

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

# **КОНКУРС НАУЧНЫХ РАБОТ СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ ННХО СО РАН**

28–29 ноября 2022 г.

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Новосибирск 2022

УДК 54

Конкурс научных работ студентов и аспирантов НИОХ СО  
РАН, Новосибирск, 28–29 ноября 2022. Тезисы докладов. –  
27 с.

©НИОХ СО РАН, 2022

©Авторы, 2022

# **ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОПТИЧЕСКИХ СЕРСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИМЕРОВ ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МОНОМЕРОВ НА БАЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ПИПЕРИДОНА**

А.С. Байраш<sup>1</sup>, Е.В. Васильев<sup>1</sup>, А.Д. Бухтоярова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИОХ СО РАН

e-mail: bajrash@nioch.nsc.ru

Оптические полимеры – органические прозрачные вещества, состоящие из мономерных звеньев, соединённых в длинные макромолекулы химическими или координационными связями. Данные полимеры нашли применение, как для обычной оптики, так и для лазерной оптики и техники, где используются полимерные линзы, отклоняющие пластинки, призмы, а также в качестве твердотельных активных сред.

Для успешного применения оптических полимеров в оптике и других технологических сферах, они должны обладать следующими свойствами: высоким показателем преломления ( $>1.6$ ), высокой устойчивостью к воздействию внешней среды, простой технологией получения, быть экологически безопасными. Не все оптические полимеры способны сочетать в себе вышеперечисленные свойства. В виду этого, разработка оптических полимеров и исследование их физико-химических свойств, является актуальной задачей.

Объектом исследования данной работы являются, серосодержащие мономеры 1-(1,4-дитиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)проп-2-ен-1-он; и 1-(2,3,7,8-Тетрагидро-[1.4]дитиино[2,3-с]пиридин-6(5*H*)-ил)проп-2-ен-1-он, а так же полученные из них полимеры.

В результате, физико-химических исследований приготовленных полимеров из синтезированных мономеров, были определены следующие параметры: показатели преломления мономеров (1.583-1.618) и полимеров (1.643-1.659); числа Аббе мономеров (48.6-68.6) и полимеров (35.7-22.7); прозрачность полимерных пленки в видимом диапазоне спектра (75-91 %); константы скорости реакции полимеризации и обрыва цепи в условиях диффузионных ограничений полимерной матрицы поливинилацетата ( $946-5.9 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ ).

В результате исследований, было установлено, что по совокупности свойств, полимеры приготовленные из мономера 1-(1,4-дитиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)проп-2-ен-1-он, являются наиболее технологичными и перспективными для использования в сфере оптических приложений.



# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 8-АЦЕТОКСИ-6-ГИДРОКСИМЕТИЛЛИМОНЕНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С АЛЬДЕГИДАМИ В ПРИСУТСТВИИ МОНТМОРИЛЛОНИТА K10

В.В. Гольцова<sup>1,2</sup>

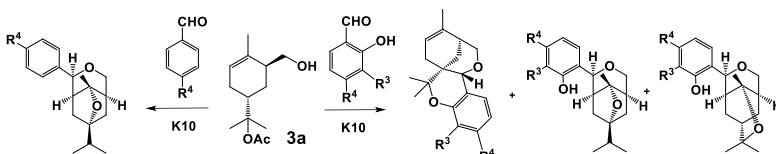
<sup>1</sup>НИОХ СО РАН

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

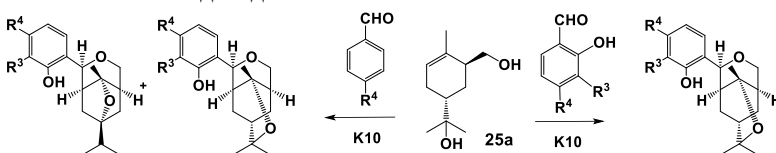
e-mail: goltsova@nioch.nsc.ru

Взаимодействие монотерпеноидов с карбонильными соединениями – один из эффективных подходов к синтезу гетероциклических соединений.

В данной работе было изучено взаимодействие 8-ацетокси-6-гидроксиметиллимонена **3a** с ароматическими альдегидами в присутствии монтмориллонита K10. Получен большой набор новых хиральных гетероциклических соединений с ранее не описанными в литературе типами остонов.



Впервые синтезирован диол **25a**, являющийся производным 8-ацетокси-6-гидроксиметиллимонена. Изучено взаимодействие данного соединения с ароматическими альдегидами.




---

Научный руководитель – к.х.н. И. В. Ильина

# ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПЕРСПЕКТИВНОГО ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОГО АГЕНТА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Д.С. Горина<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>НИОХ СО РАН

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский  
 государственный университет  
 e-mail: d.gorina@g.nsu.ru

Поиск и разработка противопаркинсонических агентов нового структурного типа, сочетающих высокую эффективность и минимальную токсичность, является актуальной задачей ввиду распространенности болезни Паркинсона и отсутствия ее эффективного лечения.

В отделе медицинской химии НИОХ СО РАН было получено новое производное монотерпеноида, имеющее рабочее название РА-96, активность которого была подтверждена поведенческими тестами. Определение и исследование фармакокинетических параметров является важной задачей начальной стадии исследования потенциальных препаратов для их совершенствования и последующего внедрения в медицинскую практику.

В ходе работы разработана чувствительная и селективная методика определения производного монотерпеноида в цельной крови методом ВЭЖХ-МС/МС. Валидация методики была выполнена в соответствии с международными стандартами (ЕМА, FDA) по показателям стабильности соединения в биологических матрицах при различных условиях хранения; эффекту матрицы и степени извлечения для различных способов пробоподготовки; линейности градуировочного графика, правильности и воспроизводимости.

В результате получены и исследованы фармакокинетические (ФК) профили соединения при пероральном введении различных лекарственных форм и многократной схеме дозирования. Были рассчитаны основные ФК параметры. На основании полученных данных выбрана оптимальная лекарственная форма и схема ее дозирования для дальнейших исследований – двухэтапное введение терапевтической дозы РА-96 в суспензии с твин-80.

| Введение<br>ФК параметр      | В один этап | В два этапа |
|------------------------------|-------------|-------------|
| $C_{\max}$ , мкг/мл          | 0.62        | 0.054       |
| $t_{1/2}$ , мин              | 16          | 27          |
| $AUC \cdot 10^4$ , нг/мл*мин | 1.6         | 0.3         |

# СИНТЕЗ ЭФИРОВ ДИФФРАКТАЕВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ РОСТА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА

