

Наименование института: **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Рос-  
сийской академии наук**

**(ИОС УрО РАН)**

**Отчет по основной референтной группе 6 Органическая и координационная химия**

Дата формирования отчета: **25.05.2017**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

### **Инфраструктура научной организации**

#### **1. Профиль деятельности согласно перечню, утвержденному протоколом заседания Межведомственной комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения от 19 января 2016 г. № ДЛ-2/14пр**

«Генерация знаний». Организация преимущественно ориентирована на получение новых знаний. Характеризуется высоким уровнем публикационной активности, в т.ч. в ведущих мировых журналах. Исследования и разработки, связанные с получением прикладных результатов и их практическим применением, занимают незначительную часть, что отражается в относительно невысоких показателях по созданию РИД и небольших объемах доходов от оказания научно-технических услуг. (1)

#### **2. Информация о структурных подразделениях научной организации**

Структура ИОС УрО РАН состоит из 11 научных подразделений (лабораторий и групп) синтетического и аналитического профилей:

##### **1. Лаборатория гетероциклических соединений**

Направление исследований - развитие новых методов синтеза и модификации гетероциклических соединений, создание веществ нового поколения для медицины и техники (органические полупроводники, органические красители - цветосенсибилизаторы для солнечных батарей). Изучение реакционной способности органических соединений, механизмов и стереохимии реакций, а также структуры и свойств химических веществ; разработка новых методологий органического синтеза, в том числе биологически активных веществ, прежде всего в рядах гетероциклических соединений. Разработаны новые методы синтеза гетероциклических соединений с использованием как традиционных, так и нетрадиционных химических подходов (C-N функционализация, новые реагенты и субстраты), а также физических (ультразвук, высокое давление и др.) воздействий.

##### **2. Лаборатория фторорганических соединений**



057745

Направление исследований - молекулярный дизайн новых биологически активных соединений; разработка методов синтеза новых полидентатных лигандов и создание на их основе металлокомплексных соединений, перспективных для изучения их магнитных свойств; получение новых высокоэффективных материалов для техники; разработка способов утилизации токсических промышленных отходов.

### 3. Лаборатория асимметрического синтеза

Направление исследований - современные проблемы химии материалов, включая наноматериалы. Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения, в том числе энантиомерно чистых препаратов.

### 4. Лаборатория органических материалов

Направление исследований - современные проблемы химии материалов, включая создание фото- и магнитоактивных материалов, наноматериалов и фармакологически активных веществ нового поколения; химические аспекты энергетики и рационального природопользования. Создание новых веществ и материалов на основе координационных соединений d- и f-металлов, продуктов переработки органических веществ, элементоорганических олигомеров и функционализированных полимеров.

### 5. Лаборатория координационных соединений

Направление исследований - теоретическая химия и развитие методологии органического и неорганического синтеза, новые методы физико-химических исследований, создание веществ нового поколения для медицины и техники.

### 6. Технологическая лаборатория

Основное направление - выполнение научных исследований в области органического синтеза для реализации инновационных разработок с целью поиска технологических решений при масштабировании процессов синтеза химических соединений и новых лекарственных субстанций; наработки опытных партий создаваемых веществ; подготовки нормативно-технической документации (технологические регламенты, валидационные документы, стандарты качества); выполнения работ по действующим государственным контрактам по созданию оригинальных отечественных лекарственных препаратов; инжиниринга химических и фармацевтических производств; расчёта и проектирования технологического оборудования; производства препаратов ветеринарного назначения; внедрения инновационных разработок и консультирования при освоении в производстве новых технологических решений.

### 7. Отдел биологического и технологического контроля

Отдел организован в 2014 году для осуществления работ по использованию практических результатов института, производства лекарственных средств для применения в ветеринарии.

### 8. Лаборатория спектральных методов исследования



Лаборатория входит в состав созданного при ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН Центра коллективного пользования УрО РАН "Спектроскопия и анализ органических соединений".

Направление исследований - теоретическая химия и развитие методов органического синтеза. Изучение структуры широкого круга органических, в том числе природных, соединений; идентификация и аттестация состава и структуры целевых и промежуточных продуктов тонкого органического синтеза, биологически активных компонентов растительного сырья; высокоэффективный и высокоточный контроль качества новых разрабатываемых лекарственных препаратов, а также продуктов их метаболизма. Изучение структуры и свойств органических соединений методами ЯМР, ИК и УФ спектроскопии.

#### 9. Группа хроматомасс-спектрометрии

Группа входит в состав созданного при ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН Центра коллективного пользования УрО РАН "Спектроскопия и анализ органических соединений".

Направление исследований - современные проблемы химии материалов, включая наноматериалы. Разработка и комплексная стандартизация методов количественного анализа органических соединений в различных средах; идентификация и аттестация состава и структуры целевых и промежуточных продуктов тонкого органического синтеза; разделение смесей и идентификация биологически активных компонентов растительного сырья.

#### 10. Группа элементного анализа

Группа входит в состав созданного при ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН Центра коллективного пользования УрО РАН "Спектроскопия и анализ органических соединений".

Направление исследований - современные проблемы химии материалов, включая наноматериалы. Разработка стратегии аналитической службы как системы. Комплексная стандартизация методов количественного химического анализа органических соединений. Элементный анализ органических соединений с использованием автоматических CHN анализаторов моделей PE 2400, серия II фирмы "Perkin Elmer", США, и EA 1108 фирмы "Carlo Erba Instruments", Италия, позволяющих проводить определение C, H, N из одной навески с погрешностью 0.3% абс.

#### 11. Группа рентгеноструктурного анализа

Группа входит в состав созданного при ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН Центра коллективного пользования УрО РАН "Спектроскопия и анализ органических соединений".

Группа располагает двумя рентгеновскими монокристалльными дифрактометрами фирмы «Oxford Diffraction».

Направление исследований - современные проблемы химии материалов, включая наноматериалы. Детальное изучение структуры широкого круга органических и биоорганических, в том числе природных, соединений; идентификация состава и структуры целевых и промежуточных продуктов тонкого органического синтеза.

### 3. Научно-исследовательская инфраструктура



Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера УрО РАН оснащен современным оборудованием для определения состава и структуры органических соединений, объединенным в Центр коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

Центр коллективного пользования оснащен современными приборами, такими как спектрометры ядерного магнитного резонанса «Bruker»-500 и AVANCE DRX-400 (Bruker Analytik GmbH, Германия), ИК Фурье спектрометр Spectrum One B («Perkin Elmer», США), УФ спектрофотометр UV-2401PC («Shimadzu», Япония), УФ спектрофотометр UV-2600 («Shimadzu», Япония), система жидкостной хромато-масс-спектрометрии LCMS2010 («Shimadzu», Япония), автоматический анализатор PE 2400, серия II («Perkin-Elmer» Instruments, США), газовые и жидкостные хроматографы «Agilent»-1100 и «Agilent»-1200 для аналитических и препаративных целей («Agilent Technologies», Германия), рентгеновские монокристалльные дифрактометры (Oxford Diffraction, Великобритания), дериватограф TGA/DSC 1 с ИК спектрометром, жидкостной хроматограф LC-20 Prominence, высокопроизводительный квадруполь-времяпролетный масс-спектрометр высокого разрешения «maXis», газовый хроматограф Shimadzu GC-2010 Plus, ИК-Фурье спектрометр Nicolet 6700 с Раман-модулем Nicolet Nexus, спектрофлуориметр Cary Eclipse с криогенной системой, газожидкостный хроматограф GC-2010Plus, газовый хроматограф с масс-спектрометром Agilent 7890A, хромато-масс-спектрометр Finnigan Trace GC Ultra DSQ, жидкостной хроматограф Smartline, поляриметр M341, а также весы аналитические Shimadzu AUW-220D, вольтметр В7-16, осциллограф TDS-3052 В, рабочая станция P4/3200/1024Mb/120Gb/DRW/19"LC, спектрофлуориметр сканирующий Cary Eclipse, гелиевый сосуд Дьюара CMSH 60, сосуд Дьюара L-2035, сосуд Дьюара L-2050, источник излучения L1200443, вакуумная система SC 820, магнитная мешалка MSC Yellow Line, ротационный вакуумный испаритель Heidolph 4000 (G1), весы общелaboratorные UW-2200H, реактор окисления №2410153, реактор восстановления № 2410154, установка Гейзер-Престиж-3, ультразвуковая ванна УЗВ 28/200 ТН, хроматограф Кристалл-5000, низкотемпературный термостат LNP 40, универсальный сушильный аппарат, работающий в псевдоожиженном(кипящем) слое TG-2, дистиллятор мембранный ДМЭ-3/Б, диспергатор ULTRA TURRAX, вакуумная система Laboact SEM 810, насос дозатор Vario, погружной охладитель HUBER TC 45E-F-NR, двухканальный оптоволоконный спектрометр A vaSpec 2048 2 x USB2, система высокотемпературного синтеза Buchi Glas Uster, Универсальная опытно-промышленная установка, лабораторная система модификации FlexuALR-1, установка для фильтрации на базе вакуум-фильтра БОН 0,25-0,5 1К, многофункциональный универсальный синтетический комплекс miniPilot 10, Бокс абактериальной воздушной среды 2-й класс защиты, колонна перегонная, SMP 3 прибор для определения температуры плавления Stuart, Ультразвуковая лабораторная установка ИЛ100-6/1, pH-метр HANNA HI 2211-02, Полуавтомат для водоочистки чистых помещений, Аквафор ОСМО-400-4-



ПН(фильтр), стерилизатор паровой ВК-30-01, современными компьютерами, программными средствами обработки информации и выходом в Интернет.

Наличие первоклассного оборудования позволяет выполнять анализы органических субстанций лекарственных веществ на высоком уровне.

В рамках соглашения Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН и Уральского федерального университета имени Первого Президента России Б.Н.Ельцина создана учебно-технологическая лаборатория, включающая комплекс чистых помещений и универсальный синтетический комплекс модульного типа, включающий уникальные установки фирмы BuchiGlasUster для проведения основных процессов тонкого органического синтеза, а также модуль программно-технических средств управления технологическими процессами. В лаборатории осуществляются моделирование и технологическая апробация лабораторных методов синтеза органических веществ, выполняются работы по адаптации и масштабированию технологических процессов, а также наработке субстанций синтетических лекарственных препаратов для доклинического и клинического исследования.

Приборный парк института позволяет проводить фундаментальные и прикладные научные исследования, соответствующие мировому уровню и он востребован не только институтом.

