РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИИ

РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

УФИМСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ РАН

БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ X ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ХИМИЯ И МЕДИЦИНА» С МОЛОДЕЖНОЙ НАУЧНОЙ ШКОЛОЙ

Agilent Technologies

Уфа-Абзаково
1-6 июня 2015 года

УДК 543 + 547
ББК 94.3

Тезисы докладов X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной Научной Школой (Уфа-Абзаково 1-6 июня 2015 г.) – СПб. : Изд-во «Социально-гуманитарное знание», 2015. – 260 с.

ISBN 978-5-9904243-3-3

Редакционная коллегия:
академик М. С. Юнусов, академик Ю. А. Золотов,
д.х.н., проф. В. Н. Майстренко, д.х.н., проф Сафиуллин Р.Л.

В сборнике опубликованы результаты исследований в области органической, аналитической и медицинской химии, представленные на X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. Рассмотрены актуальные проблемы медицинской химии и химии природных соединений, органического синтеза, теоретической органической химии, механизмов реакций, физико-химических методов исследования органических соединений, выделения индивидуальных компонентов из растительных источников, изучения их химических и фармакологических свойств, анализа биомедицинских объектов и средств медицинской диагностики. Для научных работников, преподавателей, аспирантов и студентов, специализирующихся в области органической, аналитической и медицинской химии.

ISBN 978-5-9904243-3-3

© УфИХ РАН, 2015
© ООО «Издательство «Социально-гуманитарное знание», 2015

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ ДНК-СЕНСОРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Евтюгин Г. А., Порфирьева А. В., Степанова В. Б.

Химический институт им. А. М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, 420008, ул.Кремлевская, 18, Gennady.Evtugyn@kpfu.ru

Электрохимические ДНК-сенсоры – современные средства биомедицинской диагностики, ориентированные на установление специфических последовательностей нуклеотидов, обычно ассоциированных с определенными генами. Тем самым появляется возможность прямой диагностики патогенных микроорганизмов и вирусов, раннего определения генетических аномалий и мутаций, установления полиморфизма генов и продуктов генной инженерии, включая присутствие тканей генетически модифицированных организмов. Решение поставленных задач связано со взаимодействием (гибридизацией) фрагмента ДНК с комплементарным ему участком (ДНК-зондом), включенным в состав биосенсора. Это достигается путем контроля редокс-характеристик поверхности биосенсора после присоединения биологической мишени, либо посредством меток – электрохимически активных молекул или фрагментов, включаемых в состав компонентов комплементарных взаимодействий.

Регистрация специфических взаимодействий ДНК с низкомолекулярными аналитами – лекарственными препаратами, метаболитами, генотоксикантами – представляет собой принципиально иную, более сложную задачу. В ней целевые взаимодействия ДНК незначительно меняют характеристики биочувствительного слоя, что исключает детектирование сигнала способами, разработанными для биосенсоров на основе гибридизации ДНК.

В докладе рассмотрены новые подходы к созданию ДНК-сенсоров на низкомолекулярные аналиты, основанные на применении новых гибридных материалов ДНК – полианилин и регистрации их редокс-характерстик. На примере собственных исследований рассмотрено поведение ДНК-сенсоров на основе комплексов ДНК-полианилин в присутствии различных аналитов и проведено сравнение аналитических характеристик определения лекарственных противораковых препаратов с результатами, полученными на основе традиционных принципов регистрации сигнала.

Показано, что характеристические изменения редокс-активности и электропроводности полимерных комплексов связано с изменением степени интеркалирования ДНК под действием внешних стимулов – резким изменением pH и стерической доступности центров связывания ДНК. Рассмотрены способы получения полиэлектролитных комплексов ДНК и полианилина в средах с низкой кислотностью и зависимость области допирования полимера от состава и способа его получения. Разработаны высокочувствительные сенсоры на антрациклиновые препараты (доксорубицин, даунорубицин, идарубицин) с импедиметрической, вольтамперометрической и потенциометрической регистрацией сигнала с субнаномолярными пределами обнаружения аналитов. Рассмотрены возможности повышения селективности сигнала в присутствии смесей структурно родственных препаратов. Предложены подходы к регистрации активных форм кислорода и критерии разделения отклика биосенсора на интеркаляторы и ДНК-повреждающие факторы. Обсуждается возможное мешающиее влияние матрицы при контроле противораковых препаратов в биологических жидкостях.

Исследования проводили при поддержке РФФИ (грант № 14-03-00409).

РЕЦИКЛИЗУЕМЫЕ ГИБРИДНЫЕ АМИНОКАТАЛИЗАТОРЫ ДЛЯ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА ХИРАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Злотин С. Г., Кучеренко А. С., Кучуров И. В.

ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук
Москва, e-mail: zlotin@ioc.ac.ru

В последнее десятилетие асимметрический органокатализ все шире применяется в органическом синтезе. В присутствии небольших не содержащих металла органических молекул, среди которых хиральные амины и их производные занимают важное место, доступные прохиральные реагенты могут быть энантиоселективно превращены в хиральные продукты высокой молекулярной сложности. В отличие от традиционно применяемых в таких процессах комплексов металлов с хиральными лигандами, органокатализаторы не загрязняют продукты токсичными тяжелыми металлами, что особенно важно для медицинской химии. Однако, в некоторых случаях, они могут служить источниками потенциально опасных органических загрязнений, которые сложно отделить от продуктов что, наряду с высокой загрузкой органокатализаторов (до 30 мол. %) мешает их широкому внедрению в фармацевтическую промышленность.

Для решения проблемы очистки продуктов и рециклизации катализаторов, мы разработали гибридные катализаторы на основе первичных и вторичных аминов (производных 4-гидроксипролина, других аминокислот, C2-симметричных диаминов), содержащие инкорпорированные ионные группы (фрагменты ионных жидкостей). Последние значительно уменьшают растворимость катализаторов в органических растворителях, и, в ряде случаев, в воде, и значительно облегчают их рециклизацию при сохранении или увеличении скорости и селективности реакций. Асимметрические реакции, катализируемые бифункциональными третичными аминами, в том числе производными алкалоидов, впервые проведены в среде суб- и сверхкритических (ск) флюидов (CO_2, CHF_3), что обеспечило высокую эффективность катализа и существенно упростило процедуру выделения продуктов и регенерации катализаторов, например, путем применения метода сверхкритической экстракции.

В присутствии разработанных гибридных катализаторов и каталитических систем асимметрические альдольные реакции, реакции Михаэля и некоторые включающие указанные реакции каскадные превращения протекают с исключительно высокой диастерео- (dr до 99 : 1) и энантиоселективностью (ee до 99%). Таким путем синтезированы, в частности, прекурсоры медицинских препаратов для лечения болезней ЦНС (пароксетин, фенибут, баклофен, прегабалин, ролипрам), эффективный антикуагулянт варфарин [1], важнейшие хиральные β-аминокислоты, *син*- и *анти*-полиолы, производные биоактивных β-аминофосфоновых кислот [2] и γ-лактонов [3], имеющие высокую оптическую чистоту.

Работа выполнена за счет средств Российского научного фонда (проект № 14-50-00126).

[1] A.S. Kucherenko, V.G. Lisnyak, A.O. Chizhov, S.G. Zlotin. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3808.
[2] I.V. Kuchurov, A.G. Nigmatov, E.V. Kryuchkova, A.A. Kostenko, A.S. Kucherenko, S.G. Zlotin. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 1521.
[3] S.V. Kochetkov, A.S.Kucherenko, S.G. Zlotin. *Mendeleev Commun.*, **2015**, *25*, accepted.

АНАЛИЗ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРОБ В ДИАГНОСТИКЕ ИНТОКСИКАЦИЙ

Рыбальченко И. В.

ФГБУ «27 Научный центр МО РФ»
105005, г. Москва, Бригадирский пер., 13
rivrus@mail.ru

Анализ биомедицинских объектов с целью установления факта интоксикации и идентификации токсиканта является актуальным в таких областях как криминалистика, судебная медицина, допинг-контроль, профпатология, наркоконтороль и др.

Одной из интенсивно развивающихся в последние годы областей применения биоаналитических методов для выявления фактов интоксикаций явился комплекс мероприятий по контролю за уничтожением и нераспространением химического оружия (ХО), реализуемых в рамках международной Конвенции о запрещении ХО, вступившей в силу в 1997 году. Это связано, прежде всего, с необходимостью мониторинга состояния здоровья персонала, задействованного в масштабных работах по уничтожению запасов отравляющих веществ (ОВ), а также расследования случаев применения ХО в военных или террористических целях. В целом, биоаналитические методы в рассматриваемой области нашли применение в таких направлениях, как:

- токсикокинетические исследования в интересах создания методов лечения;
- анализ биомедицинских проб при расследовании случаев применения ХО;
- установление степени поражения при определении адекватных медицинских мер;
- обследование персонала, занятого в уничтожении ХО.

Основные запасы боевых ОВ, уничтожение которых в плановом порядке осуществляется в России и в США, включают три типа нервно-паралитических ОВ (зарин, зоман, VX) и два типа кожно-нарывных ОВ (иприт, люизит). Механизм их действия на организм достаточно хорошо изучен, что позволило установить характерные биомаркеры, к которым относятся продукты гидролиза ОВ, их низкомолекулярные метаболиты и высокомолекулярные аддукты с белками и ДНК. Последние могут быть извлечены из биомедицинских объектов (кровь, моча) и определены в ультраследовых количествах с помощью современных хромато-масс-спектрометрических методов анализа, что позволяет обеспечить ретроспективное установление факта и вида интоксикации по истечении нескольких дней и даже недель после экспозиции.

В результате проведенных в ряде стран исследований, начатых в 1980-х годах, удалось уточнить состав и строение аналитически значимых биомаркеров ОВ, а также разработать эффективные методики их определения в биомедицинских объектах. Использование этих методик позволило подтвердить факты экспозиции людей в результате применения ОВ в военных и террористических целях в ходе Ирано-Иракского конфликта (1981-1984), террористических актов в Японии (1994-1995) и на территории Сирии (2013).

В докладе представлены обобщенные материалы по составу характерных биомаркеров ОВ, методик их определения в биомедицинских пробах методами ВЭЖХ-МС/МС, ГХ-МС/МС и результаты, полученные при анализе модельных проб.

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ИНГИБИТОРЫ ВИРУСА ГРИППА A/H1N1

Балтина Л. А.[1], **Зарубаев В. В.**[2]

[1]*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский институт химии Российской академии наук, 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71, baltina@anrb.ru*
[2] *Федеральное государственное бюджетное учреждение НИИ гриппа Минздрава РФ, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17*

Поиск новых противовирусных агентов является одним из актуальных направлений исследований в современной медицине и медицинской химии, что связано с распространением ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, и появлением новых социально опасных вирусных инфекций, таких как грипп A/H1N1, лихорадка Эбола и др. Одну из основных угроз человечеству среди повторяющихся инфекций представляет вирус гриппа А, поэтому все исследования, направленные на поиск средств профилактики и лечения этой инфекции являются высокоприоритетными в здравоохранении многих развитых стран и авторитетных международных организаций, включая Всемирную Организацию Здравоохранения (ВОЗ). Инновационным подходом в лечении и профилактике вирусных инфекций является использование продуцируемых растениями биоактивных соединений с новым механизмом противовирусного действия, которые представляют интерес в качестве скаффолдов (основы) для синтетических модификаций, синтеза библиотек производных и изучения зависимости структура-активность.

Глицирризиновая кислота (ГК) **(1)** – основной тритерпеновый гликозид корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra L.*) относится к числу лидирующих природных гликозидов, перспективных в качестве основы для создания новых противовирусных агентов. Среди производных ГК найдены эффективные ингибиторы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса Эпштейна-Барра, вируса Марбурга и SARS-ассоциированных коронавирусов, вызывающих атипичную пневмонию. Настоящая работа посвящена синтезу и первичной оценке противовирусной активности производных ГК *in vitro* с целью изучения зависимости структура-активность в отношении вируса гриппа A/H1N1/pdm09.

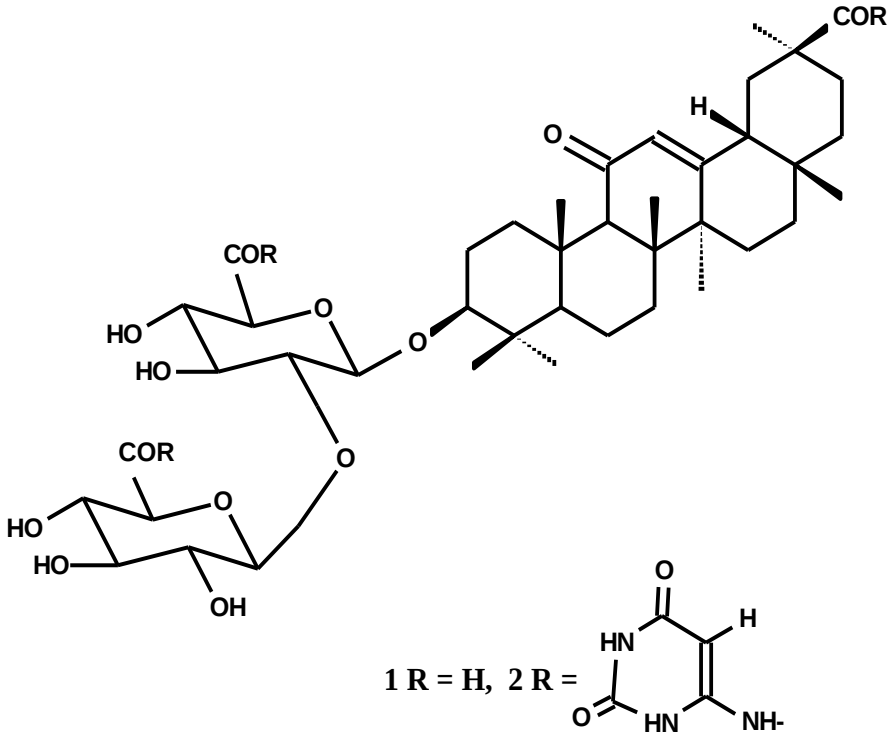
Предложены улучшенные методы синтеза коньюгатов ГК с метиловыми, этиловыми и трет-бутиловыми эфирами L- и D-аминокислот с использованием N-гидроксибензотриазола (HOBt)/N-гидроксисукцинимида (HOSu) и N-этил-N-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) в присутствии 4-диметиламинопиридина. Синтез гликопептидов ГК, содержащих фрагменты трет-бутиловых эфиров L-аминокислот, был осуществлен также с использованием N-гидроксифталимида (HOPt)-DCC. С целью получения библиотеки аминокислотных коньюгатов ГК для скрининга противовирусной активности методом активированных эфиров (HOSu-DCC) синтезированы гликопептиды ГК, содержащие по два остатка аминокислот и их эфиров в углеводной части молекулы гликозида. Разработаны новые упрощенные способы конденсации ГК с аминокислотами и дипептидами по принципу «минимальной защиты» аминокомпонента с помощью N-гидроксифталимида (HOPt)-DCC и N-гидроксисукцинимида (HOSu)-DCC и натриевых солей аминокомпонентов.

Гетероциклические амиды ГК представляют интерес для медицины в качестве анти-ВИЧ-агентов, однако, активность данной группы производных ГК в отношении вируса гриппа А до сих пор не была изучена. Предложен улучшенный метод синтеза триамидов

ГК с аминоурацилами (АУ) с использованием N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 4-диметиламинопиридина (DAMP) в среде DMF.

Проведена первичная оценка цитотоксичности и вирусингибирующей активности ряда производных ГК в культуре клеток MDCK на модели экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа человека A/H1N1/pdm09 (Калифорния/07/09) в сравнении с ГК и известным противогриппозным препаратом римантидином. О противовирусной активности соединений судили по снижению инфекционного титра вируса, за который принимали наибольшее разведение вируса, вызвавшее полную агглютинацию эритроцитов. ГК (96±1%) не проявила ингибирующую активность в отношении вируса гриппа A/H1N1/pdm09 и была нетоксичной для клеток (CTD_{50} >300 мгк/мл). Коньюгаты ГК, содержащие по три остатка метиловых эфиров ароматических аминокислот обнаружили выраженную противовирусную активность. Модификация углеводной части ГК путем введения аминокислотных фрагментов или аминосахаров также привела к существенному изменению противовирусной активности. Наиболее активными из исследованных соединений были гликопептиды ГК, содержащие по два остатка метиловых эфиров L-фенилаланина, -тирозина и S-бензил-цистеина (SI = 60, 37 и 71, соответственно).

Введение молекул 5-аминоурацила в молекулу ГК практически не изменило цитотоксичность соединения, но резко повысило его противовирусную активность в отношении вируса гриппа A/H1N1/pdm09 (SI = 1500-2300) по сравнению с ГК и римантадином (SI = 5). Таким образом, в опытах *in vitro* установлено, что амид ГК с 5-аминоурацилом **(2)** проявляет высокую противовирусную активность в отношении пандемического вируса гриппа человека A/H1N1/pdm09 и представляет интерес для расширенных исследований противовирусной активности в качестве соединения-лидера.



Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 14-13-01307).

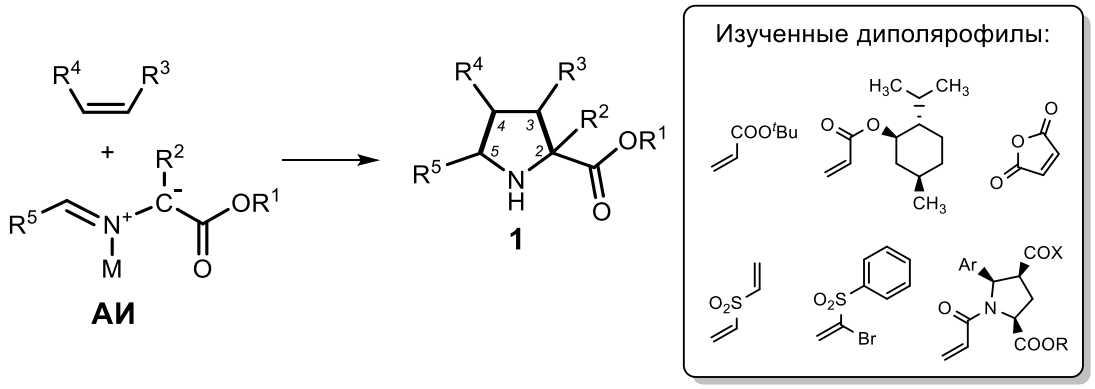
1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ АЗОМЕТИНОВЫХ ИЛИДОВ – ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ГЕНЕРАЦИИ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Кудрявцев К. В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Ленинские горы 1/3, 119991, Москва, Россия
kudr@med.chem.msu.ru

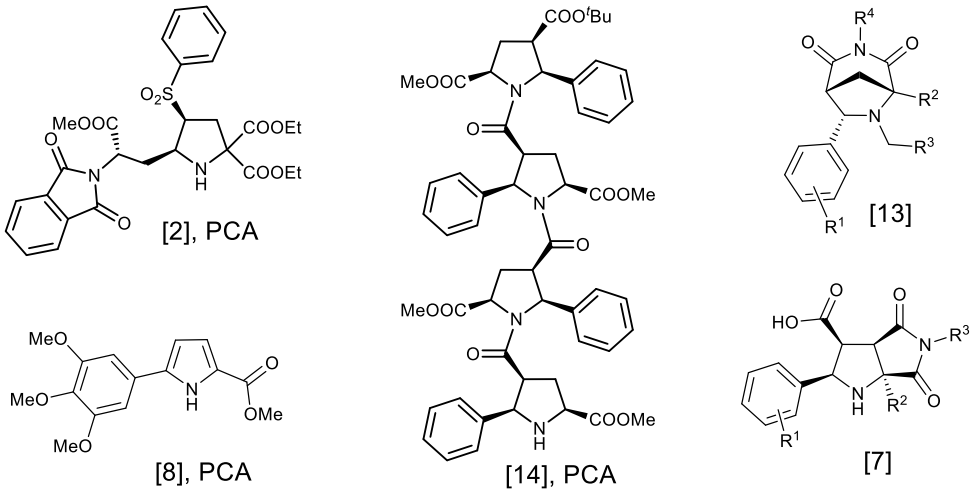
1,3-Диполярное циклоприсоединение (1,3-ДЦ) азометиновых илидов (АИ) и диполярофилов различной природы представляет собой мощный синтетический инструмент для получения полизамещённых функционализированных пирролидинов, с использованием которого создаётся две новые C−C связи и до четырёх стереогенных центров в молекуле продукта реакции **1** за одну синтетическую стадию. В настоящей работе проведены систематические исследования реакций 1,3-ДЦ для АИ, генерируемых под действием кислот Льюиса или Бренстеда из иминоэфиров α-аминокислот, и таких диполярофилов, как акрилаты, малеиновый ангидрид (МА), винилсульфоны, акриламиды (рис. 1) [1-14].

Рисунок 1.



Получаемые пирролидины **1** характеризуются упорядоченной пространственной структурой вследствие высокой регио- и стереоселективности процесса 1,3-ДЦ и большим структурным разнообразием, определяемым прежде всего заместителями в диполярофиле и АИ (рис. 2).

Рисунок 2.



Функциональные группы в образующихся в результате 1,3-ДЦ АИ и диполярофилов пирролидинах **1** позволяют проводить трансформацию последних, в некоторых случаях одношаговую, в полициклические насыщенные азагетероциклы (рис. 2) [7, 13].

Исследование биологической активности полученных в настоящей работе новых низкомолекулярных соединений, содержащих полизамещённый пирролидиновый каркас, привело к идентификации ингибиторов сортазы А *S. aureus* [3]; ингибиторов тромбина [5, 13]; потенциальных антиагрегантов [4]; антипролиферативных агентов по отношению к клеткам гормоно-устойчивого рака простаты PC-3 [14]; противоязвенных препаратов, работающих *in vivo* [10, 12].

В ряде случаев было проведено молекулярное моделирование взаимодействия синтезированных лигандов и биологических мишеней, позволяющее обосновать наблюдаемую биологическую активность и выявить структурные элементы изученных органических соединений, обуславливающие селективность взаимодействия. В докладе будут обсуждены разработанные синтетические методы и зависимости структура−активность для изученных новых соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 08-04-01800-а, 09-03-92011-ННС_а, 11-03-00630-а, 11-03-91375-СТ_а, 12-03-92005-ННС_а, 14-03-00963-а).

1. *K.V. Kudryavtsev, M.Yu. Tsentalovich, A.S. Yegorov, E.L. Kolychev.* J. Heterocyclic Chem. 2006, 43, 1461.
2. *К.В. Кудрявцев.* ЖОрХ 2008, 44, 1709.
3. *K.V. Kudryavtsev, M.L. Bentley, D.G. McCafferty*. Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 2886.
4. *К.В. Кудрявцев, Н.А. Подоплелова, А.А. Новикова, М.А. Пантелеев, Д.В. Заболотнев, Н.С. Зефиров*. Изв. Академии наук. Сер. хим. 2011, 665.
5. *К.В. Кудрявцев, Д.А. Шульга, В.И. Чупахин, А.В. Чураков, Н.Г. Дацук, Д.В. Заболотнев, Н.С. Зефиров*. Изв. Академии наук. Сер. хим. 2011, 671.
6. *K.V. Kudryavtsev*. Heterocycles 2011, 83, 323.
7. *К.В. Кудрявцев, Е.В. Трофимова, А.О. Борисова*. ЖОрХ 2011, 47, 554.
8. *K.V. Kudryavtsev, P.M. Ivantcova, A.V. Churakov, V.A. Vasin*. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 4300.
9. *S. Ayan, O. Dogan, P.M. Ivantcova, N.G. Datsuk, D.A. Shulga, V.I. Chupakhin, D.V. Zabolotnev, K.V. Kudryavtsev.* Tetrahedron: Asymmetry 2013, 24, 838.
10. *Е.П. Гадилия, Л.И. Остапченко, А.А. Маркевич, Т.М. Фалалеева, К.В. Кудрявцев.* Мир медицины и биологии 2013, 9, 16.
11. *K.V. Kudryavtsev, P.M. Ivantcova, A.V. Churakov, S. Wiedmann, B. Luy, C. Muhle-Goll, N.S. Zefirov, S. Bräse*. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 12736.
12. *K.V. Kudryavtsev, A.O. Markevich, O.V. Virchenko, T.M. Falalyeyeva, T.V. Beregova, L.I. Ostapchenko, D.V. Zabolotnev, N.S. Zefirov.* Sci. World J. 2014, 2014, Article ID 217039, 6 pages.
13. *K.V. Kudryavtsev, D.A. Shulga, V.I. Chupakhin, E.I. Sinauridze, F.I. Ataullakhanov, S.Z. Vatsadze.* Tetrahedron 2014, 70, 7854.
14. *K.V. Kudryavtsev, C.-C. Yu, P.M. Ivantcova, V.I. Polshakov, A.V. Churakov, S. Bräse, N.S. Zefirov, J.-H. Guh.* Chem. Asian J. 2015, 10, 383.

НОВЫЕ МОДЕЛИ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ ПРОТИВОРАКОВЫХ ВЕЩЕСТВ

Стынгач Е.[1] Валика В.[2], Болдеску В.[1], Макаев Ф.[1,2]

[1] Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинев, Молдова
[2]Государственый университет медицины и фармации им. Н. Тистемицану
flmacaev@cc.acad.md

В настоящее время фармацевтическая индустрия ощущает возрастающую потребность в разработке новых средств с противораковой активностью в связи с постоянным ростом заболеваемости населения. Международное Агентство по Исследованию в области Рака ожидает, что к 2035 году в мире будет примерно 24 млн новых случаев. Низкая селективность и лекарственная устойчивость к используемым препаратам являются общими проблемами в терапии рака, и ставит задачу создания нового типа агентов [1]. Одним из перспективных направлений исследований сегодняшнего дня является химия расплавов солей, которые принято называть «ионными жидкостями». ИЖ являются в большинстве своем азотсодержащими органическими соединениями, среди которых также обнаружены биологически активные вещества [2-5].

В круг обсуждаемых вопросов будет включен краткий обзорный материал по противораковой активности ряда расплавов солей. Будут приведены результаты оригинальных исследований, посвященные использованию ионных жидкостей в качестве реакционной среды в синтезе оптически активного природного анти-лейкемийного агента – конвулатимидина А и его гликозилированного производного. Подробно анализируется достижения в синтезе ИЖ, которые открывают возможности создания новых материалов и перспективы применения, последних в терапии рака.

Литература

[1] Strategic Research Agenda for Innovative Medicines Initiative 2. March 2014

[2] MACAEV, F. Green chemistry protocols: specific ionic liquids as recyclable reagents, catalysts, solvents and extractors. In: *Environmental Security Assessment and Management of Obsolete Pesticides in Southeast Europe*. SPRINGER Science+Business media B.V. 2013. pp. 313-331.

[3] PRODIUS, D.; MACAEV, F.; STINGACI, E.; POGREBNOI, V.; MEREACRE, V.; NOVITCHI, G.; KOSTAKIS, G. E.; ANSON, C. E.; POWELL, A. K. Catalytic “Triangles”: Binding of Iron in Task-Specific Ionic Liquids. *Chem. Comm.* 2013, 49, 1915-1917.

[4] PRODIUS, D.; MACAEV, F.; LAN Y., NOVITCHI, G.; POGREBNOI, S.; STINGACI, E.; MEREACRE, V.; ANSON, C. E.; POWELL, A. K. Evidence of slow relaxation of magnetization in dysprosium-based ionic liquids. *Chem. Comm*. 2013, 49, 9215-9217.

[5] PRODIUS, D.; SHAH, H.; IQBAL, J.; DIMOGLO, A.; KOSTAKIS, G.E.; ZILL, N., MACAEV, F.; POWELL, A. K. A novel example of double 6-exo-trigheterocyclization: nitrile conversion to new anticancer active (HeLacells) primary amine ionic liquids. *Chem. Comm*. 2014, 50, 4888-4890.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СЕНСОРОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРОВ С МОЛЕКУЛЯРНЫМИ ОТПЕЧАТКАМИ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ермолаева Т. Н., Карасева Н. А.

Липецкий государственный технический университет, etn@stu.lipetsk.ru

Одной из главных проблем в дизайне современных биосенсоров, является выбор распознающего материала, характеризующегося сопоставимыми с природными рецепторами характеристиками. В настоящее время для создания диагностических средств наибольшее применение находят антитела, позволяющие с высокой чувствительностью и селективностью распознавать различные химические соединения и биомолекулы в сложных по составу средах. К сожалению, антитела обладают относительно невысокой стабильностью в агрессивных средах и при резких изменениях условий эксперимента и, наконец, трудно получить антитела к таким молекулам, как иммунодепрессанты или токсины из-за их неблагоприятного эффекты на иммунную реакцию. Поэтому в последнее время появилась тенденция к замене естественных антител их синтетическими аналогами - полимерами с молекулярными отпечатками (ПМО), что особенно перспективно в сочетании с пьезоэлектрическими гравиметрическими сенсорами. Наиболее часто на основе ПМО получают распознающий слой пьезоэлектрического сенсора, при взаимодействии которого с определяемым соединением происходит увеличение массы.

Изучены условия синтеза импринтированных β-агонистами или фармацевтическими препаратами полимерных пленок непосредственно на поверхности электрода пьезоэлектрического сенсора методами фотополимеризации и электрополимеризации. В методе фотополимеризации на поверхность электрода сенсора дозировали раствор, содержащий смесь функционального и кросс-мономеров, темплата и инициатора полимеризации, а затем осуществляется полимеризация под действием УФ-излучения. Показано, что для всех изученных темплатов при применении метилметакрилата (ММА) и этиленгликольдиметакрилата (EGDMA), 2,2-азобис(изобутиролнитрила (AIBN), как инициатора фотополимеризации, происходит формируются покрытия с высокой концентрацией поверхностных «сайтов» распознавания, комплиментарным расположением функциональных групп мономера вокруг темплата, что подтверждено результатами ИК-спектроскопических исследований.

Использование техники электрополимеризации обеспечивает получение химически стабильных с высокой адгезией к поверхности электрода ультратонких молекулярно импринтированных пленок. Электросинтез пленок ПМО проводился методом циклической вольтамперометрии с линейной разверткой потенциала. Были исследованы условия формирования молекулярно импринтированных β-лактамными антибиотиками и β-агонистами пленок на основе полипиррола, полианилина и полиаминофенола. В качестве разрыхляющих реагентов применялись двух- или трехатомные фенолы, присутствие которых в полимеризационной смеси облегчало встраивание в полимерные пленки молекул темплата. Было отмечено, что наиболее привлекательными свойствами обладают электрогенерированные пленки ПМО на основе полипиррола. Степень импринтинга антибиотиков и β-агонистов оценивали методом пьезокварцевого микровзвешивания по разности между массой электросинтезированного ПМО и массой полимера после удаления молекулы темплата, а также по удельной концентрации молекулярных отпечатков (R, моль/см^2), концентрационной чувствительности сенсора (S, Гц·мл/нг).

Известно, что ПМО могут быть получены методом блочной полимеризации и использоваться после измельчения и просеивания. Однако частицы ПМО, как правило, имеют неправильную форму и размер порядка 5-50 мкм, отпечатанные места разнородны и поэтому проявляют сродство к молекулам близкого строения и демонстрируют невысокую селективность. Поэтому внимание было акцентировано на получении импринтированных частиц регулярной формы, особенно в наноразмерной области, которые имеют отпечатки более легкодоступные для молекул шаблонов, что способствует улучшению кинетики повторного связывания.

Оценена возможность использования для создания распознающего слоя сенсора, нано- и микросфер ПМО, синтезированных методом преципитации и миниэмульсионной полимеризации. Изучены условия получения методом мини-эмульсионной полимеризации микрочастиц молекулярно импринтированных трипсином. При синтезе применялась гидрофобная фаза, содержащая метакриловую кислоту, кросс-линкер, инициатор (2,2 - диметил-2-фенилацетофенон) и стабилизатор (н-гексадекан), а гидрофильная, включала сурфактант (Lutensol50) и трипсин. Полимеризация осуществлялась в течение 20 часов под воздействием УФ-излучения. Для оценки диаметра частиц применялся метод динамического рассеивания света (DLS), удельную площадь поверхность частиц рассчитывали методом адсорбции-десорбции азота. Показано, что при применении в качестве кросс-мономера EGDMA происходит образование частиц ПМО диаметром 200±20 нм, характеризующихся максимальной связывающей способностью и селективностью относительно пепсина и термолизина.

Методом преципитации синтезированы наночастицы ПМО рактопамина, кленбутерола и пенициллинов. Установлено влияние на диаметр и дисперсность частиц состава предполимеризационной смеси, температуры, продолжительности синтеза и скорости перемешивания. Показано, что ультразвуковая обработка способствует уменьшению диаметра синтезированных частиц и повышает их однородность. Изучена возможность применения наночастиц ПМО для определения фармацевтических препаратах в прямом и конкурентном форматах псевдоиммуноанализа. Высокая селективность, связанная со свойствами поверхностно импринтированных полимерных частиц, и чувствительность детектирования, определяемая применяемым физическим преобразователем, может служить хорошей базой для развития ПМО-сенсоров. Сенсоры апробированы при анализе биологических жидкостей, рассчитаны метрологические характеристики (предел обнаружения, диапазон определяемых концентраций), оценена возможность регенерации распознающего слоя сенсора.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ (№09-03-97566 и № 13-03-97505).

Литература

1. Ермолаева Т.Н., Чернышова В.Н., Чеснокова Е.В., Бессонов О.И. Пьезокварцевые сенсоры на основе полимеров с молекулярными отпечатками - формирование распознающего слоя на поверхности электрода сенсора//___*Сорбционные и хроматографические процессы.* 2015. Т.15. Вып. 2. С. 151 - 167.

2. Ермолаева Т.Н., Чернышова В.Н., Бессонов О.И. Микро- и наночастицы полимеров с молекулярными отпечатками – синтез, характеристика и применение в пьезокварцевых сенсорах// *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2015. Т.15. Вып. 4 (в печати).

СТАБИЛЬНЫЕ НИТРОКСИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ В ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ЦЕПНЫХ ПРОЦЕССАХ: РОЛЬ В УСТАНОВЛЕНИИ МЕХАНИЗМА ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

Плисс Е. М.

Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, pliss@uniyar.ac.ru

Установление механизмов химических и биологических реакций с участием парамагнитных частиц, открывает новые пути управления скоростями этих процессов. Несомненную ценность получаемые в данной области результаты имеют для выбора лекарственных препаратов и регламентов их применения при лечении заболеваний и повышении качества жизни на всем ее протяжении, для выявления факторов, влияющих на окислительный стресс, вызывающий когнитивные и иные виды расстройств. Важную роль здесь играют процессы с участием стабильных нитроксильных радикалов (>NO$^{\bullet}$) и продуктов их превращения: гидроксиламинов, оксоаммониевых катионов и алкоксиаминов. Эти радикалы обладают уникальным набором физических и химических свойств, а также широким спектром биологической активности, включая гемодинамический эффект, защиту от ионизирующего излучения, подавление окислительного стресса при различных видах патологии. Поиск факторов, влияющих на окислительный стресс, неразрывно связан с изучением детального механизма антиоксидантной активности нитроксильных радикалов в процессах окисления полиненасыщенных жирных кислот и их эфиров.

В докладе представлено обобщение обширного экспериментального и теоретического материала, полученного автором с сотрудниками в последние годы по изучению ключевых реакций ингибирования >NO$^{\bullet}$ разных классов окисления соединений, моделирующих различные фрагменты липидных мембран [например, 1 - 6]. Субстратом окисления служил, прежде всего, метиллинолеат, являющийся кинетической моделью пероксидного окисления липидов (процесс изучался, как в растворах, так и в мицеллах). Кроме того использовались винильные соединения типов а) $CH_2=C(X_1)X_2$, б) $X_1CH=CHX_2$ и в) 1,4- $X_1CH=CH–CH=CHX_2$, где X_1, X_2 = –H, –R, –COOR, $–C_6H_5$, –CN и т. п. Представлены основные механизмы торможения стабильными нитроксильными радикалами окисления в жидкой фазе и в мицеллах. Проанализирована антиоксидантная активность >NO$^{\bullet}$ в биологических системах. Основное внимание уделено кинетическому и квантово-химическому анализу элементарных реакций нитроксильных радикалов с углерод- и кислородцентрированными радикалами. Нитроксильные радикалы рассматриваются как инструмент исследования механизма радикально-цепных процессов окисления и один из источников снижения негативного влияния окислительного стресса на процессы метаболизма.

1. Pliss E.M., Tikhonov I.V., Rusakov A.I. In book «Nitroxides - Theory, Experiment and Applications». InTech, 2012. P. 263; 2. Pliss E.M., Tikhonov I.V., Rusakov A.I. Rus. J. Phys. Chem. B. 2012. V. 6. P. 376.; 3. Плисс Е.М., Сень В.Д., Тихонов И.В. Нитроксильные радикалы в химических и биохимических процессах. Saarbrücken: LAP Lambert AP, 2013. 96 с.; 4. Tikhonov I. V., Sen' V. D., Borodin L. I., Pliss E. M. , Golubev V. A., Rusakov A. I. , J. Phys. Org. Chem. 2014. V. 27. P. 114.; 5. V.D. Sen', I. V. Tikhonov, L. Borodin, E. M. Pliss, V.A. Golubev, M.A. Syroeshkin, A.I. Rusakov. J. Phys. Org. Chem. 2015. V. 28. P. 17.; 6. Pliss E.M., Loshadkin D.V., Grobov A.M., Kuznetsova T.S., Rusakov A.I. Rus. J.Phys. Chem. B. 2015. V. 9. P. 127.

ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ КВАНТОВЫЕ ТОЧКИ В АНАЛИЗЕ МЕДИЦИНСКИХ ОБЪЕКТОВ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Горячева И.Ю.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, 410012, Саратов, Астраханстка 83, goryachevaiy@mail.ru

В докладе рассмотрено применение люминесцентных квантовых точек в качестве биометок в анализе. Люминесцентные квантовые точки представляют собой наночастицы полупроводников нанометрового размера, которые используются как новый класс люминесцентных меток для химического анализа (в первую очередь био- и иммунологического), молекулярной визуализации и биомедицинской диагностики. Небольшой размер, яркая люминесценция, фотостабильность и варьируемые спектральные характеристики испускания хорошо подходят для обнаружения одного или нескольких аналитов одновременно с высокой чувствительностью.

Для успешного развития новых методов иммуноанализа существуют два основных аспекта повышения чувствительности и воспроизводимости. Первый ключевой момент заключается в использовании высокоэффективных меток. Еще один важный вопрос заключается в использовании простого и чувствительного детектора.

В докладе будут обсуждаться свойства квантовых точек, особенности их синтеза и модификации, варианты меток на основе квантовых точек, условия генерации сигнала, а так же преимущества и недостатки. Изначально используемые для визуализации в гистологических методах и экспериментах *in vivo*, позднее квантовые точки использоваться для иммуноферментного анализа в традиционном формате микротитрационных планшетов (люминесцентный твердофазный иммуноанализ) и в экспресс-тестах. Интерес к такого рода меткам для аналитических приложений может быть даже шире, потому что токсичность (главное ограничение применения квантовых точек в опытах in vivo) не так принципиальна для анализа.

Узкие симметричные люминесцентные пики квантовых точек делают возможным использование их в качестве меток для одновременного определения нескольких аналитов. Эта возможность особенно важна для анализа более чем одного аналита в одной тест-зоне. Малый размер позволяет объединить несколько квантовых точек в одну структуру.

Приведены примеры использования люминесцентные квантовых точек в анализе, представлены, перспективы для экспресс-тестов, датчики, а также для модификации классических методов

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 14-13-00229).

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛЯРИЗАЦИОННОГО ФЛУОРОИММУНОАНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Шанин И. А.[1], Круглик А. С.[2], Еремин С. А.[1]

[1] *Химический факультет, МГУ им. М.В.Ломоносова, Ленинские Горы 1, 119991 Москва, saeremin@gmail.com*
[2] *Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск*

Применение лекарственных препаратов для медицинских целей все время возрастает, причем обычно назначают несколько новых лекарств и стараются снизить их дозу. Для эффективного лечения необходимо постоянно проводить количественное определение нескольких веществ при очень низких концентрациях на уровне нг/мл. Поэтому к современным тест-методам предъявляются следующие основные требования: простота выполнения, непродолжительность по времени постановки и низкая стоимость анализа. По-видимому, для определения лекарств наиболее подходят тест-методы на основе биологического распознавания, прежде всего иммунохимические методы анализа, основанные на использовании антител как специфических распознающих биоматериалов. Наряду с иммуноферментным иммуноанализом среди иммунохимических метод все более широко стали применять метод поляризационного флуоресцентного иммуноанализа (ПФИА). Метод ПФИА заключается в конкуренции определяемого вещества и вещества меченного флуоресцентной меткой (трейсера) за связывание с ограниченным количеством антител и определении степени поляризации флуоресценции трейсера. Чем больше в образце определяемого лекарства, тем ниже будет поляризация флуоресценции реакционной смеси. Метод ПФИА прост в постановке и заключается в добавлении к образцу (обычно 10-50 мкл) аликвоты трейсера и раствора антител, инкубации в течение нескольких минут и измерении поляризации флуоресценции на специальном приборе. Общее время анализа с пробоподготовкой составляет несколько минут.

В докладе будут рассмотрены последние достижения по разработке новых методик ПФИА для определения лекарственных препаратов (фторхинолоны, сульфамидные препараты, хлорамфеникол, стрептомицин, ампициллин, тетрациклин) и микотоксинов (афлатоксины, охратоксин А, дезоксиниваленол и фумонизин В1). Более детально о методе ПФИА можно найти в наших обзорах [1-2] и недавних публикациях по [3-11].

Исследования были поддержаны Российским Фондом Фундаментальных Исследований: грант № 15-33-50021 и грант № 15-53-46015 СТ_а.

Литература:

[1] David S. Smith and Sergei A. Eremin. Fluorescence polarization immunoassays and related methods for simple, high-throughput screening of small molecules. Anal. Bioanal. Chem., 391(5), 1499-1507 (2008).

[2] Еремин С.А. ПОЛЯРИЗАЦИОННЫЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ ИММУНОАНАЛИЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ. Глава 11. Стр.368-389. Проблемы Аналитической химии. Отделение химии и наук о материалах РАН. – М. : Наука, 2010. Т. 12. Биохимические методы анализа. Под ред. Б.Б.Дзантиева; Ин-т биохимии им. А.Н. Баха РАН. – 2010. – 391 с.

[3] Гасилова Н.В., Еремин С.А. Разработка поляризационного флуоресцентного иммуноанализа хлорамфеникола в молоке. Журн. Аналит. Химии. 65(3), 261-265 (2010).

[4] Шанин И.А., Андреева Н.А., Овчинникова О.В., Еремин С.А. Разработка поляризационного флюоресцентного иммуноанализа для детектирования норфлоксацина в молоке. Вестник медицинского стоматологического института. №3(26), 9-14 (2013).
[5] Tiejun Mi, Zhanhui Wang, Sergei Eremin, Jianzhong Shen, Suxia Zhang. Simultaneous Determination of Multiple (Fluoro)quinolone Antibiotics in Food Samples by a One-Step Fluorescence Polarization Immunoassay. J. Agric. Food Chem., 61(39), 9347–9355 (2013).
[6] Tiejun Mi, Xiao Liang, Long Ding, Suxia Zhang, Sergei A. Eremin, Ross C. Beier, Jianzhong Shen and Zhanhui Wang. Development and optimization of a fluorescence polarization immunoassay for orbifloxacin in milk. Anal. Methods, 6(11), 3849-3857 (2014).
[7] Hongtao Mu, Baoling Wang, Zhenlin Xu, Yuanming Sun, Xinan Huang, Yudong Shen, Sergei A. Eremin, Anatoly V. Zherdev, Boris B. Dzantiev, Hongtao Lei. Stereospecific recognition and quantitative structure-activity relationship between antibodies and enantiomers: ofloxacin as model hapten. Analyst, 140(3), 1037 - 1045 (2015).
[8] Шанин И.А., Шаймарданов А.Р., Нгуен Ти Диу Тхай, Еремин С.А. Определение антибиотика фторхинолонового ряда левофлоксацина в моче методом поляризационного флуоресцентного иммуноанализа. Журнал аналитической химии. 70(6), 617-623 (2015). DOI: 10.7868/S0044450215060171.
[9] ZHANG Xuan, WANG Qiang, YU Zhong, Sergei A. Eremin, YU Chun Fai, LIU Jin, SUN Yuan Ming, and LEI Hong Tao. Antibody Production for a Rapid Fluorescence Polarization Immunoassay of Estrone. Biomed. Environ. Sci. 27(1), 52-55 (2014). doi: 10.3967/ bes2014.015
[10] Y. Guo, M. Sanders, A. Galvita, A. Heyerick, D. Deforce, M. Bracke, S. Eremin, S. De Saeger. Heterologous screening of hybridomas for the development of broad-specific monoclonal antibodies against deoxynivalenol and its analogues. World Mycotoxin Journal, 7(3), 257-265 (2014). 10.3920/WMJ2013.1668
[11] Natalia V. Beloglazova, Sergei A. Eremin. Rapid screening of aflatoxin B1 in beer by fluorescence polarization immunoassay. Talanta. Accepted date: 7 April 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2015.04.027

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

ПОЛИФТОРИРОВАННЫЕ САЛИЦИЛАТЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

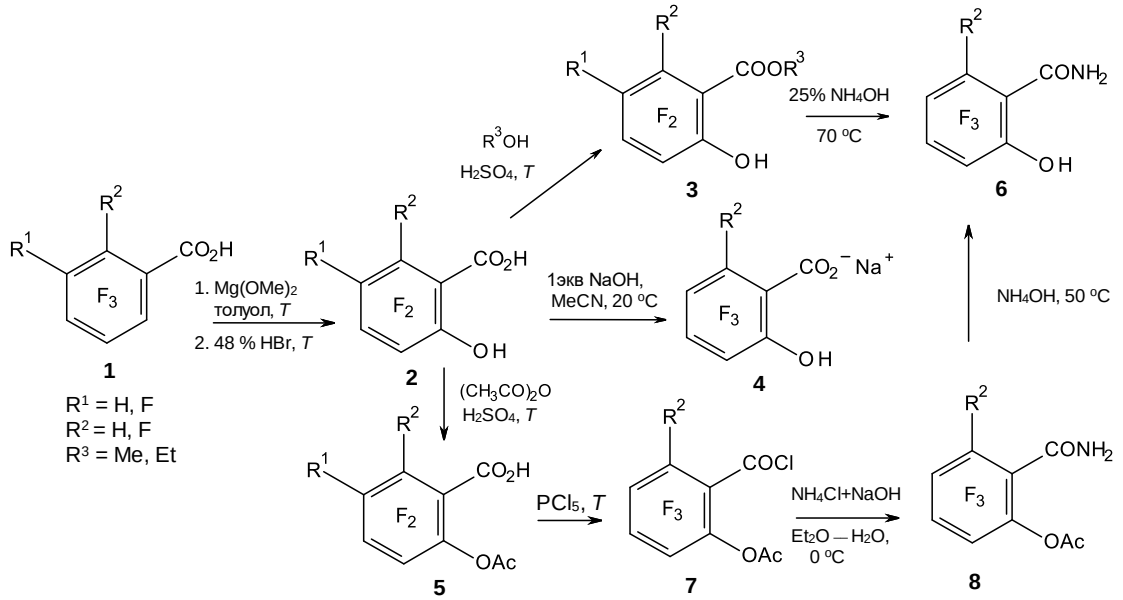
Салоутин В. И.[а], Щегольков Е. В.[а], Щур И. В.[а], Бургарт Я. В.[а], Солодников С. Ю.[б], Красных О. П.[б], Трефилова А. Н.[б], Маркова Л. Н.[б], Позюмко Э. Н.[в], Чупахин О. Н.[а]

[а] Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН,
620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/ Академическая, 20
saloutin@ios.uran.ru
[б] Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
614990, Пермь, Комсомольский пр., 29
[в] Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН,
614081, г. Пермь, ул. Голева, 13

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) и её аналоги являются одними из самых востребованных лекарственных препаратов, благодаря уникальной комбинации полезных фармакологических эффектов, включающих противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие, способность снижать агрегацию тромбоцитов, эффективность в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и рака [1].

Для устранения побочных эффектов производных салициловой кислоты, в том числе аспирина, улучшения их фармакокинетических параметров и поиска аналогов с более выраженным фармакологическим действием, позволяющих достигать аналогичного эффекта в более низких дозах, необходим синтез новых соединений, содержащих фрагмент салициловой кислоты. Важное направление таких работ – получение фторированных производных, среди которых обнаружены фармацевтически перспективные вещества, в том числе *дифлюнизал*, применяемый в мировой клинической практике [2, 3].

Для получения широкого круга новых производных на основе салициловой кислоты нами разработаны эффективные методы синтеза полифторсалициловых кислот **2** путем нуклеофильного замещения *орто*-атома фтора бензойных кислот **1** под действием метоксида магния с последующим кислотным гидролизом метоксипроизводных.



С целью получения полифторированных аналогов лекарственных препаратов салицилового ряда нами изучены реакции модификации полифторсалициловых кислот **2** по карбоксильной и гидроксильной группе. Реакцией этерификации полифторсалициловых

кислот **2** получены аналоги *салола* - алкилсалицилаты **3**. Обработкой кислот **2** гидроксидом натрия синтезированы водорастворимые *натриевые салицилаты* **4**, а ацилированием уксусным ангидридом - фторированные аналоги *аспирина* **5**. Синтез полифторсалициламидов **6** (аналогов *салициламида*) осуществлен двумя альтернативными методами: обработкой метилсалицилата **3** 25%-ным водным аммиаком и через превращение ацетилсалицилатов **4** в бензоилхлориды **7**, их последующей трансформации в ацетилсалициламиды **8**.

Для оценки способности синтезированных соединений проходить через модельные мембраны путем пассивной диффузии по градиенту концентраций при различных pH использовали тест PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay). Установлено, что трифтор- и тетрафторпроизводные аспирина гидролизуются в условиях эксперимента в большей степени, чем аспирин, что особенно заметно при pH 7,4. Поскольку при анализе методом спектроскопии ЯМР H^1 водных растворов данных соединений при pH 7,4 аналогичного гидролиза не наблюдали, сделано предположение о том, что деацетилирование связано с действием компонентов модельных биологических жидкостей, используемых в тесте PAMPA. Тетрафторсалициловая кислота эффективно проходит через мембрану при pH 5, но практически не проходит при pH 7.4, что характерно для соединений с кислотными свойствами.

При изучении противовоспалительной активности синтезированных соединений на модели острого экссудативного воспаления *in vivo* (крысы Wistar обоего пола), вызванного субплантарным введением каррагенина, установлено, что тетрафторсалициловая кислота и её ацетильное производное обладают выраженным противовоспалительным действием, сопоставимым с действием применяемых на практике нестероидных противовоспалительных средств.

Основным механизмом, определяющим фармакологическое действие аспирина, является подавление синтеза простагландинов и тромбоксана из арахидоновой кислоты путем необратимого ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). Способность синтезированных фторированных аналогов ингибировать данный фермент протестирована с использованием тест-системы COX Fluorescent Inhibitor Screening Assay Kit (Cayman Chemical). Обнаружены соединения, ингибирующие ЦОГ-1 на уровне аспирина или более эффективно в концентрации 0,2 ммоль/л, что подтверждает целесообразность поиска новых более эффективных аналогов аспирина среди его полифторированных производных.

[1] Rao P. N. P. Knaus E. E. *J. Pharm. Pharmaceut Sci.* 2008, 11 (2) 81.
[2] Fernandez De Arriba A., Cavalcanti F., Miralles A., Bayon Y. Alonso A., Merlos M., Garcia-Rafanell J., Forn J. *Molecular Pharmacology,* 1999, 55, 753.
[3] Mao H., Hajduk P. J. Craig R., Bell R., Borre T., Fesik S. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123 (43), 10430.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 14-03-31541-мол_а, № 15-33-20650) и УрО РАН (проект № 15-21-3-5) и программы «Сотрудничество ПНИПУ и EPFL по вопросам метаболизма и диабета».

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Талипов Р. Ф., Вакулин И. В., Латыпова Э. Р., Талипова Г. Р., Ишмуратов Г. Ю.*

Башкирский Государственный университет, 450074, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Фрунзе, 32, talipovrf@mail.ru
**Уфимский Институт химии РАН, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71*

Многостадийные синтезы лежат в основе разработки и производства большинства действующих веществ современных лекарственных препаратов. При этом эффективность многостадийных превращений по-прежнему определяется качественно, на основе экспертной оценки химиков-синтетиков. Это привносит субъективный фактор и затрудняет сравнение различных схем синтеза одного и того же соединения между собой.

Ранее для оценки производственной эффективности и экологической безопасности предлагались методики, учитывающие выходы синтезируемых соединений и эффективность использования «молекулярного материала» [1,2]. Однако такой подход не учитывает структурных особенностей участвующих в превращениях соединений, являющихся одним из важнейших критериев для химиков-органиков. С другой стороны, такая сложная область человеческой деятельности, как направленный синтез, не может быть оценена по одному критерию и должна носить комплексный характер.

Нами предлагается формула расчета эффективности, основанная на показателях, являющихся характеристиками химических процессов и не зависимых от субъективного фактора. При этом часть показателей, на наш взгляд, в какой то мере отражает экономическую составляющую и квалификацию исследователя. В формуле учитываются структурные особенности участвующих в превращениях соединений в виде изменения их молекулярной сложности при переходе от субстрата и реагентов к конечному продукту.

Основные показатели химической реакции (время, выход, температура и др.) имеют разные размерности и интервал изменений. Для того чтобы учесть эту несогласованность мы рассматривали влияние критериев как прямо пропорциональное, а некоторые величины нормировались. Исходя из вышеизложенного нами предлагается следующая формула оценки эффективности схем направленного органического синтеза:

$$\mathbf{E = Y*OP*\Delta T*\Delta P*t_p*STR},$$

где **Y** – выход конечного продукта превращений в расчете на исходное соединение;
OP – энантиомерная чистота;
ΔT – приведенная величина интервала температур, в котором осуществляются превращения;
ΔP – приведенная величина интервала давлений, в котором осуществляются превращения;
$\mathbf{t_p}$ – приведенная величина, учитывающая количество стадий и суммарное время протекания всех стадий превращения;
STR – изменение структурной сложности от исходного соединения до конечного продукта превращений.

Значение множителя Y, отражающее выход продукта, лежит в интервале 0...1 и фактически нормировано на 1.

Множитель OP учитывает энантиомерную чистоту продукта, которая лежит в интервале от 0.5 до 1. В связи с резким возрастанием сложности схем и затрат

необходимых для достижения высокой энантиомерной чистоты продукта для параметра ОР предлагается нелинейная зависимость от значения энантиомерной чистоты.

$$OP = \frac{1}{2} * En + \frac{1}{2} * En * 1{,}01/(1{,}01 - En),$$

где ***En*** - энантиомерная чистота продукта.

Для учета разной размерности температур и давлений, а также интервала их изменений эти параметры нормируются путем ведения безразмерных множителей **□T** и **ΔP** рассчитываемых по следующим формулам:

$$\Delta T = |1-(T_{max}-25\ ^{o}C)/T_{max} - (25\ ^{o}C - T_{min})/ 25\ ^{o}C)|$$

$$\Delta P = |1-(P_{max}-298)/P_{max} - (298-P_{min})/298)|,$$

где индексы **max** и **min** обозначают максимальные и значения температур и давлений, используемых в схеме превращений.

Множитель t_p также нормирован и учитывает время протекания всех стадий и количество стадий в схеме превращения. Фактический смысл данного показателя - отклонение среднего времени проведения одной стадии от стандартного, принятого за 1ч.

$$t_p = 1- (t_\Sigma /N - 1) / (t_\Sigma/N),$$

где **t□□** - суммарное время протекания всех стадий;

N - общее число стадий превращения.

Показатель **STR** рассчитывается, исходя из индексов молекулярной сложности субстрата (субстратов) и целевого продукта.

$$STR = |SC_{Pr}-SC_R| / SC_R$$

Индексы молекулярной сложности SC_{Pr} и SC_R определяются на основе теории графов по Берцу [3].

Таким образом, нами впервые представлен комплексный метод количественной оценки эффективности химических превращений, учитывающий изменение молекулярной сложности при переходе от исходных соединений к продуктам превращений. Он может быть полезен при планировании и/или оценке эффективности химических синтезов.

1. Sheldon R. A. // Chem. Ind. 1992, pp. - 903-906.
2. Barry M. Trost // Science, New Series, Vol. 254.-№ 5037. - 1991.- pp. 1471-1477.
3. Bertz S.H. / Amsterdam: Elsevier, 1983. - P. 206-221.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ АМПЕРОМЕТРИЧЕСКИМИ БИОСЕНСОРАМИ НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРОДОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГРАФЕНОМ И НАНОЧАСТИЦАМИ МЕТАЛЛОВ

Брусницын Д. В., Медянцева Э. П., Варламова Р. М., Максимов А. А., Ситдикова Р. Р., Будников Г. К.

Казанский (Приволжский) федеральный университет
г. Казань; 420008 г. Казань, ул. Кремлевская д. 18, e-mail: brussman@mail.ru

Контроль за применением лекарственных веществ строго учета (антидепрессантами - АД) является одной из актуальных задач развития современных аналитических устройств для определения как самих лекарственных форм, так содержания их в биологических жидкостях.

Разработаны амперометрические биосенсоры на основе электродов модифицированных наноструктурированными углеродными материалами (многостенные углеродные нанотрубки - МУНТ, восстановленный оксид графена - ВГО), наночастицы металлов (НЧ Au, Ag, Ni и Cu) в сочетании с иммобилизованным ферментом моноаминоксидазой (МАО) для определения лекарственных веществ с антидепрессивным действием. Наноструктурированные материалы в настоящее время используют для увеличения удельной площади поверхности, усиления электрокаталитического эффекта, уменьшения перенапряжения. Для более прочного закрепления наноструктурированных модификаторов на поверхности электродов их необходимо наносить в присутствии других компонентов, в частности, раствора хитозана или гиперразветвленного полимера, например полиэфирополиола Boltorn. Наночастицы металлов были получены как непосредственно в водных растворах (НЧ Au и Ag) и в органических растворах, так и электрохимическим путем в режиме инверсионной и циклической вольтамперометрии НЧ Ni и НЧ Cu. Наличие наночастиц металлов в растворах доказано методом УФ-спектрофотометрии, а на поверхности электродов - доказано микроскопическими методами (атомно-силовой и сканирующей электронной). Совокупность биосовместимых компонентов (хитозан, полиол) и наноструктурированных материалов в сочетании с ферментами приводит к созданию биосенсоров с улучшенными аналитическими характеристиками.

Функционирование предлагаемых МАО – биосенсоров основано на сочетании биохимической реакции окисления субстратов МАО (биогенных аминов - адреналин и дофамин) и электрохимической реакции окисления пероксида водорода. Объектами анализа выступали как классические трициклические АД, так и АД последнего поколения и лекарственные вещества с антидепресивным действием: имипрамин, амитриптилин, моклобемид, фабомотизол, феназепам, тианептин, гвайфенезин.

Наилучшие аналитические возможности наблюдаются в случае использования модификаторов на основе МУНТ/НЧ Au и ВГО/НЧ Ni. Линейный диапазон определяемых концентраций лекарственных веществ в общем плане изменяется от 10^{-4} до 10^{-8} моль/л. Нижняя граница определяемых содержаний на уровне $n\times10^{-9}$ моль/л. Рассмотренные в рамках данной работы биосенсоры обладают простой конструкцией, экспресностью и могут использоваться как для контроля качества лекарственных веществ в лекарственных формах, так и в биологических жидкостях (урина).

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (грант № 13-03-01101-а).

БИОАНАЛИТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЮЦИФЕРАЗЫ СВЕТЛЯКОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Угарова Н.Н., Смирнова Д.В., Ломакина Г.Ю.

Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова,
Москва, 119991, Ленинские горы, д.1, стр.3.
ООО «Люмтек». 119992, Москва, Воробьевы горы, д.1, стр.77
E-mail: nugarova@gmail.com

Люцифераза светляков – фермент, катализирующий окисление органического субстрата, люциферина светляков, кислородом воздуха в присутствии АТФ и Mg^{2+} [1], которое сопровождается излучением света в видимой области спектра (540-600 нм) с наиболее высоким квантовым выходом среди других биолюминесцентных систем. Высокая специфичность фермента к его субстратам (люциферину и АТФ), легкость регистрации биолюминесцентного сигнала в видимой области спектра обусловили широкое применение люциферазы светляков в различных вариантах биоспецифического анализа.

Наиболее широко люцифераза применяется в методах анализа, основанных на детекции АТФ, поскольку интенсивность свечения пропорциональна концентрации АТФ в пределах от ее фемто- до микромолярных концентраций. Содержание АТФ во всех жизнеспособных клетках достаточно велико, поэтому АТФ-метрия широко используется в так называемой «быстрой микробиологии», которая в отличие от классического микробиологического «метода посевов» позволяет в десятки раз сократить длительность детекции микробных или соматических клеток. Это особенно важно для быстрого контроля микробных инфекций в медицине, санитарии и экологии. В докладе приводятся примеры разработанных нами и успешно апробированных в ведущих клиниках г. Москвы методов, основанных на биолюминесцентной детекции АТФ (контроль стерильности/чистоты поверхностей в помещениях медицинских учреждений, медицинского инструментария и принадлежностей, определение жизнеспособности бактериальных вакцин, детекция инфицированности биологических жидкостей, быстрое определение антибиотикочувствительности в клинических образцах).

В настоящее время актуальной задачей является создание новых биоаналитических высокочувствительных и высокоспецифичных реагентов для определения наноколичеств различных физиологически активных веществ и патогенных микроорганизмов. Одним из способов получения таких реагентов является создание бифункциональных молекул, полученных экспрессией генноинженерных конструкций или методами химической конъюгации и совмещающих в себе высокую чувствительность белка-детектора с высокой селективностью компонента, способного связываться с изучаемой мишенью. Приоритетным направлением получения бифункциональных молекул на основе люциферазы светляков является экспрессия генноинженерных конструкций, позволяющих получать гибриды заданного состава с сохранением специфических и биолюминесцентных свойств. Среди гибридных белков на основе люциферазы наибольший интерес представляют биотин- и стрептавидин-люциферазы, позволяющие фиксировать молекулу люциферазы на поверхности мишени путем высокоаффинных биотин-стрептавидиновых взаимодействий.

Нами с использованием гена высокоактивного и термостабильного мутанта люциферазы светляков *Luciola mingrelica* были сконструированы плазмиды, кодирующие гибридный белок люцифераза - биотин-связывающий домен (*Luc-bccp)*, при экспрессии которого нарабатывалась биотинилированная люцифераза, а также плазмиды, кодирующие гибридный белок люцифераза-стрептавидин *(Luc-SA).* Полученные

гибридные белки сохраняли высокую биолюминесцентную активность и способность к высокоспецифичным биотин-стрептавидиновым взаимодействиям. Гибридный белок *Luc-SA* был успешно применен для специфической детекции микробных клеток в двух форматах: 1) в иммуноанализе с использованием биотинилированных антител; 2) для детекции биотинилированнной ДНК, полученной при амплификации фрагмента гена, специфического для определяемых микробных клеток.

Другой перспективной областью применения люциферазы светляков являются методы анализа на основе биолюминесцентного резонансного переноса энергии (BRET), который представляет собой безызлучательный перенос энергии от донора, электронно-возбужденного продукта люциферазной реакции, к акцептору, флуорофору, который поглощая энергию донора, возбуждается и флуоресцирует. BRET наблюдается только при сближении молекул донора и акцептора на расстояние 10-20 нм и при перекрывании спектра эмиссии донора со спектром поглощения акцептора. При этом ориентация диполей донора и акцептора не должна составлять угол 90°.

В докладе описан разработанный нами новый метод гомогенного иммуноанализа на основе BRET для определения низкомолекулярных антигенов. В качестве модельного антигена был использован прогестерон. Разработанная BRET система включала термостабильную люциферазу, химически конъюгированную с прогестероном (Luc-Pg - донор), и антитела, ковалентно связанные с красителем (Ab-Fl - акцептор). В отсутствие антител наблюдался спектр биолюминесценции люциферазы. При добавлении Ab-Fl происходило образование специфического комплекса Luc-Pg···Ab-Fl, в котором реализовался BRET. При этом интенсивность биолюминесценция люциферазы уменьшалась, и появлялся спектр флуоресценции красителя. Регистрируемый BRET-сигнал рассчитывали как отношение интенсивности свечения в максимуме спектра флуоресценции акцептора к интенсивности в максимуме биолюминесценции донора. Были разработаны высокоэффективные методы получения конъюгатов люциферазы с прогестероном (Luc-Pg) и антител к прогестерону с красителем Alexa-Fluor 610-x (Ab-Fl), которые обладали высокой специфической активностью и сохраняли биохимические и физико-химические свойства исходных реагентов. Был оптимизирован состав пары конъюгатов Luc-Pg и Ab-Fl и условия для регистрации высокоэффективного биолюминесцентного резонансного переноса энергии (BRET). С использованием данной BRET системы был разработан высокочувствительный метод гомогенного иммуноанализа прогестерона, который обладает меньшей трудоемкостью и позволяет значительно сократить длительность проведения анализа по сравнению с гетерогенным ИФА с применением тех же конъюгатов Luc-Pg.

Литература

1. Угарова Н.Н. Структура и функции люциферазы светляков. В сб.: *Панорама современной химии России. Химическая и биологическая кинетика. Новые горизонты. Т.2. Биологическая кинетика*.- М: Химия, **2005**, с. 232-262.

2. Ломакина, Г.Ю.; Модестова, Ю.А.; Угарова Н.Н. Биолюминесцентная детекция жизнеспособности клеток. *Биохимия*, **2015**, *80*, 000-000.

3. Смирнова Д.В.; Кокшаров, М.И.; Зоров, И.Н.; Угарова Н.Н. Гибридные белки люцифераза-стрептавидин. Получение, свойства. *Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия,* **2014,** *55(2),*79-85.

4. Smirnova, D.; Samsonova, J.; Ugarova, N. BRET-based homogeneous competitive immunoassay of progesterone. *Luminescence,* **2014,** *29 (Suppl.1),* 94-96.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОГЕННЫХ ПРОФИЛЕЙ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ИНДИКАТИВНОЙ РОЛИ ПРИ ОБЕСПЕЧЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Савельева Е. И., Мигаловская Е. Д., Густылева Л. К.

Федеральное государственное унитарное предприятие «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, 188663 Ленинградская область, Всеволожский р-н, г/п Кузьмоловский esavelieva59@mail.ru

Известно, что летучие органические соединения (ЛОС) обеспечивают значительную часть регуляторных процессов при взаимодействии живых систем. Наиболее активно исследуются характеристичные профили ЛОС микроорганизмов в целях ранней диагностики зараженности среды обитания человека патогенными микроорганизмами, способными вызывать у человека тяжелые аллергические реакции и отравления токсичными продуктами биосинтеза. Наиболее опасны микроскопические грибы рода *Fusarium*, многие из которых являются продуцентами опасных токсинов. Зараженность фузариевыми грибами сырья, продовольствия, зданий и других объектов, с которыми соприкасается человек, на ранних стадиях может носить скрытый характер. Полупродуктами биосинтеза токсинов являются ЛОС преимущественно сесквитерпенового ряда. Исследование профиля ЛОС токсинопродуцирующих микромицетов, выявление маркерных ЛОС и разработка методик их быстрого и высокочувствительного обнаружения позволит не только с высокой надежностью контролировать безопасность сырья и продовольствия, но и эффективно бороться с синдромом «больных зданий». Следует отметить, что ЛОС, выделяемые одними и теми же фузариевыми грибами, по-разному охарактеризованы в опубликованных работах. Эти разночтения обусловлены не только различными субстратами и сроками культивирования, но также и различными сценариями отбора, концентрирования и аналитического определения ЛОС. Независимо от сценария экспериментов для идентификации ЛОС используют метод газовой хроматомасс-спектрометрии (ГХ-МС), в рамках которого важнейшими идентификационными характеристиками являются масс-спектры и хроматографические индексы удерживания (ИУ) в режиме программирования температуры колонок преимущественно со слабополярной фазой HP-5. В результате проведенных исследований методом ГХ-МС в сочетании с твердофазной микроэкстракцией (ТФМЭ) нами были получены «метаболомные портреты» ЛОС, характерных для различных видов фузариевых грибов. Выделяемые микроскопическими грибами ЛОС можно систематизировать в пределах двух групп: чрезвычайно летучие (ИУ 400 – 1000) и умеренно летучие (ИУ 1400 – 1550). К группе чрезвычайно летучих относятся линейные и разветвленные алканы и алкены, спирты, эфиры, фураны, терпены. Идентификация этих соединений в большинстве случаев не вызывает затруднений, образцы сравнения доступны, справочные масс-спектры и ИУ представлены в многочисленных источниках. Соединения из этой группы являются продуктами биосинтеза, характерными для многих живых систем. Ряд исследователей связывают с ЛОС из этой группы видоспецифичные признаки грибов, в том числе и фузариевых. Тем не менее, применительно к ЛОС, выделяемым токсинопродуцирующими грибами, наибольшее внимание уделяется сесквитерпенам, которые относятся к группе умеренно летучих ЛОС и генетически связаны с триходиеном – летучим маркером токсинопродукции. Различия в составе сесквитерпенов предполагают возможность использования их для дифференциации токсинопродуцирующих грибов. Следует

отметить, что структурная идентификация сесквитерпенов $C_{15}H_{24}$ проблематична ввиду ряда обстоятельств: образцы сравнения недоступны из коммерческих источников, справочные масс-спектры и ИУ, как правило, содержатся не в базах данных, а в оригинальных статьях. К тому же эти данные зачастую противоречат друг другу. Техника отбора ЛОС на микроволокно из равновесного пара при комнатной температуре в наибольшей степени отвечает задаче получения неискаженных метаболических профилей, поскольку исключает внешние стрессовые воздействия на микроорганизмы. По нашему опыту, угольные сорбирующие микроволокна обеспечивают наиболее полное концентрирование ЛОС из равновесной паровой фазы, но зато обладают максимальным эффектом памяти, что значительно увеличивает общую продолжительность эксперимента.

В рамках настоящей работы исследован состав ЛОС, выделяемых штаммами грибов рода *Fusarium*: *F. Langsethiae, F. Poae, F. Sporotrichioides, F. Sibiricum*, выращенными на двух питательных субстратах: картофельно-сахарозной агаризованной среде и автоклавированных зернах пшеницы. Культивирование грибов и исследование ЛОС проводили в хроматографических виалах при комнатной температуре (23 - 24ºС). Исследование равновесной паровой фазы проводили ежедневно с 9-го по 16-ый день культивирования. При этой же температуре проводили концентрирование ЛОС методом ТФМЭ на микроволокно карбоксен/полидиметилсилоксан с толщиной пленки фазы 85 мкм. ГХ-МС анализ проводили на газовом хроматомасс-спектрометре QP-2010 Plus фирмы Шимадзу (Япония) с использованием капиллярной колонки HP-5 MS с геометрией 60м Ч 0,25мм Ч 0,25 мкм. Идентификацию ЛОС проводили на основании масс-спектров электронного удара и ИУ. Для контроля правильности определяемых величин ИУ сесквитерпенов в тех же условиях анализировали смесь дейтерированных полиароматических углеводородов. В наших экспериментах подобраны условия, обеспечивающие правильность ИУ в использованном рабочем диапазоне их величин. Маркерные сесквитерпены в условиях безэталонного определения считали идентифицированными при удовлетворительном совпадении их масс-спектров (фактор совпадения ≥ 85 %) и ИУ (±10 ед.) со справочными величинами. Из всех исследованных культур наиболее активным продуцентом ЛОС является *F. Langsethiae*. Спектр сесквитерпенов на картофельной среде значительно богаче, чем на зерне, особенно выделяется триходиен, при этом нет устойчивой тенденции к снижению его количества от 9-го до 16-го дня культивирования. Для *F.poae* установлен видоспецифичный сесквитерпен с ИУ 1471, с большой долей вероятности являющийся г-кадиненом. По количественному содержанию он не менее чем в 10 раз превосходит другие сесквитерпены при культивировании *F. Poae* на картофельно-сахарозной среде. При культивировании на зерне данный компонент резко не выделяется среди других сесквитерпенов (М 204), а присутствует с ними наравне. В составе сесквитерпенов, выделяемых *F. Sporotrichioides,* на картофельной среде обнаружено 13 компонентов, а на зерне 9, из них идентифицировать удалось лишь половину. *F. Sibiricum* на обоих типах субстратов выделяет изоледен, б-шамигрен, изомерные кадинены, акорадиен. Для всех исследованных фузариевых грибов отмечена более интенсивная эмиссия ЛОС, включая сесквитерпены и триходиен, на картофельно-сахарозной среде. Пополнение и обработка полученного массива экспериментальных данных позволит установить маркерные различия в составе и динамике концентраций ЛОС, выделяемых токсинопродуцирующими грибами на различных субстратах в целях разработки технологий раннего и эффективного выявления зараженных объектов.

НОВЫЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2 НА ОСНОВЕ (-)-ЦИТИЗИНА: *IN SILICO* СКРИНИНГ С *IN VIVO* ВЕРИФИКАЦИЕЙ

Борисевич С. С., Цыпышева И. П., Макара Н.С., Хурсан С. Л.

Уфимский Институт химии РАН, monrel@mail.ru

Процесс воспаления практически всегда сопровождает нейродегенеративные заболевания (НДЗ), являясь неспецифическим ответом клеток нервной системы на возникновение патологии, реже их причиной. Установлено, что у пациентов, постоянно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), подобные заболевания возникают намного реже [1]. Однако направленная терапия НДЗ традиционными противовоспалительными средствами часто сопровождается серьезными побочными эффектами, связанными с неселективным ингибированием циоклооксегеназ ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ответственных за различные фазы воспаления [2]. Поскольку в настоящее время НПВП рассматриваются в качестве важного компонента в терапии НДЗ, то задача создания новых противовоспалительных средств, лишенных перечисленных выше недостатков, остается востребованной и актуальной.

Известно, что некоторые производные хинолизидинового алкалоида (-)-цитизина, наряду с высокой ноотропной активностью проявляют и противовоспалительные свойства [3]. Эти данные послужили основанием для направленного поиска перспективных противовоспалительных агентов среди новых его производных. Так, нами проведен *in silico* скрининг способности ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 производными 12-*N*-метилцитизина (**A2**), представленными на рисунке 1. Для создания фармакологической модели использованы кристаллические структуры циклоокисгеназ ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (PDB коды 1DIY и 1CVU); геометрические параметры каждой структуры смоделированы и оптимизированы методом HF/6-311G(d,p) в программе GAUSSIAN C01. Приготовление рецепторов и все процедуры докинга проведены с помощью программного комплекса Schrödinger Suite Maestro Version 10.0.013

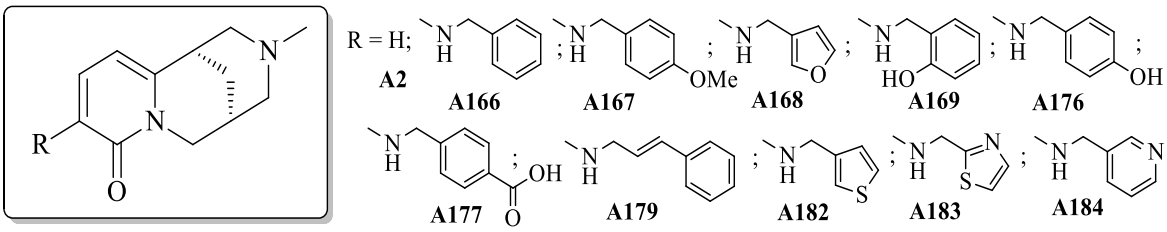


Рисунок 1 – Библиотека 3-аминопроизводных 12-*N*-метилцитизина (**A2**).

Сначала был проведен докинг «родного» лиганда циклооксигеназ – арахидоновой кислоты (ACD) с целью воспроизведения определенного кристаллографического способа их связывания; геометрические координаты ACD извлечены из PBD. Докинг в активный центр ЦОГ-1 и ЦОГ-2 достаточно хорошо воспроизводил способ связывания ACD - среднеквадратичное отклонение составило не более 0.027 Å.

Далее был проведен докинг тестируемых соединений в активный сайт циклооксигеназ, рассчитан соответствующий «балл стыковки» и оценена эффективность связывания каждого лиганда. Результаты представлены в таблице 1.

На основании результатов докинга (невысокое значение |ΔDS| и значение эффективности связывания лиганда (LE) близкое к значению LE арахидоновой кислоты и диклофенака) выбраны пять структур для проведения процедуры скрининга *in vivo*.

In vivo скрининг противовоспалительной активности, выполненный в соответствии с [4], показал, что все отобранные соединения – **A2**, **A168**, **A169**, **A179** и **A182**, эффективны при лечебном способе введения (во второй фазе воспаления, индуцируемой ЦОГ-2) на

модели острого отека, вызванного каррагенином; их активность сравнима или превосходит активность препарата сравнения вольтарен (таблица 2).

Таблица 1 – Результаты молекулярного докинга соединений **A166-A169, A176, A177, A179, A182-A184** в активный сайт ЦОГ-1 и ЦОГ-2

ЦОГ-1					ЦОГ-2				
Лиганд	Балл стыковки	|ΔDS|[1]	LE[2]	RMSD	Лиганд	Балл стыковки	|ΔDS|	LE	RMSD
ACD[3]	**-9.159**	**0**	**0.416**	**0.027**	**ACD**	**-9.619**	**0**	**0.437**	**0.002**
DIF[4]	**-9.498**	**0.339**	**0.500**	**0.018**	**DIF**	**-9.498**	**0.121**	**0.500**	**0.018**
A2	**-8.721**	**0.438**	**0.531**	**0.007**	**A2**	**-7.137**	**2.482**	**0.488**	**0.002**
A166	-10.016	0.857	0.435	0.047	A166	-9.081	0.538	0.395	0.045
A167	-11.266	2.107	0.451	0.006	A167	-9.145	0.474	0.366	0.007
A168	**-9.572**	**0.413**	**0.435**	**0.048**	A168	-8.493	1.126	0.386	0.002
A169	**-10.428**	**1.269**	**0.435**	**0.039**	**A169**	**-8.987**	**0.632**	**0.374**	**0.039**
A176	-10.926	1.767	0.429	0.028	A176	-8.870	0.749	0.370	0.016
A177	-12.403	3.244	0.477	0.006	A177	-9.524	0.095	0.366	0.006
A179	**-10.948**	**1.789**	**0.421**	**0.070**	**A179**	**-10.286**	**0.667**	**0.396**	**0.021**
A182	**-10.055**	**0.896**	**0.457**	**0.050**	**A182**	**-8.590**	**1.029**	**0.390**	**0.012**
A183	-9.844	0.685	0.477	0.048	A183	-8.699	0.920	0.395	0.006
A184	-10.344	1.185	0.450	0.044	A184	-8.788	0.831	0.382	0.044

[1] – Разница в значениях балла стыковки лиганда и арахидоновой кислоты; [2] – Значение эффективности лиганда оценивается как отношение балла стыковки к количеству тяжелых (не водородных) атомов; [3] – арахидоновая кислота; [4] – диклофенак.

В то же время, 12-*N*-метилцитизин и производное **A168** активны и при профилактическом введении (в первой фазе воспаления, индуцирумой ЦОГ-1), что позволяет сделать вывод о неселективности их действия.

Таблица 2 – Противовоспалительная активность производных (-)-цитизина (доза 8 мг/кг) на модели каррагенинового острого отека у мышей

№	Образец	Угнетение воспаления, %	
		Профилакт. введение	Лечебное введение
1	Вольтарен	24.2	22.6
2	**A2**	7.7	30.1
3	**A-179**	-12.5	27.9
4	**A-169**	2.8	27.9
5	**A-182**	-6.7	16.4
6	**A-168**	5.4	12.2

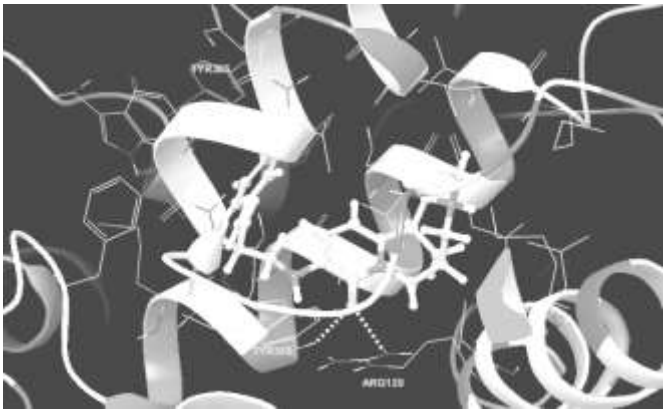


Рис. 2 – Лидер **A179** в активном сайте ЦОГ-2

Таким образом, на основании результатов *in silico* скрининга и *in vivo* верификации можно выделить соединение лидер **A179** - как селективный ингибитор ЦОГ-2, расположение которого в активном сайте представлено на рисунке 2.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14-04-97035-поволжье-а.

1. Peterson P.K., Toborek M. *Neuroinflammation and Neurodegeneration*, Springer, 2014, 600 p.
2. Hoozemans Y. Y., Rozemuller J. M., van Haastert E. S., Veerhuis R., Eikelenboom P. *Curr. Pharm. Des*. 2008, **14**, 1419.
3. E. G. Pérez, C. Méndez-Gálvez, B. K. Cassels, *Nat. Prod. Rep.*, 2012, **29**, 555.
4. Vinegar R., Schreiber W., Hugo R., *J. Pharm. Exper. Ther.*, 1969, **168**, 96.

АЛКИЛ-2-АРИЛГИДРАЗИНИЛИДЕН-3-ОКСО-3-ПОЛИФТОРАЛКИЛПРОПИОНАТЫ – НОВЫЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ И СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗЫ

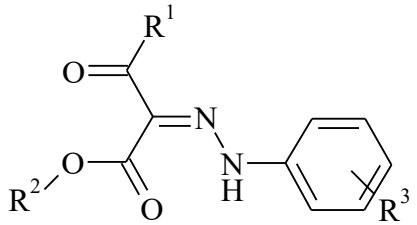
Бургарт Я. В.[а], Махаева Г. Ф.[б], Болтнева Н. П.[б], Ковалёва Н. В.[б], Лущекина С. В.[б,в], Щегольков Е. В.[а], Салоутин В. И.[а], Чупахин О. Н.[а]

[а] Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН
620990 Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/ Академическая, 20
burgart@ios.uran.ru
[б] Институт физиологически активных веществ РАН,
142432 Россия, Московская обл., г. Черноголовка, Северный проезд д. 1
[в] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

Карбоксилэстеразы (КЭ, КФ 3.1.1.1) являются ключевым ферментом гидролитического метаболизма большинства применяемых на практике терапевтических средств, содержащих сложноэфирную, карбаматную или амидную группировку. Это разнообразные по структуре препараты, принадлежащие к различным фармакологическим группам: антиагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины, препараты, действующие на ЦНС, противовирусные средства, противораковые препараты [1]. В связи с этим, ингибиторы КЭ, влияющие на скорость гидролиза таких лекарственных препаратов, и таким образом определяющие скорость превращения пролекарства в действующее лекарство или, наоборот, увеличивающие полупериод жизни активного препарата, гидролизующегося КЭ, имеют важное терапевтическое значение [2,3]. Использование ингибиторов КЭ в качестве вспомогательных лекарственных средств (co-drugs) может существенно расширить применимость, повысить терапевтическую эффективность используемых в настоящее время лекарственных препаратов и снизить их побочные эффекты [3]. Это обусловливает высокую востребованность эффективных и селективных ингибиторов КЭ.

Целью данного исследования является поиск новых эффективных ингибиторов КЭ в ряду 2-арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионатов.

Синтезирован ряд соединений (**1-6**) и их нефторированный аналог (**7**) общей формулы:

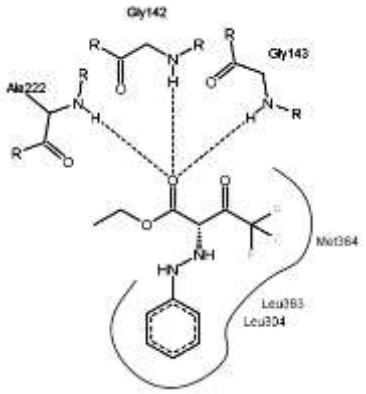


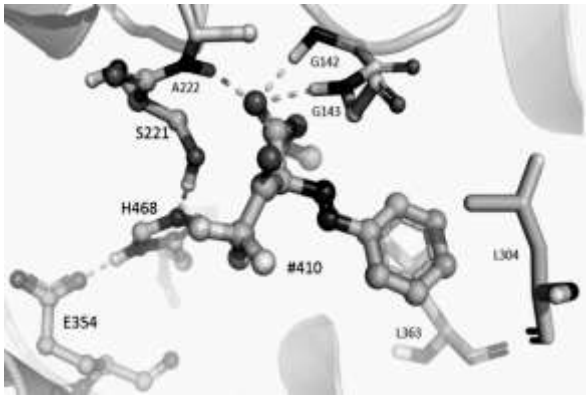
1 ($R^1 = CF_3$, $R^2 = Et$, $R^3 = H$),
2 ($R^1 = CF_3$, $R^2 = Et$, $R^3 = 4\text{-}OMe$),
3 ($R^1 = CF_3$, $R^2 = Et$, $R^3 = 4\text{-}Me$),
4 ($R^1 = CF_3$, $R^2 = Et$, $R^3 = 2\text{-}NO_2$),
5 ($R^1 = CF_2H$, $R^2 = Me$, $R^3 = 4\text{-}Me$),
6 ($R^1 = C_3F_7$, $R^2 = Me$, $R^3 = 4\text{-}OMe$),
7 ($R^1 = Me$, $R^2 = Et$, $R^3 = Me$).

Изучена ингибиторная активность соединений в отношении КЭ печени свиньи и структурно близких ферментов - ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека (АХЭ, КФ 3.1.1.7) и бутирилхолинэстеразы сыворотки лошади (БХЭ, КФ 3.1.1.8). Анализ эстеразного профиля соединений **1-6** показывает, что они проявляют более высокую ингибиторную активность и селективность в отношении КЭ по сравнению с АХЭ и БХЭ. Максимальную активность в отношении КЭ проявляют этиловые эфиры **1-4**, содержащие трифторметильную группу у карбонила в третьем положении, которые ингибируют КЭ в наномолярном диапазоне (IC_{50} = 5–13 нМ). При этом селективность соединений **1-4** к КЭ

по сравнению с БХЭ составляет три порядка; селективность соединений к КЭ по сравнению с АХЭ находится в диапазоне от 150 до 1000. Невысокая ингибиторная активность большинства соединений в отношении АХЭ, свидетельствует о низкой острой холинергической токсичности соединений. Увеличение длины цепи полифторалкильного заместителя (соединение **6**) и, особенно, замена трифторметильного на дифторметильный радикал (соединение **5**) приводят к существенному снижению анти-КЭ активности. Нефторированный аналог соединений **1-6** - этил-2-фенилгидразинилиден-3-оксобутаноат **7** не обладает ингибиторной активностью в отношении всех рассмотренных эстераз.

Методом молекулярного докинга с использованием программы AutoDock 4.2.6 исследовано связывание соединений-лидеров в активном центре КЭ, который показал хорошее связывание этих соединений с активным сайтом фермента. Карбонильный кислород сложноэфирной группы эфира **1**, занимает оксианионный центр субстрата КЭ, образуя водородные связи с NH-группами Gly142, Gly143 и Ala222 основной цепи и полностью блокируя активный центр.





А Б

Рис.1 Докинг соединения-лидера **1** в активный центр КЭ

Таким образом, в результате исследования ингибиторной активности алкил-2-арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионатов **1-6** и их нефторированного аналога **7** в отношении КЭ и структурно близких эстераз АХЭ и БХЭ найдены высокоэффективные и селективные обратимые ингибиторы карбоксилэстеразы **1-4**, ингибирующие фермент в наномолярном диапазоне, что хорошо согласуется с результатами молекулярного докинга [4]. Показанное влияние структуры заместителей на ингибиторную активность и селективность алкил-2-арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионатов, свидетельствуют о перспективности дальнейших расширенных исследований по поиску активных и селективных ингибиторов КЭ в данном ряду.

ЛИТЕРАТУРА

[1] S.C. Laizure et al. // Pharmacotherapy. 2013. V. 33. N. 2. P. 210–222.
[2] P.M. Potter, R.M. Wadkins // Curr. Med. Chem. 2006. V. 13. N. 9. P. 1045-1054.
[3] M.J. Hatfield, P.M. Potter // Expert. Opin. Ther. Pat. 2011. V. 21. N. 8. P. 1159-1171.
[4] Н.П. Болтнева, Г.Ф. Махаева, С.В. Лущекина, Я.В. Бургарт и др. // ДАН (в печати).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта по программе РАН ОХНМ 9 «Медицинская химия» и программе УрО РАН (проект 15-21-3-5). Работа Лущекиной С.В. была поддержана стипендией фонда «Династия».

ПОИСК НОВЫХ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В РЯДУ ДИОКСОТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ ПИРИМИДИНОВ

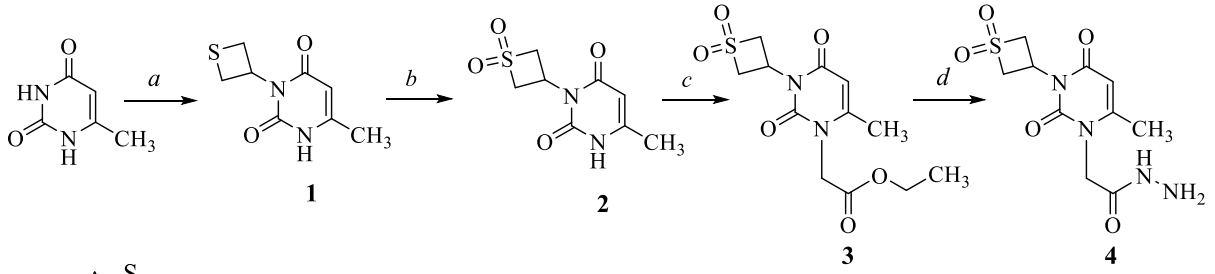
Катаев В. А., **Мещерякова С. А., Мунасипова Д. А., Шумадалова А. В., Булгаков А.К.**

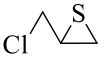
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
450000, г.Уфа, ул. Ленина, 3, centreles@mail.ru

Несмотря на значительный рост лекарственных средств, инфекционные заболевания, вызванные бактериями и грибами, до сих пор являются основной угрозой общественному здоровью. Эта проблема особенно актуальна в развивающихся странах вследствие относительной недоступности лекарств, а также развития лекарственной резистентности у ряда возбудителей инфекционных заболеваний. В течение последних двух десятилетий, развитие лекарственной резистентности, а также появления нежелательных побочных эффектов у некоторых антибиотиков привело к поиску новых малотоксичных противомикробных и противогрибковых препаратов. В этой связи целью настоящего исследования явилось изыскание веществ, обладающих вышеописанными свойствами, в ряду диоксотиетанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов.

В качестве исходных соединений были использованы 6-метил-3-(титеан-3-ил)урацил (**1**) и 3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил (**2**) синтезированные по методикам, описанных в работах [1] и [2], соответственно. Гидразид 2-[3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**4**) получен алкилированием соединения (**3**) этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в ацетонитриле в присутствии карбоната калия, с последующим взаимодействием полученного эфира с гидразингидратом (схема 1).

Схема 1

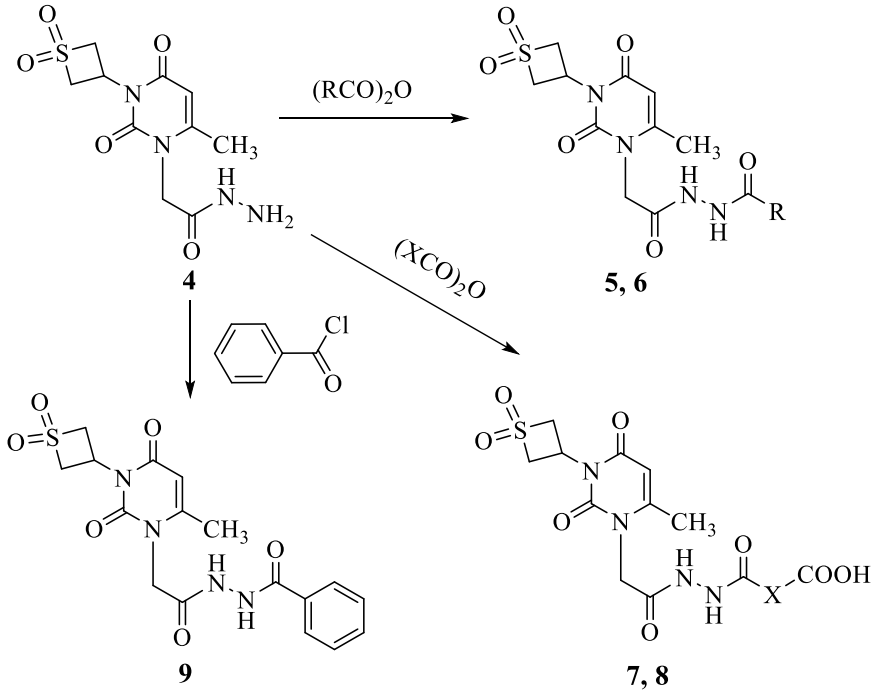


a -  , KOH, H_2O; *b* - H_2O_2, AcOH; *c* - $ClCH_2COOC_2H_5$, K_2CO_3, MeCN; *d* - NH_2-$NH_2 \cdot H_2O$, EtOH.

Установлено, что при взаимодействии гидразида **4** с двукратным мольным избытком ангидрида карбоновой кислоты (ангидриды уксусной, пропионовой кислот) или с эквимольным количеством ангидрида дикарбоновой кислоты (ангидриды янтарной, малеиновой кислот) в 1,4-диоксане при комнатной температуре и постоянном перемешивании образуются соответствующие диацилпроизводные с выходами 52-92%. Ацилирование бензоилхлоридом протекает в присутствии эквимольного количества триэтиламина в 1,4-диоксане при температуре кипения реакционной смеси (схема 2).

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографией и температурой плавления, а строение доказано методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ИК спектроскопии.

Схема 2



R = $-CH_3$ (**5**), $-CH_2CH_3$ (**6**); $-(CH_2)_2-$ (**7**), -CH=CH- (**8**).

Скрининг впервые синтезированных соединений **5-9** на противомикробную и противогрибковую активности проводили методами «диффузии в агар» и двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне с нейтральным значением pH среды. Микробная нагрузка составляла $2{,}0 \cdot 10^6$ микробных тел в 1 мл питательной среды. В качестве тест-культур использовали депонированные штаммы микроорганизмов в ГИСК им. Л.А. Тарасевича кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Башкирского государственного медицинского института: *St. aureus, E. coli, P. vulgaris, K. pneumoniae, C. diversus, Ent. aerogenes, Ps. aeruginosa, Ser. abosit* и низших грибов *C. albicans*.

В результате проведенного скрининга установлено, что N-ацилпроизводные гидразида 2-[3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты **5**, **7-9** проявляют выраженную противомикробную активность как в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-культур, так и противогрибковую активность в отношении низших грибов в минимально подавляющей концентрации 1-0,1 мкг/мл.

Таким образом, синтезированы новые N-ацилпроизводные гидразида 2-[3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты, изучены их спектральные характеристики, противомикробная и противогрибковая активности.

Литература:

1. Катаев, В. А. Синтез тиетанилзамещенных пиримидин-2,4(*1*H,*3*H)-дионов / В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, В.В. Лазарев, В.В. Кузнецов // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49, № 5. – С. 760–762.
2. Мещерякова, С.А. Реакции окисления и изомерия тиетансодержащих гетероциклов / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.А. Мунасипова, И.Я. Фаттахова // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, № 5. – С. 773-776.

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ АНТИОКСИДАНТОВ

Ахатова Г. Р., Герчиков А. Я., Шарипова Г. М.

Башкирский государственный университет,
450076 г.Уфа, ул.Заки Валиди 32
e-mail: gerchikov@inbox.ru

Согласно теории Д. Хэрмана, в результате радикально-цепного окисления могут возникать повреждения в молекулы белков, липидов, ДНК, что приводит к клеточным изменениям. Он же предположил, что вещества-антиоксиданты (АО) могут блокировать действие свободных радикалов и замедлять процесс старения. Эта теория подтверждается многими экспериментами. В тоже время, в опытах на животных было показано, что при высоких концентрациях антиоксиданты оказывают вредное действие. Из этого следует, что антиокислительная активность ингибитора не находится в прямой зависимости от его концентрации. Кроме того, многие АО способны к инверсии своих ингибирующих свойств [1,2]. Основными факторами, определяющими возможность инверсии антиокислительных свойств, являются концентрация самого АО, концентрация и химическая структура субстрата окисления и наличие в реакционной среде катионов металлов переменной валентности и др.

Существенным фактором, влияющим на инверсию свойств АО, является именно его концентрация. Данный факт был установлен для многих антиоксидантов, в том числе для производных урацила, являющихся лекарственными препаратами и обладающими свойствами АО. Эта особенность изучена на примере модельной системы инициированного окисления изопропилового спирта и 1,4-диоксана [3,4].

