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 биоорганичекая 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 МАО-ингибирующей активности, а также исследование механизмов клеточной гибели, индуцируемой действием цитотоксически активных продуктов синтеза

Часть 1

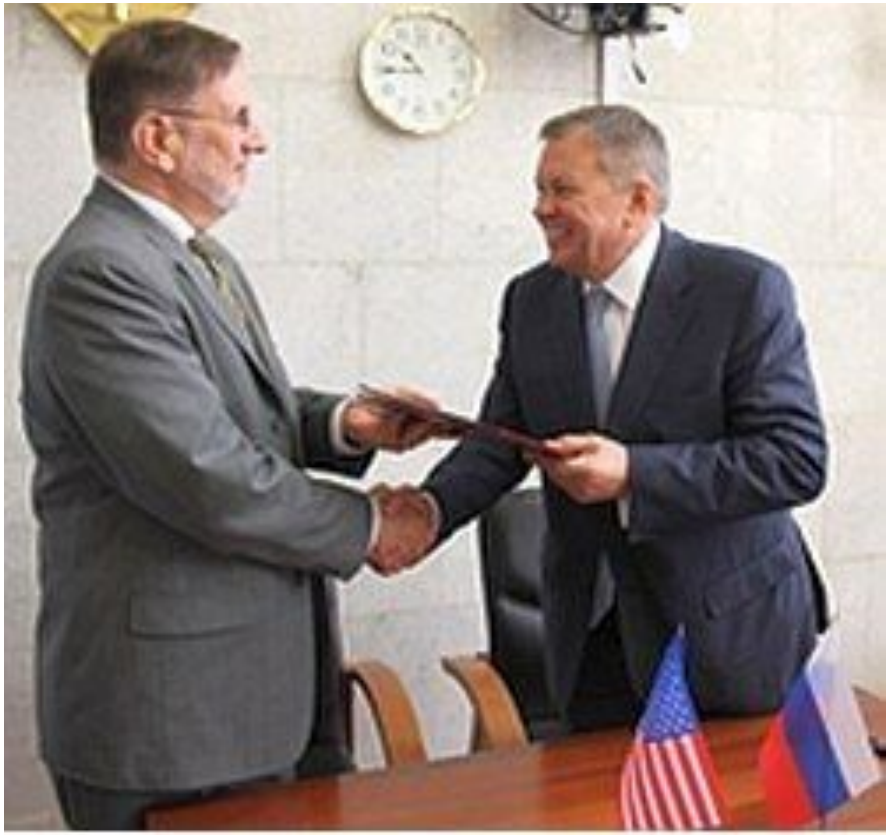
Гранты РФФИ: 14-03-31168 (я руководитель);

16-33-00147

Об РФФИ

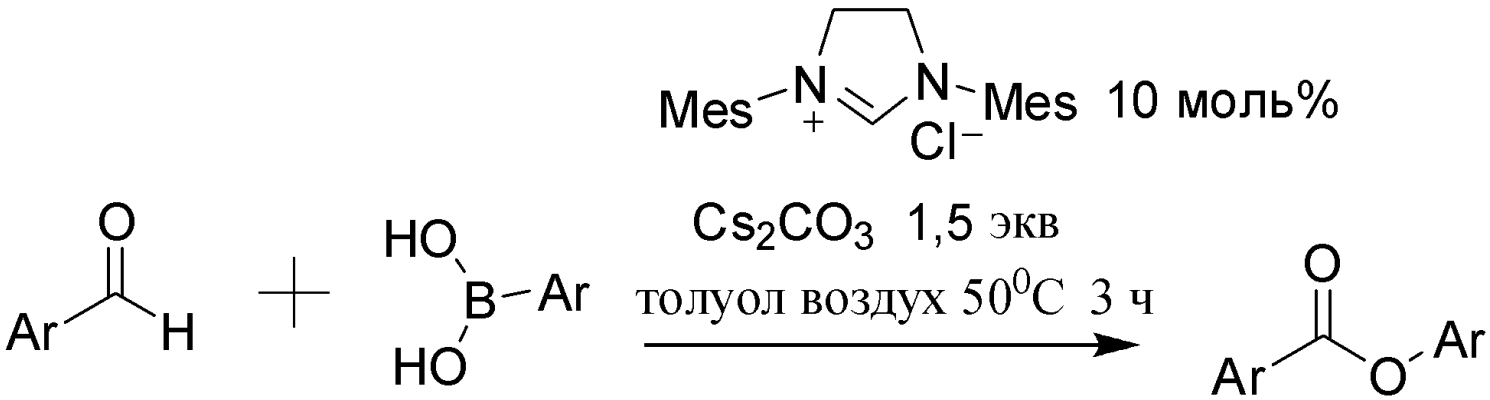
- Российский Фонд Фундаментальных Исследований

Российский ли?

