ацетиленовых жирных кислот и липидов на их основе для изучения метаболизма этих частиц, а так же примеры синтеза более сложных липидов с дополнительной функцией связывания или с функцией воздействия на партнёрскую биологическую молекулу. Такие молекулы позволяют открывать и изучать детали функционирования живых организмов.

Литература

- [1] Michael A. J. *Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94.
- [2] Huisgen, R., Szeimies, G., Möbius, L. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2494.
- [3] Rostovtsev, V.V., Green, L.G., Fokin, V.V., Sharpless, K.B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2565.



СИНТЕЗ ПОЛИЗАМЕЩЁННЫХ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ БУТЕНОЛИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИКЛИЧЕСКИХ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ И АЛЛЕНОВЫХ КИСЛОТ

Малкова К.П., Кантин Г.П., Дарьин Д.В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Студент

malkova.ks.chem@gmail.com

$\Delta^{\alpha,\beta}$ -Бутонолиды (фуран-2(5*H*)-оны) широко представлены среди природных и биологически активных соединений. В то же время спироциклические системы привлекают пристальное внимание исследователей ввиду ценности для дизайна лекарственных препаратов. В этом свете $\Delta^{\alpha,\beta}$ -спиробутонолидные скаффолды представляют большой интерес с точки зрения медицинско-химических приложений.

Ранее в нашей научной группе (Лаборатория синтеза биоактивных малых молекул) был предложен эффективный метод синтеза спироциклических $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутонолидов посредством тандема Rh(II)-катализируемого внедрения циклических диазосоединений в О-Н связь пропиоловых кислот и последующей циклизации в присутствии основания [1,2]. Настоящее исследование посвящено изучению возможности использования алленовых кислот в качестве субстратов для подобного превращения, что позволит вводить заместители в α -положение бутонолидного кольца (Схема 1). Диазогетерофталемиды, диазотетрамовые кислоты и диазооксиндолы использовались в качестве диазо-компонента **1**. Реакция проводилась в *one-pot* формате: по завершении Rh(II)-катализируемого О-Н внедрения (ТСХ контроль) с образованием соединения **3** в реакцию добавляли 20 мол% DIPEA для протекания внутримолекулярной циклизации. Целевые бутонолиды были получены с высокими выходами.

Стоит подчеркнуть, что в ходе изучения процесса была выявлена примечательная закономерность: промежуточный продукт **3** может приводить к двум возможным региоизомерным продуктам **4** и **5** в зависимости от структуры алленовой кислоты **2**. Соотношение диастереомеров при образовании соединений **5** варьировалось в пределах от 2:1 до 9:1.

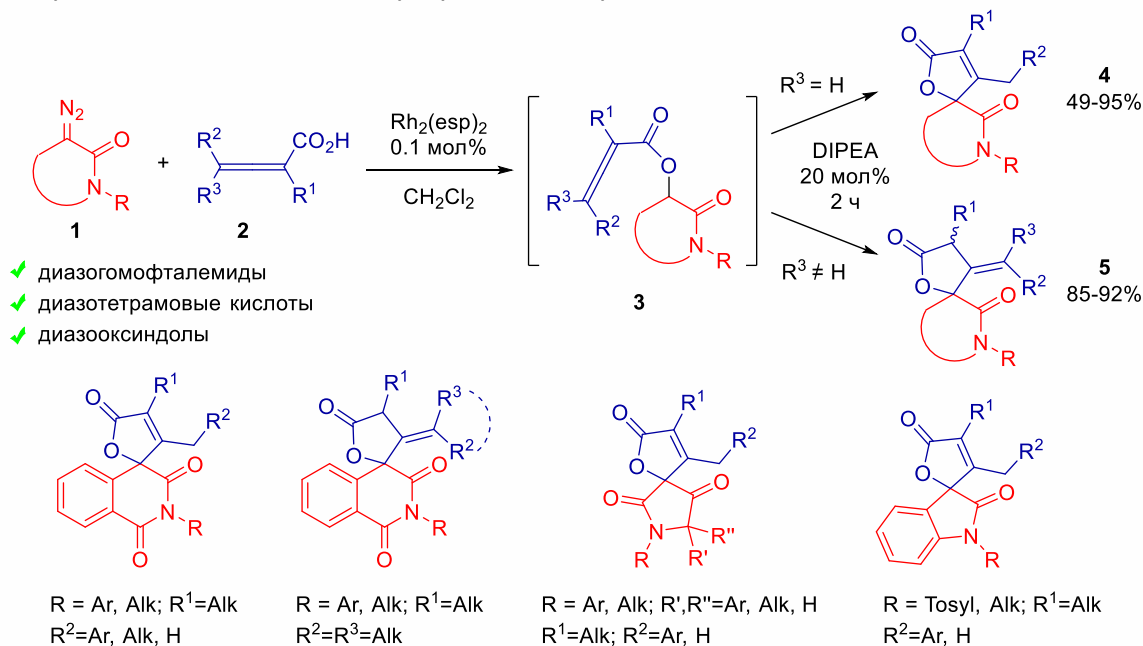


Схема 1. Синтез $\Delta^{\alpha,\beta}$ -спиробутонолидов из циклических диазосоединений и алленовых кислот

Литература

[1] Dar'in D., Kantin G., Chupakhin E., Sharoyko V., Krasavin M. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27(31), 8221-8227

[2] Dar'in D., Kantin G., Glushakova D., Sharoyko V., Krasavin M. *J. Org. Chem.* **2023**, accepted 26.12.2022

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 20-13-00024).



СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНОВ С ПОМОЩЬЮ РАСШИРЕННОЙ РЕАКЦИИ КОРИ-ЧАЙКОВСКОГО

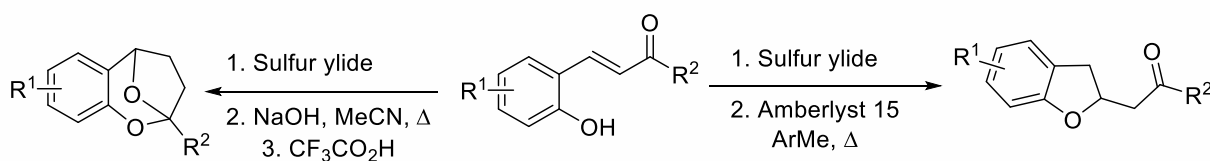
Мясников Д.А.¹, Щербаков Р.О.¹ Учускин М.Г.¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия
М.Н.С.
mda@psu.ru

В настоящее время существует множество подходов к синтезу замещенных фуранов, что обусловлено их интересной реакционной способностью и широким набором полезных биологических и физико-химических свойств. Несмотря на это, все еще активно разрабатываются новые, простые и высокоэффективные методы получения данных молекул из доступных субстратов. В связи с этим, разработка методов синтеза труднодоступных замещенных фуранов, представляет собой особый интерес.

Реакция Кори-Чайковского – это процесс получения трехчленных циклических молекул, таких как оксираны, азиридины и циклопропаны, из карбонильных соединений, их иминов и активированных алкенов под действием различных илидов серы. Ранее нами было показано, что в модифицированных условиях, реакция илидов серы с ортогидроксикалконами протекает по пути образования и последующего раскрытия трехчленного цикла с образованием гидрированных производных фуранов [1]. Мы предлагаем называть такой процесс расширенной реакцией Кори-Чайковского. В данной работе будет представлен новый метод синтеза замещенных фуранов из ацетиленовых кетонов, основанный на расширенной версии реакции Кори-Чайковского.

Previous work



This work

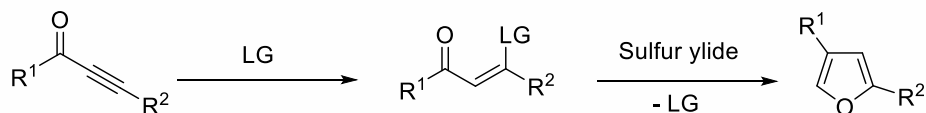


Схема 1. Предыдущая и новая версия расширенной реакции Кори-Чайковского.

Полученные ряды продуктов, ограничения метода и оптимизация реакционных условий будут представлены в данном докладе.

Литература

[1] Fadeev A.A., Makarov A.S., Ivanova O.A., Uchuskin M.G., Trushkov I.V. *Org. Chem. Front.*, 2022, 9, 737–744.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№21-73-10063).



СИММЕТРИЧНЫЕ И ЯНУС-ДЕНРИМЕРЫ НА ОСНОВЕ ЭПИХЛОРИГИДРИНА

Очереднюк Е.А.¹, Шляева Т.А.¹, Бурилов В.А.¹, Антипин И.С.^{1,2}

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

Аспирант

ocherednuk@gmail.com

Эпихлоргидрин уже давно нашёл своё широкое применение в промышленности, например, в производстве глицерина, эпоксидных смол, поверхностно-активных веществ, пластификаторов, а также в фармацевтической и пищевой промышленности [1]. Недавно появились работы, где эпихлоргидрин используется в качестве стартового соединения для получения дендримерных структур [2].

Клик-реакции, в частности, реакции медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения, были впервые описаны в начале 21 века [3], и за такой короткий промежуток времени стали незаменимым инструментом в получении различного рода соединений. Это связано с образованием в ходе них высокостабильных 1,2,3-триазолов, устойчивых к влаге воздуха, рН-среды и нагреванию. Варьируя заместители при терминальной алкинильной и азидной группах, можно получать вещества, обладающие широким спектром свойств.

Учитывая высокую реакционную способность эпихлоргидрина и имея удобный и эффективный инструмент клик-химии, в работе предложены пути получения различного рода соединений, в частности, дендримерных структур с использованием дивергентного подхода (рис. 1), а также Янус-подобных несимметричных дендримеров с амфифильными свойствами.

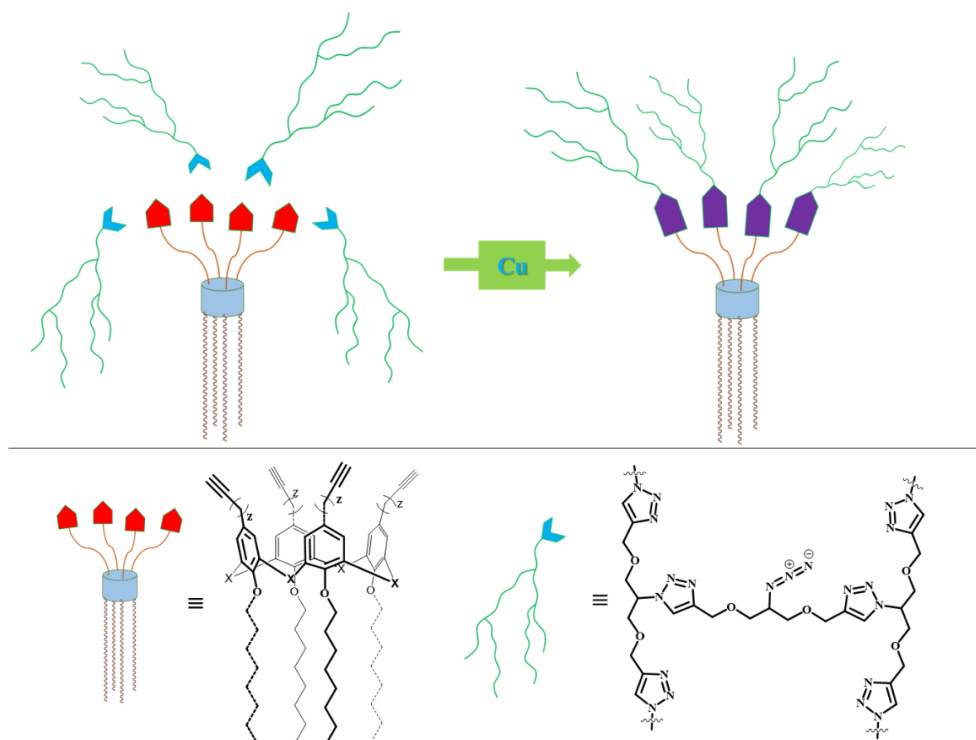


Рисунок 1. Применение клик-реакции для получения дендримерных структур.

Литература

- [1] Hirakawa B. *Encyclopedia of Toxicology: 3rd Ed.* **2014**, 431-432.
- [2] Mohy El Dine T., Jimmidi R., Diaconu A., Fransolet M., Michiels C., De Winter J., Gillon E., Imberty A., Coenye T., Vincent S.P. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 14728-14744.
- [3] Devaraj N.K., Finn M.G. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 6697-6698.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 22-13-00304)



СПИРОСОЧЛЕНЁННЫЕ НИТРОЦИКЛОПРОПАНКАРБОКСИЛАТЫ: СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ

Пилипенко И.А., Пелипко В.В., Байчурин Р.И., Макаренко С.В.

РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Студент

kohrgpu@yandex.ru

Спиросо́членённые нитроциклопропаны представляют несомненный интерес с теоретической и практической точки зрения [1]. Одним из способов их получения являются реакции препаративно доступных *гем*-галогеннитроалкенов с циклическими СН-кислотами [2]. Введение в нитроциклопропановое кольцо сложноэфирной группы повышает их привлекательность, благодаря появлению потенциальной возможности синтеза на их основе циклопропановых аминокислот [1]. Известно, что алкил-3-бром-3-нитроакрилаты **1** в реакциях с представителями циклических СН-кислот (фенилметилпиразолоном и кислотой Мельдрума) образуют нитроспироциклопропанкарбоксилаты **2**, **3** с выходами до 56% [3].

Вовлечение других представителей циклических СН-кислот (аналогов кислоты Мельдрума – 6,10-диоксаспиро[4.5]декан-7,9-диона и 1,5-диоксаспиро[5.5]ундекан-2,4-диона, а также 1,3-индандиона и *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты) во взаимодействие с бромнитроакрилатами **1** в сопоставимых условиях позволило получить представительный ряд оригинальных нитроспироциклопропанкарбоксилатов **4-7** с выходами до 55% (схема 1).

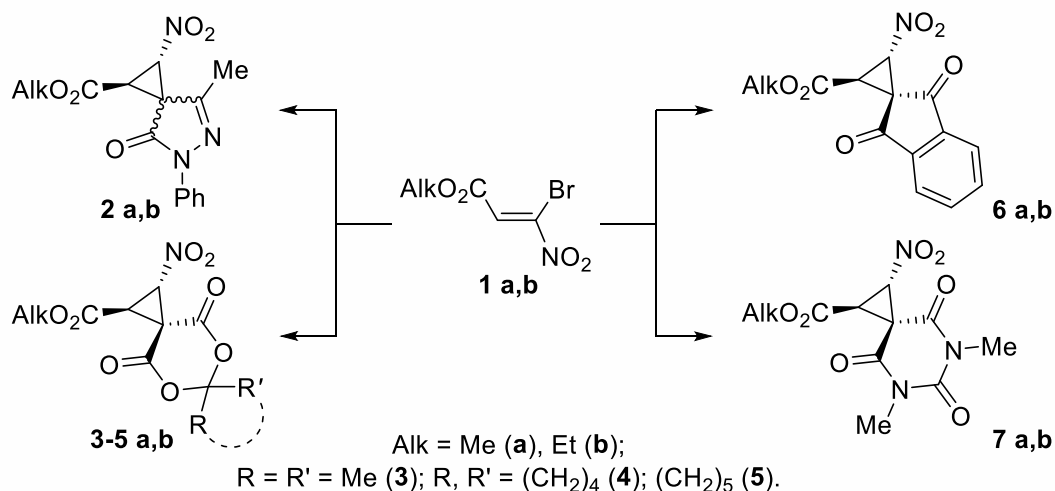


Схема 1. Нитроспироциклопропаны **2-7**, полученные на основе *гем*-бромнитроакрилатов **1**.

Строение впервые полученных нитроспироциклопропанкарбоксилатов **4-7** охарактеризовано данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК, а тонкая структура дополнительно изучена методами спектроскопии ЯМР ^1H - ^1H NOESY и рентгеноструктурного анализа (РСА) (рисунок 1). Рентгеноструктурное исследование представителя полученных соединений – нитроспироциклопропанкарбоксилата **5a** выполнено Литвиновым И.А. в ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, за что авторы выражают ему искреннюю благодарность.

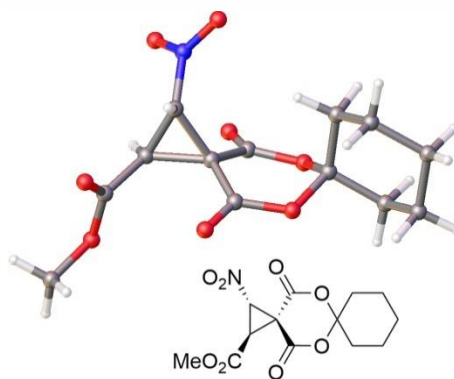


Рисунок 1. Структура соединения **5a** по данным РСА.

Литература

- [1] Аверина Е.Б., Яшин Н.В., Кузнецова Т.С., Зефиоров Н.С. *Успехи химии*. **2009**, *78*, 963-979
[2] Roy S., Chen K. *J. Chin. Chem. Soc.* **2013**, *60*, 597.
[3] Пелипко В. В. Автореф...дис. кан. хим. наук. Санкт-Петербург, **2021**, 20 с.



ВИНИЛИРОВАНИЕ НЕНАСЫЩЕННЫХ СПИРТОВ КАРБИДОМ КАЛЬЦИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА МОНОМЕРОВ

Потороченко А.Н., Гырдымова Ю.В.

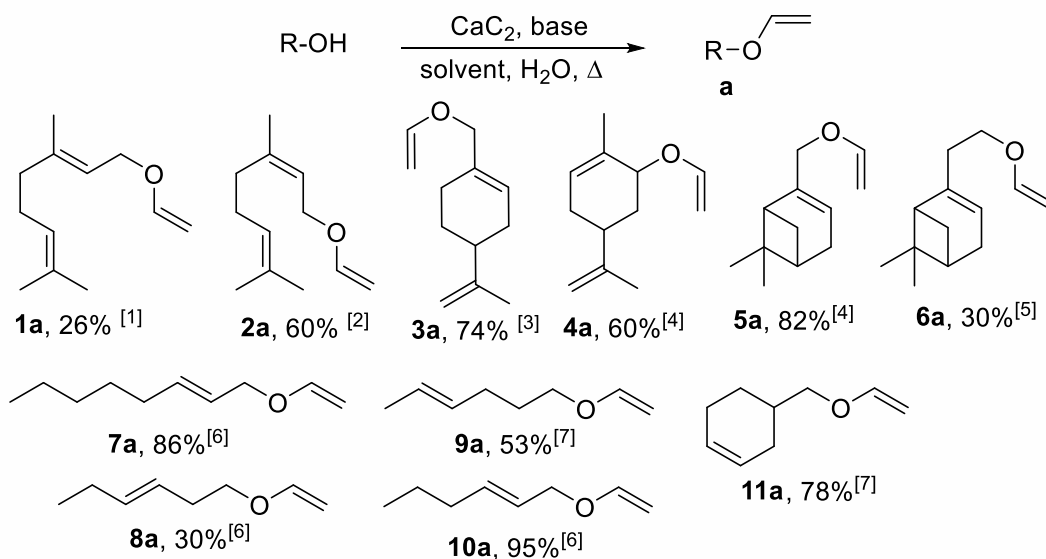
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Студент

st096921@student.spbu.ru

Получение мономеров из возобновляемого растительного сырья – практически важная задача, открывающая путь к новым полимерам. Для синтеза таких биомономеров в структуру терпена необходимо ввести способную к полимеризации группу, например, винильную. Винилирование насыщенных спиртов ацетиленом и карбидом кальция – хорошо отработанная процедура [1,2]. Винилирование ненасыщенных спиртов сопряжено с рядом трудностей. Имеющиеся в структуре одна или несколько С=C в условиях высокой температуры и суперосновной среды, необходимой для винилирования, могут полимеризоваться. Кроме того, имеющиеся в субстрате двойные связи способствуют протеканию конкурирующего присоединению процесса элиминирования с образованием диенов.

Целью настоящей работы является винилирование ненасыщенных спиртов карбидом кальция с получением виниловых мономеров. На субстратах различного строения – терпеновые и алифатические, проведена оптимизация условий, обеспечивающих максимально возможный выход виниловых эфиров (схема). Для ряда терпеновых спиртов показано, что снижение основности реакционной среды способствует увеличению выходов винилокситерпеноидов за счет снижения побочного процесса элиминирования. Геранил- (**1a**) и нопил- (**6a**) винилиловые эфиры образуются только в системе ДМСО:1,4-диоксан = 2:1 (v/v).



^[1] KOH, DMSO:dioxane (2:1), 100 °C, 3 h.; ^[2] KOH, DMSO, 80 °C, 15 h.; ^[3] KOH, KF, DMSO:dioxane (2:1), 100 °C, 5 h.; ^[4] KOH, DMSO, 100 °C, 3 h.; ^[5] KOH, KF, DMSO:dioxane (2:1), 100 °C, 3 h.; ^[6] KOH, KF, DMSO, 100 °C, 3 h.; ^[7] KOH, KF, DMSO, 130 °C, 3 h.;

Схема 1. Винилирование ненасыщенных спиртов карбидом кальция

Таким образом, синтез виниловых эфиров ненасыщенных спиртов открывает новый путь для получения полимеров с интересными свойствами, а наличие дополнительных С=C связей может быть использовано для пост-модификации полимеров.

Литература

- [1] Trofimov B.A., Schmidt E.Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, *83*, 600–619
[2] Metlyayeva S.A., Rodygin K.S., Lotsman K.A., Samoylenko D.E., Ananikov V.P. *Green Chem.* **2021**, *23*, 2487–2495

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 22-73-00060).



2H-АЗИРИН-2-КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ: СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ

Ростовский Н.В., Сахаров П.А., Коронатов А.Н., Агафонова А.В., Новиков М.С.,
Хлебников А.Ф., Титов Г.Д., Антонычев Г.И.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Доцент, д.х.н.

n.rostovskiy@spbu.ru

2H-Азирир-2-карбоновые кислоты являются редким классом соединений. Еще недавно были известны только две кислоты такого строения, обе выделенные из природных объектов: 3-метил-2H-азирир-2-карбоновая кислота (азириномицин) [1] и мотуалева кислота F [2].

Нам удалось разработать универсальный метод синтеза азириркарбонных кислот, в том числе неизвестных ранее, содержащих арильный заместитель при атоме С3, на основе изомеризации изоксазол–азирир, катализируемой безводным хлоридом железа(II) [3]. Эти кислоты оказались довольно устойчивыми и могут храниться при низких температурах длительное время. Исследование антибактериальной активности полученных новых кислот в отношении штаммов бактерий группы ESKAPE показало, что наиболее активной является 3-фенил-замещенная кислота.

Наличие карбоксильной группы при напряженном цикле делает азириркарбонные кислоты привлекательными субстратами для синтеза более сложных молекул. С помощью реакций Пассерини и Уги нами была успешно модифицирована карбоксильная группа кислот и получены азирир-содержащие дипептиды и депептиды [4]. Реакции 2H-азирир-2-карбоновых кислот с диазосоединениями в зависимости от условий – фотолиз синим светом или катализ комплексами золота (I) – открывают доступ к азирир-содержащим эфирам миндальной кислоты и 1,3-оксазин-6-онам [5].

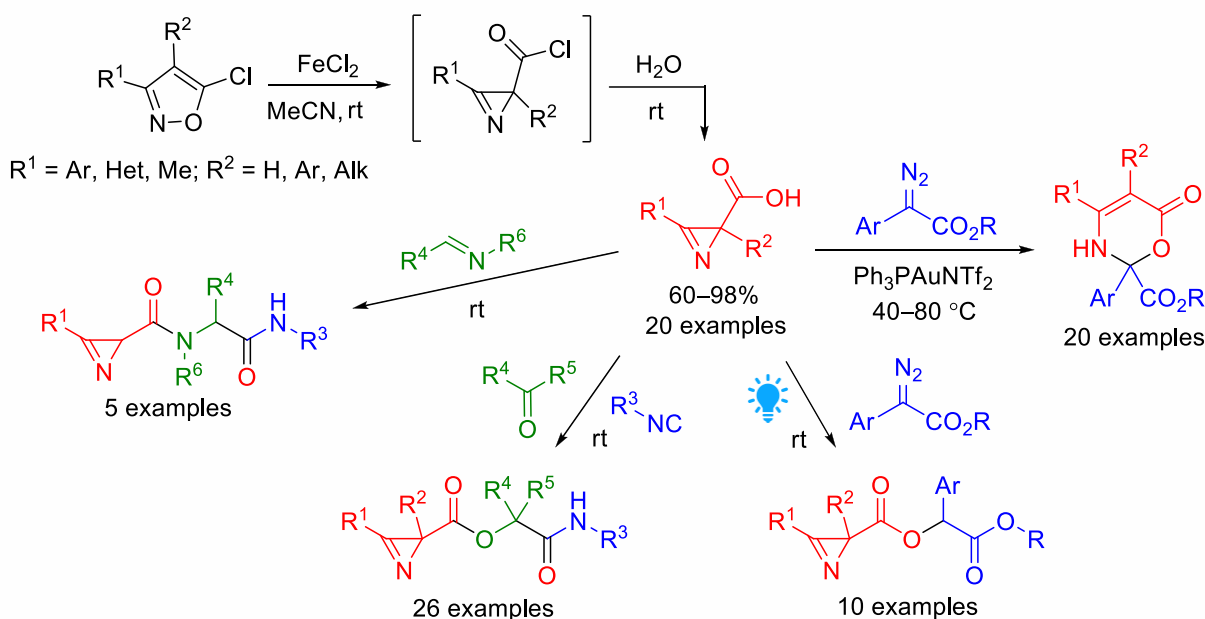


Схема 1. Синтез и превращения 2H-азирир-2-карбоновых кислот.

Литература

- [1] Stapley E.O., Hendlin D., Jackson M., Miller A.K., Hernandez S., Mata J.M.J. *Antibiot.* **1971**, *24*, 42.
- [2] Keffer J. L., Plaza A., Bewley C. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1087.
- [3] Sakharov P.A., Koronatov A.N., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Glukharev A.G., Rogacheva E.V., Kraeva L.A., Sharoyko V.V., Tennikova T.B., Rostovskii N.V. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 37901–37905.
- [4] Rostovskii N.V., Koronatov A.N., Sakharov P.A., Agafonova A.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Rogacheva E.V., Kraeva L.A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9448–9460.
- [5] Titov G.D., Antonychev G.I., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Rogacheva E.V., Kraeva L.A., Rostovskii N.V. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2707–2712.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант МК-2698.2019.3) и РФФ (грант № 22-73-10174).



АЦЕТИЛЕНОВЫЕ КЕТОНЫ:
НОВЫЕ РЕАКЦИИ В ПРИСУТСТВИИ СУПЕРОСНОВНЫХ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СРЕД

Самульцева С. О., Дворко М. Ю., Шабалин Д. А.

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия

Аспирант

samultceva@mail.ru

Первый пример синтеза ацетиленового кетона, содержащего два сопряженных электрофильных центра (тройная связь и карбонильная группа), был впервые описан более века назад [1]. На сегодняшний день представители этого класса соединений занимают важное место в арсенале синтетической органической химии [2-4].

Длительное время сильноосновные катализаторы, такие как гидроксиды и алкоксиды щелочных металлов, введенные в химию ацетилена академиком А. Е. Фаворским, имели ограниченное применение в химии ацетиленовых кетонов из-за склонности последних вступать в реакции анионной полимеризации и гидролитического расщепления.

В то же время, суперосновные каталитические среды, разработанные и активно изучаемые школой академика Б. А. Трофимова, позволили не только усовершенствовать ряд классических реакций Фаворского, но и открыть серию необычных каскадных реакций ацетилена [5]. В настоящем докладе суммированы результаты недавних исследований по успешному использованию суперосновных каталитических сред в химии ацетиленовых кетонов. Особое внимание уделено селективности каскадных реакций димеризации алкинонов в зависимости от природы алкильного заместителя при карбонильной группе [6-7].

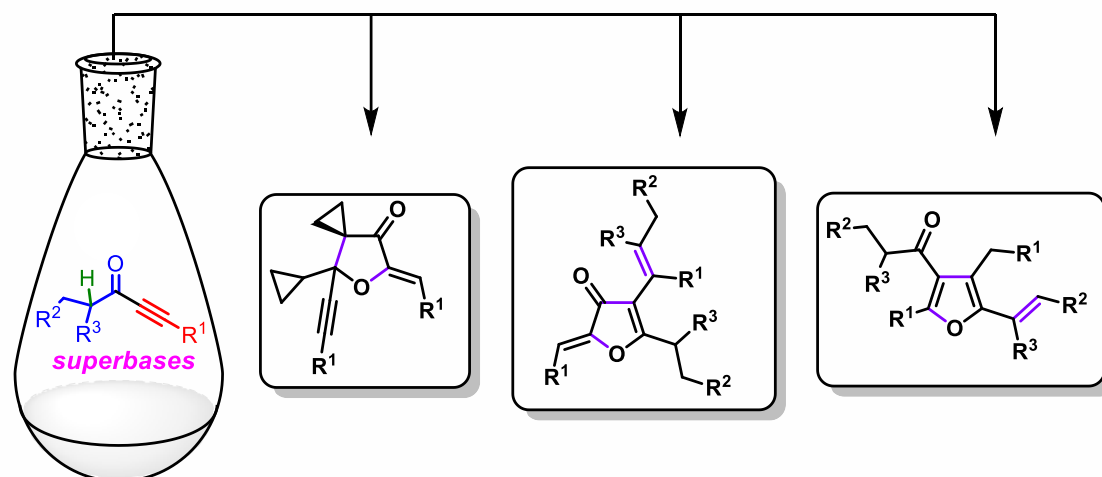


Схема 1. Пути каскадных димеризаций C-H активных ацетиленовых кетонов.

Литература

- [1] Nef J. V., *Liebigs. Ann. Chem.* **1899**, 308, 264-328
- [2] Nájera C., Sydnes L. K., Yus M. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 11110
- [3] Li Y., Yu J., Bi Y., Yan G., Huang D. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 4839
- [4] Worch J. C., Stubbs C. J., Price M. J., Dove A. P. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 6744
- [5] Гусарова Н.К., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Малькина А.Г. *Химия ацетилена: Новые главы.* Новосибирск: Наука, **2013**
- [6] Dvorko M. Yu., Shabalin D. A., Ushakov I. A., Schmidt E. Yu., Trofimov B. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202201464
- [7] Samultceva S. O., Dvorko M. Yu., Shabalin D. A., Ushakov I. A., Vashchenko A.V., Schmidt E. Yu., Trofimov B. A. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 5325



ФОРМАЛЬНОЕ (4+2)-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ АЗАДИЕНОВ И АЗАТРИЕНОВ К СТИРИЛМАЛОНАТАМ КАК АНАЛОГАМ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ

Сергеев П.Г., Новиков Р.А., Томилов Ю.В.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия
аспирант
sergeevpg@gmail.com

В последние десятилетия донорно-акцепторные циклопропаны (ДАЦ) интенсивно используются в современном органическом синтезе в первую очередь как источники 1,3-цвиттер-ионов в присутствии разнообразных кислот Льюиса, либо как 1,2-цвиттер-ионные синтоны, генерируемые с участием галогенидов галлия(III). Относительно новым направлением исследований является исследование реакционной способности ДАЦ как синтетических эквивалентов изомерных им стирилмалонатов. Особый интерес представляют подобные реакции с диенами и их гетероаналогами с точки зрения синтеза циклических систем.

Недавно в нашей научной группе были исследованы реакции ДАЦ и изомерных β -стирилмалонатов с конформационно нежесткими 1-азадиенами и кросс-сопряженными азатриенами в присутствии кислот Льюиса. Основное внимание было уделено разработке условий реакции формального (4+2)-циклоприсоединения с возможностью варьирования α -заместителя в азадиене вместо известной методологии (3+2)-циклоприсоединения. Основываясь на полученных результатах, мы предложили метод синтеза замещенных *транс,транс*-тетрагидропиридинов **1** с высокой диастереоселективностью >30:1. Были использованы три субстраточувствительные каталитические системы: $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ и GaCl_3 . Применение GaCl_3 в качестве кислоты Льюиса наряду с основным процессом позволяет получить необычный минорный продукт формального (2+2+2)-циклоприсоединения, а именно 1,2,3,4,5,6-гексазамещенный циклогексан **2**. Предложены механистические и стереохимические модели для описания обсуждаемых процессов [1].

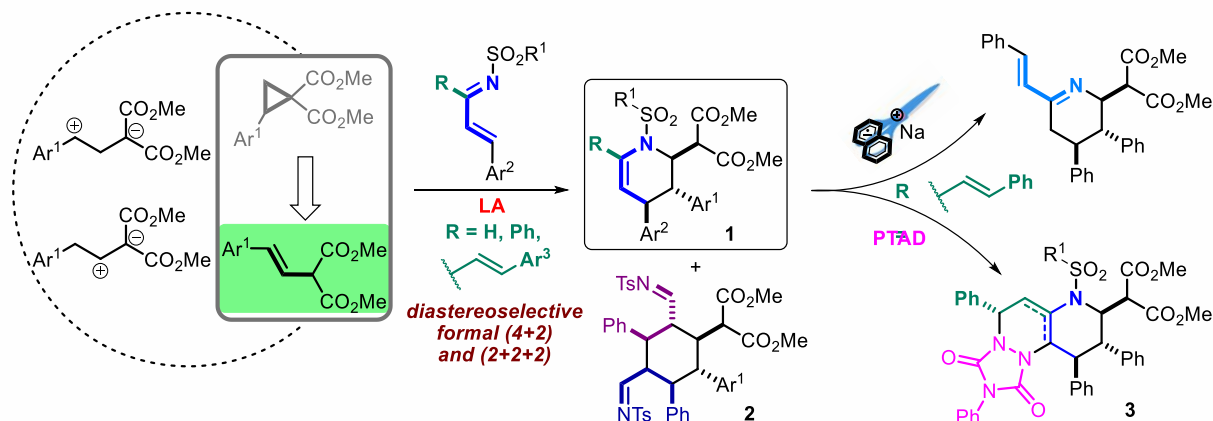


Схема 1. Реакции стирилмалонатов с азадиенами и азатриенами

Кросс-сопряженные азатриены представляют интерес для применения в данной реакции как субстраты, способные открыть путь для синтеза хинолизинового скелета, встречающегося в ряде природных и фармакологически активных соединений. С этой целью была предложена идея создания нового типа азадиенов, удобного для дальнейшей направленной сборки циклических фрагментов в ходе реакций циклоприсоединения. Данная стратегия была реализована при подборе оптимальных условий детоцилирования, протекающего с миграцией двойной связи. Дополнительно для несимметрично замещенных азатриенов изучена региоселективность реакции формального циклоприсоединения с β -стирилмалонатами. Полученные винилтетрагидропиридины исследованы в качестве диенов в реакции Дильса-Альдера с PTAD, ведущих к образованию трициклических гетероциклов **3** [2].

Литература

- [1] Sergeev P. G., Novikov R. A., Tomilov Y. V. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 5292
[2] Sergeev P. G., Novikov R. A., Tomilov Y. V. *Molecules* **2023**, 28, 88

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№19-73-10210).



ИОДОНИЕВЫЕ СОЛИ: ПУТЬ К ПОЛУЧЕНИЮ N-АРИЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Солдатова Н.С.¹, Подрезова Е.В.¹, Семенов А.В.², Байков С.В.^{1,2}, Юсубов М.С.¹,
Постников П.С.¹

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Доцент, к.х.н.

soldatovans@tpu.ru

Азотсодержащие гетероциклы представляют важный класс органических соединений, активно применяющийся в фармакологии и медицинской химии. Огромное разнообразие подобных систем приводит к усложнению процесса подбора методов для функционализации, в частности введения арильного фрагмента в молекулу.

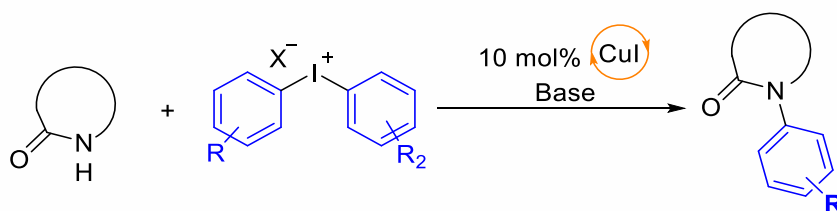


Схема 1. Арилирование азотсодержащих гетероциклов диарилиодониевыми солями

Среди азотистых гетероциклов особенно сложно арилированию подвергаются гетероциклические системы, содержащие атом азота с низкой нуклеофильностью, что приводит к необходимости применения более жестких условий проведения реакции. Классическим подходом к N-арилрованию является реакция Ульмана, в которой в качестве арилирующего агента используются арилгалогениды. Однако, данный подход в отношении гетероциклов, содержащих атом азота с низкой нуклеофильностью, требуют высоких температур и применения экзотичных лигандов для увеличения активности катализатора.

Альтернативным подходом к арилированию азотсодержащих гетероциклов является использование более активных доноров электрофильного арила – диарилиодониевых солей. Диарилиодониевые соли – это соединения поливалентного иода(III), применяемые для арилирования широкого ряда нуклеофилов (C, N, O, S, Se, P и др.).

В рамках данной работы мы показали, что диарилиодониевые соли могут использоваться для арилирования различных азотсодержащих гетероциклов в том числе оксадиазолонов и стерически затрудненных оксазолидинонов.[1-2]

Литература

[1] Soldatova, N. S., Semenov, A. V., Geyl, K. K., Baykov, S. V., Shetnev, A. A., Konstantinova, A. S., Korsakov M.M., Yusubov M.S., Postnikov, P. S. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2021**, 363(14), 3566-3576.

[2] Podrezova, E. V., Okhina, A. A., Rogachev, A. D., Baykov, S. V., Kirschning, A., Yusubov, M. S., Soldatova N.S., Postnikov, P. S. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2023**, 21, 1952-1957.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-337.2022.1.3. и Российского научного фонда (21-73-20031).



ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ 5-АЦИЛ-4-ПИРОНОВ ДЛЯ СИНТЕЗА 5-ОКСИПИРОНОВ И 3-ОКСИФУРАНОВ

Стеларук Е.В., Викторова В.В., Обыденнов Д.Л., Сосновских В.Я.

Уральский Федеральный Университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина,
Екатеринбург, Россия

Инженер
ev.chernyshova@urfu.ru

5-Гидрокси-4-пироны представляют собой важный класс природных соединений и относятся к биопривилегированным структурам для медицинской химии благодаря проявляемым видам полезной биологической активности. Кроме того, данные гетероциклы интересны как многофункциональные субстраты для органического синтеза. При этом их методы получения ограничены и обычно основываются на многостадийных превращениях мальтола и койевой кислоты.

В данной работе предложен новый подход для синтеза замещенных 5-гидрокси-4-пиронов, 5-гидрокси-2-пиронов, а также 3-гидроксифуранов через переключаемую окислительную трансформацию 4-пиронов (схема 1). Исходные 5-ацил-4-пироны **1** под действием пероксида водорода селективно подвергались эпоксицированию с образованием стабильных 2,3-эпокси-2,3-дигидропиронов **2** [1,2]. Оксираны **2** оказались реакционноспособными молекулами, способными вступать в трансформации с одновременным раскрытием пиранового и оксиранового циклов. При этом структура образующегося продукта очень сильно зависела от условий проведения синтеза. В присутствии кислоты происходило деформилирование с образованием 5-гидрокси-4-пиронов **3**, а в основных условиях с использованием в качестве катализатора K_2CO_3 были получены 5-гидрокси-2-пироны **4** в результате циклизации с участием сложноэфирной группы. В случае 2-арил-4-пиронов реакция давала 3-гидроксифураны **5** как продукты дебензоилирования. Полученные гидроксильированные фураны и пираны могут быть применены в дальнейших трансформациях с нуклеофильными реагентами для конструирования полифункционализированных азагетероциклов, содержащих фармакофорный фрагмент дикетокислоты и представляющих интерес в качестве потенциальных ингибиторов металлоэнзимов.

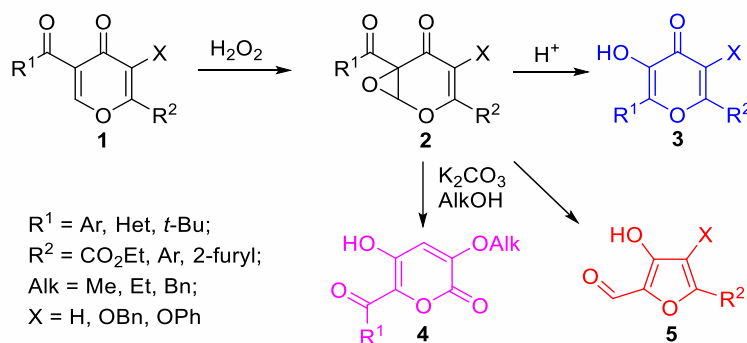


Схема 1. Синтез 3-гидрокси-4-пиронов **3**, 5-гидрокси-2-пиронов **4** и 3-гидроксифуранов **5**

Литература

- [1] Obydenov D. L., Goncharov A. O., Sosnovskikh V. Y. *Russian Chemical Bulletin*. **2016**, 65, 2233-2242.
[2] Obydenov D. L., Viktorova V. V., Chernyshova E. V., Shirinkin A. S., Usachev S. A., Sosnovskikh V. Y. *Synthesis* **2020**, 52, 2267-2276.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (№ 22-73-10236).



ПРИМЕНЕНИЕ ГЕМ-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПАНОВ В РЕАКЦИЯХ *SN*- И *NH*-АЛКИЛИРОВАНИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Султанова Р.М., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Злотский С.С.

Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия

Профессор, д.х.н.

rimmams@yandex.ru

Необычная и высокая реакционная способность гем-дихлорциклопропанов представляет их ценными реагентами для синтеза хлорсодержащих молекул. Они являются «строительными блоками», которые открывают новые синтетические подходы при получении моно- или полициклических структур [1-2].

В настоящей работе на основе гем-дихлорциклопропанов получены новые производные диэтилмалоната, ацетоуксусного эфира, ацетилацетона и кислоты Мельдрума, ранее неизвестные вторичные (на основе бутиламина, гексиламина, бензиламина, тетрагидрофуруриламина) и третичные (на основе морфолина, пиперазина, имидазолинов и новых синтезированных нами вторичных аминов) амины в условиях термического нагрева и МВИ. Разработан эффективный метод синтеза гем-дихлорциклопропановых производных 6-метилурацила (N^1 -, N^3 -моно- и дизамещенные урацилы).

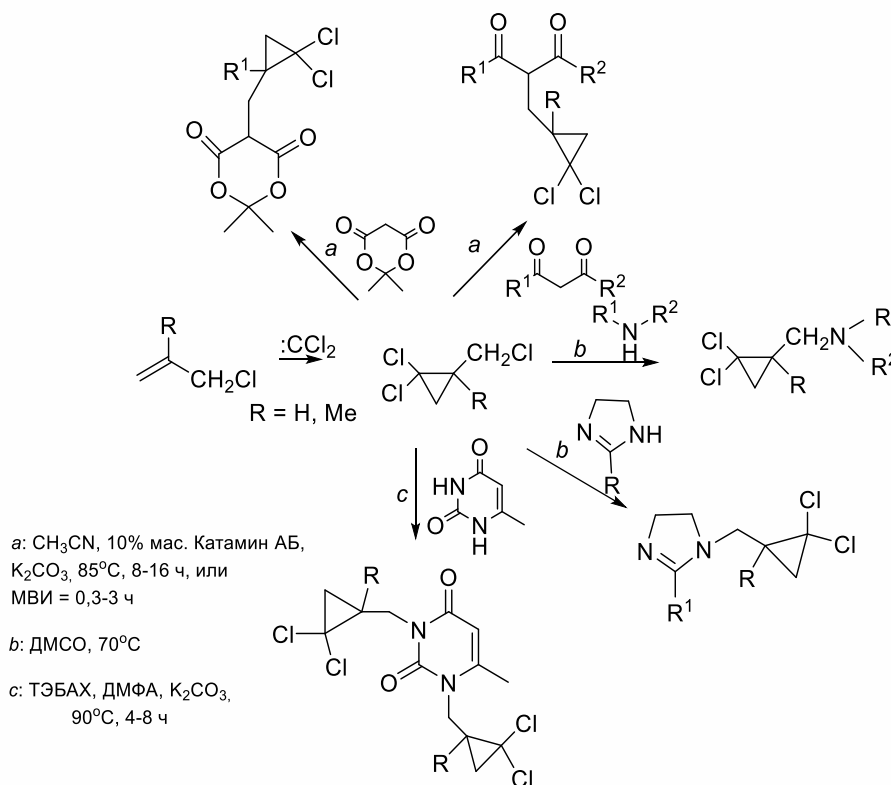


Схема 1. Синтез полифункциональных гем-дихлорциклопропанов

Проведен скрининг биологической активности полученных соединений *in vitro*. Определены соединения-«лидеры», обладающие цитотоксическими, антимикробными, антиоксидантными и гербицидными свойствами.

Литература

- [1] Макоша М., Федорыньски М. *Известия АН. Сер. хим.* **2021**, 11, 2045-2050
[2] Раскильдина Г.З., Султанова Р.М., Злотский С.С. *Известия УНЦ РАН.* **2019**, 3, 5-18

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России в сфере научной деятельности, номер для публикаций FEUR — 2022-0007 «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики»

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТАНА И ДИАЗААДАМАНТАНА СОДЕРЖАЩИЕ МОНОТЕРПЕНОИДНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Суслов Е.В.¹, Можайцев Е.С.¹, Пономарев К.Ю.¹, Мункуев А.А.¹, Павлова А.В.¹, Котлярова А.А.¹, Толстикова Т.Г.^{1,2}, Драгоманова С.³, Рейниссон Й.⁴, Волчо К.П.^{1,2}, Салахутдинов Н.Ф.^{1,2}

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

³Институт нейробиологии Болгарской академии наук, София, Болгария

⁴Школа фармации и биоинженерии Кильского университета, Стаффордшир, Великобритания

Заведующий лаборатории направленных трансформации природных соединений, с.н.с., к.х.н.

suslov@nioch.nsc.ru

В настоящее время одной из стратегий в медицинской химии для создания новых лекарственных агентов является трансформация биологически активных природных метаболитов, например, монотерпеноидов – вторичных метаболитов растений. Еще одним направлением является получение производных содержащих известные фармакофорные группы, в качестве которой может выступать адамантан или его аналоги. В нашей работе мы объединили эти два подхода в синтезе новых биологически активных соединений.

В результате проведенных исследований нами синтезированы библиотеки производных адамантана и диазаадамантана содержащие фрагменты монотерпеноидов (ациклических, моноциклических, бициклических) [1-5].

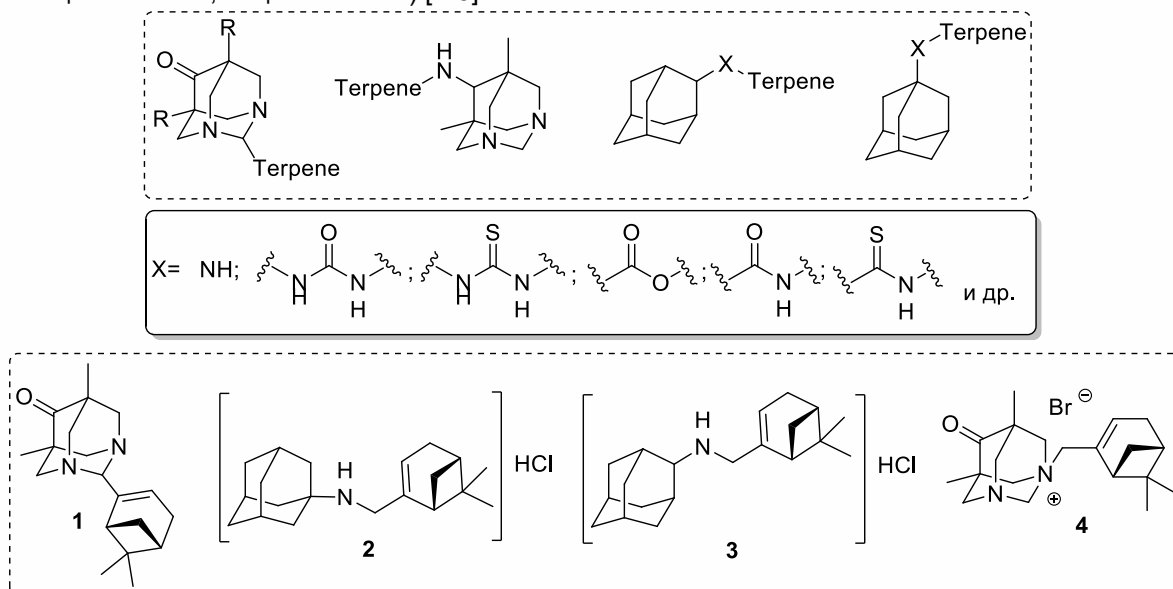


Рис. 1. Биологически активные конъюгаты адамантана и монотерпеноидов

Полученные соединения были протестированы на различные виды биологической активности, включая противовирусную (грипп, герпес, ортопоксвирусы), антимикробную, ингибирование фермент репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека (Tdp1), а также анальгетическую и ЦНС активности. Практически во всех случаях нами были обнаружены соединения, проявившие значительную биологическую активность. В частности, соединения **1-4**, содержащие в своей структуре циклобутановый фрагмент, показали высокий обезболивающий эффект (соединения **1**), восстанавливали когнитивные функции у подопытных живот в скополамин индуцируемой модели болезни Альцгеймера (амины **2** и **3**), проявили актопротекторную активность (четвертичная аммонийная соль **4**).

Литература

[1] Munkuev A.A., Dyrkheeva N.S., et al. *Molecules* **2022**, 27(11), 3374

[2] Dragomanova S., Lazarova M., et al. *Molecules* **2022**, 27(17), 5456

[3] Суслов Е.В., Волчо К.П., и др. Патент 2 760 459, Бюл. № 333, опубликовано: 25.11.2021

[4] Munkuev A.A., Mozhaitsev E.S., et al. *Molecules* **2021**, 26(11), 3128

[5] Суслов Е.В., Пономарев К.Ю., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. *Биоорг. Хим.* **2021**, 47(6), 659-682

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№23-23-00546).



ПЕРЕКЛЮЧАЕМОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-АЛКИНИЛПИРОНОВ С СН-АКТИВНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Федин В.В.¹, Усачев С.А.¹, Обыденнов Д. Л.¹, Сосновских В.Я.¹

¹Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия
Аспирант
vladislavfedinchem@gmail.com

Химия алкинов активно применяется в конструировании различных гетероциклических соединений. Малоизученные алкинильные производные пиранов могут быть предложены как универсальные билдинг-блоки для синтеза разнообразных структур, поскольку помимо наличия функционализируемой тройной связи они имеют пирановое кольцо, несущее несколько электрофильных центров. Ранее было показано [1], что на основе алкинильных производных койевой кислоты и мальтола можно получить широкий ряд биологически активных бензофуранов.

Мы впервые синтезировали алкинилпирон **2** из соответствующего бромпроизводного **1** по реакции Соногаширы. Предложенная схема получения алкинилпиранов позволяет широко варьировать заместители продукта реакции и ограничена только доступностью соответствующих бромпроизводных. Нами найдено, что трансформация эфира 3-(фенилэтинил)-6-фенилкомановой кислоты **2** и 1,3-дикарбонильных соединений открывает доступ как к замещённым бензофуранам, так и к флавонам (**Схема 1**). Взаимодействие эфира **2** с дикарбонильным соединением с карбонатом калия в отсутствие растворителя приводит к хорошим выходами (38–92%) к замещённым флавонам **3**. С другой стороны, в присутствии кислот Льюиса и карбоната калия в ТГФ при нагревании образуются бензофураны **4** с выходами 35–85%. Таким образом, нами предложен новый подход прямого синтеза флавонов и кумаронов без дополнительных манипуляций с защитными группами, с лёгким выделением продуктов реакции и широкими границами применимости, включающими разнообразные дикарбонильные соединения.

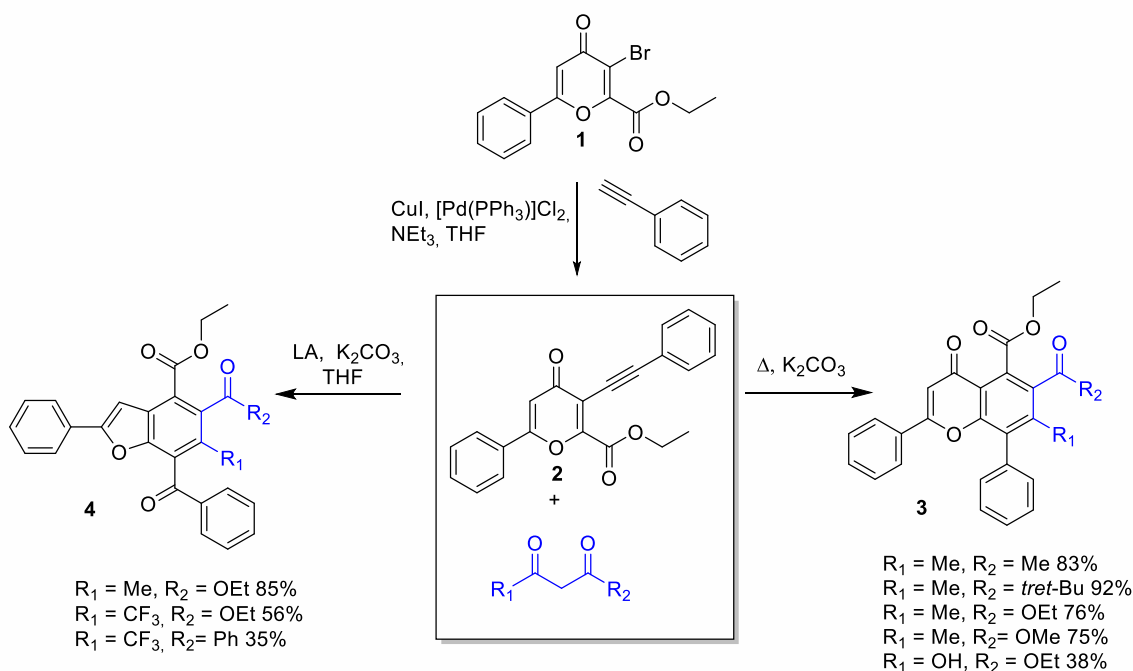


Схема 1. Получение бензофуранов и флавонов из алкинильного производного 6-фенилкомановой кислоты.

Литература

[1] Zhang, L., [et al.] *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59(12), 4670-4677

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 22-73-10236).



ПОЛИИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОТОННОЙ ГУБКИ

Филатова Е.А., Цыбулин С.В., Гулевская А.В., Пожарский А.Ф., Смоляк Д.Ю.

Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

Доцент, к.х.н.

fea@sfedu.ru

Создание электронных и оптоэлектронных устройств, в которых активным элементом служат π -сопряженные органические молекулы – одно из магистральных направлений современной науки, лежащей на стыке химии, физики и материаловедения. Высокую перспективность в этом плане показали олигомеры, состоящие из чередующихся ароматических ядер и $C\equiv C$ связей [1]. В докладе представлен синтез полииновых производных 1,8-бис(диметиламино)нафталина (протонной губки, PS) – олиго(ариленаэтиниленов) **1-5** и 1,4-диарил-1,3-бутадиенов **6-8**, содержащих от 2 до 4 фрагментов PS, а также платинового комплекса **9**, в котором двумя из лигандов служат остатки 2-этинил-PS (схема 1) [2, 3].

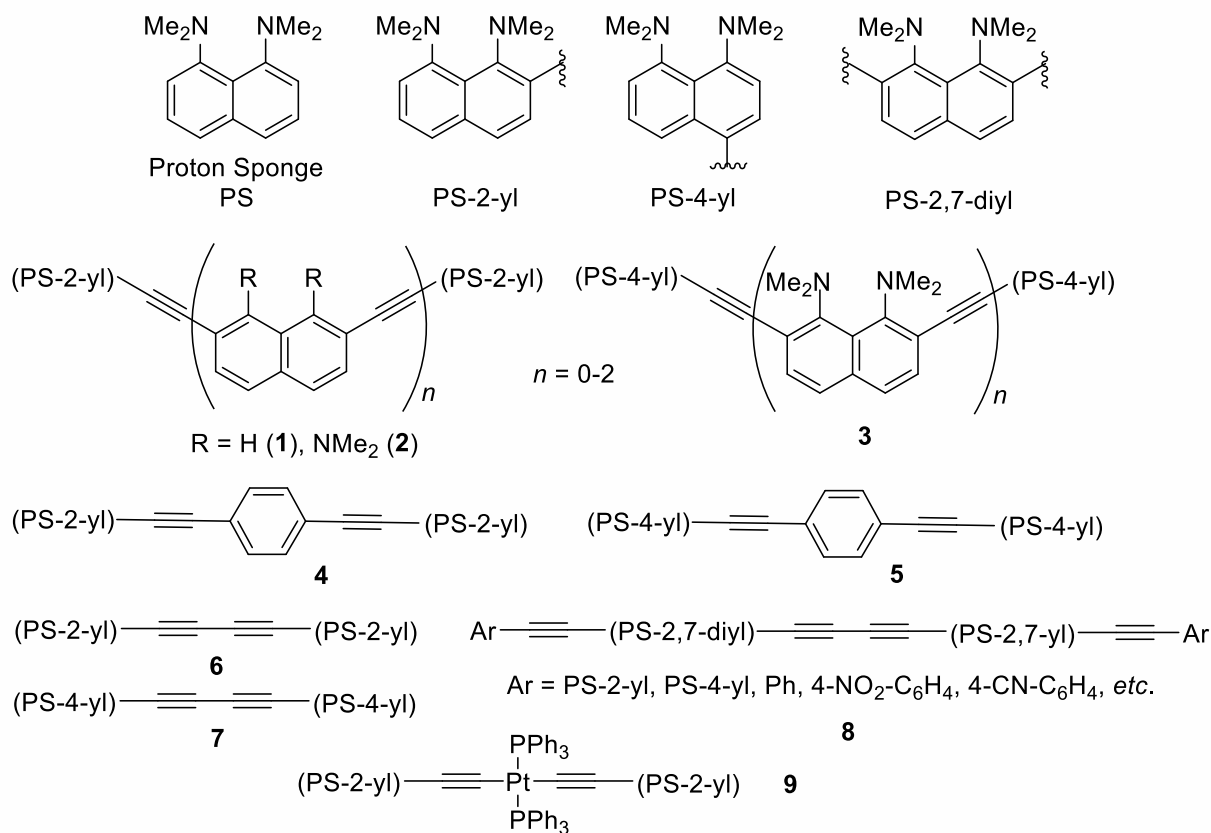


Схема 1. Олигомеры на основе протонной губки

Молекулы, имеющие подобно **1-9** сразу несколько суперосновных центров, практически не известны. В связи с этим, были изучены процессы протонирования-депротонирования олигомеров **1-9**. Продемонстрирована возможность настройки их свойств путём протонирования фрагментов PS. Рентгеноструктурные, спектральные и электрохимические исследования выявили большие различия между олигомерами и их протонными солями. В частности, полностью протонированные олигомеры, в отличие от исходных оснований, имеют жесткую стержнеобразную структуру и проявляют флуоресцентную активность.

Литература

- [1] O'Driscoll L.J., Bryce M.R. *Nanoscale* **2021**, 13, 10668–10711
[2] Filatova E.A., Pozharskii A.F., Gulevskaya A.V., Ozeryanskii V.A., Tsybulin S.V., Filarowski A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 42, 7128–7141
[3] Filatova E.A., Tsybulin S.V., Rybin D.A., Ozeryanskii V.A., Gulevskaya A.V., Pozharskii A.F., Borodkin G.S. *New. J. Chem.* **2022**, 46, 1829–1838



АННЕЛИРОВАНИЕ 4-АМИНО-4*H*-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ И 1-АМИНО-1*H*-ТЕТРАЗОЛ-5-ТИОЛА АКТИВИРОВАННЫМИ АЦЕТИЛЕНАМИ

*Храмчихин А.В.*¹, *Скрыльникова М.А.*^{1,2}, *Островский В.А.*^{1,2}

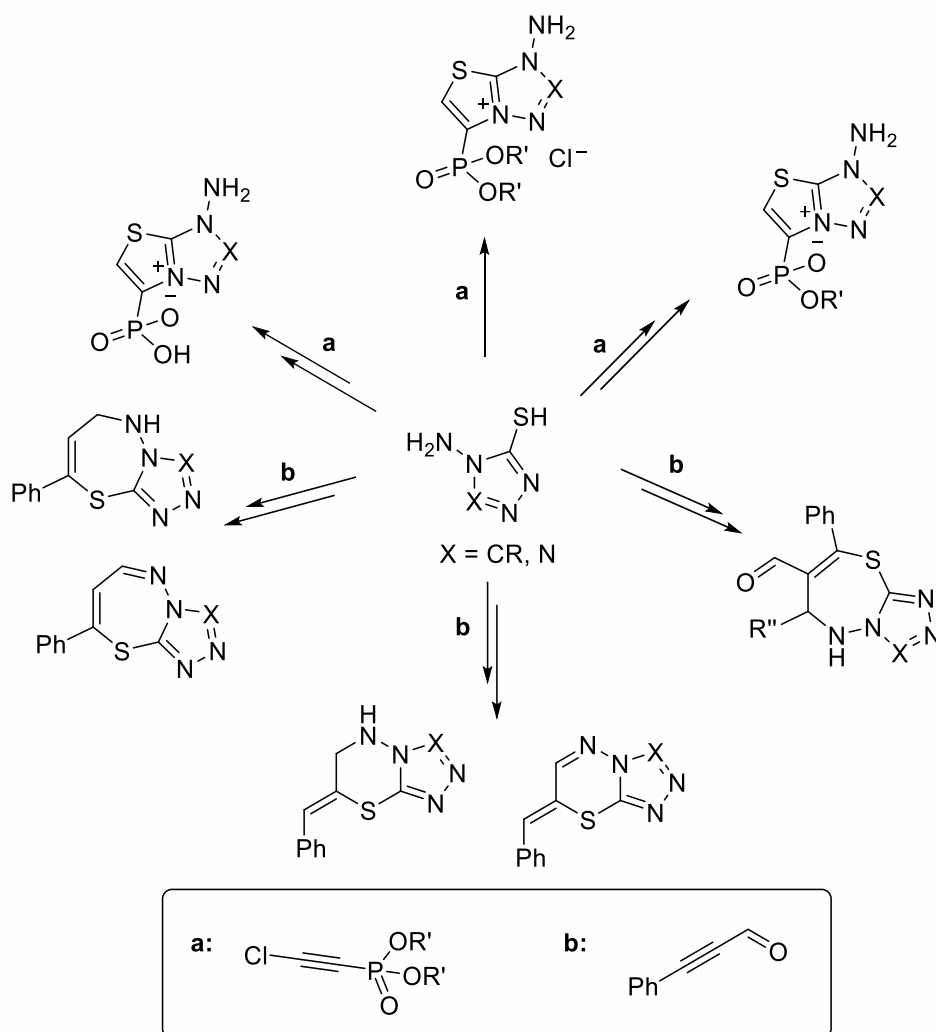
¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Доцент, к.х.н.

xram62@mail.ru

Аннелированные «гибридные» гетероциклические системы, в состав которых включены азот- и серосодержащие циклы, представляют практический интерес как биологически активные вещества [1, 2]. Нами предложены принципиально новые методы направленного синтеза ряда труднодоступных соединений с использованием 3-фенилпроп-2-иналя и хлорэтинилфосфонатов как ключевых аннелирующих реагентов.



Предложенные стратегии аннелирования показали свою эффективность и перспективность использования в синтезе подобных соединений.

Литература

[1] Opsomer, T.; Dehaen, W. *CHEC* **2022**, *5*, 78–121.

[2] Ostrovskii V. A., Popova E. A., Trifonov R. E. Tetrazoles. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, Elsevier, **2022**, *6*, 182-232.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 23-13-00224).



ЗОЛОТО-КАТАЛИЗИРУЕМАЯ РЕАКЦИЯ ПЕРЕНОСА КИСЛОРОДА К АЛКИНИЛСУЛЬФОНАМ: НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА 4-СУЛЬФОНИЛ-1,3-ОКСАЗОЛОВ

Чикунова Е.И.¹, Дубовцев А.Ю.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Аспирант

helenchik0709@gmail.com

Золото-катализируемые реакции переноса кислорода (O-трансфера) приобрели популярность в течение последних 10-ти лет благодаря своему большому потенциалу в органическом синтезе[1]. α -Оксокарбены, образующиеся в результате данных процессов, высоко реакционноспособны и могут вступать в реакции, приводящие к соединениям высокой молекулярной сложности[2].

1,3-Оксазолы являются важными органическими соединениями, обладающими полезными свойствами с точки зрения органической химии[3], а также науки о материалах[4]. В частности, 1,3-оксазолы, несущие сульфонильную группу в 4-положении, обладают высоким фармакологическим потенциалом[5]. Тем не менее, на данный момент методы их синтеза ограничены[6].

В данной работе мы сообщаем о новом способе синтеза 4-сульфонил-1,3-оксазолов на основе золото-катализируемой реакции O-трансфера к алкинилсульфонам. В качестве O-трансферных реагентов используются доступные пиридин N-оксиды, в роли C=N синтонов – нитрилы[7].

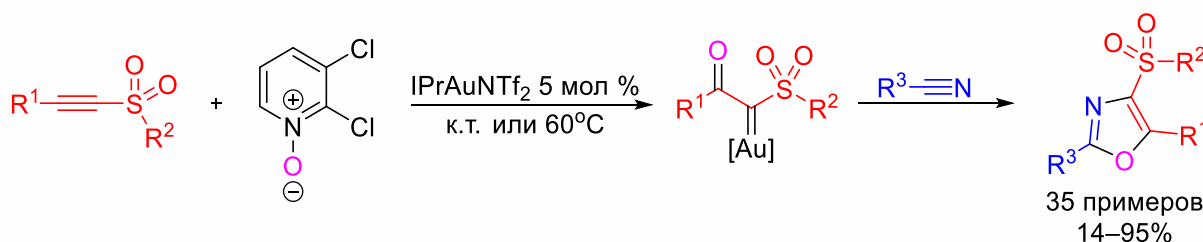


Схема 1. Получение 4-сульфонил-1,3-оксазолов.

Литература

- [1] Zheng Z., Ma X., Cheng X., Zhao K., Gutman K., Li T., Zhang L. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 8979–9038
- [2] Zhang L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 877–888
- [3] Bohac T.J., Shapiro J.A., Wenczewicz T.A. *ACS Infect. Dis.* **2017**, 3, 802–806
- [4] Dias G.G., Pinho P.V.B., Duarte H.A., Resende J.M., Rosa A.B.B., Correa J.R., Neto B.A.D., Silva Júnior E.N. *RSC Adv.* **2016**, 6, 76056–76063
- [5] Wu A., Sun J. *Synlett.* **2019**, 30, 515–518
- [6] Shao P.-L., Liao J.-Y., Ho Y.A., Zhao Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5435–5439
- [7] Chikunova E.I., Dar'in D.V., Kukushkin V.Yu., Dubovtsev A.Yu. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 3697–3707.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 20-73-10022).



РОДИЙ-КАТАЛИЗИРУЕМАЯ С-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ/N-АННЕЛИРОВАНИЕ
АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АЛКИНОВ:
НА ПУТИ К СИНТЕТИЧЕСКИМ АНАЛОГАМ КРИСПИНА В

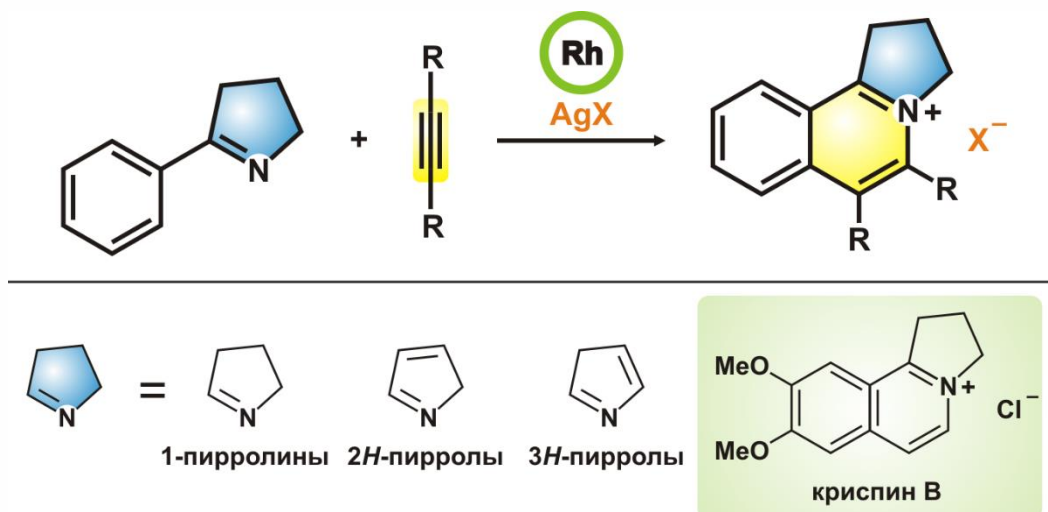
Шабалин Д.А.

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия
с.н.с., к.х.н.

shabalin.chemistry@gmail.com

Природный алкалоид криспин В, содержащий в своей структуре заряженный пирроло[2,1-а]изохинолиниевый фрагмент, обладает широким спектром биологической активности [1,2]. Насколько нам известно, в литературе описан лишь один пример получения синтетических аналогов криспина В путем никель-катализируемой циклизации алкинов с 2-(о-бромарил)пирролинами, полученными, в свою очередь, перегруппировкой Гофмана/расширением кольца экзотических циклобутанкарбоксамидов [3]. Таким образом, поиск новых эффективных методов синтеза аналогов криспина В является актуальной задачей для химиков-органиков.

В продолжение наших систематических исследований по синтезу и изучению реакционной способности уникальных азагетероциклов, мы предположили, что широкий ряд синтетических аналогов криспина В может быть получен как результат тандемной родий-катализируемой реакции С-Н функционализации/N-аннелирования с участием алкинов и различных 2-арилзамещенных азагетероциклов (1-пирролинов, 2*H*- и 3*H*-пирролов). В настоящем докладе обсуждаются возможности и ограничения предложенного синтетического подхода к ранее неизвестным пирроло[2,1-а]изохинолиниевым солям [4].



Литература

- [1] Zhang Q., Tu G., Zhao Y., Cheng T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6795–6798
[2] Xie W. D., Li P. L., Jia Z. J. *Pharmazie Int. J. Pharm. Sci.* **2005**, 60, 233–236
[3] Huang H., Yang Q., Zhang Q., Wu J., Liu Y., Song C., Chang J. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1130–1135
[4] Shabalin D. A., Kazak M. K., Ushakov I. A., Vashchenko A. V., Schmidt E. Yu. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 6860–6869

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№21-73-00008).



ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ТИОЛ-ИН-ЕН СОЧЕТАНИЯ

Шлапаков Н.С.¹, Кобелев А.Д.^{1,2}, Бурькина Ю.В.¹, Костюкович А.Ю.¹, Анаников В.П.¹

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

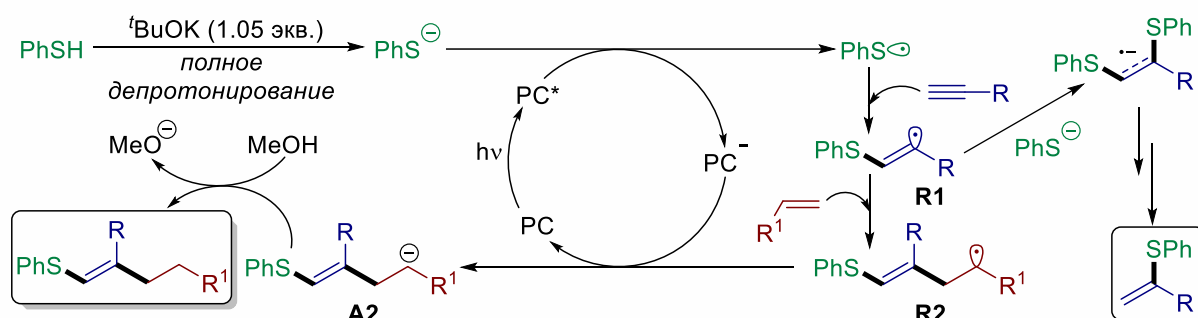
²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Аспирант

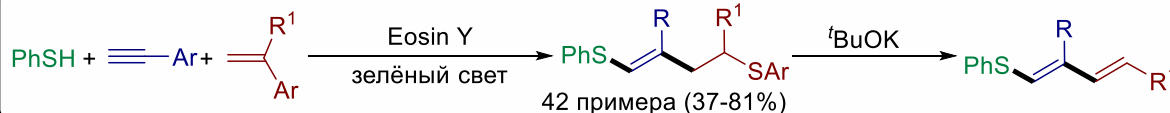
nish@ioc.ac.ru

В последнее десятилетие область фотокатализа бурно развивается в связи с открытием возможности применения этого инструмента в органическом синтезе. Использование энергии света позволяет проводить уже известные реакции в существенно более мягких условиях, а также открывать новые недоступные ранее превращения. Одно из перспективных направлений исследований новых фотокаталитических реакций – это мультикомпонентные реакции.

В нашей лаборатории ранее было обнаружено, что проведение реакции гидротииолирования алкинов в мягких фотокаталитических условиях приводит к стабилизации винильного интермедиата **R1** и возможности вывести на первый план неизученные ранее радикально-ионные процессы. С одной стороны, было обнаружено обращение региоселективности гидротииолирования алкинов в пользу присоединения по правилу Марковникова, что не характерно для радикальных процессов [1]. С другой стороны, удалось подобрать условия реакции, в которых стало возможным проведение межмолекулярного тиол-ин-ен сочетания, продукты которого являются удобными прекурсорами полизамещённых диенов [2]. Дальнейшее развитие этой темы позволило нам расширить возможности данной фотокаталитической многокомпонентной реакции на большее разнообразие субстратов.



синтез прекурсоров диенов по реакции межмолекулярного тиол-ин-ен сочетания



универсальная фотокаталитическая реакция межмолекулярного тиол-ин-ен сочетания



Схема 1. Механизм фотокаталитического тиол-ин-ен сочетания и общие схемы реакций.

Все механизмы описанных фотокаталитических процессов подробно изучены комплексом физико-химических методов, в том числе и инновационными методами on-line МС-мониторинга. Также механизмы реакций рассматривались при помощи квантово-механических методов.

Литература

- [1] Shlapakov N., Burykina J., Gordeev E., König B., Ananikov V., *Chem. Sci.*, **2020**, 37, 10061-10070
[2] Burykina J., Koblelev A., Shlapakov N., Kostyukovich A., Fakhrutdinov A., König B., Ananikov V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61, e202116888

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-13-00193).



РЕАКЦИЯ ДВОЙНОГО МЕТИЛЕНОВОГО ПЕРЕНОСА К АКТИВИРОВАННЫМ АЛЬДЕГИДАМ И АЛКЕНАМ: СИНТЕЗ БЕНЗИЛЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИРАНОВ И ЦИКЛОПРОПАНОВ

Шорохов В.В.¹, Николаева А.А.¹, Жохов С.С.¹, Трушков И.В.², Иванова О.А.¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

Аспирант

vitas.sh@yandex.ru

Реакция Кори-Чайковского более 60 лет используется в науке и промышленности как эффективный способ получения трехчленных циклов (оксиранов, азиридинов, циклопропанов) в результате переноса метиленовой группы от илида сульфоксония или сульфония к альдегиду (кетону), имину и электрофильному алкену [1,2]. При использовании алкенов, содержащих в вицинальных положениях С=C связи донорные и акцепторные заместители, реакция позволяет получать донорно-акцепторные (ДА) циклопропаны – синтетические эквиваленты 1,3-диполей, служащие эффективными строительными блоками в синтезе карбо- и гетероциклов.

Нам удалось расширить возможности использования илидов Кори для получения трехчленных циклов, разработав реакцию *двойного метиленового переноса* к активированным альдегидам и алкенам с образованием бензилоксиранов **2** и (гетеро)арилметилциклопропанов **4,8**. Последние являются практически неизученным подклассом ДА циклопропанов, способным проявлять необычную реакционную способность. В свою очередь, бензилоксираны находят применение в синтезе биологически активных веществ [3] и самовосстанавливающихся полимерных материалов [4].

Исследование механизма *двойного метиленового переноса* с использованием дейтериевой метки, а также с помощью квантово-химических расчетов выявило ключевой фактор в реализации процесса: возможность депротонирования ароматического заместителя и способность образующегося при этом аниона стабилизировать *пара*-хиноидную структуру в интермедиатах и переходных состояниях. В противном случае реакция приводит к образованию нестабильных анионов арилциклопропанов, некоторые из которых (**5,6**) могут быть выделены после подкисления и служить потенциальными субстратами для анион-активированных реакций ДА циклопропанов.