Инициированное окисление большинства органических соединений протекает в кинетическом режиме по радикально-цепному механизму с квадратичным обрывом цепи и включает ряд общих элементарных стадий:

$$I \rightarrow 2r^{\bullet}, \qquad (i)_1$$

$$r^{\bullet} + RH \rightarrow rH + R^{\bullet}, \qquad (i)_2$$

$$RO_2^{\bullet} + RH \rightarrow ROOH + R^{\bullet}, \qquad (II)$$

$$ROOH \rightarrow RO^{\bullet} + HO^{\bullet}, \qquad (III)$$

$$RO_2^{\bullet} + RO_2^{\bullet} \rightarrow Pr, \qquad (VI)$$

В присутствии ингибитора обрыв цепи на радикалах $RO_2^{\bullet}$ протекает по реакциям:

$$RO_2^{\bullet} + InH \rightarrow ROOH + In^{\bullet}, \qquad (VII)$$

$$RO_2^{\bullet} + In^{\bullet} \rightarrow ROOIn, \qquad (VIII)$$

$$In^{\bullet} + RH \rightarrow InH + R^{\bullet}, \qquad (X)$$

Однако, при концентрациях АО выше определенного значения (в системе изопропилового спирта это $5 \cdot 10^{-5}$ М, в системе 1,4-диоксана – $2 \cdot 10^{-4}$ М раствора производного урацила) наблюдаются экстремумы на кривой зависимости скорости ингибирования от концентрации урацила. Это, вероятно, связано с известным возникновением реакции переноса цепи на ингибитор, что и приводит к упомянутой инверсии антиокислительных способностей ингибитора, в связи с чем он проявляет инициирующие свойства. Эта особенность ингибированного процесса окисления отражается в механизме реакции появлением стадий (X)–(XII):

$$In^{\bullet} + O_2 \rightarrow InO_2^{\bullet}, \quad (XI)$$

$$InO_2^{\bullet} + RH \rightarrow InOOR + H^{\bullet} \quad (XII)$$

Подтверждением факта инверсии свойств производных урацила в качестве АО служит совпадение экспериментальных данных с расчетными. Для математической идентификации кинетических моделей реакции ингибированного окисления 1,4-диоксана использовали программный комплекс «ХимКинОптима» [5]. Было установлено, что в результате решения прямой кинетической задачи удовлетворительно совпадают с экспериментом как теоретические кинетические кривые поглощения кислорода, так и результирующая зависимость скорости ингибированного процесса от начальной концентрации 5-амино-6-метилурацила (рис. 1), которая и свидетельствует об инверсии антиокислительных свойств ингибитора.

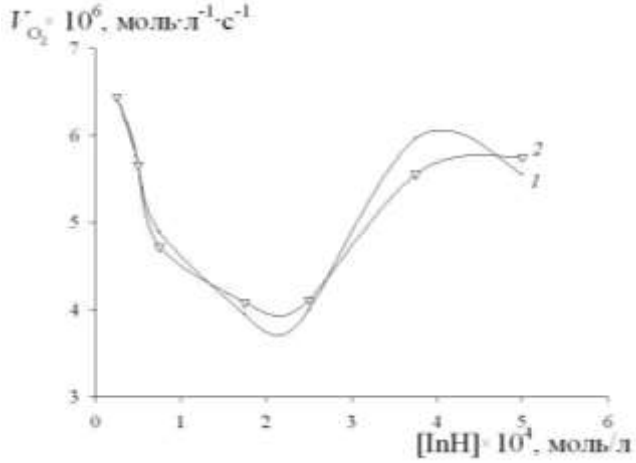


Рис. 1. Зависимость начальной скорости окисления 1,4-диоксана от начальной концентрации 5-амино-6-метилурацила: *1* – расчет, *2* – эксперимент. $V_i = 1 \cdot 10^{-7}$ моль л$^{-1}$ с$^{-1}$, 348 К.

На основании вышеизложенного следует, что даже если вещество хороший ингибитор, то с точки зрения перспектив его практического использования важно знать, как изменяется эффективность ингибирования при увеличении концентрации вещества, т.к. при достижении определенной концентрации может происходить инвертирование свойств ингибитора.

Список литературы

1) Зайцев В.Г. Модельные системы перекисного окисления липидов и их применение для оценки антиоксидантного действия лекарственных препаратов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. - Волгоград, 2001. - 23 с.

2) Гарифуллина Г.Г., Герчиков А .Я., Баширова Р.М., Зиганшина С.Х. Эффективность гиперицина в качестве ингибитора радикально-цепного окисления органических соединений // Вестник Башкирского университета. 2002. -№ 2. - С. 40-42.

3) Герчиков А.Я., Гарифуллина Г.Г., Сафарова И.В., Кривоногов В.П. Антиокислительные свойства ряда производных урацила // Вестник Башкирского университета. – 2004. - №3. - С. 73 – 76.

4) Ахатова Г.Р., Сафарова И.В., Герчиков А.Я. Антиокислительная активность производных урацила // Кинетика и катализ. – 2011. – Т.52. – №1. – С. 3-7.

5) Тихонова М.В., Масков Д.Ф., Спивак С.И., Губайдуллин И.М. Программный комплекс “ХимКинОптима” для математического моделирования и оптимизации химических реакций на основе кинетики с использованием параллельных вычислений и базы данных: свидетельство о регистрации электронного ресурса // ИНИПИ РАО ОФЭРНиО. № 19247; дата рег. 30.05.2013.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИОКСИДАНТ/ОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ

Захаров А.С., Тарасов А.В., Брайнина Х.З.

Уральский государственный экономический университет (УрГЭУ-СИНХ)
620144 Екатеринбург, ул. 8 Марта, 62
anaksimandr@e1.ru

Окислительный стресс, возникающий под действием экзогенных и эндогенных неблагоприятных факторов в человеческом организме, рассматривается в настоящее время в качестве важного патогенетического звена при развитии широкого круга болезней, в т.ч. нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний, поражений суставов и соединительной ткани, кожи, а также преждевременного старения. Причинами, вызывающими окислительный стресс, являются нарушение естественного баланса скорости свободнорадикального окисления, активация механизмов генерации активных форм кислорода и ослабление активности антиоксидантной защиты организма, возникающие под воздействием неблагоприятных факторов.

Создание средств мониторинга оксидантов и антиоксидантов в цепи растения, биологически активные вещества, вода, человек и детектирование оксидантного стресса человека является целью большого количества современных работ, при этом развитию методов мониторинга оксидантов уделяется существенно меньше внимания, чем методам определения антиоксидантов.

В настоящей работе предлагается подход, в основу которого положена реакция взаимодействия ферроцианид-ионов с оксидантами или феррицианид-ионов с антиоксидантами с детектированием продуктов реакций электрохимическим (хроноамперометрическим) или фотометрическим методами. В качестве фона используется фосфатный буферный раствор. Источником информации является один из следующих параметров:

1. ток восстановления феррицианид-ионов при потенциале 0 В (относительно хлоридсеребряного электрода), возникающих при взаимодействии оксидантов с ферроцианид-ионами;
2. ток окисления ферроцианид-ионов при потенциале +0,35 В (относительно хлоридсеребряного электрода), возникающих при взаимодействии антиоксидантов с феррицианид-ионами;
3. увеличение оптической плотности среды при взаимодействии оксидантов с ферроцианид-ионами;
4. уменьшение оптической плотности среды при взаимодействии антиоксидантов с феррицианид-ионами.

Получены прямопропорциональные зависимости сигнал - концентрация $[Fe(CN)_6]^{3-}$ ($C_{[Fe(CN)6]^{3-}}$) в первом и третьем случаях и сигнал – $\Delta C_{[Fe(CN)6]^{3-}}$ во втором и четвёртом случаях.

В качестве модельных систем использованы пероксид водорода и аскорбиновая кислота.

Показана возможность оценки оксидант/антиоксидантного состояния эякулята человека.

ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ГИДРИРОВАНИЯ СВЯЗИ C=C МОЛЕКУЛЯРНЫМ ВОДОРОДОМ НА Pd/C-SiO_2

Акчурин Т.И., Гарифуллина Р.Р., Талипова Р.Р., Байбулатова Н.З., Докичев В.А.

Уфимский Институт химии Российской академии наук
Российская Федерация, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
E-mail: timurstr@gmail.com

Каталитическое гидрирование молекулярным водородом непредельных соединений в присутствии Pd-катализаторов имеет как фундаментальное, так и прикладное значение для катализа и химической промышленности.

Для гетерогенных катализаторов важнейшим фактором является выбор носителя, который оказывает существенное влияние на активность и селективность катализатора. Несмотря на большое количество работ, посвященных палладиевым катализаторам, в литературе отсутствуют данные о каталитической активности гетерогенных палладиевых катализаторах на углерод-кремеземных носителях, сочетающих свойства гидрофобных углеродных материалов и силикагелей.

В работе представлены результаты исследования реакции гидрирования связи C=C олефинов линейного строения на 5%Pd/C-SiO_2, В качестве катализатора сравнения использовали 5%Pd/SiO_2 и 5%Pd/C.

Углерод-кремнеземный носитель (C-SiO_2) представляет собой гидрофильный малопористый материал фракционного состава 0.1–0.63 мм, с насыпной плотностью 1.25 г/см^3, удельной поверхностью ($S_{уд}$) 7.0 м^2/г, объёмом пор ($V_{пор}$) по таким адсорбентам, как бензол (0,025 см^3/г – 200°C, 0,039 см^3/г – 350°C), гептан (0,022 см^3/г – 200°C, 0,062см^3/г – 350°C), вода (0,010см^3/г – 200°C, 0,007 см^3/г – 350°C), и водопоглощением 10%. В качестве кремнезёмного носителя (SiO_2) использовали полученный из этилсиликата-40 микро-мезопористый силикагель, фракционного состава <100 мкм, с насыпной плотностью 0.5 г/см^3, удельной поверхностью ($S_{уд}$) 485 м^2/г, объёмом пор ($V_{пор}$) по парам таких адсорбентов, как бензол (0,82 см^3/г), гептан (0,83 см^3/г), вода (0,01см^3/г) и водопоглощением 160%.

Наибольшая скорость гидрирования на 5%Pd/C-SiO_2 в ряду α-олефинов характерна для алкенов, содержащих в своей структуре фенильный заместитель (винилбензол, аллилбензол и 1,1-дифенилэтилен) при мольном соотношении алкен : Pd = 100 : 1 при 24 ^{o}C). В выбранных нами условиях скорость гидрирования гептена-1, октена-1, нонена-1, децена-1 и гексадецена-1 в два раза меньше по сравнению с фенилсодержащими алкенами и практически не зависит от длины алкильного радикала в ряду.

Сравнение каталитической активности 5%Pd/C-SiO_2 с его аналогами на 5%Pd/SiO_2 и 5%Pd/C показало, что восстановление 1,1-дифенилэтилена протекает на 5%Pd/C-SiO_2 в 2.7 раза быстрее, чем при использование 5%Pd/C и в три раза быстрее, чем на 5%Pd/SiO_2, т.е. активность катализаторов уменьшается в ряду 5%Pd/C-SiO_2 > 5%Pd/C > 5%Pd/SiO_2. Наиболее активным катализатором гидрирования гексадецена-1 является 5%Pd/SiO_2 (полная конверсия достигается за 40 мин). Реакционная способность гексадецена-1 на 5%Pd/C-SiO_2 и 5%Pd/C мало зависит от природы катализатора и время достижения конверсии 98% составляет ~57 мин.

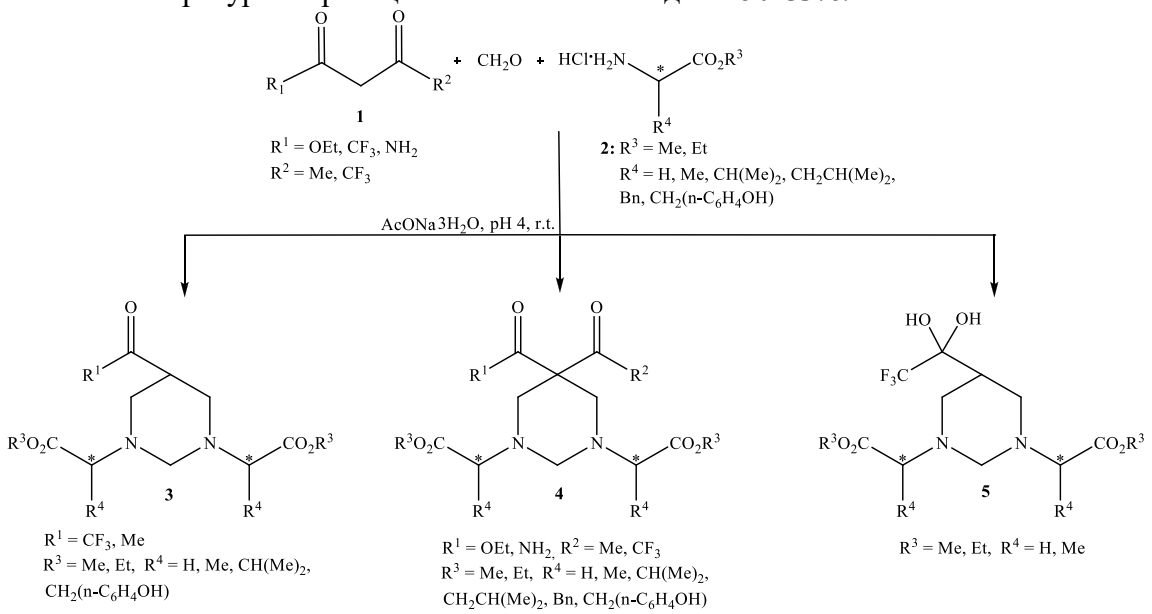
СИНТЕЗ И АНТИРАКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНА

Гибадуллина Н.Н.[1], Бадамшин А.Г.[1], Латыпова Д.Р.[1], Вахитова Ю.В.[2], Докичев В.А.[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии Российской академии наук, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
E-mail: hetcom@anrb.ru
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

Производные гексагидропиримидина являются биологически активными соединениями, обладающими противоопухолевой, цитотоксической, антибактериальной, антимикробной, антиаритмической и противовирусной (гепатит С) активностями. Изокумарин PJS, содержащий в своей структуре гексагидропиримидиновое кольцо, (выделен из Bacillus subtilis PJS) проявляет антимикробную, фунгицидную и цитотоксическую активности. Гексагидропиримидиновый фрагмент содержится в алкалоидах: tetraponerines, verbamethine и verbametrine.

В рамках данной работы нами представлен однореакторный метод синтеза новых производных 1,3-гексагидропиримидинов, содержащих *L*- и *D*-аминокислотные фрагменты, которые получены взаимодействием 1,3-дикарбонильных соединений (этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1,1,1,5,5,5гексафторпентан-2,4-дион, 1,1,1-трифторпентан-2,4-дион) с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров *α*-аминокислот при pH 4 при комнатной температуре по реакции Манниха с выходами 50-89%.



Цитотоксические свойства полученных 1,3-гексагидропиримидинов оценивали с использованием условно-нормальных клеточных линий (HEK 293) и линий опухолевого происхождения (Jurkat and SH-SY5Y) с помощью МТТ-теста.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-33-00022 (VAD)).

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА

Малышева Н. Н., Глазырина Ю. А., Утепова И. А., Козицина А. Н., Брайнина Х. З., Матерн А. И., Чупахин О. Н.

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б. Н. Ельцина» г. Екатеринбург ул. Мира 19
natalymalysheva@mail.ru

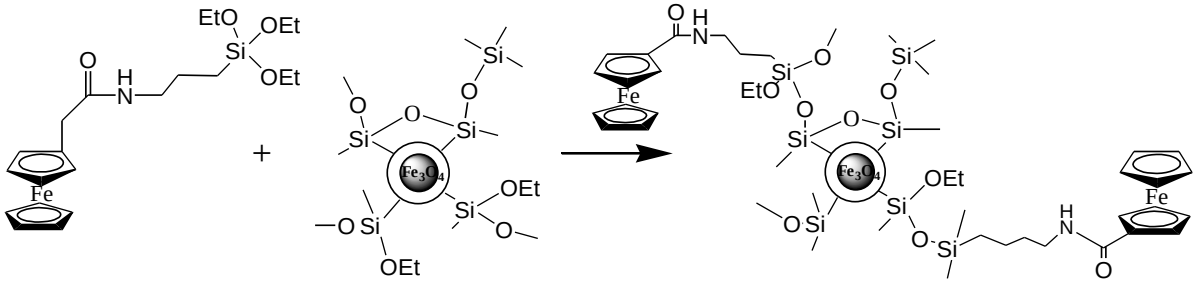
В современных условиях диагностика инфекционных заболеваний характеризуется непрерывным совершенствованием уже найденных приемов и методов распознавания болезней и поисками новых, более эффективных, в том числе экспрессных. Необходимость дальнейшей разработки методов диагностики инфекционных болезней во многом обусловлена тем, что происходит заметное изменение патоморфоза и клинической картины инфекций. Отмечается тенденция к повышению удельного веса стертых и, напротив, тяжелых, а также атипичных, затяжных форм инфекционных болезней, нарастание частоты смешанных (микст) инфекций бактериальной и бактериально-вирусной этиологии. Причинами этих трансформаций в первую очередь являются изменения общей и специфической реактивности организма, массовая вакцинация и ревакцинация населения, профилактическое и лечебное применение гамма-глобулинов, широкое внедрение в практику антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов, повышающих неспецифическую аллергизацию организма, и др.

Таким образом, ранний, точный, исчерпывающий и максимально конкретный диагноз является основой для проведения рациональной и эффективной терапии, позволяет в большинстве случаев предсказать возможные варианты дальнейшего течения и исходов заболевания, а в инфекционной патологии служит еще и исходным моментом в проведении своевременных и направленных противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Цель настоящей работы заключалась в разработке электрохимических иммуносенсоров для диагностики инфекционных заболеваний с использованием синтезированных нанокомпозитных частиц на основе Fe_3O_4 с оксидкремниевым покрытием. В работе представлены 2 способа использования нанокомпозитных частиц на основе магнетита в качестве сигналообразующей метки в электрохимическом иммуноанализе:

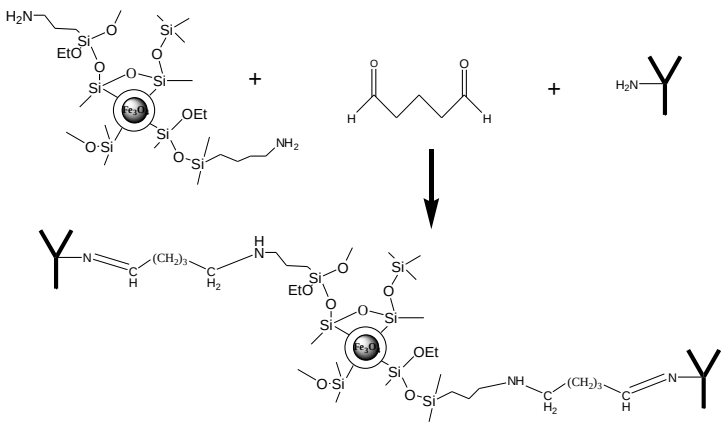
1.Создание электроактивных магнитных нанокомпозитов.

Поверхность нанокомпозитов Fe_3O_4 – SiO_2 модифицировали по схеме [1]:



2. Использование в качестве электрохимической метки наночастиц магнетита.

Для реализации данного подхода синтезирован конъюгат вторичных антител с магнитными нанокомпозитами Fe_3O_4 – SiO_2 [2]:



В качестве модельных систем использовали бактерии *Escherichia coli* ATCC 25922 и антиген вируса кори NovO/96.

Предложены следующие процедуры иммуноанализа:

• на первой стадии на поверхность толстопленочного графитсодержащего электрода (ТГЭ) наносили антитела к бактериальному либо вирусному антигену и высушивали;

• на второй стадии к раствору, содержащему бактерии *E.coli*, добавляли водную суспензию нанокомпозитов и инкубировали при T=37^{0}C. Затем, поместив пробирку в магнитный штатив, отделяли свободные нанокомпозиты;

• на третьей стадии ТГЭ с иммобилизированными (на 1 стадии) антителами помещали в пробирку, содержащую коньюгат наночастиц с *E.coli* либо антиген вируса кори и инкубировали при T=37^{0}C. В случае вирусного антигена добавляли конъюгат вторичных антител с магнитными нанокомпозитами. Не связавшиеся конъюгаты вторичных антител отделяли с помощью магнита;

• ТГЭ с иммунокомплексом помещали в электрохимическую ячейку, и выполняли анализ. Количество бактерий *E.coli* определяли по величине тока окисления ферроценовой группы на поверхности нанокомпозитных частиц. Количество антигена вируса кори определяли по концентрации ионов Fe(III), образовавшихся после растворения иммунокомплекса с нанокомпозитами в смеси кислот методом инверсионной вольтамперометрии.

Уравнение регрессии калибровочной зависимости величины количества электричества электричества от логарифма концентрации клеток *E.coli* имеет следующий вид: $Q = 2\times10^{-8} * \log C_{E.coli} - 4\times10^{-8}$.

Получена линейная зависимость изменения величины аналитического сигнала от логарифма концентрации антигена вируса кори в интервале концентраций (2.33×10^{-4} – 2.33) мг/мл в соответствие со следующим уравнением: dI/dE [мкА/В] = $2.44\times\log C_{антигена}$ [мг/мл] - 11.6 (R = 0.995).

[1] Козицина А.Н., Малышева Н.Н., Вербицкий Е.В., Утепова И.А., Глазырина Ю.А., Митрофанова Т.С., Русинов Г.Л., Матерн А.И., Чупахин О.Н., Брайнина Х.З. Синтез и исследование электрохимических превращений магнитных нанокомпозитов на основе Fe_3O_4. Известия Академии наук. Серия химическая, 2013, № 11, с.2327-2336.

[2] Liu Z.-M., Yang H.-F., Li Y.-F., Liu Y.-L., Shen G.-L., Yu R.-Q. Core–shell magnetic nanoparticles applied for immobilization of antibody on carbon paste electrode and amperometric immunosensing// Sensors and Actuators B: Chemical. 2006. V.113.P. 956–962.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 14-03-01017 А и стипендии Президента Российской Федерации 2015-2017 г.

ДУГОВОЙ ЭМИССИОННЫЙ СПЕКТРАЛЬНЫЙ МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ НОГТЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Савинов С. С., Будаляева Р. М., Дробышев А. И.

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Университет», Институт химии, Кафедра аналитической химии, 198504, Россия, СПб, Петергоф, Университетский пр., 26, s.sergei.s@mail.ru

В последнее десятилетие активизировалось внимание к сравнительной оценке содержаний макро- и микроэлементов в биосубстратах органов и тканей человека при различных патологических состояниях, а также при различных экологических условиях проживания. Это связано с тем, что стабильность микроэлементного состава организма, которая является одним из важнейших и обязательных условий его нормального функционирования, подвержена существенным изменениям как качественного, так и количественного содержания химических элементов, которые вызваны, в свою очередь, экологическими (вода, воздух), пищевыми, а также профессиональными и климатогеографическими факторами и приводят к широкому спектру нарушений в состоянии здоровья [1,2]. При этом как дефицит, так и избыточное накопление элементов (особенно токсичных) в организме человека могут спровоцировать возникновение серьезных заболеваний [3].

Для получения информации о концентрациях микроэлементов в организме человека используются различные объекты, такие, например, как цельная кровь, сыворотка крови, моча, слюна, желудочный сок, грудное молоко, костная ткань, ткани различных органов, волосы и ногти [4, 5]. К достоинствам последних двух объектов относятся неинвазивность и простота пробоотбора, легкость хранения и транспортировки образцов. Волосы и ногти являются информативным материалом из-за особого механизма поступления в них микроэлементов: в период роста и волосы, и ногти подпитываются циркулирующей кровью, лимфой, внеклеточной жидкостью, а к моменту выхода из ростковой зоны затвердевают и жестко фиксируют состав и соотношение накопленных за фазу роста веществ и микроэлементов [6]. В отличие от волос ногти имеют меньшую поверхность соприкосновения с окружающей средой, что снижает риск привнесения в анализируемый объект внешних загрязнителей, включая компоненты красок для волос [7]. По этим причинам в качестве объекта исследования в данной работе были выбраны образцы ногтей. Для определения элементного состава проб использовался атомно-эмиссионный цифровой спектрографический анализ с возбуждением спектра сухого остатка жидкой пробы с торца угольного электрода, который ранее был применен для прямого анализа биологических жидкостей [8]. Целями данной работы являются оптимизация способа пробоподготовки образцов ногтей; определение ряда элементов в серии проб (n=73); статистическая обработка полученных данных; выявление влияния популяционных факторов и нахождение межэлементных корреляций.

В докладе приводятся результаты сравнительного анализа различных методик классической мокрой минерализации с использованием минеральных кислот и микроволнового разложения. Дано описание выбранной и оптимизированной методики пробоподготовки с указанием всех осуществляемых процедур. Показаны возможности хранения минерализатов ногтей. Общее время анализа составляет не более 3 часов, начиная с получения образца и заканчивая обработкой данных о содержании всех элементов.

На основании результатов, полученных при анализе серии образцов, определены законы частотного распределения содержания элементов в выборке, приведены

соответствующие им средние значения и интервалы содержаний для Ag, Al, Ca, Cd, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Pb и Zn. Показаны примеры использования данных микроэлементного анализа для целей мониторинга. Выявлено влияние различных субпопуляционных факторов (пол, вредные привычки) на содержание ряда элементов в ногтях. Приведены примеры межэлементных корреляций.

Работа выполнена с использованием оборудования Ресурсного образовательного центра по направлению химия Санкт-Петербургского государственного университета.

1. Курец Н.И. Роль дисбаланса химических элементов в формировании хронической патологии у детей // Медицинские новости. 2006, №2, с. 7-17.
2. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция // Микроэлементы в медицине. 2000, №1, с.2-8.
3. Нотова С. В., Быков А. Т. Взаимосвязь между выраженностью изменений элементного состава волос человека и показателями неспецифической реакции адаптации // Экологическая человека, 2005. – №6 (Медицинская экология), с.15–17. 18. 4. Агаджанян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека / Агаджанян Н.А., Скальный А.В. – М.: КМК, 2001. – 83 с.
5. Нагорная Н.В. Нарушения минерального обмена у человека (методическое пособие для врачей) / Нагорная Н.В., Дубовая А.В. – Донецк, 2006. – 82 с.
6. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания. МУ 4.2.2039-05 (утв. Роспотребнадзором 23.12.2005) – 66 с.
7. Chojnacka K., Gorecka H., Gorecki H. The effect of age, sex, smoking habit and hair color on the composition of hair // 2006, v.22, p.52-57.
8. Савинов С.С., Дробышев А.И. Возможности атомно-эмиссионной цифровой спектрографии с дуговым возбуждением спектра в анализе жидких объектов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 4: физика, химия. 2013, № 3, с. 98-102.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧЕЧНЫХ КАМНЕЙ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Корольков И. В.[1,2], **Авдеев Н. А.**[1,2], **Панченко А. В.**[1,2], **Шаверина А. В.**[1], **Цыганкова А. Р.**[1,2], **Филатов Е. Ю.**[1,2], **Губанов А. И.**[1,2]

[1] *ФГБУН Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, пр. академика Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090*
[2] *Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090*
korolkov@niic.nsc.ru

Общемировая статистика свидетельствует, что 5 % населения планеты страдает от мочекаменной болезни. Хотя причины возникновения мочекаменной болезни до конца не изучены, известно, что наряду с индивидуальными особенностями физиологии (и метаболизма) человека ей способствует также факторы неблагоприятной среды обитания (экология, пища и т.д.), что характерно для крупных индустриальных городов. Для лечения мочекаменной болезни традиционно применяют следующие методы: хирургическая операция, ультразвуковое измельчение камня и т.д. Однако удаление почечного конкремента без последующей коррекции рациона питания (диеты) больного более чем в половине случаев приводит к рецидиву мочекаменной болезни. Для назначения соответствующей диеты необходима информация о минеральном составе камней как о долговременной характеристике существующей патологии мочевыделительной системы конкретного пациента. Данная работа посвящена исследованию урологических камней различными физико-химическими методами с целью выявления закономерности процессов их образования, а также способов предотвращения как первичного, так и повторного развития мочекаменной болезни.

Подавляющее большинство современных исследований почечных камней основываются на анализе нескольких десятков, в лучшем случае, сотен объектов, приводятся статистические данные для одного региона. За последние 4 года, методом рентгенофазового анализа (РФА), нами была получена информация по количественному фазовому составу более 5500 образцов почечных камней из различных регионов Российской Федерации. Рентгенофазовый анализ проводили на порошковых дифрактометрах Shimadzu XRD-7000 и ДРОН-3М (CuKα излучение).

Одной из проблем при количественном РФА конкрементов является точность определения содержания различных фаз. Ранее, при исследовании небольшой выборки почечных камней от пациентов из Красноярского края [1], нами было показано, что применяемый большинством исследователей метод корундовых чисел дает не высокую точность определения соотношения фаз. Более точным является полнопрофильный анализ порошковых дифрактограмм. Однако этот метод достаточно трудозатратен и не может подходить для медицинского экспресс-анализа. На примере анализа состава 50 образцов показано, что различие в определении количественного соотношения фаз составляет не более 10% вес.

Иногда размер исследуемых конкрементов составляет не более 1-2 мм в диаметре. В этом случае количества вещества недостаточно для проведения РФА на порошковых дифраткометрах. В нашем институте была разработана методика исследования малых объектов методом Дебая-Шеррера при помощи монокристальных дифрактометров Bruker X8 APEX (MoKα излучение) и Bruker Apex DUO (Cu/MoKα излучение) [2]. Данная методика позволяет анализизовать конкременты от 0,1 мм в диаметре — в начале их роста, т.е. дает возможность узнать состав почечного камня в самом начале заболевания.

Кроме этого, данная методика может применяться для послойного анализа почечных камней, необходимого для изучения истории формирования камня.

Одной из задач нашего исследования явлеется поиск связи между фазовым составом почечных камней и их микроэлементным составом. Был проведен анализ макро- и микроэлементного состава 56 произвольно выбранных образцов методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС) на приборе iCAP 6500 Thermo Scientific. Для обеспечения представительности результатов образцы предварительно перетирали в агатовой ступе, растворение проводили в концентрированных кислотах марки ос.ч при нагревании. Инструментальный анализ выполняли при рекомендованных производителем условиях [3] по водным образцам сравнения методом последовательного разбавления. Показано, что помимо макрокомпонентов, таких как Ca, K, Mg, Na, P, в образцах часто встречаются Ba, Fe, Li, Mn, Mo, Sr, Ti, Zn; значительно реже - B, Al, Cd, Co, Cr, Cu, Te, W.

Проанализировав массив полученных данных, было установлено, что в возрастных группах от 26 до 60 лет количество проанализированных нами образцов примерно равное. Гендерное соотношение: 62% пациентов — мужчины, 38% — женщины. В группе от 16 до 25 лет больше пациентов женского пола (54%). В возрастных группах старше 60 лет — мужчин 55-71%. Наиболее часто встречающиеся фазы: оксалаты (вевеллит $CaC_2O_4*H_2O$, ведделлит $CaC_2O_4*2H_2O$), гидроксилапатит $Ca_5(PO_4)_3(OH)$, ураты (урикит $C_5H_4N_4O_3$ и дигидрат мочевой кислоты $C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$). У пациентов в группах до 65 лет преобладают оксалаты (56-82% образцов). В старших возрастных группах увеличивается количество уратов — до 70% в возрасте от 86 до 90 лет.

1. Yusenko E.V., Yusenko K.V., Korolkov I.V., Shubin A.A., Kapsargin F.P., Efremov A.A., Yusenko M.V. High-throughput powder X-ray diffraction, IR-spectroscopy and ion chromotography analysis of urinary stones: A comparative study. // Cent. Eur. J. Chem. 2013. V. 11, №. 12. P. 2107-2119.

2. Панченко А.В., Толстых Н.Д., Громилов С.А. Методика рентген-дифрактометрического исследования сростков кристаллов. // Журнал структурной химии. Т. 55. Приложение №1. 2014. С. S24-S29.

3. Цыганкова А.Р., Шаверина А.В., Шелпакова И.Р., Сапрыкин А.И. Сравнение аналитических возможностей комбинированных методик анализа высокочистых веществ с возбуждением излучения в дуге постоянного тока и индуктивно связанной плазме // Аналитика и контроль. 2012. Т. 16, № 4. С. 420-424.

(+)-3-КАРЕН В НАПРАВЛЕННОМ ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ ХИРАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Логина Л.П.

Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинев, Молдова
major_md@mail.ru

Стереоселективный органический синтез хиральных соединений является магистральным направлением современного органического синтеза. Прогнозируется, что в наступившем столетии использование хиральных органических веществ в фармацевтической химии и парфюмерной промышленности, а также в производстве пестицидов и пищевых добавок в виде их рацемических форм будет исключено или, по крайней мере, сведено до минимума. Один из наиболее практически приемлемых подходов к реализации таких синтезов базируется на трансформациях доступных природных оптически активных соединений, например, монотерпена (+)-3-карена **1**. В ряде случаев синтез веществ для медицины, сельского хозяйства и других областей человеческой деятельности не обходится без стадий с применением асимметрического катализа, базирующегося в основном на применении хиральных комплексов переходных металлов. С другой стороны, необходимость получения веществ, не содержащих даже следов металлов, привела к созданию другого типа катализаторов – органокатализаторов, использование которых началось относительно недавно. Определяющим фактором в достижении хороших результатов в катализируемом образовании sp^3-гибридизованного атома углерода является выбор оптимального индуктора. В этой связи, исследования по направленной трансформации (+)-3-карена **1** в новое поколение оптически активных стереоиндукторов и реализация эффективных схем получения предшественников биомолекул относятся к одной из актуальных задач тонкого органического синтеза.

В докладе будут представлены примеры, иллюстрирующие эти особенности и демонстрирующие важность масштабирования в процессе создания хиральных веществ на основе монотерпена (+)-3-карена.

Литература

[1] MACAEV, F.Z; SUCMAN, N.S.; POGREBNOI, S.I.; LOGINA, L.P.; BARBA, A.N. Initial synthesis of diastereomeric pyranspirooxoindolinones based on (-)-carvone and (+)-3-carene. *Chem. Natur. Comps*. 2014, 50 (1), 103-108.

[2] MACAEV F. Z., VLAD L. A., BETS L. P., MALINOVSKII S. T., GAVRILOV K. N., GDANETS M. Addition products of chlorosulfonylisocyanate to (+)-3-carene and α-pinene enantiomers. *Chem. Natur. Comps*. 2010, vol. 46, p. 528-533.

[3] BENETSKY E.B., ZHEGLOV S. V., GRISHINA T.B., MACAEV F. Z., BET L.P., DAVANKOV V.A., GAVRILOV K. N. Various P-chiral phosphate-type ligands: their synthesis, stereochemistry and use in Pd-catalysed allylation. *Tetrahedron let.*, 2007, vol. 48, p. 8326-8330.

[4] MACAEV F., GAVRILOV K., MUNTYANU V. STYNGACH E., VLAD L., BETS L., POGREBNOI S., BARBA A. Synthesis of 4-substituted 2-carenes in novel imidazolium ionic liquids. *Chem. Natur. Comps*. 2007, vol. 43, p. 136-139.

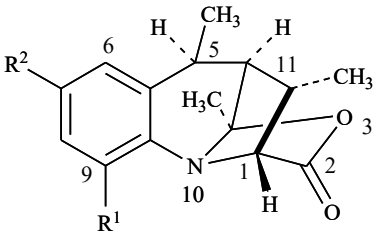
СИНТЕЗЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ N-АЦИЛ-N-(2-АЛКЕНИЛФЕНИЛ)ГЛИЦИНОВ

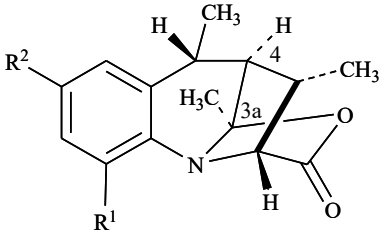
Гатауллин Р. Р.

Уфимский Институт химии Российской академии наук, г. Уфа

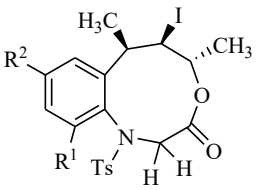
Бензконденсированные гетероциклические соединения входят в состав многочисленных природных соединений, нашли широкое применение как действующее вещество лекарств, применяемых в медицине, ветеринарии, используются в качестве лигандов различных катализаторов, предложены как экстрагенты для извлечения некоторых металлов, применяют в исследованиях при получении светочувствительных добавок. Для получения таких систем предложены достаточно удобные методики, которые используются при получении определенного класса соединений из этого ряда гетероциклов. В то же время, малоисследованным пока остается подход к синтезу бензоксазониновых, бензоксазоциновых, метанооксазолохинолиновых гетероциклических систем исходя из производных N-ацил-N-(2-алкенилфенил)глицинов. При этом необходимо учитывать, что такие исходные соединения сами по себе из-за существования некоторых стерических факторов склонны к проявлению атропоизомерных свойств. При подборе подходящих методик или их разработке в ходе исследований аторпоизомерия в этом ряду может успешно эксплуатироваться для получения новых изомерных гетероциклов с различающимися центрами хиральности.

С целью использования производных N-ацил-N-(2-алкенилфенил)глицинов для получения гетероциклов метанооксазолохинолиновой, бензоксазониновой, бензоксазоциновой структуры нами проводятся исследования по изучению влияния атропоизомерии на направление реакций гетероциклизации указанных производных глицина при взаимодействии с электрофильными реагентами. В ходе исследования были выделены индивидаульные *syn*- и *anti*-аторпоизомеры некоторых производных глицина, структуры устанавливались методами РСА. Проведенные дальнейшие эксперименты с ними показали наличие аторопоизомерной индукции, например, при образовании метанооксазолохинолиновых структур. Обнаружилось также наличие существенного влияния атропоизомерии при образовании бензоксазоциновых гетероциклов при галогенциклизации производных глицина под действием молекулярного йода.

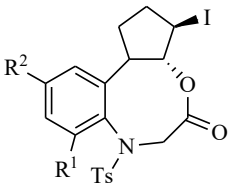


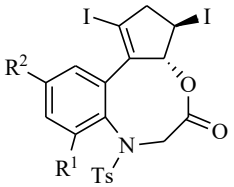


4,5-dihydro-3aH-1,4-methano[1,3]oxazolo[3,2-a]quinolin-2-one



benzazonine





benzazocine

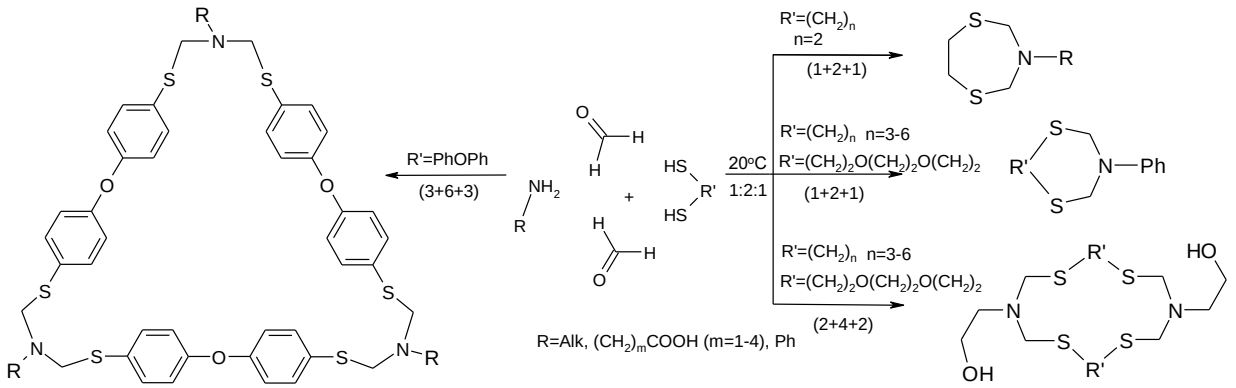
СИНТЕЗ N- И *S*-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ РЕАКЦИЕЙ ЦИКЛОТИОМЕТИЛИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ

Хабибуллина Г. Р., Федотова Е. С, Ахметова В. Р., Ибрагимов А. Г., Джемилев У. М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук
450075, г. Уфа, проспект Октября, 141 E-mail: khabibguzel@gmail.com

Недавно было показано, что реакция циклотиометилирования первичных аминов с помощью CH_2O и H_2S приводит к N,S-содержащим гетероциклам и макроциклам различного строения в зависимости от природы аминосубстратов и условий проведения реакции (температура, pH-среды, порядок смешения исходных реагентов, степень разбавления) [1,2]. Обнаружено, что ключевыми факторами, влияющих на формирование N,S-содержащих гетероциклов или макроциклов являются не только природа аминосубстратов и условия реакции, но и структурные особенности α,ω-дитиолов [3,4].

В предлагаемом докладе обсуждаются реакции межмолекулярной (1+2+1)-, (2+4+2)- и (3+6+3)-циклоконденсации первичных аминов с CH_2O и SH-кислотами, селективно приводящие к 7-42-членным S,N-содержащим гетероциклам и макрогетероциклам. Найдены условия проведения реакции циклоконденсации аминов с CH_2O и SH-кислотами с высокой хемоселективностью и выходами.



Для ряда синтезированных S,N-содержащих гетероциклов обнаружена фунгицидная активность в отношении микроскопических грибов *Rhizoctonia solani, Bipolaris sorokiniana* и *Fusarium oxysporum* − опасных возбудителей болезней многих видов сельскохозяйственных растений, вызывающих корневые гнили зерновых культур.

[1] Ахметова В.Р., Надыргулова Г.Р., Ниатшина З.Т., Джемилев У.М. ХГС. – 2009. – №10. – С. 1443 – 1469.
[2] Akhmetova V.R., Khabibullina G.R., Rakhimova E.B., Vagapov R.A., Khairullina R.R., Niatshina Z.T., Murzakova N.N. Molec. Divers. – 2010. – V. 14. – P. 463 – 471.
[3] Khabibullina G.R., Akhmetova V.R., Abdullin M.F., Tyumkina T.V., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Tetrahedron. – 2014. – V. 70. – P. 3502 –3509.
[4] Ахметова В.Р., Анпилогова Г.Р., Хабибуллина Г.Р., Ахмадиев Н.С., Ибрагимов А.Г. ЖПХ. – 2014. – V. 87. – №5. – С. 585 – 590.

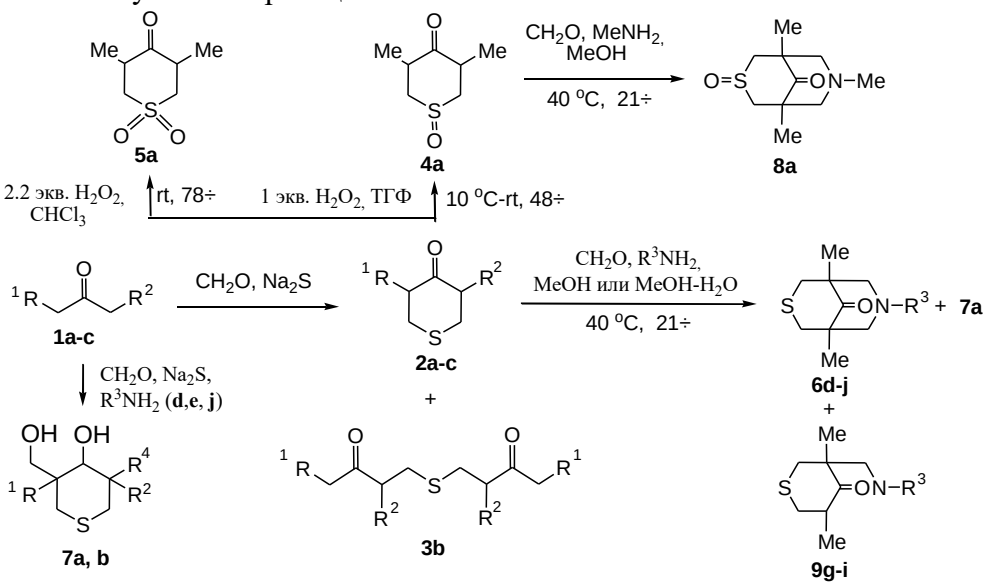
СИНТЕЗ 1,5-ДИАЛКИЛ-3-ТИА-7-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН--9-ОНОВ НА ОСНОВЕ 3,5-ДИАЛКИЛТЕТРАГИДРО-4*H*-ТИОПИРАН-4-ОНОВ

Баева Л. А., Бикташева Л. Ф., Фатыхов А. А., Ляпина Н. К.

Уфимский Институт химии РАН, 450054, Уфа, проспект Октября, 71
E-mail: sulfur@anrb.ru

Подобно производным 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, структурный фрагмент которого входит в молекулу природных алкалоидов хинолизидинового ряда, 3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонаны представляют практический интерес в качестве объектов для конформационного анализа и биологически активных соединений. Среди них найдены вещества, проявляющие антиаритмические, анестезирующие, анальгетические, антибактериальные, спазмолитические, антихолинергические и антипаркинсонические свойства. Одним из удобных способов синтеза 3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов является конденсация Манниха алкил(арил)замещенных тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов с формальдегидом и первичными аминами. Однако в препаративной органической химии этих соединений широко используется только тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он.

В настоящей работе изучена возможность синтеза 3,5-диалкилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов тиометилированием кетонов, содержащих две метиленовые группы при карбониле, с помощью формальдегида и сульфида натрия. Исследовано получение ранее неизвестных 1,5-диалкил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов из 3,5-диалкилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов в условиях реакции Манниха.



$R^1 = R^2 =$ Me (**a**), Et (**c**), $R^1 =$ Me, $R^2 =$ 2-Pr (**b**);
$R^3 =$ Me (**d**), Hex (**e**), CH_2CH_2OH (**f**), CH_2CO_2Me (**g**), CH_2CO_2Et (**h**), CH_2CO_2(2-Pr) (**i**), Bz (**j**);
$R^4 = CH_2OH$ (**a**), H (**b**).

С помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C исследовано пространственное строение 1,5-диметил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов. Выявлено, что 7-метил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он существует преимущественно в конформации *двойного кресла*, а его перхлорат – в формах *двойного кресла* и *кресло–ванна* (тиапирановый цикл) с соотношением конформеров 1 : 1. Для 7-(2-гидроксиэтил)-1,5-диметил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она найдено равновесие форм *двойного кресла* и *кресло–ванна* (тиапирановый цикл) в растворе $CDCl_3$ при 50 °C.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ СПИРАНОВ НА ОСНОВЕ ИЗАТИНОВ

Сукман Н. С.

Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинэу, Молдова
nicheli@yandex.com

Успешное развитие химии спирооксиндолов за последние годы неразрывно связано с многочисленными исследованиями не только по синтезу новых соединений этой группы веществ, но и с поисками физиологически активных среди них. В получении спирооксиндолов используются различные подходы органического синтеза, исходя из доступных изатинов. Известно, что пространственное строение хирального вещества существенно влияет на его биологическую активность. Следовательно, при его синтезе желательно получить именно активный антипод в оптически чистом виде, что в ряде случаев не обходится без стадий с применением асимметрического катализа, базирующегося в основном на применении хиральных комплексов переходных металлов. Однако, необходимость получения веществ, не содержащих даже следов металлов, приводит к созданию органокаталитических систем. В связи с этим, исследования в области поиска эффективных синтетических методов селективного получения полифункционализированных спирооксиндолов для изучения взаимосвязи «структура-активность» в ряду спирооксиндолов является актуальной задачей и представляет практический интерес.

В докладе приводятся наши результаты по синтезу производных спирооксиндолциклопропанкарбоновых кислот из диазоизатинов без использования катализаторов, а также при участии нового пинан-содержащего координационного соединения меди. Также будет представлен пример использования в качестве катализатора цинхонина и цинхонидина в реакциях взаимодействия 3-индолин-2-онов с 2-хлорацетоуксусным эфиром, что позволяет синтезировать энантиомеры обоих рядов ранее не известных производных спиро[оксиндол-циклопропанов] с тремя асимметрическими атомами углерода с чистотой до 97% ее. Обсуждается возможность однореакторного метода получения замещенных спиро[оксиндол-пиранов] с энантиочистотой до 94% *ее*.

Литература

[1] MACAEV, F.; GERONIKAKI, A.; SUCMAN N. Recent application of isatins in synthesis of functionalizedspirocyclicoxindoles. In: *Targets in heterocycliicsystems. Chemistry and Properties*. Resp. ed. ATTANASI, O.A.; SPINELLI, D. SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA.2012. pp. 294-326. ISSN 1724-9449.

[2] NOOLE, A.; SUCMAN, N. S.; KABESHOV, M. A.; KANGER, T.; MACAEV, F. Z.; *MALKOV A.V*. Highly Enantio- and Diastereoselective Generation of Two Quaternary Centers in Spirocyclopropanation of Oxindole Derivatives. *Chemistry: A European Journal*. 2012, 18, 14929-14933.

[3] MACAEV, F.Z; SUCMAN, N.S.; POGREBNOI, S.I.; LOGINA, L.P.; BARBA, A.N. Initial synthesis of diastereomeric pyranspirooxoindolinones based on (-)-carvone and (+)-3-carene. *Chem. Natur. Comps*. 2014, 50 (1), 103-108.

[4] MACAEV, F.Z; SUCMAN, N.S.; BOLDESCU, V.V. Selective transformation of isatins into substituted 2-oxindoles . *Russ. Chem. Bull.*Int. Ed. 2014, 63 (1), 15-25.

ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ХИТОЗАНА

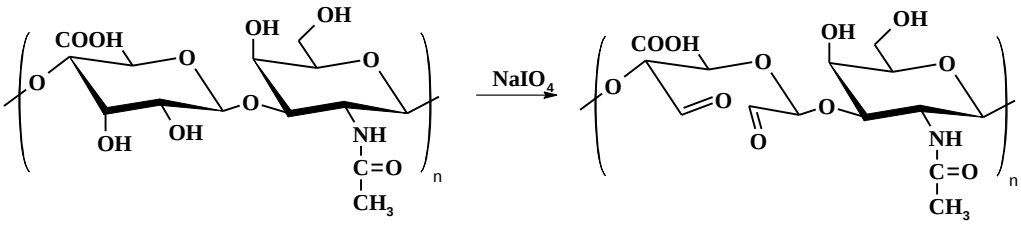
Вильданова Р. Р.[1], Сигаева Н. Н.[1], Куковинец О. С.[2], Колесов С. В.[1]

[1]Уфимский институт химии Российской академии наук
450054, г. Уфа, Пр. Октября, 71, e-mail: gip@anrb.ru
[2]Башкирский государственный университет
450076, г. Уфа, ул. З. Валиди, 32

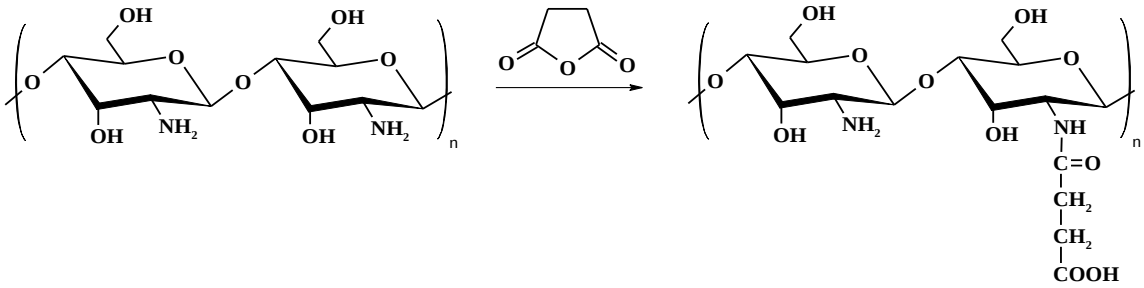
Эффективность многих лекарственных препаратов значительно возрастает при использовании специальных лекарственных форм, обеспечивающих пролонгирование их действия, адресную доставку к системам и органам. К таким лекарственным формам относят пленки, вязкие растворы, и гели, для получения которых используются различные высокомолекулярные соединения. Особый интерес в этом смысле представляют биополимеры, такие как гиалуроновая кислота (ГК) и хитозан (ХТЗ), обладающие сами по себе спектром биологической активности, проявляющие высокую биосовместимость и являющиеся биорезорбируемыми полимерами.

Однако нативная ГК в организме под действием ферментов и свободных радикалов подвергается слишком быстрой деградации, что ограничивает возможности ее использования в случаях, требующих длительного лечебного эффекта. Большинство же выпускаемых марок ХТЗ не растворимо в воде и физиологическом растворе, что также ограничивает их использование. Кроме того, лекарственный препарат необходимо закрепить на носителе таким образом, чтобы обеспечить его постепенное выделение при сохранении лечебного действия и биодоступности. Поэтому существует необходимость разработки различных способов изменения физико-химических свойств ГК и ХТЗ, т.е. их модификации.

С этой целью проведена модификация ГК окислением периодатом натрия, в результате которой в макромолекулу ГК вводились альдегидные группы.

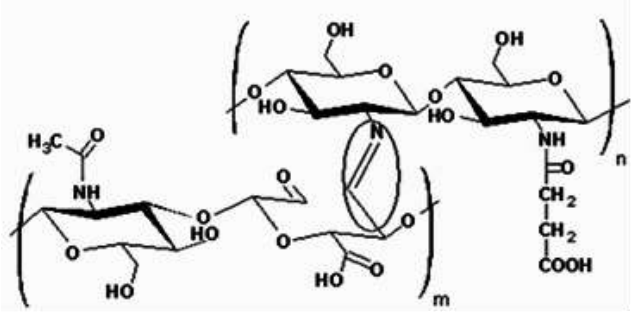


ХТЗ модифицировали взаимодействием с янтарным ангидридом.



В зависимости от молекулярной массы и степени деацетилирования исходного хитозана, получены образцы модифицированного хитозана (МХТЗ) со степенью модификации от 55 до 73%.

Для получения гидрогелей готовили растворы модифицированной гиалуроновой кислоты (ДГК) и МХТЗ в фосфатном буфере (pH=7.4), которые сливали в одинаковых объемных соотношениях. При этом использовали МХТЗ различной молекулярной массы и концентрации. Определены условия формирования гелей. Показано, что время образования гидрогеля варьируется от нескольких секунд до нескольких минут в зависимости от концентрации растворов и молекулярной массы МХТЗ. Вероятно, вначале происходит формирование полиэлектролитного комплекса между макромолекулами МХТЗ и ДГК, а затем образование иминных связей -C=N в результате взаимодействия аминогрупп МХТЗ и альдегидных групп модифицированной ГК, что подтверждается методами ИК- и ЯМР-спектроскопии.



Для полученных гидрогелей определена степень набухания, исследованы их реологические свойства и скорость диффузии лекарственного препарата – митомицина С в физиологический раствор. Молекулярная масса МХТЗ и концентрация его растворов оказывали значительное влияние на все эти свойства.

Методом УФ-спектроскопии по изменению полосы поглощения в области 364 нм показано, что наиболее медленно диффузия митомицина происходит при использовании МХТЗ с более высокой молекулярной массой (ММ = 250 000). На скорость выделения митомицина из геля оказывает также влияние порядок смешения компонентов, поскольку модифицированная ГК образует более устойчивые комплексы с митомицином С, чем МХТЗ, о чем свидетельствуют полученные значения констант устойчивости комплексов.

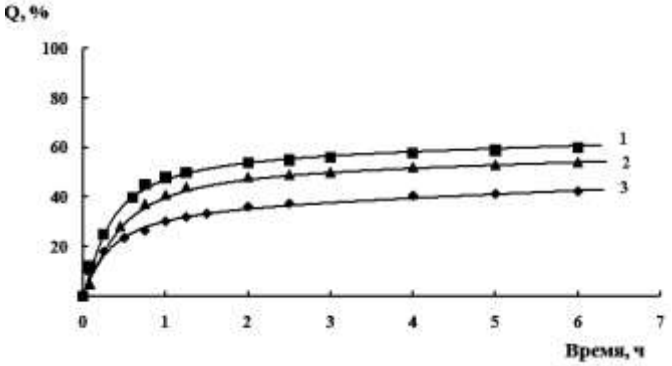


Рисунок 1. Диффузия ММС в физиологический раствор из гидрогелей, полученных различными способами:1 – в раствор МХТЗ добавляли митомицин С, затем приливали раствор ДГК; 2 – раствор ДГК смешивали с раствором МХТЗ, затем добавляли митомицин С; 3 – в раствор ДГК добавляли митомицин С, затем приливали МХТЗ. [ДГК] = 1%, [МХТЗ] = 4%, $ММ_{ХТЗ}$ = 90 000.

СЕМИЧЛЕННЫЕ ТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ: СИНТЕЗ И НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДИИЗОБУТИЛАЛЮМИНИЙГИДРИДОМ

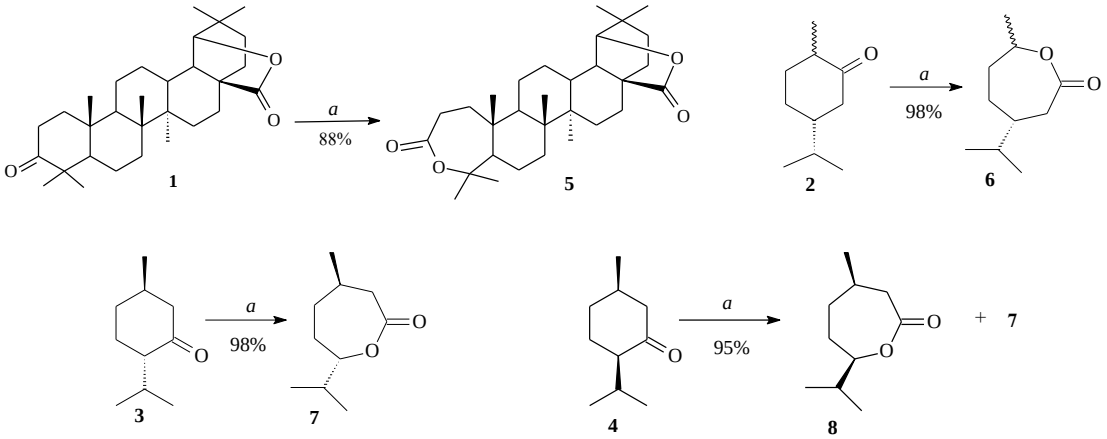
Выдрина В. А., **Яковлева М. П.**, **Муслухов Р. Р.**, **Ишмуратов Г. Ю.**

Уфимский институт химии Российской академии наук
450054, Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: insect@anrb.ru

Для окисления кетонов по Байеру-Виллигеру реакционноспособным, дешевым и доступным реагентом представляется надмуравьиная кислота, мало используемая в химии терпеновых циклических кетонов - только при окислении изокаранона [1] и аллобетулона [2].

Нами установлено, что реакция Байера-Виллигера 28-оксоаллобетулона (**1**), карвоментона (**2**) и ментона (**3**) надмуравьиной кислотой протекает регио- и стереоспецифично с образованием лактонов (**5-7**), соответственно. Следует отметить, что окисление изоментона (**4**) системой H_2O_2-HCOOH сопровождается рацемизацией асимметрического центра с изопропильным заместителем (вероятно, за счет кето-енольной таутомерии в кислых условиях) с образованием смеси (1:1) диастереомерных лактонов (**7**) и (**8**), в отличие от известного диастереоспецифичного реагента *мета*-хлорнадбензойной кислоты в этом же превращении [3] (Схема 1).

Схема 1



а) HCOOH, H_2O_2 (30%), CH_2Cl_2.

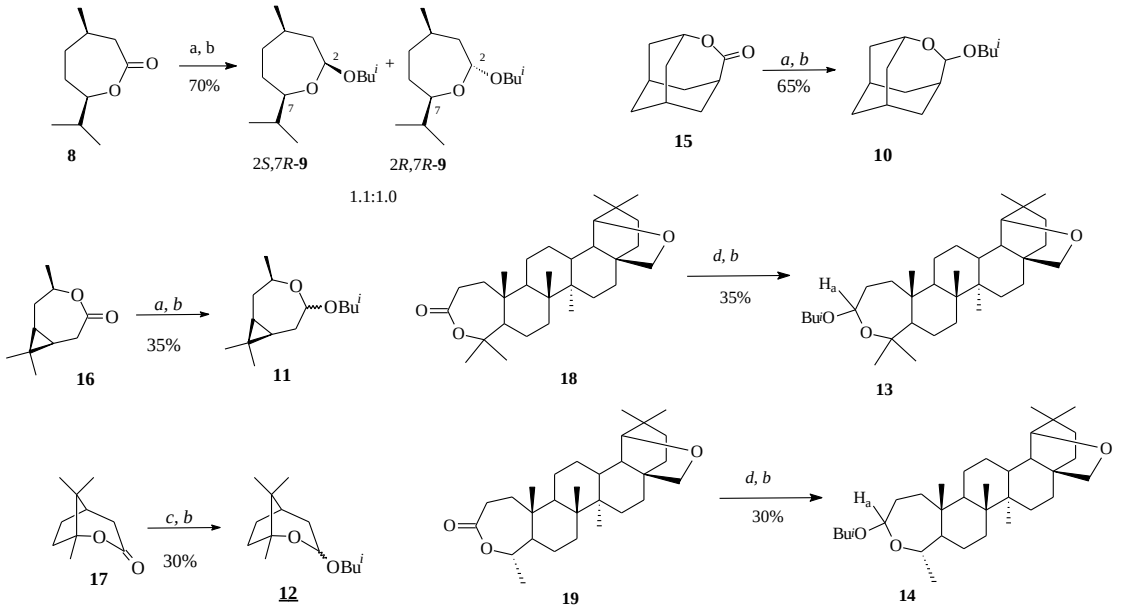
Ранее нами была обнаружена новая реакция в химии алюминийорганических соединений – образование *O*-изобутиловых ацеталей при низкотемпературной (-70°C) обработке семичленных монотерпеновых лактонов двукратным (и более) мольным количеством диизобутилалюминийгидрида в хлористом метилене [4].

Найдены шесть примеров новой реакции в химии алюминийорганических соединений – образование *O*-изобутильных производных лактолов (**9-14**) в процессе низкотемпературного восстановления в хлористом метилене избытком диизобутилалюминийгидрида семичленных лактонов: изоментолактона (**8**), адамантанолактона (**15**), *β*-камфолида (**16**), (1*R*,5*R*,7*S*)-5,8,8-триметил-3-оксабицикло[5.1.0]октан-4-она (**17**) и лактонов 19β,28-эпокси-4-гидрокси-3,4-секо-18α-олеан-3-овой, (4*S*)-19β,28-эпокси-4-гидрокси-3,4-секо-24-норолеан-3-овой кислот (**18**, **19**) (схема 2).

Установлено, что новая реакция в химии алюминийорганических соединений характерна и для ациклических производных (-)-ментолактона, причем метиловый эфир 6-гидрокси-3,7-диметилоктановой кислоты (**20**) ведет себя в реакции низкотемпературного

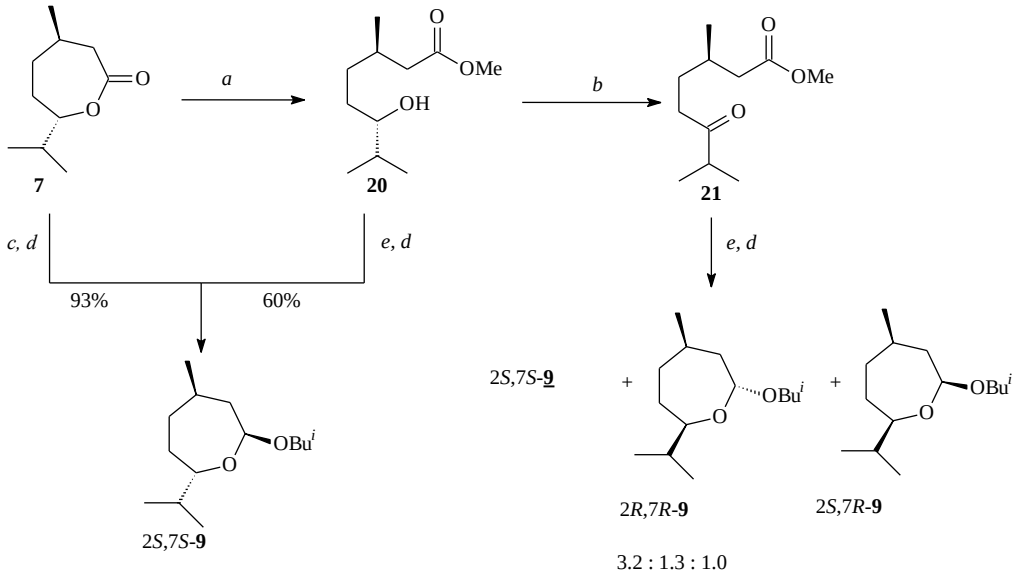
восстановления как (-)-ментолактон (**7**), а его 6-оксо-аналог (**21**) двояко: как (-)-ментолактон (**7**) и изоментолактон (**8**) (схема 3).

Схема 2



a. 2 экв. ДИБАГ, CH_2Cl_2, -70°C; b. H_2O; c. 6 экв. ДИБАГ, CH_2Cl_2, -70°C; d. 4 экв. ДИБАГ, CH_2Cl_2, -70°C.

Схема 3



a. MeOH, TsOH; b. PCC, CH_2Cl_2; c. 2 экв. ДИБАГ, CH_2Cl_2, -70°C; d. H_2O; e. 4 экв. ДИБАГ, CH_2Cl_2, -70°C.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке НШ 2625.2014.3 «Синтетические трансформации веществ, получаемых из отечественного растительного сырья, как базовый принцип разработки лекарственных препаратов высокой социальной значимости».

1. S.R. Dhillon, K.V. Gautam, S. Singh, J. Singh, *Ind. J. Chem.*, **30B**, 574 (1991)

2. J. Sejbal, J. Klinot, D. Hrncirova, A. Vystrcil, *Collection Czechoslovak Chem. Commun.*, **50**, 2753 (1985)

3. D.J. Marell, S.J. Emond, A. Kulshersta, R. Thomas, *J. Org. Chem.*, **79**, 752, (2014)

4. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Яковлева М.П. и др. *Ж. орган. химии.,* **47**, 471 (2011)

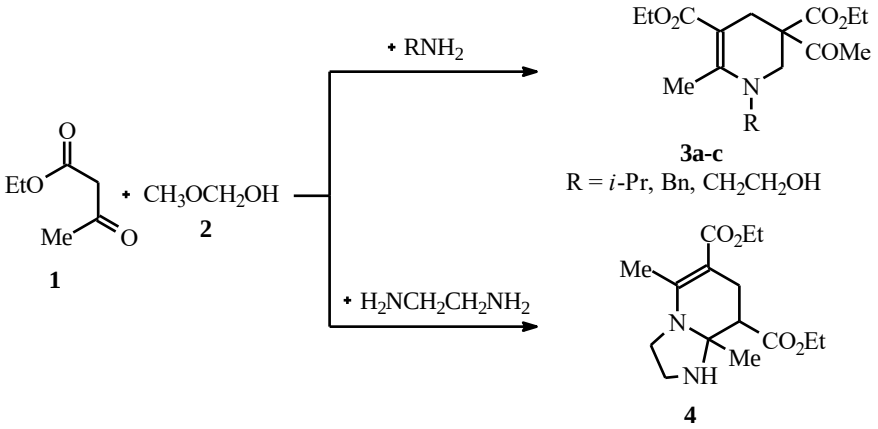
НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ДИЭТИЛ-2-МЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОКСИЛАТОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ В КАЧЕСТВЕ ВАЗОСЕЛЕКТИВНЫХ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Ишмияров Э.Р.[1], Рахимова Н.Т.[2], Латыпова Д.Р.[1], Спирихин Л.В.[1], Абдуллин М.И.[2], Докичев В. А.[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский Институт химии Российской академии наук, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
E-mail: emilish@mail.ru
[2]ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет»

Регулируемый контроль кровяного давления при операции на сердце, церебральной хирургической операции, хирургической ортопедии или микрохирургии имеет большое значение для их успешного проведения. В этих случаях важно быстро и безопасно снизить кровяное давление до заданного уровня и потом быстро его нормализовать. Наиболее перспективны в этом направлении гипотензивные антагонисты кальция ди- и тетрагидропиридинового типа, которые являются хорошо известными средствами для профилактики и лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний [Opic L.H. Clinical use of Calcium channel antagonist Drugs. Kluwer Academic Publ. 1990].

Настоящая работа посвящена разработке метода синтеза диэтил 2-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилатов и их производных, перспективных в качестве вазоселективных гипотензивных средств кратковременного действия и пригодных для внутривенного введения. В основу построения тетрагидропиридинового цикла положена реакция конденсации ацетоуксусного эфира с формальдегидом и первичными аминами (алкил- и ариламины, диамины). Изучено влияние природы полуацеталей на выход и состав продуктов их конденсации с ацетоуксусным эфиром и первичными аминами.



Установлено, что изопропиламин, бензиламин и моноэтаноламин регируют с ацетоуксусным эфиром и метоксиэтанолом в растворе метанола при 65°С в течение 5 ч, давая диэтил-3-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилаты **3a-c** практически с количественным выходом. При использовании в качестве аминной компоненты 1,2-этилендиамина протекает селективное образование диэтил 5,8а-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-6,8-дикарбоксилата **4** с выходом 98% в результате внутримолекулярной конденсации аминогруппы с ацетильным фрагментом.

ОРГАНИЧЕСКО-НЕОРГАНИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ВЕТЕРИНАРИИ

[1]Плеханова Д. Ф., [1]Сагитова А. Ф., [1]Куковинец О. С., [2]Мударисова Р. Х., [1]Абдуллин М. И.

1.Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет», г.Уфа, Россия
2.Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии Российской академии наук, г.Уфа, Россия, e-mail: salihovadf@yandex.ru

В последнее время существенно возрос интерес к взаимодействию биомолекул с различными лекарственными препаратами. Выгодно отличаются в качестве полимера-носителя для лекарственных средств пектиновые полисахариды, которые широко распространены в растительном мире и обладают уникальными физиологическими свойствами и низкой токсичностью. Наличие гидроксильных и карбоксильных групп в молекуле пектинов предопределяет очень важное их свойство – комплексообразование с органическими и неорганическими комплексонами. При этом, как правило, снижается токсичность, увеличивается промежуток действия лекарственного или общеукрепляющего средства, обеспечивается более эффективная их доставка к различным органам человека. В связи с вышесказанным, изучение иммобилизации различных органических и неорганических фармакофоров на полисахаридной матрице и изучение характеристик полимерных комплексов является актуальной задачей.

Целью данной работы являлось изучение взаимодействия нативного (П) и деэтерифицированного яблочного пектина (ДП) с органическими и неорганическими фармакофорами, оценка влияния структуры фармакофора и определение свойств полученных биоматериалов. В качестве органической составляющей были выбраны азот - и кислородсодержащие лекарственные вещества, проявляющие высокую фармакологическую активность: никотиновая кислота (НК), 5-аминосалициловая кислота (5АСК), салициловая кислота (СК), антраниловая кислота (АК), метилурацил (МУ), триптофан (ТФ) и аскорбиновая кислота (АсК). Введение неорганической составляющей позволит расширить спектр новых поколений лекарств. Так введение йода, являющегося эффективным антисептиком, к которому не выявлено привыкания ни для одного вида микроорганизмов, поможет, сохранив присущую ему биоактивность, уменьшить токсичность и придать пролонгирующий эффект. А интерес к комплексам природных полисахаридов с ионами металлов обусловлен тем, что последние участвуют в жизненно важных процессах. В качестве биогенного металла выбрана медь, проявляющая кардиотонические и противомикробные свойства.

Образование комплексов пектин-фармакофор (КПФ) подтверждали с помощью спектрофотометрических методов анализа. С использованием метода изомолярных серий определен состав комплексов, который составил 1:1 для всех изученных систем. Оценены константы устойчивости комплексов на основе нативного пектина, которые возрастают в ряду: СК$\leq$5АСК<НК<АсК<АК<ТФ<МУ. Следует отметить, что устойчивость продуктов реакции определяется главным образом структурой введенного лекарственного соединения. Так, устойчивость комплексов для МУ и ТФ, содержащих гетероароматический фрагмент, на порядок выше, чем для фармаконов, представляющих собой замещенные производные бензола. Что же касается никотиновой кислоты, то донорные свойства атома азота в гетероцикле понижены из-за наличия карбоксильной группы у ароматического кольца, возможно из-за внутримолекулярного взаимодействия.

Реакция протекает по донорно-акцепторному механизму: за счет взаимодействия неподеленной пары молекулы фармакофора с полимерной матрицей. Повысить эффективность комплексообразования можно увеличением количества СООН групп на полимерной матрице и варьированием нуклеофильности фармакофора. Увеличение узлов взаимодействия в полисахариде (замена полимерной матрицы на ДП) ведет к изменению ряда устойчивости: АК<СК<АсК<5АСК<НК<МУ<ТФ. Вероятно, высвобождение дополнительного количества карбоксильных групп в биополимере приводит к их электростатическому взаимодействию с NH_3^+– группой триптофана, повышающей устойчивость комплекса (~ 10^6). С помощью ИК- спектроскопии доказано, что реакция протекает с участием СООН групп полисахарида и NH_2- и ОН- групп фармакофора. Было обнаружено, что при комплексообразовании пектинов с фармакофором изменяются значения характеристической вязкости, удельных углов вращения и кривые термогравиметрического анализа.

Установлено, что на взаимодействие КПФ с неорганической компонентой влияет структура модифицированной полимерной матрицы, степень этерификации пектина и условия получения тройных комплексов. Комплексы нативного и деэтерифицированного пектина с лекарственными веществами реагируют с йодом давая продукты реакции состава 1:1, содержащие как молекулярный йод, так и полииодиды, константы устойчивости которых изменяются в ряду П<ДП < ДП–5-АСК <П–АК≤П–5-АСК< ДП–АК <ДП−СК<П−СК<ДП−НК<П−НК. Для медьсодержащих комплексов обнаружено, что компоненты системы вступают во взаимодействие в отношении 2:1, т.е. на одну молекулу меди приходится две молекулы фармакофорсодержащего пектина. Константы устойчивости медьсодержащих соединений изменяются в ряду: П<П-СК<П-5АСК<П-АК<П-НК. Видно, что металлокомплексы с НК являются более устойчивыми, т.к. азот в пиридиновом кольце является лучшим комплексообразователем, по сравнению с NH_2- и ОН- функциями других лекарственных субстанций.

Обнаружено, что в процессе образования тройных иодсодержащих продуктов, полученных жидкофазным способом, во взаимодействие с неорганической составляющей вступает главным образом молекула фармакофора, тогда как влияние полисахаридной матрицы второстепенно. Определяющее значение полимерная цепь играет при твердофазном способе синтеза комплексов с йодом. При термической обработке КПФ с йодом происходят конформационные изменения пиранозного цикла полисахарида, приводящие к образованию внутренних комплексов ([полимер – I]$^+$ I$^-$), что способствует формированию полииодидных цепей, внутри макромолекул.

Выявлена высокая противомикробная активность полученных образцов. При изучении результатов посевов образцов на тест-культуру госпитальной раневой инфекции золотистого стафилококка обнаружено, что зона задержки роста всех исследуемых комплексов превышает таковые вокруг стандартных дисков с антибиотиками. Наибольшая зона задержки роста отмечена у образцов, содержащих салициловую кислоту.

Таким образом, создание комплексов П и ДП с органическими и неорганическими компонентами позволило усилить их биологическую активность и придать новые полезные свойства, которые предопределяют возможность их применения в фармацевтической промышленности.

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ ИММУНОСЕНСОР НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Свалова Т. С., Глазырина Ю. А., Матерн А. И., Самкова И. А., Козицина А. Н.

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б. Н. Ельцина» г. Екатеринбург ул. Мира 19,
tanyamitrofanova1990@mail.ru

В современном мире наблюдается неуклонный рост числа инфекционных заболеваний среди населения, вызванных, в частности, бактериальным загрязнением воды и продуктов питания. Существующие в настоящее время подходы к определению содержания патогенов в исследуемых пробах, в частности, методы иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР), бактериологического посева и др., наряду с неоспоримыми преимуществами имеют и целый ряд недостатков. К ним относят: высокие временные, материало- и трудозатраты, требования специальных условий проведения анализа, а также недостаточная экспрессность и точность определения. Создание нового класса бесферментных методов иммуноанализа и сенсоров, включающих электрохимическое детектирование аналитического сигнала, на основе магнитных наночастиц позволяет значительно упростить и ускорить процедуру определения патогенов в исследуемых пробах, а также уменьшить стоимость анализа.

В частности, наночастицы магнетита Fe_3O_4 являются перспективным материалом для использования в электрохимическом иммуноанализе в качестве сигналообразующей метки. Известен метод электрохимического иммуноанализа [1], в качестве метки в котором были использованы наночастицы магнетита. Электрохимический отклик от меченного наночастицами иммунокомплекса получали путем его кислотной обработки с последующим количественным определением ионов железа в пробе. Несмотря на неоспоримые преимущества, описанный метод требует больших временных и трудозатрат. Цель данной работы – разработка электрохимического иммуносенсора на основе наночастиц магнетита для определения содержания бактерий в водных пробах. В данном варианте электрохимического анализа аналитический сигнал предлагается получать от наночастиц магнетита напрямую, минуя стадию кислотной обработки подложки. Предлагаемая схема проведения электрохимического иммуноанализа приведена на рисунке 1.

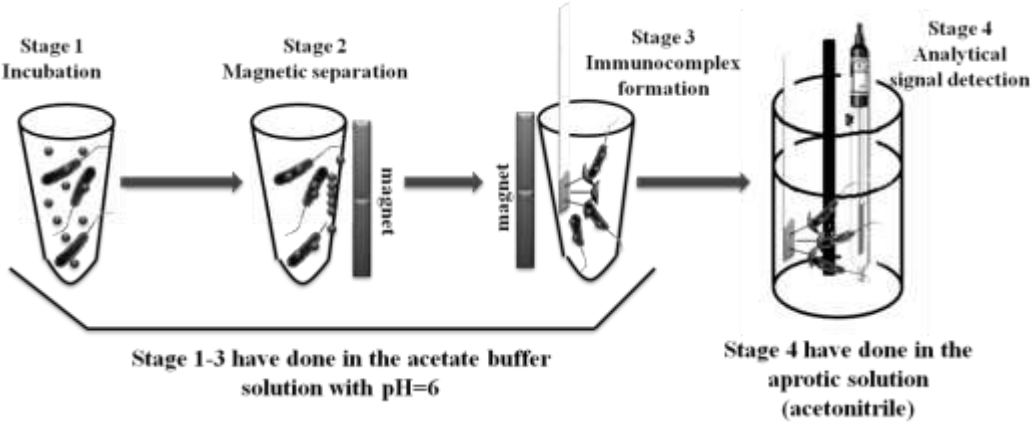


Рисунок 1 – Схема проведения процедуры электрохимического иммуноанализа.

Наночастицы Fe_3O_4 были синтезированы методом соосаждения [2]. Размеры наночастиц были определены методом электронной микроскопии. В 10 нм материале обнаружено 8,9 % наночастиц размером 50 нм и выше. Структура полученных наночастиц подтверждена методом электронной дифракции. Магнитная восприимчивость наночастиц определена методом Фарадея. Прямой аналитический электрохимический сигнал от магнитных наночастиц был получен в апротонном органическом растворе ($LiClO_4$ в ацетонитриле). Также в ацетонитриле были проведены исследования характера электропревращений наночастиц магнетита, предложены возможные механизмы протекания исследуемых процессов, выбраны оптимальные условия детектирования аналитического сигнала. С целью увеличения стабильности суспензии, ускорения процессов проникновения наночастиц в клеточную мембрану и реализации более равномерного распределения наночастиц по поверхности бактериальной клетки, наночастицы магнетита были покрыты биосовместимым полимерным материалом хитозаном [3]. Процессы клеточного эндоцитоза исследовали методом электронной микроскопии и циклической вольтамперометрии. В качестве объекта для исследований использовали бактерии *Escherichia coli* ATCC 25922. В качестве рабочего в работе использовали планарный платиновый электрод, поверхность которого механически модифицировали антителами против E. coli. На основании проведенных исследований был реализован подход по созданию иммуносенсора и алгоритмов метода иммуноанализа (рисунок 1) Сигналообразующей реакцией служил процесс электрохимического окисления наночастиц магнетита, количество которых прямо пропорционально содержанию бактерий в исследуемом растворе.

Была получена линейная зависимость величины аналитического сигнала от содержания бактерий *E. coli* в модельных растворах: $Q = 1 \cdot 10^{-4}\ LgC + 4 \cdot 10^{-5}$. Проведенные в центре вирусологии и биотехнологии «Вектор» (г. Новосибирск) сравнительные испытания показали, что разработанный иммуносенсор является высокоспецифичным и позволяет определять *E. coli* ATCC 25922 в диапазоне концентраций 10 – 10^5 КОЕ/мл с погрешностью менее 10 % как в модельных смесях, так и в реальных пробах.

[1] Kh.Z. Brainina, A.N. Kozitsina, Y.A. Glazyrina. Hybrid electrochemical/ magnetic assay for *Salmonella Typhimurium* detection // IEEE Sensors journal. - 2010. – V. 10, №11. P. - 1699-1704.

[2] Massart R. Preparetion of aqueous magnetic liquids in alkaline and acid media. IEEE Trans Magn MAG-17(2): 1247-1248, 1981

[3] L. D. Tran, B. H. Nguyen, N. V. Hieu H. V. Tran. Electrochemical detection of short HIV sequences on chitosan/Fe3O4 nanoparticle based screen printed electrodes// Materials Science and Engineering C.- 2011.-№. 31. P. 477-485

АРОМАТИЧЕСКИЕ КЕТОНЫ В СИНТЕЗЕ ДИАЗОЛОВ С АНТИ-ТВ АКТИВНОСТЬЮ

Погребной С. И.

Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинев, Молдова
richserg@gmail.com

По данным Всемирной Организации Здравоохранения туберкулез по-прежнему входит в число инфекционных болезней, уносящих наибольшее число жизней. Согласно оценкам, число заболевших ТБ в 2013 г. составило 9,0 млн. человек, а 1,5 млн. человек умерли от этой болезни, в том числе 360 000 человек, также инфицированных ВИЧ. Показатели распространенности ТБ ежегодно медленно снижаются, и, по имеющимся оценкам, в период с 2000 по 2013 год в результате эффективной диагностики лечения было спасено 37 миллионов человеческих жизней. Однако, принимая во внимание, что большую часть случаев смерти от туберкулеза можно предотвратить, показатели смертности от этой болезни продолжают оставаться на недопустимо высоком уровне. Стандартные противотуберкулезные лекарства используются на протяжении целого ряда десятилетий, и устойчивость к лекарствам растет. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью - это форма туберкулеза, вызываемая бактерией, не реагирующей, по меньшей мере, на изониазид и рифампицин, два самых мощных противотуберкулезных препарата первой линии. Исходя из вышесказанного, усилия ученых направлены на поиск новых веществ с анти-ТВ активностью.

Ароматические кетоны, благодаря своему химическому строению, а именно, наличию карбонильной группы (атом углерода является электронодефицитным центром, а атом кислорода электроноизбыточным) и активированной метильной группы (является СН-кислотным центром), а так же возможностью иметь различные заместители в ароматическом ядре, находят широкое применение в синтезе биологически активных соединений.

С целью поиска новых биологически активных соединений с анти-ТВ активностью нами осуществлен синтез производных 5-арил-2-тио-1,3,4-оксадиазолов с замещенными ацетофенонами с хорошими выходами, (выход не менее 90%) и высокой противотуберкулезной активностью (от 87 до 99% по сравнению со стандартом). Исходя из антраниловой кислоты были синтезированы производные 2-меркапто-[1,3,4]-тиодиазоло-(2,3)хиназолин-5-она с замещенными фенацилгалогенидами.

В докладе будет обсуждена корреляция между строением и анти-ТВ активностью полученных соединений.

Работа выполнена в рамках Молдавской государственной программы 14.518.04.08A.

Литература

[1] Macaev F., et al. The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorg.Med.Chem.*, 2011,*19*, 6792-6807.

[2] Macaev F., Ribkovskaia Z., Pogrebnoi S. 1,3,4-Oxadiazole compounds containing disubstituted thiourea, manifesting antituberculous properties. *Brevet de inventie* № 4118 (MD) din 2010.09.02. // BOPI №.7/2011, p.18-19

[3] Macaev F., Ribkovskaia Z., Pogrebnoi S. 1,3,4-Oxadiazole compounds with antituberculous properties containing monosubstituted thiourea. *Brevet de inventie* № 4125 (MD) din 2010.09.17. // BOPI №.8/2011, p.19-20.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОУРАЦИЛА

Насибуллина Р. А., Гимадиева А. Р., Якупова Р. Л., Сафиуллин Р. Л.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский институт химии РАН, Россия, г. Уфа, проспект Октября, 71
jkupova@anrb.ru

Ранее нами была показана высокая реакционная способность 5-амино-6-метилурацила и его производных по отношению к пероксильным радикалам 1,4-диоксана, этилбензола и метилолеата [1, 2, 3]. Полученные результаты определяют перспективу дальнейшего изучения этих соединений в качестве низкотоксичного антиоксиданта. Среди производных урацила, нашедших практическое применение, интерес представляют производные 2-тиоурацила [4], антиоксидантные свойства которых мало изучены. В настоящей работе рассмотрено влияние атома серы на константу скорости взаимодействия 2-тио-6-аминоурацила с пероксильным радикалом. Для этого изучена антирадикальная активность 6-аминоурацила, 2-тио-6-аминоурацила, 2-тио-6-метилурацила и 2-этилтио-6-метилурацила в модельной системе инициированного радикально-цепного окисления 1,4-диоксана.

Генерирование пероксильных радикалов осуществлялось в ходе жидкофазного инициированного 2,2'-азо-бис-изобутиронитрилом окисления 1,4-диоксана при температуре 333 K [5]. Окислителем служил кислород воздуха. Выбор окисляемого соединения связан с тем, что для исследуемых соединений, практически не растворимых в органической среде, 1,4-диоксан является растворителем и в то же время его окисление протекает по радикально-цепному механизму, при этом цепи окисления ведут только вторичные алкилпероксильные радикалы.

Установлено, что из всех исследованных соединений антирадикальной активностью обладает 2-тио-6-аминоурацил. При этом ингибированное им окисление 1,4-диоксана протекает с выраженным индукционным периодом (τ) (рисунок), что позволяет использовать для расчета константы скорости взаимодействия пероксильного радикала субстрата с урацилом (k_7) уравнение:

$$\Delta[O_2] = -k_2\cdot(k_7)^{-1}\cdot[RH]\cdot\ln(1-t/\tau), \qquad (1)$$

где $\Delta[O_2]$ – количество поглощенного кислорода, k_2 – константа скорости продолжения цепи, k_7 – константа скорости обрыва цепи окисления на молекулах ингибитора, τ - индукционный период. Для расчета константы скорости k_7 принимали k_2 = 9.5 л·(моль·с)$^{-1}$ [6].

Индукционный период рассчитывали, обрабатывая кинетическую кривую интегральным методом по формуле (2) [7]:

$$\tau = \int_0^\infty (1-(w/w_0)^2)dt, \qquad (2)$$

где w – скорость ингибированного окисления, w_0 - скорости неингибированного окисления.

После математической обработки кинетических кривых в координатах уравнений 1 и 2 было получено значение константы скорости ингибирования для 2-тио-6-аминоурацила, которое составило $k_7 = (3.0\pm0.5)\cdot10^5$ л·моль$^{-1}$·с$^{-1}$.

Стехиометрический коэффициент ингибирования (f) рассчитывали из величины индукционного периода согласно выражению:

$\tau = f\cdot[InH]/w_i$.

Установлено, что параметр $f = (1.1 \pm 0.2)$.

Из полученных результатов следует, что реакционная способность 2-тио-6-аминоурацила по отношению к пероксильным радикалам 1,4-диоксана практически такая же, как и у 5-амино-6-метилурацила (k_7 = $5.6 \cdot 10^5$ л·моль$^{-1}$·с$^{-1}$). При этом на одной молекуле 2-тио-6-аминоурацила гибнет один пероксильный радикал. В наших исследованиях показано, что заметные антирадикальные свойства у 6-аминоурацила отсутствуют. Это может свидетельствовать о том, что аминогруппа не является местом атаки, как это было показано для 5-амино-6-метилурацила [1]. Отсутствие ингибирующего действия у 2-тио-6-метилурацила и 2-этилтио-6-метилурацила, ставит под вопрос участие тионной группы и двойной связи в реакции с пероксирадикалом. Для выяснения механизма взаимодействия 2-тио-6-аминоурацила с пероксильным радикалом требуются дополнительные исследования.

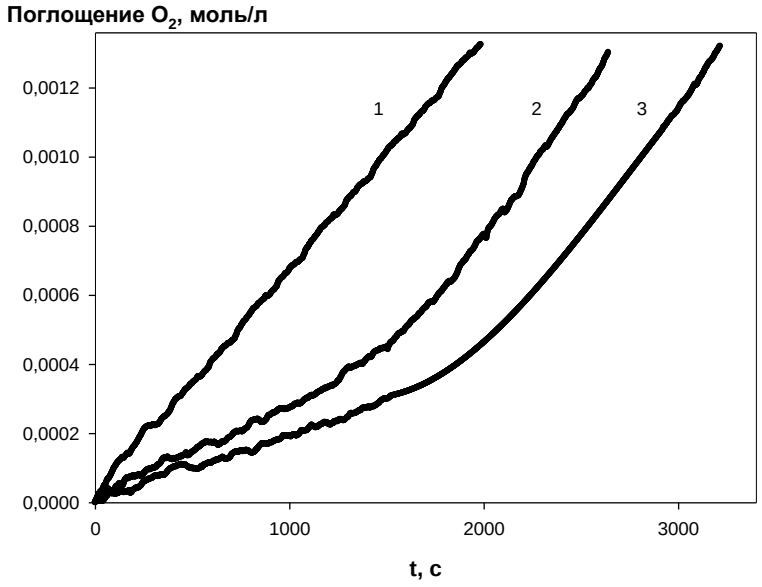


Рисунок. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие *(1)* и в присутствии 2-тио-6-аминоурацила при концентрации 2.0·10-4 *(2)* и 3.3·10-4 моль/л *(3)*. Условия реакции: 333 К, [RH] = 9.8 моль/л, $w_i = 1 \cdot 10^{-7}$ моль·л$^{-1}$·с$^{-1}$.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-03-31377).

1. Якупова Л.Р., Сахаутдинова Р.А., Панкратьев Е.Ю., Сафиуллин Р.Л. // Кинетика и катализ. 2012. Т. 53. № 6. С. 708.

2. Якупова Л.Р., Сахаутдинова Р.А., Фаттахов А.Х., Гимадиева А.Р., Панкратьев Е.Ю., Сафиуллин Р.Л. // Кинетика и катализ. 2013. Т. 54. № 3. С. 291.

3. Сахаутдинова Р.А., Гимадиева А.Р., Якупова Л.Р., Борисов И.М., Сафиуллин Р.Л. // Кинетика и катализ. 2015. Т. 56. № 2. С. 139

4. Prasanthkumar K. P., Suresh C. H., Aravindakumar C. T. // J. Phys. Chem. A 2012. 116. P. 10712.

5. Якупова Л.Р., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Сафиуллин Р.Л., Баймуратова Г.Р. // Кинетика и катализ. 2008. №3. С.387.

6. Якупова Л.Р., Иванова А.В., Сафиуллин Р.Л., Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. // Известия АН. Сер. хим. 2010. № 3. С. 507.

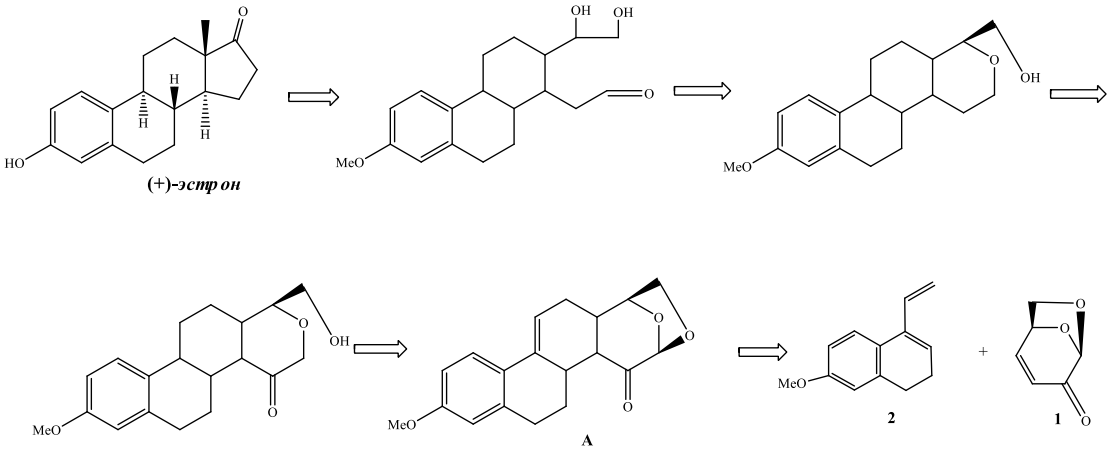
7. Denis Loshadkin, Vitaly Roginsky, Evgeny Pliss. Int. J. Chem. Kinet. 2002. 34 P.162.

ПОДХОДЫ К ЭСТРОНУ И ЕГО АНАЛОГУ НА ОСНОВЕ АДДУКТА ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА И ДИЕНА ДЭЙН

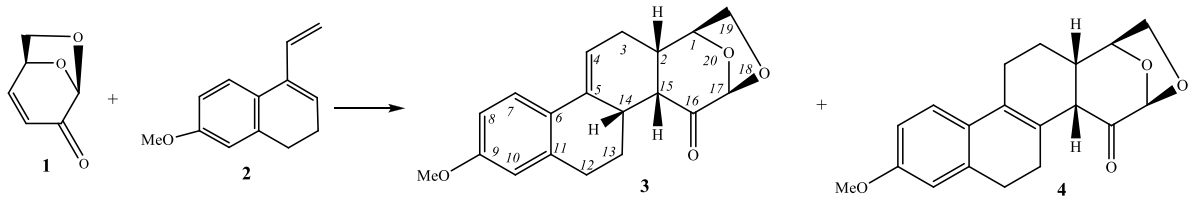
Файзуллина Л. Х., **Галимова Ю. С., Салихов Ш. М., Шамукаев В. Н., Сафиуллин Р. Л., Валеев Ф. А.**

Уфимский Институт химии РАН
450054 Уфа, просп. Октября, 71.
Факс: (347)235 60 66. e-mail: sinvmet@anrb.ru

Синтез эстрона и его аналогов из левоглюкозенона **1** предполагает реализацию следующей ретросинтетической схемы:



Таким образом, ключевой стадией является синтез аддукта А. Мы изучили реакцию циклоприсоединения левоглюкозенона **1** к диену Дэйн **2** [1], полученного из реагента Торгова [2], в каталитическом [3], термическом режимах [4], условиях сверхвысоких давлений [5] и микроволнового облучения [6], приводящую к хиральным аддуктам Дильса-Альдера **3** и **4** для использования в синтезе эстрона и аналогов [7].



Спектры (ЯМР, ИК) записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ-Поволжье «14-03-97007-р_поволжье_а».

Список литературы

1. Dane E., Schmitt J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1938**, *536*, 197.;
2. Ananchenko S.N., Torgov I.V. *Tetrahedron Lett*. **1963**, 1553 .
3. Мифтахов М.С., Гайсина И.Н., Валеев Ф.А. *Изв. Акад. Наук. Сер. хим.* **1996**, 8, 2047.
4. Quinkert G., Del Grosso M., Bucher A., Bats J.W., Dürner G. *Tetrahedron Lett*. **1991**, *32*, 3357.
5. Dauben W.G., Bunce R.A. *J.Org.Chem*. **1983**, *48*, 4642.
6. Grieco P.A., Nunes J.J., Gaul M.D. *J.Am.Chem.Soc.* **1990**, *112*, 4595.
7. Saraber F.C.E., de Groot A. Tetrahedron. **2006**, *62*, 1726.

МОДИФИКАЦИЯ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ ЛУПАНОВОГО ТИПА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ УГЛЕВОДАМИ И ПОЛИСПИРТАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛКИЛ-АЗИДНОГО ПОДХОДА («КЛИК ХИМИЯ»)

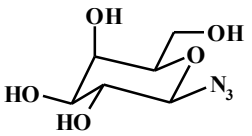
Недопёкина Д.А., Губайдуллин Р.Р., Галимшина З.Р., Халитова Р.Р., Спивак А.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт нефтехимии и катализа РАН, Российская Федерация, 450075 Уфа, просп. Октября, 141. E-mail: rawbe2007@mail.ru

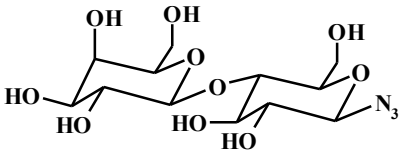
Природные вещества – тритерпены лупанового типа бетулин и бетулиновая кислота широко распространены в растительном мире. Эти соединения представляют интерес для медицинских исследований, поскольку обладают разнообразной биологической активностью, включая противовирусное, противовоспалительное и что наиболее важно, противоопухолевое действие. Особое внимание к бетулиновой кислоте вызвано ее низкой системной токсичностью по отношению к животным, а также особенностью механизма апоптоз-индуцирующего действия на раковые клетки по p-53 независимому пути. За счет наличия в молекулах бетулина и бетулиновой кислоты легко трансформируемых функциональных групп эти пентациклические тритерпеноиды обладают высоким синтетическим потенциалом и активно используются в качестве перспективной структурной платформы для синтетических трансформаций, направленных на открытие новых лекарственных средств. Однако высокая гидрофобность бетулина и бетулиновой кислоты является серьезным ограничением для продвижения этих тритерпеноидов и их многочисленных полусинтетических производных в клиническую практику.

С целью увеличения биосовместимости бетулиновой кислоты и улучшения ее параметров по абсорбции и метаболизму нами разработан эффективный метод для введения гидрофильных фрагментов в С-(2) положение кольца А с применением азидосахаров **1-3** (β-азидо-глюкоза, β-азидо-галактоза и β-азидо-лактоза) и полиспиртов **4-6** (3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпропионовая кислота, трис(гидроксиметил)-метиламин и *N*-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)пент-4-инамид).