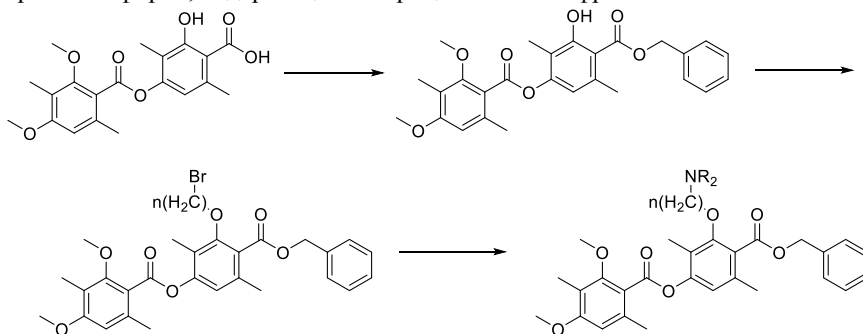
А. А. Дивейкина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет

Диффрактаевая кислота является вторичным метаболитом лишайников и относится к классу депсидов. Тестирование в Институте гриппа Минздрав РФ на способность ингибировать размножение респираторно-синцициального вируса (РСВ) *in vitro* выявило, что производные диффрактаевой кислоты по гидроксильной группе обладают существенной противовирусной активностью в отношении респираторно-синцициальной инфекции.

В данной работе нами предложен универсальный подход к синтезу новых производных диффрактаевой кислоты. Синтезирована серия простых эфиров, содержащих гетероциклические фрагменты.



Научный руководитель — д-р хим. наук О. А. Лузина

# ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ФТОРИРОВАНИЯ КАМФЕНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАГЕНТА СЕЛЕКТФТОР

О.А. Жупикова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НИОХ СО РАН

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский  
государственный университет  
e-mail: [o.zhupikova@g.nsu.ru](mailto:o.zhupikova@g.nsu.ru)

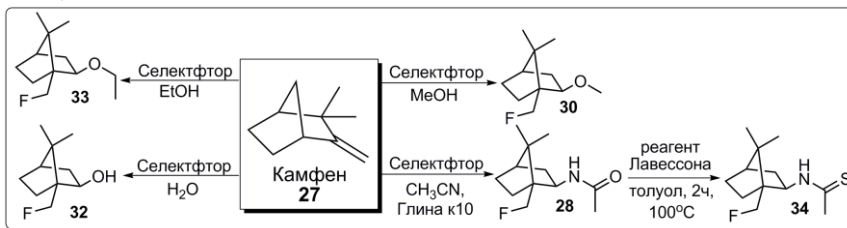
Введение фтористых заместителей в органические молекулы имеет длительную историю развития. Это связано с особой природой фтора, которая способна внести ряд положительных изменений в свойства некоторых лекарственных средств.

Одним из реагентов, способных селективно ввести фтор в молекулу, является селектфтор, принадлежащий к классу N-F реагентов.



В существующей литературе описано не так много примеров реакций природных соединений с селектфтором. Мы полагаем, что изучение возможных путей проведения реакций фторирования монотерпеноидов и их производных позволит в будущем использовать полученные подходы для упрощения синтеза соединений, потенциально обладающих биологической активностью.

Наши эксперименты показали, что превращение камфена **27** в условиях реакции Риттера в присутствии реагента селектфтор приводят к образованию ацетамида, имеющего фтор, включенный в остов монотерпена **28**. Было показано, что в зависимости от природы нуклеофила можно получать амиды, спирты или эфиры, содержащие фтор в бициклическом остове.



Нами предполагается, что первоначально происходит присоединение атома фтора по двойной связи природного олефина и последующая селектфтор инициируемая перегруппировка Вагнера-Мееервейна.

## ЭКСТРАКЦИОННОЕ ИЗВЛЕЧЕНИЕ Pd ИЗ ПАЛЛАДИЙСОДЕРЖАЩИХ КАТАЛИЗАТОРОВ

Д.В. Зубричева  
НПОХ СО РАН  
dasha.zubricheva@mail.ru

Катализатор Pd/C широко используется в органической химии не только в реакциях гидрирования, гидрогенолиза и гидродехлорирования, но и таких как дегидрирующее сочетание, присоединение Михаэля, сочетание C–C, C–N, C–S, C–P, C–O, O–Si, карбонилирование, полимеризация, окисление и циклизация [1]. Pd/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> предназначен для очистки отходящих газов производств и автотранспорта от органических веществ и окиси углерода, кроме того данный катализатор применяется также в процессах гидрирования, а также, к примеру, в реакции арилирования Хека-Мацуды, при которой данный катализатор получают *in situ*.

Процесс извлечения Pd из отработанных катализаторов на сегодняшний день является важным для утилизации большого количества отходов, содержащих благородные металлы, что может приводить к эффективной их экономии и воспроизводству.

Для извлечения Pd из Pd/C (200 мг) проводили выжигание углерода при 1000°C до постоянной массы. Растворение полученной золы, содержание которой составило 4.46 %, проводилось с помощью царской водки. Затем полученный раствор после фильтрования экстрагировали раствором бис-альфа-аминооксима из альфа-пинена в CHCl<sub>3</sub> (0.6 мг/мл) при равном соотношении водной и органических фаз. Экстракционное извлечение палладия происходило количественно. Содержание Pd в Pd/C составило 2.40%.

Для извлечения Pd из Pd/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> гранулы измельчали, затем навеску порошка (100-1000 мг) обрабатывали царской водкой и упаривали раствор в нагревательном блоке при 150°C до влажных солей. Полученный раствор экстрагировали бис-альфа-аминооксимом из 3-карена в CHCl<sub>3</sub> (0.6 мг/мл) с соотношением фаз 0.2. Содержание Pd в Pd/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – 0.03%, извлечение 99%. Определение содержания Pd «до» и «после» экстракции проводили на атомно-эмиссионном спектрометре с микроволновой плазмой Agilent4100.

Таким образом, в представленной работе показана возможность практического применения терпенсодержащих лигандов с изученными ранее экстракционными свойствами для переработки катализаторов Pd/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pd/C с целью извлечения Pd.

---

[1] Astruc D., Liu X. Adv. Synth. Catal. 2018, 360, 3426 – 3459.