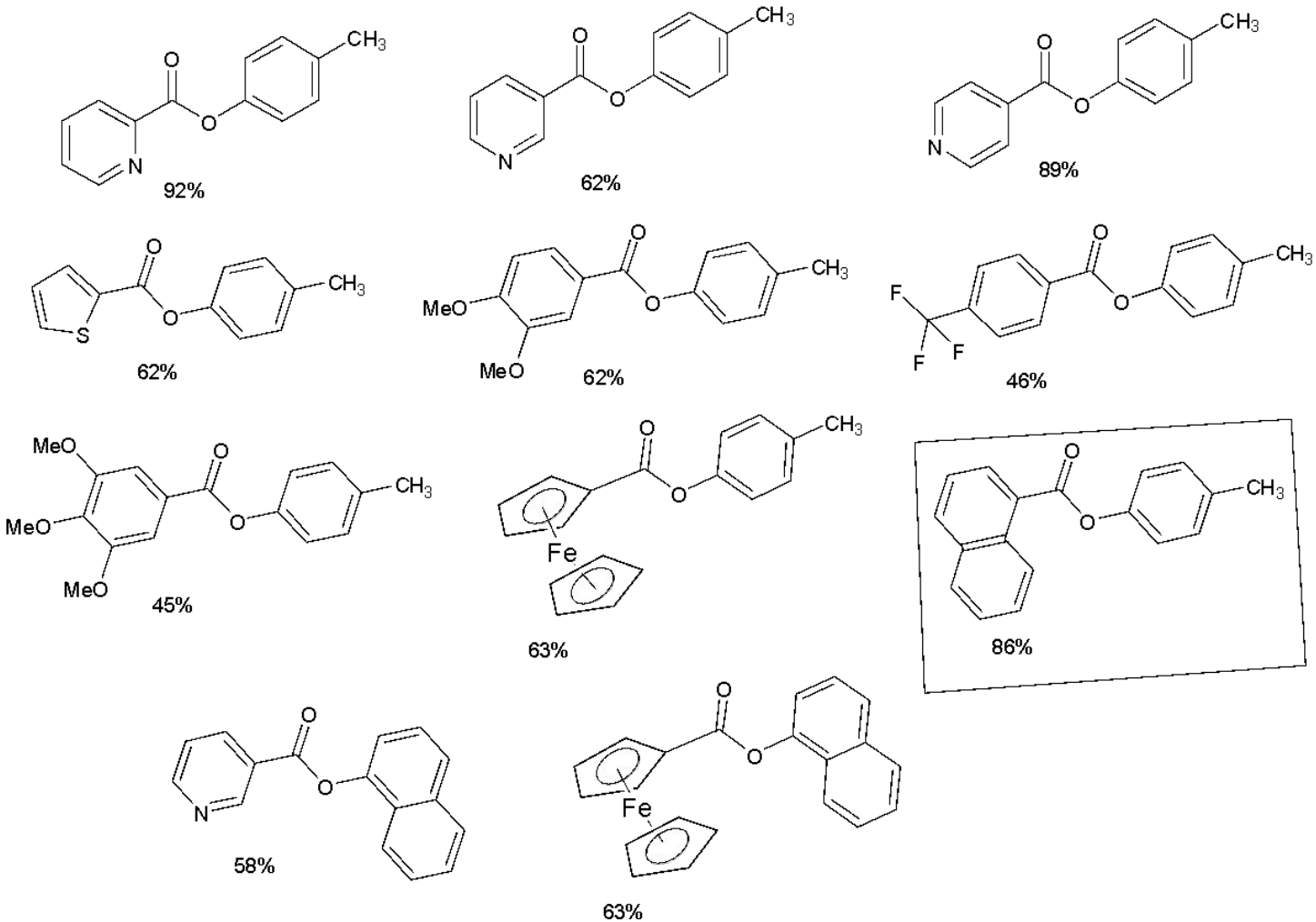


Советник по науке и технологиям посольства США в России Дэниель Росс и председатель Совета РФФИ академик В.Я. Панченко