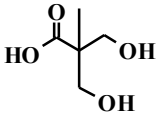
1



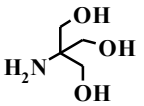
2



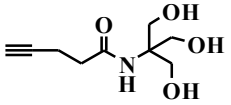
3



4



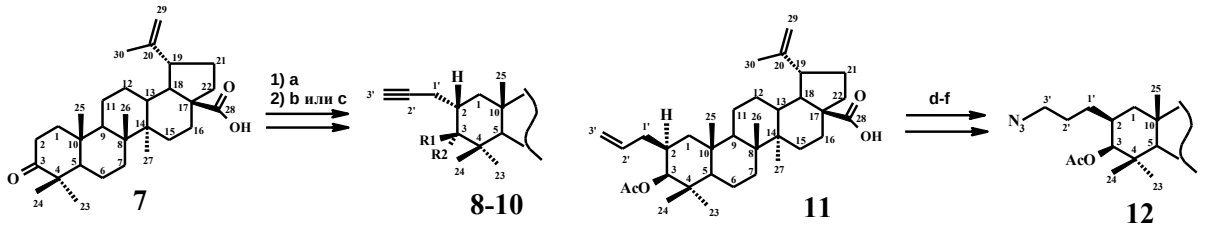
5



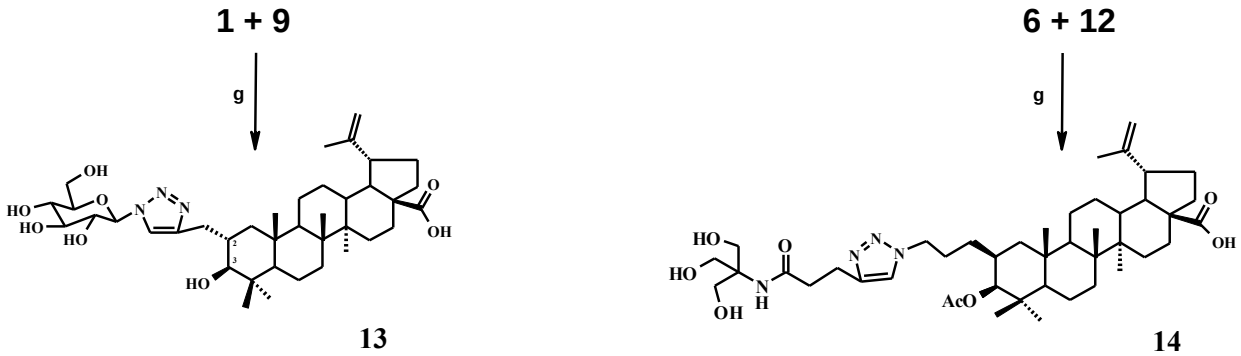
6

Синтез новых амфифильных производных бетулиновой кислоты основан на катализируемой солями Cu(I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между азидами и алкинами (клик-реакция). В качестве полифункциональных строительных блоков тритерпеноидной структуры в клик-реакциях использованы ранее неизвестные С(2)-пропаргильные и пропилазидные производные бетулоновой и бетулиновой кислот **8-**

10 и **12**. Соединения **8-10** и **12** получены по разработанному нами хемоселективному методу на основе реакции α-алкилирования аллил- или пропаргил бромидами енокситориэтилборатов калия, генерированных *in situ* из бетулоновой кислоты под действием сильного основания $KN(SiMe_3)_2$ – Et_3B. Проведение реакции с пропаргил бромидом в диметоксиэтане при комнатной температуре за короткий период времени (1-2 часа) привело с выходом 85-88% к единственному продукту – α-эпимеру пропаргил замещенной бетулоновой кислоты **8**. Восстановлением 3-кето группы в соединении **8** при действии $NaBH_4$, модифицированного $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ получено с селективностью 96% C(2)-пропаргильное производное бетулиновой кислоты **9**, которое было трансформировано в соответствующий ацетат **10**. Ранее описанная нами C(2)-аллил замещенная бетулиновая кислота **11** [1] трансформирована в азид **12** путем гидроборирования двойной связи в аллильном фрагменте с последующей транформацией первичного спирта в мезилат. Взаимодействие мезилата с азидом натрия в ДМФА дало целевое соединение **12** с выходом 91%.



8: R1,R2=O; **9:** R1=OH, R2=H; **10:** R1=OAc, R2=H



Реагенты и условия: *a.* $KN(SiMe_3)_2$, Et_3B, C_3H_3Br, DME, 20°C, Ar, 85-89%; *b.* $NaBH_4$, $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, MeOH-THF, -30°C → 20°C, Ar; *c.* CH_3COCl, Py, DMAP, THF, 20°C; *d.* $BH_3 \cdot$ТГФ, ТГФ; *e.* MsCl, Py, CH_2Cl_2, DMAP; *f.* NaN_3, DMF, 70°C; *g.* Cu°, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (насыщ. р-р), Bu^tOH, 40-45°C.

[1] А.Ю. Спивак, Э.Р. Шакурова, Д.А. Недопёкина, Р.Р. Халитова, Л.М. Халилов, В.Н. Одиноков, Ю.П. Бельский, А.Н. Иванова, Н.В. Бельская, М.Г. Данилец, А.А. Лигачева. // *Известия Академии наук, Серия химическая.* **2011**, 680-687.

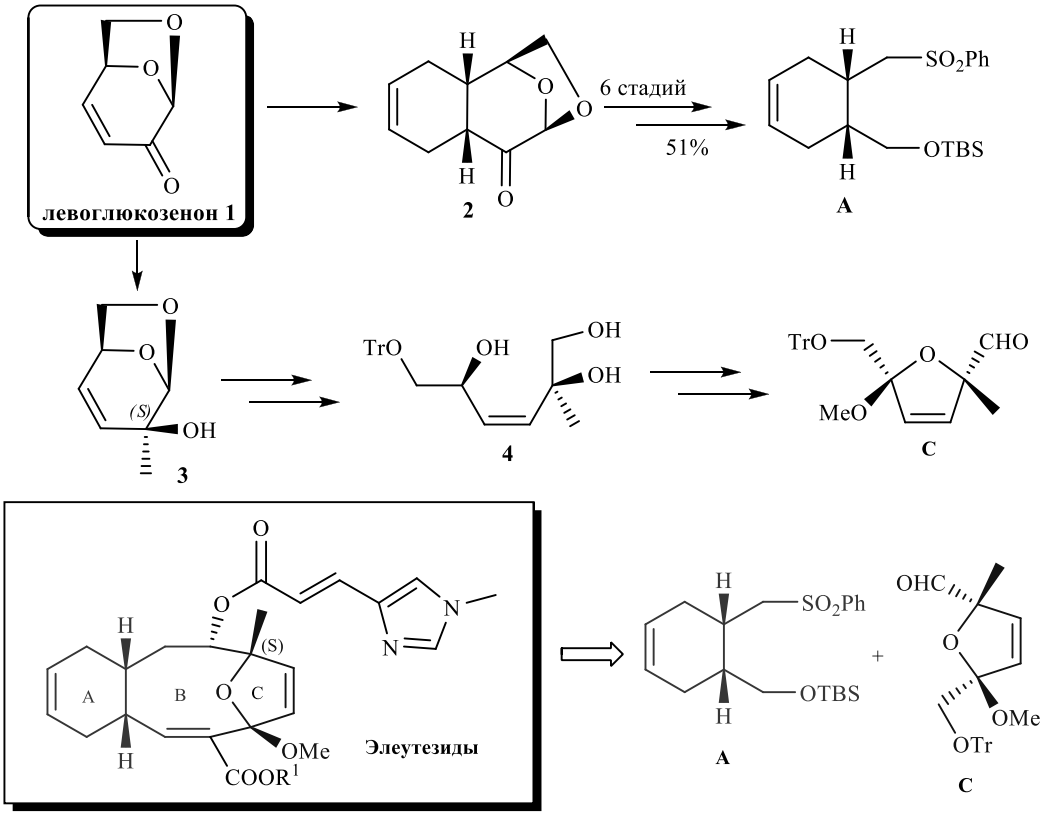
ПОДХОД К КОНВЕРГЕНТНОМУ СИНТЕЗУ АНАЛОГОВ ЭЛЕУТЕЗИДОВ

Давыдова А. Н., Шарипов Б. Т., Гапоненко О. С., Валеев Ф. А.

Уфимский Институт химии Российской академии наук
450054 Уфа, просп. Октября, 71.
Факс: (347)235 60 66. e-mail: sharipovbt@anrb.ru

Элеутезиды обладают таксолоподобным механизмом цитотоксического действия и содержат центральное ядро, представляющее собой ментеновый цикл, цис-сочлененный с десятичленным кольцом, содержащим 4,7-кислородный мостик. [1].

С целью синтеза ключевых синтонов **A** и **C** для элеутезидов в качестве исходного соединения нами выбран левоглюкозенон **1**. Аддукты Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами имеют такое же *цис*-сочленение колец, как в элеутезидах. Кроме этого, метилирование левоглюкозенона **1** протекает стереоспецифично с образованием продукта **3** [2] с конфигурацией C^2 идентичной C^7 элеутезидного ядра. Разрабатываемый подход подразумевает создание десятичленного кольца элеутезидов путем последовательного построения кольца **B** из синтонов **A** и **C**.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант “14-03-31367 мол_а” и “14-03-97007-р_поволжье_а”) и стипендии Президента РФ молодым ученым (СП-1934.2015.4)

1. Nicolaou K.C., Pfefferkorn J., Xu J., Winssinger N., Ohshima T., Kim S., Hosokawa S., Vourloumis D., van Delft F., Li T. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1199.
2. Цыпышева И.П., Валеев Ф.А., Васильева Е.В., Л.В.Спирихин, Толстиков Г.А. *Изв. АН. Сер. хим*. **2000**, 1240.

СИНТЕЗ НОВЫХ ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Хуснутдинова Э.Ф.,[1] Ахматшина Г. Ф.,[2] Харитонов Ю. В.,[3] Куковинец О.С.[2]

[1]Уфимский Институт химии РАН, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение образования Башкирский государственный университет, 450076, г. Уфа, пр. Заки Валиди, 32, ElmaH@inbox.ru
[3]Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 9

В ряду алкинилтритерпеноидов лупанового типа и их гетероциклических производных найдены соединения, проявляющие высокую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток различной гистогенетической природы [1, 2]. Одним из перспективных и успешных направлений с целью получения потенциальных фармакологических агентов является введение 1,2,3-триазольного фрагмента с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (реакция «click»). Так, амиды бетулоновой кислоты, содержащие 1,2,3-триазольный фрагмент, проявили противовоспалительную и высокую антиоксидантную активность [3].

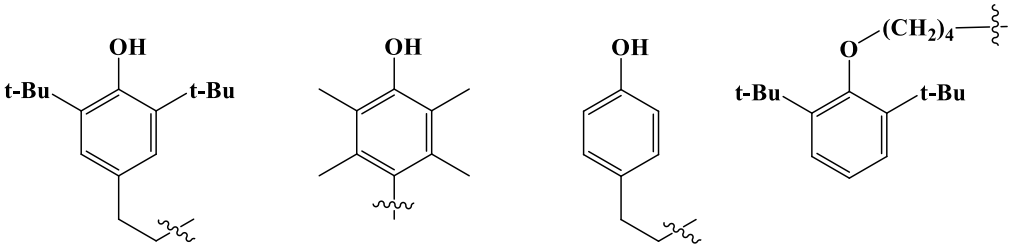
В связи с этим нами осуществлен синтез новых гетероциклических производных бетулоновой кислоты, содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент.

Для реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения предварительно были синтезированы арилазиды **1a-d**, полученные реакцией нуклеофильного замещения атома галогена в ароматических галогенпроизводных на азидогруппу (схема 1).

Схема 1

$$\mathrm{R{-}}\mathbf{X} \xrightarrow{\mathbf{a}} \mathrm{R{-}}\mathbf{N_3}$$

1a-d

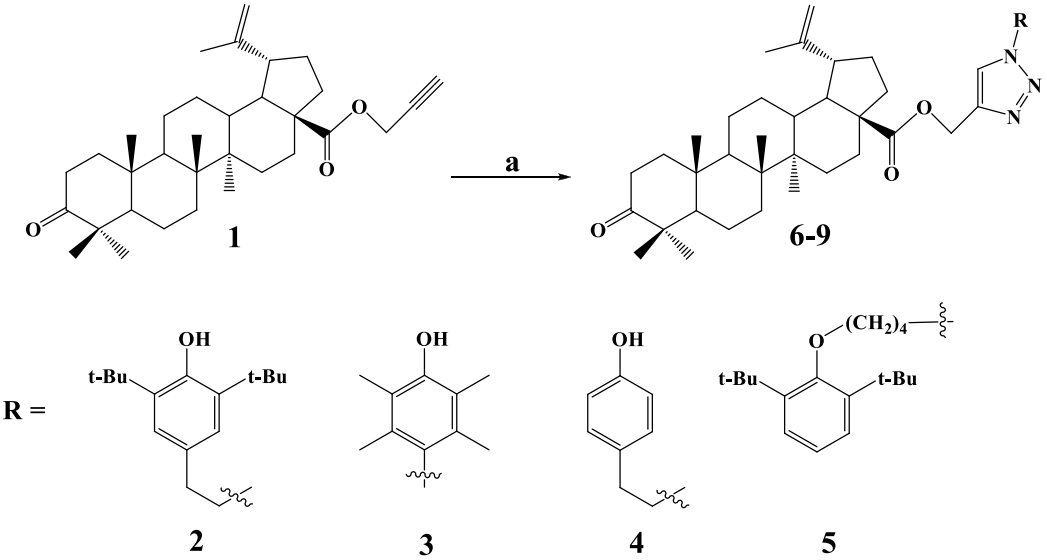


a **b** **c** **d**

Условия: i. NaN_3, DMFA, 80°C

Синтез триазолсодержащих производных бетулоновой кислоты проводили с помощью катализируемой соединениями меди реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинилтритерпеноиду **1**. Реакции проводили в присутствии $CuSO_4$ (5 моль. %) и аскорбата натрия (15 моль. %) в системе CH_2Cl_2–вода (1:1). Взаимодействием пропаргилового эфира бетулоновой кислоты **1** с 4-(азидоэтил)-2,6-дитретбутилфенолом **2**, 4-(азидоэтил)-2,3,5,6-тетраметилфенолом **3**, 4-(азидоэтил)-2-гидроксифенолом **4** и 4-(2',6'-дитретбутилбензол)-бутилазидом-1 **5** получен ряд тритерпенилсодержащих производных 1,2,3-триазолов **6-9** с выходами 70-80% (схема).

Схема



Условия: *i.* RN_3, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, аскорбат натрия, CH_2Cl_2, H_2O, 40°C, 10ч

Строение синтезированных соединений **6-9** подтверждено данными двумерных спектров ЯМР H^1 и C^{13}, в которых отсутствовали сигналы концевой тройной связи, но присутствовали характерные сигналы метиновой группы триазольного фрагмента при δ 7.48, 7.21, 8.31 и 8.03 м.д. соответственно.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 14-33-50629 мол_нр.

Список литературы:

1. R. Csuk et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2010. V. 18. P. 7252-7259; *Arch. Pharm.*, 2011. V. 344. P. 37–49; *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2013., V. 346. P. 232-246;

2. R. Majeed et al. *Europ. J. Med. Chem.* 2013. V. 63. P. 782-792.

3. S.F. Vasilevsky, A.I. Govdi, I.V. Sorokina, T.G. Tolstikova, G.A. Tolstikov, V.I., Mamatuyk, I.V. Alabugin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, V. 21. P. 62-65.

МЕХАНИЗМ ПРООКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ 5-ГИДРОКСИ И 5-АМИНО-ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

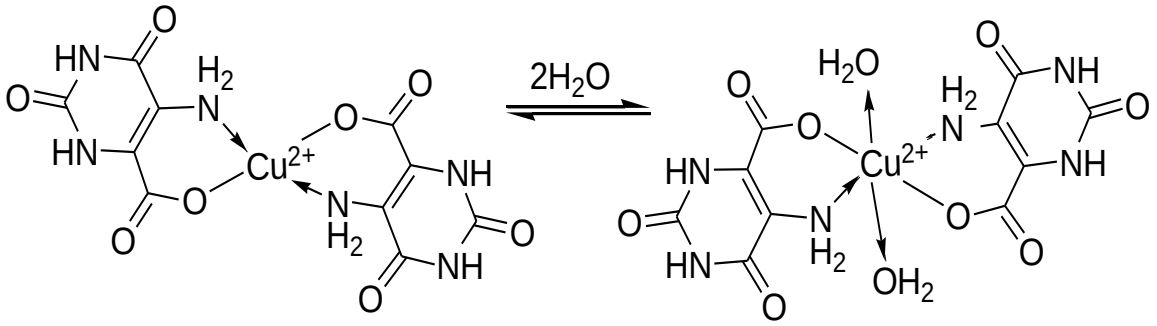
Мишинкин В. Ю., Закирьянова О. В., Грабовский С. А., Кабальнова Н. Н., Муринов Ю. И.

Уфимский Институт химии РАН
Россия, 450054, Уфа, просп. Октября, 71. E-mail: mishinkin-vadim@yandex.ru

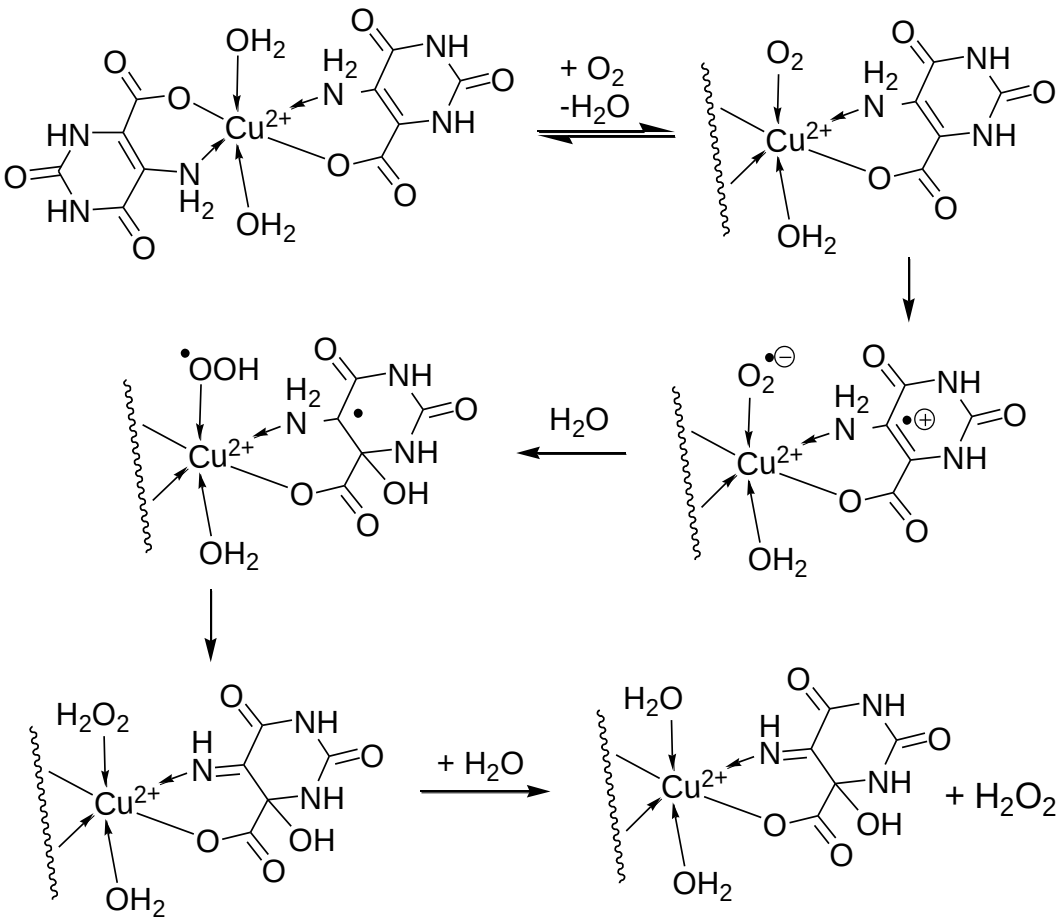
Актуальной проблемой современной медицины и фармакологии является получение, изучение и внедрение новых антиоксидантов, антигипоксантов и стресспротекторов, для которых восстановление прооксидантно-антиоксидантного равновесия является одним из универсальных механизмов фармакологического эффекта. Применение в качестве средств коррекции некоторых производных пиримидина, обладающих антиоксидантной, антигипоксической, актопротекторной активностью в виде монотерапии или в комбинации с антидотами оказывает благоприятное влияние на нарушенное токсикантами прооксидантно-антиоксидантного равновесия в органах и тканях и в значительной степени ограничивает или предупреждает развитие неблагоприятных последствий этого нарушения. Учитывая сложный, многогранный характер нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия в различные фазы интоксикаций, авторы [1] считают, что для их коррекции необходимы фармакологические средства с широким спектром защитно-восстановительной активности.

Нами показано, что прооксидантные свойства 5-амино- и 5-гидрокси производных урацила обусловлены их комплексообразованием с ионами металлов переменной валентности с последующей генерацией активных форм кислорода.

Фиксация и активация молекулярного кислорода на комплексах производных урацила с ионом меди(II) наблюдается только в присутствии воды. Окисление 5-аминооротовой и 5-гидроксиоротовой кислот (восстановитель) протекает при координации молекулярного кислорода (окислитель) во внутренней координационной сфере шестикоординационного комплекса иона меди(II) по ионному механизму.



Мы предполагаем следующий механизм образования активных форм кислорода:



1. В. А. Мышкин, А. И. Савлуков, И. Л. Гуляева, Д. А. Еникеев, Р. Б. Ибатуллина, С. А. Сергеева, А. Р. Шафиков // Общая Реаниматология. 2007. Т III. С. 5-6.

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ МОДИФИЦИРОВАНИЯ УГЛЕРОДНЫХ СОРБЕНТОВ ОЛИГОМЕРАМИ ГИДРОКСИКИСЛОТ НА ИХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Дроздецкая М. С., Пьянова Л. Г., Седанова А. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем переработки углеводородов Сибирского отделения Российской академии наук, 644040, г.Омск-40, ул.Нефтезаводская, 54
medugli@rambler.ru

Углеродные материалы широко применяются в медицине для детоксикации организма при гемо-, энтеросорбции, вульнеросорбции (аппликационной сорбции) [1].

В настоящее время при вульнеросорбции используются сорбционные материалы различной природы.

Известно, что в последние десятилетия у патогенных микроорганизмов развивается резистентность (устойчивость) к антибактериальным, противогрибковым препаратам, широко используемым для профилактики и лечения различных инфекционных заболеваний в хирургии, акушерстве, гинекологии и др. [2]. Поэтому разработка новых углеродных сорбентов с выраженными противогрибковыми и антибактерильными свойствами является актуальным направлением исследований.

Цель работы – изучение физико-химических и медико-биологических свойств углеродных сорбентов, модифицированных олигомерами гидроксикислот в зависимости от условий их получения.

Исходный материал для модифицирования - гемосорбент углеродный ВНИИТУ-1 (регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03492 от 25.09.2012), выпускаемый в Институте проблем переработки углеводородов СО РАН. Сорбент обладает развитой мезопористой структурой ($S_{БЭТ}$ = 300-400 $м^2/г$), высокой химической чистотой (содержание углерода не менее 99,5%, минеральных примесей не более 0,15%).

Гликолевая и молочная кислоты (гидроксикислоты) выбраны в качестве модификаторов углеродного сорбента. Гидроксикислоты способны вступать в реакцию поликонденсации с образованием биосовместимых, биодеградируемых алифатических полиэфиров (polyglycolic acid - PGA, polylactic acid - PLA, polylactic – co – glycolic acid PLGA). Преимущества данных соединений – биосовместимость, нетоксичность, возможность регулировать скорость деградации, проявление антибактериальных свойств. Они используются в качестве носителей лекарственных средств, в составе имплантов, шовных хирургических нитей, раневых покрытий. Химические, механические и структурные свойства сополимеров зависят от соотношения молочной и гликолевой кислот и могут варьироваться в широком диапазоне. В настоящее время разработан, зарегистрирован в России целый спектр препаратов пролонгированного действия, в состав которых входит сополимер гликолевой и молочной кислот (PLGA). Это противоопухолевые, противовоспалительные средства и др. Полиэфиры гидроксикислот нетоксичны: в воде они разлагаются в результате гидролиза сложноэфирных связей и выводятся из организма. [3-6].

В институте разработаны способы модифицирования углеродного сорбента полимером гликолевой кислоты, сополимером гликолевой и молочной кислот. Контроль процесса поликонденсации и отработка условий и параметров синтезов проведены с помощью методов ЯМР-спектроскопии и термогравиметрии.

Установлено, что условия синтеза влияют на свойства модифицированных углеродных сорбентов и позволяют прочно закрепить модификаторы на углеродном сорбенте. В результате модифицирования происходит изменение морфологии и рельефа. Модификатор экранирует углеродную поверхность в виде полимерной пленки, состоящей из мелких частиц размером менее 0,5 мкм. Значительно уменьшается удельная площадь поверхности и суммарный объем пор, увеличивается содержание кислорода в элементном составе сорбента. При этом при модифицировании сополимером в большей степени изменяются физико-химические свойства сорбента. Исследование кислотно-основных свойств (pH) модифицированных сорбентов при их контакте с физиологическим раствором (0,9% водный раствор NaCl) показало, что с течением времени происходит гидролиз нанесенного полимера/сополимера (данные ЯМР-спектроскопии). Данные процессы приводят к снижению pH физиологического раствора (менее 3-4 единиц).

Проведены стендовые микробиологические испытания модифицированных сорбентов в Центральной научно-исследовательской лаборатории Государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Омской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Установлено, что модифицированные сорбенты проявляют высокую антибактериальную и противогрибковую активность активность по отношению к антибиотикорезистентным патогенным микроорганизмам (S. aureus, P. aeruginosa, E. Coli, Acinetobacter calcoaceticus, Candida krusei и др.)

Разработанные сорбенты представляют большой интерес для медицины, так как их использование позволит расширить возможности сорбционной терапии в клинической практике.

Литература

1. Рачковская Л.Н. Углеродминеральные сорбенты для медицины. – Новосибирск, 1996. – 234 с.
2. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. Электронный ресурс: [http://www.who.int/entity/drugresistance/publications/infographic-antimicrobial-resistance-20140430.pdf]
3. Ozdil D., Aydin H. M. Polymers for medical and tissue engineering applications (Review) // J. Chem. Technol. Biotechnol. 2014. V. 89. P.1793-1810.
4. Кузнецова И.Г., Северин С.Е. Использование сополимера молочной и гликолевой кислот для получения наноразмерных лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. №4 (5). С.30-36.
5. Mogosanu G. D., Grumezescu A. M. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing // International Journal of Pharmaceutics. 2014. V. 463. P.127– 136.
6. Theinsathid P., Visessanguan W., Kingcha Y., Keeratibul S. Antimicrobial effectiveness of biobased film against *Escherichia coli 0157:H7*, *Listeria monocytogenes* and *Salmonella typhimurium* // Adv. J. of Food Sci.Technol. 2011. 3(4). P. 294-302

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ АНИОННЫХ ФОРМ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

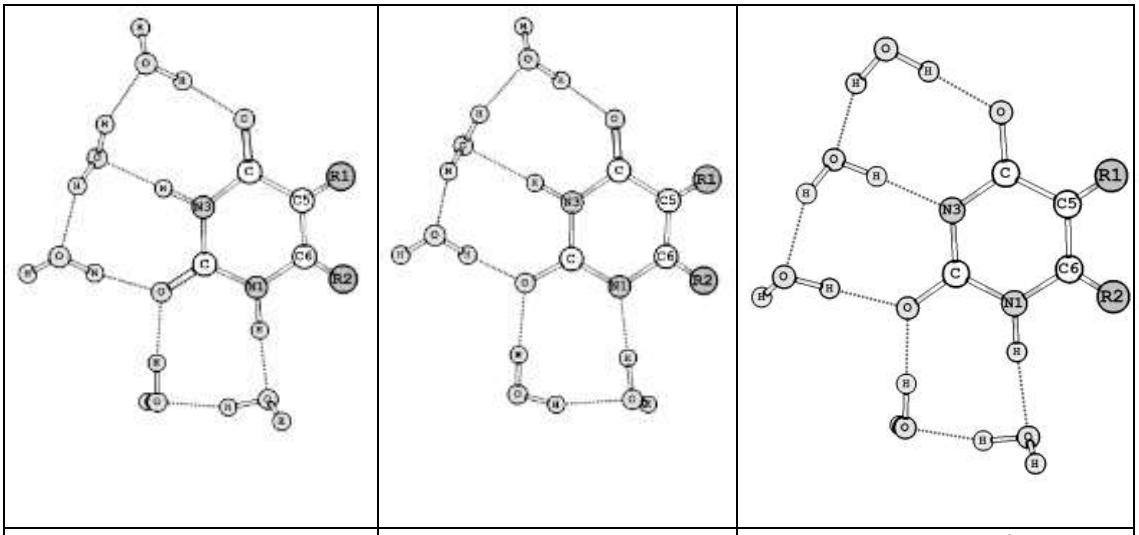
Ильина М.Г.[1], **Хамитов Э.М.**[2]

[1]*Башкирский государственный университет, химический факультет, Уфа, Россия*
[2] *ФГБУН Уфимский Институт химии РАН,450054, Уфа, Россия*
E–mail: margarita.kondrova@yandex.ru

Урацил и тимин, являясь компонентами нуклеиновых кислот, играют незаменимую роль в живой природе. Установлено, что встраивание в цепочку ДНК производных урацила может приводить к серьезным нарушениям при репликации ДНК – мутациям. Одной из причин возникновения мутаций принято считать образование анионных форм урацилов.

Известно, что урацил и его производные являются слабыми двухосновными кислотами. Значения pK_a определены для значительного числа производных урацила. Поскольку урацил имеет несколько возможных центров диссоциации, то немаловажным является вопрос очередности отрыва протона. В данной работе методами теории функционала плотности рассчитаны константы диссоциации (pK_a) для урацила и его 15 5,6-замещенных производных.

Модель сольватации имеет следующие отличительные особенности: для учета специфических взаимодействий с растворителем вокруг исследуемой молекулы рассматривали первичную сольватную оболочку из пяти молекул воды (рис.1). Сольватная оболочка имеет одинаковое строение, как в нейтральной, так и у анионных форм. Для учета неспецифической сольватации использовали модель SMD.



Молекула	анион N1	анион N3

Рисунок 1. Примеры сольватных оболочек молекулы и анионных форм 5,6-замещенных урацилов

Для расчета значений pK_a использовалась формула:

$pK_a = \frac{1}{2.303RT}\Delta G^0_{\text{депрот}}$, где

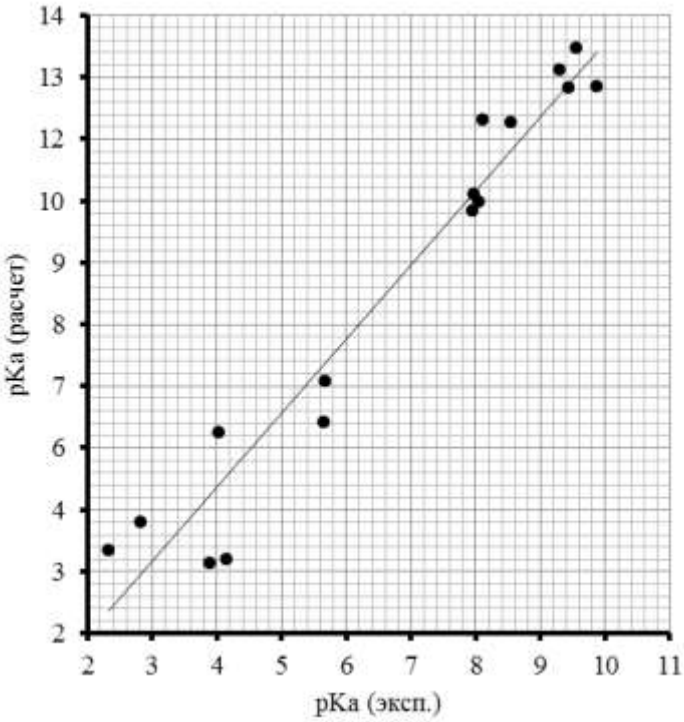
$\Delta G^0_{\text{депрот}} = G^0(A^-) + G^0(H^+) - G^0(HA)$

В вышеуказанном уравнении мы использовали значение $G^0(H^+) = -265.9$ ккал/моль [1], значения $G^0(A^-)$ и $G^0(H^+)$ вычисляли в приближении TPSS/6-311+G(d, p). Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Экспериментальные и теоретические значения pK_a (25^0C) для различных 5,6-замещенных производных урацила.

Название соединения	**pK_a** (эксп.)	**pK_a** (расчет)
5,6-diOHU	2,83	4,16
5AmU	9,30	12,93
5BrU	8,05	10,38
5ClU	7,95	10,21
5COOHU	4,16	3,45
5FU	7,98	10,53
5MeU	9,87	12,62
5NU	5,66	6,11
5OH6COOHU	2,33	3,60
5OH6MeU	8,54	11,93
5OHU	8,11	11,96
6ClU	5,67	6,88
6FU	4,03	5,89
6MeU	9,56	13,36
6OHU	3,90	3,36
U	9,43	12,58
$R^2 = 0.95$		



По результатам видно, что расчетные значения вполне удовлетворительно описывают экспериментальные данные.

Работа выполнена при поддержке проекта №4.299.2014/K, исполняемого в рамках проектной части государственного задания Минобрнауки РФ в сфере научной деятельности.

1. Donald M. Camaioni, Christine A. Schwerdtfeger, “Accurate Experimental Values for the Free Energies of Hydration of H+, OH-, and H3O+”, J. Phys. Chem. A 2005, 109, 10795-10797

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ГИПЕРРАЗВЕТВЛЕННЫХ ПОЛИЭФИРОПОЛИОЛОВ ДЛЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ханнанов А. А.[1], Кутырева М. П.[1], Захарова Л. Я.[2], Улахович Н. А.[1], Габдрахманов Д. Р.[2], Кутырев Г. А.[2]

[1]ФГАУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Химический институт им. А.М. Бутлерова, 420000, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18
[2]ФГБОУ ВПО Казанский национальный исследовательский технологический университет, 420015, Россия, г. Казань, ул. К.Маркса,68
arthann@gmail.com

Носители, для систем адресной доставки, должны обладать следующими характеристиками: большая молекулярная солюбилизационная емкость, простота модификации и низкая токсичность. Дендримеры, гиперразветвленные полиолы и звездообразные полимеры обладают указанными выше характеристиками и наиболее подходят для систем адресной доставки.

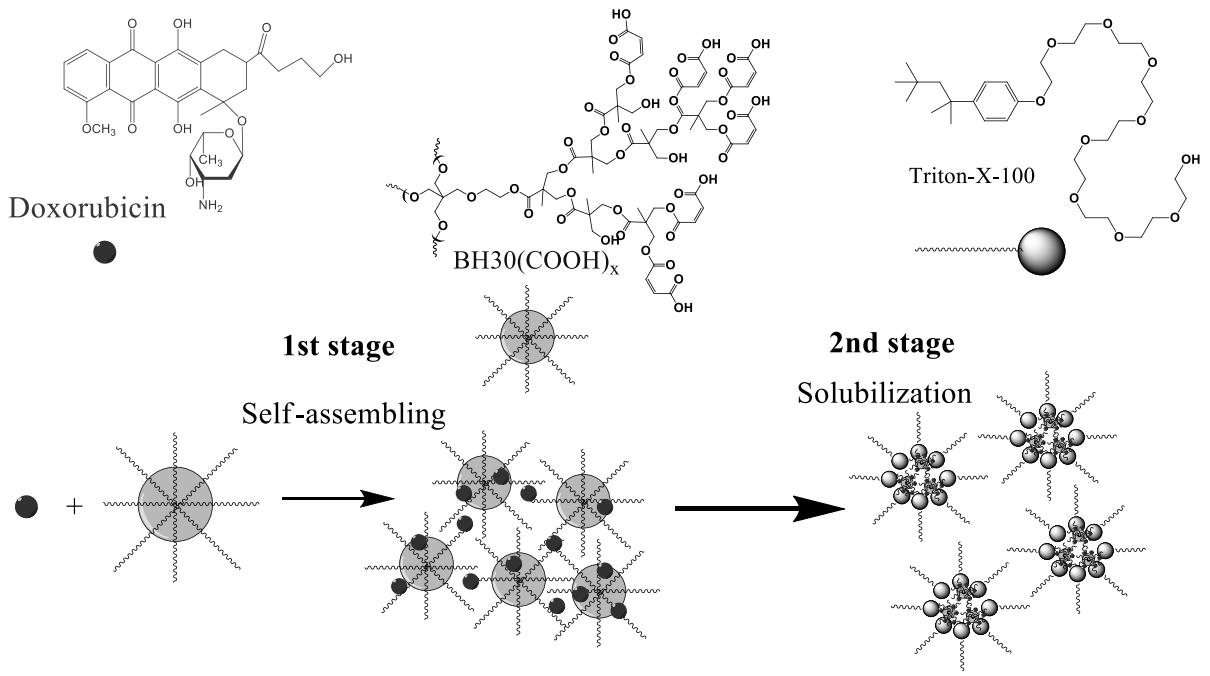
Гиперразветвленные полиэфирополиолы (ГРПЭ), наиболее перспективны для обазначеных задач, они просты в получении и модификации, обладают полостями большего объема, вследствии неравнозначности ветвей, по размерам находятся между дендримерами и звездообразными полимерами. Большое количество терминальных групп, открывает широкие возможности к модификации и прививанию коплементарности к целевым субстратам.

Постадийная модификация ГРПЭ целевыми органическими фрагментами и ПАВ, позволит обеспечить комплементарность связывания целевого субстрата и улучшить его растворимость.

Созданы новые системы адресной доставки лекарственных препаратов на основе ГРПЭ модифицированных фрагментами органических кислот (рис.) и их бинарных систем с ПАВ.

Гидрофобная часть молекулы ПАВ, может проникнуть в полость полимера и достроить мономицеллу гиперразветвленного полимера за счет гидрофильной части молекулы ПАВ, тем самым повышая его растворимость. Такая «достройка» приводит к эффекту концентрирования ПАВ вокруг макромолекулы полиэфирополиола с образованием агрегатов, обладающих свойствами и морфологией близкой к мицеллам чистого ПАВ.

Изучено связывание идивидуальных гиперразветвленных полиэфирополиакриловых кислот и их бинарных систем с антираковым препаратом доксорубицин. Таким образом, в бинарных системах Boltorn Hx/ПАВ процессы солюбилизации гиперразветвленных полиэфирополиолов разных генераций определяются гидрофобными взаимодействиями. Эффективность гидрофобных взаимодействий определяется структурным и размерным соответствием гидрофобной полости гиперразветвленного полиэфирополиола и гидрофобной части ПАВ



Полученные результаты, показывают, что солюбилизация доксорубицина гиперразветвленными полиэфирополикислотами и их бинарными системами с ПАВ определяется природой и степенью функционализации поликислоты и не зависит от ПАВ. В системах, где не образуются смешанные мицеллы полимер/ПАВ максимальная инкапсуляция происходит при $D_h = 100 \pm 15$ нм.

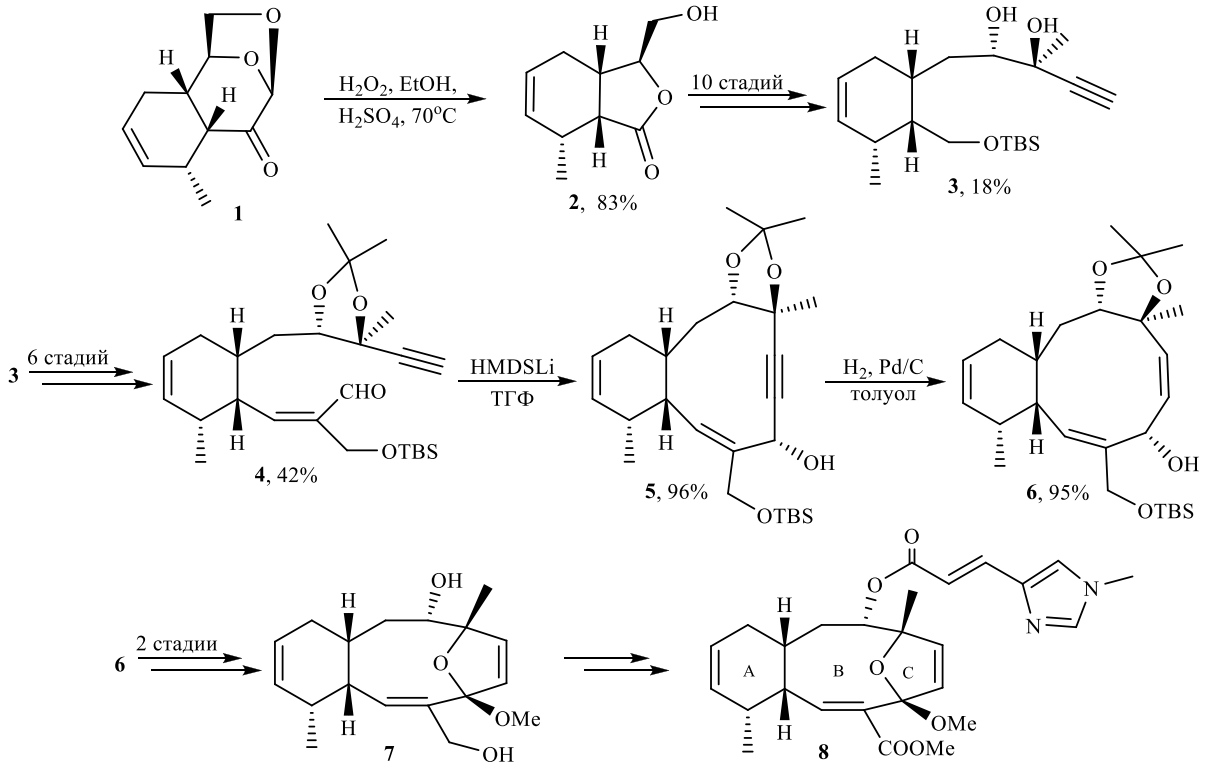
СИНТЕЗ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА ЭЛЕУТЕЗИДОВ

Шарипов Б. Т., Першин А. А., Сагитуллина А. Р., Валеев Ф. А.

Уфимский институт химии Российской академии наук
450054 Уфа, просп. Октября, 71.
Факс: (347)235 60 66. e-mail: sharipovbt@anrb.ru

Создание комбинаторной библиотеки саркодиктиинов [1,2] позволило обнаружить аналоги, обладающие более мощным противораковым свойством, чем их природные прототипы. В литературе нет сведений о влиянии ментенового кольца А на биологическую активность элеутезидов. Упрощение структуры цикла А перспективно в плане поиска более доступных аналогов элеутезидов, это также позволит выяснить степень вклада заместителей в цикле А в цитотоксическую активность.

С этой целью нами в качестве модельного соединения выбран аддукт Дильса-Альдера левоглюкозенона и пиперилена **1**. На основе полученного аддукта **1** осуществлено построение центрального ядра **7** элеутезидов для получения нового аналога **8** с 14-метилциклогекс-12-еновым фрагментом.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант "14-03-31367 мол_а" и "14-03-97007-р_поволжье_а") и стипендии Президента РФ молодым ученым (СП-1934.2015.4)

1. Nicolaou K. C., Pfefferkorn J., Xu J., Winssinger N., Ohshima T., Kim S., Hosokawa S., Vourloumis D., Delft F., Li T. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1199.
2. Краснослободцева О.Ю., Салихов Ш.М., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А., Толстиков Г.А. *Химия в интересах устойчивого развития.* **2007**, *15*, 269-289.

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

1С.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ РЕНТГЕНОФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ ПОЧЕЧНЫХ КАМНЕЙ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ДЕБАЯ-ШЕРРЕРА

Авдеев Н.А. [1,2], **Корольков И.В.** [1,2], **Панченко А.В.**[1,2]

[1]*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева,3*

[2]*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, ул. Пирогова,2,*

avdeevnikolay13@gmail.com

Мочекаменная болезнь это заболевание проявляющееся формированием минеральных конкрементов в органах мочевыделительной системы. В настоящее время в составе мочевых камней идентифицировано 29 минералов. Наиболее часто встречаются оксалаты: уевеллит CaC_2O_4 (1+x) H_2O (x ≈ 0,00 – 0,07) и уедделлит CaC_2O_4 (2+x)H_2O, (x ≈ 0,13-0,37); фосфаты: струвит $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$, гидроксилапатит $Ca_5(PO_4)_3(OH)$ и брушит $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$; ураты: урикит $C_5H_4N_4O_3$, дигидрат мочевой кислоты $C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$. Качественный и количественный состав минералов определяется с помощью рентгенофазового анализа (РФА).

Целью данной работы является рентгенографическое исследование почечных камней ряда пациентов Новосибирской области с помощью метода Дебая-Шеррера. В данном методе монохромотический пучек рентгеновского излучения направляется на поликристалический образец, и регистрируется излучение, отраженное от кристаллографических плоскостей поликристалла. Индицирование дифрактограмм происходило по данным картотеки PDF [1]. В данной работе исследовано 230 почечных камней. Изучен количественный состав почечных камней методом Брэгга – Брентано. Анализ дифрактограмм проводился с помощью метода полнопрофильного анализа и метода корундовых чисел. Метод корундовых чисел является менее точным, так как в нем затруднительно учитывать преимущественную ориентацию, возникающую при анализе образцов. Однако сравнение двух этих методов, показало, что разница результатов не превышает 10% вес.

С помощью метода Дебая – Шеррера отработаны методики определения количественного состава камней размером до 2 мм, проведено исследование различных зон в крупных камнях (от 30 мм), для определения фазового состава центральной части камня (зародыша). При анализе применялась стратегия, которая была разработана в нашем институте [2, 3]. Посчитана статистика по составу почечных камней. Дифрактограммы снимались на порошковых дифрактометрах ДРОН-3М и Shimadzu XRD-7000 (CuK_α излучение). Образцы, размером до 2 мм, снимались на монокристальных дифрактометрах Bruker X8 Apex (MoK_α излучение) и Bruker Apex DUO (CuK_α излучение).

По результатам РФА 69% больше чем на половину состоят из оксалатных камней, то есть являются оксалатными. Остальные 18% и 13% являются, соответственно, уратными и фосфатными камнями. В 16% оксалатных камней присутствует гидроксилапатит. Средний возраст пациентов 45 лет, среди которых 56% мужчин и 44% женщин. Среди почечных камней 37% являются чистыми минералами, остальные 63% состоят из нескольких минералов.

1. Powder Diffraction File, release 2010, International Centre for Diffraction Data, Pennsylvania, USA.

2. Панченко А.В., Алексеев А.В., Громилов С.А. Развитие метода Дебая-Шеррера для исследования поликристаллических образцов // Вестник НГУ. Серия: Физика. 2012. Т. 7, №2. С. 93-97.

3. Панченко А.В., Толстых Н.Д., Громилов С.А. Методика рентген-дифрактометрического исследования сростков кристаллов. // Журнал структурной химии. Т. 55. Приложение №1. 2014. С. S24-S29.

2С.

НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Николаева О.И., Глазкова М.Е., Беленева А.В., Агеева Т.А., Койфман О.И.

НИИ Макрогетероциклических соединений Ивановского государственного химико-технологического университета (ИГХТУ), 153000,г. Иваново, Шереметевский пр., д. 7.
e-mail: onik@isuct.ru

На сегодняшний день отмечается возрастающий интерес к различным материалам со специальными свойствами. Среди них существенную роль играют синтетические полимерные материалы. Используя различные синтетические подходы и изменяя химический состав и структуру полимерной цепи, можно контролировать физико-химические, функциональные свойства получаемых полимерных материалов. В ходе работ по синтезу и исследованию таких материалов на кафедре химии и технологии высокомолекулярных соединений Ивановского государственного химико-технологического университета был получен ряд полимерных соединений с применением разработанных ранее способов включения биологически активных веществ (БАВ) в структуру макромолекул путем проведения реакций не только в цепях полимеров, но и сополимеризацией БАВ с другими сомономерами. В качестве полимерной основы выступали сомономеры с разным типом и количеством функциональных групп – стирол, метилметакрилат, глицидилметакрилат, аллиловый спирт, винилпирролидон и другие. В качестве БАВ использовали тетрапиррольные макрогетероциклические соединения (МГЦС) природного происхождения с винильной группой на периферии молекулы – феофитин, метилфеофорбид *а*, хлорин e_6, бактериохлорин, и синтетические тетраарилпорфирины с гидрокси-, карбокси- и аминогруппами на периферии макрогетероцикла.

Практический интерес представляет стабильность МГЦС в условиях включения их в полимерную матрицу. С этой целью была исследована реакционная способность порфиринов и их металлокомплексов в реакциях взаимодействия их с органическими пероксидами и другими инициаторами радикальной полимеризации. Исследованы кинетические закономерности радикальной полимеризации обозначенных виниловых мономеров с МГЦС. Установлено влияние внешних условий полимеризации (температура, степень конверсии, концентрации компонентов и др.) на кинетические параметры процесса и молекулярные характеристики (молекулярная масса, молекулярно-массовое распределение) порфиринсодержащих полимеров. Исследованы спектральные характеристики (ЭСП, ИК- и H^1ЯМР-спектры) полученных соединений.

Впервые были исследованы комплексообразующие свойства синтетических и природных порфиринов, иммобилизованных на сополимеры стирола с различными функциональными виниловыми мономерами с ацетатами меди (II), цинка (II) и кобальта (II) в диметилформамиде, тетрагидрофуране при различных температурах.

Получены металлокомплексы выше обозначенного ряда порфиринов, которые в дальнейшем были использованы для синтеза полимерных иммобилизатов на их основе.

Исследована антибактериальная активность полученных водорастворимых иммобилизатов на бактериальных культурах *E.coli, Candida albicans, Staphylococcus aureus*. Показано, что биологические свойства полученных соединений в значительной степени зависят от природы металла в координационном центре порфирина.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ и при финансовой поддержке гранта РФФИ 15-03-07548.

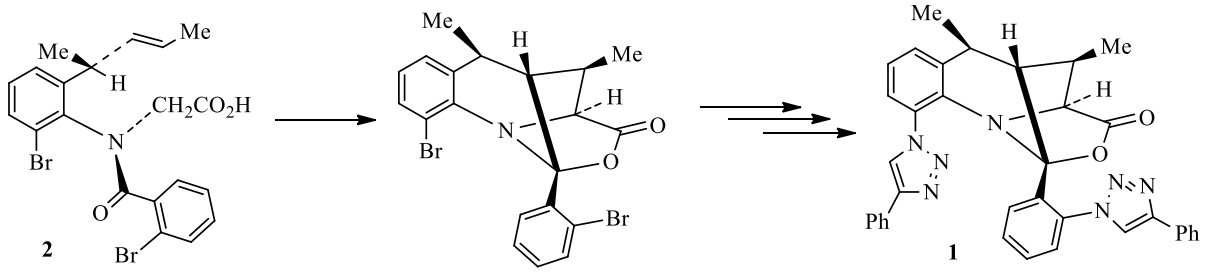
3С.

ПЕРЕГРУППИРОВКА N-ПЕНТЕНИЛ-2-БРОМАНИЛИНА

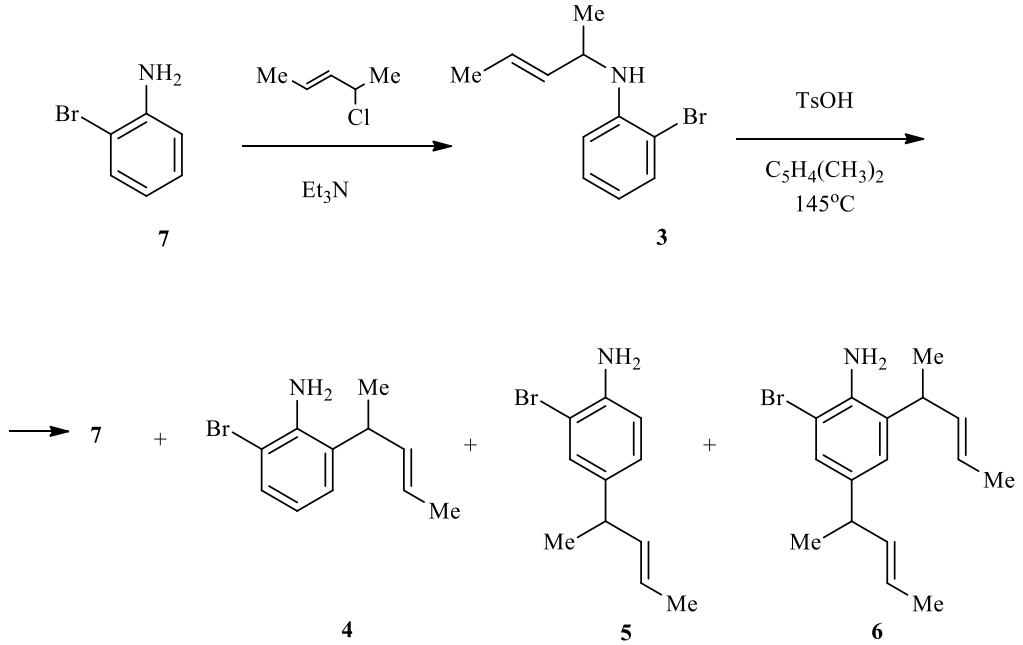
Ибатуллина З. А.,[а] Александрова Л. А.,[а] Гатауллин Р. Р.[б]

[а)] *ФГБОУ Башкирский государственный университет, г. Уфа*
[б)] *Уфимский Институт химии Российской академии наук, г. Уфа*

Гетероциклические соединения с хиральными центрами используются при получении разнообразных комплексных соединений, которые находят широкое применение в органических синтезах, при полимеризации олефинов. С целью получения гетероциклов типа **1**, максимально насыщенных атомами азота и имеющих несколько центров хиральности, нами проведены исследования по синтезу исходного вещества для выхода к ключевому амиду **2**.



С этой целью исследовали перегруппировку алкениланилина **3** при нагревании с *пара*-толуолсульфокислотой. Установлено, что реакция протекает с образованием *орто*- и *пара*-алкенилированных продуктов **4**, **5** и **6** в соотношении 3.4 : 1 : 1.9. Кроме этого, в сравнимых с количеством *орто*-циклопентениланилина **4**, наблюдается появление на хроматограмме пика 2-броманилина **7**. В то же время, применение TsOH для перегруппировки N-пентениланилина приводит только к *орто*-изомеру с хорошим выходом.



Анилин **7** и соединение **6** из реакционной смеси отделили вакуумной перегонкой, смесь *регио*-изомеров отделяли хроматографированием на колонке с силикагелем, состав и структура установлена элементным анализом и спектральными методами.

4С.

5-ГИДРОКСИ- И 5-АМИНО– ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3-ДИМЕТИЛУРАЦИЛА – НОВЫЙ КЛАСС АНТИОКСИДАНТОВ РАДИКАЛЬНО-ЦЕПНОГО ОКИСЛЕНИЯ

Грабовский С.А., Антипин А.В., Грабовская Ю.С., Андрияшина Н.М., Кабальнова Н.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии РАН; 450054, г. Уфа, р. Октября, 71. тел.: (347)2356011. e-mail: chemox@anrb.ru

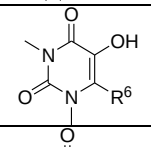
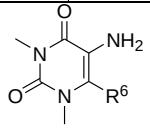
Производные урацила являются биомолекулами, многие из которых являются лекарственными препаратами. Как антиоксиданты, улавливающие пероксильные радикалы (Peroxyl Radical-Traping Antioxidant и chain-breaking antioxidants) они были изучены рядом авторов в классических реакциях перекисного окисления. Эти данные были нами обобщены в работе [1]. Наиболее достоверные результаты по реакционной способности предполагаемого антиоксиданта по отношению к пероксильным радикалам дает тестирование в модельной реакции окисления, а наилучшим субстратом для такого исследования является стирол [2]. Нами синтезированы 1,3-диметил- производные 5-гидрокси- и 5-аминоурацила растворимые в органических растворителях. Во всех случаях, соединения, имеющие в 5 положении гидрокси- или амино- группы, уменьшают скорость окисления стирола, наблюдается индукционный период, после завершения которого скорость окисления равна скорости окисления без добавки ингибитора, то есть образующиеся продукты окисления ингибитора не влияют на процесс. Небольшие (10^{-5} – 10^{-4} М) количества ингибитора замедляют окисление. Период индукции закономерно увеличивается с увеличением концентрации урацила. Наличие электронодонорных метильных групп в 6 положении урацильного кольца увеличивают константу скорости в 2-3 раза, как и в случае фенолов.

Общепринято [3], что существует зависимость реакционной способности ингибитора по отношению к пероксильным радикалам от прочности реагирующей связи (энтальпии диссоциации связи). Для изученных нами производных урацила наблюдается зависимость константы скорости реакции от величины энтальпии переходного состояния.

По данным квантово-химических расчетов, в отличие от фенолов, производные урацила не образуют прочных предреакционных комплексов за счет водородных связей с пероксильными радикалами (величина водородной связи менее 2 ккал/моль). Стехиометрический коэффициент для соединений без заместителей в 6 положении равен 1, для 5-гидрокси-1,3,6-метилурацила – 2, а в случае 1,3,6-триметил-5-аминоурацила он даже меньше единицы и уменьшается с увеличением концентрации стирола (табл. 1).

Таблица 1

Кинетические параметры окисления стирола в присутствии 5–гидрокси– и 5-амино–производных 1,3 – диметилурацила (хлорбензол, 37°С)

Соединение	R^6	[RH], M	$R_i \cdot 10^8$, M/s	f	$fk_{inh} \cdot 10^4$
	H	1.5	1.24	1	2.3
	Me	1.5	1.24	2	6.1
	H	1.5	1.24	1	2.4
	Me	1.5 4.2 6.5	1.24 1.50 1.5	0.7 0.6 0.36	8.7 8.8 10.0

Таким образом, производные урацила являются антиоксидантами средней силы, отличающиеся по своим свойствам от известных классов антиоксидантов радикально – цепного окисления.

1. S. A. Grabovskiy, Yu. I. Murinov, N. N. Kaba'lnova, *5-Substituted uracil derivatives as scavengers of peroxyl radicals* // Curr. Org. Chem. – 2012. – Vol. 16. – No 20. – P.2389-2393.
2. V. A. Roginsky, E. A. Lissi, *Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food* // Food Chemistry –2005 – Vol. 92 – P. 235–254.
3. K. U. Ingold, D. A. Pratt, *Advances in radical-trapping antioxidant chemistry in the 21st century: a kinetics and mechanisms perspective* // Chem. Rev. 2014, 114, 9022−9046.

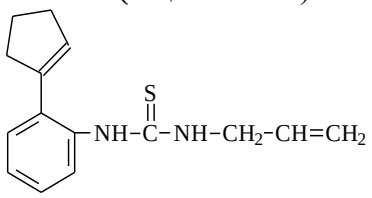
5С.

ХЛОРОКОМПЛЕКСЫ РОДИЯ(III) С N-АЛЛИЛ-N'-(2-ЦИКЛОПЕНТ)-1-ЕН-1-ИЛ-ФЕНИЛ)-ТИОАМИДОМ

Афзалетдинова Н.Г., Хисамутдинов Р.А., Зарипов Р.Р., Абдрахманов И.Б., Салихов Ш.М., Муринов Ю.И.

Уфимский Институт химии РАН, Уфа 450054, пр. Октября 71
e-mail: hisam@anrb.ru

Гетероароматические тиоамиды известны как лекарственные препараты с различной фармакологической активностью, которые в течение многих лет находят широкое применение при лечении микобактериальных инфекций [1-3]. Было проведено теоретическое прогнозирование биологической активности ряда соединений этого класса с использованием программного продукта Prediction of activity spectra for substances (PASS, Version 2007, V. Poroikov, D. Filimonov). Из рассмотренных соединений наиболее перспективным может быть N-аллил-N'-(2-циклопент)-1-ен-1-ил-фенил)-тиоамид (**L**):

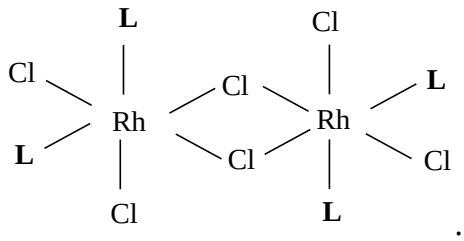


.

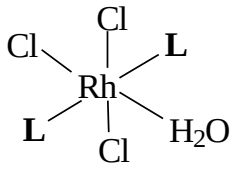
В то же время, данное соединение при комплексообразовании с металлами платиновой группы, включая родий, может проявлять и противоопухолевую активность [4.5].

С целью поиска новых комплексных соединений родия (III), которые могли бы быть использованы в качестве канцеростатиков, были синтезированы и исследованы физико-химические свойства двух хлорокомплексов родия(III) с N-аллил-N'-(2-циклопент)-1-ен-1-ил-фенил)-тиоамидом. Реагент впервые получен в УфИХ РАН взаимодействием *орто*-(циклопент-1-ен-1-ил)анилина и алкилизотиоцианата в среде бензола [6].

Комплекс хлорида родия(III) (**I**) с изучаемым реагентом синтезирован из водно-этанольной среды методом замещения ацидолигандов на донорные атомы реагента. Показано, что при задаваемом соотношении Rh : **L**, равном 1 : 3 и 2 : 3, образуется только одно соединение состава $Rh_2Cl_6\mathbf{L}_4$ с соотношением Rh : **L** = 1 : 2 (выход 53.4%). Оно представляет собой порошкообразное вещество коричневого цвета, умеренно растворимое в обычных органических растворителях. Установлено, что комплексообразование осуществляется за счёт образования координационной связи S→Rh: в спектре ЯМР ^{13}C комплекса по сравнению со спектром самого реагента (растворитель D-хлороформ) сигнал атома углерода тиокетонной группы при 180.82 м.д. смещается в слабое поле до 187.24 м.д. (Δ = 6.42 м.д.). В электронном спектре поглощения (ЭСП) комплекса (растворитель ацетонитрил) имеется совокупность диффузных полос с максимумами в области 41000 и 36000 см$^{-1}$, соответствующих ППЗ Cl→Rh и S→Rh, а также при 26000 см$^{-1}$ (сл.) и 19440 см$^{-1}$ (ср.), соответствующие *d-d*-переходам. Комбинированная полоса поглощения δ(N-C-S) + ν(C=S), располагающаяся в ИК спектре реагента при 1188 см$^{-1}$, в спектре комплекса смещается до 1230 см$^{-1}$, что также подтверждает координацию тиокетонного атома серы к родию(III). Полосы поглощения при 342 и 329 и 318 см$^{-1}$ соответствуют ν(Rh-Cl), при 430 см$^{-1}$ - ν(Rh-S), при 284 см$^{-1}$ - μ(Rh-Cl). Комплекс (**I**) является электронейтральным и представляет собой биядерный хлоромостиковый комплекс:



Комплекс родия(III) (**II**) с реагентом **L**, полученный экстракционным методом при соотношении водной и органической фаз, равном 1 : 1, из 2 моль/л свежеприготовленного солянокислого раствора родия(III) и раствора реагента в хлороформе (20° С, время контакта фаз 5 ч) и высаженный гексаном, представляет собой красно-коричневое порошкообразное вещество. По результатам элементного анализа состав комплекса соответствует формуле $RhCl_3\mathbf{L}_2(H_2O)$ (соотношение металл : лиганд равно 1:2). В спектре ЯМР ^{13}C комплекса сигнал атома углерода тиокетонной группы по сравнению с положением в спектре реагента при 180.2 м.д. смещается в слабое поле на 22.1 м.д. В ЭСП имеется совокупность полос поглощения при 42000, 32000, 26800 пл., 25650 ср. и 19400 (пл.) $см^{-1}$. В ИК спектре комбинированная полоса поглощения δ(N-C-S) + ν(C=S) при 1188 $см^{-1}$ смещается в высокочастотную область на 40 $см^{-1}$, что свидетельствует об образовании координационной связи S→Rh. Полосы поглощения при 438 $см^{-1}$ соответствуют валентным колебаниям ν(Rh-S), при 430 - ν(Rh-O), при 345, 329 и 320 $см^{-1}$ - ν(Rh-Cl). Исходя из совокупности полученных результатов предположено, что комплекс (**II**) представляет собой электронейтральный комплекс:



Биологическое испытание исследованных комплексов может внести определённый вклад в развитие понимания взаимосвязи строения и биоактивности соединений для возможного в перспективе целенаправленного синтеза новых соединений с прогнозированными свойствами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы ОХНМ-5 РАН.

Цитируемая литература

1.Черновьянц М.С., Долинкин А.О. // Журн. структурной химии. 2010. Т.51. № 6. С.1211.
2. Wang F., Langley R., Gulten G., et al /// J. Exp. Med. 2007. 204(1): 73.
3. Vieites M., Smircich P., Parajen-Costa B. et al. // J. Biol. Inorg. Chem. 2008. V. 13. № 5. P. 723.
4. Agarwal R.K., Prasad S. // Turk. J. Chem. 2005. V. 29. P. 289.
5. Sharma V.K., Srivastava S., Srivastava A. // Bioinorg. chem. and appl. 2007. Article ID 68374, Doi: 10.1155/2007/68374.
6. Зарипов Р.Р., Галяутдинов И.Г., Салихов Ш.М. // Тез. докл. VII Всеросс. конф. молодых учёных, аспирантов и студентов с междунар. участием по химии и наноматериалам «Менделеев 2013». Санкт-Петербург, 2013. С.63-64.

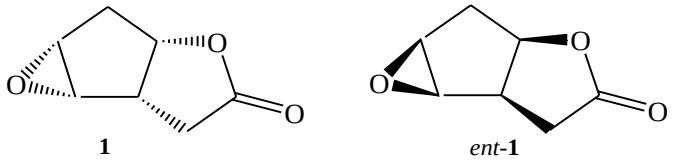
6С.

СИНТЕЗ ЭПОКСИЛАКТОНА КОРИ И ЕГО ЭНАНТИОМЕРА

Ахметьянова В.А., Валиуллина З.Р., Иванова Н.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский институт химии Российской академии наук
450054,Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: bioreg@anrb.ru

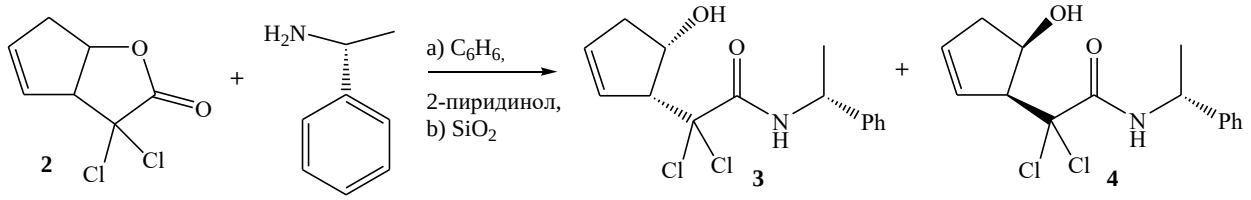
Эпоксилактон **1,** вицинально тетразамещенный циклопентановый блок, представляет безусловный синтетический интерес при разработке подходов к природным соединениям, в частности к циклопентаноидам.



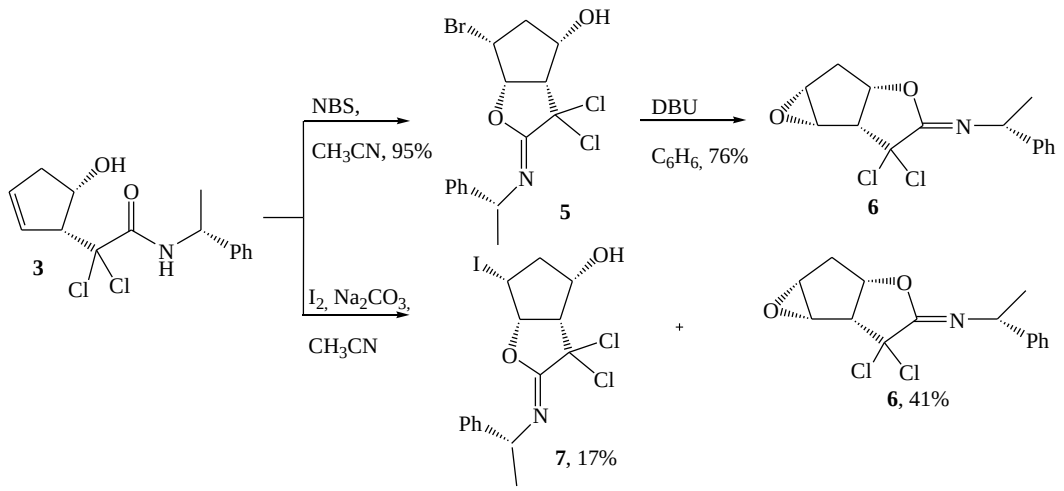
1 *ent*-**1**

Впервые хиральный эпоксилактон **1** получен Corey эпоксидированием лактона Грико 40%-ной CH_3CO_3H в AcOH и был им использован в синтезе простагландина $F_{2\alpha}$ [1] и антагониста тромбоксана A_2 [2]. Модифицированием данного подхода, а именно используя ацетатный буфер, Partridge [3] удалось значительно повысить выход **1.** Tello-Aburto в ходе синтеза природного макролида ауризида синтезировал **1** из рацемического лактона Грико через стадию получения бромгидринов [4]. Ferrier получил **1** многостадийным путем из D-глюкозы [5].

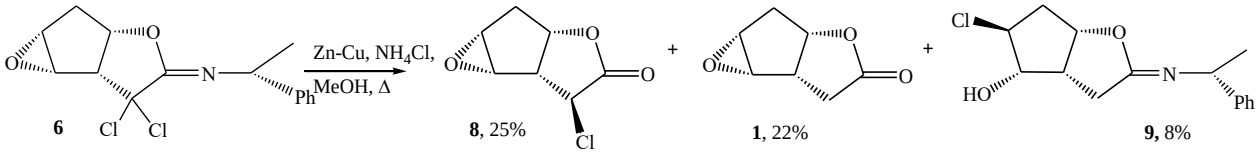
Мы, исходя из рацемического дихлорлактона Грико **2,** разработали эффективный и практичный синтез **1** и его *ent*-**1** изомера, базирующийся на тандемного типа рециклизационных превращениях карбоксамидов **3** и **4** в условиях электрофильной циклизации. Синтезированные раскрытием лактонного цикла **2** (+)-*α*-метилбензиламином амиды **3** и **4** имели значительную разницу в R_f и легко разделялись простой колоночной хроматографией на SiO_2.



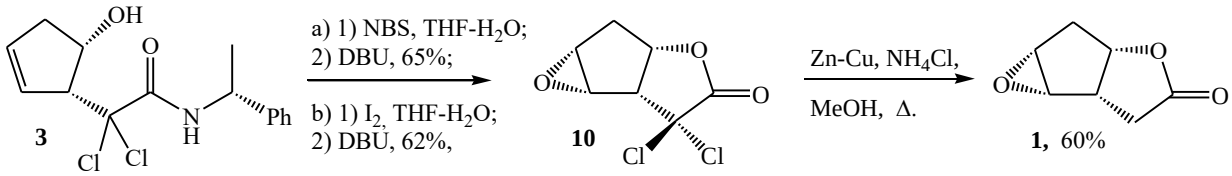
Реакция электрофильной циклизации **3** в системе NBS-MeCN с хорошим выходом приводила к иминоэфиру **5,** дегидробромирование последнего с использованием DBU в кипящем бензоле протекало гладко с образованием эпоксиминоэфира **6.** При циклизации **3** в системе I_2-$NaHCO_3$-MeCN наряду с ожидаемым иминоэфиром **7** наблюдалось образование эпоксилактона **6.**



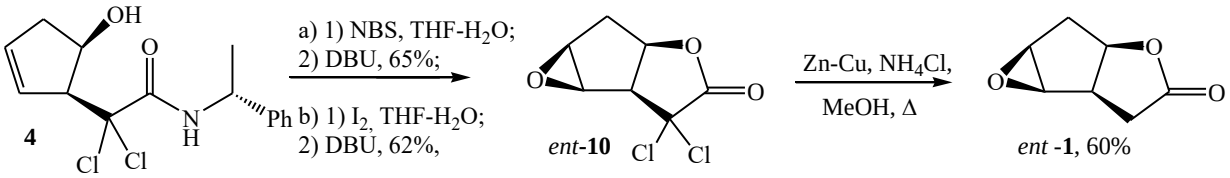
Реакция восстановительного дехлорирования полученного иминоэфира **6** в системе Zn-Cu-NH_4Cl-MeOH протекала ступенчато, приводя к продуктам дехлорирования (**1**, **8)** и гидратации в иминной части (**9**).



Электрофильная циклизация **3** и **4** в среде NBS/ТГФ-H_2O (3:1) или I_2/ТГФ-H_2O (3:1) и последующее дегидрогалогенирование (DBU, 20ºC, 3 ч) дали эпоксилактон **10,** дехлорированием которого получили целевой эпоксилактон **1** с общим выходом 40%.



Аналогично, исходя из карбоксамида **4,** в две стадии был получен энантиомер *ent*-**1**.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 14-03-97049 р_поволжье_а).

1. Corey E.J., Noyori R. *Tetrahedron Lett*. **1970**, *95*, 311.
2. Corey E. J., Su W. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *27*, 3833.
3. Patrindge J.J., Chadha N.K., Uskokovic M.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7171.
4. Ferrier R.J., Prasit P. *J.C.S. Chem. Comm.* **1981**, 983.
5. Tello-Aburto R., Rios M.Y., Swenson D.C., Olivo H.F. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 6853.

7С.

ПОЛИМЕРНЫЕ ГЛАЗНЫЕ ПЛЕНКИ С МОКСИФЛОКСАЦИНОМ

[1]Бадыкова Л.А., [2]Гайсина Г.Я., [1]Мударисова Р.Х.

[1]ФГБУН Уфимский Институт химии Российской академии наук
450054 Уфа, проспект Октября, 69
badykova@mail.ru
[2]ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Лекарственные полимерные пленки можно рассматривать как матрицы для закрепления и пролонгирования действия медицинских препаратов.

Объектами исследования в данной работе стали глазные лекарственные пленки (ГЛП) на основе дигидрокверцетина (DHQ) и поливинилового спирта (PVA) с иммобилизованным противомикробным препаратом моксифлоксацином (*Mxf*). Моксифлоксацин – новый 8-метоксихинолон, представитель IV поколения фторхинолонов с широким спектром действия и значительной активностью в отношении грамположительной и грамотрицательной аэробной микрофлоры, анаэробов и внутриклеточных возбудителей. DHQ – это мощный антиоксидант, проявляющий Р-витаминную активность, также данный флавоноид влияет на ферментные системы и проявляет сродство к фосфолипидным компонентам клеточных мембран.

При оптимизации условий получения пленок были исследованы две модификации ГЛП с *Mxf*: :пленки на основе PVA и пленки на основе PVA с DHQ. Оптимальное содержание PVA составило 0.04 г на 1 см^2, DHQ – 0.008 г. Содержание *Mxf* в одной пленке (одна доза) - 0,25 мг. Исследования на модельных пленках показали, что ГЛП на основе PVA с DHQ обладает более выраженным пролонгирующим эффектом (табл. 1).

Таблица 1

Высвобождение моксифлоксацина из модельных пленок

Время, ч	Выход *Mxf*, мг	
	PVA	PVA+DHQ
0.16	0.08	0.04
0.5	0.19	0.09
1.0	0.22	0.12
5.0	0.23	0.17
8.0	0.25	0.19

Антимикробную активность ГЛП с моксифлоксацином определяли диско-диффузным методом в соответствии с методическими рекомендациями. Использовали чистые культуры Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli. На поверхность засеянного агара помещали стандартные диски с левофлоксацином, моксифлоксацином и глазные лекарственные пленки с моксифлоксацином. Далее чашки Петри помещали в термостат при температуре 37°С на 24 часа. Степень антимикробной активности определяли по зоне отсутствия роста микроорганизмов вокруг стандартных дисков и ГЛП. Бактериологические исследования показали различную антимикробную активность. Наибольшая зона лизиса микроорганизмов наблюдалась при применении ГЛП с моксифлоксацином.

Переносимость глазных лекарственных пленок с моксифлоксацином изучали на 6 кроликах породы «Шиншилла». ГЛП закладывали за нижнее веко 1 раз в сутки в течение

2 недель. Проводилась ежедневная биомикроскопия глаз животных. Также за период исследования проводили тонометрию и пробу на целостность переднего эпителия роговицы лабораторных животных. По окончании эксперимента глаза кроликов подвергались гистологическому исследованию. Экспериментальные работы на кроликах показали хорошую переносимость, и абсолютную нетоксичность пленок с моксифлоксацином; гистологическое исследование не выявило патологических изменений.

В экспериментальном исследовании изучали водянистую влагу 24 глаз кроликов на содержание моксифлоксацина. Концентрацию препарата во влаге передней камеры определяли спектрофотометрическим методом через 1, 4, 8 и 24 часа после однократного введения глазной лекарственной пленки и капель (табл. 2).

Таблица 2

Фармакодинамика моксифлоксацина в тканях и жидкостях глаз кроликов

Образец	Концентрация моксифлоксацина, мкг/мл			
	Время исследования, час			
	1	4	8	24
Mxf (капли)	6,1±0,15	0,85±0,02	0,12±0,2	0,01±0,1
PVA	5,8±0,2	4,02±0,03	3,11±0,02	1,21±0,03
PVA+DHQ	3,7±0,3	5,1±0,3	5,62±0,2	6,09±0,15

Из таблицы видно, что уже через 1 час после инстилляции концентрация антибиотика во влаге передней камеры достигала максимума, а затем резко снижалась. При аппликации ГЛП на основе PVA наибольшая концентрация *Mxf* наблюдалась в течение первых часов с последующим ее снижением, а ГЛП с дигидрокверцетином поддерживали постоянную терапевтическую концентрацию антибиотика во влаге передней камеры в течение суток. Т.е. при использовании ГЛП с дигидрлкверцетином и *Mxf* происходит дозированное поступление препарата в ткани глаза, что обеспечивает необходимую концентрацию антибиотика для эффективного подавления роста микроорганизмов.

Таким образом, получены новые полимерные пленки для глазной хирургии на основе поливинилового спирта с дигидрокверцетином и моксифлоксацином. Проведенные испытания фармакологической активности показали, что данные ГЛП приводят к выраженному пролонгированию действия *Mxf* и в значительной степени увеличивают проникновение препарата в ткани и жидкости глаз, обеспечивая необходимую терапевтическую концентрацию во время лечения.

8C.

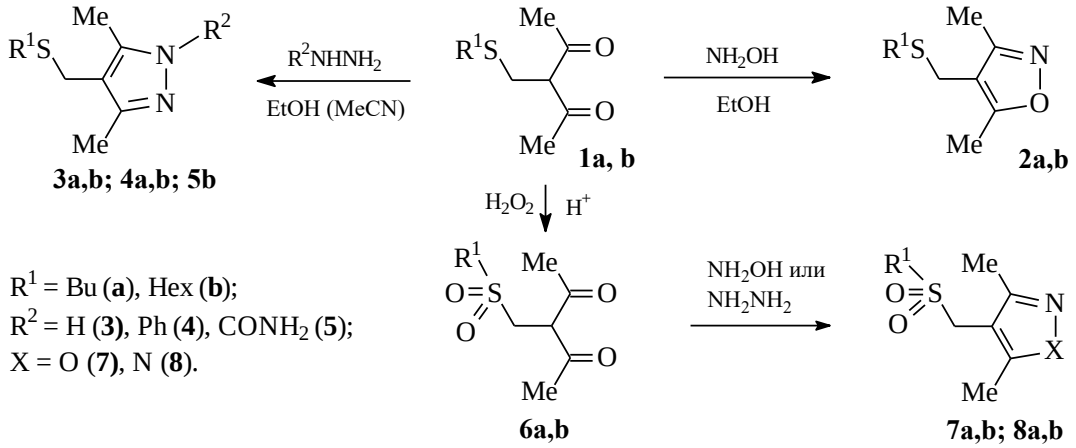
СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОКСАЗОЛА И ПИРАЗОЛА

Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Ляпина Н.К.

Уфимский Институт химии РАН, 450054, Уфа, проспект Октября, 71
E-mail: sulfur@anrb.ru

Функциональнозамещенные изоксазолы и пиразолы представляют значительный интерес как соединения, проявляющие жаропонижающие, обезболивающие, антиконвульсивные, анестезирующие и противомалярийные свойства. Удобным методом получения данных гетероциклов служит конденсация β-дикарбонильных соединений с азотсодержащими реагентами. Целью настоящей работы является синтез ранее неизвестных серосодержащих производных изоксазола и пиразола на основе 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов (**1a,b**), полученных взаимодействием доступного ацетилацетона с формальдегидом и тиолами [1].

3-Замещенные пентан-2,4-дионы **1a,b** взаимодействуют с гидроксиламином в присутствии гидроксида или уксуснокислого натрия в этаноле, образуя 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазолы **2a,b** с выходом 72–99%.



Взаимодействие пентан-2,4-дионов **1a**,**b** с гидразингидратом (в присутствии CH_3COOH) и фенилгидразином (при кипячении в ацетонитриле) приводит к соответствующим 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразолам **3a,b и 4a,b** с высокими выходами (73–95%). Гетероциклизация пентан-2,4-дионов **1a,b** с семи- и тиосемикарбазидом протекает с элиминированием амидной и тиоамидной группы и образованием пиразолов **3a,b**. Получить (3,5-диметил-1*H*-пиразолинил)-1-карбоксиамид **5b** удается на основе соединения **1b** при проведении реакции в мягких условиях (CH_3COONa, EtOH).

Окислением пентан-2,4-дионов **1a**,**b** пероксидом водорода в уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств H_2SO_4 получены сульфоны **6a,b**. В отличие от исходных соединений **1a,b**, существующих в растворе $CDCl_3$ (22°C) в таутомерных дикетонной и енольной формах (1:5.5), сульфоны **6a,b** находятся преимущественно в енольной форме. Как и сульфиды, сульфоны **5a,b** взаимодействуют с гидроксиламином (NaOH, MeOH) и гидразингидратом (CH_3COOH, MeOH) с образованием соответствующих 4-[(алкилсульфонил)метил]-3,5-диметилизоксазолов **7a,b** и -1*H*-пиразолов **8a,b** с выходом 61–91%.

1. Баева Л.А., Бикташева Л.Ф., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. ЖОргХ. **2013**, *49*, 1300.

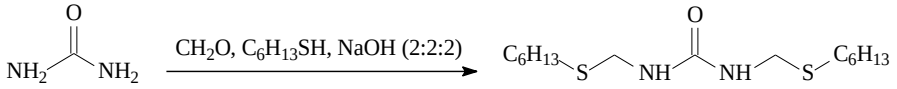
9С.

ХЛОРОКОМПЛЕКСЫ ПАЛЛАДИЯ(II) И ПЛАТИНЫ(II) С N,N′-*бис*[(ГЕКСИЛСУЛЬФАНИЛ)МЕТИЛ]МОЧЕВИНОЙ

Хисамутдинов Р. А., Анпилогова Г. Р., Баева Л. А., Нугуманов Р. М., Муринов Ю. И.

Уфимский Институт химии РАН, 450054, Уфа, проспект Октября, 71
E-mail: sulfur@anrb.ru

Производные мочевины находят широкое применение в качестве инсектицидов, фунгицидов, гербицидов и зооцидов. Среди них имеются вещества с анальгетическими, противосудоржными, ферментоиндуцирующими и ингибирующими свойствами [1, 2]. Известно, что серосодержащие алкалоиды – производные мочевины содержатся во многих растениях семейства крестоцветных и обладают антигипоксическим действием [3]. Простым и технологичным способом получения серосодержащих производных мочевины является конденсация мочевины с формальдегидом и тиолами в растворе гидроксида натрия [4]:



Представляет интерес синтез комплексных соединений N,N′-*бис*[(алкилсульфанил)метил]мочевин с металлами платиновой группы, поскольку они могут обладать противоопухолевой или другой физиологической активностью. Методом внутрисферного замещения лигандов синтезированы комплексы *бис*[(гексилсульфанил)метил]мочевины (L) с палладием(II) в среде ацетонитрила (исходное соединение $PdCl_2$) и платиной(II) (экстракционный метод, исходное соединение K_2PtCl_4). Элементный состав комплексов соответствует задаваемому при синтезе молярному соотношению металл : лиганд 1 : 1 (табл.).

Соединение	Найдено/вычислено, %					Выход, %	ν(M-Cl), см$^{-1}$
	C	H	N	Cl	S		
$(PdCl_2)_2L_2$	36.19 / 36.18	6.46 / 6.49	6.23 / 5.63	12.15 / 14.24	12.99 / 12.88	75	358 с.
$(PtCl_2)_2L_2$	31.39 / 30.71	5.62 / 5.51	4.78 / 4.78	11.01 / 12.09	11.08 / 10.93	82	326 с.; 318 с.

Сигналы протонов метиленовых групп при атомах серы -NHCH_2S- и -SCH_2C$_5$H$_{11}$, расположенные в спектре ЯМР ^{1}H реагента L при 4.36 и 2.60 м.д., в спектрах комплексов смещаются в слабое поле на 0.5 и 0.4 м.д. соответственно с одновременным уширением. Это указывает на участие атомов серы в образовании донорно-акцепторной связи с ионами металлов. Присутствие одной сильной полосы поглощения валентных колебаний связи Pd-Cl в ИК спектре хлорокомплекса палладия(II) (табл.) свидетельствует о *транс*-конфигурации координационных узлов. Это позволяет предположить би- или полиядерную структуру комплекса с бидентатными мостиковыми лигандами L, координированными к ионам металла по атомам серы. Наличие двух сильных полос поглощения ν(Pt-Cl) в ИК спектре хлорокомплекса платины(II) указывает на *цис*-конфигурацию его координационного узла (или узлов).

1. Вишнякова Т.П., Голубева И.А., Глебова Е.В. Успехи химии. **1985**, *54*, 429.
2. Бакибаев А.А., Горшкова В.К., Штрыкова В.В. и др. РФ Пат. 2024501.
3. Арипова С.Ф., Юнусов С.Ю. Химия природных соединений. **1978**, № 1, 26.
4. Баева Л.А., Анпилогова Г.Р., Парфенова М.А. и др. ЖПХ. **2014**, *87*, 215.

10С.

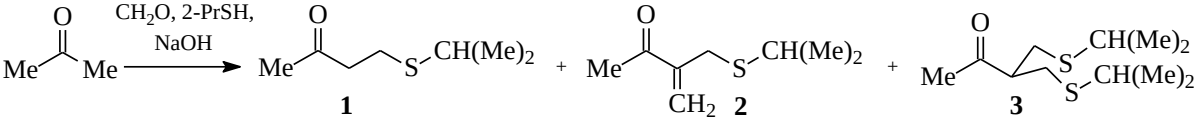
ОСОБЕННОСТИ АЛКИЛТИОМЕТИЛИРОВАНИЯ ПРОПАНОНА СМЕСЬЮ ФОРМАЛЬДЕГИДА И ТИОЛОВ

Баева Л.А., Парфенова М.А., Бикташева Л.Ф., Ляпина Н.К., Сафиуллин Р.Л.

Уфимский Институт химии РАН, 450054, Уфа, проспект Октября, 71. sulfur@anrb.ru

γ-Кетосульфиды обладают высокой росторегулирующей активностью по отношению к сельскохозяйственным, садовым и кустарниковым культурам, а также используются для получения фармакологически активных серосодержащих гетероциклов. Доступным методом синтеза γ-кетосульфидов является реакция алкитиометилирования кетонов, позволяющая получить из токсичных тиолов продукты с практически полезными свойствами. Целью настоящей работы является изучение реакции алкилтиометилирования пропанона смесью формальдегида и 2-пропантиола (представительного компонента легких нефтей и газоконденсатов).

Реакцию поводили при 20 °С в течение 0.08–5 ч в присутствии гидроксида натрия без растворителя. Мольное соотношение реагентов 2-PrSH : CH_2O : кетон : NaOH составляло 1 : 1 : 1 : (0.01–1). Характерной особенностью реакции является образование трех кетосульфидов – 6-метил-5-тиагептан-2-она (**1**), 3-[(2-пропилтио)метил]бут-3-ен-2-она (**2**) и 1,1-*бис*[(2-пропилтио)метил]пропан-2-она (**3**), выход которых зависит от концентрации гидроксида натрия.



При мольном соотношении 2-PrSH : NaOH = 1 : 0.03 конверсия 2-пропантиола не превышает 48%. По данным ГЖХ через 5 мин реакции образуется 40.2% 6-метил-5-тиагептан-2-она (**1**). Через 20 мин выход кетосульфида **1** уменьшается за счет превращения в соединения **2** и **3**, количество которых возрастает до 32.1 и 3.7%. Через 2 ч выход соединений **1**, **2**, **3** составляет 0.8; 40.8; 5.1%.

Увеличение концентрации гидроксида натрия способствует росту конверсии тиола и выхода 1,1-*бис*[(2-пропилтио)метил]пропан-2-она (**3**). Так, при мольном соотношении 2-PrSH : NaOH = 1 : 0.13 через 2 ч реакции конверсия 2-пропантиола составляет 54%, выход соединений **1**, **2**, **3** – 4.5; 29.2 и 19.8%.

Максимальная конверсия 2-пропантиола (99%) наблюдается при мольном соотношении 2-PrSH : NaOH = 1 : 0.4, преобладающим продуктом при этом является кетобиссульфид **3** (65.7%). Из кривых зависимости выхода продукта от продолжительности реакции следует, что уменьшение выхода кетоаллилсульфида **2** противоположно увеличению кетобиссульфида **3**.

Таким образом, состав продуктов алкилтиометилирования пропанона зависит от концентрации гидроксида натрия. При мольном соотношении 2-PrSH : NaOH = 1 : <0.2 наблюдается преимущественное образование 6-метил-5-тиагептан-2-она (5 мин) или 3-[(2-пропилтио)метил]бут-3-ен-2-она (2 ч), при соотношении 2-PrSH : NaOH = 1 : >0.2 – 1,1-*бис*[(2-пропилтио)метил]пропан-2-она. Схема образования кетобиссульфида (**3**) включает стадию образования монокетосульфида (**1**), последующая конденсация которого с формальдегидом приводит к кетоаллилсульфиду (**2**). Последний в результате присоединения тиолат-аниона к кратной связи в щелочной среде превращается в кетобиссульфид (**3**).

11С.

ТОКСИЧНОСТЬ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЦЕТАЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ АТОМЫ КИСЛОРОДА И АЗОТА В БОКОВОЙ ЦЕПИ

[1]Борисова Ю.Г., [1]Раскильдина Г.З., [1]Михайлова Н.Н., [1]Казакова А.Н., [2]Богомазова А.А., [2]Мудрик Т.П., [1]Злотский С.С.

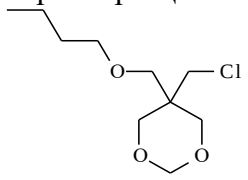
[1] Уфимский государственный нефтяной технический университет, 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: graskildina444@mail.ru;
[2] Стерлитамакский филиал Башкирского государственного университета, 453103, г. Стерлитамак, ул. Ленина, 47а

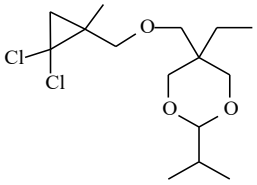
Циклоацетальный фрагмент присутствует в молекулах природных и синтетических лекарственных препаратов, что определяет важность и актуальность изучения токсичности соединений этого класса [1, 2].

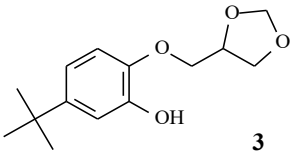
Нами были синтезированы модельные алкиламино- и алкокси-1,3-диоксациклоалканы на основе 5-хлорметил-1,3-диоксанов и 4-хлорметил-1,3-диоксоланов. В молекулы этих циклических ацеталей в результате реакций *O*- и *N*-алкилирования были введены алкокси- и арилоксигруппы, а также ариламиногруппы и сим-триазиновый фрагмент.

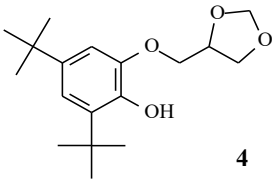
Цитотоксичность исследуемых соединений определялась *in vitro* на клеточном уровне с использованием культур клеток человека и животных.

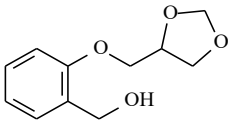
Все тестируемые вещества **1-7** проявляют слабую цитотоксичность ЦК50 ≥30 мкМ в отношении карциномы простаты человека Du145. Стандарт (реагент туберцидин), судя по величине параметра ЦК50 <1,0, на порядок токсичнее исследуемых соединений.

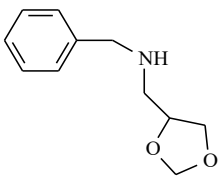

1

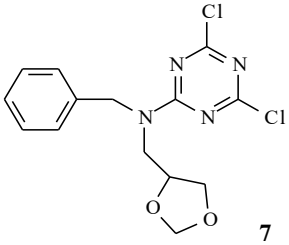

2


3


4


5


6


7

Отсюда следует, что на основе замещенных циклических ацеталей целесообразно разработать химические средства защиты растений, которые представляют минимальную угрозу здоровью и жизни человека.

Литература

1. Богомазова А.А., Михайлова Н.Н., Злотский С.С. Современная химия циклических ацеталей. Saarbrucken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. − с. 87.

2. Казакова А.Н., Михайлова Н.Н., Богомазова А.А., Злотский С.С. // Башкирский химический журнал. – 2013. – Т.20, №. 4. – С. 40.

12С.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИЭФИРОПОЛИОЛА BOLTORN H20 В СОСТАВЕ АМПЕРОМЕТРИЧЕСКИХ МОНОАМИНОКСИДАЗНЫХ БИОСЕНСОРОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С АНТИДЕПРЕССИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Брусницын Д.В., Медянцева Э.П., Варламова Р.М., Галявина А.Н., Кутырева М.П.

Казанский (Приволжский) федеральный университет
г. Казань; 420008 г. Казань, ул. Кремлевская д. 18,
e-mail: brussman@mail.ru

Учет и контроль использования лекарственных веществ строго учета (антидепрессантов - АД) на всех стадиях их применения требует совершенствования способов их определения как в лекарственных формах, так и в биологических жидкостях. Одно из актуальных направлений в этой области – разработка новых амперометрических биосенсоров.

Перспективное направление в настоящее время - использование сверхразветвленных структур для увеличения удельной площади поверхности, придания специальных свойств композитам на основе наноматериалов (синергетический эффект). К таким наноструктурированным материалам относятся углеродные наноматериалы (многостенные углеродные нанотрубки - МУНТ, графен). В качестве таких сверхразветвленных структур в составе ферментных сенсоров и иммуносенсоров активно применяют дендримеры, а сведения об использовании других структур, в частности полиэфирополиолов Boltorn в литературе практически отсутствуют.

Разработаны амперометрические биосенсоры на основе наноструктурированных углеродных материалов (дисперсии МУНТ, графена в полиэфирополиоле Boltorn H20) в сочетании с иммобилизованным ферментом моноаминоксидазой (МАО) для определения лекарственных веществ. Полиэфирополиолы Boltorn H20 применяли, с одной стороны, для получения дисперсий углеродных наномодификаторов, с другой стороны, как компонент биочувствительной части биосенсора, который использовали для определения лекарственных веществ, обладающих антидепрессивным действием.

Сочетание биохимической реакции окисления субстратов МАО (адреналина или дофамина), эффекта ингибирования каталитической активности фермента в присутствии определяемых соединений и электрохимической реакции окисления пероксида водорода как продукта ферментативной реакции лежит в основе функционирования предлагаемых МАО – биосенсоров. Объектами анализа выступали следующие лекарственные вещества: амитриптилин, фабомотизол и гвайфенезин.

Наилучшие аналитические возможности наблюдаются в случае использования модификаторов на основе МУНТ/Boltorn H20. Линейный диапазон определяемых концентраций лекарственных веществ изменяется от 10^{-4} до 10^{-9} моль/л.

Полученные результаты позволили разработать методики определения антидепрессантов с помощью МАО – биосенсоров.

Рассмотренные в рамках данной работы биосенсоры достаточно просты в изготовлении, обеспечивают экспрессное определение лекарственных веществ и могут использоваться как для определения состава лекарственных препаратов, так и для определения их в биологических жидкостях.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (грант № 13-03-01101-а).

13С.

ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИЙ СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ ГИБРИДНОЙ ПЛЕНКИ ПОЛИАНИЛИН - ДНК

Шамагсумова Р.В., Ильина Е.В., Евтюгин Г.А., Будников Г.К.
Химический институт им.А.М.Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, 420008, ул.Кремлевская, 18, veronika1287@yandex.ru

Материалы на основе полианилина находят широкое применение в создании электрохромных устройств и потенциометрических сенсоров благодаря обратимости окислительно-восстановительного потенциала, изменение которого зависит от pH среды и определяет соотношение форм различной степени окисления, обладающих индивидуальными спектральными и электрохимическими характеристиками.

Разработан способ получения полианилина из раствора щавелевой кислоты, обеспечивающий высокую степень его гранулированности и легкость совмещения с биологическими материалами и медиаторами электронного переноса. В перспективе подобные материалы могут быть использованы для потенциометрического определения макроионов, а также соединений, специфически взаимодействующих с полианилином или допирующими добавками.