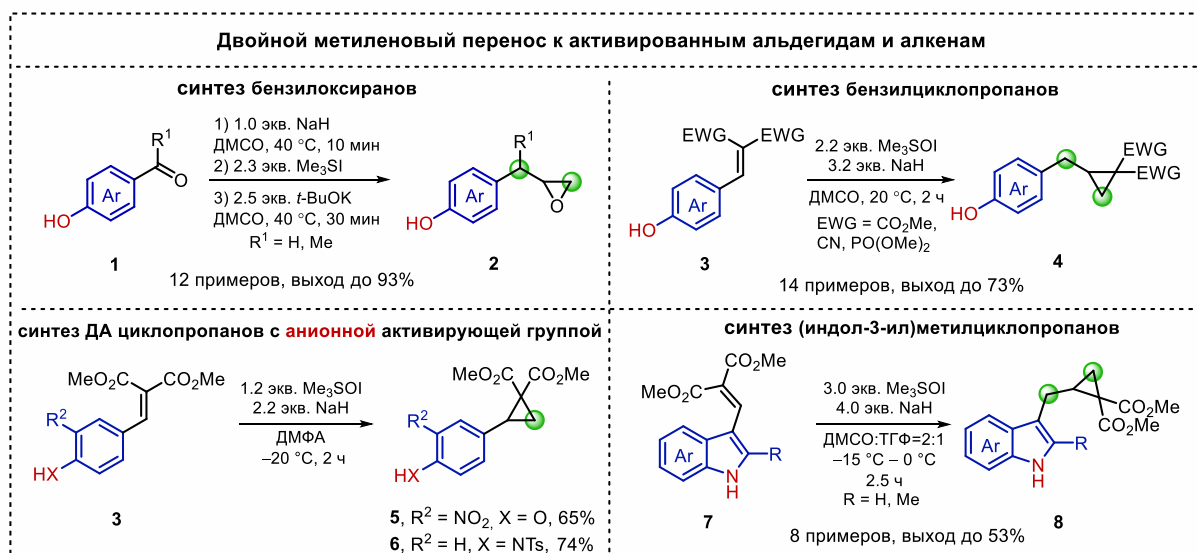


Схема 1. Синтез бензилоксиранов и (гетеро)арилметилциклопропанов.

Литература

- [1] Beutner, G. L.; George, D. T. *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 10–41
- [2] Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364
- [3] Modjinou, T.; Versace, D.; Abbad-Andaloussi, S.; Langlois, V.; Renard E. *Mater. Today. Commun.* **2017**, *12*, 19–28
- [4] Liang, J.; Shin, S.; Lee, S.; Lee, D. *Polymers* **2020**, *12*, 1011–1026

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 21-73-20095).



СИМПОЗИУМ ПО ХИМИИ АЛКИНОВ, АЛЛЕНОВ И МАЛЫХ ЦИКЛОВ

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ



ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ λ^5 -ИОДАНОВ СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ N-ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

Антонкин Н.С., Власенко Ю.А., Постников П.С.

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия
аспирант
nsa14@tpu.ru

λ^5 -Иоданы, производные пятивалентного иода, являются большой группой соединений гипервалентного иода (СГИ), зарекомендовавшей себя в качестве экологичной альтернативы металл-содержащим реагентам для широком ряде важных окислительных превращений [1]. Основными преимуществами СГИ являются низкая токсичность, мягкие условия проведения реакций и высокая селективность окисления в присутствии различных функциональных групп.

Стратегия улучшения как физических, так и физико-химических свойств СГИ посредством вторичных взаимодействий является устоявшейся в химии СГИ. Это помогло в значительной степени усовершенствовать λ^5 -иоданы при переходе от реагентов типа AgIO_2 к кислород-координированным производным за счет предотвращения их структурной полимеризации. Несмотря на значительные успехи в данном направлении известные O-связанные λ^5 -иоданы все еще обладают рядом недостатков, к которым относится малая растворимость в большинстве органических растворителей и потенциальная взрывоопасность. В литературе встречались отдельные примеры N-связанных λ^5 -иоданов (Схема 1, а), однако их реакционная способность была мало изучена. Совсем недавно группой проф. Wengryniuk было показано, что азотные бис-пиридиновые лиганды могут оказывать существенное влияние на свойства λ^5 -иоданов, в частности, позволяя им окислять электронодефицитные фенолы, что являлось серьезным ограничением для классических производных пятивалентного иода [2] (Схема 1, б).

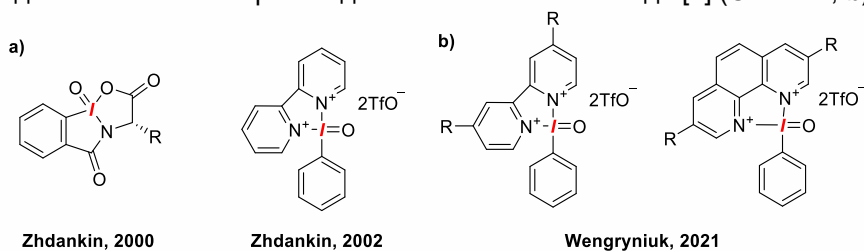


Схема 1. Известные N-координированные λ^5 -иоданы.

Для систематического изучения столь существенного влияния азотистых лигандов на N-координированные λ^5 -иоданы мы взяли за основу перспективный подход с использованием (2-иодофенил)азолов в качестве субстратов, который ранее был успешно реализован нашей научной группой для получения N-координированных λ^3 -иоданов [3]. Таким образом, в ходе данной работы был разработан метод получения циклических и (псевдо)циклических λ^5 -иоданов стабилизированными различными N-гетероциклами в орто-положении к иоду (Схема 2), а также изучена их реакционная способность.

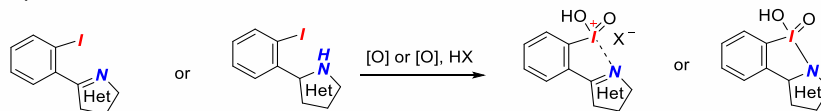


Схема 2. Схема получения N-стабилизированных λ^5 -иоданов.

Литература

- [1] Zhdarkin V.V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1185–1197; Venkata Durga Nageswar Y., Ramesh K., Rakhi K. *Front. Chem.* **2022**, 10, 841751.
[2] Xiao X., Roth J. M., Greenwood N. S., Velopolcek M. K., Aguirre J., Jalali M., Ariafard A., Wengryniuk S. E. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 6566–6576.
[3] Vlasenko Y. A., Postnikov P. S., Trusova M. E., Shafir A., Zhdarkin V. V., Yoshimura A., Yusubov M. S. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12056–12070; Vlasenko Y. A., Kuczmera T. J., Antonkin N. S., Valiev R. R., Postnikov P. S., Nachtsheim B. J. *Adv. Synth. Cat.* **2023**, 365, 535–543.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-585 (Мегагрант).



Rh(III) - КАТАЛИЗИРУЕМАЯ C-H ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ α -CF₃-СОДЕРЖАЩИХ
ПРОИЗВОДНЫХ ДЕГИДРОПРОЛИНА АЦЕТИЛЕНАМИ
С ПОЛУЧЕНИЕМ СПИРО[ИНДЕН-1,2'-ПИРРОЛИДИНОВ]

Бубнова А.С., Воробьева Д.В., Осипов С.Н.

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Студент

bubnova.axs@gmail.com

Спирициклические каркасы представляют интерес в области медицинской химии и встречаются как среди кандидатов в лекарственные средства, так и среди одобренных препаратов. Увеличение жесткости в результате спирициклизации может влиять на такие важные факторы, как эффективность и селективность действия биоактивной молекулы [1]. Также известно, что внедрение CF₃-группы в структуру биологически активных соединений способствует улучшению их фармакокинетических параметров, что связано с уникальными свойствами этой группы – большим стерическим объемом, гидрофобностью и высокой электроотрицательностью [2]. Однако синтез спирициклических молекул, содержащих атомы фтора, как правило, является непростой задачей, что делает актуальным поиск эффективных стратегий их получения.

В последние годы активно исследуются процессы активации инертных C-H связей различных органических соединений в условиях металлокомплексного катализа. Данный подход позволяет эффективно получать структурно сложные молекулы из относительно простых исходных реагентов с высокой селективностью.

Настоящая работа посвящена разработке удобного метода синтеза новых производных спиро[инден-1,2'-пирролидина], основанного на Cp*Rh(III)-катализируемой реакции C-H функционализации 2-трифторметил-5-арилсодержащих дегидропролинов с ацетиленами, которая впервые демонстрирует способность дегидропролинового кольца выполнять роль направляющей группы (Схема 1).

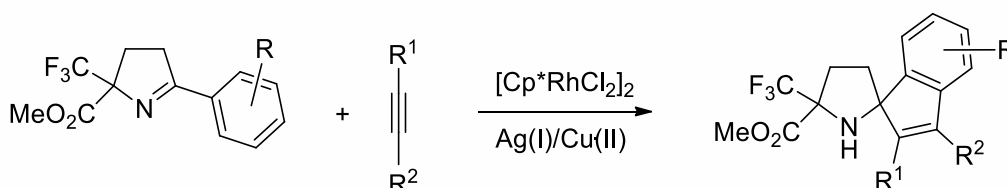


Схема 1. Rh(III)-катализируемая C-H функционализация CF₃-содержащих производных дегидропролина ацетиленами.

В результате проведенного исследования были найдены оптимальные условия и каталитические системы, обеспечивающие максимальные выходы CF₃-содержащих спирициклических производных пролина.

Литература

- [1] Hiesinger K., Dar'in D. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 1, 150–183
[2] Purser S., Moore P.R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№21-13-00328).



КОНСТРУИРОВАНИЕ ПЯТИЧЛЕННЫХ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАРБИДА КАЛЬЦИЯ

Валов Н. Р., Ледовская М.С., Воронин В.В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Студент

st075897@student.spbu.ru

Карбид кальция является универсальным реагентом для органического синтеза. Ацетилен, генерируемый реакцией карбида кальция с водой, может быть применен для широкого спектра химических превращений [1]. Использование карбида кальция как источника ацетилена позволило синтезировать ряд соединений: функционализированных алкенов, замещенных алкинов, триазолов, пиразолов, пирролов и других гетероциклических соединений [1-3].

Наши исследования включают синтез пятичленных гетероциклов, таких как пирролы, винилпирролы и триазолы на основе карбида кальция (схема 1). Триазолы (соединения **1**) были синтезированы при помощи реакции между карбидом кальция и органическими азидами (реакция **A**). Реакция карбида кальция с циклическими кетоксимами (реакция **B**) позволила синтезировать ряд пирролов и винилпирролов (соединения **2**).

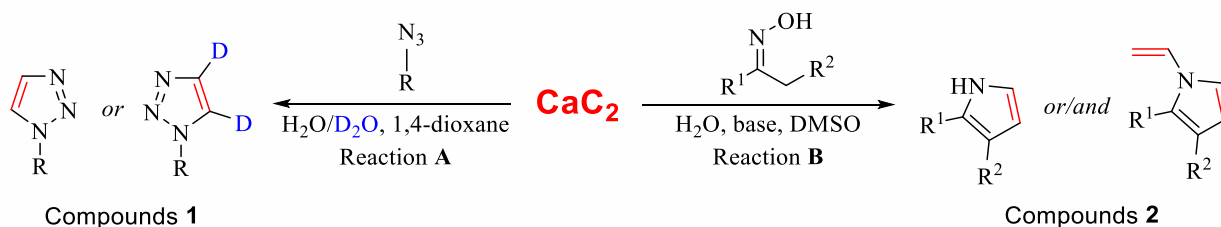


Схема 1. Синтез гетероциклических соединений на основе карбида кальция

Литература

- [1] Rodygin K.S., Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Lotsman K.A., Ananikov V.P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 2021, 43-52.
[2] Voronin V. V., Ledovskaya M. S., Bogachenkov A. S., Rodygin K. S., Ananikov V. P. *Molecules*, **2018**, 23, 2442.
[3] Ledovskaya, M.S.; Voronin, V.V.; Rodygin, K.S.; Ananikov, V.P. *Synthesis*, **2022**, 54(04), 999.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (23-23-00203).



БИООРТОГОНАЛЬНЫЕ КЛИК-РЕАКЦИИ ЦИКЛОАЛКИНА BT9NTs: ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ АЛКИНОФИЛА НА СКОРОСТЬ КЛИК-РЕАКЦИИ

Галкин Е. С., Видякина А. А., Данилкина Н. А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Студент

galkin.egor2003@mail.ru

Для селективного связывания молекул как вне, так и внутри живых систем применяется такой уникальный синтетический инструмент, как биоортогональные клик-реакции. Одним из наиболее широко используемых типов клик-реакций является SPAAC – циклоприсоединение напряженных циклических алкинов с азидами, промотируемое напряжением. Однако, в последнее время исследуются и другие типы диполей: диазосоединения, нитроны, нитрилоксиды, а также диены – тетразины, 1,2-хиноны. [1] Еще одним перспективным примером алкинофилов являются мезоионные структуры, такие как сидноны и иминосидноны. [2]. Интерес к данным молекулам заключается в новой концепции биоортогональной химии «Click and release». Характерными особенностями циклоприсоединения с данными субстратами являются быстрая кинетика клик-реакции, а также высвобождение безопасных продуктов, что может быть использовано для селективной доставки лекарств.

Ранее в нашей лаборатории был разработан новый клик-реагент, азациклононин **BT9NTs**, а также продемонстрирована способность **BT9NTs** вступать в SPAAC с бензил азидом ($k = 0.004 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$). [3].

Цель данной работы заключалась в исследовании реакционной способности циклоалкина **BT9NTs** по отношению к другим «алкинофилами»: биоортогональным диполям – диазосоединениям и нитронам, а также к диазадиену – 1,2,4,5-тетразином в разных растворителях (DMCO, DMCO/Метанол 4:1). (Схема 1).

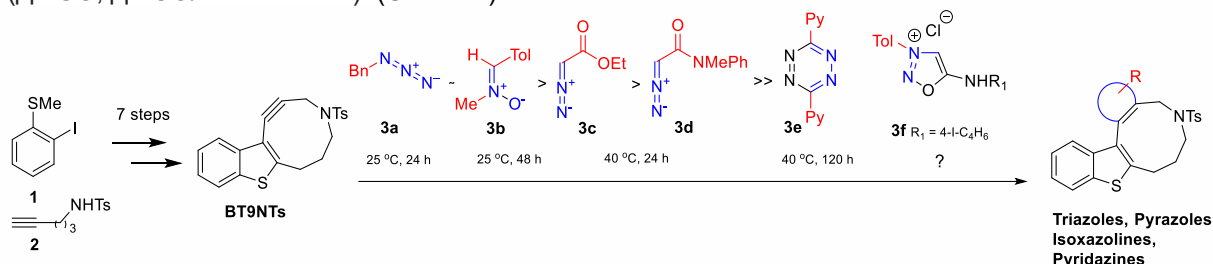


Схема 1. Схематичный синтез **BT9NTs** и циклоприсоединение с различными «алкинофилами».

Было установлено, что «алкинофилы», реагирующие с алкинами по типу «нормальной полярности» (**3a–d**), обладают существенно большей реакционной способностью, по сравнению с тетразином **3e**, вступающим с алкинами и алкенами в реакцию Дильса-Альдера «обращенной полярности» (Схема 1). Взаимодействие **BT9NTs** с иминосидноном **3f** в настоящий момент изучается.

Литература

- [1] V. Rigolot, C. Biot, C. Lion, *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60*, 23084–23105.
- [2] M. Riomet, E. Decuyper, K. Porte, S. Bernard, L. Plougastel, S. Kolodych, D. Audisio, F. Taran, *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24*, 8535–8541.
- [3] N. A. Danilina, A. I. Govdi, A. F. Khlebnikov, A. O. Tikhomirov, V. V. Sharoyko, A. A. Shtyrov, M. N. Ryazantsev, S. Bräse, I. A. Balova, *J Am Chem Soc* **2021**, *143*, 16519–16537.

Работа была выполнена с использованием ресурсных центров СПбГУ.



СИНТЕЗ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АЦЕТАТА РОДИЯ (II) С 2*H*-АЗИРИНАМИ

Гришин А.В., Филиппов И.П., Ростовский Н.В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Студент

st106272@student.spbu.ru

Координационная химия ацетата родия (II) богата различными комплексными соединениями с широким кругом σ -донорных лигандов, например, $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4(\text{Py})_2]$, $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4(4,4'\text{-bipy})_2]$, $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4(\text{NCC}_6\text{H}_4\text{NH}_2)_2]$, $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4(\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_3\text{CH})_2]$ [1, 2]. Существование таких координационных соединений позволило нам сделать предположение о том, что в качестве лигандов можно использовать и такие органические молекулы как 2*H*-азиринны – напряжённые трёхчленные гетероциклические молекулы, которые, наряду ацетатом родия (II), активно используются в исследованиях нашей научной группы [3]. Следует отметить, что комплексов $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ с 2*H*-азириннами в литературе на данный момент неизвестно.

В рамках настоящего исследования нам удалось синтезировать комплексные соединения ацетата родия (II) с различными 2*H*-азириннами, содержащими заместители во втором и третьем положениях азиринового цикла (схема 1). Во втором положении азирина могут находиться алкильные и ароматические заместители, а также сложноэфирная группа. Полученные комплексы были охарактеризованы данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК- и УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии и термогравиметрии. Строение получаемых аддуктов в кристаллической фазе было изучено с помощью рентгеноструктурного анализа.

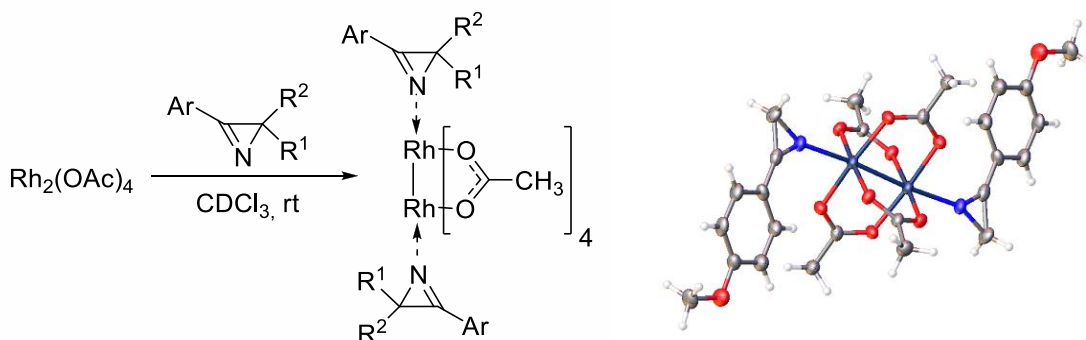


Схема 1. Синтез комплексов $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ с 2*H*-азириннами и рентгеновская структура комплекса.

Литература

- [1] Kitamura H., Ozawa T., Jitsukawa K., Masuda H., Aoyama Y., Einaga H. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 3294–3300.
- [2] Jazwinski J. *J. Mol. Struct.* **2005**, *750*, 7–17.
- [3] Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Rostovskii N.V. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2555–2624.

Работа была выполнена при поддержке гранта РНФ (№22-73-10184) с использованием ресурсных центров СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования» и «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования».



ОДНОРЕАКТОРНАЯ СБОРКА ВЫСОКОСИММЕТРИЧНЫХ ТЕТРАГИДРОДИПИРРОЛОДИПИРАЗИНОТЕТРАЗИНОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Гыргова Е. А., Мартыновская С. В., Иванов А. В.

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия

м.н.с., аспирант

e.gyrgenova@iioch.irk.ru

В настоящее время азотсодержащие гетероциклы приобрели огромное значение. Один из важных и востребованных классов *N*-гетероциклов – тетразины, находящие применение в различных областях. Обладая разнообразными биологическими активностями [1, 2, 3, 4], они зачастую составляют основу многочисленных фармацевтически активных соединений. Наиболее важным биомедицинским применением 1,2,4,5-тетразинов являются биоортогональные реакции, которые позволяют маркировать белки и визуализировать рак [5].

Кроме того, полиазотсодержащие соединения используются в качестве ключевых компонентов в высокотехнологичных материалах, например в сенсорах и полупроводниках [6]. А также это высокоэнергетические соединения, которые обладают взрывчатыми свойствами.

В нашей работе мы разработали однореакторную сборку высокосимметричных тетрагидродипирролодипиразинотетразинов, которые состоят из трех практически значимых гетероциклов. Сочетание нескольких циклов, содержащих атомы азота в одной молекуле, может привести к синергии их свойств. Такие соединения могут стать перспективными строительными блоками для создания высокотехнологичных материалов и биологически активных веществ, пригодные для применения их в фармацевтической химии.

Реакция протекает в мягких условиях при комнатной температуре в спиртовой среде. Особенность данных димеров состоит в том, что они могут в кислых условиях превращаться в соли пирролопипиразиния. Эта реакция будет обратима, если сделать среду основной. Структуры всех полученных соединений были подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопией и масс-спектрометрией, а также несколько примеров доказаны методом РСА.

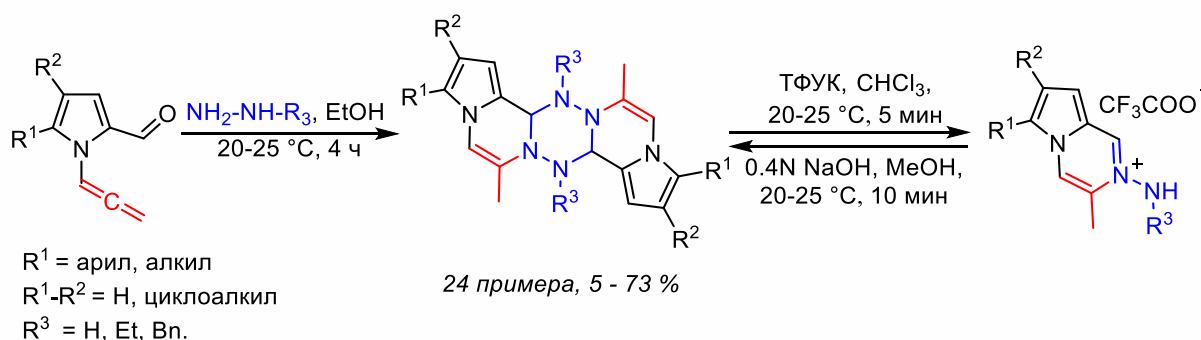


Схема 1. Сборка тетрагидродипирролодипиразинотетразинов и его превращения

Литература

- [1] Rao, G. W., Hu W.X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (14), 3702-3705
- [2] Hu W.X., Rao G.W., Sun Y.Q. *Bioorg Med Chem Lett* **2004**, 14 (5), 1177-1181.
- [3] Werbel L. M., Mcnamara D. J., Colbry N. L., Johnson, J. L., Degnan, M. J., Whitney, B. J. *Heterocyclic Chem.* **1979**, 16 (5), 881-894
- [4] Mohan J. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, 24 (5), 523-525
- [5] Carlson J.C.T., Mikula H., Weissleder R. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 10, 3603–3612
- [6] Vaghasiya J., Sonigara K.K., Soni S.S., Tan S.C., *J. Mater. Chem. A*, **2018**, 6, 4868-4877



СИНТЕЗ 1-АРИЛ-4-ОКСАСПИРО[2.4]ГЕПТАНОВ РЕАКЦИЕЙ АРИЛОЛЕФИНОВ С $\text{Cl}_n\text{AlEt}_{3-n}$ И ДИГИДРО-2(3*H*)-ФУРАНОНОМ В ПРИСУТСТВИИ КАТАЛИЗАТОРА Cp_2ZrCl_2

Конкин П.А., Чобанов Н.М., Дьяконов В.А., Джемилев У.М.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

аспирант

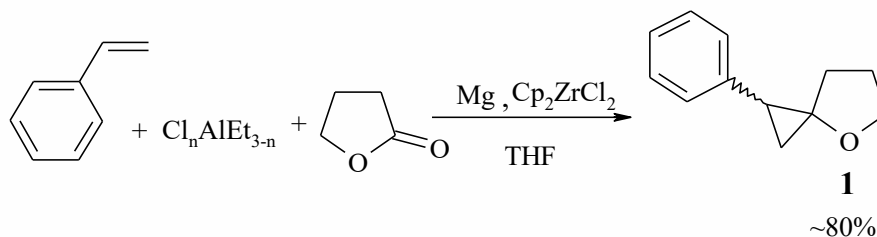
konkin.p@ioc.ac.ru

Одним из важнейших направлений развития современной органической химии является поиск простых и удобных способов получения различных классов гетероциклических соединений, в том числе спирогетероциклических. Spiрогетероциклические структурные фрагменты, в частности, содержащие лактонное кольцо, присутствуют в структуре многих природных и синтетических соединений, проявляя различного рода биологическую активность, что определяет практический и научный интерес к химии этих уникальных соединений.

Ранее [1-3], было показано, что арил(алкил)замещенные α -олефины взаимодействуют с алкилгалогеналанами и эфирами моно- и дикарбоновых кислот в присутствии катализатора Cp_2ZrCl_2 с образованием арил(алкил)замещенных алкокси(гидрокси) циклопропанов и спиролактонов.

С целью получения спирозамещенных производных циклопропана, мы вовлекли в указанную реакцию вместо сложного эфира дигидро-2(3*H*)-фуранон.

Установлено, что при взаимодействии стирола с $\text{Cl}_n\text{AlEt}_{3-n}$ и дигидро-2(3*H*)-фураноном, взятых в соотношении (1: 4: 1), в присутствии металлического магния и 10 мол% катализатора Cp_2ZrCl_2 при перемешивании в течение 8 ч, образуется 1-арил-4-оксоспиро[2.4]гепт-1-ан (**1**) в виде *цис*- и *транс*- изомеров в соотношении 1:1, с общим выходом 80%.



Показано, что реакция носит общий характер, поскольку наряду со стиролом в нее вступают и другие арилолефины (*o*-метилстирол, *m*-метилстирол, *p*-метилстирол, 1-винилнафталин) с образованием соответствующих 1-арил-4-оксоспиро[2.4]гептанов с выходами 65-80%.

Литература

- [1] U. M. Dzhemilev, L.O. Khafizova, R. R. Gubaidullin, L. M. Khalilov, and A. G. Ibragimov. *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, 7086.
- [2] L.O. Khafizova, R. R. Gubaidullin, U. M. Dzhemilev. *Tetrahedron*, 2011, 67, 9142.
- [3] L. O. Khafizova, R.R. Gubaidullin, N.R. Popod'ko, L. M. Khalilov, U. M. Dzhemilev. *Mendeleev Comm.* 2014, 24, 226.



СИНТЕЗ 2-АМИНОХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ ЗОЛОТО-КАТАЛИЗИРУЕМОЙ РЕАКЦИИ ИНАМИДОВ И АМИНОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

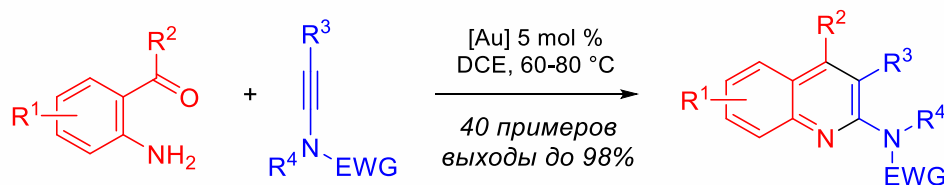
Котикова П.Ф., Чикунова Е.И., Дубовцев А.Ю.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
студент

a.dubovtsev@spbu.ru

2-Аминохинолины демонстрируют широкий спектр фармакологического действия, как антибактериальные и противоопухолевые агенты, а также как потенциальные препараты для лечения неврологических заболеваний (болезни Паркинсона и Альцгеймера). Поэтому не удивительно, что в последние годы активно ведётся разработка подходов к получению этих ценных гетероциклических соединений [1-3].

Нами разработан новый модульный метод конструирования 2-аминохинолинов на основе золото-катализируемой реакции инамидов и аминокарбонильных соединений. Предлагаемая синтетическая схема позволяет использовать разнообразные субстраты для синтеза библиотеки целевых продуктов в мягких условиях. В отличие от известных методов, наш подход позволяет легко варьировать заместители в 4-м положении хинолинового каркаса.



- модульная сборка
- мягкие условия
- широкий спектр продуктов

Схема 1. Золото-катализируемый синтез 2-аминохинолинов.

Литература

- [1] Alves M. J., Ferreira I. C. F. R., Dias J., Teixeira V., Martins A., Pintado M. *Planta Med* **2012**, 78 (16), 1707–1718.
- [2] Cinelli M. A., Li H., Chreifi G., Poulos T. L., Silverman R. B. *J. Med. Chem.* **2017**, 60 (9), 3958–3978.
- [3] Zhao X., Song X., Jin H., Zeng Z., Wang Q., Rudolph M., Rominger F., Hashmi A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360 (14), 2720–2726.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 20-73-10022).



СИНТЕЗ СУЛЬФАМАТНЫХ ЦИКЛОАЛКИНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ НИКОЛАСА

Кутузов Я.А., Данилкина Н.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Студент

yakutuzoff@gmail.com

Циклические алкины представляют собой особый интерес для биоортогональной химии. На реакционную способность данных соединений влияет множество факторов, в том числе геометрия тройной связи и электронный эффект заместителей в пропаргильном положении [1].

В работе [2] предлагается метод синтеза сульфаматных циклоалкинов из TMS-алленов, основанный на Rh-катализируемом азиридиновании силилированных алленов с последующим раскрытием TMS-илиденазиридина при действии TBAF.

Целью наших исследований является разработка удобного и простого альтернативного метода синтеза циклических алкинов, содержащих сульфаматную группу, основанного на реакции Николаса. В качестве целевых структуры были выбраны бензоконденсированные циклические сульфаматные циклоалкины.

Исходные алкины **3** были синтезированы исходя из иодсульфамата **1** и метилпропаргильных эфиров **2** по реакции Соногашеры (Схема 1). Замыкание сульфаматного цикла по Николасу проводили по схеме *one-pot*, без выделения промежуточного ациклического $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -комплекса, что отличается от предложенного нами ранее постадийного синтеза гетероциклононинов, конденсированных с гетероциклами, через реакцию Николаса [3].

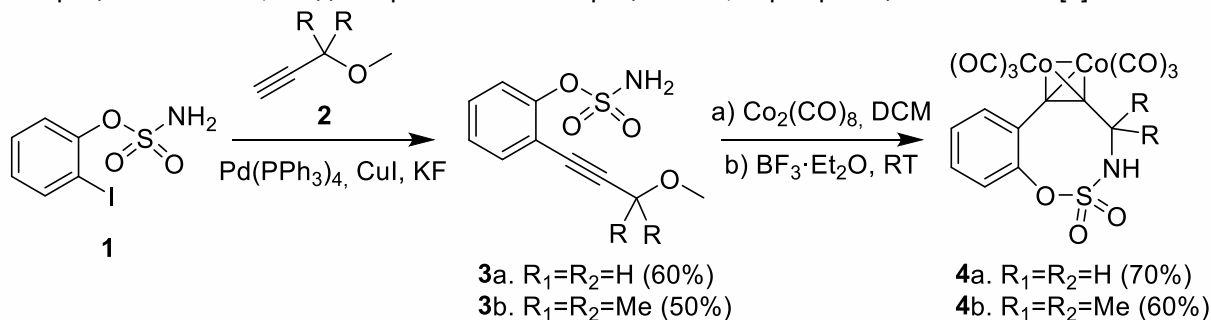


Схема 1. Схема синтеза циклических кобальтовых комплексов по реакции Николаса

В ходе изучения реакции декомплексации (Схема 2) было обнаружено, что циклоалкин **5a** является нестабильным, в то время как циклоалкин **5b** проявляет пограничную стабильность.

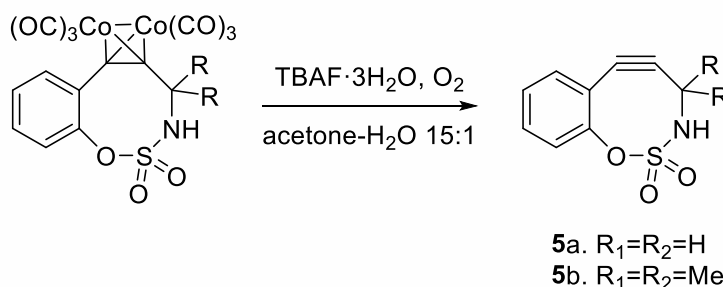


Схема 2. Схема декомплексации с получением циклоалкинов

Литература

- [1] Harris, T.; Alabugin, I. V. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 237–248.
- [2] Burke, E. G.; Gold, B.; Hoang, T. T.; Raines, R. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 23, 8029–8037
- [3] N. A. Danilkina, A. I. Govdi, A. F. Khlebnikov, A. O. Tikhomirov, V. V. Sharoyko, A. A. Shtyrov, M. N. Ryazantsev, S. Bräse *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 40, 16519–16537



СИНТЕЗ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ФОСФОНАТОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ПЯТИХЛОРИСТОГО ФОСФОРА

Лобова А.М.¹, Сонин Н.О.¹, Фатуев Е.Д.¹, Егорова А.В.^{1,2}, Егоров Д.М.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Студент

diekerze54@gmail.com

Пуш-пульные ацетилены являются перспективными синтонами в современном органическом синтезе. Разработка эффективных универсальных подходов к их синтезу являются актуальной задачей для синтетиков всего мира. Синтез фосфорсодержащих ацетиленовых производных в настоящее время ограничен реакциями с диалкилфосфитами, что существенно ограничивает потенциальный перечень получаемых структур.

Ранее нами был осуществлен селективный синтез дихлорангидрида *Z*-2-фенил-2-хлорэтилфосфоновой кислоты, взаимодействием пятихлористого фосфора с фенилацетиленом [1]. Под действием оснований полученный хлорвинилфосфонат отщепляет хлористый водород и с количественным выходом приводит к образованию дихлорангидрида фенилацетиленфосфоновой кислоты **1**.

Полученный дихлорангидрид фенилацетиленфосфоновой кислоты обладает высокой реакционной способностью и на его базе может быть получен обширный ряд производных. Нами были изучены закономерности его взаимодействия с такими нуклеофилами как алифатические спирты и вторичные алифатические амины. Было установлено, что взаимодействие с спиртами протекает в мягких условиях с образованием диалкил (фенилэтил) фосфонатов **2a-f** и не требует связывания выделяющегося хлористого водорода. В то время, как взаимодействие с алифатическими аминами протекало при пониженной температуре и использование избытка триэтиламина для улавливания хлористого водорода. Несмотря на подбор условий синтеза, добиться полной конверсии исходного дихлорангидрида фенилацетиленфосфоновой кислоты **1** в (фенилэтил)фосфорил]диамины **3a-c** на данном этапе работы не удалось.

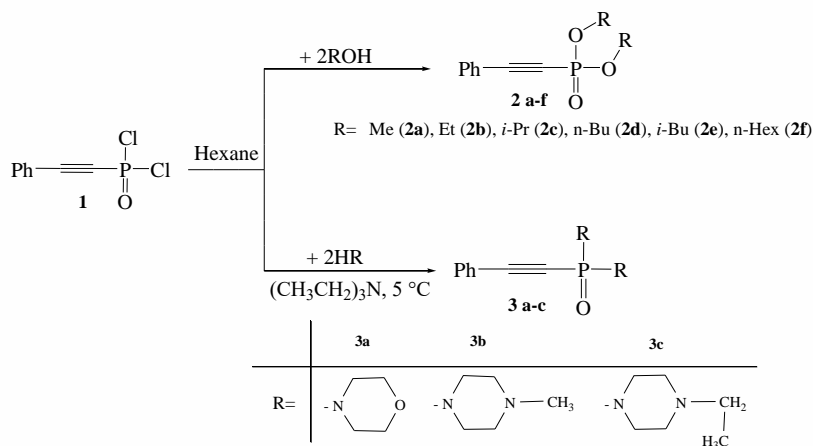


Схема 1. Схема синтеза ацетиленовых фосфонатов **2a-f** и амидофосфонатов **3a-c**.

Строение полученных соединений установлено на основании анализа данных ЯМР-спектроскопии на ядрах ¹H, ¹³C, ³¹P. Химический сдвиг фосфора для полученной кислоты **1** в дейтерированном хлороформе находится в области -8 м.д., а для соединений серии **2 a-f** сигнал фосфора смещается в чуть более слабое поле и находится в области -5 ÷ -6 м.д. В тоже время сигнал амидов смещается в слабое поле в область +1,5 ÷ 5 м.д.. Сигналы атомов углерода ацетиленовой связи выходят дублетными сигналами в области δс ~ +98 и ~ +81 м.д., с константами спин-спинового взаимодействия ²J_{CP} 39 Гц и ¹J_{CP} = 226 Гц, соответственно.

Литература

[1] Egorova, A.V., Egorov D.M., Sonin N.O. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**,92, 2191–2196.



ЦИКЛИЗАЦИЯ АЛКИЛ АЛЛЕНКАРБОКСИЛАТОВ В ФУРАНОНЫ В TfOH

Маммери У.А.¹, Васильев А.В.^{1,2}

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С.М. Кирова,
Санкт-Петербург, Россия

Аспирант

Oussama.mammeri@mail.ru

2-(5*H*)-Фураноны имеют большое значение не только для химии, но и для биологии и медицины, благодаря их разнообразным биологически активным свойствам: противовоспалительным, антибактериальным, противоопухолевым и др. [1]. Однако, получение таких фуранонов путем циклизации алкил алленкарбоксилатов в суперкислоте Бренстеда CF₃SO₃H (TfOH) ранее не было изучено.

Нами найдено, что циклизация алкил алленкарбоксилатов **1** в TfOH при комнатной температуре или 70°C (в зависимости от основности исходного аллена) течение 30 мин приводит к получению 2-(5*H*)-фуранонов **2** с выходами 20-82% (Схема 1).

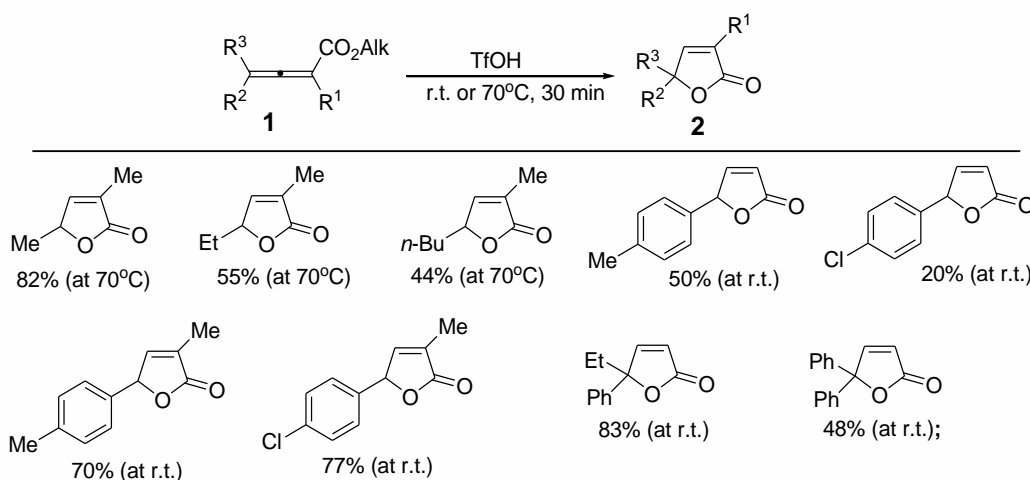


Схема 1. Циклизация алленов **1** в фураноны **2** под действием TfOH

На основании исследования протонированных форм алкил алленкарбоксилатов **A** и **B** с помощью ЯМР и квантово химических расчетов (DFT) установлено, что реакционноспособными интермедиатами в этом превращении являются дикатионы **B**. Эти частицы циклизуются в катионы **C**, которые в TfOH превращаются в протонированные формы фуранонов **D**. Гидролиз реакционных растворов заканчивается образованием фуранонов **2** (Схема 2).

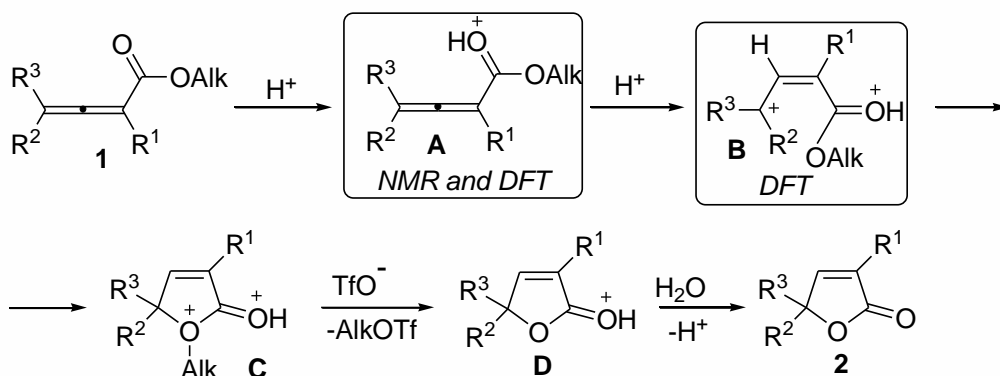


Схема 2. Предполагаемый механизм циклизации алленов **1** в фураноны **2** под действием TfOH

Литература

[1] de Nys R, et al., Furanones. Prog. Mol. Subcell. Biol., **2006**, 42, 55-86.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 21-13-00006.



2-ГАЛОГЕН-2H-АЗИРИНЫ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ЦИАНИРОВАННЫХ АЗААЛЛИЛЬНЫХ СИСТЕМ

Павленко Ю.И., Агафонова А.В., Новиков М.С.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

студент

juliapavlenko12@gmail.com

2H-Азирины – удобные синтетические блоки, отличительной чертой которых является способность претерпевать селективное раскрытие по любой из трех связей цикла, а также вступать в реакции присоединения по C=N связи. Способность азиринов к таким трансформациям позволяет эффективно применять их для получения ациклических азотсодержащих соединений и различных гетероциклов большего размера. [1-2]

Недавно нам удалось обнаружить весьма нетривиальное свойство производных 2-галоген-2H-азиринов-2-карбоновых кислот. Оказалось, что под действием триметилсилил цианида (TMSCN) в присутствии тетрабутиламмоний фторида (TBAF) они способны раскрываться по связи C²–C³ цикла с образованием тетрабутиламмонийных солей азааллильных анионов, содержащих две цианофункции (схема 1).

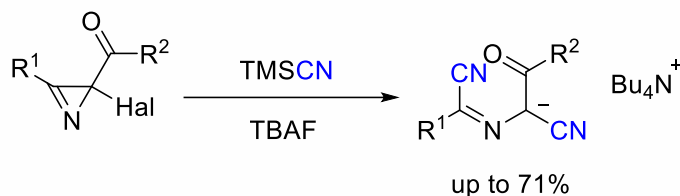


Схема 1. Получение солей азааллильных анионов

Получаемые таким образом соли легко вступают в реакции карбометилирования с фенолбромидами и иодидами, давая соответствующие продукты алкилирования, которые далее в основных условиях селективно циклизируются в высокофункционализированные 2H-пирролы (схема 2).

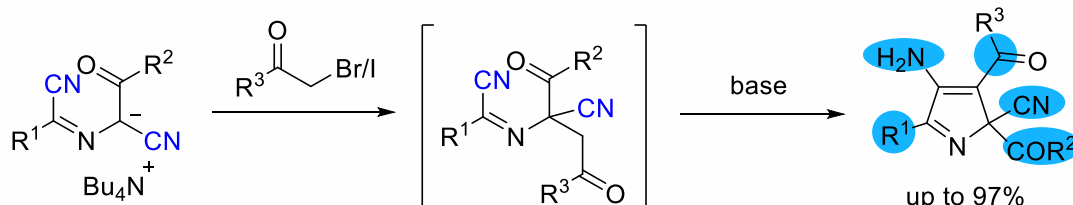


Схема 2. Циклизация в 2H-пирролы

Литература

- [1] Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3363–3401
[2] Khlebnikov A.F., Novikov M. S., Rostovskii, N. V. *Tetrahedron* **2019**, 75, 2555–2624

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-13-00115). Авторы выражают благодарность сотрудникам РЦ СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования» за помощь в выполнении работы.



СИНТЕЗ 3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-ГИДРОКСИ-1,4-ДИГИДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[5,1-с][1,2,4]ТРИАЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ И ПОСЛЕДУЮЩАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ

Пархамович В.Д., Дрокин Р.А., Русинов В.Л.

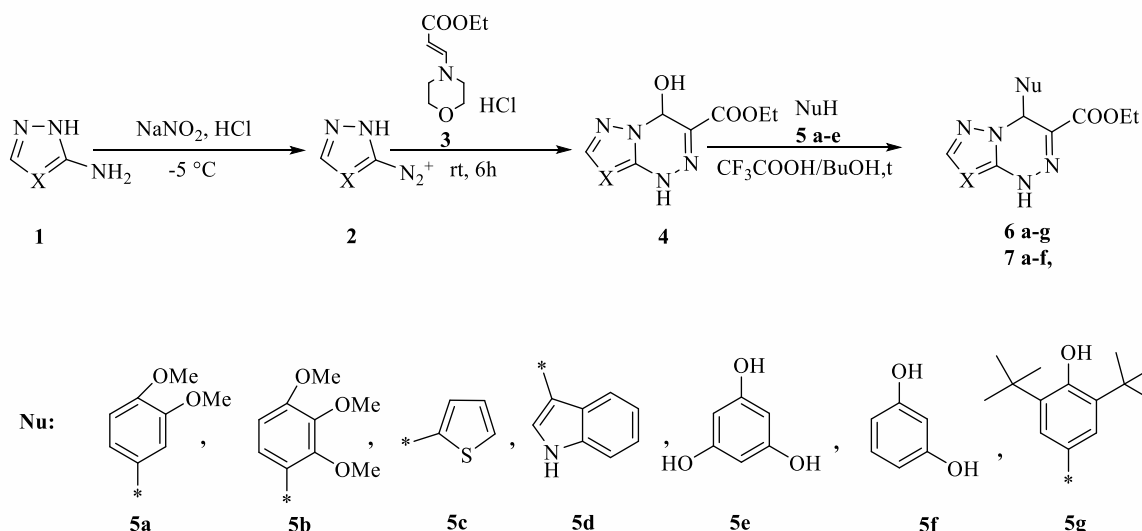
Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

студент

parhamovich@sch17.es

Азола[5,1-с][1,2,4]триазины успешно зарекомендовали себя как класс соединений, обладающих противовирусной, противомикробной, противоопухолевой и антиоксидантной активностью. Такое разнообразие биологической активности обусловлено структурным сродством данного класса соединений к пуриновым основаниям, а возможность варьировать заместители в азольном и триазиновом циклах, к примеру ввод в 3 и 8 положение нитро-, amino-, этоксикарбонильной, циано- и сульфонильной групп, а также различных объемных заместителей является очевидным преимуществом.

Нами был проведен синтез и функционализация 3-этоксикарбонил-4-гидрокси-1,4-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4] триазинов. В реакции азосочетания был использован 3-морфолинакрилат, ранее не использовавшийся в данных реакциях, позволяющий сделать синтез более экономичным и простым



X = N (6 a-g)

X = CCOEt (7 a-f)

Схема 1. Синтез 3-этоксикарбонил-4-гидрокси-1,4-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, с последующим нуклеофильным замещением гидроксигруппы.

В ходе работы выполнено замещение гидроксильной группы на нуклеофильные фрагменты, такие как: 1,2-диметоксибензол, 1,2,3-триметоксибензол, тиофен, индол, резорцин, флороглуцин и для триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, также, на 2,6-ди-трет-бутилфенол. В дальнейшем планируется исследование значимости полученных соединений для медицинской химии, а также замещение на другие активные группы, с целью расширения активности и открытия новых векторов действия.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42Б.325/23)



ПОЛУЧЕНИЕ 3-АЗАБИЦИКЛО[3.1.0]ГЕКСАНОВ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ С ФРАГМЕНТОМ АЦЕНАФТИЛЕН-1(2*H*)-ОНА В ПРИСУТСТВИИ ПРОИЗВОДНЫХ СКВАРАМИДА

Пронина Ю.А.¹, Степаков А.В.^{1,2}

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Студент

pronina.iuli05@yandex.ru

Аценафтенхинон находит разностороннее применение в синтезе различных фармацевтических препаратов, некоторые из которых проявляют уникальные биохимические свойства [1]. Структурный фрагмент спиро[аценафтилен-1,2'-пирролидин]-2-она присутствует в ряде синтетических органических молекул с различными типами биологической активности, и может быть получен через реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения [2]. Бициклический фрагмент 3-азабицикло[3.1.0]гексана также входит в состав различных лекарственных препаратов, в частности, противоопухолевых [3,4]. Опираясь на наш опыт в получении производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана, мы синтезировали продукты, содержащие вышеперечисленные циклические фрагменты. Полученные соединения предполагалось протестировать на противоопухолевую активность *in vitro* в отношении клеточных линий лейкемии человека (K562), рака шейки матки (HeLa) и рака толстой кишки (CT26).

В ходе данного исследования мы изучили влияние хиральных бифункциональных органокатализаторов на основе производных скварамида на протекание трёхкомпонентной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между метил циклопропенкарбоксилатом и азометин-илидом, полученным *in situ* при взаимодействии бензиламина с аценафтенхиноном (Схема 1).

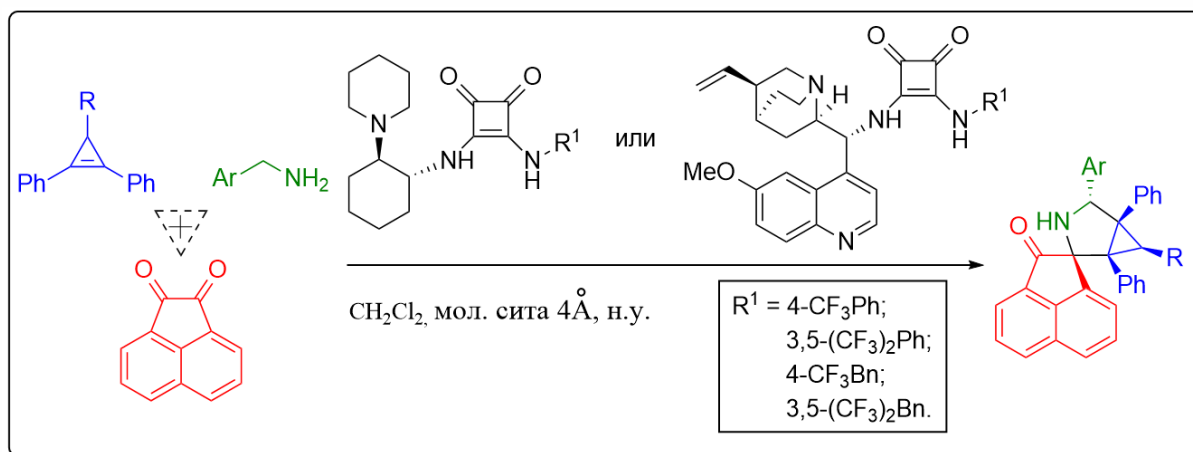


Схема 1. Реакции трехкомпонентного 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием аценафтохинона, различных бензиламинов и циклопропенов

Помимо исследования указанных реакций на предмет возможной энантиоселективности, мы разработали удобный и простой подход к синтезу рацемических соединений, заключающийся в реакции исходных субстратов в среде дихлорметана при нормальных условиях в присутствии молекулярных сит. Используя данный метод и варьируя амины и циклопропены был получен ряд новых спиросоочлененных производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана.

Литература

- [1] Sinha L., Prasad O., Narayan V., Srivastava R.K. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM.* **2010**, 958, 33-40
- [2] Zimnitskiy N.S. et al. *Chem Heterocycl Compd.* **2021**, 57, 743-750
- [3] Filatov A.S., Stepanov A.V. et al. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 959-975
- [4] Filatov A.S., Pronina Yu.A., Stepanov A.V. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 13202-13226

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (госзадание FSEN-2023-0002).



АРИЛАЗИДЫ КАК НОВЫЕ *N*-ТРАНСФЕРНЫЕ РЕАГЕНТЫ В ЗОЛОТО-КАТАЛИЗИРУЕМОМ СИНТЕЗЕ ПОЛИФУНКЦИОНИЛИРОВАННЫХ ИНДОЛОВ

Пуськов Г.И., Дубовцев А.Ю.

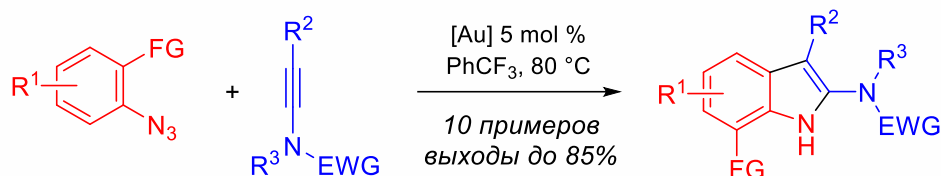
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Студент

a.dubovtsev@spbu.ru

В последние годы наблюдается лавинообразный рост числа работ, посвящённых золото-катализируемым химическим превращениям [1]. «Золотой» катализ открыл новые горизонты для органического синтеза, и одним из наиболее перспективных направлений в этой области становится исследование золото-катализируемых *N*-трансферов [2], поскольку такие реакции позволяют получать широкий спектр ценных азотсодержащих органических соединений, в частности, азагетероциклов.

Среди *N*-трансферных реагентов, используемых в «золотом» катализе, наиболее изучены реакции антранилов, изоксазолов, бензофуросанов, азиринов и алкилазидов. Напротив, легкодоступные арилазиды ранее не использовались с этой целью [3]. Нами обнаружено, что при взаимодействии *орто*-функционализованных арилазидов с инамидами в присутствии комплексов золота(I) с высокими выходами образуются полизамещённые индолы. Данная реакция протекает в мягких условиях с высокой толерантностью к функциональным заместителям, что позволило синтезировать библиотеку целевых соединений.



EWG = electron-withdrawing group FG = functional group

Схема 1. Золото-катализируемый синтез полифункционализованных индолов

Литература

- [1] R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9028–9072
- [2] L.-W. Ye, X.-Q. Zhu, R. Lalji Sahani, Y. Xu, P.-C. Qian, R.-S. Liu, *Chem. Rev.* **2020**, 121, 9039–9112
- [3] X. Tian, L. Song, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 3197–3204

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 20-73-10022).



РЕАКЦИЯ 1,2-ДИЕНОВ С $\text{Et}_3\text{-nAlCl}_n$ И EtOAc , КАТАЛИЗИРУЕМАЯ КОМПЛЕКСАМИ Zr

Растрепаева Д.А., Чобанов Н.М., Джемилев У.М., Дьяконов В.А.

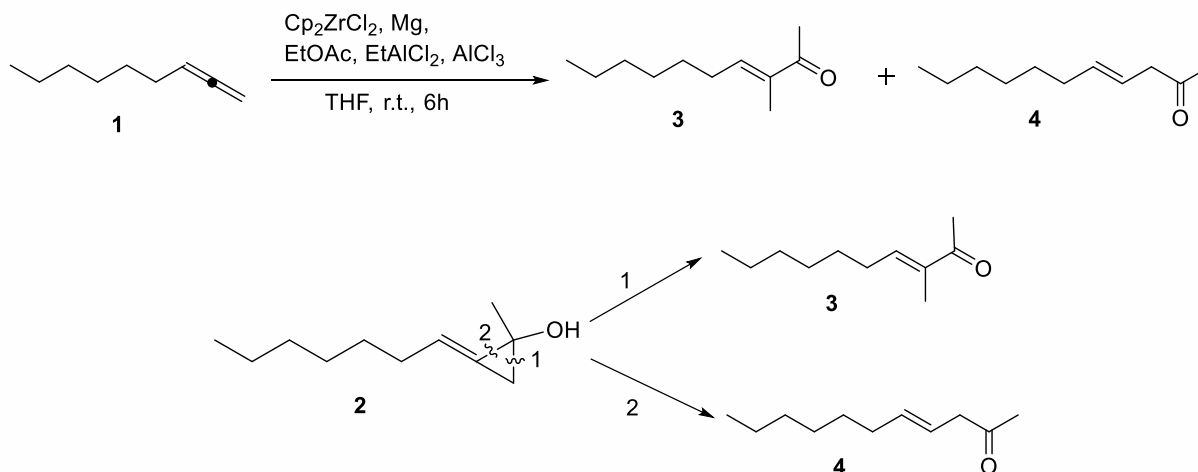
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

Аспирант

d.rastrepaeva@alumni.nsu.ru

Ранее [1,2], разработан новый перспективный одnoreакторный метод построения соединений циклопропанового ряда и производных фурана реакциями алкенов и ацетиленов с EtAlCl_2 и эфирами алкил-, арил- и гетероарил карбоновых кислот под действием катализаторов Cr_2ZrCl_2 и Cr_2TiCl_2 . Сведения о возможности распространения данной реакции на 1,2-диены к началу наших исследований в литературе отсутствовали, между тем, успешное введение этих мономеров в подобные превращения позволило бы внедрить в практику органического синтеза ранее труднодоступных или прежде неописанных циклопропанов, в том числе аннелированных и метилиден(алкилиден)замещенных.

В качестве модельных субстратов для данных исследований нами были выбраны 1,2-алкадиены **1**, которые ввели в реакцию с этилацетатом и EtAlCl_2 в разработанных ранее условиях. В результате было обнаружено, что 1,2-алкадиены вступают в эту реакцию только при использовании каталитической системы $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2\text{-AlCl}_3$ и в присутствии металлического Mg. В результате по данным ЯМР ^1H , ^{13}C и хромато-масс-спектрологии была выделена смесь непредельных кетонов **3** и **4** в соотношении (10:1) с общим выходом 55-65%, которые предположительно являются продуктом раскрытия циклопропанового кольца в интермедиате **2**.



В будущем нами планируется расширение ассортимента 1,2-диенов и сложных эфиров карбоновых кислот, а также разработка условий и изучение факторов, позволяющих сохранить целостность циклопропанового фрагмента.

Литература

- [1] Khafizova O.L., et al. *Tetrahedron* 2011, 67, 9142-9147
[2] Chobanov N.M., et al. *Tetrahedron* 2017, 73, 5639-5645



СИНТЕЗ *N*-ФТАЛИМИДОАЗИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ 3,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИХ В РЕАКЦИИ ТЕРМОЛИЗА И ГИДРАЗИНОЛИЗА

Сиднева В.В., Кофанов Е.Р.

Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия

Аспирант

sidneva-vera@mail.ru

В ходе работы осуществлен синтез *N*-фталимидоазиридинов (4) на основе 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов содержащих алкенильный и пиридиновый фрагменты (3). Данные соединения содержат несколько фармакофорных групп и потенциально обладают биологической активностью.

Исходные оксадиазолы получали одnoreакторным способом из *N'*-гидроксипиридин-3-карбоксимидамида (1) и алкенилароматических карбоновых кислот (2) при использовании в качестве растворителя *N,N*-диметилацетамида [1]. *N*-Фталимидоазиридины получали окисляя *N*-аминофталиимид тетраацетатом свинца в присутствии 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов. Реакцию осуществляли в среде дихлорметана при температуре минус 10 °С [2,3].

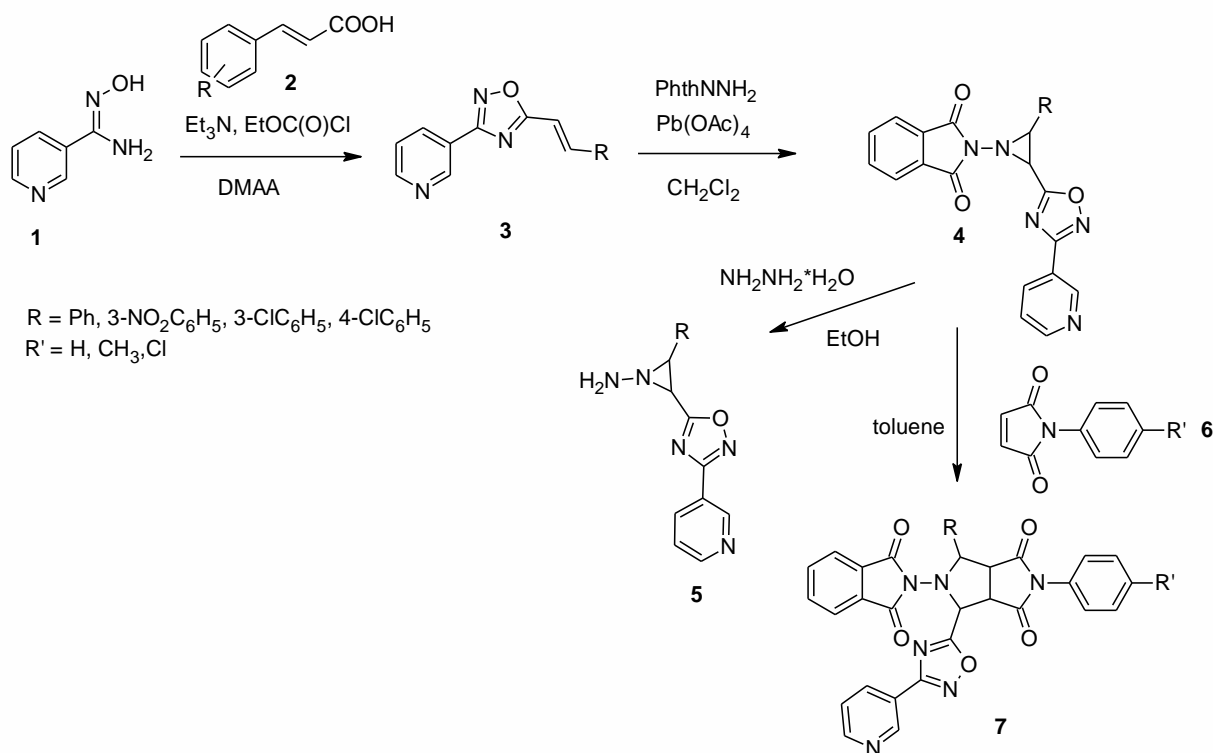


Схема 1. Получение *N*-фталимидоазиридинов на основе 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов и введение их в реакции термоллиза и гидразинолиза.

Полученные *N*-фталимидоазиридины вводили в реакцию гидразинолиза с целью получения соответствующих *N*-аминоазиридинов [4]. Реакцию проводили под действием гидразин гидрата в среде этилового спирта при температуре 20-25 °С. *N*-аминоазиридины в дальнейшем могут быть модифицированы по аминогруппе.

Также соединения (4) подвергались термоллизу. Реакция сопровождается раскрытием азиридинового цикла с образованием азометинида и дальнейшим его взаимодействием с диполярофилом с получением производных *N*-фталимидопирролидинов.

Литература

- [1] Sidneva V.V., Tarasenko M.V., Kofanov E.R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58(6/7), 349-353
- [2] Kuznetsov M.A., Kuzhetsova L.M., Pankova A.S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3575-3585
- [3] Beletskii E.V., Ignatenko O.A., Kuznetsov M.A., Selivanov S. *Rus. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 678-684
- [4] Бландов А.Н. *Научный журнал НИУ ИТМО, серия «Процессы и аппараты пищевых производств».* **2014**, 1(19).



АРИЛГИДРАЗОНЫ КРОСС-СОПРЯЖЕННЫХ ЕНИНОНОВ: ИСХОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ СТИРИЛ-1*H*-ПИРАЗОЛОВ

Соков С.А., Голованов А.А., Один И.С.

Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия

Доцент

s.a.sokov.tltsu@gmail.com

Уникальная электронная структура пиразольных и пиразолиновых гетероциклов, их функциональных производных привлекает большое внимание исследователей [1]. Они считаются наиболее удобными базовыми структурами для создания соединений с широким спектром биологической активности и практическими фотофизическими свойствами. Существующие методы синтеза стирилпиразолов заключаются либо в функционализации имеющегося гетероцикла, либо в сборке цикла из соответствующих исходных соединений. Предлагаемый нами подход относится ко второй группе методов.

Ранее, нами было показано, что при кипячении арилгидразонов **1** в спирте происходит образование 5-(2-арилвинил)пиразолов **3** [2]. 3-(2-Арилвинил)пиразолы **2** вызывают особый интерес в качестве зондов для образования комплексов с переходными металлами. В результате подбора условий показано, что наиболее оптимальными условиями для синтеза такого типа стирилпиразолов является непродолжительное кипячение (до 8 часов) в ДМФА. Выход продуктов составляет 77-95%, природа заместителя почти не влияет на выход продукта **2**.

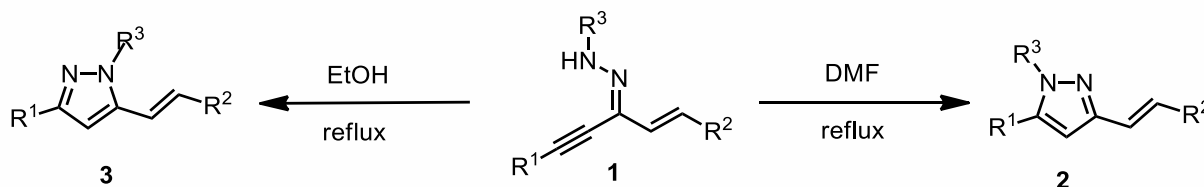


Схема 1. Реакция арилгидразонов **1** в разных условиях.

Стоит отметить, что кипячение кремнийсодержащих арилгидразонов (R¹= Me₃Si) может приводить к десилилированию. Реакция арилгидразонов содержащих терминальную тройную связь (R¹= H) протекает всего за 10-15 минут. Изучение спектральных характеристик полученных стирилпиразолов позволяет сделать об их высокой флуоресцентной активности, а также их способности образовывать комплексы с ионами Cd²⁺, Hg²⁺, Pb²⁺. Отличительной особенностью является некоторая селективность ряда соединений по отношению к конкретным металлам. В дальнейшем это может послужить для разработки метода по качественному и количественному контролю содержания ионов металлов.

Литература

- [1] Varghese B., Al-Busafi S.N., Suliman F.O. *RSC Adv.* **2017**, 7, 46999–47016
[2] Odin I.S., Golovanov A.A., Chertov A.Yu. *J. Org. Chem.* **2016**, 87, 5916–5924

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-13-00185, <https://rscf.ru/project/22-13-00185/>.



СИНТЕЗ ИЗОКСАЗОЛ-ОКСАЗОЛЬНЫХ ГИБРИДОВ

Таишев А.Э., Галенко Е.Е., Хлебников А.Ф.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Студент

st076890@student.spbu.ru

Изоксазолы представляют собой важный класс гетероциклических соединений, так как обладают широким спектром биологической активности. Существует много коммерчески доступных препаратов, содержащих изоксазольное ядро [1]. В частности, были созданы новые терапевтические агенты, в основе которых лежат молекулярные гибриды с изоксазольным фрагментом. Такие гетероциклические гибриды являются противоопухолевыми, противовоспалительными и анальгетическими средствами [2-4]. Таким образом поиск новых методов синтеза молекулярных гибридов с изоксазольным фрагментом представляет несомненный интерес.

Хотя изоксазол-оксазольные гибриды показали полезную биологическую активность, структурное разнообразие доступных соединений все еще весьма ограничено. В данной работе мы предположили, что реакция недавно синтезированных метиловых 2-дiazо-2-(изоксазол-5-ил)ацетатов [5] с нитрилами может давать изоксазол-оксазольные гибриды, замещенные 5-(5-метоксиоксазол-4-ил)изоксазолы (схема 1).

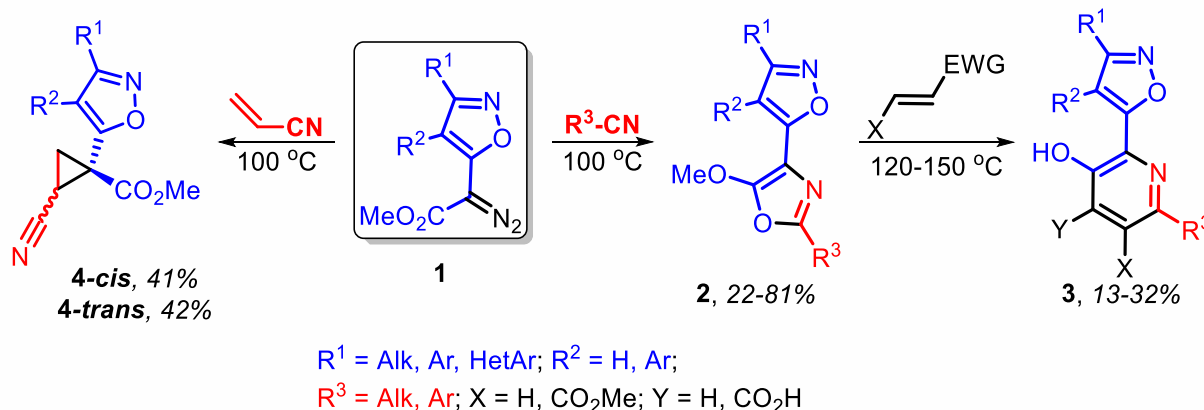


Схема 1. Синтез изоксазол-оксазольных **2** и изоксазол-пиридиновых гибридов **3**

Были опробованы различные условия проведения реакции: катализ $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, термолиз и фотолиз. В совокупности факторов лучшие результаты показал термолиз. Этот метод позволяет получать бóльшие выходы **2** и вместе с тем меньшее количество побочных продуктов, также нет необходимости использовать катализаторы. Нами был синтезирован ряд изоксазол-оксазольных гибридов **2** путем термолиза диазоэфиров **1** в присутствии нитрилов (нитрилы использовались в качестве растворителя) с выходами от 22 до 81%. В случае акрилонитрила произошло циклопропанирование с образованием двух изомеров **4** в соотношении 1/1.

Благодаря высокой реакционной способности 5-алкоксиоксазольного фрагмента гибридов **2** они могут быть использованы для получения другого класса – изоксазолпиридинов **3** с 3-гидроксипиридиновым фрагментом, присутствующим в биологически активных соединениях.

Литература

- [1] C.P. Pandhurnekar, *et. al. J. Heterocycl. Chem.* **2022**, 60, 537-565
- [2] M. Saeedi, *et. al. Chem Biodivers* **2019**, 16, e1800433
- [3] S. Kankala, *et. al. Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1306-1309
- [4] M. Wang, *et. al., J. Chang. Bioorg. Chem.* **2023**, 135, 106505
- [5] A.V. Serebryannikova, *et. al. Tetrahedron* **2021**, 77, 132153

Благодарим за финансовую поддержку Российский научный фонд (грант № 21-73-00019). Теоретические расчеты проводились по проекту РНФ 22-13-00011. В работе использованы ресурсы Центра магнитно-резонансных исследований, Центра химического анализа и материаловедения, Центра рентгеноструктурных исследований и Вычислительного центра Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.



МОДУЛЬНЫЙ СИНТЕЗ 2,5-ДИГИДРО-1*H*-ИМИДАЗОЛОВ ИЗ 2*H*-АЗИРИНОВ, ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ И *N*-АМИНОФТАЛИМИДА

Филиппов И.П., Ростовский Н.В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Институт Химии, Санкт-Петербург, Россия
Аспирант
25ifil@mail.ru

Известно, что в условиях катализа соединениями Rh(II) 2*H*-азирин реагируют с диазосоединениями с образованием 2-азабута-1,3-диенов – уникальных непредельных молекул-конструкторов для синтеза широкого круга гетероциклических соединений. На основе превращений функционализированных 2-азабута-1,3-диенов был реализован синтез дигидроазетов, пирролов, 1-пирролинов, имидазолов, 1,3- и 1,4-оксазинов, пиримидинов, а также некоторых конденсированных систем, таких как индолы, пиридопиразины и индолопиразины [1, 2].

В настоящей работе был открыт новый тип превращения 2-азабута-1,3-диенов **3** – циклизация в 2,5-дигидро-1*H*-имидазолы **5** под действием *N*-аминофталимида и тетраацетата свинца (схема 1). Предполагается, что первой стадией механизма является образование нитрена из *N*-аминофталимида и тетраацетата свинца. Далее нитрен присоединяется по двойной углерод-углеродной связи азабутадиена с образованием азиридина, после чего следует нуклеофильная атака атомом азота азиридинового цикла по связи C=N с одновременным раскрытием трёхчленного цикла. В результате с высокими выходами был получен ряд 2,5-дигидро-1*H*-имидазолов **5**, содержащих сложноэфирную группу, или ароматический заместитель во втором положении, а также алкильный заместитель или сложноэфирную группу в пятом положении.

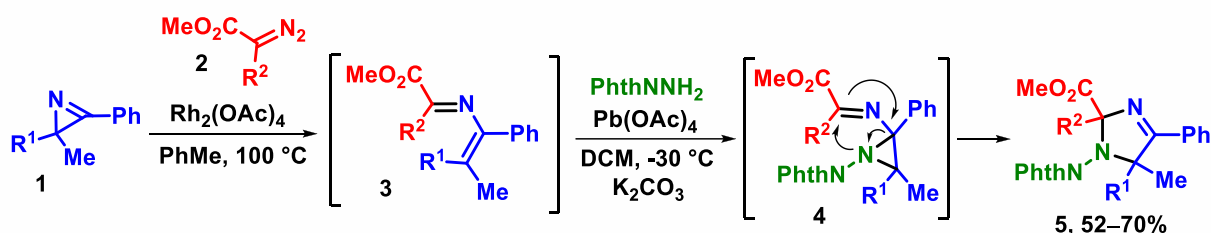


Схема 1. Схема синтеза 2,5-дигидро-1*H*-имидазолов.

Известно, что имидазолины являются важными объектами медицинской химии [3]. Так, описано применение их как гипотензивных агентов, а также при лечении таких психических расстройств, как шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства, панических атак [4]. Таким образом, проводимое нами исследование является актуальным и с точки зрения последующего изучения биологической активности синтезированных веществ.

Литература

- [1] Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Rostovskii N.V. *Tetrahedron* **2019**, 75, 2555–2624
- [2] Rostovskii N.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F. *Organics* **2021**, 2, 313–336
- [3] Krasavin M.Yu. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2017**, 53, 1–16
- [4] Malhotra V., Vats M., Nath R., Mehta S., Kumar R., Bhalla M., Sinha J.N., Shanker K., Pathak. S. R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2020**, 30, 127595

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФ (№22-73-10184) с использованием ресурсных центров СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества».



ГИДРОАРИЛИРОВАНИЕ АЦЕТИЛЕНОВОЙ СВЯЗИ АМИДОВ АРИЛПРОПИНОВЫХ КИСЛОТ В РЕАКЦИЯХ С АРЕНАМИ В СУПЕРКИСЛОТЕ БРЕНСТЕДА CF₃SO₃H

Халлули Л.¹, Соколов В.А.^{1,2}, Бывшева С.В.², Васильев А.В.^{1,2}

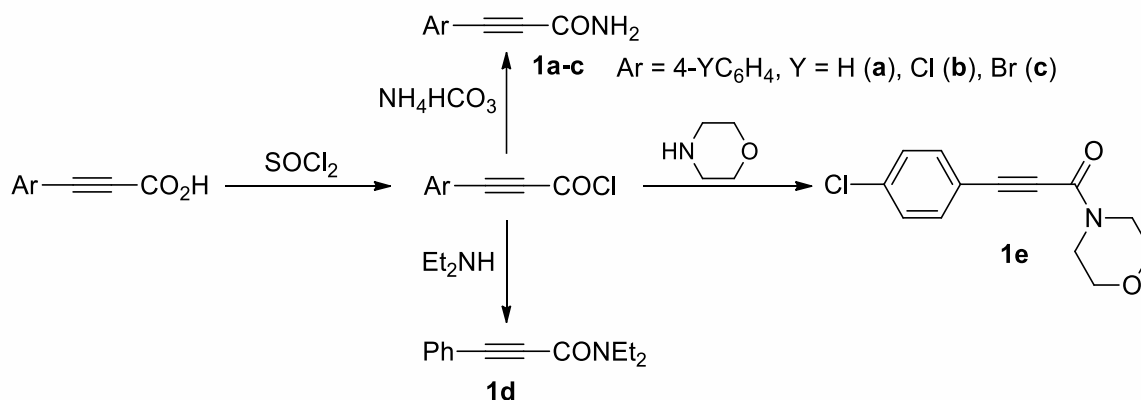
¹Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
lounahl77@gmail.com

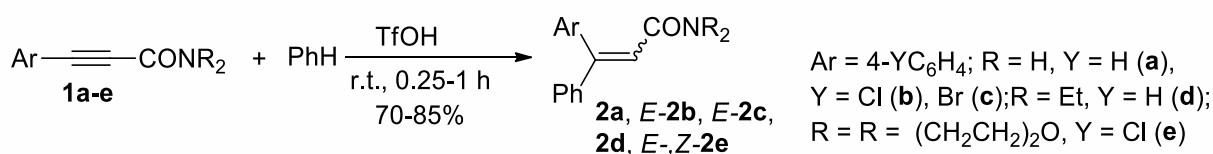
Ацетиленовые производные активно используются в современном органическом синтезе для получения разнообразных функционализированных веществ, карбо- и гетероциклов и пр., многие из которых имеют важное практическое значение для фармакологии, медицины, материаловедения и др. областей науки и технологии. Разработка методов синтеза новых веществ путем превращений алкинов является актуальной задачей органической химии.

Целью данной работы являлся синтез органических соединений на основе электрофильных реакций амидов 3-арилпропиновых (арилацетиленкарбоновых) кислот с аренами в суперкислоте Бренстеда CF₃SO₃H (TfOH).

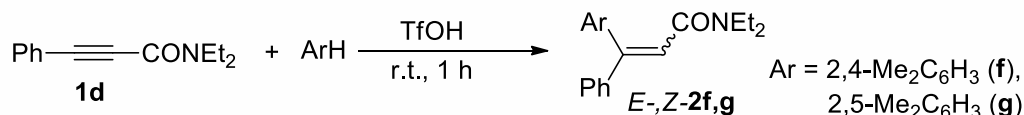
Исходные амиды **1a-e** синтезировали с количественными выходами из соответствующих ацетиленкарбоновых кислот, переводя их сначала при взаимодействии с SOCl₂ в хлорангидриды, которые затем обрабатывали различными аминами.



Реакция амидов **1a-e** с бензолом в TfOH при комнатной температуре за 0.25-1 ч дает продукты гидроарилирования ацетиленовой связи **2a-e** с хорошими выходами. В случае несимметрично замещенных веществ **2b,c,e** образуются *E*- или *Z*-изомеры.



Аналогичные взаимодействия амида **1d** с *m*- и *p*-ксилолами приводят к получению *E*-,*Z*-изомеров **2f,g**.