NHC катализируемая реакция этерификации



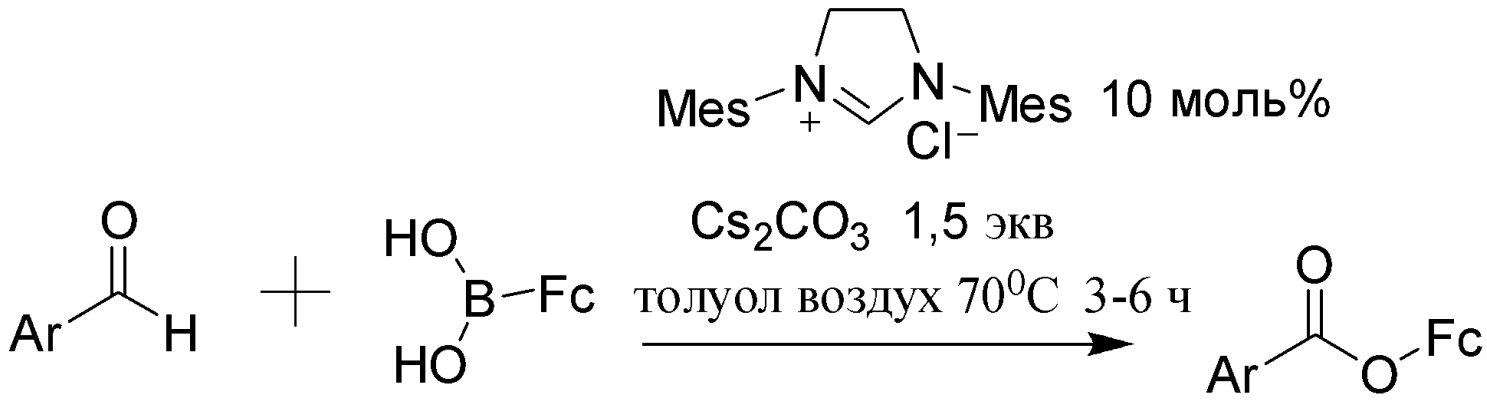
Получены эфиры на пером этапе НИОКР



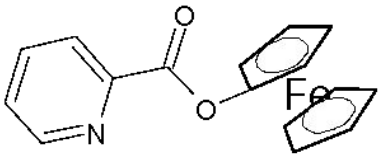
М.С. Денисов, А.А. Горбунов, В.А. Глушков, *ЖОрХ*, **2015**, *51(1)*, 89.

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

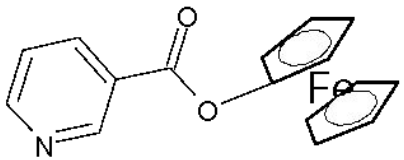
NHC метод окислительной этерификации в синтезе эфиров ферроценола