# СИНТЕЗ 5-МЕТИЛ-4-ПОЛИФТОРАРИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-2-АМИНОВ

С.Б. Калашников

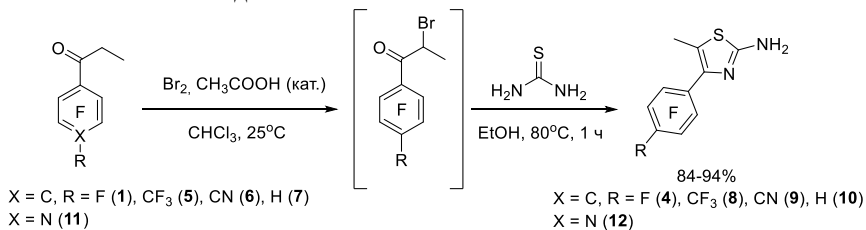
Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

НИОХ СО РАН

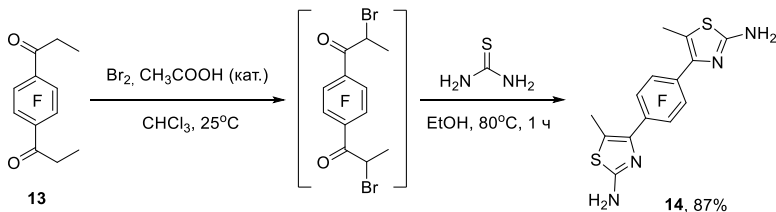
e-mail: skalash@nioch.nsc.ru

Тиазольный фрагмент входит в состав многих лекарственных препаратов (аминитрозол, фамотидин, норсульфазол). В тоже время фторсодержащие соединения обладают разнообразной биологической активностью [1]. В связи с этим представляет интерес синтез тиазолов с фторсодержащими заместителями.

Показано, что 1-(полифторарил)пропан-1-оны **1**, **5-7** и **11** реагируют с бромом в хлороформе в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты с образованием соответствующих 2-бром-1-(полифторарил)пропан-1-онов, из которых под действием тиомочевины в этаноле получены 5-метил-4-(полифторарил)-1,3-тиазол-2-амины **4**, **8-10** и **12** с высокими выходами.



С целью получения производного с двумя тиазольными фрагментами в подобные превращения был вовлечен 1,1'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)дипропан-1-он (**13**). Последовательным взаимодействием этого дикетона с бромом, затем с мочевиной синтезирован 4,4'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис(5-метил-1,3-тиазол-2-амин) (**14**)



[1]. Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. Ed.: I. Ojima. Chichester. 2009. P. 640.

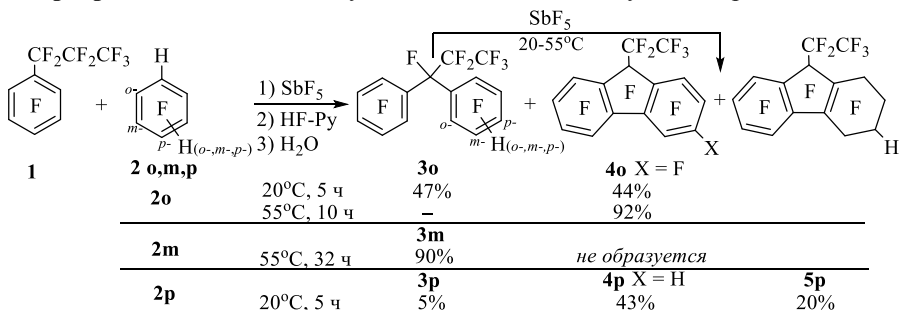
# ОБРАЗОВАНИЕ ПОЛИФТОР-9-ЭТИЛФЛУОРЕНОВ В РЕАКЦИИ ПЕРФТОРПРОПИЛБЕНЗОЛА С ТЕТРАФТОРБЕНЗОЛАМИ В СРЕДЕ ПЯТИФТОРИСТОЙ СУРЬМЫ

В.В. Комаров  
НИОХ СО РАН

e-mail: vkomarov@nioch.nsc.ru

Недавно было обнаружено, что при взаимодействии перфторалкилбензолов с  $C_6F_5H$  в среде  $SbF_5$  образуются перфтор-1,1-дифенилалканы, которые при нагревании ( $130^\circ C$ ) с  $SbF_5$  циклизуются с образованием перфтор-9-алкилфлуоренов [1]. Позже нами было показано, что при взаимодействии перфторэтилбензола с изомерными  $C_6F_4H_2$  в присутствии  $SbF_5$  при получают полифтор-1,1-дифенилалканы, которые циклизуются с образованием флуоренов уже при  $50^\circ C$  [2]. Для дальнейшего выяснения закономерностей реакции циклизации полифтордифенилалканов в настоящей работе изучено взаимодействие перфторпропилбензола с изомерными  $C_6F_4H_2$  в среде  $SbF_5$ .

Установлено, что пропилбензол **1** реагирует с тетрафторбензолом **2o** в среде  $SbF_5$  при  $20^\circ C$  с образованием дифенилпропана **3o**, который уже в этих условиях претерпевает циклизацию во флуорен **4o**. Повышение температуры приводит к полному превращению дифенилпропана **3o** во флуорен **4o**. В аналогичной реакции пропилбензола **1** с тетрафторбензолом **2m** получается дифенилпропан **3m**, который не дает продуктов циклизации даже при нагревании. При взаимодействии пропилбензола **1** с тетрафторбензолом **2p** в среде  $SbF_5$  при  $20^\circ C$  образуется дифенилпропан **3p**, который в этих условиях практически полностью превращается во флуорен **4p** и тетрагидрофлуорены **5p**. Показано, что индивидуальные дифенилпропаны **3o** и **3p** циклизуются под действием  $SbF_5$  во флуорены **4o** и **4p+5p** соответственно. Обсуждаются механизмы изученных реакций.



[1]. T.V. Mezhenkova, V.M. Karpov, Y.V. Zonov // J. Fluorine Chem. 2018.

[2]. T.V. Mezhenkova, V.V. Komarov et al. // J. Fluorine Chem. 2020.

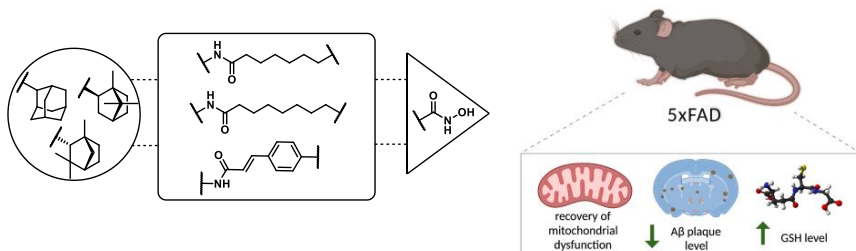
# ГИДРОКСАМОВЫЕ КИСЛОТЫ С САР-ГРУППАМИ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ ПРОТИВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

А. А. Мункуев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИОХ СО РАН

E-mail: amunkuev@nioch.nsc.ru

Болезнь Альцгеймера — неизлечимое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, приводящее к потере памяти, речи и когнитивных функций. На сегодняшний день не существует лечения, которое могло бы остановить или замедлить прогрессирование заболевания.



Известно, что при болезни Альцгеймера наблюдается сверхэкспрессия гена, кодирующего фермент гистондеацетилазу 6 (HDAC6), что приводит к накоплению пептида  $\beta$ -амилоида, одного из ключевых маркеров заболевания. Ингибирование HDAC6 считается многообещающим подходом к лечению болезни Альцгеймера.