В качестве уникального оборудования стоит отметить смонтированную в Технологической лаборатории установку BuchiGlasUster, которая использовалась для отработки технологии синтеза и наработки для клинических испытаний субстанций противоопухолевого препарата «Лизомустин» и противовирусного препарата «Триазавирин». Данный уникальный синтетический комплекс является действующим и активно используется для отработки технологических параметров и масштабирования синтетических операций, а также наработки опытных партий субстанций лекарственных препаратов. В настоящее время на этом оборудовании ведется выпуск препаратов ветеринарного назначения, относящихся к антибактериальным препаратам фторхинолонового ряда.

**4. Общая площадь опытных полей, закрепленных за учреждением. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»**

Информация не предоставлена

**5. Количество длительных стационарных опытов, проведенных организацией за период с 2013 по 2015 год. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»**

Информация не предоставлена

**6. Показатели деятельности организаций по хранению и приумножению предметной базы научных исследований**



Информация не предоставлена

## **7. Значение деятельности организации для социально-экономического развития соответствующего региона**

В соответствии с программой «Развитие промышленности и науки Свердловской области до 2020 года», утвержденной Постановлением Правительства Свердловской области от 24.10.2013 г. №1293-ПП, в Институте в период с 2013 по 2014 гг. выполнялись следующие проекты в интересах развития Свердловской области:

Проект №13-03-96085-р-урал «Синтез биоабсорбируемых полимеров для получения новых хирургических материалов»

Разработан подход двухстадийного получения триметиленкарбоната из доступного сырья без использования фосгена в качестве прекурсора. Преимуществом предложенного подхода является получение ряда дополнительных полезных продуктов. Впервые изучена полимеризация лактида, инициированная комплексами хлорида олова (II) с 1,4-диоксаном и 1,2-диметоксиэтаном, при 155 и 200°C. Проведено сравнение активности инициаторов на основе олова (II) и (IV) в реакции полимеризации лактида. Наибольшую активность показали комплексы хлорида олова (II) с простыми эфирами. Предложенные инициаторы обеспечивают получение полилактида с более высокими значениями конверсии и молекулярной массы по сравнению с 2-этилгексаноатом олова (II) при прочих равных условиях.

Проект №13-03-96116\_р\_урал «Магнитоактивные материалы на основе новых гетероциклических стабильных радикалов»

Предложен и реализован подход для получения неизвестных ранее 1,3-дикетоформаза нов в виде литиевых енолятов. На их основе могут быть синтезированы гетероциклсодержащие формаза ны с применением классических методов гетероциклизации 1,3-дикарбонильных соединений. Синтезированы и охарактеризованы методом рентгено-структурного анализа первые полядерные комплексы с ионами двухвалентной меди на основе пиразолилсодержащих вердазилов Куна.

Проект № 13-03-96049\_р\_урал «Фотоактивные материалы для техники на основе шестичленных азот- и кислородсодержащих гетероциклов»

Разработан удобный метод синтеза новых органических красителей на основе пиридиновых «якорных» групп с карбазольным и трифениламиновым заместителем из доступного 4-(2-тиенил)пиримидина с использованием перегруппировки Коста-Сагитуллина и промотируемого микроволновым излучением кросс-сочетания Сузуки.

Проект №13-03-96035\_р\_урал «Кинетическое разделение рацемических N-ацил производных хинолина и бензоксазина под действием микроорганизмов»

Исследованы процессы биокаталитического гидролиза N-бензоил-3,4-дигидро-3-метил-2Н-[1,4]бензоксазина и N-бензоил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в присутствии штаммов микроорганизмов. Выявлены штаммы, способные гидролизовать N-бензоил производные бензоксазина и тетрагидрохинолина. Полученный результат имеет принци-



пиальное значение, поскольку ранее на библиотеке из 500 штаммов японскими исследователями было показано, что бензоиламиды производных бензоксазина не подвергаются микробиологическому гидролизу.

Проект №13-03-96110\_р\_урал «Биомиметическая минерализация полисахаридов полиолатами кремния и титана в золь-гель процессе»

Синтезированы новые фармакологически активные кремнийхитозансодержащие гидрогели. Комплексом фармакологических исследований показана безопасность применения гибридных гидрогелей и эффективность ранозаживляющего, регенерирующего и гемостатического действия. Синтезированные гидрогели являются потенциальными лекарственными средствами для использования в медицинской практике. Сверхкритической сушкой в среде жидкого CO<sub>2</sub> из синтезированных гидрогелей получены аэрогели: методом СЭМ показано, что хитозан служит темплатом при формировании структуры гибридных гидрогелей.

Проект №13-03-69086\_р\_урал «Новые S,N-содержащие функциональные производные силанов и полисилоксанов для получения сорбционных материалов»

Изучены условия реакции присоединения-отщепления аминопропилполисилоксана с концентрацией аминопропильных групп 3.11 ммоль/г к рубеановой кислоте. Максимально достигаемая степень замещения составляет 0.25. Изучены сорбционные свойства дитиооксамидированного полисилоксана со степенями модифицирования 0,10 и 0,21 (ДАПС 0,10 и ДАПС 0,21, соответственно) по отношению к ионам Cu(II), Ni(II), Co(II), Ag(I), Pd(II); изучено влияние природы буферного раствора на сорбируемость ионов металлов с использованием аммиачных, ацетатных и аммиачно-ацетатных буферных систем. Найдены оптимальные условия сорбции ионов металлов из индивидуальных растворов. Показано, что введение дитиооксамидных групп в структуру полисилоксана приводит к получению эффективного сорбента для извлечения Pd(II) и Ag(I) и позволяет отделить их от Cu(II), Co(II) и Ni(II).

## **8. Стратегическое развитие научной организации**

Основными положениями стратегического развития Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН являются:

Сочетание лучших традиций уральской научной школы химиков-органиков с инновационными подходами в развитии фундаментальных исследований, направленных на создание новых методологий органического синтеза с учетом последних достижений мировой науки в таких важнейших направлениях, как C-H функционализация ароматических и гетероароматических веществ, синтез энантиомерно чистых препаратов, химия фторсодержащих соединений, асимметрический катализ, супрамолекулярная и координационная химия, трансформации гетероциклов, электро- и фотосинтез, химия полимеров, газо-, нефте- и углехимия.



Разумный баланс фундаментальных и прикладных исследований. Развитие исследований в области фармацевтики, направленных на создание биологически активных субстанций и готовых лекарственных форм для борьбы с инфекционными заболеваниями вирусной и бактериальной этиологии, в том числе активных в отношении особо опасных вирусов, бактерий и микобактерий, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, а также противораковых, противовоспалительных и других химиопрепаратов.

Развитие фундаментальных и прикладных исследований в перспективных областях органического материаловедения, таких как органическая электроника (красители для цветосенсибилизированных солнечных батарей, органические компоненты источников тока), молекулярные магнетики, сенсоры и другие молекулярные устройства, биodeградируемые полимеры, катализ, газо- и углекислоты.

Расширение приборного парка для анализа строения органических веществ, а также технологической базы научных исследований: завершение реконструкции технологического корпуса литер «Н», создание участка чистых помещений и универсального синтетического комплекса с гибкими, легко перестраиваемыми модульными блоками, позволяющими вести масштабирование основных процессов органического синтеза, наработку субстанций лекарственных препаратов для доклинического и клинического изучения, а также выпуск опытных партий органических веществ и материалов.

Новый уровень информационного и технологического оснащения исследовательских лабораторий с внедрением элементов робототехники, измерительных приборов нового поколения, вспомогательных устройств, современных технологических линий, а также новых информационных технологий.

Интеграция с высшей школой. Создание базовых кафедр и совместных исследовательских лабораторий. Организация совместно с Уральским федеральным университетом Научно-образовательного центра химико-фармацевтических технологий.

Подготовка кадров. Привлечение молодежи через аспирантуру. Подготовка кадрового резерва на замещение должностей руководителей исследовательских групп, заведующих лабораториями и руководителей института.

Создание условий для более безопасных и комфортных условий труда. Введение в эксплуатацию корпуса для хранения реактивов, совершенствование системы приточной вентиляции, системы учета и контроля доступа в лаборатории, охранной сигнализации, реализация комплекса противопожарных мер и других мероприятий, обеспечивающих безопасность труда.

Развитие международного сотрудничества, в том числе за счет поддержки участия молодых сотрудников в международных конференциях, научных школах и стажировках.

Основными долгосрочными заказчиками результатов исследований, проводимых Институтом, являются Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Министерство промышленности и торговли РФ, Министерство обороны РФ, Национальная иммунологическая компания, НИИ гриппа МЗ РФ, ООО «Завод Медсинтез» (г. Ново-





уральск, Свердловская обл.), ПАО «Отисифарм» г. Москва (ПАО «Фармстандарт») и другие ведомственные и частные структуры, занимающиеся доклиническим изучением новых противоопухолевых, противовирусных, антибактериальных, противотуберкулезных, противогрибковых и других жизненно важных лекарственных препаратов, а также потребители органических материалов для нужд медицины и техники.

## **Интеграция в мировое научное сообщество**

### **9. Участие в крупных международных консорциумах (например - CERN, ОИЯИ, FAIR, DESY, МКС и другие) в период с 2013 по 2015 год**

В период 2013-2015 гг. в Институте проводились научно-исследовательские работы по теме «Совместная научная работа в области органической и молекулярной электроники, а также по тематике «умных» материалов» в рамках международного соглашения с Дрезденским институтом исследования полимеров им. Лейбница (срок действия Соглашения 23.01.2014 г. – 23.01.2016 г.).

### **10. Включение полевых опытов организации в российские и международные исследовательские сети. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»**

Информация не предоставлена

### **11. Наличие зарубежных грантов, международных исследовательских программ или проектов за период с 2013 по 2015 год**

Грант РФФИ № 13-03-90606\_Арм\_а «Трансформации пи-дефицитных гетероциклов под действием нуклеофильных агентов»

Руководитель: академик Чупахин О.Н.

Годы выполнения проекта: 2013-2014 гг.

Страна - Армения

Проект посвящен разработке разработаны эффективные методы получения (гет)арилзамещенные производные альдонитронов, (олиго)тиенилзамещенных и 5-нитропиримидинов и их азолоаналогов, а также исследованию новых рециклизаций азолоаннелированных [1,2,4,5]тетразинов с различными СН-активными соединениями, приводящих к [1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4,6]тетразепинам и азоло[1,5-a]пиримидинам.