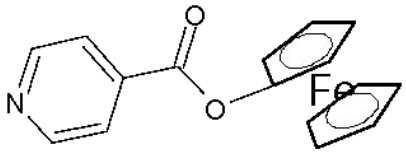
Новые эфиры ферроценола



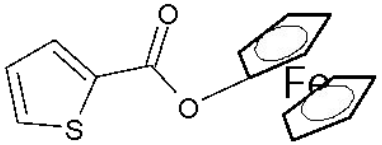
14%



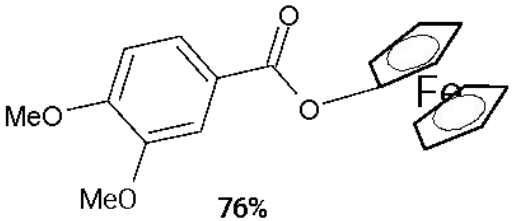
33%



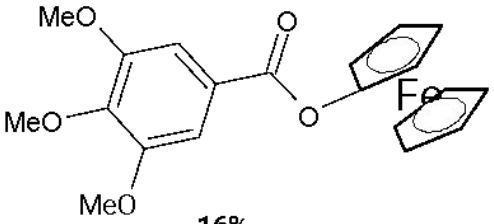
17%



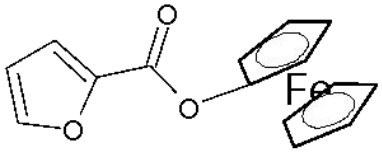
35%



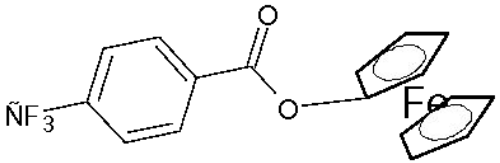
76%