Нами был синтезирован ряд гидроксамовых кислот, содержащих монотерпеновый и адамантановый остовы, а также алифатический (гекса/гептаметиленовый) и ароматические фрагменты в качестве линкерной части. Было найдено, что все полученные соединения проявляют ингибирующую активность в отношении HDAC6 микромолярном/субмикромолярном диапазоне концентраций.

Эксперименты *in vivo*, проведенные на трансгенных мышах 5xFAD, имитирующих болезнь Альцгеймера, показали, что адамантановое производное гидроксамовой кислоты, имеющее гексаметиленовый линкер, восстанавливает функции памяти до уровня, наблюдаемого у контрольных животных дикого типа.

# МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА И ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ К-142 И ГИНСАМИДА

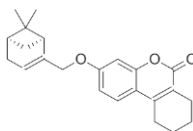
А. Г. Немолочнова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИОХ СО РАН

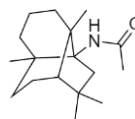
<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный  
университет

e-mail: a.nemolochnova@ng.su.ru

На сегодняшний день важной задачей является поиск новых перспективных средств, эффективно ингибирующих репликацию вируса в организме. Так, в Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН были синтезированы производные монотерпеноидов и были обнаружены новые классы противовирусных агентов, активных в отношении вирусов различных классов. В частности были синтезированы соединения **1** и **2**, проявившие в экспериментах *in vitro* активность по отношению к



К-142 (1)



Гинсамид (2)

респираторно-синцитиальному вирусу и вирусу гриппа. Целью данной работы стало исследование фармакокинетики агента К-142 и валидация разработанной методики, а также подбор метода пробоподготовки, предварительное изучение фармакокинетики гинсамида и расчет фармакокинетических параметров.

В результате было проведено исследование фармакокинетики агента К-142 при его пероральном введении мышам в дозе 20 мг/кг и установлено, что максимальная концентрация в крови животных достигается через 10 минут и варьируется в диапазоне от 15 до 90 нг/мл. Для гинсамида подобран метод пробоподготовки сухого пятна крови, который заключается в последовательной обработке водой и органическим растворителем. Для агента было проведено предварительное исследование фармакокинетики при его пероральном, внутримышечном и внутрибрюшинном введении в дозе 150 мг/кг и рассчитана биодоступность в сравнении с внутривенным введением в дозе 1,5 мг/кг. Установлено, что биодоступность гинсамида очень низка, что указывает на необходимость поиска новых лекарственных форм и/или способов его введения животным.

# ДИНАМИКА ПАР ОСНОВАНИЙ $\text{oHoG:C}$ И $\text{oHoG:A}$ : ВЛИЯНИЕ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДНК

С.С. Овчеренко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НИОХ СО РАН

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский  
государственный университет  
e-mail: ovcheren@nioch.nsc.ru

8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8-оксогуанин,  $\text{oHoG}$ ) является одним из наиболее распространенных окислительных повреждений ДНК, наличие которого приводит к её дестабилизации и мутациям вида  $\text{G:C} \rightarrow \text{T:A}$ . Будучи напротив аденина в последовательности ДНК 8-оксогуанин образует неправильную пару  $\text{oHoG:A}$ . Чтобы предотвратить мутационные изменения ДНК, вызванные наличием 8-оксогуанина, специальные ферменты репарации распознают его и либо вырезают  $\text{oHoG}$  из пар  $\text{oHoG:C}$  (человеческая OGG1 и бактериальная FPG), либо удаляют A из пар  $\text{oHoG:A}$  (бактериальная MutY и человеческая MUTYH). До сих пор не ясным остается, существует ли на раннем этапе общий механизм распознавания  $\text{oHoG}$  этими гликозилазами. Предполагаются два механизма раннего распознавания, когда фермент либо способствует открытию пары оснований для захвата  $\text{oHoG}$ , либо захватывает повреждение в спонтанно открытой паре. Несмотря на кажущуюся значимость динамики открытия – закрытия пар оснований для ответа на этот вопрос, текущее количество экспериментальной информации по динамике пар с  $\text{oHoG}$  весьма ограничено.

В данной работе мы модифицировали протокол ЯМР CLEANEX-PM [1] для измерения обмена иминопротонов с протонами воды, чтобы исследовать динамику пар  $\text{oHoG:C}$ ,  $\text{oHoG:A}$ ,  $\text{G:C}$  и  $\text{G:A}$  в дуплексах ДНК, моделирующих наихудшую и наилучшую укладку для  $\text{G/oHoG}$ . Наши результаты показывают, что пары  $\text{oHoG:C}$  оказываются в целом стабильнее пар  $\text{G:C}$ , что указывает на более вероятный активный механизм распознавания  $\text{oHoG}$  гликозилазами OGG1 и FPG. При этом дестабилизация дуплекса достигается за счет уменьшения стабильности соседних с  $\text{oHoG:C}$  пар оснований. Однако по нашим данным наличие  $\text{oHoG:C}$  не всегда приводит к дестабилизации ДНК. В случае  $\text{oHoG:A}$  основание  $\text{oHoG}$  оказывается на 3–4 порядка более доступным в своем внеспиральном положении, чем в  $\text{oHoG:C}$ , что указывает на более вероятный пассивный механизм распознавания  $\text{oHoG}$  ферментами MutY/MUTYH.

---

[1] Hwang T.-L. et al. *JACS*, 1997. – Т. 119, № 26. – С. 6203-6204.

# СИНТЕЗ N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АЦИЛГИДРАЗОНОВ И СЕМИКАРБАЗОНОВ НА ОСНОВЕ (+)-КАМФОРЫ

В.В. Орешко<sup>1,2</sup>

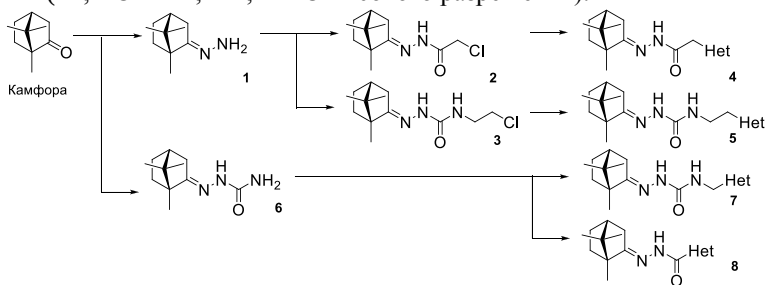
<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

E-mail: v.oreshko@g.nsu.ru

Производные монотерпеноидов являются перспективными кандидатами для создания на их основе агентов, активных в отношении многих вирусов. Ранее был получен набор соединений, включающих в свою структуру борнанный фрагмент, соединённый линкером через сложноэфирную или амидную связь с азотсодержащим гетероциклом, и проявивших активность в отношении широкого ряда вирусов. В нашей работе были исследованы гетероциклические производные камфоры с ацетогидразидным и семикарбазоновым линкерами различной длины.

