

Институт технической химии УрО РАН  
Лаборатория биологически активных  
соединений

**Мои НИОКР  
металлорганической химии  
против рака, Альцгеймера и  
Паркинсона**

Денисов Михаил Сергеевич

Пермь -  
2017

# О себе

- Михаил Сергеевич Денисов, 1989 г.
- Закончил (2012 г) с отличием магистратуру ПГНИУ со специализацией биоорганическая химия.
- Кандидат химических наук. 2016 г.  
(Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН)
- 47 публикаций из них ВАК: 7
- Индекс Хирша РИНЦ: 3
- Индекс Хирша Web of Science: 2

# Вечное Отечество

- <https://vk.com/bessmertie.club>



# Место Работы.

- Институт Технической Химии Уральского Отделения Российской Академии Наук.
- + Федеральное Бюджетное Учреждение Науки.
- «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Федерального государственного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук

# Государственная тайна

- Указ Президента Российской Федерации от 30 ноября 1995 г. № 1203.
- Приказ Минпромторга РФ от 12.02.2010 № 2с.

# Лаборатория биологически активных соединений

- Химическая модификация доступных полициклических терпеноидов в линейные и циклические гетероатомные производные, перспективные для создания новых терапевтически активных агентов, хиральных реагентов и лигандов для асимметрического синтеза и металлокомплексного катализа
- Разработка методов синтеза биосовместимых полимеров с заданными свойствами на основе аллиловых мономеров
- Изучение биологической активности продуктов синтеза, включая оценку *in vitro* цитотоксической и MAO-ингибирующей активности, а также исследование механизмов клеточной гибели, индуцируемой действием цитотоксически активных продуктов синтеза

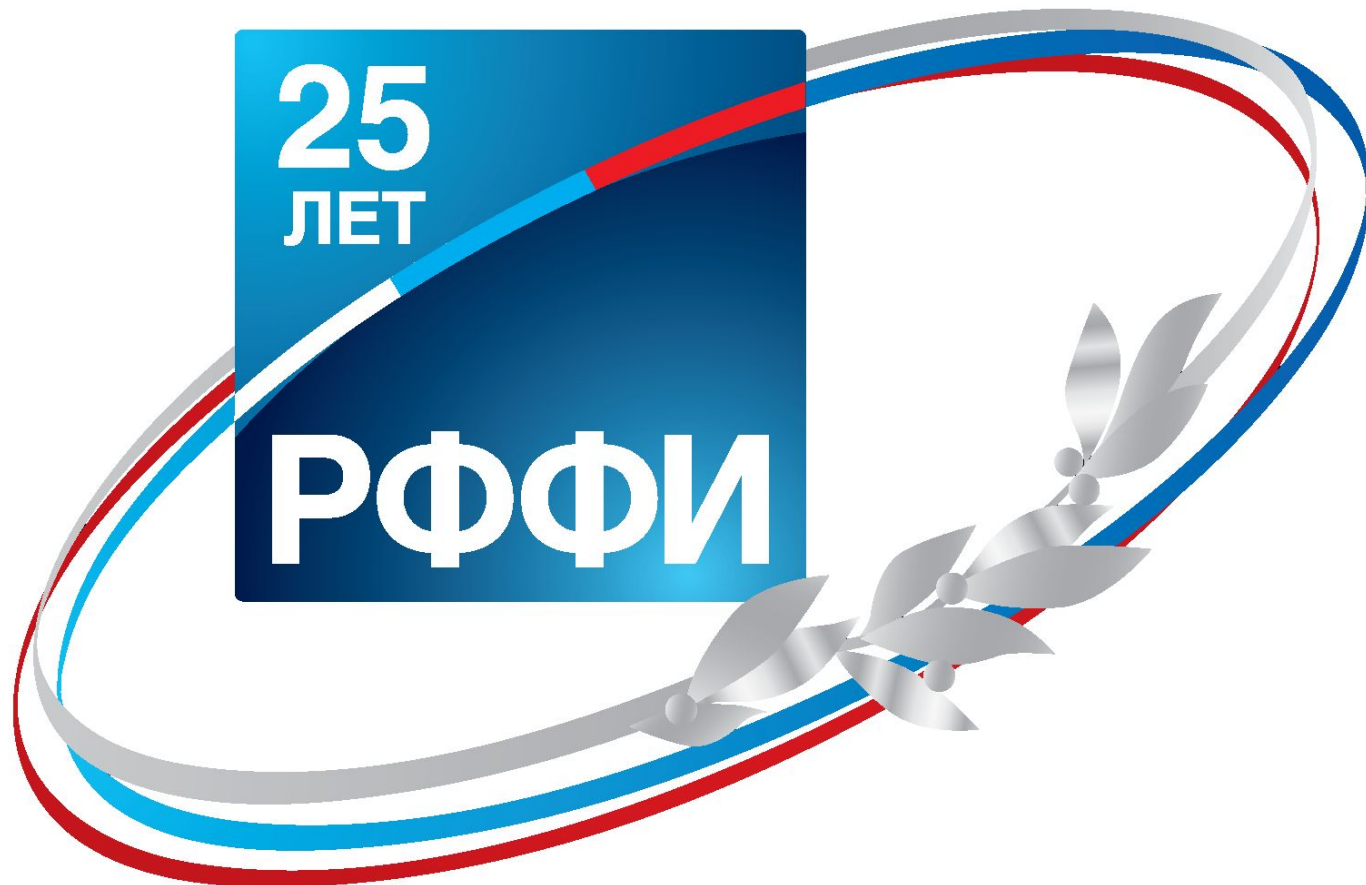
# Часть 1

Гранты РФФИ: [14-03-31168](#) (я  
руководитель);

[16-33-00147](#)

# Об РФФИ

- Российский Фонд Фундаментальных Исследований



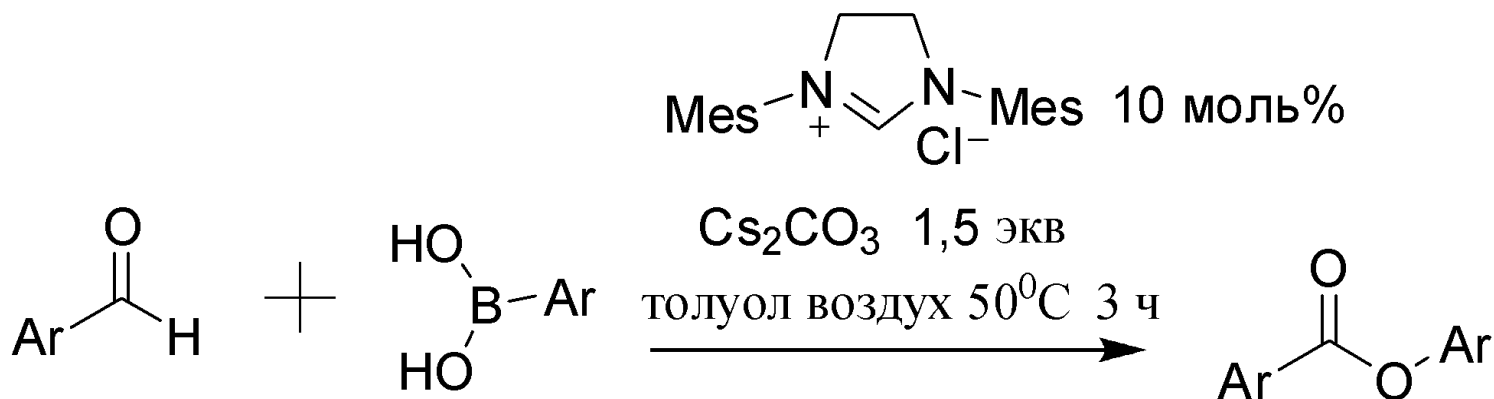


# Российский ли?

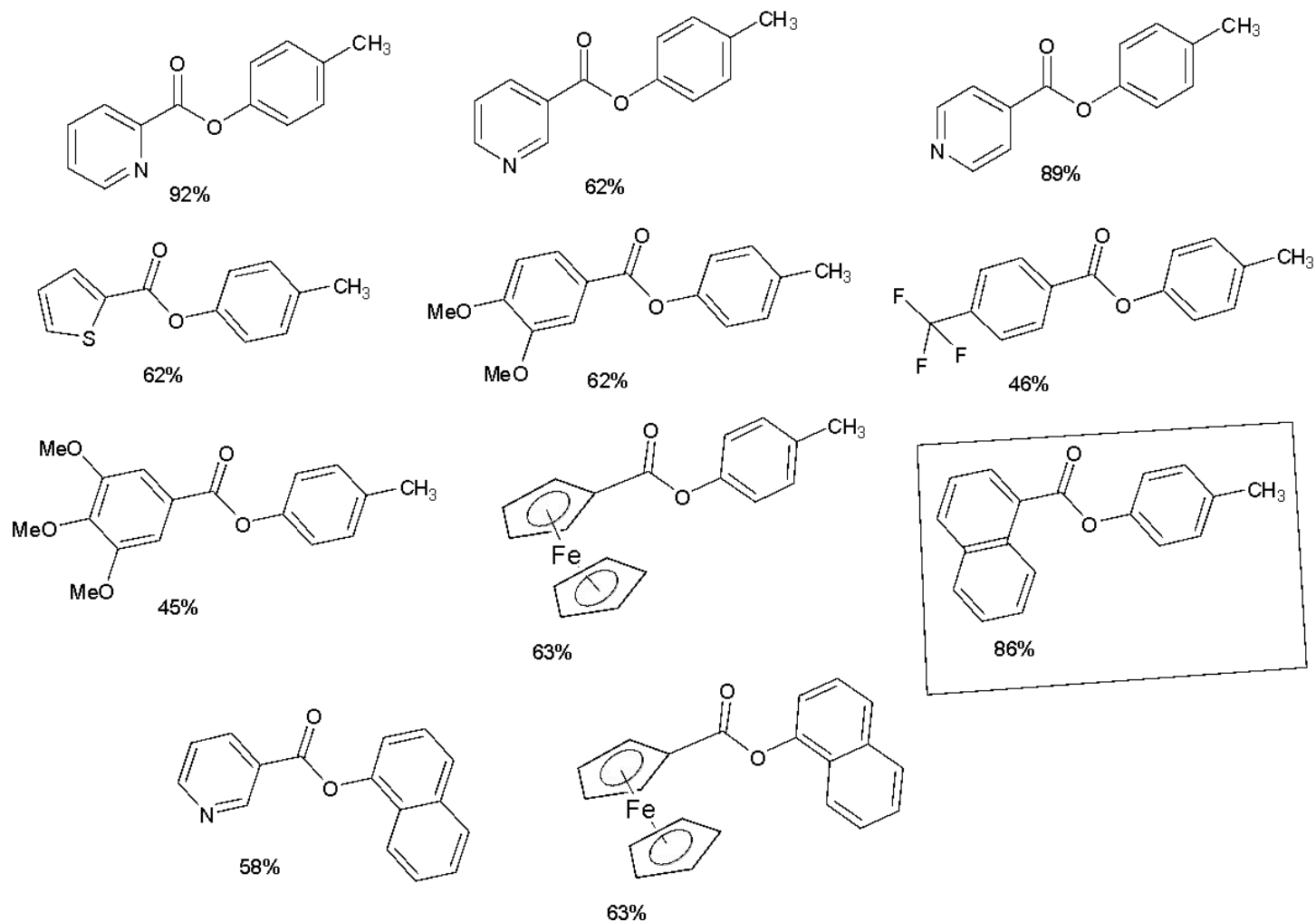


Советник по науке и технологиям  
посольства США в России Дэниель Росс и  
председатель Совета РФФИ академик В.Я.  
Панченко