Исследованы трансформации алкильных солей из 4-(гет)арилзамещенных пиримидинов в соответствующие 2-амино-3-R-5-(гет)арилзамещенные пиридины с использованием перегруппировки Коста-Сагитуллина. Изучены реакции 6-нитро-1,2,3,4-тетразоло[1,5-a]пиримидина с илидами пиридиния, приводящие либо стабильным σN-аддуктам, либо к рециклизации азинового фрагмента; в случае использования илидов трифенилфосфония процесс протекает исключительно как 1,3-диполярное циклоприсоединение при участии азидной группы с последующей перегруппировкой в 2N-замещенный 1,2,3-триазол. В



ряду полученных пиримидинов и пиридинов найдены соединения, проявляющие высокую туберкулостатическую активность.

С использованием разработанных методов из 4-(олиго)тиенилзамещенных пиримидинов осуществлен целевой синтез красителей для цветосенсибилизированных солнечных батарей, содержащих в качестве «якорной группы» пиримидин. Исследованы фотофизические и электрохимические свойства полученных соединений. На базе экспериментальных результатов и квантово-химических расчетов предсказана возможность использования синтезированных красителей в ячейках Гретцеля.

#### НАУЧНЫЕ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ И ПОДГОТОВЛЕННЫЕ В ХОДЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОЕКТА

Статьи в журналах:

1. E.V. Verbitskiy, E.M. Cheprakova, E.F. Zhilina, M.I. Kodess, M.A. Ezhikova, M.G. Pervova, P.A. Slepukhin, J.O. Subbotina, A.V. Schepochkin, G.L. Rusinov, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin. Microwave-assisted palladium-catalyzed C-C coupling versus nucleophilic aromatic substitution of hydrogen (SNH) in 5-bromopyrimidine by action of bithiophene and its analogues. // *Tetrahedron*, 2013, Vol. 69, Issue 25, P. 5164–5172. DOI: 10.1016/j.tet.2013.04.062.

2. E.V. Verbitskiy, E.M. Cheprakova, J.O. Subbotina, A.V. Schepochkin, P.A. Slepukhin, G.L. Rusinov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, N.I. Makarova, A.V. Metelitsa, V.I. Minkin. Synthesis, spectral and electrochemical properties of pyrimidine-containing dyes as photosensitizers for dye-sensitized solar cells. // *Dyes and Pigments*, 2014, Vol. 100, Issue 1, P. 201-214. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2013.09.006>.

3. А.В. Щепочкин, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, В.А. Петросян. Прямая нуклеофильная функционализация C(sp<sup>2</sup>)-Н связей в аренах и гетероаренах электрохимическими методами. // *Успехи химии*, 2013, Т. 82, № 8, С. 747-771. DOI: <https://doi.org/10.1070/RC2013v082n08ABEH004386>.

4. Е. Б. Горбунов, Р. К. Новикова, П. В. Плеханов, П. А. Слепухин, Г. Л. Русинов, В. Л. Русинов, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин. 2-Азидо-5-нитропиримидин. Синтез, молекулярная структура и реакции с O-, S- и N-нуклеофилами. // *Химия гетероциклических соединений*, 2013, № 5, С. 819-829. DOI: 10.1007/s10593-013-1308-z.

5. М.В. Вараксин, И.А. Утепова, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин. Синтез новых мезо-замещенных гетероциклических каликс[4]аренов на основе SNH подхода. // *Макрогетероциклы*, 2013, 6(4), 308-314. DOI: 10.6060/mhc131268c.

6. Е.В. Вербицкий, П.А. Слепухин, Ю.О. Субботина, М.С. Валова, А.В. Щепочкин, Е.М. Чепракова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин. 2-Амино-5-(гет)арил-6-(2-тиенил)-3-циано-пиридины в качестве органических красителей для сенсibilизированных красителями солнечных батарей: синтез, квантовохимические расчеты, спектральные и электрохимические свойства. // *Химия гетероциклических соединений*, 2014, №6, С. 883-896. <http://hgs.osi.lv/index.php/hgs/article/viewFile/1744/1553>.



## НАУЧНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ОРГАНИЗАЦИИ

### Наиболее значимые результаты фундаментальных исследований

#### 12. Научные направления исследований, проводимых организацией, и их наиболее значимые результаты, полученные в период с 2013 по 2015 год

Основными направлениями деятельности Института являются:

- изучение строения, реакционной способности органических и элементоорганических соединений, механизмов и интермедиатов химических реакций, развитие физических методов исследования строения молекул;

- создание новых методологий и методов органического синтеза, в том числе асимметрического, с целью получения новых органических соединений, металлокомплексов и кластеров, а также функциональных материалов (включая полимерные, высокоэнергетические и наноматериалы) с ценными свойствами для различных отраслей техники, обороны, медицины и сельского хозяйства;

- установление общих закономерностей органического катализа, создание новых каталитических систем;

- разработка научных основ и методов ресурсосберегающей и экологически безопасной переработки природного органического сырья и вторичных материалов;

- медицинская химия: направленный синтез новых биологически активных соединений, в частности в рядах азот-, кислород-, серу- и фторсодержащих гетероциклов, а также аминокислот, в том числе с использованием прогнозных, включая расчетные, методов формирования веществ с заданными свойствами.

Перечисленные направления деятельности соответствуют разделу:

V. Химические науки и науки о материалах

Институт выполняет работы по следующим направлениям Программы:

44. Фундаментальные основы химии

45. Научные основы создания новых материалов с заданными свойствами и функциями, в том числе высокочистых и наноматериалов

46. Физико-химические основы рационального природопользования и охраны окружающей среды на базе принципов «зеленой химии» и высокоэффективных каталитических систем, создание новых ресурсо- и энергосберегающих металлургических и химико-технологических процессов, включая углубленную переработку углеводородного и минерального сырья различных классов и техногенных отходов, а также новые технологии переработки облученного ядерного топлива и обращения с радиоактивными отходами

48. Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний



49. Фундаментальные исследования в области химии и материаловедения в интересах обороны и безопасности страны

Научные результаты по каждому направлению:

44.1 Внесен весомый вклад в развитие методологии нуклеофильного замещения водорода, как важнейшего направления эффективной C-H функционализации ароматических и гетероароматических соединений. Институт является одним из признанных в мире лидеров в развитии этого направления, о чем свидетельствует подготовка и издание заказной монографии *Metal Free C-H Functionalization of Aromatics. Nucleophilic Displacement of Hydrogen* (Editors: V.N. Charushin and O.N. Chupakhin). Springer International Publishing Switzerland. 2014, 283 с. На основе этой методологии осуществлен синтез прототипов красителей-сенсбилизаторов для цветосенсибилизированных солнечных батарей (ЦССБ) с пиримидиновыми заместителями в качестве «якорных групп». Для этого с использованием SNH-методологии были синтезированы 4-(олиго)тиенилзамещенные пиримидины и проведено их сочетание с трифениламиновоым или карбазольным фрагментами по реакции Сузуки. Изучены электрохимические и оптические (УФ и люминесценция) свойства полученных красителей, на основе ИК-спектров показана возможность их прочной координации на поверхности оксида титана (IV), а проведенные квантово-химические расчеты на основе TD-DFT метода показали перспективность применения полученных соединений в ЦССБ.

#### 44.2 Новая трехкомпонентная циклизация

Обнаружена неизвестная ранее трехкомпонентная реакция, позволяющая получать гексагидроимидазо[1,5-а]пиридиновые структуры, родственные медицинским препаратам: Мосапрамин (психотерапевтическое действие) и Кифунензин (лечение саркогликонопатии). В ходе найденной реакции 1,2-диамины взаимодействуют с метилкетонами с промежуточным образованием имидазолинов, которые под действием 3-полифторалкил-3-оксоэфиров *in situ* циклизуются в 7-гидрокси-7-полифторалкил-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридин-5-оны. Установлены границы применимости новой органической реакции, определены условия для ее эффективного проведения и изучены стереохимические аспекты этих превращений.

Публикации:

1. Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Metal Free C-H Functionalization of Aromatics. Nucleophilic Displacement of Hydrogen*. Springer International Publishing Switzerland. 2014. 283 с. Усл. печ. л. 17,7. ISBN 978-3-319-07019-3

2. Главы в книгу «Fluorine in Heterocyclic Chemistry», ed. V. Nenaydenko. Издательство «Springer», 2014 (Усл.п.л. 10,4). ISBN 978-3-319-04435-4:

G.N. Lipunova, E.V. Nosova, V.N. Charushin. Fluorinated quinolines: synthesis, properties and applications.

V.N. Charushin, E.V. Nosova, G.N. Lipunova, O.N. Chupakhin. Fluoroquinolones: synthesis and application.



V.L. Rusinov, E.V. Nosova, V.N. Charushin. Fluorinated triazines.

3. Чарушин В.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чупахин О.Н. Фторхинолоны: синтез и применение. // Москва, ООО «Физико-математическая литература», 2014. 320 с. 20 усл.п.л. Тираж 300 экз. ISBN 978-5-9221-1478-3.

4. Verbitskiy E.V., Cheprakova E.M., Zhilina E.F., Kodess M.I., Ezhikova M.A., Pervova M.G., Slepukhin P.A., Subbotina J.O., Schepochkin A.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. Microwave-assisted palladium-catalyzed C-C coupling versus nucleophilic aromatic substitution of hydrogen (SHN) in 5-bromopyrimidine by action of bithiophene and its analogues // *Tetrahedron*. 2013. V. 69. P. 5164-6172. 0.6 п.л. Impact Factor (2012) 2.803. DOI 10.1016/j.tet.2013.04.062

5. Goryaeva M.V, Burgart Ya.V., Saloutin V.I. Peculiarities of cyclization of ethyl 2-ethoxymethylene-3-oxo-3-(polyfluoroalkyl)propionates with 3-amino-5-hydroхуpyrazole // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2013. - V. 147. - P. 15-21. 0.7 п.л. Impact Factor (2012) 1.939. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2013.01.005>

45.1 Модификация поверхности кремнеземных частиц (перфторалкил)-метилоксиранами

Впервые золь-гель процессом из тетраэтоксисилана в присутствии (перфторалкил)метилоксиранов и кислотного катализатора в мягких условиях (~ 100 оС) синтезированы наноразмерные кремнеземные частицы, аналогичные известным маркам аэросила, производимым компанией Evonik Degussa GmbH пирогенным способом при гидролизе тетрагидроксида кремния перегретым паром (~ 1000оС). При использовании основного катализа обнаружено образование кремнеземных частиц, модифицированных ковалентно связанной органической добавкой - (перфторалкил)метилоксиранами. Новая связь Si-O-C формируется в результате атаки силанольной группы, образованной *in situ* при гидролизе тетраэтоксисилана, по оксирановому циклу. Полученные результаты являются важным вкладом в развитие химии наноразмерных материалов.