Исследуемые реакции протекают через катионы винильного типа, генерируемые при протонировании ацетиленовой связи исходных амидов **1**. Далее такие катионы реагируют с молекулами аренов по механизму электрофильного ароматического замещения.

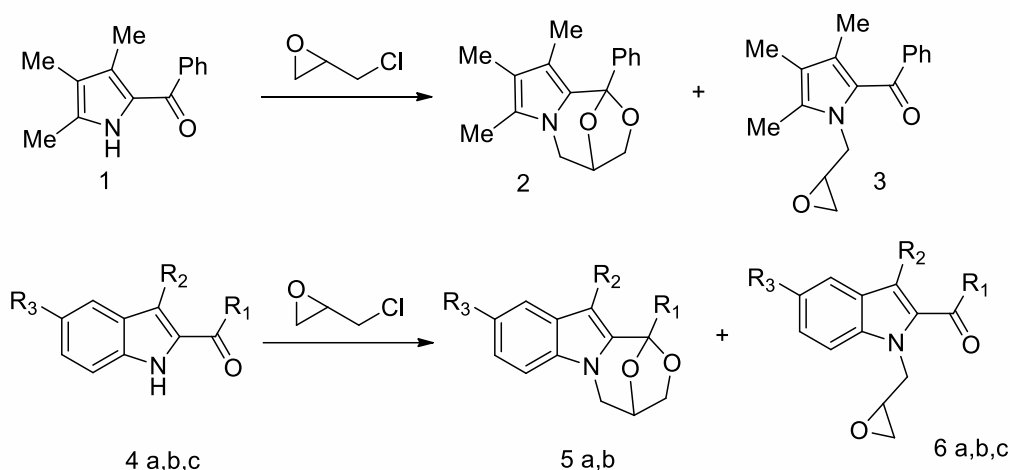


ЭПОКСИМЕТИЛИРОВАНИЕ 2-КАРБОНИЛЗАМЕЩЁННЫХ NH-ГЕТЕРОЦИКЛОВ. СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ ЭПОКСИМЕТИЛИРОВАНИЯ

Харанеко А.О., Харанеко О.И.

Институт физико-органической химии и углекимиим им. Л.М.Литвиненко, Донецк, Россия
Н.с., к.х.н.
antonhar08@rambler.ru

Осуществлён синтез эпокси[1,4]оксазепинов аннелированных с ядром пиррола и индола при использовании эпихлоргидрина как эпоксиметилирующего агента (схема 1).



a: R₁ = Ph, R₂ = Me, R₃ = H; b: R₁ = Ph, R₂ = CH₂C(O)OEt, R₃ = H; c: R₁-R₂ = (CH₂)₃, R₃ = Me

Схема 1. Метод синтеза производных 1,4-эпокси[1,4]оксазепинов

Соединения 2 и 5 являются аналогами 1-фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпокси[1,4]оксазепино[4,3-*a*]бензимидазола, который известен как фармакологический препарат оксападол [1], обладающий мочегонным, седативным, противоязвенным, обезболивающим, противовоспалительным, сердечным и аналептическим свойствами.

Полученные соединения охарактеризованы методами ЯМР ¹H, ¹³C и двумерной гетероядерной спектроскопии.

Предложен механизм образования соединений 2, 3, 5, 6 по реакции взаимодействия пиррол- и индол-2-карбонильных соединений с эпихлоргидрином (схема 2).

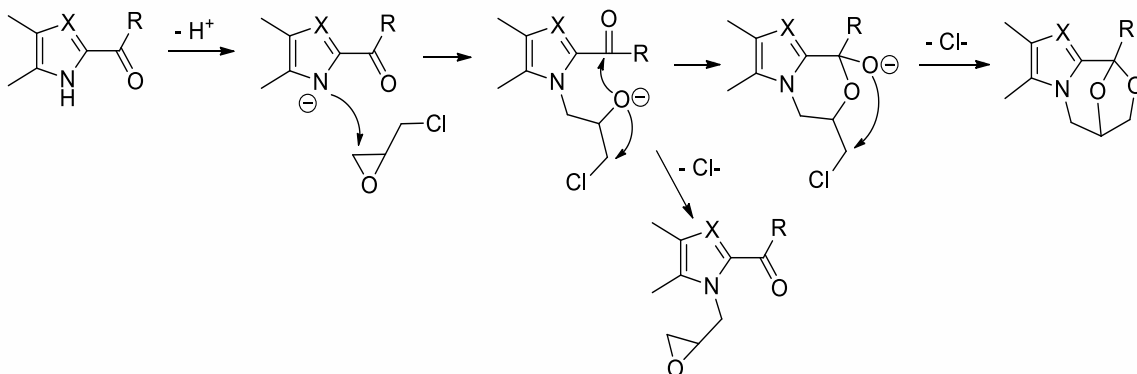


Схема 2. Предполагаемый механизм реакции 2-карбонилзамещённых NH-гетероциклов с эпихлоргидрином

Литература

[1] Fauran C.P., Eberle J.A., Turin M.J., Raynaud G.M., Gouret C.J., Meudon. Пат. 3,951,968 (1974). United States Patent. C.A. 1976.



СИНТЕЗ ДИГИДРОПИРОЛИЛИНДОЛОВ ИЗ $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -КОМПЛЕКСОВ АЦИКЛИЧЕСКИХ ЕНДИИНОВ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ НИКОЛАСА

Хмелевская Е.А., Данилкина Н.А., Балова И.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Аспирант

st099057@student.spbu.ru

Реакция Николаса представляет собой удобный синтетический инструмент для пропаргилирования органических нуклеофилов при участии стабилизированных $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -пропаргильных карбкатионов [1]. В нашей научной группе было показано, что циклизация по Николасу является ключевой стадией в синтезе 10-членных гетероендиinov, конденсированных с бензотиофеном **3a,b**, изокумарином и триазолом [2,3]. В то же время, оксаендиины, конденсированные с индолом, получить циклизацией по Николасу не удалось ввиду реализации альтернативного направления – BF_3 -прототируемой О-циклизации по тройной связи в положении С3 индольного цикла с образованием дигидрофурана **2a** (Схема 1) [1].

Целью данной работы было определить направление N-циклизации в ряду $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -комплексов индол-конденсированных ациклических ендиinov **4a,b** при участии аренсульфонамидной группы.

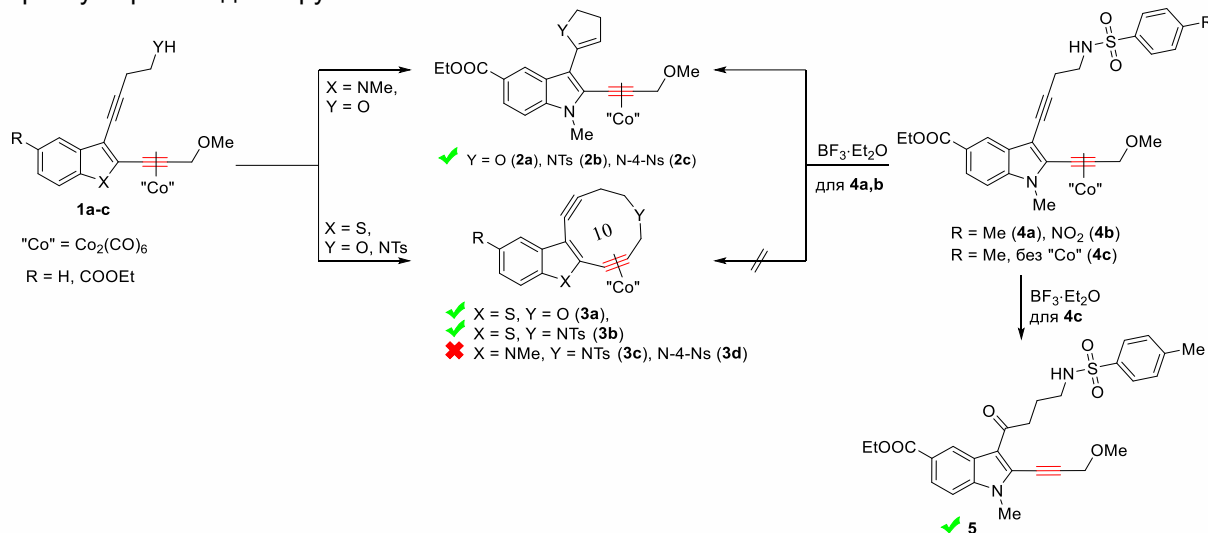


Схема 1. Реакции Николаса в ряду ендииновых систем

Оказалось, что циклизация по Николасу Co -комплексов **4a,b** не проходит, и 10-членные азациклы **3c,d** не образуются. Так же, как и в случае группы OH, реакция протекала через нуклеофильное присоединение группы NHTs к BF_3 -активированной тройной связи с образованием пирролинилзамещенных индолов **2a,b**. Вероятно, причина изменения направления циклизаций в ряду индола связана с большей донорной способностью атома азота индольного гетероцикла по сравнению с атомом серы бензотиофена, что способствует активации тройной связи при С3 эфиратом трифтористого бора к внутримолекулярному нуклеофильному присоединению.

Однако, роль $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -комплекса по связи С2 также принципиальна. Так, при взаимодействии свободного от кобальта ациклического ендиина **4c** с $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ происходит гидратация тройной связи при атоме С3 индольного цикла с образованием соответствующего кетона **5**, а замыкания пирролинового цикла не наблюдается.

Полученные Co -комплексы пирролинилиндолов **2b,c** могут быть переведены в свободные от кобальта соответствующие гетероциклы с хорошими выходами.

Литература

- [1] Teobald, B.J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4133–4170
- [2] N. A. Danilkina, A. S. D'yachenko, A. I. Govdi, A. F. Khlebnikov, I. V. Korniyakov, S. Bräse, I. A. Balova. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 9001–9014
- [3] N. A. Danilkina, E. A. Khmelevskaya, A. G. Lyapunova, A. S. D'yachenko, A. S. Bunev, R. E. Gasanov, M. A. Gureev, I. A. Balova. *Molecules* **2022**, 27, 6071.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №21-13-00218.



НУКЛЕОФИЛЬНОЕ РАСКРЫТИЕ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ, КАТАЛИЗИРУЕМОЕ ЦИКЛИЧЕСКИМИ ИОДОНИЕВЫМИ СОЛЯМИ

Чернов Г.Н.¹, Солдатова Н.С.¹, Постников П.С.¹, Трушков И.В.^{2,3}

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, Томск, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

³Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской Академии Наук, Москва, Россия
Аспирант, м.н.с.

gnc1@tpu.ru

Галогенное связывание в комплексах соединений, содержащих электрон-дефицитные атомы галогенов, и различных оснований Льюиса рассматривается как перспективный способ активации субстратов с помощью нековалентного связывания. Каталитическая активность доноров галогенной связи как катализаторов в ряде модельных процессов была изучена ранее, хотя набор синтетических приложений данного метода активации остается ограниченным. В настоящей работе мы изучили каталитическую активность циклических иодониевых солей в реакциях донорно-акцепторных циклопропанов с ароматическими нуклеофилами.

При использовании в качестве модельных субстратов диметил(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата и 1,3,5-триметоксибензола нами были определены условия проведения нуклеофильного раскрытия цикла, необходимые для образования целевого продукта с высоким выходом за относительно короткое время.

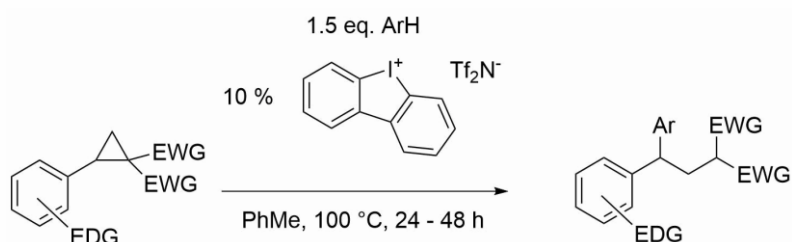


Схема 1. Нуклеофильное раскрытие циклопропанового цикла в присутствии циклических иодониевых солей.

Далее мы изучили синтетическую применимость метода с использованием ряда донорно-акцепторных циклопропанов и различных ароматических нуклеофилов. Несмотря на то, что в большинстве случаев возможно получение продуктов раскрытия цикла с высоким выходом, использование малоактивных нуклеофилов или, наоборот, наиболее активированных циклопропановых субстратов, приводит к протеканию побочных реакций, препятствующих образованию целевого продукта.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-337.2022.1.3. и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта «Мегагрант» (№ 075-15-2021-585).



АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОН НАТРИЯ В КОРРЕКЦИИ РАБОТЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Чжу О.П., Аравишвили Д.Э., Маринич И.И.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Сочи, Россия

В.н.с., к.х.н.

olga.chzhu@mail.ru

Аминодигидрофталазиндион натрия - 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевая соль – синтетическое низкомолекулярное вещество, представляющее собой натриевую соль люминола. Учеными Института инженерной физики разработана технология получения субстанции аминодигидрофталазиндиона натрия, которая стабильна, нетоксична и отличается значительными преимуществами от уже существующих в мире. На основе данной субстанции создан лекарственный препарат ТАМЕРОН, который прошел испытание на возрастных приматах (группа животных в эквиваленте человеческого возраста от 76 и старше) при различных способах парентерального введения. Применение российской технологии получения аминодигидрофталазиндион натрия в виде лиофилизата позволило добиться лучшей всасываемости препарата и повысить его биодоступность, что проявилось в выраженной иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью, в том числе при профилактике и лечении COVID-19 [1]. При этом фармакотерапия у лиц пожилого возраста имеет ряд особенностей. У пожилых пациентов имеются возрастные изменения организма, которые изменяют фармакокинетику и могут приводить к передозировке или кумуляции вещества в организме; большое количество коморбидностей, требующих одновременного применения нескольких препаратов; наличие гериатрических синдромов и проблем. Все это приводит к развитию нежелательных реакций, в том числе серьезных и с летальным исходом [2].

Перекисное окисление в пожилом и старческом возрасте приобретает особую значимость, поэтому в качестве одного из основных индикаторов оценки влияния аминодигидрофталазиндион натрия выбран конечный продукт перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид (МДА).

Динамику изменения содержания препарата в крови определяли методом ВЭЖХ по концентрации одной из диссоциированных форм в сыворотке. Содержание препарата через 60 минут после введения снижается в три раза, а через 24 часа становится ниже предела обнаружения.

Независимо от способа введения препарата в группе экспериментальных животных наблюдалось выраженное снижение концентрации МДА в плазме крови. Это позволяет предположить снижение активности процессов перекисного окисления и активизацию антиоксидантной защиты организма, что особенно важно у возрастных особей.

Наблюдение за группой проводилось в течение года, при этом стоит отметить сохранение низких показателей индикатора оксидативного стресса. Это дает возможность предположить пролонгированное антиокислительное действие исследуемого препарата.

При внутривенном введении препарата в течение первых дней наблюдалось увеличение концентрации МДА, что может быть связано либо со способом введения, либо эффектом активации рецепторов, ответственных за механизмы взаимодействия с препаратом.

Особенностью механизма действия препарата можно считать выравнивание показателя оксидативного стресса по всей группе до статистически близких значений через месяц после прекращения введения субстанции независимо от состояния исходного окислительно-восстановительного фона особей, индивидуальных особенностей, различий в возрасте.

Снижение активности процессов перекисного окисления подтверждается и увеличением в плазме крови экспериментальных животных концентрации витамина Е, как одного из основных компонентов антиоксидантной защиты организма.

Литература

[1] Ермаков А.М., Царькова Е.А., Ермакова О.Н., Царьков А.Н. *Морская медицина* 2020; 6(3), 67-75

[2] *Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации*/ Под ред. О. Н. Ткачевой. — М.: Прометей, 2019. — 66 с



СИНТЕЗ 2,3-ДИФЕНИЛ-3,5-ДИГИДРО-4Н-ИМИДАЗОЛ-4-ОНА И ЕГО ДИАЗОПРОИЗВОДНОГО

Шевелюхина А.В., Жихрева А.В., Чупахин Е.Г.

Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

Аспирант

alexandrashevelyuhina@yandex.ru

anastasiashikhreva@gmail.com

В последнее время появилось много работ о возможности использования имидозолинонов в фотохимии [1,2]. Вещества, с имидозолиноновой структурой, являются хорошими мишенями и полезными химическими моделями для исследования механизма флуоресценции белков [3], а введение диазогруппы может способствовать появлению дополнительной биоактивности этих соединений [4]. Основным методом синтеза имидозолинонов является конденсация производных гиппуровой или уксусной кислоты с альдегидами («синтез азлактона Эрленмейера») [5]. В настоящей работе синтезирован 2,3-дифенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он (III), а также его предшественник 2-фенилоксазол-5(4Н)-он (II), и успешно введены в реакцию диазопереноса с тозилазидом (Схема 1). Гиппуровая кислота, полученная по методике [6] (выход 72%), реагировала с пропионовым ангидридом (1:3) в безводном NaOAc при постоянном перемешивании на масляной бане в течении 2 часов. К полученной смеси добавляли 50 мл этанола и оставляли на ночь. Полученный маслянистый продукт темно-оранжевого цвета промывали двумя порциями по 25 мл спирта, и затем дважды по 25 мл дистиллированной водой. Выпавшие кристаллы темно-оранжевого (2-фенилоксазол-5(4Н)-он) (II) сушили (выход 60%). Продукт разделяли на две части: первую часть использовали для введения в реакцию диазопереноса с тозилазидом в MeCN (выход 64% IIА), а ко второй добавляли анилин (1:6) с целью получения 2,3-дифенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он (III) (выход 30%). Далее к полученному III добавляли тозилазид в MeCN при комнатной температуре и перемешивании в течении 20 ч. Получали 5-диазо-2,3-дифенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он (IIIА) с выходом 58%. Полученные соединения были охарактеризованы методом ЯМР спектроскопии.

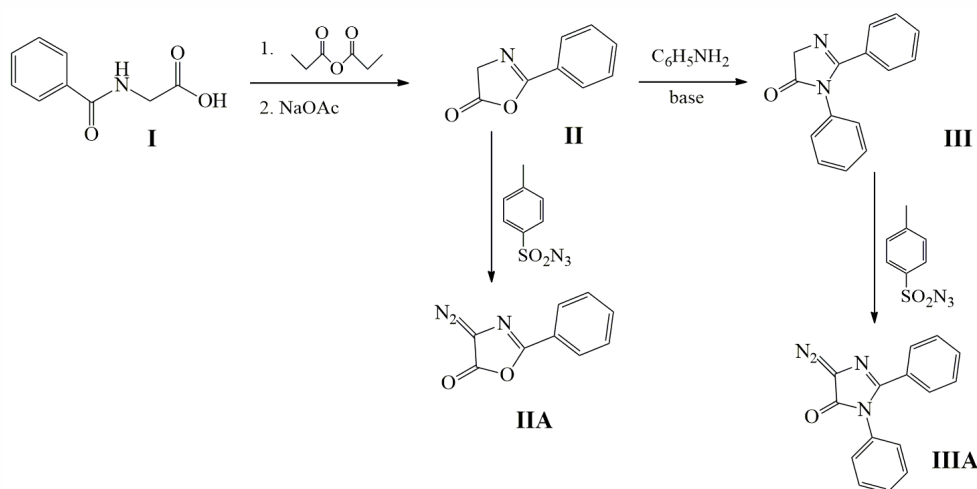


Схема 1. Синтез 2,3-дифенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она (III)

Литература

- [1] Shinde D.N., Trivedi R., Vamsi Krishna N., Giribabu L., Sridhar B., Rathod B.B., Prakasham R.S. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, 32, e4021
- [2] Schramm S., Weiss D. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, 128, 103–179
- [3] Chuang W., Chen B., Chen K., Hsieh C., Chou P. **2009**, 45, 6982–6984
- [4] Sofan M.A., Abou Elmaaty T.M., Elkafafy A.K.M., Abdel Mageed A.E.M. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 377–389
- [5] Erlenmeyer E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 275, 1–8
- [6] Morgan E.D. 5th edn.: By BS Furniss, AJ Hannaford, PWG Smith and AR Tatchell. **1990**, 1514

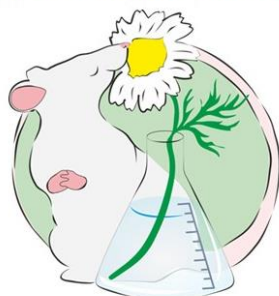
Исследование выполнено при финансовой поддержке БФУ им. И.Канта в рамках научного проекта №877



ШКОЛА ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

**Вторая всероссийская школа
по медицинской химии
для молодых ученых**

Соорганизатором школы является
Новосибирский институт органической
химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН



ПРИГЛАШЕННЫЕ ДОКЛАДЫ



КАК СКОНСТРУИРОВАТЬ НОВОЕ ЛЕКАРСТВО ЗА ОДИН ДЕНЬ?

Балакин К.В.^{1,2}

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

²ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, Россия

¹В.н.с., ²г.н.с., д.х.н.

KVBalakin@kpfu.ru

Анализ инновационных лекарственных разработок, одобренных ведущими национальными регуляторными ведомствами, показывает, что большинство из них является не полноценно инновационными молекулярными конструкциями, а модифицированными аналогами хорошо известных лекарственных хемотипов. Зачастую это относится даже к препаратам, которым официально присваивается статус "прорывных", "первых в классе", "приоритетных", "ускоренно регистрируемых" и т.п. Наиболее успешные хемотипы эксплуатируются десятилетиями, а структурные модификации, разделяющие между собой формально разные поколения этих структурных аналогов, зачастую являются достаточно тривиальными. Например, многие из одобренных в 2014–2023 годах ингибиторов транспортера SGLT2 (глифлозинов) являются очень близкими структурными аналогами первого в этом классе соединения (Схема 1).

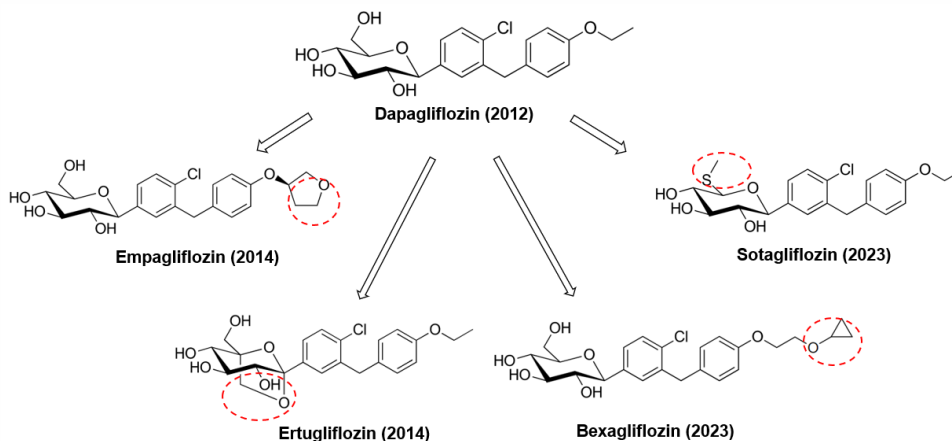


Схема 1. Многие из одобренных в 2014–2023 годах ингибиторов транспортера SGLT2 (глифлозинов) являются очень близкими структурными аналогами первого в этом классе соединения Дапаглифлозин. Овалами выделены отличающиеся фрагменты.

Указанное обстоятельство создает огромный простор для дизайна новых патентоспособных модификаций лекарственных препаратов, основанного на соединении-аналоге [1]. Важно, что этот исследовательский подход прекрасно поддается технологизации: он может быть разделен на ряд достаточно простых этапов, реализация которых доступна практически в любом российском университете или академическом институте. Более того, этот проектный цикл может быть полностью синхронизирован с образовательным: например, двухлетняя программа магистратуры по медицинской химии может быть выстроена по принципу единства проектной и образовательной частей таким образом, чтобы к ее концу магистрант создал новые, перспективные, патентоспособные лекарственные хемотипы категории "следующий в классе". Последовательная реализация этой проектно-образовательной стратегии позволит поставить разработку таких лекарств на поток.

В докладе будут представлены инновационные лекарственные разработки, одобренные ведущими национальными регуляторными ведомствами в 2021–2023 годах. Будут рассмотрены антологии ряда популярных структурных рядов лекарственных аналогов, а также подходы к их медицинско-химическому конструированию.

Литература

[1] Fischer J., Ganellin C.R. *Analogue-based Drug Discovery*. 2006



СОЗДАНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ НА ОСНОВАНИИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Борисевич С.С.

Уфимский институт химии УФИЦ РАН, Уфа, Россия

С.н.с., к.х.н.

monrerl@mail.ru

Наиболее интересным и желаемым результатом применения методов молекулярного моделирования для решения биохимических задач является создание прогностической модели, которая позволила бы оценить биологическую активность соединений до синтеза и биологического эксперимента. Используя данные противовирусной активности производных адамантана [1,2] в отношении ортопоксвирусов в совокупности с широкомасштабными теоретическими расчетами (молекулярный докинг и молекулярно-динамические симуляции) построили прогностическую модель для предсказания противовирусной активности других производных адамантана со схожим фармакофорным профилем. Выбор и обоснование биологической мишени основывался на анализе данных биологического эксперимента, сравнении фармакофорных профилей лигандов и ингибитора р37 тековиримата (рисунок 1) и оценки энергии связывания лигандов и белка в лиганд-белковый комплекс. Модель была валидирована. Значения pIC_{50} оцененные в результате биологического эксперимента попадали в доверительный интервал значений, полученных в результате расчета.

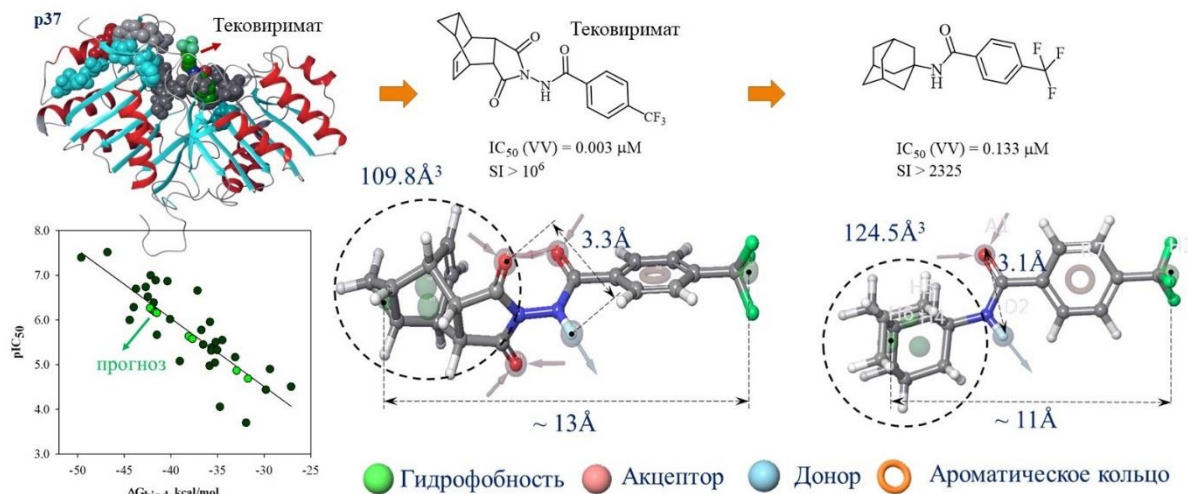


Рисунок 1. Создание прогностической модели

Подобный подход имеет ряд ограничений. Во-первых, для создания адекватной математической модели требуется максимально большое количество соединений со схожим фармакофорным профилем и достоверными значениями ингибирующей активности. В идеальном варианте это значение должно соответствовать ингибированию конкретной биологической мишени, что в рамках противовирусных задач кажется малореальным. Во-вторых, требуется четкое обоснование выбора биологической мишени. В-третьих, крайне важно подобрать корректный протокол молекулярного докинга. А референсная позиция должна быть минимизирована методами молекулярной динамики. Наконец выбор оптимальной позиции должен быть основан на положении лиганда в сайте связывания, характере взаимодействий с ключевыми а.о. в совокупности с минимальными значениями энергетических параметров. Строить модель зависимости pIC_{50} от значения балла стыковки можно, но использование ее в предсказательных целях сомнительно. Необходимы дополнительные расчеты энергии связывания при определенных настройках алгоритма расчета. Результатом предсказания является доверительный интервал значений противовирусной (или другой) активности.

Литература

- [1] Mozhaitzev E.S. et al. *Viruses*. **2022**, 15, 29.
- [2] Shiryayev V.A. et al. *Eur.J.Med.Chem.* **2021**, 221, 113485.



ОБЗОР МЕТОДИК ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ МОЛЕКУЛ IN VITRO

Волобуева А.С.

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия
Н.с.

volobueva@pasteurorg.ru

Вирусные инфекции доминируют в списке десяти глобальных угроз для здоровья Всемирной организации здравоохранения, несмотря на существующие успешные программы вакцинации и некоторые доступные методы лечения. Сохраняющиеся пандемии, возникающие и вновь появляющиеся вирусы, эволюция штаммов, устойчивых к лекарственным средствам, требуют постоянного поиска новых противовирусных препаратов. Разработка средств противовирусной терапии требует фундаментального понимания биологии вируса и его взаимодействия с клеткой-хозяином. Начальный шаг в установлении эффективности новых противовирусных препаратов основан на методах оценки их противовирусной активности *in vitro* с использованием клеточных тестов и бесклеточных систем.

Клеточные тесты позволяют воспроизвести все этапы жизненного цикла вируса, включая связывание с рецептором, вход в клетку и раздевание, репликацию, упаковку и сборку генома, высвобождение и созревание вирусных частиц (1). Для выполнения исследования противовирусной активности в клеточных тестах необходим доступ к инфекционному агенту и перmissiveм клеточным культурам, качество которой необходимо постоянно контролировать. Присутствие вируса в системе вирус-клетка-исследуемая молекула в зависимости от свойств вируса в большинстве случаев определяют по наличию вирус-специфического цитопатического действия в культуре клеток, а также методами гемагглютинации, иммуноферментного анализа, молекулярно-генетическими методами (полимеразная цепная реакция). К наиболее распространенным клеточным тестам по определению противовирусной активности относятся метод ингибирования цитопатического действия, метод ингибирования бляшкообразования, метод снижения продукции вирусного потомства.

Если отсутствует доступ к высокопатогенному вирусу, вместо него можно использовать такие модели как псевдотипированные вирусные вектора (на основе вирусов везикулярного стоматита (ВС) или лентивирусов (ЛВ)) и репликоны. Псевдотипированные вектора представляют собой химерные рекомбинантные вирусные частицы, у которых на поверхности ВС или ЛВ находятся оболочечные гликопротеины целевого высокопатогенного вируса, обеспечивающие инфицирование клетки-мишени, а в геноме закодирован флуоресцентный белок, поэтому флуоресценцию зараженных клеток можно детектировать (2). Репликоны – это генноинженерные конструкции, которые не продуцируют полноценные вирусные частицы, но содержат кодирующие последовательности неструктурных вирусных белков (протеаз, полимераз) и репортерных белков (люциферазы или флуоресцентных белков), что позволяет оценивать активность ингибиторов вирусных белков по уровню репортерного белка в клетке (3).

Клеточные тесты связаны с большими затратами на их проведение и зачастую не могут дать ответа на вопрос о том, что является мишенью действия новых молекул, поэтому существует другой подход к определению противовирусной активности исследуемых соединений в бесклеточных системах с помощью биохимических/биофизических методов (1). Рекомбинантные вирусные белки-мишени (в первую очередь, полимеразы и протеазы) можно безопасно производить в больших количествах методами генной инженерии и использовать в различных анализах с использованием методов поверхностного плазмонного резонанса или флуоресцентного резонансного переноса энергии при наличии соответствующего оборудования.

Таким образом, в настоящий момент существует большое разнообразие методик определения активности новых молекул в отношении широкого диапазона вирусов-патогенов человека, и выбор конкретного метода зависит от особенностей исследуемого вируса.

Литература

- [1]. Rumlová M, Ruml T. *Biotechnol Adv.* 2018 May-Jun;36(3):557-576.
- [2]. Li Q, Liu Q, Huang W, Li X, Wang Y. *Rev Med Virol.* 2018 Jan;28(1):e1963.
- [3]. Fernandes RS, Freire MCLC, Bueno RV, Godoy AS, Gil LHV, Oliva G. *Viruses.* 2020 May 30;12(6):598



НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ TDP1 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОРАКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Волчо К.П.¹, Лузина О.А.¹, Дырхеева Н.С.², Захаренко А.Л.², Хоменко Т.М.¹, Саломатина О.В.¹, Суслов Е.В.¹, Ильина И.В.¹, Лаврик О.И.², Салахутдинов Н.Ф.¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
Профессор РАН, д.х.н.
volcho@nioch.nsc.ru

Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (TDP1) является важным ферментом системы репарации ДНК, играющим, в том числе, ключевую роль в удалении повреждений ДНК, возникающих в результате действия ингибиторов топоизомеразы 1 (Тор01), клинически важных противоопухолевых лекарственных средств, снижая эффективность их действия. Можно ожидать, что совместное применение ингибиторов TDP1 и противоопухолевых препаратов, особенно нацеленных на ингибирование Тор01, значительно повысит эффективность последних.

В результате проведенных исследований направленной модификацией природных соединений различных структурных типов разработан большой и структурно-диверсифицированный набор новых ингибиторов TDP1 [1, 2]. Наиболее активные ингибиторы действуют в субмикромольных и наномольных диапазонах концентраций.

Продемонстрирована способность найденных ингибиторов TDP1 в нетоксичных концентрациях многократно усиливать цитотоксичность ингибиторов Тор01 в отношении опухолевых линий клеток, причем этот эффект пропадает на нокаутной по TDP1 производной линии клеток [3], что подтверждает механизм синергетического действия.

Впервые показана способность найденных ингибиторов TDP1 усиливать противоопухолевое и антиметастатическое действие топотекана, клинически используемого ингибитора Тор01, в экспериментах *in vivo* [4, 5]. Таким образом, найденные высокоэффективные ингибиторы фермента TDP1 перспективны для дальнейшей разработки в качестве компонентов комплексной терапии онкологических заболеваний.

Литература

- [1] Zakharenko A.L., Luzina O.A., Chepanova A.A., Dyrkheeva N.S., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 5781
- [2] Ivankin D.I., Kornienko T.E., Mikhailova M.A., Dyrkheeva N.S., Zakharenko A.L., Achara C., Reynisson J., Golyshev V.M., Luzina O.A., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 3834
- [3] Il'ina I.V., Dyrkheeva N.S., Zakharenko A.L., Sidorenko A.Y., Li-Zhulanov N.S., Korchagina D.V., Chand R., Ayine-Tora D.M., Chepanova A.A., Zakharova O.D., Ilina E.S., Reynisson J., Malakhova A.A., Medvedev S.P., Zakian S.M., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. *Molecules*, **2020**, *25*, 3496
- [4] Zakharenko A.L., Luzina O.A., Sokolov D.N., Kaledin V.I., Nikolin V.P., Popova N.A., Patel J., Zakharova O.D., Chepanova A.A., Zafar A., Reynisson J., Leung E., Leung I.K.H., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *161*, 581-593
- [5] Khomenko T.M., Zakharenko A.L., Chepanova A.A., Ilina E.S., Zakharova O.D., Kaledin V.I., Nikolin V.P., Popova N.A., Korchagina D.V., Reynisson J., Chand R., Ayine-Tora D.M., Patel J., Leung I.K.H., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 126

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№19-13-00040).



ПОИСК НОВЫХ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Волчо К.П.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия
Профессор РАН, д.х.н.
volcho@nioch.nsc.ru

Болезнь Паркинсона является хроническим прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся двигательными и психологическими нарушениями. Вероятность стать жертвой болезни увеличивается с возрастом, достигая 1% в возрастной группе 60-80 лет.

В настоящее время не существует лекарственных средств, способных хотя бы замедлить развитие болезни, и главной задачей терапии является купирование симптомов, позволяющее лишь добиться приемлемого качества жизни в течение нескольких лет. Поиск новых эффективных средств медицинской коррекции болезни Паркинсона является чрезвычайно важным и актуальным, особенно учитывая тенденцию к старению населения.

В лекции будут кратко рассмотрены ключевые проблемы лекарственной терапии болезни Паркинсона и разработки новых лекарственных средств для лечения этой болезни, а также приведены примеры собственных исследований в этой области.



НЕВИРУСНЫЕ МИШЕНИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Зарубаев В.В.

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия
Заведующий лабораторией экспериментальной вирусологии, д.б.н.
zarubaev@pasteurorg.ru

Медицинская химия как наука сформировалась практически на наших глазах, и за достаточно короткий промежуток времени такой междисциплинарный подход доказал свою не только жизнеспособность, но и исключительную продуктивность. Благодаря развитию компьютерных технологий молекулярного моделирования и генной инженерии в области создания репликонов и бесклеточных тест-систем стал возможен и доступен поиск ингибиторов не суммарного эффекта вообще, а отдельных и конкретных его этапов и мишеней.

Тем не менее, когда речь идет о живых организмах, следует учитывать, что в этом случае конкретная белковая мишень существует не сама по себе, а в контексте взаимодействия с тысячами других белков, ионов и низкомолекулярных соединений. В особенности на это нужно обращать внимание, когда речь идёт о противовирусных препаратах, поскольку вирус как живой организм может существовать лишь в составе живой клетки. Обязательной фазой жизненного цикла любого вируса является стадия «вироклетки» (virucell), когда вирус после проникновения в цитоплазму и разборки на составные части фактически становится частью клетки, включаясь в общий клеточный метаболизм.

В этой связи для подавления вируса можно воздействовать не только на вирусспецифические компоненты, но и на компоненты клетки, необходимые для его репродукции. Блокировка клеточных мишеней исключает выработку резистентности вируса к ингибитору, поскольку требует для этого изменений в системе генов клетки – гораздо более полной, сложной и взаимоуравновешенной, чем система генов вируса. Каждый из сотен клеточных белков, взаимодействующих с вирусными белками или необходимых для жизненного цикла вируса опосредованно, является, таким образом, потенциальной мишенью для противовирусных препаратов. Известны противовирусные соединения, блокирующие взаимодействия вирусных белков с системами клеточного белкового транспорта, подавляющие синтез азотистых оснований и липидный обмен, препятствующие передаче внутриклеточных сигналов, ингибирующие различные компоненты системы трансляции мРНК, а также обеспечивающие специфический протеолиз целевых вирусных белков клеточными протеасомами.

Таким образом, арсенал противовирусных средств, помимо препаратов прямого действия, располагает большим количеством соединений, направленных на клеточные мишени, что обеспечивает широту спектра активности этих веществ и значительно снижает риск развития вирусной резистентности.



НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ: СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВ

Коржигов-Влах В.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
доцент, к.х.н.

v.korzhihov-vlakh@spbu.ru

Терапевтические мишени малых молекул составляют всего 2-5% генома человека [1]. Следовательно, существует потребность в создании альтернативных классов терапевтических средств. В то же время улучшение понимания генетических причин многочисленных заболеваний [2], происходящее совместно с завершением проекта генома человека, позволило создать новые терапевтические средства, способные специфически изменять экспрессию связанных с заболеваниями генов [3] (Рис. 1).

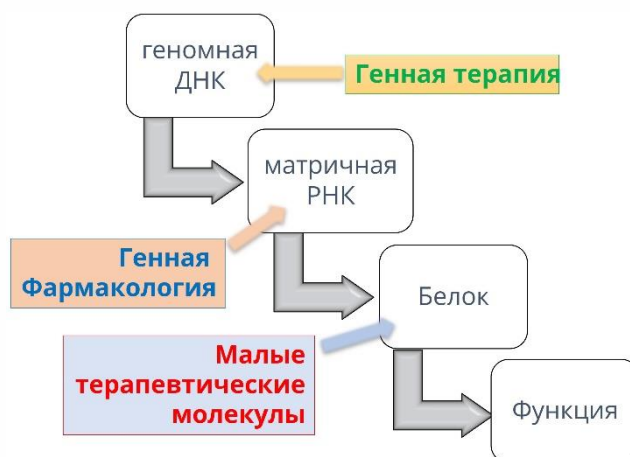


Рисунок 1. Схема центральной догмы молекулярной биологии с указанием возможностей регулирования процесса с использованием современных и перспективных лекарств.

Современные методы молекулярной биологии позволяют регулировать экспрессию белков за счёт использования различных генетических конструкций. При заболеваниях, обусловленных мутацией одного гена, происходит прекращение синтеза необходимого белка. Для восстановления нормального функционирования организма перспективно использовать плазмидные ДНК (пДНК), содержащие необходимые гены для синтеза нужного белка. Для временного увеличения экспрессии нужного белка в организме можно использовать матричные РНК (мРНК). Помимо возмещения недостатка дефицитного белка перспективно использовать терапевтические системы на основе олигонуклеотидов, способных воздействовать на мРНК, снижая тем самым уровень трансляции белка, вызывающего патологический процесс.

Актуальной проблемой является эффективная и безопасная доставка генетических конструкций внутрь клеток *in vivo*. Наиболее эффективная доставка генетических конструкций внутрь клеток может осуществляться с помощью вирусных систем (аденовирусы, лентивирусы и др.). Тем не менее, их применение ограничено потенциальной вирулентностью и канцерогенностью, а также необходимостью использования специальных условий для их применения. Невирусные системы доставки липидной или полимерной природы обладают более высокой стабильностью при хранении и обеспечивают широкие возможности для химической модификации с целью варьирования их биологических свойств. В докладе будут рассмотрены основные подходы к доставке генетических лекарств и применяемые для этого системы с освещением собственных исследований по созданию целевых полимерных систем.

Литература

- [1] Rask-Andersen M. The Druggable Genome: Evaluation of Drug Targets in Clinical Trials Suggests Major Shifts in Molecular Class and Indication / Eds. M. Rask-Andersen, S. Masuram, H.B. Schiöth / *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. **2014**, 54(1), 9-26.
- [2] Ibraheem D., Elaissari A., Fessi H. *Int. J. of Pharm.* **2014**, 459(1–2), 70–83.
- [3] Wang J., Lu Ze., Wientjes M.G., Jessie L.S. *AAPS J.* **2010**, 12(4), 492–503.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект №21-73-20104).



НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ: СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ

Коржикова-Влах Е.Г.^{1,2}

¹ Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Ведущий научный сотрудник, к.х.н., доцент

vlakh@hq.macro.ru; e.korzhiikova-vlakh@spbu.ru

В большинстве случаев малые молекулы достигают целевых тканей, органов и клеточных компартментов в соответствии с принципами равновесия. Низкая эффективность терапии с использованием низкомолекулярных лекарственных веществ зачастую связана с их плохой растворимостью в водных средах, неспецифическим биораспределением, низкой стабильностью, а также низкой селективностью. Это, в свою очередь, требует применения повышенных доз препаратов для достижения необходимых терапевтических эффектов, что, как следствие, может приводить к различным нежелательным осложнениям и побочным эффектам. Преодолеть указанные недостатки возможно с использованием различных систем доставки лекарств [1,2].

Развитие методов и технологий получения наноразмерных частиц стимулировало изучение и внедрение подобных систем в различные сферы человеческой деятельности, включая биомедицину. На сегодняшний день нанотехнологии находят применение в сфере повышения эффективности лечения, профилактики и диагностики ряда заболеваний и травматических повреждений [3]. Существование широкого спектра наночастиц как органической [4], так и неорганической природы [5] значительно расширяет возможности применения подобных систем в зависимости от цели. Малый размер позволяет большинству наночастиц преодолевать биологические барьеры, такие как ткани, клетки и органеллы [6]. Возможность загружать в наночастицы или связывать ковалентно различные лекарства, а также векторные молекулы, позволяет использовать наночастицы в качестве эффективных систем доставки лекарств как за счет пассивного, так и за счет активного транспорта.

В рамках данного доклада будут рассмотрены наиболее перспективные типы наночастиц, особенности их морфологии, свойства и ограничения применительно к доставке тех или иных типов малых молекул. Также будут проиллюстрированы наиболее перспективные подходы, применяемые в области оптимизации и разработки новых систем доставки с контролируемым высвобождением лекарств, включая стимул-чувствительные системы и системы адресной доставки. В дополнение к данным, представленным в современной научной литературе, в докладе также будут приведены результаты разработок научной группы, работающей под руководством автора доклада, в области создания полимерных наносистем доставки малых молекул.

Литература

- [1] A. Parodi, P. Buzaeva, D. Nigovora, A. Baldin, D. Kostyushev, V. Chulanov, L. V. Savvateeva, A.A. Zamyatnin, Nanomedicine for increasing the oral bioavailability of cancer treatments, *J. Nanobiotechnology*. 19 (2021) 354. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01100-2>.
- [2] K.J. Whittlesey, L.D. Shea, Delivery systems for small molecule drugs, proteins, and DNA: the neuroscience/biomaterial interface, *Exp. Neurol.* 190 (2004) 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.020>.
- [3] M.J. Mitchell, M.M. Billingsley, R.M. Haley, M.E. Wechsler, N.A. Peppas, R. Langer, Engineering precision nanoparticles for drug delivery, *Nat. Rev. Drug Discov.* 20 (2021) 101–124. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>.
- [4] S. Mitragotri, P. Stayton, Organic nanoparticles for drug delivery and imaging, *MRS Bull.* 39 (2014) 219–223. <https://doi.org/10.1557/mrs.2014.11>.
- [5] H. Jahangirian, K. Kalantari, Z. Izadiyan, R. Rafiee-Moghaddam, K. Shameli, T.J. Webster, A review of small molecules and drug delivery applications using gold and iron nanoparticles, *Int. J. Nanomedicine*. Volume 14 (2019) 1633–1657. <https://doi.org/10.2147/IJN.S184723>.
- [6] E. Blanco, H. Shen, M. Ferrari, Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery, *Nat. Biotechnol.* 33 (2015) 941–951. <https://doi.org/10.1038/nbt.3330>.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 21-73-20104).



ДИЗАЙН ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ

Краснов В.П.

Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Д.х.н.

ca@ios.uran.ru

Природные аминокислоты разнообразны по строению, коммерчески доступны, обладают высокой оптической чистотой и представляют собой уникальное сырье для синтеза на их основе обширных библиотек, предназначенных для создания лекарственных средств. Весьма важным является наличие в структуре этих соединений альфа-аминокислотного остатка, обеспечивающего биодоступность и избирательный транспорт таких соединений. Особый интерес представляют аминокислоты, содержащие дополнительные функциональные группы, что облегчает их целенаправленную функционализацию.

В ИОС им. И.Я. Пастовского УрО РАН разработаны методы синтеза большой группы нитрозоуреидопроизводных диаминокарбоновых кислот и исследована их противоопухолевая активность. Результатом исследований явилось создание, совместно с НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, оригинального противоопухолевого препарата Лизомустин, клинически используемого в настоящее время для лечения меланомы и рака легкого.

Разработаны методы получения 4-галогенпроизводных (*R*)- и (*S*)-глутаминовых кислот, нуклеофильное замещение галогена в которых с последующим разделением диастереомеров и удалением защитных групп позволило получить широкий ряд энантиомерно чистых 4-замещенных производных глутаминовой и пироглутаминовой кислот. Указанные соединения обладают противавирусной, радиопротекторной, церебропротекторной, антитромбической и другими видами активности. Они были также использованы для изучения механизмов действия ферментов обмена глутаминовой кислоты.

В последнее время, в современной медицинской химии проявляется все больший интерес к производным карборанов. Комбинация карборановых остатков и аминокислотных фрагментов в одной структуре могут служить основой для получения перспективных лекарственных агентов (прежде всего, для борнейтронозахватной терапии), а также для создания материалов с уникальными характеристиками. Нами впервые синтезирован и исследован ряд конъюгатов дикарба-клозо-додекаборанов и дикарбанидо-ундекаборанов с аминокислотами, представляющих интерес для использования в бор-нейтронозахватной терапии опухолей. Особое внимание уделялось энантиомерной чистоте конъюгатов, хиральность которых обусловлена как наличием асимметричного атома углерода в аминокислотном фрагменте, так и планарной хиральностью карборанового ядра.

На основе *омега*-аминокислот синтезирована библиотека конъюгатов пурина, обладающих разнообразными видами активности, в первую очередь противовирусной. Получены важные сведения о соотношении структура-активность указанных соединений, выявлены потенциальные мишени их противовирусного действия.

Проведенные исследования показали перспективность использования аминокислот для выявления связи структура-активность и целенаправленного поиска лекарственных средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-13-00231-П).



СОЗДАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ПАТОЛОГИЙ: ОТ *IN SILICO* ДО *IN VIVO*

*Негребетский В.В.*¹, *Крамарова Е.П.*¹, *Борисевич С.С.*², *Тарасенко Д.В.*¹, *Борозденко Д.А.*¹,
*Киселева Н.М.*¹, *Шмиголь Т.А.*¹ и *Бауков Ю.И.*¹

¹Институт фармации и медицинской химии Российского национального исследовательского
медицинского университета им.Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Уфимский институт химии, Уфа, Россия

Директор Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, д.х.н., проф. РАН

negrebetsky1@rsmu.ru

Цереброваскулярные патологии, к которым относятся и ишемический инсульт, занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний по инвалидности и преждевременной смертности, при этом число пациентов, страдающих ими, растет ускоренными темпами вместе со старением населения [1]. Постинсультные когнитивные нарушения ухудшают прогноз течения болезни, повышают смертность и риск повторного инсульта в 3 раза, а также увеличивают выраженность функциональных нарушений, затрудняя реабилитацию пациента. Таким образом, разработка новых препаратов для нейропротекции и постинсультной реабилитации продолжает оставаться актуальной задачей.

В этой связи целью настоящего исследования стало создание и изучение биологической активности соединений на основе *N*-органопроизводных аминсульфонокислот, являющихся ПАМ АМРА и/или NMDA-рецепторов, обладающих мультитаргетным действием, направленным на улучшение нейропротекции, нейро- и ангиогенеза [2-4].

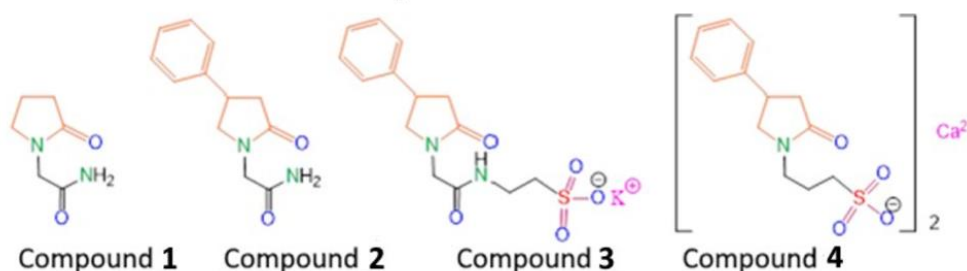


Схема 1. Структуры некоторых обсуждаемых соединений: **1** — Пирацетам, **2** — Фенотропил, **3** — К-соль 2-[2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамидо]этан-1-сульфонат, **4** — 3-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)пропан-1-сульфонат кальция(II).

Обсуждаются особенности основных этапов разработки новых препаратов, включая постановку задачи на исследования *in silico*, синтетические аспекты исследованных реакций, подготовка и выполнение доклинических испытаний (*in vitro* и *in vivo*). Особое внимание уделено специфическим техническим требованиям, предъявляемым к разрабатываемому препарату со стороны потенциального производителя.

Литература

- [1] Deuschl, G.; Beghi, E.; Fazekas, et al., *Lancet Public Health* 5 (2020) e551
- [2] Borozdenko D.A.; Ezzoglian A.A.; Shmigol T.A. et al., *Molecules*, 26 (2021) 6124
- [3] Kramarova E.P.; Borisevich S.S.; Khamitov E.M. et al., *Molecules*, 27 (2022) doi.org/10.3390/molecules27217542

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 21-73-20250).



МЕТОДЫ ВЭЖХ-МС В РАЗРАБОТКЕ И ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Рогачев А. Д.^{1,2}, Яровая О. И.^{1,2}, Охина А. А.^{1,2}, Соколова А. С.², Покровский А. Г.¹,
Салахутдинов Н. Ф.^{1,2}

¹Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

²Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

С.н.с., к.х.н.

rogachev@nioch.nsc.ru

Разработка нового лекарства – долгий путь от синтеза молекулы и исследования ее фармакологической активности до проведения доклинических и клинических исследований и вывода лекарственного препарата на рынок. Каждый шаг включает в себя решение специфических задач, связанных с установлением и доказательством строения нового синтезированного вещества, поиском биологических мишеней, исследованием фармакокинетики и метаболизма соединения *in vivo* и т.д. Важную роль в этих исследованиях играют инструментальные методы анализа, в частности ВЭЖХ-МС.

В представленном докладе будет рассмотрен цикл работ, выполненных в ЛФВ НИОХ СО РАН и посвященных исследованию новых противовирусных соединений. Так, на примере камфецина (1), производного камфоры, обладающего выдающейся активностью против вируса гриппа, будут обсуждаться подходы к исследованию фармакокинетики веществ на мелких лабораторных животных с использованием методов микросамплинга, позволяющих проводить исследования на малых группах животных. В частности, будут представлены результаты исследования фармакокинетики вещества на крысах с применением метода сухого пятна крови [1]. Несмотря на удобство применения в экспериментальной работе, образцы сухих пятен крови, содержащих камфецин, могут быть нестабильны, что необходимо принимать во внимание [2]. Также будут показаны подходы к поиску метаболитов соединений с использованием негартетированного скрининга и мультивариантного анализа полученных данных [3]. На примере исследования [3] будет продемонстрированы свойства камфецина к адсорбции на эритроцитах [4].

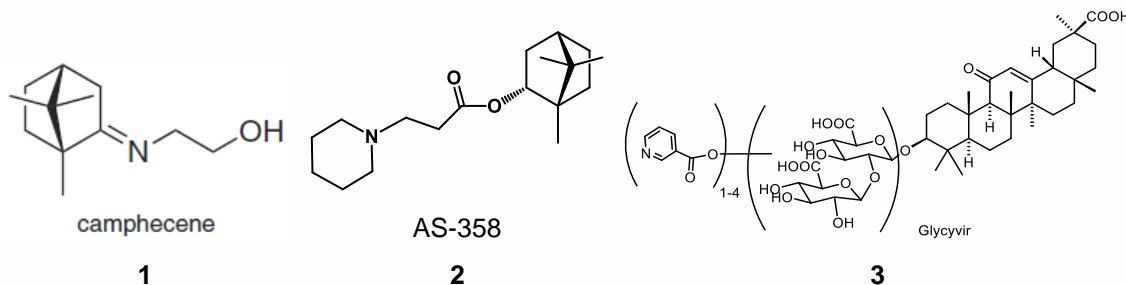


Рисунок 1. Структурные формулы камфецина (1), агента AS-358 (2) и общая формула глицивира (3).

На примере агента AS-358 (2) будет показана важность исследования стабильности соединений в биологической матрице (кровь, плазма крови), которую необходимо учитывать в ходе разработки и валидации биоаналитических методик, а возможность режима сканирования MRM позволила установить основные компоненты препарата «Глицивир» (3), являющегося смесью никотинатов глицирризиновой кислоты.

Литература

- [1] A. D. Rogachev, O. I. Yarovaya et al. *J. Chrom. B* **2016**, 1036-1037, 136-141
- [2] A. A. Okhina, A. D. Rogachev et al. *Drug Test. Anal.* **2021**, 13, 1797-1802
- [3] A. D. Rogachev, O. I. Yarovaya et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, 161, 383-392
- [4] A. A. Okhina, A. D. Rogachev et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2020**, 180, 113039
- [5] A. D. Rogachev, V. P. Putilova et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2021**, 199, 114062



КТО В ДОМЕ ХОЗЯИН ИЛИ ЧТО СКРЫТО ОТ ГЛАЗ ХИМИКОВ: ЦИТОПАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИРУСОВ

Слита А.В.

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

С.н.с., к.б.н.

a_slita@yahoo.com

Цитопатическое действие – это не только объект наблюдения, но и инструмент поиска и изучения новых противовирусных средств.

Во-первых, это полезно: наблюдать цитопатическое действие вируса – это полезно. Как мы узнаем, что в клетке поселился вирус? Она сама нам скажет об этом изменением формы, появлением новых структур и разрушением старых. Как мы узнаем, что нашли противовирусное средство? По отсутствию этих изменений.

Во-вторых, это интересно. Найти что-то необычное, убедиться, что это неслучайное изменение, проследить за его развитием и показать, что оно связано с действием именно этого вируса, сродни разгадыванию ребуса.

В-третьих, это красиво. Новые причудливые формы клеток, необычные их скопления, разноцветные метки не оставят наблюдателя равнодушным!



ПРИНЦИП ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ БИОМАТЕРИАЛОВ ШИРОКОГО РЯДА РАЗМЕРНОСТЕЙ

Тенникова Т.Б.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Профессор, д.х.н.

t.tennikova@spbu.ru

Рецептор-лиганд взаимодействия (РЛВ) являются основой всех биологических процессов, происходящих в живых клетках [1] (Рис. 1).

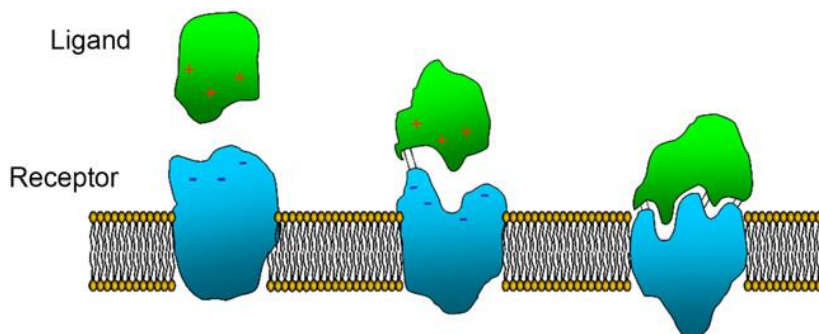


Рисунок 1. Образование комплекса лиганд-рецептор (слева направо): первичное распознавание, пространственная ориентация и физическое связывание

Понимание механизма образования биоспецифически связанных пар между комплементарными биологическими (макро)молекулами представляет высоко приоритетную научную область бионанотехнологии и помогает осуществлять дизайн искусственных систем с биомимикрирующими свойствами.

В докладе будут рассмотрены развитые к настоящему времени теории рецепции, описывающие молекулярное поведение лекарственных соединений после их специфического связывания с клеточными рецепторами, общие принципы образования биоспецифических комплексов и возможность перенесения их на биомедицинские объекты. В частности, будут продемонстрированы и обсуждены проблемы создания высокоэффективных систем адресной доставки лекарственных соединений, высокоспецифичных наносистем, выполняющих роль наноловушек для патогенов, новых инновационных биоматериалов и подходов для регенеративной медицины, высокоэффективных стационарных фаз для разделения сложных биологических смесей в медицинской диагностике, а также ультрачувствительных биосенсоров для идентификации биомаркеров различных заболеваний на ранней стадии. Все представленные задачи являются взаимосвязанными, поскольку их успех зависит от правильного выбора, комбинации и пространственной ориентации компонентов лиганд-рецепторных пар на поверхности биоматериала.

Литература

[1] Guryanov I., Fiorucci S., Tennikova T. *Mater. Sci. & Eng. C.* **2016**, 68, 890-903

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 14-50-00069).



АХИЛЕСОВА ПЯТА ВИРУСА – МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

Яровая О.И.

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск,
Россия
В.н.с., д.х.н.
ooo@nioch.nsc.ru

В современных условиях активной глобализации, ускорения миграционных процессов и роста международной торговли возрастает риск распространения инфекционных болезней. Появляются новые типы опасных патогенов, прежние инфекции становятся устойчивыми к действию известных противовирусных препаратов. Основным направлением способов борьбы с вирусными инфекциями, является применение специфических химиотерапевтических агентов, направленных на подавление репликации вируса в клетке хозяина. Использование противовирусных препаратов на ранней стадии развития болезни может существенно снизить вирусную нагрузку на организм и значительно уменьшить развитие осложнений, вызванных инфекционной болезнью. Каждый этап жизненного цикла вируса может быть потенциальной мишенью для лекарственной терапии. Перспективные мишени для лекарств включают неструктурные белки, например, вирусные протеазы, РНК-зависимая РНК-полимераза, виropорины или поверхностные белки вируса. В докладе будут рассмотрены мишени действия новых эффективных противовирусных агентов на основе соединений терпенового ряда и современных суррогатных системах, позволяющих проводить скрининг и изучать механизм действия.

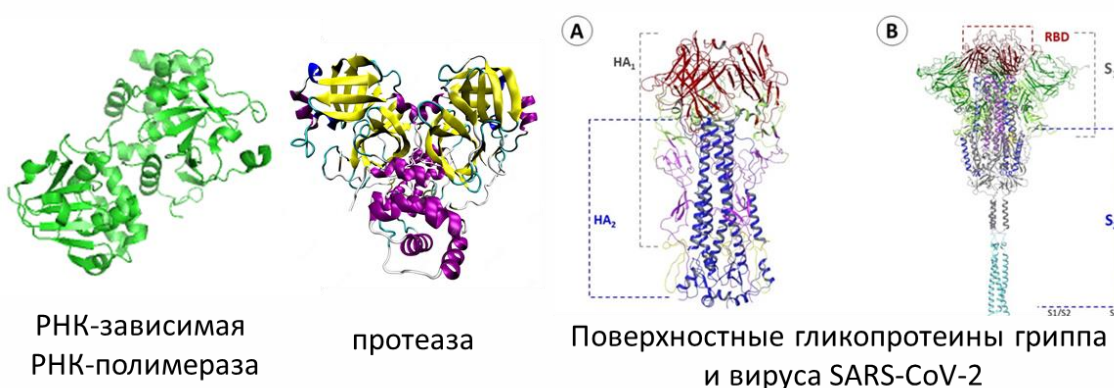


Схема 1. Перспективные мишени действия противовирусных веществ

Нашим коллективом исследователей разработаны подходы к мишень-ориентированному поиску новых химических соединений, влияющих на важные этапы жизненного цикла вирусов гриппа, респираторно-синцитиального вируса, филовирусов (Эбола, Марбург), ортопоксвирусов и вируса SARS-CoV-2.

Литература

- [1] Borisevich, S.S.; Zarubaev, V.V.; Shcherbakov, D.N.; Yarovaya, O.I.; Salakhutdinov, N.F. Molecular Modeling of Viral Type I Fusion Proteins: Inhibitors of Influenza Virus Hemagglutinin and the Spike Protein of Coronavirus. *Viruses* **2023**, *15*, 902
- [2] Yarovaya, O.I. Shcherbakov, D.N. et al. Borneol Ester Derivatives as Entry Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses *Viruses* **2022**, *14*(6), 1295
- [3] Yarovaya, O.I.; Salakhutdinov, N.F. Mono- and sesquiterpenes as a starting platform for the development of antiviral drugs. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 488–510
- [4] Borisevich, S.S.; Gureev, M.A.; Yarovaya, O.I.; Zarubaev, V.V.; Kostin, G.A.; Porozov, Y.B.; Salakhutdinov, N.F. Can molecular dynamics explain decreased pathogenicity in mutant camphene-resistant influenza virus? *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2021**, *40*, 5481–5492
- [5] Shcherbakov, D. Baev, D. et al. Design and Evaluation of Bispidine-Based SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **2022**, *13*, 1, 140-147



ШКОЛА ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

УСТНЫЕ ФЛЕШ-ДОКЛАДЫ



НОВЫЕ ЭЛЕКТРОН-ДЕФИЦИТНЫЕ ОЛЕФИНЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ТИОРЕДОКСИНРЕДУКТАЗЫ

Анохова В.Д., Зозуля А.С., Огнедьюк А.А., Чупахин Е.Г.

Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

Аспирант

anohovaveronika@yandex.ru

Тиоредоксиновая система является главным инструментом для защиты клетки от окислительного стресса. Она контролирует окислительно-восстановительный баланс посредством динамического преобразования между его окисленным и восстановленным состояниями [1]. Одним из компонентов этой системы является белок тиоредоксин (TRX), который высоко экспрессируется при различных онкологических заболеваниях [2]. Низкомолекулярные ингибиторы тиоредоксиновой системы продемонстрировали значительный эффект подавления опухоли [3], что позволяет предположить, что TRX может быть потенциальной терапевтической мишенью при лечении рака [4].

Были синтезированы новые оксозалиноны с электрондефицитным участком, который может ковалентно связываться с ферментом тиоредоксиновой системы – тиоредоксин редуктазой, тем самым блокируя активный центр фермента. Синтезированные оксозалиноны показаны на рисунке 1. После синтеза и очистки данные соединения были протестированы на лизате клеток карциномы легкого, измерена скорость ингибирования тиоредоксин редуктазы с реактивом Элмана. Специфичное связывание молекул с цистеином и селеноцистеином определено с помощью МАЛДИ масс-спектрометрии. Для соединений-лидеров определены концентрации полунгибирования, а также проведена противоопухолевая активность против клеток карциномы легкого.

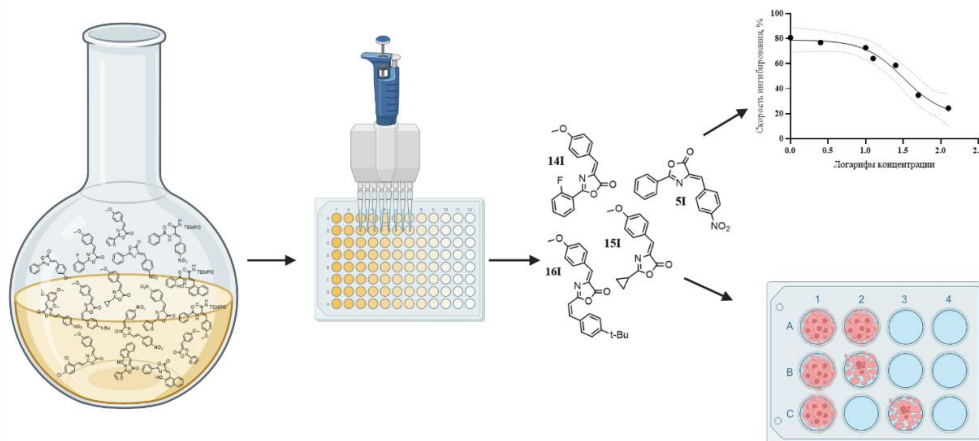


Рисунок 1. Графический абстракт выполненной работы

Литература

- [1] Wang J, Zhou J, Wang C, Fukunaga A, Li S, Yodoi J, et al. *Front Immunol* (2022)
- [2] Zhang J, Li X, Zhao Z, Cai W, Fang J. *Antioxid Redox Signal* (2022).
- [3] Dar'in, D., Kantin, G., Chupakhin, E., Sharoyko, V., & Krasavin, M. (2021). *Chemistry—A European Journal*, 27(31), 8221-8227.
- [4] Gencheva R, Arnér ESJ. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* (2022) 62:177–96.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-33-60010
Исследование выполнено при финансовой поддержке Балтийского федерального университета им. И. Канта, проект № 882.



АЛКАНСУЛЬФОНИЛЬНЫЕ МОДИФИКАЦИИ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНАЛОГИ ТИОФОСФАТОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДАХ

Ахметова Е.А.¹, Сергеева О.В.¹, Зацепин Т.С.²

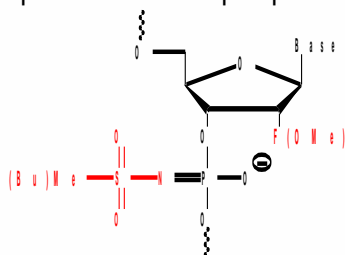
¹Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Аспирант

elizaveta.akhmetova@skoltech.ru

Химическая модификация является стандартным способом улучшения биохимических свойств терапевтических олигонуклеотидов. На сегодняшний день самой распространенной модификацией межнуклеотидной фосфатной группы выступают тиофосфаты, значительно повышающие стабильность олигонуклеотидов гидролизу нуклеазами. Не так давно были предложены N-(алкансульфонил)-фосфорамидные группы для модификации межнуклеотидной фосфатной группы [1]. Было показано, что мезил-модифицированные антисмысловые олигонуклеотиды обладают повышенной устойчивостью к нуклеазам, сниженной иммуногенностью и цитотоксичностью, а также повышают уровень локализации в ядре по сравнению с тиофосфатными аналогами [2].



Me: - CH₃

Bu: - (CH₂)₃-CH₃

Схема 1. Алкансульфонильные модификации:

Me – метансульфонильная (мезильная), Bu – 1-бутансульфонильная (бузильная)

Нами был получен ряд антисмысловых олигонуклеотидов, содержащих алкансульфонильные группы, направленных на длинную некодирующую РНК (днРНК) Malat1, потенциальную мишень для терапии рака предстательной железы [3]. Полученные мезил- и бузил-модифицированные антисмысловые олигонуклеотиды, в том числе и полностью модифицированные, активируют РНКазуH *in vitro*, а в клеточной линии рака простаты 22Rv1 снижают уровень экспрессии днРНК Malat1. Более того, конъюгация модифицированных антисмысловых олигонуклеотидов с рецептор-специфичным лигандом PSMA позволила избирательно ингибировать Malat1 в клетках рака простаты, что подтверждает возможность использования модифицированных антисенс-олигонуклеотидов в таргетной терапии.

Введение алкансульфонильных групп в гидовую РНК для CRISPR/Cas9 системы проводилось впервые. Посредством анализа библиотек crРНК с одиночными модификациями, мы выявили положения в ДНК-связывающей области гидовой РНК, толерантные к новым алкансульфонильным модификациям. На основе этих данных были получены мультимодифицированные гидовые РНК к двум терапевтически потенциальным мишеням – pcsk9 (пропротеиновая конвертаза) и hbb (β субъединица гемоглобина). Комбинация алкансульфонильных групп повышает эффективность расщепления модельной ДНК *in vitro*, а гидовая РНК выдерживает до 75% модификаций в ДНК-связывающей области. При этом, комбинация с высокоспецифичными формами Cas9 (Sniper, Hi-fi) не снижает эффективности расщепления мишеней. Мы предполагаем, что совместное использование модифицированных РНК и высокоточных форм белка Cas9 позволит улучшить, как эффективность, так и селективность расщепления CRISPR/Cas9 системы *in vivo*.

Таким образом, алкансульфонильные модификации могут выступать перспективными аналогами тиофосфатов в различных видах терапевтических олигонуклеотидов.

Литература

- [1] Burakova E.A. et al. *Bioorg.Chem.* **2019**, 45, 662–668
- [2] Anderson B.A. et al. *NAR* **2021**, 49, 9026–9041
- [3] Ren S. et al. *Urol J* **2013**, 190, 2278-2287



АЗОЛОТРИАЗИНЫ, КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ ЗОНДЫ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

Вандышев Д.Ю.¹, Шихалиев Х.С.¹, Леденева И.В.¹, Кучменко Т.А.², Антипов С.С.¹

¹Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

²Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж, Россия
Доцент, к.х.н.

francy_2007@mail.ru

Визуализация различных бактериальных сообществ и иных клеточных популяций, отдельных молекул, а также ионов металлов в биологических системах широко используется для изучения биологических процессов. Благодаря появившимся новым методам, основанным на использовании флуоресцентных меток и зондов (ФЗ), визуализация различных биологических объектов претерпела качественный скачок от получения отдельных статических данных к наблюдению за динамикой и изучению молекулярных механизмов биологических процессов в реальном времени *in vivo* [1]. Все чаще ФЗ стали применяться для диагностики и прогноза развития заболеваний, выявления факторов риска и контроля эффективности лечения [2].

Еще одним перспективным и малоизученным направлением использования ФЗ является разработка многокомпонентных, доступных и удобных в любых условиях тест-систем. Данный подход хорошо подходит для различных биологических сред и основан на анализе изменений сигналов флуоресценции небольшим количеством молекул-зондов в биопробе малого объема [3]. В частности, интерес представляют сенсорные системы, способные фиксировать летучие органические соединения. К потенциальным детектирующим зондам для различных малых биомолекул, предъявляется ряд требований: они должны взаимодействовать с целевыми аналитами с высокой чувствительностью и специфичностью, быть относительно устойчивыми при хранении, давать устойчивый явный аналитический отклик, в составе простых тест-средств позволять быстро определять соединения-маркеры в небольшом объеме различных биологических образцов. Однако существующие ФЗ либо весьма дорогостоящие, либо имеют недостаточно высокую чувствительность и селективность к биомаркерам [4].

Наибольший интерес с этой точки зрения в настоящий момент представляют линейарно связанные и конденсированные азотсодержащие гетероциклические системы. Особое место среди соединений, обладающих ярко выраженной и стабильной люминесценцией занимают производные азолотриазинов [5].

В связи с этим нами были разработаны методы синтеза различных производных азолотриазинов, построенных на основе 2-аминоимидазолов, 5-аминопиразолов, 5-аминотриазолов, 1,2-диаминоимидазолов, 1,5-диаминопиразолов, 1(4),5-диаминотриазолов. Изучены возможные векторы их применения в отношении различных биомешиней, в том числе в составе тест-систем неинвазивной диагностики воспалительных заболеваний по фиксации летучих метаболитов.

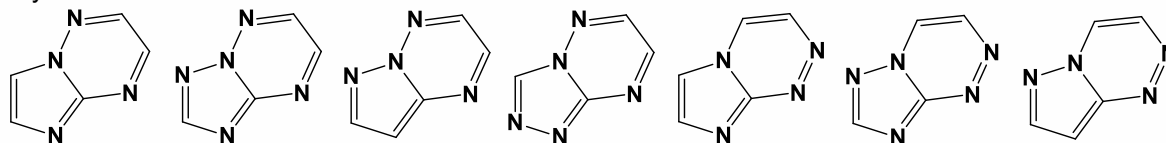


Схема 1. Общее строение изучаемых скаффолдолов

В докладе будут представлены основные результаты синтеза и дальнейшей функционализации молекул-зондов, а также результаты их практического применения в сферах биологической визуализации, фиксации ионов металлов, а также их применению в составе тест-систем неинвазивной диагностики.

Литература

- [1] Hilderbrand S.A., Weissleder R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 71-79.
- [2] Dou W.-T., Han H.-H., Sedgwick A.C., Zhu G.-B., Zang Y., Yang X.-R., Yoon J., James T.D., Li J., He X.-P. *Science Bulletin*, **2022**, *67(8)*, 853-878.
- [3] Drummen G.P. *Molecules*. **2012**. *17*, 14067- 14090.
- [4] Liu Y., Feng X., Yu Y., Zhao Q., Tang C., Zhang J. *Analytica Chem. Acta.* **2020**, *1110*, 141-150.
- [5] Zhou W., Guo H., Lin J., yang F. *J. Iranian Chem Soc.* **2018**, *15*, 2559-2566.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (проект МК-4978.2022.1.3).



ПЕРВЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ ИМИДАЗОИМИДАЗОСЕЛЕНАЗОЛИДИНОВ. СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ.

Галочкин А.А., Баранов В.В., Кравченко А.Н.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

Аспирант

horus@ioc.ac.ru

Одним из широко используемых методов синтеза новых биологически активных соединений является сочетание фармакофорных фрагментов в одной молекуле [1]. Гликольурилы и их гетероаналоги представляют большой интерес для химиков. Это обусловлено рядом полезных свойств, например, противоопухолевая активность тиогликольурилов и противогрибковая активность селеногликольурилов [2,3]. Селеназолидины представляют собой гетероциклы, обладающие высокой противогрибковой активностью [4]. Поэтому синтез первых представителей имидазоимдазоселеназолидинов – гибридных молекул, содержащих два фармакофорных фрагмента (гликольурильный и тиазолидиновый), является перспективной задачей.

Получение исходных соединений **1a-c**, **2a,b** проводили в 2 стадии: сначала получали тиуриониевые соли **3a-c, 4a,b** посредством S-метилирования тиогликольурилов **5a-c** и дитиогликольурилов **6a,b** метилиодидом. На второй стадии проводили нуклеофильное замещение S-Me-группы на атом селена реакцией солей **3a-c**, **4a,b** с полученным *in situ* NaHSe из селена с NaBH₄. Реакцию проводили в инертной атмосфере. Целевые соединения **7a-c**, **8a,b** получены тандемной реакцией присоединения-аннелирования селеногликольурилов **1a-c, 2a,b** с этиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (выходы 54-77%).

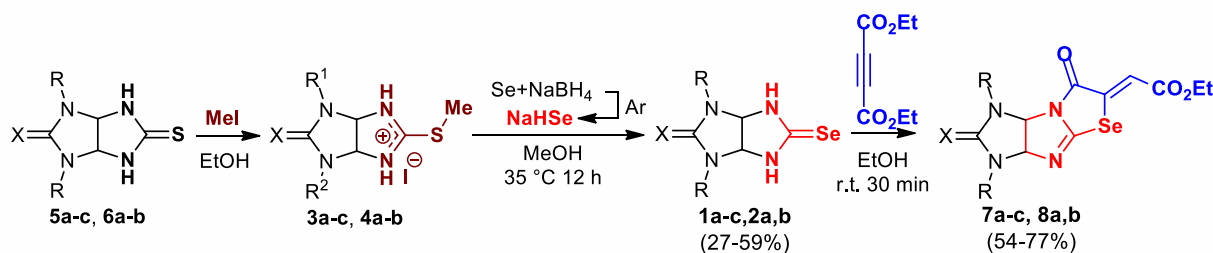


Схема 1. Синтез первых представителей имидазоимдазоселеназолидинов

Соединения **7a-c** и **8a,b** испытаны на противогрибковую активность (*Venturia inaequalis* (V.i.), *Rhizoctonia solani* (R.s.), *Fusarium oxysporum*, *Fusarium maniliforme*, *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.), *Bipolaris sorokiniana*). Соединение **8b** проявило самую высокую активность среди изученных соединений (100% ингибирования в отношении R.s., 51% в отношении B.s. и 79% в отношении V.i.), превосходящую активность препарата сравнения (R.s. - 43%, B.s. - 44%, V.i. - 41%).