Для создания потенциометрического сенсора проводили полимеризацию анилина из 0.5 М раствора щавелевой кислоты, содержащего нативную или денатурированную ДНК, путем многократного циклирования потенциала. Процесс осаждения полианилина контролировали по характеристическим пикам на вольтамперограммах, а также с помощью атомно-силовой микроскопии и спектроскопии электрохимического импеданса. Присутствие щавелевой кислоты приводит к образованию на первых пяти циклах сканирования потенциала округлых гранул полимера размером до 40 нм. По сравнению с аналогичными покрытиями, полученными из растворов серной или щавелевой кислот в отсутствие ДНК, увеличивается средняя толщина покрытия до 140 нм при уменьшении его шероховатости, что связано с замещением оксалата как противоиона на молекулы ДНК. Увеличение выхода полианилина также зафиксировано по растущим пикам окисления-восстановления редокс-переходов солевой формы эмеральдина до лейко-эмеральдина и анилинового черного. Измерение сопротивления электронного переноса показало, что присутствие ДНК расширяет область допирования и проявления электрохимической активности полианилина в нейтральной и слабокислой среде по сравнению с полимером, синтезированным в серной кислоте.

Полученный таким образом потенциометрический сенсор был испытан в определении ряда соединений биологического значения. Обратимость потенциала сенсора была установлена в слабокислой и нейтральной среде по изменению стационарного потенциала в смеси феррицианид-ионов различного соотношения (от 10:1 до 1:10). Присутствие ДНК благоприятно влияло на характеристики и обратимость потенциала в средах различной кислотности. Проведено определение микро- и миллимолярных концентраций окисляющихся органических соединений (гидрохинон, дофамин) в средах различного состава и установлено влияние ДНК на чувствительность и предел обнаружения аналитов. Установлены рабочие условия измерения, обеспечивающие воспроизводимость и высокую чувствительность измерений, а также возможности раздельного определения указанных соединений в анализируемом растворе. Разработанный потенциометрический сенсор может найти применение для контроля состава инъекционных растворов и определения стабилизаторов – анитоксидантов в лекарственны формах.

Исследования проводили при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 15-03-03224).

14С.

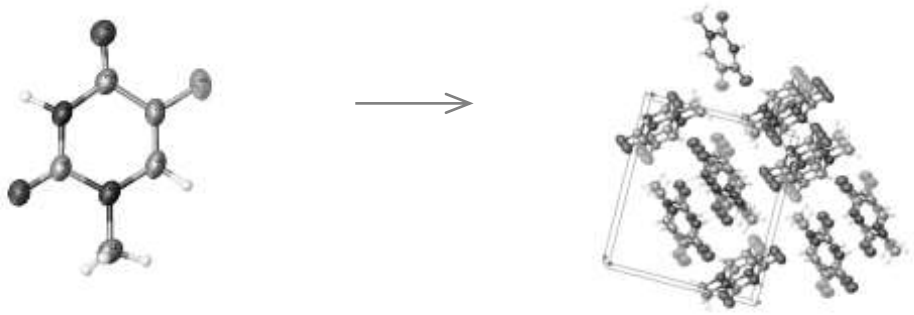
СИНТЕЗ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА 1-МЕТИЛ-5-ФТОРУРАЦИЛА

Буранбаева Р.С.[1], Билалова С.Р.[2], Халилов Л.М.[3], Спирихин Л.В.[1], Закирьянова О.В.[1], Борисов И.М.[2], Грабовский С.А.[1], Иванов С.П.[1]

[1] Уфимский институт химии РАН, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 7;
e-mail: ghrchem@anrb.ru
[2] Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы, 450054, г. Уфа, ул. Октябрьской революции,3а
[3] Институт нефтехимии и катализа РАН, 450075, г. Уфа, пр. Октября,141

Известно, что 5-фторурацил, несмотря на высокую токсичность, является наиболее эффективным цитотоксическим агентом и остается широко используемым противоопухолевым препаратом в лечении злокачественных новообразований. За противоопухолевую активность ответственны продукты метаболической активации 5-фторурацила – фтордезоксиуридинмонофосфат, фтордезоксиуридинтрифосфат и фторуридинтрифосфат [1].

В данной работе проводилось алкилирование 5-фторурацила в щелочной водной среде диметилсульфатом по известной методике [2]. Поскольку в результате реакции алкилирования образуется смесь продуктов: 1-метил-, 3-метил- и 1,3-диметил-5-фторурацилы, методом полупрепаративной ВЭЖХ были выделены индивидуальные соединения. Их структура была доказана методами ^{1}H, ^{13}C и ^{15}N ЯМР спектроскопии. Структура 1-метил-5-фторурацила впервые подтверждена также методом рентгеноструктурного анализа.



Супрамолекулярные ассоциаты в кристаллической структуре 1-метил-5-фторурацила образуются за счет межмолекулярных водородных связей между группами N(3)-H и O=C(2) урацильного кольца, а также стэкинг-взаимодействий.

Таким образом, проведен синтез и методами ЯМР спектроскопии и РСА доказана структура 1-метил-5-фторурацила.

1. L.L. Grem. // Investigational New Drugs. 2000. V.18 (4). P. 299-313
2. Wierzchowski K.L., Litonska E., Shugar D. // J.Am.Chem.Soc. - 1965.- V.83, № 20. - P.4621-4629

15С.

БИОСЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ ФОТОННО-КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ВОЛНОВОДОВ С МОДИФИЦИРОВАННОЙ ВНУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ

Бурмистрова Н.А., Пиденко С.А., Скибина Ю.С., Горячева И.Ю.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, Россия
410012, Саратов, ул. Астраханская, 83
e-mail: naburmistrova@mail.ru

Одним из направлений развития современной аналитической химии является разработка простых в применении и дешевых тест-устройств применимых при диагностике, прежде всего острых, инфекционных, или быстроразвивающихся заболеваний. Апробированными примерами тест-систем, включающими одноразовый картридж для проведения анализа и считывающее устройство, позволяющее обработать результат, являются иммунохроматографические тесты и ридеры к ним.

Целью данной работы является разработка и оптимизация новых принципов детектирования и устройства миниатюризированных биосенсорных устройств для клинической диагностики на основе фотонно-кристаллических волноводов (ФКВ), совмещающих роль подложек для размещения чувствительных элементов (например люминесцирующих квантовых точек, КТ) и волноводов для передачи оптических сигналов. Помимо собственно подложки-носителя, ФКВ выполняет роль оптического фильтра, «вырезая» целевые оптические сигналы за счет моделируемых при производстве «окон прозрачности». Возможность проведения большого круга реакций (в т.ч. образование иммунокомплекса в результате взаимодействия антиген-антитело, ферментативное расщепление аминокислот, комплементарные взаимодействия полинуклеотид- олигонуклеотид) на внутренней поверхности ФКВ открывает широкие возможности для детектирования высоко- и низкомолекулярных аналитов биологического происхождения (онкомаркеры, миоглобин, протеазы, ДНК и др). Описаны лишь единичные примеры успешного применения ФКВ как сенсоров для определения патогенных микроорганизмов и канцерогенных веществ [1-2]. Для расширения спектра детектируемых аналитов перспективным является химическая модификация внутренней поверхности ФКВ с целью прививки функциональных групп способных к химическому взаимодействию с биомолекулами. В данной работе химическая модификация внутренней поверхности ФКВ основана на первоначальной активации поверхностных гидроксильных групп с дальнейшей обработкой.

В работе использованы ФКВ с большим периодом решетки структурной оболочки. Особенности спектральных характеристик данных ФКВ позволяет получать отклик на незначительные изменения показателя преломления среды, заполняющей каналы в структуре волноводов. Измерения спектральных характеристик ФКВ проводили на анализаторе Ocean Optics HR4000, изучение поперечных сечений - на микроскопе Carl Zeiss Axiostar Plus.

Установлено, что при обработке внутренней поверхности ФКВ раствором смеси концентрированных H_2SO_4 и H_2O_2 наблюдается смещение полос в спектре пропускания ФКВ. При этом величина сдвига зависит от состава активирующей смеси и времени обработки. Исследование образцов методом сканирующей электронной микроскопии показало отсутствие нарушений и изменений морфологической структуры ФКВ. Дальнейшая последовательная модификация внутренней поверхности ФКВ показала

практическую возможность создания высокочувствительного сенсора для определения биологических объектов.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект 14-13-00229.

1. А.В. Малинин, Ю.С. Скибина, В.В. Тучин, М.В. Чайников, В.И. Белоглазов, И.Ю. Силохин, А.А. Занишевская, В.А. Дубровский, А.А. Долмашкин, Применение фотонно-кристаллических волноводов с полой сердцевиной в качестве биологических сенсоров, Квантовая электроника, 2011, 41, 284-301.
2. Beloglazov V.I., Langhoff N., Tuchin V.V., Bjeoumikhov A., Bjeoumikhova Z., Wedel R., Skibina N.B., Skibina Yu.S., Chainikov M.V. Spectral properties of a soft glass photonic crystal fiber J. X-Ray Science and Technology 2005, 13, 4, 171-177

16С.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРОДНЫХ ПРОЦЕССОВ БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Бухаринова М.А.[(1), (2)], **Брайнина Х.З.**[(1), (2)], **Гальперин Л.Г.**[(2)], **Стожко Н.Ю.**[(1)]

[(1)] *ГОУ ВПО Уральский государственный экономический университет, 620144, Екатеринбург, ул.8 Марта, д. 62, mbuharinova@mail.ru*
[(2)] *ФГАОУ ВПО Уральский федеральный университет, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19*

Нитриты и аскорбиновая кислота – соединения, являющиеся обязательными компонентами многих физиологических и биологических систем. Установлена важность и необходимость этих соединений в метаболизме человека. Нитриты обеспечивают защиту организма человека от сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни) и травм. Превышение допустимых концентраций нитритов приводит к тому, что они становятся потенциальными канцерогенами для человеческого организма, и поэтому оценка их содержания имеет большое значение для контроля состояния здоровья человека. Аскорбиновая кислота является важным участником многих биохимических процессов, она входит в число основных антиоксидантов, обеспечивающих защиту человеческого организма от окислительного стресса. Показано, что содержание аскорбиновой кислоты в биологических жидкостях может быть использовано как один из параметров оценки окислительного стресса человека. Как правило, содержание рассматриваемых веществ в биологических объектах невелико, поэтому требуются чувствительные и точные методы их определения. Большой интерес в этом случае представляют электрохимические методы, использующие разнообразные модифицированные электроды, в том числе электроды, модифицированные наночастицами золота.

В данном исследовании была разработана математическая модель для описания электрохимических процессов, протекающих на различных немодифицированных и модифицированных наночастицами золота разного размера электродах при окислении нитрит-ионов и аскорбиновой кислоты. Рассмотрены возможности реализации разных механизмов электроокисления нитрит-ионов: электрохимического; электрохимического, включающего стадию диспропорционирования продукта электроокисления – NO_2, адсорбированного на поверхности электрода и каталитическую стадию; электрохимического, с последующей пассивацией поверхности электрода, адсорбированными молекулами NO_2. При рассмотрении наноструктурированных электродов учитывали возможный размерный эффект. Для каждого варианта получена серия теоретически рассчитанных вольтамперограмм, которые имели характерную форму. Сравнение теоретических и экспериментальных данных показало, что в процессе окисления нитрит-ионов наноэффекты не проявляются. Обратный случай наблюдается при рассмотрении процесса электроокисления аскорбиновой кислоты, в котором наноэффект явно выражен.

Адекватность созданной математической модели и правомерность её использования для описания электродных процессов подтверждена хорошим совпадением рассчитанных и экспериментальных вольтамперограмм. Благодаря разработанной математической модели становится возможным прогнозировать особенности протекание электродного процесса и свойства наноструктурированного сенсора, устанавливать истинную природу получаемого сигнала и осуществить выбор оптимального сенсора для определения конкретного вещества.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ № 13-03-00285_а.

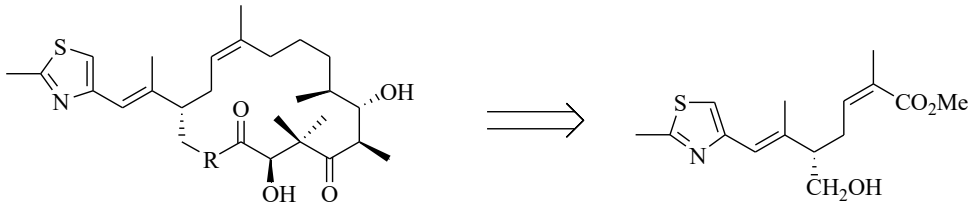
17С.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СИНТЕЗ ТИАЗОЛЗАМЕЩЕННОГО C^{10}-C^{21} ФРАГМЕНТА АНАЛОГА ЭПОТИЛОНА D

Валеев Р.Ф., Бикжанов Р.Ф.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский институт химии Российской академии наук
450054, Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: rusl0@yandex.ru

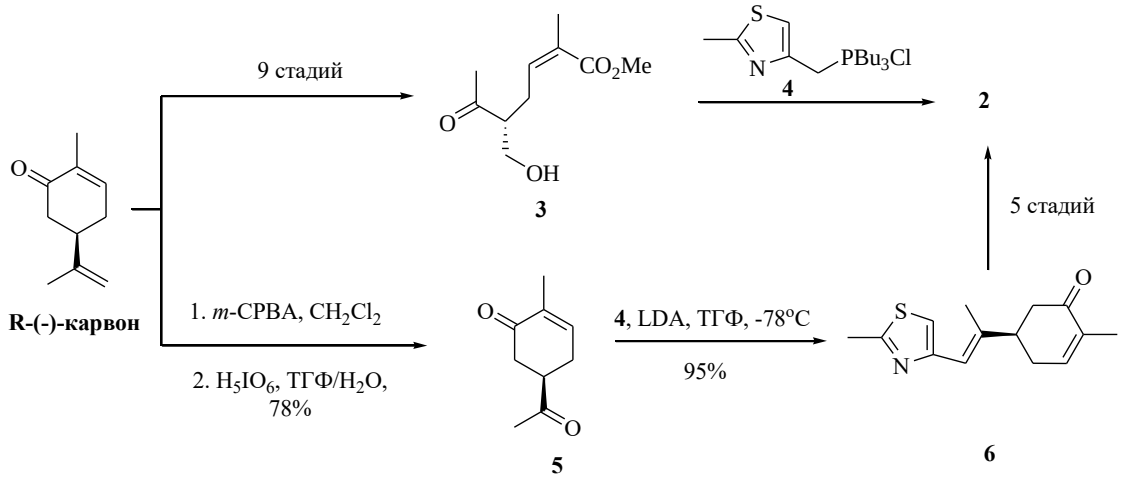
Эпотилоны, в особенности их аналоги – весьма перспективные объекты в дизайне и синтезе новых тубулинполимеризующего (таксолоподобного) действия антираковых соединений [1-3]. В запланированном нами синтетическом подходе к аналогам эпотилона D **1a**, **b** [4-6] одним из ключевых синтонов является тиазолсодержащий блок **2**.



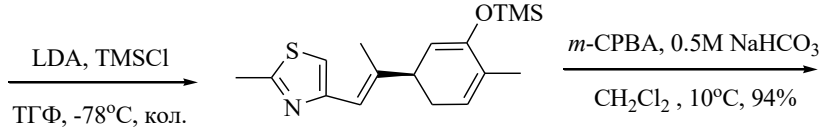
1, R=O, **(a)**
R=NH, **(b)**

2

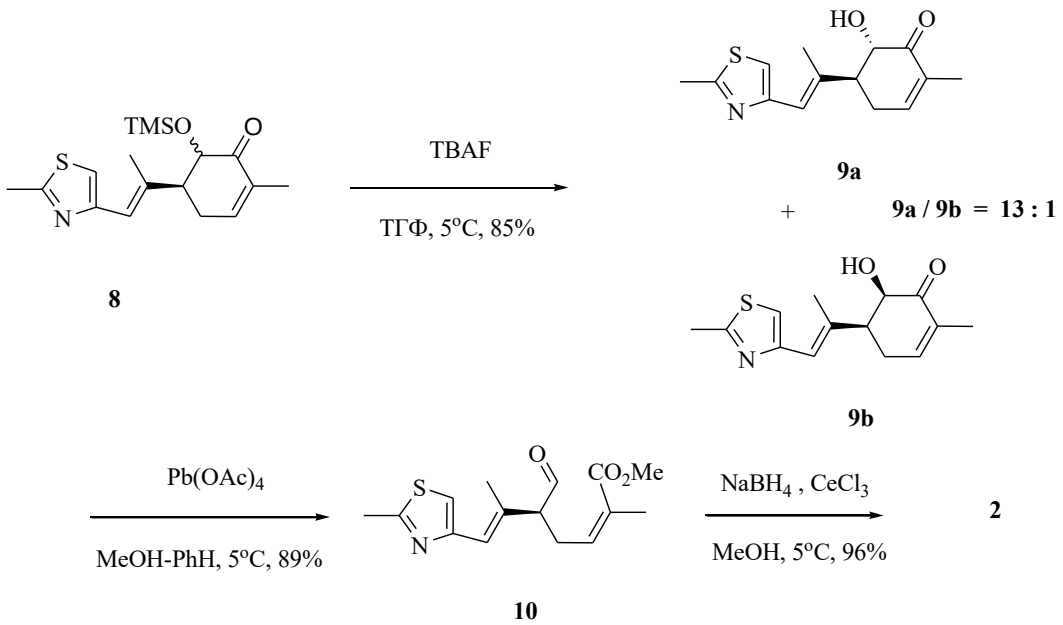
В ранее опубликованном синтезе соединения **2** [4] полученный из R-(-)-карвона метилкетон **3** олефинировали илидом, генерируемым *in situ* из фосфониевой соли **4**, на завершающих стадиях синтеза. В ходе оптимизации схемы синтеза соединения **2** мы обнаружили, что легкодоступный из R-(-)-карвона дикетон **5** – высокоактивный и исключительно региоселективный субстрат в реакции с илидом, генерируемым из соли **4**. Время проведения реакции сократилось до одного часа, тогда как ранее проводимое сочетание тиазольного блока **4** с метилкетоном **3** протекало за 12 ч [4].



Далее на основе нового синтона **6** был осуществлен более эффективный синтез соединения **2**.



7



Если ранее разработанный синтез соединения **2** из R-(-)-карвона насчитывал 10 стадий при общем выходе 22%, то настоящий синтез выполнен в 8 стадий с суммарным выходом 37%.

Список литературы

1. Conlin A., Fornier M., Hudis C., Kar S., Kirkpatrick P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 953.
2. Cachoux F., Isarno T., Wartmann M., Altmann K. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7469.
3. Rivkin A., Yoshimura F., Gabarda A. E., Chou T. C., Dong H. J., Tong W. P., Danishefsky S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2899.
4. Valeev R. F., Bikzhanov R. F., Yagafarov N. Z., Miftakhov M. S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6868.
5. Валеев Р.Ф., Бикжанов Р.Ф., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1523. [Valeev R. F., Bikzhanov R. F., Miftakhov M. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1511].
6. Valeev R. F., Bikzhanov R. F., Miftakhov M. S. *Mend. Commun.* **2014**, *24*, 372-373.

18С.

СИНТЕЗ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ВИЦИНАЛЬНЫХ ДИОЛОВ

[1]Раскильдина Г.З., [1]Валиев В.Ф., [1]Михайлова Н.Н., [2]Богомазова А.А., [2]Мудрик Т.П., [1]Злотский С.С.

[1] Уфимский государственный нефтяной технический университет, 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: graskildina444@mail.ru;
[2] Стерлитамакский филиал Башкирского государственного университета, 453103, г. Стерлитамак, ул. Ленина, 47а

Замещенные 1,2- и 1,3-диолы находят широкое применение как полупродукты в производстве биологически активных и лекарственных средств [1-3].

Мы осуществили синтез этих соединений селективной функционализацией первичной гидроксильной группы в изопропилиденовых производных глицерина, 1,1,1-триоксиметилэтана и 1,2,4-бутантриола с последующим разрушением гетероцикла до целевых гликолей.

Первая стадия – реакция *О*-алкилирования гетероциклических спиртов галоидпроизводными в условиях межфазного катализа протекает с количественным выходом и сохранением цикла.

Для регенерации замещенных 1,2-диолов использовали слабые водные растворы минеральных кислот. При этом были получены алкоксигликоли с количественным выходом, тогда как ацилоксигликоли выделить не удалось из-за параллельного омыления сложноэфирной группы.

Оценка относительной активности 5-ти и 6-тизвенных циклических кеталей показала, что 1,3-диоксаны в 5-8 раз стабильнее и требуется повысить концентрацию кислоты и увеличить температуру разложения для успешного получения 1,3-диолов.

Помимо *О*-алкилирования мы осуществили замену гидроксильной группы на галоген, что позволило получить на следующих стадиях соответствующие арилоксипроизводные. Ряд полученных соединений проявляет высокую биологическую активность и может быть использован при получении химических средств защиты растений.

Также галоидалкилкетали были использованы в синтезе вторичных, третичных аминов и четвертичных аммонийных солей. Полученные азотсодержащие соединения оказались значительно устойчивее к кислотной деацетализации и способны ингибиторовать кислотную коррозию и биокоррозию. Также они подавляют рост сульфатвосстанавливающих бактерий, продуцирующих образование H_2S в нефтегазовых пластах.

Полученные четвертичные аммонийные соли, содержащие циклоацетальные фрагменты на ряду с биологической активностью, обладают свойствами ПАВ и способны стабилизировать эмульсии и водные растворы инрбицидов.

Литература

1. Jennifer L. Gage and Bruce P. Branchaud. *J. Org. Chem*, 1996, vol. 61, pp. 831-837.
2. Yong Xu, Lian Qian, Aaron V. Pontsler, Thomas M. McIntyre and Glenn D. Prestwich. *Tetrahedron*, 2004, vol. 60, pp. 43-49.
3. Keith Clinch, Gary B. Evans, Richard F.G. Frohlich, et.al. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 52, pp. 1126-1143.

19С.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМЕР-КОЛЛОИДНЫХ ДИСПЕРСИЙ НА ОСНОВЕ СУКЦИНАТА ХИТОЗАНА И ЗОЛЕЙ ЙОДИДА СЕРЕБРА В БИОМЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ

Кулиш Е.И., Базунова М.В., Валиев Д.Р.

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Башкирский государственный университет
450076, Уфа, улица ЗакиВалиди, 32
e-mail: valief@mail.ru

В качестве средств направленной доставки лекарственных веществ пролонгированного действия в последние годы используют наноразмерные системы на основе природных и синтетических биодеградируемых биосовместимых полимеров, в том числе хитозана (ХТЗ) и его производных. Одним из подходов создания стабильных наноструктурированных дисперных систем с регулируемыми размерами может быть использование способности макромолекул к самосборке путем межмолекулярной ассоциации через нековалентные связи – на примере полимер-коллоидных комплексов (ПКК) ХТЗ и его производных, например, натриевой соли сукцинамида хитозана (СХТЗ) с неорганическими коллоидными частицами лиофобных золей, например, золя йодида серебра.

Выбор полимера обусловлен комплексом его уникальных свойств, включающих антимикробную активность, совместимость с тканями организма и способность к биодеструкции [1,2].Выбор золя иодида серебра связан с его бактерицидными свойствами [3].

Коллоидные системы доставки лекарств обычно разрабатываются как для перорального, так и для внутривенного введения препаратов [4]. Следовательно, особую значимость приобретает изучение биосовместимости растворов исходных полисахаридов ХТЗ и СХТЗ и водных дисперсий полимер-коллоидных комплексов с клетками крови.

В работе использованы образцы ХТЗ со степенью деацетилирования 82% и М.м.=80000 а.е.м. и СХТЗ с М.м. = 207 к Да и степенью замещения 75 % производства ЗАО «Биопрогресс» (Россия, г. Щёлково). Положительно заряженные мицеллы золя AgI получали по стандартной методике[15] смешением 0,01Н раствора нитрата серебра и 0,01Н раствора йодида калия в объемном соотношении 10:7 (AgI-1), отрицательно заряженные мицеллы золя - в объёмном соотношении 7:10 (AgI-2). Для получения дисперсий полимер-коллоидных комплексов СХТЗ с золем AgI использовали два способа. В первом, к раствору СХТЗ исходной концентрации добавляли золь AgI в различном объемном соотношении компонентов. При использовании второго способа навеска СХТЗ растворялась в заранее синтезированном золе в течении 24 часов.

Относительную и характеристическую вязкости разбавленных растворов СХТЗ и систем СХТЗ-золь AgI определялис помощью вискозиметра Уббелоде при температуре Т=25±1^{e}.Согласно подходу Баранова [5], с целью минимизации механического воздействия на образцы и сохранения их внутренней структура, реологические испытания более концентрированных растворов СХТЗ и систем СХТЗ-золь AgI проводили на модульном динамическом реометре HaakeMarsIII в осцилляционном режиме при частоте 0,1-100 Гц при 25^{0}С.

Количественные исследования комплексов СХТЗ с мицеллами AgI проведены путём турбидиметрического титрования. Отметим, что при добавлении СХТЗ к AgI-1

происходит резкий рост оптической плотности, что свидетельствует об образование нерастворимых комплексов.

При добавлении золя AgI-2, визуально мутность раствора не увеличивается, но имеет место некоторый рост значений оптической плотности полимер-коллоидной дисперсии . Это может свидетельствовать о наличии взаимодействия между полимером и неорганическими частицами золя.

Исследованы реологические свойства системы СХТЗ-золь AgI-2 и выявлено наличие неструктурированной области в разбавленных растворах. Увеличение концентрации полимера сопровождается структурированием раствора, вследствии появления дополнительной сетки, образованной полиэлектролитным комплексом между полимером и коллоидными частицами. Прочность этой системы несколько больше прочности сетки зацеплений исходного полимера, о чем свидетельствуют чуть большие значения энергии активации вязкого течения полимер-коллоидных дисперсий.

Проведены исследования гемосовместимости полученных материалов. Установлено, что полученные ультрадисперсные системы сукцинамид хитозана – отрицательно заряженные мицеллы золя йодида серебра оказывают стабилизирующее влияние на мембраны эритроцитов.

Таким образом, взаимодействие компонентов в системе СХТЗ-золь AgI-2 приводит к самоорганизации полимер-неорганической системы с формированием двойной сетки, узлами которой служат как коллоидные частицы золя иодида серебра, так и зацепления макромолекул. Сформированная полимер-коллоидная дисперсная система на основе мицелл иодида серебра и макромолекул СХТЗ, является, по сути, полимер-неорганическим нанокомпозитом, в котором макромолекулы СХТЗ образуют защитные экраны вокруг неорганических наночастиц.В ходе исследования гемосовместимости установлено, что именно полимер-коллоидные дисперсии СХТЗ с коллоидными частицами йодида серебра оказывают стабилизирующее влияние на мембраны эритроцитов, что указывает на переспективность использования полученныз полимер-коллоидных дисперсий в биомедицинских целях и на актуальность дальнейшего поиска полимер-неорганических систем на основе хитозана и его производных с неорганическими коллоидными частицами с потенциально протекторными свойствами.

Список литературы

1. Ильина А.В., Варламов В.П., Ермаков Ю.А., Орлов В.Н., Скрябин К.Г.// Доклады академии наук. 2008. Т. 421. № 2 . С. 199-201. (Il’inaA.V., VarlamovV.P.,ErmakovYu.A.,OrlovV. N., andSkryabinK.G.// DokladyChemistry.2008. V. 421.Part 1.P. 165).

2. Сливкин А.И., Лапенко В.Л., Арзамасцев А.П. и др. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2005. №2. С. 73.

3. Reynolds, J.E.F., Prasad, A.B. (eds.) Martindale -The Extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: ThePharmaceuticalPress, 1982.p. 941

4. Литманович О.Е. // Высокомолекулярные соединения, Серия С. 2008. Т. 50. № 7. С.

5. Баранов В.Г., Бресткин Ю.В., Агранова С.А. и др. // Высокомолекулярные соединения, Б. 1986. Т. 28. С. 841

20С.

КОНТРОЛЬ СОДЕРЖАНИЯ МИКОТОКСИНОВ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ АМПЕРОМЕТРИЧЕСКИМИ БИОСЕНСОРАМИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ АФЛАТОКСИКОЗА

Варламова Р.М., Медянцева Э.П., Май Тхи Тхань Х., Сахапова Г.Р., Хамидуллина Р.Р., Аюпова Н.Р., Г.К.Будников

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Химический институт им. А.М. Бутлерова, кафедра аналитической химии,
420008. г. Казань, ул.Кремлевская,18 ,
e-mail: rvarlamo@mail.ru

Группа заболеваний развивающихся в результате употребления продуктов, контаминированных токсинами гриба *Aspergillus flavus* получила название афлатоксикозы. Афлатоксикоз относится к пищевым отравлениям. Афлатоксины обнаруживают в зерне, арахисе, фасоли, моркови, бобах какао, а также в мясе, молоке, сыре. Токсикогены (грибы образующие токсины) быстро приспосабливаются к новым технологиям и современным пестицидам, при этом увеличивают образование микотоксинов в сотни раз. В настоящее время нет эффективных химических способов борьбы с загрязнением почв, продуктов урожая злаковых культур микотоксинами. Поскольку микотоксинами могут быть загрязнены продукты питания, обоснован интерес исследователей к разработке современных способов их определения. На сегодняшний день примеры работ по применению биосенсоров для определения микотоксинов немногочисленны.

В рамках данной работы впервые установлено, что микотоксины зеараленон (ЗЕА) и афлатоксин В1 (АФВ1) проявляют свойства обратимых ингибиторов холинэстеразы (ХЭ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и цистеиндесульфгидразы (ЦДГ). Для определения ЗЕА и АФВ1 предложены новые амперометрические биосенсоры на основе модифицированных углеродными нанотрубками (УНТ) планарных платиновых электродов и иммобилизованных ферментов: ХЭ, ЦДГ, ЩФ, позволяющие расширить диапазон определяемых концентраций, снизить нижнюю границу определяемых концентраций ($c_н$), увеличить коэффициент чувствительности, улучшить коэффициент корреляции, получить более воспроизводимые результаты по сравнению с немодифицированным вариантом биосенсоров. Подобраны оптимальные концентрации УНТ, количество УНТ на поверхности электрода, pH среды.

Разработанные биосенсоры позволили проводить определение микотоксинов в концентрационном диапазоне от nЧ$10^{-(5-6)}$ до nЧ$10^{-(9-12)}$ моль/л со следующими значениями $c_н$: АФВ1 с помощью ХЭ биосенсора - 8Ч10^{-11}, ЦДГ биосенсора - 4Ч10^{-10}, ЩФ биосенсора - 1Ч10^{-11} моль/л, ЗЕА с помощью ХЭ биосенсора - 8Ч10^{-12}, ЩФ биосенсора - 5Ч10^{-12}, ЦДГ биосенсора - 6Ч10^{-12} моль/л.

Большинство микотоксинов (АФВ1, зеараленон и др.) обитают в почве (сохраняясь там 5 – 15 лет), поражая корневую систему, стебли, листья, колосья, зерно или образуются при неправильном хранении зерновых культур. Поэтому разработаны методики определения микотоксинов с помощью предлагаемых биосенсоров в подуктах питания (пшеничная, ячменная, кукурузная крупы) России и Вьетнама, позволяющие определять микотоксины на уровне и ниже ПДК с Sr не более 0.076.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 13-03-01101-а).

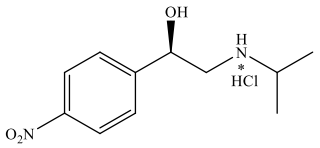
21С.

СИНТЕЗ 2-(ИЗОПРОПИЛАМИНО)МЕТИЛ-2-(4’-НИТРОФЕНИЛ)- И 2-(ИЗОПРОПИЛАМИНО)МЕТИЛ-2-(4’-МЕТИЛСУЛЬФОНАМИДО)ФЕНИЛ-1,3-ДИОКСОЛАНОВ – ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ НИФЕНАЛОЛА И СОТАЛОЛА

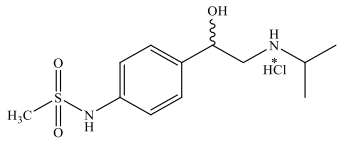
Вершинин С. С., Миндиярова Э. Р., Зорин В. В.

ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», г. Уфа, 450062, ул. Космонавтов,1, e-mail: bio2@rusoil.net

Нифеналол® и Соталол® являются актуальными антиаритмическими препаратами, а соталол входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарств.



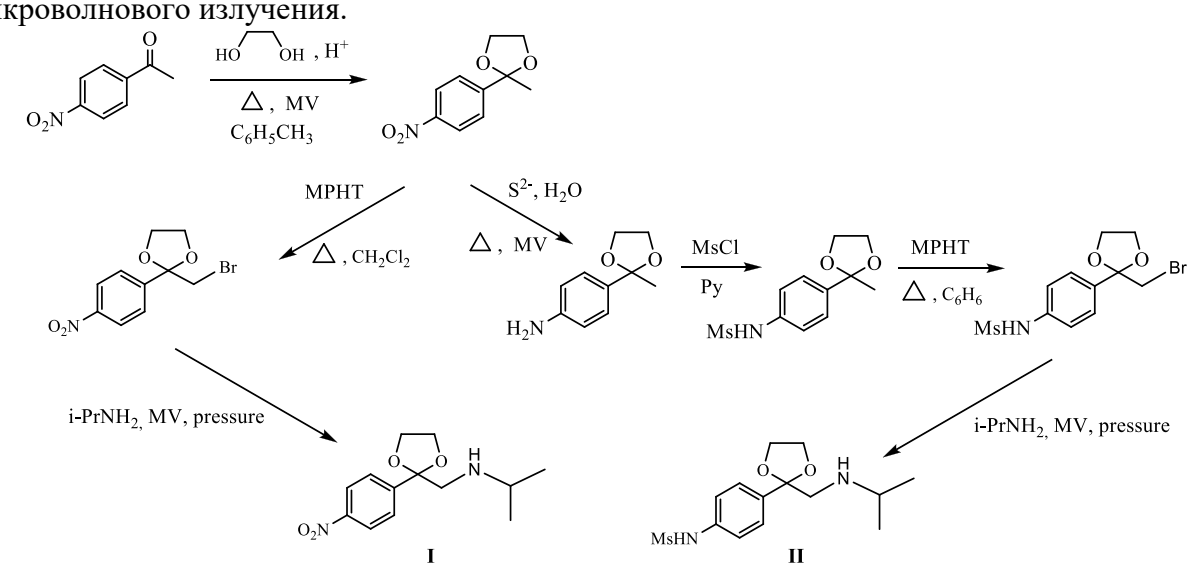
(*R*)-Нифеналол – 1-(4-нитрофенил)-2-(изопропиламино)этанол гидрохлорид



(*S, R*)-Соталол – N-[4-[1-Гидрокси-2-[(1-метилэтил)-амино]этил]фенил]метансульфонамид гидрохлорид

В медицине нифеналол используется в виде *(R)*-энантиомера, а соталол – в виде рацемической смеси, при этом терапевтическим эффектом обладает *(S)*-энантиомер соталола. В связи с этим получение оптически активных изомеров *(R)*-нифеналола и *(S)*-соталола является важной задачей, которую можно решать путем биокаталитической трансформации их прохиральных предшественников с использованием живых систем или ферментных препаратов.

Разработан эффективный метод синтеза 2-(изопропиламино)метил-2-(4`-нитрофенил)-(**I**) и 2-(изопропиламино)метил-2-(4`-метилсульфонамидо)фенил-(**II**) 1,3-диоксоланов – синтонов прохиральных предшественников нифеналола и соталола с использованием микроволнового излучения.



Применение микроволнового излучения на отдельных стадиях синтеза способствовало увеличению выхода целевых продуктов и сокращению времени общего синтеза. Выход соединений **I** и **II** на исходный *п*-нитроацетофенон составил 98 % и 60 %, соответственно. Строение полученных соединений доказано методами спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C и хроматомасс-спектрометрии.

22С.

ДИФФУЗИЯ ЦИТОСТАТИКОВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА

[1]Вильданова Р.Р., [1]Сигаева Н.Н., [2]Зайдуллин И.С., [1]Колесов С.В.

[1]Уфимский институт химии Российской академии наук
450054, г. Уфа, Пр. Октября, 71, e-mail: gip@anrb.ru
[2]Уфимский научно исследовательский институт глазных болезней
Россия, г. Уфа, ул. Пушкина, 90

В настоящее время актуальной задачей в медицине, в частности в офтальмологии, является создание лекарственных пленок, обеспечивающих пролонгированное действие препаратов их адресную доставку к системам и органам. В этом плане все большее применение находят высокомолекулярные соединения, используемые в медицине в качестве вспомогательных материалов – связующих при получении пленок. Одним из синтетических гомополимеров, получившим большое распространение для этих целей, является поливиниловый спирт - линейный полимер, наличие гидроксильных групп у которого, обусловливает возможность возникновения межмолекулярных водородных связей. За счет формирования водородных связей, а также гидрофобных и других нековалентных взаимодействий, он образует комплексы как с низко-, так и с высокомолекулярными соединениями. Кроме того, макромолекулы ПВС способны легко ассоциироваться с образованием сетки межмолекулярных водородных связей.

В качестве лекарственного средства в работе использовали цитостатики: митомицин С (ММС), 5-фторурацил и авастин. Помимо применения в онкологии эти лекарственные вещества используются в офтальмологии при антиглаукоматозных операциях для сохранения на протяжении длительного времени дренажного эффекта, поскольку избыточные экссудативно-фиброзные реакции и гиперактивная регенерация в послеоперационном периоде не только снижают эффективность хирургического вмешательства, но могут приводить к тяжелым осложнениям. Использование цитостатиков хотя и обеспечивает длительный антипролиферативный эффект, но в тоже время существует вероятность развития осложнений вследствие токсического эффекта препарата (длительная гипотония, что ухудшает исход оперативного вмешательства. Поэтому остро стоит проблема создания лекарственных пленок, действие которых было бы достаточно длительным во времени, но в тоже время мягким и не приводило бы к развитию осложнений вследствие токсического влияния препарата.

При разработке лекарственной формы в виде пленки важным показателем, характеризующим поведение препарата, является скорость его выделения из пленки, что моделируется диффузией препарата в воду. Для изучения кинетики высвобождения лекарственного вещества в термостатируемых условиях (25^0 С) в ячейку с физиологическим раствором помещали образец массой 0,2 г. Выделившийся цитостатик регистрировали спектрофотометрически при длине волны, соотвествующей максимуму поглощения лекарственного вещества в УФ-спектре. Масса ММС в пленке – m_0. Количество выделившегося цитостатика к моменту времени t - m_t оценивали по калибровочной зависимости. Для приготовления пленок использовали 2%-й водный раствор ПВС и цитостатик оптимальной концентрации. Толщину пленок во всех экспериментах поддерживали постоянной.

При погружении пленки ПВС в воду или физиологический раствор происходит ее набухание и выделение лекарственного препарата. Как следует из данных, представленных на рисунке, выделение 5-фторурацила из пленки происходит в течение

получаса, авастин практически полностью выделяется за 2 часа, диффузия митомицина за это же время происходит только на 60%. Оставшийся ММС выделяется медленно в течение двух месяцев. Поэтому дальнейшие работы проводились с МС.

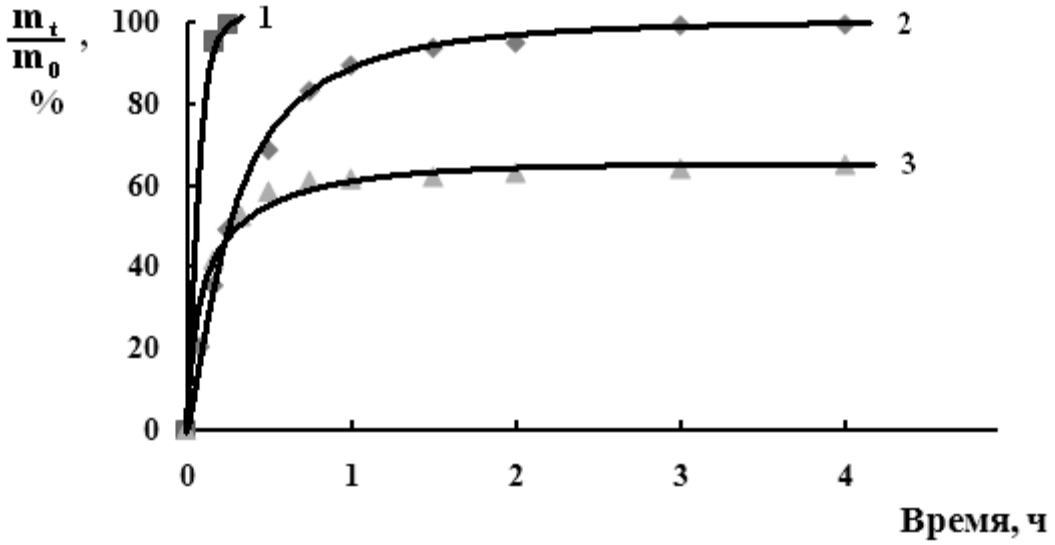


Рис. Кинетика выделения 5-фторурацила (1), авастина (2), митомицина С (3) из пленок ПВС.

Для уменьшения токсического эффекта и стабилизации внутриглазного давления на основании полученных данных был разработан дренаж для лечения глаукомы, содержащий ММС и ПВС.

В УфНИИ ГБ проведено изучение в эксперименте на 8 кроликах эффективности применения глазной пленки, которой в качестве связующего использовали поливиниловый спирт, а лечебного вещества - ММС.

Концентрация лечебного вещества не превышала 0,1 мг. После экспериментального моделирования глаукомы (коалиновая модель), проводилась глубокая склерэктомия с введением разработанного дренажа.

Было показано, что использование пленки с ММС позволяет достичь длительной стабилизации внутриглазного давления. Небольшая дозировка препарата 0,015-0,1 мг, действующая в течение 1-2 месяцев, устраняет его токсическое действие и в то же время достигается длительный гипотензивного эффект за счет профилактики рубцовых сращиваний.

23C.

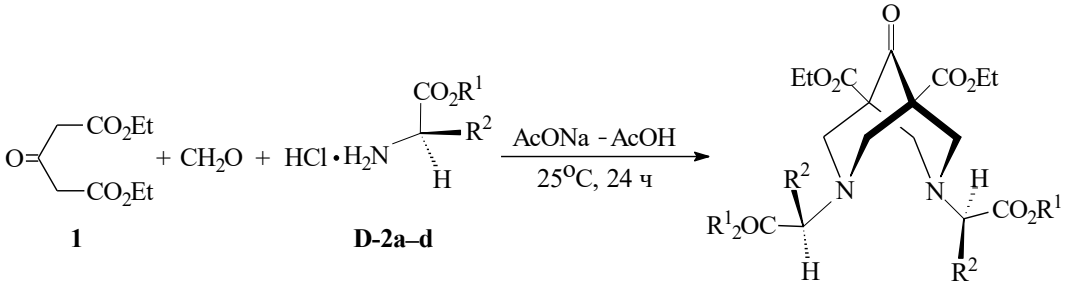
СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ D-АМИНОКИСЛОТНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Власова Л. И.[1], Байбулатова Н. З.[1], Новиков Р. А.[2],Томилов Ю. В.[2], Докичев В. А.[3]

[1]Уфимский Институт химии Российской академии наук,
Российская Федерация 450054 Уфа, просп. Октября, 71.
Факс: (347) 235 5677. E-mail: baybul_nz@anrb.ru
[2]Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинский просп., 47.
[3]Уфимский государственный авиационный технический университет,
Российская Федерация, 450000 Уфа, ул. К. Маркса, 12.

Для медицинской химии и фармакологии важным аспектом является хиральная специфичность биологически активных соединений, так как энантиомеры и диастереомеры могут обладать различной по характеру и силе действия фармакологической активностью [1,2]. В частности, при лечении болезни Паркинсона активность проявляет только (*S*)-(–)-3-(3,4-дигидроксифенил)аланин, обезболивающим действием обладает (–)-морфин, а его (+)-энантиомер — не активен [3].

В настоящей работе взаимодействием диэтилового эфира 1,3-ацетондикарбоновой кислоты с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров *D*-аланина, *D*-валина, *D*-лейцина и *D*-фенилаланина с выходами 37–85% получены оптически активные производные 1,5-ди(этоксикарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она, содержащие *D*-аминокислотные фрагменты в структуре.

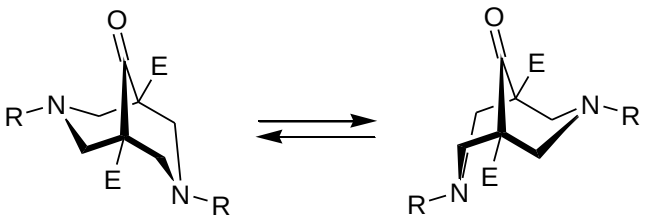


1 **D-2a–d** **3a–d**

Соединения **2** и **3**	R^1	R^2	Выход **3** (%)
a	Et	Me	85
b	Et	$CHMe_2$	68
c	Me	CH_2CHMe_2	50
d	Me	CH_2Ph	37

Детально изучены конформации и стереохимия соединения **3b** в растворе с помощью ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии при температурах от –85°C до +40°C с использованием двумерных корреляционных методик COSY, TOCSY, NOESY, EXSY, HSQC, editing-HSQC, HSQC-NOESY и HMBC.

Установлено, что в растворе соединение **3b** существует в виде двух конформеров кресло–ванна и ванна–кресло, находящихся в равновесии друг с другом. При этом конформации кресло–кресло и ванна–ванна не наблюдаются или, возможно, существуют лишь в минорных количествах.



boat–chair chair–boat

R = CH(*i*-Pr)CO_2Et; E = CO_2Et

При температурах выше –30°C равновесие между конформациями протекает слишком быстро, и в ЯМР наблюдается полное усреднение всех сигналов. Следует отметить, что из-за наличия хиральных заместителей при атомах азота, протоны CH_2-групп по обе стороны от атома азота являются диастереотопными, вследствие чего в спектрах наблюдается удвоенный набор сигналов (рис. 1*a*).

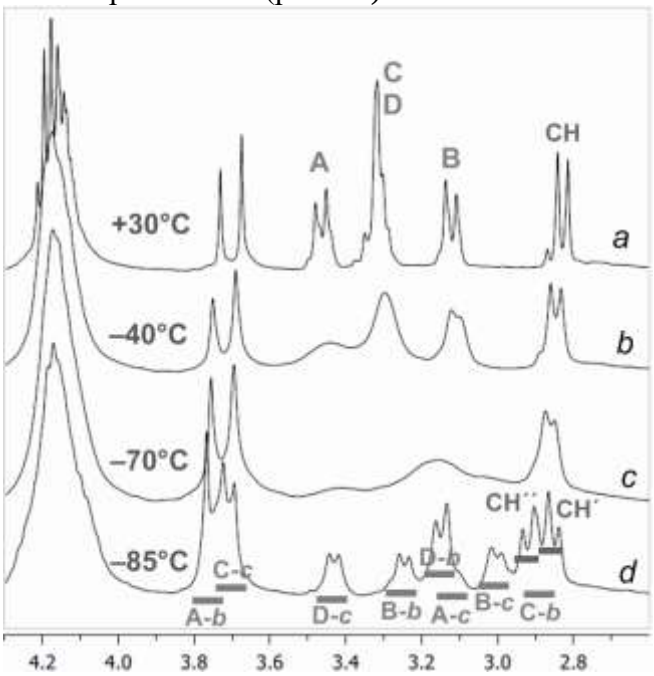


Рисунок 1. ^{1}H ЯМР спектры (CD_2Cl_2) соединения **3b** при варьировании температуры (фрагмент сигналов циклических CH_2-групп).

При понижении температуры скорость перехода между конформациями начинает замедляться, и почти все сигналы в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C в той или иной степени уширяются (особенно в интервале температур от –30 до –70 °C), причем некоторые из них уширяются достаточно сильно (рис. 1*b,c*). При температуре –85 °C сигналы всех 8 протонов в цикле полностью расходятся в удвоенный набор сигналов равной интенсивности (рис. 1*d*). При этом помимо циклических CH_2-групп удвоение сигналов наблюдается и для некоторых других сигналов, в частности для α-CH фрагмента и метилов *изо*-пропильных групп, что определяется наличием в молекуле циклов, находящихся в двух различных конформациях.

Литература:

[1]. J. C. Leffingwell, *Leffingwell Reports*, 2003, **3**, 1.

[2]. R. Geiger, W. Konig, *Configurational Modification of Peptide Hormones*, in *Chiraliry and Biological Activity*, Eds. B. Holmstedt, H. Frank, B. Testa, Liss, New York, 1990, Chap. 11.

[3]. Э. Иллиел, С. Вайлен, М. Дойл, *Основы органической стереохимии*, Бином, Москва, 2007, с. 145.

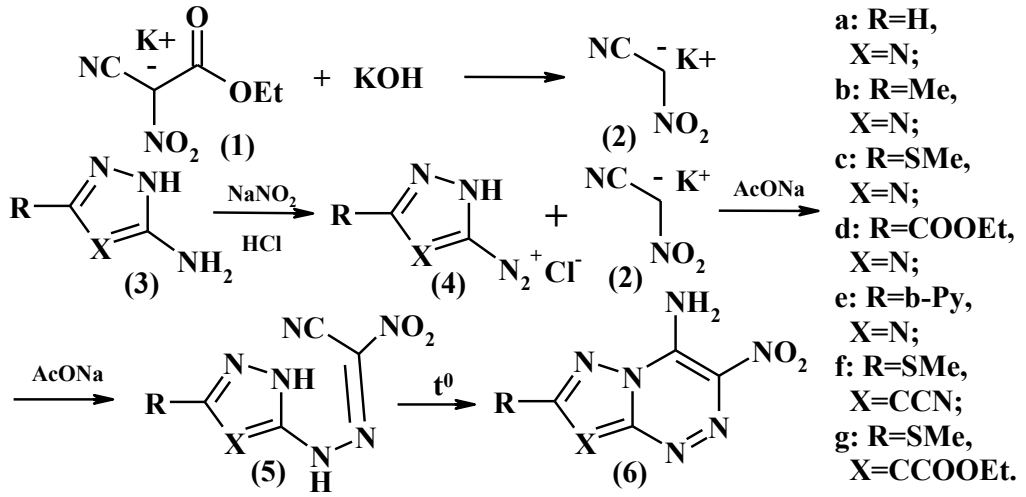
24С.

ЭТИЛНИТРОЦИАНАЦЕТАТ В КАЧЕСТВЕ КРИПТОФОРМЫ НИТРОАЦЕТОНИТРИЛА

Воинков Е.К., Саватеев К.В., Федотов В.В., Уломский Е.Н., Русинов В.Л.

Уральский федеральный университет имени первого Президента Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, г. Екатеринбург.
E-mail: voinkov-egor@mail.ru

Синтез гетероциклических соединений, близких по структуре к природным пуринам традиционно привлекают интерес с точки зрения поиска ингибиторов рецепторов природных пуриновых нуклеозидов – аденозина, гуанозина. Такие ингибиторы могут использоваться при лечении многочисленных заболеваний от Паркинсона и Альцгеймера до злокачественных опухолей. Одним из перспективных объектов в чрезвычайно широком ареале азолоазинов является класс 6-нитро-7-амино-азоло[5,1-c][1,2,4]триазинов (**6**), среди которых уже выявлены соединения, обладающих лекарственным действием. Способ синтеза соединений **6** состоит во взаимодействии 3-диазоазолов **4** с нитроацетонитрилом. Существенным ограничением метода является нестабильность этого соединения, что является значимым препятствием в синтезе аминонитроазолотриазинов. Нами разработан эффективный и нетрудоемкий способ синтеза 6-нитро-7-аминоазоло[5,1-c][1,2,4]триазинов (**6**) с использованием легкодоступной калиевой соли нитроцианауксусного эфира **1**, получаемой окислением изонитрозоцианауксусного эфира. При обработке соли **1** щелочью происходит декарбоксилирование с образованием калиевой соли нитроацетонитрила **2**, которая без выделения вступает в реакцию азосочетания. Прямым доказательством существования стабильной калиевой соли нитроацетонитрила является рентгеноструктурный анализ ее кристаллов, выращенных из метанола. Таким образом, взаимодействием 3-диазопиразолов или 3-диазотриазолов **4** с калиевой солью нитроацетонитрила в водном растворе приводит к получению азолилгидразонов нитрила нитроглиоксалевой кислоты **5** с умеренными выходами. Нагреванием гидразонов **5** получены 6-нитро-7-аминоазоло[5,1-c][1,2,4]триазины (**6**).



Таким образом, нами разработаны способы синтеза аминонитроазоло[5,1-c][1,2,4]триазинов в качестве потенциальных ингибиторов рецепторов природных пуриновых нуклеозидов.

Работа была выполнена при поддержке гранта РНФ № 14-13-01301.

25С.

ОКИСЛЕНИЕ ЛАППАКОНИТИНА КОМПЛЕКСОМ ПЕРЕКИСЬ ВОДОРОДА-МОЧЕВИНА

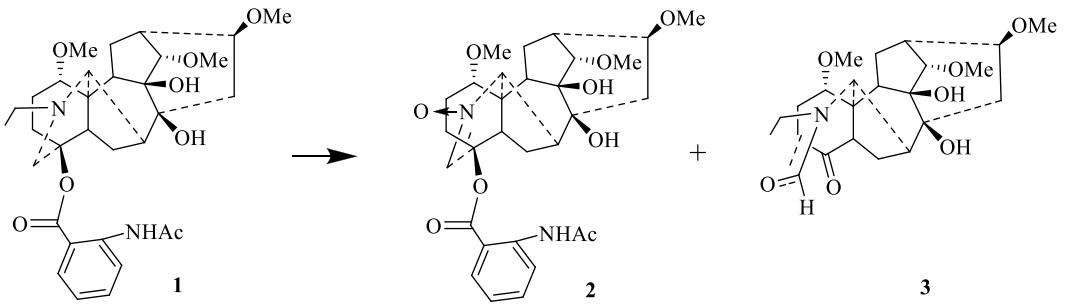
Габбасов Т.М., Цырлина Е.М., Юнусов М.С.

ФГБУН Уфимский институт химии РАН, Российская Федерация, 450054, Уфа, просп. Октября, 71, факс: 7 (347) 235-60-66,
e-*mail: tsirlina@anrb.ru*

Окисление вторичных аминов и иминов комплексом мочевина-перекись водорода (UHP) в присутствии различных катализаторов успешно применяется для получения соответствующих нитронов [1-4]. С целью изучения возможностей этой окислительной системы в приложении к дитерпеновым алкалоидам нами предпринята попытка окисления лаппаконитина (**1**).

Нами обнаружено, что окисление лаппаконитина комплексом UHP в метаноле привело к получению нитрона **2** с выходом 62% и кето-формильного производного **3** (выход 15%) уже без применения катализатора. С целью повышения выхода целевого нитрона изучено окисление с использованием в качестве катализаторов CH_3ReO_3, $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ и $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$. При окислении с UHP в соотношении 1:4 с использованием 4 мольн.% CH_3ReO_3 образуется нитрон **2** с выходом 62%. Применение 4 мольн.% $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ и 4 мольн.% $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ снижает выход нитрона **2** до 52% и 54 %, соответственно.

Строение **2** и **3** установлено на основании данных масс-, ИК-спектроскопии, серии 1D и 2D ЯМР экспериментов.



Литература

1. Marcantoni E., Petrini M., Polimanti O.// Tetrahedron Lett.- 1995.- V. 36.- P. 3561.
2. Goti A, Nanelli L. //Tetrahedron Lett.- 1996.- V. 37.- P. 6025.
3. Murray R.W.,Iyanar K., Chen J., Wearing J.T.// J.Org.Chem.- 1996.- V. 61.- P. 8099.
4. Soldaini G., Cardona F., Goti A.// Org. Lett. - 2007.- P. 473.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-1700.2014.3, Программы фундаментальных исследований Президиума РАН №8. Спектральная часть исследования выполнена на оборудовании ЦКП «Химия» Уф.ИХ РАН.

26С.

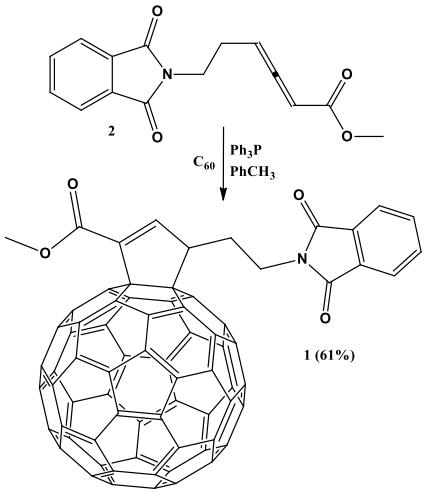
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИОКСОИЗОИНДОЛ-2,3-ДИЕНОАТА С ФУЛЛЕРЕНОМ C_{60}

[1,2]Гайнетдинова Л.М., [2]Сахаутдинов И.М., [1]Биглова Ю.Н., [2]Фатыхов А.А, [2]Юнусов М.С.

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение ВПО Башкирский государственный университет, Уфа, Росси
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии РАН, Уфа, Пр. Октября 71, ioh039@mail.ru

Реакция фуллерена непосредственно с алленами встречается редко. Возможно, это связано с тем, что исходные реагенты не всегда доступны.

Нами был синтезирован монозамещенный [2+3]-циклоаддукт фуллерена C_{60} **1** на основе алленоата **2**, полученного из N-фталил-γ-аминомасляной кислоты [1].



Взаимодействие фуллерена с алленоатом протекает в присутствии эквимольного количества Ph_3P через промежуточное образование нестабилизированного илида фосфора[2]. Именно этим следует объяснить [2+3]-циклоприсоединение с наведением циклопентенового фрагмента. Структура полученного соединения доказана физико-химическими методами анализа. Для корректного отнесения сигналов в спектрах ЯМР продукта реакций использовали методы гомо- и гетероядерной двумерной корреляции COSY, NOESY, HSQC и HMBC.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта конкурса 2014 года по приоритетному направлению деятельности РНФ "Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами" (№ 14-13-01307). Информационная поддержка - грант РФФИ 13-00-14056. Спектральная часть исследования проведена на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

Список литературы.

1. I.M. Sakhautdinov, A.M. Gumerov, I. R. Batyrshin, A.A. Fatykhov, K.Yu. Suponitsky, M.S. Yunusov. Synthesis of Pyrazoles Based on Functionalized Allenoates // HETEROCYCLES, 2014, Vol. 89, No. 3, pp.641-651.
2. Lian-He Shu, Wei-Quan Sun, Dan-Wei Zhang, Shi-Hui Wu, Hou-Ming Wu, Jing-Fei Xu and Xia-Fei Lao. Phosphine-catalysed [3 + 2] cycloadditions of buta-2,3-dienoates with [60]fullerene//*Chem. Commun*., 1997, C. 79-80.

27С.

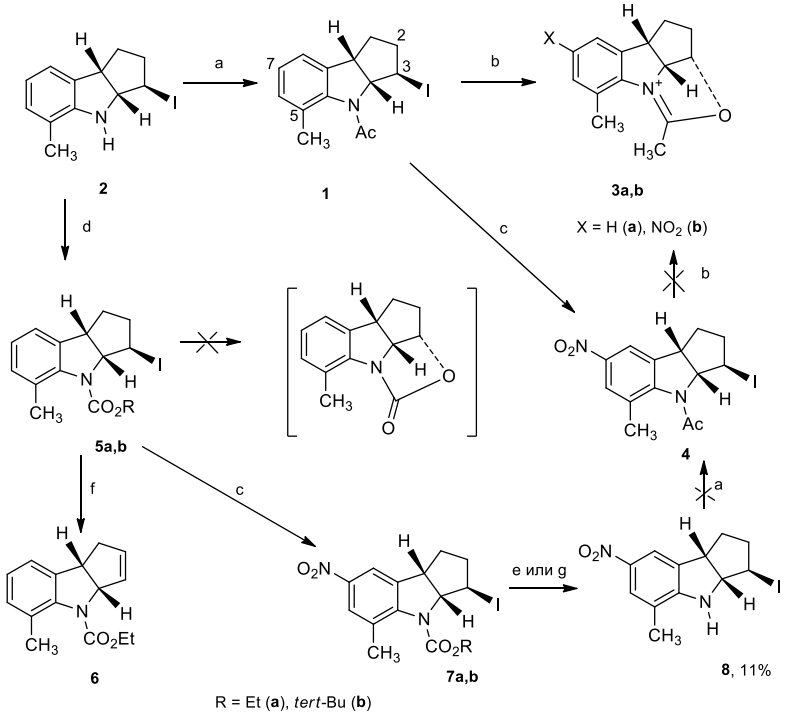
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ N-АЦИЛ-1,2,3,3a,4,8b-ЦИКЛОПЕНТА[b]ИНДОЛОВ

Гайнуллина Г. Р.,[а] Гатауллин Р. Р.[б]

[а)]*ФГБОУ Башкирский государственный университет, г. Уфа*
[б)]*Уфимский институт химии Российской академии наук, г. Уфа*

При получении некоторых β- и γ-галогеналкиламидов происходят последующие трансформации, приводящие к замыканию цепи в азоткислородсодержащий гетероцикл. В некоторых случаях наряду с образованием оксазолиевых или оксазиниевых циклов наблюдается новый тип кольчато-цепной таутомерии. Такие равновесные состояния исследованы на ограниченном наборе объектов и полученные данные не позволяют проследить влияние на изомеризацию природы заместителей при различных атомах молекулы.

С целью установления влияния на изомеризацию различных заместителей при атоме азота и углеродных атомах ароматического кольца N-ацил-1,2,3,3a,4,8b-циклопента[b]-индолов нами проводились исследования по синтезу аналогов указанного гетероцикла **1** из индолина **2**. Было установлено, что изомеризация происходит только в случае, когда при атоме азота находится ацильный заместитель с алифатическим радикалом при карбонильном атоме углерода. Присутствие в этом качестве ароильного, этокси-, *трет*-бутоксикарбонильного фрагментов исключает протекание дальнейших трансформаций молекул структуры **5**. Появление при ароматических атомах углерода нитрогруппы также способствует увеличению устойчивости молекулы.



Условия и реагенты: a) Ac_2O, $CHCl_3$, 20°C; b) $CDCl_3$, 20°C; c) NH_4NO_3, $(CF_3CO)_2O$, $CHCl_3$, -30°C; d) EtO_2CCl, K_2CO_3, $CHCl_3$, 20°C или $(t\text{-BuOCO})_2O$, CH_2Cl_2, 20°C; e) 1. Me_3SiI, $CHCl_3$, 60°C; 2. MeOH; 3. MeONa; f) Пиперидин, 110°C, 5 ч; g) 1. HCl, 20°C, 2. $NaHCO_3$, H_2O, 20°C.

Работа выполнялась при финансовой поддержке гранта РФФИ Поволжье р_97011_а.

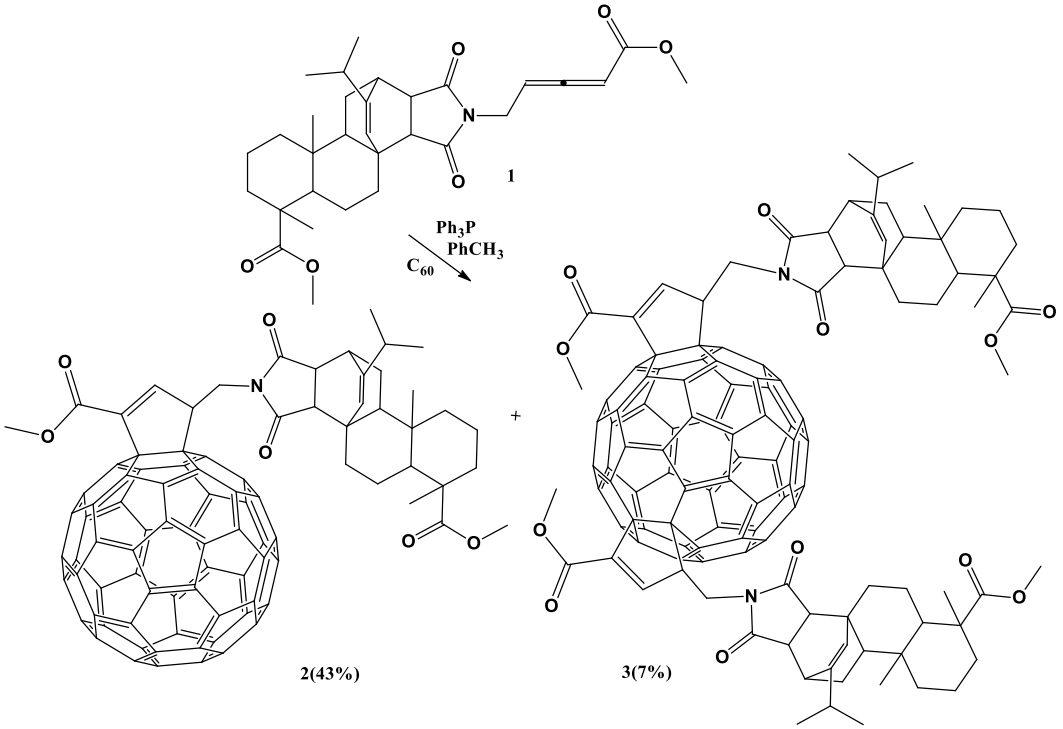
28С.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МАЛЕОПИМАРИД-2,3-ДИЕНОАТА АЛЛЕНА С ФУЛЛЕРЕНОМ C_{60}

[1]Маликова Р. Н., [1]Сахаутдинов И.М., [2]Гайнуллина Ю.Ю., [1]Петрова С.Ф.,[1]Юнусов М.С.

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии РАН, Уфа, Пр. Октября 71, ioh039@mail.ru
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение ВПО Башкирский государственный университет, Уфа, Россия, umashkova@mail.ru

Способность фуллерена эффективно улавливать свободные радикалы может быть полезна при создании антиоксидантов нейрозащитного действия. Общеизвестно, что как C_{60}, так и его функционализированные производные отличаются крайне низкой растворимостью в типичных органических растворителях. Тем не менее нам удалось синтезировать растворимые в ДМСО производные фуллерена, что позволит осуществлять исследования, направленные на торможение окислительного процесса, а также выявлять зависимости структура-активность.



Взаимодействие фуллерена с алленоатом **1** протекает при 110°С в присутствии эквимольного количества Ph_3P. Вещества **2, 3** выделены в индивидуальном виде колоночной хроматографией. Структура полученных соединений доказана совокупностью физико-химическими методов анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта конкурса 2014 года по приоритетному направлению деятельности РНФ "Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами" (№ 14-13-01307). Информационная поддержка - грант РФФИ 13-00-14056. Спектральная часть исследования проведена на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

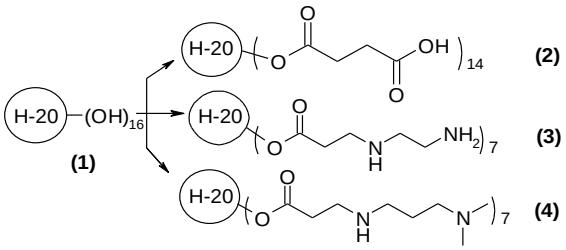
29С.

АТИМИКОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ГИПЕРРАЗВЕТВЛЕННЫХ ПОЛИЭФИРОПОЛИОЛОВ

Кутырева М.П., Гатаулина А.Р., Улахович Н.А., Халдеева Е.В.*, Хасанова Э.М., Кутырев Г.А., Медянцева Э.П.**

Казанский (Приволжский) федеральный университет Химический институт им. А.М. Бутлерова, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Россия
**Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии*
***Казанский национальный исследовательский технологический университет*
E-mail: alphiag@mail.ru

Изучение высокоразветвленных макромолекул, обладающих трехмерной структурой, содержащих ионы металла, в настоящее время является предметом пристального внимания исследователей. Гиперразветвленный полиэфирополиол на основе 2,2-ди(гидроксиметил) пропионовой кислоты, содержащий 16 гидроксильных групп был использован для получения нетоксичных, водорастворимых гиперразветвленных полиэфиро- поликарбоновых кислот и полиаминов:



Полученные производные были использованы как полидентатные лиганды для синтеза гиперразветвленных полиядерных металлокомплексов с ионами Co(II) **(2а)**, и Cu(II) – **(2б, 4б)**. Оценена фунгицидная и фунгистатическая активность данных соединений к некоторым штаммам *Candida* (таблица).

	Candida albicans		***Candida tropicalis***		***Candida parapsilosis***	
	Фунгиц. активн.	Фунгистат. активн.	Фунгиц. активн.	Фунгистат. активн.	Фунгиц. активн.	Фунгистат. активн.
(1)	–	+	–	+	–	+
(2)	–	+	–	+	+/–	–
(2а)	+++	–	+++	–	+++	–
(2б)	–	+/–	+	–	+/–	+/–
(3)	+++	–	–	–	–	–
(4)	+++	–	+	–	+	–
(4б)	+	–	+/–	–	+	–
«Нистатин»	++	–				

Установлено, что максимальной фунгицидной и фунгистатической активностью обладают соединения **(3), (4), (2а)**. Следует отметить, что данные соединения обладают большей фунгицидной активностью по сравнению с антимикотическим препаратом полиенового ряда «Нистатином». В то же время комплекс меди **(4б)** обладает меньшей фунгицидной активностью, но фунгистатический эффект сохраняется на всех культурах *Candida*.

Таким образом, полученные гиперразветвленные полиэфиро- поликарбоновые кислоты и полиамины, и их полимерметаллические комплексы Co(II) и Cu(II) могут быть использованы в качестве активного вещества антимикотических фармпрепаратов.

30С.

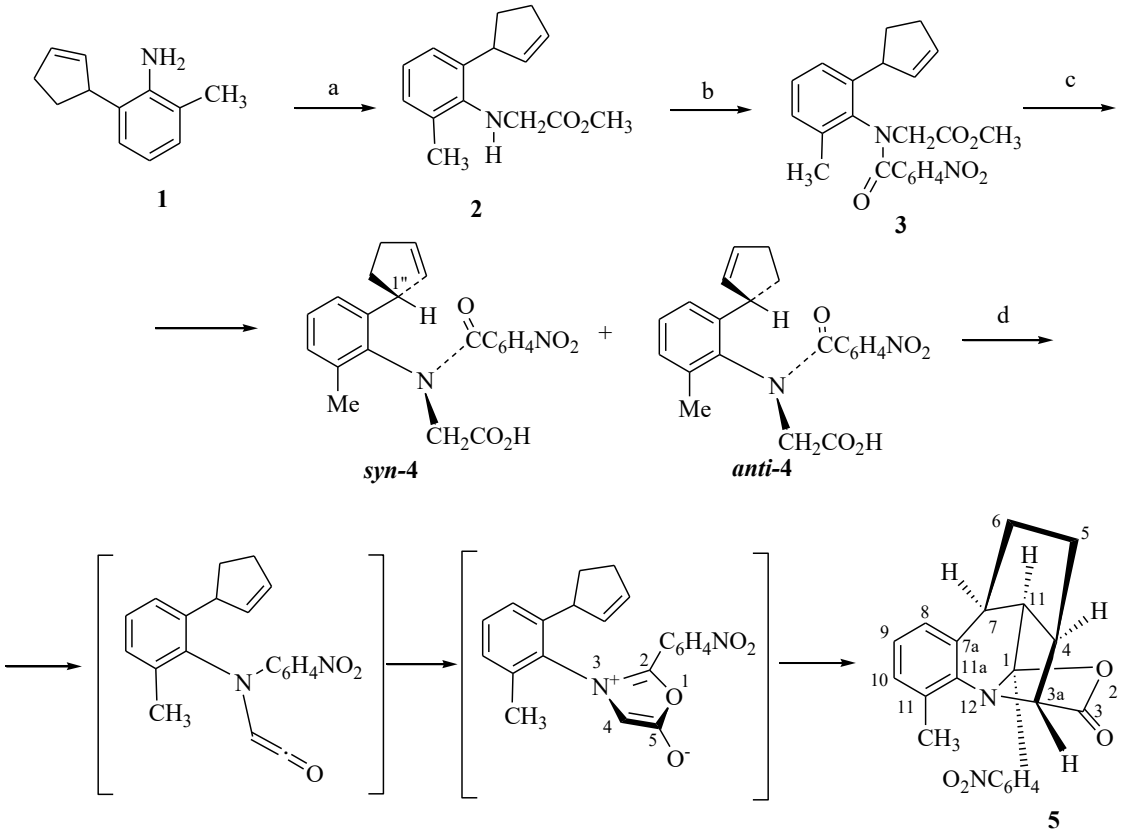
ПОЛУЧЕНИЕ (1*R**,3A*S**,4*R**,7*R**,13*R**)-11-МЕТИЛ-1-(4-НИТРОФЕНИЛ)-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-1,4,7-МЕТАНТРИИЛ[1,3]ОКСАЗОЛО[3,4-*A*][1]БЕНЗАЗОЦИН-3(3A*H*)-ОНА

Ибатуллина З. А., Гатауллин Р. Р.

Уфимский Институт химии Российской академии наук, г. Уфа

На основе производных *орто*-аллиланилина могут быть получены разнообразные бензконденсированные гетероциклические соединения. В этой области интерес представляют также реакции [3+2]-циклоприсоединения производных аллиланилинов, приводящие к соединениям мостиковой структуры, которые могут найти применение в качестве лигандов каталитических систем или селективных экстрагентов редкоземельных металлов.

При исследовании синтеза метанооксазолохинолиновых структур из производных *орто*-циклопентениланилина **1** нами обнаружено влияние явления атропоизомерии на направление циклизации *syn*- и *anti*-изомеров замещенных глицинов **4** при определенных интервалах температур нагревания реакционной смеси. Установлено, что проведение реакции при температурах масляной бани до 130°С в реакцию вступают только *anti*-атропоизомер, с образованием взаимно *транс*-расположенных 1,2-этилиденового и заместителя при атоме С-1 гетероцикла **5**.



Условия и реагенты: a) $BrCH_2CO_2CH_3$, MePh, кипячение; b) $NO_2C_6H_4COCl$, K_2CO_3, $CHCl_3$, 20°С; c) 1. $LiOH{\cdot}H_2O$, ТГФ-H_2O, 3:1, 20°С; 2. HCl (1 н.), 20°С; d) Ac_2O, 130°С, 3 ч.

31С.

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОГО КОЭФФИЦИЕНТА НА ЭЛЕКТРОДЕ, МОДИФИЦИРОВАННОМ ПЛЕНКОЙ ИЗ ГЕКСАХЛОРОМЕТАЛЛАТОВ

Шайдарова Л.Г., Гедмина А.В., Челнокова И.А., Будников Г.К.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань
Anna.Gedmina@ksu.ru

В биологических жидкостях человека серосодержащие эндогенные антиоксиданты, такие как глутатион и цистеин, существуют как в восстановленной, так и в окисленной форме. Избыточное содержание свободных радикалов вызывает неконтролируемое окисление глутатиона и цистеина, что приводит к нарушению баланса в тиол-дисульфидной окислительно-восстановительной системе. Количественной характеристикой состояния тиол-дисульфиной системы человека является тиол/дисульфидный коэффициент (ТДК). Для расчета этого коэффициента определяют содержание цистеина, цистина, глутатиона и дисульфида глутатиона в крови. Значение ТДК используют при клинической диагностике и для оценки эффективности терапевтического лечения.

В настоящей работе изучена возможность вольтамперометрического определения ТДК на электроде из стеклоуглерода (СУ) с иммобилизованными пленками из гексахлороплатината кобальта ($CoPtCl_6$) и рутения ($RuPtCl_6$).

Установлено, что пленки из $RuPtCl_6$ и $CoPtCl_6$ проявляют каталитическую активность при окислении цистеина, глутатиона и их дисульфидов: цистина и дисульфида глутатиона. Каталитические свойства иммобилизованных пленок зависят от pH фонового электролита. Так, лучший каталитический эффект наблюдается на ХМЭ с пленкой $RuPtCl_6$ в растворах с pH 4.0 и на ХМЭ с пленкой $CoPtCl_6$ в растворах с pH 13.0. В ряду рассматриваемых гексахлорометаллатов наибольший каталитический эффект при электроокислении цистеина и глутатиона, а также их дисульфидов наблюдается на ХМЭ с пленкой $CoPtCl_6$. Благодаря способности гексахлороплатината кобальта к электрохимическому генерированию нескольких каталитических центров, электроокисление тиолов и дисульфидов происходит при разных потенциалах, что позволяет проводить определение этих соединений при совместном присутствии.

Разработан способ вольтамперометрического определения цистеина, цистина, глутатиона и дисульфида глутатиона на ХМЭ с пленкой $CoPtCl_6$. Нижняя граница определяемых содержаний цистеина, цистина, глутатиона и дисульфида глутатиона составляет 1×10^{-6} М. Разработанные способы вольтамперометрического определения цистеина, цистина, глутатиона и дисульфида глутатиона на ХМЭ были использованы для определения показателя ТДК в клинических образцах плазмы крови человека. Полученные значения ТДК, равные 2.58 и 2.61, соответствуют стандартному показателю для здорового человека.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13-03-01101).

32С.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПОТЕНЦИМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА (III)

Газизуллина Е.Р., Герасимова Е.Л., Иванова А.В.

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», ул. Мира, 19, Екатеринбург. E-mail: e.l.gerasimova@urfu.ru

Развитие состояния окислительного стресса сопровождает большое количество заболеваний сердечно-сосудистой, нервной систем, легких, глаз, крови, патологий мужской репродуктивной функции, процессы старения человека. Одним из широко используемых способов предупреждения возникновения состояния окислительного стресса или уменьшения последствий воздействия его на организм человека, является применение антиоксидантов. Использование методов исследования антиоксидантной активности является основой для изучения существующих антиоксидантных лекарственных средств, а также для разработки новых препаратов. Поэтому развитие данной тематики является чрезвычайно актуальным.

В разработанном методе определения антиоксидантной активности в качестве модели окислителя использовали окисленную форму металла в составе комплексного соединения [1,2]. Основные требования, предъявляемые к комплексному соединению: электрохимическая обратимость, высокое значение условной константы устойчивости в области значений pH, близких к физиологическим. За счет избытка концентрации окислителя химическая реакция с антиоксидантами протекает быстро, и как следствие, устанавливается равновесие между избытком окисленной формы металла в составе комплексного соединения и образовавшейся восстановленной формой комплекса металла. Устанавливающееся равновесие подчиняется уравнению Нернста для Ox-Red пар за счет высокой электрохимической обратимости, что дает возможность количественного определения содержания веществ с антиоксидантными свойствами. В качестве модели окислителя были использованы $[Fe(III)\text{-}EDTA]^-$, $Fe(SCN)_3$ и $K_3[Fe(CN)_6]$. Анализ проводился путем введения двух последовательных добавок анализируемого вещества в раствор окислителя.

Предложенным методом исследованы известные низкомолекулярные антиоксиданты природного происхождения, имеющие различное стоение и набор функциональных антиоксидантных групп: фенольной природы (кверцетин); тиольные соединения (цистеин); соединения, содержащие гидроксильные группы в фурановом гетероцикле (аскорбиновая кислота); производные пурина (мочевая кислота). Правильность разработанного метода подтверждена методом «введено-найдено». Найденные значения соответствуют введеным с относительным стандартным отклонением 0,02-0,05.

Таким образом, разработанный метод позволяет проводить определение антиоксидантов различной химической структуры и является достаточно перспективным для дальнейших исследований, в т.ч. антиоксидантных лекарственных средств.

[1] Патент РФ № 2532406 «Способ потенциометрического определения антиоксидантной/оксидантной активности с использованием комплексов металлов». Авторы: Иванова А.В., Герасимова Е.Л., Кравец И.А., Матерн А.И. Дата приоритета 22.03.2013. Дата выдачи 05.09.2014.

[2] Иванова А.В., Герасимова Е.Л., Кравец И.А., Матерн А.И. Потенциометрическое определение водорастворимых антиоксидантов с использованнием комплексов металлов // Журнал аналитической химии, Т. 70, №2, С. 156-160.

33С.

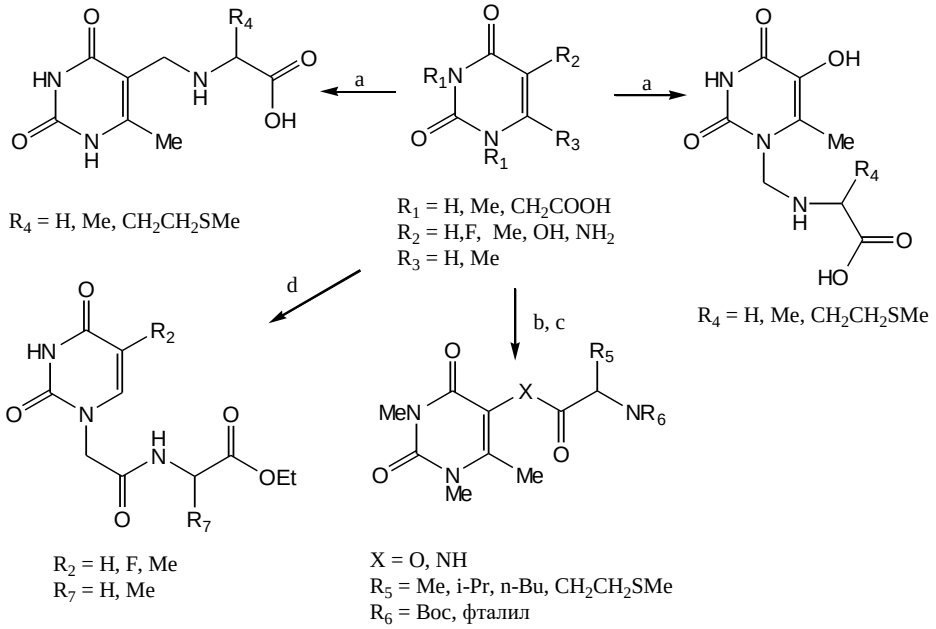
СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛОВ

Гимадиева А.Р.[1], Хазимуллина Ю.З.[1], Абдрахманов И.Б.[1], Мустафин А.Г.[1,2]

[1]Уфимский институт химии РАН
450054, г. Уфа, проспект Октября, д. 71, e-mail: chemhet@anrb.ru
[2]Башкирский государственный университет
450074, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32

Пиримидиновые основания представляют большой практический интерес благодаря своим биологическим свойствам [1]. В настоящее время в медицине находят применение такие производные урацила как 6-метилурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил, фторафур, 3'-азидо-3'-дезокситимидин (АЗТ), 2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидин (D_4T) и др. Тем не менее поиск новых эффективных соединений этого ряда остается актуальным. Перспективным представляется синтез гибридных молекул путем конъюгирования с другими биологически активными веществами, например природными аминокислотами.

Введение фрагмента аминокислоты в молекулу урацила осуществляли: а) в условиях реакции Манниха, б) ацилированием 5-амино-(окси)-6-метилурацила и его метилированных производных N-защищенными аминокислотами, в) ацилированием этиловых эфиров аминокислот N-урацилилкарбоновыми кислотами.



Условия и реагенты: а) α-аминокислота, CH_2O, EtOH, Δ; b) фталил-N-CH(R_5)COCl, CH_2Cl_2, K_2CO_3, rt; c) N-Boc-аминокислота, $CHCl_3$, DCC, rt; d) $NH_2CH(R_7)COOEt$, DMF, DCC, rt

Полученные конъюгаты могут быть интересны с точки зрения фармакологии, так как, будучи структурными аналогами природных биологически активных веществ могут обладать высоким уровнем биологической активности и хорошей переносимостью.

[1]. Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Синтез, модификации и биологическая активность урацилов - Уфа: изд-во Гилем, 2013. – 176 с.

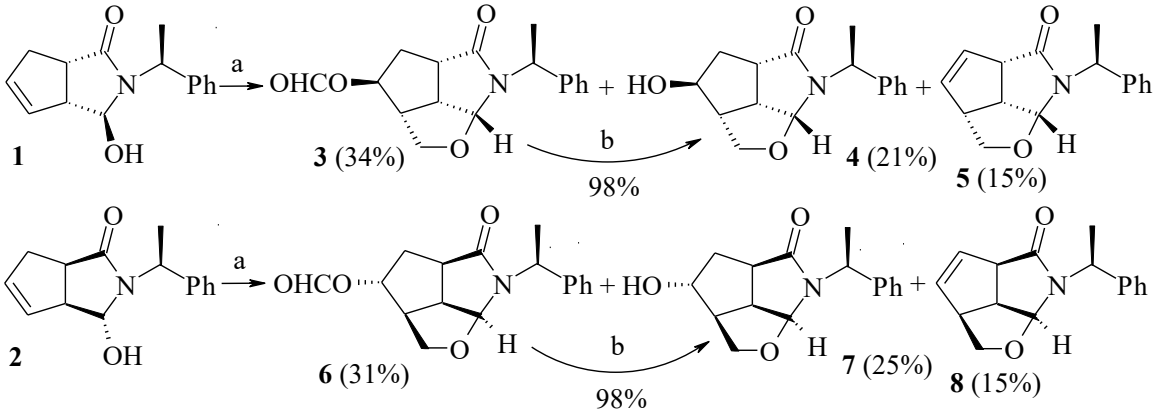
34С.

СИНТЕЗ ВИЦИНАЛЬНО ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ХИРАЛЬНЫХ ЦИКЛОПЕНТАНОВЫХ БЛОКОВ

Гимазетдинов А.М., Лоза В.В., Альмухаметов А.З.

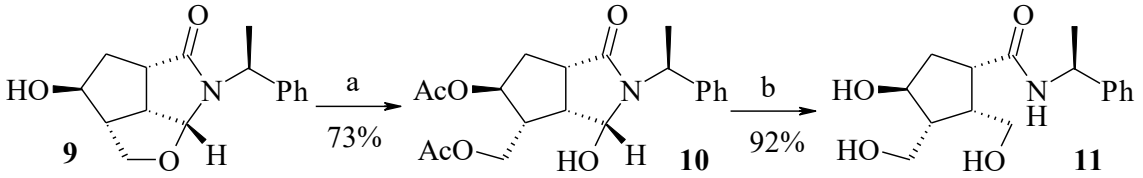
ФГБУН Уфимский Институт химии РАН
г.Уфа, 450054, проспект Октября, 71; e-mail: bioreg@anrb.ru

Функционализированные хиральные циклопентановые блоки – важные базисные составляющие в синтезе природных циклопентаноидов и аналогов [1]. Среди них особый интерес представляют энантиомерночистые 1,2,3,4-функционализированные циклопентановые блокитребуемой стереохимии. Для выхода к подобным структурам, в данной работе, мы изучили возможности функционализации ранее описанных бициклических олефинов **1** и **2** [2] по Принсу. Осуществить реакцию Принса олефинов **1** и **2** с формальдегидом удалось лишь в жёстких условиях – кипячением компонентов в муравьиной кислоте при катализе H_2SO_4. При этом с приемлемыми выходами получены трициклические формиаты**3** и **6**,спирты **4** и **7** и трициклические олефины **5** и **8**.



a) $(CH_2O)n$, HCO_2H, H_2SO_4 cat., Δ, 5-6 h; b) MeONa, MeOH, rt, 1-2 h.

Один из вариантов дециклизации трициклов с получением вицинально тетразамещенного хирального циклопентанового блока – триола **11** представлен ниже на схеме.



a) $Et_2O{\cdot}BF_3$, Ac_2O, rt, 5h; b) $NaBH_4$, H_2O-1,4-Dioxan, Δ, 8h.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-03-00211) и стипендии Президента РФ. Спектральная часть исследования и теоретические вычисления проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

Литература

1. D. Cousin, J. Mann. Tetrahedron, **2008**, *64*, 3534-3540.
2. A.M. Gimazetdinov, N.S. Vostrikov, M.S. Miftakhov Tetrahedron Asymm.**2008**, *19*, 1094-1099.

35С.

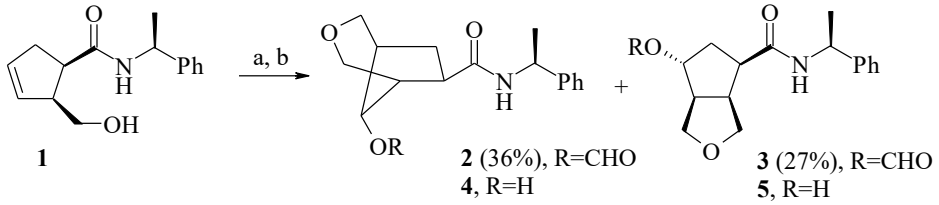
НЕТРИВИАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ПРИНСА С ЦИКЛОПЕНТЕНАМИ

Гимазетдинов А.М., Лоза В.В., Альмухаметов А.З.

ФГБУН Уфимский Институт химии РАН
г.Уфа, 450054, проспект Октября, 71; e-mail: bioreg@anrb.ru

На пути к функционализированным хиральным циклопентановым блокам нами изучена возможность функционализации ранее описанного амидоспирта **1** [1] по реакции Принса. Реакцию Принса амидоспирта **1** с формальдегидом проводили кипячением компонентов в муравьиной кислоте при катализе H_2SO_4. При этом реакция приводила к двум основным продуктам – паре бициклических формиатов **2**, **3** и паре бициклических спиртов **4**, **5**. Бициклические формиаты, оказавшиеся в значительной степени нестабильными, были легко конвертированы в соответствующую пару спиртов **4**, **5** (схема 1).

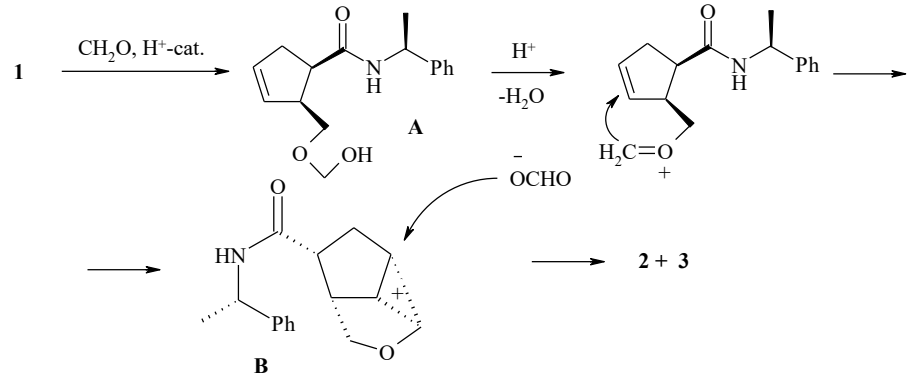
Схема 1



a) $(CH_2O)n$, HCO_2H, H_2SO_4 cat., Δ, 5-6 h; b) MeONa-MeOH, rt, 2h.

В этом случае из «первичного» полуацеталя **A** (схема 2) дегидратацией образуется оксокарбениевый интермедиат **B**, для которого возможны два варианта атаки нуклеофила, с образованием бициклов **2** и **3** соответственно.

Схема 2



Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-03-00211) и стипендии Президента РФ. Спектральная часть исследования и теоретические вычисления проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

Литература

1. A.M. Gimazetdinov, N.S. Vostrikov, M.S. MiftakhovTetrahedronAsymm. **2008**, *19*, 1094-1099.

36С.

ОПТИЧЕСКОЕ КИНЕТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ 3-ЗАМЕЩЁННЫХ 3,4-ДИГИДРО-2*H*-[1,4]БЕНЗОТИАЗИНОВ

Груздев Д.А., Чулаков Е.Н., Левит Г.Л., Краснов В.П.

Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения РАН, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20; e-mail: gruzdev-da@ios.uran.ru

Энантиомеры 3-замещённых 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазинов представляют интерес в качестве структурных фрагментов соединений, обладающих противомикробной и противовирусной активностью.

Одним из важных подходов к получению энантиомерно чистых аминов является кинетическое разделение (КР) рацематов в ходе диастереоселективного ацилирования [1]. В настоящей работе мы изучили возможность получения (*R*)- и (*S*)-энантиомеров 3-метил- и 3-фенил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазинов (**1a,b**) в результате КР под действием хлорангидридов хиральных кислот.

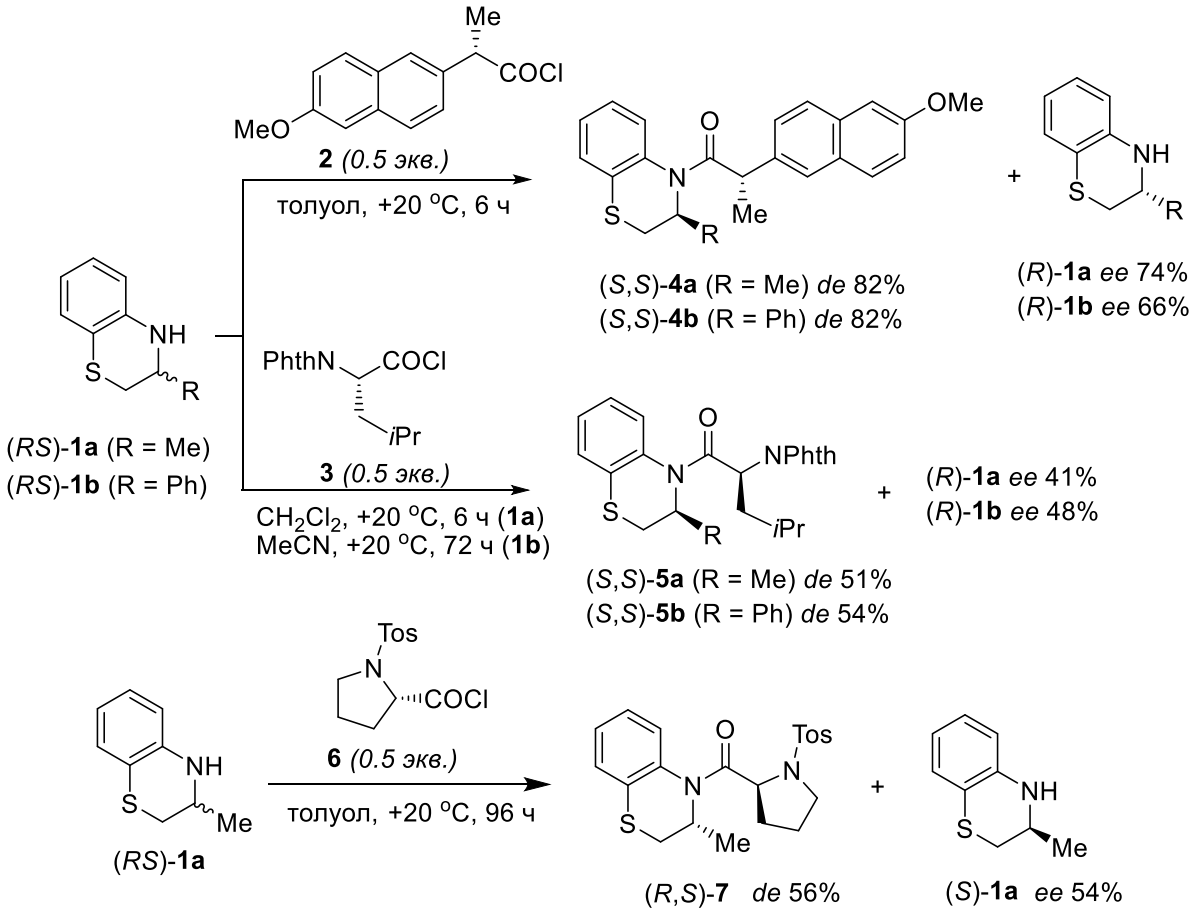


Схема 1

Ацилирование рацемических аминов **1a,b** хлорангидридами (*S*)-напроксена (**2**) в толуоле или *N*-фталоил-(*S*)-лейцина (**3**) в дихлорметане или ацетонитриле (мольное соотношение реагентов 2 : 1) приводило к амидам **4a,b** и **5a,b** с преобладанием (*S,S*)-диастереомеров (*de* 82 и 51-53%, соответственно), а непрореагировавшие амины были обогащены (*R*)-энантиомерами (*ee* 41-74%) (схема 1). При ацилировании метил-

замещённого амина (*RS*)-**1a** хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина (**6**) (0.5 экв., толуол, +20 °C, 96 ч) происходило преимущественное образование (*R*,*S*)-амида **7** (*de* 56%). Следует отметить, что ацилирование фенил-замещённого амина **1b** хлорангидридом **6** в таких же условиях не происходило, по-видимому, вследствие влияния стерических и электронных факторов.

Диастереомерно чистые амиды **4a,b**, **5a,b** и **7** (*de* >99%) были выделены из продуктов КР в результате перекристаллизации (**4a,b**) или флеш-хроматографии (**5a,b**, **7**).

Кислотный гидролиз амидов (*S*,*S*)-**4a** и (*S*,*S*)-**5a** приводил к энантиомерно чистому амину (*S*)-**1a** с выходом 75 и 85%, соответственно (схема 2). Гидролиз фенил-замещённого амида (*S*,*S*)-**4b** в кислых условиях сопровождался рацемизацией (*ee* (*S*)-**1b** 93%, выход 61%). В случае амида (*S*,*S*)-**5b** в кислых условиях гидролиз не происходил, а в щелочных условиях – приводил к амину (*S*)-**1b** с *ee* 91% (выход 37%). Гидролиз амида *N*-тозил-(*S*)-пролина (*R*,*S*)-**7** в кислых условиях позволил получить амин (*R*)-**1a** (*ee* 99.2%) с выходом 70%.