45.2 Разработка методов синтеза и функционализации новых полициклических производных и «гетероаналогов» карбазола, перспективных для материалов органической электроники

Индоло[3,2-*b*]карбазолы – класс азотсодержащих полициклических гетероциклов, так называемых гетераценов лестничного типа, которые являются аналогами пентацена, однако превосходят последний по показателям устойчивости к окислению и термической стабильности. Соединения этого класса успешно использованы как электролюминесцентные или полупроводниковые материалы с дырочной проводимостью в органических светодиодах. В лаборатории гетероциклических соединений ИОС УрО РАН разработаны подходы к синтезу ряда новых производных идоло[3,2-*b*]карбазола, имеющие при С-6, С-12 донорные (гет)арильные заместители. Наиболее перспективные вещества были испытаны в качестве электролюминесцентных материалов для ОСИДов, полученные экспериментальные устройства имели сине-голубую цветность излучения. Дальнейшие развитие



подходов к синтезу и модификации производных идоло[3,2-*b*]карбазола продолжается в настоящее время.

#### 45.3 Метод повышения fotocувствительности диоксида титана

Разработан эффективный метод повышения fotocувствительности TiO<sub>2</sub> посредством конъюгации наночастиц CdS. Композиты CdS/TiO<sub>2</sub> получены золь-гель методом при использовании в качестве среды стабильного коллоидного раствора наночастиц CdS. Проведена оценка фотокаталитических свойств композитов CdS/TiO<sub>2</sub> в видимой области спектра, используя в качестве аргумента две реакции окисления: этанола до ацетальдегида ( $\lambda > 420$  нм) и гидрохинона до хинона ( $\lambda = 440\text{--}460$  нм).

Установлено, что при парциальном окислении этанола синтезированные композиты CdS/TiO<sub>2</sub> проявляют высокую активность и стабильность, их квантовая эффективность зависит от мольного соотношения CdS:TiO<sub>2</sub> и составляет ~ 2% (0.81 ммоль/ч). Показано, что степень превращения гидрохинона не зависит принципиальным образом от структуры CdS/TiO<sub>2</sub> и составляет ~ 60%.

Публикации:

1. Pestov A.V., Kuznetsov V.A., Mekhaev A.V., Gorbunova T.I., Saloutin V.I., Smirnov S.V., Vichuzhanin D.I., Matafonov P.P. Designing new adhesive materials based on epoxy oligomers filled with organic compounds // *Polymer Science, Series D. Glues and Sealing Materials*. 2015. V. 8. N 2. P. 149–152. DOI: 10.1134/S1995421215020136.

2. Gorbunova T.I., Zapevalov A.Ya., Beketov I.V., Demina T.M., Timoshenkova O.R., Murzakaev A.M., Gaviko V.S., Safronov A.P., Saloutin V.I. Preparation and antifrictional properties of surface modified hybrid fluorine-containing silica particles // *Appl. Surf. Sci.* 2015. Vol. 326. P. 19-26. Усл.п.л. – 0,5. Impact Factor (2014) 2.711. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.11.091>.

3. Irgashev R. A., Karmatsky A. A., Rusinov G. L., Charushin V. N. A new and convenient synthetic way to 2-substituted thieno[2,3-*b*]indoles // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2015. V. 11. P 1000–1007. Impact Factor (2014) 2.757. DOI: 10.3762/bjoc.11.112.

4. Irgashev R.A., Karmatsky A.A., Slepukhin P.A., Rusinov G.L., Charushin V.N. A convenient approach to the design and synthesis of indolo[3,2-*c*]coumarins via the microwave-assisted Cadogan reaction // *Tetrahedron Letters*, 2013, 54, p. 5734–5738. Impact Factor (2012) 2.397. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.08.030>.

5. Irgashev R.A., Teslenko A.Yu., Zhilina E.F., Schepochkin A.V., El'tsov O.S., Rusinov G.L., Charushin V.N. Synthesis, photophysical and electrochemical properties of novel 6,12-di(thiophen-2-yl) substituted indolo[3,2-*b*]carbazoles // *Tetrahedron*. 2014. V.70. P.4685-4696. Impact Factor (2013) 2.817. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.04.093>.

46.1 Сочетание методов органического синтеза и микробиологии для обезвреживания техногенных полихлорбифенилов

Проблема утилизации техногенных полихлорбифенилов (ПХБ) является одной из острейших среди мировых химических проблем экологии. Для ее решения предложен



процесс, на первой стадии которого ПХБ, входящие в состав промышленных смесей, взаимодействуют с 2-аминоэтанолом, образуя нерастворимые в воде производные, которые с помощью комплекса коммерческих поверхностно-активных веществ («Сульфонол» и Verol LG) переведены в водную среду. На второй стадии водные эмульсии производных ПХБ размещены в среде обитания аэробного штамма *Rhodococcus wratislaviensis* КТ112-7. По результатам бактериальной деструкции установлено разложение производных ПХБ на 85 % за 14 сут без накопления токсичных соединений. Применение такого подхода к нерастворимым в воде производным ПХБ осуществлено впервые.

46.2 Термический сольволиз полимерных композитных материалов в среде каменноугольного пека

Установлены основные закономерности термического сольволиза в среде каменноугольного пека термореактивных фенольных и эпоксидных смол, активация деструкции полимеров, перенос водорода от растворителя к фенольным продуктам деструкции. На основе полученных результатов разработан новый подход к утилизации полимерных композитных материалов (ПКМ) с получением химического сырья и регенерацией наполнителя ПКМ.

Публикации:

1. Главы в монографии Каталитические, сорбционные, микробиологические и интегрированные методы для защиты и ремедиации окружающей среды / под ред. О.П. Таран, В.Н. Пармона. Изд-во: СО РАН, 2013. - С. 95-128. Усл.п.л. 2,7, тираж 380 экз. ISBN 978-5-7692-1311-3.

Мехаев А.В., Пармон В.Н., Таран О.П., Симакова И.Л., Салоутин В.И., Чупахин О.Н., Ятлук Ю.Г., Первова М.Г., Саморукова М.А. Гидродехлорирование полихлорбифенилов и родственных соединений с использованием палладиевых катализаторов.

Первова М.Г., Горбунова Т.И., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. Дехлорирование полихлорированных бифенилов в реакциях с многоатомными спиртами.

2. Горбунова Т.И., Субботина Ю.О., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. Полихлорбифенилы: корреляция между экспериментальными результатами и квантово-химическими расчетами // Журнал общей химии. 2014. Т. 84. № 3. С. 428-437. Усл. п. л. 0,7. Impact Factor (2013) 0.418. DOI: 10.1134/S107036321403013X.

3. Горбунова Т.И., Первова М.Г., Панюкова А.А., Егорова Д.О., Салоутин В.И., Демаков В.А., Чупахин О.Н. Пример междисциплинарного подхода к проблеме обезвреживания техногенных полихлорбифенилов // ДАН. 2014. Т. 454. № 4. С. 411-416. Усл. п. л. 0,5. Impact Factor (2013) 0.351. DOI: 10.7868/S086956521404015X.

4. Мехаев А.В., Пестов А.В., Ятлук Ю.Г., Первова М.Г., Панюкова А.А. Карбоксиэтилирование полихлорбифенилов // Журнал органической химии, Т. 49 (2013), №5. С. 709-713. Усл. п. л.=0,58. . Impact Factor (2012) 0.513. DOI: 10.1134/S1070428013050096.

5. Gorbunova T.I., Subbotina J.O., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. Reactivity of polychlorinated biphenyls in nucleophilic and electrophilic substitutions // J. Hazard. Mater. 2014. V. 278. P.



491-499. Усл. п. л. 0,6. Impact Factor (2013) 4.331. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.06.035>.

48.1 Систематическое изучение процессов кинетического разделения рацемических гетероциклических аминов, представляющих интерес в качестве промежуточных продуктов в синтезе лекарственных препаратов, позволило выявить структурные факторы, определяющие эффективность кинетического разделения. Впервые показано, что ацилирование фторсодержащих гетероциклических аминов хлорангидами хиральных кислот протекает более стереоселективно, чем ацилирование нефторированных аналогов. Проведенные квантово-химические расчёты впервые позволили установить причины стереодифференциации при кинетическом разделении рацемических гетероциклических аминов хиральными ацилирующими агентами.

48.2 Исследования противоопухолевого лекарственного средства класса нитрозомочевин  
Успешно завершено доклиническое изучение оригинального противоопухолевого препарата Ормустин: проведен полный комплекс химико-технологических и фармакологических исследований; доказана эффективность и безопасность препарата; фармакокинетические исследования показали, что Ормустин избирательно накапливается в опухолевых тканях и головном мозге.

В 2015 г. завершено доклиническое изучения Ормустина.

Проведен полный цикл химико-технологических и фармакологических исследований. Доказана эффективность и безопасность препарата.

Фармакокинетические исследования показали, что Ормустин избирательно накапливается в опухолевых тканях и головном мозге.

48.3 Синтез новых органо-неорганических гибридных Si, B- и Si, B, Zn-содержащих глицерогидрогелей

Золь-гель методом синтезированы новые кремнийборсодержащие глицерогидрогели (формального состава  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{NB}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3)_2 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y\text{H}_2\text{O}$ ), обладающие ранаживляющей, регенерирующей и антимикробной активностью (первичные фармакологические исследования выполнены в УГМУ), а также кремнийцинкборсодержащие глицерогидрогели (формального состава  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{ZnC}_3\text{H}_6\text{O}_3 \cdot \text{NB}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3)_2 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y\text{H}_2\text{O}$ ), обладающие высокой бактерицидной активностью по отношению к возбудителям пиодермий *S. aureus* и *S. Pyogenes* и фунгицидной активностью в отношении всех исследованных тест-культур дерматофитов, включая *Candida* (микробиологические исследования выполнены в УрНИИДВиИ). Разработан ряд эффективных стоматологических средств для лечения: 1) пародонтита и заболеваний слизистой оболочки рта, ассоциированных с геликобактерной инфекцией; 2) пародонтита у больных с хронической почечной недостаточностью; 3) герпетических инфекций.