Сначала был синтезирован из (+)-камфоры ее гидразон (1), который вводился в реакции с хлорэтилизоцианатом и хлорацетилхлоридом. В результате были получены промежуточные хлорсодержащие производные (2, 3), при замещении атома хлора в которых были выделены целевые ацетогидразиды (4) и семикарбазоны (5). Следующим этапом были получены камфоросодержащие семикарбазоны с различным числом метиленовых групп в линкере (7, 8). Для этого полученный по литературной методике семикарбазон камфоры (6) вводился в реакции аминокормилирования и переаминирования. Выделенные соединения были охарактеризованы набором физико-химических и спектральных данных (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР; ИК; ХМС высокого разрешения).



Для наборов веществ 4 и 5 была изучена противовирусная активность в отношении вируса осповакцины. Было показано, что ацетогидразиды камфоры (5) обладают выраженной активностью. Это делает синтезированные соединения перспективными противовирусными агентами.

# РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНГИБИТОРА TDP1 НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО ФАРМАКОКИНЕТИКИ

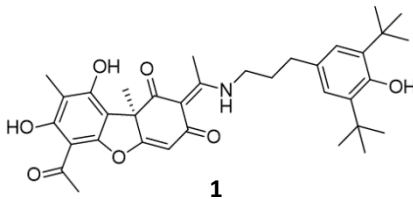
А.А. Охина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет

<sup>2</sup> НИОХ СО РАН

e-mail: alina.okhina@mail.ru

Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является перспективной мишенью для лечения злокачественных опухолей, поскольку играет ключевую роль в устранении повреждений ДНК, возникающих при действии ингибиторов топоизомеразы 1 (Top1). В Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН ранее было получено производное усниновой кислоты OL9-116 (**1**), которое является эффективным ингибитором Tdp1, способным усиливать цитотоксическое действие ингибиторов Top1 в экспериментах *in vitro* [1]. Было показано, что при внутривенном введении мышам с перевитой карциномой легких Льюис соединение **1** усиливает действие топотекана, что приводит к уменьшению метастазов и размеров опухоли [2]. Целью данной работы является разработка и валидация методики количественного определения соединения **1** в цельной крови мыши с использованием ВЭЖХ-МС/МС и изучение его фармакокинетики.



Нами была разработана и валидирована методика анализа соединения **1** с помощью ВЭЖХ-МС/МС, исследована стабильность вещества в крови *in vitro*. В качестве метода пробоподготовки использовали обработку 0.2M водным раствором ZnSO<sub>4</sub> с последующей экстракцией ацетонитрилом.

С применением разработанной методики была изучена фармакокинетика вещества при внутривенном введении. Показано, что максимальная концентрация в крови достигается примерно через 3,4 часа и составляет 4200 нг/мл. Полученные результаты позволили существенно повысить эффективность противоопухолевой терапии топотеканом.

[1] Luzina O. et al. //Journal of Natural Products. – 2020. – Т. 83. – №. 8. – С. 2320-2329.

[2] Nikolin V. P. et al. //Clinical & Experimental Metastasis. – 2021. – Т. 38. – №. 5. – С. 431-440.

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЕЛЕНА В ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ МЕТОДОМ АТОМНО-ЭМИССИОННОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ С МИКРОВОЛНОВОЙ ПЛАЗМОЙ

С.Ю. Петракова  
НИОХ СО РАН  
e-mail: svetap20003108@gmail.com

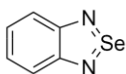
Селеносодержащие органические соединения обладают рядом полезных свойств и применяются в различных областях, например, в медицине и производстве функциональных материалов. Важно проводить элементный анализ этих веществ для контроля их чистоты, в том числе определение содержания селена.

Целью работы является разработка методики определения содержания селена в органических соединениях методом атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой.

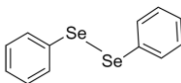
В качестве объектов исследования выбраны органические соединения, представленные на рисунке. Содержание селена в данных веществах находится в диапазоне 30 – 51%.

Для проведения определения селена с необходимой точностью были подобраны рабочие параметры спектрометра, отличающиеся от стандартных. Потребовались изменения во времени чтения, количестве репликаторов и времени забора пробы. Для минерализации исследуемых соединений использовали метод разложения в колбе, наполненной кислородом (метод Шенигера). Был подобран состав поглотительного раствора (10 мл раствора 0,1 М соляной кислоты), и состав градуировочных растворов приведен с ним в соответствие.

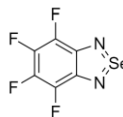
С использованием подобранных условий проведено определение содержания селена во всех исследуемых объектах. Абсолютная погрешность анализа не превышает 0,3%, что удовлетворяет требованиям для элементного анализа. ПО и ПКО составили 0,2 и 0,6 мг/л Se соответственно. С использованием предложенной методики возможно определение содержаний селена от 1,5%.



%Se<sub>рассчитано/найдено</sub>  
43,17/43,12



%Se<sub>рассчитано/найдено</sub>  
50,64/50,58



%Se<sub>рассчитано/найдено</sub>  
30,98/31,05

*Благодарим лабораторию гетероциклических соединений за  
предоставление объектов анализа.*

# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ (1R,2R,6S)-3-МЕТИЛ-6-(ПРОП-1-ЕН-2-ИЛ)ЦИКЛОГЕКС-3-ЕН-1,2-ДИОЛА, СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ

А.В. Подтуркина<sup>1</sup>, О.В. Ардашов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, 630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, д. 9

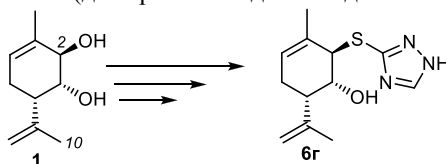
e-mail:

[podturkina@nioch.nsc.ru](mailto:podturkina@nioch.nsc.ru)

Болезнь Паркинсона (БП) является наиболее распространенным возрастным двигательным расстройством<sup>1</sup>. В настоящее время леводопа является золотым стандартом для прерывания симптомов болезни. К сожалению, препарат наиболее эффективен в первые несколько лет после приема<sup>2</sup>. Также при приеме леводопы у больных БП развивается феномен “включения-выключения”.

Ранее в Лаборатории физиологических активных веществ НИОХ СО РАН была синтезирована молекула (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола (**1**), обладающая высокой противопаркинсонической активностью на мышах, которая не уступает активности леводопы<sup>3</sup>. Показано, что некоторые производные диола восстанавливали показатели локомоторной активности у мышей<sup>4</sup>. Исходя из вышесказанного, наш интерес сосредоточился на введение заместителей в другие аллильные положения, без изменения абсолютной конфигурации диола **1**.