Литература

- [1] Mishra S., Singh P. *Eur. J. Med. Chem* **2016**, 124, 500–536
- [2] Galochkin A.A., Baranov V.V., Hansford K.A., Friberg L.I.M., Strel'tzova E.D., Lipatov E.S., Nelyubina Yu.V., Kravchenko A.N. *ChemistrySelect*, **2023**, 8, , e202300765
- [3] Vinogradova E.E., Alekseenko A.L., Popkov S.V., Kolotyorkina N.G., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 5736
- [4] Łączkowska K.Z., Motylewska K., Baranowska-Łączkowska A., Biernasiuk A., Misiura K., Malm A., Fernandez B. *J. Mol. Struct.*, **2016**, 1108, 427-437

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-23-00769, <https://rscf.ru/project/22-23-00769/>



СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-2(1H)-ОНА

Гришин Д.А., Колмаков И.Г., Шарковская К.И., Белоглазкина Е.К.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Студент

dag.ownprofile@gmail.com

Производные на основе 4-гидроксихинолин-2(1H)-она представляют существенный интерес, поскольку проявляют весьма широкий спектр фармакологической активности, в частности антибактериальной [1]. В результате антибактериального скрининга получен ряд соединений, структурообразующим фрагментом которых является 6-галоген-4-гидроксихинолин-2(1H)-он (рис. 1).

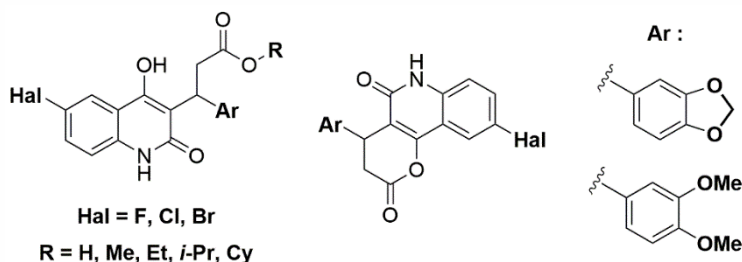


Рисунок 1. Общие структурные формулы синтезируемых целевых соединений – производных 4-гидроксихинолин-2(1H)-она. Слева – ациклическое производное. Справа – циклический сложный эфир – пиранохинолин. Указаны варьируемые заместители в структурах целевых соединений

Исходя из соображений структурной аналогии с уже описанными в литературе эффективными антибактериальными агентами, предполагается, что вещества, обладающие данным структурным мотивом, потенциально могут являться перспективными антибиотиками. Наличие атома галогена в шестом положении гетероциклического остова продиктовано основными концепциями разработки лекарственных препаратов, а также обусловлено тем, что соединения с подобными структурными фрагментами уже продемонстрировали значительные фармакологические свойства [2].

Разработаны подходы к получению целевых веществ из коммерчески доступных реагентов. Завершён этап синтеза серии соединений, содержащих основополагающий фрагмент 6-галоген-4-гидроксихинолин-2(1H)-она, оптимизируются методики проведения реакций и выделения их продуктов. Стоит отметить, что синтез конечных структур осуществляется посредством четырёхкомпонентной реакции, разработанной на основе уже известных мультикомпонентных реакций [3] (рис. 2).

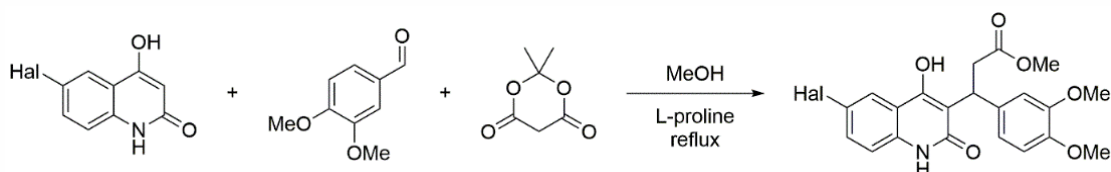


Рисунок 2. Пример использования ключевой в данной работе мультикомпонентной реакции с целью получения одного из производных 4-гидроксихинолин-2(1H)-она

Литература

- [1] Abdou M.M. *Arab. J. Chem.* **2017**, 10
- [2] Ferretti M.D., Neto A.T., Morel A.F., Kaufman T.S., Larghi E.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 81
- [3] Du B.X., Li Y.L., Lin W., Hu M.H., Huang Z. Bin, Shib D.Q. *J. Chem. Res.* **2013**, 37, № 2.



ТАНДЕМ РЕАКЦИЙ АЗА-КОУПА И МАННИХА В СИНТЕЗЕ АНАЛОГОВ МАВОГЛУРАНТА

Дмитриев Н.А., Спиридонов Е.А., Куркин А.В.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Студент

nikolai.dmitriev@chemistry.msu.ru

Поиск и создание новых эффективных лекарственных средств является одной из основных задач современной медицинской химии. Актуальной проблемой является синтез новых аналогов лекарственного препарата Мавоглурант (Mavoglurant), для которого была обнаружена анти-прионная активность [1].

Изначальная схема синтеза, предложенная в работе [2] не позволяет получить продукт с транс-сочленением пирролидинового и карбоциклического фрагментов, а также накладывает существенные ограничения на введение различных по своей природе заместителей в сочленение циклов.

Нашей научной группой был предложен оригинальный подход к синтезу аннелированных гетероциклических структур с использованием тандема реакций аза-Коупа и перегруппировки Манниха [3]. Этот подход был использован для синтеза аналогов Мавоглуранта с *цис*- и *транс*-сочленением циклогептанового и пирролидинового фрагментов (схема 1), а также был получен аналог Мавоглуранта с *цис*-сочленением колец, содержащий в сочленении метильную группу, которая, как известно, может существенно влиять на активность (magic methyl effect) [4].

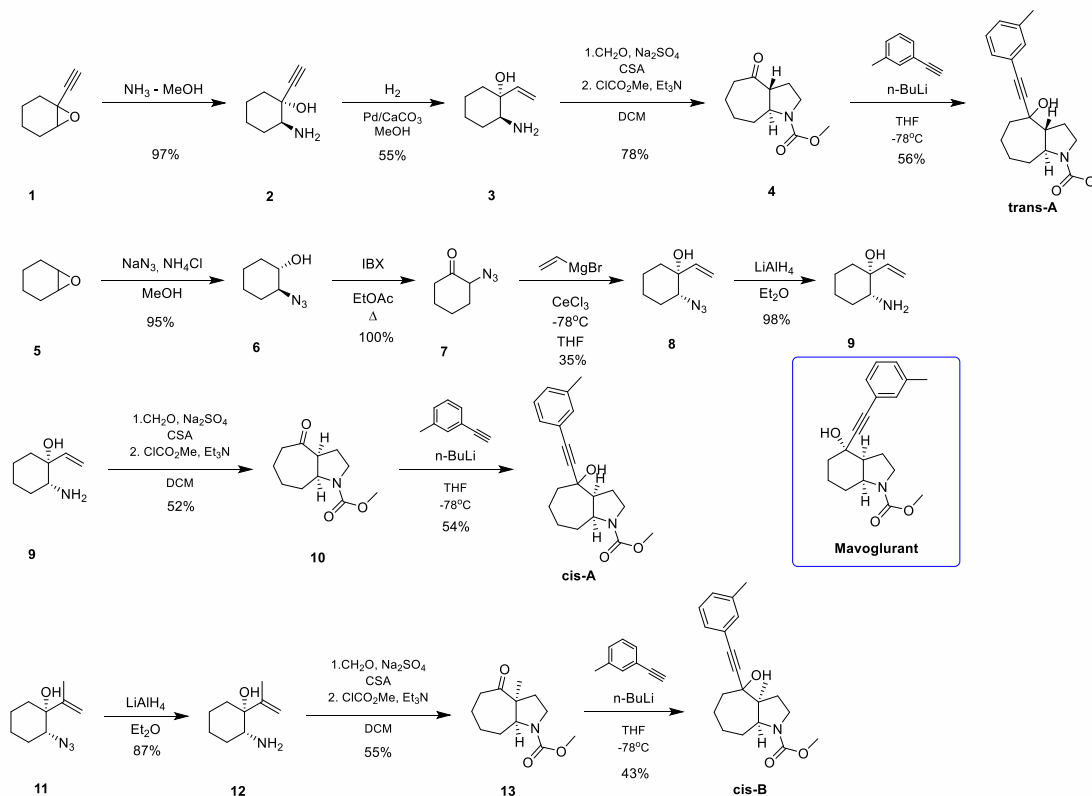


Схема 1. Синтез аналогов Мавоглуранта

Синтез *цис*-сочлененного аналога был произведен в 3 стадии из коммерчески доступного реагента **11**, что позволило получить 5,7-бицикл (**cis-B**) с общим выходом 21%.

Литература

- [1] D. Goniotaki, A.K.K. Lakkaraju, A.N. Shrivastava, P. Bakirci, S. Sorce, A. Senatore, R. Marpakwar, S.Hornemann, F.Gasparini, A.Triller, A. Aguzzi, *PLoS Pathog.* **2017**, 13(11), e1006733
- [2] Vranesic I., Ofner S., Flor P.J., Bilbe G., Bouhelal R., Desrayaud A., McAllister K., Kuhn R., Gasparini F. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, 22(21), 5790-5803
- [3] Lukyanenko E.R., Belov G.M., Novoselov A.M., Nechaev M.S., Kurkin A.V. *NJC*, 2022, 45, DOI: 10.1039/D2NJ03936B
- [4] Schönherr H., Cernak T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 18, 12256-12267.



ДИГИДРОАЗОЛО[5,1-с][1,2,4]ТРИАЗИНЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Дрокин Р.А., Уломский Е.Н., Русинов В.Л.

Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

Старший преподаватель, к.х.н.

drokinroman@gmail.ru

Одним из наиболее интересных кластеров соединений, проявляющих биологическую активность, являются азаетероциклические соединения, к которым относятся как природные алкалоиды, некоторые аминокислоты, нуклеотиды и др., так и синтетические соединения, в основе которых лежит азаетероцикл. К перспективным синтетическим гетероциклическим соединениям можно отнести азоло[5,1-с][1,2,4]триазины – соединения, представляющие огромный интерес из-за их структурного сходства с известными противовирусными препаратами, применяемыми в медицинской практике (триазавирин, ацикловир, ганцикловир, абакавир, диданозин, энтекавир и др.), пуриновыми антиметаболитами (меркаптопурин, флударабин, неларабин, пеметрексед) и другими соединениями, входящими в перечень важнейших лекарственных препаратов. Таким образом, азолотриазины являются перспективным базисом для формирования на их основе соединений с полезной биологической активностью.

В работе представлен универсальный метод синтеза азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с использованием диазоазолов и полученных СН-активных двухуглеродных синтонов, по своей природе являющихся пуш-пульными енаминами

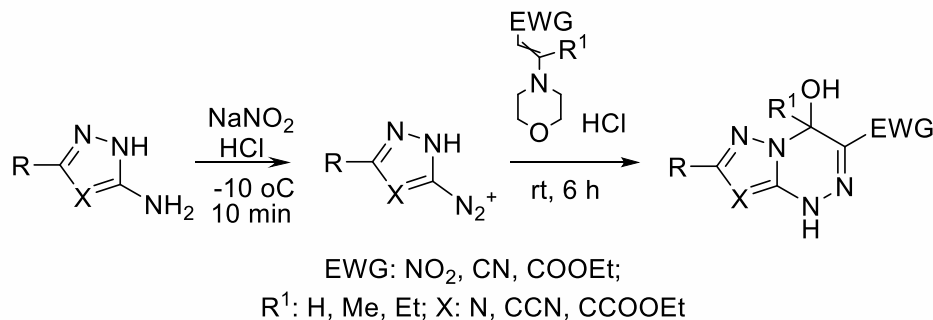


Схема 1. Синтез 4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с использованием пуш-пульных енаминов.

Синтезированные 4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазины были испытаны на противовирусную активность в отношении вируса гриппа, штамм A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и вируса Коксаки В3 в культуре клеток. Также для ряда полученных соединений были исследованы *in vitro* антигликирующая и антигликооксидационная активность. В качестве вещества сравнения использовали ингибитор неферментативного гликозилирования – аминокуанидин. Антигликирующую активность рассчитывали по отношению к показателю флуоресценции контрольных образцов.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект № 20-13-00142).



СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПИНАНОВЫХ МОНОТЕРПЕНОВЫХ СУЛЬФИНИМИНОВ

Ильченко Н.О., Судариков Д.В., Рубцова С.А.

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия
М.Н.С.

albedogrisonat@gmail.com

Распространение полирезистентных патогенных бактерий и грибов, а также мутация штаммов уже известных микроорганизмов приводит к снижению эффективности общепринятых противомикробных препаратов, ввиду изменения механизма действия этих микроорганизмов. В связи с чем поиск новых лекарственных препаратов нечувствительных к механизмам резистентности всегда будет актуальной задачей медицинской химии.

Производные монотерпенов способны подавлять рост патогенных бактерий и грибов, при этом они обладают широким спектром антимикробной активности [1]. Кроме того, сочетание в одной молекуле биологически активного терпенового фрагмента и серосодержащих функциональных групп, входящих в состав многих веществ, обладающих бактерицидной и фунгицидной активностью, приводит к повышению эффективности биологического действия образующихся тиотерпеноидов [2].

Карановые сульфенимины, синтезированные нами в более ранних исследованиях, демонстрируют избирательную активность по отношению к грибкам *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans* и бактериям *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii* [3]. В связи с чем, осуществлён синтез и проведён анализ антибактериальной и противогрибковой активности сульфениминов на основе пинановых сульфениминов, в том числе трифторметилированных, поскольку функционализация фторсодержащими группами приводит к усилению таких свойств как липофильность, мембранная проницаемость и стойкость к биодegradации [4].

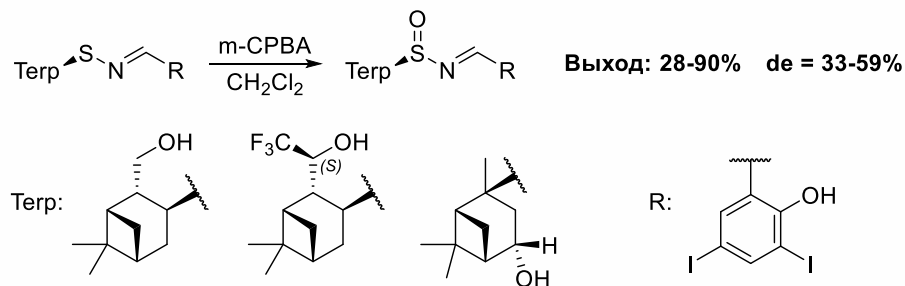


Схема 1. Окисление сульфениминов m-CPBA.

Литература

- [1] Nikitina L.E., Artemova N.P., Startseva V.A., Fedyunina I.V., Klochkov V.V. *Chem. Nat. Compd.* **2017**, 53, 811–819
- [2] Gavrilov V.V., Startseva V.A., Nikitina L.E., Lodochnikova O.A., Gnezdilov O.I., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Klimovitskii E.N. *Pharm. Chem. J.* **2010**, 44, 126–129
- [3] Sudarikov D.V., Krymskaya Yu.V., Il'chenko N.O., Slepukhin P.A., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, 67, 731–742
- [4] Meanwell N.A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529–2591

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-13-00245).



ДИЗАЙН, ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ НА ОСНОВЕ ПОРФИРИНАТА Sn(IV) С BODIPY В ВОДНЫХ И ВОДНО-МИЦЕЛЛЯРНЫХ СРЕДАХ

Кайгородова Е.Ю., Мамардашвили Г.М.

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия

Аспирант

key@isc-ras.ru

В литературе описаны конъюгаты BODIPY с различными органическими соединениями, в том числе и с порфириновыми молекулами или их металлокомплексами [13-16]. Порфирилаты с BODIPY лигандами в аксиальных положениях были исследованы в качестве моделей для направленного фотоиндуцированного переноса электрона или энергии [17-23]. Возможность фотоиндуцированного переноса и его направление в диаксиальных комплексах порфирилатов Sn(IV) с различными красителями зависит от множества факторов: среды, природы порфирилатного макроцикла и лигандов-флуорофоров.

В докладе обсуждается синтез, люминесцентные и антибактериальные свойства новых гидрофильных триад «BODIPY1-порфирилат Sn(IV)-BODIPY1» (**T1**) и «BODIPY2-порфирилат Sn(IV)-BODIPY2» (**T2**), в которой связывающим флуорофоры мостиком является фенольная и метилфенольная группа соответственно (Рисунок 1) в водных и водно-мицеллярных средах. Благодаря большей конформационной подвижности **T2**, по сравнению с **T1**, можно ожидать различные фотофизические характеристики рассматриваемых триад.

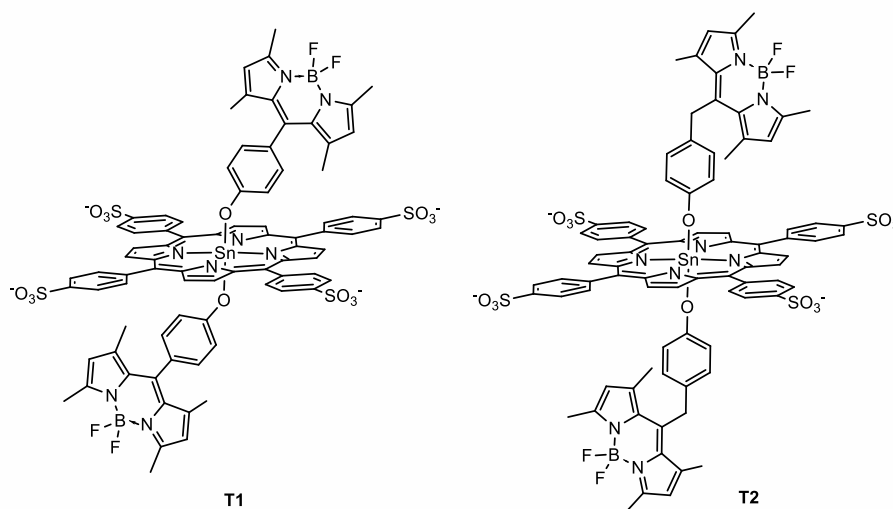


Рисунок 1. Структурные формулы триад **T1** и **T2**, рассматриваемые в докладе.

В ходе исследования было установлено, что **T2** является молекулярным ротором с безызлучательными путями распада, который активируется поворотом фенильной группы в плоскость дипириинового ядра. Для **T2** характерна большая излучательная способность, более долгое время нахождения в возбужденном состоянии и проявление флуоресцентных роторных свойств в более вязких средах, чем **T1**. Также было установлено, что чувствительность флуоресценции к вязкости у **T2** проявляют оба фрагмента, как порфириновый, так и BODIPY2, в то время как у триады **T1** подобные свойства характерны только для фрагмента BODIPY1.

Были исследованы люминесцентные свойства триад **T1** и **T2** в водно-мицеллярных средах противоионных поверхностно-активных веществ (хлорида цетилпиридиния – CPC). Установлено, что при достижении CPC в растворе критической концентрации мицеллообразования, происходит иммобилизация триады в палисадный слой алкильных радикалов мицеллы вблизи заряженных полярных групп. Иммобилизация триад в мицеллу приводит к увеличению квантового выхода флуоресценции на 10-15%, и появлению антибактериальной активности в отношении *E. coli*, *S. aureus* и *A. baumannii*, В., но роторные свойства триад **T1-2** уменьшаются при наличии мицеллярной оболочки CPC.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект №22-23-00018).



СИНТЕЗ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ TDP1 НА ОСНОВЕ ДЕГИДРОАБИЕТИЛАМИНА С ФРАГМЕНТАМИ ИМИДАЗОЛИДИН-2,4-ДИОНА И ИМИДАЗОЛИДИН-2,4,5-ТРИОНА

Ковалева К.С.¹, Яровая О.И.¹, Чернышова И.А.², Лаврик О.И.², Салахутдинов Н.Ф.¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
Н.С., К.Х.Н.

kseniya.kovaleva3103@yandex.ru

Эффективность традиционной химиотерапии злокачественных новообразований существенно зависит от работы клеточных систем репарации ДНК, а соединения-ингибиторы различных ферментов репарации рассматриваются как потенциальные лекарства [1]. Важным ферментом, который может служить молекулярной мишенью в противоопухолевой терапии, основанной на применении ингибиторов топоизомеразы 1 (Top1), является фермент тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (TDP1) [2]. TDP1 обладает широкой субстратной специфичностью, позволяющей удалять различные 3'-блокирующие повреждения, а также гидролизовать апуриновые сайты, тем самым индуцируя их репарацию. Таким образом, подавление активности TDP1 может значительно усилить терапевтический эффект некоторых противораковых агентов. Ранее коллективом был обнаружен новый класс эффективных ингибиторов TDP1 – производные смоляных кислот. На основе дитерпенового соединения дегидроабиетилamina **1** был получен обширный набор производных. Было показано, что полученные агенты ингибируют TDP1 в микромолярных концентрациях. А также впервые изучено синергическое действие с темозоломидом на линиях глиобластомы: соединение-лидер способно улучшать его цитостатические свойства до 40% [3]. В данной работе на основе дегидроабиетилamina были синтезированы новые гетероциклические производные, а именно имидазолидин-2,4-дионы, имидазолидин-2,4,5-трионы и 2-тиоксоимидазолидин-4,5-дионы.

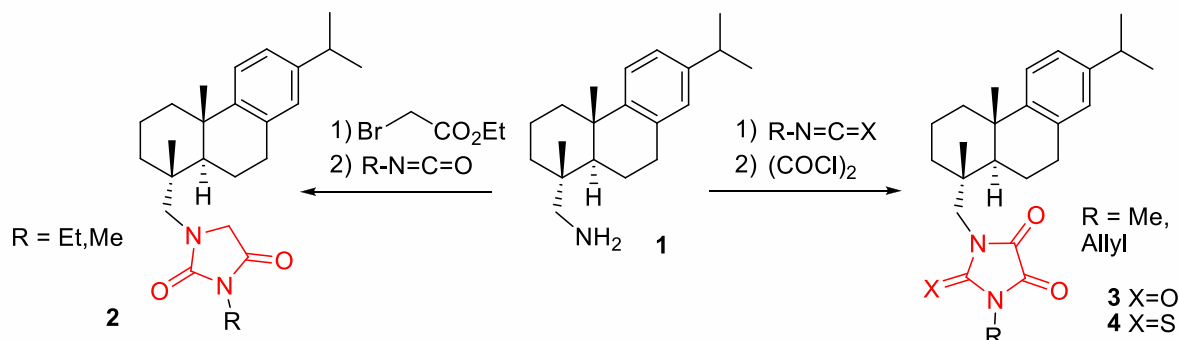


Схема 1. Синтез производных дегидроабиетилamina с гетероциклическими фрагментами.

Для синтеза целевых структур с гидантоиновым блоком **2** была осуществлена двухстадийная схема превращений. Стартовый продукт дегидроабиетилamin **1** алкилировали с помощью этилбромоацетата, что приводило к образованию бифункциональной молекулы с амино- и сложноефирной группировками, после чего при добавлении изоцианатов происходило замыкание имидазолидин-2,4-дионного цикла **2**. По отработанным нами ранее методикам из дегидроабиетилamina были наработаны мочевины и тиомочевины и далее под действием оксалилхлорида были получены имидазолидин-2,4,5-трионы **3** и 2-тиоксоимидазолидин-4,5-дионы **4**. Для всех полученных соединений были изучены их ингибиторные характеристики в отношении очищенного фермента TDP1, а также изучены цитотоксические свойства на опухолевых клеточных линиях. Было обнаружено, что ключевые продукты ингибируют фермент в микромолярных концентрациях.

Литература

- [1] Hosoya N. and Miyagawa K. *Cancer Sci.* **2014**, *105*, 370-388
[2] Negrini S., Gorgoulis V.G. and Halazonetis T.D. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2010**, *11*, 220-228
[3] Kovaleva K., Oleshko O., Mamontova E., Yarovaya O., Zakharova O., Zakharenko A., Kononova A., Dyrkheeva N., Cheresiz S., Pokrovsky A., Lavrik O. and Salakhutdinov N. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 2443-2450

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 23-23-10077)



ПОЛИИОННЫЕ ВЕЗИКУЛЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ФЕРМЕНТА МЕТИОНИН- γ -ЛИАЗЫ

Коваль В.С., Морозова Е.А., Куликова В.В., Ревтович С.В., Чобанян А.А., Сидорова А.И., Сольев П.Н.

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия
М.н.с., к.х.н.

tokojami@yandex.ru

Пиридоксаль-5'-фосфат-зависимая метионин- γ -лиаза (МГЛ, EC4.4.1.11) катализирует реакции β - и γ -элиминирования серосодержащих аминокислот, что предполагает две стратегии ее применения в противораковой терапии – как противоопухолевый агент, и как компонент фармакологической пары (МГЛ + сульфоксиды S-алкил-L-цистеина) в ферментной пролекарственной терапии [1,2]. Однако введение ферментов в кровоток ограничено их высокой иммуногенностью и низкой биодоступностью. Одним из перспективных вариантов решения проблемы *in vivo* применения фермента представляется инкапсулирование МГЛ в синтетические полимерсомы/везикулы на основе полиионных комплексов (ПИКСомы). Целью данного исследования являлся поиск оптимального носителя для повышения стабильности фармакологической пары и адресной доставки МГЛ в раковые клетки, для чего нами был проведён синтез и характеристика ПИКсом с инкапсулированной в них МГЛ.

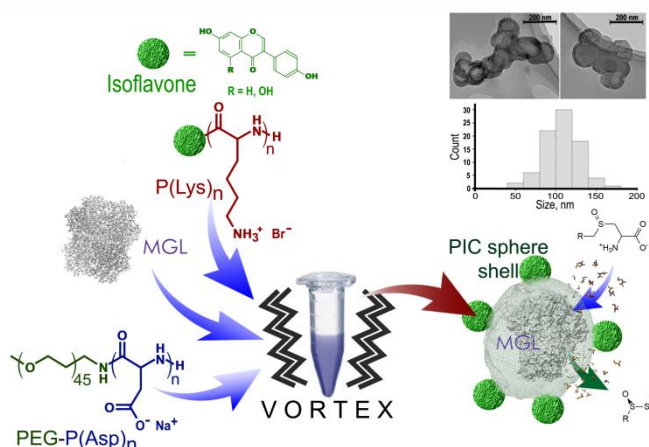


Схема 1. Создание ПИКсом, содержащих метионин- γ -лиазу.

Начальным этапом работы был подбор оптимального соотношения фермента и полимеров, исследование влияния длины полимерных цепей на степень включения фермента и размер получаемых нанореакторов, оценка скорости высвобождения МГЛ из ПИКсом. Показано, что полимерная оболочка проницаема для субстрата и МГЛ сохраняет свою ферментативную активность внутри нанокапсулы. Методами атомно-силовой микроскопии и просвечивающей электронной микроскопии были доказаны форма и размер ПИКсом с включенным в них ферментом. Для направленной доставки нанореакторов к поверхности раковых клеток нами были синтезированы полилизинные цепи, содержащие фитоэстрогены дайдзеин (Dz) и генистеин (Gn), обладающие высокой аффинностью к эстрогеновым рецепторам. Dz/Gn-нанореакторы связывались с поверхностью клеток ER⁺ и GPR30⁺ аденокарцином и в присутствии сульфоксидов образовывали цитотоксичные тиосульфиды *in vitro* и *in vivo*. Токсичность нанореакторов и их отдельных компонентов была исследована на эмбрионах мышей. Высокая скорость образования бластоцист (>80%) наблюдалась для всех протестированных компонентов и самих нанореакторов. Таким образом, Dz/Gn-ПИКСомы являются перспективной системой для направленной доставки терапевтического фермента к раковым клеткам и оказания цитотоксического действия непосредственно у их поверхности.

Литература

- [1] Morozova, E. A.; Revtovich, S. V.; Anufrieva, N. V.; Kulikova, V. V.; Nikulin, A. D.; Demidkina, T. V. *Acta Crystallogr.* **2014**, 70, 3034–3042
- [2] Morozova, E.; Kulikova, V.; Rodionov, A.; Revtovich, S.; Anufrieva, N.; Demidkina, T. *Biochimie* **2016**, 128–129, 92–98



ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ СИНТЕЗА СУБСТАНЦИИ ЛХС-1269, ОБЛАДАЮЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Козин Д.А.^{1,2}, Шпрах З.С.^{1,2}, Гусев Д.В.¹, Еремина В.А.¹, Будько А.П.¹, Пугачева Р.Б.¹

¹НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Аспирант

kozin1993@inbox.ru

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина синтезировано N-гликозидное производное индоло[2,3-а]карбазола, обладающее выраженным противоопухолевым действием и получившее лабораторный шифр ЛХС-1269 (Рисунок 1) [1]. Для разработки промышленно значимой технологии синтеза и наработки экспериментальных серий субстанции для проведения доклинических исследований принципиальное значение имеет чистота субстанции. Полученные на начальных этапах масштабирования синтеза образцы субстанции ЛХС-1269 содержали около 97% действующего вещества (ВЭЖХ) и два пика примеси. Содержание первой примеси, получившей шифр ЛХС-1269-Х (далее примесь Х) не превышало 0,9%, а содержание второй примеси, получившей шифр ЛХС-1269-У (далее примесь У), не превышало 1,5%.

Учитывая то, что примеси в субстанции могут влиять на биологический эффект основного вещества, что является критичным при проведении дальнейших исследований была проведена идентификация этих примесей с использованием метода ВЭЖХ-МСМС. Идентификация показала, что примесь Х является 6-амино-12-(β-D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионом и образуется как побочный продукт на предпоследней стадии синтеза ЛХС-1269 за счет остаточного содержания гидразина в исходном гидразиде пиколиновой кислоты. Примесь У является N-[12-(2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло-[3,4-с]карбазол-5,7-дион-6-ил]пиридин-2-карбоксамидом – не вступившим в реакцию деацетилирования. промежуточным продуктом химического синтеза ЛХС-1269 [2]. Использование на предпоследней стадии синтеза коммерческого гидразида чистотой ≥ 99% позволила получить образцы субстанции с содержанием примеси Х менее 0,3%. Увеличение избытка основания для деацетилирования привело к тому, что содержание примеси У в полученных образцах не превышало 0,4%.

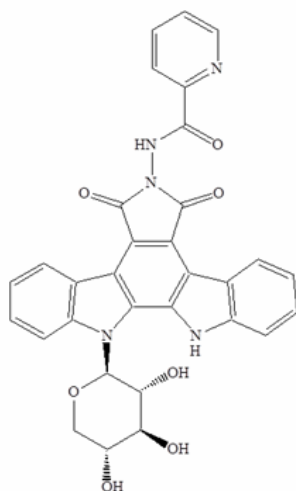


Рисунок 1. Структурная формула ЛХС-1269

Кроме того, для снижения возможной токсичности субстанции, решено провести замену метанола, используемого при деацетилировании, на этанол.

Проведенная оптимизация технологии синтеза позволила получить образцы субстанции ЛХС-1269 чистотой не ниже 99,3% и практическим выходом более 90%, что позволяет использовать полученную субстанцию не только для доклинических исследований и получения экспериментальных лекарственных форм, но и для разработки стандартного образца ЛХС-1269.

Литература

[1] Zenkov R.G., Vlasova O.A. et al. *Molecules* **2021**, Т. 26, №.23, 7329

[2] Козин Д.А., Шпрах З.С. и др. *Медиико-фармацевтический журнал Пульс* **2023**, Т. 25, №1, С. 78-82



СИНТЕЗ ФОТОРАСЩЕПЛЯЕМЫХ КОНЬЮГАТОВ НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСА ПОРФИРИНА И ТРАНС-КОМБРЕТАСТАТИНА А-4 ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Кузьмина Н.С., Отвагин В.Ф., Федотова Е. А., Нючев А.В., Федоров А. Ю.

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия
Аспирант

kuzmina.ns2014@gmail.com

Среди основных проблем современной химиотерапии полирезистентность опухолей и выраженная системная токсичность препаратов стоят наиболее остро [1]. Первую проблему можно решить с помощью комбинированной терапии. Общим способом снижения системной токсичности препаратов является использование их пролекарственных форм.

В данной работе синтезированы новые гибридные фотоактивные конъюгаты, состоящие из синтетического порфиринового фотосенсибилизатора (Фс), фоторасщепляемого линкера, терапевтического агента (*транс*-комбретастатина А4) и углеводов [2] (рис. 1). *О*-нитробензильный линкер связывает *транс*-комбретастатин в неактивной форме и высвобождает его при облучении светом. Также действие света позволяет активировать химиотерапевтический препарат *цис*-комбретастатин А4, образующийся при изомеризации малотоксичного *транс*-изомера [3]. Для синтезированных конъюгатов исследованы их фотофизические характеристики, проведены эксперименты по фотооблучению, а также рассчитаны геометрии и молекулярные орбитали серии модельных соединений, различающихся типом связи между фрагментами порфирина и *о*-нитробензильного линкера.

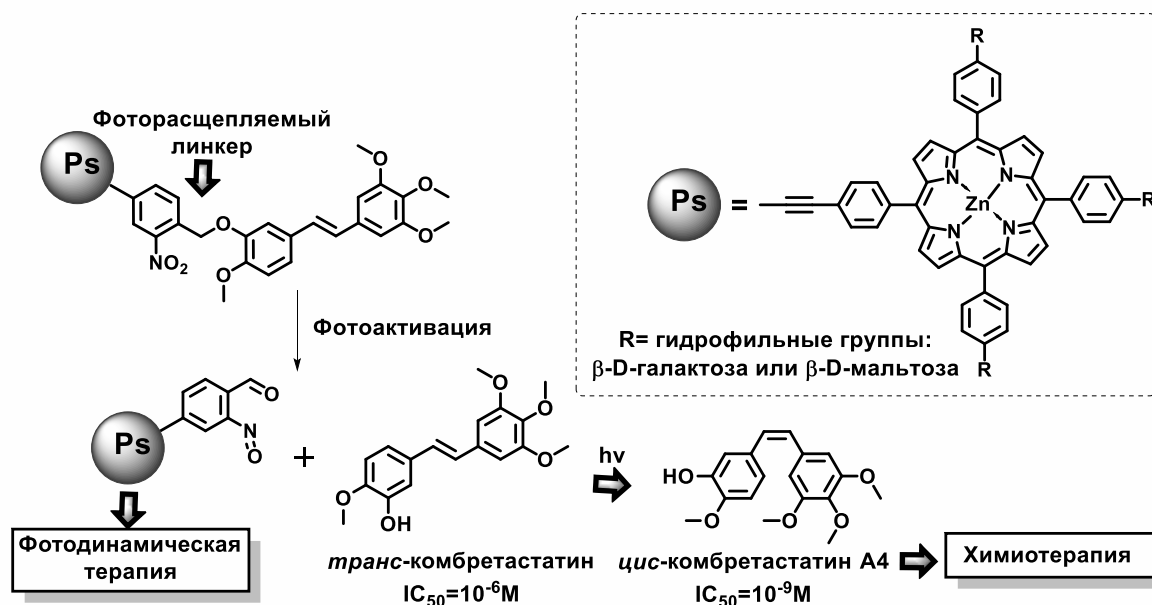


Рисунок 1. Фотоактивация конъюгатов порфирина-*транс*-комбретастатин

Разработанная стратегия синтеза и полученные конъюгаты могут стать основой для создания комбинированных препаратов противоопухолевой терапии.

Литература

- [1] Dumontet C., Jordan M. A., *Nat. Rev.*, **2010**, 9, 790-803
- [2] Kuzmina N.S., Otvagin V.F., Maleev A.A., Urazaeva M.A., Nyuchev A.V., Ignatov S.K., Gavryushin A.E., Fedorov A.Yu, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2022**, 433, 114138.2
- [3] Scherer K. M., Bisby R. H., Botchway S. W., Hadfield J. A., Parker A. W. *J. Biomed. Opt.*, **2015**, 20(5), 051004-1 – 051004-6

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект № 21-73-10230).



ИНГИБИРОВАНИЕ КАЗЕИНКИНАЗЫ 2 И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 6-НИТРО-4,7-ДИГИДРОАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНОВ

*Ляпустин Д.Н., Котовская С.К., Мелехин В.В., Спасов А.А., Бабков Д.А., Уломский Е.Н.,
Русинов В.Л.*

Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

Аспирант

lyapustin.danil@yandex.ru

На сегодняшний день рак является одним из самых распространенных и опасных заболеваний человека с высоким уровнем смертности. Тем не менее, поиск и применение новых малотоксичных и эффективных препаратов в сочетании со своевременной диагностикой заболеваний позволяет излечивать большинство видов опухолей на ранних стадиях. Для этой цели нами был разработан метод синтеза новых азоло[1,5-а]пиримидинов, представляющих собой семейство гетероциклов, проявляющих широкий спектр биологической активности. Полученные соединения были оценены в отношении киназы 2 (CK2) с помощью метода ADP-Glo™. Кроме того, были рассчитаны параметры IC₅₀ на основе результатов МТТ-теста в отношении клеток глиобластомы человека (A-172), эмбриональной рабдомиосаркомы (Rd), остеосаркомы (Hos) и эмбриональной почки человека (Hek-293).

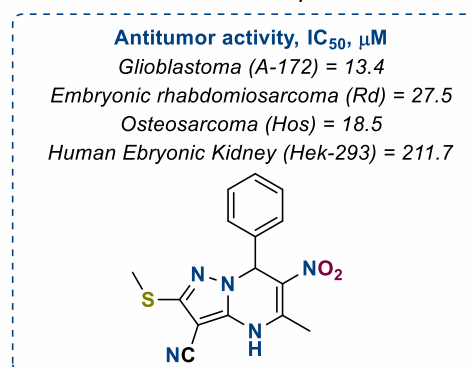
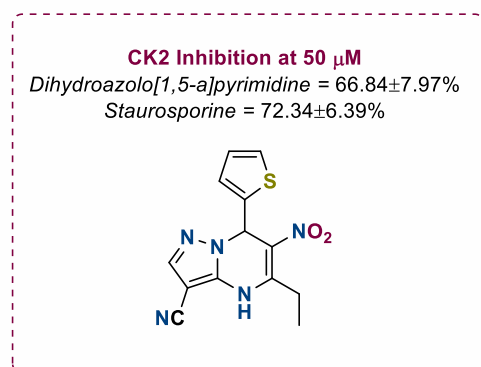
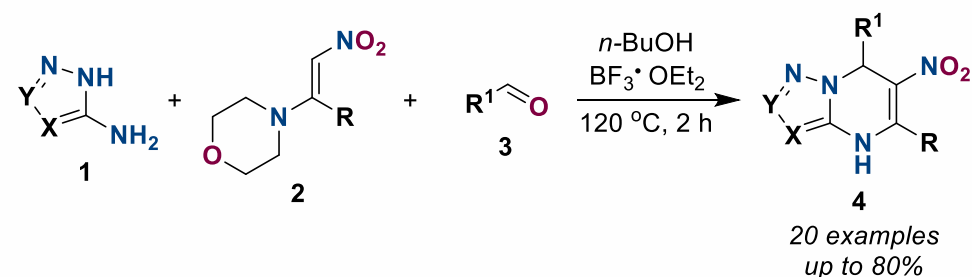


Схема 1. Синтез 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов

Синтез рассматриваемых соединений заключается в мультикомпонентной реакции между аминоазолами **1**, 1-морфолино-2-нитроалкенами **2** и альдегидами при нагревании в *n*-бутаноле в присутствии эфира трифторида бора (Схема 1). Полученные соединения показали ингибирующую активность СК2, близкую к препарату сравнения (стауроспорин). Для наиболее активного соединения в МТТ-тесте значения IC₅₀ составили от 13 до 27 мкМ. Таким образом, результаты показывают, что 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидины являются перспективными объектами для дальнейшего изучения их противоопухолевых свойств.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 23-23-00642).



ВЛИЯНИЕ НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА С АРОМАТИЧЕСКИМИ ЛИГАНДАМИ НА УРОВЕНЬ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ

Мазина Л.М.¹, Покидова О.В.¹, Конюхова А.С.^{1,2}, Санина Н.А.^{1,2,3}

¹ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, Россия

²Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³Научно-образовательный центр «Медицинская химия» Московского государственного областного университета, Мытищи, Россия

Инженер

lmazina97@yandex.ru

Циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ) являются одними из важнейших вторичных мессенджеров, участвующих в регуляции многих физиологических процессов. Активный синтез или деградация в клетках (в зависимости от воздействующего агента) влечёт за собой множество различных эффектов [1].

Монооксид азота (NO) – уникальная молекула, известная за ее регуляторное воздействие на сердечно-сосудистую, нервную и иммунную системы организма. Физиологическое действие биохимических каскадов, в которых NO является участником, направлено на поддержание гомеостаза всей метаболической системы организма. Гуанилатциклаза является одной из прямых мишеней NO-зависимого сигналинга. Их взаимодействие приводит к увеличению синтеза цГМФ (и некой части цАМФ), что опосредует вазодилатационный эффект. По этой причине NO-доноры на данный момент рассматриваются, как очень перспективные терапевтические средства, так как болезни сердечно – сосудистой системы являются причиной появления многих других заболеваний, в том числе и нейродегенеративных [2].

В институте проблем химической физики и медицинской химии РАН были синтезированы нитрозильные комплексы железа (НКЖ) – модели активных центров негемовых Fe-S белков, которые могут быть использованы в качестве направленной доставки NO *in vivo* для терапии социально-значимых заболеваний [3]. Данное исследование посвящено оценке воздействия НКЖ на ключевые ферментативные системы гуанилатциклазу и аденилатциклазу посредством измерения уровня циклических нуклеотидов в гомогенате сердца. В качестве исследуемых соединений были выбраны два структурных изомера с дихлортиофенольными лигандами состава $[\text{Fe}_2(\text{SC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2)_2(\text{NO})_4]$ и с ацетаминотиофенольными лигандами $[\text{Fe}_2(\text{SC}_8\text{H}_8\text{NO})_2(\text{NO})_4]$. Для этого мы получили гомогенаты сердец мышей и инкубировали их 20 минут при комнатной температуре с НКЖ в разных действующих концентрациях (10^{-4} М, 10^{-5} М и 10^{-6} М). Далее при помощи метода иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp.) по протоколу, установленному производителями, получили данные о содержании цАМФ и цГМФ. Также была проанализирована NO-донорная для трёх соединений с помощью реакции Грисса. Данные сопоставлены с изменением уровня циклических нуклеотидов.

Результаты показывают, что НКЖ действительно вызывают повышение уровня концентрации циклических нуклеотидов. Уровень цГМФ изменяется сильнее, цАМФ – меньше. Полученные результаты по действию данных НКЖ на ключевые ферментативные системы живых организмов (гуанилатциклазу и аденилатциклазу) позволяют рекомендовать исследуемые НКЖ для дальнейшего изучения в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

Литература

[1] Яковлева, О. В., А. В. Яковлев, Г. Ф. Ситдикова *Учебное пособие. Казань. 2009*, 54-64.

[2] Levine, Arlene Bradley, et. al. *Cardiology* 122.1. **2012**, 55-68.

[3] Алдошин, С. М., et al. *Вестник Российской академии наук* 86.6. **2016**, 495-495.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-73-10049, <https://rscf.ru/project/22-73-10049/>.



МАЛЕИНАМИДЫ ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ В РОЛИ ДИЕНОФИЛОВ В РЕАКЦИИ [4+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ С СУЛЬФИНИЛАНИЛИНАМИ

Маилов А.С., Глинов К.А., Веремейчик Я.В.

Балтийский Федеральный Университет имени И. Канта, Калининград, Россия

Студент

afmailov@gmail.com

Сульфонамидные лекарственные средства известны как антибактериальные препараты, использующиеся с середины 20-го века. Исследования в этом направлении идут по пути расширения структурного разнообразия этих веществ и как следствие расширение спектра медико-биологической активности [1]. Существует много методов синтеза и дополнительной функционализации соединений с сульфонамидной группой. Одним из способов формирования данного структурного фрагмента является гетероатомный вариант реакции Дильса-Альдера, где в роли диена выступает N-сульфиниланилин и его производные.

Предлагаемый вариант реакции Дильса-Альдера позволяет формировать сульфонамидную функцию в составе бензотиозинового фрагмента. Разработана схема синтеза соединений данной структуры реакцией Дильса-Альдера между N-сульфиниланилинами (в роли диена) и малеинамидами (в роли диенофила). Для синтеза малеинамидов использовались протеиногенные аминокислоты: глицин, L-лейцин, D-аланин, L-валин, L-фенилаланин, L-триптофан, D-серин, L-глутаминовая кислота, L-аспарагиновая кислота и D-метионин (стадия 1). Синтез малеинамидов проводили перемешиванием соответствующей аминокислоты и малеинового ангидрида в растворе уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 24-х часов (стадия 1). Далее полученные малеинамиды вводили в реакцию Дильса-Альдера с N-сульфиниланилинами (стадия 2), которые получались по методике, описанной ранее в литературе [2]. Реакция [4+2] циклоприсоединения проводилась в течение 72 часов при температуре 75-78 °С, растворитель – смесь бензола и триэтиламина в соотношении 95:5. Контроль реакции осуществлялся методом тонкослойной хроматографии на пластинках ТСХ «Sorbfil» в системе растворителя гексан:ацетон:уксусная кислота в соотношении 10:4-6:1 (количество ацетона варьировалось в зависимости от аминокислоты). Для выделения аддукта в кристаллическом виде полученный смолистый продукт обрабатывали смесью вода:формалин в соотношении 7:3. Выделенные аддукты окисляли 1,5-ым избытком 30% перекиси водорода в среде ледяной уксусной кислоты (стадия 3).

Структура всех полученных соединений подтверждалась методом ИК-Фурье спектроскопии и спектроскопии ЯМР. Установлено, что полученные соединения обладают флуоресцентными свойствами.

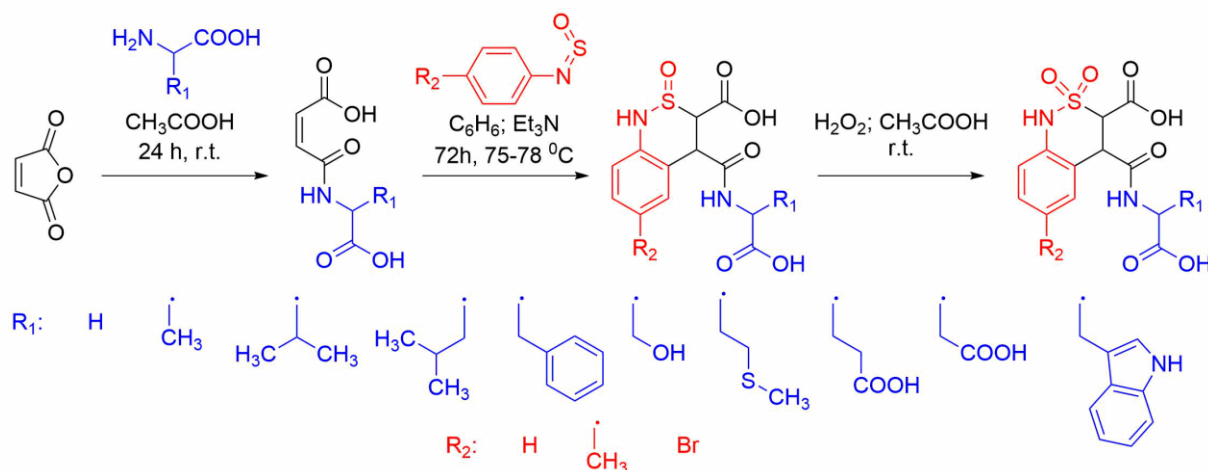


Схема 1. Общая схема синтеза сульфонамидов

Литература

- [1] Angeli, Andrea, Fabrizio Carta and Claudiu T. Supuran. *Catalysts* 2020, 10, 9, 1008
[2] Веремейчик Я. В., Мерабов П. В и др., *ЖОХ* 2012, 82, 8, 1343–1348



КОНЬЮГАТЫ АДАМАНТАНА И МОНОТЕРПЕНОВ КАК НОВЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ ПРОТИВ SARS-COV-2

*Можайцев Е.С.¹, Мордвинова Е.Д.², Чиркова В.А.³, Зайковская А.В.², Пономарев К.Ю.¹,
Суслов Е.В.¹, Яровая О.И.¹, Волчо К.П.¹, Салахутдинов Н.Ф.¹*

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск,
Россия

²Вектор, Кольцово, Россия

³Алтайский государственный университет, Барнаул, Россия
Н.с., к.х.н.

mozh@nioch.nsc.ru

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, распространилась по всему миру [1], при этом, фактически, в настоящее время отсутствуют эффективные препараты для лечения COVID-19. Необходимо отметить, что среди соединений, активных по отношению к различным мишеням SARS-Cov-2, в литературе представлены примеры производных, содержащих терпеновый или адамантановый фрагменты [2,3].

Нами осуществлен синтез ряда мочевинов, уретанов, а также семикарбазонов и их тиопроизводных, содержащих адамантановый и монотерпеновый фрагменты. Для этого первоначально на основе монотерпеновых спиртов или карбонильных производных были получены соответствующие амины, которые далее вводили во взаимодействие с адамантансодержащими изоцианатами и изотиоцианатами. Также на основе монотерпеновых спиртов были синтезированы соответствующие уретаны и тиоуретаны. Кроме того, на основе адамантансодержащих изоцианатов или изотиоцианатов были получены семи- и тиосемикарбазоны, содержащие монотерпеновые фрагменты.

Некоторые из полученных соединений проявили активность по отношению к SARS Cov-2, и к псевдовирусным частицам, содержащим поверхностный белок коронавируса. Полученные соединения были протестированы на активность к системе spike-белок – Ace2, а также к основной протеазе коронавируса, однако практически не проявили соответствующей активности.

Литература

[1] <https://covid19.who.int/>

[2] Fischer, C. et al. Synlett, 2022, 33(5), 458–463

[3] Yi, Y. et al. J. Adv. Res., 2022, 36, 201–210

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 22-73-00340)



РАСПАД НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА С 3,4-ДИХЛОРТИОФЕНОЛИЛОМ В МОДЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ С ОКСИГЕМОГЛОБИНОМ И ГЛУТАТИОНОМ

Новикова В.О.¹, Покидова О.В.², Санина Н.А.^{1,2,3}

¹ ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, Россия

² Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Научно-образовательный центр «Медицинская химия» Московского государственного областного университета, Мытищи, Россия

Аспирант

veronika@icp.ac.ru

Нитрозильный комплекс железа (НКЖ) $[\text{Fe}_2(\text{SC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2)_2(\text{NO})_4]$ с 3,4-дихлортиофенолилом (комплекс 1) [1] является перспективным представителем класса экзогенных NO-доноров. Предполагается его использование в качестве эффективного агента для лечения различных социально-значимых заболеваний, таких как онкозаболевания, болезни сердечно-сосудистой системы и нейродегенеративные изменения.

Известно, что присутствие гем-/тиолсодержащих белков и низкомолекулярных тиолов (депо NO *in vivo*) влияет на механизм распада НКЖ с алифатическими и ароматическими тиолигандами.

Целью настоящей работы явилось исследование трансформации комплекса в модельных системах с оксигемоглобином (HbO_2) и глутатионом (GSH) в том числе их влияние на способность генерировать NO.

В экспериментальной кювете исследуемого комплекса с HbO_2 в спектре наблюдается уменьшение поглощения основных полос HbO_2 (при 545 и 575 нм) и появление максимумов, характерных для метгемоглобина (при 531 и 500 нм) (Рис. 1а). В системе с GSH наблюдаем спектры, характерные для биядерных НКЖ с алифатическими лигандами: появляются широкая полоса в районе 310 нм и на 360 нм (Рис. 1б) [2].

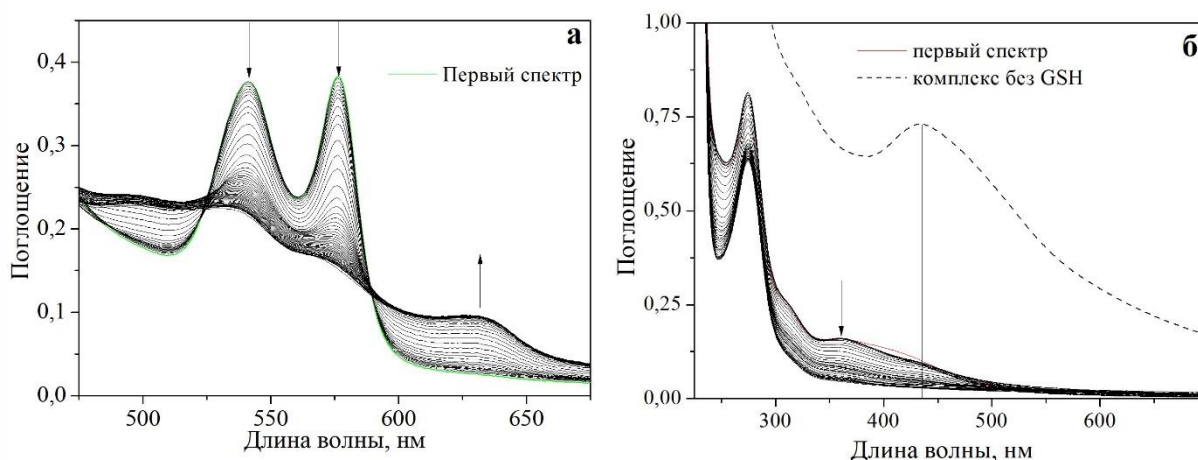


Рисунок 1. Изменение спектров оптического поглощения в модельных системах комплекса 1 с а) HbO_2 и б) GSH. Условия: концентрация комплекса $3 \cdot 10^{-5}$ М, растворитель - буфер Трис-HCl, pH 7.0, 23 °С.

Установлено, что глутатион не оказывает влияние на скорость NO-донорования и на концентрацию образовавшихся нитритов. В присутствии оксигемоглобина комплекс становится более пролонгированным NO-донором.

Литература

[1] O. V. Pokidova et al. *Dalt. Trans.* 2023. 52 (9), 2641-2662

[2] O. V. Pokidova et al. *J Inorg Biochem.* 2022, 235, 119-126

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-73-10049, <https://rscf.ru/project/22-73-10049/>.



СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ 3CLpro НА ОСНОВЕ ТЕРПЕНОИДОВ

Орешко В.В.^{1,2}, Баев Д.С.¹, Яровая О.И.¹, Хвостов М.В.¹.

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия.

Студент

v.oreshko@g.nsu.ru

Несмотря на успехи вакцинации, пандемия SARS-Cov2 всё ещё представляет значительную опасность для мировой системы здравоохранения. Поэтому разработка новых терапевтических средств лечения является важной задачей.

Одними из основных мишеней противовирусной терапии являются две цистеиновые протеазы, PLpro и 3CLpro. Обе протеазы ответственны за процессинг 16 неструктурных белков, которые необходимы для репликации и созревания вируса.

Для наиболее изученной протеазы 3CLpro известны нековалентные ингибиторы связывающиеся с ферментом за счёт образования водородных связей с остатками аминокислот активного центра. Соединения описанные в работе [1] образуют водородные связи с остатками глутамина 166, гистидина 163 и глицина 143. Отсутствие ковалентной связи с остатком цистеина было подтверждено методом PCA. Также было показано, что для заместителя образующего водородную связь с остатком гистидина необходимо наличие азота в мета- или пара- положении [2].

Опираясь на литературные данные о водородных связях веществ в активном центре фермента, нами была предложена новая библиотека потенциальных ингибиторов 3CLpro, сконструированных на основе бициклических борнано-терпеноидов.

Затем был проведён *in silico* скрининг для более чем двухсот соединений, в результате которого были выявлены закономерности в оценочной энергии связывания конформационного пространства новых лигандов с активным сайтом основной протеазы. Наблюдались периодические минимумы энергии коррелирующие с чередованием заместителей R₁ и R₂.

Нами был предложен потенциальный путь синтеза, позволяющий получить наиболее перспективные по результатам компьютерного моделирования целевые молекулы (схема 1).

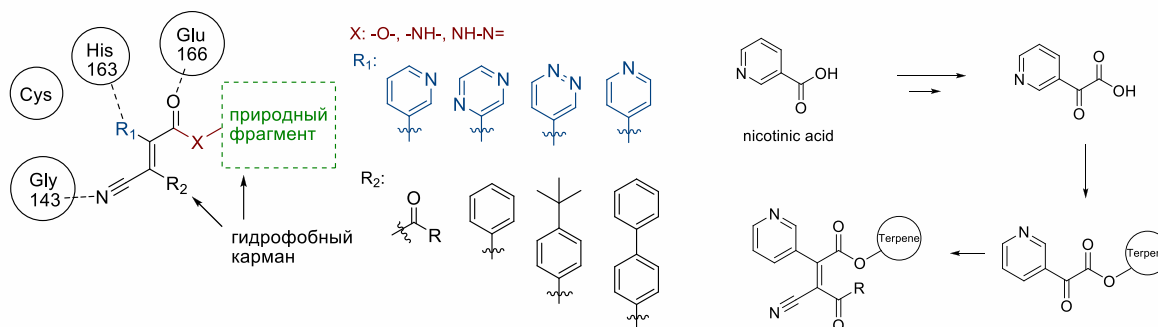


Схема 1

Литература

- [1] Zhang C. H. et al. ACS Medicinal Chemistry Letters. **2021**, 12.8, 1325-1332
[2] Jacobs J. et al. Journal of medicinal chemistry. **2013**, 56. 2, 534-546



ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ИНГИБИТОРА TDP1 НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОРГАНАХ МЫШЕЙ

Охина А.А.^{1,2,3}, Корниенко Т.Е.³, Рогачев А.Д.^{1,2,3}, Лузина О.А.¹, Попова Н.А.^{2,4}, Николин В.П.⁴,
Захаренко А.Л.³, Дырхеева Н.С.³, Покровский А.Г.², Салахутдинов Н.Ф.^{1,2}, Лаврик О.И.^{2,3}

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия

³Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

⁴Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

Аспирант

alina.okhina@mail.ru

Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является перспективной мишенью для лечения злокачественных опухолей, поскольку играет ключевую роль в устранении повреждений ДНК, возникающих при действии ингибиторов топоизомеразы 1 (Top1). В Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН ранее было получено производное усниновой кислоты OL9-116, которое является эффективным ингибитором Tdp1, способным усиливать цитотоксическое действие ингибиторов Top1 в экспериментах *in vitro* [1]. Было показано, что при одновременном введении мышам с перевитой карциномой легких Льюис OL9-116 внутрижелудочно и топотекана внутрибрюшинно противоопухолевый эффект последнего усиливается, приводя к уменьшению метастазов и размеров опухоли [2]. При исследовании фармакокинетики агента OL9-116 было обнаружено, что его максимальная концентрация достигается через 3 часа после введения внутрижелудочно, а введение топотекана в этот момент приводит к наиболее выраженному противоопухолевому эффекту по сравнению с одновременным или отдельным введением обоих соединений.

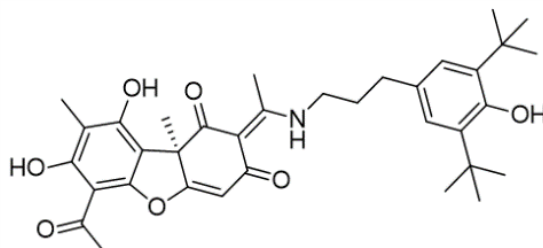


Схема 1. Структурная формула соединения OL9-116

Органом-мишенью при лечении карциномы Льюис являются легкие, тогда как при внутрижелудочном введении препараты частично метаболизируются в печени перед попаданием в системный кровоток. В связи с этим, целью данной работы является исследование фармакокинетики OL9-116 с использованием метода ВЭЖХ-МС/МС в легких и печени мышей при внутрижелудочном введении вещества.

В ходе работы нами была оптимизирована ранее разработанная методика ВЭЖХ-МС/МС для количественного определения OL9-116, а также разработаны и валидированы методики пробоподготовки в легких и печени. В качестве пробоподготовки использовали метод QuEChERS, включающий стадию экстракции и очистку твердофазным сорбентом. С применением разработанных методик была изучена фармакокинетика вещества при внутрижелудочном введении вещества мышам в дозе 150 мг/кг в течение 48 часов, что будет использовано в дальнейшем для оптимизации режима противоопухолевой терапии на животных моделях.

Изучение фармакокинетики в органах позволит определить максимальное значение времени, концентрации агента и сравнить полученные данные для здоровых животных и опухоленосителей.

Литература

- [1] Luzina O. et al. // Journal of Natural Products. – 2020. – Т. 83. – №. 8. – С. 2320-2329.
[2] Nikolin V. P. et al. // Clinical & Experimental Metastasis. – 2021. – Т. 38. – №. 5. – С. 431-440.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-14-00105).



ПРОИЗВОДНЫЕ ВЕРДАЗИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ КАК АГЕНТЫ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Петунин П.В., Степанова Е.В., Плотников Е.В.

Томский политехнический университет, Томск, Россия
Доцент, к.х.н.

petuninpavel@tpu.ru

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это многообещающий неинвазивный метод лечения онкологических и неонкологических заболеваний, основанный на применении светочувствительных препаратов – фотосенсибилизаторов – и света определенной длины волны для уничтожения злокачественных клеток и других аномальных тканей в организме.

Действие фотодинамической терапии заключается в сочетании трех основных компонентов: фотосенсибилизатора, кислорода и света. В результате облучения ФС поглощает квант света с энергией, необходимой для перехода из основного в возбужденное состояние и в присутствии кислорода может инициировать фотохимические реакции, сопровождающиеся генерацией активных форм кислорода (АФК). Однако стоит отметить, что гипоксия является распространенным явлением, и это является одним из ключевых ограничений ФДТ.

В настоящее время разрабатываются различные способы борьбы с этим ограничением, среди которых можно выделить полную замену роли фотосенсибилизатора с генератора АФК из кислорода на предшественника активных радикалов, образующихся при распаде ФС.

Одним из классов соединений, способных к такого рода превращениям, являются 1,2,4,6-замещенные-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-оны, которые для упрощения будут называться AlkVZ. Нами были получены два производных AlkVZ **1** и **2**, содержащих углеводные остатки для придания соединениям водорастворимости и биосовместимости, а также нитрофенильный фрагмент в качестве модельного хромофора (Рисунок 1).

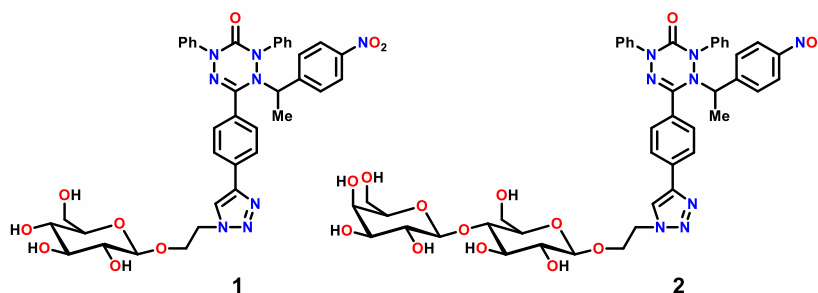


Рисунок 1. Структура гликозилированных AlkVZ.

Нами было найдено, что полученные соединения обладают высокой цитотоксичностью при облучении, сохраняя низкий уровень токсичности в отсутствие облучения (Рисунок 2). Важным преимуществом такого соединения оказывается его полная независимость от кислорода, так как в результате распада молекулы на два радикала происходит без участия молекул кислорода, а генерируемые углеводородные радикалы проявляют высокую активность.

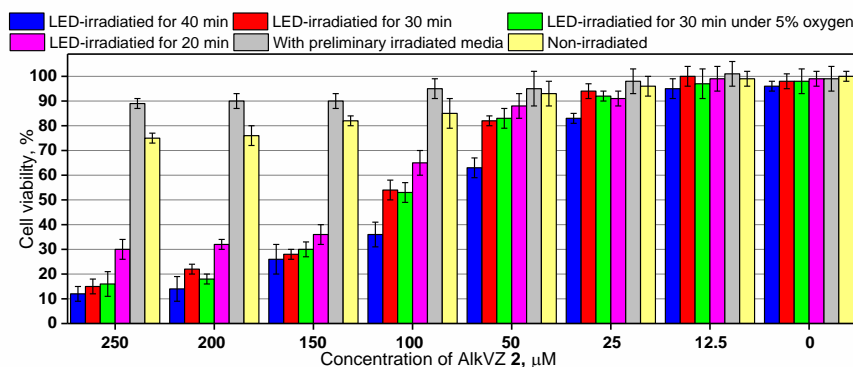


Рисунок 2. Жизнеспособность клеток рака простаты РС-3 в присутствии AlkVZ 2 при различных условиях облучения.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 22-73-00077).



СИНТЕЗ МОЛЕКУЛ SNIPERS НА ОСНОВЕ КАБОЗАНТИНИБА

Сачкова А.А.¹, Рысина Ю.Д.¹, Щегравина Е.С.¹, Федоров А.Ю.¹, Свирщевская Е.В.²

¹Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

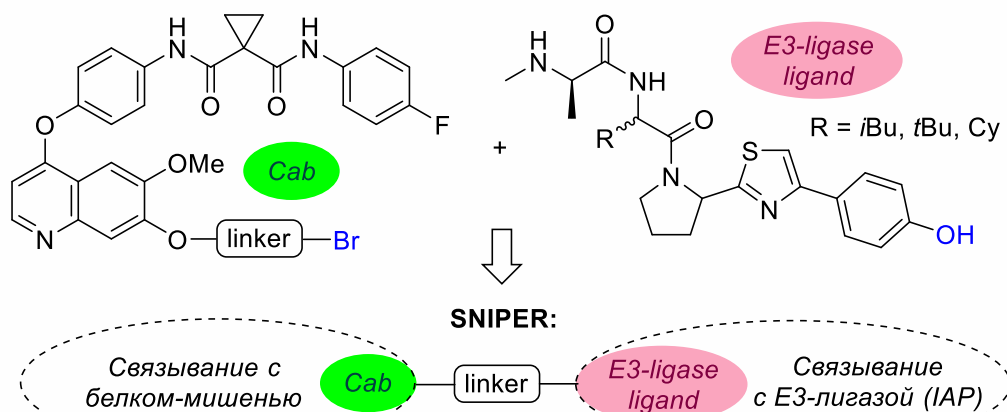
²Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия
Аспирант

nastia.sachkova@yandex.ru

Одним из многообещающих подходов в таргетной терапии онкологических заболеваний является расщепление целевых патогенных белков. Существует технология, предполагающая использование бифункциональных молекул PROTACs (PROteolysis TArgeting Chimeras), в составе которых один фрагмент связывает целевой белок, а другой взаимодействует с E3-лигазой, запускающей полиубиквитинирование белка-мишени с его дальнейшим расщеплением в протеасоме. Ранее в нашей научной группе были получены молекулы PROTACs на основе ингибитора кабозантиниба [1], находящего применение при лечении рака печени, почки и щитовидной железы.

Кроме молекул PROTACs, существуют различные классы соединений, позволяющих расщеплять белок-мишень. Среди них – молекулы SNIPERs (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein ERasers), задействующие в качестве E3-лигаз белки-ингибиторы апоптоза (IAPs). Ингибируя апоптоз, белки IAPs способствуют выживанию опухолевых клеток. Использование SNIPERs позволяет не только расщеплять белки-мишени, но и блокировать функции IAPs, что делает возможной смерть раковых клеток путём апоптоза [2].

В текущей работе представлен синтез молекул SNIPERs на основе кабозантиниба (схема 1). В качестве лигандов для IAPs были использованы пептидомиметики, полученные с использованием различных подходов, в том числе классического пептидного синтеза.



Литература

[1] Sachkova A.A., Andreeva D.V. *Pharmaceutics*. **2022**, 14(12), 2829

[2] Ma Z., Ji Y. *J. Med. Chem.* **2021**, 216, 113247

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 22-23-00736).



РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ПРОТООНКОГЕНА С ПОМОЩЬЮ МИКРОРНК

Сивопляс Е.А.^{1,2}, Куликов А.М.²

¹Московский педагогический государственный университет, Москва, Россия

²Институт биологии развития, Москва, Россия

Аспирант

sivoplyas-ekater@mail.ru

Очень малые РНК, или микроРНК представляют собой регуляторы экспрессии генов, присутствующие, по-видимому, у всех эукариот. В цитоплазме, где осуществляется контроль трансляции, конкретная микроРНК ищет мишень на мРНК. В геноме человека насчитывают 1000 генов, кодирующих микроРНК [1]. Показано, что запуск транскрипции находится под контролем некоторых микроРНК, связывающихся с коротким участком в начале гена. Сейчас также установлено, что на всех стадиях развития многие сотни микроРНК контролируют тысячи мРНК [2]. Каждая микроРНК может контролировать сотни мРНК.

Высококонсервативный протонкоген *Ras85D* имеет нуклеотидную последовательность, которая мало изменчива у различных таксонов от дрожжей до млекопитающих [2]. Продукт этого гена – белок – важный участник ферментативной реакции, участвующей в делении, который передает сигнал от рецепторов к фосфотрансферазам. Синтез данного белка осуществляется в течение всей жизни у эукариот, а степень экспрессии зависит от регулирующих механизмов. Ошибки в последовательности таких генов при делении клетки, приводят к канцерогенезу.

Для подтверждения связывания микроРНК с мРНК мы использовали репортёрный ген флюоресцирующего белка GFP. На конфокальном микроскопе была показана различная степень свечения у контрольной линии по сравнению с экспериментальными, несущими сайты связывания с микроРНК. Белковый анализ проводился методом вестерн-блот с использованием антител для флюоресцирующего белка GFP. Показано, что экспрессионная активность гена *Ras85D* различается в зависимости от стадии развития и регулируется с помощью кластера микроРНК. Структурные перестройки в регуляторной области гена *Ra85D* приводят к формированию аллелей с летальным эффектом или, по крайней мере, с резко сниженными показателями жизнеспособности. В природе такие аллели сохраняются исключительно в гетерозиготном состоянии и быстро теряются вследствие отбора и генетико-автоматических процессов.

Литература

[1] Von Roretz, C., and Gallouz, I. E. Decoding ARE-mediated decay: is microRNA part of the equation? *J. Cell. Biol.* **2008**, *181*, 189-194

[2] Lau, N. C., Lim, E. P. et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *C. elegans*. *Science* **2001**, *294*, 858-864

[3] Goodsell D. S. The molecular perspective: the ras oncogene. **1999** *Oncologist* 263-264.

Работа выполнена при поддержке гранта грантом РФФИ № 16-34-00840 мол_а.



ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОТЕНЦИАЛОМ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

*Соколова А.С.¹, Яровая О.И.¹, Щербаков Д.Н.², Мордвинова Е.Д.², Зарубаев В.В.³,
Салахутдинов Н.Ф.¹*

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

²ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора, Россия

³НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

С.н.с., к.х.н.

asokolova@nioch.nsc.ru

Увеличивающиеся вспышки новых и повторно возникающих вирусных инфекций, таких как лихорадка Эбола, корь, птичий грипп и COVID-19, требуют срочной разработки новых стратегий поиска противовирусных препаратов широкого спектра действия. Ранее нашей исследовательской группой обнаружены различные производные природных монотерпеноидов с противовирусной активностью в отношении различных вирусных инфекций. Простые эфиры, включающие 1,7,7-триметибицикло[2.2.1]гептановый остов и насыщенный азотсодержащий гетероциклический фрагмент, демонстрировали противовирусную активность в отношении вируса гриппа, вируса Эбола и вируса Хантаан [1]. Сложные эфиры (-)-борнеола показали активность в отношении вирусов Эбола и Марбург, вируса гриппа и респираторно-синцициального вируса [2-4]. Таким образом, нами был определен хемотип соединений, которые широкий спектр действия. В данной работе был синтезирован набор новых производных, исследована их противовирусная активность и изучен возможный механизм действия. В качестве исходных соединений для синтеза целевых продуктов были выбраны бициклические монотерпеноиды, а именно, камфен, α -пинен, фенхол и камфановая кислота. Было осуществлено варьирование гетероциклической части молекулы и типа линкера. Исследование противовирусной активности было осуществлено в отношении вируса гриппа H1N1, псевдовирусов Эбола и Марбург.

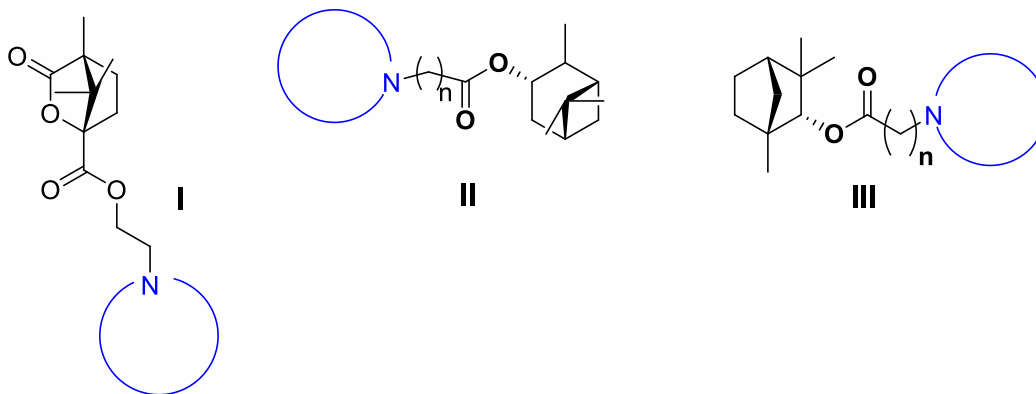


Схема 1. Структуры синтезированных производных.

Литература

- [1] A.S. Sokolova, et al Synthesis and Antiviral Activity of Camphene Derivatives against Different Types of Viruses Molecules **2021**, 26(8), 2235
- [2] Sokolova, et al Synthesis and in vitro study of novel borneol derivatives as potent inhibitors of the influenza A virus. Med Chem Comm **2017**, 8, 960–963
- [3] Sokolova, et al Monoterpene-based inhibitors of filoviruses targeting the glycoprotein-mediated entry process. Eur. J. Med. Chem. **2020**, 207
- [4] Sokolova, et al Discovery of N-Containing (-)-Borneol Esters as Respiratory Syncytial Virus Fusion Inhibitors. Pharmaceuticals **2022**, 15(11), 1390

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 22-73-00168).



РАЗРАБОТКА НОВЫХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ХЕЛАТОРОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Тарасенко О.В.¹, Щукина А.А.², Зубенко А.Д.²

¹Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия

²Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Студент

taraseoksana@yandex.ru

Одним из передовых способов лечения и диагностики онкологических заболеваний является применение радиофармпрепаратов, которые представляют собой прочные комплексы лигандов с ионами радионуклидов, пришитые к векторной биомолекуле. В настоящее время не существует комплексонов, удовлетворяющих всем предъявляемым к ним требованиям, поэтому разработка новых лигандов для катионов радионуклидов является актуальной задачей. Использование пиридинсодержащих азакраун-соединений в качестве комплексонов способно обеспечить высокую термодинамическую стабильность полученных комплексных соединений, а также их химическую инертность в физиологических условиях [1].

Целью данной работы является разработка новых хелатных производных пиридинсодержащих азакраун-соединений, способных эффективно связывать ионы различных металлов. Жесткость лиганда, влияющая на скорость комплексообразования и стабильность получившегося комплекса, обеспечена наличием в структуре пиридинского фрагмента; способность комплексона связывать ионы определенных металлов осуществляется за счет введения различных хелатирующих групп в состав азакраун-эфира.

В результате работы было получено 4 целевых макроциклических лиганда (схема 1) с карбоксильными, пиколинатными, пиридинными и амидными хелатирующими группами. Их структура была подтверждена с помощью ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. На следующем этапе работы проводилось изучение комплексообразующих свойств полученных хелаторов с катионами медицинского назначения. Комплексообразующие свойства лиганда **1** исследовались с катионами Pb^{2+} , Bi^{3+} методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Изучалась способность к комплексообразованию методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, а также эффективность меченя хелаторов **1** и **4** с катионами Ga^{3+} и Lu^{3+} . Комплексообразующие свойства хелатора **2** с Cu^{2+} , Pb^{2+} , Bi^{3+} были изучены методом масс-спектрометрии. Методами масс-спектрометрии и спектрофотометрического титрования исследована способность лиганда **3** связывать катионы Pb^{2+} и Cu^{2+} .

Было показано, что полученные лиганды образуют комплексные соединения с изучаемыми металлами при комнатной температуре. Соединение **1** образует комплексы с жесткой структурой с Pb^{2+} , Bi^{3+} , а также связывает Ga^{3+} и Lu^{3+} прочнее, чем **4**, что делает актуальным его дальнейшее изучение в качестве лиганда для радиофармпрепаратов. Полученные константы устойчивости для **3** с Pb^{2+} и Cu^{2+} недостаточно высокие, чтобы говорить о перспективности применения этого лиганда в качестве компонента РФП.

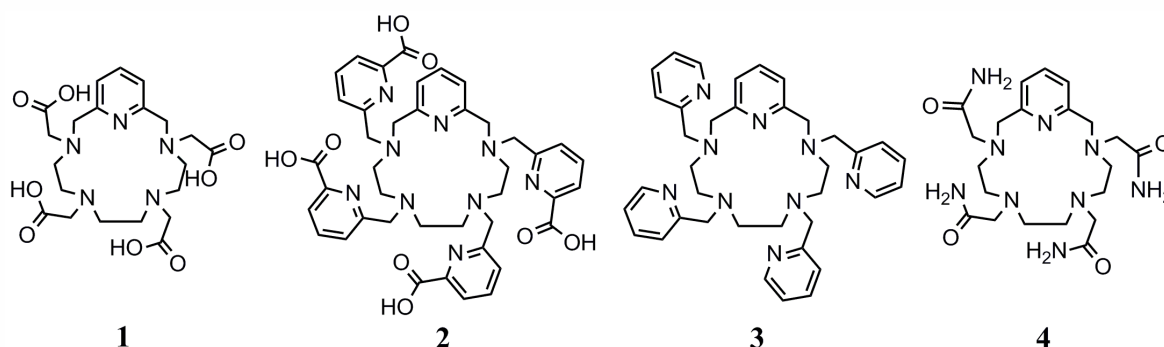


Схема 1. Целевые макроциклические лиганды

Литература

[1] Le Fur M.; Beyler M.; Molnar E. *Chemical Communications*, 2017, 53, 9534-9537

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 23-13-00424).