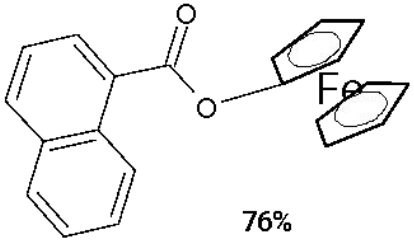
16%



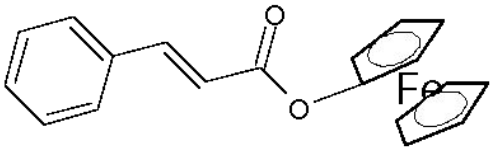
34%



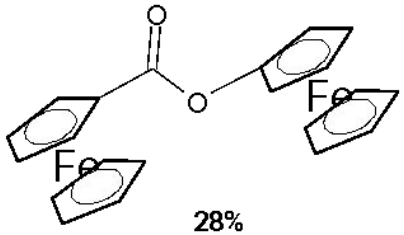
34%



76%



16%

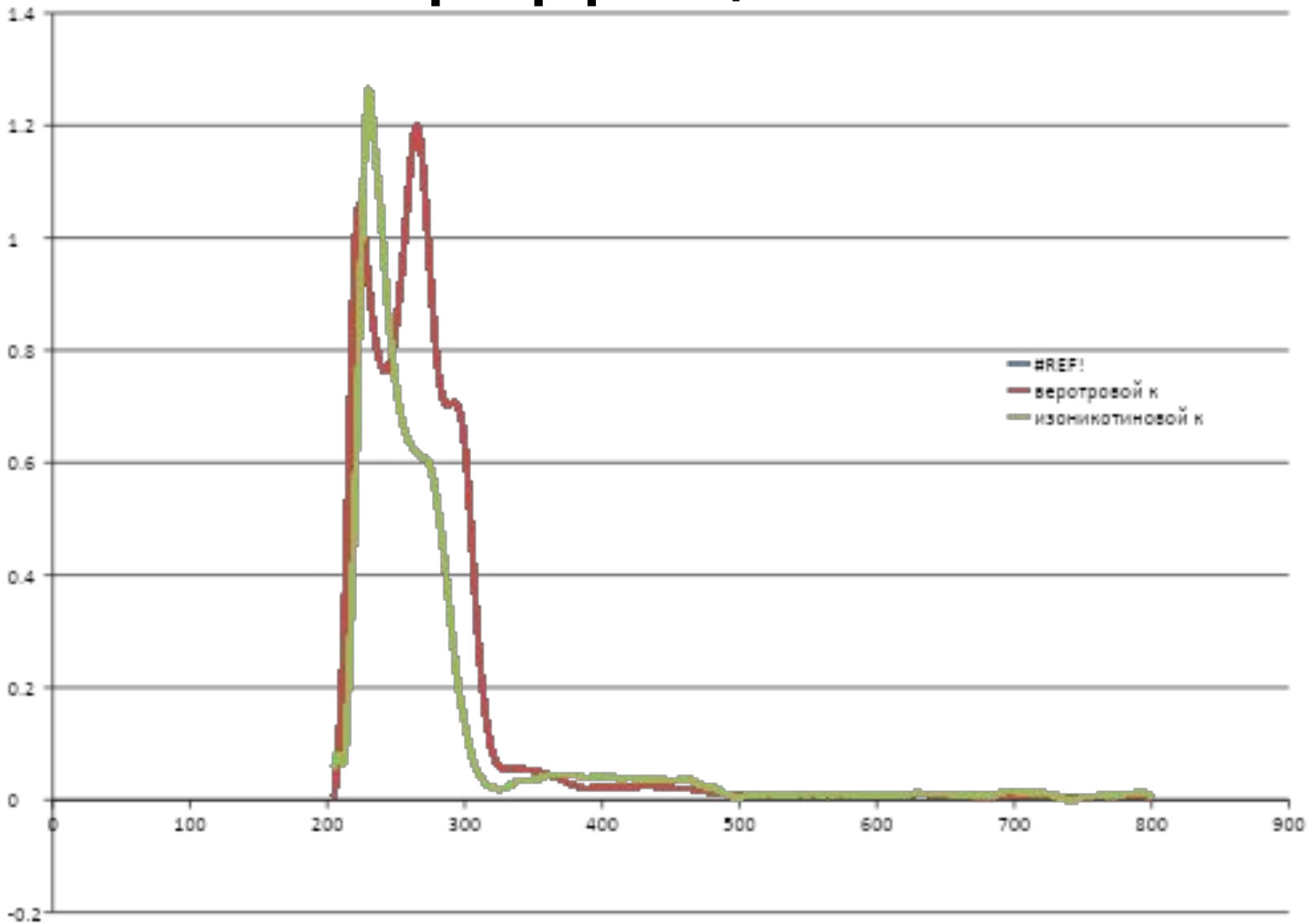


28%

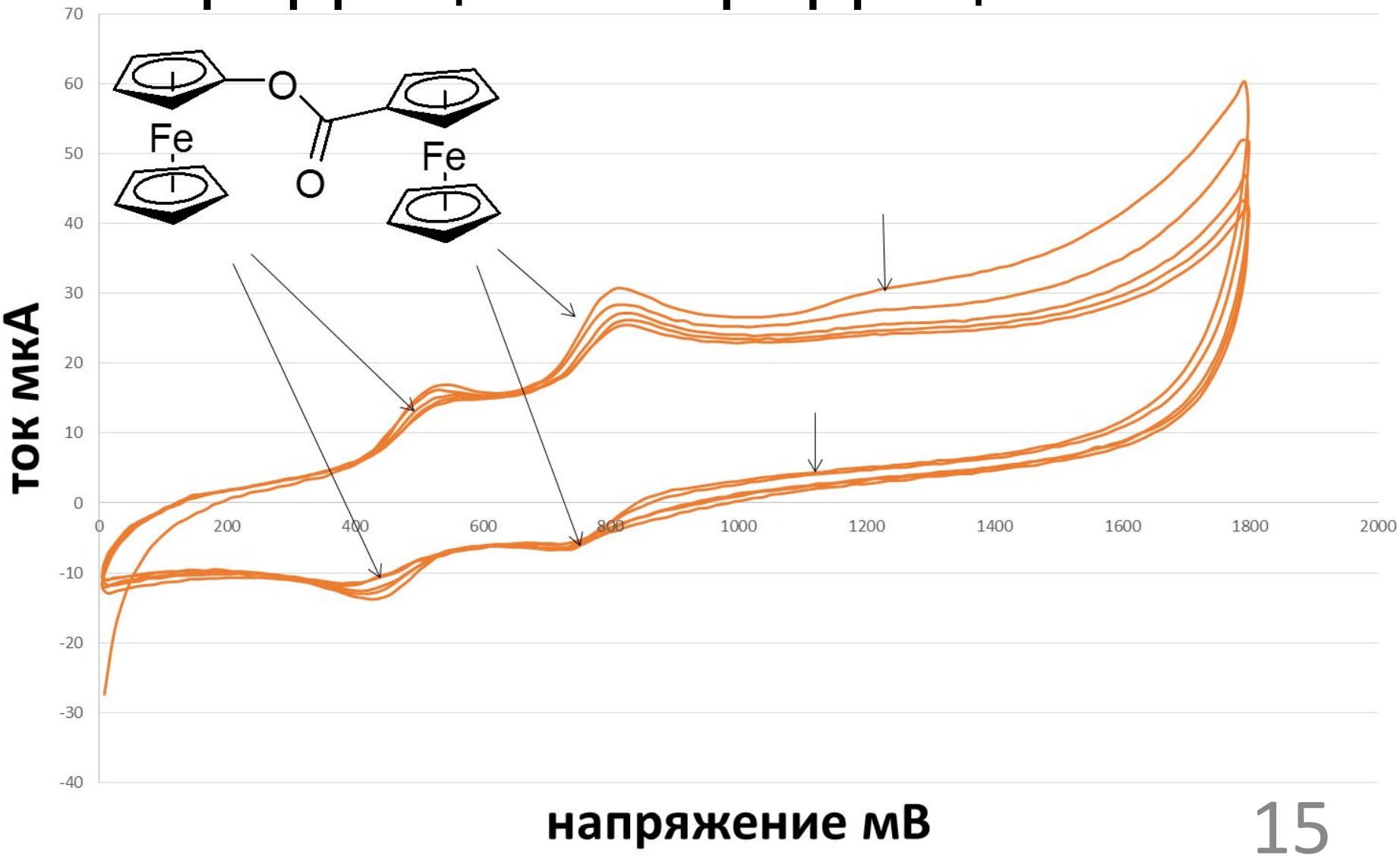
М.С. Денисов, А.Д. Антуфьева, А.А. Горбунов, К.О. Манылова, В.А. Глушков, ЖОХ. 2015, 85(12), 2034.