В данной работе показаны подходы к получению производных диола, содержащие гетероциклические фрагменты, в частности получение производного с 1H-1,2,4-триазол-3-илтио фрагментом в 2 аллильном положении, которое проявило хорошую противопаркинсоническую активность в дозе 1 мг/кг (для сравнения диола **1** доза 10 мг/кг).



[<sup>1</sup>] Hayes, M. T. *Am. J. Med.*, 2019, 802-807.

[<sup>2</sup>] Tambasco, N. et al. *Curr. Neuropharmacol.*, 2018, 1239-1252.

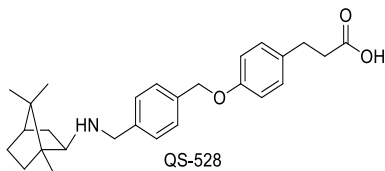
[<sup>3</sup>] Ardashov, O. V. et al. *J. Med. Chem.*, 2011, 3866 – 3874.

[<sup>4</sup>] Ardashov, O. V., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 1082-1087.

# ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ N-АЛКИЛИРОВАННОГО ИЗОБОРНИЛАМИНА НА CCl<sub>4</sub> –ИНДУЦИРОВАННОЙ МОДЕЛИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ

Д.А. Понькина  
НИОХ СО РАН

e-mail: kuznetsova@nioch.nsc.ru



Зачастую печень подвергается воздействию химических и инфекционных агентов, приводящих к развитию различных заболеваний, таких как гепатит, цирроз, печеночная недостаточность и др. Следовательно,

необходимо защищать печень от вредного воздействия гепатотоксинов. Однако, на сегодняшний момент нет эффективных и безопасных гепатопротекторных препаратов. Поэтому поиск новых более эффективных и менее токсичных гепатопротекторов остается актуальной задачей для современной фармакологии.

Одной из возможных терапевтических мишеней является рецептор свободных жирных кислот-1 (FFAR1), экспрессия которого была обнаружена на гепатоцитах. Ранее нами было показано, что N-алкилпроизводное изоборниламина (соединение QS-528), являющееся агонистом FFAR1, в дозе 30 мг/кг приводит к разрешению жировой дистрофии печени мышей с сахарным диабетом 2 типа (C57Bl/6<sup>Ay</sup>). Исходя из этого мы продолжили изучение гепатопротекторного действия QS-528 в дозах 60, 90, 120 и 150 мг/кг на CCl<sub>4</sub> – индуцированной модели гепатотоксичности, которая является стандартной моделью изучения данного эффекта. Мышам линии CD-1 ежедневно в течение 3-х недель *per os* вводили исследуемое соединение. В качестве положительного контроля использовали Силимарин в дозе 100 мг/кг.

По окончании эксперимента было проведено биохимическое исследование крови, которое показало, что QS-528 дозозависимо снижает концентрации АЛТ и ЩФ. Также было отмечено снижение концентрации АСТ при введении QS-528 в дозе 120 мг/кг аналогично группе положительного контроля. По результатам гистологического и морфометрического исследования печени было обнаружено, что QS-528 в дозах 120 и 150 мг/кг улучшает состояние печени мышей при хронической интоксикации CCl<sub>4</sub>, что подтверждает наличие у него гепатопротекторного действия.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (21-73-00246).*

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА *4f-3d* ГЕТЕРОМЕТАЛЛИЧЕСКИХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

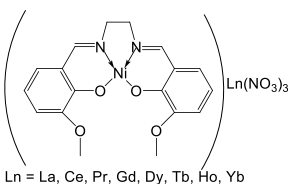
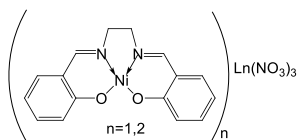
Титова А.С.  
НПОХ СО РАН

Новосибирский государственный университет  
a.titova1@g.nsu.ru

Координационные металлорганические соединения играют важную роль в современном материаловедении. *4f-3d*-гетерометаллические координационные соединения (ГМКС) используются в качестве прекурсоров сложных оксидов *4f-3d*-элементов, которые обладают уникальными физическими свойствами (оптическими, электрическими, магнитными). Исследованные в данной работе комплексы показаны на рисунке. Данные комплексы содержат в себе *3d*(Ni)- и *4f*(Ln)-металлы, а лиганды являются основаниями Шиффа (salen, mosalen).

При использовании этих комплексов в создании новых материалов и в катализе важно, чтобы продукты были в индивидуальном виде. Однако при их синтезе могут образовываться смеси различных составов. Поэтому цель данной работы – установление точного элементного состава полученных соединений. Определение органогенных элементов в данных соединениях проводилось на автоматическом элементном анализаторе EURO EA3000 и уже на этом этапе стало понятно, что произошло образование различных смесей ГМКС. Например, индивидуальные соединения (по данным CHNS-анализа) образовались лишь в 3 случаях из 16. Определение содержания лантаноидов в ГМКС проводилось на атомно-эмиссионном спектрометре с микроволновой плазмой Agilent 4100. Пробоподготовку (кислотное разложение) проводили двумя способами: в открытой системе (на электроплитке) и в автоклаве (микроволновое разложение). Были подобраны условия разложения и рабочие параметры спектрометра: длина волны, давление в распылителе, состав градуировочных растворов.

При сопоставлении рассчитанных и найденных массовых долей элементов в исследуемых ГМКС было показано, что большинство соединений представляют собой сложные смеси, вероятно содержащие ГМКС разного состава, а также остатки солей лантаноидов и используемых растворителей.

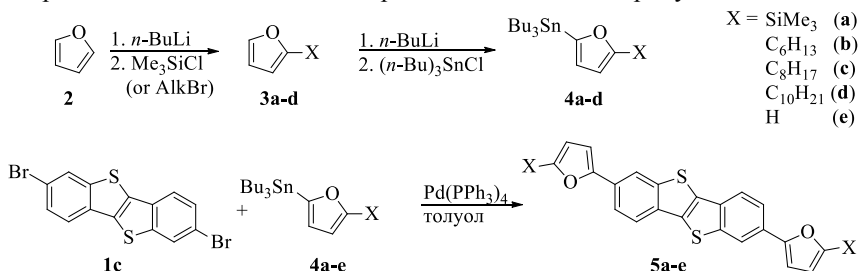


# **СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2,7-БИС(ФУРАН-2-ИЛ)- [1]БЕНЗОТИЕНО[3,2-В][1]БЕНЗОТИОФЕНА – ПЕРСПЕКТИВНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ОРГАНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОНИКИ**

Е. Д. Толкачев  
НИОХ СО РАН  
e-mail: etolkachev@nioch.nsc.ru

Производные [1]бензотиено[3,2-б][1]бензотиофена (ВТВТ) имеют большие перспективы в использовании в качестве полупроводниковых материалов. Увеличение цепи сопряжения позволяет повысить подвижность носителей заряда, а введение боковых заместителей повышает растворимость соединения и может благоприятно влиять на кристаллическую упаковку вещества [1].