КАРБОРАНСОДЕРЖАЩИЙ БИС-АМИД ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ – НОВЫЙ ОПУХОЛЕТРОПНЫЙ АГЕНТ ДЛЯ ДОСТАВКИ БОРА

Телегина А.А.¹, Груздев Д.А.¹, Левит Г.Л.¹, Разумов И.А.², Краснов В.П.¹

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера УрО РАН, Екатеринбург, Россия

²Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

Аспирант

telegina@ios.uran.ru

Фолиевая кислота (ФК) является витамином, играющим важную роль в метаболизме. Как правило, опухолевые клетки более активно, чем нормальные клетки, поглощают ФК. Поэтому ее производные активно исследуются в качестве агентов для адресной доставки противоопухолевых препаратов [1].

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – это комбинированный метод лечения опухолей, в том числе устойчивых к другим видам терапии, основанный на взаимодействии тепловых нейтронов с атомами бора, которые находятся внутри опухолевых клеток [2]. Нами синтезирован новый агент для адресной доставки бора, содержащий остатки 7,8-дикарба-нидо-ундекаборана (нидо-карборана), ФК и фрагмент 6-аминогексановой кислоты в качестве линкера (схема 1).

Конденсация ФК с 6-аммиогексаноил-производным 3-амино-нидо-карборана **1** карбодиимидным методом приводила к бис-амиду **2**, содержащему 18 атомов бора в молекуле [3]. Оптимизация условий выделения и очистки позволила получить конъюгат **2** с выходом 79%, считая на фолиевую кислоту.

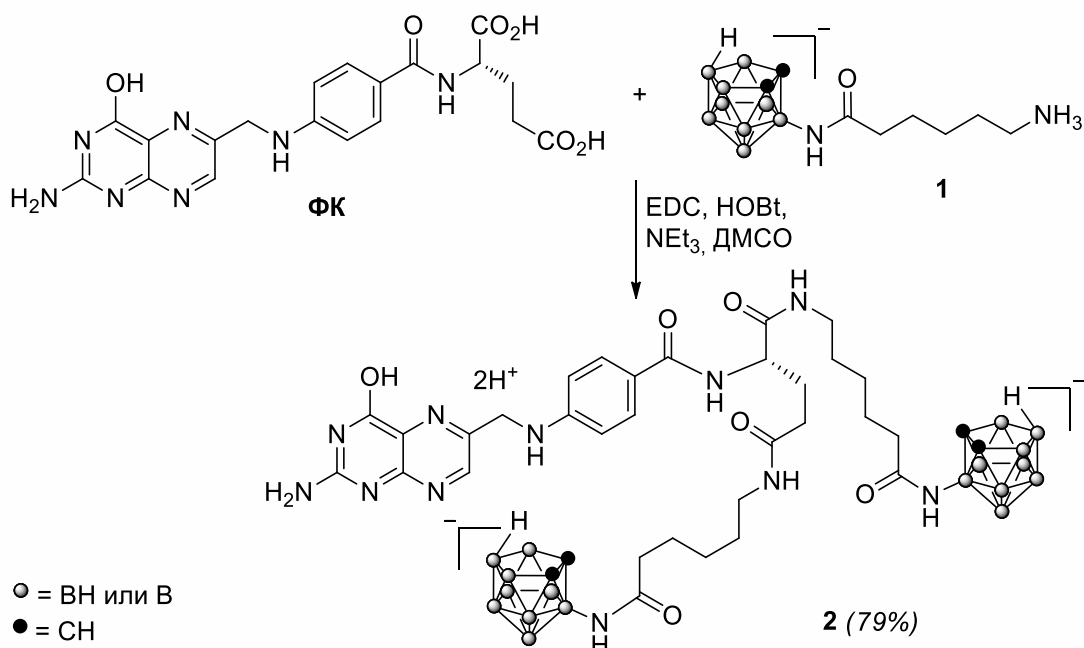


Схема 1. Синтез карборансодержащего бис-амида фолиевой кислоты.

Показано, что конъюгат **2** обладает умеренной токсичностью в отношении опухолевых клеток и фибробластов человека (в МТТ тесте). Установлено, что после инкубирования в присутствии производного **2** уровень накопления бора клетками глиобластомы человека U87 MG достигает 7 мкг В / 10⁶ клеток, что существенно превышает накопление предложенных на сегодняшний день агентов для БНЗТ [3]. Это позволяет рассматривать соединение **2** в качестве соединения-лидера для использования в БНЗТ.

Литература

- [1] Dada S.N., Babanyinah G.K., Tetteh M.T., et al. *ACS Omega* **2022**, 7, 23322–23331
[2] Jin W.H., Seldon C., Butkus M., et al. *Int. J. Particle. Ther.* **2022**, 9, 71–82
[3] Gruzdev D.A., Telegina A.A., Levit G.L., et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, № 13726

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 21-73-10073).



СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРОИЗВОДНЫХ СТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ С КУКУРБИТ[7]УРИЛОМ И ДНК

Устимова М.А., Черникова Е.Ю., Федоров Ю.В., Федорова О.А.

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия
М.н.с.

ustimova.maria@yandex.ru

В современной фармакологии перспективным направлением является использование молекул-контейнеров для направленной доставки лекарственных средств. Преимуществами данного подхода являются увеличение растворимости медицинского препарата, обеспечение пролонгированного действия активного вещества, а также защита лекарственного соединения от внешних воздействий [1,2,3]. В данной работе в качестве компонентов супрамолекулярной системы были выбраны производные стироловых красителей **1,2**, молекула кукурбит[7]урилла (CB[7]) и биомолекула дц-ДНК (двухцепочечная ДНК) (Схема 1). Выбор молекул красителей **1,2** в качестве компонента такой системы обусловлен возможностью мониторинга протекания процессов с использованием оптической спектроскопии.

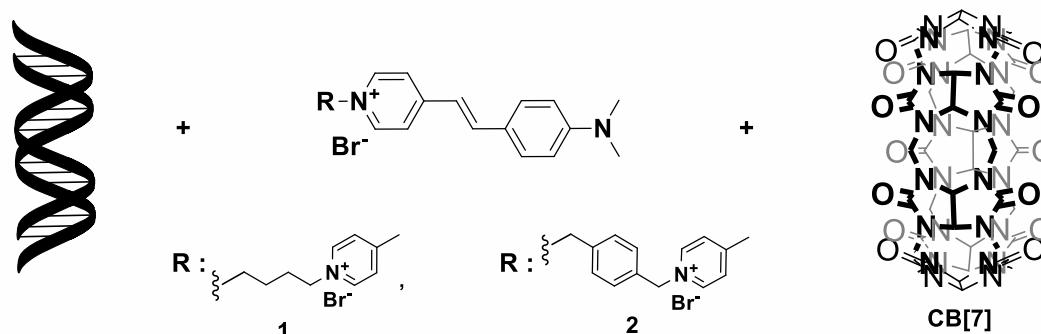


Схема 1. Структуры производных стироловых красителей (1,2), дц-ДНК, CB[7].

В ходе исследования были изучены физико-химические свойства красителей в составе бинарных и тройных комплексов методами абсорбционной, флуоресцентной, КД- и ЯМР-спектроскопии. Проведенные исследования позволили выявить структурные фрагменты в составе красителя, влияющие на формирование архитектуры комплекса. Полученные результаты представляют интерес при разработке средств визуализации и терапевтических препаратов.

Литература

- [1] Montes-Navajas P., González-Béjar M., Scaiano J.C., García H. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 1743–1747
- [2] Appel E.A., Rowland M.J., Loh X.J., Heywood R.M., Watts C., Scherman O.A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9843–9845
- [3] Chernikova E.Y., Ruleva A.Y., Tsvetkov V.B., Fedorov Y.V., Novikov V.V., Aliyev T.M., Pavlov A.A., Shepel N.E., Fedorova O.A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 755–766

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 23-23-00594).



БЕНЗОТИАЗОЛОПИРИМИДИНЫ И БЕНЗОТИАЗОЛОПУРИНЫ: СИНТЕЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Ушакова А.А., Федотов В.В., Уломский Е.Н., Русинов В.Л.

Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия
Лаборант-исследователь
lina8215@mail.ru

В настоящее время основу большей части лекарственных препаратов составляют гетероциклические соединения. Они содержатся во многих природных продуктах и биологически активных веществах. Поэтому актуальной задачей органической химии является проектирование, разработка и совершенствование подходов к конструированию биологически значимых соединений на основе гетероциклов.

В данной работе рассмотрен синтез бензотиазолопиримидинов и бензотиазолопуринов, включающий четыре стадии. Первые этапы заключаются в нитровании 2-гидрокси-4*H*-бензо[4,5]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она **1** и хлордезоксигенировании полученного нитропроизводного **2** (Схема 1). Выходы по стадиям составили 80 и 92 % соответственно.

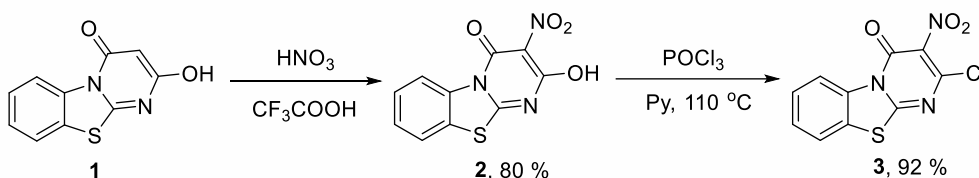


Схема 1. Синтез нитро- и хлорпроизводного

Далее реакцией хлорпроизводного **3** с различными аминами получен ряд продуктов **4a-m** с выходами от хороших до отличных 67–97 %. Затем на основе субстратов **4a-e** синтезированы тетрациклические производные пурина **5a-e** со средними выходами 40–55 % (Схема 2).

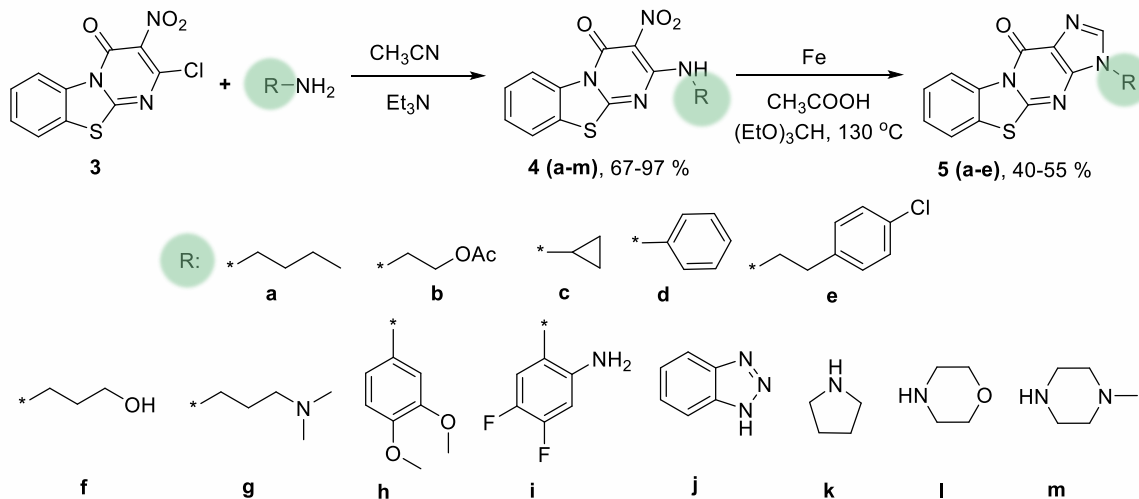


Схема 2. Получение соединений **4a-m** и **5a-e**

Также была проведена оценка противовирусной активности полученных соединений методом молекулярного докинга. В ходе докинга найдены соединения с высокой *in silico* аффинностью к следующим белкам-мишеням: HA, PA, PB2, M2 вируса гриппа штамма H1N1/Puerto Rico/1934 или к белкам вирусов других штаммов, эквивалентным по аминокислотному составу активным центром к определенному выше. Наибольшую *in silico* аффинность и близость по профилю нековалентных взаимодействий лиганды проявили в отношении PB2 белка, в частности соединение-хит **4e**.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42Б.325/23).



ПРЕДСКАЗАНИЕ ПУТИ СИНТЕЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ АНАЛОГОВ

Фатыхова А.А.¹, Маджидов Т.И.¹, Варнек А.²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

²Университет Страсбурга, Страсбург, Франция

М.н.с, б.с

adafatyhova@kpfu.ru

В настоящее время планирование химического синтеза любого соединения, в частности, лекарственного, является чрезвычайно важной задачей. Современные методы разработки лекарств позволяют генерировать множество молекул с необходимой биологической активностью и другими свойствами. Одна из проблем заключается в том, что часть перспективных молекул не может перейти на следующую стадию развития из-за проблемы их синтеза. В данной работе мы представляем подход к планированию химического синтеза (от реагентов к продуктам), основанный на методе поиска по дереву Монте-Карло.

Разработанный инструмент состоит из нескольких основных блоков: базы данных молекул и правил реакций, модулей генерации виртуальных реакций и эвристических алгоритмов быстрого поиска на основе метрик сходства. Разработанный подход использует коммерчески доступные химические соединения в качестве исходных реагентов и правила реакционных превращений для получения новых продуктов. Генерация реакций происходит с помощью виртуального реактора [1], который позволяет генерировать химически правильные структуры. Методы поиска по дереву Монте-Карло позволяют эффективно ориентироваться в огромном пространстве химических соединений, предлагая наилучшие решения за оптимальное время.

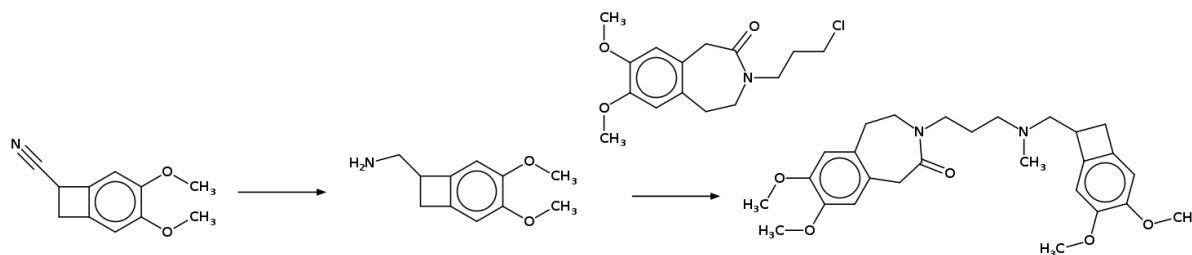


Схема 1. Предсказанный с помощью разработанного инструмента путь синтеза для ивабрадина - антиангинального лекарственного средства.

В отличие от традиционного ретросинтетического подхода метод прямого синтеза позволяет предсказывать путь синтеза не только целевой молекулы, но и молекул, подобных целевой, обладающих схожей биологической активностью.

Литература

[1] Nugmanov, R. et al. CGRtools: Python Library for Molecule, Reaction, and Condensed Graph of Reaction Processing. *J. Chem. Inf. Model.* **2019** 59 (6), 2516-2521

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности 0671-2021-0026.



ДИЗАЙН НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ TDP1

Филимонов А.С.¹, Лузина О.А.¹, Захаренко А.Л.², Салахутдинов Н.Ф.¹, Лаврик О.И.²

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
Аспирант
alfil@nioch.nsc.ru

Разработка новых ингибиторов ферментов репарации ДНК является перспективным подходом к совершенствованию противоопухолевой терапии. Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) играет решающую роль в репарации повреждений ДНК, образующихся под действием противоопухолевых препаратов, таких как препараты группы камптотецина, что делает его перспективной мишенью при лечении рака.

Основной метаболит лишайников – усниновая кислота, относящаяся к полифенолам, проявляет противовирусные, антибиотические и противораковые свойства в дополнение к антиоксидантным свойствам фенолов [1]. Производные усниновой кислоты с гидразонотиазольным заместителем (соединение 2) являются эффективными ингибиторами Tdp1, действующими в диапазоне концентраций полумаксимального ингибирования 10^{-7} - 10^{-8} М [2].

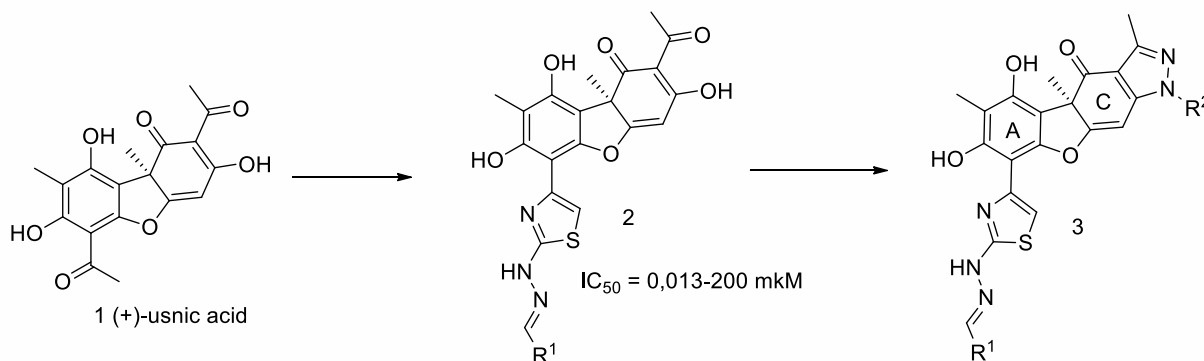


Схема 1. Синтез целевых производных усниновой кислоты

Проведенные ранее исследования показали, что введение конденсированного пиразольного фрагмента в структуру кольца С производных усниновой кислоты приводит к снижению цитотоксичности получаемых соединений. Поэтому в данной работе нами были синтезированы производные на основе усниновой кислоты модифицированные одновременно по двум положениям путём введения гидразонотиазольного фрагмента в качестве заместителя кольца А и пиразольного фрагмента по кольцу С.

Литература

- [1] Luzina, O.A., Salakhutdinov, N.F., *Bioorganic Chemistry*. **2016**, *42*(2), 129-149
[2] Filimonov A.S. et al. *Molecules* 2019, *24*, 3711

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-14-00105).



СИНТЕЗ РЯДА ПИРАЗОЛ-СОДЕРЖАЩИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПЕРЕНОСЧИКОВ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ МСТ1 И МСТ4

Фонарёва И.П.¹, Щегравина Е.С.¹, Свирщевская Е.В.², Федоров А.Ю.¹

¹Нижегородский государственный университет им Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

²Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Аспирант

fonareva.ira@mail.ru

Раковые клетки показывают высокую зависимость от гликолиза, проявляющегося как в гипоксических условиях, так и в нормоксических (эффект Варбурга), что приводит к образованию молочной кислоты. Перенос молочной кислоты через плазматическую мембрану осуществляется, главным образом, монокарбоксилатными транспортерами 1 и 4 (МСТ1 и МСТ4).

Синтезированы 11 пиразол-содержащих карбоновых кислот как потенциальных ингибиторов МСТ1/4. Ключевой трансформацией выступила С-Н активация 2-хлорбензилированного пиразола **2** с арилбромидами с целью создания ряда 5-замещенных пиразолов. Проводятся биологические испытания по влиянию целевых карбоновых кислот **7a-k** на накопление молочной кислоты раковыми клетками.

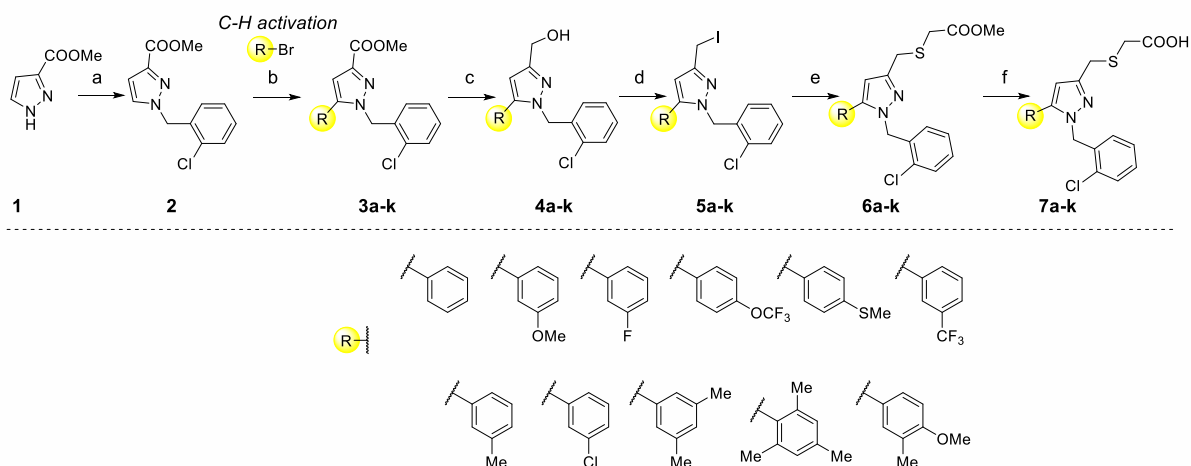


Схема 1. Синтез ряда ингибиторов МСТ1/4.

Условия и реагенты: а) 2-хлорбензилбромид, NaH, 1,4-diox, RT→60°C, o/n; б) RBr, Pd(OAc)₂, *n*-BuAd₂P, K₃PO₄, пивалевая кислота, DMF, 130°C, o/n; в) (i) LiAlH₄, THF, 0°C, o/n или (ii) LiAlH₄, THF, -30°C, 1.4 ч; г) I₂, PPh₃, имидазол, DCM, 0°C, 5 ч; е) метил тиогликолат, Na₂CO₃, MeCN, RT, o/n; ф) LiOH·H₂O, THF-MeOH-H₂O, RT, o/n.

Литература

[1] Wang Z.-H. et al. *EBioMedicine*. **2021**. 73. 103627

[2] Kobayashi M. et al. *Pharmacol. Ther.* **2021**. 226. P. 107862

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 19-13-00158).



ЛИТИЙНАФТАЛИНЫ В СИНТЕЗЕ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗО[CD]ИНДОЛОВ И БЕНЗО[DE]ИЗОХИНОЛИНОВ

Цыбулин С.В.¹, Антонов А.С.²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Regensburg University, Regensburg, Germany

Н.с., к.х.н.

s.tsybulin@spbu.ru

Индол и изохинолин входят в структуру многих лекарственных средств и алкалоидов (индометацин, стрихнин, папаверин, дротаверин и др.), с чем и связано повышенное внимание к новым методам синтеза со стороны фармакологической промышленности. Их полициклические аналоги – бензо[*cd*]индолы и бензо[*de*]изохинолины – проявляют широкий спектр противомикробных свойств [1], выступают в роли ингибиторов онкогенной тимидилатсинтазы [2], флуоресцентных зондов [3] и т.д.

Взяв за основу жесткую ароматическую структуру *peri*-дизамещенных нафталинов со стерически сближенными реакционными центрами, мы обнаружили простой и удобный металлоорганический подход к получению бензо[*cd*]индолов и бензо[*de*]изохинолинов, основанный на реакциях литийнафталинов с органическими цианидами.

Так, при взаимодействии *peri*-дилитийнафталинов **2** с избытком соответствующего нитрила и последующем выливании на воду наблюдается образование трёх различных типов бензо[*de*]изохинолиновых систем в зависимости от X и типа нитрила RCN (**4**, **5** или **6**).

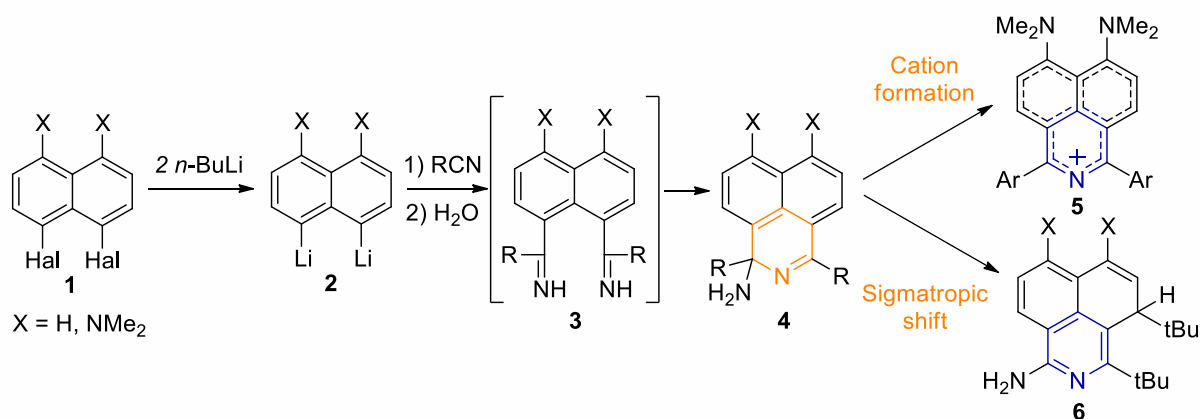


Схема 1

При обработке литийнафталинов **7** эквимольным количеством нитрила в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения образуются бензо[*cd*]индолы **9**.

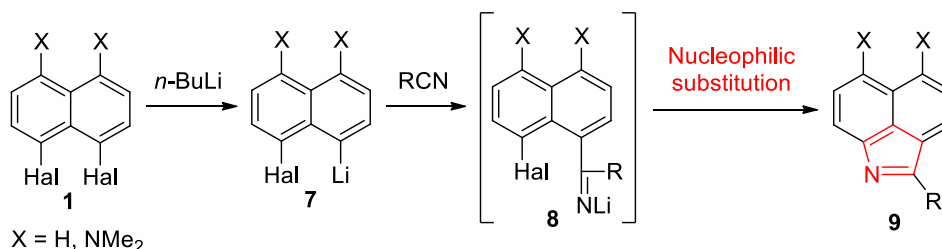


Схема 2

Литература

- [1] Kamal A., Bolla N.R., Srikanth P.S., Srivastava A.K. *Expert Opin. Ther. Patents*. **2013**, 23, 299–317.
[2] Varney D.M., Palmer L.C., Deal J.G., Webber S., Welsh K.M., Bartlett C.A., Morse C.A., Smith W.W., Janson C.A. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1892–1903.
[3] Dou K., Huang W., Xiang Y., Li S., Liu Z. *Anal. Chem.* **2020**, 92, 4177–4181.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 21-73-10040).



РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ ТИОРЕДОКСИН РЕДУКТАЗЫ

Чупахин Е.Г.¹, Анохова В.Д.¹, Зозуля А.С.¹, Дарьин Д.В.², Красавин М.Ю.²

¹Балтийский Федеральный Университет им. И. Канта, г. Калининград, Россия

²Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия

Доцент, к.х.н.

echupakhin@kantiana.ru

Колоссальное разнообразие молекулярных скелетов природных соединений практически превосходит человеческое воображение. Совместная биологическая эволюция наделяет малые молекулы из природных источников идеальной биосовместимостью, в результате чего открывается доступ к биологически активным соединениям, которые соответствуют активной конформации к различным белкам - мишеням. Функции многих биологических молекул регулируются динамикой клеточных окислительно-восстановительных процессов и имеет решающее значение для различных клеточных функций, таких как рост, дифференцировка и апоптоз. Поддержание окислительно-восстановительного баланса важно для живых организмов. Клеточный метаболизм, включая метаболизм ксенобиотиков, генерирует активные формы кислорода / азота. Их формирование и клеточные эффекты в физиологических условиях контролируются антиоксидантными системами - в основном глутатионными или тиоредоксинзависимыми системами, - которые работают независимо, но могут дополнять друг друга, особенно в случаях, связанных с патологическими факторами. Тиоредоксин-зависимая система имеет особое значение для детоксикации вредных метаболитов, таких как перекиси липидов, а также для регуляции экспрессии генов и модуляции клеточных сигнальных путей. Возможность модуляции сигнальных путей с помощью экзогенных веществ / соединений, нацеленных на тиоредоксин-зависимую систему, создает реальную возможность расширения использования существующих фармакотерапевтических средств, а также способствует поиску новых фармакотерапевтических методов лечения рака для активации путей апоптоза в неопластических клетках. Систематическое исследование вновь синтезированных электрондефицитных олефинов с использованием диазосоединений как ключевых синтонов позволило обнаружить эффективные ингибиторы.

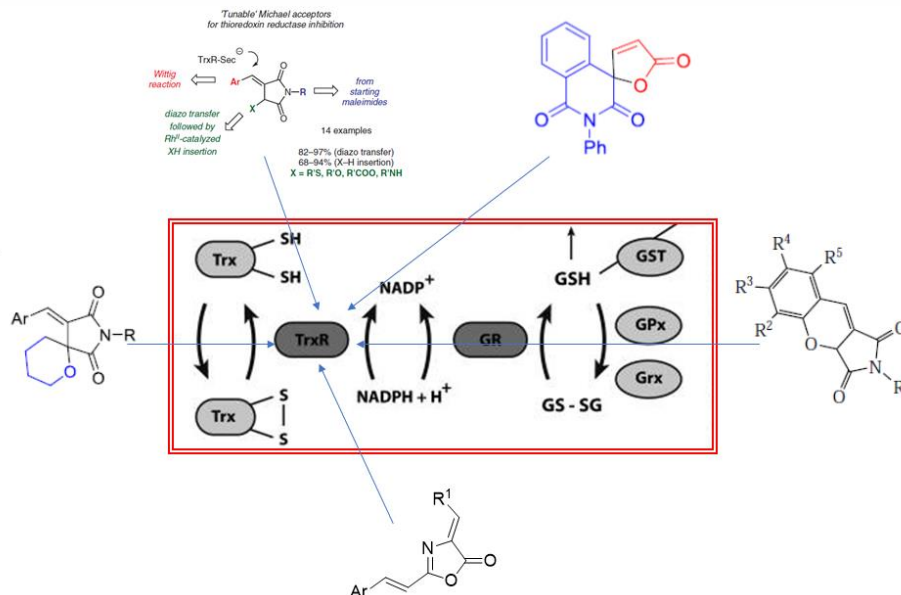


Схема 1. Ингибиторы тиоредоксин редуктазы на основе электрондефицитных олефинов

Литература

- [1] Dar'in, D., Kantin, G., Bakulina, O., Inyutina, A., Chupakhin, E., & Krasavin, M. *Journal of Organic Chemistry*, 2020 85(23), 15586–15599
- [2] Dar'in, D., Kantin, G., Chupakhin, E., Sharoyko, V., & Krasavin, M. *Chemistry - A European Journal*, 2020, 27(31), 8221–8227
- [3] Chupakhin, E., Gecht, M., Ivanov, A., Kantin, G., Dar'in, D., & Krasavin, M. *Synthesis (Germany)*, 2020, 53(7), 1292–1300



АМИНОФОСФОНАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АЦЕТАЛЬНЫЙ И ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТЫ В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Шакиров А.М.^{1,2}, Гибадуллина Э.М.¹, Волошина А.Д.¹, Бурилов А.Р.¹

¹Лаборатория «Редокс-активных молекулярных систем» ИОФХ им. А.Е. Арбузова– обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

²Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия
М.н.с.

shakirov-adel@inbox.ru

Онкологические заболевания одна из самых трудно решаемых проблем нашего века, стоящих в настоящее время перед человечеством, требующая новых подходов в разработке лекарств и методов лечения. На сегодняшний день эта проблема устойчиво занимают второе место в перечне причин смертности населения. Одной из причин образования и развития /злокачественных опухолей является окислительный стресс в организме, вызываемый дисбалансом между антиоксидантами и прооксидантами. Фенольные соединения выполняют ключевую роль в системе естественной антиоксидантной защиты живого организма, являясь по сути редокс-активными структурами способными снижать окислительный стресс. Целью настоящей работы является синтез изучение цитотоксичности *in vitro* новых полифункциональных фосфорилированных пространственно-затрудненных фенолов (ПЗФ). Для достижения цели нами было принято решение вводить в структуру ПЗФ функциональные фрагменты - аминацетали. Обосновывается это тем, что ацетальная и аминная группы удобны для дальнейшей функционализации, открывая широкие возможности для получения различных новых редокс-активных соединений.

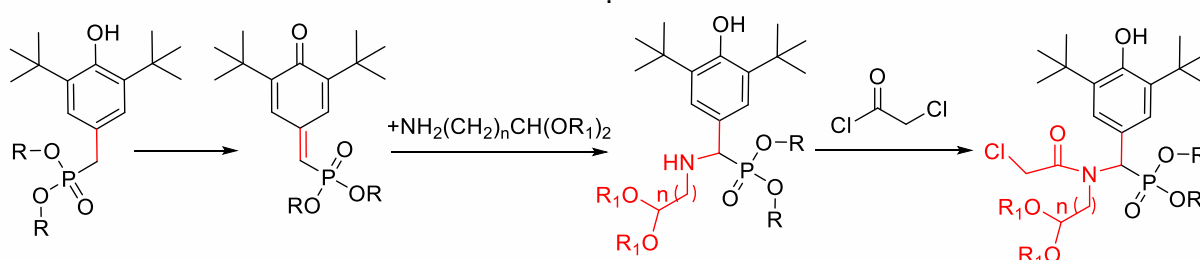


Схема 1. Получение новых функционально замещённых фосфорсодержащих пространственно-затрудненных фенолов.

Структура и состав синтезированных соединений установлены на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI или ESI). Для некоторых синтезированных соединений была изучена цитотоксичность *in vitro* по отношению к опухолевым и нормальной клеточным линиям.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Минобрнауки России в ФИЦ КазНЦ РАН (соглашение № 075-15-2022-1128, от 30.06.2022 г.).



N-АРИЛИТАКОНИМИДЫ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫХ СИСТЕМ

Шмойлова Я.Ю., Ковыгин Ю.А., Шихалиев Х.С.

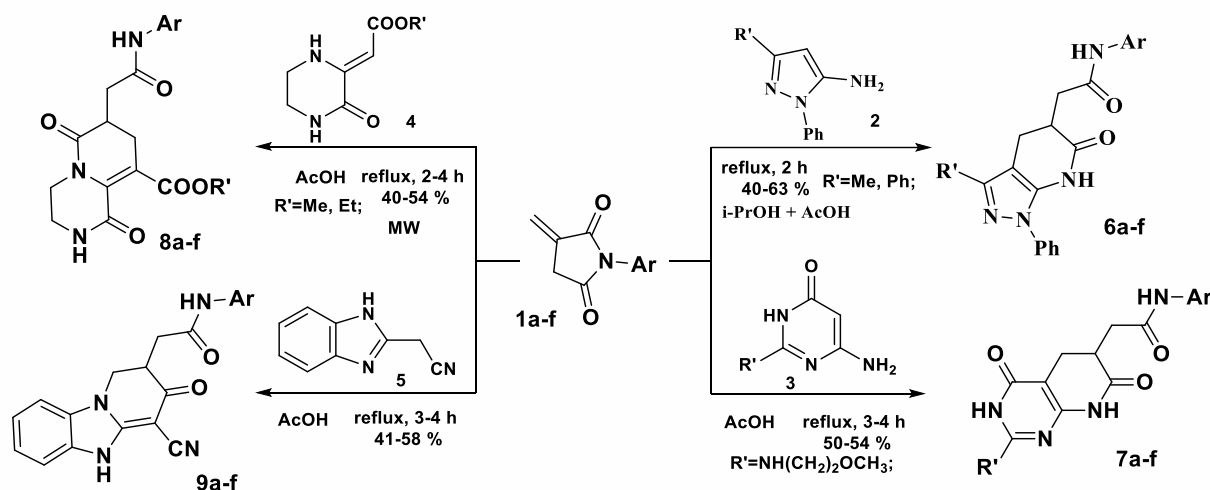
Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Аспирант

shmoylovay@gmail.com

N-Арилитаконимиды – перспективные источники С3-синтонов в дизайне различных гидрированных гетероциклических систем. Синтетические подходы, основанные на их рециклизации различными C,N-бинуклеофилами, позволяют получать гетероциклические матрицы, содержащие фармакофорный ацетанилидный фрагмент. Доступность предшественников и лёгкость получения N-замещённых итаконимидов открывают широкие возможности для построения комбинаторных библиотек на их основе.

Нами было установлено, что рециклизация N-арилитаконимидов аминопиримидинонами¹ **3**, аминопиразолами² **2**, цианометиленбензимидазолом³ **5** и карбметоксикетопиперазинонами⁴ **4** приводит к гетерилацетанилидам рядов пиридопиримидина, пиридопиразина, пиразолопиридина и имидазопиридина, соответственно **6-9**.



Ar = a: 3-Cl-C₆H₄; b: 4-Et-C₆H₄; c: 3,4-diMe-C₆H₃; d: H-C₆H₅; e: 3-Cl-C₆H₄; f: 3-Me, 4-Cl-C₆H₃;

Схема 1

Предполагаемый маршрут каскадного процесса включает в большинстве случаев присоединение нуклеофила по кратной связи итаконимидов с последующей рециклизацией промежуточных линейных интермедиатов. Вывод о региохимии процессов сделан на основе полного анализа данных двумерной ЯМР-спектроскопии полученных соединений. Данный подход удобен для синтеза гибридных молекул с разнообразной физиологической активностью и кастомизации фармакофорных фрагментов.

Литература

- [1] Shmoylova, Y. U., Kovygin, Y. A., Vandyshev, D. Y., Ledenyova, I. V., Kosheleva, E. A., & Shikhaliev, K. S. *Russian Journal of Organic Chemistry*. **2020**, 56, 1512-1518.
- [2] Shmoylova, Y. Y., Kovygin, Y. A., Kosheleva, E. A., Shikhaliev, K. S., Ledenyova, I. V., Present, M. A. *Mendeleev Communications*. **2022**, 32, 688-690.
- [3] Shmoylova Y. U., Kovygin, Y. A., Ledenyova, I. V., Present, M. A., Baranin, S. V., Shikhaliev, K. S.. *Mendeleev Communications*. **2021**, 31, 254-256.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2023-2025 годы, проект № FZGU-2023-0009.



ДИЗАЙН СИНТЕЗ pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПРОЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АКТИВНЫХ КОЛХИЦИНОИДОВ И ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ИХ ОСНОВЕ

Щегравина Е.С.¹, Ситдикова А.Р.¹, Третьякова Д.С.², Болдырев И.А.², Алексеева А.С.²,
Свищевская Е.В.², Федоров А.Ю.¹

¹ Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

² Институт биоорганической химии им. М.Е. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия
Доцент, к.х.н.

sc.katarina@yandex.ru

На основе синтезированных ранее активных колхициноидов [1-2], обладающих высокой антипролиферативной активностью разработаны липофильные pH-чувствительные пролекарственные формы, способные встраиваться в липидный бислой. Проведено исследование зависимости скорости расщепления пролекарств в липосомальной форме в зависимости от типа линкера в конъюгате. Определена антипролиферативная активность интактных колхициноидов и пролекарственных форм на различных клеточных линиях опухолей.

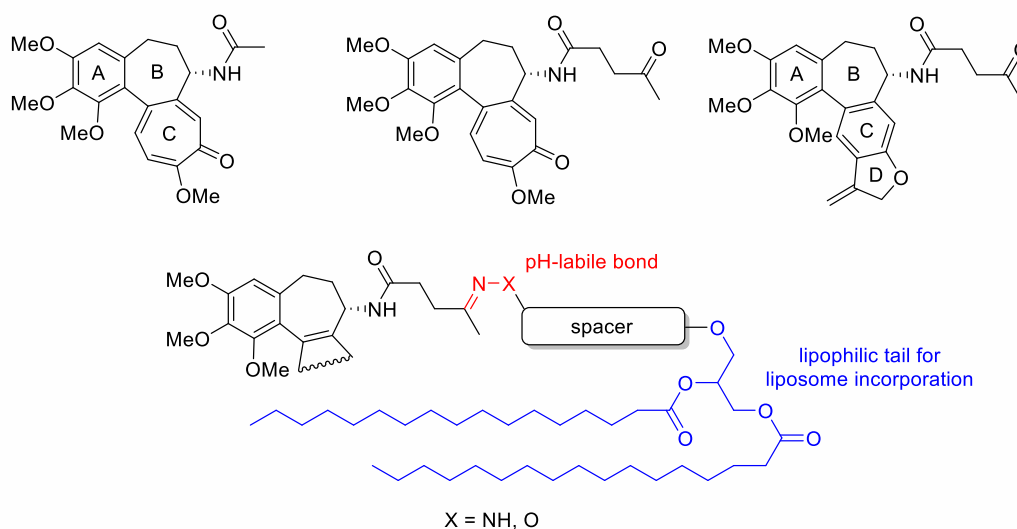


Схема 1. Общая структура pH-чувствительного пролекарства и строение интактных колхициноидов.

Определены особенности биофизических свойств липосом в зависимости от типа включенного пролекарства.

Литература

- [1] Shchegravina E.S., Tretiakova D.S. *Bioconj. Chem.* **2019**, 30, 1098–1113
[2] Shchegravina E.S., Svirshchevskaya E.V. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 207, 112724

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 19-13-00158).



ШКОЛА ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ



МЕДЬ(I)-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ АЛЛИЛИРОВАНИЕ ИМИНОВ ЭЛЛМАНА ТРИАЛЛИЛБОРАН-АМИННЫМИ АДДУКТАМИ

Алексеев М.С., Кузнецов Н.Ю.

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия
Старший лаборант
timyp919@gmail.com

Хиральные гомоаллиламины являются важными соединениями, которые используются в синтезе различных функционализированных аминов, азагетероциклов, алкалоидов, включая лекарственные молекулы [1]. Одним из вариантов получения хиральных гомоаллиламинов является аллилирование иминов Эллмана. В частности, медь(I)-катализируемое аллилирование иминов с помощью аллилборонатов дает амины с высокими выходами и *de* [2]. Среди аллилборонных производных триаллилные органобораны демонстрируют высочайшую активность и атомную экономичность, однако из-за высокой активности аллильные триорганобораны бесперспективно использовать для каталитического аллилирования иминов. Ранее мы показали [3], что аминные аддукты триаллилборана можно успешно использовать в реакции Петасиса, применяя стехиометрические количества аддукта триаллилборана с метиламином (ТАБМА, 0.36 экв.) с использованием всех 3 аллильных групп борана. Целью настоящей работы является разработка метода Cu(I)-катализируемого стереоселективного аллилирования иминов Эллмана стабильными и безопасными аминными аддуктами триаллилборана.

В ходе работы изучены кинетические характеристики аминных аддуктов три-, ди- и моноаллилборана в условиях катализа фосфиновыми комплексами Cu(I) при 25 °С, 0 °С и отрицательных температурах. Изменение концентрации определяли по исчезновению полосы поглощения модельного 2-Br-4F-Ph-ими́на Эллмана в УФ-спектре. Показано, что 2 первые аллильные группы борана являются наиболее активными. Обнаружено нелинейное влияние добавок аминов, а также снижение скорости реакции с трифенилфосфином.

Проведена оптимизация условий (растворитель, температура, добавка спирта, триэтиламина, комплексы Cu(I)) для увеличения выхода и диастереоселективности аллилирования. Реакция аллилирования изучена на широком спектре субстратов (23 соединения), включая гетероциклические соединения. Соотношение диастереомеров определяли по ¹H ЯМР, а также используя хиральную ВЭЖХ *N*-Вос-замещенных гомоаллиламинов, полученных после удаления вспомогательной хиральной группы S(=O)*t*Bu. Рацемические *N*-Вос-гомоаллиламины для хиральной ВЭЖХ синтезировали по описанной методике [3].

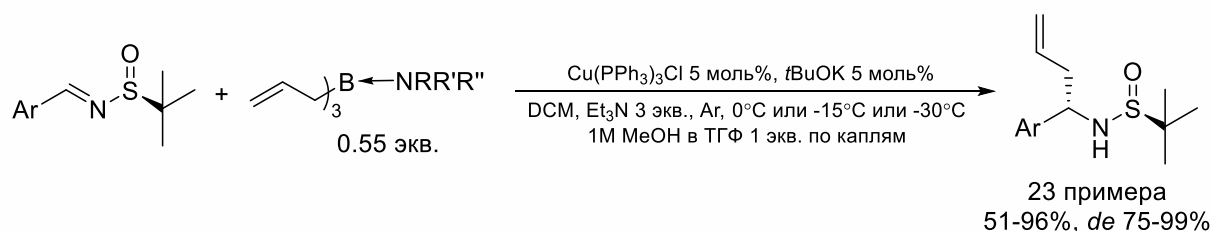


Схема 1. Медь(I)-катализируемое аллилборирование иминов Эллмана аддуктами триаллилборана с аминами.

Литература

- [1] Ramadhar T. R., Batey R. A. *Synthesis*, **2011**, 9, 1321-1346
[2] Zhao Y.-S., Liu Q., Tian P., Tao J.-C., Lin G.-Q. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 4174-4178
[3] Kuznetsov N. Yu., Tikhov R. M., Strelkova T. V., Bubnov Yu. N. *Org. Lett.*, **2018**, 20, 3549–3552

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 22-23-00944



НОВЫЙ, ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 3,4-ДИАМИНО[1,2,4]ТРИАЗОЛО-[5,1-с] [1,2,4]ТРИАЗИНАОВ

Берснева Е. В., Дрокин Р.А., Русинов В. Л.

Уральский Федеральный Университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

Студент

miass10bersneva@mail.ru

Современная медицина немислима без лекарственных средств. Создание новых лекарственных препаратов – основная и важнейшая задача, стоящая перед медицинской химии.

В данной работе представлен синтетический подход к синтезу производных 4-амино-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Данные соединения – перспективные полупродукты для получения уже известных и новых биологически активных производных азоло-[1,2,4]триазинов [1].

Нами предложен и осуществлен метод синтеза 4-амино-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов (схема 1).

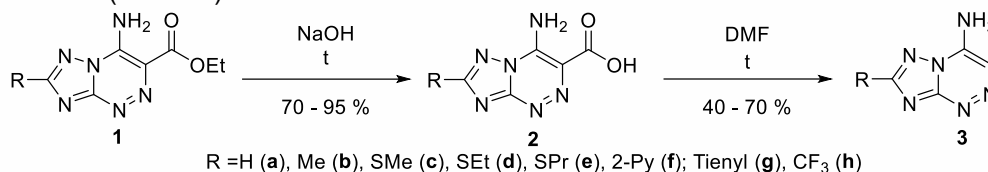


Схема 1. Синтез 4-амино-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов

В дальнейшем, на примере соединения **3b**, удалось продемонстрировать возможность функционализации 3 положения, путем введения галогена, по механизму свободно радикального замещения. Так были синтезирован 4-амино-3-бром-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин (**6**) (схема 2):

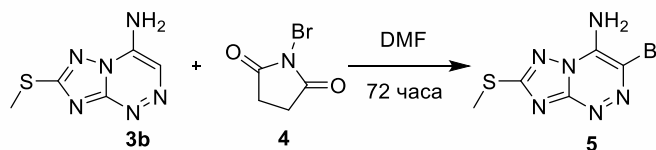


Схема 2. Синтез 4-амино-3-бром-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина

Соединение **5** далее может быть подвергнуто различным реакциям за счет высокой реакционной способности брома в 3 положении триазинового кольца. Например, нами была проведена реакция нуклеофильного замещения брома на NH нуклеофилы с получением 4-амино-3-R-амино-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина (**6**) (схема 3):

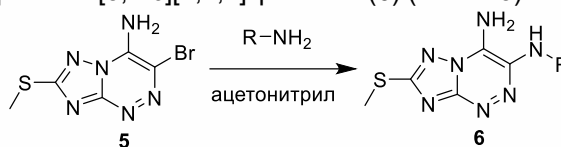


Схема 3. Синтез 4-амино-3-R-амино-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина

Другой пример модификации 3 положения с использованием радикалов - реакция Гомберга-Бахмана. В результате получены 3-арильные производные 4-амино-7-метилтио-[1,2,4]триазоло-[5,1-с][1,2,4]триазина (**7**) (схема 4).

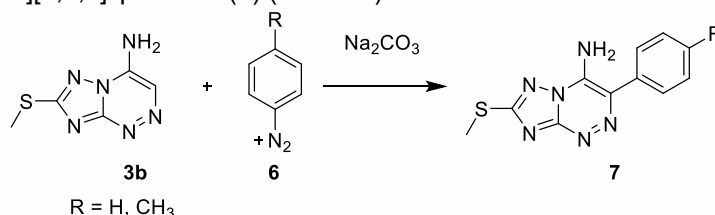


Схема 4. Реакция Гомберга-Бахмана с соединением **3b**

Литература

[1] Rusinov V. L., Charushin V. N., Chupakhin O. N. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, 67, 573–599

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект № 20–13–00142).



ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ SMYD3 НА ОСНОВЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА

Зенов Ф.А., Трубников А.В., Василичин В. А., Куркин А.В.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Аспирант

Fedor.zenov@chemistry.msu.ru

SMYD3 представляет собой лизинметилтрансферазу, которая специфически метилирует H3K4 и H4K5 гистоны, тем самым участвуя в развитии и прогрессировании различных типов рака. [1,2]. 4-Аминопиперидиновое производное EM127 с 2-хлорацетильной группой у атома азота (рис.1) является перспективным ингибитором SMYD3. Селективно взаимодействуя с остатком Cys186 в субстрат/гистонсвязывающем кармане SMYD3, он вызывает гибель клеток рака молочной железы и прямой кишки в микромолярных концентрациях. На основе соединения-лидера EM127 нашей научной группой была синтезирована библиотека соединений путем увеличения 4-аминопиперидинового цикла и биоисостерических замен 2-хлорацетильной группы для дальнейших биологических тестирований и поиска наиболее эффективного аналога SMYD3.

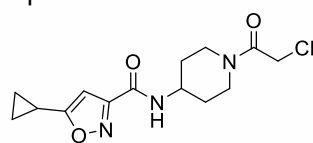


Рисунок 1. EM127

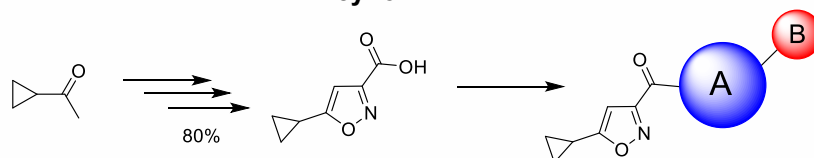


Рисунок 2. Общая схема и выходы аналогов EM127

A	B	Yield, %	B	A	Yield, %
		23			30
		20			13
		15			15
		18			10
		21			20
		25			
		40			
		30			

Литература

- [1] Mazur P. K. et al. *Nature* **2014**, 510, 283–287. <https://doi.org/10.1038/nature13320>.
[2] Del Rio, A.; Varchi, G. In: *Epi-Informatics, 1st Edition Discovery and Development of Small Molecule Epigenetic Drugs and Probes*; Academic Press Elsevier: Amsterdam, **2016**; pp. 257–272. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802808-7.00009-5>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№20-53-7808 Итал_т)



АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ КВЕРЦЕТИНА АМИНОКИСЛОТАМИ РАЗЛИЧНОГО СТРОЕНИЯ

Веригина А.А., Набокина Ю.А., Кандалицева Н.В.

Новосибирский Государственный Педагогический Университет, Новосибирск, Россия

Аспирант

a-verigina@list.ru

Аминометилированные продукты на основе кверцетина представляют значительный интерес как промежуточные агенты для последующих реакций нуклеофильного замещения, так и в качестве самостоятельных полифункциональных препаратов [1-2].

Основным подходом к получению аминометилированных производных является процесс электрофильного замещения в ароматическое кольцо исходного субстрата [3]. Исследования показали, что данный метод обладает высокой региоселективностью, поскольку аминометилированию подвергаются положения С-6 и С-8 резорцинового кольца. В ходе работы были получены аминометилированные флавоны, замещение которых происходило исключительно у С-8 углеродного атома. Эта особенность связывается со стерическим фактором, поскольку данное положение более доступно в отличие от С-6 положения, расположенного между двумя гидроксильными группами (схема 1).

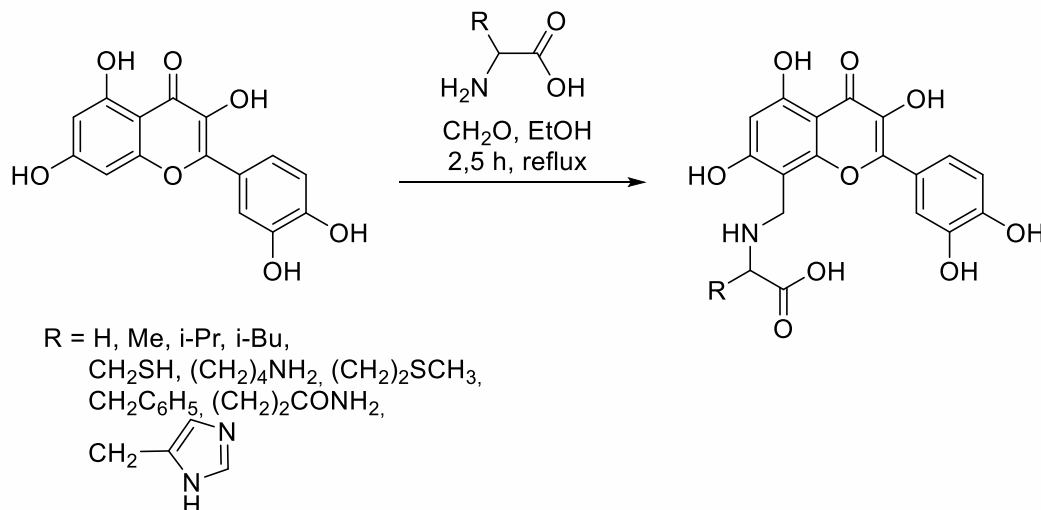


Схема 1. Синтез аминометилированных производных 3,3',4',5,7 – пентагидроксифлавона.

Выходы полученных соединений составляли от 40 до 70%. Дальнейшая работа направлена на определение антиоксидантной и противовоспалительной активности данных соединений.

Литература

- [1] Helgren T., Sciotti R. J., Lee P. *Bioorg Med Chem Lett.* **2015**, 25, 327-332
- [2] Joshi D., Field J., Murphy J. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 450-454
- [3] S. Zhang et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7127-71



СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Волов А.Н.¹, Волов Н.А.², Платонова Я.Б.¹, Соболева В.Н.²

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия
Н.с., к.х.н.

volovalexander@gmail.com

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) является наиболее распространенным видом заболеваний связанных с нарушениями ритма сердца, которое поражает примерно 1–2% населения в целом, и без профилактического лечения она рецидивирует у 90% пациентов. Клинические рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний предлагают использовать антиаритмические препараты в качестве начальной терапии для поддержания синусового ритма у пациентов с соответствующей клинической картиной, однако эти препараты имеют достаточно ограниченную эффективность и имеют значительные побочные эффекты (удлинение интервалов QT и QRS, пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия, артериальная гипотензия, развитие различных пульмонологических заболеваний и гипертиреоза в случае применения амиодарона). В связи с этим на сегодняшний день является крайне актуальной задачей создание новых антиаритмических препаратов с высокой активностью для купирования острых состояний и при этом лишенных большого количества негативных эффектов.

В этом исследовании мы разработали и синтезировали ряд новых и перспективных препаратов на основе амидных производных индол-3-карбонической кислоты путем модификации положения С-3 индольного ядра (Рисунок 1). Первоначально мы провели исследования структура-активность целевых соединений по отношению к hERG калиевому каналу с использованием методов молекулярного моделирования, которые показали высокое сродство к данной биомисени ($IC_{50}=1-100$ нМ). На основании полученных данных были выбраны структуры потенциальных препаратов с антиаритмической активностью и осуществлен их синтез. Для получения целевых соединений – новых амидных производных индол-3-карбонической кислоты был разработан подход, использующий в качестве исходного вещества легко доступный 2-йоданилин и включающий в качестве ключевой стадии палладий-катализируемую реакцию гетероаннелирования.

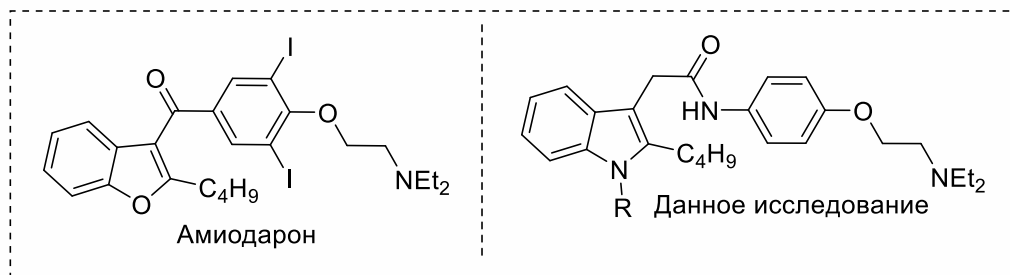


Рисунок 1. Структура амиодарона и новых антиаритмических препаратов на основе амидов индол-3-карбонической кислоты

Все соединения были исследованы с помощью метода локальной фиксации потенциала и большинство из них обладало значительной ингибирующей активностью по отношению к калиевым каналам HEK293 клеточных линий и продемонстрировали высокую селективность и положительное влияние на предсердный эффективный рефрактерный период и желудочковый эффективный рефрактерный период соответственно в сравнении с известным лекарственным препаратом амиодароном, что говорит об их высокой антиаритмической активности и перспективности дальнейших, более углубленных исследований.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 22-25-00258.



СИНТЕЗ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ ДИФФРАКТАЕВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ ПРОТИВ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА

Дивейкина А.А.^{1,2}, Лузина О.А.¹, Филимонов А.С.¹, Салахутдинов Н.Ф.¹

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Студент

a.diveikina@g.nsu.ru

Респираторно-синцитиальная инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), в настоящее время является широко распространенным по всему миру заболеванием, которое у пожилых людей и детей младшего возраста протекает тяжело, приводя к серьезным осложнениям, вплоть до летального исхода. Во всем мире заражение РСВ является причиной примерно 3,2 млн. госпитализаций и около 60 тыс. смертей в стационаре в год. На данный момент специфической этиотропной терапии не существует. Несколько групп исследователей по всему миру активно разрабатывают противовирусные средства против РС-инфекции, но ни одно из них пока не подходит для широкого применения в клинической практике.

Диффрактаевая кислота является вторичным метаболитом лишайников и относится к классу депсидов (дидепсид). Известно, что диффрактаевая кислота проявляет умеренные антибактериальные и инсектицидные свойства, антиульцерогенную и гепатопротекторную активности. Тестирование в Институте гриппа Минздрав РФ на способность ингибировать размножение РСВ *in vitro* выявило, что производные диффрактаевой кислоты по гидроксильной группе обладают существенной противовирусной активностью в отношении респираторно-синцитиальной инфекции.

Ранее нами было показано, что усилению противовирусной активности способствует наличие алкилгетероциклических заместителей в 2-О-положении, а снижению токсичности формирование сложного эфира по карбоксильной группе. Поэтому 2-О-замещенные сложные эфиры диффрактаевой кислоты являются перспективными агентами против РСВ.

В настоящей работе нами предложен универсальный подход к получению данного ряда производных на основе сложных эфиров диффрактаевой кислоты, заключающийся в синтезе универсального интермедиата, содержащего терминальный атом брома, который затем может быть замещен различными нуклеофилами, в частности S-нуклеофилами. Была разработана методика получения интермедиата с этильным или пропильным линкером, путем реакции диффрактаевой кислоты с 1,2-дибромэтаном или 1,3-дибромпропаном соответственно. Подобраны условия, которые приводят к образованию интермедиатов с высокими выходами. На основе полученных интермедиатов, путем замещения атома брома рядом S-нуклеофилов была синтезирована серия новых простых эфиров, содержащих фармакофорные фрагменты.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-13-00026).



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТОРЫ ALOX15 НА ОСНОВЕ ИНДОЛОВ И БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Журавлев А.М., Аксенов В.В., Голованов А.Б., Иванов И.В.

РТУ – МИРЭА Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Аспирант

alekszhur95@yandex.ru

ALOX15 млекопитающих — это железосодержащие ферменты перекисного окисления липидов. ALOX15 и их продукты проявляют различную функциональность в хронических обструктивных болезнях легких, патогенезе канцерогенеза и воспалительных процессах. Функционирование данной группы ферментов подвергается аллостерической регуляции, но молекулярная основа данного эффекта является до сих пор малоизученной. В ряде исследований на моделях ALOXs млекопитающих были предложены аллостерические сайты для связывания лиганда и/или ингибитора, которые отличаются от каталитического центра связывания фермента. Альтернативно, также был постулирован механизм, который предусматривает межмолекулярные взаимодействия между двумя мономерами в димере ALOX15.

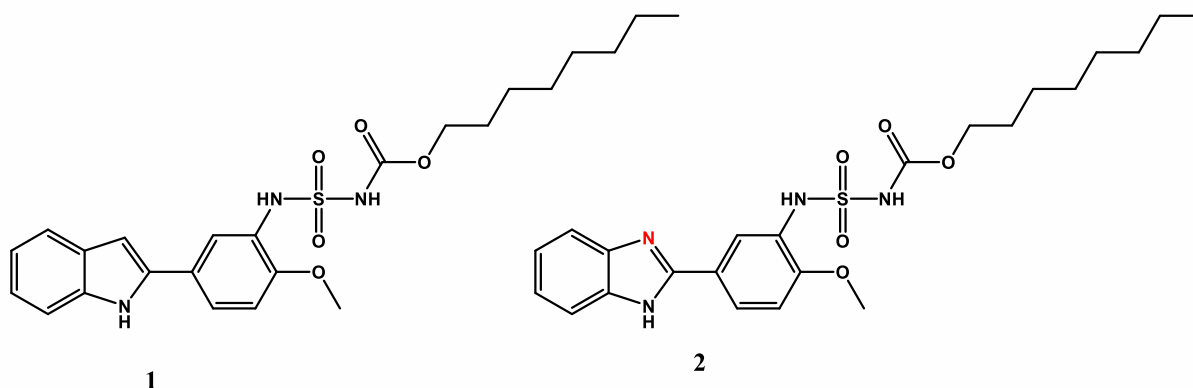


Схема 1. Эффекторы на основе индолов и бензимидазолов.

Целью данной работы был поиск фармакофорных групп, играющих основную роль в аллостерической регуляции ALOX15. В наших исследованиях мы обнаружили, что замещенные индолы **1** являются хорошими аллостерическими субстрат селективными ингибиторами ALOX15 [1], тогда как его бензимидазольный аналог **2** обладает более слабым ингибирующим действием. При этом, субстрат селективное ингибирование линолеат-оксигеназной активности ALOX15 сохраняется. Данные выводы были сделаны, основываясь на кинетических исследованиях, а также на моделировании молекулярной динамики с использованием модели димерного аллостерического комплекса фермента, в котором ингибитор занимает субстрат - связывающий карман одного мономера, тогда как жирная кислота находится в каталитическом центре другого мономера в димере ALOX15. Наличие в структуре фармакофоров MeO-арильного фрагмента обеспечивает жесткое связывание ингибитора в активном центре фермента. Эти данные имеют важную роль, поскольку субстрат - специфические ингибиторы необходимы для выяснения роли различных метаболитов ALOX15, которые в свою очередь синтезируются биохимическим путем из различных полиненасыщенных жирных кислот у млекопитающих.

Литература

[1] A. Golovanov, A. Zhuravlev, A. Cruz, et al. N-Substituted 5-(1H-Indol-2-yl)-2-methoxyanilines are allosteric inhibitors of the linoleate oxygenase activity of selected mammalian ALOX15 orthologs: Mechanism of action // *J Med Chem* – **2022**. – Vol. 65. – P. 1979-1995.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации FSFZ-2023-0004.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ГИДРОКСИ-6-ФТОРХИНОЛИН-2(1*H*)-ОНА, ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ

Колмаков И.Г., Шарковская К.И., Гришин Д.А., Белоглазкина Е.К.

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Студент

ikolvilya@outlook.com

В настоящее время существует необходимость в новых эффективных антибактериальных препаратах из-за появления у бактерий резистентности к уже имеющимся классам антибиотиков. В результате антибактериального скрининга получен ряд структур (**a**), основа которых – 4-гидрокси-6-фторхинолин-2(1*H*)-он, чьи производные проявляют широкий спектр фармакологических свойств, в том числе антибактериальных [1] (см. рис. 1). Предполагается, что вещества, обладающие данным структурным мотивом, также могут проявлять антибактериальную активность. Наличие атома фтора в шестом положении гетероциклического остова обусловлено тем, что соединения с подобными структурными фрагментами, прежде всего фторхинолоны, продемонстрировали значительные фармакологические свойства [2].

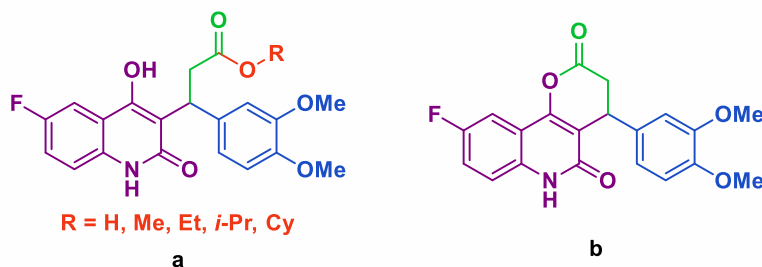


Рисунок 1. Структуры целевых соединений

Разработаны подходы к получению целевых структур из коммерчески доступных реагентов. На данный момент завершён этап синтеза серии соединений. Структура и состав образцов подтверждаются методами ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{19}F и HRMS и LCMS, изучается биологическая активность полученных веществ. Стоит отметить, что синтез целевых структур осуществлялся посредством *one-pot* четырёхкомпонентной реакции, разработанной на основе уже известных мультикомпонентных реакций [3].

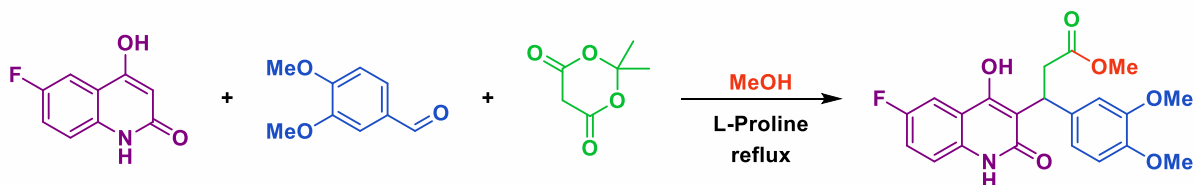


Рисунок 2. Синтез целевого соединения на примере метилового эфира

Направленно синтезирован внутримолекулярный циклический эфир (**b**). Иногда эта структура побочно образуется в ходе четырёхкомпонентной реакции, однако довольно тривиальными методами – гидролизом и переэтерификацией может быть преобразована в одно из целевых соединений.

Литература

[1] Abdou M.M. Arabian Journal of Chemistry. Elsevier B.V., **2017**, *10*, S3324–S3337

[2] Ferretti M.D., Neto A.T., Morel A.F., Kaufman T.S., Larghi E.L. Eur J Med Chem. Elsevier Masson SAS, **2014**, *81*, 253–266

[3] Du B.X., Li Y.L., Lin W., Hu M.H., Huang Z. Bin, Shib D.Q. J Chem Res. Science Reviews 2000 Ltd, **2013**, *37* (2), 95–98



СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЕТИЛ-2-АРИЛИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИДИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ

Макаров И.А.¹, Филиппов И.П.¹, Ростовский Н.В.¹, Бунев А.С.²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия

Студент

makivalex@yandex.ru

Производные имидазо[1,2-а]пиридина являются важным классом гетероциклов. Эти соединения проявляют различную биологическую активность, чем и обусловлен интерес к их изучению в медицинской химии. Некоторые уже известные имидазо[1,2-а]пиридины обладают седативным, а часть из них – снотворным эффектом, поэтому данный класс соединений уже успел найти применение в фармацевтике [1]. Также имеются данные об антибактериальной активности производных имидазо[1,2-а]пиридина [2] и их применении в качестве противоопухолевых агентов [3].

Недавно был разработан эффективный метод синтеза производных имидазо[1,2-а]пиридина из β-кетозэфиров и 2-аминопиридинов с использованием тетрабромметана в качестве бромлирующего агента [4]. В этой работе был представлен пример получения этил-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата. В нашей работе нами была исследована применимость это реакции для получения аналогичных производных, замещенных по фенильному кольцу, и синтезирован ряд метил-2-арилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилатов. Все соединения были получены с хорошими выходами (75–96%), за исключением производного с R = NMe₂ (28%). Некоторые полученные соединения ранее не упоминались в литературе.

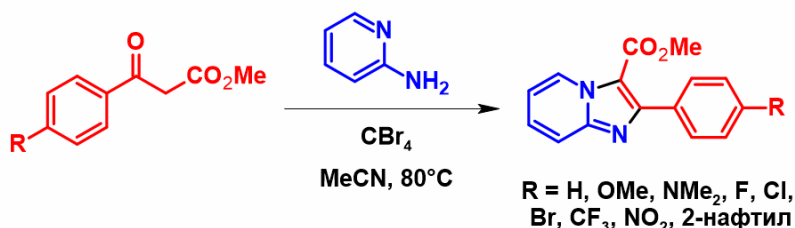


Схема 1. Схема синтеза производных имидазо[1,2-а]пиридина.

Была исследована цитотоксичность полученных соединений в концентрации 50 мкМ по отношению к пяти клеточным линиям: NCI-H1975, NCI-H460, MCF7, SW620 и WI-26 VA4. Производные с заместителями R = NMe₂, CF₃ и 2-нафтил показали довольно высокую цитотоксичность к раковой опухоли легкого (линия NCI-H460), при этом не оказывая существенного воздействия на здоровые клетки (линия WI-26 VA4). Также были проведены исследования антибактериальной активности, которые не показали значительных результатов.

Литература

- [1] Wafford K.A., van Niel M.B., Ma Q.P., Horridge E., Herd M.B., Peden D.R., Belevi D., Lambert J.J. *Neuropharmacology* **2009**, *56*, 182–189
- [2] Devi N., Singh D., Rawal R.K., Bariwal J., Singh V. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 2963–2994
- [3] Hirayama T., Okaniwa M., Banno H., Kakei H., Ohashi A., Iwai K., Ishikawa T. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8036–8053
- [4] Huo C., Tang J., Xie H., Wang Y., Dong J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1016–1019

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ (№22-73-10184) с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества».



РАЗРАБОТКА НОВОГО МЕТОДА СИНТЕЗА 5-*R*-АМИНО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-7-ОНОВ

Марусич И.В., Ляпустин Д.Н., Файзуллина Д.Ф., Уломский Е.Н., Русинов В.Л.

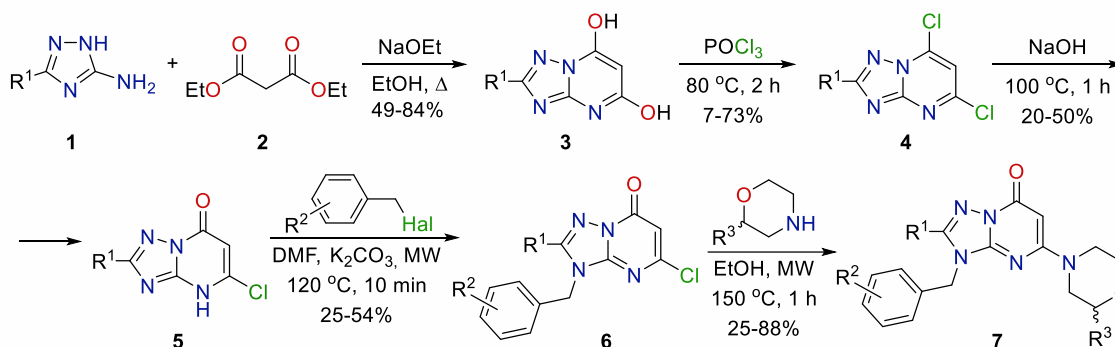
Уральский Федеральный Университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

Студент

irina.marusich.01@gmail.com

Азотсодержащие гетероциклы вызывают большой интерес как биологически активные вещества и часто используются в качестве лекарственных препаратов. К таким соединениям можно отнести различные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины, оказывающие противовирусное, антибактериальное, противоопухолевое, антитромбоцитарное и седативное действие, а также обладающие высокой биологической активностью против сахарного диабета, болезни Альцгеймера и т.д. Молекулы [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов, имеющие в своем составе аминогруппу в положении 5, являются малоизученными и имеют ограниченное количество подходов к их получению. В литературе описывается многостадийный метод синтеза 5-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов, включающий в себя взаимодействие аминотриазолов **1** с диэтилмалонатом **2** и хлордезоксигенирование образовавшихся гидроксипроизводных **3** с последующим гидролизом галогенидов **4** [1]. Мы разработали более легкий способ получения 5-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов, основанный на гетероциклизации аминотриазолов с *N,S*-ацетальными производными кислоты Мельдрума (Схема 1).

a) Sanchez (2012), 5 steps, total yield, e.g. 2.3 or 2.8%



b) This work, "1" steps, total yield 34%

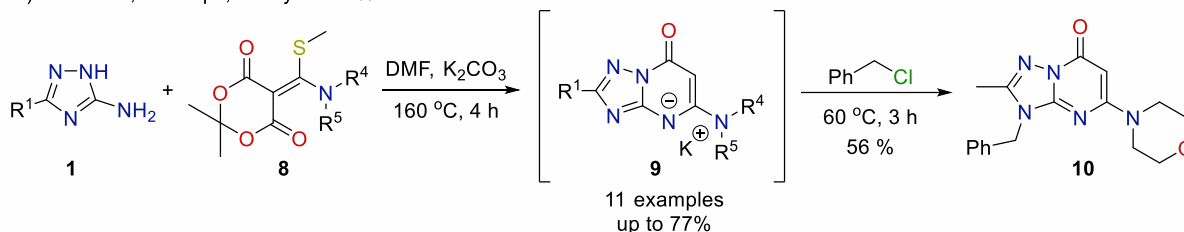


Схема 1. Сравнение методов получения 5-*R*-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов

В настоящей работе нагревание при 160 °С аминотриазолов **1** с производным кислоты Мельдрума в DMF в присутствии карбоната калия приводит к образованию солей 5-*R*-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она **9**, которые могут без выделения алкилироваться в аналогичных условиях при меньшей температуре с образованием конечного продукта **4**. Следует отметить, что в описанных ранее работах синтез алкилированных 5-*R*-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов включает в себя пять стадий, тогда как разработанный метод позволяет получать такие соединения в условно одну стадию. Таким образом, данный метод открывает доступ к структурам, зарекомендовавшим себя как эффективные ингибиторы различных белков, ответственных за рост и развитие опухолевых клеток.

Литература

[1] Sanchez, R. M.; Erhard, K.; Hardwicke, M. A. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3198.



ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТРАЦИКЛИНОВОГО ХИНОНА-ХЕЛАТОРА С МОДЕЛЬНОЙ ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНОЙ МЕТОДАМИ ^1H ЯМР

Мастова А.В., Селютина О.Ю., Поляков Н.Э.

Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, Новосибирск, Россия
Инженер

mastova-anna99@yandex.ru

Антрациклиновые антибиотики, например, доксорубин, дауномицин и другие антрахиноны представляют собой важное семейство противоопухолевых средств, широко используемых в химиотерапии, которая в настоящее время является основным методом лечения многих злокачественных новообразований. Взаимодействие противоопухолевых препаратов на основе антрахинона с клеточными мембранами привлекает значительное внимание из-за его важности в возможном преодолении множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Применение препаратов, способных накапливаться в клеточной мембране, является одним из возможных способов преодоления МЛУ. В настоящей работе с помощью ЯМР были изучены аспекты взаимодействия антрахинона (2-фенил-4-(бутиламино)нафто[2,3-н]хинолин-7,12-дион) (Q1) с модельной мембраной.

Фундаментальным недостатком антрациклиновых антибиотиков является их высокая кардиотоксичность, вызываемая активными формами кислорода (АФК). Важной особенностью Q1 является его способность хелатировать ионы переходных металлов, ответственных за образование АФК *in vivo*. В настоящем исследовании мы показали, что Q1 и его хелатирующие комплексы проникали в липидную мембрану и располагались в гидрофобной части бислоя вблизи поверхности бислоя. Образование хелатного комплекса Q1 с ионами металлов увеличило его проникающую способность. Кроме того, было обнаружено, что взаимодействие Q1 с биологическими донорами электрона в гомогенной среде в отсутствие металлов приводит к образованию долгоживущего семихиноидного радикала, в отличие от взаимодействия в липидном бислое, где его образование не было зафиксировано. Полученные результаты дают вклад в понимание молекулярных механизмов биологической активности Q1.