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

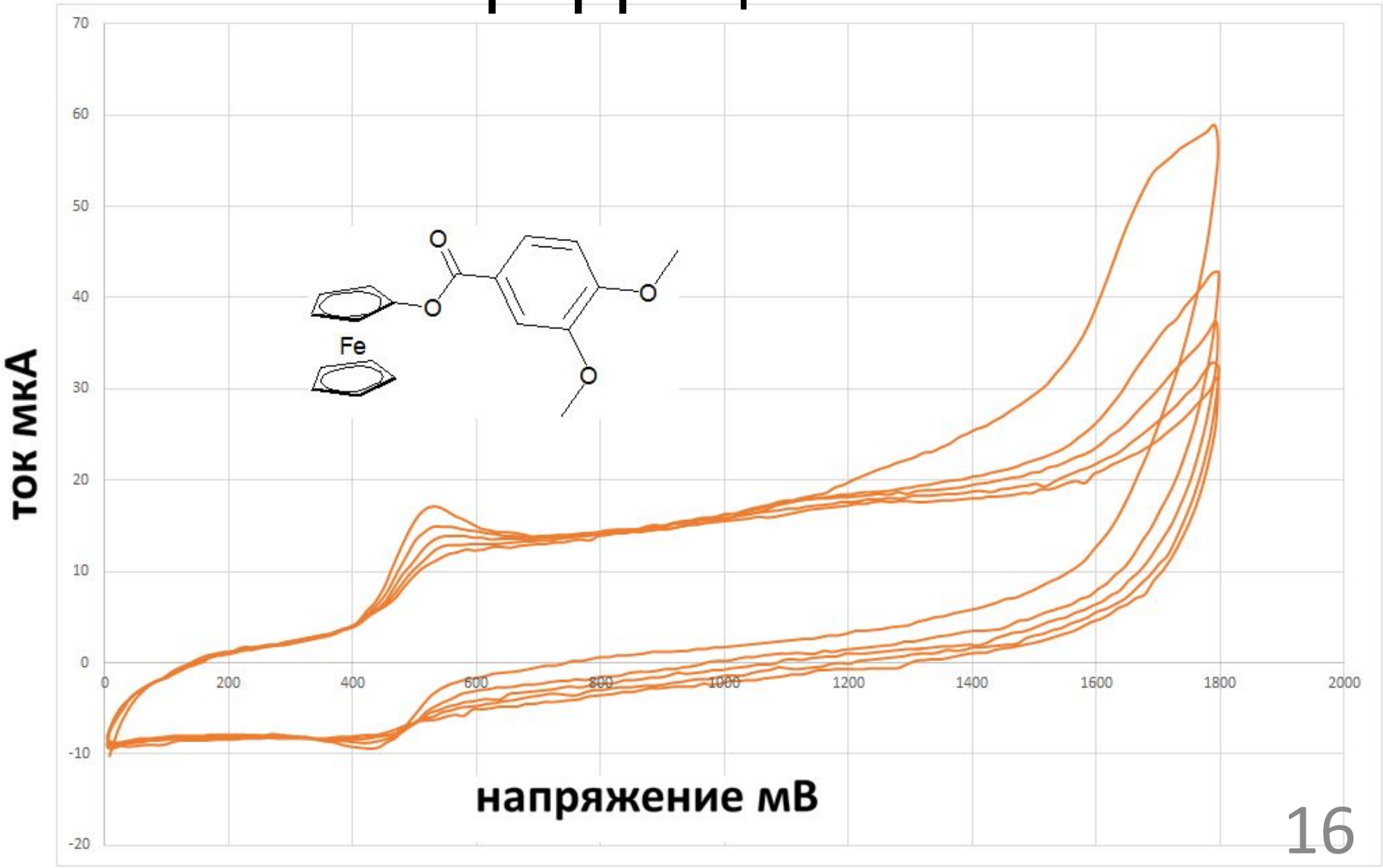
УФ спектры эфиров ферроценола



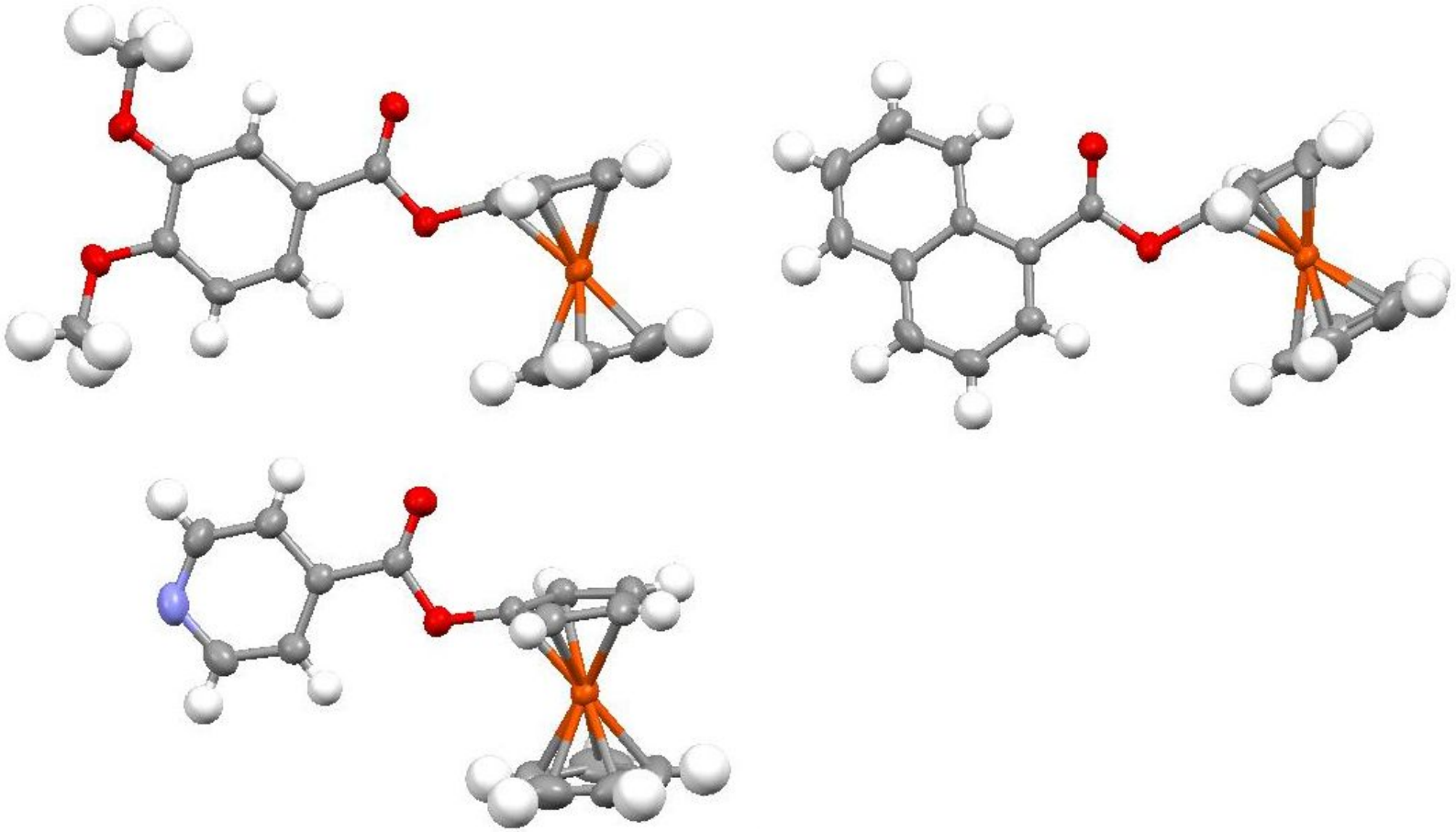
Циклическая вольтамперометрия ферроцената ферроценола