# ННС катализируемая реакция этерификации



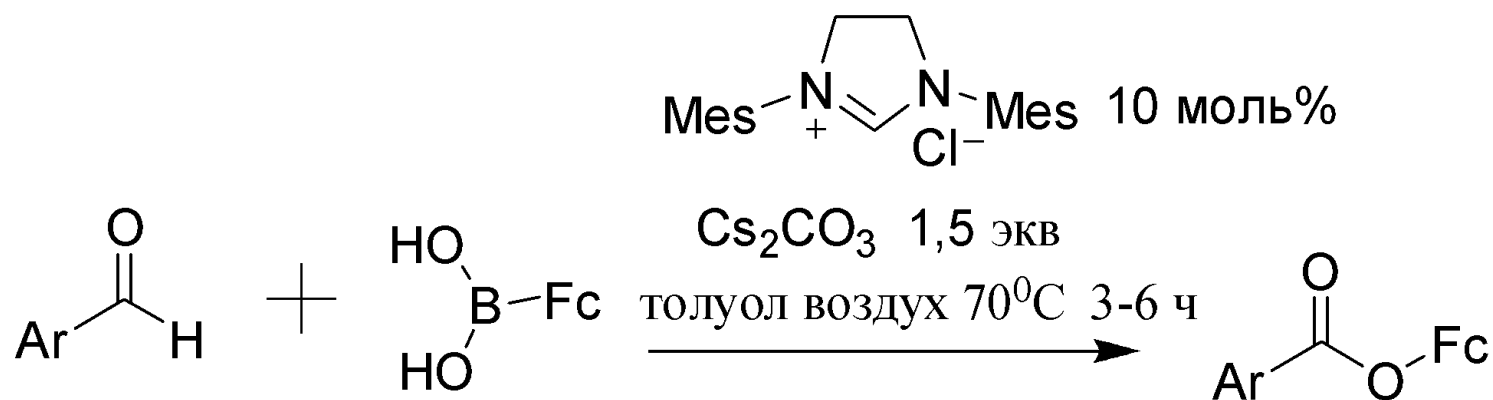
# Получены эфиры на первом этапе НИОКР



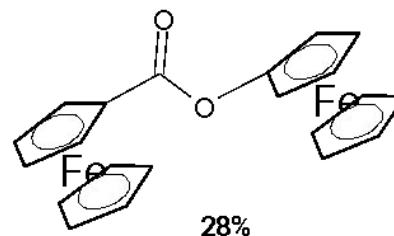
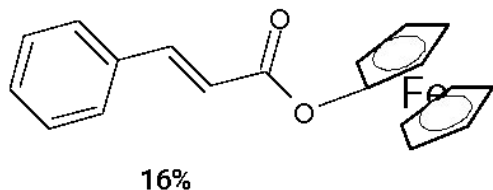
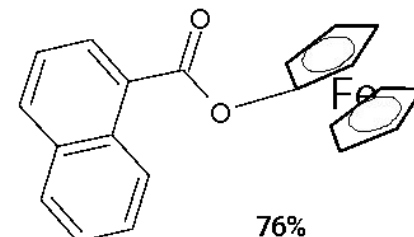
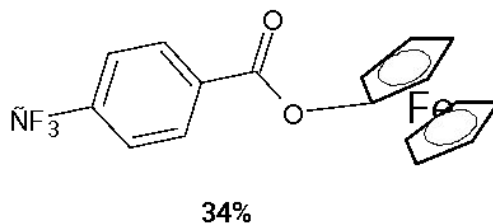
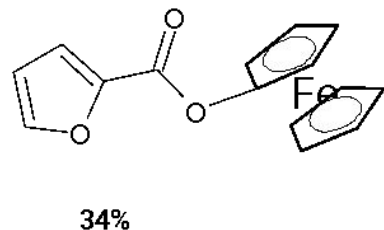
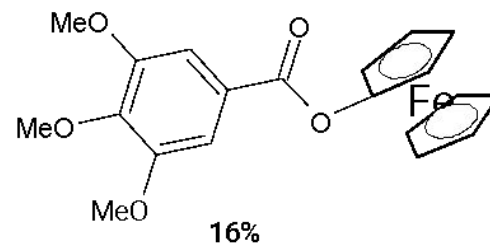
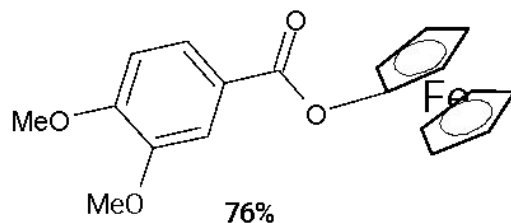
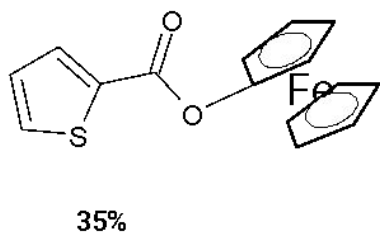
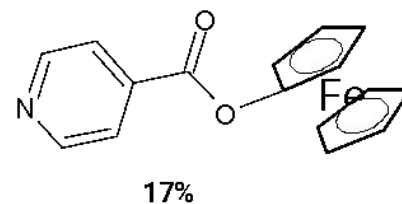
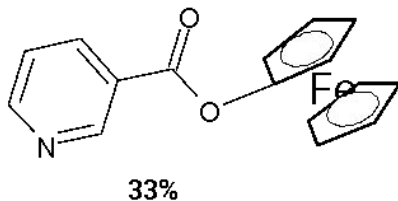
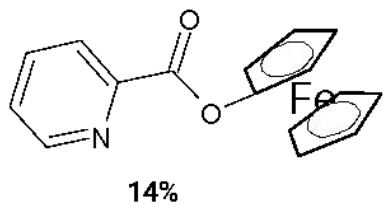
М.С. Денисов, А.А. Горбунов, В.А. Глушков, *ЖОрХ*, 2015, 51(1), 89.

US 3284220 A / Stabilized polymer compositions containing naphthoic acid esters / Monsanto Co

# NHC метод окислительной этерификации в синтезе эфиров ферроценола



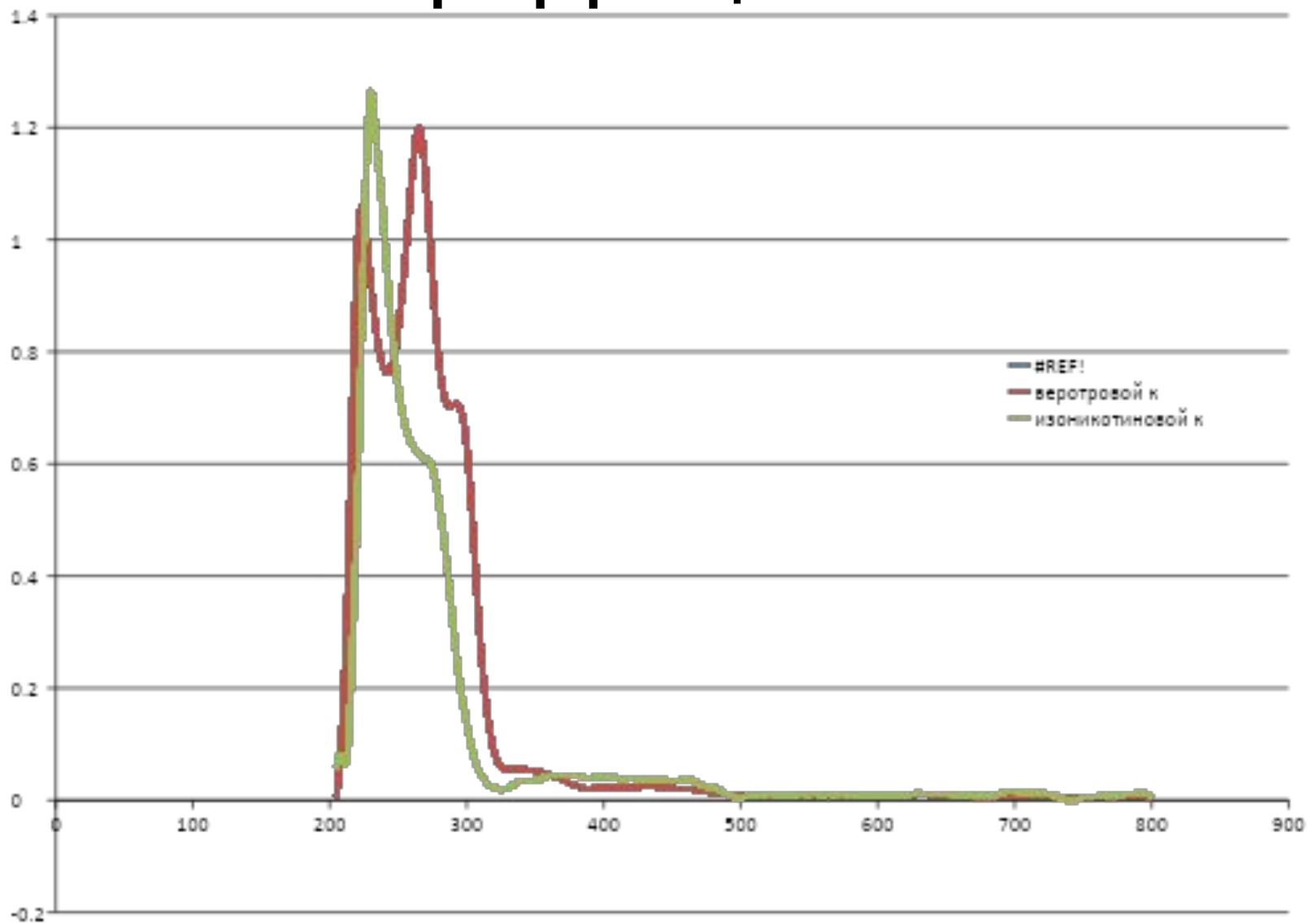
# Новые эфиры ферроценола



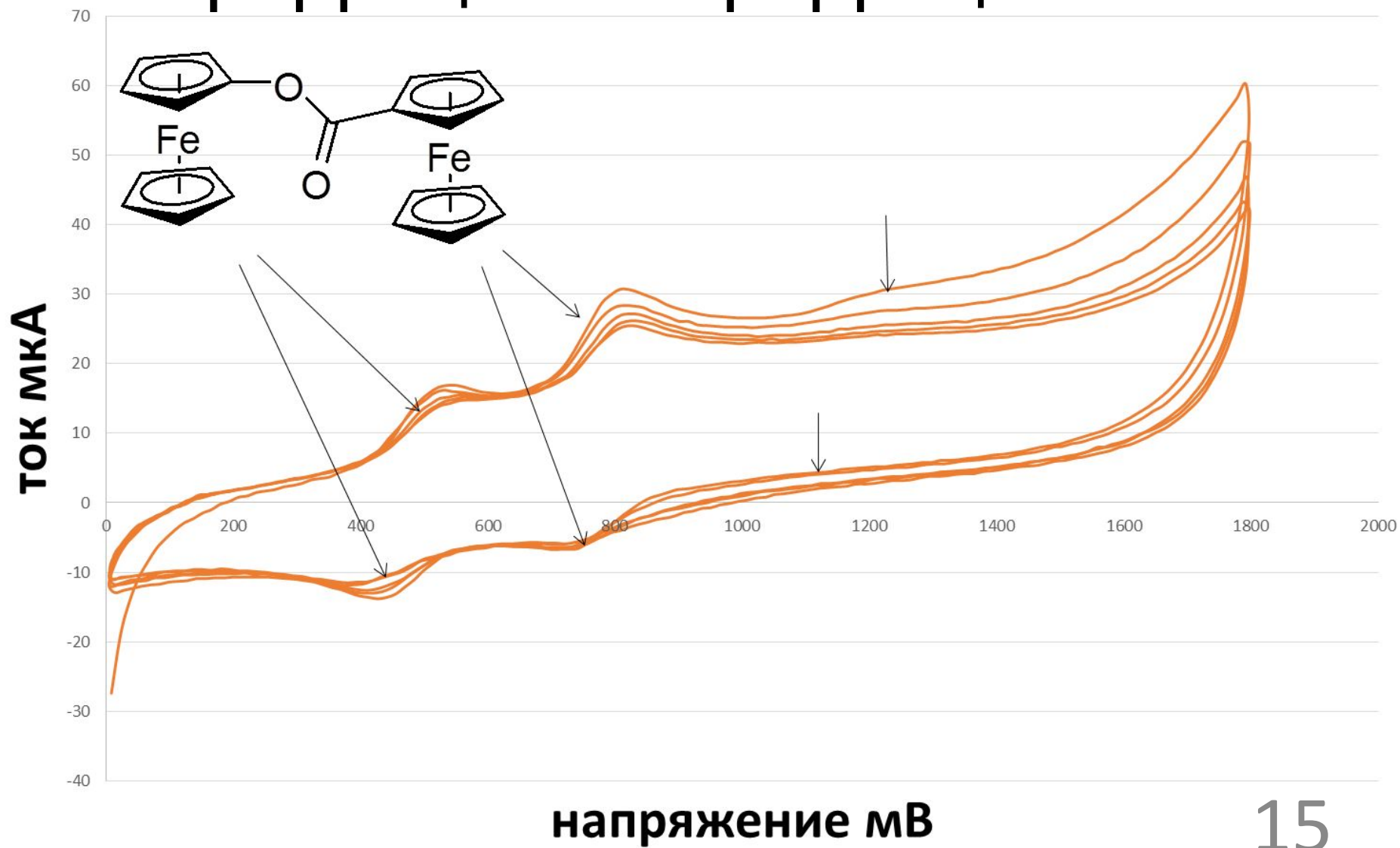
М.С. Денисов, А.Д. Антуфьева, А.А. Горбунов, К.О. Манылова, В.А. Глушков, ЖОХ. 2015, 85(12), 2034.