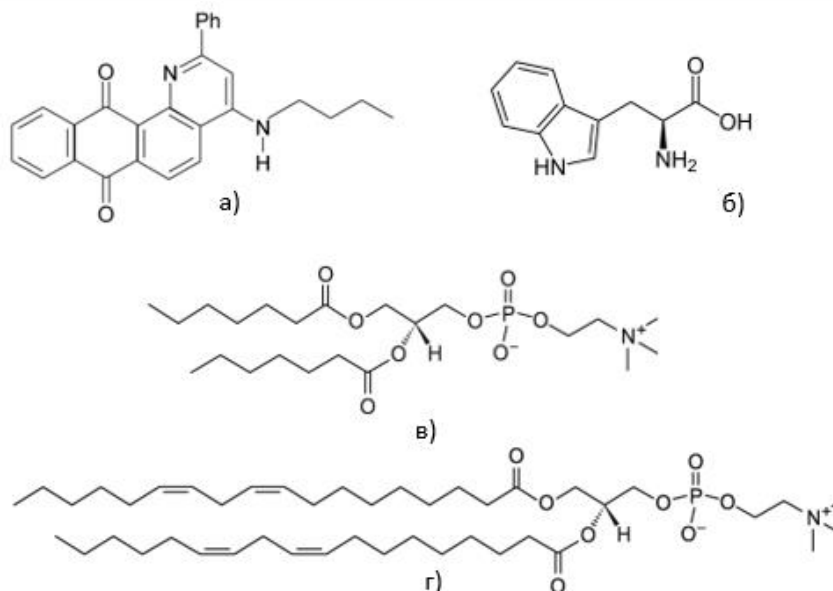


Схема 1. Химические структуры веществ: а) антрахинон (2-фенил-4-(бутиламино)нафто[2,3-н]хинолин-7,12-дион) (Q1), б) L-Триптофан, в) 1,2-дигептаноил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (DPPC) г) 1,2-дилинолеоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (DLPC), использованных в работе.

Литература

[1] Selyutina O. Yu., Mastova A. V., Polyakov N. E. *Membranes*. **2023**, 13, 61

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 21-73-10037).



СИНТЕЗ *N*-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО КАРБЕНОВОГО ЛИГАНДА ДЛЯ ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОГО АЛЛИЛБОРИРОВАНИЯ *P,P*-ДИФЕНИЛФОСФИНОИЛИМИНОВ

Просветов И.М., Мерзляков Д.А., Алексеев М.С., Кузнецов Н.Ю.

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Старшие лаборанты

ivanprosvetov.hcc@gmail.com

dima007r@gmail.com

Одной из широко используемых стратегий синтеза хиральных гомоаллильных аминов является металл-катализируемое аллилирование иминов. В работе Hoveyda[1] из *N*-фосфиноилзамещенных иминов в присутствии хирального катализатора NHC*-CuCl (5 мол.%) полученного *in situ* и малоактивного аллилбороната **1** проводят энантиоселективный синтез гомоаллиламидинов **2** (Схема 1).

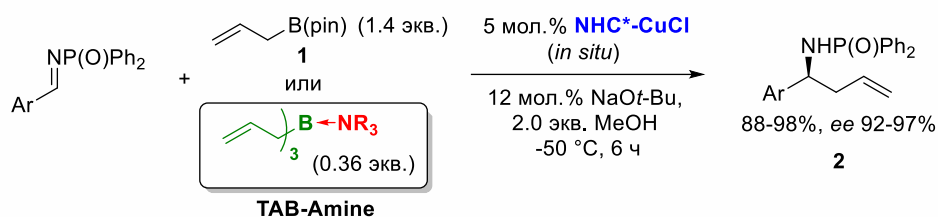


Схема 1. Каталитическое энантиоселективное аллилирование фосфиноил-иминов

Целью настоящей работы является синтез лиганда и комплекса хирального *N*-гетероциклического карбена с CuCl(I) **A** (Схема 2) для изучения энантиоселективного аллилирования с использованием разработанных нами атом-экономичных высокоактивных аминных аддуктов триаллилборана TAB-Amine.[2]

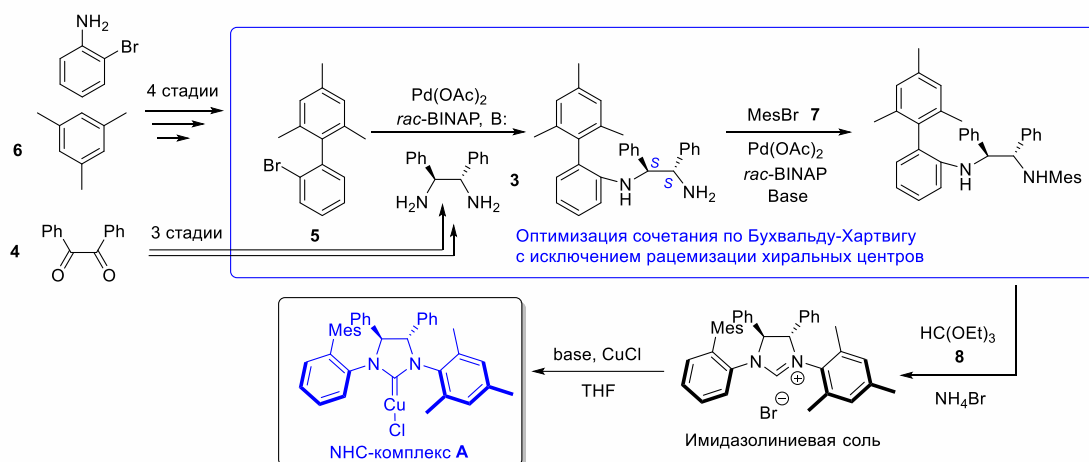


Схема 2. Синтез комплекса *N*-гетероциклического карбена с хлоридом меди (I) **A**

Для синтеза лиганда использовали (1*S*,2*S*)-диамин **3**, полученный в 3 стадии из diketона **4**. Диамин **3** с помощью реакций сочетания Бухвальда-Хартвига последовательно арилировали сначала *ortho*-бромфенил-2-мезитиленом **5** (полученный в 4 стадии из мезитилена **6**), и затем 2-бром-мезитиленом **7**. Замыкание цикла с получением имидазолиевой соли – прекурсора NHC*-лиганда, проводили с триэтилортоформиатом **8**. Нами обнаружена частичная рацемизация хиральных центров в ходе реакций сочетания, что не обсуждалось в оригинальной работе.[1] Экспериментальные данные по синтезу хирального лиганда NHC* также отсутствовали. В ходе исследования были оптимизированы условия реакции Бухвальда-Хартвига с сохранением энантиомерной чистоты и описан препаративный синтез лиганда.

Литература

[1] E.M. Vieira, M.L. Snapper, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 3332–3335.

[2] N.Yu. Kuznetsov, R.M. Tikhov, T.V. Strelkova, Yu.N. Bubnov, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 3549-3552.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 22-23-00944.



ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛИДИН-2,4,5-ТРИОНОВ, СОДЕРЖАЩИЕ АДАМАНТАНОВЫЙ И МОНОТЕРПЕНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*Растрепаева Д.А.², Можайцев Е.С.¹, Павлова А.В.¹, Суслов Е.В.¹, Волчо К.П.¹,
Салахутдинов Н.Ф.¹*

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

Н.с., к.х.н.

mozh@nioch.nsc.ru

Производные адамантана, монотерпенов и парабановых кислот проявляют выраженную биологическую активность, поэтому объединение в одной структуре трех этих фрагментов представляется перспективным для получения новых биологически активных соединений, что является основной задачей медицинской химии.

В результате работы были получены производные имидазолидин-2,4,5-триона и 2-тиоимидазолидин-4,5-диона, сочетающие адамантановый и монотерпеновые фрагменты. Для этого предварительно был осуществлен синтез ряда веществ-предшественников, а именно адамантан содержащих изоцианата и изотиоцианата, а также аминопроизводных монотерпенов. Взаимодействие синтезированных аминов с полученными изоцианатом и изотиоцианатом привело к образованию соответствующих мочевины и тиомочевины, последующая обработка которых оксалилхлоридом позволила получить целевые продукты: производные парабановой и тиопарабановой кислот.

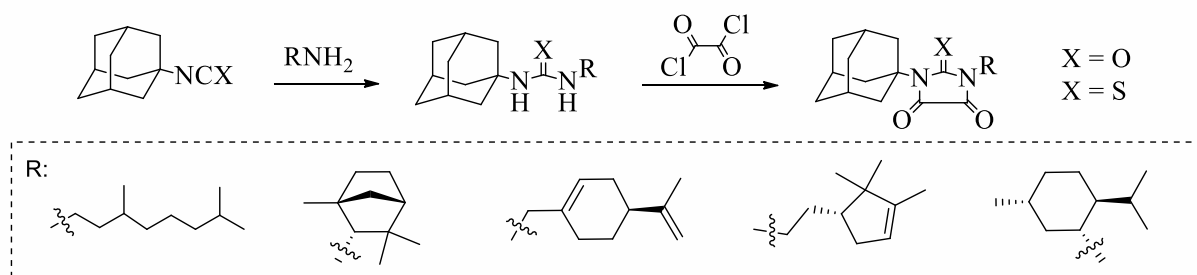


Схема 1. Получение целевых производных имидазолидин-2,4,5-трионов и 2-тиоимидазолидин-4,5-дионов, содержащих адамантановый и монотерпеновые фрагменты

Некоторые из полученных соединений показали наличие анальгетической активности в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластина».

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 23-23-00546).



СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФОТОАКТИВНЫХ КОНЬЮГАТОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО ХЛОРИНА-Е6 И АРИЛАМИНОХИНАЗОЛИНА

Нючев А.В.¹, Отвагин В.Ф.¹, Кузьмина Н.С.¹, Янкович П.¹, Федоров А. Ю.¹

¹Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

Доцент, к.х.н.

alex.nyuchev@ya.ru

Повышение селективности накопления фотоактивного вещества (фотосенсибилизатора) в опухолевых клетках является актуальной задачей современной фотодинамической терапии. Для ее решения в состав фотосенсибилизатора можно ввести фрагмент, обладающий сродством к патогенным тканям, что обеспечит преимущественное связывание всей гибридной молекулы опухолевыми клетками.

В данной работе синтезированы новые гибридные фотоактивные конъюгаты **1** и **2**, состоящие из фотосенсибилизатора - производного хлорина-е₆ и ариламинохиназолина, являющегося ингибитором тирозинкиназ и связывающегося с рецепторами факторов роста эпидермиса и сосудистого эндотелия (EGFR и VEGFR), которые в большом количестве содержатся в опухолевых клетках (рис. 1) [1, 2]. Связывание двух активных фрагментов осуществлялась с помощью простого эфира или сложноэфирной группы. Для увеличения водорастворимости в состав конъюгатов **1** и **2** введены фрагменты на основе углеводов и аммонийных солей.

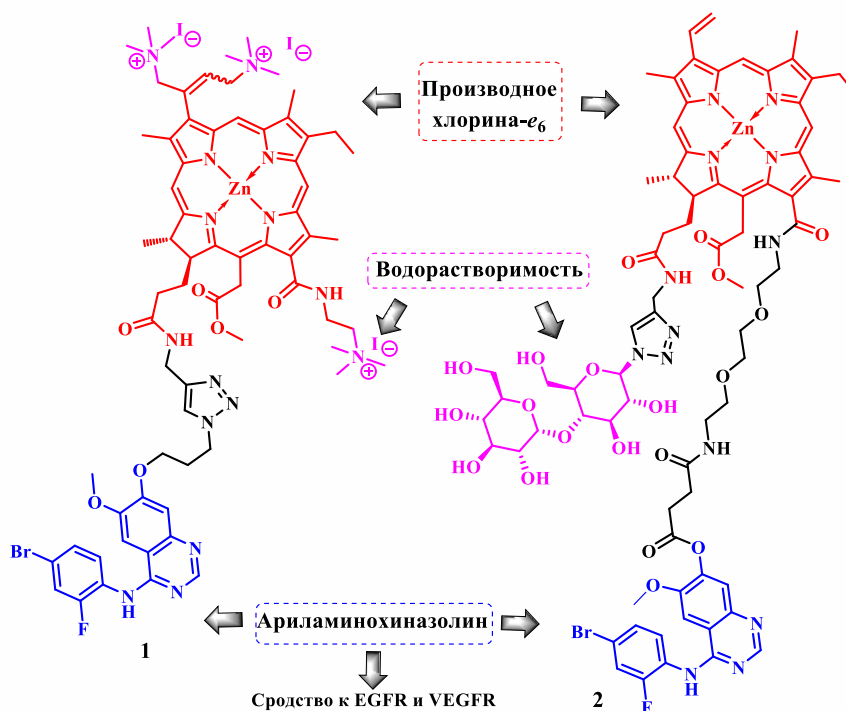


Рисунок 1. Конъюгаты производного хлорина-е₆ и ариламинохиназолина **1** и **2**

Показано, что биологическая активность соединений **1** и **2** зависит от типа связи между фрагментами фотосенсибилизатора и ариламинохиназолина. Полученные конъюгаты могут стать основой для создания комбинированных препаратов противоопухолевой терапии.

Литература

- [1] Otvagin V. F., Nyuchev A. V., Kuzmina N. S., Grishin I. D., Gavryushin A. E., Romanenko Y. V., Koifman O. I., Belykh D. V., Peskova N. N., Shilyagina N. Y., Balalaeva I. V., Fedorov A. Yu., *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 144, 740–750
[2] Otvagin V. F., Kuzmina N. S., Krylova L. V., Volovetsky A. B., Nyuchev A. V., Gavryushin A. E., Meshkov I. N., Gorbunova Y. G., Romanenko Y. V., Koifman O. I., Balalaeva I. V., Fedorov A. Yu., *J. Med. Chem.*, **2019**, 62, 11182–11193

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект № 21-73-10230).



МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН И СИНТЕЗ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ МИКОБАКТЕРИЙ НА ОСНОВЕ 5-АЛКИНИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

Платонова Я.Б., Волов А.Н.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Н.с., к.х.н.

knoposk@inbox.ru

Туберкулез является одним из самых опасных социальных инфекционных болезней во всем мире с более чем одним миллионом ежегодных смертей по данным Всемирной Организации Здравоохранения. Появление в последнее время штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv), которые являются возбудителями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, широкой лекарственной устойчивостью и полной лекарственной устойчивостью угрожает вернуть в общество к доантибиотической эпохе этого заболевания. Современные препараты для лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза малоэффективны, и даже в случае заболевания вызванного штаммами, чувствительными к лекарственным препаратам, для его лечения требуется использование комбинации до четырех препаратов в течение как минимум шести месяцев. Создание резистентных к существующим лекарственным препаратам клинических изолятов микобактерий делает высоко актуальным исследование новых классов противотуберкулезных препаратов работающих по механизмам, отличным от действующих препаратов и не имеют перекрестной резистентности к ним.

В настоящей работе описан синтез и исследование антимикобактериальной активности новых 5'-О-сульфамоил-5-алкилнил-замещенных производных уридина с использованием универсального и эффективного четырехстадийного подхода с использованием в качестве исходных соединений 5-алкинилуридинов.

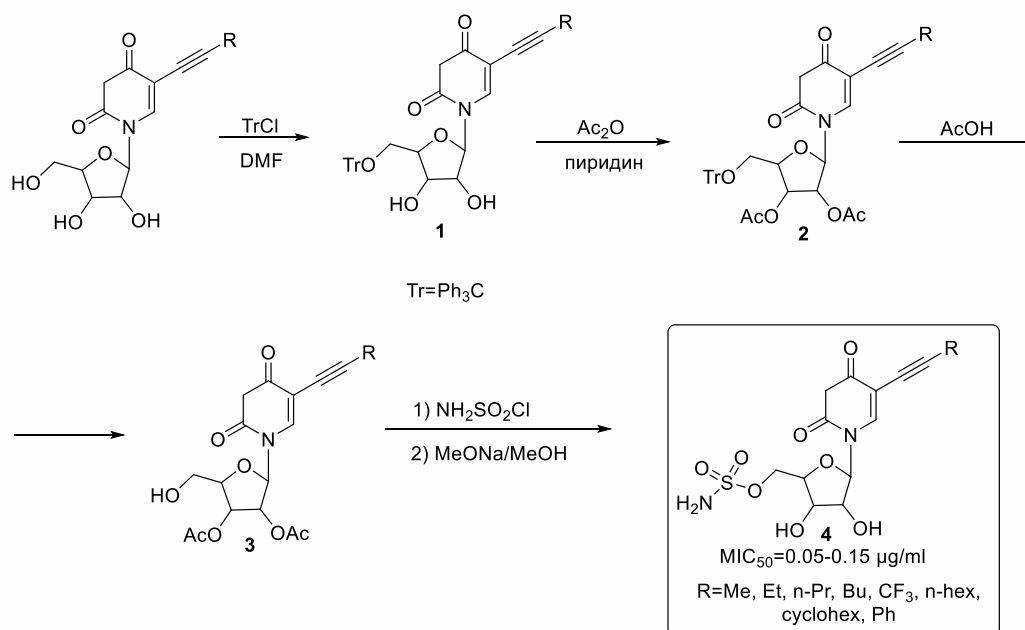


Схема 1. Синтез 5'-О-сульфамоил-5-алкилнил-замещенных производных уридина.

Введение сульфамойльного фрагмента в структуру нуклеозида привело к увеличению цитотоксичности и противотуберкулезной активности (MIC₅₀=0.05-0.15 мкг/мл) полученных соединений по сравнению с ранее полученными нами ингибиторами микобактерий на основе пиримидиновых нуклеозидов. На основе полученных нами данных *in vitro* и *in vivo* исследований можно сделать о высокой перспективности синтезированных соединений в качестве новых противотуберкулезных препаратов.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ № МК-1003.2022.1.3.



ДИЗАЙН И СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКА ALK5

Рысина Ю.Д.¹, Сачкова А.А.¹, Щегравина Е.С.¹, Федоров А.Ю.¹, Свирщевская Е.В.²

¹Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

²Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия
Студент

rysina_yul@mail.ru

Один из подходов к лечению онкологических заболеваний предполагает создание молекул PROTAC, которые обеспечивают не просто ингибирование, а полное расщепление белка-мишени. При этом в состав молекул входят два лиганда, один из которых связывается с белком E3-лигазой, другой - с патогенным белком, и зачастую синтез данного лиганда осуществляется на основе ингибиторов целевого белка.

Перспективной мишенью для создания молекул PROTAC является рецептор трансформирующего ростового фактора бета 1 типа (TGF β R1), также называемого ALK5. Это часть сигнального пути TGF- β , регуляция которого нарушена в раковых клетках различной этиологии на поздних этапах развития онкологии. Усиленная выработка TGF-лигандов приводит к тому, что для иммунной системы опухоль становится невидимой, а также происходит стимуляция ангиогенеза, инвазии и метастазирования, что в совокупности способствует интенсивному росту опухоли.

В связи с этим на основе литературных данных были выделены основные структурные особенности, которыми должны обладать ингибиторы ALK5, разработана схема их синтеза и получены целевые молекулы (рисунок 1), а также исследована их цитотоксичность.

Планируется дальнейшее исследование биологической активности полученных молекул методом Western Blot и создание молекул PROTAC на их основе.

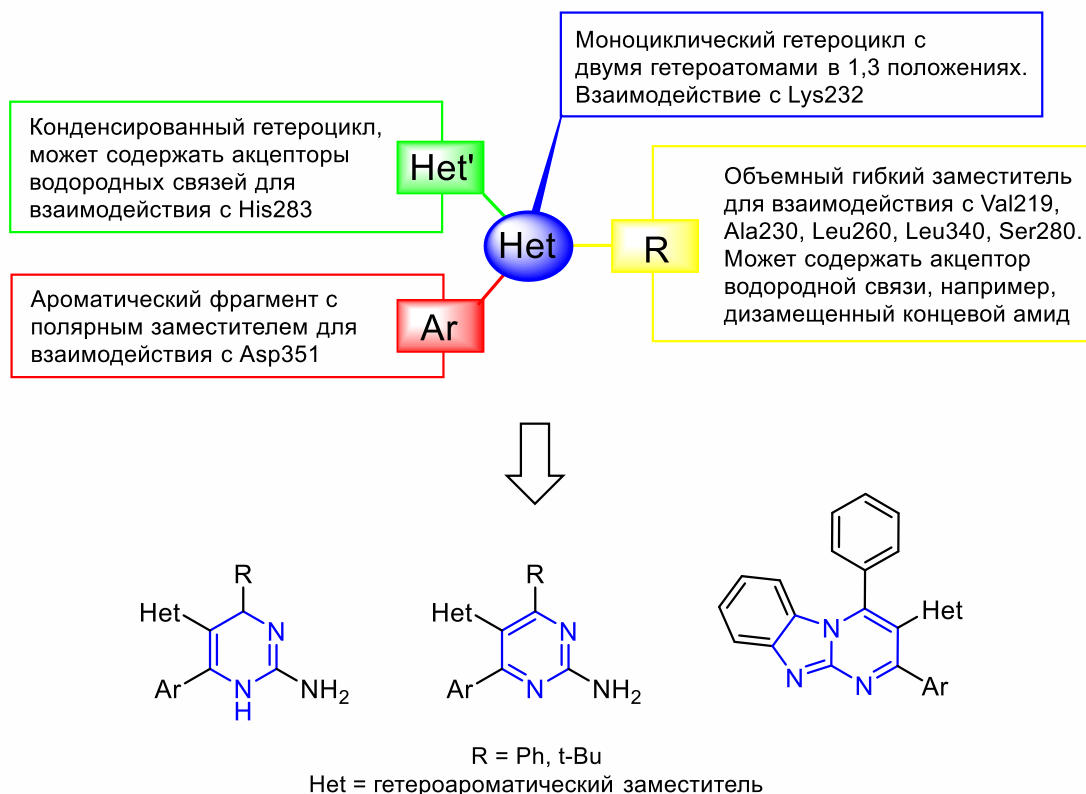


Рисунок 1. Выделенные особенности ингибиторов ALK5 и общий вид полученных соединений.

Работа выполнена при поддержке РФФ (№ 22-23-00736).



ВИРТУАЛЬНАЯ СРЕДА ДЛЯ ДИЗАЙНА МОЛЕКУЛ С ЖЕЛАЕМЫМИ СВОЙСТВАМИ

Субгаатуллина Т.И.¹, Фатыхова А.А.¹, Маджидов Т.И.¹, Варнек А.²

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

² Университет Страсбурга, Страсбург, Франция

лаборант-исследователь

tah.isa64@gmail.com

В настоящее время традиционные методы создания молекул и оптимизации их свойств являются дорогостоящими и трудоемкими процессами. Для эффективной работы в этой области особую популярность имеют математические модели и алгоритмы, которые позволяют предсказывать свойства молекул и оптимизировать их структуру.

В данной работе мы представляем инструмент для предсказания пути синтеза и оптимизации желаемого свойства целевого химического соединения, а также молекул, похожих на целевую. Предлагаемый подход основан на виртуальной среде синтеза, которая позволяет генерировать путь синтеза молекулы на основе заданных реакционных правил и структуры целевой молекулы. В качестве оптимизационного алгоритма был использован генетический алгоритм оптимизации, который основан на биологическом принципе естественного отбора. В данном случае начальная популяция является набором специальных последовательностей - хромосом, которые кодируют химические превращения (реакция восстановления, аминирования и т.п.), а оптимизируемое свойство молекулы является скоринг-функцией для максимизации. Путем отбора, скрещивания и мутации хромосом алгоритм находит наилучшие последовательности для получения желаемой молекулы.

Разработанный подход к дизайну молекул является универсальным, т.к. в качестве желаемого свойства для оптимизации можно задать другие функции, например, основанные на фармакофорном сходстве, биологической активности, предсказанной QSAR моделью и др.

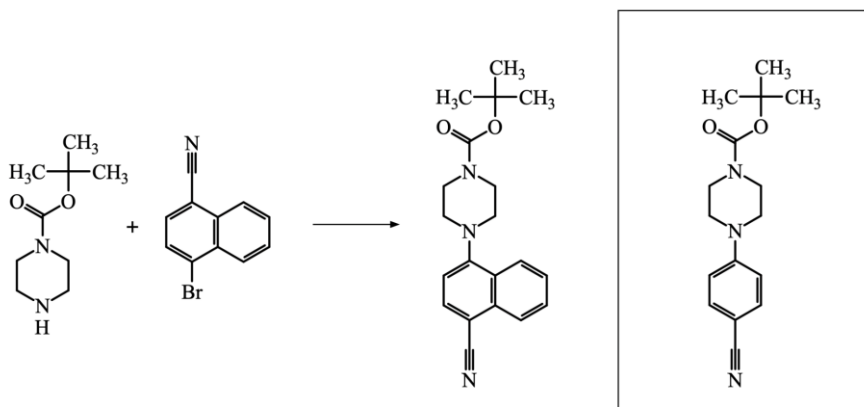


Схема 1. Предсказанный с помощью разработанного инструмента путь синтеза аналога целевой молекулы SCHEMBL2471189 (в рамке) с коэффициентом подобия Танимото=0.92.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности 0671-2021-0026.



РАЗРАБОТКА СИНТЕТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ К ПОЛУЧЕНИЮ ВИЦИНАЛЬНЫХ ДИАМИНОАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИН-7-ОНОВ

Файзуллина Д.Ф., Ляпустин Д.Н., Марусич И.В., Уломский Е.Н., Русинов В.Л.

Уральский Федеральный Университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

Студент

fayzullina_dilya@mail.ru

Пиримидины и их гетероанеллированные производные являются одними из самых распространенных в природе гетероциклических систем, входящих в состав нуклеиновых кислот, витаминов, алкалоидов, и т.д., что свидетельствует об их широком применении в различных областях органического синтеза. В частности, с точки зрения поиска лекарственных препаратов повсеместно исследуются соединения ряда азоло[1,5-а]пиримидинов. В основном это объясняется тем, что такие гетероциклы являются изостерами пуринов, которые, в свою очередь, участвуют в важнейших биологических процессах живых организмов. Основываясь на актуальности азоло[1,5-а]пиримидинов, нами был предложен синтетический подход получения данных соединений, состоящий из построения азагетероциклического ядра и модификации функциональных групп согласно Схеме 1. Именно благодаря наличию этих групп появляется возможность получения вицинальных диаминоазоло[1,5-а]пиримидинов, при дальнейшей конденсации которых образуются соответствующие пурины.

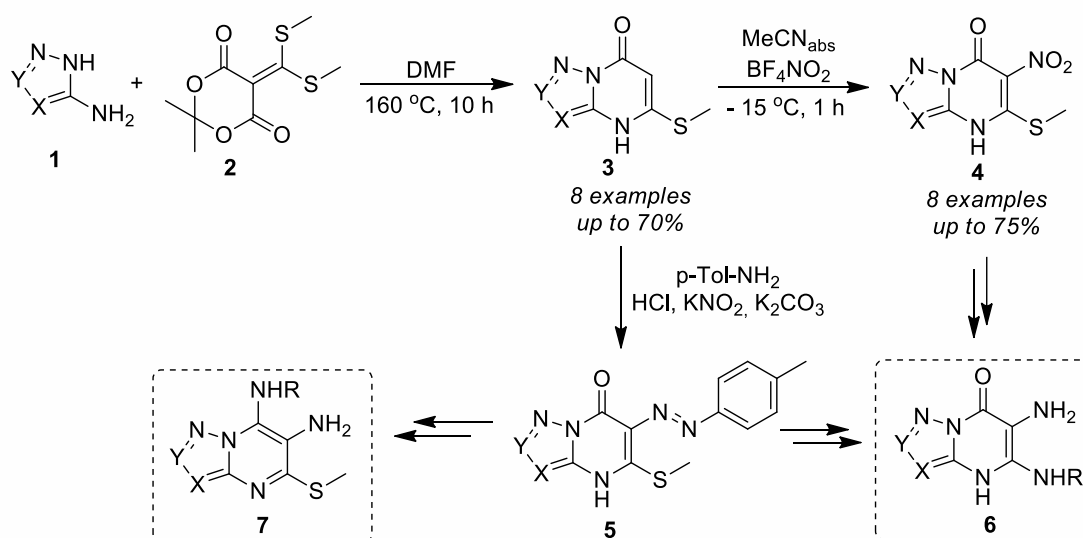


Схема 1. Получение вицинальных диаминоазоло[1,5-а]пиримидинов

Так, аминоазолы **1** с различными заместителями вступают в реакцию межмолекулярной циклизации с синтетическим эквивалентом на основе кислоты Мельдрума **2** с образованием 5-метилтиоазоло[1,5-а]пиримидин-7-она **3** с хорошими выходами. Последующая модификация положения С-6 соединения **3** с помощью реакции нитрования или азосочетания открывает путь к получению диамино- производных **6** и **7**.



СЕМИНАР «НОВЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ»

ПРИГЛАШЕННЫЕ ДОКЛАДЫ



ПОЛИМЕРНЫЕ МЕМБРАННЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ НОРБОРНЕНА: ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРА – СВОЙСТВА

Бермешев М.В., Алентьев Д.А., Бермешева Е.В., Возняк А.И., Зоткин М.А., Борисов И.Л.

Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН, Москва, Россия

Доцент, д.х.н.

bmv@ips.ac.ru

Быстрое развитие технологий и ужесточение экологических требований к внедряемым технологиям сделали высоко востребованным дизайн и синтез новых мембранных полимерных материалов для газоразделения, выделения органических соединений из сточных вод и разделения энантиомеров из соответствующих рацемических смесей. Одним из привлекательных классов мономеров для синтеза таких полимеров являются производные норборнена. Интерес к этим соединениям, как к мономерам, обусловлен несколькими причинами. Во-первых, это возможность синтеза широкого набора соединений с закономерно изменяемым строением с использованием реакций $[4\pi+2\pi]$ - и $[2\sigma+2\sigma+2\pi]$ -циклоприсоединения. Во-вторых, напряженная структура норборненового фрагмента обуславливает высокую реакционную способность эндоциклической двойной связи в различных реакциях присоединения и полимеризации. Еще одно существенное и, в своем роде, уникальное преимущество данного типа соединений – это возможность вступать в реакции полимеризации по разным механизмам с образованием полимеров с различными основными цепями и свойствами. Все это открывает широкие возможности для направленного дизайна полимеров с заданными характеристиками.

В докладе будут рассмотрены последние достижения в направленном синтезе мембранных материалов и микропористых материалов на основе производных норборнена (Схема 1).

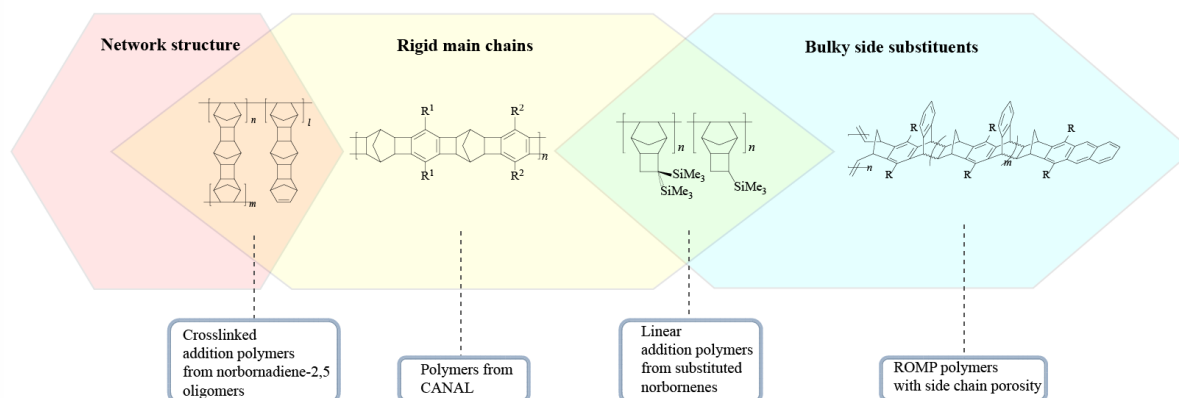


Схема 1. Основные подходы к дизайну пористых и мембранных материалов на основе производных норборнена [1-2].

Литература

- [1] Alentiev D.A., Bermeshev M.V. *Polym. Rev.* **2021**, *62*, 400-437 DOI:10.1080/15583724.2021.1933026.
[2] Wang X., Wilson T.J., Alentiev D., Gringolts M., Finkelshtein E., Bermeshev M., Long B.K. *Polym. Chem.* **2021**, *12*, 2947-2977 DOI:10.1039/D1PY00278C.

Работа выполнена при частичной поддержке: Российского научного фонда (грант РНФ №20-13-00428-П, часть по синтезу и полимеризации замещенных норборнендикарбоксиимидов), гранта РНФ № 23-73-00126 (метатезисная полимеризация 5-*n*-алкил-2-норборненов), гранта Президента РФ №МД-497.2022.1.3 (полимеризация 5-этилиден-2-норборнена с разрушением бициклического фрагмента).



КОМПЛЕКСЫ МЕТАЛЛОВ С ДИТИОЛИГАНДАМИ КАК КОМПОНЕНТЫ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ СБОРКИ

Бокач Н.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Профессор, д.х.н.
n.bokach@spbu.ru

Нековалентные взаимодействия играют ключевую роль в сборке супрамолекул и супрамолекулярных ансамблей, тем самым они имеют огромное значение для кристаллохимического дизайна, создания новых функциональных материалов, управления каталитической активностью. По сравнению с органическими соединениями, комплексы металлов с органическими лигандами содержат больше разнообразных центров, способных к нековалентному связыванию. Большое разнообразие нековалентных взаимодействий, с одной стороны, делает более сложным контроль супрамолекулярной самосборки, с другой стороны, открывает больше возможностей для тонкой настройки ожидаемой супрамолекулярной структуры, а значит и свойств материала.

В своих исследованиях мы обратились к комплексам металлов с дитиолигандами, а именно производным дитиокарбаматов и дитиокарбонатов, как потенциальным полифункциональным акцепторам нековалентных взаимодействий. В качестве металлоцентров выбраны металлы подгруппы никеля в степени окисления +2 с электронной конфигурацией d^8 . Такие комплексы имеют плоско-квадратную геометрию, что позволяет реализоваться нескольким видам нековалентных взаимодействий – как с участием функциональных групп дитиолигандов так и с участием металлоцентра. Для сравнения в супрамолекулярной сборке также использованы комплексы металлоцентров другого строения – меди(II) и свинца(II). В качестве доноров нековалентных (σ - и π -дырочных) взаимодействий выбраны иод(бром)замещенные перфторарены.

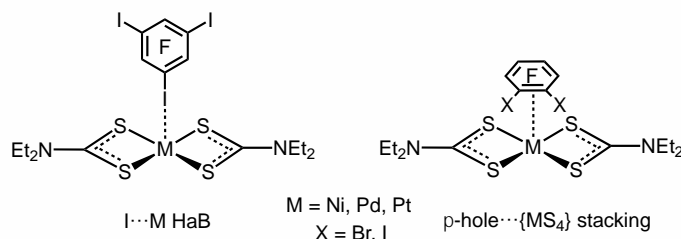


Схема 1. Примеры нековалентных взаимодействий в сокристаллах дитиокарбаматов металлов подгруппы никеля с иод(бром)замещенными перфтораренами.

В докладе обсуждаются образование σ - и π -дырочных нековалентных контактов с участием металлоцентров подгруппы никеля в роли донора электронной плотности, влияние введения донора нековалентного взаимодействия на супрамолекулярную организацию комплексов и их сокристаллизатов, роль природы металлоцентра в образовании различных видов нековалентных взаимодействий.

Литература

- [1] Zelenkov L.E., Eliseeva A.A., Baykov S.V., Ivanov D.M., Sumina A.I., Gomila R., Frontera A., Kukushkin V.Yu, Bokach N.A. *Inorg. Chem. Front.* 2022, 9, 2869
- [2] Zelenkov L.E., Ivanov D.M., Tyumentsev I.A., Izotova Yu.A., Kukushkin V.Yu, Bokach N.A., *Cryst. Growth. Des.* 2022, 23, 11870
- [3] Zelenkov L.E., Eliseeva A.A., Baykov S.V., Suslonov V.V., Galmes B., Frontera A., Kukushkin V.Yu, Ivanov D.M., Bokach N.A. *Inorg. Chem. Front.* 2021, 8, 2505
- [4] Zelenkov L.E., Ivanov D.M., Sadykov E.K., Bokach N.A., Galmes B., Frontera A., Kukushkin V.Yu, *Cryst. Growth. Des.* 2020, 10, 6956-6965

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 22-13-00078).



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИЛИКОНОВЫЕ МАТЕРИАЛЫ: ОТ ИДЕИ К ПРАКТИКЕ

Исламова Р.М.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Профессор, д.х.н.

r.islamova@spbu.ru

Полисилоксаны являются одними из наиболее гибких, термо-, морозо- и атмосферостойких полимеров, отличающихся биоинертностью, газопроницаемостью и электроизоляционными свойствами, что определяет их широкое применение в машино-, авиа- и судостроении, строительстве, биомедицине и пищевой промышленности. Однако в последние годы появились новые требования к полисилоксанам и материалам на их основе. Растет спрос на функциональные силиконовые материалы для электротехники, (опто)электроники и мягкой робототехники. В частности, востребованы «нетипичные» силиконы, а именно с полупроводниковыми и люминесцентными свойствами: силиконовые нанокompозиты для электродов, электрохимических датчиков и сенсоров, люминесцирующие силиконовые материалы для RGB экранов и световых табло, самовосстанавливающиеся (самозалечивающиеся, self-healing) защитные силиконовые покрытия для гибких дисплеев, экранов телефонов и ноутбук и др.

В докладе будут проанализированы современные исследования и тенденции в области синтеза новых функциональных силиконовых материалов. В частности, будут продемонстрированы основные результаты, полученные коллективом научной группы «Функциональные полисилоксаны и материалы на их основе» (Институт химии СПбГУ) при сотрудничестве с коллегами из других групп: (i) будут представлены исследования электроактивных сополисилоксанов и электропроводящих (нано)композитов на их основе, которые нашли свое применение в составе гибких оптоэлектронных устройств, а также нейрональных имплантов; (ii) будут проанализированы исследования по самозалечивающимся силиконовым покрытиям с увеличенным сроком службы, которые можно использовать в оптоэлектронике и мягкой робототехнике; (iii) будут обсуждены различные подходы для получения люминесцирующих (и одновременно термочувствительных или самозалечивающихся) силиконовых материалов, а именно с использованием люминесцирующих наполнителей (филлеров) в процессе сшивки (co)полисилоксанов и с помощью модификации полисилоксанов (при введении люминофоров в качестве боковых групп основной полисилоксановой цепи или за счет получения металлополимерных комплексов). Будут рассмотрены их возможные области применения.

Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (проект 94124215). Автор (Исламова Р.М.) является победителем грантового конкурса Стипендиальной программы Владимира Потанина 2022/2023



ЭЛЕКТРОПРОВОДЯЩИЕ РЕДОКС-ПОЛИМЕРЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ЭНЕРГОЗАПАСАЮЩИХ УСТРОЙСТВ

Левин О.В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Профессор, д.х.н.
o.levin@spbu.ru

Разработка новых источников тока, которые бы сочетали высокую мощность с большой плотностью энергии, представляет собой актуальную задачу. В традиционных литий-ионных аккумуляторах низкие коэффициенты диффузии заряда, характерные для "твердых" конденсированных неорганических материалов, ограничивают удельную мощность электродов. Возможным решением может стать создание новых "мягких" органических и металлоорганических материалов с заданными функциональными возможностями. Интересные объекты для применения в батареях нового поколения могут быть найдены среди полимеров, содержащих органические редокс-активные заместители в качестве высокоемких групп, в частности, радикальные полимеры, содержащие стабильные нитроксид-радикальные группы, полимеры на основе хиноидных структур, тиоэфиров и другие. Важным преимуществом таких материалов перед традиционными неорганическими материалами является высокая ионная проводимость, доступность и низкая стоимость исходных компонентов для синтеза целевых полимеров в сочетании с хорошими механическими свойствами последних, такими как гибкость, эластичность и удобство обработки. В то же время низкая электронная проводимость полимерных материалов на основе редокс-активных групп и алифатической скелетной цепи препятствует их широкому применению в качестве электроактивного материала. В связи с этим актуальной задачей является создание новых материалов на основе редокс-активных групп, которые обладали бы высокой проводимостью при сохранении высокой плотности энергии. В докладе рассматриваются принципы создания проводящих функциональных материалов, и показана возможность использования таких соединений в качестве компонентов накопителей энергии.

Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского Государственного Университета (проект 101746882, Практико-ориентированный подход к созданию аккумуляторов на основе органических материалов)



ПРИМЕНЕНИЕ ТЕТРАЗОЛОВ В СИНТЕЗЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Островский В.А.^{1,2}

¹Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Санкт-Петербург, Россия
Профессор, д.х.н.
va_ostrovskii@mail.ru

В ряду азолов тетразолы обладают экстремальными свойствами: наибольшим содержанием азота в цикле, максимальной энтальпией образования, способностью к образованию множественных водородных связей с донорами и акцепторами протона, а также координационных связей с ионами металлов [1]. Это открывает широкие возможности для использования тетразолов в качестве компонентов функциональных материалов различного назначения.

Еще одним преимуществом применения тетразолов в синтезе органических функциональных материалов является их относительная безопасность по сравнению с азидами. Тетразолы не обладают высокой чувствительностью к удару или трению, что упрощает обращение с ними и их использование как в лабораторных условиях, так и в условиях промышленного производства. Это позволяет исследователям и инженерам более безопасно работать с данными соединениями и использовать их в качестве компонентов, а также реагентов и катализаторов в синтезе функциональных материалов, востребованных современной техникой и медициной. Использование тетразолов позволяет получить материалы с желаемыми свойствами, такие как средства обеспечения безопасности (airbag), фотоактивные, магнитные и оптические материалы, а также создавать продукты с контролируемой структурой и функциональностью, которые могут быть использованы в электронике, оптике, катализе и фармацевтике.

Таким образом, благодаря своим уникальным свойствам и преимуществам в использовании, тетразолы представляют собой перспективный ряд соединений для разработки новых органических функциональных материалов.

Литература

[1] Ostrovskii V. A., Popova E. A., Trifonov R. E. Tetrazoles. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, Elsevier, **2022**, vol. 6, 182-232.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 23-13-00224).



ХИМИЯ Фуллеренов и МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЕ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО УГЛЕРОДА

Сабиров Д.Ш.

Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
Уфа, Россия
Профессор АН РБ, д.х.н.
sabirovdsh@mail.ru

Фуллерены являются единственной молекулярной формой углерода. Химическое поведение и физико-химические свойства этого класса соединений коррелирует с их молекулярными параметрами: энергией граничных орбиталей, структурными дескрипторам, поляризуемостью и др. [1]. В докладе обсуждаются результаты экспериментальных и теоретических работ (в первую очередь, проводимых в ИНК УФИЦ РАН), ориентированных на материаловедческие приложения и связанных со следующими аспектами химии фуллеренов:

- использование производных фуллеренов в качестве электроноакцепторных соединений органических солнечных батарей [2, 3];
- ингибирование фуллеренами процессов радикально-цепного окисления органических субстратов [4, 5];
- производные фуллеренов в качестве молекулярных переключателей [6];
- производные фуллеренов в качестве наноразмерных клеток Фарадея [7];
- производные фуллеренов и органокатализ [8, 9];
- задачи вычислительной химии, связанные с изучением полиаддуктов фуллеренов (корреляции между топологией, геометрией и устойчивостью фуллеренов и их димеров, исчисление изомерных полиаддуктов и др.) [10–12];
- дезактивация электронно-возбужденных состояний фуллеренами [13];
- особенности строения и свойств фуллеренов, их ионов и кристаллических форм [11, 14];
- поляризуемость и реакционная способность фуллеренов и тубуленов [15, 16];
- перспективы химии эндофуллеренов [17].

Литература

- [1] Sabirov D.Sh., Ōsawa E. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *55*, 1576–1584.
[2] Troshin P.A., Hoppe H., Renz J., Egginger M., Mayorova J.Yu., Goryachev A.E., Peregudov A.S., Lyubovskaya R.N., Gobsch G., Sariciftci N.S., Razumov V.F. *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 779–788.
[3] Sabirov D.Sh. *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 24667–24674.
[4] Булгаков Р.Г., Галимов Д.И., Джемилев У.М. *Успехи химии* **2014**, *83*, 677–717.
[5] Galimov D.I., Gazeeva D.R., Sabirov D.Sh., Bulgakov R.G. *Fullerene Nanotube Carbon Nanostruct.* **2023**, *31*, 176–181.
[6] Туктаров А.Р., Хузин А.А., Джемилев У.М. *Успехи химии* **2017**, *86*, 474–509.
[7] Sabirov D.Sh. *Fullerene Nanotube Carbon Nanostruct.* **2020**, *28*, 71–77.
[8] López-Andarías J., Bauzá A., Sakai N., Frontera A., Matile S. *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 11049–11053.
[9] Ursini O., Angelini G., Cataldo F., Iglesias-Groth S. *Astrobiology* **2019**, *19*, 903–914.
[10] Sabirov D.Sh., Terentyev A.O., Bulgakov R.G. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 10697–10705.
[11] Sabirov D.Sh., Ori O., Tukhbatullina A.A., Shepelevich I.S. *Symmetry* **2021**, *13*, 1899.
[12] Sabirov D.Sh., Tukhbatullina A.A. *Nanomaterials* **2022**, *12*, 4404.
[13] Булгаков Р.Г., Галимов Д.И., Сабиров Д.Ш. *Письма в ЖЭТФ* **2007**, *85*, 767–770.
[14] Munn R.W., Petelenz P. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *392*, 7–10.
[15] Сабиров Д.Ш., Булгаков Р.Г., Хурсан С.Л., Джемилев У.М. *Докл. АН* **2009**, *425*, 196–198.
[16] Stevenson S., Liu X., Sublett Jr. D.M., Koenig R.M., Seeler T.L., Tepper K.R., Franklin H.M., Wang X., Huang R., Feng X., Cover K., Troya D., Shanaiah N., Bodnar R.J., Dorn H.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4593–4599.
[17] Sabirov D.Sh. *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 1178–1182.

Работы по вычислительной химии фуллеренов, обсуждаемые в докладе, выполнены при поддержке гранта РФФ (22-13-20095).



OLED НА ОСНОВЕ КС ЛАНТАНИДОВ

Уточникова В.В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

в.н.с., д.х.н.

Valentina.Utochnikova@gmail.com

Несмотря на то, что органические светоизлучающие диоды (OLED) уже являются успешным коммерческим продуктом, в этой области до сих пор остается ряд нерешенных научных проблем. Среди наиболее важных – разработка новых технологий и новых материалов — эмиттеров в составе OLED. Среди этих материалов координационные соединения (КС) лантанидов существенно отличаются благодаря беспрецедентно узкими полосами излучения, что потенциально позволяет получать на их основе OLED следующего поколения для сенсорных приложений. Однако этого не происходит из-за довольно низких характеристик OLED на основе КС лантанидов: их яркость редко превышает $\sim 10^2$ Кд/м², тогда как типичные значения яркости электролюминесценции соединений других классов составляет $\sim 10^4$ Кд/м².

Причина этого в том, что по механизму люминесценции КС лантанидов принципиально отличаются от других классов люминесцентных соединений. Это открывает уникальные возможности их использования, недостижимым при использовании других классов материалов, но и приводит к необходимости внесения существенных изменений в процесс создания OLED с целью его оптимизации именно для этого класса соединений.

На основе данных, полученных в нашей научной группе, были обобщены особенности комплексов лантанидов как эмиттеров для OLED, в том числе определяющие их потенциальную роль в этой области. Выявлены причины меньшей эффективности электролюминесценции этих соединений по сравнению с другими классами эмиттеров. На основании этого было предложено математическое описание электролюминесценции КС лантанидов, позволившее установить выражение для максимально достижимой яркости электролюминесценции (B) этих соединений:

$$B = \frac{683hc}{\pi} \frac{\int \frac{I(\lambda)K(\lambda)}{\lambda} d\lambda}{\int I(\lambda)d\lambda} \times \omega \frac{PLQY}{\tau} N_a \frac{\rho \times d}{M}$$

где h (постоянная Планка), c (скорость света в вакууме), $K(\lambda)$ (зависимость чувствительности глаза от длины волны) и N_a (постоянная Авогадро) постоянны, $I(\lambda)$ (спектральная зависимость интенсивности люминесценции) постоянна для выбранного иона лантанида, PLQY (квантовый выход фотолюминесценции), τ (время жизни возбужденного состояния), ρ (плотность КС лантанида) и M (молярная масса КС лантанида) являются характеристиками выбранного КС лантанида, а d (толщина излучающей слой) и ω (молярная доля КС лантанида в излучающем слое) — характеристики излучающего слоя.

Это позволило предложить подходы к повышению эффективности электролюминесценции КС лантанидов, которые были успешно применены нами для получения ярко излучающих OLED, в том числе с двойной эмиссией. Последние были успешно использованы для получения первого пульсоксиметра на основе КС лантанидов.

Литература

- [1] V.V. Utochnikova; Lanthanide Complexes as OLED Emitters. in: Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths; Eds.: Bunzli, J.-C.G., Pecharsky, V. ; Elsevier B.V, 2021
[2] V.V. Utochnikova; et al. Dalt. Trans.; 2021; 50; 12806–12813.



АРОМАТИЧЕСКИЕ И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ АЗАКРАУН-СОЕДИНЕНИЯ И ИХ
КОНЪЮГАТЫ С НАНОЧАСТИЦАМИ, АНТИТЕЛАМИ И ПЕПТИДАМИ В КАЧЕСТВЕ
ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Федорова О. А.,¹ Егорова Б. В.,² Пашанова А. В.,¹ Щукина А. А.,¹ Калмыков С. Н.,²
Ю. В. Федоров,¹ А. Д. Зубенко¹

¹Институт элементоорганических соединений РАН им. А. Н. Несмеянова, Москва, Россия

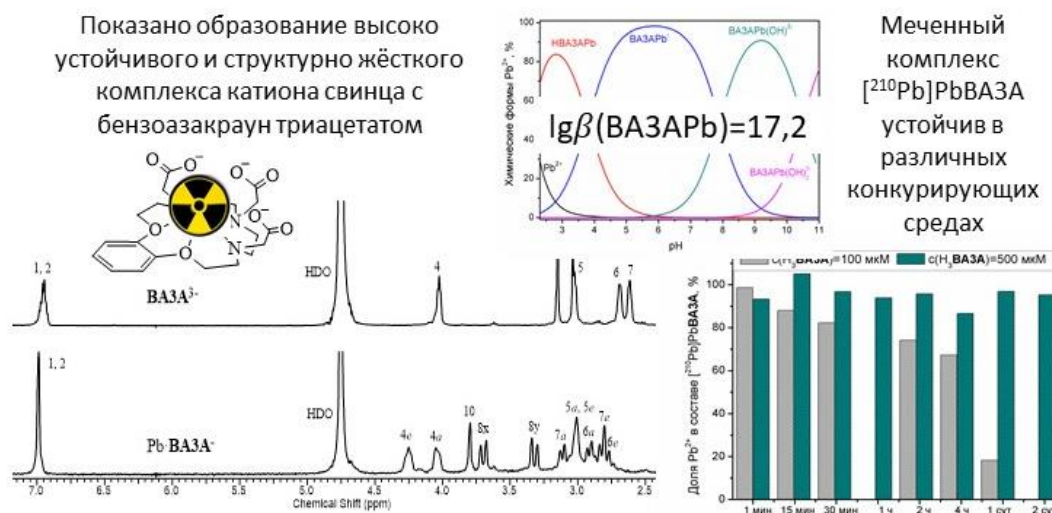
²Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

Заведующий лабораторией, профессор, д.х.н.

E-mail: fedorova@ineos.ac.ru

В области ядерной медицины активно ведутся работы по созданию радиофармацевтических препаратов, обеспечивающих селективное действие на пораженную ткань с минимальным токсическим действием на здоровые клетки и организм человека в целом, таким образом, повышая их эффективность и снижая побочные эффекты. Основными фундаментальными проблемами, которые существуют в области разработки радиофармпрепаратов, являются отыскание хелатирующих компонент, обеспечивающих высокую прочность связывания радионуклида, и подбор условий конъюгирования с векторными молекулами, селективно доставляющих радионуклид в нужный орган.

В работе представлена серия азотсодержащих макроциклических и ациклических комплексонов, имеющих в своем составе жесткие бензольные и приридиновые фрагменты, а также различные заместители при атомах азота, определяющие селективность к определенным видам радионуклидов, а также ковалентную конъюгацию с функциональным фрагментом. Исследование комплексообразования проведены с радионуклидами ⁶⁸Ga, ⁸⁹Zr, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y, ²¹³Bi, ²²⁵Ac, ²¹²Pb, ²²⁷Th, с использованием методов потенциометрического титрования, масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. При связывании радионуклидов синтезированные лиганды показали устойчивость к радиации, а эксперименты *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали перспективность лигандов для их применения для биомедицинских целей.



Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№23-13-00424).



ПОЛИАЗОТ-КИСЛОРОДНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ В СИНТЕЗЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Ферштат Л.Л.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия
Заведующий лабораторией азотсодержащих соединений, д.х.н.
fershtat@bk.ru

Современный этап развития науки и технологий обуславливает необходимость постоянного поиска новых органических материалов с улучшенными прикладными свойствами. С точки зрения молекулярного строения таких органических материалов, одним из наиболее перспективных классов соединений являются сопряженные полигетероатомные гетероциклические системы. Такие структуры, как правило, обладают рядом преимуществ, включая высокую термическую стабильность, возможность стабилизации неспаренного электрона, сбалансированность физико-химических и фотофизических свойств. Такой обширный потенциал органических молекулярных систем, построенных на основе азотсодержащих гетероциклов, объясняет их многоцелевое использование в различных наукоемких сферах деятельности. Поэтому разработка новых подходов к направленному конструированию полиазотных гетероциклических систем сохраняет высокую актуальность [1-3].

В настоящем докладе будут представлены последние достижения нашей научной группы по разработке новых методов синтеза полиазотных гетероциклических структур различного назначения. В последние годы нам удалось создать перспективные синтетические стратегии сборки самых разнообразных гетероциклических систем, к числу которых относятся 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны), 1,2,3-триазол-1-оксиды, тетразолы и тетразинди-*N*-оксиды, а также стабильные гетероциклические радикалы (радикалы Блаттера и вердазилы). Практически значимые свойства синтезированных гетероциклических ансамблей и перспективы их применения в качестве функциональных или энергоемких материалов также будут представлены в докладе.

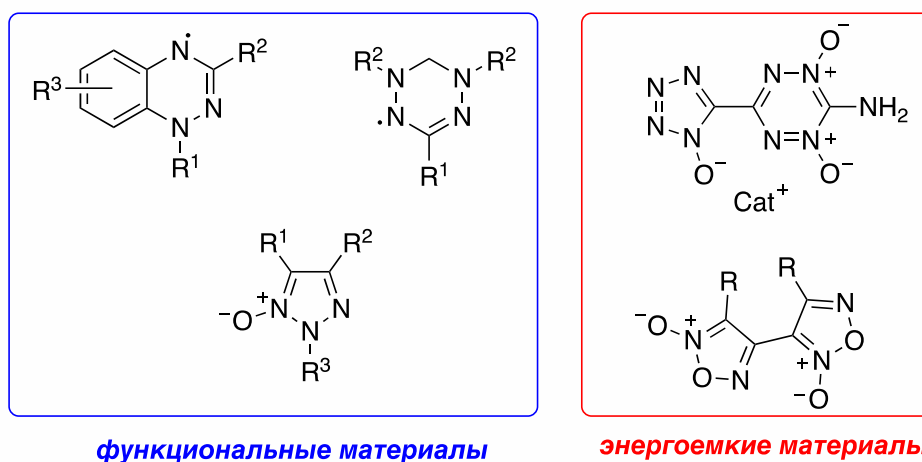


Схема 1. Структуры рассматриваемых в докладе гетероциклических систем.

Литература

- [1] Fershtat L.L., Makhova N.N. *ChemPlusChem* 2020, 85, 13-42
- [2] Larin A.A., Fershtat L.L. *Mendeleev Commun.* 2022, 32, 703-713
- [3] Zlotin S.G., Churakov A.M., Egorov M.P., Fershtat L.L., Klenov M.S., Kuchurov I.V., Makhova N.N., Smirnov G.A., Tomilov Yu.V., Tartakovskiy V.A. *Mendeleev Commun.* 2021, 31, 731-749

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 21-73-10109).



СЕМИНАР «НОВЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ»

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ



ГИДРОСИЛИЛИРОВАНИЕ – ОСНОВНОЙ КАТАЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД СОЗДАНИЯ Si–C-СВЯЗИ

Гончарова И.К.^{1,2}, Холодков Д.Н.^{1,2}, Ширяева Т.Ю.^{1,2}, Белецкая И.П.³, Арзуманян А.В.^{1,2}

¹Институт элементоорганических соединений РАН им. А. Н. Несмеянова, Москва, Россия ²

²Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН, Москва, Россия

³Московский государственный университет, Москва, Россия

Руководитель группы, к.х.н.

aav@ineos.ac.ru

Гидросилилирование – наиболее успешный и крупномасштабный пример применения гомогенного катализа в промышленности. Кроме того, гидросилилирование является основным методом получения кремнийорганических соединений и одним из наиболее важных атом-экономичных подходов к функционализации непредельных соединений [1].

Промышленными катализаторами гидросилилирования являются Pt⁰-комплексы – катализаторы Спейера и Карstedта, применяемые с середины XX века. Однако интенсивные исследования этой реакции и разработка новых катализаторов продолжают до сих пор. С одной стороны, это связано с высокой стоимостью платины и ее безвозвратным «рассыпанием», загрязнением продуктов коллоидной платиной и т.д. С другой стороны, с низкой активностью по отношению к стерически затрудненным соединениям, низкой селективностью при гидросилилировании функционализированных [2] алкенов/алкинов и др.

В современной химии можно выделить несколько основных подходов, нацеленных на решение вышеупомянутых экономических, экологических и химико-технологических проблем [3]: (1) развитие органо-катализируемого гидросилилирования; разработка новых гомогенных [M]-катализаторов на основе (2) дешевых и доступных 3d-металлов [4] (3) металлов платинового ряда [5,6]; и переход к регенерируемым и рециклизуемым гетерогенным и гетерофазным [7] каталитическим системам. Наша научная группа ведет исследования во всех этих направлениях, о чем и будет сообщаться в докладе.

Литература

[1] Obligacion J.V., Chirik. P.J. *Nat. Rev. Chem.* 2018, 2, 15–34

[2] Goncharova I.K., Silaeva K.P., Arzumanyan A.V., et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141, 5, 2143–2151

[3] Abakumov G.A., Piskunov A.V., Cherkasov V.K., et al. *Russ. Chem. Rev.* 2018, 87, 393

[4] de Almeida L.D., Wang H., Junge K., Cui X., Beller M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60 (2), 550–565

[5] Platonov D.N., Kholodkov D.N., Goncharova I. K., et al. *Organometallics.* 2021, 40, 23, 3876–3885.

[6] Kholodkov D.N., Eremchuk K.I., Soldatkin Y.V., et al. *New J. Chem.* 2021, 45, 9805–9810

[7] Goncharova I.K., Novikov R.A., Beletskaya I.P., Arzumanyan A.V. *J. Catal.* 2023, 418, 70–77

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 19-73-10172-П).



ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ И ИХ ХЕЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ

Архипова А.С.^{1,2}, Тимошников В.А.², Поляков Н.Э.², Селютина О.Ю.²

¹Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

²Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, Новосибирск, Россия

Студент

a.arkhipova@g.nsu.ru

Многие соединения класса тиосемикарбазонов (ТСК) обладают биологической активностью, в том числе противораковой. Известны два основных противораковых механизма действия: ингибирование рибонуклеотид редуктазы и участие хелатных комплексов ТСК в редокс-реакциях с образованием активных кислородных радикалов [1]. Для некоторых ТСК было выявлено усиление их противораковой активности при облучении светом, однако детально эти процессы не описаны. Также из структур ТСК видно, что они могут проявлять как электрон-донорные, так и электрон акцепторные свойства. В связи с этим, целью работы является исследование фотохимической активности ТСК: DpC, АОБР и АОДР (Рис.1) и хелатных комплексов DpC с ионами железа, меди и цинка в реакциях с участием донора электронов N-ацетил-L-триптофана и акцепторов электронов хинона AQDS и дуροхинона.

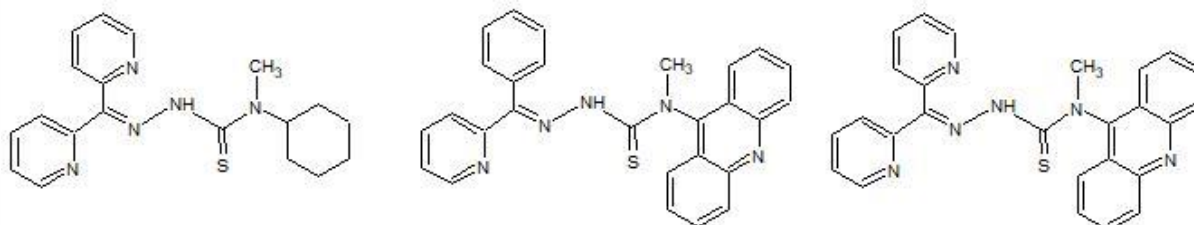


Рисунок 1. Структура тиосемикарбазонов: 4-Циклогексил-1-[бис(2-пиридинил)метилден]тиосемикарбазид (DpC, слева), 4-Акридил-1-[бис(2-пиридинил)метилден]тиосемикарбазид (АОБР, по центру), 4-Акридил-1-[фенил(пиридинил)метилден]тиосемикарбазид (АОДР, справа)

С помощью методов ЯМР и химической поляризации ядер (ХПЯ) было обнаружено, что DpC и его комплекс с железом проявляет донорные свойства в фотохимической реакции с хиноном AQDS, реакция протекает по радикальному механизму. Для этих реакций были установлены структуры радикальных интермедиатов. Данный ТСК и его хелатные комплексы с железом, медью и цинком являются фотостабильными в реакции с N-ацетил-L-триптофаном.

Аналогичные эксперименты были проведены для АОБР и АОДР. Было выявлено, что данные соединения проявляют электрондонорные свойства в радикальной реакции с дуροхиноном. Были определены структуры радикальных интермедиатов.

В случае радикальных реакций все ТСК являются фотонестабильными, что показывает их потенциально низкую возможность в фотодинамической терапии (ФДТ). Тем не менее, полученные данные имеют фундаментальную и прикладную значимость для разработки методов лечения рака с помощью ТСК, в том числе с использованием ФДТ.

Литература

[1] Kalinowski D.S., Quach P., Richardson D. Future Medicinal Chemistry. 2009, 6, 1143–1151



АКТИВАЦИЯ СЛАБЫХ ДОНОРОВ ГАЛОГЕННЫХ СВЯЗЕЙ ЗА СЧЕТ СТЭКИНГОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Байков С.В., Преснухина С.И., Байкова С.О., Иванов Д.М.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Старший преподаватель, к.х.н.
s.baykov@spbu.ru

Галогенные связи (ГС) вносят существенный вклад в свойства различных функциональных систем и ингибиторов фармацевтически релевантных ферментов. Более того, было неоднократно показано, что ГС могут выступать движущей силой при сборке супрамолекулярных архитектур, представляющих интерес для многих областей материаловедения [1]. При этом стабильность таких супрамолекулярных ансамблей определяется прочностью ГС, поэтому далеко не все галогенсодержащие соединения пригодны для создания устойчивых многокомпонентных систем. Ключевым понятием при оценке потенциала соединения выступать донором ГС является σ -дырка – регион с локальным дефицитом электронной плотности, характеризующийся положительным электростатическим потенциалом. Сила формируемой ГС напрямую зависит от величины σ -дырки на атоме галогена, которая в свою очередь определяется поляризуемостью атома ($F < Cl < Br < I < At$), а также природой ковалентно (через σ -связи) связанных с ним заместителей. В частности, наличие электроноакцепторных групп увеличивает потенциал σ -дырки и, следовательно, способность соединения к образованию ГС. Поэтому традиционными эффективными донорами ГС являются полифторароматические и полифторалифатические иодиды [1].

С другой стороны, недавно было показано, что координация к катионному металлоцентру приводит к дополнительной поляризации атома галогена, повышая величину σ -дырки, и увеличивает прочность образуемых ГС [2].

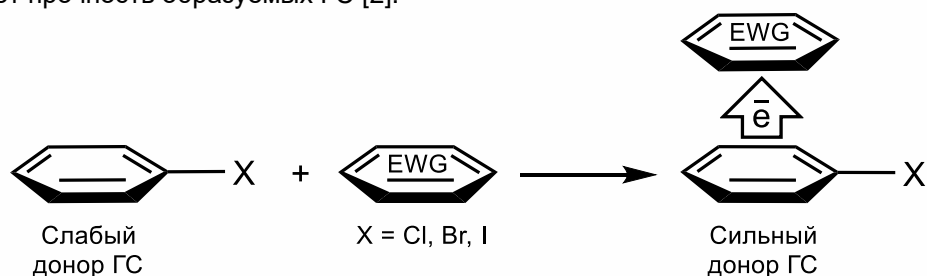


Схема 1. Стэкинговое взаимодействие донора ГС с электронодефицитным ароматом.

В своей работе [3] мы показали, что кроме перечисленных «ковалентного» и «координационного» путей потенциал σ -дырки может быть также существенно увеличен за счёт нековалентных взаимодействий с сильной электронодефицитной частицей (Схема 1). Нами была получена серия сокристаллов тетрацианобензола с арилгалогенидами. В полученных структурах обнаружено сильное коллективное влияние $\pi \cdots \pi$ -стэкинга и взаимодействий $Ip(X) \cdots \pi$ -дырка, между тетрацианобензолом и арилгалогенидами, на прочность связи $X \cdots N_{\text{циано}}$. Теоретическое исследование методом DFT показало, что стэкинговые взаимодействия влияют на величину σ -дырки арилгалогенидов, значительно повышая их способность действовать в качестве доноров ГС.

Литература

- [1] Cavallo G., Metrangolo P., Milani R., Pilati T., Priimagi A., Resnati G., Terraneo G. *Chem. Rev.* 2016, 116, 2478–2601
[2] Kelly A. W., Holman K. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 134, e202115556
[3] Baykov S. V., Ivanov D. M., Kasatkina S. O., Galmés B., Frontera A., Resnati G., Kukushkin V. Y. *Chem. Eur. J.* 2022, 28, e202201869

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ РФФИ 22-73-10031). Все физико-химические измерения проводились в Научном парке Санкт-Петербургского государственного университета (РЦ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Методы анализа состава вещества»).



СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ И АЦИДОХРОМНЫЕ СВОЙСТВА НАФТОФУРОХИНОЛИНОВЫХ ФЛУОРОФОРОВ

Балахонов Р.Ю.¹, Мекеда И.С.^{1,2}, Сонин И.В.^{1,2}, Ширинян В.З.¹

¹ Институт Органической Химии им. Н. Д. Зелинского, РАН, Москва, Россия

² Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

Аспирант

balakhnrman3@gmail.com

Фенантридины являются важными полиароматическими скаффолдами. Эти соединения широко встречаются в составе природных веществ и алкалоидов [1], они активно используются в органических светоизлучающих диодах, солнечных элементах, лазерных красителях, фотосенсибилизаторах, биомолекулярных метках и молекулярных зондах. Среди большого разнообразия фенантридиновых соединений, особое место занимают гетероциклические аналоги фенантридина, которые также представляют большой интерес для медицины и материальной химии. Однако эти соединения по сравнению с классическими производными фенантридина изучены весьма мало из-за отсутствия удобных методов их синтеза, хотя известно, что введение гетероциклического фрагмента может сильно усилить как биологическую активность, так и улучшить эмиссионные свойства.

На сегодняшний день описано множество методов построения фенантридинового каркаса, которые включают в себя термические и фотохимические способы создания С-С или С-N связей. Среди них особое место занимает стратегия синтеза, основанная на внутримолекулярной циклизации для построения среднего пиридинового кольца за счет образования новой связи С-N в *орто*-функционализированных биарильных соединениях. Большой интерес представляет фотохимическая стратегия, включающая в себя генерацию иминильного радикала из ацилосима [2]. Такой подход позволяет проводить реакцию часто в мягких условиях и без металлических катализаторов. Кроме того, такие методы часто толерантны к широкому кругу функциональных групп.

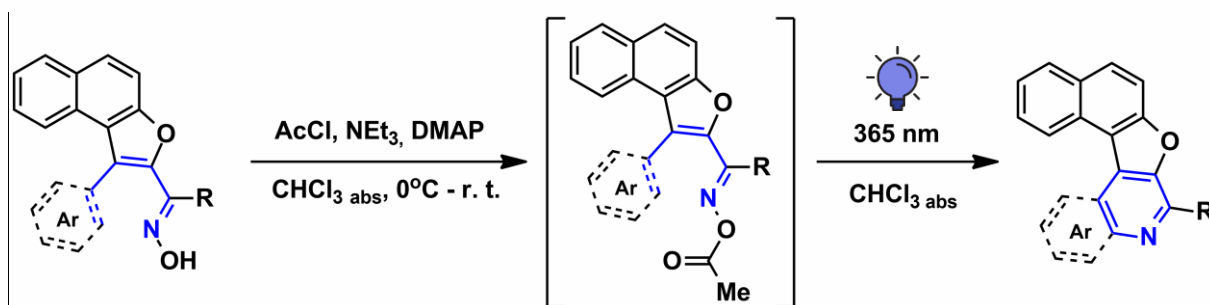


Рисунок 1. Фотохимический синтез нафтофурохинолиновых флуорофоров

Полученные в данной работе нафтофурохинолины обладают флуоресценцией с относительно высокими квантовыми выходами. Показана возможность модуляции флуоресценции с помощью кислоты. Синтезированные соединения представляют потенциальный интерес в качестве основы для создания перспективных флуоресцентных материалов. В презентации наряду с разработкой методологии большое внимание будет уделено исследованию строения с помощью РСА и спектральным свойствам полученных флуорофоров.

Литература

- [1] Jiayue Fu, Bingbing Li, Xinxiu Wang, He Wang, Minghui Deng, Huali Yang, Bin Lin, Maosheng Cheng, Lu Yang, and Yongxiang Liu, *Organic Letters* **2022**, 24 (45), 8310-8315
[2] John C. Walton, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1406–1416



2-ОКСОПИРРОЛЫ С МАЛОНОНИТРИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ В ВЫСОКОКОНТРАСТНОМ ОБРАТИМОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С АМИНАМИ

Беликов М.Ю., Миловидова А.Г.

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия
Доцент, к.х.н.
chempharm@mail.ru

Поиск новых групп органических соединений, цветовые характеристики которых могут быть обратимо изменены под действием летучих соединений, является актуальным научным направлением. Соединения с такими свойствами могут найти практическое применение при создании, например, материалов для оценки качества пищевых продуктов [1]. Важным требованием к системам обнаружения паров аминов, выделяющихся при разложении продуктов питания, является высокая контрастность протекающих процессов, что необходимо для удобного контроля наличия аминов невооружённым глазом.

Недавно нами описывалось обратимое взаимодействие цианозамещенных 2-оксопирролов типа **1** с морфолином [2,3]. Представленный процесс примечателен контрастным изменением окраски как растворов, так и порошков исходных пирролов типа **1**, с темно-фиолетовой (красной) на практически бесцветную для продуктов реакции типа **2**. Развивая исследования в данном направлении нами была поставлена цель оценить возможность расширения границ изучаемой реакции. В связи с этим было проведено изучение возможности введения в описываемый процесс различных аминов, отличающихся в том числе летучестью. Выяснено, что при взаимодействии модельного соединения **1** с аминами происходит образование соединений **2a-d**.

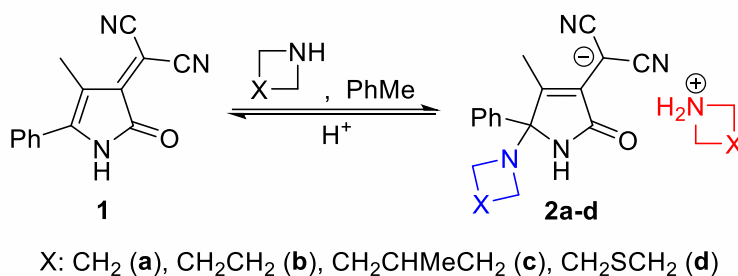


Схема 1. Обратимое взаимодействие 2-оксопиррола **1** с аминами

Как следует из строения соединений **2a-d**, в их составе имеется два фрагмента амина, а именно ковалентно связанный и протонированный. Такой результат обусловлен начальным нуклеофильным присоединением амина по эндоциклической кратной связи пиррольного цикла с последующим кислотно-основным взаимодействием второй молекулы амина с подвижным протоном при малонитрильном фрагменте и образованием конечных солей **2**. Далее было выяснено, что при воздействии на продукты **2** кислотными реагентами происходит практически количественное образование исходного соединения **1**, что указывает на обратимость данной реакции вне зависимости от природы используемого для образования солей **2** амина. Строение полученных соединений подтверждено на основании данных ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Описанный результат открывает новые возможности для распространения данного необычного взаимодействия на различные летучие соединения основной (нуклеофильной) природы.

Литература

- [1] Schaudе С., Meindl С., Fröhlich E., Attard J., Mohr G.J. *Talanta*. 2017, 170, 481–487
- [2] Belikov M.Yu., Milovidova A.G., Ievlev M.Yu. *New J. Chem.* 2022, 46, 7845–7849
- [3] Belikov M.Yu., Milovidova A.G., Ievlev M.Yu. *New J. Chem.* 2022, 46, 11030–11034

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-73-10303, <https://rscf.ru/project/21-73-10303/>.



СИНТЕЗ НОВЫХ СПИРОБОРАТОВ НА ОСНОВЕ N,O-БИДЕНТАТНЫХ ЛИГАНДОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ БИОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Бельская Н.П.¹, Луговик К.И.¹, Минин А.С.^{1,2}, Бенасси Э.³

¹Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

²Институт физики металлов имени М. Н. Михеева УрО РАН, Екатеринбург, Россия

³Новосибирский Государственный Университет, Новосибирск, Россия

Профессор, д.х.н.

n.p.belskaya@ufu.ru

Новые N,O-спиробораты (N,O-СБ), содержащие тиофеновый и ароматический циклы и различные по электронной природе заместители (R¹) были получены с хорошими выходами и охарактеризованы (ЯМР ¹H, ¹³C, ¹¹B, ИК-, УФ-спектроскопия). Синтезированные комплексы **3** показали хорошие оптические свойства, включая поглощение в видимой области, интенсивную зелено-желтую флуоресценцию с квантовым выходом до 46%.

Анализ полученных спектральных данных позволил установить влияние заместителей и структуры спироциклического фрагмента на характеристики поглощения и испускания. Ключевым параметром, который можно использовать для настройки оптических свойств, является положение заместителя (R¹). Квантово-механические расчеты ((TD-)DFT) выявили особенности геометрии и электронной структуры N,O-СБ **2** в основном и возбужденном состоянии. Проведено сравнение фотофизических свойств спироциклических комплексов бора **2** и аналогичных BF₂-комплексов **3** [1,2].

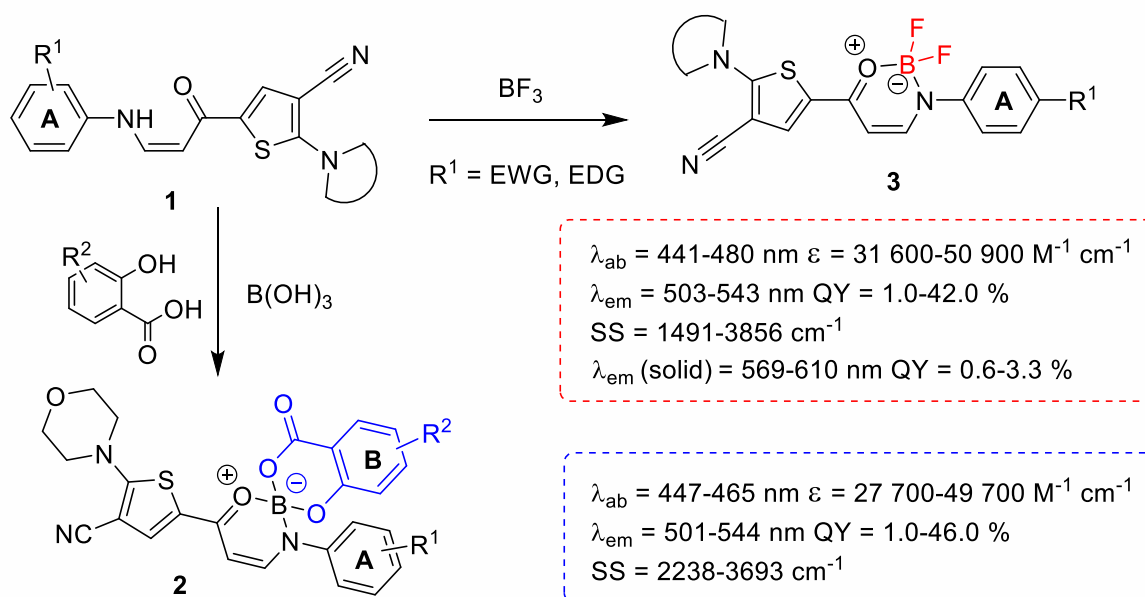


Схема 1. Структуры комплексов бора на основе 2-амино-5-(3-(ариламино)акрилоил)тиофен-3-карбонитрилов **1**.

Биологические исследования показали способность N,O-СБ **2** и **3** легко проникать через клеточную мембрану и избирательно накапливаться в ЭПР и аппарате Гольджи. По сравнению со стандартным коммерческим красителем на основе глибенкламида N,O-СБ обеспечивали лучшую и более специфичную визуализацию этих органелл. Важным преимуществом N,O-СБ **2** является их способность окрашивать клеточные структуры, в том числе мезенхимальные и мышечные клетки.

Литература

[1] Lugovik K.I., Fomin T.O., Minin A.S., Pozdina V.A., Shevyrin V.A., Benassi E., Belskaya, N.P. *Dyes Pigm.* 2022, 200, 110165

[2] Lugovik K.I., Eltyshv A.K., Suntsova P.O., Smoluk L.T., Belousova A.V., Ulitko M.V., Minin A.S., Slepukhin, P.A., Benassi, E., Belskaya, N.P. *Org. Biomol. Chem.*, 2018. 16, 5150-5162



КАРБЕНОВЫЕ Pd-КОМПЛЕКСЫ КАК КАТАЛИЗАТОРЫ АДДИТИВНОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ НОРБОРНЕНОВ

*Бермешева Е.В.¹, Меденцева Е.И.¹, Хрычкова А.П.¹, Топчий М.А.¹, Асаченко А.Ф.¹,
Кинжалов М.А.², Бермешев М.В.¹*

¹ Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН, Москва, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

В.н.с., доцент, к.х.н.