Публикации:

1. Gruzdev D.A., Chulakov E.N., Levit G.L., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Krasnov V.P. // A comparative study on the acylative kinetic resolution of racemic fluorinated and non-fluorinated





2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and 3,4-dihydro-3-methyl-2H-[1,4]benzoxazines // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2013. – V. 24. – P.1240-1246. (1,2 печ. л.). Impact Factor (2012) 2.115. DOI: 10.1016/j.tetasy.2013.07.024.

2. Bazhin D.N., Chizhov D.L., Růschenthale G.-V., Kudyakova Y.S., Burgart Y.V., Slepukhin P.A., Saloutin V.I., Charushin V.N. A concise approach to CF<sub>3</sub>-containing furan-3-ones, (bis)pyrazoles from novel fluorinated building blocks based on 2,3-butanedione // *Tetrahedron Letters*. 2014. V. 55. P. 5714–5717. Impact Factor (2013) 2.391.

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.08.046>.

3. Khonina T.G., Safronov A.P., Ivanenko M.V., Shadrina E.V., Chupakhin O.N. Features of silicon- and titanium-polyethylene glycol precursors in sol-gel synthesis of new hydrogels. // *Journal of Materials Chemistry B*. 2015.V. 3. № 27. P. 5490–5500. Усл. п. л. 1,17. Impact Factor (2014) 4.726. DOI: 10.1039/C5TB00480B.

4. Шадрина Е.В., Малинкина О.Н., Хонина Т.Г., Шиповская А.Б., Фомина В.И., Ларченко Е.Ю., Попова Н.А., Зырянова И.Г., Ларионов Л.П. Исследование процесса образования и фармакологической активности кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелей, полученных методом биомиметической минерализации. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2015. № 7. С. 1633–1639. Усл. п. л. 0,78. Impact Factor (2014) 0.481. DOI: 10.1007/s11172-015-1053-9.

5. Titova Yu., Fedorova O., Rusinov G., Vigorov A., Krasnov V., Murashkevich A., Charushin V. Effect of nanosized TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> covalently modified by chiral molecules on the asymmetric Biginelli reaction // *Catalysis Today*. 2015. V. 241. P. 270-274. Усл. п. л. 0,58. Impact Factor (2014) 3.309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2014.01.035>.

49.1 Разработаны методы прямой функционализации аннелированных и разветвленных полиядерных ароматических систем (пирен, трифенилен и другие) и макроциклов (каликс[4]арены) с использованием реакций замещения незамещенного циклического атома углерода и родственных процессов. Предложены методы прямого, одностадийного получения олигопиридиновых лигандов с перспективными фотофизическими и комплексообразующими свойствами при использовании реакций аза-Дильса-Альдера между замещенными *as*-триазидами и енаминами и генерированными *in situ* аринами. Обнаружена новая неизвестная ранее трансформация *as*-триазинового цикла в 1,2,3-триазольный, приводящая к новым перспективным фотолюминесцентным и потенциально физиологически-активным соединениям, при взаимодействии пиридил-замещенных 1,2,4-триазинов с дигидробензолом. С использованием реакций SNH и родственных трансформаций получены новые перспективные хемосенсоры и, при использовании процедур наноструктурирования (электроформования), наноструктурированные композитные материалы на их основе для фотолюминесцентного обнаружения нитросодержащих взрывчатых веществ (ТНТ и других), в том числе трудно-детектируемых (ТАТЬ, гексоген и других).

49.2 Влияние флуоресцентных сенсоров на свойства нитроароматических соединений на основе красителей на пиридиноидной платформе



Совместно с сотрудниками кафедры экспериментальной физики Уральского федерального университета начата работа по созданию и изучению свойств флуоресцентных сенсоров на нитроароматические соединения на основе красителей на пиримидиновой платформе. Как ранее синтезированные 4-(гет)арилзамещенные пиримидины, так и новые 4,5-ди(гет)арилзамещенные производные показали высокую чувствительность (пределы обнаружения до  $10^{-6}$ – $10^{-7}$  моль/л) по отношению к модельным взрывчатым веществам (2,4-динитротолуол, 2,4,6-тринитротолуолом и пикриновой кислотой).

Публикации:

1. Копчук Д.С., Зырянов Г.В., Ковалев И.С., Хасанов А.Ф., Медведевских А.С., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. Получение пиридилзамещенных моноазатрифениленов // Химия гетероциклических соединений. 2013. № 3. С. 535-537. Impact Factor (2012) 0.634. DOI: DOI: 10.1007/s10593-013-1275-4.

2. Korchuk D.S., Khasanov A.F., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. Unexpected reduction of the nitro group in (3-nitrophenyl)-1,2,4-triazines during their azadiels-Alder reaction with 1-morpholinocyclopentene // Mendeleev Communications. 2013. Vol. 23. P. 209-211. Усл.п.л. 0.09. Impact Factor (2012) 1.052.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2013.07.010>.

3. Nikonov I.L., Korchuk D.S., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Khasanov A.F., Slepukhin P.A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. Benzene-mediated rearrangement of 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazines into 10-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrido[1,2-a]indoles // Tetrahedron Letters. 2013. Vol. 54. No.48. P. 6427-6429. Усл.п.л.0.09. Impact Factor (2012) 2.397. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.09.042.

4. Verbitskiy E.V., Schepochkin A.V., Makarova N.I., Dorogan I.V., Metelitsa A.V., Minkin V.I., Kozyukhin S.A., Emets V.V., Grindberg V.A., Chupakhin O.N., Rusinov G.L., Charushin V.N. Synthesis, Photophysical and Redox Properties of the D- $\pi$ -A Type Pyrimidine Dyes Bearing the 9-Phenyl-9H-Carbazole Moiety. // Journal of Fluorescence. 2015. V. 25. Issue 3. P.763-775. Усл. печ. л. 0.8. Impact Factor (2014) 0.927. DOI 10.1007/s10895-015-1565-6.

5. Зырянов Г.В., Копчук Д.С., Ковалев И.С., Носова Э.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. Хемосенсоры для обнаружения нитроароматических (взрывчатых) веществ // Успехи Химии. 2014. Т. 83. Вып. 9. С. 783 – 819. Impact Factor (2013) 2.583. DOI: <http://dx.doi.org/10.1070/RC2014v083n09ABEH004467>.

**13. Защищенные диссертационные работы, подготовленные период с 2013 по 2015 год на основе полевой опытной работы учреждения. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства».**

Информация не предоставлена

**14. Перечень наиболее значимых публикаций и монографий, подготовленных сотрудниками научной организации за период с 2013 по 2015 год**



1. Charushin V.N., Chupakhin O.N. Metal Free C-H Functionalization of Aromatics. Nucleophilic Displacement of Hydrogen. Springer International Publishing Switzerland. 2014. 283 с. Усл. печ. л. 17,7. Тираж неизвестен, коммерческая тайна издательства. ISBN 978-3-319-07019-3.

2. Главы в книгу «Fluorine in Heterocyclic Chemistry», ed. V. Nenaudenko. Издательство «Springer», 2014 (Усл.п.л. 10,4). Тираж неизвестен, коммерческая тайна издательства. ISBN 978-3-319-04435-4:

G.N. Lipunova, E.V. Nosova, V.N. Charushin. Fluorinated quinolines: synthesis, properties and applications.

V.N. Charushin, E.V. Nosova, G.N. Lipunova, O.N. Chupakhin. Fluoroquinolones: synthesis and application.

V.L. Rusinov, E.V. Nosova, V.N. Charushin. Fluorinated triazines.

3. В.Н. Чарушин, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, О.Н. Чупахин Фторхинолоны: синтез и применение. // Москва, ООО «Физико-математическая литература», 2014. 320 с. 20 усл.п.л. Тираж 300 экз. ISBN 978-5-9221-1478-3.

4. Глава в монографии: Пестов А.В., Азарова Ю.А., Братская С.Ю. Хитозан и его производные как полимерные лиганды // Хитозан / под. ред. Скрябина К.Г., Михайлова С.Н., Варламова В.П. – М.: Центр «Биоинженерия» РАН, 2013. С. 222-270. Усл.п.л. 5,62. Тираж неизвестен, коммерческая тайна издательства. ISBN 978-5-4253-0596-1.

5. Shestakova T.S., Shenkarev Z.O., Deev S.L., Chupakhin O.N., Khalymbadzha I.A., Rusinov V.L., Arseniev A.S. Long-Range 1H-15N J Couplings Providing a Method for Direct Studies of the Structure and Azide-Tetrazole Equilibrium in a series of Azido-1,2,4-triazines and Azidopyrimidines. // J.Org.Chem. 2013.V.78(14). P. 6975-6982. Impact Factor (2012) 4.564. DOI: 10.1021/jo4008207.

6. Safronov A.P., Kurlyandskaya G.V., Chlenova A.A., Kuznetsov M.V., Bazhin D.N., Beketov I.V., Sanchez-Irarduya M.B., Martinez-Amesti A. Carbon deposition from aromatic solvents onto active intact 3d metal surface at ambient conditions // Langmuir. 2014. V. 30. № 11. P. 3243-3253. Усл. п. л. 1,3. Impact Factor (2013) 4.384. DOI: 10.1021/la4049709.

7. Gorbunova T.I., Subbotina J.O., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. Reactivity of polychlorinated biphenyls in nucleophilic and electrophilic substitutions // J. Hazard. Mater. 2014. V. 278. P. 491-499. Усл. п. л. 0,6. Impact Factor (2013) 4.331. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.06.035>.

8. Gorbunova T.I., Zapevalov A.Ya., Beketov I.V., Demina T.M., Timoshenkova O.R., Murzakaev A.M., Gaviko V.S., Safronov A.P., Saloutin V.I. Preparation and antifrictional properties of surface modified hybrid fluorine-containing silica particles // Appl. Surf. Sci. 2015. Vol. 326. P. 19-26. Усл.п.л. – 0,5. Impact Factor (2014) 2.711. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.11.091> .

DOI: <https://doi.org/10.1070/RC2014v083n02ABEH004388>.



9. Lipunova G.N., Nosova E.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Structural, Optical Properties, and Biological Activity of Complexes Based on Derivatives of Quinoline, Quinoxaline, and Quinazoline with Metal Centers from Across the Periodic Table // *Comments on Inorganic Chemistry*. 2014. Vol. 34. P.1-36. Усл.п.л. 2,1. Impact Factor (2013) 1.737. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/02603594.2014.959116>.