P. Frenzel, S.W. Lehrich, M. Korb, A. Hildebrandt, H. Lang *J. Organometal Chem*, 2017, 845, 98.

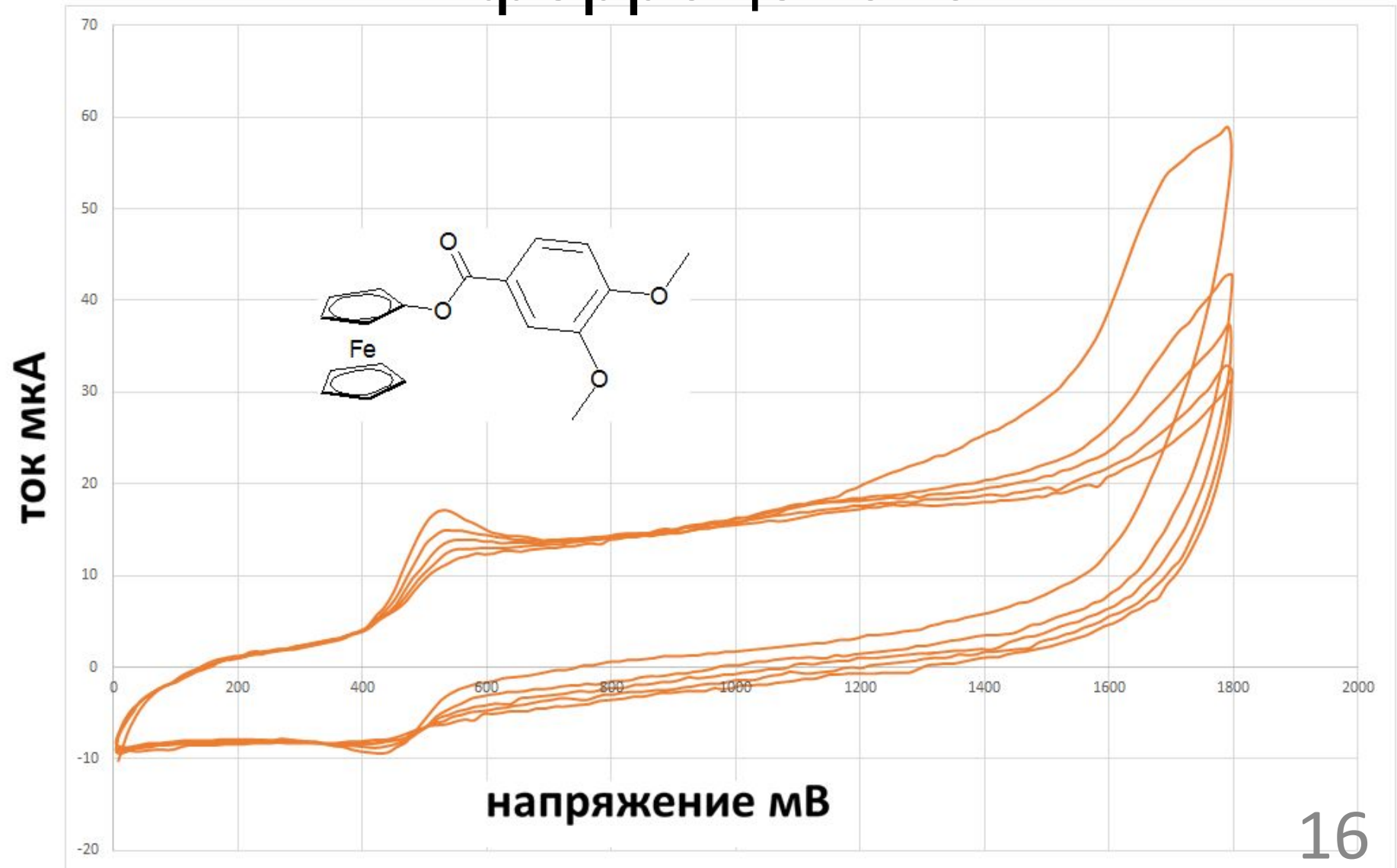
# УФ спектры эфиров ферроценола



# Циклическая вольтамперометрия ферроцената ферроценола

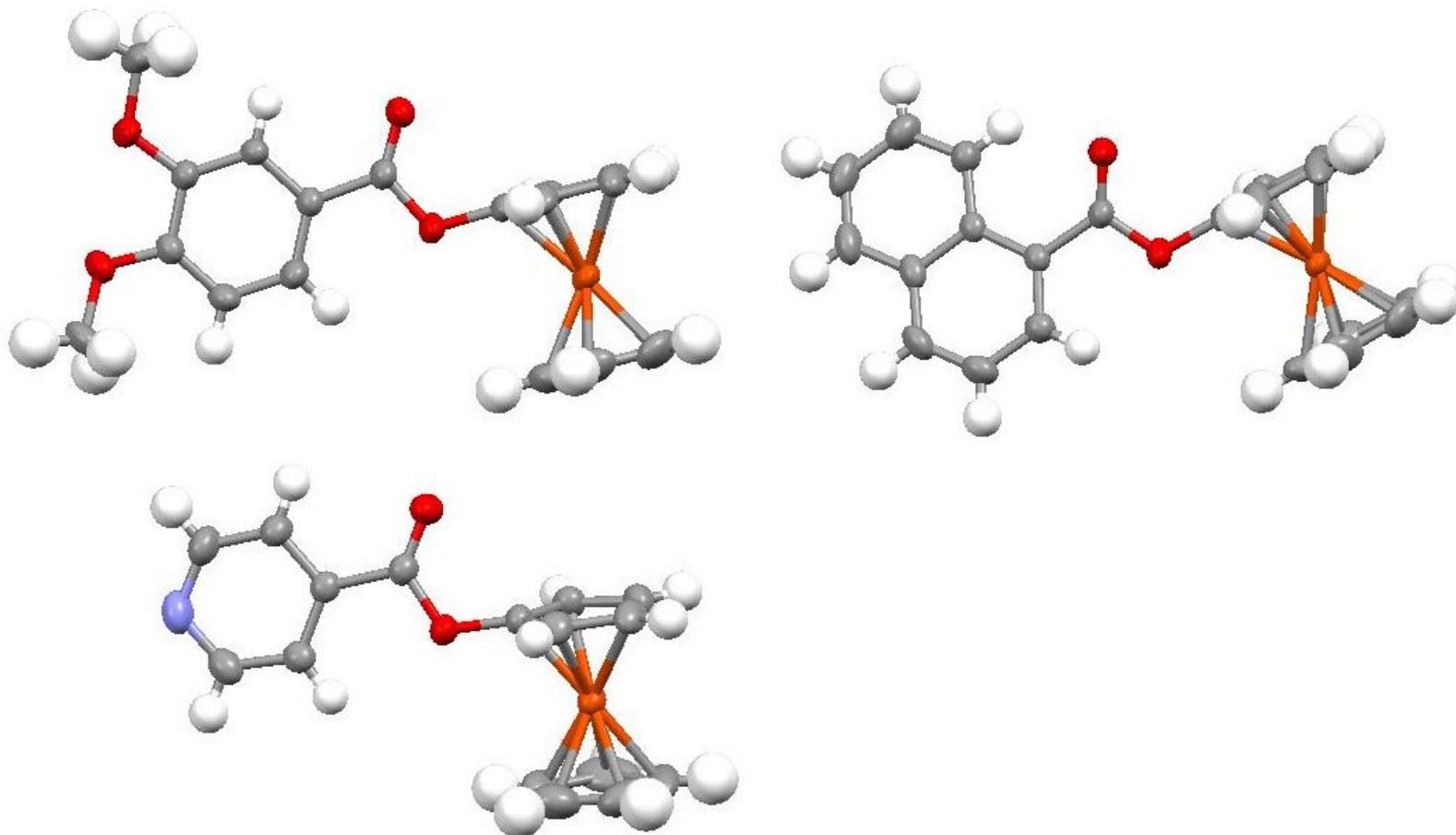


# 3,4-диметоксебензоат ферроценола



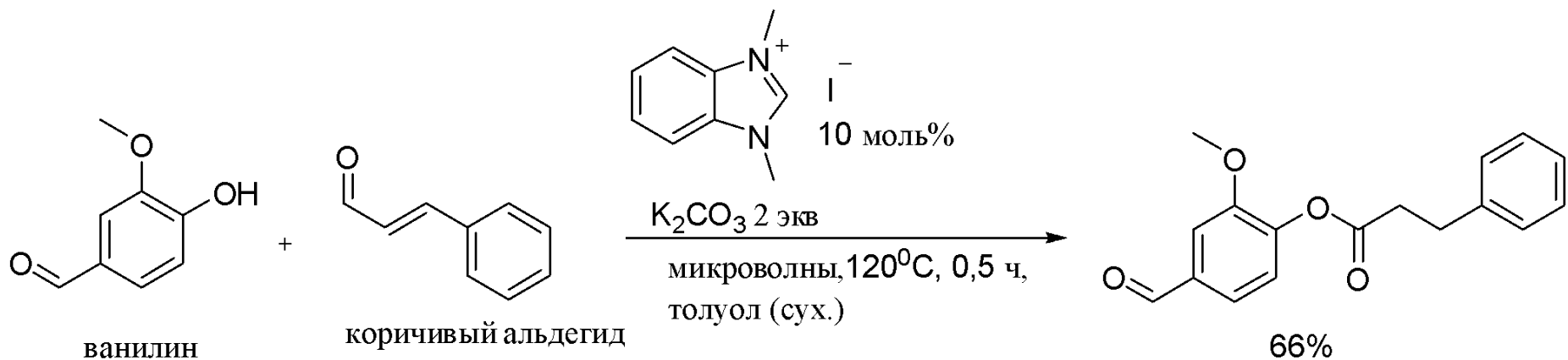


# РСА эфиров ферроценола

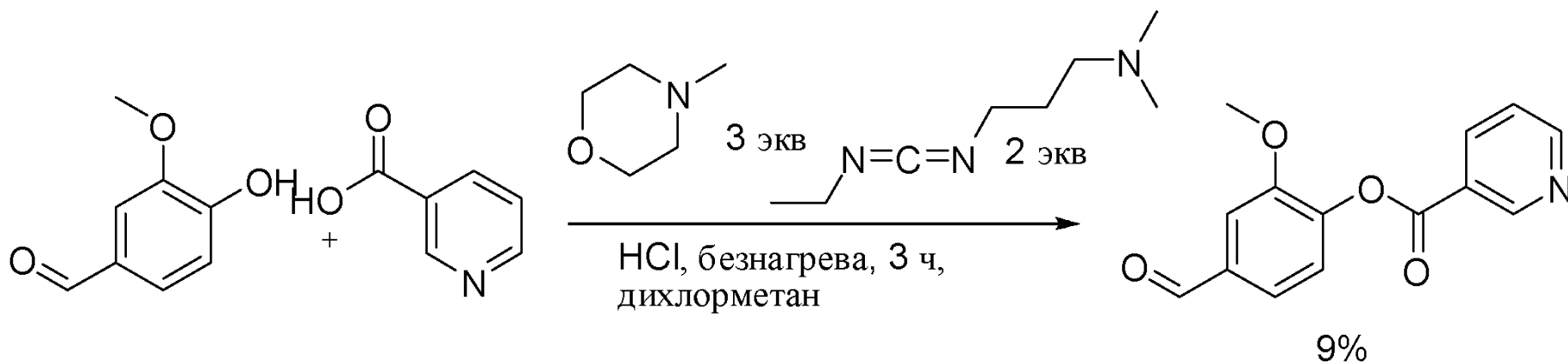
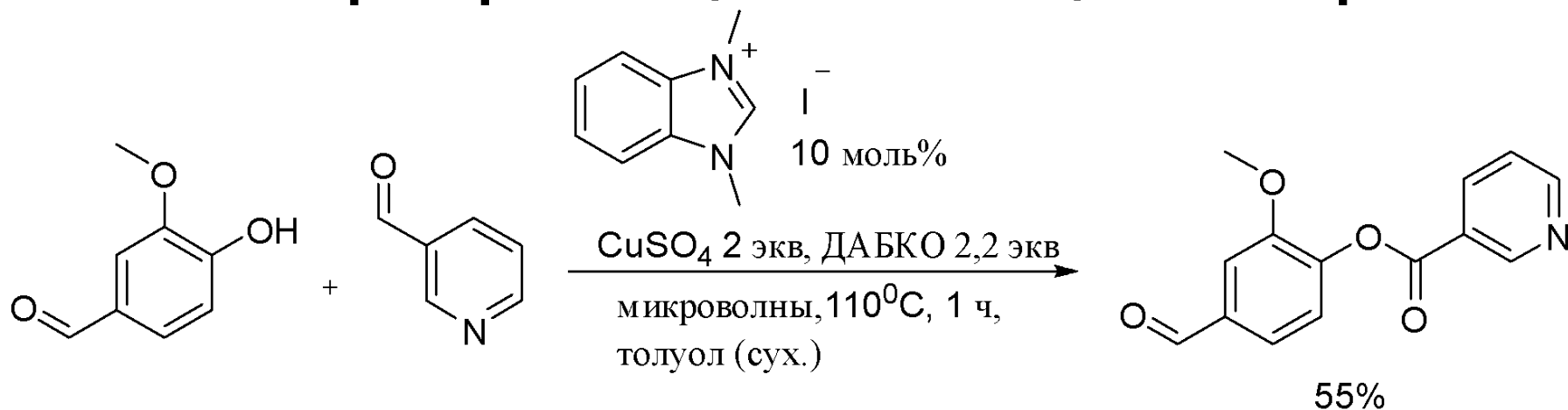


M. Denisov, A. Gorbunov, M. Dmitriev, P. Slepukhin, V. Glushkov, *Int. J. Org. Chem.*, **2016**, 6, 107.

# Получение эфира ванилина



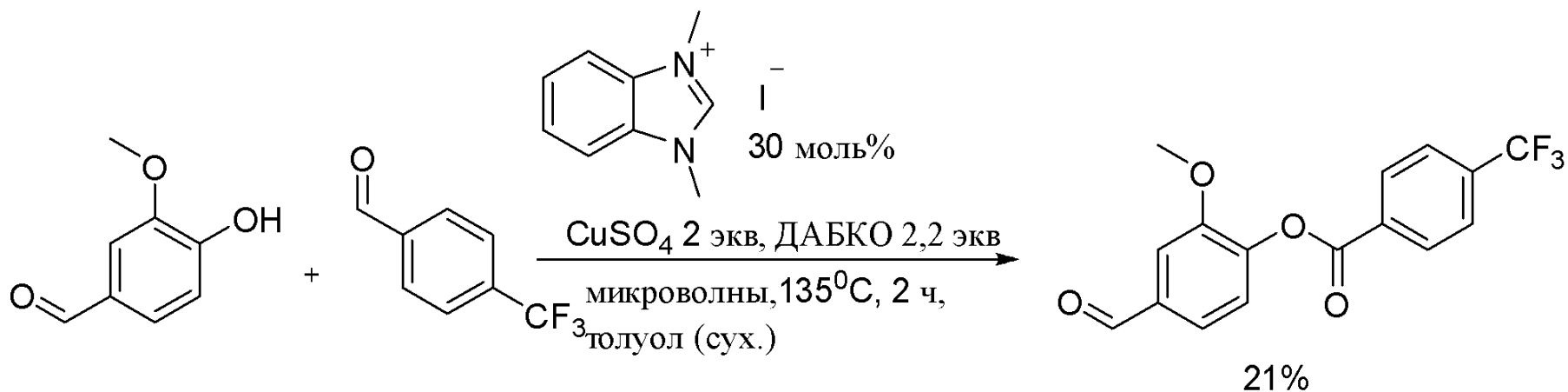
# Медь (II) окислительная ННС этерификация, Альцгеймер