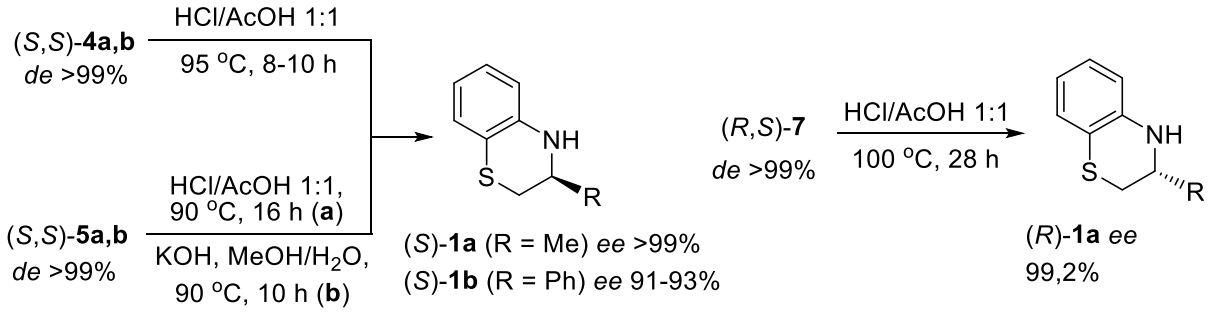


Схема 2

Таким образом, КР в результате ацилирования хлорангидридами (*S*)-напроксена и *N*-защищённых аминокислот является удобным методом получения (*S*)- и (*R*)-энантиомеров 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина с *ee* >99%. Данный метод оказался менее пригодным для получения (*S*)-3,4-дигидро-3-фенил-2*H*-[1,4]бензотиазина (*ee* 93%).

Литература

[1] V.P. Krasnov, D.A. Gruzdev, G.L. Levit, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1471.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 13-03-00674), Уральского отделения РАН (грант 15-21-3-5) и Государственной программы поддержки ведущих научных школ (проект НШ 3656.2014.3)

37С.

СИНТЕЗ И ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ *N*-(2-АМИНОПУРИН-6-ИЛ)АМИНОКИСЛОТ

Вигоров А.Ю.[1], Груздев Д.А.[1], Левит Г.Л.[1], Тумашов А.А.[1], Садретдинова Л.Ш.[1], Краснов В.П.[1], Кравченко М.А.[2], Чарушин В.Н.[1]

[1] *Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, 620990, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20. E-mail: gruzdev-da@ios.uran.ru*

[2] *Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 620039, Екатеринбург, ул. XXII Партсъезда, 50*

В связи с широким распространением туберкулеза и возрастающей резистентностью *Mycobacterium tuberculosis* к существующим видам терапии поиск новых эффективных противотуберкулезных агентов является актуальной задачей. В ряду производных пурина существуют соединения, обладающие значительной противотуберкулезной активностью [1, 2]. Высокую цитостатическую активность в отношении *M. tuberculosis* проявляют некоторые производные 6-аминопурина [3] и *N*-(пурин-6-ил)аминокислот [4].

Целью данной работы являлся синтез ряда новых 2-аминопурин-6-ил производных аминокислот, определение их энантиомерного состава и исследование их способности ингибировать рост *M. tuberculosis* в опытах *in vitro*.

В качестве исходного соединения использовали 2-ацетамидо-6-хлорпурин (**1**), при нагревании которого с *трет*-бутиловыми эфирами (*S*)-аминокислот **2-7** образовывались конъюгаты **8-13**. В результате удаления защитных групп соединений **8-12** щелочным гидролизом получали *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислоты **14-18** (схема 1).

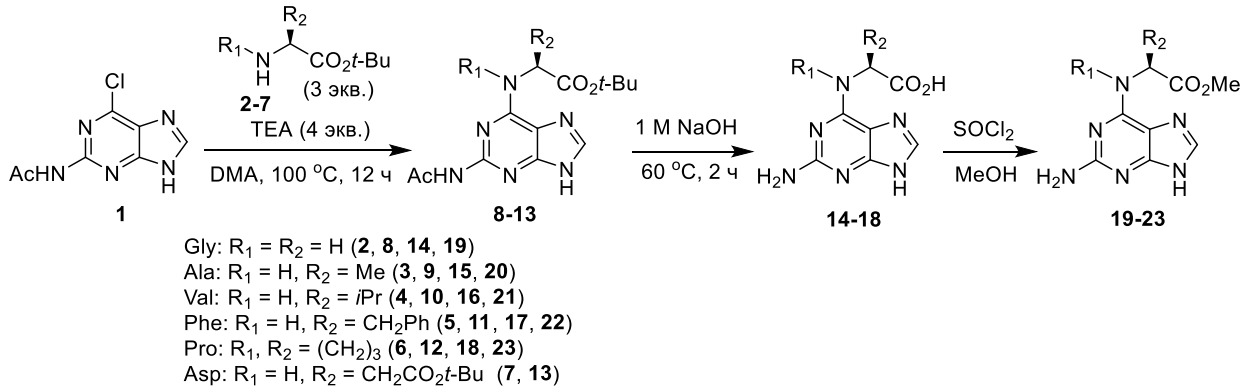


Схема 1

Для определения энантиомерной чистоты соединений использовали метод ВЭЖХ на хиральных колонках (*S*,*S*)-Whelk-O 1, Chiradex, Kromasil Cellucoat и Nautilus E. В качестве веществ сравнения использовали (*R*)-энантиомеры либо рацематы соответствующих производных, синтезированные нами по аналогичной методике. Установлено, что наилучшими условиями разделения энантиомеров *трет*-бутиловых эфиров **9-13** являются колонка (*S*,*S*)-Whelk-O 1 и подвижная фаза MeOH–0,25% водн. AcOH (от 63 : 37 до 40 : 60).

Добиться удовлетворительного разделения энантиомеров соединений **15-18** методом ВЭЖХ на хиральных колонках с использованием вышеперечисленных фаз не удалось. Поэтому, для анализа энантиомерного состава аминокислот **15-18**, их предварительно превращали в соответствующие метиловые эфиры **20-23** (схема 1), которые выделяли и

анализировали хиральных колонках (*S*,*S*)-Whelk-O 1 и Chiralcel OD-H, подвижная фаза гексан–*i*PrOH–MeOH (от 10 : 1 : 0,5 до 2 : 0,7 : 0,3). Установлено, что на стадии замещения хлора частичной рацемизации подвергаются производные фенилаланина [**11**, 3% (*R*)-энантиомера] и аспарагиновой кислоты [**13**, 25% (*R*)-энантиомера], а на стадии щелочного гидролиза отмечена частичная рацемизация производных валина [**21**, 7% (*R*)-энантиомера] и фенилаланина [**22**, 10% (*R*)-энантиомера]. Производные аланина **9**, **20**, валина **10** и пролина **12**, **23** оказались оптически чистыми.

Проведено исследование туберкулостатической активности некоторых *N*-(2-аминопурин-6-ил)-(*S*)-аминокислот и их производных *in vitro* методом вертикальной диффузии с использованием лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv. Действие соединений, проявивших туберкулостатическую активность в отношении данного штамма, исследовали также на штаммах *M. avium*, *M. terrae* и клиническом штамме с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). В таблице представлены результаты испытаний соединений, проявляющих туберкулостатическую активность, в сравнении с изониазидом и офлоксацином.

Таблица

Соединение	Туберкулостатическая активность в отношении различных штаммов *M. tuberculosis* (минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл)			
	H37Rv	*M. avium*	*M. terrae*	МЛУ
12	6,1	6,1	6,1	6,1
16	6,1	6,1	6,1	6,1
19	6,1	6,1	6,1	6,1
изониазид	0,1	0,1	0,1	–
офлоксацин	0,1	0,1	0,1	0,1

Аминокислотные производные **12**, **16**, **19** показали умеренную туберкулостатическую активность в отношении всех изученных штаммов.

Таким образом, нами синтезирован ряд производных *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислот и определена их оптическая чистота. Некоторые из полученных соединений проявляют умеренную туберкулостатическую активность. Полученные соединения представляют интерес в качестве строительных блоков для синтеза нуклеозидов различного строения, а также 2-аминопурин-6-ил замещенных пептидов.

Литература

[1] Brændvang M., Bakken V., Gundersen L.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6512.
[2] Pathak A.K., Pathak V., Seitz L.E., et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1685.
[3] Correia C., Carvalho M.A., Proença M.F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6903.
[4] Nordqvist A., Nilsson M.T., Röttger S., et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5501.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-13-01077).

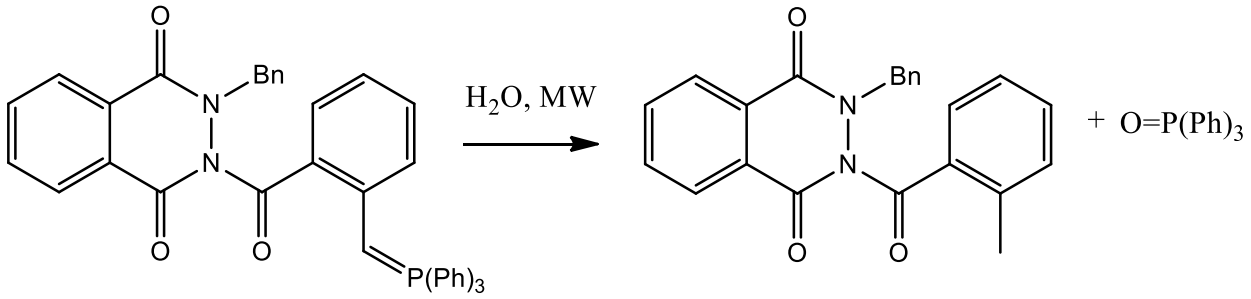
38С.

ГИДРОЛИЗ ДИОКСОФТАЛАЗИНСОДЕРЖАЩЕГО ИЛИДА ФОСФОРА В УСЛОВИЯХ МИКРОВОЛНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ

[1]Хусаинова Л.Н., [1]Сахаутдинов Б. И., [2]Гумеров А.М.

[1]Муниципальное образовательное учреждение СОШ 114, 450098, Октябрьского района городского округа Уфа, ул. Российская, 90
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии РАН, Уфа, Пр. Октября 71, ioh039@mail.ru

Ранее было известно, что при длительном нагревании фосфорана **1** в среде сухого толуола происходит осмоление реакционной массы и образование следового количества тетрациклического продукта внутримолекулярной циклизации[1-3]. В присутствии воды в аналогичных условиях наблюдаем образование продукта гидролиза 2-бензил-3-(2-метилбензоил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион **2** с выходом 15%.



1 **2** (68%)

Обнаружено, что нагревание илида фосфора **1** в водной среде в условиях микроволнового облучения позволяет повысить выход целевого продукта **2** до 68% (Схема).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ (проект № НШ-7000.2014.3) и гранта РФФИ № 14-03-00180. Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

Список литературы.

1. Сахаутдинов И.М., Тухватуллин О.Р., Юмабаева В.М., Галин Ф.З. "Синтез гетероциклических соединений с фталазиндионовым фрагментом // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты. Том 1, под редакцией доктора химических наук, академика РАЕН В.Г. Карцева. –М.: Издано Международным благотворительным фондом "Научное Партнерство", 2014, с. 385-389.

39С.

НОВЫЕ СОРБЕНТЫ НА ОСНОВЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СЕТЧАТЫХ СТРУКТУР ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Гуськов В.Ю., Гайнуллина Ю.Ю., Кудашева Ф.Х.

Башкирский государственный университет, 450074, г. Уфа, ул. Заки-Валиди, 32
E-mail: guscov@mail.ru

С развитием биохимии и созданием новых лекарств остро стоит проблема разделения оптически активных соединений, в том числе, и для целей препаративного малотоннажного синтеза. Наиболее распространённой хиральной неподвижной фазой (ХНФ) являются циклодекстрины. Однако, несмотря на большое количество преимуществ, такие фазы обладают рядом недостатков: высокий сигнал шума, низкая термостабильность и сравнительно небольшой срок эксплуатации. Поэтому представляет интерес разработка новых ХНФ с нестандартным механизмом хирального распознавания.

В работе предложены новые на основе супрамолекулярных сетчатых структур урацила, 5-гидрокси-6-метилурацила (ГМУ) и меламина. Сами по себе эти вещества ахиральны, однако их супрамолекулярные структуры на поверхности твёрдых тел хиральны. В таком состоянии они могут принимать одну из двух ориентаций, которые не имеют зеркальной симметрии, что приводит к эффекту хиральности.

Модификаторы наносились на инертный носитель Inerton NAW в количестве 1% от массы носителя и наполнялись в насадочную колонку. Исследование проводилось на хроматографе «Цвет 500М» с пламенно-ионизационным детектором. В качестве аналитов выступали оптически чистые ментол, камфен, лимонен и камфора, а также их рацематы. В условиях газовой хроматографии определялись удельные удерживаемые объёмы, рассчитывались значения факторов селективности.

Было установлено, что предлагаемые неподвижные фазы являются селективными по отношению ко всем изучаемым энантиомерам в широком температурном интервале. Факторы селективности сильно зависели от температуры колонки. Из трёх изучаемых адсорбентов на основе супрамолекулярных сетчатых структур наименьшую энантиоселективность проявляет адсорбент на основе ГМУ. Адсорбенты на основе урацила и меламина обладают высокой селективностью по отношению как к полярным молекулам ментола и камфоры, так и к неполярным лимонену и камфену. Полученные факторы селективности заметно превышают таковые при разделении данных аналитов на циклодекстринах и их производных.

Эффект энантиоселективности, скорее всего, не связан с адсорбцией энантиомеров в полости супрамолекулярной структуры, а определяется разным соотношением доступных гомохиральных кластеров на поверхности сорбента. На ровной однородной поверхности, несмотря на наличие таких кластеров, в целом поверхность будет рацематом, однако в случае нанесения на неоднородные поверхности часть гомохиральных кластеров становится менее доступна для адсорбции оптически активных веществ, что создаёт кажущийся избыток того или иного гомохирального кластера.Таким образом, предложенные неподвижные фазы обладают высокими факторами селективности, а также значительной термостабильностью.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 14-03-31025 мол_а), Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках базового государственного задания (проект № 2522), а также гранта Республики Башкортостан для молодых учёных и молодёжных научных коллективов за 2015 год.

40С.

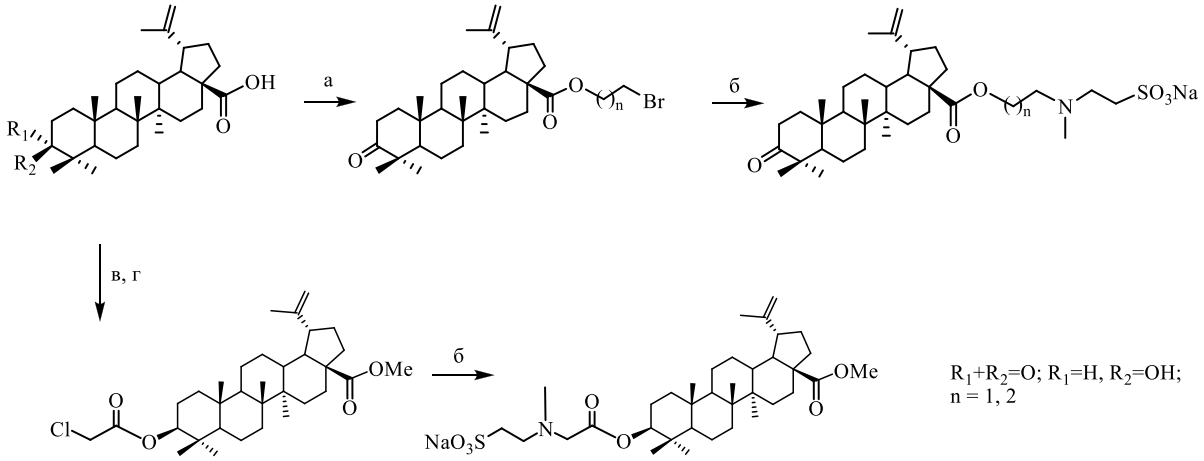
ПРОИЗВОДНЫЕ БЕТУЛОНОВОЙ И БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТ С ФРАГМЕНТОМ N-МЕТИЛ-2-ЭТАНСУЛЬФОКИСЛОТЫ

Дубовицкий С.Н., Позолотина А.В., Шитикова О.В., Комиссарова Н.Г., Юнусов М.С.

Уфимский институт химии Российской академии наук
450054, Уфа, проспект Октября, 71
e-mail: ngkom@anrb.ru

Аминоалкансульфокислоты – сернистые аналоги природных аминокислот играют важную роль в различных физиологических процессах и представляют несомненный интерес для целей медицинской химии. 2-Аминоэтансульфокислота (таурин), ее гомологи и производные, в том числе выделенные из природных источников, обладают широким спектром биологической активности в диапазон которой входит противоопухолевая, противовирусная, антимикробная, антиоксидантная, иммуностимулирующая, гепатопротекторная и многие другие виды активности. Интерес к конъюгатам природных соединений, а также некоторых лекарственных препаратов с аминоалкансульфокислотами обусловлен возможностью создания агентов, обладающих синергетным фармакологическим действием или лишенных нежелательных эффектов исходных соединений.

На основе бетулоновой и бетулиновой кислот нами синтезированы производные с фрагментом N-метил-2-аминоэтансульфокислоты, которые можно рассматривать как потенциальные биологически активные соединения для комбинированной терапии вирусных заболеваний.



а: $BrCH_2CH_2Br$ или $BrCH_2CH_2CH_2Br$, K_2CO_3, ДМФА; б: $MeNHCH_2CH_2SO_3Na$, K_2CO_3 ДМФА;
в: CH_2N_2, эфир-ТГФ; г: $CH_2ClCOCl$, CH_2Cl_2, Et_3N

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта конкурса 2014 года по приоритетному направлению деятельности РНФ "Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами" (заявка 14-13-01307). Информационная поддержка - грант РФФИ 13-00-14056. Спектральная часть исследования проведена на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

41С.

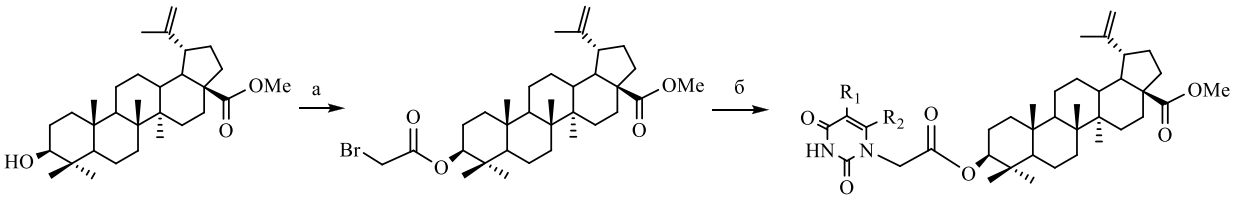
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ФРАГМЕНТОМ УРАЦИЛА И ЕГО МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ГОМОЛОГОВ

Дубовицкий С.Н., Суфиярова С.Ф., Комиссарова Н.Г., Юнусов М.С.

Уфимский институт химии Российской академии наук
450054, Уфа, проспект Октября, 71
e-mail: ngkom@anrb.ru

Синтез гибридных структур, сочетающих активные компоненты двух или более лекарственных веществ, является одним из способов создания противовирусных препаратов нового поколения.

Нами получены производные бетулиновой кислоты - пентациклического тритерпеноида лупанового ряда, обладающего стартовой противовирусной активностью в отношении различных вирусов (HIV, HBV, HSV-1, вирус Эпштейн-Барра) [1-3] с фрагментом урацила и его метилзамещенных гомологов, являющихся фармакофорными элементами многих противовирусных агентов. Целевые соединения получены селективным N-1-алкилированием урацила, тимина или 6-метилурацила 3β-бромацетоксиметилбетулинатом по нижеприведенной схеме.



R_1=R_2=H; R_1=Me, R_2=H; R_1=H, R_2=Me

а: $BrCH_2CO_2H$, DCC, DMAP, CH_2Cl_2;
б: урацил, тимин или 6-метилурацил, K_2CO_3 ДМФА;

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта конкурса 2014 года по приоритетному направлению деятельности РНФ "Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами" (заявка 14-13-01307). Информационная поддержка - грант РФФИ 13-00-14056. Спектральная часть исследования проведена на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

[1] Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А. // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. N 1. С. 1-30

[2] Абышев А.З., Абышев Р.А., Нгуен В.Х., Морозова В.А. // Медицинский академический журнал. 2013. Т. 13. N 2. С. 15-31

[3] Pavlova N.I., Savinova O.V., Nikolaeva S.N. Boreko E.I, Flekhter O.B. // Fitoterapia. 2003.V. 74. N 5. P. 489-495

42С.

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ И СЕЛЕКТИВНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИСТАМИНА С ПОМОЩЬЮ ПЬЕЗОКВАРЦЕВОГО ИММУНОСЕНСОРА

Васильев С.В., Ермолаева Т.Н.

Липецкий государственный технический университет, etn@stu.lipetsk.ru

Гистамин является одним из важных биогенных аминов для клинической диагностики и продовольственного контроля. Он действует как нейрогормон, вызывая множественные аллергические реакции. Превышение концентрации гистамина в организме человека проявляется через такие дисфункциональные признаки, как расстройство желудка, хроническая миелогенная лейкемия и др. Неправильное хранение рыбных продуктов может приводить к накоплению гистамина выше токсических уровней. Поэтому к аналитическим методикам определения гистамина предъявляют повышенные требования по чувствительности и селективности.

В настоящее время наибольшее распространение для определения гистамина получили методы высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентным, УФ-спектрофотометрическим или электрохимическим детектором. Однако следует отметить, что такие методы достаточно трудоемки и продолжительны. Наиболее надежным методом определения гистамина является хромато-масспектрометрия, требующая предварительной дериватизации гистамина фторорганическими соединениями. Известные хроноамперометрические биосенсоры, основанные на применении, например, гистаминооксидазы имеют недостаточную специфичность распознавания.

Разработан пьезокварцевый иммуносенсоры, предназначенный для высокочувствительного и селективного определения гистамина в биологических жидкостях. Для определения гистамина в конкурентном формате анализа на поверхности золотого электрода формировали распознающий слой на основе конъюгатов гистамина с молекулами BSA. Синтез конъюгата осуществляли в фосфатном буферном растворе (PBS) с pH 7,2 через глутаровый альдегид - аминогруппа гистамина конъюгировалась с ε–аминогруппой лизина BSA. Синтезированный белковый конъюгат очищали от низкомолекулярных соединений методом диализа и тонкослойной хроматографии. Ковалентная иммобилизация гаптен-белковых конъюгатов осуществлялась на предварительно силанизированную поверхность электрода сенсора также через глутаровый альдегид. Оптимизирована концентрация конъюгата, используемая на стадии иммобилизации.

Для проведения анализа к пробе, содержащей гистамин, добавляли фиксированное количество антител к нему и вводили в поток раствора носителя, направляемого в ячейку детектирования с закрепленным в ней пьезокварцевым иммуносенсором со скоростью 60 мкл/мин. Селективность определения гистамина оценена с помощью коэффициентов перекрестного реагирования. Значения коэффициентов перекрестного реагирования (CR,%) свидетельствовали о высокой специфичности определения. Правильность проточно-инжекционного определения гистамина подтверждена методом «введено-найдено». Продолжительность анализа не превышает 20 мин. Градуировочный график линеен в диапазоне концентраций 5 – 100 нг/мл, предел обнаружения составляет 0.3 нг/мл. Сенсоры апробированы при анализе плазмы крови и рыбной продукции.

43С.

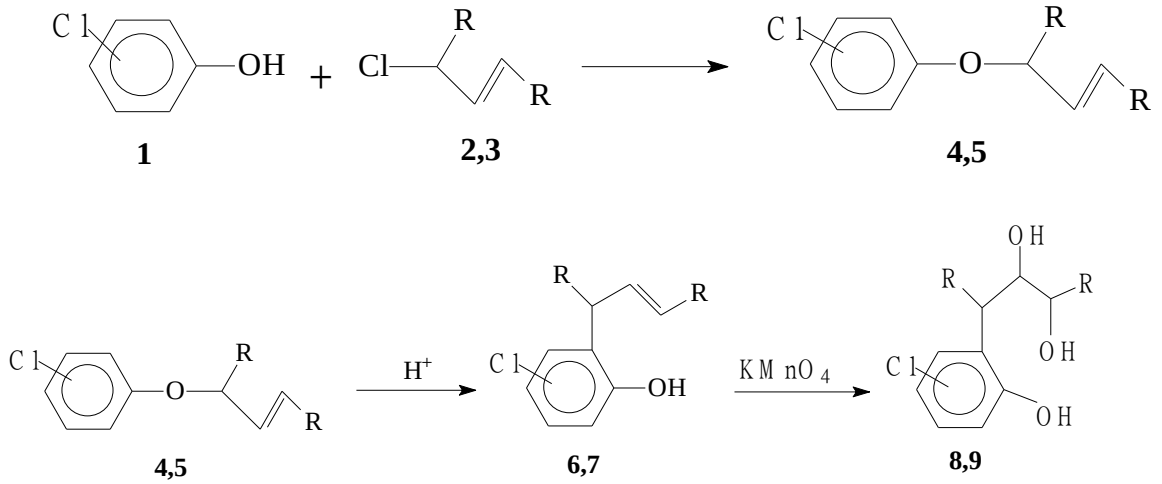
СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ХЛОРФЕНОЛОВ И АЛКЕНИЛХЛОРИДОВ

Зарипов Р.Р.[2], Хуснитдинов К.Р.[1], Хуснитдинов Р.Н.[1], Абдрахманов И.Б.[1]

[1]Уфимский Институт химии РАН, 450054, г.Уфа,пр.Октября,71;
e-mail:zramil87@mail.ru
[2]Башкирский государственный аграрный технический университет, 450001, г.Уфа, ул.50-летия Октября, 34 e-mail:zramil87@mail.ru

Известно, что производные хлорфенолов обладают высокой биологической активностью, являются эффективными гербицидами и бактерицидами [1,2]. Обзор литературных данных показал, что их производные в основном представлены эфирами фенолов с алкильными и алкенильными радикалами, в то время как производные фенолов со свободными гидроксильными группами встречаются довольно редко. В связи с этим синтез новых производных фенолов со свободными гидроксильными группами в ароматическом ядре и исследование их биологических свойств является актуальной научно-технической задачей.

Производные фенолов были синтезированы в несколько стадий. Вначале взаимодействием фенола **1** с алкенилхлоридами в спиртовых растворах в присутствии КОН были получены О-алкенильные производные фенолов **4,5**, дальнейшая перегруппировка которых протекала в кислой среде. В последующем синтезированные орто-алкенилзамещенные фенолы **6,7** подвергались окислению по реакции Вагнера с получением орто-замещенных дигидроксиалкильных производных фенолов **8,9**. Полученные производные хлорфенолов переданы в отраслевые институты для испытания в качестве гербицидов и бактерицидов.



2,4,6,8 R = H; **3,5,7,9** R = CH_3.

Литература

1. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р. Пестициды и регуляторы роста растений. Справочник. – М.: Химия, 1995. - 576 с.

2. Кузнецов В.М. Химико-технологические основы разработки и совершенствования гербицидных препаративных форм. – М.: Химия, 2006. – 320с.

44С.

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЙ ЭЛЕКТРОННЫЙ ЯЗЫК НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИАРИЛЕНФТАЛИДАМИ ЭЛЕКТРОДОВ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Зильберг Р.А., Сидельников А.В., Хаблетдинова А.И., Яркаева Ю.А., Майстренко В.Н., Кудашева Ф.Х.

Башкирский государственный университет, химический факультет
450076 Уфа, ул. ЗакиВалиди, 32, ZilbergRA@yandex.ru

В настоящее время актуальной проблемой является надежное сопоставление свойств оригинальных лекарственных препаратов, а также препаратов на основе их воспроизведенных копий – дженериков. Дженерик содержит то же самое активное вещество, что и оригинальный фармпрепарат. Однако, сопоставление терапевтической эффективности оригинальных препаратов и соответствующих дженериков, показало, что последние могут уступать оригиналу в терапевтической эффективности, и в случае применения дженерика нередко наблюдаются побочные эффекты, отсутствующие в случае оригинала. Наблюдаемое различие может быть объяснено различным качественным и количественным составом примесей. В настоящее время нет четкой системы которая бы защитила рынок потребителей от некачественных копий оригинальных фармацевтических препаратов. Актуальным является выяснение этого же вопроса для фармацевтических субстанций, выпускаемых различными фирмами.

В настоящей работе рассмотрены возможности вольтамперометрии применительно к задачам идентификации антиаритмических препаратов, входящих в группу β-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол), различных производителей с использованием “электронного языка” на основе модифицированных полиариленфталидами стеклоуглеродных электродов.

Для оценки схожести и различий между вольтамперограммами проводили их МГК-моделирование. При этом, чем больше состав вспомогательных веществ одних лекарственных средств отличается от других, тем дальше друг от друга на плоскости главных компонент находятся соответствующие кластеры. Для образцов анаприлина (пропранолола), содержащих практически одни и те же вспомогательные вещества, наблюдается совпадение “виртуальных отпечатков” лекарственных средств. В то же время для лекарственных средств на основе атенолола с различным составом матрицы число правильно идентифицированных образцов достигает 100 %.

Следует заметить, что идентификация лекарственных средств, отличающихся составом вспомогательных веществ, с использованием трехфакторных образов (регистрация вольтамперограмм на трех модифицированных ПАФ стеклоуглеродных электродах) позволяет заметно повысить процент правильно распознанных образцов по сравнению с регистрацией вольтамперограмм только на одном электроде. В последнем случае кластеры лекарственных средств различных производителей пересекаются между собой даже в том случае, когда лекарственные средства содержат разные вспомогательные вещества.

Работа выполнена при поддержке РФФИ: гранты № 14-03-97067-р_поволжье_а и № 15-03-01388-а.

45С.

ЭВГЕНОЛ КАК ОБЪЕКТ ФАРМАНАЛИЗА: НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ

Зиятдинова Г.К., Зиганшина Э.Р., Ромашкина С.А., Будников Г.К.

Казанский федеральный университет, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, Ziyatdinovag@mail.ru

Эвгенол (2-метокси-4-(2-пропенил)фенол) является биологически активным соединением широкого спектра действия. Он проявляет анальгезирующие, противовоспалительные, антибактериальные, противогрибковые, антивирусные и антигипертензивные свойства. Кроме того, он оказывает влияние на центральную нервную систему и эффективен в терапии стрессов, тревожных состояний и депрессивных психозов, а также в качестве жаропонижающего средства. Эвгенол проявляет про- и антиоксидантные свойства, которые зависят от его концентрации. Он входит в состав эфирных масел и препаратов, применяемых в стоматологии.

Как и другие соединения фенольной природы, эвгенол достаточно легко окисляется, что позволяет использовать электрохимические методы для его определения. Необходимо отметить, что эвгенол нерастворим в воде и обычно определение проводят в органических полярных растворителях (чаще всего метаноле) или в водно-органических средах. Поверхностно-активные вещества (ПАВ) в водной среде могут быть хорошей альтернативой органическим растворителям в электроанализе. Поэтому определенный практический интерес представляет использование ПАВ для обеспечения солюбилизации эвгенола, что позволит уменьшить долю органического растворителя и тем самым приблизиться к условиям, подобным физиологическим. С другой стороны, модифицирование поверхности электрода подходящим ПАВ может быть использовано для концентрирования молекул аналита, а значит и для понижения пределов обнаружения и нижних границ определяемых содержаний.

Разработан способ вольтамперометрического определения эвгенола в мицеллярной среде Triton X100. Эвгенол окисляется с участием двух электронов до *о*-хинона. Диапазон определяемых содержаний составляет 15-1230 мкМ эвгенола с пределом обнаружения 3.8 мкМ и нижней границей определяемых содержаний 12.6 мкМ, соответственно.

Модифицирование стеклоуглеродного электрода наночастицами оксида церия(IV) в растворе катионного ПАВ цетилпиридиния бромида приводит к значительному увеличению токов окисления эвгенола по сравнению с немодифицированным электродом. Градуировочный график линеен в диапазоне концентраций 0.075-750 мкМ эвгенола. Предел обнаружения и нижняя граница определяемых содержаний составляют 19.1 нМ и 63.8 нМ, соответственно.

Разработанные подходы успешно применены для определения содержания эвгенола в эфирных маслах гвоздики, базилика, корицы и мускатного ореха, широко применяемых в ароматерапии, а в случае гвоздичного масла и в стоматологии. Результаты вольтамперометрического определения хорошо согласуются с данными независимого метода спектрофотометрии.

Таким образом, предложенные способы вольтамперометрического определения эвгенола как действующего вещества эфирных масел характеризуются простотой, доступностью, надежностью получаемых результатов и их можно использовать для оценки качества фармацевтической продукции.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-03-31173).

46С.

КЛЕТКИ МИКРООРГАНИЗМОВ В СИНТЕЗЕ ФАРМАКОЗНАЧИМЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Зорин В.В., Петухова Н.И.

ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1;
bio@rusoil.net, biocatNP@yandex.ru

Клетки микроорганизмов, содержащие хемо-, регио- и стереоселективные ферменты, катализирующие реакции органических соединений в мягких условиях (температура, давление) как в водных растворах, так и в органических средах, находят все более широкое применение в органическом синтезе фармакозначимых биологически активных веществ (БАВ) [1].

Важнейшими направлениями применения клеточных катализаторов в синтезе лекарственных соединений, разрабатываемыми нами, являются:

- получение энантиомерно чистых блоков БАВ;
- кинетическое разделение рацемических синтетических БАВ;
- хемо- и региоселективная модификация природных соединений.

В качестве катализаторов используются клетки культур микроорганизмов, выделенных нами из почвы или сточных вод промышленных предприятий, проявляющие дегидрогеназную, карбонилредуктазную, десатуразную, эпоксидгидролазную, липолитическую или карбоксилэстеразную активность [2-19]. С целью улучшения свойств биокатализаторов осуществляется модификация генетической программы микроорганизмов, оптимизируются условия их получения, а также разрабатываются методы обезвоживания и пермеабилизации клеток, создаются тандемы клеточных катализаторов.

На основе клеток бактерий *Pseudomonas sp.* 31-3 и *Rhodococcus sp.* 18-19, продуцирующих энантиоселективные эпоксидгидролазы, разработаны методы кинетического разделения рацемического эпихлоргидрина, позволяющие получать высокочистые энантиомеры эпихлоргидрина и 3-хлор-1,2-пропандиола, использующихся в синтезе β-адренергических блокаторов, (*R*)-карнитина, (+)-тетразолина, (*S*)-ипсенола, (*R*)-ресифиолида, (*S,S*)-вермикулина и других лекарственных препаратов [2].

С помощью обезвоженных ацетоном клеток бактерий *Bacillus spp. 77-1, 79-54, К-3-2, Rhodococcus spp.* 77-32 и 78-5, обладающих липолитической и/или карбоксилэстеразной активностью, разработаны гидролитические методы кинетического разделения ряда хиральных эфиров, а также методы парциального ацетилирования спиртов винилацетатом в органических растворителях [3-8]. Разработан метод получения *S*-пентан- и *S*-гептан-2-олов, необходимых для получения препаратов для лечения болезни Алцгеймера. Показано, что клетки бактерий *Bacillus sp. 77-1* могут работать в условиях однореакторного синтеза энантиомерно чистых вторичных спиртов, основанного на совмещении стадии восстановления кетонов боргидридом натрия и парциального энантиоселективного ацилирования образовавшегося рацемического спирта [9]. На базе биокатализатора, полученного на основе клеток бактерий *Bacillus sp. К-3-2*, разработан метод получения нестероидного противовоспалительного препарата - (S)-кетопрофена, применяющегося при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите, подагре и других ревматических заболеваниях. Обезвоженные клетки *Rhodococcus sp.* 77-32 были использованы для кинетического разделения рацемической смеси хроманилэтилацетата. Разработан биокаталитический метод получения энантиомерно чистого (S)-

хроманилэтанола – ключевого блока в синтезе природных антиоксидантов (α-токоферола и его аналогов).

Нативная биомасса дрожжей *Pichia sp. 87-9* в присутствии изопропанола как экзогенного восстановителя успешно использована для стереоселективного восстановления прохиральных карбонилсодержащих соединений в энантиомерно чистые вторичные спирты *S*-конфигурации (около 99% ее) [10-12]. Предложены методы получения (*S*)-1-фенилэтанола, применяющегося в синтезе лекарственных препаратов с антидиабетическим, антидепрессантным или антирабическим действием, а также и (*S*)-4'-метокси-1-фенилэтанола - предшественика циклоалкил[b]индолов, использующихся при лечении аллергических реакций [10-11]. Стереоселективным биовосстановлением 5-гексен-2-она и 6-гептен-2-она получены (*S*)-(+)-5-гексен-2-ол и 6-гептен-2-ол – ключевые синтоны (–)-спонгодипсина и спориолида А, проявляющие цитотоксическую активность в отношении ряда раковых клеточных линий [11-12]. Недавно найдены еще более эффективные культуры дрожжей, отличающиеся более высокой активностью и большей устойчивостью к ингибирующему действию высоких концентраций субстрата и продукта трансформации. Выделены уксуснокислые бактерии, восстанавливающие ацетофенон и 5-гексен-2-он в соответствующие спирты *R*-конфигурации.

Для получения из этилацетоацетата энантиомерно чистых (*S*)- и (*R*)-этил-3-оксибутиратов, использующихся в синтезе цереброзидов, гормонов, простагландинов, нуклеозидов, карбомицина В, *RR*-пиренофорина, грамицина A_1, сулькатола, коллетодиола и ресифеолида предложены тандемы биокатализаторов на основе дрожжей *Pichia sp.* 80-11 и *Metschnikowia* sp. 84-13, восстанавливающих кетоэфир и бактерий *Rhodococcus sp*. 78-5 и *Bacillus sp*. 77-1, гидролизующих нецелевые энантиомеры этил-3-оксибутирата [13,14].

Региоселективным биоокислением бетулина, выделенного из коры березы, с помощью растущих культур микроорганизмов получена бетулиновая кислота, являющаяся перспективным противораковым средством, индуцирующим апоптоз в злокачественных меланомах и опухолях нейроэктодермального происхождения [15].

С помощью зигомицета *Mortierella alpina* 18-1 и его галорезистентного и глицеринустойчивого мутантов (ХН-1 и ГР-1) [16-19] осуществлена биоконверсия растительных масел (льняного, подсолнечного, оливкового) в грибные липиды, обогащенные арахидоновой и/или эйкозопентаеновой кислотой, которые используются в качестве препаратов для лечения атеросклероза, нарушений свертывания крови, артритов и ряда других заболеваний, а также служат сырьем для получения фармакозначимых синтетических производных (арахидонилэтаноламида и 2-арахидонилглицерина, амидов арахидоновой кислоты с серотонином или дофамином и др.).

Публикации авторов:

[**1**] Российский химический журнал. ЖВХО им. Д.И. Менделеева, 2011.- V. 55, № 1.-С. 77-88; [**2**] Башкирский химический журнал.- 2000.- Т. 7, № 5. – с. 43-45; [**3**] Баш. хим. ж.- 2000.- Т. 7, № 5.- С. 49-50; [**4**] Баш. хим. ж.- 2000.- Т. 7, № 5.- С. 37-39; [**5**] Баш. хим. ж.- 2006.- Том 13, № 1, С. 92-94; [**6**] Баш. хим. ж.- 2007.-. Том 14, № 1.- С. 145-147; [**7**] Баш. хим. ж.- 2003.- Т. 10, № 1, С. 64-65; [**8**] Баш. хим. ж.- 2010.- Т. 17, №5.- С. 43-45; [**9**] Баш. хим. ж.- 2008.- Т. 15, № 1.- с. 14-15; [**10**] Баш. хим. ж.- 2012.-Т. 19, №2.- С. 71-73; [**11**] Баш. хим. ж.- 2013. – Т. 20, № 4.- С. 59-63; [**12**] Баш. хим. ж.- 2013.- Т. 20, № 3.- С. 20-22; [**13**] Баш. хим. ж.- 2004.- Т. 11, № 1, С. 46-47; [**14**] Баш. хим. ж.- 2005.- Т. 12, № 1, С. 53-55; [**15**] Баш. хим. ж.- 2006.- Т. 13, № 1, С. 89-91; [**16**] Баш. хим. ж. 2006.- Т. 13, № 1.- С. 95-97; [**17**]; Баш. хим. ж.- 2007.- Т. 14, № 1.-С. 141-144; [**18**] Баш. хим. ж.- 2008.- Т. 15, №1. - С. 19-21; [**19**] Баш. хим. ж.- 2014.- Т. 21, № 4.- С. 90-96.

47С.

ПОЛУЧЕНИЕ МЕЛКОДИСПЕРСНОГО КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ

Ишмуратов Ф.Г.[1], Коптяева Е.И.[2], Волошин А.И.[1], Томилов Ю.В.[3], Нифантьев Н.Э.[3], Докичев В.А.[2].

[1] ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный авиационный технический университет» 450000, г. Уфа, ул. К.Маркса, 12, farid_ishmuratov@mail.ru.
[2]Уфимский институт химии РАН
[3]Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН

Известно, что ионы кальция принимают участие в возбуждении и сокращении мышечных клеток, межклеточных взаимодействий, свертывании крови, секреции гормонов, медиаторов, ферментов. Ионы кальция играют важную роль в образовании и сохранении костной ткани. Одновременно со специальными белками ионы кальция обеспечивают твердость и эластичность кости.

Карбонат кальция широко применяется в составе медицинских препаратов для восполнения кальция в организме, профилактики остеопороза и комплексной терапии при лечении заболеваний суставов.

Существенное влияние на усвоение карбоната кальция оказывает его фазовый и дисперсный состав. В связи с этим разработка способа получения мелкодисперсного карбоната кальция является актуальной задачей.

В настоящей работе изучено влияние полисахарида арабиногалактана (АГ) и электромагнитного поля на процесс кристаллизации карбоната кальция в пересыщенном водном растворе.

Арабиногалактан обладает разнообразной физиологической активностью (иммуномодулирующая, противоопухолевая, антиоксидантная активность, гастропротекторное действие), мембранотропными свойствами, нетоксичностью, способностью к биодеградации [1,2]. Благодаря такому комплексу уникальных свойств, АГ является перспективным в качестве компонента медицинских препаратов, содержащих $CaCO_3$.

Эффективность действия АГ оценивали в концентрации 10 мг/л. Кристаллы $CaCO_3$ получали смешением при 80 ºС двух растворов, один из которых содержал ионы Ca^{2+} и АГ, а второй – ионы CO_3^{2-}.

Полученные данные по распределению размеров образующихся кристаллов $CaCO_3$ в присутствии полисахарида АГ с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц SALD-7101 показали, что применение АГ приводит к уменьшению среднего размера кристаллов (рис. 1, табл. 1).

Под влиянием электромагнитного поля (200 кГц) на кристаллизацию карбоната кальция в пересыщенном водном растворе происходит уменьшение минимального размера частиц $CaCO_3$ практически в 10 раз. Практически важный синергетический эффект был установлен нами при одновременном воздействии полисахарида и электромагнитного поля: наблюдался суммирующий эффект влияния на размер образующихся кристаллов карбоната кальция, характеризующийся тем, что их действие существенно превосходит эффект отдельно реагента и физического метода в виде простой суммы (рис. 1, табл. 1). Также необходимо отметить, что при этом кристаллы частично становятся наноразмерными.

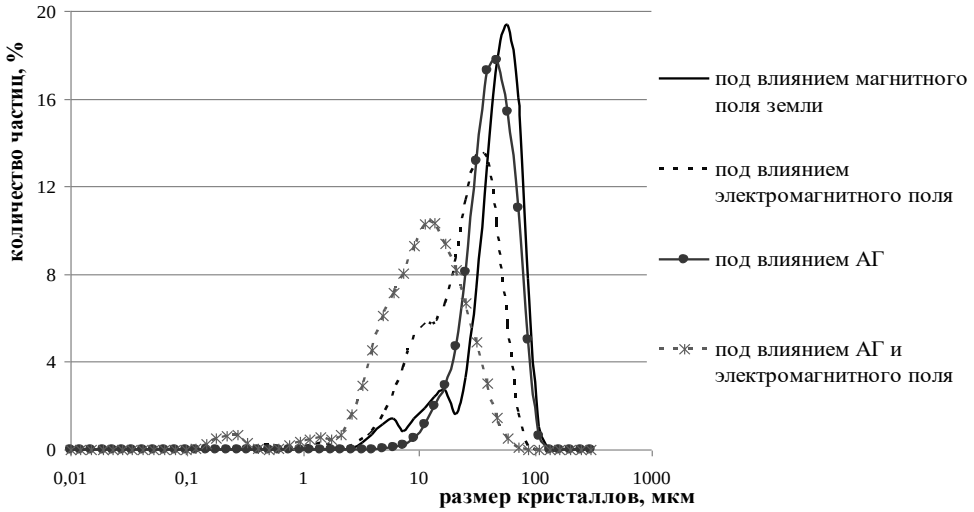


Рис. 1. Влияние полисахарида АГ и электромагнитного поля (200 кГц) на распределение размеров образующихся кристаллов карбоната кальция.

Таблица 1. Распределение размеров образующихся кристаллов карбоната кальция

Условия эксперимента	Средний размер кристаллов, мкм	Интервал распределения размеров, мкм
Под влиянием магнитного поля земли	57,65; 16,73; 5,97	2,62-107,01
Под влиянием электромагнитного поля (200 кГц)	31,06; 1,41; 0,50	0,27-87,07
Под влиянием АГ	46,91	3,95-107,01
Под влиянием АГ и электромагнитного поля	13,61; 1,41; 0,27	0,12-87,07

Таким образом, исследование влияния АГ на процесс кристаллизации карбоната кальция показало перспективность его применения для получения мелкодисперсного $CaCO_3$. Установлено, что полисахарид и электромагнитное поле проявляют синергизм, приводящий к существенному уменьшению размеров кристаллов $CaCO_3$.

Литература

1. Wagner H. Search for plant natural products with immunostimulatory activity (recent advances) // Pure and Appl. Chem. – 1990. – V. 62, №7. – P. 1217–1222.

2. Дубровина В.И., Медведева С.А., Александрова Г.П., Тюкавкина Н.А., Голубинский Е.П., Иванова Т.А., Коновалова Ж.А. Иммуномодулирующие свойства арабиногалактана лиственницы сибирской (Larix sibirica L.) // Фармация. – 2001. - №5. – С. 26-27.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (грант № 14-33-00022).

48С.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОНАТОВ 3d-МЕТАЛЛОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА

Князева О.А.[1], Конкина И.Г.[2], Усачев С.А.[1], Уразаева С.И.[1], Муринов Ю.И. [2]

[1] ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа
[2]Уфимский Институт химии РАН, г. Уфа

Фагоцитирующие клетки обеспечивают инактивацию различных антигенов и лигандов с помощью активированных форм кислорода и ферментов. При этом изменения в фагоцитарной системе крови приводят к нарушениям иммунохимических реакций и постепенному формированию патологических состояний.

Исследование влияния глюконатов 3d-металлов (Gl-3d) Mn(Gl-Mn), Fe(Gl-Fe), Co(Gl-Co), Cu(Gl-Cu), Zn(Gl-Zn) на фагоцитарное звено иммунитета проводили на модели иммунодефицита (циклофосфан) с использованием белых лабораторных мышей массой 20-30г. Группы сравнения: контроль-интактные, без лечения, введение иммуностимулирующего препарата - «Ликопид», введение глюконата кальция. Введение Gl-3d и препаратов сравнения начинали через 24 часа после моделирования иммунодефицита и далее ежедневно перорально в течение 21 дня в дозе 1/10 LD50. На 22-е сутки осуществляли забор крови. О фагоцитарной активности нейтрофилов судили по фагоцитарному числу – среднему числу частиц латекса на один нейтрофил, фагоцитарному индексу - количеству нейтрофилов, фагоцитировавших частицы латекса, по отношению к 100 нейтрофилам.

В НСТ-тесте (тесте восстановления нитросинего тетразолия), позволяющем оценить метаболическую активность гранулоцитов крови и выявить резервные возможности внутриклеточных систем фагоцитов, определяли разность между количеством стимулированных и спонтанно окисляющихся диформазанпозитивных клеток.

Полученные данные позволяют сделать выводы о влиянии Gl-3d на фагоцитарную активность клеток крови на фоне индуцированного иммунодефицита. Так, наибольшее увеличение интегрального фагоцитарного индекса было обнаружено в группе животных, получавших Gl-Mn (на 138%), затем Gl-Zn (на 108%), Gl-Cu (на 91%), Gl-Co (на 52%) и Gl-Fe (на 47%).

Были также выявлены значимые отличия в показателях НСТ-теста: наибольшее повышение ферментативной активности в спонтанном и индуцированном тестах (на 44%, 35,5% и на 44%, 35% соответственно) происходило под влиянием Gl-Mn и Gl-Cu , под влиянием Gl-Zn – на 32%, 32,2%, Gl-Fe – 12%, 25,4%, Gl-Co – 20%. 19,4%. При этом Gl-Fe в индуцированном тесте показал большую активность, чем в спонтанном тесте, что говорит о высоком метаболическом резерве фагоцитов и способности справиться с бактериальной инфекцией.

Показатель индекса стимуляции также имел тенденцию к повышению в группах, где применялись Gl-3d : на 76,9 % - в случае Gl-Cu, 69,2% - Gl-Mn, 61,5% – Gl-Zn, 53,8% – Gl-Fe и 46,1% - Gl-Co.

Нужно отметить, что при применении глюконата кальция наблюдались неизменность или незначительный рост фагоцитарной активности, что свидетельствует о ведущей роли в иммунокоррекции3d-металлов.

Таким образом, Gl-3d восстанавливают метаболическую систему фагоцитоза, тем самым повышая эффективность борьбы клеток иммунной системы с патогенами.

49С.

ОБРАЗОВАНИЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР В СИСТЕМЕ о-ЙОДБЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА – β-ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ КИСЛОТА ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Конкина И.Г.[1], Шитикова О.В.[2], Иванов С.П.[1], Закирьянова О.В.[1], Козлов В.Н.[3], Муринов Ю.И.[1]

[1] ФГБУН Уфимский Институт химии РАН,г.Уфа, 450054, пр. Октября, 71,
irkonk@anrb.ru
*[2]Уфимский государственный университет экономики и сервиса, г. Уф*а,
ул. Акназарова, д. 24
[3]ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского в Мелеузе», г. Мелеуз, ул. Смоленская, 34.

Проблема йододефицита считается одной из главных проблем современного здравоохранения. По мнению ВОЗ, ликвидация йододефицита будет приравнена к победе над заболеваниями оспой и полиомиелитом [1]. Для получения новых перспективных в этом отношении йодсодержащих субстанций нами был использован подход инкапсулирования йодорганического соединения как молекулы «гостя», в данном случае о-йодбензойной кислоты (о-BAI), в молекулу «хозяина», в качестве которой был выбран тритерпеновый гликозид из *Glycyrrhiza glabra или Glycyrrhiza uralensis,* β-глицирризиновая кислота (GA), успешно применяемый для клатрирования фармаконов [2].

Взаимодействие компонентов в растворе изучалось спектрофотометрическим методом изомолярных серий. Выделенные препаративно соединения состава *о*-BAI : GA – 2:1; 1:1; 1:2; 1:4 были охарактеризованы данными элементного анализа, температурами плавления, методом ИК-Фурье спектроскопии. Сравнение ИК-спектров исходных соединений и выделенных продуктов показало наличие изменений, характерных для образования комплексов по типу соединений включения с нековалентными межмолекулярными связями

Для подтверждения предположения об образовании между молекулами GA и *о*-BAI соединений клатратного типа и определения мест локализации связей, за счет которых происходит взаимодействие, был использован метод спектроскопии ЯМР ^{1}H, ^{13}C с применением стандартного набора одно- и двумерных методик. Проведено полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C композиций о-BAI-GA в MeOD-d4 при соотношениях компонентов 2:1, 1:1, 1:2 и 1:4. Это позволило проследить тренды изменения химических сдвигов каждого из атомов при направленном изменении мольных соотношений компонентов и сделать достоверные выводы об участии тех или иных групп (атомов) в образовании новых связей. Нам удалось также зафиксировать отличия в характере взаимодействия между молекулами о-BAI **и** GA при их контакте в растворе и в препаративно выделенном соединении при том же соотношении реагентов.

1. Лозовская А. Эффективная фармакотерапия // Эндокринология. 2013. - №3. – С. 29.
2. Толстиков А.Г, Толстиков Г.А. На пути к низкодозным лекарствам // Вестник РАН. 2007. - Т. 77. (10) - С. 867-874.

Выражаем благодарность ЦКП «Химия» Уф ИХ РАН за предоставленную возможность использования оборудования для необходимых анализов.

50С.

ПЕРВЫЕ ИОННЫЕ КОНЪЮГАТЫ МОНОСУКЦИНАТА ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА С АМИНАМИ И АЛКАЛОИДАМИ

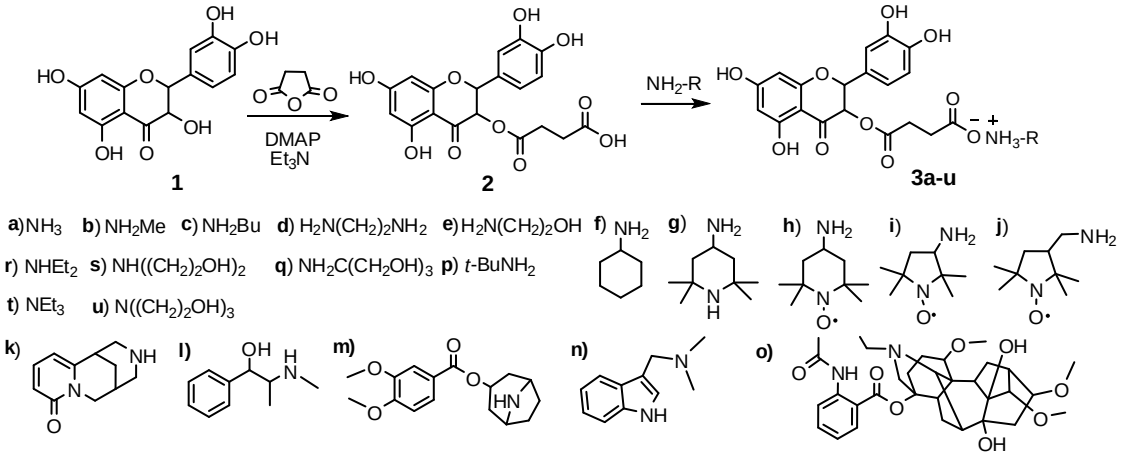
Кошелева Н. В., **Черняк Е. И.**, **Морозов С. В.**, **Григорьев И. А.**

ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева; kosheleva@nioch.nsc.ru

Природный флавоноид дигидрокверцетин (ДКВ) является перспективной антиоксидантной платформой для направленной химической модификации с целью синтеза новых гибридных полифункциональных фармакологически активных веществ. На основе ДКВ разработаны лекарственные препараты и биологически активные добавки. Однако низкая растворимость ДКВ в воде препятствует его использованию в составе инъекционных препаратов. Имеются многочисленные работы по увеличению биодоступности и усилению фармакологических свойств ДКВ, включающие механохимическую активацию, получение нанокомпозиций, комплексов включения с циклодекстринами, солей и комплексов с металлами и карбонатами металлов. Повышение растворимости и биодоступности биологически активных соединений можно достичь и введением в молекулу субстрата гидрофильных фрагментов, в качестве которых часто используют остаток янтарной кислоты.

Поэтому, целью работы явился синтез сукцинильного производного ДКВ и аммониевых солей на его основе с широким набором аминов, определение их растворимости в воде и антиоксидантной активности.

При взаимодействии ДКВ **1** с янтарным ангидридом получен моносукцинат ДКВ (**2**) (схема). При взаимодействии **2** с аммиаком и рядом первичных, вторичных и третичных аминов, включая алкалоиды, получена серия аммониевых солей **3a-u**. Строение соединений подтверждено методами масс-спектрометрии, ИК-, УФ-, ЭПР- и ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии. Гравиметрическим методом для всех ионных конъюгатов ДКВ **3a-u** определена растворимость в воде и показано ее существенное увеличение (в 40-300 раз) по сравнению с **1**. Методом спектрофотометрии с использованием стабильного радикала DPPH установлено, что антиоксидантная активность аммониевых солей ДКВ **3a-u** сопоставима с таковой для исходного ДКВ.



Таким образом, показано, что все полученные ионные конъюгаты дигидрокверцетина обладают высокой растворимостью в воде и антиоксидантной активностью. Все синтезированные соединения перспективны для разработки полифункциональных водорастворимых лекарственных препаратов с антиоксидантной активностью.

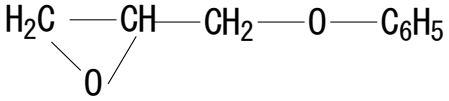
51С.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ МЕТАЛЛОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ КОМПЛЕКСОВ В СОПОЛИМЕРИЗАЦИИ ЭПОКИСЕЙ С ДИОКСИДОМ УГЛЕРОДА

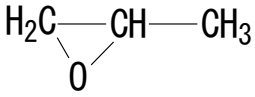
Кудашев Р.Х.*, Глухов Е.А**

**ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ, г. Уфа, 450001, г. Уфа, ул. 50-летия Октября, 34*
Kudrif39@mail.ru
*** Уфимский Институт химии РАН, г.Уфа, 450098, пр.Октября, 71*

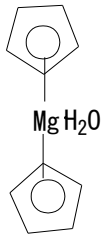
Механизм раскрытия эпокисей с последующим присоединением мономерных звеньев к цепи может происходить как по анионному, так и по катионному типам. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что сополимеризация эпокисей с углекислым газом реализуется как по чисто ионному типу, так и по механизму координации мономера на активном центре, содержащем металл. Вопросам изучения сополимеризации эпокисей с диоксидом углерода посвящен ряд работ [1-3] и монография [4] с использованием различных металлов. Это связано в первую очередь с поисками эффективных каталитических систем, а также возможностью замены фозгенного способа получения поликарбонатов. Поэтому целью данной работы является исследование возможности сополимеризации фенил глицилового эфира (ФГЭ) и оксида пропилена (ОП) с CO_2 соответственно в присутствии катализаторов следующего строения (I - VII):



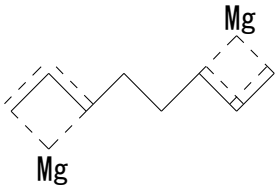
ФГЭ
Фенилглицидиловый эфир



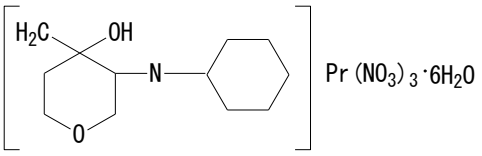
ОП
Оксид пропилена



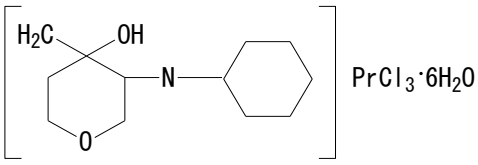
I



II



III



IV

$Al(изо\text{-}C_4H_9)_3\text{-}UCl_4\cdot 2ТБФ$

VI

$Al(изо\text{-}C_4H_9)_3\text{-}Nd(C_6H_5COO)_3\cdot 3ТБФ$*

V

$Al(изо\text{-}C_4H_9)_3\text{-}H_2O\text{-}ЭХГ$**

VII

- * трибутилфосфат, ** - эпилхлоргидрин

Установлено, что порядок активностей катализаторов, рассчитанный по максимальному содержанию фрагментов $-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-$ (от CO_2) в цепи при сополимеризации ФГЭ с диоксидом углерода при сопоставимых условиях опыта (23°С, толуол, 72 часа) выглядел следующим образом: V > II > VII > I.

Найдено, что в случае I образовался лишь только гомополимер ФГЭ. Сравнение каталитических активностей Al(изо-C_4H_9)$_3$-UCl_4·2ТБФ (Al/U = 30/1) и Al(изо-C_4H_9)$_3$-H_2O-ЭХГ (1:0,6:0,6) при сополимеризации ОП с CO_2 позволило установить, что максимальное содержание вошедших в цепь диоксидных фрагментов на «урановой» системе (VI) составило 16% (мольн.). Общим для всех изученных каталитических систем явилось снижение скорости сополимеризации эпокисей с CO_2 с увеличением диоксида углерода в исходной мономерной смеси, независимо от природы металла, что свидетельствует о его определяющей роли в формировании активных центров роста.

Литература.

1. C. Geoffraj W., M.David R., Andew.Chem.Int.Ed.2004, 43.№18, с. 6618-6634. Discreate metal – base catalysts the copolymerization of CO2 and epoxides: discovery, reactivity, optimization and mechanism.

2. Т.В. Рахимов, Э.И. Саид – Галиев, Р.А. Винокур, Л.Н. Никитин, А.Р. Хохлов, В.В. Ильин, З.Н. Нысенко, А.М. Сахаров, K.Shaumburg. Исследование сополимеризации пропиленоксида и диоксида углерода в сверхкритических условиях.// Высокомолекулярные соединения. 2004.46,№3 с.521 – 526.

3. О.М. Чуканов, Е.О. Перепелицина, Г.П. Белов. Влияние концентрации реагентов на кинетику сополимеризации диоксида углерода с пропиленоксидом в присутствии комплекса кобальта // Высокомолекулярные соединения. Серия Б, 2014, т.56, №5 с. 447 – 453.

4. Н.С. Еникопопян, П.Е. Матковский. Неорганические газообразные окислы как сомономеры. М.: Наука, 1985. С. 15 – 17.

52С.

ДНК-СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРОПОЛИМЕРИЗОВАННЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК

Кузин Ю.И., Сысоева А.В., Степанова В.Б., Евтюгин Г.А.

Химический институт им.А.М.Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, 420008, ул.Кремлевская, 18, Ekaterina.Stoikova@kpfu.ru

Регистрация окислительного повреждения ДНК имеет большое значение в рамках раннего обнаружения факторов, способствующих развитию онкологических заболеваний, а также количественной характеристики антиоксидантных свойств продуктов питания, пищевых добавок, специй и витаминов.

Нами предложен новый способ количественной оценки изменений ДНК, иммобилизованной на электрополимеризованных материалах (полимерные формы феназиновых красителей), с вольтамперометрической регистрацией сигнала. Для создания электрохимического ДНК-сенсора стеклоуглеродный электрод покрывали пленкой электрохимически активного полимера, получаемого путем многократного циклирования потенциала в растворе нейтрального красного, метиленового синего и метиленового зеленого.

Раствор ДНК подвергали действию окислителя, после чего наносили на поверхность полимера и высушивали. Электрод со слоем ДНК-полимер подвергали циклированию потенциала и определяли характеристики пиков окисления-восстановления полимера. В качестве примера на рис.1 представлено изменение потенциала пика окисления поли(нейтрального красного) при воздействии на ДНК пероксида водорода в присутствии и в отсутствие ионов переходных металлов, катализирующих образование гидроксидных радикалов.

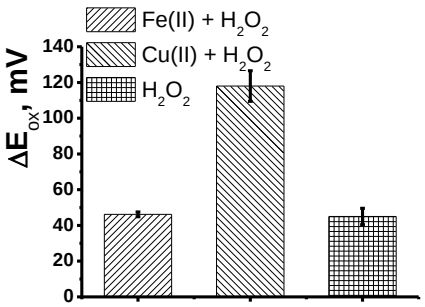


Рис.1 – Влияние окислителей ДНК на потенциал пика окисления поли(нейтрального красного)

Изменение характеристик покрытия при окислении ДНК связано с электростатическими взаимодействиями ДНК и окисленной формы полимера, а также со специфическими взаимодействиями функциональных групп с нативной ДНК. В отличие от описанных в настоящее время ДНК-сенсоров, предложенный способ позволяет избежать контакта редокс-активного слоя с сильными окислителями, а также регистрировать повреждение ДНК после ее окислительной трансформации.

Исследования проводили при поддержке РФФИ (грант № 14-03-31275).

53С.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЦЕФУРОКСИМА И ЦЕФТРИАКСОНА У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ.

Кулапина О.И.

Кафедра детских болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского, Саратов, 410012, Большая Казачья, 112
olgakulapina@mail.ru

Важной проблемой в настоящее время является создание научных объективных основ эффективного и безопасного применения лекарств, в т.ч. антибиотиков, исследование взаимодействия лекарств с организмом человека, анализ связи между фармакокинетикой лекарств и фармакологическим и терапевтическим эффектами.

При проведении фармакокинетических исследований некоторые препараты довольно быстро подвергаются биотрансформации (окислению, гидролизу и т.п.). Поэтому используемый метод должен быть достаточно чувствительным для получения надежных результатов, воспроизводимым, дешевым и достаточно экспрессным.

Одним из перспективных методов определения антибиотиков в фармацевтических формах и биологических жидкостях является спектроскопия.

Настоящее исследование посвящено изучению фармакокинетики цефуроксима и цефтриаксона по динамике их распределения в жидкости ротовой полости больных с инфекциями верхних дыхательных путей спектроскопическим методом.

Исследования проведены для групп практически здоровых лиц (n=10, средний возраст 20±2 года) и больных с инфекцией верхних дыхательных путей (n=12, средний возраст 16±2 года). Фармакокинетические исследования для больных с инфекцией верхних дыхательных путей проводили по пробам ротовой жидкости, полученным через каждые два часа после перорального приема 250 мг цефуроксима (8.00 и 20.00 час.) (n=6) и после внутримышечного введения 500 мг цефтриаксона (n=6). В течение исследования больные не принимали других лекарств, пищу принимали за 3 часа, воду за 1 час до приема дозы препарата.

Возможность спектроскопического определения цефуроксима и цефтриаксона в ЖРП была показана при исследовании смешанной слюны практически здоровых лиц с внесенными добавками антибиотиков. Для спектров поглощения цефуроксима и цефтриаксона на фоне ЖРП установлено, что λmax=261 нм и 255 нм соответственно.

Зависимости оптической плотности от концентрации антибиотиков на фоне ЖРП линейные: диапазон определяемых содержаний составляет 1-50 мкг/мл, минимально определяемое содержание антибиотиков – 1 мкг/мл.

Исследована фармакокинетика цефуроксима и цефтриаксона у больных с синуситами. Анализ фармакокинетических кривых был проведен с помощью компьютерной программы Borgia (НПП «Наука Плюс»). Рассчитывались значения основных фармакокинетических параметров. Так, для цефтриаксона Cmax – максимальная концентрация составляла 38,8±6,5 мкг/мл; Vdss – стационарный объем распределения 7,2 ±0,6 л, Kel – константа элиминации 0,008±0,001; AUC - площадь под фармакокинетической кривой в интервале 0 – 24 ч, 143±12 мг•ч/л; CLt – общий клиренс, 45±5 мл/мин; T1/2 – период полувыведения 6,5±0,5.

Для цефуроксима Cmax –15,3±0,3 мкг/мл; Vdss –13,7±0,4 л, Kel – 0,006±0,001; AUC - 36,1±0,1 мг•ч/л; CLt –142,6±15,7 мл/мин; T1/2 –1,3±0,2.

Показана возможность определения цефуроксима ицефтриаксона в смешанной слюне больных.

54С.

СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕФАЛЕКСИНА И ЦЕФИКСИМА В СМЕШАННОЙ СЛЮНЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ.

Кулапина О.И.

Кафедра детских болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского, Саратов, 410012, Большая Казачья, 112
olgakulapina@mail.ru

Настоящее исследование посвящено разработке экспрессных спектрофотометрических методик определения цефалексина и цефиксима в смешанной слюне (жидкости ротовой полости-ЖРП) и сыворотке крови практически здоровых лиц, установления корреляций содержания цефалексина и цефиксима в исследуемых биосредах.

Спектрофотометрические измерения проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 совмещенном с IBM PC, использовали кюветы из кварцевого стекла. Контроль кислотности проводили на pH - метре pX – 150Мп, погрешность измерения ± 0,01 pH. Для отделения белковых компонентов из биосред использовали центрифугу Wirowka MPW-6.Исследования проведены для группы практически здоровых лиц (n=8, средний возраст 21±2 года).

Пробоподготовка жидкости ротовой полости. Отбор проб смешанной слюны практически здоровых лиц осуществляли путем сплевывания ротовой жидкости в чистые сухие полиэтиленовые пробирки. Пробы отбирали спустя 1-2 часа после приема пищи, перед сбором ротовую полость ополаскивали водой. Пробу ЖРП центрифугировали в течение 15 мин при 3500 об/мин. Затем к 7,5 мл центрифугата добавляли 0,5 мл гидроксида натрия (с=0,12 моль/л) и 2,5 мл сульфата цинка (с=5,4 г/л); центрифугировали в течение 15 мин при 3500 об/мин; после осаждения белков отбирали надосадочную жидкость.

Пробоподготовка сыворотки крови. Для осаждения белков в сыворотке крови необходим 1 мл гидроксида натрия (с=0,12 моль/л) и 4 мл сульфата цинка (с=5,4 г/л) на 5 мл пробы. Смесь нагревали на водяной бане в течение 5 мин при t= 60°C, затем центрифугировали 15 мин. при 3500 об/мин и к центрифугату добавляли еще 0,5 мл гидроксида натрия (с=0,12 моль/л) и 1 мл сульфата цинка (с=5,4 г/л). Снова центрифугировали 15 мин. при 3500 об/мин.

Максимум светопоглощения цефиксима на фоне ЖРП наблюдается при λ=292 нм, сыворотки крови λ=289 нм, цефалексина - 259 нм (ЖРП и сыворотка крови). Интервал линейной зависимости оптическая плотность-концентрация антибиотиков составляет 3-50 мкг/мл.

Показано, что наблюдается корреляция между λmax, нм и Amax для спектров поглощения антибиотиков на фоне сыворотки крови (с дополнитель¬ным о саждением белков) и ЖРП (с осаждением белков), т.е. поведение антибиотиков в исследуемых биосредах аналогичное. Последнее свидетельствует о возможности определения антибиотика в ротовой жидкости больных при фармакокинетических исследованиях.

Для оценки правильности определения цефалексина и цефиксима в ротовую жидкость вносили добавки антибиотиков (20, 30, 40 мкг/мл) проводили пробы через все стадии пробоподготовки. Снимали спектры поглощения. По градуировочным графикам определяли концентрацию антибиотиков. Показано, что введенные содержания антибиотиков соответствуют найденным (относительная погрешность не превышает 4%).

55С.

СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕФАЛЕКСИНА И ЦЕФИКСИМА В СМЕШАННОЙ СЛЮНЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ.

Кулапина О.И.

Кафедра детских болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского, Саратов, 410012, Большая Казачья, 112
olgakulapina@mail.ru

Настоящее исследование посвящено разработке экспрессных спектрофотометрических методик определения цефалексина и цефиксима в смешанной слюне (жидкости ротовой полости-ЖРП) и сыворотке крови практически здоровых лиц, установления корреляций содержания цефалексина и цефиксима в исследуемых биосредах.

Спектрофотометрические измерения проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 совмещенном с IBM PC, использовали кюветы из кварцевого стекла. Контроль кислотности проводили на pH - метре pX – 150Мп, погрешность измерения ± 0,01 pH. Для отделения белковых компонентов из биосред использовали центрифугу Wirowka MPW-6.Исследования проведены для группы практически здоровых лиц (n=8, средний возраст 21±2 года).

Пробоподготовка жидкости ротовой полости. Отбор проб смешанной слюны практически здоровых лиц осуществляли путем сплевывания ротовой жидкости в чистые сухие полиэтиленовые пробирки. Пробы отбирали спустя 1-2 часа после приема пищи, перед сбором ротовую полость ополаскивали водой. Пробу ЖРП центрифугировали в течение 15 мин при 3500 об/мин. Затем к 7,5 мл центрифугата добавляли 0,5 мл гидроксида натрия (с=0,12 моль/л) и 2,5 мл сульфата цинка (с=5,4 г/л); центрифугировали в течение 15 мин при 3500 об/мин; после осаждения белков отбирали надосадочную жидкость.

Пробоподготовка сыворотки крови. Для осаждения белков в сыворотке крови необходим 1 мл гидроксида натрия (с=0,12 моль/л) и 4 мл сульфата цинка (с=5,4 г/л) на 5 мл пробы. Смесь нагревали на водяной бане в течение 5 мин при t= 60°C, затем центрифугировали 15 мин. при 3500 об/мин и к центрифугату добавляли еще 0,5 мл гидроксида натрия (с=0,12 моль/л) и 1 мл сульфата цинка (с=5,4 г/л). Снова центрифугировали 15 мин. при 3500 об/мин.

Максимум светопоглощения цефиксима на фоне ЖРП наблюдается при λ=292 нм, сыворотки крови λ=289 нм, цефалексина - 259 нм (ЖРП и сыворотка крови). Интервал линейной зависимости оптическая плотность-концентрация антибиотиков составляет 3-50 мкг/мл.

Показано, что наблюдается корреляция между λmax, нм и Amax для спектров поглощения антибиотиков на фоне сыворотки крови (с дополнитель¬ным о саждением белков) и ЖРП (с осаждением белков), т.е. поведение антибиотиков в исследуемых биосредах аналогичное. Последнее свидетельствует о возможности определения антибиотика в ротовой жидкости больных при фармакокинетических исследованиях.

Для оценки правильности определения цефалексина и цефиксима в ротовую жидкость вносили добавки антибиотиков (20, 30, 40 мкг/мл) проводили пробы через все стадии пробоподготовки. Снимали спектры поглощения. По градуировочным графикам определяли концентрацию антибиотиков. Показано, что введенные содержания антибиотиков соответствуют найденным (относительная погрешность не превышает 4%).

56С.

ПРЕВРАЩЕНИЯ ПЕРОКСИДНЫХ ПРОДУКТОВ ОЗОНОЛИЗА ОЛЕФИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИЛАМИНА И СЕМИКАРБАЗИДА

Ишмуратов Г.Ю., Легостаева Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Боцман Л.П., Назаров И.С., Гирфанов А.Р.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский Институт химии Российской академии наук,
450054, Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: insect@anrb.ru

Озон как эффективный и экологически чистый окислитель широко применяется в органическом синтезе для функционализации соединений, содержащих кратные связи. Варьируя условия проведения реакции озонолиза (растворитель, температуру, количество озона), реагенты и условия превращения образующихся пероксидов, можно получать широкий спектр продуктов, содержащих разнообразные функциональные группы. Среди множества методов и реагентов, используемых в озонолитических трансформациях алкенов, производные гидразина и гидроксиламина нашли применение в связи с возможностью получения не только карбонильных и карбоксильных соединений, но и *N*-содержащих производных.

В данном сообщении представлены результаты исследований по превращениям пероксидных продуктов озонолиза олефинов различного строения, природы и степени замещенности под действием производных гидроксиламина и семикарбазида и созданию методов синтеза, в том числе препаративных, *O*- и *N*-функционализированных производных (карбоновых кислот, сложных эфиров, кето- и альдоксимов, нитрилов, а также семикарбазонов).

В результате проведенных систематических исследований получены важные в научном и практическом плане результаты.

Показано, что гидрохлориды семикарбазида и гидроксиламина являются эффективными восстановителями пероксидных продуктов озонолиза олефинов в растворителях различной природы (MeOH, Pr^iOH, $AcOH-CH_2Cl_2$, ТГФ), в том числе в присутствии воды как сорастворителя. Причем введение последней в реакционную среду приводит к снижению выходов карбоксильных производных при увеличении доли азотсодержащих соединений.

Обнаружено необычное превращение перекисных продуктов озонолиза олефинов под действием солянокислого семикарбазида до сложных эфиров через стадию образования полуацеталей, что легло в основу нового метода прямого превращения Δ^3-карена и (+)-α-пинена в полезные для направленного синтеза оптически активные кетоэфиры.

Показано, что при действии солянокислого гидроксиламина на промежуточные пероксиды, в зависимости от природы субстрата и условий обработки, образующиеся альдегиды по маршруту альдегид→альдоксим→нитрил→сложный эфир превращались в индивидуальные соединения или их смеси (схема 1).

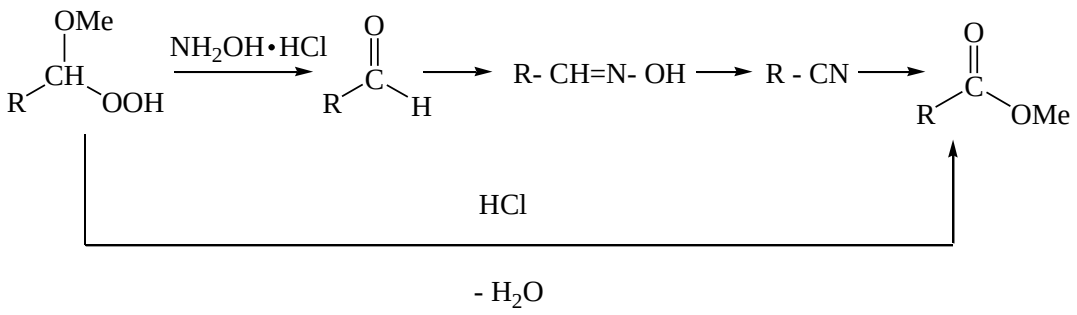


Схема 1

Впервые обнаружено образование кетоксимных производных при обработке гидрохлоридом гидроксиламина перекисных продуктов озонолиза природных бициклических олефинов (Δ^3-карена и (+)-α-пинена).

Установлено, что в условиях парциального озонолиза (*S*)-(-)-лимонена в метаноле или изопропаноле при 2 – 4°С образуется стабильный озонид в виде смеси (2:3) диастереомеров, в отличие от ранее описанного 1,2,4-триоксолана, полученного при -45°С в пентане в виде единственного стереоизомера.

Обнаружено, что продукты озонолиза *(S)-(-)*-лимонена циклизуются под действием солянокислых семикарбазида и гидроксиламина или хлороводорода в метаноле до 4-метокси-замещенных циклогексанов, тогда как в изопропанольном растворе хлороводорода образуется 4-гидрокси-производное.

Предложены препаративные однореакторные методы синтеза оптически активных циклопропан-(циклобутан)-содержащих кетокислот и их изопропиловых эфиров обработкой пероксидов гидрохлоридом семикарбазида, соответственно, в смеси AcOH-CH_2Cl_2 либо изопропаноле, а также изопропиловых кетоксимоэфиров − под действием гидрохлорида гидроксиламина в изопропаноле.

Предложены эффективные однореакторные методы превращения Δ^3-карена, α-пинена и (*S*)-(-)-лимонена в оптически активные дисемикарбазоны, базирующиеся на использовании в качестве восстановителя семикарбазида в метаноле.

Исходя из доступных 10-ундеценовой, олеиновой кислот и касторового масла разработаны препаративные синтезы ряда α,ω-бифункциональных производных 1,9-нонандиовой и 1,10-декандиовой кислот – ценных блок-синтонов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов: феромонов насекомых, (*R*)-3-гидроксинонановой кислоты – микрокомпонента плазмы крови человека, а также 2*E*-додецен-1,12-диовой (трауматовой) кислоты – мощного агента в заживлении ран растений и гормона роста.

Разработан количественный метод превращения нонена-1 в октановую кислоту, основанный на обработке пероксидов в ТГФ или системе AcOH-CH_2Cl_2 солянокислым семикарбазидом. Предложен эффективный однореакторный метод превращения нонена-1 в соответствующий семикарбазон восстановлением пероксидов в метаноле семикарбазидом.

Предложен метод превращения продуктов озонолиза циклооктена в ТГФ в пробковую кислоту с использованием гидрохлоридов семикарбазида или гидроксиламина.

Показаны возможности применения низкотемпературного озонолиза бензил- и фенилаллиловых эфиров для получения метиловых эфиров бензил- и феноксиуксусных кислот, широко используемых в органическом синтезе и применяемых в качестве химических средств защиты растений.

57С.

НОВЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ КАРКАСНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

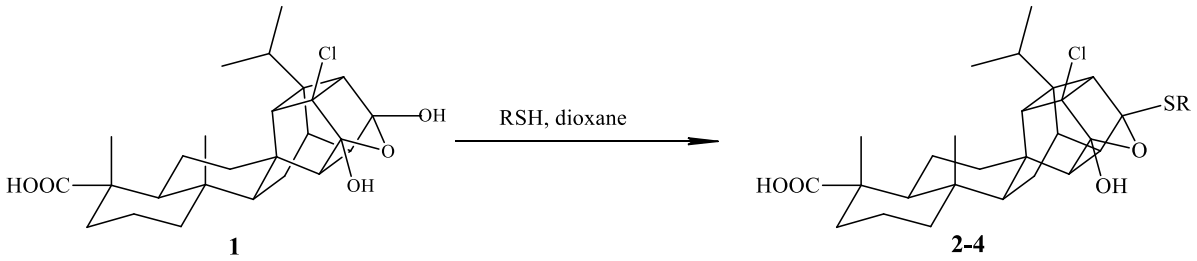
Узбеков А.Р., Вафина Г.Ф., Лобов А.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии Российской академии наук, г. Уфа, пр. Октября, 71, e-mail: lobovan@anrb.ru

Серосодержащие органические соединения играют важную роль в органическом синтезе [1]. В современной литературе имеется много сообщений о роли серосодержащих структур - сульфгидрильных групп и дисульфидных связей - в физиологических и биохимических процессах. Серосодержащие функциональные группы, обладая высокой реакционной способностью, входят в состав активных центров гормонов, ферментов, рецепторов, лекарственных препаратов [1, 2].

Полициклические каркасные соединения типа «птичья клетка» являются структурными аналогами известных лекарственных препаратов ряда адамантана (амантидин, мемантин) и обладают широким спектром фармакологической активности [3]. В литературе представлены данные о получении серосодержащих производных каркасных соединений типа «птичья клетка» только на основе трансформаций дикетона Куксона и его производных. Каркасные производные хинопимаровой кислоты являются продуктами фотолиза диеновых аддуктов левопимаровой кислоты и *п*-бензохинонов и содержат в своей структуре два известных фармакофорных фрагмента - оптически активный дитерпеновый и каркасный по типу «птичья клетка». Поэтому получение серосодержащих каркасных производных хинопимаровой кислоты является актуальной задачей.

Нами разработан новый метод получения серосодержащих каркасных производных хинопимаровой кислоты, основанный на реакции трансаннулярной циклизации *окса*-"птичьей клетки" **1** с меркаптанами. Реакцию проводили при кипячении в диоксане в присутствии молекулярных сит 3Å и при соотношении реагентов *окса*-"птичья клетка" : меркаптан=1:1.3. Во всех случаях с высоким выходом образуются серосодержащие *окса*-«птичьи клетки» **2-4**.



1 **2-4**

2: R=CH_2CH_2OH, 94%;
3: R=CH_2COOH, 99%;
4: R=Bn, 95%

[1] *Химия органических соединений серы*, под ред. Л. И. Беленького, Мир, Москва, 1988, 320 с.

[2] Ю. М. Торчинский. *Сера в белках,* Наука, Москва, 1977, 302 с.

[3] W. J. Geldenhuys, S. F. Malan, J. R. Bloomquist, A. P. Marchand, C. J. Van der Schyf, *Med. Res. Rev.*, **25**, 21 (2005).

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН №8П.

58С.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ КОРИЧНЫХ И МЕТОКСИКОРИЧНЫХ ЭФИРОВ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ

Лопатина Т.В.,[1] , Медведева Н.И. [1] Казакова О.Б.[1], Куковинец О.С.[2]

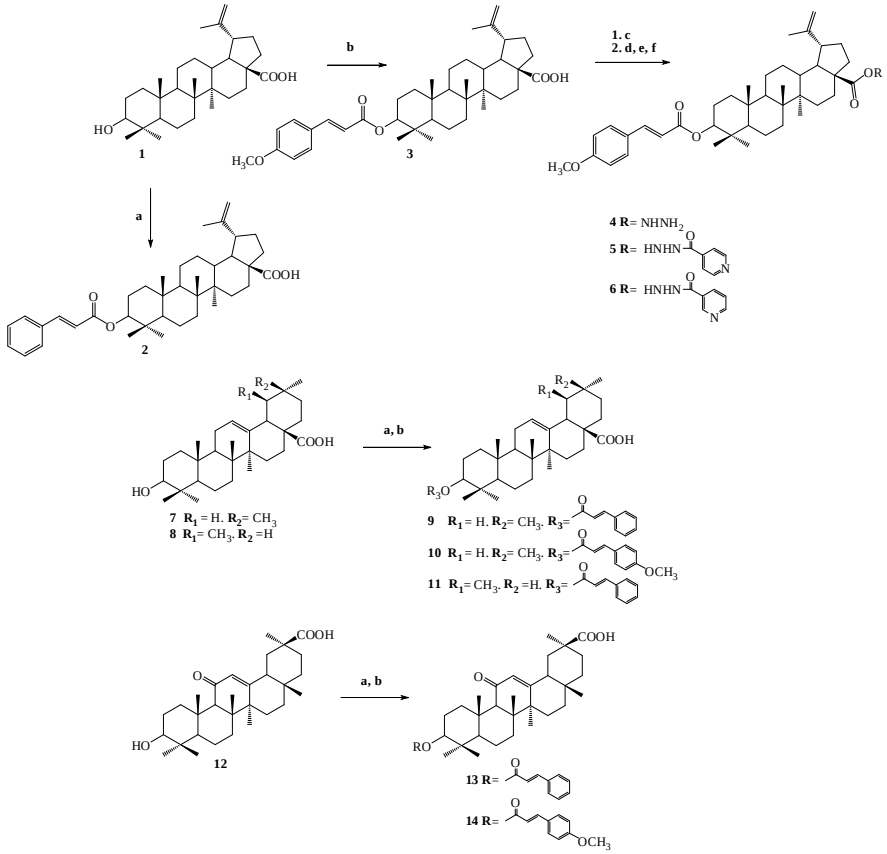
[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии Российской академии наук, 450054, Уфа, РФ, пр. Октября, д. 71,

3332307@rambler.ru

[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение образования Башкирский государственный университет, 450076, г. Уфа, пр. Заки Валиди, 32,

В синтезе важных для медицины веществ на основе пентациклических тритерпеноидов широко используется реакция этерификации. Наиболее яркие примеры противоязвенный препарат карбеноксолон, анти-ВИЧ_агент с новым механизмом действия Бевиримат, а также никотиноаты бетулина и глицирризиновой кислоты (ниглизин), обладающие широким спектром активности.

В настоящей работе мы представляем синтез ацилатов тритерпеновых кислот с хлорангидридами коричной и метоксикоричной кислоты и приводим данные скрининга их противотуберкулезной активности.



Условия и реагенты: (a) хлорангидрид коричной кислоты, Py, DMAP, Δ, 4 часа; (b) хлорангидрид метоксикоричной кислоты, Py (сух.), DMAP, Δ, 4 часа; (c) $(COCl)_2$, $CHCl_3$ (сух.), 20°C, 2 часа; (d) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, $CHCl_3$, 5°C, 2 часа; (e) изониазид, $CHCl_3$, Δ, 4 часа; (f) гидразид никотиновой кислоты, $CHCl_3$, Δ, 4 часа.

В результате скрининга противотуберкулезной активности, выявлено, что у всех соединений MIC составляет от 10μM и выше.

Таким образом введение в структуру тритерпеновых кислот фрагментов коричной и метоксикоричной кислоты не привела к усилению противотуберкулезной активности нативных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (РФФИ проект № 15-03-04058)

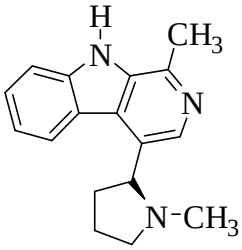
59C.

НОВЫЕ АНТИТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ

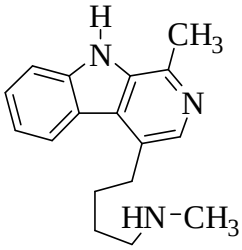
Погребной С.[1], Ефтодий С.[2], Чебану Н.[2], Круду В.[2], Унку А.[2], Болдеску В.[1], Валика В.[2], Дука Г.[1], Унку Л.[2], Макаев Ф.[1,2]

[1] Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинев, Молдова
[2]Государственный Университет Медицины и Фармации "Николае Тестемицану"
flmacaev@cc.acad.md

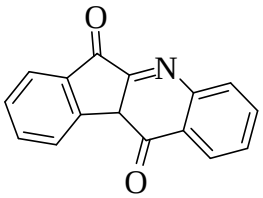
Характерным признаком природных алкалоидов является наличие нескольких кислород и азотсодержащих центров и их определенная стереохимия, которые отвечают за биологический эффект. Известно, что из природных источников рассматриваемые соединения выделяются не только в свободном виде, но и в виде коньюгатов или гликозидов. В последние годы получены химически модифицированные представители алкалоидов, проявляющие значительную физиологическую активность, чем сами алкалоиды.



brevicolline



brevicarine



tryptanthrin

В настоящей работе предприняты первые попытки установления наиболее общих структурных фрагментов отвечающих за анти-туберкулезную активность модифицированных алкалоидов бревиколлина **1** [2], бревикарина **2** [3], триптатрина **3** [4].

Работа выполнена при поддержке гранта 14.518.04.08A Молдавской государственной программы.

Литература

[1] MACAEV, F. Bioactive natural products from enantiomeric carvones. In: *Studies in Natural Products Chemistry*. Resp. ed. ATTA-UR-RAHMAN. ELSEVIER, Amsterdam,2013. V. 39, pp. 233-269. ISBN: 0444626158/ ISBN-13: 9780444626158.

[2] MACAEV, F.Z. et al. Processes for production of brevikollin base from *Carex brevicollis* D.C. MD Patent 4146. From 08.31.2012//BOPI № 1/2012, p. 23-24.

[3] Macaev F., Stingaci E., Duca D., Duca G. Use of 1-methyl-4-(N-methylaminobutyl-4)-b-carboline as antituberculous remedy. MD Patent № 4009 from 2008.07.15. // BOPI №. 1/2010, p.19-20.

[4] SHUANGSHUANG, Y. et al Discovery of Tryptanthrin Derivatives as Potent Inhibitors of Indoleamine 2,3-Dioxygenase with Therapeutic Activity in Lewis Lung Cancer (LLC) Tumor-Bearing Mice. J. Med. Chem., 2013, 56 (21), 8321-8331.

60C.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛКАЛОИДОВ *C. BREVICOLLIS D.C.* С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ИХ ТОКСИКОКИНЕТИКИ

Погребной С.[1], Болдеску В.[1], Валика В.[2], Дука Г.[1], Унку А.[2], Макаев Ф.[1,2]

[1] *Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинев, Молдова*
[2]*Государственный Университет Медицины и Фармации "Николае Тестемицану"*
e-mail: flmacaev@cc.acad.md

Carex brevicollis D.C. это вид осоки, широко распространённый по всей Европе, употребление которого различными сельскохозяйственными животными ведет к развитию у них различных типов токсикозов. Данные, представленные в этой работе, позволяют лучше определить эффекты алкалоидов *C. brevicollis* на здоровье млекопитающих и важны как с точки зрения ветеринарии, так и медицины. Бревиколлин, бревикарин и гарман являются 3 основными алкалоидами осоки парвской, ответственными за её основные биологические эффекты, включая токсичность. К основным их токсическим эффектам относятся стимуляция миометрия, влияние на деятельность миокарда и центральной нервной системы. Принимая во внимание тот факт, что среднее значение pH крови млекопитающих 7.4, легко определить концентрацию неионизированной формы данных алкалоидов. Так известно, что молекула бревиколлина может существовать в водном растворе в 3 различных формах в зависимости от pH: неионизированной (B), монопротонированной (BH), и дипртонированной (BH_2). При pH 7.4, две основные формы превалируют: B и BH. Из них, фракция неионизированной формы составляет 0.66, а для монопротонированой 0.34. Аналогично, молекула бревикарина в водном растворе также может существовать в виде 3 основных форм, из которых при pH 7.4 превалируют неионизированная и монопротонированная. Основное различие между бревиколлином и бревикарином состоит в фракциях данных форм. В случае бревикарина, фракция неионизированной формы в 66 раз меньше таковой для бревиколлина и составляет 0.01, а монопротонированной почти в 3 раза выше, чем для бревиколлина и равна 0.99. С другой стороны, молекула гармана может существовать в водном растворе в зависимости pH в 2 основных формах: неионизированной и монопротонированной. Из них при pH 7.4, по сравнении с бревикарином, фракция неионизированной формы в 93 раза выше и равна 0.93, а фракция диссоциированной формы в 14 раз ниже и равна 0.07. Таким образом, при pH 7.4, важного для токсикометрического анализа, фракция неионизированной формы данных алкалоидов увеличивается в следующей последовательности: гарман (0.93) > бревиколлин (0.66) > бревикарин (0.01). Принимая во внимание эти данные и соотношение концентраций данных алкалоидов в *Carex brevicollis D.C.,* можно легко определить, что концентрация неионизированных форм бревиколлина и гармана при pH 7.4 в 73 и соответственно в 6 раз выше таковых у бревикарина.

Исходя из всего вышеизложенного, можно заключить, что из токсических эффектов осоки парвской будут превалировать эффекты бревиколлина и гармана. В то же время не исключено, что бревикарин может способствовать их развитию за счет эффекта синергизма.

Работа выполнена при поддержке гранта 14.518.04.08A Молдавской государственной программы.

61C.

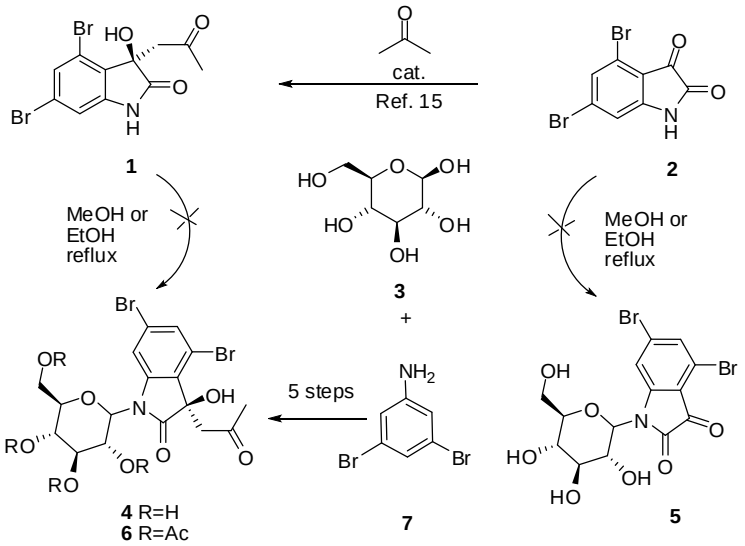
ПЕРВЫЙ СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ГЛИКОЗИЛИРОВАННОГО КОНВУЛАТИМИДИНА А

Погребной В.С., Сукман Н.С., Стынгач Е.П., Барба А.Н., Макаев Ф.З.

Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинев, Молдова
flmacaev@cc.acad.md

Один из принципов повышения биодоступности и снижения общей токсичности биологически активных соединений связан с гликозидированием. Известно, что гликозилированые индолы проявляют свойства ингибиторов роста раковых клеток. Введение фрагмента глюкозы в молекулу оксиндола, с другой стороны, также может способствовать появлению указанной активности. 4,6-Дибромгидроксиоксиндол **1** является природным анти-лейкемийным агентом. Недавно описан синтез конвулатомидина А **1** [1]**,** включающего катализируемую хиральными аминами альдольную конденсацию 4,6-дибромизатина **2** с ацетоном, тогда как данные по синтезу гликозидированных производных указанного алкалоида отсутствовали.

Наши попытки прямого гликозидирования конвулатомидина А **1** и его предшественника **2** с целью получения аддуктов **4** и **5** кипячением с глюкозой **3** в кипящих спиртах, были безуспешны. Известно, что среди ряда гликозидированных оксиндолов группы индиго, биологическая активность ацетилированных N-гликозидов изоиндиго выше, чем у их предшественников. В рамках данного исследования осуществлен первый синтез продукта **6** из 3,5-диброманилина **7** и исследованы его антиоксидантные свойства.



Работа выполнена в рамках билатерального проекта Молдова-Украина № 14.820.18.02.06/U.

[1] Wei, S.; Schmid, B.; Macaev, F. Z.; Curlat, S. N.; Malkov, A.V.; Tsogoeva, S.B. One-pot synthesis of *(R)-convolutamydine A* involving *in situ* chiral organocatalyst formation. *Asymetric Catalyst.* 2014, 1, 40-45.

62C.

ПОЛУЧЕНИЕ И АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОРАЗМЕРНОЙ БИНАРНОЙ СИСТЕМЫ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА С 1-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-3-(4-[5-(2-ОКСО-2-ФЕНИЛЭТИЛТИО)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ИЛ)ФЕНИЛ] ТИОМОЧЕВИНОЙ

Иванчик А.[1], Болдеску В. [1], Подгорный А. [2], Погребной С. [1], Дука Г. [1], Ефтодий С. [1], Чебану Н. [1], Круду В. [1], Валика В. [2], Макаев Ф[1,2].

[1] Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинев, Молдова
[2]Государственный Университет Медицины и Фармации "Николае Тестемицану"
flmacaev@cc.acad.md

Туберкулёз относится к одной из наиболее распространённых и опасных инфекциям лёгких в мире. Опасность заболевания вызвана лёгкостью его передачи, долгим курсом лечения и высокой степенью развития резистентных форм. Молдова находится на одном из первых мест в мире по количеству полирезистентных форм туберкулёза, в процентном соотношении к общему количеству заболевших. Схожая ситуация встречается и в других странах СНГ. Введение циклодекстринов в наночастицы предполагает достижение следующих результатов увеличение стабильности, растворимости и биодоступности лекарственных веществ, включённых в комплексы с циклодекстринами; увеличение проницаемости бактериальных клеток для лекарственных веществ под воздействием циклодекстринов. В случае с *Mycobacterium tuberculosis* циклодекстрины выводят накопившейся в клеточной стенке микобактерии холестерин, дезорганизуя её защитный липидный слой и повышая, таким образом, её проницаемость для лекарственных веществ. Более того, ингибирующее действие некоторых циклодекстринов на действие токсинов бактерий, поражающих лёгкие также известно. В рамках данного исследования, были приготовлены бинарные системы смешением растворов β-циклодекстрина и 1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-[5-(2-оксо-2-фенилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил] тиомочевинны [1] в эквимолярном соотношении с последующей лиофилизационной сушкой для получения конечного продукта. Установлено, что циклодекстрин, кроме увеличения проницаемости микобактериальных клеток, также способствует увеличению химической стабильности вещества, находящегося в одной системе с циклодекстрином, за счёт образования комплексов включения аналогично [2].