В настоящей работе были синтезированы фурилзамещенные производные ВТВТ **5a-e**. Для этого был осуществлен синтез 5-замещенных производных 2-(три-*n*-бутилстанил)фурана **3a-d**, которые далее вводились в реакцию кросс-сочетания Стилла с 2,7-дибромзамещенным ВТВТ **4** с образованием целевых продуктов **5a-e**.



[1] P. Tisovská, A. Gáplovská, K. Gmucová, M. Novotac, M. Pavúkd, and M. Weisc, Organic Electronics. 2019, 68, 121–128

# СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ ГИДРОФИЛЬНЫХ ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫХ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ РЯДА ПИРРОЛИДИНА

Трахинина С.Ю.<sup>1,2</sup>, Таратайко А.И.<sup>1</sup>, Глазачев Ю.И.<sup>3</sup>, Кирилюк И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

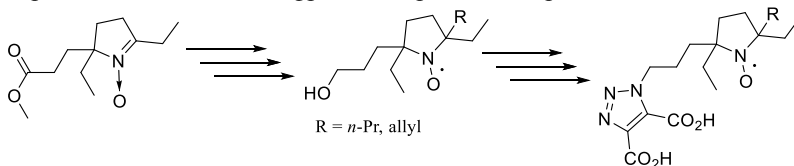
<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет

<sup>3</sup> Институт химической кинетики и горения им В. В. Воеводского

s.trakhinina@g.nsu.ru

Нитроксильные радикалы – это один из самых распространённых классов стабильных органических радикалов. Области их применения весьма разнообразны. Одной из областей применения нитроксильных радикалов в биофизических и биомедицинских исследованиях является их использование в качестве спиновых меток в SDSL-PELDOR экспериментах и контрастирующих агентов в ЭПР- и ЯМР-томографии [1,2]. Для проведения подобных исследований в живых объектах и биологических системах необходимо использовать стерически затрудненные нитроксильные радикалы, содержащие четыре объемных заместителя в ближайшем окружении нитроксильного фрагмента, поскольку данные соединения обладают повышенной стабильностью по отношению к биогенным восстановителям и ферментативным системам [3]. Однако подобные радикалы, как правило, обладают высокой липофильностью, что затрудняет использование этих соединений в водных средах.

В данной работе осуществлен синтез ряда стерически затрудненных нитроксильных радикалов, производных пирролидина – наиболее устойчивого к восстановлению класса нитроксильных радикалов. Для увеличения гидрофильных свойств полученных соединений, в боковую цепь радикалов был введен фрагмент триазолдикарбоновой кислоты.



Для полученных радикалов методом ЭПР определены константы скорости восстановления аскорбатом, а также коэффициенты распределения в системе октанол-вода.

## Литература

[1] Bleicken S, et al. *ChemistryOpen*, 2019, **8**, 1–10.

[2] Nguyen H. V.-T. et al. *ACS Cent. Sci.*, 2017, **3**, 7, 800-811.

[3] Jagtap A. P. et al. *Free radical research*, 2015, **49**, 78-85.

Данная работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 21-73-00281.

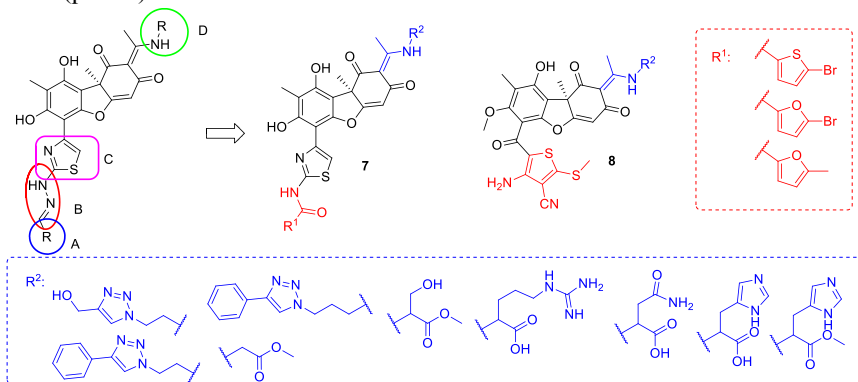
# СИНТЕЗ ИНГИБИТОРОВ ОКСОГУАНИНГЛИКОЗИЛАЗЫ 1 НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

А.С. Филимонов  
НАОХ СО РАН

Новосибирский институт органической химии СО РАН  
e-mail: alfil@nioch.nsc.ru

Поиск ингибиторов ферментов системы репарации ДНК относится к перспективным направлениям современной фармакологии и является одним из путей увеличения эффективности терапии онкологических заболеваний, особенно для борьбы с лекарственно-устойчивыми опухолями.

Ранее, путём скрининга диверсифицированной библиотеки веществ ЛФВВ НАОХ СО РАН (более 200 соединений), как с привлечением расчётных методов, так и биологических испытаний, были выявлены производные усниновой кислоты, обладающие ингибирующей активностью по отношению к OGG1 с IC<sub>50</sub> лежащим в диапазоне 10-100 мкМ (рис. 1).



На основании данных последовательного виртуального скрининга были предложены и синтезированы две серии производных усниновой кислоты, содержащих гидразонтиазольный фрагмент, амиднотиазольный или тиафеновый в качестве заместителя в кольце А, а также аминокислотный или 1,2,3-триазольный как заместитель в енаминовой части молекулы кольца С, для оценки их ингибирующей активности по отношению к ферменту репарации ДНК человека – OGG1. По результатам работы были получены соединения, которые проявили активность IC<sub>50</sub>, лежащую в диапазоне концентраций 10-100 мкМ.

## ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ ЭКСТРАКТОВ ЛЕВЗЕИ И ШРОТА КЛЮКВЫ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Д.А.Халикова  
НПОХ СО РАН

e-mail: [dasha.halikova@mail.ru](mailto:dasha.halikova@mail.ru)

На основе двух растительных источников сотрудниками ЛФИ НПОХ СО РАН была разработана композиция, состоящая из экстрактов левзеи и шрота клюквы, содержащих 0.31% экистена и 40% урсоловой кислоты соответственно, для которой ранее авторами был обнаружен анаболический эффект, исследовано влияние на работоспособность.

Однако, помимо влияния урсоловой кислоты и экистена на «физические» или силовые показатели, существуют данные о наличии у этих соединений антидиабетического эффекта [1-4], их способности оказывать влияние на гормональный фон [5,6]. На данном этапе решено было исследовать влияние полученной растительной композиции на концентрацию тестостерона, а также на метаболические процессы на фоне патологии.