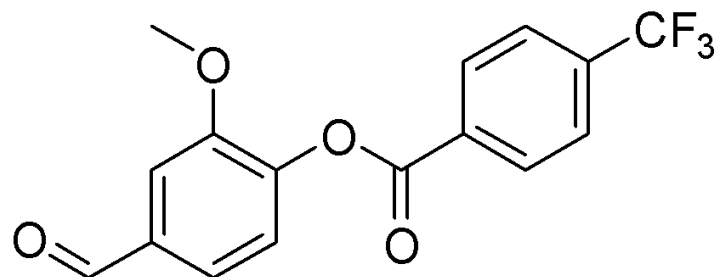
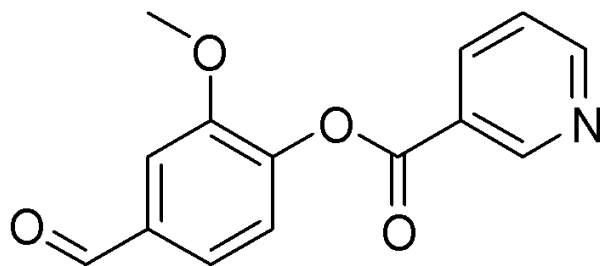
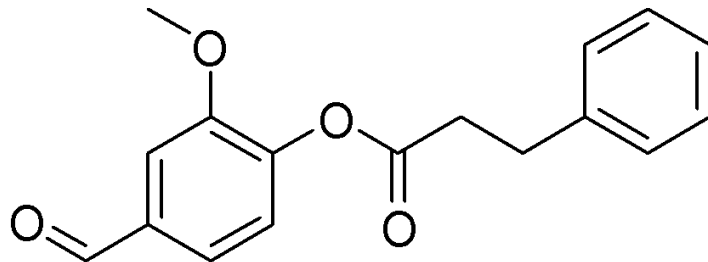
U.S. Pat. Appl. Publ. (2013), US 20130338199 A1 20131219

Hercules Powder Co Lid

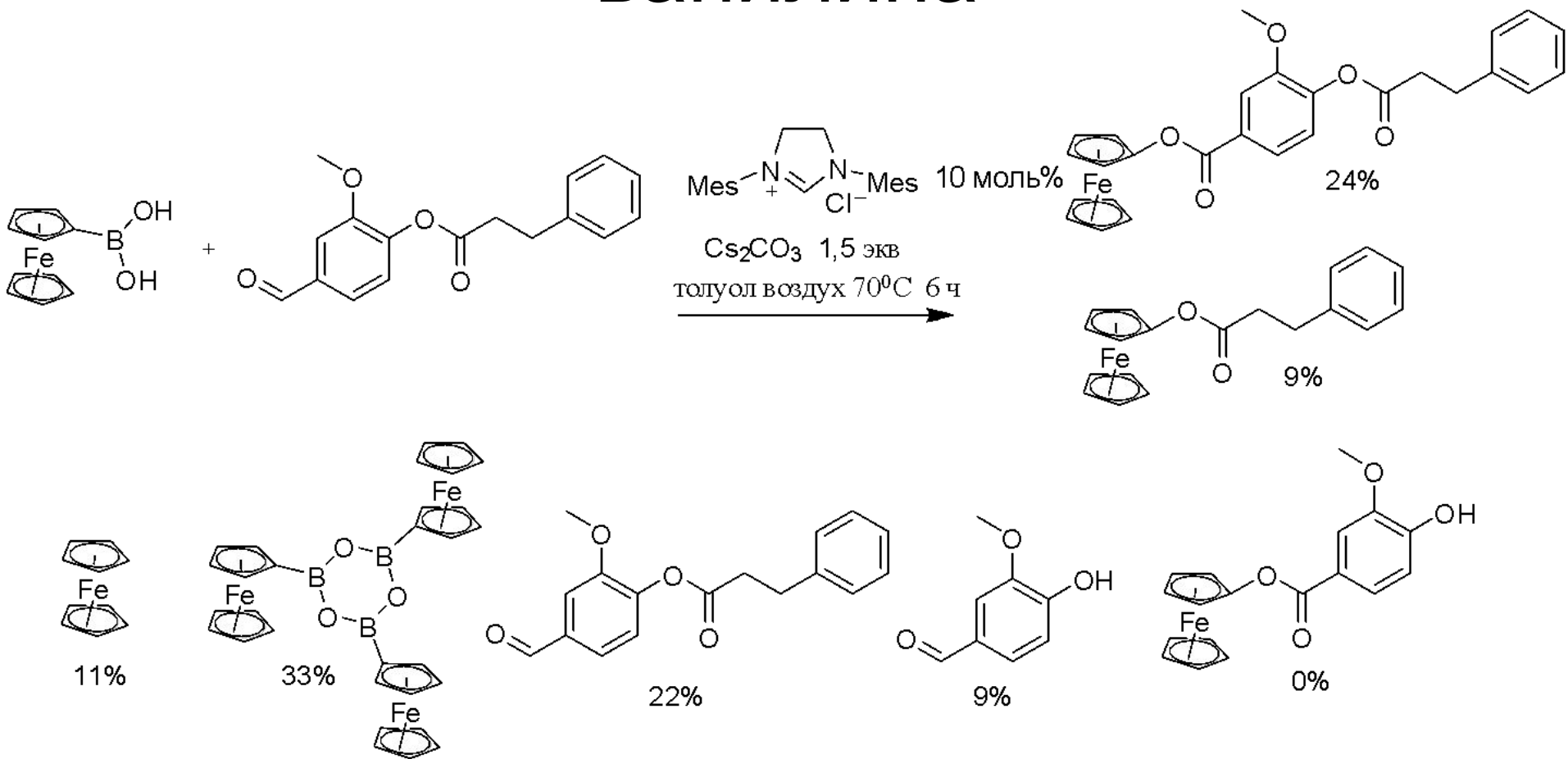
# Получение нового эфира ванилина



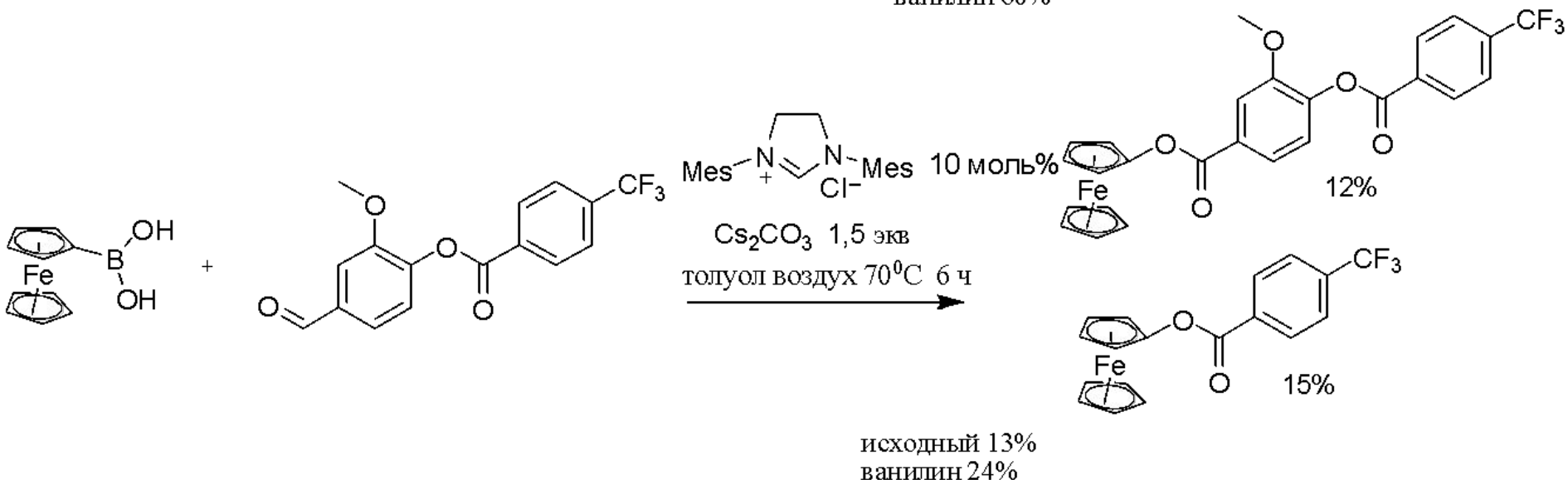
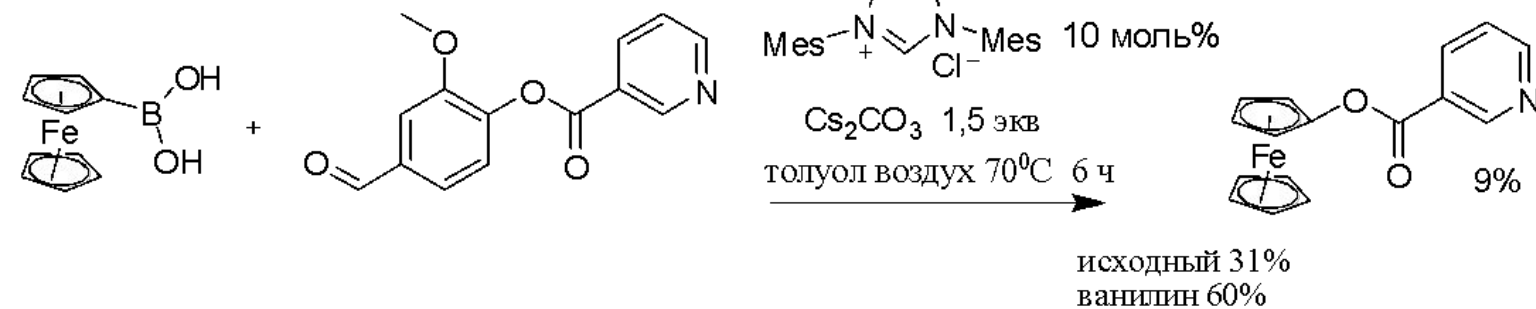
# Эфиры ванилина



# Получение эфира ферроцена и ванилина



# Получение эфиров ферроцена и ванилина



# Эфиры ферроценола с ванилиновым фрагментом активны против рака?

- Пока нет.
- М.С. Денисов, А.А. Горбунов, В.О. Небогатиков, Л.В. Павлоградская, *ЖОХ*, **2017**, 87(3), 457.



# Биологическая активность соединения ферроценовых и ванилиновых (куркуминовых) фрагментов

- Ингибитор киназ, табуина, металлопротеаз, фотоактивен,
- защищает ДНК от окисления свободными радикалами.
- Работает против бактерий
- Работает против простейших (особенно против амёбной дизентерии)
- Работает против грибов
- Работает против малярии
- Работает против опухолей (меланома, рак лёгких, рак мозга, лейкоз)

М.С. Денисов, Л.В. Павлоградская, В.А. Глушков, *Вест. Перм. Унив. Сер. Хим.*, 2017, 4(28), в печати.

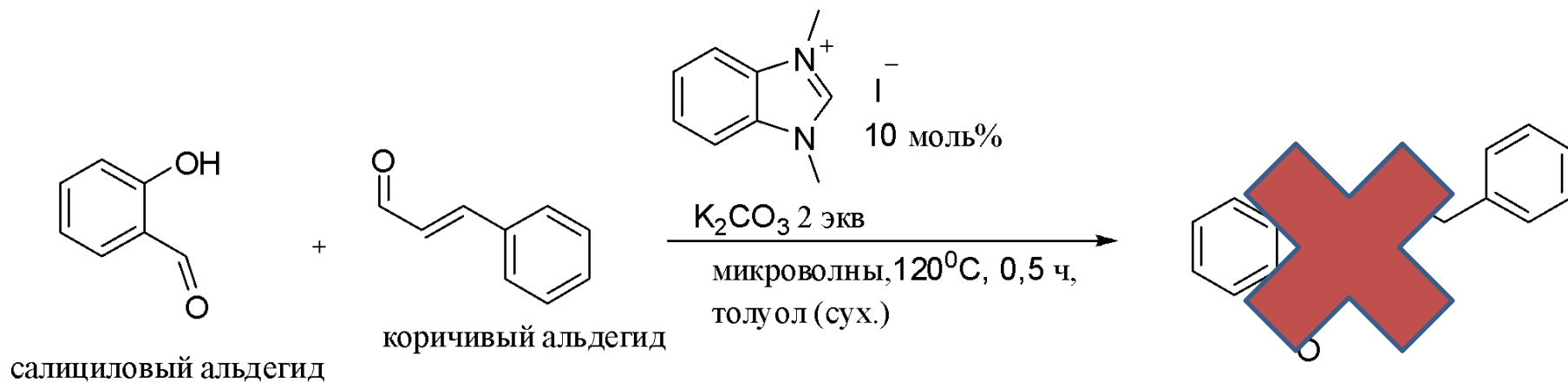
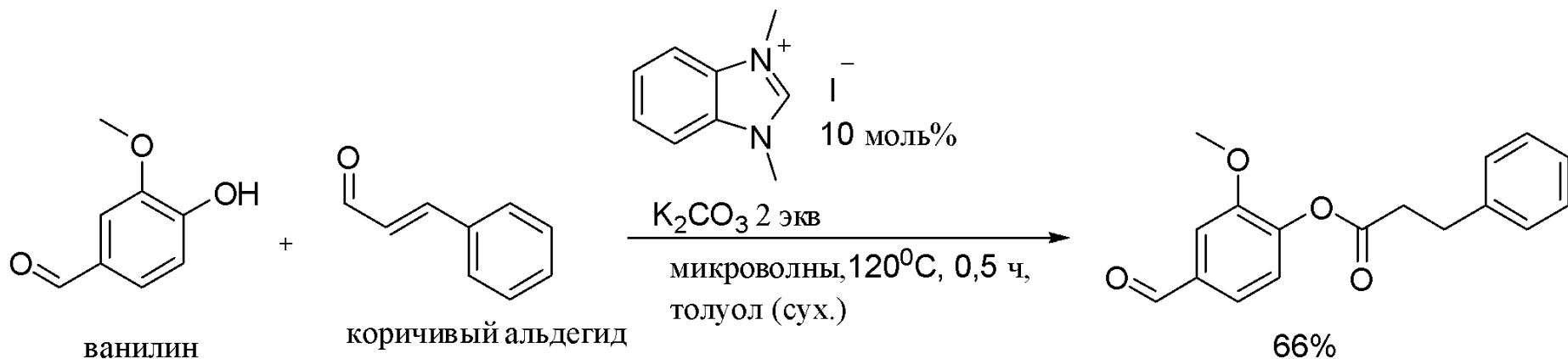
# Заключение части 1.