10. Petrova Y.S., Neudachina L.K., Mekhaev A.V., Pestov A.V. Simple synthesis and chelation capacity of N-(2-sulfoethyl)chitosan, ataurine derivative // *Carbohydrate Polymers*. 2014. V. 112. P. 462-468. Усл. п. л. 0,82. Impact Factor (2013) 3.916. DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.06.028.

11. Titova Yu., Fedorova O., Rusinov G., Vigorov A., Krasnov V., Murashkevich A., Charushin V. Effect of nanosized TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> covalently modified by chiral molecules on the asymmetric Biginelli reaction // *Catalysis Today*. 2015. V. 241. P. 270-274. Усл. п. л. 0,58. Impact Factor (2013) 3.309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2014.01.035>.

12. Verbitskiy E.V., Cheprakova E.M., Subbotina J.O., Schepochkin A.V., Slepukhin P.A., Rusinov G.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Makarova N.I., Metelitsa A.V., Minkin V.I. Synthesis, spectral and electrochemical properties of pyrimidine-containing dyes as photosensitizers for dye-sensitized solar cells. // *Dyes and Pigments*. 2014. Vol. 100. Issue 1. P. 201-214. Impact Factor (2013) 3.532. DOI: 10.1016/j.dyepig.2013.09.006.

13. Ковалев И.С., Копчук Д.С., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. Литийорганические соединения в реакциях нуклеофильного замещения водорода в ряду аренов и гетаренов // *Успехи химии*. 2015.Т. 84. № 12. С. 1191-1225. Impact Factor (2014) 2.318. DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR4462>.

14. Utepova I.A., Trestsova M.A., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Rempel A.A. Aerobic photo-induced oxidative C-H/C-H coupling of azaaromatics with indoles and pyrroles in the presence of nanosized TiO<sub>2</sub> // *Green Chem*. 2015. V. 17. P. 4401-4410. Усл.п.л. 0.625. Impact Factor (2014) 8.02. DOI: 10.1039/c5gc00753d.

15. Santra S., Kopchuk D. S., Kovalev I. S., Zyryanov G. V., Majee A., Charushin V. N., Chupakhin O. N. Solvent-free synthesis of pillar[6]arenes // *Green Chem*. 2015. V.18. P.423-426. 0.25 п.л. Impact Factor (2014) 8.02. DOI: 10.1039/C5GC01505G.

**15. Гранты на проведение фундаментальных исследований, реализованные при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Российского гуманитарного научного фонда, Российского научного фонда и другие**

Перечень фундаментальных исследований, выполнявшихся при поддержке РФФИ и РНФ в период с 2013 по 2015 гг.

При поддержке Российского фонда фундаментальных исследований

1. 13-03-12188 офи Создание высокоэффективных каталитических систем на основе переходных элементов с хиральным индуктором для стереоселективного синтеза кардиотропных препаратов ряда дигидропиримидина и дигидропиридина (финансирование, тыс. руб.: 2013 г. – 2500; 2014 г. – 2500; 2015 г. – 2500).



Разработаны гетерогенные каталитические системы на основе частиц наноразмерных оксидов переходных элементов и производных аминокислот, обеспечивающих высокую хемо- и стереоселективность мультикомпонентных реакций Биджинелли или Ганча. Разработаны методы one pot синтеза фармакологически значимых дигидропиридинов и дигидропиримидинов как в виде рацематов, так и в виде скалемических образцов и индивидуальных энантиомеров. Впервые установлено, что присутствие наноразмерных оксидов металлов позволяет значительно повышать эффективность хиральных индукторов в реакциях Биджинелли и Ганча.

Показано, что в присутствии наноразмерных оксидов  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-TiO}_2$  или  $\text{MgO-SiO}_2$  повышается хемоселективность трехкомпонентной реакции Ганча синтез нифедипина, наблюдается практически 100%-ная конверсия исходного о-нитробензальдегида. Это открывает перспективу для разработки новой технологии получения нифедипина (коринфара), известного кардиотропного препарата.

2. 13-03-12434 офи Дизайн и синтез новых эффективных фотоактивных соединений для создания цветосенсибилизированных солнечных батарей (финансирование, тыс. руб.: 2013 г.- 1600; 2014 г. – 1600; 2015 г. – 1600)

Синтезирован новый органический краситель-сенсибилизатор, и показана высокая эффективность конверсии световой энергии в электрическую готовых образцов сенсбилизированных красителем солнечных батарей на его основе. Электроноизбыточная система тиено[2,3-b]индола была впервые использована нами как донорная часть структуры новых красителей пушпульного типа (донор-спейсер-акцептор), перспективных для использования в сенсбилизированных красителем солнечных батареях. 2-Тиен-2-ил-замещенные тиено[2,3-b]индолы, полученные согласно описанному нами протоколу из 1-алкилизатинов и 2-ацетотиенона, были использованы в качестве исходных соединений для построения целевых структур новых красителей-сенсибилизаторов. Функциональные 2-тиенальдегиды, содержащие остаток тиено[2,3-b]индола при атоме С-5 тиофенового цикла, были синтезированы посредством избирательного C2-формилирования тиен-2-ильного заместителя в исходных тиено[2,3-b]индолах при действии на них реагента Вильсмейера. Второй и заключительной стадией синтеза целевых структур красителей была конденсация полученных 2-тиенальдегидов с 2-циануксусной кислотой в растворе ледяной уксусной кислоты в присутствии пиперидина В результате этого была осуществлена замена альдегидной группы на фрагмент 2-цианакриловой кислоты, выполняющего две ключевых роли – роль акцептора в пушпульной системе, а также роль «якоря» для ковалентной фиксации (адсорбции) молекул красителя на поверхности слоя мезопористого диоксида титана – фотоанода солнечного элемента.

3. 12-03-33029 мол Химическая и биохимическая трансформация пуринов - путь к созданию новых противоопухолевых препаратов (общее финансирование - 6000 тыс. руб.)

Разработаны методы получения новых 6-замещенных 2-аминопуринов. Синтезирован ряд хиральных N-нуклеофилов: избирательно защищенных аминокислот, ди- и трипепти-



дов, гетероциклических ароматических аминов и их производных, и исследовано их поведение в реакции нуклеофильного замещения с производными 2-амино-6-хлорпурина. Разработаны подходы к получению ранее неизвестных N-(2-аминопурин-6-ил)-замещенных аминокислот и коротких пептидов (в том числе производных RGD-пептида), а также соединений, включающих остатки 2-аминопурина и оптически чистых гетероциклических аминов. Разработаны методы анализа оптической чистоты полученных соединений с помощью ВЭЖХ на хиральных неподвижных фазах. Впервые синтезированы незамещенные по положению 9 производные 2-аминопурина, включающие остатки энантиомерно чистых аминокислот, коротких пептидов и хиральных аминов, доступные для получения на их основе нуклеозидов.

4. 13-03-00674 Поиск новых подходов и реагентов для кинетического разделения рацемических аминов (финансирование, тыс. руб.: 2013 г. - 449,9; 2014 г. - 539,4; 2015 г. – 550)

Синтезирован ряд новых хиральных ацилирующих агентов для кинетического разделения аминов, изучено влияние структуры реагентов и условий проведения реакции на стереохимический результат процесса, разработан ряд оригинальных подходов к получению хиральных аминов высокой оптической чистоты. Изучены процессы кинетического разделения рацемических гетероциклических аминов при ацилировании хлорангидридами N-тозил-(S)-пролина и его аналогов, (S)-напроксена и производных 2-оксикислот; определены оптимальные условия проведения ацилирования и структурные факторы, определяющие стереоселективность КР. Рассмотрены возможные механизмы и структуры переходных состояний.

5. 13-03-01271 Методы прямой функционализации С-Н связи в азотсодержащих гетероциклах (финансирование, тыс. руб.: 2013 г. - 469,9; 2014 г. - 449,5; 2015 г. – 500).

Предложены: новые методы синтеза, позволяющие получать (гетеро)арил-замещенные производные альдонитронов, представляющих интерес как новые лигандные системы и в качестве исходных соединений для получения свободных радикалов; новые методы синтеза на основе комбинации электросинтетического подхода и реакций ароматического нуклеофильного замещения водорода (SNH) в азинах, позволяющих экологически безопасно получать широкие ряды гетероциклических биариллов, потенциально биологически активных соединений; методы введения в структуру π-дефицитных азотистых гетероциклов остатков планарно хиральных металлоценов и бензолхромтрикарбонила. Исследована каталитическая активность синтезированных азинилметаллоценов, в том числе и в реакциях асимметрического синтеза. Показано, что методология нуклеофильной С-Н-функционализации в азинах может быть успешно применена для синтеза ранее неизвестных мезо-замещенных гетероарилкаликсаренов, являющихся перспективными материалами для физической, аналитической и медицинской химии. Проведен синтез ранее неизвестных гетарилсодержащих карборанов, представляющих собой перспективные синтоны в конструировании борорганических кластерных структур, повышенный интерес к которым



находится в области координационной, супрамолекулярной, медицинской и фотохимии, а также в дизайне потенциальных агентов для борнейтронзахватной терапии.

6. 13-03-00617 Разработка современных способов модификации фторсодержащих азагетероциклов (финансирование, тыс. руб.: 2013 г.-449,9; 2014 г. - 500; 2015 г. – 500)

Разработаны методы синтеза и модификации фторалкилсодержащих гетероциклических систем. Обнаружена неизвестная ранее трехкомпонентная реакция, позволяющая получать гексагидроимидазо[1,5-а]пиридины с высокой диастереоселективностью и региоспецифичностью, исходя из коммерчески доступных 3-оксоэфиров, метилкетонов и 1,2-диаминов. Впервые предложен путь гетероаннелирования полифторалкилсодержащих 2-тиоурацилов за счет реакций двойного последовательного аминометилирования с формальдегидом и первичными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами, в том числе аминокислотами, позволивший получить пиримидо[2,1-б][1,3,5]тиадиазин-6-оны. Осуществлено биологическое тестирование новых синтезированных соединений. Разработан способ получения 2-азидопиримидинов в результате циклизации 2-этоксиметилиден-3-оксоэфиров с 5-аминотетразолом, которая сопровождается тетразоло-азидной перегруппировкой. Предложен метод получения 3-амино-1,2,4-триазинов в результате восстановительного расщепления дигидротетразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Среди синтезированных соединений в экспериментах *in vitro* обнаружены вещества с высоким туберкулостатическим действием, перспективные для дальнейших биологических исследований. В ряду 2-арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионатов найдены высокоэффективные и селективные обратимые ингибиторы карбоксилэстеразы - ключевого фермента гидролитического метаболизма лекарственных препаратов, содержащих сложноэфирную группу.