На основании проведённого исследования выявлено, что композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг не оказывает влияния на белковый, углеводный, жировой обмен на экспериментальной диет-индуцированной модели метаболического синдрома на мышцах линии C57Bl/6J. Установлено, что композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг способствуют увеличению количества бурой жировой ткани на животной модели сахарного диабета II типа. Композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы способствует поддержанию концентрации тестостерона после отмены введения экзогенного тестостерона.

---

[1]. Kizelsztejn P., Govorko D. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, E433- E439.

[2]. Dinan L., Diod W. *Biomedicines*, 2021, 492.

[3]. Chu X, He X. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 1491-1503.

[4]. Jang S.M., Yee S.T. *Int Immunopharmacol*, 2009, 113-119.

[5]. Shin I.S., Lee M.Y. *Food Chem Toxicol*, 2012, 884-888.

[6]. Das N, Mishra S.K. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 1740-1766.

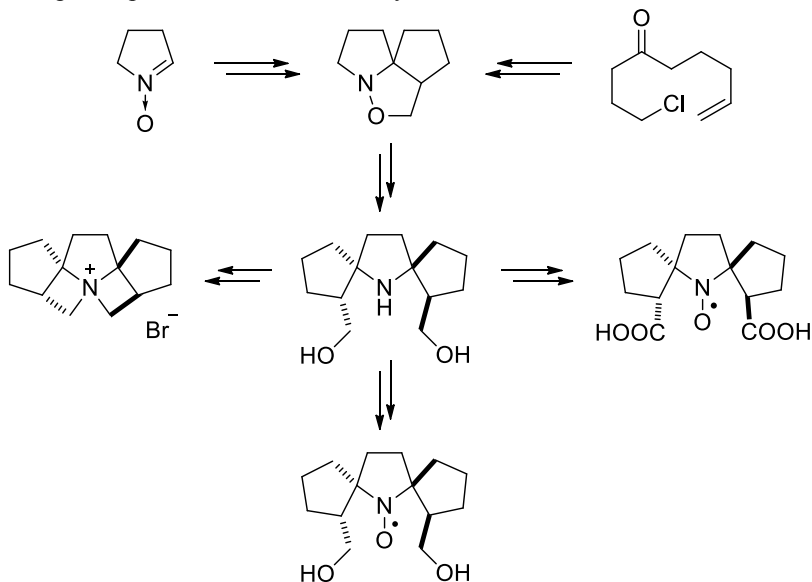
# СИНТЕЗ 1,8-ДИКАРБОКСИ-6-АЗАДИСПИРО[4.1.4.2]ТРИДЕКАН-6-ОКСИЛА

Ю.В. Хорошунова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НИОХ СО РАН

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский  
государственный университет  
e-mail: horoshunova@nioch.nsc.ru

Внутримолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов с последующим раскрытием изоксазолидинового цикла и окислением представляет собой интересный подход к синтезу нитроксильных радикалов, сочетающих в себе высокие времена спиновой релаксации и устойчивость к восстановлению [1]. В данной работе представлен синтез нитроксильного радикала с двумя спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами и его функционализация с получением дикарбоновой кислоты, на основе которой возможно получение спиновых меток с двумя точками пришивки для более точного измерения расстояний в биомолекулах.



[1] D.A. Morozov, et al., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 10688-10698.

# СИНТЕЗ МОНОТЕРПЕН-КУМАРИНОВЫХ КОНЬЮГАТОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Д.О. Цыпышев

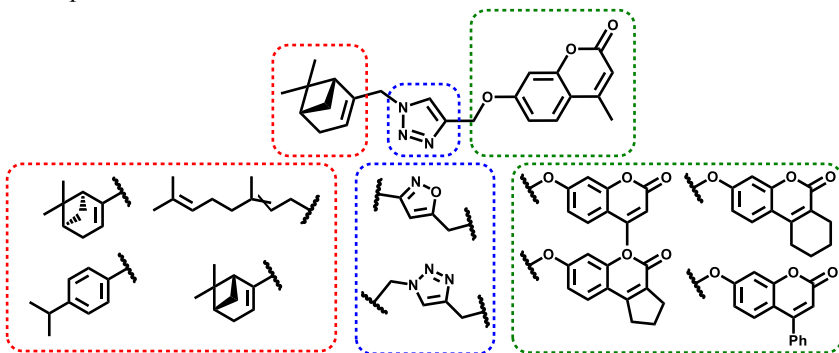
НИОХ СО РАН

e-mail: tsypyshev@nioch.nsc.ru

Монотерпен-кумариновые конъюгаты - соединения, проявляющие широкий спектр биологической активности, что делает их привлекательным объектом для исследования.

Ранее было найдено, что соединения, сочетающие арилкумариновые и монотерпеновые фрагменты, успешно проявляют себя в качестве ингибиторов тирозил-ДНК фосфодиэстеразы 1, со значениями  $IC_{50}$  в субмикромольном диапазоне. Однако, есть потребность в введении в структуру этих молекул дополнительного фрагмента, с помощью которого можно было бы увеличить время жизни соединений в биологически активных средах

В данной работе на основе оксимов и азидов терпенов, а также пропаргиловых эфиров 7-гидроксикумаринов были получены монотерпен-кумариновые производные, содержащие триазольные и изоксазольные линкеры.



## СОДЕРЖАНИЕ

|                         |    |
|-------------------------|----|
| А.С. Байраш .....       | 3  |
| Д.С. Голохвастова.....  | 4  |
| В.В. Гольцова.....      | 5  |
| Д.С. Горина .....       | 6  |
| А.А. Дивейкина .....    | 7  |
| О.А. Жупикова .....     | 8  |
| Д.В. Зубричева.....     | 9  |
| С.Б. Калашников.....    | 10 |
| В.В. Комаров.....       | 11 |
| А. А. Мункуев.....      | 12 |
| А. Г. Немолочнова ..... | 13 |
| С.С. Овчеренко .....    | 14 |
| В.В. Орешко .....       | 15 |
| А.А. Охина .....        | 16 |
| С.Ю. Петракова.....     | 17 |
| А.В. Подтуркина.....    | 18 |
| Д.А. Понькина.....      | 19 |
| А.С Титова.....         | 20 |
| Е. Д. Толкачев.....     | 21 |
| С.Ю. Трахинина .....    | 22 |
| А.С. Филимонов.....     | 23 |
| Д.А. Халикова.....      | 24 |
| Ю.В. Хорошунова .....   | 25 |
| Д.О. Цыпышев.....       | 26 |
| СОДЕРЖАНИЕ.....         | 27 |