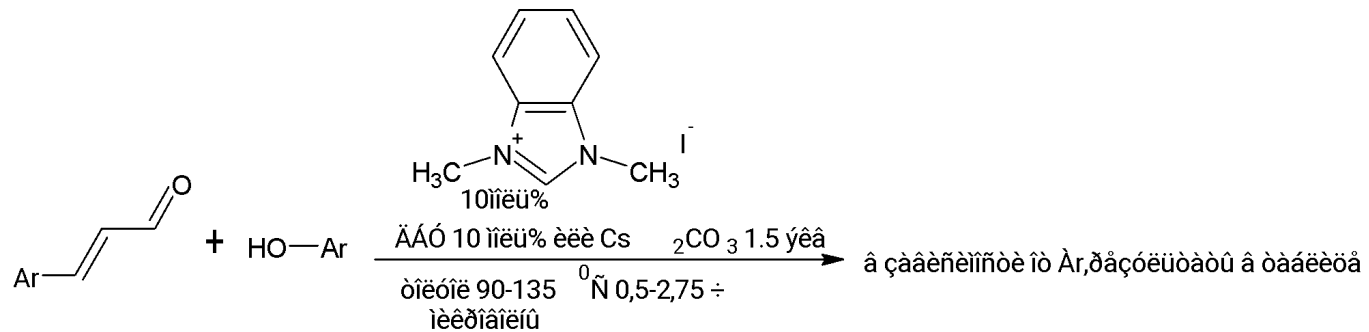
- М.С. Денисов, Л.В. Павлоградская, А.С. Пегушина, Ю.А. Мялицин, *Отчет НИОКР* по гранту **14-03-31168** № ЦИТИС 01201451784, Пермь. **2016**, 120.

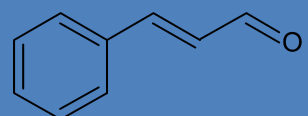
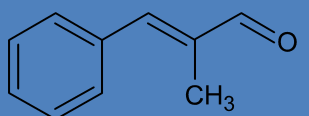
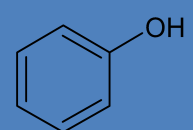
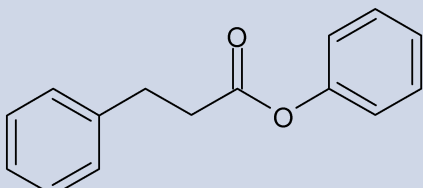
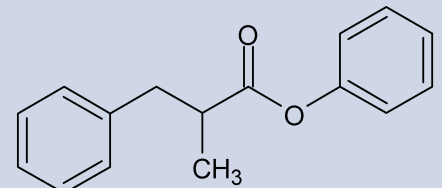
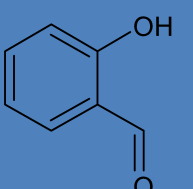
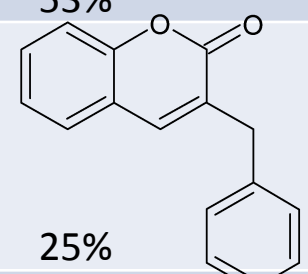
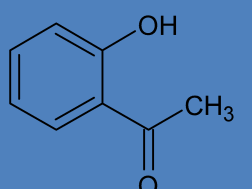
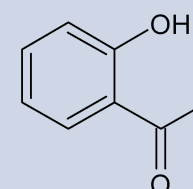
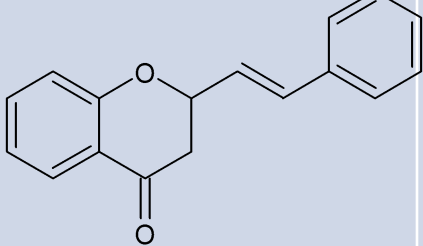
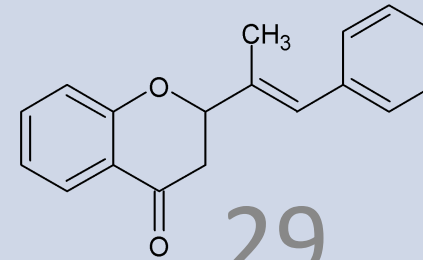
# Часть 2

Грант РФФИ: [17-33-80006](#) (я  
руководитель, не дали)

# Замена ванилина на салициловый альдегид





Реагенты и продукты		
	 53%	 55%
	 25%	полимер не установленной структуры
	 9%  3%	 85% <span style="font-size: 2em; font-weight: bold; color: gray;">29</span>

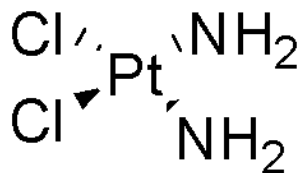


# Часть 3

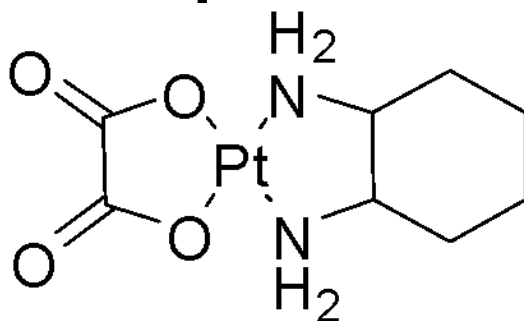
Грант РФФИ 17-43-590040 (не дали)

# Комплексы Pt(II) в химиотерапии

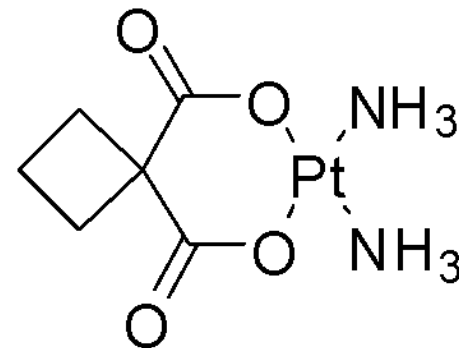
## рака



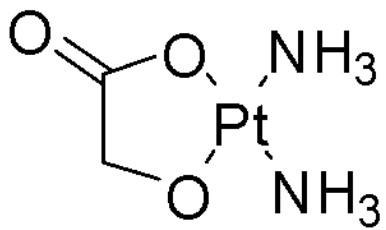
цисплатин



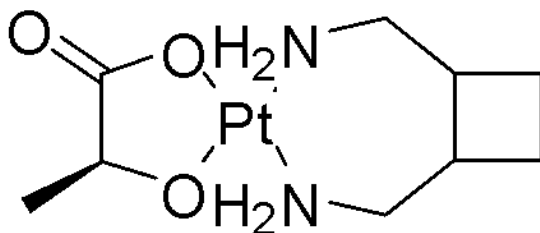
окиплатин



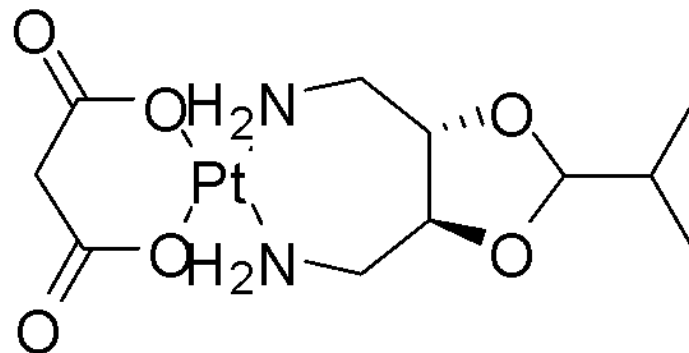
карбокисплатин



недаплатин



лобаплатин

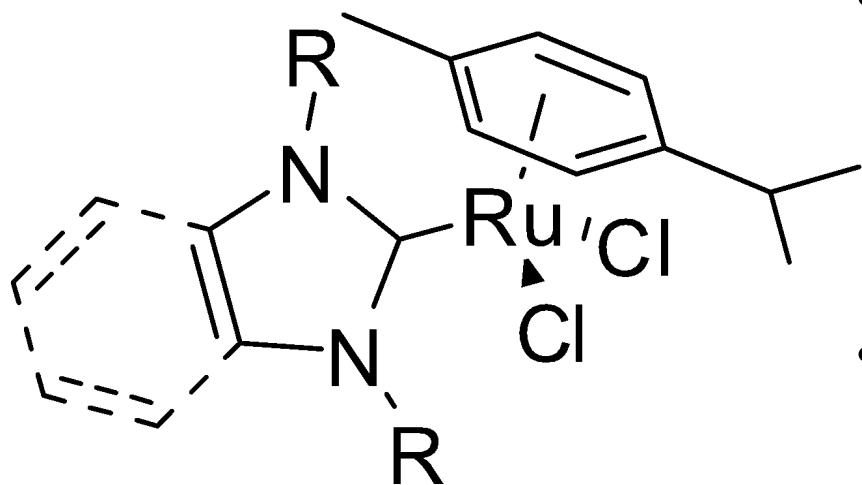


гептаплатин

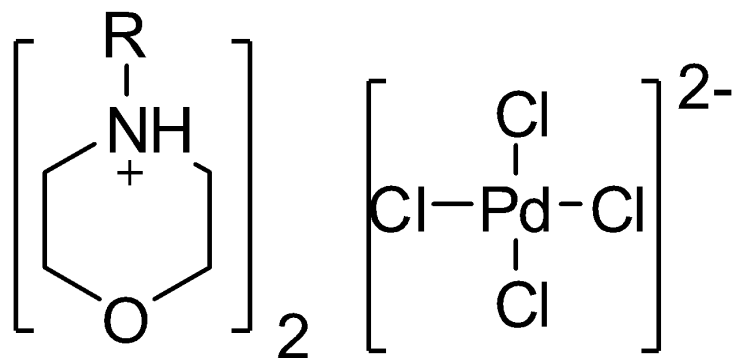
- В.Н. Окулов // Дис. ... канд. хим. наук. Москва. **2015**. 180 с.
- X. Shu, X. Xiong, J. Song, C. He, C. Yi // Angew. Chem. Int. Ed. **2016**. 55. 14246



# Комплексы Ru(II) и Pd(II)



- L. Oehninger, M. Stefanopoulou, H. Alborzina, J. Schur, S. Ludewig, K. Namikawa, A. Muñoz-Castro, R. W. Köster, K. Baumann, S. Wölfl, W. S. Sheldrick, I. Ott, // *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 1657.
- F. Hackenberg, H. Müller-Bunz, R. Smith, W. Strciwilk, X. Zhu, M. Tacke // *Organometallics*, **2013**, 32, 5551.



R=H, Me

- Н. А. Касьяненко, Е. В. Левыкина, О. С. Ерофеева, Н. А. Иванова, И. А. Ефименко // *Журнал структурной химии*, **2009**. 50, 1034.

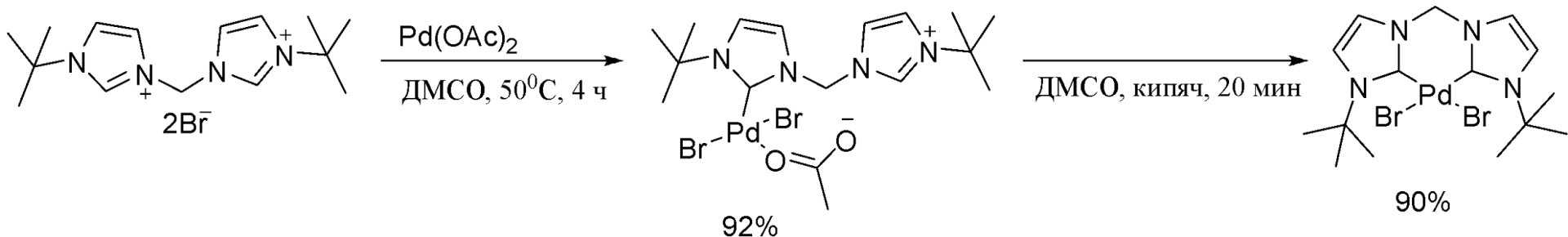
# Комплекс Ru(II) в химиотерапии рака и его антипаркинсоновое



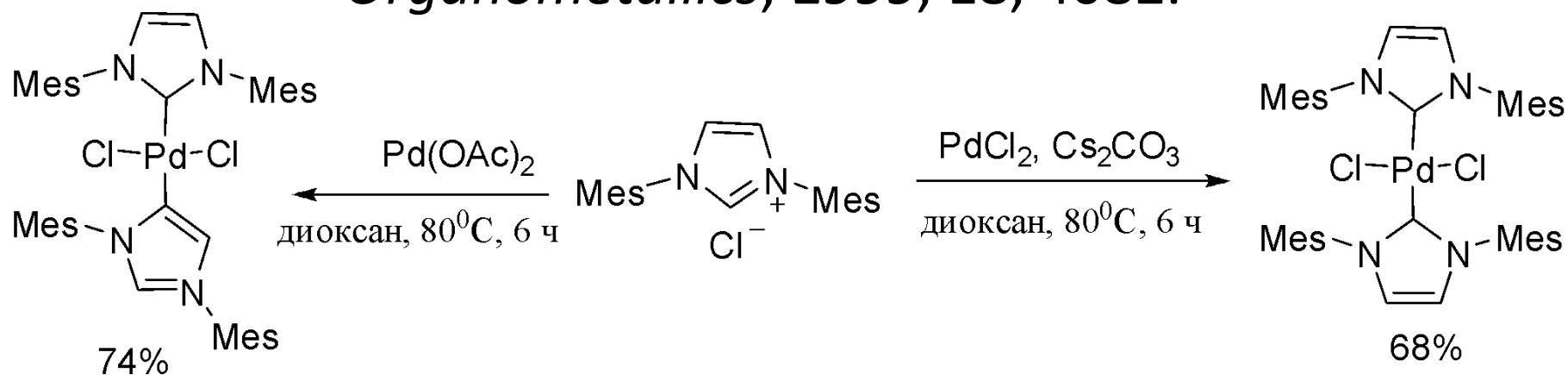
- D. Carmona, M.P. Lamata, L.A. Oro // *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 2239.
- A.H. Velders, A. Bergamo, E. Alessio, E. Zangrando, J.G. Haasnoot, C. Casarsa, M. Cocchietto, S. Zorzat, G. Sava // *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1110.
- A. Bergamo, G. Stocco, C. Casarsa, M. Cocchietto, E. Alessio, B. Serli, S. Zorzat, G. Sava // *Int. J. Oncol.* **2004**, 47, 373.
- W. Liu, R. Gust // *Coordination Chemistry Reviews*, **2016.**, 329, 191.