Janebp@ips.ac.ru

Аддитивные полинорборнены характеризуются такими привлекательными свойствами как высокая хемо- и термостабильность, прозрачность и высокие температуры стеклования. Однако сам процесс их получения, аддитивная полимеризация, является мало изученным и для этого процесса требуются высокоэффективные катализаторы. Вовлечение замещенного циклоолефина, особенно содержащего полярную или функциональную группу, в аддитивную полимеризацию часто представляет собой трудную задачу. Перспективными катализаторами для полимеризации таких мономеров могут быть Pd-комплексы с карбеновыми лигандами. Примечательно, что такие каталитические системы активны на воздухе.

В данном докладе будут представлены результаты систематических исследований влияния различных параметров на активность каталитических систем на основе N-гетероциклических и ациклических карбеновых Pd-комплексов [1, 2]. На основании этих результатов был разработан ряд катионных аллильных (NHC)Pd-комплексов, которые являются новыми однокомпонентными катализаторами аддитивной полимеризации. В результате впервые получены уникальные катализаторы для аддитивной полимеризации, сочетающие в себе ряд преимуществ: стабильность к кислороду воздуха и к воде, обладают высокой активностью (загрузки катализаторов до 2 м.д.), проявляют толерантность к функциональным группам. Более того, разработанные катализаторы показали возможность вести контролируемую полимеризацию и получать блок-сополимеры, что для аддитивной полимеризации ранее было очень редким явлением.

Литература

[1] E. Bermesheva, et. al, *ACS catalysis*. **2020**, 10(3), 1663-1678.

[2] А.Хрычкова и др. *Журнал прикладной химии*. **2022**, 95(10). 1312-1319

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №21-73-20246 (синтез и исследование NHC-Pd комплексов) и гранта Президента № МД-497.2022.1.3 (синтез и исследование ациклических-Pd комплексов).



OLED НА ОСНОВЕ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТЕРБИЯ И ЕВРОПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА, ОБЛАДАЮЩИХ ЭФФЕКТОМ ПЛАЗМОННОГО РЕЗОНАНСА

Гладких А.Ю., Козлов М.И., Уточникова В.В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Студент

yugladkikh1246@gmail.com

В настоящее время технология OLED является лидером на рынке источников света и быстро развивается в различных отраслях промышленности. Существует ряд нерешенных проблем оптимизации: увеличение энергоэффективности, контрастности, а также стабильности устройства. Перспективным классом соединений, который позволит существенно увеличить контрастность, являются координационные соединения лантанидов. Однако основы люминесценции лантанидов приводят к низкой эффективности OLED на их основе. В нашей исследовательской группе было выявлено, что ключевым фактором, влияющим на характеристики OLED, является большое время жизни возбужденного состояния комплексов лантанидов[1].

Решением данной проблемы может стать целенаправленный дизайн комплексов лантанидов, которые будут обладать высокой эффективностью сенсбилизации и низкими временами жизни возбужденного состояния, благодаря чему становится возможным получение высокоэффективных OLED на их основе. Также введение наночастиц золота способствует увеличению излучательной константы из-за эффекта плазмонного резонанса, в следствие чего уменьшается время жизни возбужденного состояния (Эффект Парселла)[2]. Именно использование наночастиц золота может существенно снизить время жизни, что является самым определяющим фактором для комплексов лантанидов, таким образом решая проблемы низких яркостей и эффективностей OLED на их основе. Целью данной работы стал поиск и синтез интенсивно люминесцирующих координационных соединений европия и тербия для их дальнейшего использования в качестве эмиссионных материалов для OLED с допированными наночастицами золота в дырочно-инжектирующий слой PEDOT:PSS.

В качестве объектов исследования были выбраны координационные соединения тербия на основе ароматических карбоксилатов и европия на основе ароматических бетадикетонатов в качестве анионных лигандов, а также на основе производного фенантролина в качестве нейтрального лиганда для комплексов тербия и европия. Комплексы Tb(czb)₃, Tb(czb)₃TDZP, Eu(tta)₃TDZP, Eu(btfa)₃TDZP и Eu(dbm)₃TDZP были синтезированы по обменной методике.

Состав полученных соединений был подтвержден по совокупности методов РФА, ЯМР- и ИК-спектроскопии, ТГА и МАЛДИ. Изучение фотолюминесцентных свойств комплексов тербия проводилось на тонких плёнках, нанесённых методом spin-coating из THF. Изучение фотолюминесцентных свойств комплексов европия проводилось с использованием матрицы CBP в соотношении 3:1 (матрица к комплексу соответственно). Квантовый выход фотолюминесценции комплекса Tb(czb)₃ составил 37%, а время жизни – 0,73 мс, для Tb(czb)₃TDZP – 16% и 0,49 мс. Квантовый выход фотолюминесценции комплекса Eu(tta)₃TDZP составил 35%, а время жизни – 0,74 мс, для Eu(btfa)₃TDZP – 45% и 0,78 мс и для Eu(dbm)₃TDZP – 14% и 0,50 мс соответственно.

Полученные КС тербия и европия были протестированы в качестве эмиссионного слоя в OLED. Гетероструктура тербия: ITO/PEDOT:PSS/poly-TPD/Tb/TPBi/LiF/Al, а для европия - ITO/PEDOT:PSS/poly-TPD/Eu(bdket)₃TDZP:3CBP/TPBi/LiF/Al. Максимальная яркость OLED на основе комплекса Tb(czb)₃ достигла 140 кд/м², а для Tb(czb)₃TDZP – 420 кд/м². Максимальная яркость OLED на основе комплекса Eu(dbm)₃TDZP достигла 473 кд/м², для Eu(btfa)₃TDZP – 88 кд/м², а для Eu(tta)₃TDZP – 267 кд/м². Введение наночастиц золота в слой PEDOT:PSS позволяет увеличить максимальную яркость светодиода на основе Tb(czb)₃ до 220 кд/м², Tb(czb)₃TDZP – до 480 кд/м², а для Eu(dbm)₃TDZP – до 559 кд/м². Комплексы Tb(czb)₃TDZP и Eu(dbm)₃TDZP с наночастицами золота в смеси с PEDOT:PSS продемонстрировал рекордную яркость для OLED на основе комплексов тербия и европия, эмиссионный слой которых нанесён из раствора.

Литература

- [1] V. Utochnikova, A. Aslandukov et al., *Dalton Transactions* 2021, 50, 12806-12813
[2] Y. Lee, D. Kim et al., *Applied Physics Letters* 2014, 105, 1-6



ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕСОРБЦИИ ТИОЛОВ В МОДЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПЛАЗМОННОГО КАТАЛИЗА – АЗОСОЧЕТАНИЯ П-НИТРОТИОФЕНОЛА

Горбунова А., Семенов О.В., Гусельникова О.А., Постников П.С.

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

Аспирант

aag84@tpu.ru

Распространенной модельной реакцией для изучения механизма плазмонного катализа является димеризация (Рис. 1А) п-амино/нитротиофенолов (РАТР/РНТР) с образованием продукта – 4, 4'-димеркаптоазобензола (DMAB) [1]. Для осуществления реакции, РАТР/РНТР прививаются к поверхности за счет химической сорбции с образованием связи Au-S с умеренной стабильностью. Данная особенность приводит к возможности ее разрушения под воздействием агрессивных факторов протекании побочных процессах – десорбции или замещения на другие молекулы [2]. Однако зачастую данный факт не рассматривается при проведении теоретических и практических исследований азосочетания РАТР/РНТР, что критически влияет на результаты исследований механизма плазмон-индуцируемых реакций. Таким образом в данной работе были исследованы побочные процессы реакции азосочетания РНТР на поверхности наночастиц (НЧ). Изменения на поверхности НЧ фиксировали методами спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР) и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС).

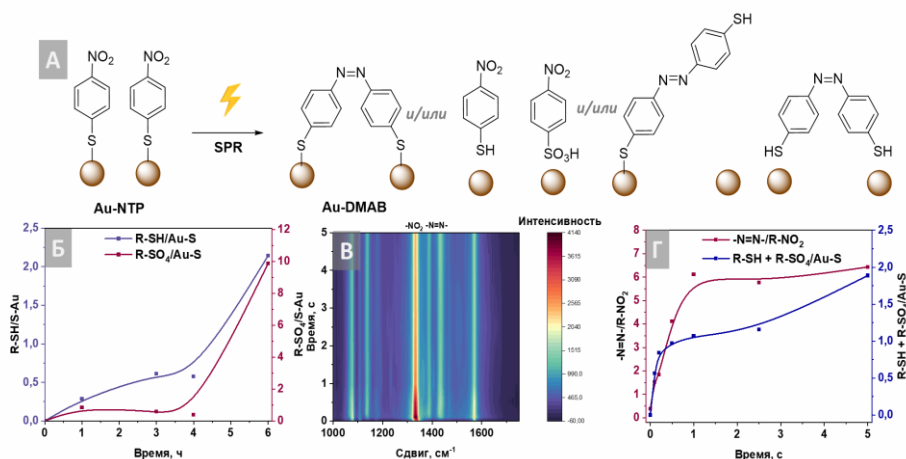


Рисунок 1. Исследование десорбции тиолов с поверхности НЧ: А) Модельная реакция азосочетания с образованием побочных продуктов; Б) Кинетика РФЭС реакции с воздействием светодиода; В) Изменение поверхности НЧ под воздействием лазера 633 нм со временем согласно СКР; Г) Изменение поверхности НЧ под воздействием лазера 633 нм со временем согласно РФЭС

Использование источника облучения с меньшей мощностью ($7.5 \cdot 10^{-8}$ мВт/мкм²) – светодиода с длиной волны 660 нм не привело к образования DMAB согласно результатам СКР и РФЭС. Однако, согласно спектрам высокого разрешения РФЭС в области S2p на поверхности золота наблюдается появление побочных продуктов R-SH и R-SO₄ (рис.1б). При использовании лазера (633 нм) с большей мощностью облучения 0,8 мВт/мкм² наблюдается рост сигналов DMAB на спектрах КР (1390, 1430 см⁻¹, Рис.1В) и РФЭС (сигнал от -N=N- в области 399 эВ, Рис.1Г). При этом помимо целевой реакции наблюдаются процессы десорбции (сигнал от R-SH в области 164 эВ, Рис.1Г) и окисления (сигнал от R-SO₄ в области 169 эВ, Рис.1Г) тиолов. Регистрация нескольких одновременных процессов, происходящих на поверхности золота, ставит под сомнение применимость простых кинетических зависимостей для исследования механических аспектов плазмонного катализа.

Литература

- [1] W. Koopman, E. Titov, R. M. Sarhan, T. Gaebel, R. Schürmann, A. Mostafa, S. Kogikoski Jr., A. R. Milosavljević, F. Stete, F. Liebig, C.N.Z. Schmitt, J. Koetz, I. Bald, P. Saalfrank, M. Bargheer, *Adv. Mater. Interfaces*, **2021**, 8 (22), 2101344.
- [2] C. Vericat, M. E. Vela, G. Benitez, P. Carro and R. C. Salvarezza, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1805-1834

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 20-73-10078).



НОВЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ И МАТЕРИАЛЫ: РОЛЬ КООПЕРАТИВНЫХ ЛИГАНДОВ В КОМПЛЕКСАХ С НИЗКОВАЛЕНТНЫМИ АТОМАМИ

Додонов В.А., Кушнерова О.А., Крюченкова А.А., Федюшкин И.Л.

Институт металлорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, Нижний Новгород, Россия
Заведующий лабораторией, с.н.с., к.х.н.
dodonov@iomc.ras.ru

Переходные элементы играют ключевую роль в современных химических процессах, промышленности и лабораторной практике. Как было отмечено Нобелевскими премиями в 2001, 2005 и 2010 годах, именно они, определяют многие химические реакции и диктуют условия синтеза веществ. Применение непереходных элементов, к сожалению, ограничено из-за таких факторов, как сложность обратимого изменения степени окисления, невозможность образования кратных связей и ограниченные донорно/акцепторные возможности.

Новые подходы низковалентной химии позволяют реализовывать с участием непереходных элементов превращения, недоступные для элементов с более высокой валентностью. Одним из таких методов является использование кооперативных лигандов, которые способны участвовать в химических реакциях наравне с координационным центром. В связи с этим, в настоящей работе сообщается о применении кооперативного бисамидного лиганда *drp-bian* (1,2-бис[(2,6-диизопропилфенил)имино]аценафтен) в трех областях:

- Регулирование активности низковалентных атомов для активации малых молекул и связей элемент-углерод; [1]
- Проведение химических превращений с участием валентно-насыщенных атомов, таких как Na^+ и Mg^{2+} ; [2]
- Управление оптическими и магнитными свойствами вещества. [3]

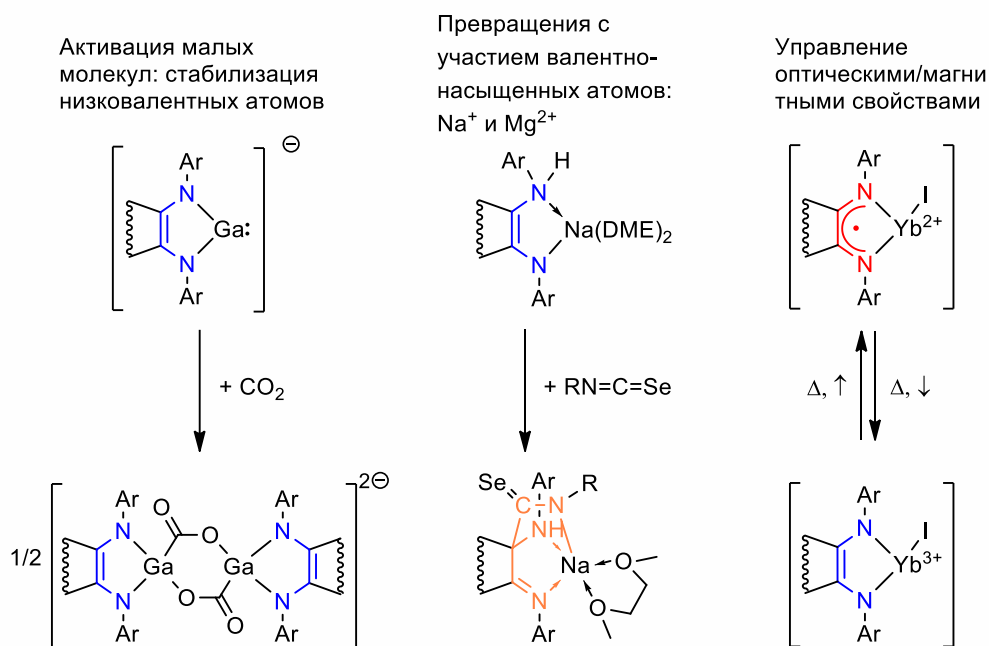


Схема 1. Реакции при участии кооперативного лиганда

Литература

- [1] Dodonov V.A., Kushnerova O.A., Baranov E.V., Novikov A.S., Fedushkin I.L. *Dalton Trans.* 2021, 50, 8899-8906
[2] Dodonov V. A., Kushnerova O. A., Remyantsev R. V., Novikov A. S., Osmanov V. K., Fedushkin I. L. *Dalton Trans.* 2022, 51, 4113-4121
[3] Dodonov V. A., Makarov V. M., Zemnyukova M. N., Razborov D. A., Baranov E. V., Bogomyakov A. S., Ovcharenko V. I., Fedushkin I. L. *Organometallics* 2023, DOI: 10.1021/acs.organomet.2c00640

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 21-73-20153).



4-АРИЛ- И 4,5-ДИАРИЛ-1,8-БИС(ДИМЕТИЛАМИНО)НАФТАЛИНЫ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, СВОЙСТВА

Филатова Е.А., Ермоленко Е.А., Дятлов А.Л., Гулевская А.В.

Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Аспирант

adyatlov@sfedu.ru

1,8-Диарилнафталины **1** (схема 1) привлекают внимание благодаря необычной геометрии и, следовательно, свойствам (для обзора см. [1]). Известно, что при отсутствии каких-либо стерических ограничений два арильных кольца предпочитают Т-расположение, основанное на электростатическом взаимодействии между π-системой одного кольца и поляризованной C–N связью другого. *Пери*-арильные ядра 1,8-диарилнафталинов демонстрирует неблагоприятную ориентацию лицом к лицу почти перпендикулярно центральному нафталиновому ядру, вызывая значительную структурную деформацию последнего. π-Взаимодействие *пери*-арильных колец и затрудненное или невозможное вращение наделяют эти молекулы полезными свойствами. 1,8-Диарилнафталины изучались как фотолюминесцентные сенсоры и стереодинамические переключатели и оказались перспективными кандидатами для создания высокоэффективных синих и зеленых органических светодиодов. Аксиально-хиральные 1,8-диарилнафталины использовались в качестве лигандов в асимметричном катализе.

В докладе представлен синтез 4-арил- **2** и 4,5-диарил-1,8-бис(диметиламино)нафталинов **3** с применением методологии Сузуки. Соединения **3** - первый пример 1,8-диарилнафталинов, имеющих два объемных неарильных заместителя в *пери*-положениях 4 и 5. Эксперименты с использованием динамической ¹H ЯМР спектроскопии выявили быструю взаимную конверсию между *син*- и *анти*-атропоизомерами 4,5-диарил-1,8-бис(диметиламино)нафталинов в растворе CDCl₃ при комнатной температуре (барьер изомеризации ~14.0 ккал/моль для 4,5-ди(*м*-толил) и 4,5-ди(нафталин-2-ил)производных). Рентгеноструктурный анализ полученных соединений показал, что искажение (“твистинг”) нафталинового кольца, а также двугранные углы между парами *пери*-расположенных связей C–Ar и C_{нафт}–N в этих соединениях достигают рекордных величин. В кристаллах молекулы 4,5-ди(нафталин-1-ил)-1,8-бис(диметиламино)нафталина существуют исключительно в наиболее стабильной *анти-аут*-конформации, тогда как для 4,5-ди(нафталин-2-ил)- и 4,5-ди(*м*-толил)производных реализуется только *син*-форма. Введение двух *пери*-арильных заместителей в молекулу 1,8-бис(диметиламино)нафталина приводит к понижению основности (на 0.7 единиц pK_a в случае 4,5-дифенилпроизводного). Протонирование 4,5-диарил-1,8-бис(диметиламино)нафталинов сопровождается резкими изменениями структуры: межзотное расстояние в солях **3H⁺** заметно уменьшается, а *пери*-арильные ядра удаляются друг от друга, демонстрируя так называемый «эффект прищепки». Это снижает барьеры *син/анти* изомеризации: соли **3HBF₄** с *м*-толильными и 2-нафтильными заместителями существуют в кристаллах в виде смесей ротамеров. Протонирование 4-арил- и 4,5-диарил-1,8-бис(диметиламино)нафталинов приводит к возгоранию флуоресценции. В случае соли 4-пиренилпроизводного квантовый выход увеличивается более чем в 41 раз по сравнению с основанием и достигает значения 0.73, что вдвое больше, чем у самого пирена.

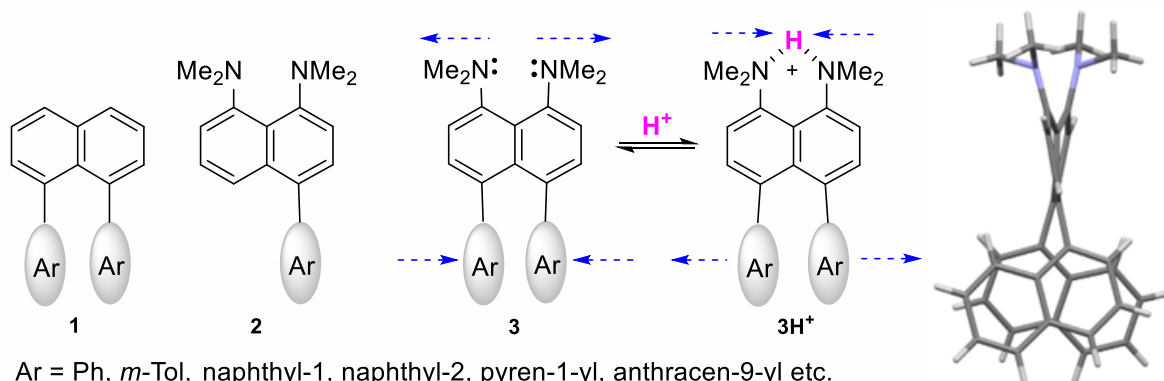


Схема 1. *пери*-Диарилпроизводные нафталина и 1,8-бис(диметиламино)нафталина.

Литература

[1] Gulevskaya A.V., Ermolenko E.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 48, e202201192

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 23-23-00014).



ФОСФОРЕСЦЕНТНЫЕ БЛОК-СОПОЛИМЕРНЫЕ МИЦЕЛЛЫ ДЛЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО СЕНСИНГА КИСЛОРОДА

*Елистратова А.А., Кузнецов К.М., Соломатина А.И.,
Шакирова Ю.Р., Челушкин П.С., Туник С.П.*

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Аспирант

anastasia0905@yandex.ru

Молекулярный кислород является важнейшим метаболитом аэробных клеток. Измерение концентрации кислорода в тканях могли бы продвинуть исследования, связанные с клеточным метаболизмом и изучением патологических состояний, характеризующихся клеточной гипоксией. Однако, в настоящий момент, нет рутинных методик для количественного измерения концентрации кислорода в клетках и тканях ввиду недостатка соответствующего оборудования и зондов.

Одним из наиболее распространённых методов измерения концентрации кислорода в биологических объектах является микроскопия с визуализацией времени жизни фосфоресценции люминесцентного зонда. (PLIM - phosphorescence lifetime imaging). PLIM-зонды, как правило, имеют в своём составе комплексы переходных металлов, время жизни фосфоресценции которых чувствительно к присутствию кислорода. Такие сенсоры обычно являются токсичными и могут изменять свои фотофизические параметры при взаимодействии с биомолекулами, поэтому нуждаются в инкапсуляции в носитель.

В данной работе был исследован новый класс наноразмерных кислородных сенсоров на основе фосфоресцентных комплексов Ir(III) и Pt(II), инкапсулированных в полимерные мицеллы на основе диблок-сополимеров с гидрофильным блоком полиэтиленоксида и гидрофобными блоками различной химической природы, а именно, полистиролом (PS₃₅-b-PEO₁₁₀), полиметакрилатом (PMMA₅₅-b-PEO₉₅), полибутадиеном (PBd₉₀-b-PEO₁₃₀), полиэтиленом (PE₄₀-b-PEO₉₀), полидиметилсилоксаном (PDMS₁₅-b-PEO₁₁₀) и поликапролактоном (PCL₄₅-b-PEO₁₁₀).

Был проведён скрининг систем типа «блок-сополимер-фосфоресцентный комплекс» по временам жизни для поиска систем, наиболее подходящих для биосенсинга кислорода. В результате были отобраны две системы на основе комплекса Ir(III), изображённого на схеме 1, и блок-сополимеров PCL₄₅-b-PEO₁₁₀ и PMMA₅₀-b-PEO₉₅.

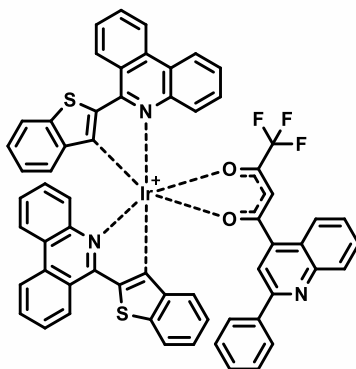


Схема 1. Структура комплекса Ir (III)

Выбранные системы дают в воде устойчивые мицеллярные дисперсии, обладают моноэкспоненциальным спадом времени жизни фосфоресценции, и их фотофизические параметры остаются практически неизменными в фосфатно-солевом буфере и в присутствии небольших количеств сыворотки. Детальные фотофизические и клеточные эксперименты показывают, что кривые Штерна-Фольмера для этих систем линейны, их положение нечувствительно к составу среды, а дисперсии нетоксичны по отношению к клеткам яичников китайского хомяка линии CHO-K1 вплоть до концентраций 0,3 мг/мл при экспозиции 24 часа.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 20-53-S52001).



СИНТЕЗ ПЕРФТОРАРОМАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ХАЛЬКОГЕНОВ (S, Se, Te) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КРИСТАЛЛОХИМИЧЕСКОМ ДИЗАЙНЕ

Жмыхова М.В., Рожков А.В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Студент

st061816@student.spbu.ru

Разработан универсальный и эффективный подход к серии ранее неизвестных или труднодоступных перфторароматических производных серы, селена и теллура (схема 1):

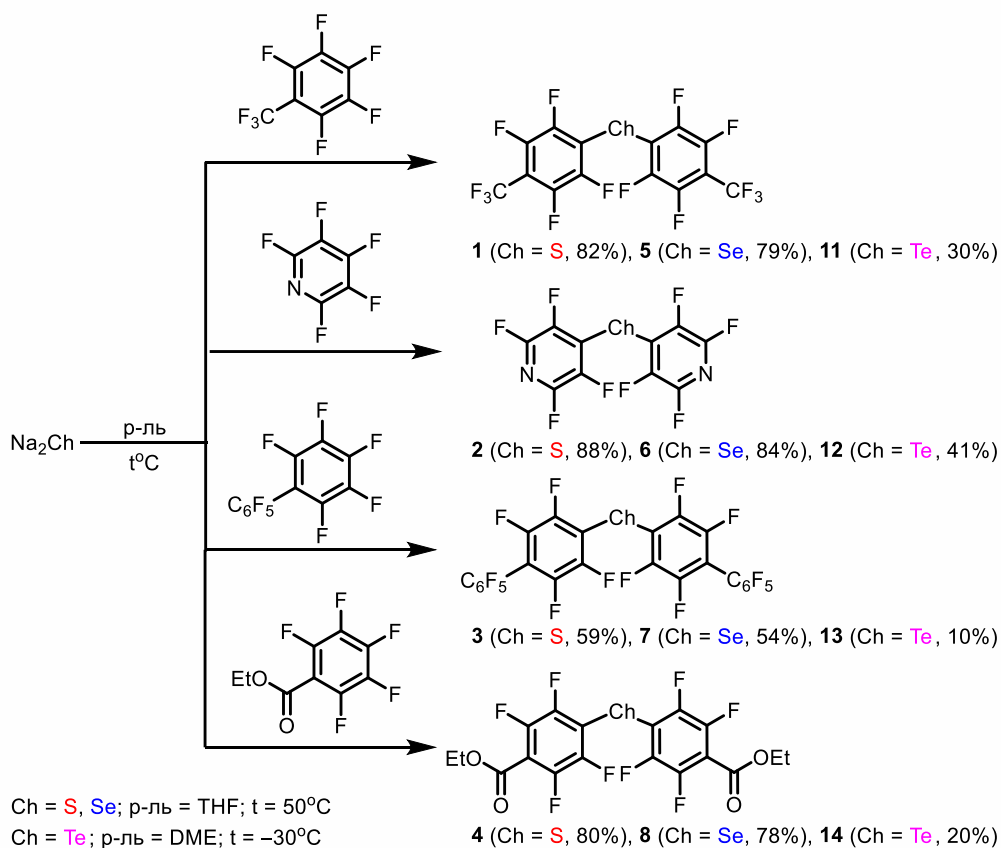


Схема 1. Синтез перфторароматических производных халькогенов.

Соединения выделены в индивидуальном состоянии и охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа: спектроскопия ЯМР, РСА, ГХ-МС.

На основе перфторароматических производных халькогенов получены аддукты с производными бипиридила, фенантролина, уротропина. Во всех аддуктах наблюдается образование коротких контактов Ch...N.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-73-10030).



КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЁТЫ ДЛЯ σ -ДЫРОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СРАВНЕНИИ С ДАННЫМИ ВЫСОКОТОЧНОГО РСА

Иванов Д.М.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Доцент, к.х.н.

d.m.ivanov@spbu.ru

Кроме широко известной водородной связи, среди направленных нековалентных взаимодействий всё большее внимание исследователей привлекают σ -дырочные взаимодействия, аналоги водородной связи, в которых функцию атома водорода выполняют атомы других элементов. В частности, такими взаимодействиями являются тетрельные, пниктогенные, халькогенные и галогенные связи. Для последних двух типов взаимодействий, согласно ИЮПАК, в качестве характерных черт выступают расстояния меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов, развёрнутые углы вокруг электрофильного центра, а также так называемые критические точки связи (КТС) – критические точки (3, –1) в топологии электронной плотности как функции от пространственных координат [1-2].

Информацию о распределении электронной плотности в кристаллах можно определить с помощью высокоточного рентгеноструктурного анализа (РСА). Для кристаллов, содержащих σ -дырочные взаимодействия, такие данные представлены в литературе на примере 60 структур.

В ходе данной работы были проведены квантово-химические расчёты, основанные на экспериментальной геометрии этих структур, в рамках кластерных моделей (Gaussian) и моделей кристаллов с периодическими граничными условиями (CP2K [3]). Топологический анализ рассчитанной электронной плотности выявил КТС, соответствующие σ -дырочным взаимодействиям, и позволил получить параметры электронной плотности в этих КТС, такие, как само значение электронной плотности, её Лапласиан, а также плотность кинетической энергии. Сравнение с аналогичными параметрами по данным РСА показало хорошую сходимость экспериментальных и теоретических значений при низких величинах электронной плотности и систематическую недооценку рассчитанных величин по сравнению с измеренными в остальных случаях. Была также показана возможность использования различных инструментов для определенияфильности участников взаимодействий в кластерных и периодических моделях, таких, как суммы атомных зарядов, сечения одноэлектронного потенциала (ОЕР), функции локализации электронов (ELF) и разницы электронной плотности (EDD) (Рис. 1).

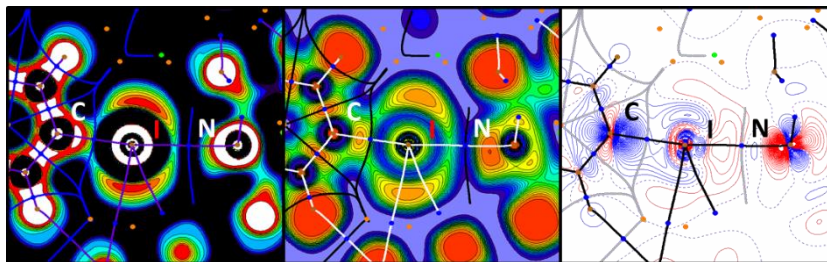


Рисунок 1. Сечения ОЕР (слева), ELF (в центре) и EDD (справа) с критическими точками и путями электронной плотности для галогенной связи C–I...N в периодической модели структуры сольвата иодбензола с хинуклидином (INAJEP, [4]).

Литература

- [1] Desiraju G.R., P. Shing Ho P.S., Lars Kloo L., Anthony C. Legon A.C., Marquardt R., Metrangolo P., Politzer P., Resnati G., Rissanen K. *Pure Appl. Chem.* 2013, *85*, 1711–1713
- [2] Aakeroy C.B., Bryce D.L., Desiraju G.R., Frontera A., Legon A.C., Nicotra F., Rissanen K., Scheiner S., Terraneo G., Metrangolo P., Resnati G. *Pure Appl. Chem.* 2019, *91*, 1889–1892
- [3] Iannuzzi M., Krack M., Hutter J. et al. *J. Chem. Phys.* 2020, *152*, 194103
- [4] Otte F., Kleinheider J., Hiller W., Wang R., Englert U., Strohmann C. *J. Am. Chem. Soc.* 2021, *143*, 4133–4137

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 22-73-10021).



НОВЫЕ ПУТИ НАПРАВЛЕННОЙ ИЗОМЕРИЗАЦИИ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОТИАЗОЛОТРИАЗИНА

Измestьев А.Н., Виноградов Д.Б., Газиева Г.А.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия
С.н.с., к.х.н.
nebeli@mail.ru

Спиросоочлененные с пирролидиновым циклом оксиндолы — ценный класс гетероциклических соединений, ставший популярным с начала XXI века с момента обнаружения ценных фармакологических свойств у ряда природных алкалоидов [1]. За два десятка лет структурных эволюций появились спиропирролидиноксиндолы, обладающие выраженными антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами.

Ключевым событием в этой эволюции стало сообщение о способности изомеризации структуры **1** в ее стереоизомер **2** (схема 1) посредством тандемных процессов раскрытия и замыкания пирролидинового цикла [2]. В связи с высоким практическим потенциалом полученной структуры описанное превращение, помимо теоретической ценности, сообщает высокую значимость схожим процессам, ведущим к получению других стереоизомеров.

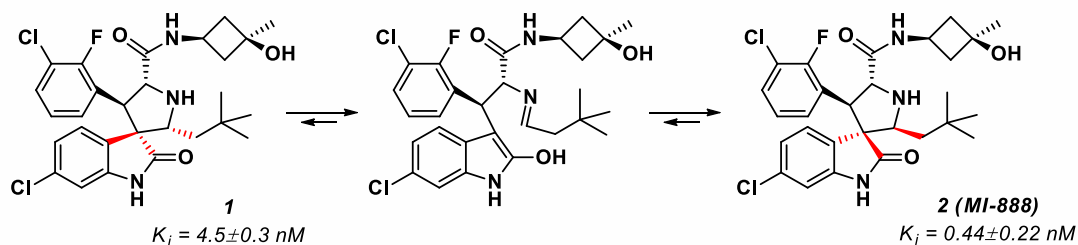


Схема 1

В настоящей работе сообщается о новой перегруппировке в ряду диспиро-[имидазотиазолотриазин-пирролидин-оксиндолов] **3**, доступных в качестве единственных *анти-экзо*-диастереомеров по стереоселективной реакции [3+2]-циклоприсоединения азометиновых илдов к функционализированным имидазотиазолотриазинам (схема 2).

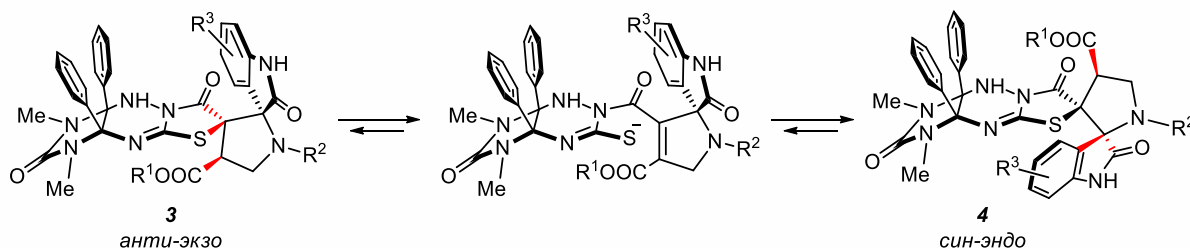


Схема 2

Обработка полученных циклоаддуктов метилатом натрия в метаноле способна инициировать как простую эпимеризацию сложноэфирной группы пирролидинового цикла, так и неизвестное ранее тандемное раскрытие/замыкание тиазольного цикла по пути элиминирования/сопряженного присоединения тиолят-аниона, приводящих к *син-эндо*-изомерам **4**. Изменение условий проведения реакции позволяет управлять направлением изомеризации и получать эпимерную структуру или изомер **4** в индивидуальном виде.

Литература

- [1] Zhao Y., Bernard D., Wang, S. **2013**, *BioDiscovery*, *8*, e8950.
[2] Zhao Y., Liu, L., Sun, W. at al. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7223–7234.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых — кандидатов наук МК-2375.2022.1.3



ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ЦИКЛОМЕТАЛЛИРОВАННЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ(II) С АЦИКЛИЧЕСКИМИ ДИАМИНОКАРБЕНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ

Каткова С. А., Кинжалов М. А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Н.с., к.х.н.

s.katkova@spbu.ru

Люминесцентные циклометаллированные комплексы платины(II) имеют широкий спектр применения в области светоизлучающих диодов (OLED), биовизуализации, люминесцентного хемосенсинга, и фотокатализа [1]. По сравнению с чисто органическими люминофорами, которые преимущественно флуоресцируют, сильное спин-орбитальное взаимодействие, индуцируемое тяжелым атомом, в комплексах Pt^{II} поддерживает межсистемный переход из синглетного в триплетное состояние – фосфоресценцию. В этом ключе, гетеролептические C^N-циклометаллированные комплексы платины(II) [Pt(C^N)(L,L')]² являются одними из перспективных люминесцентных соединений. Настройка фотофизических свойств таких люминофоров достигается варьированием структуры циклометаллированного (C^N) и вспомогательных лигандов (L, L')¹. Несмотря на то, что основную роль в формировании люминесцентных свойств играет хелатный лиганд, поскольку эмиссия в основном определяется лиганд-центрированными переходами (³LC) и переходами с переносом заряда с металла на лиганд (³MLCT). Вспомогательные лиганды способны увеличивать энергетический зазор между самым низколежащим возбужденным состоянием (1L/MLCT) и более высоким d* уровнем, приводя к снижению нерадиационного распада и увеличению квантового выхода люминесценции. В этом ключе, применение в качестве вспомогательных лигандов сильных σ-донорных лигандов, таких как ациклические диаминокарбены (ADC), позволяет получить стабильные люминофоры с высокими квантовыми выходами фотолюминесценции[1].

В работе были исследованы люминесцентные комплексы Pt^{II}-ADC общими формулами [Pt(ppy)Cl{C(NHC₆H₄-4-X)(N-морфолино)}] (**3a–f**) и [Pt(ppy){C(NHC₆H₄-4-X)(N-морфолино)}₂] (**4a–f**) с ADC-лигандами, содержащие электроно-акцепторные или донорные группы в C^{4'} арильного кольца.

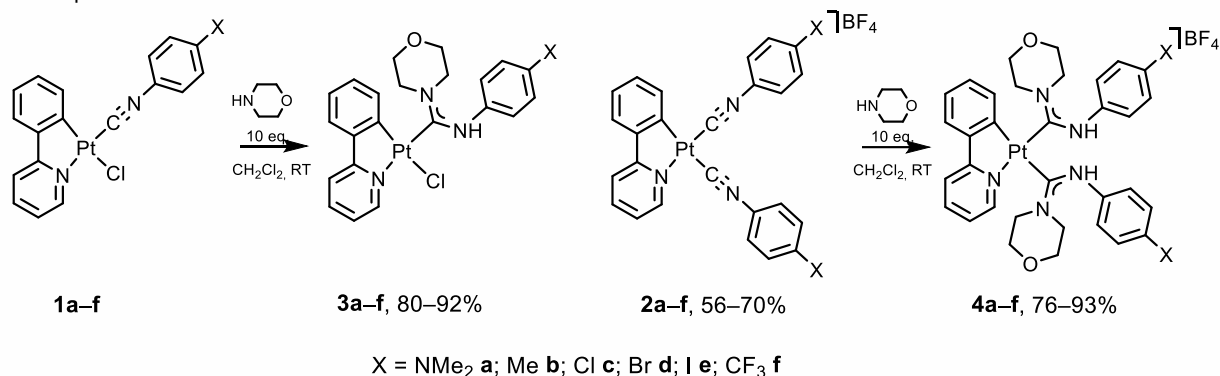


Схема 1. Синтез люминесцентных комплексов Pt^{II}-ADC

Полученные соединения охарактеризованы с помощью комплекса физико-химических методов анализа, включая масс-спектрометрию (HR ESI⁺-MS), ИК спектроскопию и спектроскопию ЯМР (¹H и ¹³C{¹H}, ¹⁹⁵Pt, ¹H,¹H-COSY, ¹H,¹H-NOESY), и монокристалльного PCA. Свойства основного и возбужденного состояний были исследованы спектроскопическими методами, а также с помощью квантово-химических расчетов (DFT и TD-DFT). Комплексы были апробированы в качестве светоизлучающих допантов в OLED устройствах, которые демонстрировали зеленое излучение с максимальной эффективностью тока 2,9 кд·А⁻¹ и яркостью 2700 кд·м⁻².

Литература

[1] Kinzhalov M.A., Grachova E.V., Luzyanin K.V. *Inorg. Chem. Front.* **2022**, 9, 417-439

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (№ 21-73-10083). Работа проведена с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследований», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Оптические и лазерные методы исследования вещества».



МЕТАЛЛО-N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИАМИНОКАРБЕНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПЛАТИНЫ(II) – ЭФФЕКТИВНЫЕ ФОТОКАТАЛИЗАТОРЫ РЕАКЦИИ ГИДРОСИЛИЛИРОВАНИЯ

Кашина М.В., Кинжалов М.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Аспирант

st040562.student@spbu.ru

Металло-N-гетероциклические карбены (MNHC) – циклические диаминокарбены, содержащие атом металла в цикле. В комплексах переходных металлов MNHC лиганды проявляют высокую электрондонорную способность, что может рационализировать их использование в металлокомплексном катализе органических реакций. Однако каталитические свойства MNHC комплексов практически не изучены из-за сложности синтетических методик [1].

В работе представлено получение Pd^{II}- и Pt^{II}-MNHC (**7–14**) комплексов в мягких условиях и с высокими выходами (84–95 %). Синтетический подход основан на взаимодействии *цис*-[MCl₂(CNR)₂] (**1–4**, R = Xyl, Mes) и 2-аминоазгетероциклов (**5**, **6**) [2]. Замещение хлоридных лигандов в **7–14** на тиоцианатные приводит к образованию комплексов с N,N- (**15–20**) и S,N-координацией тиоцианата (**20**, **21**) [3]. Все MNHC соединения **7–21** обладают желтой окраской, то есть поглощают видимый свет до 420 нм, поэтому могут являться потенциальными фотокатализаторами. Согласно квантово-химическим расчетам (TD DFT, FMO), длинноволновые полосы поглощения относятся к внутрелигандным переходам и определяются природой азгетероциклического фрагмента: полосы поглощения соединений с пиразинным кольцом сдвинуты bathochromно на 20–40 нм относительно полос пиридиновых аналогов. Арильные заместители R влияют на потенциал одноэлектронного окисления: комплексы с R = Mes окисляются легче, чем соединения с R = Xyl.

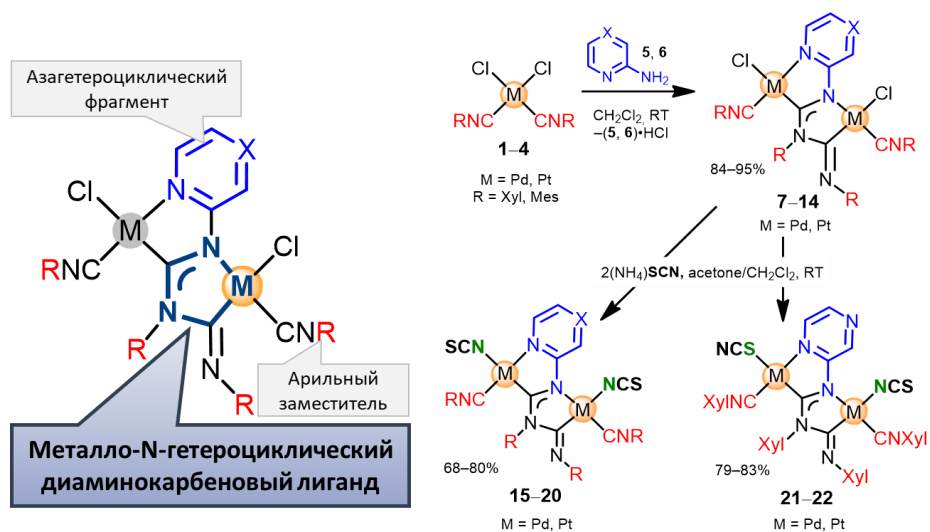


Рисунок 1. Строение MNHC комплексов и схема синтеза соединений **7–21**.

Хлоридные комплексы Pt^{II} **8**, **13–14** исследованы как фотокатализаторы в реакции гидросилилирования дифенилацетилена триэтилсиланом. Каталитический процесс проходит при облучении синими светом ($\lambda_{\max} = 445$ нм) в течение 6–12 ч. при загрузке катализатора 0.1 мол. %. Соединения **8**, **13–14** продемонстрировали умеренную и высокую активность с выходом продукта 68–92 % за 6 ч. Катализатор **13** (R = Mes, X = CH) оказался наиболее активным, обеспечивая количественный выход силилированного продукта за 12 ч. [2].

Литература

- [1] Luzyanin K.V., et al. *Chem. Commun.* 2018, 54, 9450
[2] Kashina M.V., Kinzhalov M.A., et al. *Dalton Trans.*, 2022, 51, 6718
[3] Kashina M.V., Kinzhalov M.A., et al. *Cryst. Growth Des.*, 2023, in press

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 21-73-10083). Измерения проводились в Научном парке СПбГУ (РЦ МАСВ, МРМИ, ОЛМИВ, ТКМИ, РМИ и КО).



СНИЖЕНИЕ ВРЕМЕНИ ЖИЗНИ ВОЗБУЖДЕННОГО СОСТОЯНИЯ КОМПЛЕКСОВ ЕВРОПИЯ И ТЕРБИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЧЕСКИХ СВЕТОДИОДАХ

Козлов М.И., Уточникова В.В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Студент
makariy.kozlov@gmail.com

Органические светоизлучающие диоды (OLED) уже являются коммерчески успешной технологией, которая на данном этапе находит новые применения в различных областях, таких как биомедицина. В этой связи возникают новые актуальные задачи, для решения которых необходимы новые материалы. Одним из перспективных классов материалов эмиссионного слоя OLED являются координационные соединения (КС) лантанидов, уникальность которых связана с узкими эмиссионными полосами (~10 нм), что особенно востребовано на сегодняшний день.

Однако на данный момент практическое применение OLED на основе КС лантанидов ограничено из-за низких яркости и эффективности электролюминесценции: они на порядок уступают другим классам материалов, которые также задействуют триплетное состояние в процесс люминесценции. Тщательный анализ физико-химических свойств различных классов КС лантанидов и характеристик OLED на их основе, проведенный в нашей группе, позволил установить, что ключевым фактором, ограничивающим характеристики КС лантанидов в OLED, является время жизни возбужденного состояния. Поэтому целью данной работы стала разработка подходов к снижению времени жизни возбужденного состояния для увеличения эффективности OLED на основе КС лантанидов.

В качестве таких подходов предложены: молекулярный дизайн КС лантанидов с лигандами, сочетающими сенсibiliзирующие и заряд-транспортные свойства с низкой энергией триплетного уровня; получение смешаннолигандных комплексов; эффект плазмонного резонанса наночастиц золота в гетероструктуре OLED; введение дополнительного иона иттербия в состав комплекса европия.

Первым подходом стал молекулярный дизайн комплексов тербия и европия, где анионные лиганды были выбраны для увеличения эффективности сенсibiliзации фотолуминесценции (ароматические карбоксилаты – для комплексов тербия, а ароматические β-дикетонаты – для комплексов европия), а в качестве нейтральных лигандов – лиганды-тушители люминесценции (производные фенантролина). Использование лигандов-тушителей люминесценции привело к снижению времени жизни, что позволило получить рекордные яркости растворных OLED на основе комплексов европия и тербия [1]. Снижение симметрии координационного окружения центрального иона проводили за счет введения в состав одного комплекса двух различных анионных лигандов. Это привело к уменьшению времени жизни возбужденного состояния, что еще больше увеличило яркость OLED на основе смешаннолигандных комплексов европия. Повышение эффективности OLED на основе комплекса тербия также было достигнуто за счет уменьшения времени жизни возбужденного состояния путем введения наночастиц золота в дырочно-инжектирующий слой PEDOT:PSS. Это привело к увеличению яркости OLED на 50% [2]. Также было изучено влияние иона иттербия в биметаллических комплексах европия-иттербия: интенсивность люминесценции иттербия возрастает при переходе от фото- к электролюминесценции, что подчеркивает значение времени жизни.

Таким образом, в данной работе были предложены эффективные подходы к снижению времени жизни возбужденного состояния, что позволило увеличить максимальную яркость OLED на основе КС лантанидов. Кроме того, был получен первый OLED с двойной эмиссией на основе биметаллического комплекса европия и иттербия, который был успешно протестирован в прототипе пульсоксиметра.

Литература

- [1] M. I. Kozlov *et al.*, "Solution-Processed OLED Based on a Mixed-Ligand Europium Complex," *Materials*, vol. 16, no. 3, 2023. doi: 10.3390/ma16030959.
[2] A. Y. Gladkikh *et al.*, "A 50% increase in the terbium-based OLED luminance through reducing the excited-state lifetime due to the introduction of gold nanoparticles," *Dalt. Trans.*, vol. 51, no. 42, pp. 16065–16069, 2022, doi: 10.1039/D2DT02446B.



КОРРОЛАЗИНЫ ФОСФОРА (V) С АКЦИАЛЬНЫМИ АЛКОКСИ- И АРИЛОКСИ-ГРУППАМИ:
ПЕРЕКЛЮЧАЕМЫЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ И ФОТОСЕНСИБИЛИЗАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА

Лазовский Д.А., Даниленко А.А., Стужин П.А.

Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия
Аспирант, м.н.с.
lazolvo@mail.ru

Внедрение фосфора (V) в порфиразиновый макроцикл в определенных условиях приводит к сокращению макрокольца за счет исключения одного из мезо-атомов азота образованием нового цикла – корролазина. Образующийся макроцикл обладает существенно отличающимися химическими и фотофизическими свойствами от исходного порфиразина. Образующиеся корролазины фосфора (V) способны к интенсивной флуоресценции и генерации активных форм кислорода [1]. И более того, наличие фосфора (V) в корролазиновом макроцикле позволяет образовывать транс-диаксиальные комплексы, которые могут быть модифицированы различными функциональными группами.

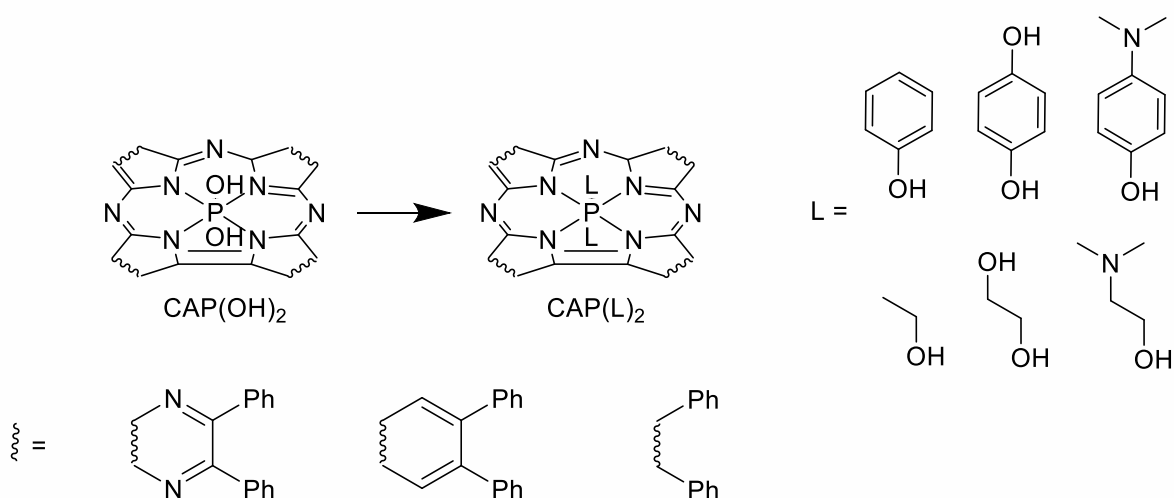


Схема 1. Структура изученных объектов

Модифицировать спектральные свойства соединения можно за счет варьирования как периферии макроцикла, так и аксиальных лигандов. Ранее нами уже был рассмотрен ряд пиразин-аннелированных корролазинов фосфора (V) с аксиальными арилокси-группами, которые обладают «переключаемыми» флуоресцентными свойствами [2]. Текущая работа является ее продолжением и охватывает алкокси-замещенные тетрапиразинокорролазины. Показано различие в алкокси- и арилокси-замещении по аксиальному положению, как спектральными методами, так и с использованием квантово-химического подхода. Кроме того, рассмотрено влияние пиразинового и бензо-аннелирования на образование и устойчивость аксиальных комплексов.

Литература

- [1] Zhang X. Coordination Chemistry Reviews, 2015, 285, 52-64
[2] Lazovskiy D.A., Skvortsov I.A., Novakova V., Stuzhin P.A., Dalton Transactions, 2022, 51, 5687-5698

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 20-53-26004).



ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ИЗ ПРИРОДНЫХ СПИРТОВ И КАРБИДА КАЛЬЦИЯ: СИНТЕЗ И ПЕРЕРАБОТКА

Лоцман К.А.¹, Родыгин К.С.¹, Анаников В.П.²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Институт органической химии им. Зелинского РАН, Москва, Россия

Инженер-исследователь, аспирант

k.lotsman@spbu.ru

В настоящее время большинство полимерных материалов, используемых человечеством, производится из продуктов нефтепереработки. Из-за сложности утилизации таких полимеров происходит их накопление на свалках, что вредит окружающей среде. В связи с этим в настоящее время растет интерес к перерабатываемым «зеленым» альтернативам, одной из которых выступает использование компонентов биомассы для получения материалов.

В нашей работе [1] был проведен синтез полимеров на основе терпеновых спиртов и карбида кальция в качестве возобновляемого [2] источника ацетилена (схема 1). Так, проводя реакцию винилирования в суперосновной среде, были получены виниловые эфиры терпеновых спиртов с выходом до 93%. Затем синтезированные мономеры были полимеризованы по катионному механизму с выходом соответствующих линейных полимеров до 82%. Для синтеза сетчатых полимеров был использован 5-гидроксиметилфурфурол – важное соединение-«платформа» органического синтеза [3]. Так, восстанавливая 5-ГМФ, был получен диол, винилирование которого привело к дивиниловому эфиру 2,5-бис(гидроксиметил)фурана. Катионная полимеризация данного эфира привела к образованию кросс-сшитого полимера с выходом в 71%.

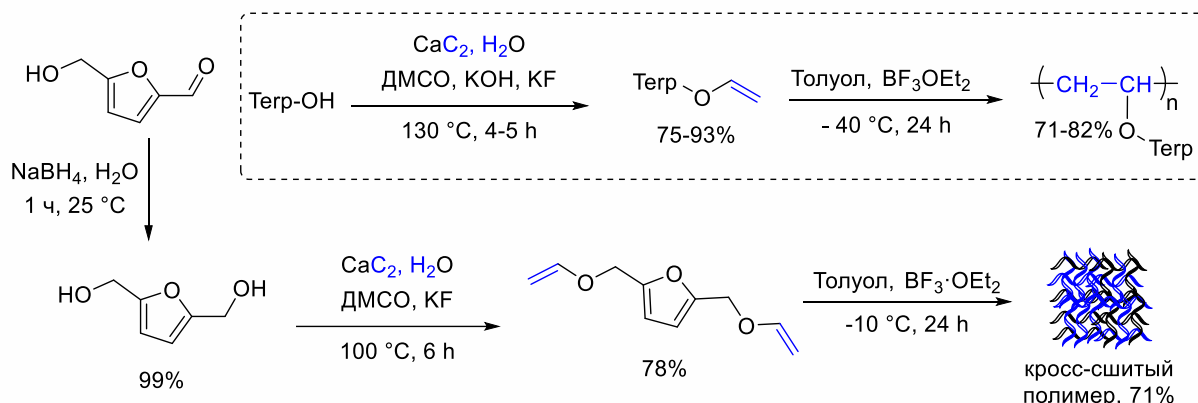


Схема 1. Пути получения полимеров линейной (в рамке) и сетчатой структуры из природных спиртов

Важной особенностью полученных полимеров линейной структуры являлось то, что они полностью разлагаются при нагревании свыше 450 °С. Основными продуктами разложения были исходные спирты и соответствующие им карбонильные соединения. Восстановление данной смеси позволяет получить исходный спирт, который может быть возвращен в цикл получения полимера. Возможность переработки образующихся полимеров на основе терпеновых спиртов была подтверждена на примере поливинилментола.

Таким образом, были показаны способы получения полимеров на основе возобновляемого сырья: природных спиртов и карбида кальция, а также разработан способ переработки данных полимеров.

Литература

- [1] Metlyaeva S.A., Rodygin K.S., Lotsman K.A., Samoylenko D.E., Ananikov V.P. *Green Chem.* **2021**, 23, 2487-2495.
- [2] Rodygin K.S., Lotsman K.A., Samoylenko D.E., Kuznetsov V.M., Ananikov V.P. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 11828.
- [3] Lotsman K.A., Rodygin K.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, 92, 2507-2510.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№21-73-20003).



ФЛЮОРЕСЦЕНТНЫЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СБОРКИ МЕЛАМИН-ТИБАРБИТУРАТА

Москаленко И.В.¹, Шиловских В.В.¹, Нестеров П.В.¹, Гуржий В.В.², Скорб Е.В.¹

¹Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Н.с., к.х.н.

moskalenko@infochemistry.ru

Ранее в нашей лаборатории были синтезированы супрамолекулярные сборки меламин-барбитуратовой кислоты [1]. Данные сборки интересны тем, что имеют высокую радикальную активность, и способны захватывать активные формы кислорода [2]. Ближайшим структурным аналогом барбитуровой кислоты является тиобарбитуровая кислота, чьи супрамолекулярные соединения известны как потенциальные флюоресцентные сенсоры на ионы ртути и меди [3]. Нами впервые был получен сокристалл меламин-тиобарбитурата, охарактеризовано его строение (SXRД, SEM, EDX), оптические свойства (флюоресценция) (Рис.), радикальная активность (ЭПР). Полученные данные хорошо согласуются с квантовохимическими расчетами и молекулярной динамикой.

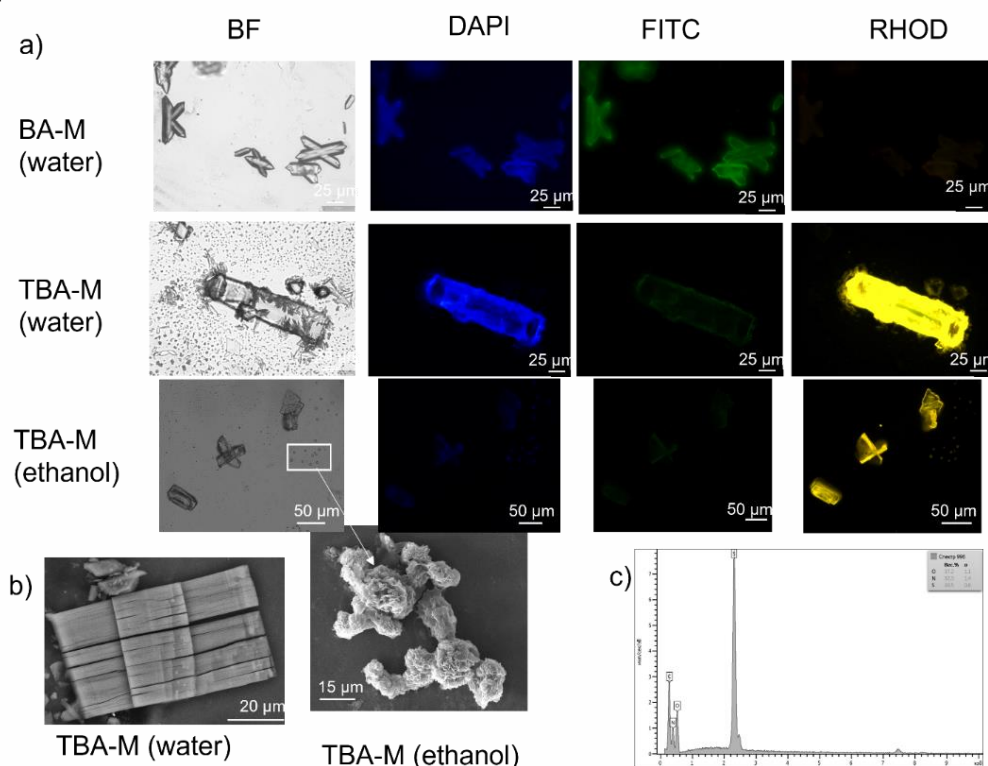


Рисунок 1. а) Микрофотографии кристаллов в дневном свете и флюорисценных каналах. б) SEM фотографии кристаллов ТВА-М. в) EDX анализ кристаллов ТВА-М.

Литература

- [1] Shilovskikh V. V, Timralieva A.A., Nesterov P. V. *Chem. Eur. J.* **2020**, 119991, 16603–16610. 10.1002/chem.202002947.
- [2] Timralieva A.A., Moskalenko I. V, Nesterov P. V. *ACS Omega* **2023**. 10.1021/acsomega.2c06510.
- [3] Liu, X., Huang, D., Lai, C. *ACS Appl. Nano Mater.* **2021**, 4, 6760–6767. 10.1021/acsanm.1c00809.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 21-73-10185



МУЛЬТИВАЛЕНТНЫЕ NH-ПИРАЗОЛЬНЫЕ ЛИГАНДЫ НА МАКРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЕ И В СОСТАВЕ ВОДОРОДНО-СВЯЗАННОЙ САМОСБОРКИ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ И ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

Муравьев А.А.^{1,2}, Соловьева С.Е.², Антипин И.С.², Скорб Е.В.¹

¹Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

Доцент, к.х.н.

muravev@itmo.ru

В последние годы в биомедицине наблюдается устойчивый интерес к мультивалентным платформам на основе органических молекул вследствие ожидаемого синергетического эффекта от объединения на одной платформе функциональных фрагментов при химиотерапии, а также в рамках поиска нетоксичных пьезо-материалов, способных к самозалечиванию, например, для создания искусственной кожи. Привлекательным объектом для исследования перечисленных свойств являются 3,5-дизамещенные NH-пиразолы, которые характеризуются разнообразием супрамолекулярных структур в кристаллической фазе и комплексообразующими свойствами по отношению к биомолекулам. В то же время введение данных молекул в макроциклическую платформу, а также синтез производных NH-пиразола с электронодонорными гетероатомами в 3 и 5 положениях гетероцикла представляют самостоятельный интерес в органической химии и требуют оптимизации условий реакции.

В данном докладе приведен пример 3,5-дизамещенного NH-пиразола **1**, формирующий водородно-связанный тетрамер [1] (Схема 1) и проявляющий пьезоэлектрический отклик по данным силовой микроскопии пьезоотклика. Помимо этого, соединение **1** индуцирует апоптоз в линии клеток M-HeLa с остановкой клеточного цикла в фазе G0/G1. За счет объединения фрагментов соединения **1** на макроциклической платформе каликсарена (соединение **2** [2] (Схема 1)) была повышена селективность ингибирующего действия пиразолильных фрагментов к линии опухолевых клеток относительно нормальных клеток, что наряду с отсутствием токсичности и мутагенности позволяет рассматривать синтезированные пиразольные производные каликсарена как перспективные противоопухолевые препараты.

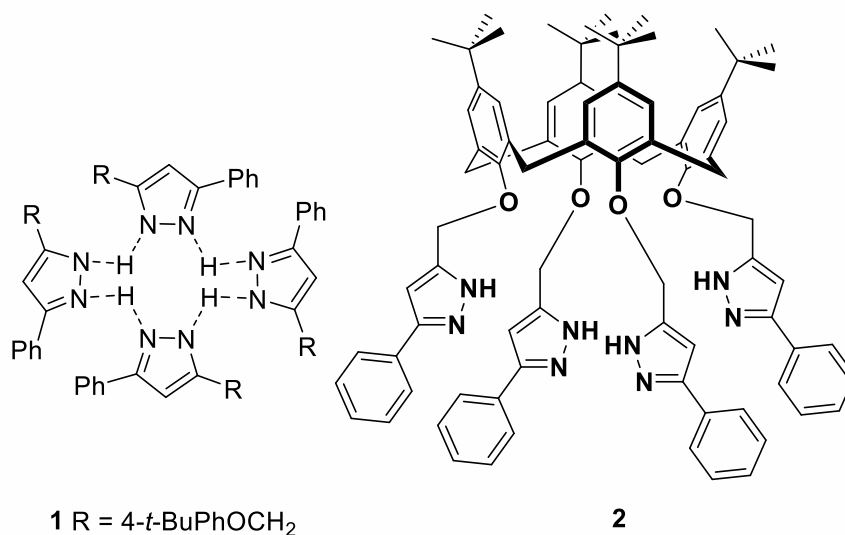


Схема 1. Пиразолильные лиганды в составе водородно-связанной самосборки (соединение **1**) и ковалентной макроциклической платформы (соединение **2**).

Литература

- [1] Muravev A.A., Solovieva S.E., Galieva F.B., Bazanova O.B., Rizvanov I.Kh., Ivshin K.A., Kataeva O.V., Matthews S.E., Antipin I.S. *RSC Adv.* 2018, 8, 32765
[2] Muravev A.A., Ovsyannikov A.S., Konorov G.V., Islamov D.R., Usachev K.S., Novikov A.S., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Molecules* 2022, 27, 5178

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 21-73-10185).



СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АНСАМБЛИ БИСХРОМОФОРНЫХ КОНЬЮГАТОВ С ДНК И КУКУРБИТ[7]УРИЛОМ

Перевозчикова П.С.^{1,2}, Черникова Е.Ю.¹, Федоров Ю.В.¹, Федорова О.А.^{1,2}

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

²Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия
Аспирант, м.н.с.

polina-krasnooperova@mail.ru

В настоящее время существует тенденция к изучению взаимодействия маленьких органических лигандов с молекулой ДНК с точки зрения медицинского и биологического применения. Такие исследования помогают понять механизм действия лекарственных средств, а также внести вклад в создание различных меток для внутриклеточной визуализации и биоанализа. Молекулярные контейнеры, в частности кукурбит[7]урил (CB[7]), представляют значительный интерес для разработки систем направленной доставки лекарственных препаратов. Кроме того, инкапсулирование лигандов снижает их токсическое воздействие, а также улучшает их растворимость и защищает от биodeградации. Создание мультикомпонентных супрамолекулярных систем на основе ДНК, кукурбит[7]урила и органических соединений позволяет не только контролировать взаимодействие между ними, но может также приводить к значительным изменениям свойств и функций первоначальных компонентов [1].

В данной работе были синтезированы бисхромофорные конъюгаты **1a-b**, состоящие из 4-стирилпиридинового красителя и фрагмента 2,2-дифенил-2*H*-хромена, и исследовано их сродство к двухцепочечной ДНК и кукурбит[7]урилу. С помощью комбинации абсорбционной и флуоресцентной спектроскопий, спектроскопии кругового дихроизма, а также MALDI-TOF масс-спектрометрии было продемонстрировано, что эти соединения могут взаимодействовать с макромолекулами с образованием супрамолекулярных ансамблей благодаря двум подходящим сайтам связывания. Тройной комплекс образуется в результате интеркаляции положительно заряженной части стирила между парами оснований ДНК, а кукурбит[7]урил располагается на алкильной цепи между двумя фрагментами конъюгата (Схема 1) [2].

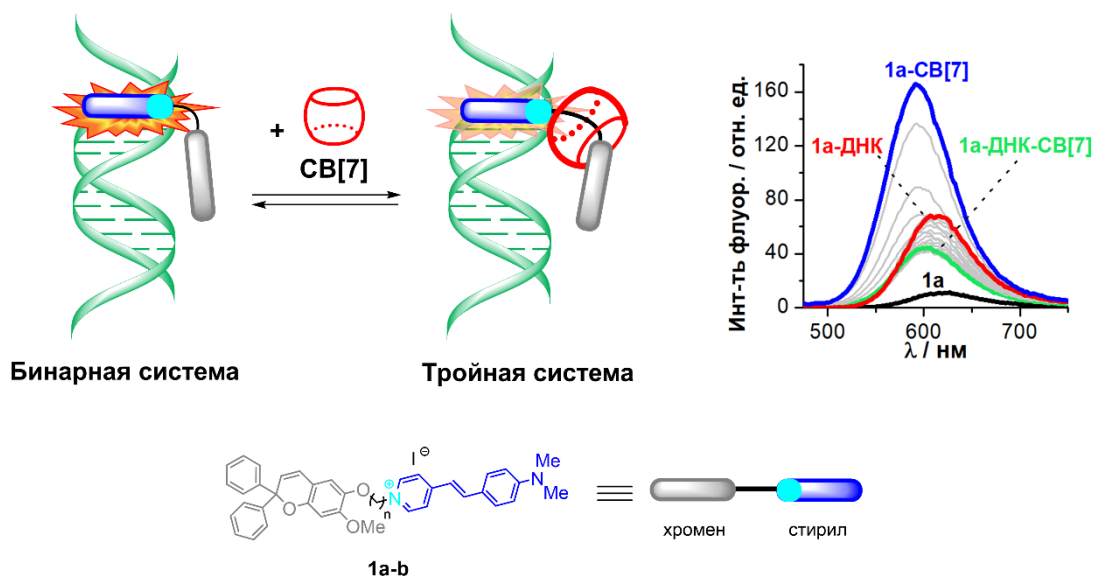


Схема 1. Схематическое представление и спектры флуоресценции равновесных процессов, происходящих в растворах двойных и тройных комплексов между конъюгатами **1a-b**, ДНК и CB[7].

Литература

[1] Chernikova E.Y., Berdnikova D.V. *Chem. Commun.* 2020, 56, 15360-15376

[2] Perevozchikova P.S., Chernikova E.Y., Shepel N.E., Fedorova O.A., Fedorov Y.V. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2023, 286, 121971

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№21-73-20158).



ДИАРИЛИОДОНИЙ СЕЛЕНОЦИАНАТЫ – КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

Раджабов А.Д., Солдатова Н.С.

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия
Аспирант, м.н.с.
amirrajabov1997@gmail.com

Диарилиодониевые соли (ДАИС) являются одним из самых исследуемых классов соединений в области гипервалентного иода. Такой интерес связан с уникальными свойствами ДАИС как органокатализаторов [1], тектонов для сборки пористых супрамолекулярных систем [2], преорганизованных структур для селективного твердофазного синтеза [3] и как арилирующих агентов для широкого ряда субстратов. [4]

Несмотря на все достижения и преимущества, арирование с помощью ДАИС сопровождается выделением иодарена как уходящей группы, что снижает атомную эффективность процесса, что слабо отвечает современным трендам органической химии. Вовлечение выделяющегося иодарена в реакцию диарилирования нуклеофилов позволит повысить атомную эффективность. Диарилирование халькоген содержащих нуклеофилов с помощью ДАИС является перспективным для синтеза широкого ряда ценных соединений. Поэтому, в нашей работе мы разработали двухстадийный одnoreакторный метод синтеза несимметричных диарилселенидов с помощью диарилиодониевых солей с вовлечением обеих арильных групп.

Ряд диарилиодоний трифторацетатов **1** вводили в реакцию арирования селеноцианата калия в среде этилацетата с образованием арилселеноцианата и иодтриметоксибензола. Далее растворитель был упарен и замещен на гексафторизопропанол (HFIP) без выделения промежуточных продуктов. Дальнейшая реакция в HFIP была проведена в присутствии 3 эквивалентов пиридина с образованием целевых диарилселенидов **2** (Схема 1).

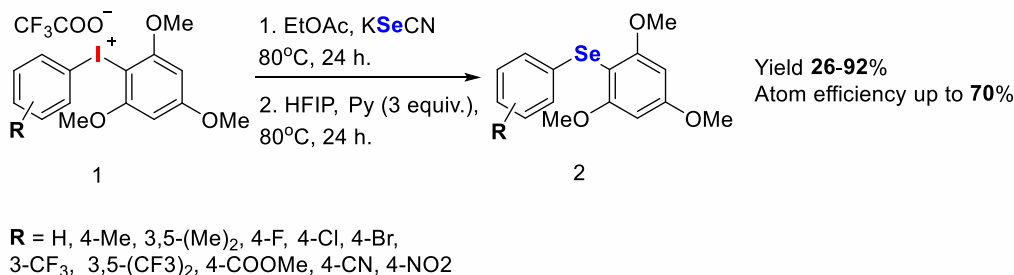


Схема 1 – Диарилирование селеноцианата калия с помощью диарилиодониевых солей.

Таким образом, в данной работе была разработана процедура и определены оптимальные параметры одnoreакторного синтеза арил(1,3,5-триметоксибензол)селенидов. Выходы целевых соединений в ряду варьировались от 23% до 92%. Структура полученных веществ подтверждена современными методами физико-химического анализа, в том числе методом рентгеновской дифракции (Рис. 1).

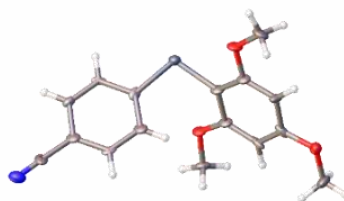


Рисунок 1 – Молекулярная структура 4-цианофенил(1,3,5-триметоксифенил)селенида.

Литература

- [1] Schindler S., Huber S.M. Halogen Bonds in Organic Synthesis and Organocatalysis. 2014, 167–203
- [2] Soldatova N.S. et al. Chem Sci. 2022, 13(19), 5650–5658
- [3] Soldatova N.S. et al. Organic Chemistry Frontiers. 2020. 7(16), 2230–2242
- [4] Merritt E., Olofsson B. Angew. Chem. Int. Ed. 2009. 48, 9052–9070

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 21-73-00148) и проекта Мега-грант (№ 075-15-2021-585)



ОБРАЗОВАНИЕ НЕКОВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ С ПЕРФТОРАРОМАТИЧЕСКИМИ ПРОИЗВОДНЫМИ РТУТИ

*Рожков А.В.*¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
Ассистент, к.х.н.
a.rozhkov@spbu.ru

Сокристаллизацией дикетонатных комплексов платины(II) [Pt(ppy)(асас)] (**1**; ppyH = 2-фенилпиридин, асасH = ацетилацетон), [Pt(ppy)(hd)] (**2**; hdH = гептандион-3,5), [Pt(ppy)(tmhd)] (**3**; tmhdH = 2,2,6,6-тетрамethylгептандион-3,5), [Pt(dfppy)(асас)] (**4**; dfppyH = 2-(2',4'-дифторфенил)пиридин), [Pt(dfppy)(tmhd)] (**5**) и Pt(асас)₂ (**6**) с перфторароматическими производными ртути Hg₃ (перфтор-*орто*-фенилен ртуть) получены аддукты (**1–3**, **6**)·Hg₃ and (**4–5**)·Hg₃·Me₂CO (**Рисунок 1**).

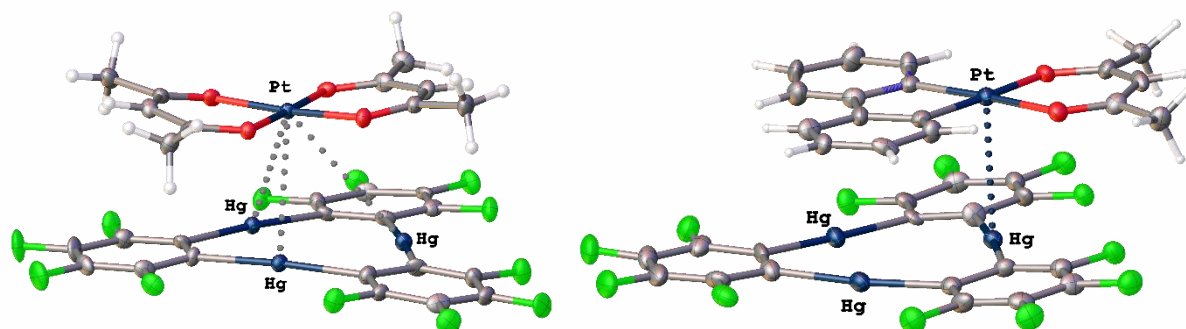


Рисунок 1. Структуры аддуктов Pt(асас)₂·Hg₃ (слева) и Pt(ppy)асас·Hg₃ (справа).

Экспериментальное и теоретическое изучение их структуры методами PCA и функционала плотности (DFT) выявило наличие нековалентного взаимодействия Hg···Pt and Hg···C. Было обнаружено, что при сокристаллизации умеренно люминесцирующих комплексов **1–5** происходит резкое увеличение квантового выхода люминесценции (до 6 раз). Соответствующие исследования DFT наряду с анализом рассчитанных констант скорости излучательной и безызлучательной дезактивации показывают, что упаковка в кристалле способствует уменьшению заселенность состояния ³MC, тем самым увеличивая квантовый выход люминесценции.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 21-73-10030).



ДИАЗОАЗОЛЫ В СИНТЕЗЕ НОВОГО КЛАССА ФЛУОРОФОРОВ

Садчикова Е.В., Сафронов Н.Е., Беляев Н.А., Бельская Н.П.

Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

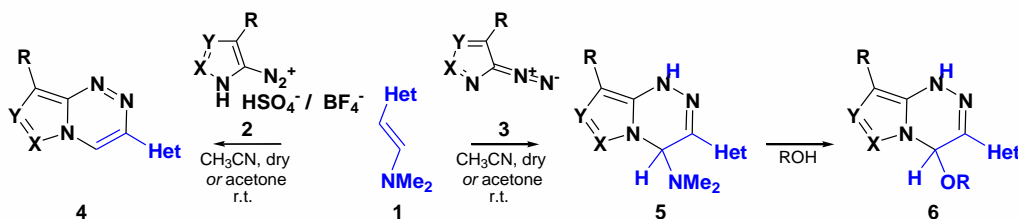
Химико-технологический институт, Екатеринбург, Россия

Доцент, к.х.н.

helena-ekb@yandex.ru

Известно, что азолы, содержащие диазофункцию в α -положении к NH-фрагменту гетерокольца, реагируют с электронообогащенными енаминами, позволяя региоселективно с весьма высокими выходами получать 3- и/или 4-замещенные ароматические азоло[5,1-с][1,2,4]триазины [1]. Единичные случаи образования в аналогичных превращениях неароматических бициклических производных фиксировались только в случае вовлечения в подобные взаимодействия тризамещенных енаминов [2].