7. 14-03-00340 Люминесцентные материалы на основе новых фторсодержащих бензациновых лигандов и металлокомплексов (общее финансирование- 1540 тыс. руб.)

В рамках проекта разработаны подходы по функционализации рН-чувствительных 2-гидроксиарилзамещенных стирилхиназолин-4(3Н)-онов макрогетероциклическими фрагментами и созданию координационных сайтов на основе гидроксильных групп, найдены эффективные синтетические приемы, позволяющие наращивать цепь сопряжения хромофорной системы фотопереклюателей. Выявлены ключевые факторы влияния активирующей ОН группы (макро)гетероциклических фрагментов на люминесцентные и фотохромные свойства 2-гидроксистирилхиназолин-4(3Н)-оной системы. Показана перспективность развития синтеза макрогетероциклических производных орто-гидроксистирилхиназолинонов, способных не только улучшать фотохромные свойства последних, но и представляющих интерес в области конструирования фотолюминесцентных сенсоров и твердофазных носителей для записи и хранения информации.

8. 14-03-00479 Создание и изучение фото-активных и люминесцентных гибридных наноструктур с динамически изменяемыми спектральными свойствами (общее финансирование - 1540 тыс. руб.).



Получен бифункциональный дигетарилэтен, содержащий две карбоксильные группы. Синтезированы и исследованы двумерные структуры (гибридных наноструктур) на основе модифицированного фуллерена C<sub>60</sub> и нового фотохромного дигетарилэтена. Экспериментально обнаружено, что в составе гибридных наноструктур происходит замедление скорости фотохромного перехода дигетарилэтена. Определены временные характеристики фотохромного перехода дигетарилэтена в составе гибридных наноструктур. Проведены работы по созданию фотоуправляемых материалов с изменяемым значением рН для управления спектральными свойствами гибридных наноструктур с рН-чувствительным спейсером.

При поддержке Российского научного фонда

1. 14-13-01077 Синтез новых биологически активных соединений путем модификации пуриновых оснований аминокислотами, пептидами и хиральными аминами (общее финансирование 27000 тыс. руб.)

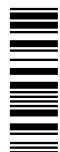
Совместно с Институтом биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН ведутся исследования по синтезу новых биологически активных соединений путем модификации пуриновых оснований аминокислотами, пептидами и хиральными аминами.

Обеспечение направленной модификации биологически активных веществ в целях создания перспективных лекарственных препаратов: Разработаны методы синтеза и разработаны новые производных пурина и 2-аминопурина, содержащие фрагменты природных аминокислот и дипептидов, а также гетероциклических аминов. Для получения конъюгатов пуринов и гетероциклических аминов использовано два синтетических подхода: прямое нуклеофильное замещение хлора и использование линкерных фрагментов. Показана принципиальная возможность дальнейшего хемоферментативного трансгликозилирования полученных соединений с целью получения модифицированных нуклеозидов, потенциальных биологически активных соединений. Проведено тестирование и противотуберкулезной активности ряда полученных соединений в опытах *in vitro*.

2. 15-13-00077 Разработка методов синтеза новых фторхинолоновых антибиотиков и других производных азинового ряда в качестве перспективных антибактериальных и противотуберкулезных средств (общее финансирование – 17500 тыс. руб.)

Ведутся работы по разработке методов синтеза новых фторхинолоновых антибиотиков и других производных азинового ряда в качестве перспективных антибактериальных и противотуберкулезных средств (совместно с Институтом физиопульмонологии, г. Екатеринбург)

Синтезирован широкий ряд 5-(фторарил)- и 4-(гет)арил-5-(фторарил)замещенных пиримидинов. Исследована зависимость туберкулостатической активности от структуры фторарильного заместителя в положении С(5), а также заместителя в положении (4) пиримидинового цикла. Найдены соединения, проявившие высокий уровень туберкулоста-





тической активности (МИК до 0,35-1,5 мг/мл в отношении штаммов *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и с множественной лекарственной устойчивостью).

На основе 3-оксобутаноат-содержащих полиэфиров с различной длиной полиэфирного спейсера в условиях мультикомпонентной реакции Биджинелли получены дигидропиримидин-содержащие поданды. В качестве карбонильной компоненты в реакцию были введены бензальдегид или 2-тиофенальдегид. Мочевина или тиомочевина выступали в роли NH-активного компонента.

На нескольких штаммах МБТ изучена туберкулостатическая активность дигидроазолопиримидинов, полученных ранее в виде рацематов, для которых была установлена низкая цитотоксичность на культурах клеток (CD50190 мкг/мл), низкая токсичность на лабораторных мышцах (ЛД50 4000-5000 мл/кг), а также высокий терапевтический эффект при лечении лабораторных мышей. В отчетном году эти соединения исследованы в энантиомерночистом виде в опытах *in vitro* в отношении нескольких штаммов МБТ. Впервые исследована туберкулостатическая активность энантиомерночистых соединений азолоазинового ряда, и показано, что при переходе от рацемата к одному из энантиомеров активность может повышаться. Планируется разработка синтетических методов получения энантиомерночистых соединений азолоазинового ряда, а также их детальное изучение в опытах на животных – терапевтический эффект (мышь, морские свинки), острая токсичность.

В реакциях 3-гидразино-1,2,4,5-тетразина с сероуглеродом и алкилирующими агентами были получены новые 3-алкилтио-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразины для дальнейшего изучения их туберкулостатической активности. В результате модификации 6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-алкилтио-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразинов в реакциях нуклеофильного замещения с аммиаком, этаноламином, гуанидином и метанолом были получены новые 3,6-дизамещенные производные, в том числе соединения, сочетающие в структуре липофильный алкилтиольный фрагмент и гидрофильную группу в тетразиновом цикле. Изучена туберкулостатическая активность синтезированных соединений.

**16. Гранты, реализованные на основе полевой опытной работы организации при поддержке российских и международных научных фондов. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства».**

Информация не предоставлена

## **ИННОВАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

### **Наиболее значимые результаты поисковых и прикладных исследований**



## 17. Поисковые и прикладные проекты, реализованные в рамках федеральных целевых программ, а также при поддержке фондов развития в период с 2013 по 2015 год

ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы»:

1. Создание универсальной синтетической платформы для прямой функционализации C(sp<sup>2</sup>)-H связи в аренах и гетаренах. Соглашение №8430, общий объем финансирования - 5856.0 тыс. руб. Заказчик – Минобрнауки РФ. Сроки выполнения: 2012-2013 гг.

Изучены альтернативные методы образования связи C(sp<sup>2</sup>)-X, где X – гетероатом (N, O), в аренах и гетаренах за счет нуклеофильного ipso-замещения атомов галогена. Реакции нуклеофильного ipso-замещения атомов фтора, приводящие к формированию связи C(sp<sup>2</sup>)-X, использованы как метод модификации фторсодержащих гетероциклов ряда флавона. Так, с вторичными аминами, например с N-метилпиперазином, три- и тетрафлавоны претерпевают нуклеофильное ароматическое замещение атома фтора в положении C-7, образуя полифторированные 7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-2-фенил-4Н-хромен-3-карбоксилаты.

2. Разработка эффективных методов синтеза новых органических гетероциклических систем, компонентов для солнечных батарей. Соглашение № 8634, общий объем финансирования 735.0 тыс. руб. Заказчик – Минобрнауки РФ. Сроки выполнения: 2012-2013 гг.

В ходе проекта осуществлено моделирование ряда структур красителей «кандидатов» и их оценка с применением методов квантовой химии, последующий выбор наиболее удачных структур, синтез выбранных красителей и изучение их основных фотофизических и электрохимических свойств, сравнение полученных экспериментальных результатов с результатами квантовых расчетов. Сделано заключение о возможности использования данных красителей для сенсбилизации наноразмерных неорганических полупроводников (SnO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>, ZnO) в составе фотовольтаического элемента – по типу ячейки Гретцела.

ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»

1. Доклинические исследования противоопухолевого лекарственного средства класса нитрозомочевин. Соглашение № 13411, общий объем финансирования 32 500 тыс. руб. Заказчик - Минпромторг России. Сроки выполнения: 2013-2015 гг.

Выполнены работы по наработке фармацевтической субстанции в количествах, необходимых для проведения технологических, биологических и аналитических работ; разработке методов контроля качества фармацевтической субстанции, валидации методов контроля основных показателей качества фармацевтической субстанции, закладке образцов фармацевтической субстанции на хранение для определения сроков годности. В результате выполненных работ составлен проект ФСП на производство субстанции препарата



Ормустин; наработано 8 серий субстанции препарата, часть из которых передана в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва) для проведения доклинических испытаний и получения лекарственной формы препарата, часть передана в Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва (г. Саранск) для изучения доклинической фармакокинетики.

## **Внедренческий потенциал научной организации**

### **18. Наличие технологической инфраструктуры для прикладных исследований**

Институтом получена лицензия на осуществление производства лекарственных средств для ветеринарного применения. Для отработки технологий и наработки опытных партий лекарственных препаратов в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН создана технологическая лаборатория, оснащенная гибкими пилотными установками швейцарской фирмы «Glass Buchi». Технологическая лаборатория оснащена синтетическим гибким модулем, аппаратом для проведения синтезов под давлением, друк и нутч фильтрами, сушилкой кипящего слоя, установками для трехступенчатой подготовки воздуха и микроклимата помещений Wesper и Sistemair, установками для четырехступенчатой водоподготовки, позволяющими получать воду, отвечающую требованиям фармацевтической статьи «Вода очищенная», аттестованным комплексом «чистых помещений» в соответствии с ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля лекарственных средств» (GMP), генератором жидкого азота, линией для разлива жидких лекарственных форм.

На этой технологической базе выполнен полный цикл работ по доклиническому изучению оригинального противовирусного препарата «Триазавирин», обладающего способностью защищать на 60-90% от ряда опасных для человека и животных вирусных инфекций, в том числе вирусов гриппа H5N1 и H1N1. Препарат успешно прошел I (2009 г.), II (2011 г.) и III фазы (2013 г.) клинических испытаний, в 2014 году получено регистрационное удостоверение Минздрава от 28 августа 2014 г., разрешающее медицинское применение препарата, в конце 2014 г. препарат «Триазавирин» поступил в аптечную сеть Екатеринбурга, Москвы, Санкт-Петербурга и других городов РФ. Препарат «Триазавирин» отмечен золотой медалью международной выставки в Женеве. Промышленное производство противовирусного препарата «Триазавирин» осуществляется заводом «Медсинтез» (г. Новоуральск, Свердловская область).