3,4-диметоксебензоат ферроценола

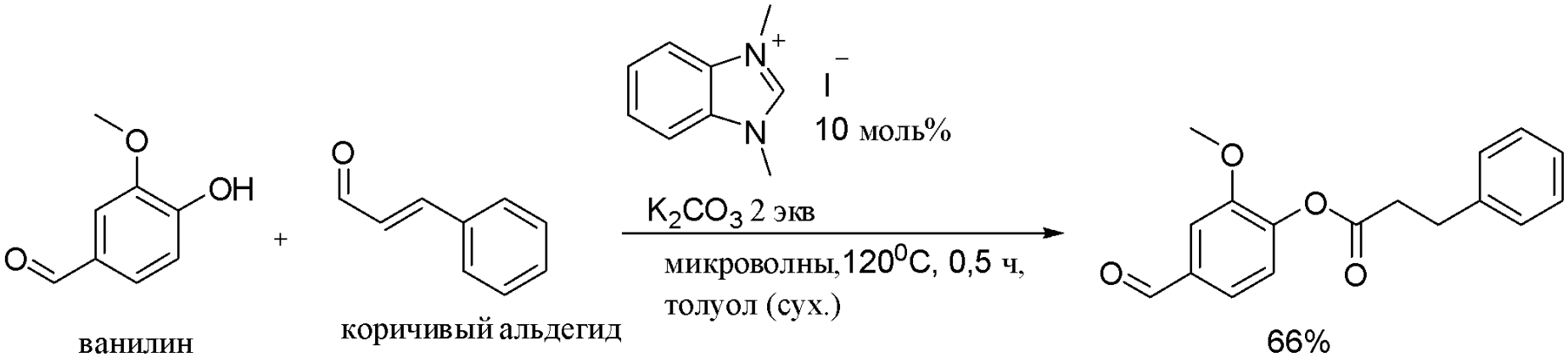


РСА эфиров ферроценола

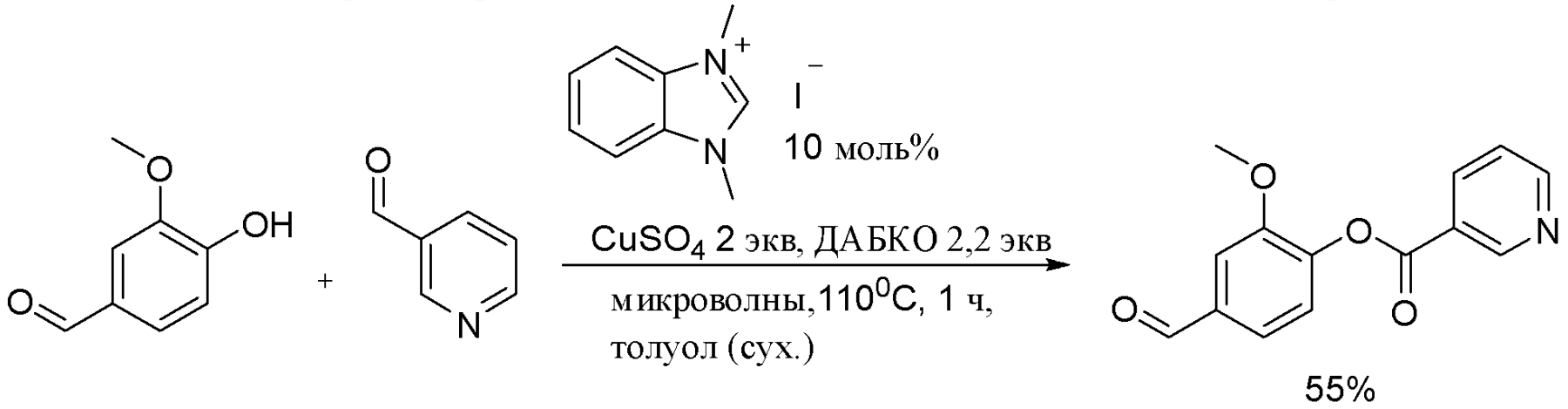


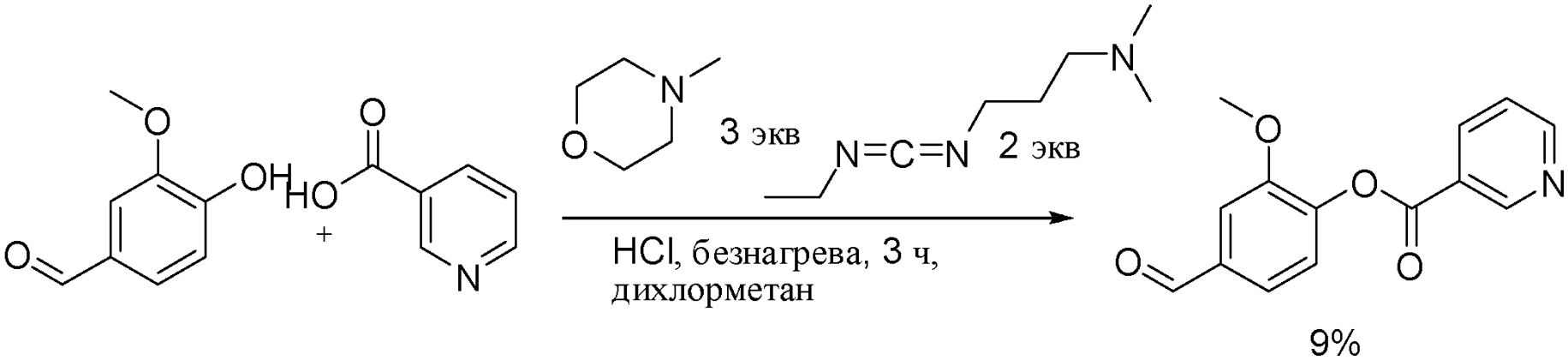
M. Denisov, A. Gorbunov, M. Dmitriev, P. Slepukhin, V. Glushkov, *Int. J. Org. Chem.*, **2016,** *6*, 107.