# Синтез комплексов

## палладия

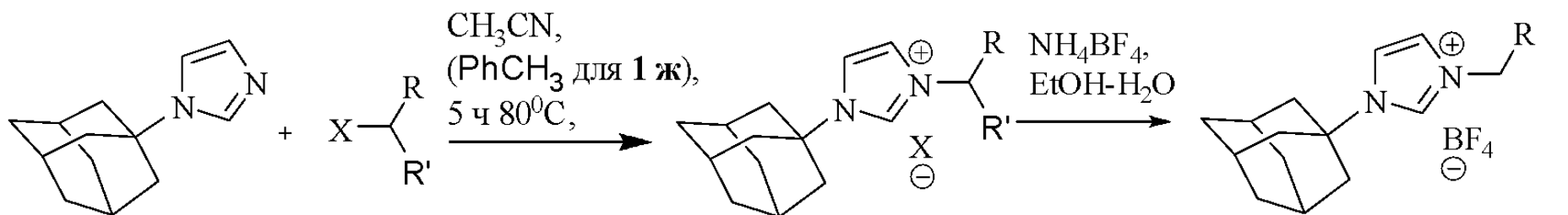


W.A. Herrmann, J. Schwarz, M.G. Gardiner // *Organometallics*, **1999**, 18, 4082.



H. Lebel, M. K. Janes, A. B. Charette, S. P. Nolan // *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5046.

# Несимметричные 1-адамантилзамещенные соли имидазолия



1 а 82%, б 86%, в 87%, г 78%, д 92%, е 95%

2 а 86%, б 68%, в 70%, г 87%, д 81%

1 а: X=Br R=R'=Ph

1 б: X=Br R=Ph R'=H

1 в: X=Br R=3,5-диметилфенил R'=H

1 г: X=Cl R=Mes R'=H

1 д: X=Cl R=2,3,5,6-тетраметилфенил R'=H

1 е: X=Cl R=1-нафтил R'=H

1 ж: X=I R=R'=H

2 а: X=Br R=Ph

2 б: X=Br R=3,5-диметилфенил

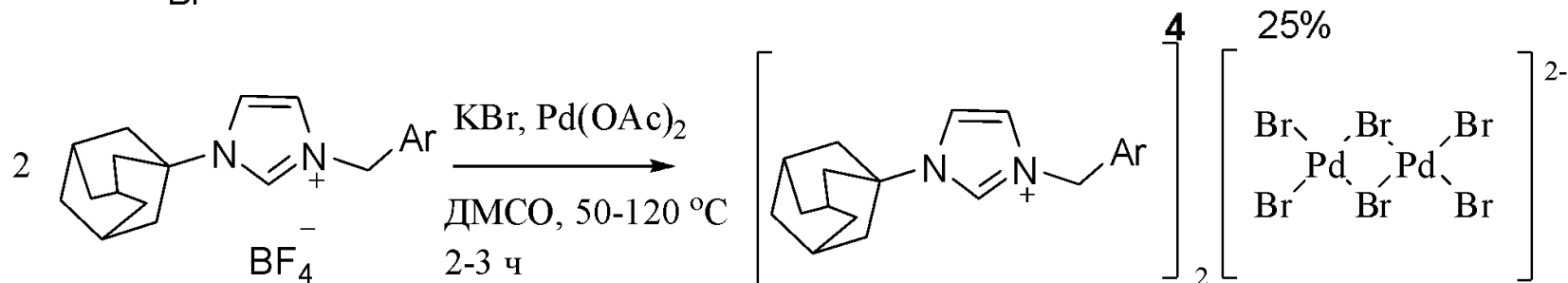
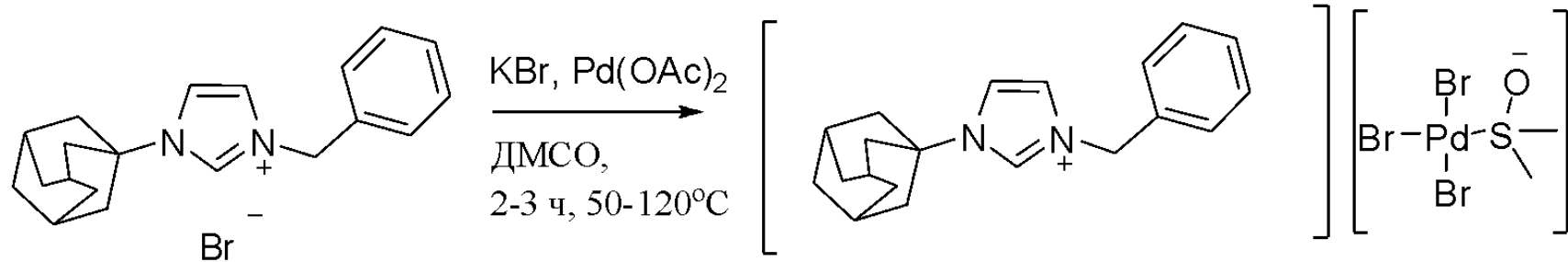
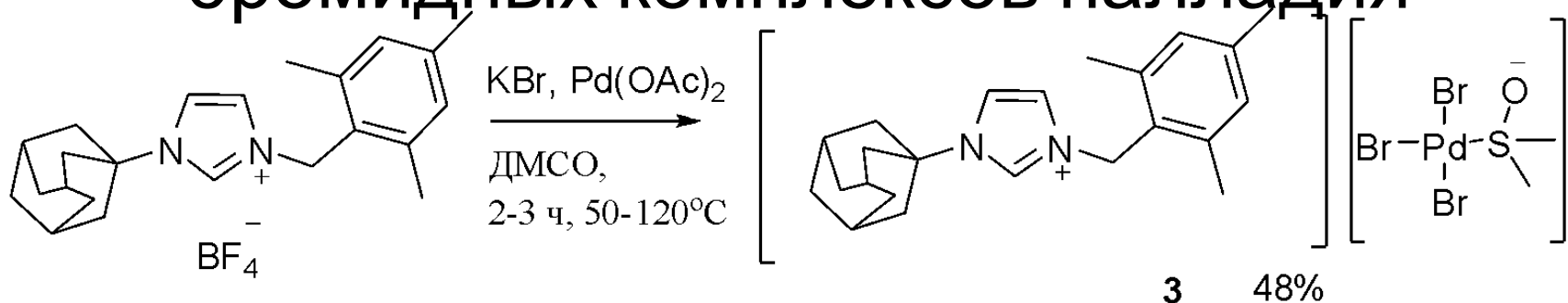
2 в: X=Cl R=Mes

2 г: X=Cl R=2,3,5,6-тетраметилфенил

2 д: X=Cl R=1-нафтил

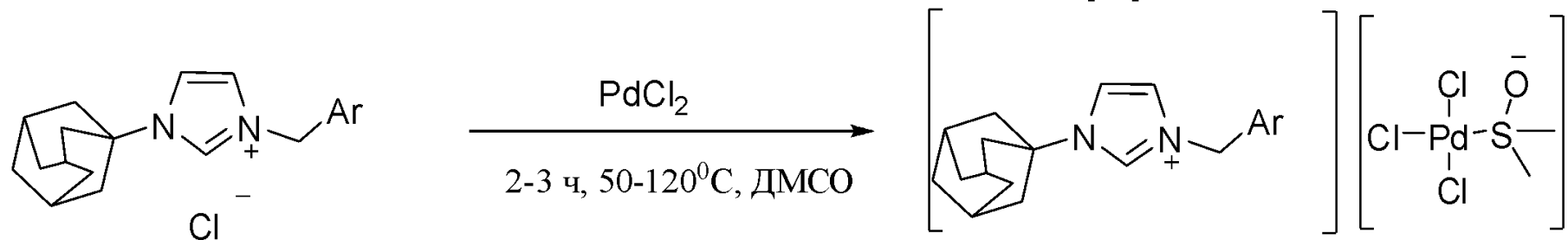
**М.С. Денисов** // Автореф. дис. ... канд.  
хим. наук. Новосибирск. 2015. 24 с.

# Получение катионно-анионных бромидных комплексов палладия

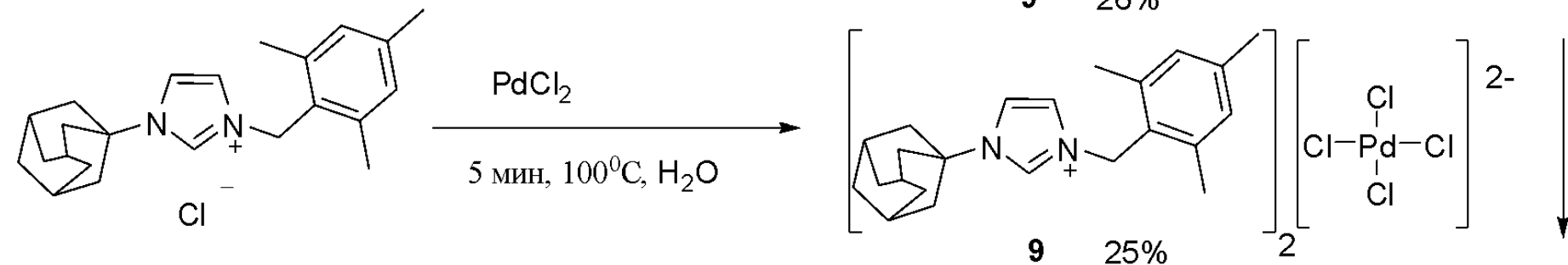
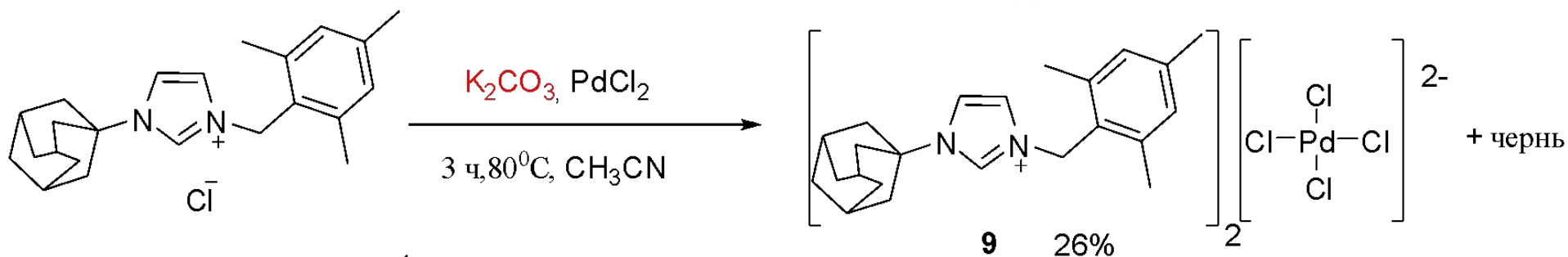