Основной результат найденного решения состоит в уменьшении дозы противотуберкулёзного средства необходимой для введения и увеличение растворимости и стабильности веществ, включённых в систему с циклодекстринами не снижая уровня противотуберкулезной активности.

Работа выполнена в рамках Молдавской государственной программы 14.518.04.08A

Литература

[1] MACAEV, F.; et al. The structure - antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry.*2011, 19, 6792-6807.

[2] BOLDESCU, V.; et al. Study of binarysystems of β-cyclodextrinwith a highlypotentialanti-mycobacterial drug. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*. 2012, 74 (1-4) 129-135.

63C.

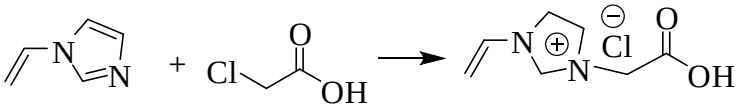
ПЕРВЫЙ СИНТЕЗ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ 3-(КАРБОКСИМЕТИЛ)-1-ВИНИЛ-1*H*-ИМИДАЗОЛ-3-ИУМ ХЛОРИДА

Наконечная Н.В., Бужор С. С., Стынгач Е.П., Макаев Ф.З.

Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинев, Молдова
flmacaev@cc.acad.md

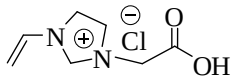
Одним из приоритетных направлений органического синтеза является получение физиологически активных веществ, которые оказывают положительное влияние на биологические процессы в организме человека и животных. Известно что, синтез биактивных веществ является весьма сложным и в ряде случаев требуется участие катализаторов, которые в свою очередь не должны быть нетоксичными, и в тоже время быть биодеградируемыми и дешёвыми. Примером таких веществ являются глубокие эвтектические растворители, которые были впервые синтезированы в 2003 году [1]. Они получаются путем смешивания двух или трёх дешёвых и безопасных компонентов, которые способны, через водородную связь, создать эвтектическую смесь. Полученная смесь характеризуется температурой плавления меньше, чем температура плавления каждого отдельного компонента. При этом у большинства глубоких эвтектических растворителей температура плавления ниже, чем 150°C. Чаще всего в качестве компонентов используются соль четвертичного аммония (холин хлорид) и донор водородной связи (мочевина, глицерин, лимонная кислота). Глубокие эвтектические растворители обладают различными физико-химическими свойствами, в зависимости от соотношения используемых компонентов. Плотность большинства растворителей меньше чем плотность воды. При увеличении количества соли четвертичного аммония плотность смеси значительно падает. Вязкость глубоких эвтектических растворителей зависит от природы донора водородной связи, от соотношения компонентов и от температуры (при увеличении температуры вязкость уменьшается). Наиболее интересными являются такие свойства этих веществ, как их нетоксичность, экологичность и биодеградуруемость. Благодаря всем этим свойствам эвтектические растворители используются в различных областях: в электрохимии, в синтезе полимеров и нано частиц, для очистки биотоплива. Также они применяются в органическом синтезе, в качестве катализаторов различных процессов.

В рамках данного исследования для получения эвтектических смесей был синтезирован ранее не описанный 3-(карбоксиметил)-1-винил-1*H*-имидазол-3-иум хлорид **2**, смешиванием эквимолярных количеств N-винилимидазола **1** и монохлоруксусной кислоты, аналогично процедуре [2,3].



1 **2**

В качестве донора водородной связи были использованы мочевина и тиомочевина. Вещества смешивали в различных соотношениях и затем расплавляли на водяной бане при температуре 85-95°C, до образования гомогенной бесцветной жидкости. Смеси, в которых присутствовало от 2 до 5 эквивалентов соли имидазола, расплавляли при температуре выше 150°C.

Органическая соль	$T_{пл}$/°C	Донор водородной связи	$T_{пл}$ /°C	Соотношение	$T_{пл}$ смеси/°C
	189	Мочевина	132	5:1	162-185
		Мочевина	132	1:2	73-120
		Мочевина	132	1:1	121-135
		Мочевина	132	2:1	112-149
		Тиомочевина	182	1:1	105-128
		Тиомочевина	182	2:1	155-167

Установлено, что большинство полученных смесей являются эвтектическими смесями. Наибольшая депрессия температуры плавления наблюдалось в смеси соль имидазола : мочевина в соотношении 1:2.

Результаты исследования каталитических свойств полученных смесей будут представлены в докладе.

Литература

[1] Tang B., Row K. H. Recent developments in deep eutectic solvents in chemical sciences. *Monatsh Chem*. 2013, 144, 1427-1454.

[2] Macaev F., Styngach E., Muntyanu V., Pogrebnoi S., Rybkovskaya Z., Barba A. New catalysts of Biginelli reaction. *Russ. J.Org. Chem*. 2007, 43, 1512-1515.

[3] Macaev F., Styngach E., Shargarovskii V., Bets L., Vlad L., Barba A. Imidazolium salts with a free carboxy group as new catalysts of the Biginelli reaction. *Russ. J.Org. Chem*. 2010, 46, 610-611.

64C.

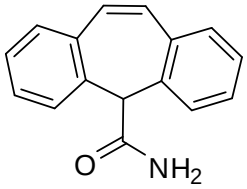
НОВЫЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИЕ ИОННЫЕ ЖИДКОСТИ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ ИЗ ПРИРОДНЫХ ВОД

Болдеску В.[a], Нямцу М.[2], Надежде К.[2], Шнайдер Р.[3], Ходороаба В.[3], Наконечная Н.[1], Стынгач Е.[1], Макаев Ф.[1]

[a] Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинэу, Молдова
[b] Междисциплинарный Научный Факультет – Полевые Науки, Университет "Александру Иоан Куза", Яссы, Румыния
[c] БАМ, Федеральный Институт по Изучению и Тестированию Материалов, Берлин, Германия
e-mail: flmacaev@cc.acad.md

Лекарственные вещества являются большой и разнообразной группой веществ, широко применяемой человечеством. Было установлено присутствие большого количества лекарственных веществ и их метаболитов в концентрациях от нг/л до мкг/л в воде после её очистки на предприятиях по очистке сточных вод, а также в водах рек, других поверхностных и подземных водах, а также в питьевой воде. Очевидно, что даже в малых концентрациях, но при постоянном попадании в окружающую среду, они могут вызвать развитие нежелательных хронических эффектов у различных живых организмов и человека.

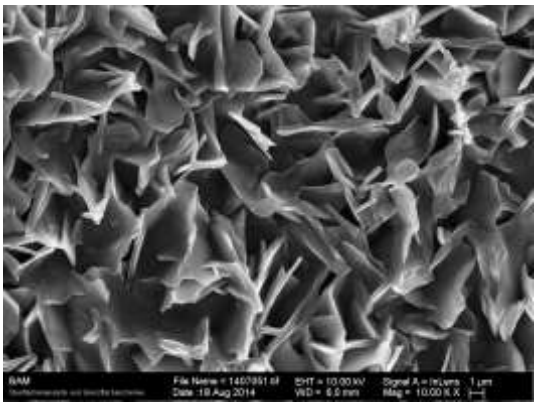
Карбамазепин, противоэпилептическое средство, является одним из наиболее часто обнаруживаемых лекарственных веществ в окружающей среде.

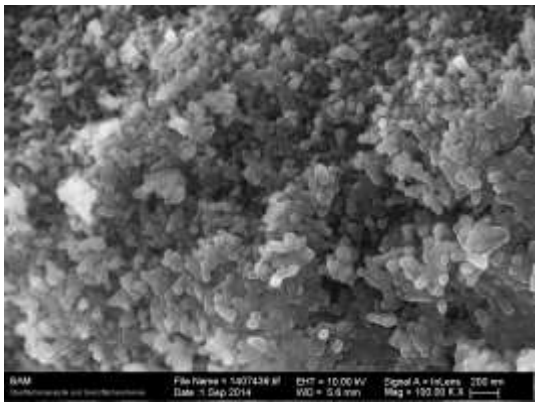


Из-за его широкого распространения, низкой эффективности его удаления (ниже 10%), на заводах по переработке сточных вод и устойчивости в окружающей среде он используется в качестве маркера антропогенного загрязнения. Известно, что ионные жидкости (ИЖ) обладают большим количеством полезных свойств и обладают высоким потенциалом использования в качестве альтернативы классическим растворителям, электролитов в батареях и топливных элементах, любрикантов. Наиболее важными свойствами ИЖ, которые делают их столь привлекательными, являются их способность растворять большое количество неорганических и органических соединений, высокая полярность, низкая летучесть и, как результат, низкая воспламеняемость.

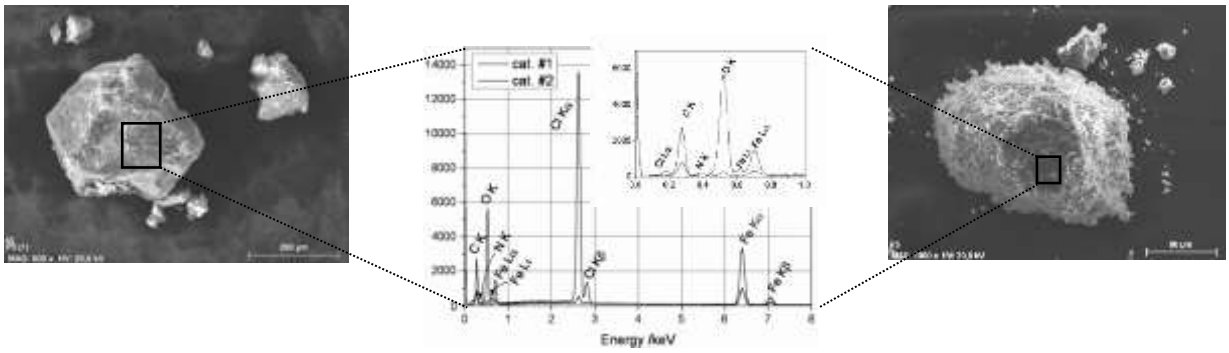
В данном сообщении мы описываем синтез и использование новых железосодержащих ионных жидкостей на основе производных имидазола для Фентон сходного процесса эффективной очистки сточных вод от карбамазепинона.

Исследовалось влияние таких параметров как загрузка катализатора, количество применяемого H_2O_2 и УФ излучения на процесс полного окисления данного соединения.





Структура катализатора доказана методом сканирующей электронной микроскопии, рентгенофлуоресцентной спектрометрии с дисперсией по энергии, рентген-дифрактометрического анализа, инфракрасной Фурье-спектрометрии, определена изотерма адсорбции-десорбции азота и магнетометрии с вибрирующим образцом.



65C.

ЯБЛОЧНЫЙ ПЕКТИН В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНОГО КАТАЛИЗАТОРА ПОСТРОЕНИЯ (S)-МОНАСТРОЛА В ВОДЕ

Бужор С., Стынгач Е., Макаев Ф.

Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинев, Молдова
flmacaev@cc.acad.md

Общеизвестно, что среди хиральных веществ часто биоактивными оказываются только определённые стереоизомеры. Следует отметить, что тонкие особенности пространственного строения веществ имеют решающее значение, как в биохимических процессах, так и при промышленном производстве лекарственных веществ. Монастрол является одним из перспективных низкомолекулярных ингибиторов роста раковых клеток [1]. Удобным методом получения **1** и его аналогов, является катализируемый минеральными, органическими кислотами или кислотами Люиса однореакторный синтез на основе тиомочевины, альдегидов и β-дикарбонильных веществ в стандартных, или в условиях микроволнового облучения. Использование воды в качестве растворителя в реакциях органического синтеза представляет один из приоритетов программы европейской технологической платформы SusChem. Замена органических растворителей водой имеет большое количество преимуществ, основными из которых являются уменьшенные финансовые затраты и риск пожароопасности, загрязнения окружающей среды и влияния на здоровье человека.

Установлено, что яблочный пектин (мол масс 30000-100000 и 70-75% этерификации) может быть использован к качестве индуктора хиральности в реакции Бижинелли. Так, в системе вода/пектин в соотношении 10:1, конденсация между ацетоуксусным эфиром, тиомочевинной и 3-гидроксибензальдегидом проходит с 90-ным выходом и энантиоселективностью 85%. Энантиомерная чистота определена сравнением значения угла оптического вращения [α]D =+0.93 (*c* 0.007 MeOH), зарегистрированного на поляриметре Jasco-P-2000 с данными других авторов [α]D =+1.1 (*c* 0.007 MeOH); для ee=100% [5] и с использованием хиральной колонки Chiralpak OD-H.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке билатерального проекта Молдова-Украина (Ref. № 14.820.18.02.06/U).

Литература

[1] Mayer, T.U. et al. *Science*, 1999, 268, 971-974.
[2] DeBonis S. et al. *Biochemistry*, 2003, *42* (2), 338-349
[3] Russowsky D. et al. *Bioorganic Chemistry*. 2006, 34, 173-182.
[4] Maliga, Z. et al. *Chem. Biol*. 2000, 9, 989-996.
[5] Kappe C.O. et al. *Tetrahedron*, 2000, 56, 1859-1862.

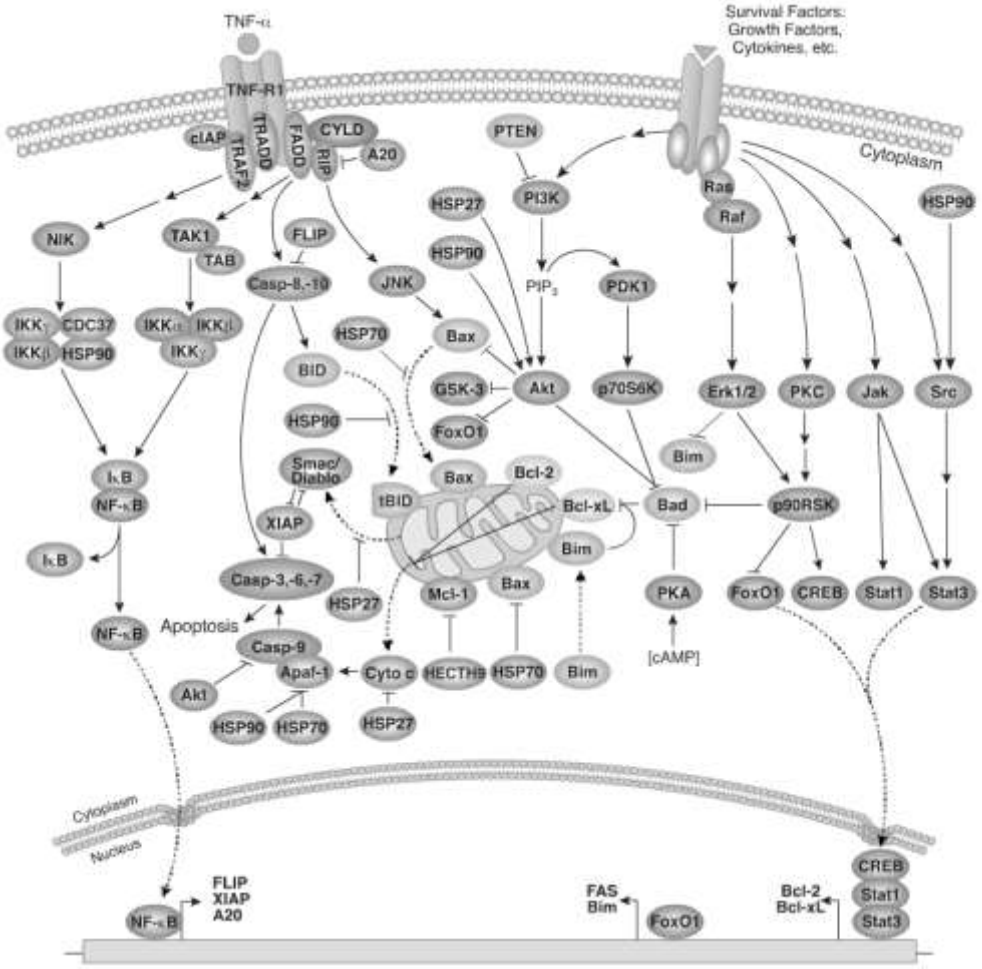
66C.

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ИНГИБИТОРОВ E3 УБИКВИТИН-ЛИГАЗ ИЗ ГРУППЫ СПИРО[ИНДОЛИН-3,4-ПИРАН]-АМИНОКАРБОНИТРИЛОВ

Погребной В. [1]**, Сукман Н.** [1]**, Давидович П.** [2]**, Гарабаджиу А.** [2]**, Макаев Ф**[1]**.**

[1]*Институт химии АН Молдовы, Академическая 3, MD-2028 Кишинев, Молдова*
[2] *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт», Санкт-Петербург, Россия*
flmacaev@cc.acad.md

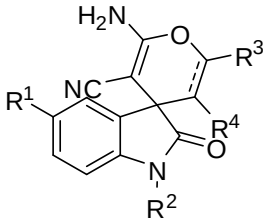
В последние годы, достигнут существенный прогресс в понимании механизмов раковых заболеваний. Бесконтрольный рост клеток часто связан с потерей функции определенных белков – онкосупрессоров. К числу важнейших человеческих онкосупрессоров относятся белки семейства p53. Все эти белки функционируют как факторы регуляции транскрипции. Об их ведущей роли в защите клеток от трансформации, вызываемой генотоксическим стрессом, свидетельствует тот факт, что p53 мутирован в более половины всех раковых заболеваний у людей.



Белки семейства p53 – это короткоживущие белки, которые в нормальном состоянии быстро расщепляются протеасомой по убиквитин-зависимому пути.

В связи с этим, изучение механизмов регуляции стабильности белков p53 за счет специфических E3 убиквитин-лигаз (MDM2 и MDM4) является одним из самых актуальных, на сегодняшний день, направлений фундаментальной медицины. Необходимо отметить, что на сегодняшний день известен крайне ограниченный ряд малоэффективных ингибиторов MDM2, препятствующих взаимодействию между MDM2 и p53.

Виртуальный скрининг производных природных индолов - изатина и индикана проводился на программном обеспечении MolTech LeadFinder на рабочей станции HP Z800 в НИЛ «Молекулярная фармакология» СПбГТИ (ТУ).



Поиск ингибиторов проводился по следующим белковым мишеням: 1. MDM2 - p53 связывающий домен и 2. MDMX (MDM4) - p53 связывающий домен. В работе рассматриваются мишени, ассоциированные с процессом запрограммированной клеточной гибели – апоптоза, и получены данные, согласно которых ингибирование E3 убиквитин-лигаз, специфичных к p53 при участии спиро[индолин-3,4-пиран]-аминокарбонитрилов, приводит к стабилизации этих белков и подавлению роста опухолевых клеток.

67С.

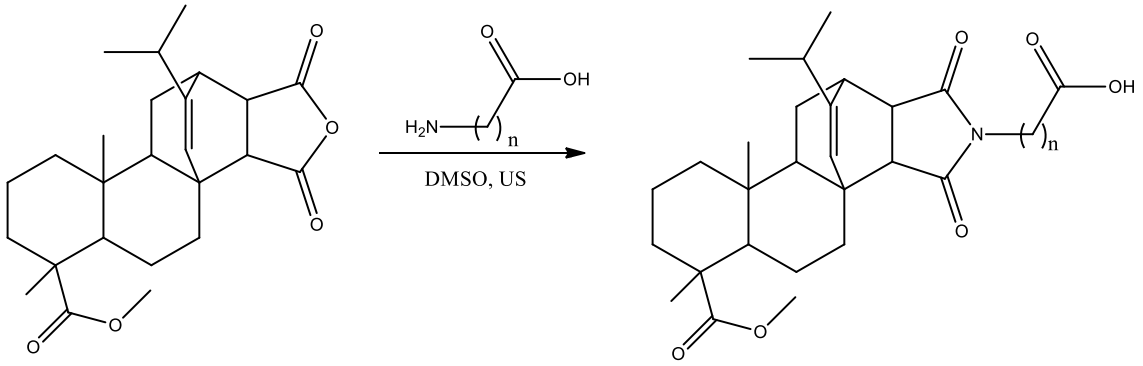
N-МАЛЕОПИМАРОИМИДЫ- ГЛИЦИНА, β-АЛАНИНА И γ-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

[1]Маликова Р.Н., [1]Сахаутдинов И.М., [2]Гибадуллина Г.Г., [1]Юнусов М.С.

[1]Уфимский Институт химии РАН,
Уфа, Пр. Октября 71,
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение ВПО
Башкирский государственный университет, Уфа, Россия
rolimalika@mail.ru

Известно, что метиловый эфир малеопимаровой кислоты (МЭМПК) проявляет противовоспалительную и противоязвенную активность [1]. Нами были получены вещества, содержащие остаток МЭМПК как удобные синтоны для дальнейших трансформаций и выход на новые биоактивные соединения.

Метиловый эфир малеопимаровой кислоты ввели в реакцию со следующими аминокислотами: с глицином, β-аланином и γ-аминомасляной кислотой. В качестве растворителя использовали ДМСО. Реакция протекает в течение 40 минут при ультразвуковой диспергации.



n=1, n=2, n=3

Структуры полученных соединений доказаны физико-химическими методами анализа (ЯМР ^{1}H, ЯМР ^{13}C, масс-спетрометрией, ИК-спектрометрией и элементного анализа).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ (проект № НШ-7000.2014.3) и гранта РФФИ № 14-03-00180. Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН. Информационная поддержка – грант РФФИ 13-00-14056.

Литература:

1. О.Б. Казакова, Е.В. Третьякова, О.С. Куковинец, Г.А. Толстиков, Т.И. Назыров, И.В. Чудов, А.Ф. Исмагилова. Синтез и фармакологическая активность амидов и продукта озонолиза малеопимаровой кислоты. //Биоорганическая химия, 2010, том 36, №6, с. 832-840.

68С.

ЭКСТРАКЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОФЕИНА В АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

Маслова Н.В. [1], Мокшина Н.Я.[2], Логинова О.А.[3]

[1]Центр гигиены и эпидемиологии № 97 Воронежской области,
Воронеж, ул. Ворошилова, 22, корп. 98; maslovanatvl@mail.ru
[2]ВУНЦ ВВС «Военно-воздушная академия им. проф. Н.Е.Жуковского и Ю.А.Гагарина»,
Воронеж, ул. Старых большевиков, 54 а; moksnad@mail.ru
[3]Воронежский государственный университет инженерных технологий,
Воронеж, пр. Революции, 19

Кофеин (1,3,7-триметилксантин) широко применяется в качестве лекарственного средства в медицинской и ветеринарной практике, характеризуется сильным возбуждающим действием на центральную нервную систему, стимулирует сердечную деятельность, влияет на тонус сосудов. Кофеин токсичен по отношению к теплокровным животным и человеку. Известны отравления людей кофеином, в том числе с летальным исходом. Это обусловливает необходимость химико-токсикологического исследования кофеина, в частности его определения в анальгезирующих фармацевтических препаратах. Цель исследования – экстракционное извлечение и концентрирование кофеина из анальгетических препаратов «Цитрамон П», «Пенталгин Н», «Каффетин» с последующим определением физико-химическими методами.

В качестве экстрагентов применяли н.пропиловый спирт, этилацетат, н.бутилацетат и хлороформ, а также смеси растворителей, каждый из которых обеспечивал высокую степень извлечения кофеина из водно-солевого раствора. Обязательная стадия – предварительное введение в водный раствор высаливателя, понижающего растворимость кофеина в воде и обеспечивающего расслаивание системы. Условия экстракции кофеина: pH 4,2÷4,5, время установления межфазного равновесия 10 мин, исходное соотношение объемов водной и органической фаз 10:1, концентрация высаливателя 38 мас. %. В этих условиях максимальный коэффициент распределения кофеина составляет 135,5, степень извлечения – 96,5%.

Для определения кофеина в концентрате (изоляте) его определенный объем наносили на пластины «Сорбфил» и хроматографировали, подвижная фаза – хлороформ-ацетон-25%-ный раствор аммиака (30:30:1). На полученных хроматограммах в УФ-свете появляется пятно кофеина темно-фиолетового цвета (R_f=0,60±0,03). Пятно вырезали из хроматограммы вместе с участком пластины, помещали в пробирку и элюировали кофеин из сорбента хлороформом в течение 10 мин.

Оптическую плотность полученного элюата измеряли при 272 нм на приборе SHIMADZU UV MINI-1240 (кварцевая кювета, l = 1 см). Количественное содержание кофеина находили по уравнению градуировочного графика $A = 0{,}04605 \cdot C + 0{,}00124$. Содержание кофеина в таблетках анальгетиков соответствует заявленному производителем: в препаратах «Цитрамон П», «Пенталгин Н», «Каффетин» найдено кофеина 0,0298, 0,0480 и 0,0478 г соответственно.

Погрешность определения кофеина в проанализированных препаратах не превышает 5 %. Разработанная методика может быть применена для серийных анализов при определении кофеина в фармацевтических препаратах.

69С.

ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В АНАЛИЗЕ ВАНИЛИНСОДЕРЖАЩИХ ФАРМПРЕПАРАТОВ

Маслова Н.В. [1], **Данилов А.Н.** [1], **Мокшина Н.Я.**[2], **Суханов П.Т.** [3]

[1]Центр гигиены и эпидемиологии № 97 Воронежской области, Воронеж, ул. Ворошилова, 22, корп. 98; maslovanatvl@mail.ru
[2]ВУНЦ ВВС «Военно-воздушная академия им. проф. Н.Е.Жуковского и Ю.А.Гагарина», Воронеж, ул. Старых большевиков, 54 а; moksnad@mail.ru
[3]Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж, пр. Революции, 19

Ванилин характеризуется бактериологическим действием, эффективным против грибов и грамположительных бактерий в кислых средах, его добавляют в медицинские препараты и лекарства для нейтрализации неприятного запаха и вкуса. К лечебным свойствам ванилина относятся действия на внутренние органы и системы: успокаивает и устраняет бессонницу, улучшает пищеварение, нормализует кислотность, нейтрализует действие алкоголя, нормализует уровень сахара в крови, повышает работоспособность, способствует релаксации. Применяется при производстве галеновых препаратов, представляющих собой настойки, «медицинскую» воду или сиропы, которые назначаются при расстройстве нервной системы, психических заболеваниях, лихорадке, хлорозе, диспепсии, ревматизме. К негативным последствиям применения ванилинсодержащих галеновых препаратов относится дерматит на лице и руках.

Цель исследования состоит в разработке экспрессного определения содержания ванилина в таблетированных препаратах «Эролин» и «медицинской воде». Для достижения поставленных задач нами применен экстракционно-хроматографический способ, включающий извлечение ванилина из водной вытяжки и последующее хроматографирование экстрактов. Повышение экстракционных характеристик (коэффициент распределения, степень извлечения, коэффициент концентрирования) достигается применением смесей гидрофильных растворителей.

Для определения ванилина в тонком слое на пластинах «Silufol» в качестве подвижной фазы применяли элюенты, содержащие изопропиловый спирт. Хроматографическим шприцем отбирали 0,5 мкл концентратов, наносили на стартовую линию, помещали в хроматографическую камеру и выдерживали 20-30 мин до смещения фронта растворителя на 10 см; хроматограммы обрабатывали 2% раствором 4-аминоантипи-рина. Относительное стандартное отклонение времен удерживания ($s_r \leq 0{,}02$, $n = 10$) находится в пределах воспроизводимости, необходимой для установления идентичности пиков, в том числе при использовании автоматизированных систем обработки данных. Количественный анализ проводили по градуировочным графикам, построенным по стандартным растворам ванилина в условиях, идентичных их определению в анализируемых пробах.

Установлено, что «медицинская» вода содержит 0,15 мг/кг ванилина, противоаллергические таблетки «Эролин» содержат 0,1 мг/кг. Такое количество ванилина в препаратах не превышает указанных норм. Предложенная методика характеризуется точностью, низкими пределами обнаружения, малым расходом реактивов, простотой аппаратурного оформления, может быть рекомендована как арбитражный метод для контроля качества и соответствия лекарственных препаратов.

70С.

АМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ ИММУНОСЕНСОРЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАРАЖЕНИЯ ПОМЕЩЕНИЙ ГРИБКОВЫМИ АЛЛЕРГЕНАМИ

Медянцева Э.П., Шелкоплясова Н.В., Варламова Р.М., Будников Г.К.

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
г. Казань; 420008 г. Казань, ул. Кремлевская д. 18,
e-mail:Elvina.Medyantseva@kpfu.ru

Оценка наличия потенциальных аллергенов в окружающей человека среде, особенно в замкнутых помещениях, становится в настоящее время весьма актуальной задачей, что необходимо в целях охраны здоровья населения. Своевременное их выявление позволяет предотвратить легочную патологию, аллергомикозы и тяжелые последствия длительной и массивной экспозиции потенциальными аллергенами. Создание новых экспрессных и надежных способов детектирования постоянно расширяющегося круга веществ, вызывающих аллергические проявления, что необходимо для постановки правильного диагноза заболевания, оценки эффективности применяемых лекарственных препаратов, выявления потенциально опасных для здоровья человека веществ – задача, которая еще долгое время будет перспективна для аналитического сообщества, учитывая рост числа аллергических заболеваний.

Для оценки степени загрязненности помещений грибковыми аллергенами при выявлении потенциальной опасности поражения человека предложены иммуноферментные сенсоры (ИФС). *Cladposprorium herbarum* и *Alternaria alternate* - плесневые грибы наиболее часто встречающиеся на различных субстратах, включая штукатурку, разнообразные покрытия стен помещений, книги, воздух. В то же время методы их контроля малоразвиты. Использование для улучшения аналитических и операционных характеристик биосенсоров наноструктурированных материалов (многостенных и одностенных углеродных нанотрубок солюбилизированных в растворе хитозана) приводит как к увеличению удельной площади поверхности электродов, так и усилению каталитического эффекта, уменьшению перенапряжения.

Основой ИФС служили печатные платиновые электроды системы 3×1 или массив до 4 планарных платиновых электродов на единой керамической подложке. Сопряжение иммунологической, ферментативной и электрохимической реакций обуславливает функционирование ИФС. Совокупность биосовместимых компонентов и наноструктурированных материалов в сочетании с ферментами позволило разработать ИФС с интервалом рабочих концентраций до 6 порядков, большими коэффициентами чувствительности и корреляции и повысить воспроизводимость определений.

Определение антигенов (Аг) аллергенов *Alternaria tenuis* и *Cladosporium herbarum* возможно на уровне нано- и пикомолярных концентраций. Нижняя граница определяемых концентраций равна 6×10^{-9} и 6×10^{-13} мг/мл соответственно.

Результаты определений с помощью ИФС находятся в хорошем соответствии с данными микробиологического анализа, но выгодно отличаются от него экспрессностью (время анализа не более 15 мин. в отличие от нескольких дней), миниатюризацией оборудования, экономией расходуемых материалов и использованием микроколичеств исследуемой пробы – все это делает применение ИФС весьма привлекательным при массовых анализах для выявления зараженности грибами.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 13-03-01101-а).

71С.

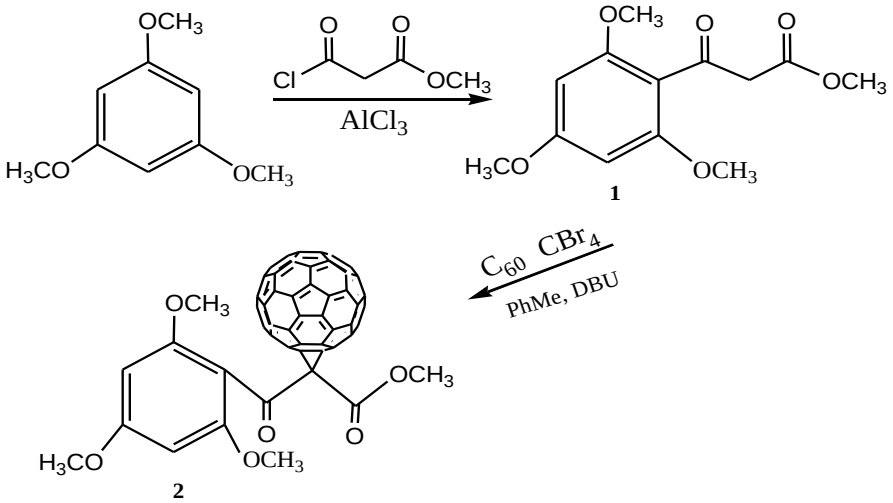
КРОСС-СОПРЯЖЕННЫЙ СПЕЙСЕРНО-СВЯЗАННЫЙ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНОГО ТИПА КОНЪЮГАТ C_{60} С 1,3,5–ТРИМЕТОКСИБЕНЗОЛОМ

Михеев В.В., **Нуриахметова З.Ф., Руднева А.А., Биглова Ю.Н., Торосян С.А., Мифтахов М.С.**

[1]Уфимский институт химии Российской академии наук
450054, Уфа, пр. Октября, 71; e-mail:bioreg@anrb.ru
[2]Башкирский государственный университет, Уфа

Преобразование солнечной энергии в электрическую - одна из глобальных проблем современности. В солнечных элементах с объемным гетеропереходом используются комбинации донорных (p-типа) и акцепторных (n-типа) материалов. Малые молекулы, сочетающие в структуре ковалентно-связанные донорную и акцепторную составляющие, представляют большой интерес в качестве «микромодели» объемно-гетеропереходного типа фотовольтаических устройств.

В данной работе на примере синтеза производного фуллерена **2** нами описывается одно из таких соединений. В качестве исходных использовались фуллерен C_{60} и β-кетоэфир **1** – продукт алкилирования по Фриделю-Крафтсу метилмалонилхлоридом 1,3,5–триметоксибензола. Реакцию **1** с C_{60} проводили в условиях Бингеля-Хирша [1], выход аддукта **2** составил 51 %.



Данный конъюгат содержит донорного типа фрагмент триметоксибензола и акцепторную фуллереновую часть, соединенные «циклопропанкетонным» спейсером. По сути **1** – это «пуш-пулл» типа блок, где акцепторная и донорная часть находятся в состоянии кросс-сопряжения с участием кетонной и циклопропановой групп. Все это должно обеспечивать реализацию фундаментального процесса фотовольтаики - поглощение света-образование экситонов и разделение зарядов - внутри одной молекулы.

Литература

1. C. Bingel. Cyclopropanierung von Fullerenen // Chem. Ber. – 1993. – V. 126. – P. 1957.

72С.

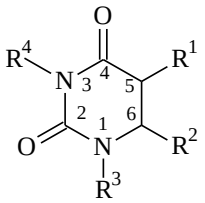
ПРОТОНИРОВАНИЕ 5-АМИНОУРАЦИЛА, 5-АМИНО-1,3,6-ТРИМЕТИЛУРАЦИЛА И 6-АМИНОУРАЦИЛА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Закирьянова О.В., Мишинкин В.Ю., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И.

Федеральное государственное учреждение науки Уфимский Институт химии РАН, 450054, Уфа, Проспект октября, 71; Телефон/факс: (3472) 35-60-66
e-mail: murinov@anrb.ru

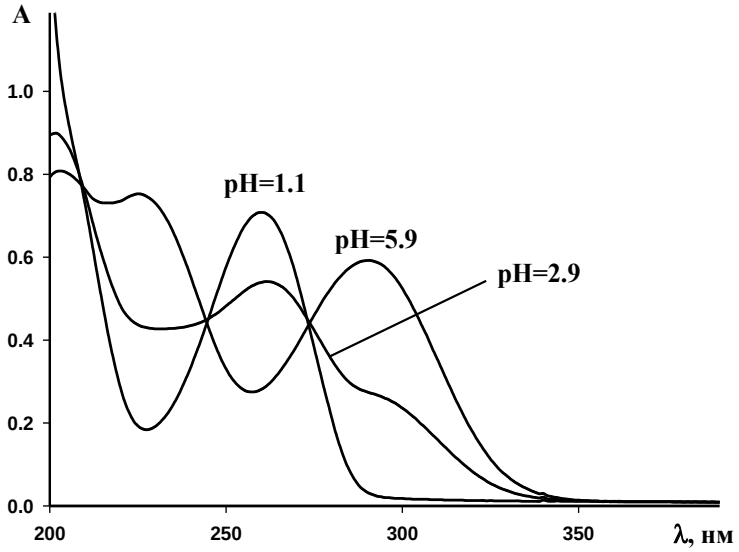
Производные 5-аминоурацила проявляют различную биологическую активность и являются прекурсорами для синтеза лекарственных препаратов. В связи с этим представляет интерес изучение протонирования производных 5- и 6-аминоурацилов. В литературе имеются данные по протонированию производных урацила, однако вопрос о месте протонирования остается дискуссионным.

В данной работе методами ^{13}C ЯМР и УФ-спектроскопии изучено протонирование производных 5- и 6-аминоурацилов в водных растворах. Показано, что при pH<5.0 5-аминоурацил протонируется по аминогруппе. В диапазоне pH=2.0-6.0 протонирование 6-аминоурацила не происходит.



R_1=NH_2, R_2=R_3=R_4=H – 5-aminouracil (**1**);
R_1=NH_2, R_2=R_3=R_4=CH_3–5-amino-1,3,6-trimethyluracil (**2**)
R_1=H, R_2= NH_2, R_3=R_4=H – 6-aminouracil (**3**).

При уменьшении pH водного раствора **1** наблюдается появление новой полосы поглощения в области 260 нм. Гиперхромный эффект полосы поглощения при 260 нм наблюдается до значения pH=1.1. Изобестическая точка (278 нм) свидетельствует о равновесии в растворе двух форм – нейтральной и протонированной (рис. 1). Аналогичные изменения наблюдаются при протонировании 5-амино-1,3,6-триметилурацила.



На основании полученных данных были рассчитаны константы протонирования 5-аминоурацила и 5-амино-1,3,6-триметилурацила pK(**1**)≈pK(**2**)=2.9.

Из таблицы 1 видно, что в спектрах ^{13}C ЯМР наблюдаются сдвиги сигналов атомов углерода C(5) и C(6).

Таблица 1. Химические сдвиги нейтральной и протонированной форм для соединений **1** и **2** в ДМСО-d_6.

	Метод	Химический сдвиг, м.д.			
		C(2)	C(4)	C(5)	C(6)
1	Экс.	149.94	161.81	122.00	116.81
1$^+$	Экс.	150.76	160.97	106.99	136.43
Δδ(1)	$\Delta\delta_{экспер}$	+0.23	-0.84	**-15.01**	**+19.62**
2	Экс.	149.76	159.33	118.52	128.63
2$^+$	Экс.	150.37	158.66	103.78	148.31
Δδ(2)	$\Delta\delta_{экспер}$	0.61	-0.67	**-14.74**	**19.68**

В отличие от 5-производных, 6-аминоурацил в изученных условиях по данным УФ и ЯМР спектроскопии не протонируется.

73С.

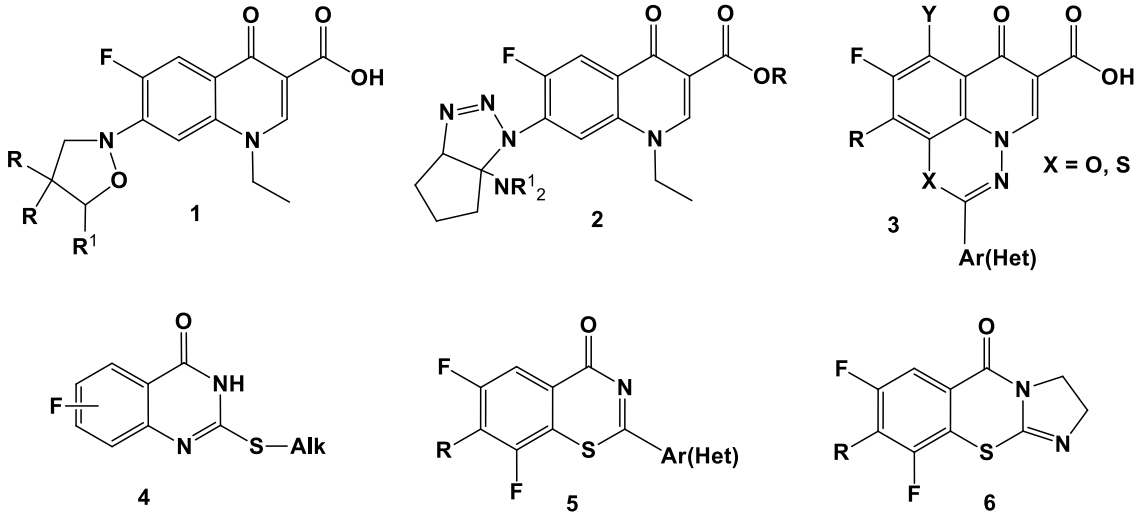
ФТОРХИНОЛОНЫ И ИХ ГЕТЕРОАНАЛОГИ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

Мочульская Н.Н., Носова Э.В., Котовская С.К., Чарушин В.Н.

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, 620002 Екатеринбург, ул. Мира 19,
e-mail: nataliya.mochulskaya@mail.ru

Препараты фторхинолонового ряда, такие как гатифлоксацин и моксифлоксацин – потенциальные противотуберкулезные средства, находящиеся на третьей стадии клинических испытаний. На фторхинолоны возлагается большая надежда в решении проблемы множественной лекарственной устойчивости, поскольку механизм действия фторхинолонов на микобактериальную клетку принципиально отличается от механизма действия известных противотуберкулезных препаратов [1]. Гетероциклический аналог фторхинолонов – бензотиазинон BTZ038 –недавно признан высокоактивным противотуберкулезным агентом [2].

Разработаны эффективные методы синтеза новых производных 7-замещенных 6-фтор-4-хинолон-3-карбоновых кислот **1, 2**, основанные на применении методологии 1,3-диполярного циклоприсоединения. Найдены удобные подходы к синтезу оксадиазино- и тиадиазино[*i,j*]аннелированных фторхинолонов **3**, а также фторсодержащих хиназолинонов **4** и бензотиазинонов **5, 6**. Обсуждается туберкулостатическая активность соединений **1-6**.



Работа выполнена при финансовой поддержке Госзадания Минобрнауки РФ (проект № 2458).

1. B. Villemagne, C. Crauste, M. Flipo et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 51, 1-16.
2. V. Makarov, G. Manina, K. Mikusova et al. *Science*, **2009**, 324, 801-804.

74С.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ ПО АНАЛИТИЧЕСКОМУ КОНТРОЛЮ ЧИСТОТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ И ПРОВЕДЕНИЮ ОБЗОРА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Мцариашвили М.Р.[1], Гармонов С.Ю.[1], Егорова С.Н.[2]

ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», 420015, Казань, К.Маркса, 68; rendez-vous9@yandex.ru
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, Казань, Бутлерова, 49

Основные принципы обеспечения качества и контроля качества взаимосвязаны и имеют первостепенное значение в организации производства лекарственных средств (ЛС). Эта проблема является комплексной и ее решение требует реализации всех мер, направленных на достижение заданных требований к качеству ЛС.

В требованиях, предъявляемых к производству ЛС, большое внимание отводится предотвращению и контролю их перекрестного загрязнения и проведению обзора качества препаратов. ЛС могут быть загрязнены другими препаратами, микроорганизмами, частицами пыли, вспомогательными веществами, промежуточной продукцией и др. Обсуждена роль аналитических методов в контроле перекрестного загрязнения химико-фармацевтического производства, а также представлены данные по стандартизации методов аналитического контроля за чистотой технологического оборудования, применению чистых помещений в производстве лекарственных средств и валидации методик оценки их чистоты.

Разработан комплекс новых методик оценки чистоты химико-фармацевтического производства лекарственных форм на основе бензонала, микроиодида, лоратадина с использованием определения как лекарственных веществ, вспомогательных компонентов, так и примесей в смывах и пробах с поверхности технологического оборудования. Оптимизирован состав растворителей при проведении пробоотбора смывов с поверхности и процедур их подготовки к анализу. Разработанный комплекс методик хроматографического и спектрофотометрического определения лекарственных веществ использован для оценки чистоты технологического оборудования при получении лекарственных форм, при этом установлены взаимосвязи между степенью чистоты оборудования и содержанием примесей в готовых лекарственных формах на уровне их следовых количеств.

Определены схема осуществления обзора качества бензонала, микроиодида, лоратадина и элементы системы качества, которые должны функционировать для возможности составления обзора качества. Рассмотрена методология проведения обзора качества и определены требования к содержанию отчета по обзору качества. Интерпретация данных производилась с помощью гистограмм; временных рядов; контрольных карт Шухарта; индексов возможности процесса; дисперсионного анализа; регрессионного анализа; анализа Парето.

Предлагаемые подходы по контролю за чистотой технологического оборудования и результаты обзора качества ЛС могут быть использованы для оценки рисков фармацевтического производства, минимизации перекрестного загрязнения, обоснования периодичности и объема ревалидационных работ, плана отбора проб, периодичности аналитических испытаний.

75С.

СИНТЕЗ 2’-О- АЦЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОПИРАНОЗИДОВ

Нагорная М. О., Романова Д.А., Степанова Е. В.

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, г.Томск, пр.Ленина,30
E-mail:Nag13_07@mail.ru

В природных источниках содержится обширный спектр углеводных производных, в том числе и фенолгликозидов, содержащих остатки ароматических кислот в углеводной части. Углеводный же фрагмент этих гликозидов представлен различными сахарами, такими как глюкоза, рамноза, манноза, галактоза и др (1).

Так же широко распространены2'-О-ацетилгликозилпроизводные. Однако, выделение из природного сырья индивидуальных компонентов, представляет сложный и трудоемкий процесс, не дающий гарантии выделения необходимого компонента с достаточными выходами. Выделение этих соединений из растений является исключительно трудным из-за миграции ацетильной группы. Таким образом, весьма перспективными является поиск синтетических путей синтеза данных соединений.

В настоящей работе мы разработали селективную систему (2) для получения 2'-О-ацетилглюкопиранозидов. Выявлено, что данная система селективного частичного гидролиза применима для различных моносахаридных остатков. Таким образом, гидролиз полностью ацетилированных гликозидов 9-12 дал производные 2'-О-ацетил 13-16 независимо от структуры моносахаридного фрагмента.

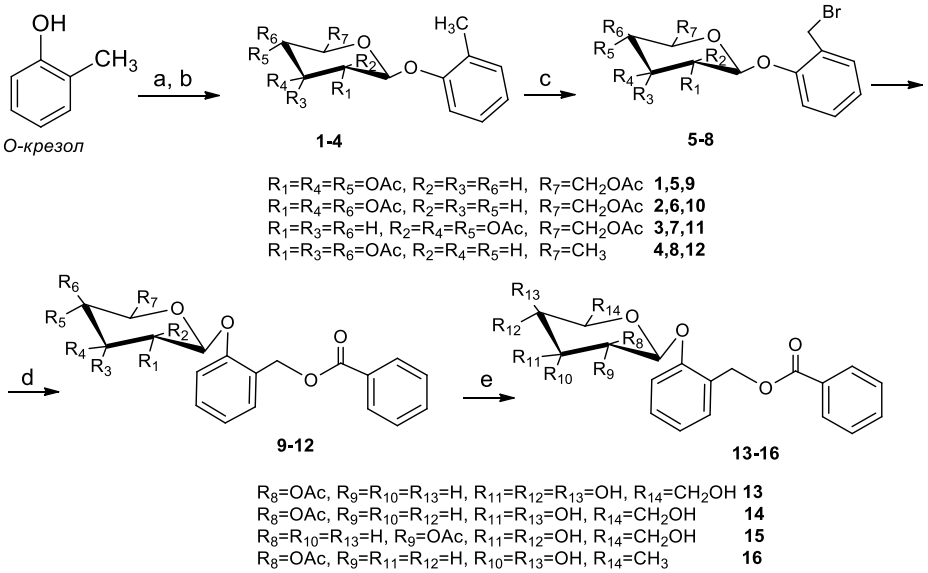


Схема 1 - Синтез 2’-О-ацетилпроизводныхглюкопиранозидов

*Реагенты и условия: a) ацетобромглюкозаилиацетобромгалактоза, хинолин, Ag_2O, RT, 1 h; b) α-пентацетилманозаоα-тетрацетилрамноза, 120°C, 2 hc) Br_2, $CHCl_3$, hv, 1 h; d) бензойная кислота, ДМФА, 24h; e) HCl, EtOH, $CHCl_3$, 24 h

[1] (a) N. Tatsimo, J.D. Tamokou, L. Havyarimana, D. Csupor, P. Forgo, J. Hohmann, J.-R. Kuiate P. Tane, *BMC Research Notes*, **2012**, 5, 158; (b) Khadem, S. *Molecules*, **2010**, 15, 7985–8005; (c) L. Elias, D. Worrall, S. Spenceret, *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277, 586-592.

[2] Stepanova, E.V., Belyanin, M.L., Filimonov, V.D., Valiev, R.R., Rogachev, V.O., Gruner, M. *Carbohydr Res*, **2015** (in press).

76С.

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ МАСЛОСОДЕРЖАЩИХ СРЕД НА ЭКСТРУДИРОВАННЫХ АЛЮМОСИЛИКАТНЫХ СОРБЕНТАХ

Нагорнов Р.С., Смирнова Е.А., Разговорова М.П., Разговоров П.Б.

Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, г. Иваново, просп. Шереметевский, 7
razgovorov@isuct.ru

Выявлена возможность выделения биологически активных компонентов из льняного [1] и горчичного масла с кислотными числами (к.ч.) 1,50 и 0,98 мг КОН/г соответственно путем введения в них алюмосиликатных сорбентов [2], содержащих фракции каолинита [3], монтмориллонита, кварца, сапонита и гидромусковита. Расход сорбентов (голубая, розовая, зеленая и черная глины) составлял 1–20 г/кг масла. Фазы перемешивали с интенсивностью 1–2 $с^{-1}$ при нормальных условиях и разделяли на фильтре. При продолжительности контакта фаз 3 ч из масла извлекается до 90% свободных жирных кислот (СЖК), что выявляет перспективы использования таких сред в пищевых целях и медицине.

Установлено, что высокими сорбционными свойствами в отношении СЖК нерафинированного горчичного масла обладает розовая глина (ООО Полисервис-М, Москва), содер-жащая значительное количество каолинита; при ее расходе 3–5 г/кг степень извлечения СЖК составляет 27 %. Розовая глина превосходит другие материалы и в отношении воз-действия на перекисные соединения (ПС): перекисное число снижается с 1,5 до 1,1 ммоль ½ O_2/кг уже при введении 1 г/кг масла. При извлечении же восков из маслосодержащих сред высокую активность проявляют все испытуемые сорбенты, независимо от их цвета.

Испытания на экструдате активированной голубой глины (уксусная кислота + карбонат натрия), гранулы которой обладают более выраженными основными свойствами по сравнению с другими образцами, позволяют рекомендовать проводить выделение СЖК и ПС при объемной скорости пропускания масла 0,004–0,010 $с^{-1}$. Для эффективного извлече-ния компонентов пигментного комплекса объемная скорость пропускания масла через экструдированный сорбент должна быть невысока (не более 0,005 $с^{-1}$); при этом цветное число нерафинированных маслосодержащих сред удается снизить на 20 мг I_2/ 100 мл, а содержание восков уменьшается в 2 раза по сравнению с первоначальным.

Таким образом, природная розовая глина является подходящим сорбентом для выделе-ния биологически активных компонентов маслосодержащих сред. Что же касается экстру-дированных сорбентов, выявлены перспективы использования активированной голубой глины. Достигаемый эффект связывается с тем, что происходит увеличение количества кислых и основных центров за счет контакта глинистого материала с активирующими агентами, при котором значительно изменяются свойства поверхности алюмосиликата.

1. *Разговоров П.Б., Нагорнов Р.С., Разговорова М.П.,* Изв. вузов. Химия и хим. технология, 2014, 57, 12, 72.

2. *Прокофьев В.Ю., Разговоров П.Б., Захаров О.Н. и др.,* Изв. вузов. Химия и хим. технология, 2008, 51, 7, 65.

3. *Прокофьев В.Ю., Разговоров П.Б., Смирнов К.В. и др.,* Изв. вузов. Химия и хим. технология, 2007, 50, 6, 56.

77С.

КОМПЛЕКСНОЕ ИЗВЛЕЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ ИЗ МАСЛОСОДЕРЖАЩИХ СРЕД С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНЕРАЛЬНЫХ СОРБЕНТОВ

Нагорнов Р.С., Разговоров П.Б., Смирнова Е.А., Разговорова М.П.

Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, г. Иваново, просп. Шереметевский, 7
razgovorov@isuct.ru

Минеральные сорбенты эффективно используют для извлечения биологически активных ингредиентов маслосодержащих сред. При этом положительный эффект может быть достигнут с использованием как природных [1,2], так и активированных минеральных сорбентов [3,4]. В качестве минеральных сорбентов использовали голубую и черную глины (ООО НПФ «МедикоМед», Москва); жидкой фазой, включающей биологически активные примесные ингредиенты, служили льняное, горчичное и касторовое масла, широко применяемые в пищевых целях, медицине и косметике.

Методика эксперимента включала введение сорбента в маслосодержащую среду, перемешивание при комнатной температуре с интенсивностью 1–2 $с^{-1}$ и последующее разделение фаз на фильтре. Наиболее интенсивно процесс адсорбции биологически активных ингредиентов из жидкой фазы протекает в течение 1–3 ч контакта, после чего скорость накопления ценных веществ на твердой поверхности снижается. Установлено, что положительный эффект достигается при введении вышеуказанных минеральных сорбентов уже в количестве 1% от массы масла, при этом из масел удается извлечь целый комплекс ценных веществ – свободные жирные кислоты (СЖК), перекисные со-единения (ПС), воски, природные органические красители и некоторые другие биоло-гически активные ингредиенты (например, стеролы и стерины). В этих условиях при выделении ПС голубая и черная глины обнаруживают сопоставимую активность в маслосодержащих средах: 0,8 (концентрация ПС в масле уменьшается на 23%) и 0,7 ммоль ½ O_2/кг соответственно. Однако со снижением уровня СЖК черная глина справ-ляется лучше: степень их извлечения из льняного масла составляет 27% против 13% при использовании голубой глины. Достижение указанного эффекта, вероятно, следует связывать с повышенным содержанием в черной глине гидромусковита.

Таким образом, с использованием указанных сорбентов достигнуты положительные результаты при выделении кислых компонентов из маслосодержащих сред; при этом выявлено, что для обработки льняного масла более подходящим материалом является черная глина.

1. *Разговоров П.Б., Нагорнов Р.С., Разговорова М.П.,* Изв. вузов. Химия и хим. технология, 2014, 57, 12, 72.

2. *Разговоров П.Б.,* Научные основы создания композиционных материалов из технических и природных силикатов: автореф. дисс. … докт. техн. наук, Иваново, Иван. гос. хим.-техн. ун-т, 2008, 32.

3. *Прокофьев В.Ю., Разговоров П.Б., Захаров О.Н. и др.,* Изв. вузов. Химия и хим. технология, 2008, 51, 7, 65.

4. *Прокофьев В.Ю., Разговоров П.Б., Смирнов К.В. и др.,* Изв. вузов. Химия и хим. технология, 2007, 50, 6, 56.

78С.

КОНСТАНТА СКОРОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕРОКСИЛЬНОГО РАДИКАЛА С НЕКОТОРЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА

Насибуллина Р.А., Якупова Р.Л.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский институт химии Российской академии наук
г. Уфа, проспект Октября, 71
jkupova@anrb.ru

Известно, что производные 6-метилурацила проявляют антирадикальные свойства, которые наиболее выражены при введении в 5 положение урацилового цикла таких заместителей как гидрокси- и аминогруппа. В настоящей работе рассмотрено влияние на это свойство таких заместителей, как бром, иод и нитрогруппа.

Радикально-цепной процесс изучали в модельной системе окисления 1,4-диоксана при температуре 333 К. Окислителем служил кислород воздуха, за поглощением которого в газовой фазе следили при помощи универсальной дифференциальной манометрической установки. Инициирование осуществляли 2,2′-азо-бис-изобутиронитрилом (w_i = $1.0\cdot10^{-7}$ моль·л$^{-1}$·с$^{-1}$). Концентрация субстрата составляла 11.7 моль/л.

В условиях нашего эксперимента цепи окисления ведут пероксильные радикалы 1,4-диоксана, окисление протекает с постоянной скоростью. Показано, что заметное снижение скорости окисления наблюдается при добавлении в систему 5-нитро-6-метилурацила. 5-Бром-6-метилурацил и 5-иод-6-метилурацил слабо влияют на скорость окисления 1,4-диоксана.

Для оценки эффективности ингибирующего действия изученных соединений рассмотрена зависимость скорости окисления 1,4-диоксана от концентрации урацила. Полученные результаты были обработаны в координатах уравнения:

$$F = w_0\cdot(w - w_i)^{-1} - (w - w_i)\cdot(w_0)^{-1} = fk_7\cdot[\mathrm{InH}]_0\cdot(2k_6\cdot w_i)^{-0.5}$$

где w_0 и w – начальные скорости поглощения кислорода в отсутствие и в присутствии ингибитора, соответственно, моль·(л·с)$^{-1}$; $[\mathrm{InH}]_0$ – начальная концентрация ингибитора, моль·л$^{-1}$; $2k_6$ и fk_7 – константы скорости обрыва цепи окисления по реакции рекомбинации пероксильных радикалов 1,4-диоксана и на молекулах ингибитора, соответственно, л·(моль·с)$^{-1}$; f – стехиометрический коэффициент ингибирования.

В исследованных соединения донором атома водорода может быть участок N^1-H. Однако, как видно из таблицы, эффективность ингибирования зависит не сколько от прочности этой связи, сколько от индуктивного эффекта заместителя в 5 положении цикла, с увеличением которого, по-видимому, стабилизируется образующийся радикал.

Заместитель в 6-метилураците	$D_{N\text{-}H}$, кДж/моль [1]	σ_i [2]	fk_7, л·моль$^{-1}$·с$^{-1}$
H	422.5	0	$(4.4\pm0.6)\cdot10^2$
I	-	0.38	$(9.6\pm1.3)\cdot10^2$
Br	-	0.45	$(4.4\pm0.6)\cdot10^3$
NO_2	429.9	0.52	$(1.4\pm0.1)\cdot10^4$

1. Даутова И.Ф., Ахатова Г.Р., Сафарова И.В., Герчиков А.Я., Хурсан С.Л. // Доклады АН. 2010. V. 431. № 4. P. 487.

2. Верещагин А.Н. Индуктивный эффект. Константы заместителей для корреляционного анализа. М.: Наука. 1988. 111 с.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-03-31377).

79С.

ПИРАНОЗИД-ФУРАНОЗИДНАЯПЕРЕГРУППИРОВКА: НОВАЯ РЕАКЦИЯ В ХИМИИ УГЛЕВОДОВ И ЕЁ ПРИМЕНЕНИЕ В ОЛИГОСАХАРИДНОМ СИНТЕЗЕ

Нифантьев Н.Э., Крылов В.Б., Аргунов Д.В., Гербст А.Г., Винницкий Д.З., Устюжанина Н.Е. , Верхняцкая С.А., Дмитренок А.С.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47
Тел.&факс: +7-499-135-87-84; e-mail: nen@ioc.ac.ru

Фуранозидные моносахаридные звенья входят в состав разнообразных углеводных антигенов, что создаёт широкие перспективы применения соответствующих олигосахаридных лигандов в разработке вакцин и диагностикумов. Однако, синтез фуранозидов разработан до сих пор недостаточно, что стимулирует поиск новых эффективных методов.

В докладе рассматриваются результаты исследований новой реакции в химии углеводов – пиранозид-фуранозидной перегруппировки, открытой в самое последнее время. Данное превращение, не имеющее аналогов, позволяет эффективно получать избирательно *O*-замещенные фуранозиды из соответствующих пиранозидов в ходе их кислотно-промотируемого исчерпывающего сульфатирования с последующим удалением сульфатных групп.

Широкие синтетические перспективы разработанного подхода к получению фуранозидов будут проиллюстрированы впервые проведенными синтезами олигосахаридов, родственных *O*-антигенной цепи липополисахарида Грам-отрицательной бактерии *Klebsiella pneumonia* [1], дигетерогликану Грам-положительной бактерии *Enterococcus faecalis* [1,2], галактоманнану *Aspergillus fumigatus* [3] и фукоидану из бурой водоросли *Chordaria flagelliformis* [1].

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-23-00199.

[1]. V.B. Krylov, D.A. Argunov, D.Z. Vinnitskiy, S.A. Verkhnyatskaya, A.G. Gerbst, N.E. Ustyuzhanina, A.S. Dmitrenok, J. Huebner, O. Holst,H.-C. Siebert,N.E. Nifantiev, *Chem. Eur. J.*, **2014**,*20*, 16516.
[2]. V. B. Krylov, A. G. Gerbst, D. A. Argunov, A. S. Dmitrenok, A. S. Shashkov, Z. Kaczynski, J. Huebner, O. Holst, and N. E. Nifantiev, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 1749.
[3]. D.A. Argunov, V.B. Krylov, N.E. Nifantiev, *Org. Biomol.Chem.*,**2015**, *13*, 3255.

80С.

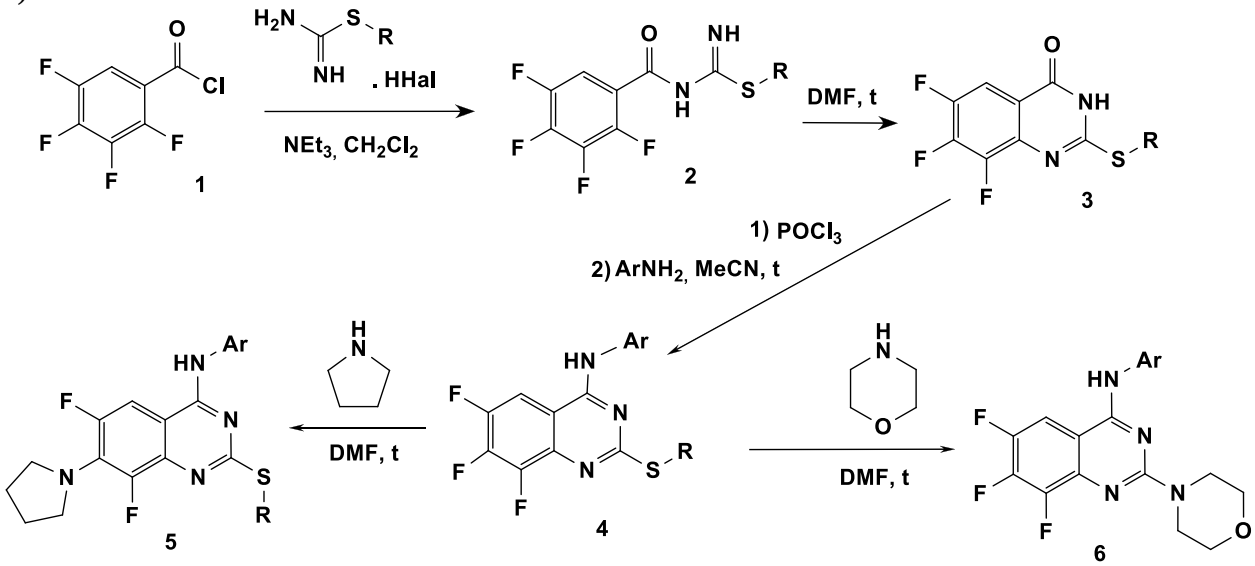
ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ 4-АРИЛАМИНОХИНАЗОЛИНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Носова Э.В.,[1] Липунова Г.Н.,[2] Потеева А.Д.,[1] Котовская С.К.,[1] Чарушин В.Н.[1,2]

[1]Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002 Екатеринбург, ул. Мира 19, e-mail: emily74@rambler.ru
[2]Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620137 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской 22.

Близкие аналоги гефитиниба – известного противоопухолевого препарата ряда ариламинохиназолинов – эффективны в отношении поксвирусов [1]. Ранее нами был предложен удобный способ получения 2-алкил-тиохиназолин-4(3H)-онов **3** [2] и показано, что некоторые производные этого ряда обладают выраженной активностью в отношении вируса оспы обезьян, осповакцины, а также вируса эктромелии ($ИК_{50}$ менее 0.05 мкг/мл) [3].

В продолжение исследований разработаны методы синтеза фторсодержащих 4-ариламинохиназолинов **4** и изучена их противовирусная активность. Ряд хиназолинов **4** проявляет активность к вирусу гриппа A(H3N2), снижение инфекционной способности (lgИД50/50мкл 4.0). Отмечено, что замещение как алкилтиогруппы, так и атома F(7) на остаток амина приводит к усилению токсичности (соединения **5, 6**).



R = Me, Et; Ar = Ph, 3,4-$F_2C_6H_3$, 2-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 2-$MeOC_6H_4$, 4-$MeOOCC_6H_4$, 4-BrC_6H_4, 3-NO_2-4-FC_6H_3.

Работа выполнена при финансовой поддержке Госзадания Минобрнауки РФ (проект № 2458).

3. Yang H., Kim S.K., Reche P.A. *J. Clin. Investig.* **2005**, 115, 379.
4. Layeva A.A., Nosova E.V., Lipunova G.N., Trashakhova T.V., Charushin V.N. *J. Fluor. Chem.* **2007**, 128, 748.
3. Липунова Г.Н., Носова Э.В., Лаева А.А., Чарушин В.Н. *ХФЖ,* **2011**, 45, 76.

81С.

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Нугбиеньо Лоуренс, Гармонов С.Ю.

ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», 420015, Казань, К.Маркса, 68; lorenskobb@googlemail.com

Проблемой персонализированной медицины является обеспечение эффективности и безопасности применения лекарственных веществ (ЛВ), что во многом определяется генетическими факторами, детерминирующими процессы их метаболизма. В связи с этим особое значение приобретает использование методов биофармацевтического анализа для выявления особенностей действия ЛВ при различных заболеваниях и факторах среды, а также оценки при этом целенаправленной индукции и репрессии ферментных систем их метаболизма под действием различных лекарственных средств (ЛС). Исследования генетического полиморфизма метаболических систем важны для фармакологической коррекции биохимических фенотипов в норме и при патологии, а также осуществлении диагностики и профилактики заболеваний, оценке индивидуальной чувствительности больных при фармакотерапии.

Весьма важным является разработка методов хроматографического и спектрофотометрического определения тест-препаратов микросомального окисления, ацетилирования, гликопротеинов и их компонентов, антиоксидантной системы в биологических жидкостях, оценке фармакокинетических параметров при их выведении из организма человека для косвенного установления фенотипов метаболизма при сопоставлении с оценкой генотипов этих систем методом полимеразной цепной реакции, а также разработке подходов по химико-фармацевтической регуляции активности ферментативных систем биотрансформации ЛС.

Рассмотрены технологии оценки генетически детерминированных особенностей организма человека, которые направлены на детектирование нарушения генов в организме на уровне регистрации продуктов экспрессии генов с помощью методов биофармацевтического анализа, детектирования специфических компонентов биохимических процессов, возникающих в результате генетической детерминации и определению конкретной мутации посредством цитогенетических и молекулярно-генетических технологий. На практике реализация этих подходов возможна как на уровне различных биологических жидкостей организма (кровь, моча, слюна, секреты различных желез и пр.), так и клеток.

Выбраны и обоснованы новые биофармацевтические маркеры – ЛВ для установления фенотипов окисления, ацетилирования, антиоксидантной системы. Изучены условия хроматографического разделения и режимов элюирования, проведен расчет и оценка параметров пригодности хроматографической систем при разработке методик определения тест-препаратов в крови, моче и слюне. Выявлены факторы, обеспечивающие чувствительность и избирательность спектрофотометрических определений тест-препаратов в моче и слюне в виде окрашенных производных. Оценено влияние компонентов анализируемой матрицы на регистрируемый в условиях ВЭЖХ и спектрофотометрии аналитический сигнал, определены метрологические характеристики разработанных способов для подтверждения их соответствия требованиям, принятым для фармацевтического анализа. Проведена расчет и оценка фармакокинетических параметров тест-препаратов у здоровых добровольцев, разработаны способы установления активности ферментных систем.

82С.

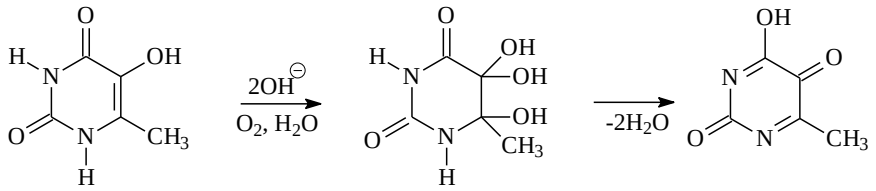
ОБРАЗОВАНИЕ 5,5,6-ТИГИДРОКСИ-2,4(1Н,3Н)-ДИОНА ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ТРАНСФОРМАЦИЯХ 5-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА В ВОДНОЙ ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ

Нугуманов Т.Р., Петрова С.Ф., Иванов С.П., Лобов А.Н., Муринов Ю.И.

Уфимский Институт химии Российской академии наук, 450054, г.Уфа, Пр. Октября, 71
e-mail: nugumanov_tr@anrb.ru

Изучение окислительных превращений производных урацила является актуальным ввиду важности биологической роли указанного класса соединений. Объектом исследований в данной работе является 5-гидрокси-6-метилурацил (ГМУ, **1**), обладающий широким спектром фармакологических свойств. В работе [1] было показано, что в нейтральных и слабокислых водных растворах **1** претерпевает окислительные превращения в присутствии солей меди (II) с образованием соответствующего гликоля – 5,5,6-тригидрокси-2,4(1Н,3Н)-диона (**2**). Ранее сообщалось, что при взаимодействии с молекулярным кислородом в водных сильнощелочных растворах **1** была выделена натриевая соль 4-гидрокси-6-метилпиримидин-2,5-диона (**3**) [2].

Целью данной работы являлось определение промежуточных продуктов окислительных превращений ГМУ в водной щелочной среде. За ходом реакции следили методом ВЭЖХ. Из хроматограмм реакционной смеси следует, что ГМУ окисляется через стадию образования промежуточного соединения со временем удерживания идентичного для 5,5,6- тригидрокси-2,4(1Н,3Н)-диона. С целью проверки этого предположения проведены реакции взаимодействия **2** в водной щелочной среде. Анализ хроматограмм свидетельствует о том, что 5,5,6- тригидрокси-2,4(1Н,3Н)-дион превращается в ранее выделенный продукт **3**.



1 **2** **3**

Таким образом, показано, что 5,5,6-тригидрокси-2,4(1Н,3Н)-дион является промежуточным продуктом окисления 5-гидрокси-6-метилурацила в водной щелочной среде.

1. Nugumanov T.R., Ivanov S.P., Starikova Z.A., Murinov Y.I. // Mendeleev Commun. – 2008. V.18 - P.223-224.

2. Иванов С.П., Конкина И.Г., Байкова И.П., Спирихин Л.В., Муринов Ю.И. // ХГС.-2002.-№11.-С.1609.

83С.

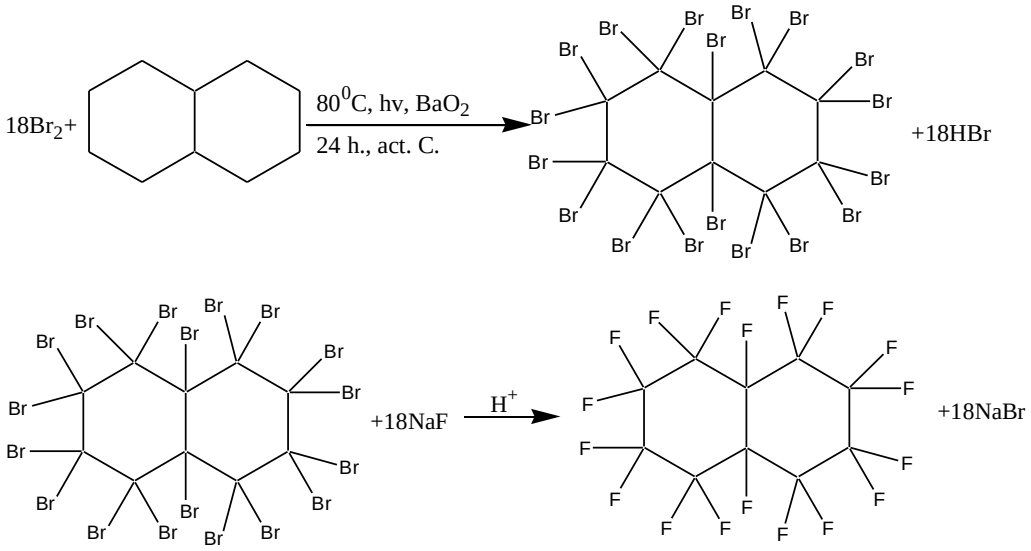
СИНТЕЗ ПЕРБРОМДЕКАЛИНА, ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА В СИНТЕЗЕ ПЕРФТОРДЕКАЛИНА, В УСЛОВИЯХ РАДИКАЛЬНО-ЦЕПНОГО ПРОЦЕССА

Нуралиев Р.М., Корулькин Д.Ю.

Казахский национальный университет имени аль-Фараби

В настоящий момент существует несколько способов получения искусственной крови из нефтепродуктов, однако предлогаемая технология отличается простотой и экологичностью. В Казахстане используется преимущественно китайская продукция. Существенным минусом зарубежных кровезаменителей, является наличие вредных, токсичных примесей, которые в некоторых случаях могут привести к тяжелому отравлению, вплоть до летального исхода.

В промышленности перфтордекалин получают прямым фторированием нафталина фторидами высших металлов, что является экономически невыгодным и трудноуправляемым и экологически опасным методом [2]. Предлагаемый способ представляется собой получение пербромдекалина, с последующей заменой брома на фтор в условиях радикально-цепного бромирования.



По полученным экспериментальным данным доказано, что оптимальными условиями проведения синтеза являются: температура реакции – 80 ^{0}C, время реакции - 24 часа, кратность реакции - 3, количество инициатора BaO_2 - 5%; количество стабилизатора – активированного угля - 5%; избыток Br_2 - 8.33%. На основе этих данных была разработана технологическая блок-схема синтеза пербромдекалина, составлен материальный баланс процесса, расчет затрат по которому показал значительное снижение прямых затрат на синтез целевого продукта более чем в 2,7 раз.

Литература:

1. Иваницкий Г.Р., Мороз В.В. Перфторорганические соединения в биологии и медицине. – Пущино: ПГУ, 1999. – 286 с.

84С.

СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

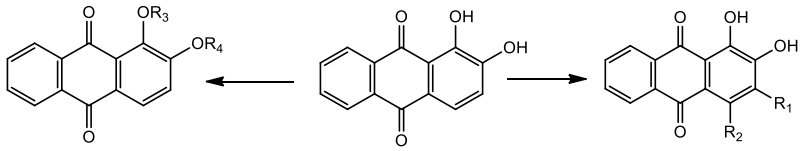
Омарова А.С., Варнавский С.А., Музычкина Р.А., Корулькин Д.Ю.

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Факультет химии и химической технологии, Алматы, Казахстан
E-mail: omarova-93@mail.ru, varnavskiysergey23@gmail.ru

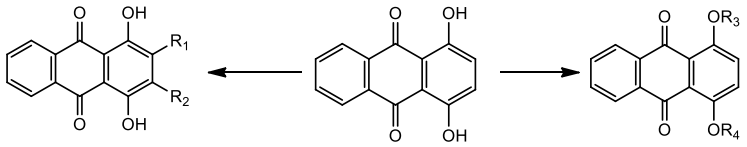
Природные оксиантрахиноны представляют большой интерес с точки зрения не только промышленного производства красителей, но и аналитической химии, катализа, медицины, ветеринарии и сельского хозяйства

В КазНУ им. аль-Фараби в течение многих лет проводятся работы по созданию биологически активных соединений различного действия. В частности, введением сульфогрупп в структуры природных оксиантрахинонов получают средства, обладающие противобактериальными и антимикробными свойствами, а их соли обладают защитными свойствами от радиации.

С целью получения новых биологически активных веществ нами проводится работа по получению сульфозамещенных продуктов ализарина и хинизарина.



R_1=SO_3H, R_2 =H или R_1=H, R_2= SO_3H
R_1= R_2= SO_3H R_3=H, R_4=OSO_3H или R_3= R_4=OSO_3H



R_1= SO_3H, R_2 =H или R_1=H, R_2= SO_3H
R_1= R_2= SO_3H ;R_3=H, R_4=OSO_3H или R_3= R_4=OSO_3H

По литературным данным, α-сульфокислоты оксиантрахинонов обладают более высокой противоопухолевой активностью, а β-изомеры характеризуются высоким радиозащитным эффектом, причем количество сульфогрупп и их положение (α- или β-) оказывают влияние на избирательность противоопухолевого действия в отношении различных опухолей животных

Реакции получения сульфокислот перспективны в плане поиска биологически активных соединений, поскольку практически все сульфокислоты на основе оксиантрахинонов и их соли растворимы в воде и это облегчает исследование их активности.

Нами были исследованы и отработаны следующие параметры реакций: температура 50-120^{0}С, продолжительность 1-5 ч., использование добавки борной кислоты (комплексообразователя), использование растворителя-диоксана, мольное соотношение сульфирующего агента (конц. H_2SO_4) и исходных реагентов (от 1:1 до избытка) во всех указанных вариантах.

Отработаны хроматографические методы анализа и разделения (БХ и ТСХ) продуктов всех вариантов реакций. Записаны УФ и ИК-спектры полученных соединений. Исследования других условий реакций продолжаются.

85С.

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХЛОРИДА КОБАЛЬТА В КАЧЕСТВЕ КАТАЛИЗАТОРА В АПРОТОННОЙ СРЕДЕ.

Охохонин А.В., Козицина А.Н., Матерн А.И.

Кафедра аналитической химии Химико-технологического института Уральского федерального университета, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28.
a.v.ohohonin@urfu.ru

Уровень холестерина в крови и тканях человека является одной из важнейших характеристик состояния его здоровья, так как он напрямую связан с развитием атеросклеротических нарушений в организме. Регуляция и постоянный мониторинг уровня холестерина в крови требуют развития новых экспрессных селективных чувствительных и дешевых методов определения его концентрации. Стандартные методы – ферментативные и колориметрические – невозможно использовать повсеместно из-за несовершенства интерпретации окраски аналитического раствора, высокой стоимости ферментов и их нестабильности.

Для электрохимического определения электронеактивного холестерина перспективным является использование катализаторов. Известно, что некоторые ионы, например, бромид-ионы, являются катализаторами электрохимического окисления органических молекул в апротонной среде [1]. Было обнаружено, что хлорид кобальта участвуют в электрокаталитическом окислении холестерина в ацетонитриле.

Цель данной работы – изучение процесса электрокаталитического окисления холестерина в присутствии хлорида кобальта в качестве катализатора в ацетонитриле, а также разработка на основе полученной информации нового бесферментного электрохимического метода определения концентрации холестерина

Исследования проводились с применением циклической вольтамперометрии и хроноамперометрии на потенциостате/гальваностате Autolab PGSTAT128N с трехэлектродной ячейкой со стационарным и вращающимся дисковым платиновым рабочим электродом.

Было обнаружено, что прирост тока анодного пика $CoCl_2$ пропорционален количеству добавленного в раствор холестерина в диапазоне 25-200 мкМ. Был предложен возможный механизм электрокаталитического окисления холестерина. Для предлагаемого метода были рассчитаны аналитические характеристики.

Список литературы:

1. Wei-Hung Chiang et al. Amperometric detection of cholesterol using an indirect electrochemical oxidation method // Steroids. 2011. Vol. 76, № 14. P. 1535–1540.

86С.

ЭПР-СПЕКТРОСКОПИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ НА МОДЕЛИ 2,2-ДИФЕНИЛ-1-ПИКРИЛГИДРАЗИЛА

Петров А.С., Вежливцев Е.А., Матерн А.И., Иванова А.В.

Уральский федеральный университет 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19.
petrov333@bk.ru

Тема свободных радикалов продолжает привлекать повышенное внимание со стороны научного сообщества. Состояние окружающей среды и потребляемая нами пища оказывают существенное влияние на биологическое производство свободных радикалов. Высокая реакционная способность радикалов приводит в физиологических условиях к ускорению процессов окисления, разрушающих молекулярную основу клетки, и вызывает в результате многочисленные патологические состояния. Антиоксиданты играют важную роль в регуляции протекания свободно-радикальных превращений в организме, существенно влияя на его состояние, поэтому антиоксиданты и исследование антирадикальных свойств соединений в последнее время получили широкое распространение.

Наиболее используемые методы регистрации антирадикальной активности можно разделить на фотометрические, флуоресцентные, хемилюминесцентные и ЭПР-спектроскопию. Максимально эффективным способом оценки интенсивности свободнорадикальных реакций являются прямые методы обнаружения радикалов, в частности электронный парамагнитный резонанс (ЭПР). Его высокая эффективность связана с тем, что время жизни радикалов чрезвычайно мало, а использование прямых методов регистрации позволяет оценивать интенсивность реакций по мере их протекания. На сегодняшний день ЭПР-спектроскопия широко применяется для детектирования парамагнитных веществ, включая оценку АРА, что позволяет исследовать кинетику и стехиометрию реакции между радикалами и веществами с АРА. Одним из методов оценки АРА является измерение степени ингибирования стабильного свободного радикала, как 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ) который взаимодействует с веществами, обладающими АРА. Существенным недостатком предлагаемых методов является то, что результаты измерений представляются в относительных единицах, что затрудняет количественно оценить содержание веществ с антирадикальными свойствами. В качестве эталонных веществ чаще всего используются тролокс и аскорбиновая кислота, проявляющих разную АРА, что не позволяет сравнивать результаты между собой.

Целью данной работы является разработка безэталонного метода количественного определения АРА на модели ДФПГ методом ЭПР-спектроскопии.

Суть предлагаемого нового подхода заключается в измерении количества парамагнитных центров ДФПГ до и после взаимодействия с веществами, обладающими АРА. В качества модельного радикала был выбран ДФПГ, так как данное соединение широко применяется в ЭПР-спектроскопии и спектрофотометрии [1] при исследовании веществ с антирадикальными свойствами. В качестве веществ с АРА были взяты соединения природного происхождения такие как: аскорбиновая кислота, кофейная кислота, цистеин, глутатион, б-токоферол, мочевая кислота и ряд фенольных соединений.

В результате проведенных исследований была установлена стехиометрия реакций модельных веществ с ДФПГ. Показано что механизмы взаимодействия разных веществ с парамагнитным центром ДФПГ могут быть различными. Полученные результаты коррелируют с литературными данными [2]. Предложенный метод позволяет установить

количественное содержание веществ с антирадикальным действием в моль эквивалентах, что является универсальной единицей измерения. Данный подход может быть успешно применен для исследования интегрального параметра АРА образцов со сложной матрицей содержащих смесь веществ с антирадикальным действием.

1. Sanna D. et al. Determination of Free Radical Scavenging Activity of Plant Extracts Through DPPH Assay: An EPR and UV-Vis Study // Food Anal. Methods. 2012. Vol. 5. P. 759–766.

2. Noipa T. et al. New approach for evaluation of the antioxidant capacity based on scavenging DPPH free radical in micelle systems // Food Res. Int. Elsevier Ltd, 2011. Vol. 44, № 3. P. 798–806.

87С.

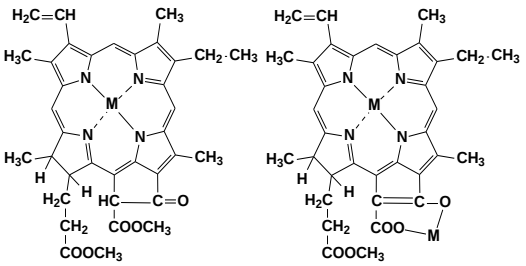
МОДИФИКАЦИЯ ПРИРОДНЫХ ПОРФИРИНОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Романенко Ю.В.[1], Агеева Т.А.[1], Койфман О.И.[1,2]

[1]НИИ Макрогетероциклических соединений Ивановского государственного химико-технологического университета, 153000,г. Иваново, Шереметевский пр., д. 7.
E-mail: romanenko_yu@inbox.ru
[2]Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1

В последние несколько десятилетий в клинической онкологии приоритетным направлением становится разработка принципиально новых методов диагностики новообразований и воздействия на опухоль. Это, например, физические методы, среди которых фтотодинамическая терапия (ФДТ). Метод фотодинамической терапии основан на селективном накоплении фотосенсибилизаторов (ФС) в опухолевой ткани, и ее последующем разрушении под действием света.

Мировая практика показывает, что наибольшим потенциалом для создания высокоэффективных лекарственных препаратов для ФДТ, удовлетворяющих вышеперечисленным требованиям, являются ФС порфириновой природы, которые сегодня находятся в центре внимания ведущих исследователей и фармакологов различных стран. Несмотря на то, что в настоящее время используется большое количество ФС, ни один из препаратов нельзя назвать идеальным. Большой интерес представляют производные ряда хлорофилла (феофитин *a*, метилфеофорбид *a*, хлорин e_6, бактериохлорин), как исходные соединения препаратов для ФДТ злокачественных новообразований.



В настоящей работе впервые исследована способность метилфеофорбида «а» (МФФ) в ходе реакции координации образовывать моно- и биядерные комплексы. При комнатной температуре в смеси р были получены комплексы МФФ с цинком, медью и никелем. Строение полученых металлокомплексов было подтверждено данными электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Установлено, что, несмотря на мягкие условия проведения синтеза кроме моноядерных комплексов в ходе реакции образуется также биядерные комплексы, где один атом металла расположен внутри координационной полости, а другой находится на периферии молекулы. Соотношение получаемых комплексов в реакционной массе зависит от природы металла, участвующего в комплексообразовании. В литературе [1] описана способность феофетинов и феофорбидов образовывать хелатные «периферические магниевые комплексы» с енольной формой этих соединений. Можно предположить, что в бинарном растворителе и ДМФА соли металлов способствуют кето-енольной таутомеризации. Отмечено, что присутствие небольших количеств воды в реакционной массе при комплексообразовании ведет к гидролизу эфирной группы в экзоцикле молекулы метилфеофорбида и образованию внешнесферных комплексов.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ и при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-03-07548.

1. Hynnenen P.H. Chemistry of chlorophylls: modifications. in "Chlorophylls" / Ed. H. Scheer / CRC Press, Boca Raton Ann Arbor, Boston, London, 1991. p. 145-209.

88С.

ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ИММУНОСЕНСОР НА ОСНОВЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ СЛОЕВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРАМФЕНИКОЛА

Беляков А.А., Русанова Т.Ю.

ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», 410012, Саратов, Астраханская, 83, tatyanarys@yandex.ru

В последние десятилетия в аналитической практике широкое распространение получили пьезоэлектрические иммуносенсоры, основанные на детектировании взаимодействия антиген – антитело. Их преимущества заключаются в высокой чувствительности метода пьезокварцевого микровзвешивания и высокой специфичности реакции антиген – антитело. Для иммобилизации иммунореагентов на поверхность пьезокварцевого резонатора (ПКР) обычно используют методы физической адсорбции, ковалентного связывания, включения в гель и др. Следует отметить важность упорядоченности слоя и определенной ориентации молекул в нем для реализации эффективного иммунохимического взаимодействия. Целью данной работы явилось создание чувствительного элемента сенсора на хлорамфеникол, на основе нового подхода к иммобилизации иммунореагентов на поверхности ПКР, заключающегося в использовании метода полиионной сборки.

С целью модификации поверхности ПКР нами исследованы следующие системы:

- хитозан / гиалуроновая кислота,
- полистиролсульфонат натрия (ПСС) / хитозан,
- полиэтиленимин (ПЭИ) / гиалуроновая кислота.

Выбраны оптимальные условия формирования полиэлектролитных слоев (концентрации наносимых веществ, используемые растворители, время инкубации, ионная сила). При этом последующую пришивку антител, специфичных к хлорамфениколу (0.05 мг/мл), осуществляли либо за счет аминогрупп хитозана посредством глутарового альдегида, либо за счет карбоксигрупп гиалуроновой кислоты карбодиимидным методов. Массы нанесенных слоев ПЭ и конъюгированных далее антител представлены в таблице.

Таблица. Массы нанесенных слоев полиэлектролитов (ПЭ) и антител (Ab)

Система	Масса 3-х бислоев ПЭ, мкг	Масса Ab, мкг
хитозан / гиалуроновая кислота	4.6 ± 2.2	2.5 ± 0.9
ПСС / хитозан	30 ± 9	0.9 ± 0.5
ПЭИ / гиалуроновая кислота	6.0 ± 0.5	4.7 ± 1.1

Как видно из данных таблицы, наибольшая воспроизводимость нанесения бислоев ПЭ и масса конъюгированных антител наблюдается для системы ПЭИ/гиалуроновая кислота. Данное покрытие было использовано для получения иммуносенсора для определения хлорамфеникола в водных средах на основе конкурентного формата иммуноанализа. Преимуществом чувствительных слоев сенсоров на основе полиэлектролитов является возможность их удаления с поверхности сенсора, что обеспечивает его регенерацию и возможность многократного использования.

Работа поддержана Российским научным фондом (проект 14-13-00229).

89C.

‘ON-WATER’ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ АЛЬДЕГИДОВ, 3-МЕТИЛ-2-ПИРАЗОЛИН-5-ОНА И МАЛОНОНИТРИЛА: БЫСТРЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПИРАНО[2,3-*c*]ПИРАЗОЛОВ

Рыжков Ф.В., Насыбуллин Р.Ф., Элинсон М.Н.

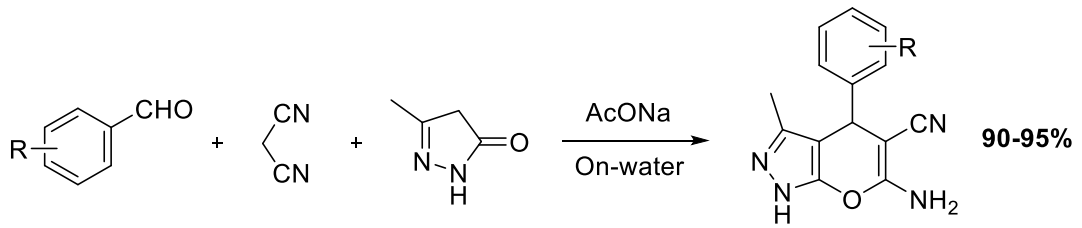
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991,Москва, Ленинский просп. 47,
ryzhkov.fe@ya.ru

Пирано[2,3-*c*]пиразольные структуры проявляют широчайший спектр биологической активности, известна активность замещенных пирано[2,3-*c*]пиразолов в качестве антибиотиков, ингибиторов различных энзимов. Помимо этого недавно стало известно о применении в лечении рака [1, 2].

Так как проведение реакций в малом количестве растворителя минимизирует отходы и отвечает современным требованиям «зеленой химии», процессы этого типа все в большей степени привлекают внимание исследователей.

Целью настоящего исследования являлось расширение и разработка методов использования анионов C-H кислот, образующихся при каталитической активации в реакциях без использования растворителей, а так же в минимальном количестве растворителя. Проведение реакций в водных суспензиях позволяет увеличить скорость протекающих процессов и оптимизировать процесс по выходу.

Нами установлено, что мультикопонентная solvent-free реакция альдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она в присутствии ацетата натрия в качестве основания и небольшого количества воды приводит к функционально замещенным пирано[2,3-d]пиримидинам с выходами 90-95%:



1a-g **2a-g**

a: R = H **e:** R = 4-Cl
b: R = 4-Me **f:** R = 3-Br
c: R = 4-t-Bu **g:** R = 4-F
d: R = 4-OMe

Реакция проста в осуществлении, конечные соединения не требуют дополнительной очистки и выделяются простым фильтрованием с последующим промыванием небольшим количеством воды.

1. Folope N, Fisher LM, et al. *Bioorg Med Chem*, **2006**, 14, 4792
2. La Motta C, Satini S, et al. *J Med Chem*, **2009**, 52, 964–975

90С.

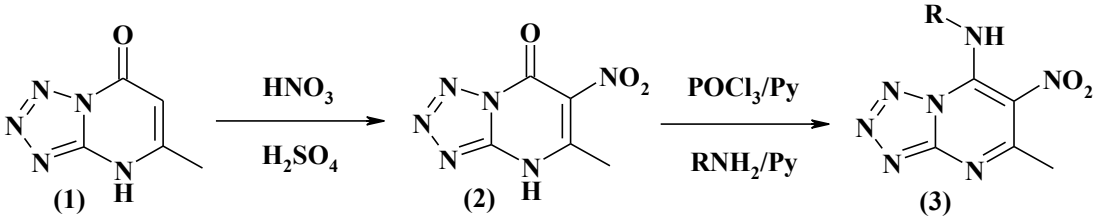
6-НИТРОТЕТРАЗОЛО[1,5-А]ПИРИМИДИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Саватеев К.В., Уломский Е.Н., Русинов В.Л.

ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19 E-mail:i-krafttt@yandex.ru

Тетразоло[1,5-а]пиримидины являются сравнительно малоисследованным классом соединений, однако благодаря своему строению имеют структурное сходство с биологически активными природными и неприродными гетероциклами. Кроме того, возможность деструкции тетразольного цикла открывает широкие возможности к синтезу большого круга различных структур. Тем не менее, синтез нитропроизводных ряда и дальнейшая их модификация остается нерешенной задачей на сегодняшний день.

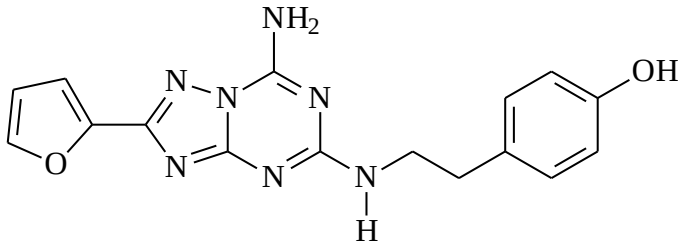
Нами была разработана схема получения 6-нитро-7-алкиламинотетразоло[1,5-а]пирмидинов (3). Исходя из легкодоступного гетероцикла (1), с помощью реакции нитрования в нитрующей смеси, состоящей из концентрированной азотной и серной кислот, образуется с хорошим выходом нитропроизводное (2). Дальнейшая реакция хлордезоксигенирования и превращение высокореакционноспособного хлоринтермедиата in situ в 7-алкиламинопроизводное приводит к устойчивым структурам (3).



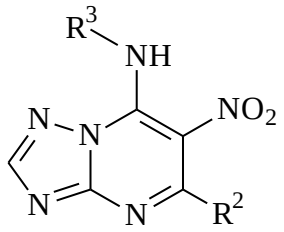
R = *n*-Pr; *i*-Pr; *i*-Bu; t-Bu; *n*-Bu; $AcO(CH_2)_{2-4}$

Полученные 6-нитро-7-алкиламинотетразоло[1,5-а]пиримидины представляют интерес, в первую очередь, с точки зрения предшественников биологически активных пуринов. Восстановление нитрогруппы в соединениях (3) и последующее построение углеродного мостика между вицинальными аминофрагментами приводит к структурам вида тетразолопуринов. Дальнейшая деструкция тетразольного цикла открывает доступ к 7-замещенным пуринам, причем данный подход, в отличие от существующих, региоспецифичен.

С другой стороны, соединения (3) представляют собой самостоятельную ценность моделируя структуру синтетических ингибиторов аденозиновых рецепторов. Аденозиновые рецепторы регулируют различные физиологические процессы, в том числе отвечают за регуляцию нормального и ракового роста клеток, нервную деятельность, а так же воспалительные процессы. Вследствие этого, за последнее время множество исследований было посвящено поиску новых антагонистов аденозиновых рецепторов [1,2]. Одним из соединений-лидеров проявивших высокое сродство к рецепторам при удовлетворительной биологической активности стал триазолотриазин ZM-241385 [3].



(ZM-241385)



(7-26)

6-Нитро-7-алкиламинотетразоло[1,5-а]пиримидины (3) моделируют ключевые элементы строения ZM 241385, такие как алкиламиногруппу, ответственную за активность соединения в межклеточном пространстве, а так же р-систему 1,2,4-триазольного цикла, которая ответственна за связывание с рецептором. Основное ноу-хау предлагаемого подхода состоит в моделировании одного из гетероциклических атомов азота в триазиновом цикле исходной структуры с помощью электронно-эквивалентной ему нитрогруппы. Несмотря на распространенную токсичность нитропроизводных, показано, что 6-нитротриазоло[1,5-а]пиримидоны обладают высокой противовирусной и другой биологической активностью вкупе с низкой токсичностью [4].

Таким образом, в настоящей работе был разработан способ синтеза 6-нитро-7-алкиламинотетразоло[1,5-а]пиримидинов, с помощью реакций нитрования, хлордезоксигенирования и аминирования. Синтезированные соединения представляю ценность в качестве предшественников гетероциклов с биологической активностью, а так же имеют самостоятельную ценность как структурные аналоги ингибиторов аденозиновых рецепторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект 14-13-01301).

[1]: Akkari R.; Burbiel J.; Hockemeyer J.; Muller C. // Curr. Top. Med. Chem., 2006, 6, 1375-1399

[2]: Baraldi P.; Tabrizi M.; Romagnoli R. // Curr. Med. Chem., 2005, 12, 1319-1329

[3]: Palmer T.M.; Poucher S.M.; Jacobson K.A.; Stiles G.L. // Molecular Pharmacology, 1995, 6, 970-974.

[4]: Чупахин О.Н.; Чарушин В.Н.; Русинов В.Л.; Уломский Е.Н.; Котовская С.К.; Киселев О.И.; Деева Э.Г.; Саватеев К.В.; Борисов С.С. // RU 2529487 C1

91С.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СРЕДСТВАМИ ФАРМАКОМЕТАБОЛОМИКИ

Сорокоумов П.Н., Савельева Е.И., Уколов А.И., Радилов А.С., Каракашев Г.В., Морозова Т.Е., Орлова Т.И.