Освоен выпуск опытных партий субстанции противоопухолевого препарата «Лизомустин», антибактериального препарата нового поколения «Левофлоксацин» по оригинальной технологии, разработанной в ИОС УрО РАН, оригинального препарата «Силативит», предназначенного для местного лечения воспалительных заболеваний полости рта. Организован выпуск препаратов для ветеринарии.



### **19. Перечень наиболее значимых разработок организации, которые были внедрены за период с 2013 по 2015 год**

Институтом органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения РАН разработаны промышленные способы синтеза целого семейства антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда, таких как пефлоксацин и левофлоксацин (запатентован в Японии и Корее совместно с фирмой «Самсунг»), которые используются как препараты двойного назначения. Разработан и реализован в опытно-промышленном варианте оригинальный синтез энантимерно чистого антибактериального препарата нового поколения «Левофлоксацин», основанный на кинетическом разделении. Совместно с Онкологическим научным центром РАМН им. Н.Н. Блохина завершены работы по внедрению в медицинскую практику противоопухолевого препарата «Лизомустин».

Институтом совместно с Уральским федеральным университетом имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, НИИ гриппа Минздрава РФ, Вирусологическим центром Министерства обороны РФ и ООО «Завод Медсинтез» (г. Новоуральск Свердловской области) создан и внедрен в медицинскую практику оригинальный противовирусный препарат широкого спектра действия «Триазавирин». Препарат эффективен в отношении широкого ряда инфекций, вызываемых вирусами гриппа А и В. Изучение противовирусной активности препарата «Триазавирин» проводилось в Научно-исследовательском институте гриппа Минздрава России под руководством академика РАМН О.И. Киселева, а также в Вирусологическом центре Министерства обороны РФ. В 2014 году завод «Медсинтез» совместно с НИИ гриппа Минздрава России представил отчет о III фазе многоцентровых клинических испытаний препарата «Триазавирин» на более 150 пациентах в 4 клиниках РФ (Санкт-Петербург, Екатеринбург, Челябинск), на основе которого препарат был зарегистрирован Минздравом РФ как лекарственное средство. В конце 2014 г. препарат «Триазавирин» поступил в аптечную сеть Екатеринбурга, Москвы, Санкт-Петербурга и других городов РФ.

В период с 2013 г. и по настоящее время ведется выпуск ряда антибактериальных препаратов ветеринарного назначения, относящихся к классу фторхинолонов. Производство данных препаратов имеет важное значение для социально-экономического развития страны и Уральского региона в частности, а также обеспечивает импортозамещение зарубежных препаратов. Стратегия социально-экономического развития Уральского региона и, в целом Российской Федерации, отводит важную роль созданию на Урале современной фармацевтической промышленности, особенно в условиях существующих международных санкций. Производство данных препаратов способствует увеличению поголовья крупнорогатого скота и сельскохозяйственных птиц.

**ЭКСПЕРТНАЯ И ДОГОВОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ**



## Экспертная деятельность научных организаций

### 20. Подготовка нормативно-технических документов международного, межгосударственного и национального значения, в том числе стандартов, норм, правил, технических регламентов и иных регулирующих документов, утвержденных федеральными органами исполнительной власти, международными и межгосударственными органами

Информация не предоставлена

### Выполнение научно-исследовательских работ и услуг в интересах других организаций

#### 21. Перечень наиболее значимых научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ и услуг, выполненных по договорам за период с 2013 по 2015 год

1) НПО Уралбиовет «Разработка технологии производства оральных растворов антибиотиков, применяемых для профилактики лечения заболеваний сельскохозяйственных животных, в том числе птиц» 1222,2 тыс. руб. 2013 г

2) НПО Уралбиовет «Изготовление лекарственного средства Колихинол» 42 843,7 тыс. руб. 2013-2015 гг.

3) Газпром Трансгаз «Разработка технологии осушки сырого природного газа в поточном реакторе на высокоселективном катализаторе для производства товарного метана путем гидратации углеводородов» 6526 тыс. руб. 2014 г.

4) ИОГен РАН «Синтез нового ДНК-связующего соединения на основе имидазотетразина для терапии злокачественных лимфом» 5800 тыс. руб. 2013-2015 гг.

5) ООО Русал ИТЦ «Разработка технологии компаундного пека» 5000 тыс. руб. 2013 г.

6) МГУ «Разработка эффективных противовирусных препаратов следующего поколения с особым механизмом действия, способного предотвратить развитие резистентности, основываясь на результатах предварительных исследований, а так же знании о новых мишенях» 4400 тыс. руб. 2014 г.

7) ФГНУ НИИ Гриппа «Организация и проведение клинических исследований инновационного лекарственного препарата из группы триазидов для лечения гриппа» 4252 тыс. руб. 2014 г.

8) ФГНУ НИИ Гриппа «Организация и проведение доклинических исследований инновационного лекарственного препарата из группы триазидов для лечения гриппа» 6000 тыс. руб. 2015-2016 гг.



9) ООО Уралэлемент «Разработка методов получения и наработка додекаборатов щелочных металлов, разработка неокислительных методов синтеза и наработка полифторклозо-додекаборатов щелочных металлов различной степени фторирования. Разработка окислительных методов синтеза полифторклозо-додекаборатов лития высокой степени фторирования и их наработка. Разработка методов синтеза и наработка перфторклозо-додекабората лития с применением элементного фтора. Разработка методов синтеза и наработка полифторированных формиатов: растворителей для литиевых источников тока» 3000 тыс. руб. 2015-2016 гг.

10) ОАО ГРЦ Макеева «Разработка наполненного нанооксидами эпоксидного элементоорганического клея холодного отверждения с высокой адгезией» 1000 тыс. руб. 2013 г.

**Другие показатели, свидетельствующие о лидирующем положении организации в соответствующем научном направлении (представляются по желанию организации в свободной форме)**

**22. Другие показатели, свидетельствующие о лидирующем положении организации в соответствующем научном направлении, а также информация, которую организация хочет сообщить о себе дополнительно**

Институт является признанным в мире лидером в области новой синтетической методологии, основанной на прямой C-H функционализации ароматических соединений, а также в области синтеза фторсодержащих гетероциклов, о чем свидетельствует издание заказной монографии Metal Free C-H Functionalization of Aromatics. Nucleophilic Displacement of Hydrogen (Editors: V.N. Charushin and O.N. Chupakhin). Springer International Publishing Switzerland. 2014, 283 с., представление трех глав в книге Fluorine in Heterocyclic Chemistry (Ed. V. Nenaydenko), Springer, 2014, а также пленарные доклады по этой тематике на международных конференциях.

На базе ИОС УрО РАН и УрФУ исторически сложилась и достаточно успешно развивается признанная в мире научная школа в области медицинской химии, занимающаяся фундаментальными и прикладными исследованиями, направленными на развитие методов синтеза сложных биологически активных соединений. Достигнуты весомые результаты в области теории и практики направленного синтеза биологически активных веществ, изучения молекулярных механизмов их взаимодействия с биологическими мишенями.

В ИОС УрО РАН выполнен комплекс исследований по разработке отечественных технологий получения активных фармацевтических субстанций фторхинолонов различных поколений (пемфлоксацин, левофлоксацин и др.) на единой технологической платформе.

Выявлен новый класс противовирусных агентов из ряда нитроазолоазинов. Это обширное семейство насчитывает сотни соединений, большинство из которых защищено патентами РФ. Вещества этого типа обладают уникальным механизмом действия, широким



спектром активности в отношении ДНК и РНК-содержащих вирусов. Один из препаратов этого ряда Триазавирин эффективно ингибирует многие эпидемические вирусы гриппа типа А: H1N1pdm2009, H3N2, H5N1 и типа В. Установлена эффективность Триазавирина в отношении ряда опасных и особо опасных патогенных вирусов: Западного Нила, клещевого энцефалита и других опасных вирусных инфекций. Противовирусный препарат Триазавирин® внедрен в 2014 г. в практику отечественного здравоохранения (Свидетельство о регистрации ЛП-002604 от 28.08.2014 г.).

В настоящее время при поддержке Минпромторга Российской Федерации успешно проведены работы по доклиническому изучению нового препарата азолоазинового ряда «Триазид». В настоящее время проходят его клинические испытания при поддержке фармацевтической компании ОТИСИФАРМ (дочерняя компания «ФАРМСТАНДАРТ»).

В Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН работают 186 человек, из них 137 научных работников: 17 докторов наук, включая 2 академиков РАН и 2 членов-корреспондентов РАН), а также 57 кандидатов наук. Возрастной состав сотрудников до 39 лет включительно: 83 человека.

В ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН действуют:

- два филиала кафедр органической химии, организованных совместно с:
  - Химико-технологическим институтом УрФУ (ХТИ УрФУ)
  - Институтом естественных наук УрФУ (ИЕН УрФУ);
- две совместные лаборатории, организованных с:
  - кафедрой химии высокомолекулярных соединений ИЕН УрФУ
  - Челябинским государственным университетом (ЧелГУ);
- два научно-образовательных центра (НОЦ), организованных совместно с УрФУ:
  - НОЦ «ИОС - УПИ» (Положение о НОЦ от 08 декабря 2005 г., Приказ от 29 ноября 2005 года №27 «Об организации научно-образовательного центра ИОС УрО РАН и Уральского государственного технического университета-УПИ»)
  - НОЦ «Теоретические и экспериментальные аспекты синтеза низко- и высокомолекулярных соединений и их использование в аналитической практике» - «УрГУ - ИОС» (Положение о НОЦ от июля 2009 г., Приказ от 28 июля 2009 года №48 «Об организации научно-образовательного центра ИОС УрО РАН и Уральского государственного университета им. А.М. Горького»).
- один НОЦ, организованный совместно с Институтом геологии и геохимии УрО РАН им. академика Заварицкого, ЦКП «Геоаналитик», ЦКП «Спектроскопия и анализ органических соединений» и стоматологическим факультетом Уральским государственным медицинским университетом Минздрава России (Положение о НОЦ от января 2013 г.).

Ежегодно ученые ИОС УрО РАН активно участвуют в пропаганде знаний среди учащихся школ и студентов.

В 2013 году выполняли научно-исследовательские работы по проекту программы «Государственная поддержка ведущих научных школ Российской Федерации» (грант