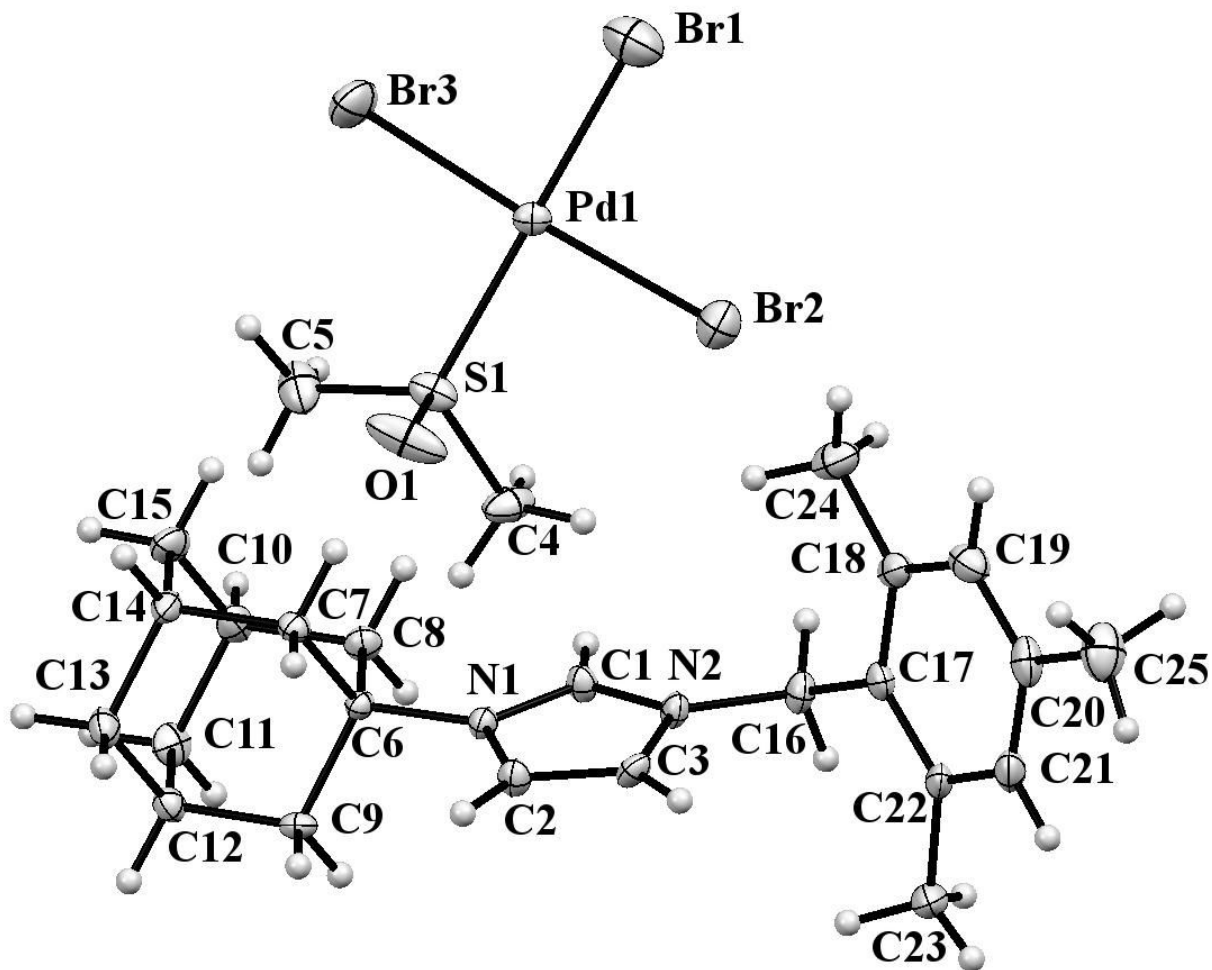
Ar = 2,3,5,6-тетраметилфенил (**5**), 36%  
 нафтил (**6**) 39%