Федеральное государственное унитарное предприятие «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, 188663 Ленинградская область, Всеволожский р-н, г/п Кузьмоловский. esavelieva59@mail.ru

Совершенствование инструментальной техники и появление новых аналитических технологий, обеспечивающих идентификацию и количественное определение нескольких десятков органических соединений в сложных матрицах в рамках одной методики, привело к появлению нового научного направления – метаболического профилирования. Последняя треть прошлого века была периодом больших надежд на то, что с помощью метаболического профилирования будут быстро и успешно решены задачи ранней диагностики патологических состояний, индивидуального подбора средств терапии с учетом фенотипа пациента и других наиболее насущных потребностей современной медицины. Новый век, наряду с несомненными успехами, принес и разочарования, поскольку неуклонно возрастает объем противоречивых сведений о биомаркерахтех или иных физиологических состояний. В последние годы был проведен ряд методических исследований, позволивших предъявить обоснованные требования как к качеству результатов аналитических измерений в области метаболического профилирования, так и к обработке этих результатов. При исследовании метаболических ответов организма на фармацевтические воздействия в последнее время приоритет отдается, так называемой, целевой метаболомике, в рамках которой проводится количественное определение содержания в исследуемых биологических образцах определенных биогенных компонентов с применением валидированных методик. Ключевым методом целевой метаболомики является хроматомасс-спектрометрия, позволяющая с высокой селективностью и надежностью проводить количественное определение целых групп близкородственных соединений в биожидкостях (плазма крови, моча). При исследовании механизмов действия лекарственных средств (ЛС) одним из плодотворных подходов является синхронное измерение концентрации в плазме крови ЛС и биогенных компонентов плазмы в одномоментных фармакокинетических точках. Такой подход интересен для более глубокого понимания как прямых, так и побочных эффектов, связанных с воздействием ЛС на организм. Поиск наличия (либо отсутствия) корреляционной зависимости между кинетическими кривыми ЛС и биогенных компонентов актуален как для ЛС, находящихся на ранних стадиях разработки, так и в целях открытия новых фармакологических эффектов известных ЛС.

Так, при установлении биоэквивалентности испытуемого препарата известному противоишемическому ЛС «Мельдоний» в пробах плазмы крови, отобранных для фармакокинетических исследований, помимо концентрации мельдония, определяли также концентрации метаболически связанных с ним карнитина и гамма-бутиробетаина, свободных жирных кислот, а также аминокислот.Для оценки влияния мельдония на концентрациикарнитина, гамма-бутиробетаина, жирных кислот, а также аминокислот в плазме крови были разработаны методики:

-ВЭЖХ-МС методика одновременного определения концентраций мельдония, карнитина и гамма-бутиробетаина в плазме крови;

-методика определения аминокислот в плазме крови методом масс-спектрометрии высокого разрешения;

-ГХ-МС методика определения свободных жирных кислот в плазме крови.

Пробы плазмы крови делили на три аликвотные части, в каждую из аликвотных частей вносили один из изотопномеченых стандартов в соответствии с используемой методикой: карнитин, глутаминовую кислоту или пальмитиновую кислоту. Далее для выполнения каждой из трех методик проводили соответствующую процедуру подготовки проб к анализу. При подготовке проб к ВЭЖХ-МС определению мельдония, карнитина и гамма-бутиробетаинаподготовка к анализу ограничивалась депротеинизациейплазмы с помощью ацетонитрила и последующей ультрафильтраци. При подготовке проб плазмы крови для определения аминокислот получали их бутиловые эфиры для увеличения чувствительности метода. Определение аналитов проводили на хромато-масс-спектрометре Orbitrapв режиме высокого разрешения без хроматографического разделения, что значительно сократило время анализа.Подготовку проб плазмы крови для ГХ-МС определения жирных кислот проводили методом экстрактивного метилирования.

В ходе исследования нами были определены концентрации в плазме крови в одномоментных фармакокинетических точках следующих соединений:мельдония, карнитина, гамма-бутиробетаина,18-ти аминокислот, 33-х жирных кислот, включая ω-3, ω-6, ω-9 и ω-7 полиненасыщенные жирные кислоты. В результате фармакометаболомического эксперимента были подтверждены некоторые известные эффекты мельдония и обнаружены новые. Механизм действия мельдониясвязан с блокированием синтеза карнитина и, как следствие - предотвращением транспорта длинноцепочечечных жирных кислот в митохондрии. Наши исследования подтвердили тот факт, что мельдонийограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот. Концентрации короткоцепочечных жирных кислот в плазме крови под действием мельдония практически не изменились. В то же время, ряд полученных результатов не укладывался в классическую концепцию метаболических эффектов мельдония. В частности, было установлено, что снижение уровня карнитина в плазме крови под влиянием приема мельдония носит отставленный характер. Более того, в первые часы после приема мельдония концентрация карнитина в плазме нарастает. При этом концентрация биопредшественника карнитина – гамма-бутиробетаина, в первые часы после приема мельдония не обнаруживает достоверной тенденции ни к росту, ни к снижению. Известно, что при биосинтезе карнитина расходуются две аминокислоты: лизин и метионин. При исследовании профиля аминокислот крови установлено, что концентрация метионина в первые часы после приема мельдония достоверно не меняется, в то время как концентрация лизина существенно возрастает. При этом время достижения максимальной концентрации лизина и карнитина в плазме практически совпадает и в среднем на 1 час запаздывает относительно концентрационного максимума мельдония. Такой парадоксальный результат свидетельствует о том, что мельдоний, вероятно, в первую очередь блокирует процессы утилизации лизина, и именно этот эффект наиболее ярко выражен в первые часы после приема препарата. Резкое нарушение аминокислотного баланса может привести к таким нежелательным последствиям как головокружение, головная боль, нарушение функции печени и почек. С установленным метаболическим эффектом мельдония могут быть связаны некоторые негативные побочные эффекты. Поэтому важной задачей представляется разработка комплексной фармацевтической рецептуры, смягчающей резкое нарушение аминокислотного баланса крови на фоне приема мельдония.

92С.

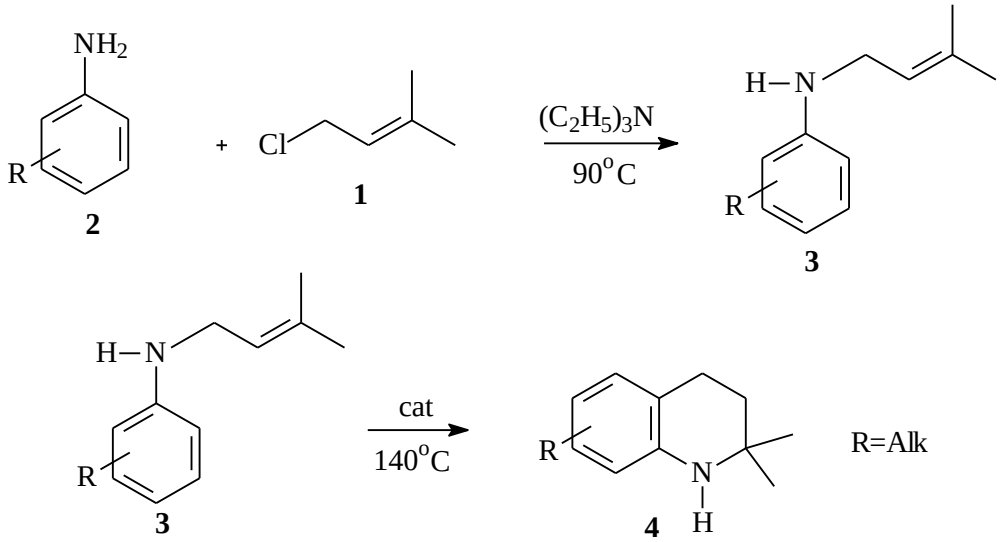
СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОСТРАНСТВЕННО- ЗАТРУДНЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ - ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ И ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Салихов Ш.М., Латыпова Л.Р., Гиздатуллина Г.Д., Хуснитдинов Р.Н., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г.

Уфимский институт химии РАН, г.Уфа, пр.Октября,71;
E-mail: Salikhov@anrb.ru

Известно, что производные хинолинов обладают высокими биологическими и антикорозионными свойствами [1,2]. Однако известные методы синтеза производных хинолинов ограничены и основаны на трудоемких и многостадийных процессах. Нами предлагается новый перспективный метод синтеза пространственно-затрудненных тетрагидрохинолинов (далее ТГХ) на основе хлористого пренила **1** – продукта гидрохлорирования изопрена и замещенных анилинов с получением N-прениланилинов, которые в условиях каталитической аминоперегруппировки Кляйзена приводят к производным тетрагидрохинолинов **4**.

Синтез N-прениланилинов **3** осуществляли взаимодействием хлористого пренила **1** с замещенными анилинами **2** в присутствии Et_3N при температуре 90°С. Каталитическую перегруппировку N-прениланилинов проводили в растворе ксилола при 140°С в присутствии $AlCl_3$, $ZnCl_2$ или $BF_3 \cdot Et_2O$.



Исследования антикоррозионной активности показали, что производные ТГХ с алкильными заместителями в положении C^6 с числом углеродных атомов C_4-C_6 обладают максимальной ингибирующей активностью. Максимальной бактерицидной активностью обладают ТГХ с алкильными заместителями в положении C^6 с числом углеродных атомов C_3-C_4. Кроме того, все ТГХ показали антиоксидантную активность сравнимые с ионолом – антиоксидантом, широко применяемым в промышленности.

[1] Хазипов Р.Х. дис. докт. техн. наук, – Уфа, – 2006.
[2] Иванов Е.С. // «Металлургия». – Москва. – 1986. – с.129.

93С.

ИНГИБИТОР АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО УРАЦИЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

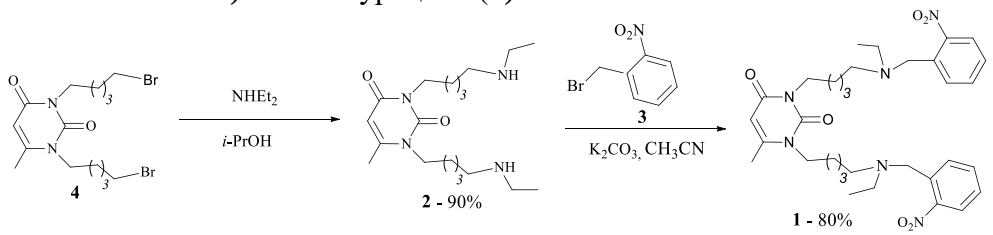
Саляхова Л.М., Галяметдинова И.В., Сайфина Л.Ф., Зуева И.В., Петров К.А, Зобов В.В., Семенов В.Э., Резник В.С.

Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, РФ, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8. E-mail: salyakhova@iopc.ru

Болезнь Альцгеймера – самое распространенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся увеличением продукции патологического бета-амилоида и, как следствие деменцией, множественным когнитивным дефицитом, прогрессирующими нарушениями памяти. Ведущая роль в патогенезе болезни Альцгеймера придается центральному холинергическому дефициту, который лежит в основе когнитивных расстройств и определяет выраженность клинических проявлений болезни.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) традиционно применяются в медицинской практике при заболеваниях, терапия которых требует продления времени действия ацетилхолина в синаптической щели, в частности, болезни Альцгеймера. Кроме того, известно, что некоторые ингибиторы АХЭ способны оказывать влияние и на этиологию заболевания, уменьшая агрегацию бета-амилоида. Таким образом, поиск новых ингибиторов АХЭ для терапии болезни Альцгеймера, расширяющих арсенал известных средств указанного назначения, является актуальной задачей.

Нами осуществлен синтез нового производного урацила - 1,3-бис[5-(*орто*-нитробензил-этиламино)пентил-1]-6-метилурацила (**1**) алкилированием 1,3-бис(5-этиламинопентил-1)-6-метилурацила (**2**) *орто*-нитробензилбромидом (**3**) согласно приведенной ниже химической схеме. Диамин **2** в свою очередь получали аминированием 1,3-бис(5-этиламинопентил-1)-6-метилурацила (**4**).



В докладе обсуждаются обнаруженные нами холинотропные свойства производного урацила **1** в плане перспективы использования соединения **1** в терапии болезни Альцгеймера. В частности, найдено, что производное урацила **1**: (1) проявляет высокую антихолинэстеразную активность, показывая большую эффективность, более чем на 2 порядка, в отношении АХЭ (IC_{50} 7 нМ) по сравнению с бутирилхолинэсте-разой; (2) обладает невысоким общетоксическим действием; (3) в условиях фармакологической (скополаминовой) модели болезни Альцгеймера статистически достоверно корректирует амнезию у тестируемых машей; (4) статистически достоверно улучшает рабочую память мышей в условиях генетической модели болезни Альцгеймера, эксперименты проводили на трансгенных мышах определенного генотипа; (5) статистически достоверно уменьшает количество и площадь амилоидных бляшек в головном мозге трансгенных мышей определенного генотипа.

Таким образом, изложенные данные делают соединение формулы **1** перспективным кандидатом в качестве лекарственного средства для терапии болезни Альцгеймера.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 13-04-40288-К).

94С.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПИДОВ ИЗ КОРНЕЙ ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ РАСТЕНИЙ *HELLEBORUS ABCHASICUS A.Br. и H. CAUCASICUS A.Br.*

Сапожникова Т.А.[1], Хисамутдинова Р.Ю.[1], Макара Н.С.[1], Габдрахманова С.Ф.[1], Зарудий Ф.С.[1], Юнусова С.Г.[1], Ищенко З.В. [2], Денисенко О.Н. [2]

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт Химии РАН, 450096, г. Уфа, проспект Октября, 71, e-mail: newpharm@anrb.ru
[2]Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

Растения Морозник абхазский и М. кавказский (*Helleborus abchasicus* и *H. caucasicus* сем. *Ranunculaceae*) являются ценным источником биологически активных компонентов, в том числе и липидов. Из корней выделены середечные гликозиды – буфадиенолиды, обладающие кардиотоническими свойствами [1]. Корни используются в качестве сырья для получения препарата Korelborin K. Липиды у этих растений накапливаются не только в семенах, но и в корнях и на их основе создана лекарственная форма – «Геллиопол», которая применяется в рентгенотерапии опухолей кожи [1].

В данной работе изучены противовоспалительная и ранозаживляющая активности липидов (масла) из корней интродуцированных растений м. абхазского и м. кавказского.

Противовоспалительная активность масел из корней морозника абхазского (I) и м. кавказского (II) была изучена, на 48 белых беспородных мышах обоего пола, массой 18-22 г на модели острого воспаления. Острый отек вызывали субплантарным введением 0,05 мл 1% раствора л-каррагенина (Сигма, Швейцария) в правую лапку мыши, левая лапка служила контролем [2]. Масла вводили перорально в дозах 0,4 мл/кг и 0,8 мл/кг, что соответствовало 1/10 и 1/5 LD_{50} [1]. В качестве референс-препарата применяли вольтарен (Новартис, Швейцария) в дозе 8 мг/кг. Соединения вводили три раза: за 1 час до введения флогогена, и через 1 и 2 часа после. Животных подвергали эвтаназии хлороформом через 3 часа после введения флогогена. Выраженность отека в группах определяли по разнице между здоровой и опытной лапками, результаты выражали в процентах. О противовоспалительной активности судили по угнетению воспаления относительно контрольной группы, результаты выражали в процентах [2].

Ранозаживляющую активность масел I и II изучали на модели термических ожоговых ран на 28 крысах линии Вистар, массой 180 - 220 г. Термические ожоги воспроизводили контактом кипящей воды в течение 6 секунд с боковой, предварительно эпилированной поверхностью тела [3]. Ожог наносили в условиях уретанового наркоза. В качестве препарата сравнения использовали масло семян шиповника ("Вифитех", Россия). Масла наносили на раневую поверхность ежедневно, в течение 14 дней. Сравнивали среднюю площадь поверхности ран опытных и контрольной группы по отношению к исходным данным и по отношению к контролю.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по [4], путем расчета среднего значения и стандартной ошибки (M±m), оценка данных межгрупповых различий осуществлялась по t-критерию Стьюдента, при $P<0,05$ вероятность различий считали достоверной.

Согласно полученным данным масло I в дозе 1/10 LD_{50} показало противовоспалительные свойства, угнетая воспаление на 27,9% относительно контроля, а в дозе 1/5 LD_{50} снижало воспаление, на уровне препарата сравнения вольтарен (37% относительно контроля). Животные, которым вводили масло II, были неактивны, у них

наблюдалась диарея, тогда как в группах I, видимых изменений в поведении животных и выраженной диареи отмечено не было. Масло II в дозе 1/10 LD_{50} показало слабо выраженную противовоспалительную активность, уменьшая отек на 12,2% по сравнению с контролем. В дозе 1/5 LD_{50} отек уменьшился лишь на 5%. Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Противовоспалительная активность масел морозника абхазского (I) и м. кавказского (II) на модели каррагенинового отека у мышей (n=8).

№	Соединение	Выраженность отека, %	Угнетение воспаления, %
1	Контроль	54,6±4,4	-
2	Масло I, 1/10 $ЛД_{50}$	41,2±4,5	27,9
3	Масло I, 1/5 $ЛД_{50}$	37,3±3,5 $P_{1-3}<0,02$	37,6
4	Масло II, 1/10 $ЛД_{50}$	46,4±3,4	12,2
5	Масло II, 1/5 $ЛД_{50}$	54,0±2,4	5
6	Вольтарен	32,1±2,6 $P_{1-6}<0,01$	37,2

n - количество животных в группе

На модели ожоговых ран было показано, что масла I и II проявляют регенерационные свойства при 14 дневном лечении. Так, на седьмые сутки в группах I, II и препарата сравнения шиповника площадь ран сократилась на 17,4%, 39,5% и 47,4% по отношению к исходным показателям. В группе контроля на 47% относительно исходных данных.

На 14 день лечения площадь поверхности ран в опытных группах I и II уменьшилась на 80,1% и 85,1% соответственно относительно исходных данных. Наибольшую ранозаживляющую активность проявило масло шиповника, уменьшая среднюю площадь ран на 94,3%. В группе контроля площадь ран уменьшилась на 69% относительно исходных данных.

Средняя площадь ожогов к 14 дню лечения была меньше в опытных группах, леченных маслами I, II и маслом шиповника в 1,6 (42,0±4,67 $мм^2$, P<0,01), 1,8 (35,9±2,53 $мм^2$, P<0,001) и 4 раза (16,3±2,8 $мм^2$, P<0,001) соответственно по сравнению с контрольной группой (66,3±3,3 $мм^2$).

Таким образом, масло из корней м. абхазского в дозе 1/5 от $ЛД_{50}$ обладает противовоспалительной активностью на уровне вольтарена на модели острого каррагенинового воспаления у мышей. Масло из корней м. кавказского не проявило выраженной противовоспалительной активности. На модели термического ожога у крыс оба масла проявили умеренную ранозаживляющую активность.

Литература

1. Кемертелидзе Э.П., Химия в интересах устойчивого развития. с. 77-86 (2008).
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - под ред. Миронова А.Н. - М.: Гриф и К, 2013. - 944 с.
3. Камилов Ф.Х., Лазарева Д.Н., Плечев В.В. Пиримидины и их применение в медицине. - Уфа: Изд. БГМИ, 1992. - 159 с.
4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Медгиз, 1963. - 151 с.

95С.

АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА (±)-11,15-ДИДЕЗОКСИ-16-МЕТИЛ-16-ГИДРОКСИПРОСТАГЛАНДИНА E_1 И ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ЕГО ОСНОВЕ.

Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Макара Н.С., Хисамутдинова Р.Ю., Яхин Н.Ф., Иванова Н.А., Зарудий Ф.С., Мифтахов М.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии РАН, г. Уфа, 450054, пр. Октября, 71, e-mail: newpharm@anrb.ru

Было изучено влияние на тромбоцитарное и плазменное звено гемостаза в условиях *in vivo* нового производного простагландина E_1 - этилового эфира (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E_1 (11-ДМП) и лекарственной формы на его основе (11-ДМП, таблетка), планируемой к применению для проведения медикаментозного аборта. Соединение синтезировано в УфИХ РАН, под руководством д.х.н. Мифтахова М.С.

Исследование проводили на 120 белых крысах-самцах, массой 220 г. Соединения вводили перорально, в дозах: 11-ДМП - 160 мкг/кг (средняя эффективная антиагрегационная доза, полученная на модели агрегации, вызванной АДФ), таблетки на основе 11-ДМП - 160 мкг/кг и вызывающей аборт у крыс – 1200 мкг/кг, препарат сравнения ацетилсалициловая кислота (АСК) - 2,16 мг/кг (средняя суточная доза). Через 45 минут после введения соединений животных декапитировали, кровь стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия, в соотношении 4:1. В качестве индукторов агрегации использовали АДФ, в концентрации 2×10^{-5} М, коллаген - 2×10^{-3} г/мл и адреналин - 10^{-5} г/мл. Агрегацию тромбоцитов определяли в богатой тромбоцитами плазме по методу Born [1] с помощью анализатора агрегации тромбоцитов АТ-02. Об антиагрегационной активности соединений судили по уменьшению максимальной амплитуды агрегации (%) по сравнению с контрольной группой. Влияние изучаемых соединений на образование фибрина в плазме крови под действием тромбопластина оценивали по протромбиновому времени свертывания с использованием стандартного набора "Техпластин-тест" (Барнаул) результаты выражали в секундах [1]. Результаты опытов обрабатывали математически, определяя средние величины (М) и их ошибки (m) с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента [2].

Изучение влияния 11-ДМП и его лекарственной формы на агрегацию тромбоцитов, вызванную различными индукторами показало высокую антиагрегационную активность соединения в дозе 160 мкг/кг и умеренную антиагрегационную активность в дозе 1200 мкг/кг, используемой для проведения медикаментозного аборта у крыс. На модели агрегации тромбоцитов коллагеном 11-ДМП в дозе 160 мкг/кг задерживал максимальную волну агрегации в 2 раза ($P<0,02$) по сравнению с контролем (4,5±1,3% и 9,1±1,1%, соответственно), и незначительно уступал препарату сравнения АСК (2,6±0,7%, $P<0,001$).

На модели двуволновой агрегации, вызванной адреналином, 11-ДМП в дозе 160 мкг/кг понижал максимальную амплитуду первой волны агрегации незначительно (6,28±0,69%), по сравнению с контролем (8,85±1,11%), но проявил высокую антиагрегационную активность на второй волне агрегации, снижая максимальную амплитуду в 3 раза ($P<0,001$) по сравнению с контролем (11,13±1,56% и 38,63±3,38% соответственно). АСК кислота снижала максимальную амплитуду первой волны (2,9±0,39%, $P<0,001$) и полностью предотвращала вторую волну агрегации.

На модели агрегации, вызванной АДФ, 11-ДМП и его лекарственная форма в дозе ED_{50} (160 мкг/кг) проявили выраженную антиагрегационную активность, понижая

максимальную амплитуду агрегации в 2,8 (P<0,01) и 4,2 (P<0,001) раза соответственно по сравнению с группой контроля. Эффективность 11-ДМП и его лекарственная форма была сравнима с АСК. При изучении влияния 11-ДМП (таблетка) в дозе, применяемой для проведения медикаментозного аборта (1200 мкг/кг) антиагрегационные свойства соединения были слабо выражены, таблица 1.

Таблица 1.

Антиагрегационная активность 11-ДМП и его лекарственной формы (11-ДМП, таблетка) при пероральном введении крысам n=8. Агрегант *АДФ* 2×10^{-5} *М.*

№	Соединение	Максимальная амплитуда агрегации, %
1	11-ДМП, 160 мкг/кг	9,4±0,8 P<0,01
2	11-ДМП, таблетка, 160 мкг/кг	6,2±1,21 P<0,001
3	11-ДМП, таблетка, 1200 мкг/кг	23,9±2,81 P<0,001
4	Ацетилсалициловая кислота 2,14 мг/кг	7,2 ±1,1 P<0,001
5	Контроль	26,3±1,9

n - количество животных в группе

Влияние 11-ДМП (таблетка) в дозе 160 мкг/кг на II фазу свертываемости крови (образование тромбина) привело к увеличению времени образования тромба (ПВ) в 1,6

(P<0,001) раза по сравнению с интактным контролем (29,3±1,65 с, и 18,3±2,21 с, соответственно), а в дозе 1200 мкг/кг ПВ увеличилось незначительно (20,5±0,91 с). Ацетилсалициловая кислота увеличивала ПВ в 1,4 раза (27,0±1,44 с, P<0,001) по сравнению с интактным контролем.

Таким образом, 11-ДМП и его лекарственная форма в дозе 160 мкг/кг проявляет антиагрегационную активность, сравнимую с аналогичным действием АСК и оказывает влияние на фактор протромбинового комплекса, увеличивая время образования тромба (ПВ), стимулированного тромбопластином. Соединение можно рекомендовать для дальнейшего изучения специфической антиагрегационной активности с использованием экспериментальных патологий, сопровождающихся повышением агрегации и адгезии тромбоцитов у животных. 11-ДМП (таблетка) в дозе 1200 мкг/кг, проявляет слабую антиагрегационную активность и незначительно увеличивает ПВ и не должен способствовать увеличению рисков тромбоза или кровотечений при проведении медикаментозного аборта.

Работа выполнена в рамках государственного контракта №14.N08.12.0013 от 23.04.2013 г.

Литература

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2013. – 944 с.

2. Беленький М.Л., Элементы количественной оценки фармакологического эффекта // Медицинская литература, Ленинград, 1963г, с 82-95.

96С.

ЭКСПРЕССНАЯ МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕДИ, ЦИНКА, СВИНЦА И КАДМИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ИХ СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Захарчук Н.Ф.[1], Борисова Н.С.[1], Солдатова Г.С.[2], Новикова Т.В.[2], Сапрыкин А.И.[1]

[1] ФГБУН Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН
630090 Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 3
[2] Центральная клиническая больница СО РАН, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 25/1
saprykin@niic.nsc.ru

Микроэлементы - играют важную роль в функционировании человеческого организма. Любая патология или отклонение в состоянии здоровья имеют связь с дефицитом или избытком жизненно важных (эссенциальных) элементов, либо присутствием в крови токсичных микроэлементов. В ИНХ СО РАН разработана экспрессная методика анализа цельной крови и ее фракций на содержание Cu, Zn, Pb и Cd методом инверсионной вольтамперометрии с применением модифицированных толстопленочных углеродсодержащих электродов. Использование этих электродов позволяет исключить из процедуры анализа металлическую ртуть и ее растворимые соли, проводить предварительную депротеинизацию проб, уменьшить объем необходимой для анализа пробы до 5 - 50 мкл. Измерения проводят на портативном отечественном инверсионно-вольтамперометрическом анализаторе «ИВА-5» (Екатеринбург). Методика позволяет определять концентрации микроэлементов в цельной крови и ее фракциях в диапазоне от 1000 до 20 000 мкг/л за ~ 30 минут, что дает возможность быстрой диагностики и коррекции выявленной патологии.

С использованием разработанной методики проведено исследование уровня содержания микроэлементов у 52 практически здоровых людей и 28 больных лимфомой Ходжкина, жителей Новосибирска в период клинико-гематологической ремиссии после многократных курсов полихимиотерапии. Средний возраст исследуемых 38±5.8 лет. Установлено, что уровень содержания цинка, свинца и кадмия в крови и моче практически здоровых людей не отличается от общепринятых норм, но содержание меди в крови и ее фракциях находится на нижней границе нормы. Содержание меди в цельной крови больных лимфомой Ходжкина мало отличается от такового у здоровых людей, но обнаружено нарушение важнейшей характеристики гомеостаза - баланса между содержанием меди и цинка в крови и моче. В частности, наблюдаются ярко выраженный дефицит цинка в крови и избыток в моче. Кроме того, для всех групп больных лимфомой Ходжкина выявлена недостаточная экскреция кадмия и дефицит свинца в крови по сравнению с контрольной группой здоровых людей, что имеет важное значение для состояния и прогноза развития онкогематологического заболевания.

97С.

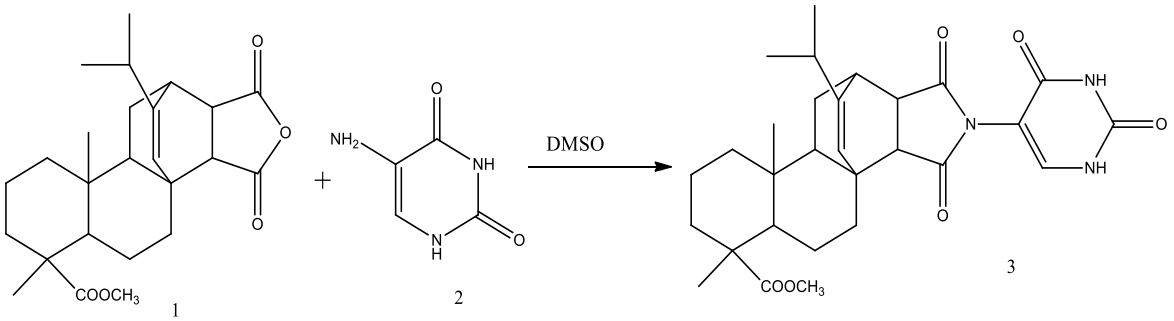
РЕАКЦИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ С 5-АМИНОУРАЦИЛОМ

Сахаутдинов И.М., Маликова Р.Н., Закирьянова О.В., Юнусов М.С.

Уфимский Институт химии РАН, Уфа, пр. Октября 71, ioh039@mail.ru

Интенсивное изучение биоактивности растительных терпенов и их производных, проводимое в мире на протяжении последних двух десятилетий, свидетельствует о перспективности использования этого класса природных соединений для создания лекарственных препаратов. Используемый в наших реакциях метиловый эфир малеопимаровой кислоты (МЭМПК) легко получается по реакции Дильса-Альдра из левопимаровой кислоты, входящей в состав природной живицы.

Синтез малеопимаримида **3** осуществлен на основе МЭМПК **1** путем конденсации в ДМСО с избытком 5-аминоурацила (Схема).



Лучший выход продукта наблюдаем при 2-х кратном избытке 5-аминоурацила при ультразвуком воздействии в течение 0,5ч (Таблица).

		Выходы	
Избыток 5-аминоурацила	Растворитель ДМСО	160 єС	Ультразвук, 85 єС
1,2 (0,185г.)	2 мл	38%	48%
1,5	4 мл	60%	76%
2	6 мл	70%	90%

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта конкурса 2014 года по приоритетному направлению деятельности РНФ "Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами" (Номер заявки 14-13-01307). Информационная поддержка - грант РФФИ 13-00-14056. Спектральная часть исследования проведена на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

98С.

УГЛЕРОДНЫЕ СОРБЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ РЕАНИМАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Седанова А.В., Пьянова Л.Г., Лихолобов В.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем переработки углеводородов Сибирского отделения Российской академии наук (ИППУ СО РАН); 644040, г. Омск, ул. Нефтезаводская, 54; medugli@ihcp.ru

Исследования механизмов и кинетики процессов термического разложения углеводородов на поверхности частиц технического (нанодисперсного) углерода с образованием пироуглерода, проведенные в ИППУ СО РАН, привели к созданию к созданию концепции матричного синтеза пористых углеродных материалов. На их основе созданы углеродные сорбенты медицинского и ветеринарного назначения: гемосорбент углеродный в физиологическом растворе стерильный ВНИИТУ-1, энтеросорбент углеродный ВНИИТУ-1, энтеросорбент углеродный ЗООКАРБ. В настоящее время они широко используются в медицинской и ветеринарной практике в России.

Разработанные углеродные гемо- и энтеросорбенты являются перспективными материалами в качестве носителей для направленного синтеза биоспецифических сорбентов, что обусловлено их уникальными свойствами.

В настоящее время в Институте разрабатывается комплекс методов химического модифицирования поверхности углеродных гемо- и энтеросорбентов с закреплением биологически активных соединений с целью придания им биоспецифических свойств. Кроме того, для повышения адсорбционных свойств сорбентов по отношению к токсичным веществам используют различные способы модифицирования углеродной поверхности: окисление, фторирование, функционализация полимерами амино- и гидроксикислот, иммобилизация аминокислот и т.д.

Используемые модификаторы соответствуют требованиям медицины. Они нетоксичны и имеют в своей структуре реакционоспособные функциональные группы, проявляющие биологическую активность при взаимодействии с патологическими белками, с клетками патогенной микрофлоры и т.д. (антибактериальные, противогрибковые свойства и др.).

Предлагаемые методы закрепления модификаторов на углеродной поверхности являются оригинальными: многоцентровая прививка получаемых на углеродной поверхности сорбента полимера позволяет создать материал со специфическими свойствами по отношению к патологическим соединениям.

В последние годы в Институте разработаны полимермодифицированные сорбенты биоспецифического действия для различных целей сорбционной терапии:

- для избирательного извлечения провоспалительных цитокинов из плазмы крови;
- для снижения вирусной нагрузки (при гепатите В);
- антибактериального действия;
- противогрибкогового действия;
- для восстановления и защиты иммунной системы животных и др.

Уникальная технология получения гранулированного гемосорбента углеродного ВНИИТУ-1, не имеющей аналогов в мире, была выбрана за основу при создании и разработке нового типа углеродных материалов - формованных сорбентов для аппликационной медицины. Изделия медицинского назначения «Формованный сорбент ВНИИТУ-1» и «Формованный сорбент ВНИИТУ-1ПВП» (формованный сорбент,

модифицированный поли-N-винилпирролидоном) представляют особый интерес для медицинской практики в области гинекологии и акушерства.

В докладе будут приведены стратегии, используемые при разработке лекарственных средств, результаты исследований данных материалов комплексом физико-химических, медико-биологических методов и перспективные направления их применения.

99С.

ИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАТИОННЫХ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕЩЕСТВ В АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Сидельников А.В., Дубровский Д.И., Майстренко В.Н., Кудашева Ф.Х.

ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», г. Уфа,
E-mail: artsid2000@gmail.com

Аналитические методы определения ПАВ весьма разнообразны и в зависимости от объектов исследования и требуемой точности, селективности и чувствительности предпочтение отдается тем или иным методам анализа. В настоящее время весьма актуальной является разработка экспрессных методов контроля лекарственных препаратов, в частности, анализа активных веществ в аналитических лекарственных средствах. В настоящей работе изучено содержание КПАВ - хлорида цетилпиридиния, обладающего противомикробным, противогрибковым и вирулицидным действием в препаратах Septolete® plus, Septolete® Neo, Novosept Forte, зарекомендовавших себя на аптечном рынке. В работе предложен новый способ определения КПАВ - цетилпиридиния хлорида - методом импедансной спектроскопии, позволяющей снизить нижний предел обнаружения КПАВ и уменьшить объемы исследуемых проб в условиях on-line анализа.

Импедансная спектроскопия - это метод исследования различных объектов, основанный на измерении и анализе зависимостей импеданса от частоты переменного тока. Важным преимуществом метода является высокая чувствительность измерений, отсутствие требований к селективности электродов, присутствию окрашенных компонентов, наличию гетерогенных фаз и др.

Нами разработаны электрохимические системы и хемометрические подходы к извлечению информации о содержании КПАВ в антисептических лекарственных средствах способом импедансометрического титрования. Спектры мнимой и действительной составляющих импенданса, регистрируемые онлайн в процессе титрования, преобразовывали методом главных компонент (ГК) в точки на плоскости ГК. Впервые показано, что вокруг точки эквивалентности на графике счетов МГК-моделирования формируются линейные участки, а перегиб кривых характеризует состояние эквивалентности титриметрической реакции между катионным и анионным ПАВ. Рассчитаны метрологические характеристики предлагаемой методики определения КПАВ.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 14-03-97067 р_поволжье_а)

100С.

АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИТЕРПЕНОИДОВ РЯДА ОЛЕАНАНА, УРСАНА, ЛУПАНА И ДАММАРАНА

Смирнова И.Е.,[1] Хуснутдинова Э.Ф.,[1] Куковинец О.С.,[2] Казакова О.Б.[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии Российской академии наук, 450054, Уфа, РФ, пр. Октября, д. 71, si8081@yandex.ru
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение образования Башкирский государственный университет, 450076, г. Уфа, пр. Заки Валиди, 32,

Одним из перспективных направлений современных научных исследований является разработка биологически активных препаратов на основе индивидуальных растительных метаболитов широко распространенных в растительном мире. Так, пентациклические тритерпеноиды и продукты их синтетических трансформаций проявляют широкий спектр разнообразной фармакологической активности, включая противораковую [1], анти-ВИЧ [2], противовирусную [3], противопаразитарную [4], а также антидиабетическую [5].

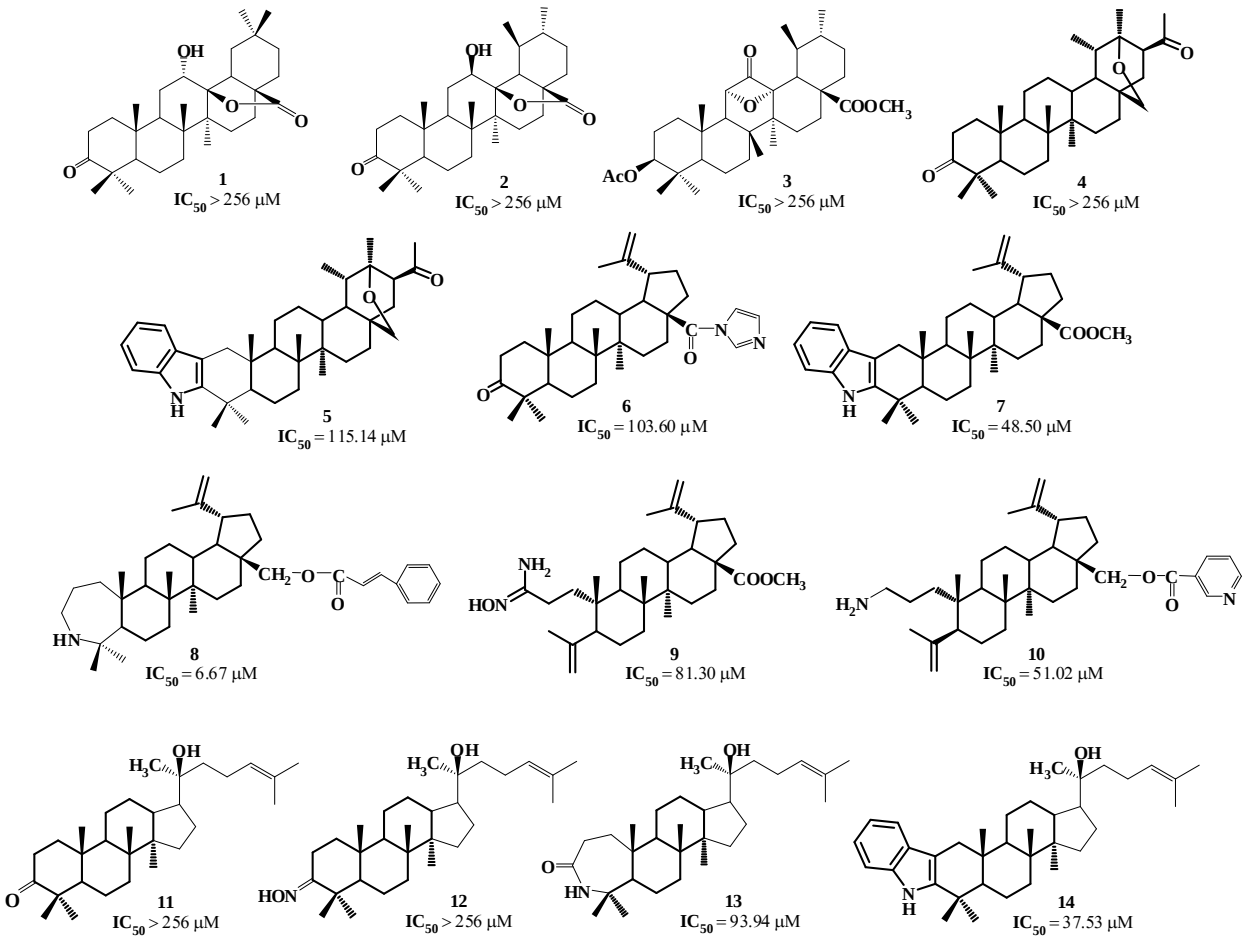
Сахарный диабет II типа или инсулиннезависимый диабет это метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией (повышением уровня глюкозы) от которого в мире страдает около двухсот миллионов человек. Ингибирование α-глюкозидазы – белка, катализирующего расщепление гликозидных связей в олигосахариды и гликоконъюгаты, является контролем за уровнем глюкозы в крови.

Развитие исследований в области поиска новых ингибиторов α-глюкозидазы среди природных тритерпеноидов является актуальной задачей.

В данной работе проведен скрининг полусинтетических производных **1-14** тритерпеноидов ряда олеанана, урсана, лупана и даммарана в качестве ингибиторов фермента α-глюкозидазы. Исследованные тритерпеноиды включали следующие производные: 12α-гидрокси-олеан-13β,28β-лактон **1**, 12β-гидрокси-урс-13β,28β-лактон **2**, 12-оксо-урс-11S,13R-оксетан **3**, 3-оксо-21β-ацетил-18α,19β*H*-урсан **4**, 2,3-индоло-21β-ацетил-18α,19β*H*-урсан **5**, 28-имидазолид бетулоновой кислоты **6**, метиловый эфир 2,3-индоло-бетулоновой кислоты **7**, 28-*O*-циннамат 3а-гомо-3а-аза-бетулина **8**, метиловый эфир 2,3-секо-3-амидоксим-луп-4(23),20(29)-диен-28-овой кислоты **9** и 28-*O*-никотинат 2,3-секо-3-амино-луп-4(23),20(29)-диена **10**, диптерокарпол **11,** 3-оксииминодиптерокарпол **12** и 3-оксо-3а-аза-диптерокарпол **13**, 2,3-индолодиптерокарпол **14**.

Производные олеананового и урсанового ряда **1-5** проявили активность в отношении ингибирования α-глюкозидазы с IC_{50} >256 и 115.14 μМ, наиболее активным в данном ряду было соединение **5** содержащее в своей структуре гетероциклический индольный фрагмент, конденсированный с циклом А.

Среди соединений лупанового ряда **6-10** проявили активность в отношении α-глюкозидазы с величинами IC_{50} 103.60, 48.50, 6.67, 81.30, 51.02 μМ, соответственно. Наибольшую активность проявили 2,3-индол **7** и циклический амин **8** с IC_{50} 48.50 и 6.67 μМ. Среди тритерпеноидов ряда даммарана **11-14** потенциальную активность проявили соединения **13**, **14** с IC_{50} 93.94 и 37.53 μМ, содержащие в своей структуре лактамный и индольный фрагменты.



Таким образом, среди изученных производных олеананового, урсанового, лупановго и даммаранового типов была выделена платформа лидер - тритерпеноид лупанового ряда 28-*O*-циннамат 3а-гомо-3а-аза-бетулина **8** со значением IC_{50} 6.67 μM, что превышает активность известного ингибитора α-глюкозидазы акарбозы (IC_{50} 397.61 μM) в 60 раз.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 14-03-31664 мол_а) и гранта Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ (НШ-2625.2014.3). Авторы благодарят сотрудников Института химии ВАНТ (Вьетнам) Pham Thuy Linh и Do Thi Thu Huong за определение антидиабетической активности синтезированных производных.

1. Shao JW, Dai YC, Xue JP, Wang JC, Lin FP, Guo YH. (**2011**) *European Journal of Medicinal Chemistry*, ***46***, 2652-2661.
2. Zhu Y, Shen J, Wang H, Cosentino LM, Lee K. (**2001**) *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, ***11***, 3115-3118.
3. Miyazawa M, Okuno Y, Imanishi K. (**2005**) *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, ***53***, 2312-2315.
4. Traore-Keita F, Gasquet M, Di Georgeo C, Ollivier E, Delmas F, Keita A, Doumbo O, Balansard G, Timon-David P. (**2000**) *Phytochemistry Research*, ***14***, 45-47.
5. Ramírez-Espinosa JJ, Rios MY, López-Martínez S, López-Vallego F, Medina-Franco JL, Paoli P, Camici G, Navarrete-Vázquez G, Ortiz-Andrade R, Estrada-Soto S. (**2010**) *European Journal of Medicinal Chemistry*, ***46***, 2243-2251.

101С.

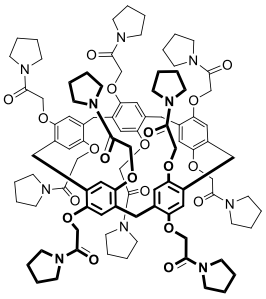
ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ НА ОСНОВЕ НОВЫХ ИОНОФОРОВ НА ПЛАТФОРМЕ ПИЛЛАР[5]АРЕНОВ

Сорвин М.И., Стойкова Е.Е., Белякова С.В., Стойков И.И., Евтюгин Г.А.

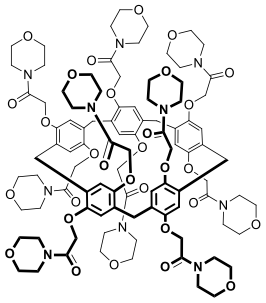
Химический институт им.А.М.Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, 420008, ул.Кремлевская, 18, smi9999@mail.ru

Определение макроионов биологических жидкостей, а также компонентного состава лекарственных форм и микроэлементного состава биологических добавок, поливитаминов и продуктов питания требует развития простых и экспрессных методов определения катионов металлов.

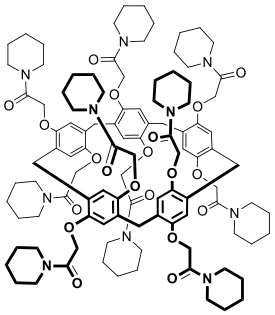
Нами разработаны потенциометрические сенсоры на основе печатных графитовых электродов, модифицированных углеродной сажей и новыми рецепторами – производными пиллар[5]арена, позволяющие селективно определять ионы меди(II).



1



2



3

Чувствительный слой сенсора получали, диспергируя углеродную сажу в диметилформамиде посредством ультразвука с последующим добавлением к суспензии раствора рецептора в органическом растворителе. Смесь наносили на рабочую часть печатного электрода и высушивали.

Разработанные сенсоры позволяют проводить определение от 1×10^{-6} до 1×10^{-1} М ионов меди (II). Наклон линейной части градуировочной зависимости (50 мВ/pC) позволяет предположить, что в основе генерирования сигнала - окислительно-восстановительное превращение ионов меди.

Проведена оптимизация состава и способа получения поверхностного слоя с целью повышения устойчивости отклика и его чувствительности к аналиту. Установлена зависимость аналитических характеристик сенсоров от природы рецептора. Пиллар[5]арены **1** и **2** демонстрировали незначительный (наклон градуировочной зависимости 5-10 мВ/pC) неселективный катионный отклик. Определена селективность отклика сенсоров на ионы меди (II) методом раздельных растворов. Полученные значения потенциометрической селективности составили: $\lg K_{pot}$(**3**) = 4.11(Zn^{2+}); 3.11(Co^{2+}); 2.24(Ni^{2+}); 1.33(Pb^{2+}); -5.32(Ag^{+}); -8.20(Fe^{3+}); 0.62(Hg^{2+}); 1.22(K^{+}); 2.39(Na^{+}); 2.41(Ca^{2+}); 2.38(Cd^{2+}); 2.43(Mg^{+}).

Полученные результаты хорошо согласуются с полученными ранее сведениями о возможности определения ионов меди (II) с помощью аналогичного сенсора на основе полианилина и незамещенного пиллар[5]арена [1].

Исследования проводили при поддержке Российского научного фонда (грант 14-13-00058).

[1] E.E. Stoikova, M.I. Sorvin, D.N. Shurpik, H.C. Budnikov, I.I. Stoikov, G.A. Evtugyn, Electroanalysis 27 (2015) 440.

102С.

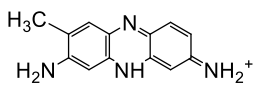
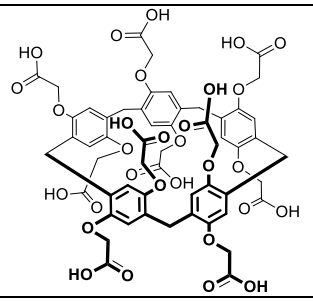
ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ СЕНСОР НА ЦИТОХРОМ *С*

Степанова В.Б., Евтюгин Г.А., Хианик Т.*)

Химический институт им.А.М.Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, 420008, ул.Кремлевская, 18, veronika1287@yandex.ru
**) Кафедра ядерной физики и биофизики Университета Комениуса в Братиславе, Млинска долина, F1, 842 48 Братислава, Словакия*

Цитохром *c* – низкомолекулярный водорастворимый белок, участвующий в митохондриальной цепи переноса электрона, обеспечивающей синтез АТФ. Помимо этого, внемитохондриальный цитохром *c* является одним из участников каскада реакций, стимулирующих апоптоз клеток. Диагностика содержания цитохрома *c* в крови является важным фактором выявления патологии организма, в частности, при беременности. Помимо диагностического значения, электрохимические реакции цитохрома *c* также часто исследуют как модель редокс-взаимодействий в клетке.

Нами разработан новый селективный и чувствительный способ определения цитохрома *c*, основанный на его связывании специфическим аптамером 5ґ-CCGTGTCTGGGGCCGACCGGCGCATTGGGTACGTTGTTGC-3ґ. Сигналом сенсора служит изменение характеристик феназинового красителя нейтрального красного, включенного в состав поверхностного слоя совместно с аптамером на цитохром *c* путем ковалентной сшивки карбодиимидным способом.

 Нейтральный красный		Поликарбоксилированный пиллар[5]арен

Для получения аптасенсора стеклоуглеродный электрод покрывали слоем электрополимеризованного красителя путем многократного циклирования потенциала в растворе мономера. Далее поверх полимерного слоя адсорбировали поликарбоксилированное производное пиллар[5]арена, несущего отрицательный заряд. Электрод обрабатывали смесью 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и *N*-гидроксисукцинимида и далее - нейтральным красным и аптамером, несущим свободную терминальную аминогруппу. Сборку слоя проверяли, регистрируя вольтамперные характеристики сенсора. На них присутствуют две пары пиков, форма которых и зависимость от скорости сканирования потенциала указывают на лимитирующую стадию поверхностных процессов. Предположительно они относятся к обратимому окислению-восстановлению нейтрального красного в составе полимерного слоя и ковалентно связанного с пиллар[5]ареном. При инкубировании сенсора в растворе цитохрома *c* происходит закономерное снижение тока пика нейтрального красного за счет стерического препятствия переноса электрона в слое.

Проведена оптимизация состава и способа получения поверхностного слоя с целью повышения устойчивости отклика и его чувствительности к аналиту. В оптимальных условиях аптасенсор позволяет проводить измерение цитохрома *c* в интервале концентраций от 0.1 мкМ до 0.1 мМ.

Исследования проводили при поддержке Российского научного фонда (грант 14-13-00058).

103С.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ ДНК-СЕНСОРОВ С ПЕРЕКЛЮЧАЕМОЙ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Стойкова Е.Е., Степанова В.Б., Куликова Т.Н., Евтюгин Г.А.

Химический институт им.А.М.Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, 420008, ул.Кремлевская, 18, Ekaterina.Stoikova@kpfu.ru

Развитие средств биомедицинской диагностики требует расширения перечня функциональных материалов и разработки новых способов регистрации сигнала с участием ДНК, Действие многих противораковых препаратов связано с их блокированием процессов репликации и гибридизации ДНК раковых клеток, поэтому регистрация их специфических взаимодействий с нативной ДНК позволяет создавать новые высокочувствительные методы их количественного анализа, востребованные в фармакокинетике, контроле индивидуальной дозы препарата, а также при скрининге новых противораковых средств с пониженной токсичностью.

Нами предложен новый принцип регистрации сигнала о взаимодействии ДНК и электрохимически неактивных интеркаляторов, к числу которых относятся антрациклиновые препараты (доксорубицин, даунорубицин, идарубицин), в основе которого лежит регистрация собственной электрохимической активности полианилина, включенного в состав поверхностного комплекса совместно с ДНК. Для создания ДНК-сенсора разработан способ электрохимического получения полианилина, допированного ДНК, путем многократного циклирования потенциала из раствора мономеров в щавелевой кислоте. Благодаря темплатному эффекту ДНК, выступающей в качестве допанта положительно заряженного полимера, продукт электрополимеризации образуется в средах малой кислотности, что позволяет исключить химическую денатурацию биополимеров. Исследованы условия получения полимерных покрытий в зависимости от pH и концентрации компонентов слоя и установлены условия допирования полианилина, расширяющие область функционирования биосенсора на слабокислую и нейтральную среды.

Определение антрациклиновых препаратов проводили, инкубируя ДНК-сенсор в растворе препарата с последующей регистрацией циклической вольтамперограммы 0.1 мМ раствора красной кровяной соли (редокс-индикатора). Присутствие антрациклина в слое приводило к снижению регистрируемых токов пика в силу увеличения разделения заряда в слое и электростатическом торможении переноса отрицательно заряженного индикатора в слой. Сравнение с биосенсором, в котором полианилин получали из раствора анилина в серной кислоте с ДНК, вносимой в тот же раствор или закрепляемой глутаровым альдегидом после полимеризации, показало, что предложенный вариант дает большую чувствительность определения антрациклинов и меньшую зависимость отклика от pH. В области pH 5.0-6.0 дополнительное увеличение чувствительности отклика достигается за счет обратимости перехода полианилина из проводящей формы (эмеральдин сульфат) в нейтральную (анилиновый черный), стимулируемого небольшими сдвигами pH раствора под действием редокс-превращений реагентов. ДНК-сенсор позволяет проводить определение изученных антрациклинов в воде и плазме крови в области концентраций от 1.0 нМ (предел обнаружения 0.3 нМ) до 0.1 мкМ. Обсуждается возможность снижения мешающего влияния компонентов пробы и антиоксидантов – стабилизаторов лекарственных форм.

Исследования проводили при поддержке РФФИ (грант № 14-03-00409).

104С.

Fe-КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АЛЛИЛАМИНОВ

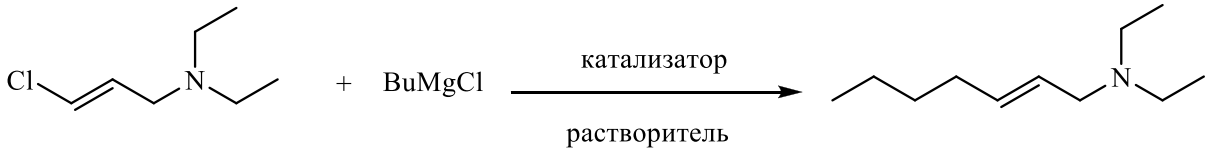
Сунагатуллина А. Ш., Шахмаев Р. Н., Зорин В. В.

Уфимский государственный нефтяной технический университет
450062, Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: biochem@rusoil.net

Постоянный интерес к разработке новых и оптимизации существующих методов синтеза аллиламинов вызван их распространенностью в природе и широким использованием в медицине [1]. Большое практическое значение имеют промышленные лекарственные препараты аллиламинного типа. Тербинафин и нафтифин применяются в медицине как противогрибковые средства при лечении различных микозов [2]. Блокаторы кальциевых каналов циннаризин и флунаризин используются при атеросклерозе сосудов головного мозга, ишемическом инсульте, черепно-мозговых травмах, головокружении, морской болезни, мигрени, эпилепсии и других заболеваниях [3].

Нами исследована возможность стереонаправленного синтеза (*E*)- и (*Z*)-аллиламинов на основе кросс-сочетания (*E*)- и (*Z*)-3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов с реагентами Гриньяра. Исходные стереохимически чистые 3-хлорпроп-2-ен-1-иламины были получены нуклеофильным замещением аллильного атома хлора в индивидуальных изомерах 1,3-дихлорпропена под действием первичных и вторичных аминов, протекающим с полным сохранением конфигурации заместителей при двойной связи [4].

При проведении поиска наиболее эффективной каталитической системы для реакции кросс-сочетания 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов с реагентами Гриньяра в качестве модельной использовалась реакция сочетания (2*E*)-3-хлор-*N*,*N*-диэтилпроп-2-ен-1-амина (**1**) с бутилмагнийхлоридом.



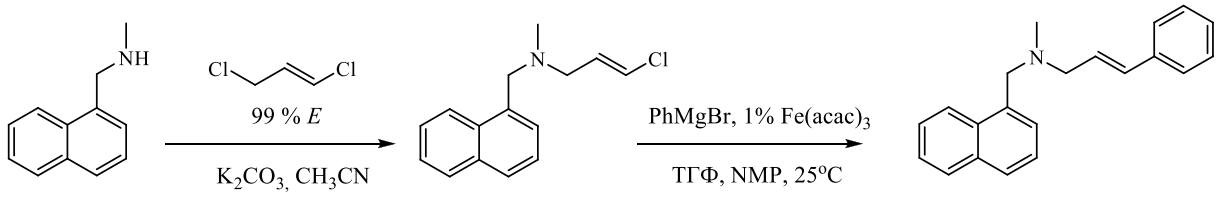
1 **2**

Использование в реакции Pd-катализаторов [$Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, реакция Кумада] дает низкие выходы (3-16 %) (2*E*)-*N*,*N*-диэтилгепт-2-ен-1-амина (**2**), что вероятно обусловлено недостаточной активностью винилхлорида **1** на лимитирующей стадии окислительного присоединения к нульвалентному палладию. Проведение реакции в присутствии 3 мол % $Fe(acac)_3$ в стандартных эфирных растворителях (тетрагидрофуране и диглиме) резко повышает выход аллиламина **2** до 60-62%. При взаимодействии винилхлорида **1** с бутилмагнийхлоридом в смеси ТГФ и *N*-метилпирролидона выход аллиламина монотонно повышается с увеличением концентрации NMP, достигая максимума (94 %) при введении в реакцию 6 экв. NMP. Дальнейшее повышение концентрации *N*-метилпирролидона приводит к снижению выхода аллиламина **2** и при проведении реакции в чистом NMP составляет 63%. Снижение загрузки $Fe(acac)_3$ до 1 мол % практически не влияет на выход аллиламина **2**. Реакция кросс-сочетания протекает с высокой скоростью, за первые 15 мин выход аллиламина **2** достигает 84 %. Для получения высоких выходов 3-фенилпроп-2-ен-1-иламинов в реакции кросс-сочетания 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов с фенилмагнийбромидом требуется некоторое увеличение загрузки PhMgBr и снижение концентрации NMP до 1 экв., хотя эти реакции протекают с

высокими выходами даже в присутствии каталитических количеств *N*-метилпирролидона (0.02 экв.).

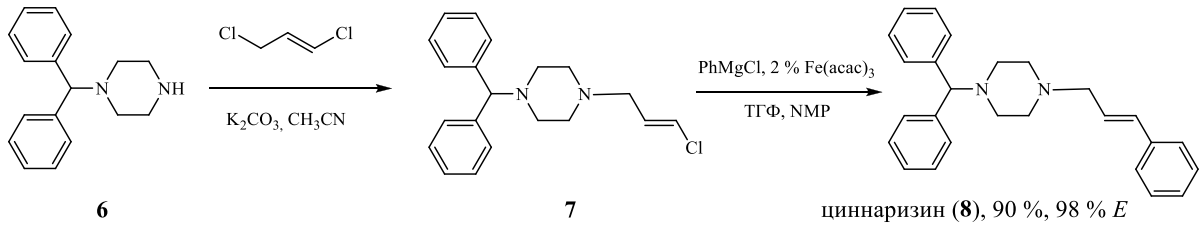
В найденных оптимизированных условиях в реакцию кросс-сочетания с бутилмагнийхлоридом, *втор*-бутилмагнийбромидом и фенилмагнийбромидом были вовлечены стереохимически чистые (*E*)- и (*Z*)-изомеры различных третичных и вторичных 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов. Установлено, что *транс*-аллиламины образуются стереоспецифично с высокими выходами, а для аллиламинов (*Z*)-ряда наблюдается некоторое снижение выходов и стереоселективности [5, 6].

С использованием данного подхода нами разработан эффективный метод синтеза нафтифина (Экзодерила) (**3**) [5]. Кросс-сочетание (*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-иламина **4**, полученного аллилированием *N*-метил-1-нафталин-1-илметиламина (**5**) (*E*)-1,3-дихлорпропеном, с фенилмагнийбромидом в присутствии 1 мол % $Fe(acac)_3$ в смеси ТГФ и NMP приводит к нафтифину (**3**) с выходом 89% и изомерной чистотой 98 % *E*.



5 **4** 80 %, 99 % *E* нафтифин (**3**) 89 %, 98 % *E*

Аналогично, путем аллилирования 1-(дифенилметил)пиперазина (**6**) и последующего Fe-катализируемого кросс-сочетания образующегося винилхлорида **7** с фенилмагнийхлоридом осуществлен синтез циннаризина (**8**) [7] .



6 **7** циннаризин (**8**), 90 %, 98 % *E*

Несомненными преимуществами разработанного подхода к синтезу аллиламинных лекарственных препаратов является доступность (*E*)-1,3-дихлорпропена (крупнотоннажного отхода производства аллилхлорида), высокие выходы целевых продуктов, а также низкие токсичность и стоимость катализатора на основе Fe.

1. Cheikh R.B., Chaabouni R., Laurent A., Mison P., Nafti A. *Synthesis*. **1983**, 685; Johannsen M., Jorgensen K.A. *Chem. Rev*. **1998**, *98*, 1689.

2. Gupta A.K., Shear N.H. *J. Am. Acad. Dermatol*. **1997**, *37*, 979; Monk J.P., Brogden R.N. *Drugs*. **1991**, *42*, 659.

3. Calcium Regulation by Calcium Antagonists. (*ACS Symp. 201*). Ed. R.G. Rahwan, D.T. Witiak, **1982**.

4. Тахаутдинова А.У., Миндиярова Э.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. *ЖПХ*. **2011**, *84*, 513.

5. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 334.

6. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. *ЖОХ*. **2014**, *84*, 1394.

7. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 98.

105С.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Шаталов Д.О.[2,3], Кедик С.А.[2,3], Панов А.В.[2,3], Айдакова А.В.[2], Сиситкина О.Е.[2], Бирюлин С.И.[2] , Торлопов М.А.[1], Буравлёв Е.В.[1], Чукичева И.Ю.[1], Кучин А.В.[1]

[1]Институт химии Коми НЦ УрО РАН, 167982, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48
[2]Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова (МИТХТ),119571, Москва, пр-т Вернадского, 86
[3]ЗАО «Институт фармацевтических технологий», 119571, Москва, пр-т Вернадского, 86
e-mail: kutchin-av@mail.ru

Проблема совершенствования фармакотерапии нарушений работы сердца и головного мозга наиболее остро стоит в настоящее время. По данным ежегодного рейтинга Всемирной организации здравоохранения ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда занимают первое место среди ведущих причин смерти в странах с высоким и средним уровнем доходов населения [1]. В России самое высокое значение смертности отмечалось в 2003 году – 928 человек на 100 тысяч [2].

Сосудистые заболевания мозга занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения и в общей смертности населения. Летальный исход от инсульта в России – один из наиболее высоких в мире (175 случаев на 100 тыс. населения). Указанные факты определяют необходимость создания и применения новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний сердца. Поскольку одним из основных механизмов повреждения клеток при данном заболевании является оксидантный стресс, то в современной терапии нарушений мозгового кровообращения актуально применение нейропротекторных средств, обеспечивающих метаболическую защиту головного мозга [3].

Перспективной фармакологической субстанцией является 2,6-диизоборнил-4-метилфенол (Диборнол), который проявляет антиоксидантную, антитромбогенную, гемореологическую, нейропротекторную, умеренную антигипоксическую активность в сочетании с низкой токсичностью [3-6]. Однако Диборнол практически нерастворим в воде, из-за чего невозможна разработка лекарственной формы для инъекций.

Нами синтезирован водорастворимый полимер-коньюгат Диборнола и гидроксиэтилкрахмала – О-(4-гидрокси-3,5-ди(1,7,7-триметилбициклогептан-2-ил)бензил)гидроксиэтил)-О-(2-гидроксиэтил)-(1→4)-б-D-глюкан (Диборнол-ГЭК) [7,8]. Проведены первичные исследования, доказавшие его эффективность и безопасность. Диборнол-ГЭК предполагается использовать в качестве субстанции эффективных препаратов для лечения заболеваний головного мозга и сердечно-сосудистой системы.

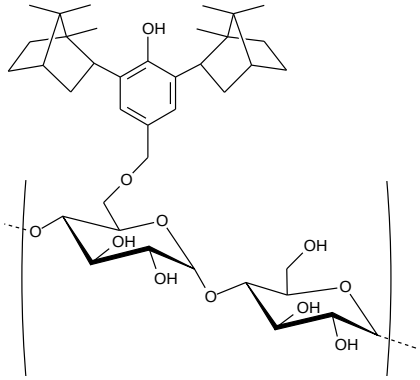


Рисунок Структурная формула субстанции Диборнол-ГЭК

Для применения Диборнол-ГЭК в качестве субстанции, в соответствии с нормативной документацией [9], необходима его стандартизация по ряду параметров. Нами были разработаны высокоточные аналитические методы, позволяющие осуществлять контроль качества субстанции Диборнол-ГЭК по таким параметрам как: содержание основного вещества, примесные соединения, остаточные органические растворители, степень замещения и др. Для подтверждения приемлемости получаемых результатов анализа, проведена валидация разработанных методов.

Выполненная работа позволит разработать новый эффективный лекарственный препарат для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, государственный контракт от «17» марта 2014 г. № 14.N08.12.0026.

Список литературы

[1] Щетинин П.П. Бюллетень сибирской медицины. 2013. том 12. № 3. С. 153–156.

[2] Институт демографии Национального исследовательского университета "Высшая школа экономики". URL: http://www.demoscope.ru/weekly/2014/0611/barom02.php (дата обращения 05.12.2014)

[3] Иванов И.С. Нейропротекторная и антитромбогенная активность 4-метил-2,6-диизоборнилфенола: автореф. дис. канд. биол. наук. Томск, 2009. 23 с.

[4] Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Краснов Е.А. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 149. 6. С. 660-662.

[5] Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Краснов Е.А. Хим-фарм. журн. 2010. Т. 44. № 10. С. 9-12.

[6] Плотников М.Б., Иванов И.С., Смольякова В.И., Чернышева Г.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Краснов Е.А. Вопросы биолог., мед. и фарм. химии. 2010. № 5. С. 23-25.

[7] Власов П.С. Химия природных соединений. 2012. №4. С. 481-484.

[8] Кучин А.В., Торлопов М.А., Буравлёв Е.В., Власов П.С., Сергеева О.Ю., Домнина Н.С. Гидрофильный конъюгат гидроксиэтилкрахмала и 2,6-диизоборнил-4-метилфенола // Патент РФ № 2497828.

[9] Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. №61 "Об обращении лекарственных средств".

106С.

ЗАЩИТНЫЕ РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА С РЕГУЛИРУЕМОЙ СТЕПЕНЬЮ БИОРЕЗОРБЦИИ И КОНТРОЛИРУЕМОЙ СКОРОСТЬЮ ВЫХОДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Туктарова И.Ф., Чернова В.В., Шуршина А.С., Кулиш Е.И.

ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», 450076, г.Уфа, ул.ЗакиВалиди, д.32, tuktarova_irina@rambler.ru

В настоящее время для создания функциональных материалов, в том числе систем с контролируемым высвобождением биологически активных соединений, используют три группы наиболее перспективных, способных к биорезорбции природных полимеров: поли-α-оксикислоты, полиоксиалканоаты, а также полисахариды. В отличие от первых двух групп, полисахариды, в том числе и хитозан (ХТЗ) имеют принципиально важное преимущество – продукты его биорезорбции не только не вызывают негативную реакцию организма, но проявляют ярко выраженную биологическую активность. Это определяет принципиальную возможность использования ХТЗ, а также его композиций с лекарственными средствами, при создании биорезорбируемых полимерных носителей фармацевтических препаратов, например защитных раневых покрытий для защиты и лечения ожоговых, хирургических и долго незаживающих ран.

Однако, создание защитных раневых покрытий в случае биоразлагаемых полимеров имеет определенные сложности, обусловленные тем, что высвобождение лекарственного препарата происходит не только по диффузионному механизму, но и вследствие ферментативного разложения полимерной матрицы. В связи с этим, целью данной работы стало изучение особенностей кинетики выделения лекарственного препарата из пленочных материалов на основе хитозана в ситуациях, моделирующих их использование в условиях медицинского применения, а также поиск путей регулирования скорости биорезорбции полимерной матрицы.В работе использовали образцы ХТЗпроизводства ЗАО «Биопрогресс» (Россия) с M_{SD}=113000. В качестве лекарственного вещества использовали антибиотик аминогликозидного ряда –амикацин (АМС). Пленочные образцы ХТЗ получали методом полива раствора полимера в 1% уксусной кислоте на поверхность стекла с получением пленок ацетата хитозана (ХТЗ). Кинетику высвобождения АМС из пленочных образцов ХТЗ в раствор ферментного препарата (гиалуронидазы) изучали спектрофотометрически при длине волны 267 нм, соответствующей максимуму поглощения лекарственного препарата.

В ходе работ было установлено, что скорость высвобождения АМС из хитозановых пленок находится в прямой взаимосвязи со скоростью биорезорбции полимерной матрицы. Так, повышение концентрация гиалуронидазы в растворе, приводит к увеличению скорости и степени выхода АМС из пленки. При этом, все факторы, приводящие к уменьшению скорости биорезорбции полимерной матрицы, например проведение термического модифицирования или обработка пленок раствором поверхностно-активного вещества, соответствующим образом сказывается на кинетике высвобождения лекарственного средства.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ НИР № 2687 в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности по Заданию № 2014/7

107С.

ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ ГИДРОКСИПРОПИЛ-β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА С ДИСУЛЬФИРАМОМ

Тюкова В.С., Кедик С.А., Панов А.В., Лаврентьева А.И., Бондарь В.В.

Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, Россия, 119571, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 86 sk-vika@yandex.ru

Физико-химические свойства биологически активных соединений могут быть модифицированы с использованием различных методов и технических приемов [1]. Одним из важных физико-химических свойств является растворимость. Для увеличения растворимости биологически активных соединений при производстве новых лекарственных форм широко используется метод комплексообразования. В качестве эффективных комплексообразователей могут быть использованы циклодекстрины [2].

Целью данной работы являлась разработка способов получения комплексов включения гидроксипропил-β-циклодекстрина (ГПβЦД) с дисульфирамом (ДСФ) и изучение свойств полученных комплексов.

В качестве объекта исследования был выбран доступный на российском рынке ГПЦД марки Cavitron w7hp5 pharma (производства компании ASHLAND) со степенью замещения 0.6. Для получения комплекса включения использовали ДСФ (практически нерастворим в воде). Получение комплексов производилось в молярном соотношении компонентов 1 моль ДСФ : 2 моль ГПβЦД.

Было изучено несколько способов получения комплекса включения: метод сорастирания физической смеси в пасте, жидкофазный метод, гетерофазный метод получения комплекса в суспензии и метод растворения в органическом растворителе.

В ходе сорастирания с добавлением воды гидрофобные молекулы стремятся занять полость растворенных молекул циклодекстрина и максимально избежать контакта с растворителем, что обеспечивает формирование и стабильность комплекса [3]. При использовании данного метода в ступку вносили навеску ГПβЦД, затем увлажняли порошок дистиллированной водой количеством равным массе навеске ГПβЦД и вымешивали [4]. К полученной суспензии добавляли ДСФт и продолжали растирание в ступке пестиком, добавляя растворитель по мере подсыхания.. Растирание в ступке продолжали в течение 2 часов, после чего она помещалась в эксикатор на ночь для высушивания суспензии. Высохшую смесь извлекали из эксикатора, растирали до мелкодисперсного состояния и промывали водой на воронке с бумажным фильтром для удаления ДСФ не включившегося в комплекс. Затем помещали в эксикатор для высушивания под вакуумом до постоянной массы

При получение комплекса включения жидкофазным методом, к водному раствору ГПЦД при постоянном перемешивании добавляли спиртовой раствор ДСФ. При внесении спиртового раствора ДСФ наблюдалось помутнение, которое со временем исчезало. Перемешивание реакционной смеси осуществлялось со скоростью 450 об/мин при температуре 65˚С в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, полученный продукт фильтровали через предварительно взвешенный мембранный фильтр с размером пор 0.22 мкм и подвергали лиофилизации. Фильтр сушили, взвешивали и оценивали количество вещества, не включившегося в комплекс.

Еще одним вариантом жидкофазного метода получения комплекса можно считать следующий: к водному раствору ГПЦД добавляли расплав ДСФ при постоянном перемешивании реакционной смеси со скоростью 450 об/мин при температуре 65˚С в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, полученный продукт

фильтровали через предварительно взвешенный мембранный фильтр с размером пор 0.22 мкм и подвергали лиофилизации. Фильтр сушили, взвешивали и оценивали количество вещества, не включившегося в комплекс.

При использовании гетерофазного метода комплекс получали следующим образом: к водному или спиртовому раствору ГПЦД, при постоянном перемешивании порционно добавляли сухую навеску ДСФ. Полученную суспензию перемешивали со скоростью 450 об/мин при комнатной температуре в течение 24 часов, до полного растворения лекарственного вещества. Полученный продукт фильтровали через предварительно взвешенный мембранный фильтр с размером пор 0.22 мкм и подвергали лиофилизации или отгоняли органический растворитель на роторном испарителе. Фильтр сушили, взвешивали и оценивали количество вещества, не включившегося в комплекс.

Остаток на фильтре после фильтрования водного раствора комплекса включения не превышал 1 % от массы исходного лекарственного вещества во всех случаях. Этот факт свидетельствует, что лекарственное вещество переходит в растворимую форму, и, видимо, включается в комплекс практически полностью.

Полученные комплексы включения, в соответствии с методикой ГФ XII (ОФС 42-0049-07) оцениваются, как «легко растворимые в воде».

Из всех изученных способов получения комплекса включения, наиболее перспективным и экономичным выбран метод получения комплекса включения в суспензии с 30 мас.% спиртовым раствором ГПЦД. Одним из важным преимуществ данного метода, стоит отметить высокую скорость образования комплекса, по сравнению с другими изученными способами получения комплекса.

Таким образом, методом постепенного растворения в органическом растворителе – этаноле и последующим его удалением на роторном испарителе был получен комплекс включения дисульфирама с ГПЦД.

Список литературы

1. Федорова П.Ю. Природные циклические олигосахариды – циклодекстрины, в системах доставки лекарств / П.Ю. Федорова, Р.К. Андерсон, Е.К. Алехин, Н.Г. Усанов // Труды БГМУ. - 2011. – С. 125-131.

2. Rajeswari C. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review / Rajeswari Challa, Alka Ahuja // AAPS PharmSciTech. – 2005. – V.6, №2. – Article43. – P.329-356

3. Капустин, М.А. Получение и свойства комплексов включения циклодекстрина с диметиловым эфиром фталевой кислоты / М.А. Капустин, Н.В. Гавриленко, В.П. Курченко // Труды БГУ. - 2011. – Т. 6. – Ч. 2. – С. 126-133.

4. Veiga, F.J. The cyclodextrins as modelling agents of drug controlled release / F.J. Veiga, C.M. Fernandes // Journal of Inclusion Phenomena. – 2002. – Vol. 44, № 1. – P. 79–85.

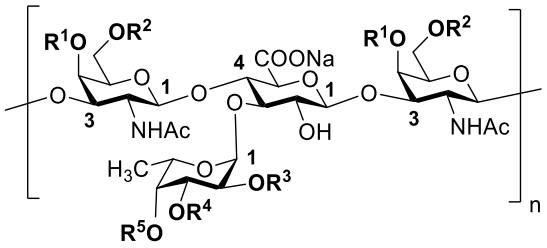
108С.

ВЫДЕЛЕНИЕ, ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ ТРЕХ ВИДОВ МОРСКИХ ОГУРЦОВ

Устюжанина Н.Е., Билан М.И., Усов А.И, Нифантьев Н.Э.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, 119991 Москва, Ленинский проспект 47, ustnad@gmail.com

Сульфатированные полисахариды фукозилированные хондроитинсульфаты (ФХС) из морских огурцов проявляют широкий спектр биологической активности, такой как антикоагулянтная, антитромбротическая, противовоспалительная, иммуностимулирующая и другие [1, 2]. Главная цепь этих биополимеров построена из чередующихся остатков (1→3)-связанного N-ацетил-в-D-галактозамина и (1→4)-связанной в-D-глюкуроновой кислоты. При *O*-3 некоторых глюкуронильных фрагментов находятся остатки б-L-фукозы, несущие сульфатные группы (Рисунок 1). Полисахариды такого типа, выделенные из разных видов морских животных, различаются положением сульфатов, содержанием фукозы, молекулярным весом, и, как следствие, спектром биологической активности.



R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H/SO_3Na

Рисунок 1. Основные структурные фрагменты исследованных полисахаридов.

Нами были выделены ФХС из трех видов морских огурцов, собранных в акватории Вьетнама. Была проведена предварительная структурная характеристика полисахаридов: установлен моносахаридный состав, содержание сульфатных групп, строение боковых заместителей. Была изучена антикоагулянтная и антитромботическая активность полученных биополимеров в экспериментах *in vitro*. Было показано, что ФХС различаются строением боковых заместителей и обладают разным профилем биологической активности.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант №14-13-01325).

Литература

1. Pomin V.H. Holothurian Fucosylated Chondroitin Sulfate//Marine Drugs. 2014. Vol. 12. P. 232-254.

2. Myron P., Siddiquee S., Al Azad, S. Fucosylated chondroitin sulfate diversity in sea cucumbers: A review// Carbohydr. Polym. 2014. Vol. 112. P. 173-178

109С.

ЗАГРЯЗНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ И ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ПРОДУКТАМИ ЭКСПЛУАТАЦИОННОГО ИЗНОСА АВТОМОБИЛЬНОГО ТРАНСПОРТА (НА ПРИМЕРЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ)

Федосеенко А.А., Савёлова Д.А.

Петербургский государственный университет путей сообщения Императора Александра I
ansheremet@gmail.com

В число важнейших экологически значимых тяжелых металлов по решению Европейской экономической комиссии ООН включены свинец, кадмий, цинк, медь и ртуть. Ионы переходных металлов свинец (II), кадмий (II) образуют прочные комплексы с аминокислотами и другими биомолекулами, содержащими концевые тиогруппы. Исходя из подобного механизма связывания аминокислотами и белками ионы свинца и кадмия относят к категории тиоловых ядов.

В результате эксплуатационного износа автомобильного транспорта окружающая среда может загрязняться множеством вредных веществ, особую опасность из которых представляют тяжелые металлы. Важную роль в загрязнении окружающей среды тяжелыми металлами играет эксплуатационный износ составляющих автомобильного транспорта, такой как истирание шин и накладок тормозных механизмов.

Для характеристики загрязнения биологических объектов и объектов окружающей среды продуктами эксплуатационного износа автомобильного транспорта были проведены исследования проб атмосферного воздуха, листвы и почвы вдоль Московского проспекта Санкт-Петербурга на расстоянии 2 метров от проезжей части, 30м и 150м. Основными тяжелыми металлами, загрязняющими окружающую среду от эксплуатации автомобильного транспорта, являются свинец, цинк и медь, поэтому пробы были проанализированы на содержание именно этих металлов. Разработаны блок-схемы микроволновой подготовки биологических объектов и объектов окружающей среды для определения тяжелых металлов. В таблице 1 приведены выборочные результаты определения тяжелых металлов (на примере цинка) в пробах атмосферного воздуха, листвы и почвы в зависимости от расстояния от проезжей части с предварительной микроволновой пробоподготовкой.

Таблица 1. Результаты определение тяжелых металлов в биологических объектах и объектах окружающей среды.

Аналит	Расстояние от проезжей части, м	Объект анализа		
		С (Zn) в атмосферном воздухе, мкг/м^3	С (Zn) в листве, мкг/кг	С (Zn) в почве, мг/кг
Цинк (Zn)	2	$(4,3\pm1,1)\cdot10^3$	0,036±0,011	735±110
	30	432±91	0,023±0,004	437±70
	150	26,3±5,1	0,010±0,003	124±11

Как следует из представленной таблицы концентрация такого тяжелого металла как цинк в разы падает с удалением от проезжей части. Подобная картина наблюдалась и в случае с концентрациями свинца и меди, что может говорить о том, что загрязнение биологических объектов и объектов окружающей среды свинцом, медь и цинком происходит в результате эксплуатационного износа автомобильного транспорта, а именно истирания шин и износа накладок тормозных механизмов.

110С.

СИНТЕЗ *N,N*-ДИ(АЛКАДИИНИЛ)-*N*-АЛКИЛАМИНОВ И 1-АЛКИЛ-1-АЗАЦИКЛОДИИНОВ С УЧАСТИЕМ МЕДЬСОДЕРЖАЩИХ КАТАЛИЗАТОРОВ

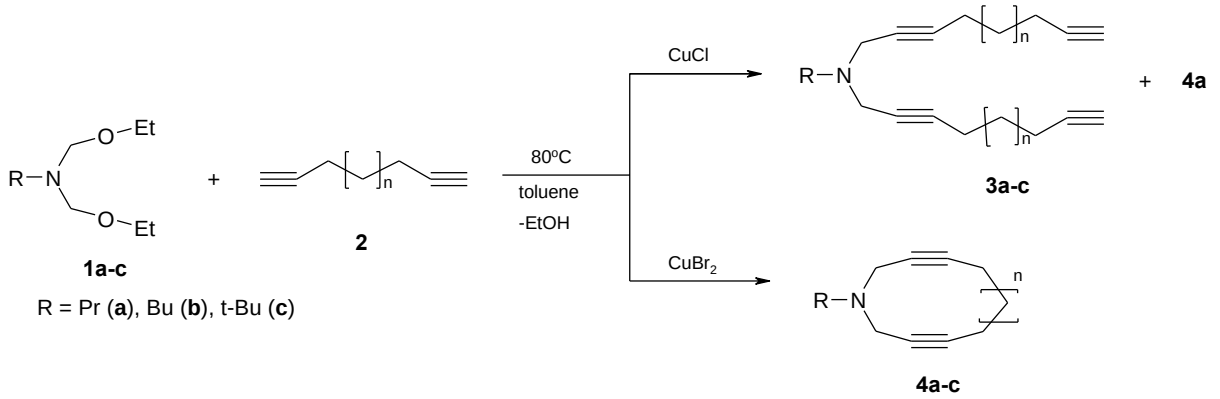
Хабибуллина Г.Р., Валиахметова А.Р., Хакимзянова Г.Ф., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук
450075, г. Уфа, проспект Октября, 141 E-mail: khabibguzel@gmail.com

Одним из хорошо известных методов синтеза ациклических *N,N*-бис-пропаргиламинов является трехкомпонентная конденсация альдегидов, 1-алкинов и первичных аминов [1]. *Бис*-пропаргиламины могут быть получены термической реакцией пропаргиловых спиртов с *N,N*-бис(этоксиметил)аминами [2]. Циклические *N*-содержащие диины получают реакцией первичных алкил- или ариламинов с 1,4-дигалогеналкинами в условиях высокого разбавления [3]. Интерес к *N,N*-бис-пропаргиламинам обусловлен их применением в синтезе практически важных соединений для медицины [4] и тонкого органического синтеза [5].

Нами установлено, что реакцией аминометилирования терминальных α,ω-диацетиленов **2a** с *N,N*-бис(этоксиметил)аминами с участием Cu-содержащих катализаторов может быть осуществлен селективный синтез *N,N*-ди(алкадиинил)-*N*-алкиламинов **3a-c** или 1-алкил-1-азациклодиинов **4a-c**.

В ходе изучения реакции аминометилирования терминальных α,ω-диацетиленов **2** с *N,N*-бис-(этоксиметил)-*N*-алкиламинами **1a** с участием в качестве катализатора CuCl нами обнаружено, что с увеличением длины цепи α,ω-диацетиленов снижается выход *N,N*-ди(алкадиинил)-*N*-алкиламинов **3a-c** от 65 до 40%.



Обсуждается вероятный механизм формирования *N,N*-ди(алкадиинил)-*N*-алкиламинов **3a-c** и 1-алкил-1-азациклодиинов **4a-c** с участием медьсодержащих катализаторов.

[1] Uhlig N., Li C.-J. / Org. Lett. – 2012. – V. 14. – №. 12. – P. 3000 – 3003.
[2] Азербаев И. Н. и др. / Известия АН Каз. ССР. – 1975. – V. 25. – №. 4. – С. 58 – 61.
[3] Ritter J., Gleiter R. / Liebigs Ann. – 1997. – P. 2113-2118.
[4] E. R. Bonfield, Ch.-J. Li. / Organic & Biomolecular Chemistry. – 2007. – V. 5, № 3. – P. 435–437.
[5] Balasubramanian M., Keay J. G. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. II, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven. (Ed.) / Pergamon Press, Oxford-N.-Y. – 1996. – № 5. – p. 245.

111С.

СИНТЕЗ ОКСИПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ - ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

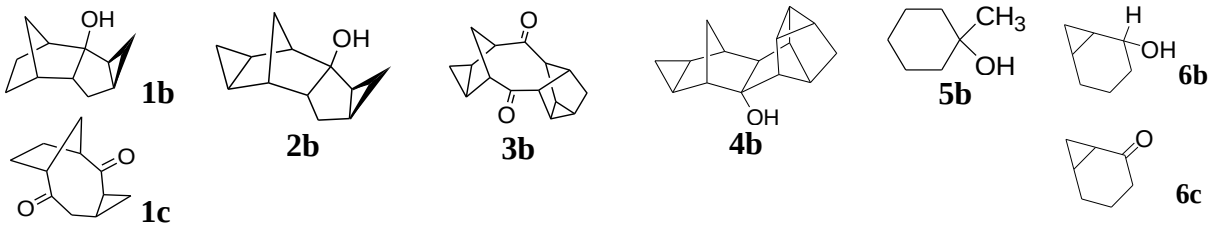
Халитова Л.Р., Грабовский С.А., Антипин А.В., Кабальнова Н.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский Институт химии РАН
450054, г. Уфа, Пр. Октября, 71; e-mail: chemox@anrb.ru

Кислородсодержащие производные насыщенных полициклических углеводородов представляют большой интерес с точки зрения исследования их биологической активности.

Нами получены продукты низкотемпературного (-78°С) озонирования ряда карбоциклических углеводородов, как в растворе, так и на поверхности силикагеля – соответствующие спирты и/или кетоны. Определены условия, в которых озонирование протекает достаточно селективно и с высоким выходом.

Селективное окисление *экзо-эндо*-тетрацикло[6.2.1.0$^{2.7}$.0$^{3.5}$]ундекана **1** озоном протекает только на SiO_2 и позволяет получить спирт **1b** с выходом 82% и кетон - *экзо-эндо*-трицикло[6.2.1.0$^{3.5}$]ундекан-2,7-дион **1c** с выходом 18%. Озонирование *экзо-эндо-экзо*-пентацикло[6.3.1.0$^{2.7}$.0$^{3.5}$.0$^{9.11}$]додекана **2** проводили как на SiO_2, так и в CH_2Cl_2. В отличие от озонирования в CH_2Cl_2, окисление **2** озоном на SiO_2 проходит быстро и селективно, приводя к соответствующему спирту **2b** с выходом 98%. При озонировании *экзо-эндо-эндо*-гексацикло[9.3.1.0$^{2.10}$.0$^{3.8}$.0$^{4.6}$.0$^{5.9}$.0$^{12.14}$]пентадекана **3** как на SiO_2, так и в CH_2Cl_2 образуется *экзо-эндо-эндо*-гексацикло[9.3.1.0$^{3.8}$.0$^{4.6}$.0$^{5.9}$.0$^{12.14}$]пентадекан-2,10-дион **3b** с выходом 80% и 82% соответственно. Озонирование *экзо-экзо-экзо*-гептацикло[9.3.1.0$^{2.10}$.0$^{3.8}$.0$^{4.6}$.0$^{5.9}$.0$^{12.14}$]пентадекана **4** с заметной скоростью происходит только на поверхности силикагеля и при –35°С, приводя к соответствующему спирту **4b**, выход которого на израсходованный **4** составил 98% (конверсия 40%). Конечными продуктами низкотемпературного озонирования метилциклогексана **5** и бицикло[4.1.0]гептана **6** являются спирты –**5b**, **6b** и кетон **6c**.



Таким образом, методами РСА, ЯМР-спектроскопии идентифицированы продукты низкотемпературного окисления озоном карбоциклических углеводородов **1-6**. Озонирование протекает по наиболее слабой С–Н связи с образованием карбоциклических спиртов. В случае соединений **1** и **3** наблюдается изменение структуры молекулы и образование дикетонов.

112С.

НОВЫЕ АДДУКТЫ ХЛОРЦИКЛОПЕНТЕНОНОВ С МЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ МЕТИОНИНА

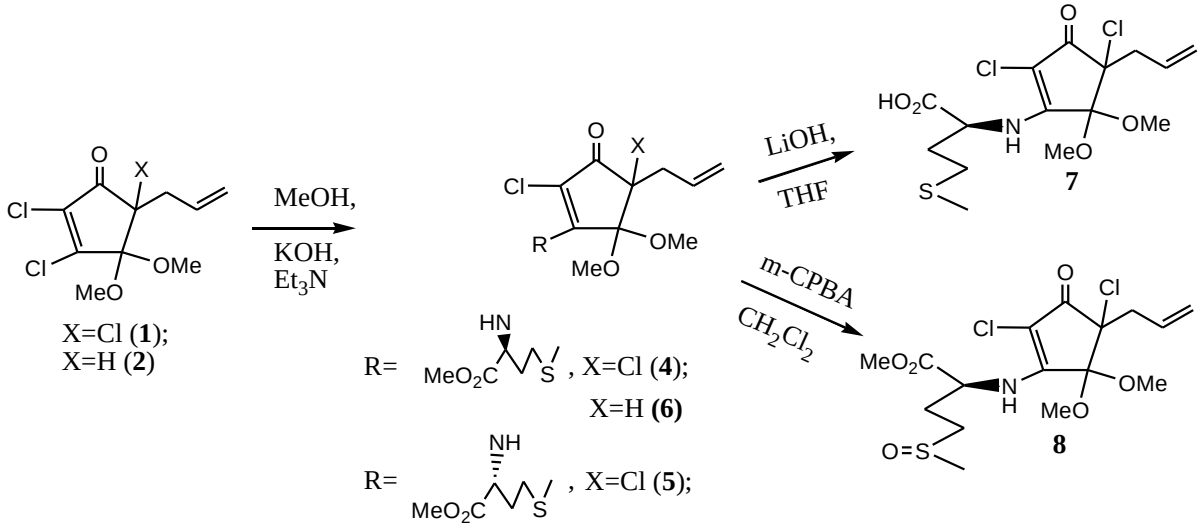
Егоров В.А., Хасанова Л.С., Гималова Ф.А.

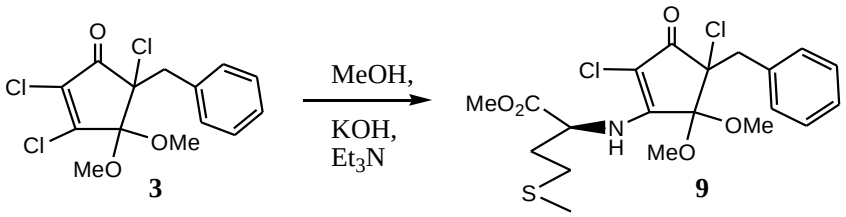
ФГБУН Уфимский Институт химии Российской академии наук, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. e-mail: fangim@anrb.ru

Вирусные заболевания представляют серьёзную угрозу человечеству из-за возможности пандемий и высокой частоты мутаций. В связи с этим поиск новых антивирусных средств является актуальной задачей для химиков-синтетиков.

В данной работе с целью выхода к новым фармакологически перспективным структурам нами на основе ди- и трихлорциклопентенонов **1-3** и метиловых эфиров L- и D-метионина по стандартной схеме Ad_NE замещения [1,2] синтезированы новые коньюгаты **4-6, 9** и их производные.

Для улучшения растворимости в воде соединение **4** в виде диастереомерной смеси превратили в кислоту **7** действием LiOH в MeOH. Также из диастереомерной смеси **4** окислением м-хлорнадбензойной кислотой в CH_2Cl_2 при -40°С получили сульфоксид **8,** обладающий достаточно хорошей растворимостью в воде.





Таким образом, нами синтезированы перспективные в качестве антивирусных соединений новые N-производные хлорциклопентенонов.

Литература

1. Ахметвалеев Р.Р., Акбутина (Гималова) Ф.А., Иванова Н.А., Мифтахов М.С. // Изв. АН. Сер. хим. – 2001. – №9. – С. 1417-1435.

2. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Торосян С.А., Мифтахов М.С. // Журн. орг. химии. – 2007. – 43. - Вып. 7. – С.987-989.

113С.

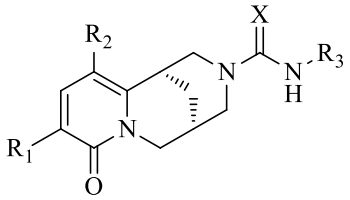
НООТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИТИЗИН-12-ТИО- и -КАРБОКСАМИДОВ, ЗАМЕЩЕННЫХ ПО 2-ПИРИДОНОВОМУ ЯДРУ

Макара Н.С., Хисамутдинова Р.Ю., Петрова П.Р., Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Цыпышева И.П., Зарудий Ф.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский Институт химии РАН,
450054, г Уфа, пр. Октября, 71, e-mail: newpharm@anrb.ru

Гипоксия, ишемия, нейроинтоксикации приводят к ухудшению когнитивных функций мозга и снижению качества жизни. В медицинской практике для коррекции подобных расстройств, применяют ноотропные средства [1]. Однако фармакологическая активность большинства средств этой группы избирательна, эффекты развиваются постепенно, что обуславливает необходимость назначения их в больших дозах и в течение длительного времени, что сопровождается побочными явлениями [2]. Поэтому вполне очевидным и актуальным является поиск новых соединений, обладающих ноотропной активностью с минимумом побочных эффектов и низкой токсичностью.

Целью нашего эксперимента был скрининг специфической ноотропной активности новых производных (–)-цитизина **Е-4**, **Е-5**, **Е**-7 и **Е-10**, замещенных по 2-пиридоновому ядру (рис. 1).



$R_1 = NO_2$, $R_2 = H$, $X = O$, $R_3 = Ad$ (**Е-4**)
$R_1 = Br$, $R_2 = Br$, $X = O$, $R_3 = Ph$ (**Е-5**)
$R_1 = NO_2$, $R_2 = H$, $X = S$, $R_3 = Ph$ (**Е-7**)
$R_1 = Br$, $R_2 = Br$, $X = O$, $R_3 = All$ (**Е-10**)

Рис. 1 Структуры соединений **Е-4**, **Е-5**, **Е**-7 и **Е-10**.

Эксперименты были выполнены на белых крысах линии Вистар, массой 180 - 230 г. Оценка ноотропной активности исследуемых соединений проводилась на модели условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Метод состоял из двух этапов: обучение навыку и воспроизведение его сохранности. В первый день эксперимента отмечали количество заходов в темный отсек и латентный период первого захода. Воспроизведение навыка УРПИ осуществляли через 24 часа после обучения – регистрировали латентный период первого захода, количество заходов в темный отсек, а также общее время нахождения в темном отсеке [3].

Улучшение запоминания высчитывали по формуле:

$M_t = [(t_k - t_{оп})/t_k]\cdot 100\%$, где

M_t - мнестическая активность (%),

t_k – среднее время пребывания в темном отсеке животных контрольной группы,

$t_{оп}$ - среднее время пребывания в темном отсеке животных, которым вводили исследуемое вещество [4]. Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием t-критерия Стьюдента, при $p < 0,05$ вероятность различий считали достоверной [5].

Исследуемые соединения в скрининговой дозе 50 мкмоль/кг вводили перорально за 60 минут до обучения, контрольные животные получали дистиллированную воду в

эквивалентном объеме.

Изучение влияния новых цитизин-12-тио- и -карбоксамидов, замещенных по 2-пиридоновому ядру на процессы обучения и памяти показало, что все исследуемые соединения положительно влияют на процесс ввода и первоначальной обработки информации (рис. 2). Выраженный ноотропный эффект наблюдался у соединения **Е-7**, мнестическая активность которого составляла более 83% ($p<0,05$) по сравнению с животными контрольной группы.

Рис. 2

Литература

1. Р.Н.Мустафин, Н.И. Суслов, И.В. Шилова, Н.В.Кувачева, Влияние экстрактов альфредии поникшей на поведение, память и работоспособность в эксперименте, Экспер. и клин. фармакол. // 73, №1, С.16-19 (2010)
2. Хисамутдинова Р.., Макара Н.С., Сапожникова Т.А. и др., Антигипоксическая активность некоторых производных (-)-цитизина на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией у мышей // IX Всероссийская конференция «Химия и медицина», Уфа, Россия, 4-8 июня 2013, С. 314
3. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. - Гриф и К, Москва (2012), 944 с.
4. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Трофимова С.С., Сколдинов А.П., Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение). - Москва (1989), 26 – 35.
5. М.Л. Беленький, Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Медгиз, 1963. С.152.

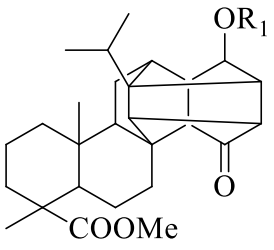
114С.

АНТИГИПОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КАРКАСНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

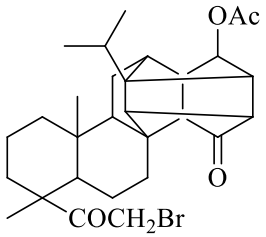
Макара Н.С., Хисамутдинова Р.Ю., Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Узбеков А.Р., Вафина Г.Ф., Зарудий Ф.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии Российской академии наук,
450054, Уфа, проспект Октября, 71, newpharm@anrb.ru

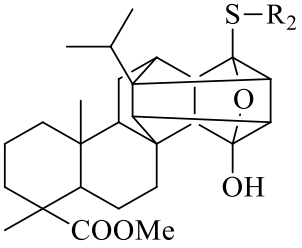
С целью поиска веществ с антигипоксической активностью нами были синтезированы следующие каркасные производные хинопимаровой кислоты **1-8** (Рис. 1) [1, 2].