Нами была изучена реакционная способность солей азол-5-диазония **2** и 5-диазоазолов **3** ряда пиразола и имидазола в реакциях с β -гетариленаминами **1** и показано, что природа диазофункции оказывает существенное влияние на химизм процесса и структуру образующихся продуктов. Так, взаимодействие енаминов **1** с солями диазония **2** реализуется по двухступенчатому механизму, ключевой стадией в котором является C-азосочетание по атому углерода C-2 активированной двойной связи, что открывает возможности для синтеза ароматических азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **4** [3]. В противоположность, вовлечение в аналогичные превращения гетероциклических диазосоединений **3** приводит к получению неароматических азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **5** в результате циклоприсоединения реагирующих между собой молекул [4].



Показана возможность модификации неароматических соединений **5** под действием нуклеофилов с образованием соединений **6** и установлено, что ароматические и неароматические производные азоло[5,1-с][1,2,4]триазинового ряда обладают различными физико-химическими и фотофизическими свойствами [4].

Выполненные детальные исследования последних позволяют говорить о том, что соединения **5** и **6** представляют собой новый класс люминесцентных гетероциклических производных с поглощением в области $\lambda_{\text{ex}} = 321\text{--}401$ нм ($\epsilon = 5100\text{--}20100$ М⁻¹·см⁻¹ в CHCl₃), испусканием в области $\lambda_{\text{em}} = 433\text{--}524$ нм и QY = 1.6–33.3 %. При этом азолотриазины, содержащие в положении 3 тиadiaзольный и изоксазольный фрагменты, обладают более привлекательными фотофизическими свойствами в сравнении с производными, имеющими в том же положении имидазольный и кумариновый заместители.

Выполнен анализ сольватохромизма с использованием десяти различных растворителей. Выявлено явление эмиссии, вызванное агрегацией, приводящее к увеличению QY в ряду 3-изоксазолзамещенных 1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **5** и **6** в бинарных смесях DMSO–H₂O и THF–H₂O, что является важным для перспектив практического использования в экспериментальной биологии и медицине.

Литература

- [1] a. Kaminskiy, N. A., *et al. J. Org. Chem.*, **2022**, 87 (15), 10485. b. El-Ghandour, E. H. H., *et al. Z. Naturforsch., B, Chem. Sci.*, **1992**, 47 (11), 1628. c. Magee, W. L., *et al. J. Org. Chem.*, **1987**, 52 (25), 5538. d. Padwa, A. *et al. J. Org. Chem.*, **1983**, 48 (14), 2330.
[2] a. Ghazlan, S. A. S. *et al. J. Chem. Res., Synop.*, **2004**, 12, 789. b. Padwa, A. *et al. Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22 (13), 1199. c. Ege, G., *et al. Synthesis*, **1977**, 8, 556.
[3] Sadchikova, E. V., *et al. Arkivoc*, **2016**, IV, 114.
[4] a. Sadchikova, E. V., *et al. New J. Chem.*, **2022**, 46 (46), 22171. b. Sadchikova, E. V., *et al. Molecules*, **2023**, 28 (7), 3192.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (программа «Приоритет-2030»).



ФОРМИРОВАНИЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ ТОННЕЛЕЙ В КРИСТАЛЛЕ *ЦИС*-6-(3-(3,4-ДИХЛОРФЕНИЛ)-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ИЛ)ЦИКЛОГЕКС-3-ЕН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

*Семенов А.В.*¹, *Байков С.В.*¹, *Тарасенко М.В.*², *Шетнев А.А.*², *Боярский В.П.*¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия

Аспирант

a.v.semenov@spbu.ru

Конденсация амидоксимов и ангидридов вицинальных циклоалифатических дикарбоновых кислот приводит к образованию разных диастереомеров 1,2,4-оксадиазол-5-илкарбоновых кислот в зависимости от реакционной среды (NaOH/ДМСО либо K₂CO₃/1,4-диоксан) [1-2]. Реакцией 3,4-дихлорфениламидоксима с ангидридом циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислоты в присутствии K₂CO₃ в 1,4-диоксане получен *цис*-изомер 6-(3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты (**Схема 1**).

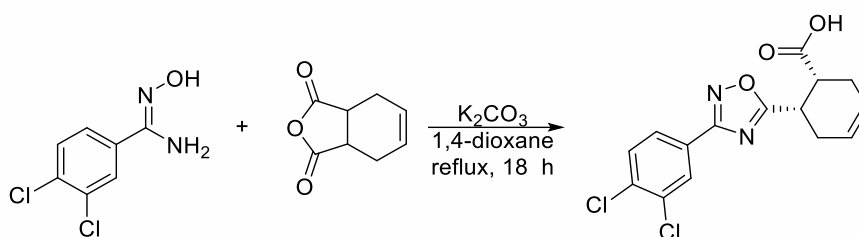


Схема 1. Диастереселективное получение *цис*- и *транс*-изомерных производных 3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазола.

Молекулы *цис*-6-(3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты в кристалле формируют супрамолекулярные тоннели (**Рисунок 1**). Показано, что, при добавлении соответствующего растворителя на этапе кристаллизации, в формируемые полости в кристаллической решётке могут включаться молекулы гексана, 1,4-дихлорэтана и 1,4-дибормэтана. Образование пустот в решетке обусловлено конформацией молекул *цис*-производного 3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазола, а также галогенными связями между атомами Cl и O карбоксильных групп, водородными связями между карбоксильными группами и π···π стекингом между ароматическими кольцами в составе циклогексенкарбоновой кислоты.

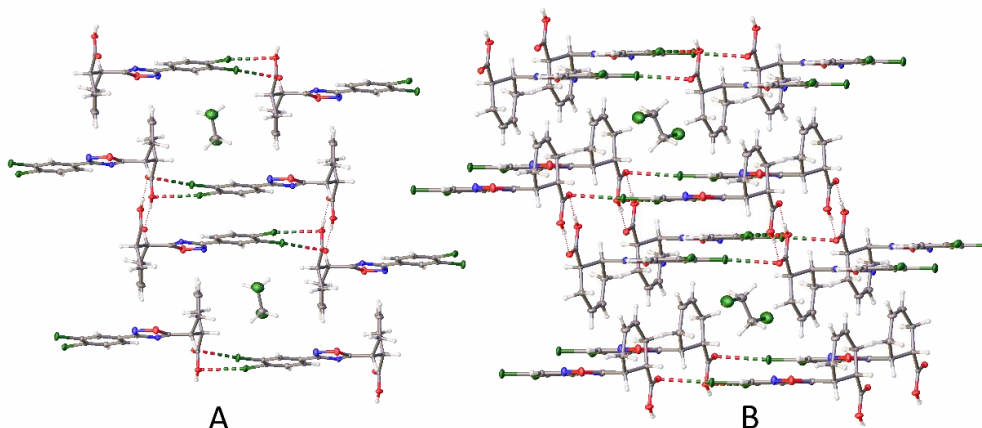


Схема 1. Формирование супрамолекулярного тоннелей с включёнными молекулами 1,4-дихлорэтана. Вид сверху(**А**) и под углом(**В**).

Литература

- [1] Baykov S.V., Tarasenko M.V. *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 2019(33), 5685-5693
[2] Baykov S.V., Tarasenko M.V. *J. Mol. Struct.* 2020, 1260, 132785

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ РФФИ 22-73-10031). Все физико-химические измерения проводились в Научном парке Санкт-Петербургского государственного университета (РЦ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Методы анализа состава вещества»).



СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ 1,2,5-ХАЛЬКОГЕНАДИАЗОЛОВ С ОСНОВАНИЯМИ ЛЬЮИСА

Семенов Н.А., Радюш Е.А., Е.А. Чуланова

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН,
Новосибирск, Россия

Заведующий Лабораторией Гетероциклических Соединений, к.х.н.

klaus@nioch.nsc.ru

1,2,5-Халькогенадиазолы широко применяются в качестве π-акцепторов для получения анион-радикальных солей, комплексов с переносом заряда и в полисопряженных полупроводниковых материалах в органической электронике [1]. Недавно открыта способность халькогенадиазолов образовывать супрамолекулярные комплексы с основаниями Льюиса посредством т.н. «халькогенной связи» - вторичного связывающего (нековалентного) взаимодействия между основанием Льюиса (LB) и электрофильным атомом халькогена. С точки зрения электростатики происходит взаимодействие локального отрицательного заряда на поверхности молекулы нуклеофила с областями положительного электростатического потенциала на поверхности молекулы рецептора, которые называют σ- и π-дырками. На рисунке 1 показана карта поверхностного молекулярного электростатического потенциала 5,6-дициано-2,1,3-бензоселенадиазола **1**, σ- и π-дырки обозначены голубым и синим цветом.

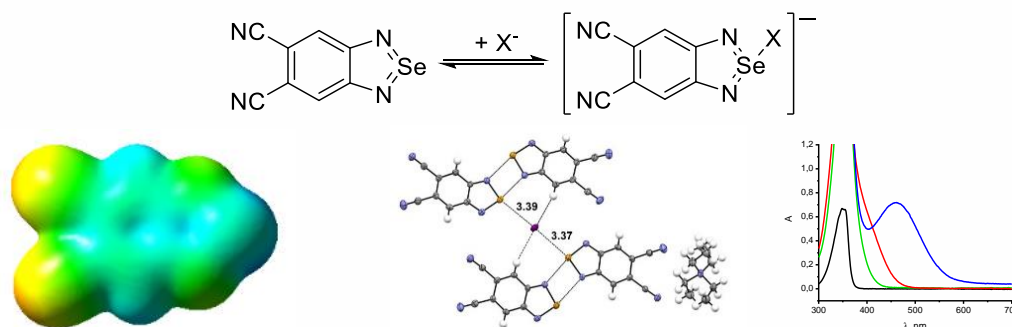


Рисунок 1. Вверху: взаимодействие **1** с анионами. Внизу слева направо: карта молекулярного электростатического потенциала **1**; структура комплекса [Et₄N][**14-Br**] по данным РСА; спектры поглощения **1** (черная линия) и его смесей с хлоридом (зеленая линия), бромидом (красная линия) и иодидом тетрабутиламмония (синяя линия) в ацетонитриле.

Образование супрамолекулярных комплексов сопровождается появлением полос переноса заряда в видимой области спектров поглощения. С помощью спектрофотометрического титрования определены константы комплексообразования для серии халькогенадиазолов с различными анионами. Величины констант варьируются в широких пределах в зависимости от природы гетероцикла и нуклеофила, что создает предпосылки к созданию селективных рецепторов различных нуклеофилов. Вместе с аналитическим сигналом в виде изменения электронного спектра это может быть использовано для дизайна оптических сенсоров на анионы. Сокристаллизация производных 1,2,5-халькогенадиазолов с основаниями Льюиса позволяет получать кристаллические супрамолекулярные комплексы различного состава и строения. Как правило основным нековалентным взаимодействием в структуре является σ-дырочная халькогеновая связь Se...X, хотя в некоторых случаях также проявляются и π-дырочные взаимодействия [2]. В докладе обсуждаются синтез, особенности строения, термодинамические и оптические свойства таких супрамолекулярных комплексов в растворе и в кристаллическом состоянии, в том числе релевантные возможным применениям в сенсорике и кристаллохимическом дизайне.

Литература

[1] Chulanova E.A., Semenov N.A., Pushkarevsky N.A., Gritsan N.P., Zibarev A.V. *Mend. Comm.* 2018, 28, 5, 453-460

[2] Radiush E.A., Pritchina E.A., Chulanova E.A., Dmitriev A.A., Bagryanskaya I.Y., Slawin A.M.Z., Woollins J.D., Gritsan N.P., Zibarev A.V., Semenov N.A. *New J. Chem.* 2022, 46, 14490–14501

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 21-73-10291).



СИНТЕЗ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗО[е]ИНДОЛОВ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ ЦИКЛИЗАЦИЕЙ α -(2-СУЛЬФАМИДОВИНИЛ)ПИРРОЛОВ

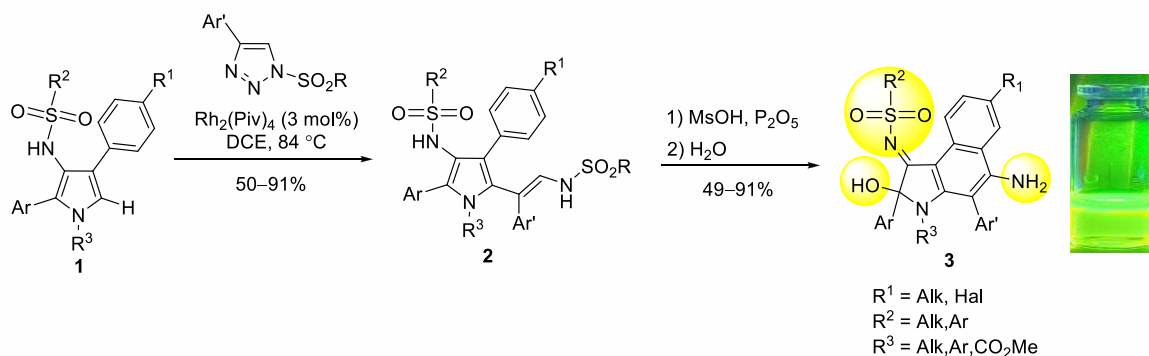
Симдянов И.В., Сахаров П.А., Новиков М.С.

Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии, Санкт-Петербург, Россия
Студент
ivane4e5@gmail.com

Трициклическая бензо[е]индольная система относится к гетероциклическим объектам, представляющих интерес для многих областей, включая медицинскую химию и химию органических функциональных материалов. В частности, 1*H*-бензо[е]индолиевые производные применяются для синтеза новых цианиновых красителей [1], и могут использоваться в флуоресцентном имиджинге опухолей *in vivo* [2]. Основные ограничения использования бензо[е]индолов в качестве флуоресцентных меток сводятся к проблемам введения таких функциональных групп в трициклическую систему, которые позволяли бы путем модификации молекулы управлять ее фотофизическими свойствами, а также менять характер ее присоединения к молекуле-носителю. Это делает синтез новых функционализированных бензо[е]индолов особо актуальным. Помимо этого интерес представляют аналоги, в которых система сопряжения кратных связей в бензо[е]индольном каркасе отличается от таковой в известных 1*H*-бензо[е]индолиевых производных.

В настоящей работе разработан простой двухстадийный метод синтеза 1*H*-бензо[е]индолов **3**, содержащих сульфонилимино-группу в положении С1, гидроксильную группу в положении С2 и первичную амино-группу в положении С5. Исходными соединениями для этого синтеза послужили 2,4-дизамещенные 3-сульфидопирролы **1**, методика получения которых на основе родий(II)-катализируемого 1,2,3-триазол–1,2,3-триазольного сочетания, была разработана совсем недавно [3]. Первая стадия синтеза представляет собой внедрение родиевого азавинилкарбена в С–Н связь исходного пиррола, а на второй стадии проводится электрофильная циклизация полученного на первой стадии α -(2-сульфамидоинил)пиррола **2**. Обе стадии оптимизированы и в большинстве случаев дают высокие выходы продуктов.

Полученные бензо[е]индолы **3** обладают люминесцентными свойствами и характеризуются максимумом испускания в области 520 нм и квантовым выходом около 35%.



Литература

- [1] Q.-C. Wang, D. Qu, J. Ren, L. Xu, M. Liu, H. Tian *Dyes Pigm.* **2003**, 59, 163-172.
[2] Miki K., Kimura A., Oride K., Kuramochi Y., Matsuoka H., Harada H., Hiraoka M., Ohe K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6567-6570.
[3] Koronotov A.N., Afanaseva K.K., Sakharov P.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1474-1481.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№23-13-00115). Исследования проводились с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета: магнитно-резонансные методы исследования, методы анализа состава вещества и рентгенодифракционные методы исследования.



СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ КАРКАСНЫХ ФОСФОНАТОВ СИММЕТРИЧНОГО ТИПА

Смаилов А.К.¹, Залалтдинова А.В.², Садыкова Ю.М.², Бурилов А.Р.², Пудовик М.А.²

¹Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия
²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия
Аспирант
atabeksmailov@gmail.com

В последние годы, приоритетным направлением в элементоорганической химии является создание нового типа пространственно-организованных структур. Особое внимание уделяется фосфорорганическим каркасным соединениям, содержащих реакционноспособные функциональные группы, которые могут быть использованы для целенаправленной модификации и создания на их основе перспективных лекарственных препаратов широкого спектра действия: противовирусного, антибактериального, а также противоопухолевого. А также могут образовывать комплексы с катионами (в частности, лантанидами - La, Ce, Nd, Eu, Gd, Tb, Er) проявляя люминесцентные свойства, что может быть использовано в качестве люминесцентных сенсоров для диагностических анализов и современных эффективных технологий визуализации в медицине.

Ранее нами реализован одностадийный метод синтеза каркасных фосфонатов симметричного строения, базирующийся на новой каскадной реакции 2-этоксивинилдихлорфосфонатом с фенолами [1,2]. Новые функционально замещенные каркасные фосфонаты были получены в результате каскадной реакции при использовании трифторуксусной кислоты в качестве реагента и растворителя.

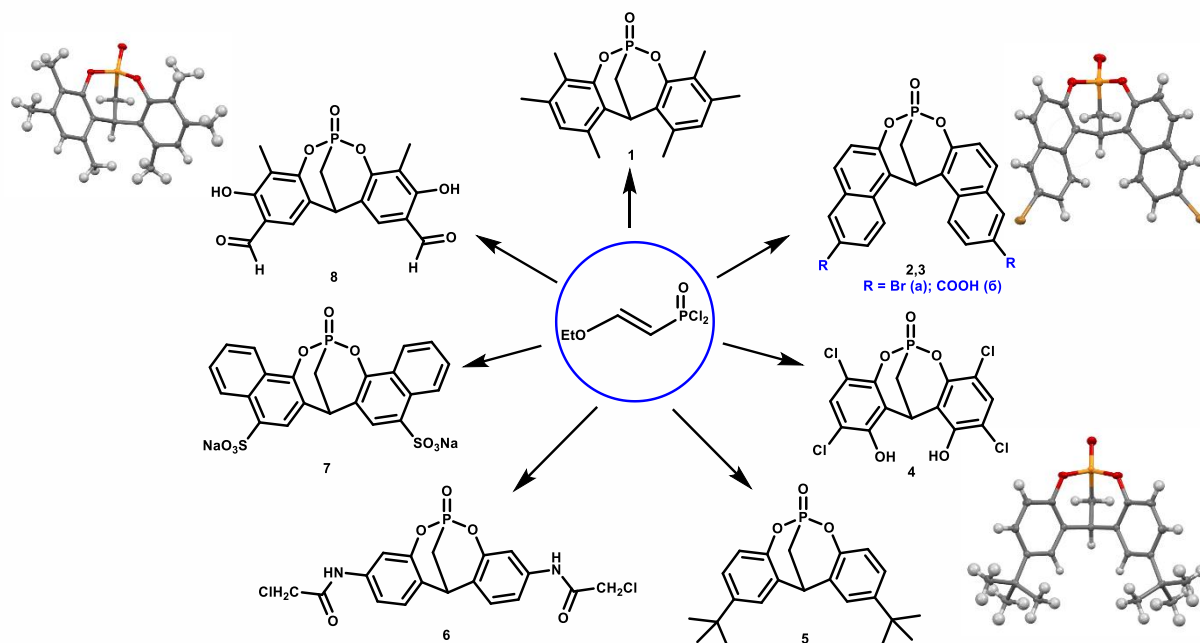


Рис. 1. Фосфорсодержащие каркасные фосфонаты симметричного строения

Структура и состав полученных соединений установлена на основании ЯМР ³¹P, ¹H, ¹³C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурные анализы для соединений 1, 2а и 5.

Литература

- [1] Sadykova Y.M., Voronina Y.K., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **2016**, 191, 1560-1561.
[2] Садыкова Ю.М., Садикова Л.М., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. *Журнал общей химии*. **2017**, 87, 1429-1434

Публикация материалов научной конференции осуществлена при финансовой поддержке РФФИ и Кабинета Министров Республики Татарстан в рамках научного проекта № 23-23-10020, <https://rscf.ru/project/23-23-10020/>



ГАЛОГЕННЫЕ СВЯЗИ С УЧАСТИЕМ С-НУКЛЕОФИЛОВ: СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ НА ОСНОВЕ АРИЛДИИЗОЦИАНИДОВ И ДОНОРОВ ГАЛОГЕННОЙ СВЯЗИ

Смирнов А.С.¹, Михердов А.С.¹, Рожков А.В.¹, Гомила Р.М.², Фронтера А.², Кукушкин В.Ю.¹, Бокач Н.А.¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Departament de Química, Universitat de les Illes Balears, Crta de Valldemossa km 7.5, 07122 Palma de Mallorca, Balears, Spain

Н.с., к.х.н.

a.s.smirnov@spbu.ru

Галогенные связи (ГСв) – одно из наиболее интенсивно изучаемых нековалентных взаимодействий [1]. ГСв нашли применение в супрамолекулярном дизайне, катализе [2], имеют значение для функционирования биологических организмов [3].

Как показал литературный поиск, известно лишь несколько примеров ГСв, в которых в качестве акцептора нековалентного взаимодействия выступает неподелённая электронная пара атома углерода. В результате сокристаллизации 1,4-диизоцианобензола (1) и 1,4-диизоциано-2,3,5,6-тетраметилбензола (2) с 1,4-диодперфторбензолом (1,4-ФИБ), 4,4'-диодперфтор-1,1'-бифенилом (4,4'-ФИБФ) и тетраиодэтиленом (ТИЭ) из раствора компонентов в хлористом метиле, либо смеси хлористого метилена с гексаном, получены сокристаллы, строение которых охарактеризовано с помощью РСА. Молекулы в односторонних структурах 1·1,4-ФИБ; 1·4,4'-ФИБФ, 2·1,4-ФИБ объединены за счёт ГСв и образуют цепочки. Между собой эти цепочки связаны π - π стэкинговыми взаимодействиями и/или водородными связями. В случае тетрафункционального донора σ -дырки – ТИЭ в сочетании с бифункциональным акцептором ГСв возникает возможность формирования более сложных пространственных структур, в которых атом иода ТИЭ выступает как донор σ -дырки по отношению к С-нуклеофильному центру и одновременно, за счёт наличия пояса электронной плотности, окружающего σ -дырку, является акцептором по отношению к σ -дырке атома иода другой молекулы ТИЭ.

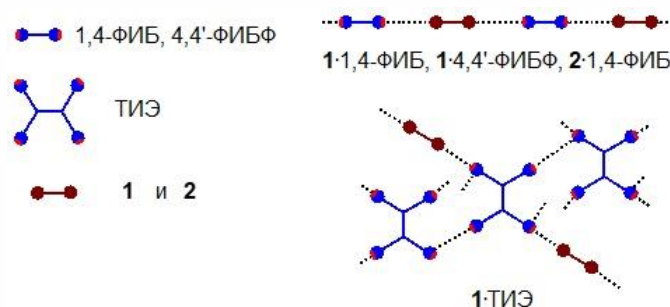


Схема 1. Схематическое представление супрамолекулярных структур 1·1,4-ФИБ; 1·4,4'-ФИБФ, 2·1,4-ФИБ, 1·ТИЭ.

С целью установления природы и энергетических характеристик выявленные нековалентные взаимодействия были изучены теоретическими методами. Произведён расчёт поверхностей МЭП для всех молекул-участников взаимодействий. ГСв изучены с привлечением данных РСА в рамках квантовой теории атомов в молекулах. Произведены построение и анализ графиков нековалентных взаимодействий, анализ натуральных связевых орбиталей [4].

Литература

- [1] Shukla R., Chopra D. *Curr.Sci.* 2021, 120, 1848–1853
- [2] Bulfield D., Huber S.M. *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 14434–14450
- [3] Metrangolo P., Resnati G. *Nat. Chem.* 2012, 4, 437-438
- [4] Smirnov A.S., Mikherdov A.S., Rozhkov A.V., Gomilla R.M., Frontera A., Kukushkin V.Yu, Bokach N.A. *Chem. Asian. J.*, 2023, 7, 1861-4728

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 22-23-00307). Исследование проведено с использованием оборудования научного парка СПбГУ, РЦ «РДМИ», «МРМИ», «МАСВ».



ФОРМЫ СУЩЕСТВОВАНИЯ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ПИРИДОНОВ В РАСТВОРЕ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КАЧЕСТВЕ ТВЕРДОФАЗНЫХ КИСЛОТНО-ОСНОВНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЕЙ

Сорокин С.П., Ершов О.В.

Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия

Аспирант

ssp_9999@mail.ru

В настоящей работе изучен пиридон **1** донорно-акцепторного строения (D-π-A) и три производных **1s**, **2**, **3**, характеризующих в растворе его анионную, гидроксипиридиновую и пиридоновую формы соответственно (Схема 1). Исследован сольватохромизм и сольватофлуорохромизм соединений **1-3**. На основе полученных данных сделан вывод о форме существования соединения **1** в восьми различных растворителях. Так, например, для полярных ДМСО и ацетонитрила максимумы спектров поглощения и флуоресценции для соединений **1** и **3** расположены при одних и тех же длинах волн с низкими квантовыми выходами, в то время как в неполярных растворителях наряду с пиридоновой наблюдается сильнофлуоресцирующая гидроксипиридиновая форма. Квантовый выход соединения **2**, репрезентирующего гидроксипиридиновый таутомер, достигает 50.6% в неполярном этилацетате.

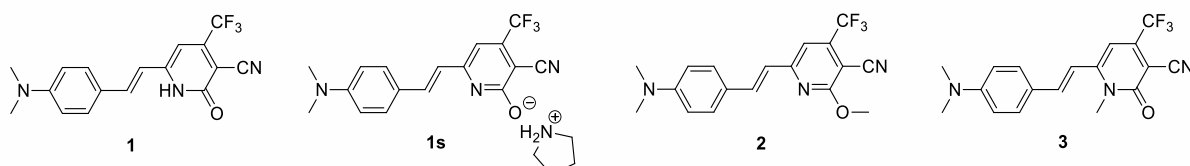


Схема 1. Изучаемые донорно-акцепторные соединения **1s**, **1-3**.

Основываясь на амфотерных свойствах соединения **1** нами было продемонстрировано его потенциальное применение в качестве твердофазного кислотно-основного молекулярного переключателя с тремя состояниями (Схема 2). Для демонстрации эффективности детектирования паров аминов и кислот при помощи соединения **1** нами были использованы тест-трубки, заполненные смесью КВг : **1** (99.9 : 0.01), через которые пропускались пары пирролидина/трифторуксусной кислоты.

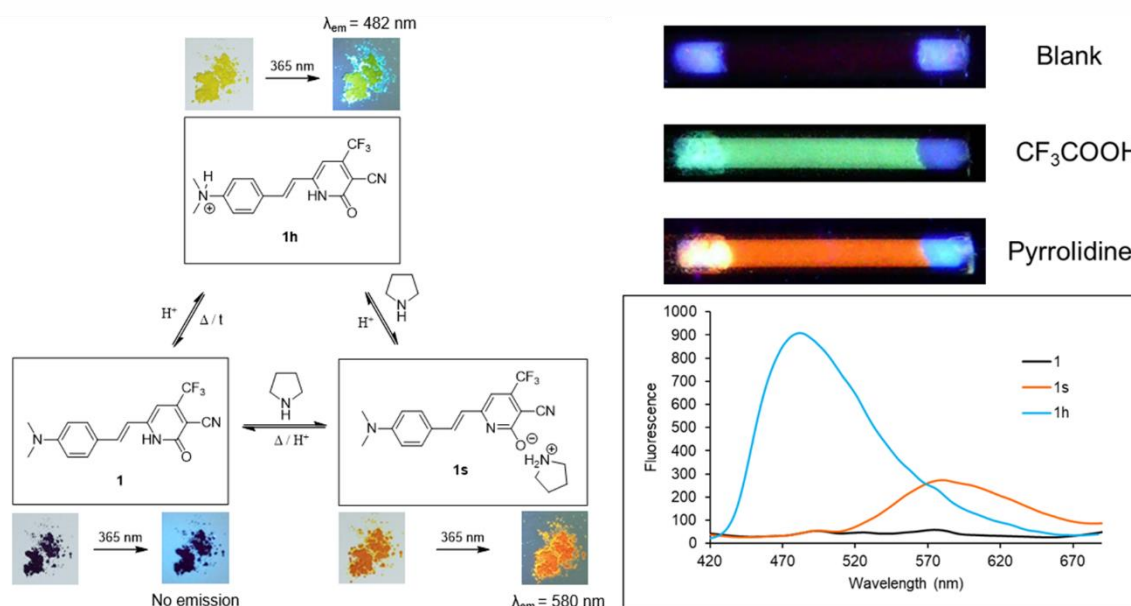


Схема 2. Твердофазный кислотно-основной переключатель на основе соединения **1**.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 22-13-00157).



НОВЫЕ КРАСИТЕЛИ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ ТИЕНО[3,2-*b*]ИНДОЛА С УВЕЛИЧЕННОЙ СИСТЕМОЙ π -СОПРЯЖЕНИЯ ДЛЯ СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ КРАСИТЕЛЕМ СОЛНЕЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Степарук А.С.¹, Иргашев Р.А.^{1,2}, Русинов Г.Л.^{1,2}, Толкач Н.М.³,
Лазаренко П.И.³, Текшина Е.В.⁴, Козюхин С.А.⁴

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

²Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

³Национальный исследовательский университет электронной техники, Москва, Зеленоград, Россия

⁴Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия
Аспирант, м.н.с.

assteparuk@ios.uran.ru

За последние три десятилетия технология сенсibilизированных красителем солнечных элементов привлекла большое внимание в связи с широкими перспективами ее применения для создания высокопроизводительных фотоэлектрических устройств [1].

Ранее ряд красителей на основе тиено[3,2-*b*]индола (**IS 1-10**) был успешно синтезирован в три стадии из 2-(тиен-2-ил)тиено[3,2-*b*]индола, который выступил в качестве ключевого субстрата, и в дальнейшем использован в качестве фотосенсибилизаторов для сенсibilизированных красителем солнечных элементов [2].

В данной работе, представлен синтез модифицированной серии красителей **IS**, содержащих тиено[3,2-*b*]индол в качестве электронодонорной части, олиготиофеновые звенья в качестве π -сопряженного мостика и цианоакриловую кислоту в качестве акцепторно-якорной группы соответственно (Рисунок 1).

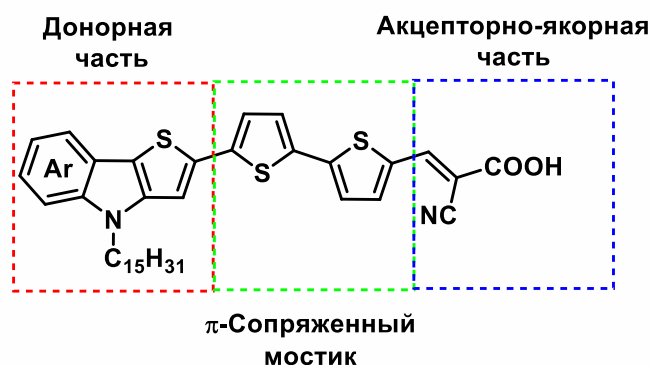


Рисунок 1. Модифицированная серия красителей **IS**.

Были изучены оптические и электрохимические свойства, а также их фотовольтаические свойства. Кроме того, для этих модифицированных красителей серии **IS** были проведены дополнительные исследования, в том числе зависимость фотовольтаических свойств от температуры.

Литература

[1] Dragonetti C., Colombo A. *Molecules*. **2021**, 26, 2461-2463.

[2] Steparuk A.S., Irgashev R.A., Zhilina E.F. [et al.]. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. **2022**, 33, 6307-6317.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (№ 22-73-00291).



ДИЗАЙН НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДИЗАМЕЩЕННЫХ ИМИННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (ТИА)КАЛИКС[4]АРЕНОВ С КАТИОНАМИ Ni(II), Co(II/III) Pd(II)

Стрельникова Ю.В.^{1,2}, Шутилов И.Д.², Овсянников А.С.¹, Исламов Д.Р.¹, Дороватовский П.В.³, Лазаренко В.А.³ Литвинов И.А.¹, Губайдуллин А.Т.¹, Соловьева С.Е.¹, Антипин И.С.^{1,2}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

³Национальный Исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

Аспирант

JStrelnikova@yandex.ru

Разработка подходов к синтезу предорганизованных органических лигандов, содержащих два *эндо*-ориентированных иминофенольных фрагмента является актуальной задачей координационной химии. Особый интерес привлекают лиганды «саленового» типа, благодаря широким возможностям применения их комплексов в различных областях [1]. К преимуществам использования данных типов лигандов можно отнести (i) высокую синтетическую доступность, (ii) возможность введения различных по природе и количеству донорных атомов заместителей и (iii) ярко выраженную координирующую способность по отношению к катионам как *d*-, так и *f*-элементов [1]. В частности, комплексы саленовых лигандов с катионами железа (II/III), марганца (II/III) кобальта (II/III), диспрозия (III), тербия (III), обладают магнитными свойствами (молекулярные магнетики, спин-кроссовер) [1,2], а также никеля (II) и палладия (II), которые можно использовать в катализе [3].

(Тиа)каликс[4]арены представляют собой привлекательную макроциклическую платформу для синтеза новых лигандов «саленового» типа, так как позволяют тонко настраивать координационное окружение катионов металлов, путём введения различных по природе и числу донорных атомов в координирующем фрагменте [4]. Более того использование углеводородных спейсеров различной длины также способно приводить к контролю над функциональными свойствами *d*-/*f*-комплексов, полученных на их основе.

В данной работе были синтезированы новые макроциклические лиганды «саленового типа» на основе дииминных производных (тиа)каликс[4]аренов для получения комплексов с катионами Ni(II), Co(II/III) Pd(II). Структуры координационных соединений были изучены в кристаллической фазе методом монокристаллографического PCA и проанализированы. Продемонстрировано влияние строения макроциклического лиганда (природа макроцикла, длина алкильного спейсера, природа заместителя в иминофенольном фрагменте) на структурный мотив и координационную сферу металлов.

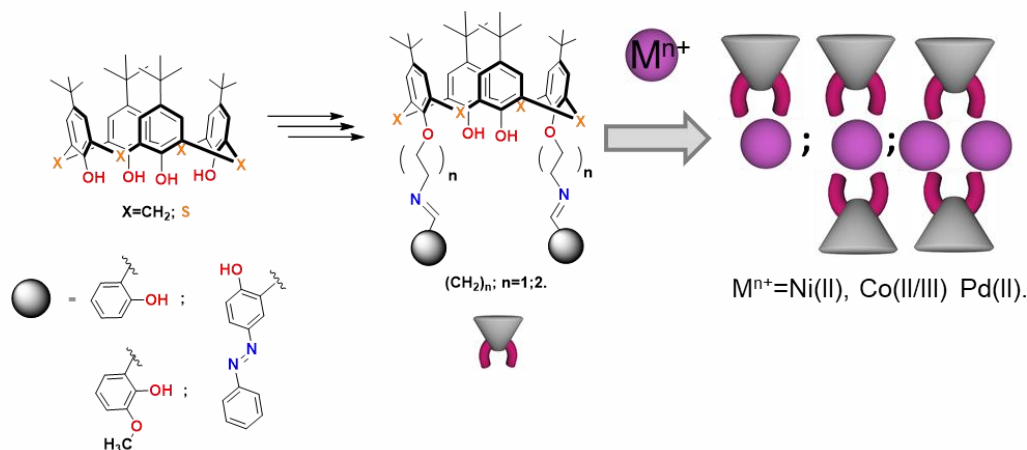


Схема 1. Стратегия синтеза целевых комплексов дизамещенных производных (тиа)каликс[4]аренов с катионами Ni(II), Co(II/III) Pd(II).

Литература

- [1] Akine S. J. Inclusion Phenom. *Macrocyclic Chem.* **2012**. 72. 25-54
- [2] Akine S., Nabeshima T. *Dalt. Trans.*, **2009**. 47. 10395
- [3] Gogoi, A. Dewan, G. Borah, U. Bora. *New J. Chem.* **2015**, 39, 3341-3344
- [4] Ovsyannikov A., Solovieva S., Antipin I., Ferlay S. // *Coord. Chem. Rev.* **2017**. 352. 151–186

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 22-73-10139).



ПЕРИФЕРИЧЕСКИ ХЛОРИРОВАННЫЕ ФТАЛОЦИАНИНЫ И
ТЕТРАПИРАЗИНОПОРФИРАЗИНЫ. СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ,
ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ И ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ
 Al^{III} , Ga^{III} И In^{III}

Финогенов Д.Н.¹, Стужин П.А.¹

¹Ивановский государственный химико-технологический университет
Магистрант 1-го года обучения
dan.finogenof@gmail.com

Тетрапиррольные макрогетероциклы, такие как фталоцианины и их аналоги, широко изучаются как перспективные материалы для органической электроники и фотодинамической терапии (ФДТ). Среди модифицированных фталоцианинов и их гетероциклических аналогов, содержащих вместо бензольных колец электронодефицитные гетероциклы, пергалогенированные макроциклы представляют особый интерес в качестве акцепторных материалов с n-типом проводимости. Тетрапиразинопорфиразины привлекают все большее внимание, и показаны возможности их применения в различных областях (оптическая запись информации, электрофотографические фоторецепторы и фотопроводники, органические транзисторы и др.) [1]. С синтетической точки зрения, сродство макроцикла к электрону может быть усилено его периферийным галогенированием.

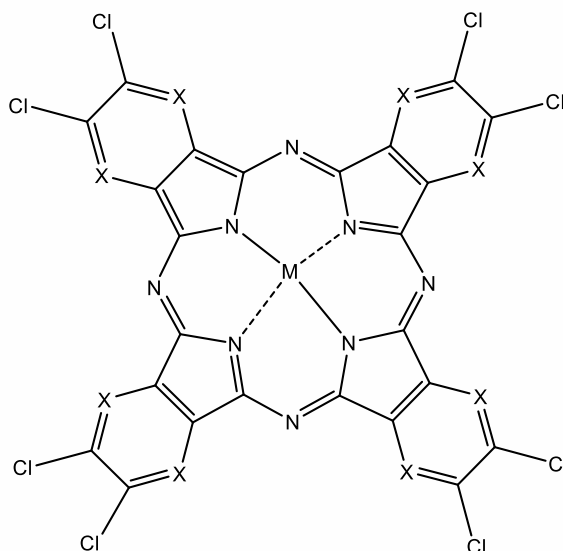


Схема 1. Структурная формула октахлорзамещённых фталоцианинов и пиразинопорфиразинов с металлами 13 группы.

Комплексы Al^{III} , Ga^{III} и In^{III} с периферически хлорированным фталоцианином (Cl_8PcM) и тетрапиразинопорфиразином (Cl_8TPyzM) были синтезированы и исследованы их спектрально-люминесцентные, основные и окислительно-восстановительные свойства. Их молекулярная и электронная структура была исследована с помощью DFT-расчетов. Определены квантовые выходы флуоресценции и генерации синглетного кислорода для каждого из двух рядов комплексов. Было выявлено, что пиразин-аннелированные комплексы обладают более высоким сродством к электрону в сочетании с большей фотостабильностью и улучшенными фотофизическими свойствами.

Литература

[1] Donzello M. P. et al. *Coordination Chemistry Reviews* **2016**, 309, 107-179.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-73-10126.).



ФТОРИРОВАННЫЕ (СУБ)ПОРФИРАЗИНЫ С АННЕЛИРОВАННЫМИ ПИРАЗИНОВЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Чуфарин А.Е.¹, Скворцов И.А.¹, Стужин П.А.¹

¹Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия
М.н.с., магистрант
a-chufarin@bk.ru

Со времён первых публикаций Линстеда по фталоцианинам (Pc) [1] прошло порядка 90 лет, а в случае субфталоцианинов (sPc) 50 лет [2], но по сей день учёные активно получают и исследуют (суб)фталоцианины и их аналоги, и находят их новые применения в различных областях.

Тетрафторфталоцитрил (TFPN) является коммерчески доступным предшественником для получения перфторированных (s)Pc с повышенным сродством к электрону, которые в свою очередь находят применение в органической фотовольтаике как акцепторы нефуллеренового типа [3]. Комбинация атомов фтора и электронодефицитных пиразиновых колец может повысить сродство к электрону у макроциклов [4].

В рамках данной работы, нами был впервые получен предшественник – 5,6-дифторпиразин-2,3-дикарбонитрил ($F_2Pyz(CN)_2$) и 5-фтор-6-хлорпиразин-2,3-дикарбонитрил ($FCIPyz(CN)_2$), проведена оптимизация условий их синтеза. Помимо указанных соединений был получен и охарактеризован методом РСА продукт неполного нуклеофильного замещения и гидролиза - $[(K^+)-18C6-F(Cl)OHPyz(CN)_2]$. В докладе будут представлены первые результаты по синтезу и спектральному исследованию порфиразинойдов 13 группы на основе данного предшественника (**схема 1**). Мы установили, что в ходе макроциклизации помимо образования целевых комплексов происходит частичное периферийное хлорирование. Это было показано на примере порфиразинойдов индия^{III} и бора^{III}.

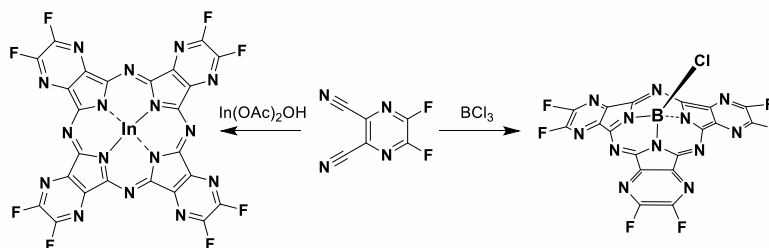


Схема 1. Получение комплексов на основе $F_2Pyz(CN)_2$

Литература:

- [1] R.P. Linstead. *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1016-1022.
- [2] A. Meller, A. Ossko. *Monatshefte Fur Chemie*, **1972**, 103, 150–155.
- [3] Morse, G. E., Bender, T. P. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2012**, 4, 5055–5068.
- [4] Ulyana P. Kovkova, Ivan A. Skvortsov, Ilya A. Khodov, Sergey V. Efimov, Yuriy A. Zhabanov, Nikolay V. Somov, Xu Liang, Georgy L. Pakhomov, Pavel A. Stuzhin. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **2023**.



АЦИКЛИЧЕСКЕ ХЕЛАТОРЫ ДЛЯ КАТИОНОВ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И РАДИОНУКЛИДОВ

Щукина А.А.¹, Зубенко А.Д.¹, Егорова Б.В.², Федорова О.А.¹

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия

Аспирант, м.н.с.

annbakhareva@yandex.ru

Радиофармацевтические препараты на основе комплексов радионуклидов в последние годы получили большое признание благодаря их потенциалу в диагностической и терапевтической медицине [1]. Хотя термодинамическая стабильность и кинетическая инертность являются ключевыми свойствами комплексов лигандов с радионуклидами, быстрое радиоактивное мечение при комнатной температуре также является необходимым для короткоживущих радионуклидов. Ациклические лиганды характеризуются быстрой кинетикой комплексообразования, однако, часто их комплексы обладают средней устойчивостью в биологических объектах. Целью данной работы является получение двух типов ациклических комплексонов с различными хелатирующими группами, способных образовывать прочные комплексы с катионами металлов медицинского назначения в растворе.

Лиганды первого типа содержат комбинацию различных по природе хелатирующих групп в составе одной молекулы для увеличения устойчивости образуемых комплексов. При этом для получения таких лигандов нами был разработан оригинальный метод синтеза, включающий гидролиз N-замещенных амидных пиридин-содержащих азакраун-соединений. Лиганды второго типа содержат в составе жесткий пиридиновый фрагмент для уменьшения конформационной подвижности лиганда и разрушения комплекса (Рис.1).

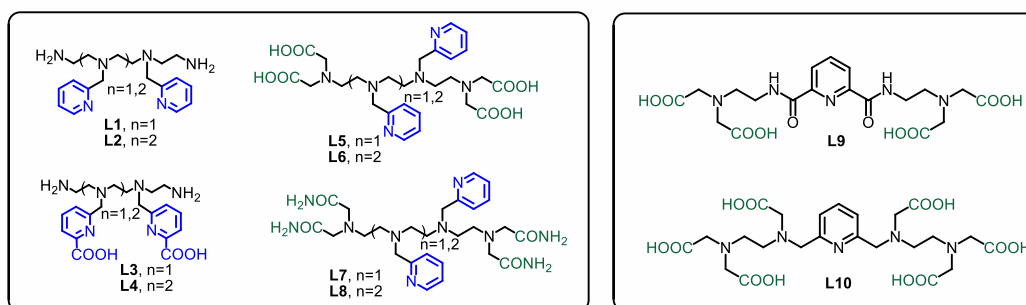


Рисунок 1. Ациклические лиганды двух типов

Изучено комплексообразование лигандов второго типа **L9** и **L10** с катионами металлов Sc^{3+} , Bi^{3+} , Y^{3+} , Ga^{3+} , Cu^{2+} методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, потенциометрического титрования. Показано, что оба лиганда образуют комплексы с данными катионами металлов при комнатной температуре. Методом DFT-расчетов оптимизирована геометрическая структура комплексов (Рис.2).

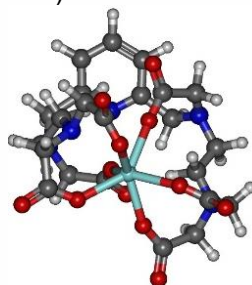


Рисунок 2. Оптимизированная структура комплекса Y-L10.

В результате исследований показано, что лиганд **L10** образует устойчивые комплексы с Y^{3+} , Bi^{3+} , Ga^{3+} в том числе и в присутствии сывороточных белков, что делает его перспективным для использования в качестве компонента радиофармпрепарата.

Литература

[1] Khabirova S. Y., Aleshin G. Y., Anokhin E. O., Shchukina A. A. *Dalton Trans.*, 2023, 52, 1731-1741

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 23-13-00424).



СЕМИНАР «НОВЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ»

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ



СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ФОСФОНАМИДОВ, АМИНОФОСФОНАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОНИЕВЫЕ И ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЕ ФЕНОЛЬНЫЕ ФРАГМЕНТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЯМИ

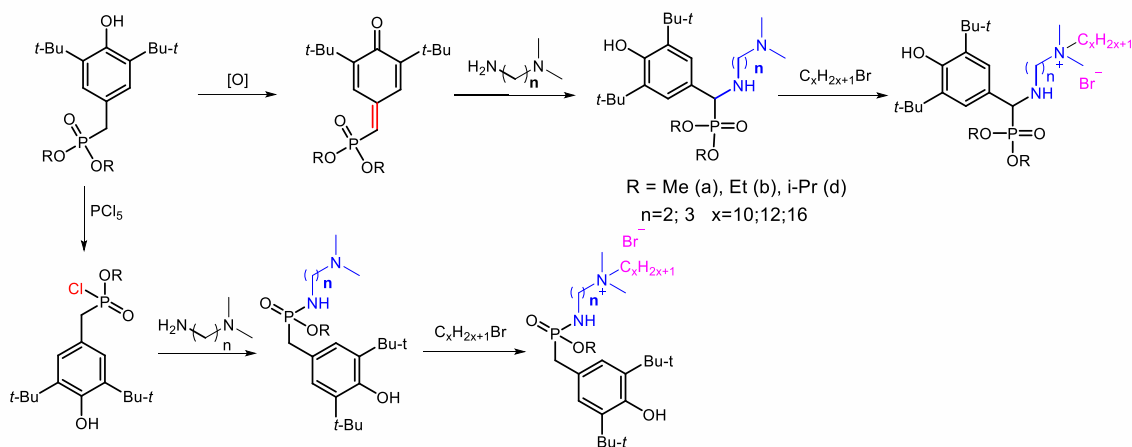
Гибадуллина Э.М.¹, Шакиров А.М.^{1,2}, Сапунова А.С., Любина А.П.¹, Гумерова С.К.¹, Парфенов А.А.¹, Волошина А.Д.¹, Бурилова Е.А.¹, Жильцова Е.П.¹, Захарова Л.Я.¹, Бурилов А.Р.¹

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

²Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия
С.н.с., к.х.н.

elmirak_1978@mail.ru

В дизайне новых биологических систем особое внимание привлекают супрамолекулярные системы на основе катионных ПАВ, которые находят применение в качестве антимикробных препаратов, переносчиков лекарственных средств благодаря высокому сродству к отрицательно-заряженным фосфат-анионам нуклеиновых кислот, поверхностям мембран. Ограничением использования катионных ПАВ в биомедицине является их высокая токсичность. В этом плане пространственно-затрудненные фенолы, представляющие класс известных фенольных антиоксидантов, способных замедлять процессы пероксидного окисления липидов и снижать окислительный стресс организма, обладают преимуществом в создании соединений с низкой токсичностью. Представленная работа посвящена синтезу новых многофункциональных ониевых солей, содержащих в своей структуре фосфорильные пространственно-затрудненные фенольные фрагменты. Введение ониевого атома азота в молекулу пространственно-затрудненного фенола осуществлялось с использованием в качестве реагентов 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензилхлорфосфонатов и фосфорсодержащих 2,6-ди-*tert*-бутил-4-метилена-2,5-циклогексадиенонов с *N,N*-диметилэтан-1,2-диамином и *N,N*-диметилпропан-1,3-диамином и дальнейшей модификацией терминальных третичных аминогрупп различными алкилбромидами.



Структура и состав синтезированных соединений установлены на основании данных ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI или ESI). Для некоторых синтезированных соединений была изучена цитотоксичность по отношению к нормальным и клеточным линиям, антимикробная активность.

Публикация материалов научной конференции осуществлена при финансовой поддержке РНФ и Академии наук Республики Татарстан в рамках научного проекта № 22-23-20015, <https://rscf.ru/project/22-23-20015/>



МОДИФИКАЦИЯ ЦИАНОКОБАЛАМИНОМ КОНЪЮГАТОВ КОЛИСТИНА С ПОЛИСАХАРИДАМИ

Дубашинская Н.В.¹, Бокатый А.Н.¹, Саль Т.С.,² Скорик Ю.А.¹

¹Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия
С.н.с, к.фарм.н.

dubashinskaya@gmail.com

Модификация известных активных фармацевтических субстанций является простой и экономически эффективной стратегией для фармацевтической разработки противомикробных препаратов [1]. Одним из потенциальных противомикробных препаратов, эффективность которого может быть улучшена за счет различных модификаций молекулы, является пептидный антибиотик колистин. Недостатками колистина являются тяжелые побочные эффекты, такие как нефротоксичность и нейротоксичность. Колистин практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), что также ограничивает возможности его применения. Эффективной стратегией улучшения пероральной доставки пептидов является их модификация цианокобаламином. Благодаря собственной транспортной системе цианокобаламин выступает в качестве таргетного лиганда для улучшения кишечной проницаемости молекул активных фармацевтических субстанций [2].

С целью повышения всасывания в ЖКТ мы разработали конъюгаты колистина с гиалуроновой кислотой (MW 180 кДа) и модифицировали их цианокобаламином. Содержание цианокобаламина в двойном конъюгате составляло 9,5%, а содержание колистина – 33,5%. Полученный конъюгат в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS, pH 7,4) присутствовал в виде частиц двух размеров (с гидродинамическим диаметром 98 и 702 нм; ζ-потенциал составлял -25 мВ. Разработанные конъюгаты были стабильными в условиях, имитирующих среду ЖКТ, и обладали антимикробной активностью на уровне свободного колистина (минимальная ингибирующая концентрация 2 мкг/мл). Нефротоксичность конъюгатов в экспериментах *in vitro* на клетках НЕК 293 была ниже на 30-40 % по сравнению с колистином. *In vitro* эксперимент на клеточной модели Caco-2 показал, что модификация цианокобаламином значительно улучшает кишечную проницаемость конъюгатов колистина (коэффициент кишечной проницаемости составил $3,5 \times 10^{-6}$ см/с, что свидетельствует о потенциальной высокой *in vivo* абсорбции полученных систем в ЖКТ).

Таким образом, использование цианокобаламин-модифицированных конъюгатов колистина с гиалуроновой кислотой улучшает его поглощение и кишечную проницаемость для эффективной пероральной доставки и снижает токсичность антибиотика.

Литература

[1] Dubashynskaya N. V., Skorik Y. A. *Pharmaceuticals*. **2020**, 13, 83.

[2] Russell-Jones, G.J., Westwood, S.W., Habberfield, A.D. *Bioconjugate chemistry*. **1995**, 6, 459-465.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект № 19-73-20157).



КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АКТИВАЦИОННЫХ БАРЬЕРОВ РЕАКЦИЙ ТАУТОМЕРИЗАЦИИ С-НИТРОИМИДАЗО[4,5-е]БЕНЗО[1,2-с;3,4-с']ДИФУРОКСАНА В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ И В РАСТВОРАХ

Кудрявцев Т.А., Кобякова М.Е., Белоусов С.Ю., Колесов В.И., Забродин В.В.,
Лоторев Д.С., Королев В.Л.

Курский государственный университет, Курск, Россия

Студент

kobyakova.masha@inbox.ru

С целью выяснения энергетических аспектов таутомеризации С-нитроимидазо[4,5-е]бензо[1,2-с;3,4-с']дифуроксана (**1**) методом DFT B3LYP / 6-311G**++ проведено квантово-химическое моделирование этого процесса.

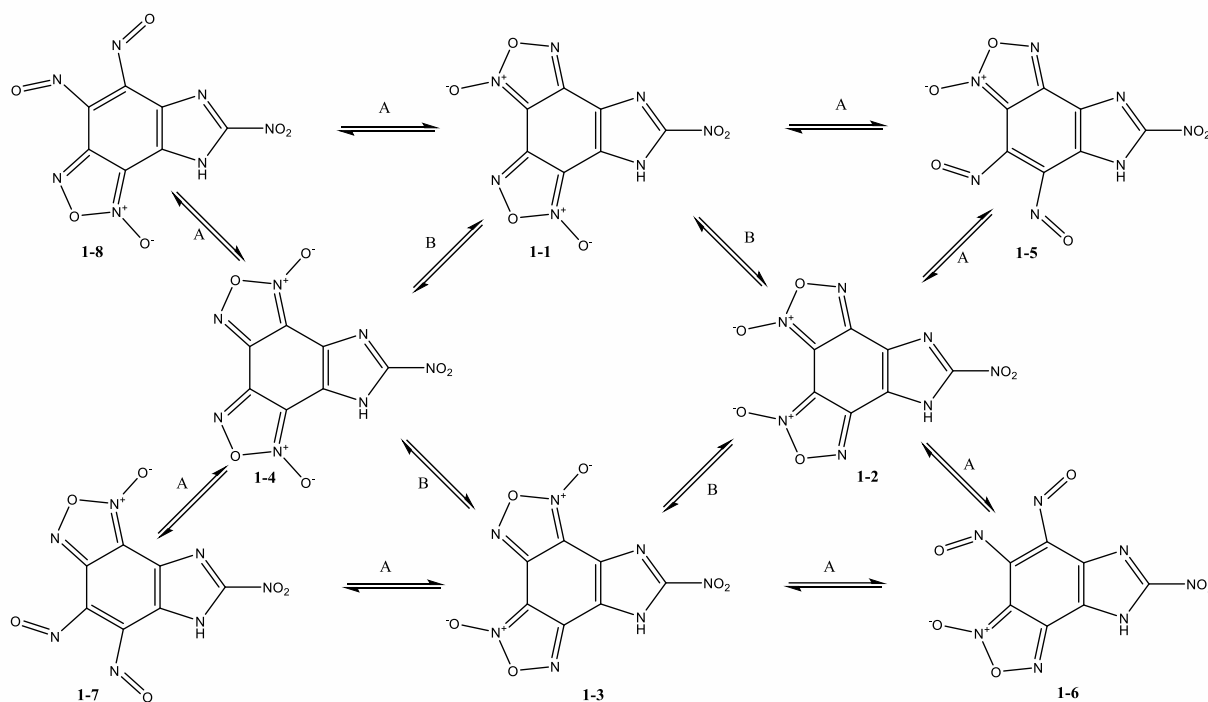


Схема 1. Процесс таутомеризации С-нитроимидазо[4,5-е]бензо[1,2-с;3,4-с']дифуроксана

В качестве наиболее вероятных механизмов изомеризации **1** предложены два возможных пути, исследованных ранее на простейшем примере фуроксана [1]. Путь А описывает двухстадийный процесс, протекающий с образованием динитрозо-интермедиатов (**1-5**, **1-6**, **1-7**, **1-8**). Путь В представляет одностадийный процесс, в котором разрыв старых и образование новых эндоциклических N-O связей происходит в едином элементарном акте. Результаты расчетов свидетельствуют о незначительной энергетической предпочтительности протекания изомеризации по двухстадийному пути. Относительные свободные энергии Гиббса для реакций по пути А (лимитирующая первая стадия) варьируют от 20.5 ккал/моль (газовая фаза), 22.6 ккал/моль (ДМСО, H₂O) (**1-1**→**1-5**) до 25.9 ккал/моль (газовая фаза), 26.4 ккал/моль (ДМСО), 26.2 ккал/моль (H₂O) (**1-1**→**1-8**). Для пути В соответствующие диапазоны составляют от 24.6 ккал/моль (газовая фаза), 25.9 ккал/моль (ДМСО, H₂O) (**1-2**→**1-1**) до 27.8 ккал/моль (газовая фаза), 28.1 ккал/моль (ДМСО), 27,2 (H₂O) (**1-1**→**1-4**).

Литература

[1] R. Hoffmann, R. Gleiter, F. Mallory, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 1460



СИНТЕЗ И ФОТОЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА α -ЗАМЕЩЕННЫХ КЕТОНОВ НА ОСНОВЕ 2,3-ДИГИДРО-1-Н-ЦИКЛОПЕНТА[а]НАФТАЛИН-1-ОНА

Преснухина С.И.^{1,2}, Дармороз Д.Д.², Финогенов Д.Н.³, Иванов И.Д.², Медведев М.Г.^{2,4}, Стужин П.А.⁴, Орлова Т.Н.², Боярский В.П.¹, Скорб Е.В.²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Университет ИТМО, НОЦ Инфохимии, Санкт-Петербург, Россия

³Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия

⁴Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

Аспирант, СПбГУ

sofipress1998@gmail.ru

В данной работе представлен синтез кетонов 1-6. Одностадийный метод синтеза кетона 1 известен по литературной методике [1], в рамках нашей работы данная методология, основанная на тандемной реакции Фриделя-Крафтса/Назанова, была модифицирована путем замены метакриловой кислоты на более доступный метил метакрилат. Кетон 1 был получен с сопоставимым выходом 38%. Кетоны 2-5 были получены путем арилирования кетона 6, который был синтезирован по литературной методике из нафталина и хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты с выходом 85% [2]. Известный метод получения кетона 2 по реакции Хека [2] оказался плохо воспроизводимым, поэтому для синтеза кетона 2 была применена новая методология, основанная на использовании никелевого катализатора Ni(PPh₃)₃, кетон 2 был получен с выходом 28%. Поскольку полифторароматические соединения, являются сильными электрофилами, соединения 3–5 были получены в ходе реакции арилирования кетона 6 с гексафтортолуолом, гексафторбензолом, и хлорпентафторбензолом, соответственно, без использования катализа переходными металлами. Кетоны 3–5 были выделены из реакционной смеси в виде кристаллических осадков с умеренными выходами 30–35 % (Схема 1).

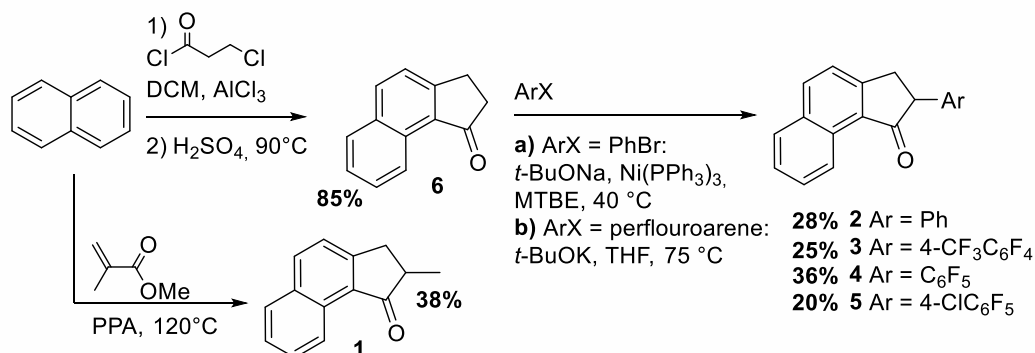


Схема 1. Общая схема синтеза кетонов 1-6.

В настоящей работе было проведено сравнение фотолюминесцентных свойств полученных молекул 1-6. В ходе исследования было показано, что ярко выраженными люминесцентными свойствами обладают кетоны 3 и 4, при этом у кетона 4 наблюдалось два максимума на 347 нм и 426 нм, а у кетона 3 – один максимум на 425 нм. Наличие двух максимумов объясняется межмолекулярной енолизацией кетона 4 в возбужденном состоянии. При этом более длинноволновый сигнал соответствует енольной форме, что подтверждают данные квантово-химического моделирования на уровне теории PBE0-D3BJ/def2TZVP/CPCM(CH₂Cl₂). Кривые затухания времени жизни флуоресценции также показали, что в возбужденном состоянии кетон 4 находится в растворе и в форме кетона и в форме енола, а для кетона 3 наблюдается только енольная форма.

Литература

- [1] Van Leeuwen, T., Gan, J., Kistemaker, J. C. M. et al. *Chem. Eur. J.* 2016 22(21), 7054–7058
[2] Orlova, T., Lancia, F., Loussert, C. et al. *Nature Nanotech* 2018 13, 304–308

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 21-73-10185).

Коллектив авторов выражает благодарность Правительству РФ за поддержку в рамках программы ITMO Professorship and Fellowship.



РЕКОНСТРУКТИВНАЯ МЕТОДОЛОГИЯ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДОЦИАНАМИДОВ

Федотов В.В.¹, Уломский Е.Н.¹, Русинов В.Л.¹

Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

Доцент, к.х.н.

victor0493@mail.ru

Разработка методов синтеза новых соединений является важной задачей медицинской химии, которая направлена на создание новых лекарственных препаратов для лечения различных заболеваний. Применение неклассических методов для создания биоактивных молекул предлагает новые перспективы разработки лекарственных препаратов. Одним из таких методов является реконструктивный подход, который заключается в деструкции уже созданной молекулы с целью получения новых производных, которые сложно синтезировать стандартными методами.

В рамках исследования нами разработан оригинальный подход к синтезу пиридиноцианамидов, заключающийся в алкилировании азолопиримидиновой системы **1**, приводящей к солевым формам **2**. Последующая деструкция триазольного цикла позволяет получать целевые гетероциклы **3** с отличными выходами (80-90 %) (Схема 1).

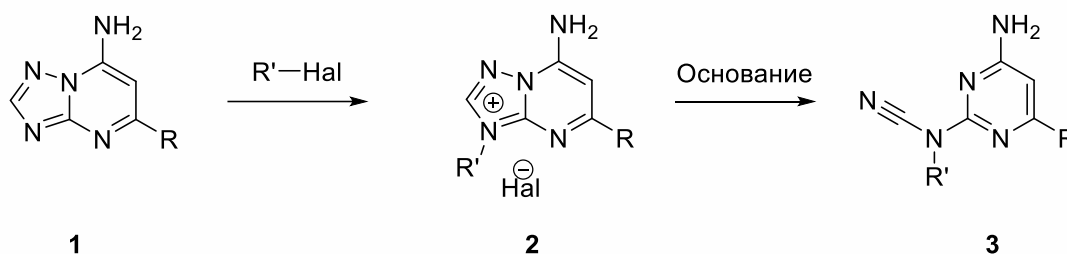


Схема 1. Алкилирование и реконструкция азолопиримидинов.

Таким образом, нами была реализована реконструктивная методология для синтеза новых производных пиридиноцианамидов, которые являются перспективными объектами для дальнейшего исследования их биологических свойств.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42Б.325/23).



СТРУКТУРА И ОБРАТИМЫЙ ТВЁРДОФАЗНЫЙ ПЕРЕХОД 1D КООРДИНАЦИОННЫХ ПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ $[M^{II}_3]$ -КЛАСТЕРОВ СУЛЬФОНИЛКАЛИКС[4]АРЕНА (M = Co, Zn) И КОНФОРМАЦИОННО ЖЁСТКИХ ДИКАРБОКСИЛЬНЫХ ЛИНКЕРОВ

Стрельникова Ю.В.^{1,2}, *Шутилов И.Д.*¹, *Овсянников А.С.*², *Исламов Д.Р.*², *Дороватовский П.В.*³,
*Лазаренко В.А.*³ *Литвинов И.А.*², *Губайдуллин А.Т.*², *Соловьева С.Е.*^{1,2}, *Антипин И.С.*^{1,2}

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

³Национальный Исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия
Аспирант

JStrelnikova@yandex.ru

(Тиа)каликс[4]арены и их аналог сульфонилкаликс[4]арен в конфигурации конус являются привлекательными полидентатными лигандами для образования дискретных координационных клеток и протяженных металл-органических структур, полученных в результате молекулярного распознавания между поляидерными d -кластерами и поликарбоксылтными линкерами [1,2]. Данные кристаллические материалы способны проявлять различные функциональные свойства и применяться в хранении/разделении веществ, разработки новых селективных сенсорных систем и датчиков, в (фото)катализе, в молекулярном транспорте и таргетной доставке веществ [4,5].

В рамках данной работы была изучена способность d -кластеров на основе сульфонилкаликс[4]арена вступать во взаимодействие с дикарбоксылными линкерами, обладающими конформационно жёстким спейсером (стильбен-4,4'-дикарбоновая и азобензол-4,4'-дикарбоновая кислоты). Было показано, что используемые молекулы дикарбоксылных линкеров связывают *in situ* генерированные трёхядерные сульфонилкаликс[4]ареновые кластеры кобальта (II) или цинка (II) с образованием изоструктурных 1D зигзагообразных координационных полимеров (Схема 1), обладающих пористой кристаллической структурой и способных претерпевать обратимый твердофазный переход при адсорбции/десорбции сольватных молекул растворителей (DMF или ДМСО), что было подтверждено с помощью порошкового рентгеноструктурного анализа [6].

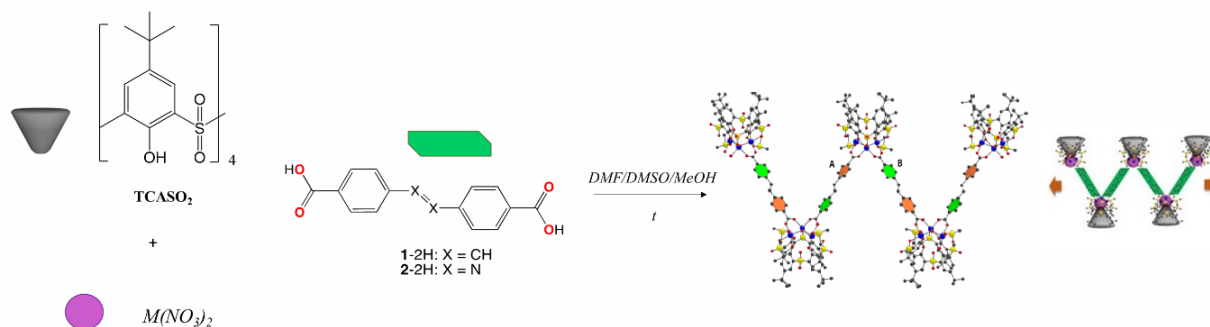


Схема 1. Синтез новых изоструктурных 1D координационных полимеров на основе трёхядерных d -кластеров сульфонилкаликс[4]арена (M = Co, Zn) и конформационно жёстких дикарбоксылных линкеров **1** и **2**.

Литература

- [1] Kniازهva M.V., Ovsyannikov A.S., Islamov D.R., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Solovieva S.E., Antipin I.S., Ferlay S. *Crystals*, **2020**, 10, 364.
- [2] Kniازهva M.V., Ovsyannikov A.S., Islamov D.R., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Dorovatovskii P.V., Solovieva S.E., Antipin I.S., Ferlay S. *CrystEngComm*, **2020**, **22**, 7693-7703
- [3] Bi Y., Du S., Liao W., *CoordChemRev.*, **2014**, 276, 61-72
- [4] F.-R. Dai, Y. Qiao, Z. Wang. *Inorg. Chem. Front.* **2016**. 3. P. 243.
- [5] S. Wang, X. Gao, X. Hang, X. Zhu, H. Han, W. Liao, W. Chen. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**. 138. P. 16236–16239.
- [6] M. V. Kniازهva, A. S. Ovsyannikov, D. R. Islamov, A. I. Samigullina, A. T. Gubaidullin, P. V. Dorovatovskii, S. E. Solovieva, I. S. Antipin, S. Ferlay, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2022**, e202200464.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 19-73- 20035).



ДИЗАЙН НОВЫХ Mn(III)-КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ДИЗАМЕЩЕННЫХ ИМИННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНОВ

Шутилов И.Д.², Стрельникова Ю.В.^{1,2}, Овсянников А.С.¹, Исламов Д.Р.¹, Дороватовский П.В.³, Лазаренко В.А.³ Литвинов И.А.¹, Губайдуллин А.Т.¹, Соловьева С.Е.¹, Антипин И.С.^{1,2}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

³Национальный Исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва
Студент

iliyashutilov308@gmail.com

Бурный интерес к кластерам марганца (II/III) начал расти с момента обнаружения явления мономолекулярного магнетизма (SMM) додекаядерного комплекса $Mn_{12}O_{12}(CH_3COO)_{16}(H_2O)_4$ [1]. Соединения подобного типа обладают медленной магнитной релаксацией и представляют особый интерес с точки зрения создания новых устройств для хранения большой объёмов данных. Также SMM проявляет тетраядерный комплекс каликс[4]арена $[Mn_4CA_2(MeOH)_4(Py)_2(O)_2]$ [2].

Применение макроциклических соединений имеет ряд серьезных преимуществ по сравнению с традиционными лигандами при конструировании различных рецепторных структур, на основе которых можно получать функциональные комплексы: 1) возможность введения нескольких полидентатных рецепторных фрагментов в одну молекулу и их пространственная предорганизация, 2) эффективное применение подходов молекулярной тектоники для направленного дизайна супрамолекулярных структур в кристаллической фазе, 3) практически неограниченные возможности в их декорировании различными функциональными группами [3].

В данной работе представлен синтез новых полидентатных лигандов на основе тиакаликс[4]аренов с *N,O*-координирующими фрагментами. Синтезированные соединения были использованы в качестве строительных блоков для получения биядерных комплексов Mn(III), структура которых была установлена в кристаллической фазе методом монокристаллографического PCA.

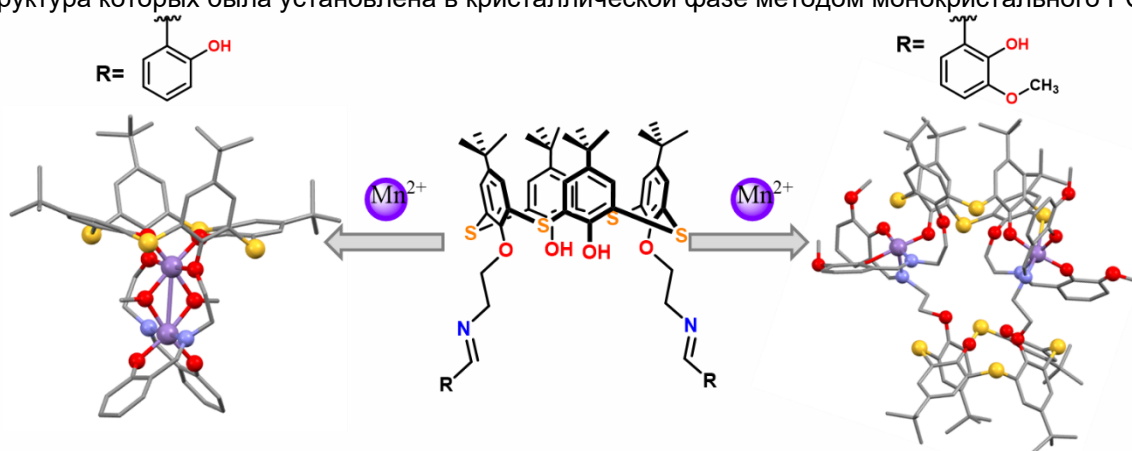


Рисунок 1. Влияние наличия заместителей в координационном центре на мотив образующихся комплексов с Mn(III)

Литература

- [1] A. Caneschi, D. Gatteschi, R. Sessoli, A. L. Barra, L. C. Brunel, M. Guillot, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5873
- [2] S.M. Aldoshin, I. S. Antipin, V. I. Ovcharenko, S. E. Solov'eva, A. S. Bogomyakov, D. V., Korchagin, A. N. Utenyshev, *Russ. Chem. Bull.*, **2013**, 62, 536-542.
- [3] A.S. Ovsyannikov, S. Ferlay, E.F. Chernova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin, M.W. Hosseini *Macrocyclic Chem.* **2017**, 10, 410-420.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 22-73-10139).



СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЦИНКА (II) НА ОСНОВЕ ДИКАРБОКСИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО КАЛИКС[4]АРЕНА В КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

Шутилов И.Д.¹, Стрельникова Ю.В.^{1,2}, Овсянников А.С.², Исламов Д.Р.², Дороватовский П.В.³, Лазаренко В.А.³ Литвинов И.А.², Губайдуллин А.Т.², Соловьева С.Е.^{1,2}, Антипин И.С.^{1,2}

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

² Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань

³ Национальный Исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

Студент

iliyashutilov308@gmail.com

Дизайн, синтез и изучение новых супрамолекулярных металл-органических ансамблей вызывает растущий интерес, благодаря их уникальным функциональным свойствам, обусловленным их электронной и пространственной структурой [1]. С целью достижения контроля над свойствами металл-органических систем в кристаллической фазе особое внимание уделяется изучению факторов, влияющих на образование супрамолекулярной архитектуры под действием различных межмолекулярных взаимодействий (координационное связывание, водородное связывание, CH/π – взаимодействие, π-стэкинг и прочие). Макроциклические соединения широко используются в супрамолекулярной химии для создания различных надмолекулярных ансамблей, способных обладать функциональными свойствами [2]. Среди них можно выделить (тиа)каликс[4]арены и их функциональные производные, которые зарекомендовали себя как эффективные лиганды для получения как дискретных комплексов (0D), так и координационных полимеров (1D-3D) при взаимодействии с катионами *d*- и *f*-элементов [2-3].

В рамках данной работы было изучено координационное поведение нового каликс[4]арена **1**, функционализированного по нижнему ободу (4-карбокси)фенильными связывающими группами, при его взаимодействии с катионами цинка (II) в различных условиях реакции (растворитель, наличие кластерообразующего солиганда - сульфонилкаликс[4]арена). В результате было получено три дискретных супрамолекулярных комплекса, содержащих от одного до трёх атомов металла [4]. Также было показано, что изменение структурного мотива комплекса, обусловленного изменением координационного окружения атомов цинка (II) и вовлечением различных по природе донорных атомов молекул растворителей (DMФА/пиридин), приводит к смене геометрии CH/π-взаимодействия между комплексами, что в свою очередь влияет на их упаковку в кристалле (1D цепочки или 3D пористая молекулярная «сетка»).

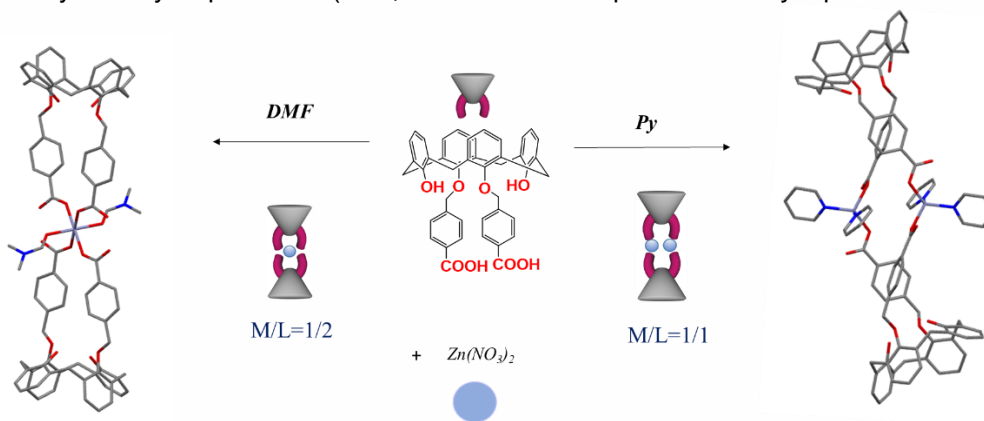


Рисунок 1. Влияние *N,O*-солигандов на супрамолекулярный мотив Zn-комплексов на основе дикарбоксильного каликс[4]арена

Литература

- [1] A.M. Fracaroli, R.H. Rossi *Isr. J. Chem.* **2018**, 58, 1102–1111.
[2] I. S. Antipin et al. **2021**, *Russ. Chem. Rev.*, 90, 895.
[3] Y.F. Bi, G.C. Xu, W.P. Liao, S.C. Du, R.P. Deng, B.W. Wang. *Sci. China Chem.* **2012**. 55. 967–972.
[4] Kniazeva M.V., A.S. Ovsyannikov, D.R. Islamov, A.I. Samigullina, A.T. Gubaidullin, P.V. Dorovatovskii, S.E. Solovieva, I.S. Antipin, S. Ferlay // *CrystEngComm.*, 22, **2020**, P. 693-7703.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 19-73-20035).