# Получение анионных хлоридных комплексов палладия

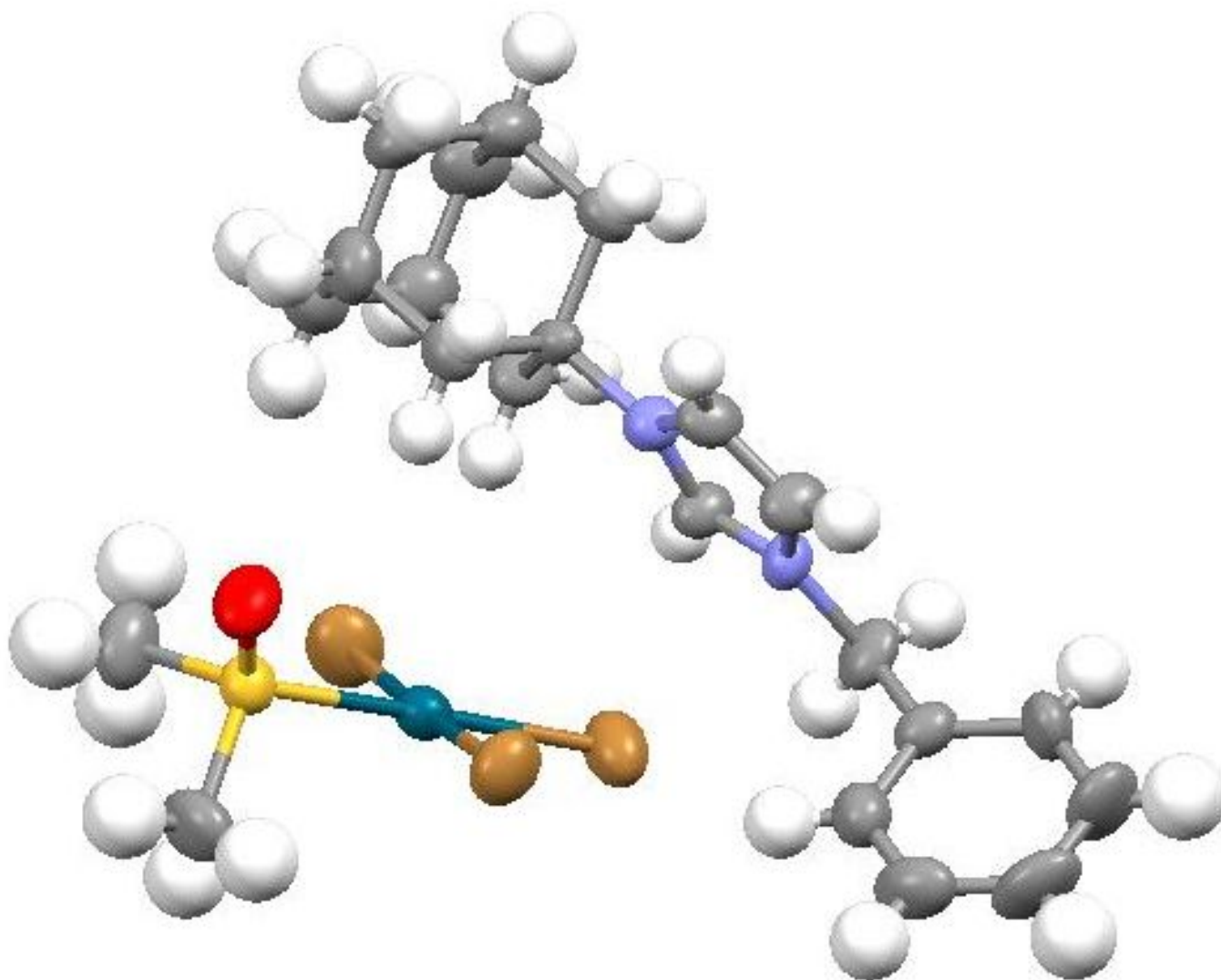


Ar = мезитил (7), 85%  
 2,3,5,6-тетраметилфенил (8) 48%



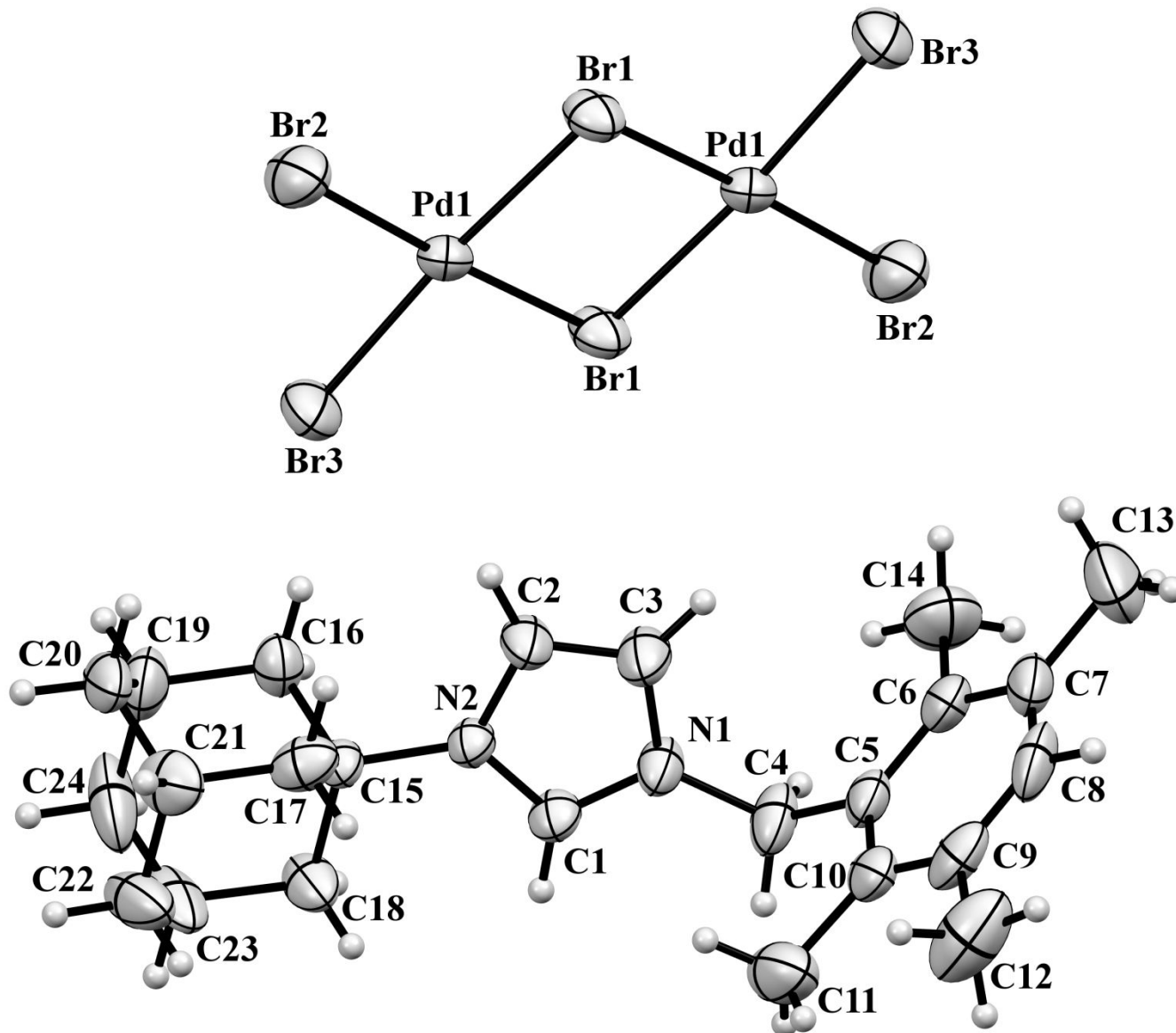


**Комплекс 3 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.**

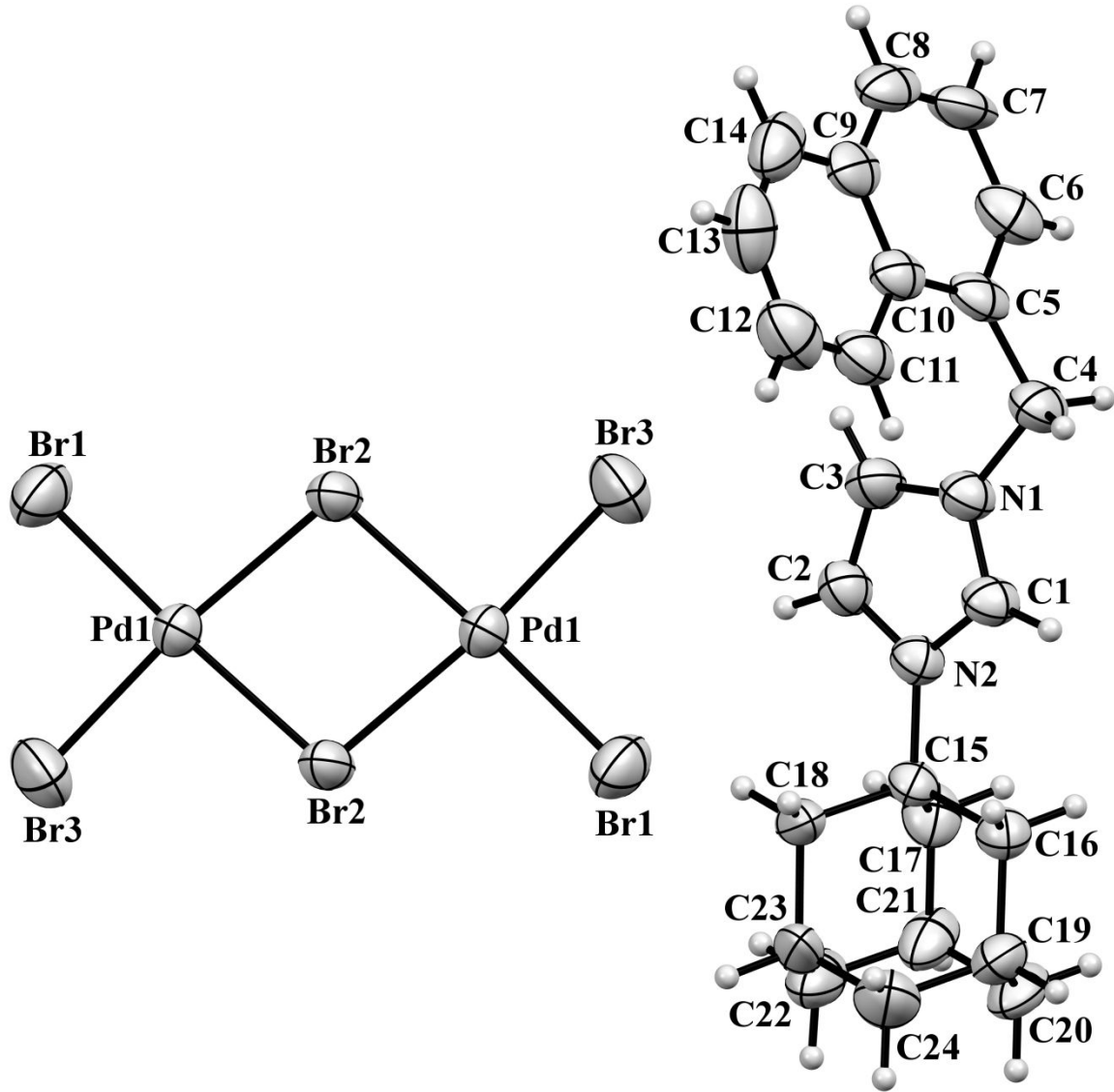


**Комплекс 4 в тепловых эллипсоидах**

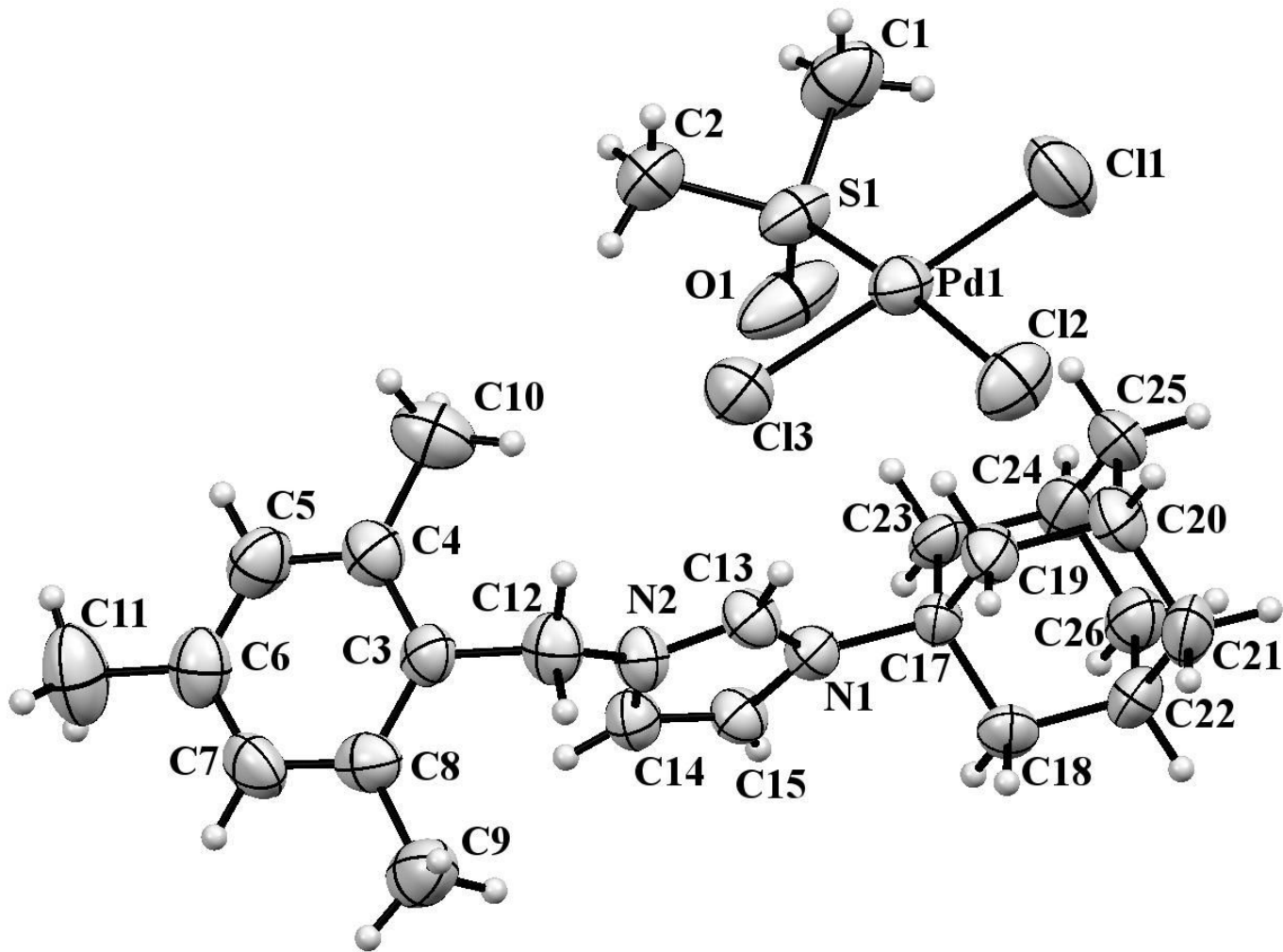




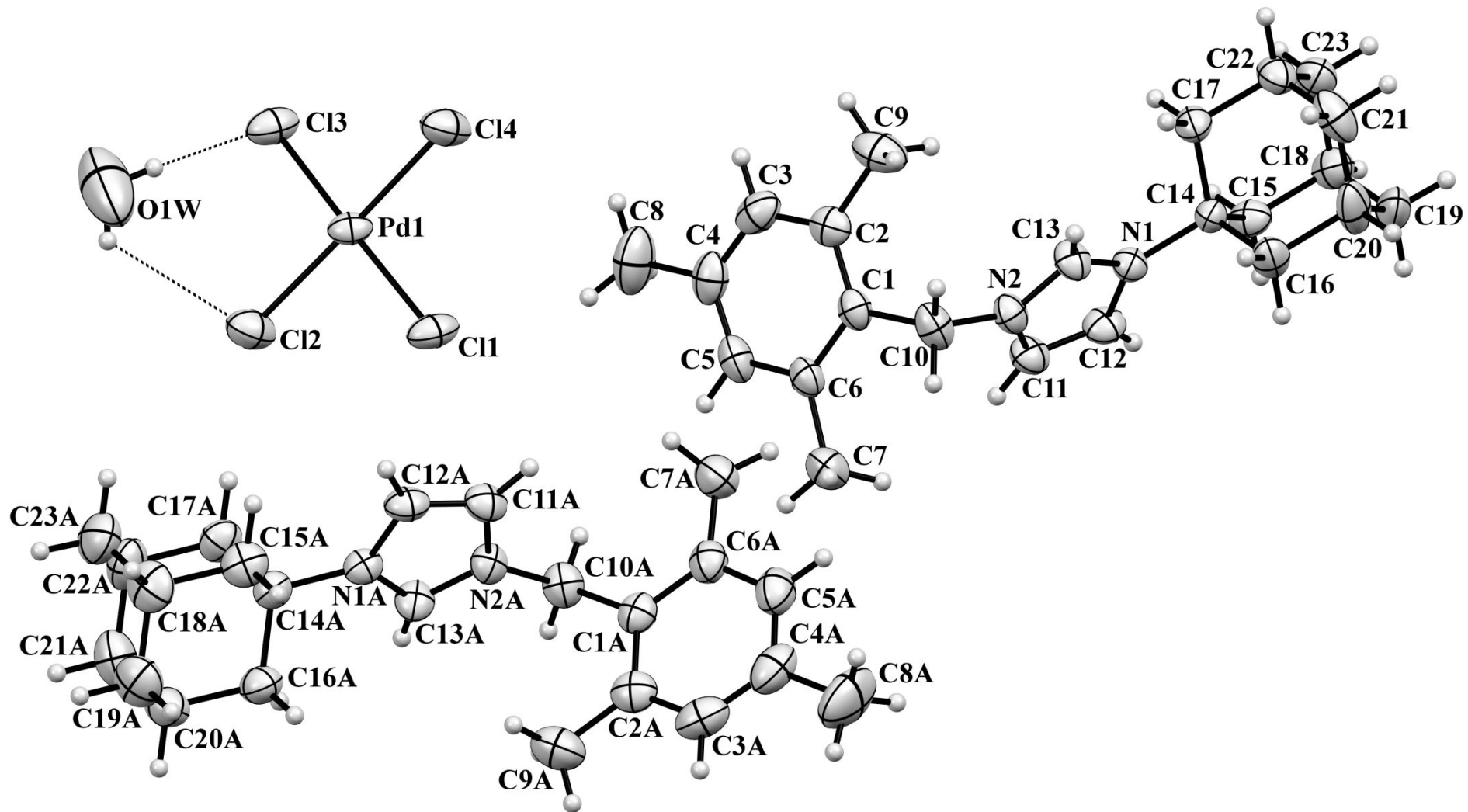
**Комплекс 5 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.**



**Комплекс 6 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.**



**Комплекс 7 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.**

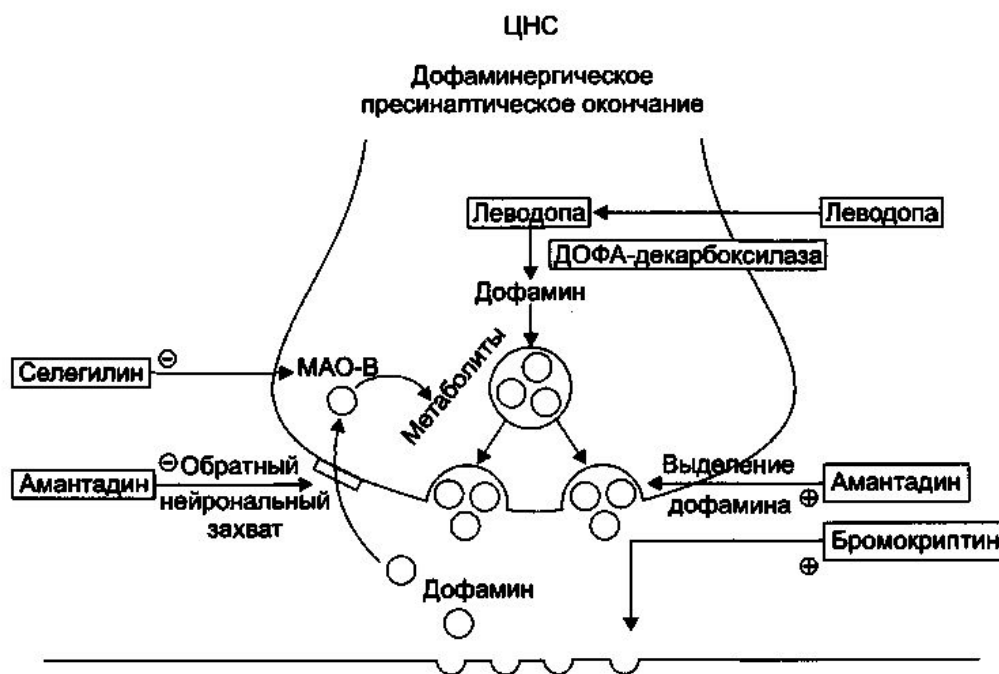


**Комплекс 9 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.**

# Биологические испытания комплексов палладия

Цитотоксическая активность.

Ингибирование моноаминооксидазы (МАО Б).



# Биологическая активность MAO.

Соединение	Активность фермента MAO, % Митохондрии мозга
Контроль	97,0 ± 14,3
Разагалин	17,2 ± 3,3
Селегелин	16,9 ± 2,6
3 ДМСО, 3Br, Mes	17,6 ± 4,3
4 3Br, Dy	18,5 ± 2,4
5 3Br, Naft	17,9 ± 2,2
7 ДМСО, 3Cl, Mes	20,1 ± 2,2
8 ДМСО, 3Cl, Dy	19,2 ± 4,6
9 4Cl	20,8 ± 2,5

# Отказ РФФИ по региональному гранту

- По оглашению: отсутствует план ДКИ.
- На самом деле: сменена феодадала.



• 1957



1979

# РАН и КРЫМ



- Исследования проводились на митохондриях мозга мышей, а не на мышцах целиком.
- Элементный анализ нужен



- Рецензент вычислен



# Над НИОКР работали, благодарности

- Д.В. Ерошенко – за биологические исследования
- О.А. Майоровой, И.Г. Мокрушину и А.Р. Галееву – за ЯМР
- И.А. Борисовой - за ИК
- Н.А. Полежаевой – за поиск литературы
- Л.В. Павлоградской – за финансирование
- **В.А. Глушкову** – за время и пространство
- С.П. Шавкунову – за кондуктометрию
- М.В. Дмитриеву и П.А. Слепухину – за РСА

# Часть 4

Другие гранты

# МК-1104.2017.3

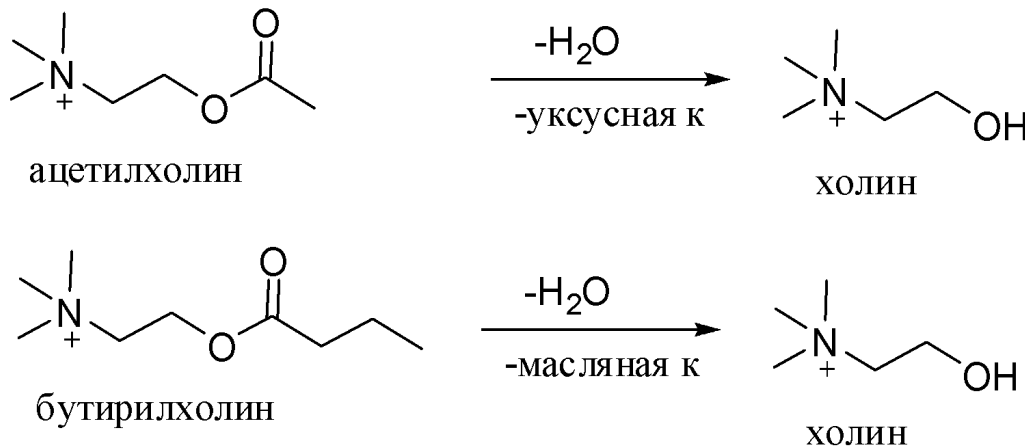
- Грант президента РФ.
- Заявка на тему новых нестероидных противовоспалительных препаратов из ди- и три-трепенов.
- Я руководитель. Не дали.
- Почему не дали не сказали.
- В настоящем году тематика была ограничена антибактериальными средствами. Новая заявка подана.

# Грант РФФИ БРИКС



# Грант РФФИ БРИКС

- Против Альгеймера по механизму ингибирования холинэстераз.



# Охрана труда. Опасные факторы.

Официально	На самом деле
Дихлорэтан	ЛВЖ
Толуол	Тепловой взрыв
Ацетон	Дихлорметан и хлороформ
Амины алифатические	Пиридин и его гомологи
	Шум

# Охрана труда. Биомаркеры

Кровь:

- Базофилы зернистые
- Ретикулоноциты
- Пласт. Биццоцерио
- Свертываемость
- АлАт
- АсАт
- Билирубин
- Холестерин общий

Моча: сахар

Спирометрия

УЗИ простаты