1: R_1=$CO(CH_2)_2CONHC_{18}H_{37}$
3: R_1=$COCF_3$



2



4: R_2=CH_2CH_2OH,
5: R_2=CH_2COOH,
6: R_2=Ph-O-Ph-SH,
7: R_2=C_6H_{13},
8: R_2=Bn.

Антигипоксическая активность синтезированных соединений была изучена на 2 моделях гипоксий на 48 беспородных белых мышах, самцах массой 18-23 г. Нормобарическая гипоксия с гиперкапнией была воспроизведена помещением животных одного веса в герметически закрываемые банки объемом 250 см3. Острую гемическую гипоксию вызывали введением метгемоглобинобразователя - нитрита натрия в дозе 240 мг/кг подкожно. Регистрировали время выживания (резервное время) животных в условиях гипоксии [3]. Все исследуемые соединения вводили в дозе 50 мг/кг перорально за 1 час до начала эксперимента.

В результате скрининга антигипоксических свойств 8 каркасных производных хинопимаровой кислоты было установлено, что соединения **3** и **8** проявляют антигипоксическую активность на двух моделях гипоксий, увеличивая время выживания животных относительно контроля более чем на 20 % ($p<0,05$). Остальные соединения проявили лишь незначительный антигипоксический эффект или не проявили совсем.

Работа выполнена при поддержке гранта президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-7014.2012.3.

[1] Г. Ф. Вафина, А. Р. Узбеков, Ф. З. Галин, М. С. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, **6**, 887 (2013).
[2] Г. Ф. Вафина, А. Р. Узбеков, Л. В. Спирихин, Ф. З. Галин, М. С. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, **1**, 82 (2015).
[3] А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. - Гриф и К, Москва, 2012, 944 с.

115С.

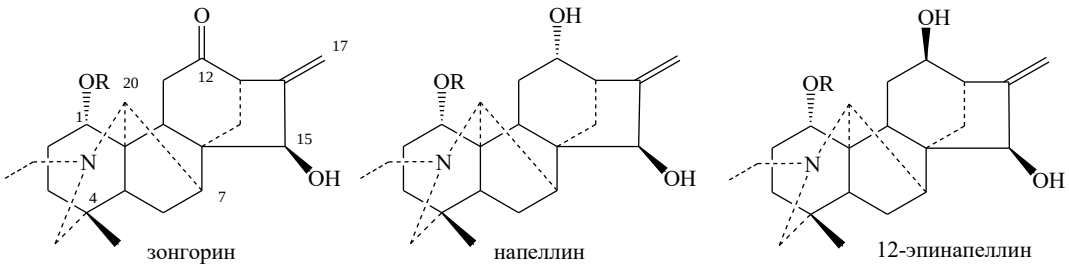
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЗОНГОРИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Цырлина Е.М., Габбасов Т.М., Спирихин Л.В., Юнусов М.С.

ФГБУН Уфимский институт химии РАН, Российская Федерация,
450054, Уфа, просп. Октября, 71, факс: 7 (347) 235-60-66,
e-mail: tsirlina@anrb.ru

Зонгорин, напеллин, 12-эпинапеллин и их производные привлекают внимание исследователей своей высокой биологической активностью. Вопрос доступности того или иного алкалоида часто играет ключевую роль в вопросах организации производства лекарственных препаратов. Наиболее доступен алкалоид зонгорин, напеллин и 12-эпинапеллин встречаются реже, поэтому поиск путей перехода от более доступного зонгорина к менее доступным напеллину и 12-эпинапеллину представляется актуальной задачей. Описано восстановление зонгорина с использованием боргидрида натрия и алюмогидрида лития [1], приводящее к смеси напелина и эпинапелина (1:1), однако стереохимия восстановления зонгорина и его производных при действии других восстановителей не изучена. Соотношение 12-б-/12-в-гидроксипроизводных устанавливалось нами по данным спектров ЯМР ^{1}H. Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C напеллина и 12-эпинапеллина описаны в 1987 году в работе [1], однако полные отнесения в спектрах ЯМР ^{1}H нуждались в коррекции, для 12-эпинапеллина она была проведена в работе[2]. Полное отнесение сигналов протонов в полученных нами спектрах ЯМР ^{1}H 12-гидроксипроизводных позволило выявить две области четко различающихся сигналов H-20 и 2H-17 в спектрах 12-б- и 12-в-спиртов, что позволяет использовать интегральные интенсивности этих сигналов для оценки соотношения изомеров при восстановлении.

По нашей оценке восстановление зонгорина $NaBH_4$/MeOH дает соотношение напеллин/12-эпинапеллин 35/65, восстановление $NaBH_4/CeCl_3x7H_2O$ в метаноле приводит к соотношению 6/94, а использование LTBA в ТГФ дает 12-эпинапеллин. Восстановление 1-бензоилзонгорина $NaBH_4$/MeOH - 34/66, применение $NaBH_4/CeCl_3x7H_2O$/MeOH приводит к соотношению напеллин/12-эпинапеллин 8/92, использование LTBA в ТГФ дает соотношение- 1:1. При восстановлении 1,15-дибензоилзонгорина $NaBH_4$/MeOH образуется 1,15-дибензоил-12-эпинапелин.



Литература

1. Zhi-gang Chen, Ai-na Lao, Hong-cheng Wang, Shan-hai Hong/*Heterocycles*,1987, **26**, 1455
2. Susanne Sproll /Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2004

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-1700.2014.3, Программы фундаментальных исследований Президиума РАН №8. Спектральная часть исследования выполнена на оборудовании ЦКП «Химия» Уф.ИХ РАН.

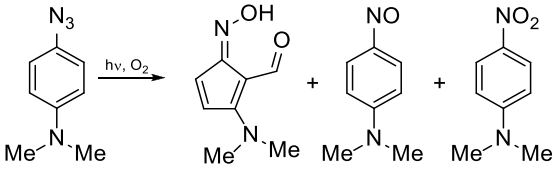
116С.

МЕХАНИЗМ ФОТООКИСЛЕНИЯ 4-*N,N*-ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛАЗИДА. ПОИСК ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ДЛЯ СИНТЕЗА (5*Z*)-2-(ДИМЕТИЛАМИНО)-5-(ГИДРОКСИИМИНО)ЦИКЛОПЕНТА-1,3-ДИЕН-1-КАРБАЛЬДЕГИДА

Чайникова Е.М., Хурсан С.Л., Лобов А.Н., Ерастов А.С., Сафиуллин Р.Л.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский Институт химии Российской академии наук
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71
kinetic@anrb.ru

Фотолиз 4-*N,N*-диметиламинофенилазида (**1**) в присутствии кислорода приводит к образованию (5*Z*)-2-(диметиламино)-5-(гидроксиимино)циклопента-1,3-диен-1-карбальдегида (**3**), 4-*N,N*-диметиламинонитрозо- (**4**) и 4-*N,N*-диметиламинонитробензола (**5**) в качестве основных продуктов.



1 **3** **4** **5**

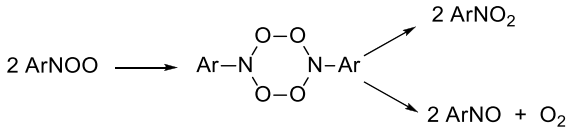
Изменение условий проведения реакции противоположным образом влияет на выход циклопентадиена **3** и суммарный выход нитрозо- **4** и нитробензола **5**. При прочих равных условиях выход **3** резко уменьшается в ацетонитриле по сравнению с гексаном, при этом суммарный выход **4** и **5** увеличивается. С увеличением начальной концентрации азида **1** суммарный выход **4** и **5** растет, а выход **3** падает вплоть до полного исчезновения. Аналогичный эффект наблюдается при повышении интенсивности облучения. Повышение температуры приводит к снижению выхода нитрозо- и нитробензола и к увеличению выхода циклопентадиена.

Эти результаты свидетельствуют о том, что циклопентадиен **3** является продуктом мономолекулярных трансформаций интермедиата реакции, 4-*N,N*-диметиламинофенилнитрозооксида (**2**), в то время как нитрозо- и нитросоединение образуются в бимолекулярных реакциях этой частицы. Увеличение интенсивности облучения и/или начальной концентрации исходного азида приводят к увеличению концентрации генерируемых промежуточных частиц, в том числе нитрозооксида, что способствует протеканию рекомбинационных процессов и отражается в увеличении суммарного выхода продуктов **4** и **5**. По всей видимости, мономолекулярные превращения являются гораздо более энергоемкими по сравнению с реакциями рекомбинации, поэтому с повышением температуры растет выход продукта **3** и уменьшается суммарный выход продуктов **4** и **5**. Если предположение о наличии конкуренции в исследуемой системе между бимолекулярными и мономолекулярными реакциями нитрозооксидов верно, тогда можно сделать вывод, что полярная среда способствует образованию продуктов бимолекулярных реакций этих частиц, а в неполярной среде преимущественно образуются продукты их мономолекулярных трансформаций. Таким образом, нам удалось подобрать оптимальные условия для синтеза циклопентадиена **3**: неполярный растворитель, высокая температура, низкая

концентрация азида и низкая интенсивность облучения.

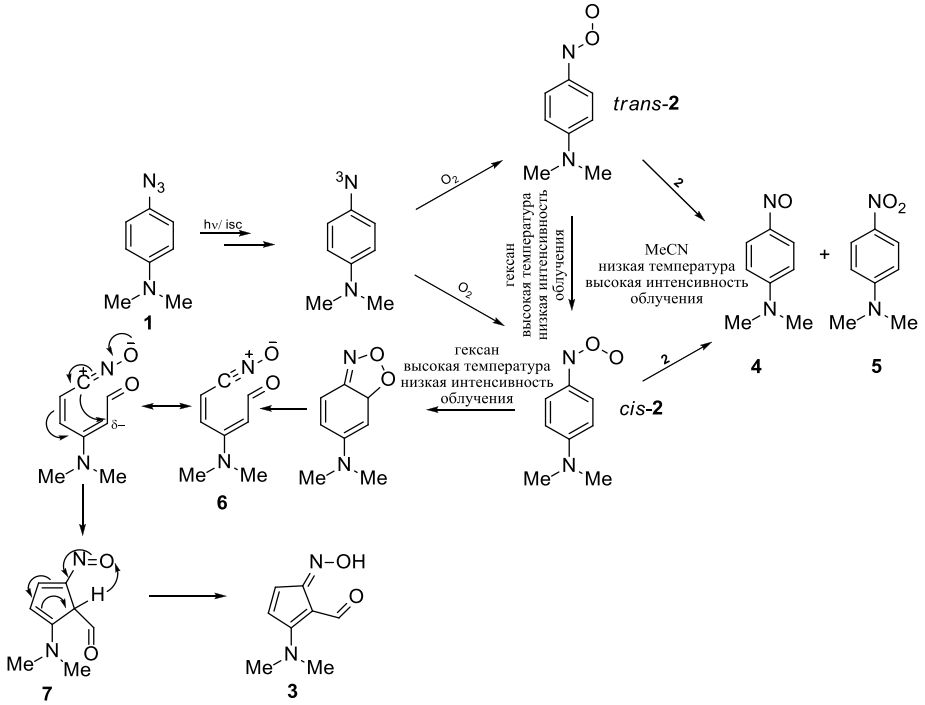
Параллельное образование нитрозо- **4** и нитросоединения **5** легко объясняется в рамках механизма, приведенного на Схеме 1 [1, 2].

Схема 1.



Для выяснения последовательности элементарных стадий, необходимых для превращения **2** → **3**, было проведено теоретическое моделирование реакции с помощью композитного метода G3MP2B3. Установлено, что образование продукта **3** осуществляется в цепочке последовательных мономолекулярных превращений **2 - … - 3**, для которых локализованы все устойчивые промежуточные структуры и переходные состояния (Схема 2). Реакция протекает через промежуточное образование нитрилоксида **6**. Этот нитрилоксид претерпевает дальнейшие внутримолекулярные трансформации благодаря наличию в его молекуле сильного электронодонорного заместителя Me_2N, который повышает нуклеофильность атома углерода в α-положении по отношению к карбонильной группе, что способствует присоединению электронодефицитного атома углерода нитрилоксидной группы по данному реакционному центру с образованием С–С-связи. Таким образом, результатом цепочки превращений, которая имеет место в исследуемой системе, является трансформация бензольного кольца исходного азида в циклопентадиен. Образующийся 2-(диметиламино)-5-нитрозо-циклопента-2,4-диен-карбальдегид (**7**) (Схема 2) стабилизируется посредством внутримолекулярного переноса Н-атома, а завершает реакцию образование водородной связи. Благодаря последнему обстоятельству, оксимная группа в продукте **3** имеет исключительно *Z*-конфигурацию, что было установлено методами РСА и ЯМР-спектроскопии.

Схема 2.



Литература.

1. Pritchina, E. A.; Gritsan, N. P.; *J. Photochem. Photobiol. A* **1988**, *43*, 165–182.
2. Gritsan, N. P.; Pritchina, E. A.; *J. Inf. Rec. Mater.* **1989**, *17*, 391–404.

117С.

АМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ДЕТЕКТИРОВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ НА КОМПОЗИТНЫХ ЭЛЕКТРОДАХ НА ОСНОВЕ ГЕКСАЦИАНОФЕРРАТОВ В УСЛОВИЯХ ПРОТОЧНО-ИНЖЕКЦИОННОГО АНАЛИЗА

Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Махмутова Г.Ф., Дегтева М.А., Гедмина А.В., Будников Г.К.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань
Irina.Chelnokova@mail.ru

В клинической диагностике диабета важной задачей является определение глюкозы в биологических жидкостях. Один из способов определения глюкозы основан на использовании амперометрических сенсоров. В связи с этим внимание исследователей продолжают привлекать химически модифицированные электроды (ХМЭ) с каталитическим откликом. Применение таких ХМЭ позволяет повысить чувствительность и селективность определения органических соединений.

Изучена каталитическая активность электрогенерированных оксо-форм никеля или кобальта на поверхности осадка никеля или кобальта, неорганических пленок гексацианоферрата (III) никеля (II) (ГЦФ Ni) или гексацианоферрата (III) кобальта (II) (ГЦФ Co), электроосажденных на немодифицированном и модифицированном углеродными нанотрубками (УНТ) электроде из стеклоуглерода (СУ), при окислении глюкозы.

Окисление глюкозы на углеродных электродах в щелочной среде происходит при высоких анодных потенциалах. Электрогенерированные оксо-формы никеля и кобальта нанесенные на СУ, УНТ, проявляют каталитическую активность при окислении глюкозы. Катализ проявляется в уменьшении перенапряжения окисления субстрата и увеличении тока окисления модификатора. Зависимость тока пика от скорости изменения потенциала указывает на кинетический характер окисления углевода. Электродный процесс включает образование в щелочной среде каталитически активных оксо- и гидроксо-частиц Ni (III) или Co (III), которые окисляют глюкозу. При сопоставлении каталитической активности электрогенерированных оксо-форм никеля и кобальта на поверхности осадка металла, гексацианометаллатной пленки или композитных электродов на основе УНТ установлено, что лучшими каталитическими свойствами обладает композит на основе функционализированных однослойных УНТ (ФОНТ) и ГЦФ Co.

Разработан способ амперометрического детектирования глюкозы на ХМЭ на основе ФОНТ и ГЦФ Co в условиях проточно-инжекционного (ПИА) и порционно-инжекционного (ПрИА) анализа. Замена СУ на модифицированный электрод способствует росту величины аналитического сигнала и уменьшению накладываемого потенциала, что ведет к уменьшению уровню химических шумов и соответственно понижению предела обнаружения глюкозы на четыре порядка. Преимуществом ПрИА по сравнению с ПИА является уменьшение расхода фонового электролита, отсутствие насоса и коммуникаций, рост чувствительности, экспрессности и производительности метода анализа. Электрокаталитический отклик ХМЭ на основе ФОНТ и ГЦФ Co был использован для порционно-инжекционного определения глюкозы в медико-биологических объектах.

118С.

АМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ДЕТЕКТИРОВАНИЕ КРЕАТИНИНА И МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ С ПОМОЩЬЮ ДВОЙНОГО ЭЛЕКТРОДА С ЭЛЕКТРООСАЖДЕННЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ ЗОЛОТА

Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Дегтева М.А., Гедмина А.В., Будников Г.К.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань
Irina.Chelnokova@mail.ru

Содержание креатинина (Кр) и мочевой кислоты (МК) в биологических жидкостях необходимо контролировать при диагностике различных урологических заболеваний. Для их определения используют различные физико-химические методы, в том числе вольтамперометрию с химически модифицированными электродами (ХМЭ). В последние десятилетия широко развивается автоматизация методов анализа. Анализ в потоке жидкости является одним из распространенных способов автоматизации процесса. Среди электрохимических детекторов наиболее распространенными являются амперометрические детекторы, которые отличаются высокой чувствительностью, широким линейным динамическим диапазоном при относительно низкой стоимости оборудования. Использование двойных планарных электродов в качестве электрохимических детекторов для многокомпонентного анализа в условиях потока позволяет улучшить селективность и чувствительность определения.

Изучена электрокаталитическая активность наночастиц золота, электроосажденных на поверхности электрода из стеклоуглерода (СУ) и двойного планарного углеродного электрода (с двумя модифицированными рабочими электродами), при окислении Кр и МК в стационарном режиме и в условиях проточно-инжекционного анализа (ПИА).

В кислой среде МК и Кр на углеродных электродах в рассматриваемой области потенциалов не окисляются. Наночастицы золота, иммобилизованные на поверхность СУ, проявляют каталитическую активность при окислении рассматриваемых соединений. При этом регистрируется многократный прирост тока по сравнению с током окисления модификатора и уменьшение перенапряжения окисления субстратов на ХМЭ по сравнению с немодифицированным СУ. Каталитический отклик полученного ХМЭ отличается высокой стабильностью и воспроизводимостью.

Разработан способ амперометрического детектирования Кр и МК на ХМЭ в условиях ПИА. В качестве детектора использован двойной планарный электрод с электроосажденными наночастицами золота. Установлено, что при параллельном расположении рабочих электродов возможно одновременное определение Кр и МК при двух различных потенциалах. Определены рабочие условия регистрации сигналов на двойном планарном ХМЭ в условиях потока. Линейная зависимость сигнала от концентрации аналита наблюдается в интервале от 5×10^{-7} до 5×10^{-2} М для Кр и от 5×10^{-6} до 5×10^{-2} М для МК. При использовании ХМЭ в проточной ячейке без обновления поверхности электрода в течение суток воспроизводимость сигнала достаточно устойчива (S_r < 2.0 %). Разработанный способ отличается простотой, воспроизводимостью и экспрессностью метода анализа и позволяет проводить одновременное определение Кр и МК с высокой чувствительностью.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13-03-01101).

119С.

СИНТЕЗ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ФТОРУРАЦИЛА

Черникова И.Б., Хурсан С.Л., Юнусов М.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский институт химии Российской академии наук,
450054, РБ, г. Уфа, проспект Октября, 71, leben_87@mail.ru

В организме некоторые лекарственные средства, в основе которых лежит фторурацильное ядро, превращаются в 5-фторурацил [1, 2]. В ряде случаев образование 5-фторурацила из этих препаратов происходит в ткани опухоли, что сводит к минимуму системное воздействие 5-фторурацила на здоровые ткани организма. Таким образом, эти препараты являются пролекарствами, работа по созданию которых ведется постоянно.

Нами предложен синтез 5-замещенных производных фторурацила, используя в качестве субстрата 5-фторурацил (**1**). Окислительное галогенирование **1** осуществляли, используя систему KHal-H_2O_2 в 20% H_2SO_4 [3] Таким путем были получены 5-фтор-5-хлор-6-гидрокси-5,6-дигидроурацил (**2**) и 5-бром-5-фтор-6-гидрокси-5,6-дигидроурацил (**3**) с выходом 93% и 95% соответственно (схема 1). Структуры полученных соединений устанавливали методами ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2** и **3** наблюдается удвоение сигналов для С4, С5 и С6 углеродных атомов за счет спин-спинового взаимодействия с ядром атома фтора [4].

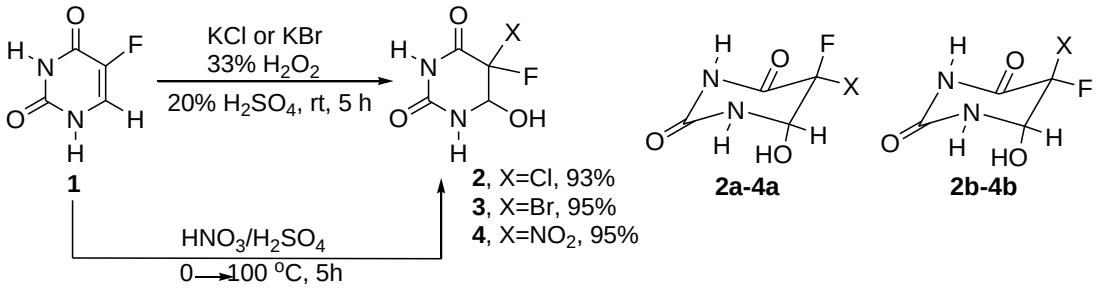


Схема 1. Синтез 5-замещенных производных 5-фторурацила

Синтез 5-нитро-5-фтор-6-гидрокси-5,6-дигидроурацила (**4**) осуществляли путем нитрования **1** смесью азотной и серной кислот. Выход соединения **4** составил 95% (схема 1). Как и в случае 5,5-дигалогенпроизводных урацила **2** и **3**, в спектрах **4** наблюдается удвоение сигналов для С4, С5 и С6 углеродных атомов.

Спектральные данные не позволяют однозначно идентифицировать пространственную структуру полученных соединений, поэтому мы провели теоретические расчеты равновесных геометрических параметров **2-4** в приближении B3LYP/6-311+G(d,p) // B3LYP/6-311G(d,p) + IEFPCM. При конструировании структур соединений **2-4** учитывали, что гидроксильный заместитель в положении 6 дигидропиримидиндионового кольца ориентируется аксиально вследствие аномерной стабилизации за счет взаимодействия неподеленной электронной пары на атоме N1 с σ*-разрыхляющей орбиталью С6-О связи [5]. Кроме того, полагали, что в полярном растворителе (ДМСО, использовался при спектральных измерениях) гидроксильная группа в **2-4** связана межмолекулярной водородной связью $Me_2S{=}O\cdots H{-}O{-}C6$- с молекулой растворителя. С такими модельными ограничениями возможные изомеры **2-4** будут различаться только взаимной ориентацией заместителей в 5 положении дигидроурацильного цикла, а именно атома F и фрагмента X (X = Cl, Br, NO_2). С учетом

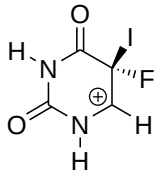
термической поправки и сольватационного эффекта вычислена свободная энергия Гиббса 1:1 комплексов (**2-4**):ДМСО и определена наиболее вероятная конформация исследуемых соединений (таблица 1). Данные таблицы 1 свидетельствуют, что для всех изученных соединений термодинамически более стабилен изомер с экваториально-ориентированным атомом фтора, заселенность изомера **2b-4b** составляет 92, 98 и 86% для X = Cl, Br, NO_2 соответственно.

Таблица 1. Полные энергии E_{total}, термические поправки *TC* и абсолютные свободные энергии Гиббса $G°_{298}$ (Хартри), энергии сольватации в ДМСО G_{solv} и относительные энергии Гиббса $\Delta G°_{298}$ (ккал/моль) изомеров соединений **2-4**.

Соединение	F	E_{total}	*TC*	G_{solv}	$G°_{298}$	$\Delta G°_{298}$	*g**
2a	*a*	-1603.570744	0.131377	-14.50	-1603.462474	**0.00**	**8**
2b	*e*	-1603.573096	0.131924	-14.84	-1603.464821	**-1.47**	**92**
3a	*a*	-3717.489195	0.129761	-14.52	-3717.382573	**0.00**	**2**
3b	*e*	-3717.492571	0.130173	-14.89	-3717.386126	**-2.23**	**98**
4a	*a*	-1348.501450	0.141424	-16.10	-1348.385683	**0.00**	**14**
4b	*e*	-1348.503602	0.141134	-15.66	-1348.387424	**-1.09**	**86**

* Заселенность изомера (в %).

В литературе мы не нашли данных о 5-иод-5-фтор-6-гидрокси-5,6-дигидроурациле, поэтому нами была предпринята попытка его синтеза. Однако в условиях реакции окислительного иодирования с использованием смеси KI-H_2O_2 в 20% H_2SO_4 5-фторурацил во взаимодействие не вступал. Наиболее естественным объяснением данного факта может быть неустойчивость промежуточно образующегося катиона 5-иод-5-фтор-5,6-дигидроурацила (**5**), который в условиях окислительного иодирования является предшественником конечного молекулярного продукта – 5-иод-5-фтор-6-гидрокси-5,6-дигидроурацила.



5

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта конкурса 2014 года по приоритетному направлению деятельности РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами» (номер заявки 14-13-01307). Информационная поддержка – грант РФФИ 13-00-14056. Спектральная часть исследования и теоретические вычисления проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

1. M. Gonzales-Baron, J. Xeliv, *Europ. J. Cancer*, **1995**, *31*, 2215-2219.
2. R. Mayer, *J. Clin.Oncol*., **2001**, *19*, 4093-4096.
3. V.G. Kasradze, I.B. Ignatyeva, R.A. Khusnutdinov, K.Yu. Suponitskii, M. Yu. Antipin, M. S. Yunusov, *Chem. Heterocycl. Compd*., **2012**, *48*, 1018.
4. Х. Гюнтер, Введение в курс спектроскопии ЯМР, Мир, Москва, **1984**.
5. I.B. Chernikova, S.L. Khursan, M.S. Yunusov, R.A. Yumagulov., *Mendeleev Commun.*, **2015**, in print, register number 14/4480.

120С.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА, СОДЕРЖАЩИХ В СВОЕЙ СТРУКТУРЕ ОСТАТКИ ЯНТАРНОЙ И МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТ

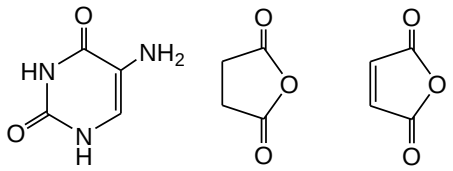
Черникова И.Б., Юмагулов Р.А., Юнусов М.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский институт химии Российской академии наук,
450054, РБ, г. Уфа, проспект Октября, 71, leben_87@mail.ru

Исследованию химических свойств и возможностей использования пиримидиновых оснований в синтезе лекарственных препаратов уделяется большое внимание. В настоящее время целый ряд синтетических аналогов пиримидиновых нуклеозидов находит применение в медицине в качестве эффективных противораковых, противовирусных, противовоспалительных, иммуностимулирующих и антиоксидантных препаратов [1-6]. Большинство биологически активных химически модифицированных пиримидиновых производных являются функционализированными по С5-С6-двойной связи (особенно по 5-положению). В связи с этим разработка удобных методов специфической модификации по 5 и 6-положениям является важной задачей в химии пиримидиновых оснований.

Анализ литературных данных показал, что основными направлениями получения производных пиримидина являются реакции электрофильного и нуклеофильного замещения по положениям N1, N3, C5 и модификация заместителей при атоме углерода C5.

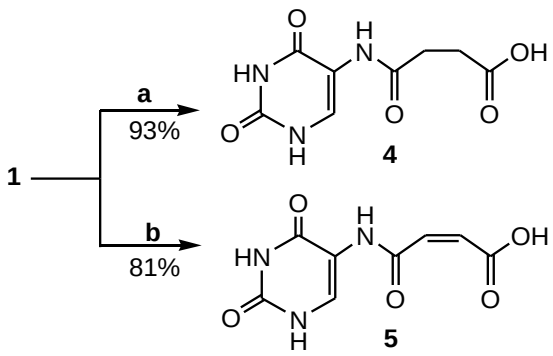
В данной работе нами рассмотрено взаимодействие 5-аминоурацила (**1**) с янтарным (**2**) и малеиновым (**3**) ангидридами.



1 **2** **3**

Известно, что кардиопротекторный эффект отмечен у ряда производных янтарной кислоты [7], а ее метиленовые группы обладают высокой реакционной способностью. В связи с этим, представляет интерес синтез потенциально биологически активных соединений на основе аминоурацила и янтарного и малеинового ангидридов и дальнейшее изучение их химических свойств.

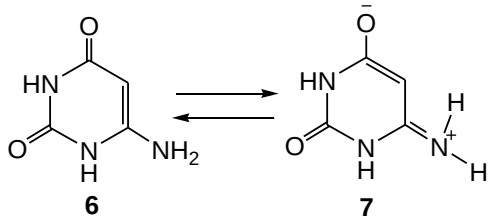
Взаимодействие 5-аминоурацила (**1**) с янтарным ангидридом (**2**) при кипячении в бензоле в присутствии диметиланилина в течение 15 часов приводит к образованию 4-[(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)амино]-4-оксобутановой кислоте (**4**) с выходом 93%.



Реагенты и условия: **a**. **2** (3 моль), N,N-диметиланилин(1.4 моль), C_6H_6, $t_{кип.}$; **b**. **3** (3 моль), N,N-диметиланилин(1.4 моль), C_6H_6, $t_{кип}$.

Аналогичная реакция с малеиновым ангидридом (**3**) протекает с образованием 4-[(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)амино]-4-оксобут-2-еновой кислоты (**5**) с выходом 81%.

Следует отметить, что подобные реакции с 6-аминоурацилом (**6**) не идут. Для урацила **6** существует мезомерная структура **7**, а для 5-аминоурацила такая мезомерия невозможна. Это связано с тем, что в 5-амино- и 6-аминоурациле NH_2-группа в разной степени участвует в сопряжении с двойной связью. Вероятно, по этой причине 6-аминоурацил во взаимодействие с янтарным и малеиновым ангидридами не вступает.



Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта конкурса 2014 года по приоритетному направлению деятельности РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами» (номер заявки 14-13-01307). Информационная поддержка – грант РФФИ 13-00-14056.

6. Y. Isobe, M. Tobe, Y. Inoue, M. Isobe, M.Tsuchiya, *Bioorg. Medic. Chem*. **2003**, *11*, 4933.
7. E. Saniger, J. M.Campos, A.Entrena, J. A. Marchal, I. Suarez, A. Aranega, D. Choquesillo, J. Niclos, M. A.Gallo, A. Espinosa, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5457.
8. М. С. Новиков, А. А. Озеров, Ю. А. Орлова, Р. У. Букхайт, *Химия гетероцикл. соединений*, **2005**, 726.
9. Д. Н.Лазарева, Е. К. Алехин, В. В. Плечев, *Медицинский вестник Башкортостана*, **2007**, *70*.
10. А. Р. Гимадиева, Ю. Н. Чернышенко, А. Г. Мустафин, И. Б. Абдрахманов, *Баш. хим. журн*., **2007**, *14*, 5.
11. H. Ren, Y. Yang, J. Lin, Y. Qi, Y. Zhang, *Front. Chem. China*, **2008**, *3*, 152.
12. И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н. А. Волошин, Н. А. Горчакова, Л. И. Кучеренко, *Метаболитотропные препараты*, Ассоциация Медицинская Литература, Запорожье, 2007, 304 с.

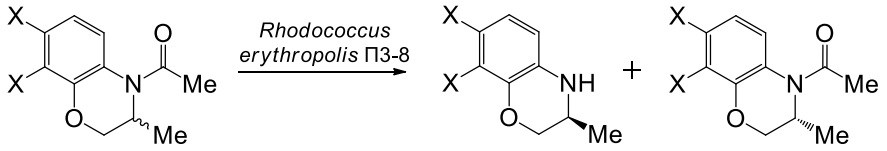
121С.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ КИНЕТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ N-АЦЕТИЛ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОКСАЗИНА

Чулаков Е.Н.[1], Садретдинова Л.Ш.[1], Левит Г.Л.[1], Ремезовская Н.Б.[2], Максимов А.Ю.[2], Демаков В.А.[2], Краснов В.П.[1]

[1]Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Российская Федерация, 620990 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20; e-mail: chulakov@ios.uran.ru
[2]Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук, Российская Федерация, 614081 Пермь, ул. Голева, 13

Энантиомерно чистые амины являются ключевыми полупродуктами в синтезе практически важных органических соединений: лекарственных веществ, хиральных катализаторов, и др. Одним из способов получения оптически чистых аминов является кинетическое разделение в результате реакции деацилирования в присутствии микроорганизмов [1].



X = F (**1, 3**)
X = H (**2, 4**)

Целью данной работы являлось исследование энантиоселективной биотрансформации N-ацетил производных бензоксазинов **1** и **2** под действием выделенного нами нового штамма *Rhodococcus erythropolis* П3-8.

Процесс проводили следующим образом. Раствор (*RS*)-**1** или (*RS*)-**2** в ДМСО разбавляли фосфатным буфером, добавляли живые клетки микроорганизма и инкубировали при 30 °С в течение 7 суток. Через каждые сутки отбирали аликвоту, смесь продуктов реакции экстрагировали дихлорметаном и анализировали методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе.

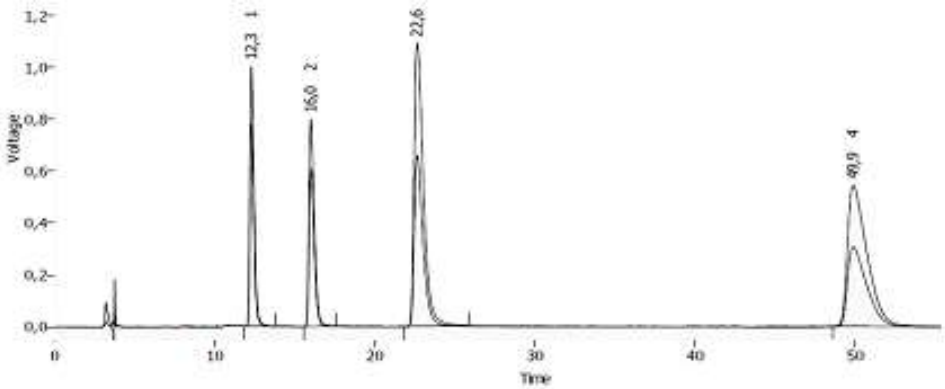


Рис. 1. Хроматограмма стандартной смеси N-ацетил-3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]-бензоксазина и 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина

Определение состава реакционной смеси [смеси амида (*RS*)-**1**(**2**) и амина (*RS*)-**3**(**4**)] проводили на колонке Chiralcel-OD-H (подвижная фаза гексан-*i*PrOH-40:1). Указанный метод позволяет одновременно определить количественный и энантиомерный состав смеси. В найденных условиях, для обеих смесей, первым элюируется (*R*)-амин, затем (*S*)-

амин, (*R*)-амид и (*S*)-амид (рис. 1 и 2).

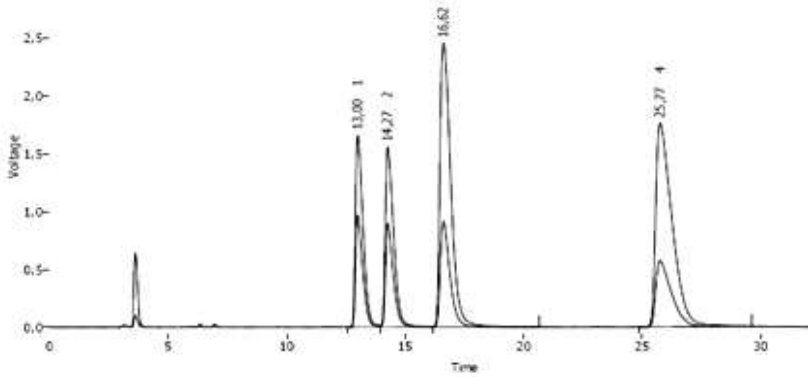


Рис. 2. Хроматограмма стандартной смеси N-ацетил-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]-бензоксазина и 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина

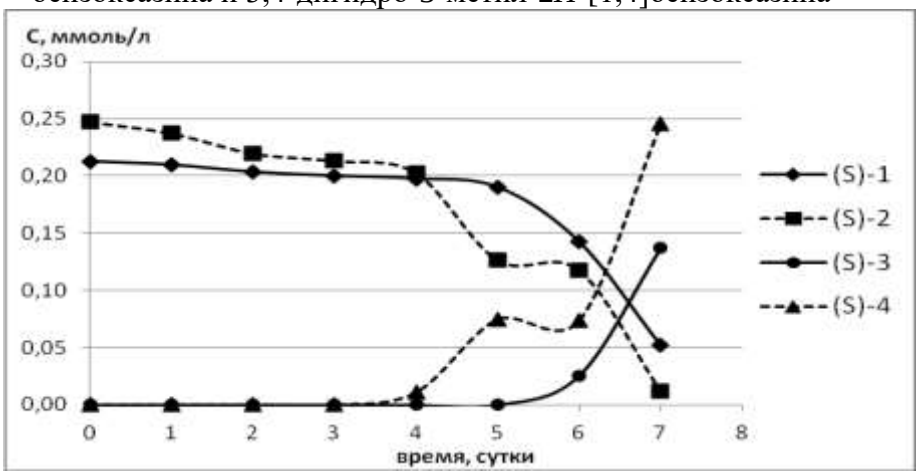


Рис 3. График зависимость концентраций продукта (*S*)-**3** **[**(*S*)-**4]** и субстрата (*S*)-**1** **[**(*S*)-**2]** биотрансформации от времени инкубации

В результате микробиологического гидролиза амида **1** в присутствии штамма П3-8 продукт (*S*)-**3** начинает образовываться только на 6 сутки и на 7 сутки происходит резкий скачек до конверсии 31%, считая на (*RS*)-**1**. В случае гидролиза амида **2** концентрация продукта и субстрата изменяется скачкообразно на 5 и 7 сутки (рис. 3), что может свидетельствовать об активации разных ферментов в биокаталитическом гидролизе амида (*RS*)-**2**. Конечная конверсия составила 47%.

Во всех случаях не было зафиксировано образование примеси (*R*)-энантиомеров аминов.

Таким образом, нами показано, что микробиологический гидролиз N-ацетил амидов под действием штамма *Rhodococcus erythropolis* П3-8 протекает с высокой стереоселективностью.

1 A. Miyadera, A. Imura, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 119.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13-03-96035р_урал-а) и Комплексной программы Уральского отделения Российской академии наук.

122С.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЭЛЕКТРОДЫ С ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ ГЕНЕРИРОВАННЫМИ НАНО-КАТАЛИЗАТОРАМИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ

Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Гедмина А.В., Будников Г.К.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань
LarisaShaidarova@mail.ru

Современное развитие электроаналитической химии связано с разработкой новых электродов-сенсоров, которые широко используют для решения проблем биологии и медицины. Одна из мировых тенденций последнего времени – использование различных наноматериалов для создания новых электродов-сенсоров. Особый интерес представляют химически модифицированные электроды (ХМЭ) с иммобилизованными нанокатализаторами.

Найдены условия электрохимического генерирования нанокатализаторов на поверхности оксидов металлов (MO_x), гексахлорометаллатов (ГХМ) и гексацианометаллатов (ГЦМ), нанесенных на стеклоуглерод или на углеродные нанотрубки (УНТ) (многослойные, однослойные и функционализированные). Использованы различные приемы для иммобилизации металлофталоцианинов (МРс) на углеродную или металлическую подложку. Методом атомно-силовой микроскопии и циклической вольтамперометрии показано, что формирование равномерно распределенных по поверхности ХМЭ наноструктурированных частиц модификатора (MO_x, ГХМ, ГЦМ, МРс) ведет к улучшению электродных характеристик.

Сопоставлены каталитические свойства полученных ХМЭ при окислении широкого круга органических соединений (серосодержащих аминокислот, пептидов, катехоламинов, полиспиртов, углеводов, гидроксипуринов, пуриновых оснований, и др.). Найдены условия проявления наибольшей и избирательной активности электрохимически генерированных нанокатализаторов.

Разработаны способы вольтамперометрического определения рассматриваемых органических соединений на ХМЭ. Использование композитных электродов с нанокатализаторами обеспечивает высокую чувствительность. По сравнению с немодифицированным электродом нижняя граница определяемых содержаний понижается на один-три порядка. Электрохимическое генерирование на поверхности композитных пленок нескольких каталитических центров разной природы обеспечивает высокую селективность определения некоторых органических соединений. Предложены способы совместного вольтамперометрического определения аскорбиновой кислоты, мочевой кислоты, ксантина и гипоксантина на ХМЭ с композитом IrO_x-RuO_x, цистеина, цистина и метионина на ХМЭ с пленкой гексахлороплатината рутения, аденина и гуанина на ХМЭ с пленкой гексахлорорутената рутения, дофамина и аскорбиновой кислоты на ХМЭ с пленкой гексахлороплатината меди, а глюкозы и инсулина на ХМЭ с пленкой гексацианокобальтата рутения. Разработанные способы апробированы при анализе лекарственных средств и биологических объектов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13-03-01101).

123С.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗ С ПОМОЩЬЮ НОВОГО СЕНСОРА НА ОСНОВЕ ПИЛЛАР[5]АРЕНА

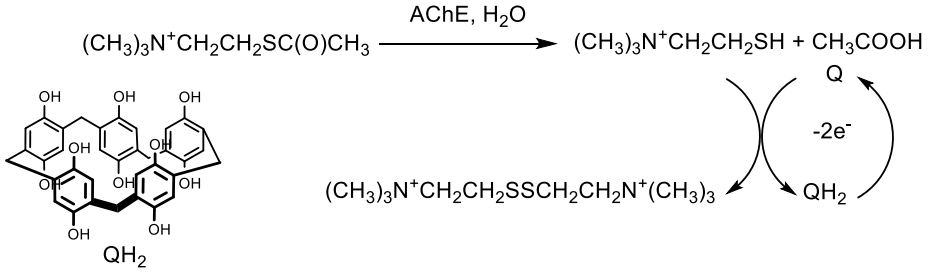
Шамагсумова Р.В., Ильина Е.В., Стойков И.И., Евтюгин Г.А.

Химический институт им.А.М.Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, 420008, ул.Кремлевская, 18, rezeda84190@mail.ru

К числу ингибиторов холинэстераз относятся высокотоксичные соединения нервнопаралитического действия, применяемые в качестве инсектицидов. В области медицинской диагностики исследование ингибирования фермента связано с определением миорелаксантов, а также потенциальных лекарственных средств для нейродегенеративных заболеваний, к числу которых относится болезнь Альцгеймера.

Наиболее распространенным способом определения ингибирования холинэстераз является измерение относительного снижения скорости ферментативного гидролиза субстрата. Для этого используют синтетический субстрат ацетилтиохолин, гидролизующийся с образованием окисляющегося тиохолина.

Нами разработан новый ацетилхолинэстеразный сенсор на основе стеклоуглеродного электрода, модифицированного углеродной чернью с ковалентно связанной ацетилхолинэстеразой из электрического угря и пиллар[5]ареном, выполняющим функции медиатора электронного переноса.



1)

Определены характеристики медиаторного электронного переноса с участием пиллар[5]арена. Установлено, что в молекуле медиатора происходит обратимое окисление от 2 до 4 гидрохиноновых фрагмента с образованием хингидронных продуктов, стабилизированных водородными связями. Определены оптимальные условия включения фермента и медиатора в слой углеродной черни и зависимость параметров измерения сигнала (рабочий потенциал, продолжительность инкубирования) от количества фермента и медиатора в поверхностном слое. Оптимальное значение pH, отвечающее максимуму ферментативной активности, сместилось с величины 7.8 (измерения в объеме раствора) до pH 7.3. Расчетное значение константы Михаэлиса составило 0.05 мМ, что отвечает высокому сродству иммобилизованного фермента к субстрату.

Ацетилхолинэстеразный сенсор был испытан в оценке необратимого ингибирования ряда пестицидов. При инкубировании 10 мин. он позволяет проводить определение 0.1 нМ – 1 мкМ малаоксона, 0.01 – 1.0 мкМ параоксон-метила, 0.01-10 мкМ алдикарба и 0.1 нМ – 1 мкМ карбофурана. Предложены методики определения следовых количеств пестицидов в различных матрицах (арахис, столовая свекла), а также упрощенные методики окисления тионовых пестицидов (малатион, паратион-метил) до более токсичных кислородных аналогов. Степень открытия токсикантов составила 86-102%.

Исследования проводили при поддержке Российского научного фонда (грант 14-13-00058).

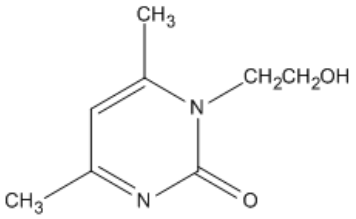
124С.

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ И ПРОИЗВОДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «КСИМЕДОН» И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ

Шашин М.С., Семенов В.Э., Галяметдинова И.В., Резник В.С.

Институт органической и физической химии
им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук,
e-mail: michail.sha@iopc.ru

Ксимедон – оригинальное отечественное лекарственное средство, разработанное институтом органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра РАН (ИОФХ), Казанским государственным медицинским университетом (КГМУ) и ОАО «Татхимфармпрепараты». В химическом плане Ксимедон представляет собой 1-(в-оксиэтил)-1,2-дигидро-4,6-диметил-2-оксопиримидин и является негликозидным аналогом пиримидин-нуклеозидов.

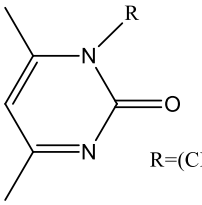


Ксимедон – эффективное средство, ускоряющее регенерацию тканей с широким спектром применения. Приказом Минздрава РФ от 07.12.1993 г. №287 Ксимедон разрешен к применению в медицине и внесён в Реестр лекарственных средств при комплексной терапии ожоговых больных.

Изучение влияния препарата Ксимедон на восстановление печени крыс при токсическом повреждении четырёххлористым углеродом показало перспективность использования препарата в качестве лечебного средства при токсических поражения печени [I].

Учитывая эти данные был получен ряд аналогов и производных Ксимедона.

1). Аналоги Ксимедона:

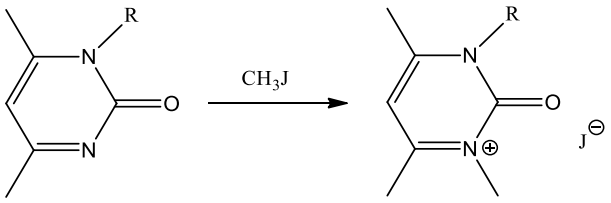


$R=(CH_2)_3OH$; $CH_2CH(OH)CH_2OH$

2). Производные ксимедона:

а) сложные эфиры Ксимедона и глутаровой, янтарной, адипиновой, азелаиновой, себациновой, бензойной, ацетилсалициловой и никотиновой кислот.

б) йодметилаты Ксимедона и его аналогов:



R=$(CH_2)_3OH$; $CH_2CH(OH)CH_2OH$

3). <u>Соли и комплексы</u> с аскорбиновой, *пара*-аминобензойной, пировиноградной, никотиновой, янтарной, бис-(оксиэтил)фосфиновой и ацетилсалициловой кислотами.

Все полученные соединения переданы на испытания их гепатопротекторной активности.

В докладе обсуждаются биологические свойства производных Ксимедона. В частности, нами обнаружено, что эти соединения обладают высокой гепатопротекторной активностью.

Литература:

[1]. А.Б.Выштакалюк, Н.Г.Назаров, А.Г.Порфирьев, И.В.Зуева, О.А.Миннеханова, О.В.Маятина, В.С.Резник, В.В.Зобов, академик РАН Е.Е.Никольский, ДАН, 2015, т. 462, №1, с. 103-106.

125С.

ОСОБЕННОСТЬ СОСТАВА ЗАПАХА КРОВИ, КАК ДИАГНОСТИЧЕСКОГО КРИТЕРИЯ НАЛИЧИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Т.А. Кучменко[1], А.А. Шуба[1], Т.Ю. Ковалева[2], В.В. Битюкова[2]

[1]ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет инженерных технологий» 394036, г. Воронеж, проспект Революции, 19, e-mail: shuba1nastya@gmail.com
[2]ИПМО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко», 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая,12

В настоящее время активно развивается область клинической диагностики по применению новых подходов при оценке состояния организма. Перспективным направлением является применение в качестве диагностического критерия наличия связанных с патологией газов и паров веществ (маркеров патологии), формирующих запах биообъекта. Одним из возможных способов обнаружения, как совокупности, так и определенных маркеров патологических процессов является применение систем с искусственным интеллектом на основе различного типа сенсоров, например, пьезокварцевых.

Цель работы – оценка возможности применения особенностей качественного состава легколетучей фракции запаха крови, детектируемой методом пьезокварцевого микровзвешивания, в качестве диагностического критерия для патологических состояний, связанных с наличием новообразований в гинекологии. В качестве объектов исследования выбраны 38 проб крови пациентов хирургического отделения с различными новообразованиями (доброкачественные: эндометриоз, миома и злокачественные), связанными с нарушением баланса половых гормонов.

Для детектирования легколетучих соединений в РГФ крови выбран массив пьезосенсоров с разноселективными покрытиями к веществам – маркерам патогенных процессов в биопробах (ароматические, циклические амины, карбоновые кислоты, меркаптаны). Посторенние модели методом регрессии на главные компоненты (РГК) с полной перекрестной проверкой и прогнозирование наличия новообразований проводили по кодированным значениям для групп «патология» и «условно здоровые» – «+1» и «-1» соответственно. Правильность предложенного подхода оценивали по совпадению результатов по УЗИ исследованиям, гистероскопии и биохимическому анализу крови, в том числе с оценкой уровня половых гормонов.

В качестве переменных для РГК использовали аналитические сигналы сенсоров, рассчитываемые параметры эффективности сорбции, отражающие соотношения различных компонентов в газовой фазе над пробой. Показано, что все переменные значимы для модели, наибольший вклад в ранжирование проб на группы «патология» и «условно здоровые» вносят параметры эффективности сорбции.

Установлено, что для проверочной выборки прогнозированные значения наличия/отсутствия патологии по первой главной компоненте регрессионной модели являются значимыми и хорошо согласуются с референтными. Процент совпадения результатов, полученных с использованием массива пьезосенсоров и обработкой данных методом РГК, со стандартными методами диагностики составляет 94 %.

Таким образом, с применением РГК-модели для обработки данных массива пьезосенсоров при анализе запаха легколетучей фракции крови возможно быстрое получение первичной диагностической информации о наличии новообразований с чувствительностью и специфичностью 88 % и 75 % соответственно.

126С.

НЕЙТРАЛЬНЫЕ ЛИПИДЫ И ЛИПОФИЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ КОРНЕЙ ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ РАСТЕНИЙ *HELLEBORUS ABCHASICUS* И *HELLEBORUS CAUCASICUS*

Юнусова С. Г.[1] , Ищенко З. В.[2], Ляшенко С. С.[2], Юнусов М.С.[1], Денисенко О. Н.[2]

[1]ФГБУН Уфимский институт химии Российской академии наук, Россия 450054, г. Уфа, просп. Октября, 71, (347) 235-58-39, e-mail: msyunusov@anrb.ru
[2]Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

Среди растительных источников липидов флоры Северного Кавказа большой практический и научный интерес представляют виды рода морозника абхазского (*Helleborus abchasicus A. Br.)* и морозника кавказского (*Helleborus caucasicus A. Br*) семейства лютиковых (*Ranunculaceae*). Характерной особенностью этих растений является то, что они накапливают масло (нейтральные липиды) не только в семенах (до 30%), но и в корнях (до 18%). Из липидов (масла) корней создан препарат Геллиопол обладающий противораковой активностью [1]. Подземные органы морозника содержат буфадиенолиды и используются в качестве сырья для получения препарата Korelborin K (как кардиотоническое средство при сердечно-сосудистой недостаточности), широко применяются в народной медицине. Использование корней морозников в качестве лекарственного средства приводит к истреблению запасов дикорастущих видов. Одним из способов снижения нагрузки на природные сообщества – это введение этих видов в культуру – интродукция. Ранее мы сообщали [2] об изучении общих липидов дикорастущих и интродуцированных видов корней морозника абхазского м.кавказского. В этом сообщении приводим результаты исследования нейтральных липидов корней интродуцированных видов м.абхазского (I) и м.кавказского (II).

Нейтральные липиды (НЛ) из корней извлекали в аппарате Сокслета гексаном, используя КХ и препаративную тонкослойную хроматографию (ПТСХ), разделяли на соответствующие классы соединений. НЛ I и II были разделены на 8 классов (соответственно, в % от Σ НЛ): углеводороды (Уг)+ сложные эфиры тритерпеновых соединений (СЭТС)+ метиловые эфиры жирных кислот (МЭЖК) – 4.3 и 11.3; триацилглицериды (ТАГ) – 6.8 и 8.4; свободные жирные кислоты (СЖК) – 66.5 и 60.3; диацилглицериды (ДАГ) + стерины – 7.4 и 8.0; моноацилглицериды (МАГ) – 9.5 и 7.0. Из приведенных данных видно, что наибольшим по содержанию классом НЛ являются СЖК, что соответствует полученным ранее данным по К.ч. [2]. В НЛ II фракции содержащей Уг+СЭТС+ МЭ практически в 3 раза больше, в I. По количеству остальных классов соединений НЛ I и II были близки.

Методом ГЖХ анализа определен состав жирных кислот ацилсодержащих классов НЛ I и II. Полученные результаты показали, что наиболее разнообразным (17 кислот) был компонентный набор СЭТС+МЭ II в основном за счет высокомолекуляных ЖК. Наибольшее суммарное содержание насыщенных ЖК наблюдалось в СЭТС+МЭ I и в МАГ I и II. Линолевая кислота (α-18:2) была мажорным компонентом (от 38% до 81%) всех ацилсодержащих фракций, но в СЭТС+МЭ I ее было в 2 раза меньше, чем в этой же фракции II. Во всех выделенных ацилсодержащих классах НЛ II количество моноеновой 18:1 кислоты было значительно меньше (от 2.8 до 4.5%), чем в I (от 6.8 до 9.6). Из насыщенных кислот в НЛ I и II основной была 16:0 с наибольшим количеством ее в СЭТС+МЭ I. По составу и содержанию ЖК, основного класса НЛ - СЖК, интродуцированные образцы I и II были близки к изученным ранее дикорастущим [2].

Определено содержание и установлен состав липофильных компонентов НЛ I и II, которыми являлись углеводороды и тритерпеновые спирты (стеролы), находящиеся в свободном виде и в виде сложных эфиров с жирными кислотами. Для определения их общего количества, навеску НЛ I и II омыляли 20% КОН в CH_3OH и липофильные компоненты выделяли как неомыляемые соединения (углеводороды и стеролы). Выход для I и II соответственно был 4.4% и 4.6% от Σ НЛ. Для отделения углеводородов от стеролов использовали ПТСХ. Содержание углеводородов в обоих образцах было около 1%, состав их не устанавливали. Таким образом, содержание стеролов в НЛ I и II соответственно составило 3.4% и 3.6%. Используя метод ГХ-МС, определили соединения, входящие в состав стеролов. В них идентифицировали (соответственно, % от Σ стеролов) **десметилстеролы:** – холестерол – 20.9 и 11.7; 14- метил-9,19-циклохолестан -3-ол – 2.7 и 2.8; кампестерол – 5.7 и 4.7; стигмастерол – 2.9 и 3.6; ситостерол – 31.9 и 45.0; **монометилстеролы:** 4-метил- холест-7-ен-3-ол – 7.6 и 3.8; **диметилстеролы:** ланостерол – 18.2 и 15.7; 9,12-циклоланост-24-ен 3-ол – 5.9 и 6.0, также был идентифицирова сапонин –диозгенин – 4.6 и 6.7. По компонентному набору состав стеролов I и II не различался, содержание отдельных соединений также было близко, за исключением холестерина, которого в I почти в 2 раза больше, чем в II и ситостерола, которого больше было в II.

НЛ I и II были проверены на ранозаживляющую и противовоспалительную активности. Оба образца проявляли выраженную ранозаживляющую активность на модели термического ожога у крыс и только НЛ из морозника абхазского (I) показали противовоспалительную активность на уровне вольтарена на модели острого каррагенинового воспаления у мышей.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ № НШ-1700.2014.3 «Химия веществ растительного происхождения, структура, свойства, биологическая активность».

ЛИТЕРАТУРА

1. Э.П. Кемертелидзе, Химия в интересах устойчивого развития. с. 77-86 (2008).
2. З.В.Ищенко, С.Г.Юнусова, С.Д.Гусакова, М.С.Юнусов, О.Н.Денисенко, В.О.Гулиа, Липиды интродуцированных растений *Helleborus abhasicus* и *H.caucasicus,* Химия природ.соедин., № 3, с.357-361 (2013).

127С.

1,2,4,5-ТЕТРАОКСАН НА ОСНОВЕ ТРИТЕРПЕНОИДА УРСАНОВОГО ТИПА

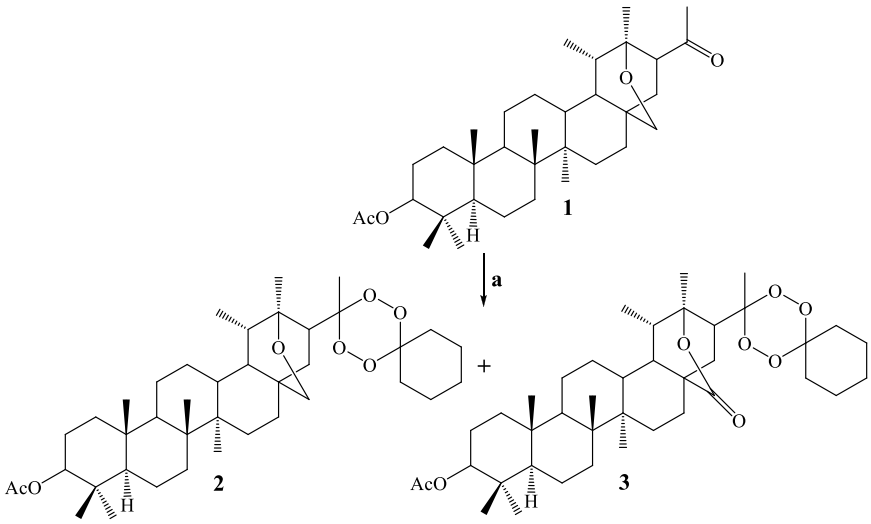
Ямансаров Э.Ю.,[1] Казакова О.Б.[1], Куковинец О.С.,[2] Лобов А.Н.[1]

[1]*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии Российской академии наук, 450054, Уфа, РФ, пр. Октября, д. 71, 3332307@rambler.ru*

[2]*Федеральное государственное бюджетное учреждение образования Башкирский государственный университет, 450076, г. Уфа, пр. Заки Валиди, 32,*

Соединения, содержащие в своем составе пероксидную группу, играют большую роль в органической химии и медицине. Помимо промышленной значимости в качестве катализаторов и реагентов полимеризации олефинов, некоторые классы циклических пероксидов обладают рядом ценных фармакологических свойств. Например, производные ряда 1,2,4-триоксолана и 1,2,4,5-тетраоксана обладают противоопухолевой, противопаразитарной и противотуберкулезной активностью.

Впервые был осуществлен синтез тритерпеноидных 1,2,4,5-тетраоксанов реакцией пероксиконденсации соединения **1** и *гем*-бисгидропероксида циклогексана, в присутствии H_2SO_4, в качестве катализатора. В результате были получены соединения: 3*β*-ацетокси-20*β*,28-эпокси-18*α*,19*β*H-урсан-21-этил-31-спиро-6’-(1’,2’,4’,5’-тетраоксоциклогексан)-3’-спиро-33-циклогексан **2**, с выходом 60% и 3*β*-ацетокси-20*β*,28-эпокси-28-оксо-18*α*,19*β*H-урсан-21-этил-31-спиро-6’-(1”,2”,4”,5”-тетраоксоциклогексан)- 3’-спиро-33-циклогексан **3** (выход 20%).



Условия реакции: а. гем-бисгидропероксид циклогексана, $CHCl_3$, CH_3CN/H_2SO_4 (10:1, v/v), 0ºC.

Соединение **2** представляет интерес для изучения антималярийных и противоопухолевых свойств.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований «мой первый грант» (№ 14-03-31664 мол_а)

.

128С.

МОДИФИКАЦИЯ ИНУЛИНА СИНТОНАМИ - АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ, ГЛИЦИНОМ, ТАУРИНОМ

Яминева Э.З., Никитина В.С., Абдуллин М.И.

Башкирский государственный университет, ул. Мингажева, 100, г. Уфа, Россия
Телефон/факс: +7(347)2286255/+7(347)2286857
E-mail: yamineva92@mail.ru, nikvalent@mail.ru

Производные полисахаридов с ионогенными группами представляют интерес как полимеры–носители для иммобилизации лекарственных веществ и ферментов. Полученные модификацией доступных полисахаридов новые вещества, перспективны как антивирусные препараты, антикоагулянты крови, иммуномодуляторы, сорбенты токсичных металлов [1-6].

Для создания новых лекарственных форм при терапии диабета особый интерес представляет полифруктозан – инулин [7]. Он используется в медицине как заменитель крахмала и сахара при сахарном диабете. Инулин представляет собой цепочку из нескольких остатков фруктозы (от 10 до 36) в фуранозной форме (в, D-фруктофураноза) и одного остатка глюкозы в пиранозной форме (б, D-глюкопираноза), соединенных между собой в-2,1-гликозидными связями. Молекулярная масса инулина 5000 - 6000. Имеет сладкий вкус. Его получают и в виде аморфного порошка и в виде кристаллов.

Целью настоящей работы была разработка подходов получения производных инулина с использованием в качестве синтонов аскорбиновой кислоты, глицина или таурина, которые также проявляют терапевтические свойства.

Синтез осуществляли через получение натриевой соли инулина путем полного замещения свободных гидроксильных групп в молекуле инулина на ион натрия. Натриевую соль инулина получали взаимодействием инулина с 10 %-ным раствором гидроксида натрия в молярном соотношении реагентов равным 1:1,2. Для коагуляции осадка натриевой соли инулина к продукту реакции добавляли 95%-ный этиловый спирт и центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 5 минут.

Реакцию натриевой соли инулина с соответствующим синтоном осуществляли в водной среде при 60°С в течение одного часа. Установлено, что эти условия являются оптимальными, так как увеличение продолжительности проведения реакции или уменьшение температуры процесса снижают выход целевого продукта.

Очистку полученных конъюгатов проводили путем хроматографии на колонке, наполненной силикагелем АСК фракция 0,2 – 0,5 мм при комнатной температуре. В качестве элюента использовали дистиллированную воду. Из раствора конъюгата воду отгоняли на роторном испарителе с последующей сушкой продукта при температуре не более 40^0С.

Конъюгат инулина с аскорбиновой кислотой имеет кристаллическую консистенцию темно-коричневого цвета. Конъюгат инулина с глицином и конъюгат инулина с таурином имеют также кристаллическую структуру, но имеют светло-желтый цвет. Полученные конъюгаты хорошо растворяются в воде при комнатной температуре и не растворяются в органических растворителях - петролейном эфире, бензоле, ацетонитриле, диэтиловом эфире, пиридине, хлороформе.

Полученные продукты анализировались методом ИК- , ЯМР- спектроскопии, методом тонкослойной хроматографии. В качестве исследования растворимости их в воде проводили сравнительный гравиметрический анализ, который показал 100 %-ную растворимость при комнатной температуре.

На рис.1. приведен ИК-спектр инулина и конъюгата инулина с аскорбиновой кислотой.

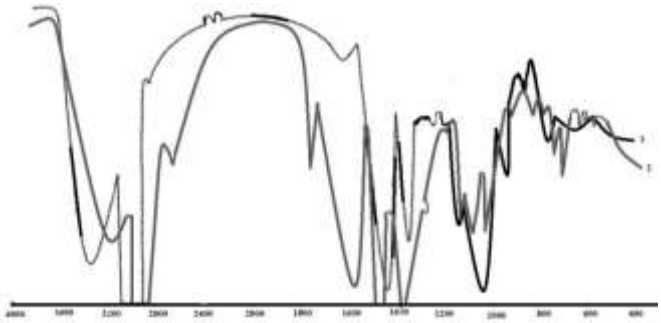


Рис.1. Инфракрасные спектры образцов: 1) инулин; 2) конъюгат инулина с аскорбиновой кислотой.

ИК-спектр функциональных групп в конъюгате инулина с аскорбиновой кислотой по сравнению со спектром инулина имеет следующие характеристические полосы: 1724 $см^{-1}$ – полоса поглощения сложно-эфирных групп; 1581 $см^{-1}$ – указывает на наличие C = C связи.

Таким образом, показана возможность модификации молекулы физиологически-активного полимера инулина органическими кислотами с терапевтическими свойствами (аскорбиновой кислотой, глицином или таурином) в целях получения многофункционального лекарственного вещества для терапии диабета.

Список литературы

1. Шомуратов Ш.А., Муродов Э.А., Тураев А.С. Синтез и исследование комбинированного противотуберкулезного препарата на основе карбоксиметилцеллюлозы, // ХРС. 2006. - № 2. – С. 25-28.
2. Усов А.И. Проблемы и достижения в структурном анализе сульфатированных полисахаридов красных водорослей // Химия растительного сырья. 2001.- №2. - С.7-20.
3. Groth T., Wagenknecht W. Anticoagulant potential of regioselective derivatized cellulose // Biomaterials. 2001. V. 22. P. 2719-2729.
4. Иозеп А.А., Ильина Т.Ю, Сибикина О.В. Новый подход к химической модификации декстрана // ЖОР.1994. – Т. 30. – Вып. 9. – С. 1326-1330.
5. Иозеп А.А., Бессонова Н.К., Пассет Б.В. Синтез сложных эфиров карбоксиэтилполисахаридов // ЖПХ.1998. – Т. 71. - № 6. – С. 995-998.
6. Торлопов, М.А., Демин В.А. Сульфатированные и карбоксиметилированные производные микрокристаллической целлюлозы // ХРС. – 2007. - № 3. – С.55-61.
7. Ладнова О.Л., Меркулова Е.Г. Применение инулина и стевии при разработке рецептур продуктов нового поколения // Научный журнал «Успехи современного естествознания». 2008. - № 2. – С.46-47.

129С.

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЙ ЭЛЕКТРОННЫЙ ЯЗЫК ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИСОПРОЛОЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИАРИЛЕНФТАЛИДАМИ СТЕКЛОУГЛЕРОДНОГО ЭЛЕКТРОДА

Яркаева Ю.А., Зильберг Р.А., Хаблетдинова А.И., Сидельников А.В., Майстренко В.Н.

Башкирский государственный университет, 450076, РФ, РБ, г.Уфа, ул. Заки Валиди, 32
julijajarkaeva05@gmail.com

Бисопролол — β-адреноблокирующее средство, широко применяющееся в кардиологической практике. Бисопролол входит в «Перечень важнейших лекарств ВОЗ», необходимых для базовой системы здравоохранения. На рынке существуют множество доступных по цене дженерики бисопролола. Это препараты бисогамма, бипрол, нипертен и многие другие.

В настоящее время актуальной проблемой является сопоставление свойств оригинальных фармацевтических субстанций, а также ряда препаратов на их основе и их воспроизведенных копий – дженериков. Дженерики становятся более распространенными вследствие своей дешевизны. В результате ряда исследований было выявлено, что дженерики могут уступать оригиналу в терапевтической эффективности и нередко приводят к множеству побочных эффектов. Это различие, вероятно, связано с разным составом примесей, присутствующих в обоих препаратах.

В последние годы в практику фармацевтического анализа активно внедряются экспресс-методы идентификации и контроля качества лекарственных средств. Среди них широко применяются вольтамперометрические методы. На их основе созданы системы типа “электронный язык”, представляющих собой устройства, состоящие из одного или нескольких индикаторных электродов, с последующей хемометрической обработкой вольтамперограмм с помощью МГК. Идентифицировать объекты можно с помощью модифицированных электродов, отклики которых (перекрестная чувствительность) по-разному зависят от природы и содержания электроактивных соединений и неэлектроактивных веществ в образце [1]. В нашей работе для модифицирования были использованы три типа полиариленфталидов, отличающихся соотношением мономерных звеньев.

В данной работе вольтамперометрическим методом были исследованы оригинал биопролола Конкор и его дженерики: Арител, Бипрол, Нипертен, Бисогамма, Бисопролол, Бидоп, Биол, Конкор Кор, Кардинорм. Полученные вольтамперограммы были обработаны с помощью методов хемометрики, в частности, метода главных компонент (МГК). В большинстве случаев на графиках счетов МГК-моделй в координатах ГК1 - ГК2 вольтамперограммы лекарственных средств различных производителей принадлежат к разным кластерам в зависимости от природы и содержания вспомогательных веществ.

Результаты показывают, что предложенная нами мультисенсорная система на основе модифицированных полиариленфталидами электродах оказывается чувствительной к составу таблетированных лекарственных форм, что позволяет различать лекарственные формы одного препарата, выпущенные различными производителями.

Работа выполнена при поддержке РФФИ: гранты № 14-03-97067-р_поволжье_а и № 15-03-01388-а.

Литература:

1. Будников Г. К., Евтюгин Г. А., Майстренко В. Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии биологии и медицине. // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2009. – 415 с.

АНАЛИЗ ГИДРОЛИЗАТОВ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ С ПОМОЩЬЮ ПРИБОРНОГО КОМПЛЕКСА AGILENT 1290 INFINITY 2D-LC

Свирский К.С.

Agilent Technologies

Терапевтические макромолекулы, созданные посредством технологии рекомбинантных ДНК, приобретают все большее значение в лечении различных заболеваний. Согласно оценкам, в настоящее время мировой рынок белковых препаратов (моноклональных антител (mAb) и других рекомбинантных белков) составляет примерно 20% общего рынка фармацевтических продуктов. В текущем десятилетии более 50% новых утвержденных лекарственных средств составят биопрепараты.

Детальное определение характеристик этих молекул необходимо как в процессе их разработки, так и на протяжении всего срока годности.

В данной методической информации описывается метод картирования пептидов для идентификации и оценки чистоты моноклонального антитела трастузумаб. Трастузумаб, выпускаемый под коммерческим названием Герцептин, представляет собой большую молекулу массой 150 кДа, используемую для лечения HER-2-положительного рака молочной железы. Вслед за трипсинолизом ожидается получение более 100 пептидов с различными физико-химическими свойствами в широком динамическом диапазоне концентраций (рис. 1). Это сложная аналитическая задача, требующая высочайшей способности разделения. Комплексная ЖХ-ЖХ существенно повышает хроматографическое разрешение, если оба измерения ортогональны и разделение, полученное в первом измерении, сохраняется после переноса на второе измерение. В настоящей методической информации описывается сочетание сильного катионного обменника (SCX) и обращенно-фазовой жидкостной хроматографии (RPLC), представлены два варианта, демонстрирующие хорошую ортогональность при анализе пептидов. Фракции переносили с первого на второе измерение с помощью интерфейса с двойной петлей, сохраняя разрешение (полученное в первом измерении). Использовали систему Agilent 1290 Infinity 2D-LC. В данной работе приведены некоторые ключевые результаты и продемонстрирована производительность системы.

На рис. 2 показан контурный график для гидролизата, полученный с помощью ПО для работы с изображениями ГХ. Был получен хороший охват последовательности трастузумабов. Идентификация пятен основывалась на методе, адаптированном для сочетания с масс-спектрометрией (использовали квадрупольно-времяпролетную систему G6530B). Пятна расположены на поверхности в случайном порядке, что свидетельствует о хорошей ортогональности между двумя измерениями.

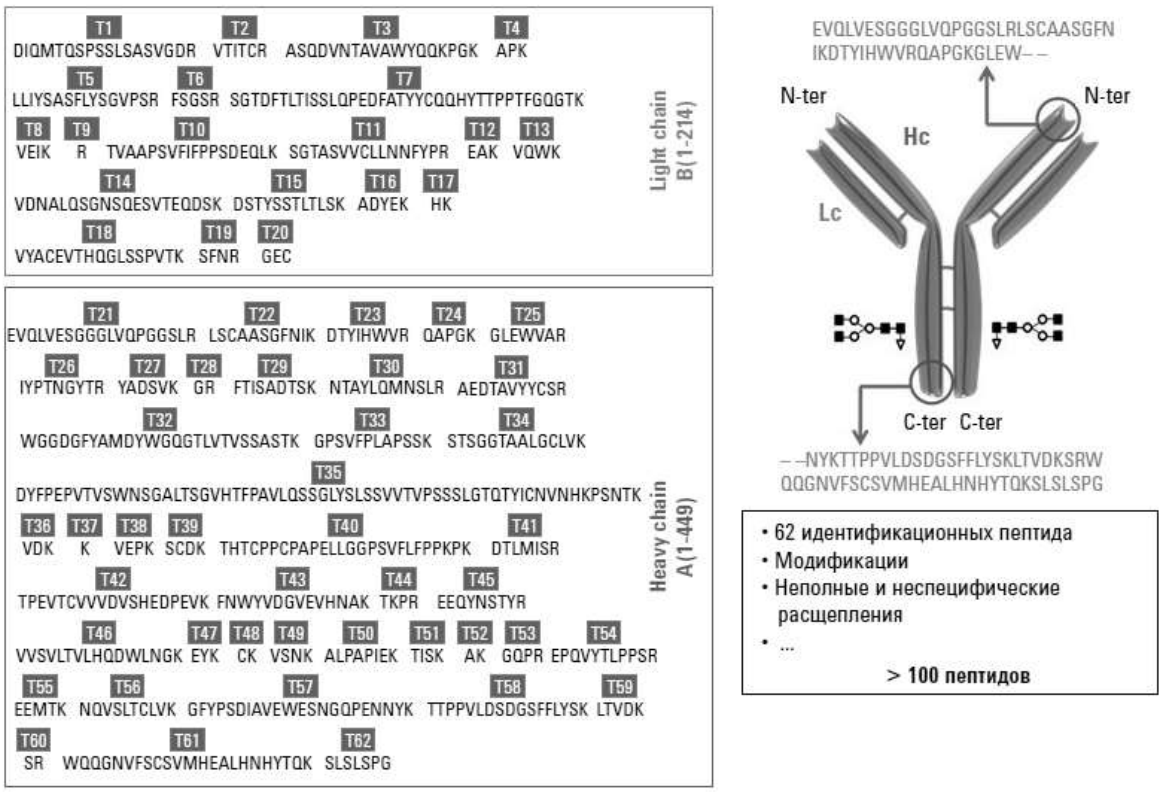


Рис. 1. Структура и аминокислотная последовательность белка. Идентификационные пептиды маркированы T1-T62.

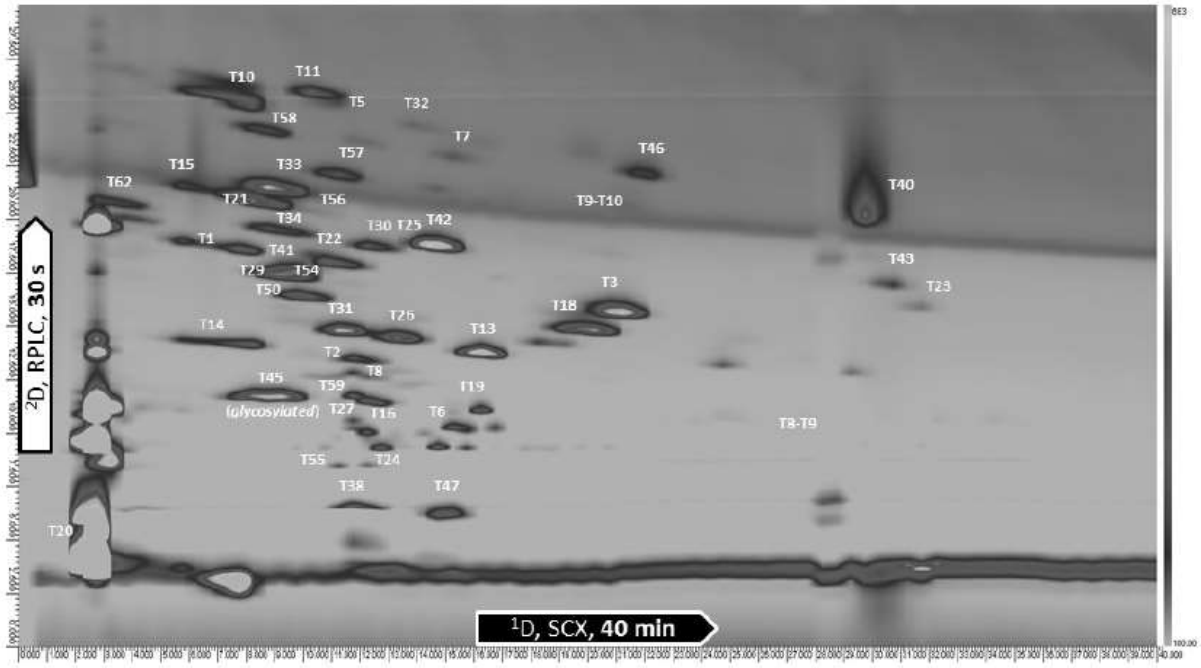


Рис. 2. Контурный график ЖХ-ЖХ для анализа триптического гидролизата трастузумаба

Для подтверждения полученных результатов было проведено исследование по форсированному разложению пробы трастузумаба. Продукт подвергали окислению и воздействию среды с повышенным уровнем pH, что привело к окислению и дезамидированию соответственно. На рис. 3 представлено детальное изображение пробы оригинального продукта и пробы, подвергнутой окислению. На увеличенном фрагменте хорошо видно, что проба, подвергнутая воздействию, содержит дополнительные пятна. Для определения посредством ЖХ-МС-МС было выбрано отмеченное пятно. Пятно

можно отследить до пептида T41. Это результат окисления метионина, присутствующего в этом фрагменте.

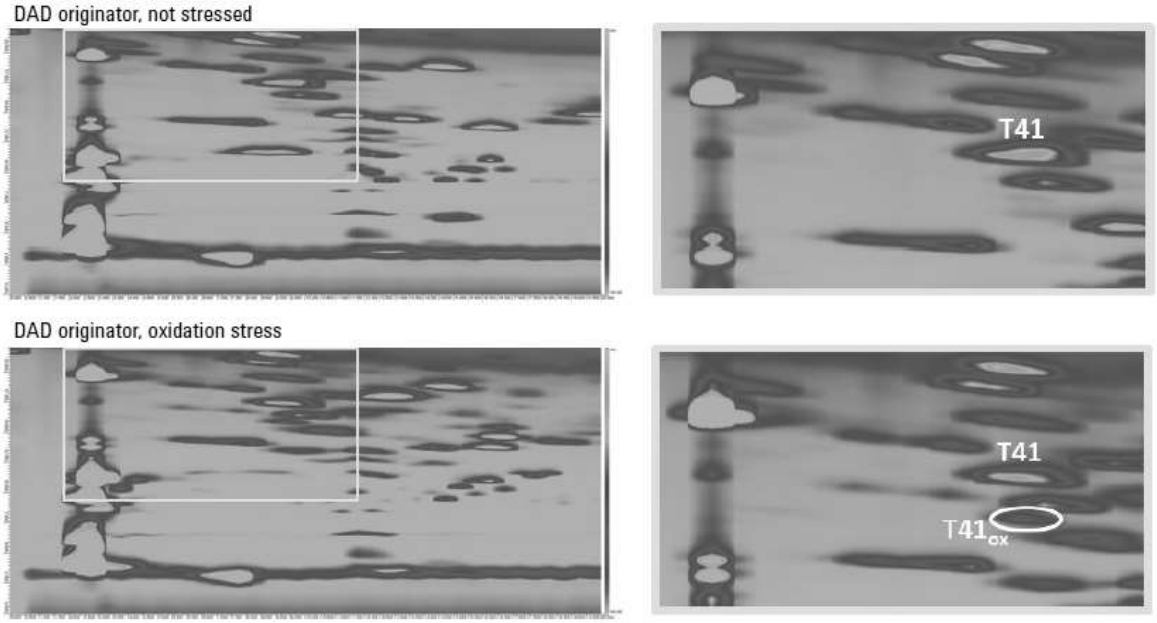


Рис. 3. Контурный график ЖХ-ЖХ для анализа триптического гидролизата, не подвергнутого и подвергнутого окислению трастузумаба. Следует обратить внимание, что окисление уже присутствует на пограничных уровнях в не подвергавшихся воздействию пробах, что иллюстрирует силу данной методики.

Приборный комплекс Agilent 1290 Infinity 2D-LC идеально подходит для анализа проб сложного состава, таких как белковые препараты. Этот метод демонстрирует огромный потенциал для оценки чистоты и идентичности. Точность настройки была превосходной, что позволяет использовать метод для контроля и обеспечения качества и сравнительного анализа производственных партий, а также оригинальных продуктов и биоаналогов.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

А
Ахметова В. Р. 48
Абдрахманов И.Б. 85, 121, 133, 193,
Абдуллин М. И. 55, 56, 243
Авдеев Н. А. 44, 79
Агеева Т.А. 81, 186
Айдакова А.В. 211
Акчурин Т. И., 38
Александрова Л. А. 249
Альмухаметов А.З. 122, 123
Андрияшина Н.М. 83
Анпилогова Г. Р. 92.
Антипин А.В. 83, 219
Аргунов Д.В. 177
Афзалетдинова Н.Г. 85
Ахатова Г. Р. 35
Ахматшина Г. Ф. 67
Ахметьянова В.А. 87
Аюпова Н.Р. 106
Б
Бадамшин А. Г. 39
Бадыкова Л.А. 89
Баева Л. А. 49, 91, 92, 93
Базунова М.В. 104
Байбулатова Н. З. 38, 110
Балтина Л. А. 8
Барба А.Н. 155
Беленева А.В. 81
Беляков А.А. 187
Белякова С.В. 206
Биглова Ю.Н. 114, 168
Бикжанов Р.Ф. 101
Бикташева Л. Ф. 49, 93
Билалова С.Р. 97
Билан М.И. 216
Бирюлин С.И. 211
Битюкова В.В. 239
Богомазова А.А. 94, 103
Болдеску В. 12, 153, 154, 156, 159
Болтнева Н. П., 31
Бондарь В.В. 214
Борисевич С. С. 29
Борисов И.М. 97
Борисова Н.С. 199
Борисова Ю.Г. 94
Боцман Л.П. 149
Брайнина Х. З. 37, 40, 100
Брусницын Д. В. 24, 95

Будаляева Р. М. 42
Будников Г. К. 24, 96, 106, 119, 135, 167, 227, 228, 235
Бужор С. С. 157, 161
Булгаков А. К. 33
Буравлёв Е.В. 211
Буранбаева Р.С. 97
Бургарт Я. В. 20, 31
Бурмистрова Н.А. 98
Бухаринова М.А. 100
В
Вакулин И. В. 22
Валеев Р.Ф. 101
Валеев Ф. А. 63, 66, 77
Валиахметова А.Р. 218
Валиев В.Ф. 103
Валиев Д.Р 104
Валика В. 12, 153, 154, 156
Валиуллина З.Р . 87.
Варламова Р. М. 24, 95, 106, 167
Варнавский С.А. 182
Васильев С.В. 132
Вафина Г.Ф. 151, 223
Вахитова Ю. В. 39
Вежливцев Е.А. 184
Верхняцкая С.А. 177
Вершинин С. С. 107
Вигоров А.Ю. 126
Вильданова Р. Р. 51, 108
Винницкий Д.З. 177
Власова Л. И. 110
Воинков Е.К. 112
Волошин А.И. 138
Выдрина В. А. 53
Г
Габбасов Т.М. 113, 224
Габдрахманов Д. Р. . 75
Габдрахманова С.Ф. 195, 197, 221, 223
Газизуллина Е.Р. 120
Гайнетдинова Л.М. 114
Гайнуллина Г. Р. 115
Гайнуллина Ю.Ю. 116, 129
Гайсина Г.Я. 89.
Галимова Ю. С. 63
Галимшина З. Р. 64
Гальперин Л.Г. 100
Галявина А.Н. 95
Галяметдинова И.В. 194, 237
Гапоненко О. С. 66
Гарабаджиу А. 162
Гарифуллина Л.Р. 149

Гарифуллина Р. Р. 38
Гармонов С.Ю. 172, 179
Гатаулина А.Р. 117
Гатауллин Р. Р. 47, 251, 115, 118
Гедмина А.В. 119, 227, 228, 235
Герасимова Е.Л. 120
Гербст А.Г. 177
Герчиков А. Я. 35
Гибадуллина Г.Г. 164
Гибадуллина Н. Н. 39
Гиздатуллина Г.Д. 193
Гимадиева А. Р. 61, 121
Гимазетдинов А.М. 122, 123
Гималова Ф.А. 220
Глазкова М.Е. 81
Глазырина Ю. А. 40, 58
Глухов Е.А. 143
Горячева И. Ю. 16, 98
Грабовская Ю.С. 83
Грабовский С. А. 69, 83, 97, 169, 219
Григорьев И. А. 142
Груздев Д.А. 124, 126
Губайдуллин Р. Р 64
Губанов А. И. 44
Гумеров А.М. 127
Густылева Л. К. 27
Гуськов В.Ю. 129
Д
Давидович П. 162
Давыдова А. Н. 66
Данилов А.Н. 166
Дегтева М.А. 227, 228
Денисенко О. Н. 195, 240
Джемилев У. М. 48, 218
Дмитренок А.С. 177
Докичев В. А. 38, 39, 55, 110 , 138
Дробышев А. И. 42
Дроздецкая М. С. 71
Дубовицкий С.Н. 130, 131
Дубровский Д.И. 203
Дука Г. 154, 56
Е
Евтюгин Г. А. 5, 96, 145, 206, 207, 208, 236
Егоров В.А. 220
Егорова С.Н. 172
Ерастов А.С. 225
Еремин С. А. 17
Ермолаева Т. Н. 13, 132
Ефтодий С. 153, 156
Зайдуллин И.С. 108

З
Закирьянова О. В. 69, 97, 141, 169, 200
Зарипов Р.Р. 85, 133
Зарубаев В. В 8
Зарудий Ф.С. 195, 197, 223, 221
Захаров А. С. 37
Захарова Л. Я. 75
Захарчук Н.Ф. 199
Зиганшина Э.Р. 135
Зильберг Р.А. 134, 245
Зиятдинова Г.К. 135
Злотин С. Г. 6
Злотский С.С. 94, 103
Зобов В.В. 194
Зорин В. В. 107, 136, 209
Зуева И.В. 194
И
Ибатуллина З. А. 252, 118
Ибрагимов А.Г. 48, 218
Иванов С.П. 97, 141, 180
Иванова А.В. 120, 184
Иванова Н.А. 87, 197
Иванчик А. 156
Ильина Е.В. 96, 236
Ильина М. Г. 73
Ишмияров Э. Р. 55
Ишмуратов Г. Ю. 22, 53, 149
Ишмуратов Ф.Г. 138
Ищенко З. В. 240
Ищенко З.В. 195
К
Кабальнова Н. Н. 69, 83, 169, 219
Казакова О.Б. 152, 242, 204
Казакова А.Н. 94
Каракашев Г.В. 191
Карасева Н. А. 13
Катаев В. А. 33
Кедик С.А. 211, 214
Князева О.А. 140
Ковалёва Н. В. 31
Ковалева Т.Ю. 239
Козицина А. Н. 40, 58, 183
Козлов В.Н. 141
Койфман О.И. 81
Койфман О.И. 186
Колесов С. В. 51, 108
Комиссарова Н.Г. 130, 131
Конкина И.Г. 140, 141
Коптяева Е.И. 138
Корольков И. В. 44, 79

Корулькин Д.Ю. 181, 182
Котовская С.К. 171, 178
Кошелева Н. В. 142
Кравченко М.А. 126
Краснов В.П. 124, 126
Красных О. П. 20
Круглик А. С. 17
Круду В. 153, 156
Крылов В.Б. 177
Кудашев Р.Х. 143
Кудашева Ф.Х. 129, 134, 203
Кудрявцев К. В. 10
Кузин Ю.И. 145
Куковинец О. С. 51, 56, 67, 152, 242, 204
Кулапина О.И. 146, 147, 148
Куликова Т.Н. 208
Кулиш Е.И. 104, 213
Кутырев Г. А. 75, 117
Кутырева М. П. 75, 95, 117
Кучеренко А. С. 6
Кучин А.В. 211
Кучменко Т.А. 239
Кучуров И. В. 6
Л
Лаврентьева А.И. 214
Латыпова Д. Р. 39, 55
Латыпова Л.Р. 193
Латыпова Э. Р. 22
Левит Г.Л. 124, 126 , 233
Легостаева Ю.В. 149
Липунова Г.Н. 178
Лихолобов В.А. 201
Лобов А.Н. 151, 180, 225, 242
Логина Л. П. 46
Логинова О.А. 165
Лоза В.В. 122, 123
Ломакина Г. Ю. 25
Лопатина Т.В. 152
Лущекина С. В. 31
Ляпина Н. К. 49, 91, 93
Ляшенко С. С. 240
М
Май Тхи Тхань Х. 106
Майстренко В.Н. 134, 203, 245
Макаев Ф.З. 12, 154, 155, 156, 157, 159, 161, 162
Макара Н. С. 29, 195, 197, 221, 223
Максимов А. А. 24
Маликова Р. Н. 116, 164, 200
Малышева Н. Н. 40
Маркова Л. Н. 20

Маслова Н.В. 165, 166
Матерн А. И. 40, 58, 183, 184
Махаева Г. Ф. 31
Махмутова Г.Ф. 227
Медведева Н.И. 152
Медянцева Э. П. 24, 95, 106, 117, 167
Мещерякова С. А. 33
Мигаловская Е. Д. 27
Миндиярова Э. Р. 107
Мифтахов М.С. 168, 197
Михайлова Н.Н. 94, 103
Михеев В.В. 168
Мишинкин В. Ю. 69, 169
Мокшина Н.Я. 165, 166
Морозов С. В. 142
Морозова Т.Е. 191
Мочульская Н.Н. 171
Мударисова Р. Х. 56, 89
Мудрик Т.П. 94, 103
Музычкина Р.А. 182
Мунасипова Д. А. 33
Муринов Ю. И. 69, 85, 92, 140, 141, 169, 180
Муслухов Р. Р. 53
Мустафин А.Г. 121, 193
Мцариашвили М.Р. 172
Н
Нагорная М. О. 173
Нагорнов Р.С. 174, 175
Надежде К. 159
Назаров И.С. 149
Наконечная Н. В. 157, 159
Насибуллина Р. А. 61, 176
Насыбуллин Р.Ф. 188
Недопёкина Д. А. 64
Никитина В.С. 243
Николаева О.И. 81
Нифантьев Н.Э. 138, 177, 216
Новиков Р. А. 110
Новикова Т.В. 199
Носова Э.В. 171, 178
Нугбиеньо Лоуренс 179
Нугуманов Р. М. 91, 92,
Нугуманов Т.Р. 180
Нуралиев Р.М. 181
Нуриахметова З.Ф. 168
Нямцу М. 159
О
Омарова А.С. 182
Орлова Т.И. 191
Охохонин А.В. 183

П
Панов А.В. 211, 214
Панченко А. В. 44, 79
Парфенова М.А. 93
Першин А. А. 77
Петров А.С. 184
Петров К.А. 194
Петрова П.Р. 221
Петрова С.Ф. 116, 180
Петухова Н.И. 136
Пиденко С.А. 98
Плеханова Д. Ф. 56
Плисс Е.М., 15
Погребной В.С. 155, 162
Погребной С. И. 60, 153, 154, 156
Подгорный А. 156
Позолотина А.В. 130
Позюмко Э. Н., 20
Порфирьева А. В. 5
Потеева А.Д. 178
Пьянова Л. Г. 71, 201
Р
Радилов А.С. 191
Разговоров П.Б. 174, 175
Разговорова М.П. 174, 175
Раскильдина Г.З. 94, 103
Рахимова Н. Т. 55
Резник В.С. 194, 237
Ремезовская Н.Б. 233
Романенко Ю.В. 186
Романова Д.А. 173
Ромашкина С.А. 135
Руднева А.А. 168
Русанова Т.Ю. 187
Русинов В.Л. 112, 189
Рыбальченко И. В. 7
Рыжков Ф.В. 188
С
Саватеев К.В. 112, 189
Савёлова Д.А. 217
Савельева Е. И. 27, 191
Савинов С. С. 42
Сагитова А. Ф. 56
Сагитуллина А. Р. 77
Садретдинова Л.Ш. 126 , 233
Сайфина Л.Ф. 194
Салихов Ш. М. 63, 85, 193
Салоутин В. И. 20, 31
Саляхова Л.М. 194
Самкова И. А. 58

Сапожникова Т.А. 195, 197, 221, 223
Сапрыкин А.И. 199
Сафиуллин Р. Л. 61, 63, 93, 225
Сахапова Г.Р. 106
Сахаутдинов Б. И. 127
Сахаутдинов И.М. 114, 116, 164, 200
Свалова Т. С. 58
Седанова А. В. 71, 201
Семенов В.Э. 194, 237
Сигаева Н. Н. 51, 108
Сидельников А.В. 134, 203, 245
Сиситкина О.Е. 211
Ситдикова Р. Р. 24
Скибина Ю.С. 98
Смирнова Д. В. 25
Смирнова Е.А. 174, 175
Смирнова И.Е. 204
Солдатова Г.С. 199
Солодников С. Ю. 20
Сорвин М.И. 206
Сорокоумов П.Н. 191
Спивак А. Ю. 64
Спирихин Л. В. 55, 97, 224
Степанова В. Б. 5, 145, 207, 208
Степанова Е. В. 173
Стожко Н.Ю. 100
Стойков И.И. 206, 236
Стойкова Е.Е. 206, 208
Стынгач Е.П. 12, 155, 157, 159, 161
Сукман Н.С. 50, 155, 162
Сунагатуллина А. Ш. 209
Суфиярова С.Ф. 131
Суханов П.Т. 166
Сысоева А.В. 145
Т
Талипов Р. Ф. 22
Талипова Г. Р. 22
Талипова Р. Р. 38
Тарасов А. В. 37
Томилов Ю. В. 110 , 138
Торлопов М.А. 211
Торосян С.А. 168
Трефилова А. Н. 20
Туктарова И.Ф. 213
Тумашов А.А. 126
Тюкова В.С. 214
У
Угарова Н. Н. 25
Узбеков А.Р. 151, 223
Уколов А.И. 191

Улахович Н. А. 75, 117
Уломский Е.Н. 112, 189
Унку А. 153, 154
Уразаева С.И. 140
Усачев С.А. 140
Усов А.И. 216
Устюжанина Н.Е. 177, 216
Утепова И. А. 40
Ф
Файзуллина Л. Х. 63
Фатыхов А. А. 49, 114
Федосеенко А.А. 217
Федотов В.В. 112
Федотова Е. С. 48
Филатов Е. Ю. 44
Х
Хабибуллина Г. Р. 48, 218
Хаблетдинова А.И. 134, 245
Хазимуллина Ю.З. 121
Хакимзянова Г.Ф. 218
Халдеева Е.В. 117
Халилов Л.М. 97
Халитова Л.Р. 219
Халитова Р. Р., 64
Хамидуллина Р.Р. 106
Хамитов Э. М. 73
Ханнанов А. А. 75
Харитонов Ю. В. 67
Хасанова Л.С. 220
Хасанова Э.М. 117
Хианик Т. 207
Хисамутдинов Р. А. 85, 92
Хисамутдинова Р.Ю. 195, 197, 221, 223
Ходороаба В. 159
Хурсан С. Л. 29, 225, 229
Хусаинова Л.Н. 127
Хуснитдинов К.Р. 133
Хуснитдинов Р.Н. 133, 193
Хуснутдинова Э. Ф. 67, 204
Ц
Цыганкова А. Р. 44
Цыпышева И. П. 29, 221
Цырлина Е.М. 113, 224
Ч
Чайникова Е.М. 225
Чарушин В.Н. 126, 171, 178
Чебану Н. 153, 156
Челнокова И.А. 119, 227, 228, 235
Черникова И.Б. 229, 231
Чернова В.В. 213

Черняк Е. И. 142
Чукичева И.Ю. 211
Чулаков Е.Н. 124, 233
Чупахин О. Н. 20, 31, 40
Ш
Шаверина А. В. 44
Шайдарова Л.Г. 119, 227, 228, 235
Шамагсумова Р.В. 96, 236
Шамукаев В.Н. 63
Шанин И. А. 17
Шарипов Б. Т. 66, 77
Шарипова Г. М. 35
Шаталов Д.О. 211
Шахмаев Р. Н. 209
Шашин М.С. 237
Шелкоплясова Н.В. 167
Шитикова О.В. 130, 141
Шнайдер Р. 159
Шуба А.А. 239
Шумадалова А. В. 33
Шуршина А.С. 213
Щ
Щегольков Е. В. 20, 31
Щур И.В. 20
Э
Элинсон М.Н. 188
Ю
Юмагулов Р.А. 231
Юнусов М.С 113, 114, 130, 131, 164, 200, 224, 229, 231, 24
Юнусова С. Г. 195, 240
Я
Яковлева М. П. 53
Якупова Р. Л. 61, 176
Ямансаров Э.Ю. 242
Яминева Э.З. 243
Яркаева Ю.А. 134, 245
Яхин Н.Ф. 197

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ X ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ХИМИЯ И МЕДИЦИНА» С МОЛОДЕЖНОЙ НАУЧНОЙ ШКОЛОЙ

Подписано в печать 25.05.2015. Формат 60x84/8. Печать офсетная. Тираж 150 экз. Заказ № 150052

ООО «Издательство «Социально-гуманитарное знание»
191024, Санкт-Петербург, пр-кт Бакунина, д. 7, литер А