Получение эфира ванилина



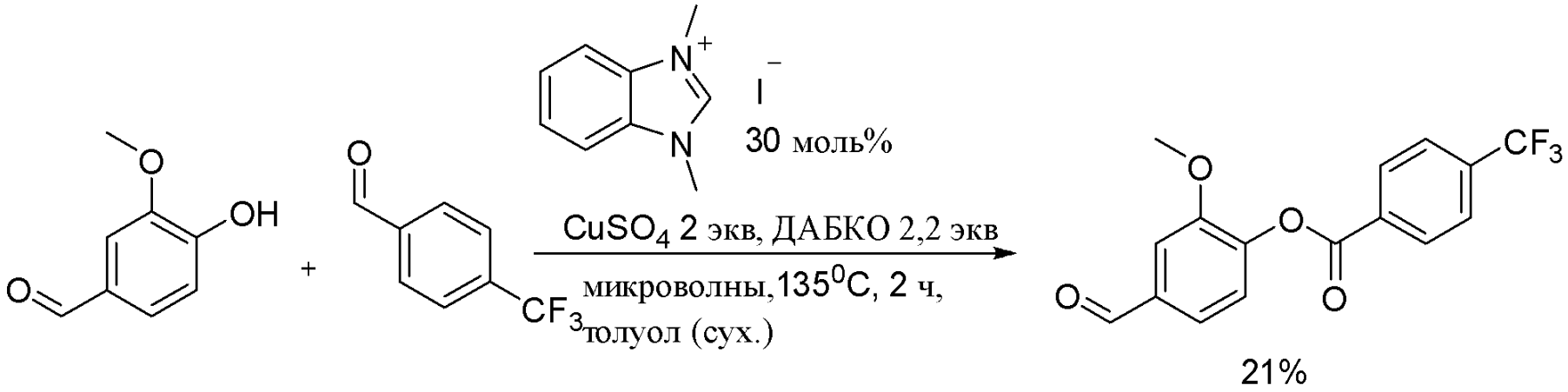
Медь (II) окислительная NHC этерификация, Альцгеймер



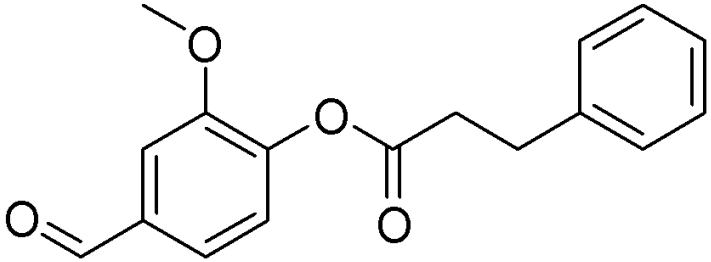


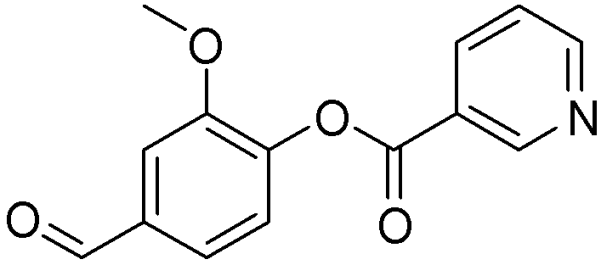
U.S. Pat. Appl. Publ. (2013), US 20130338199 A1 20131219 Hercules Powder Co Lid

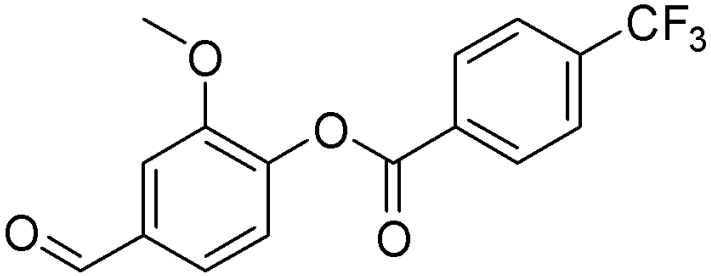
Получение нового эфира ванилина



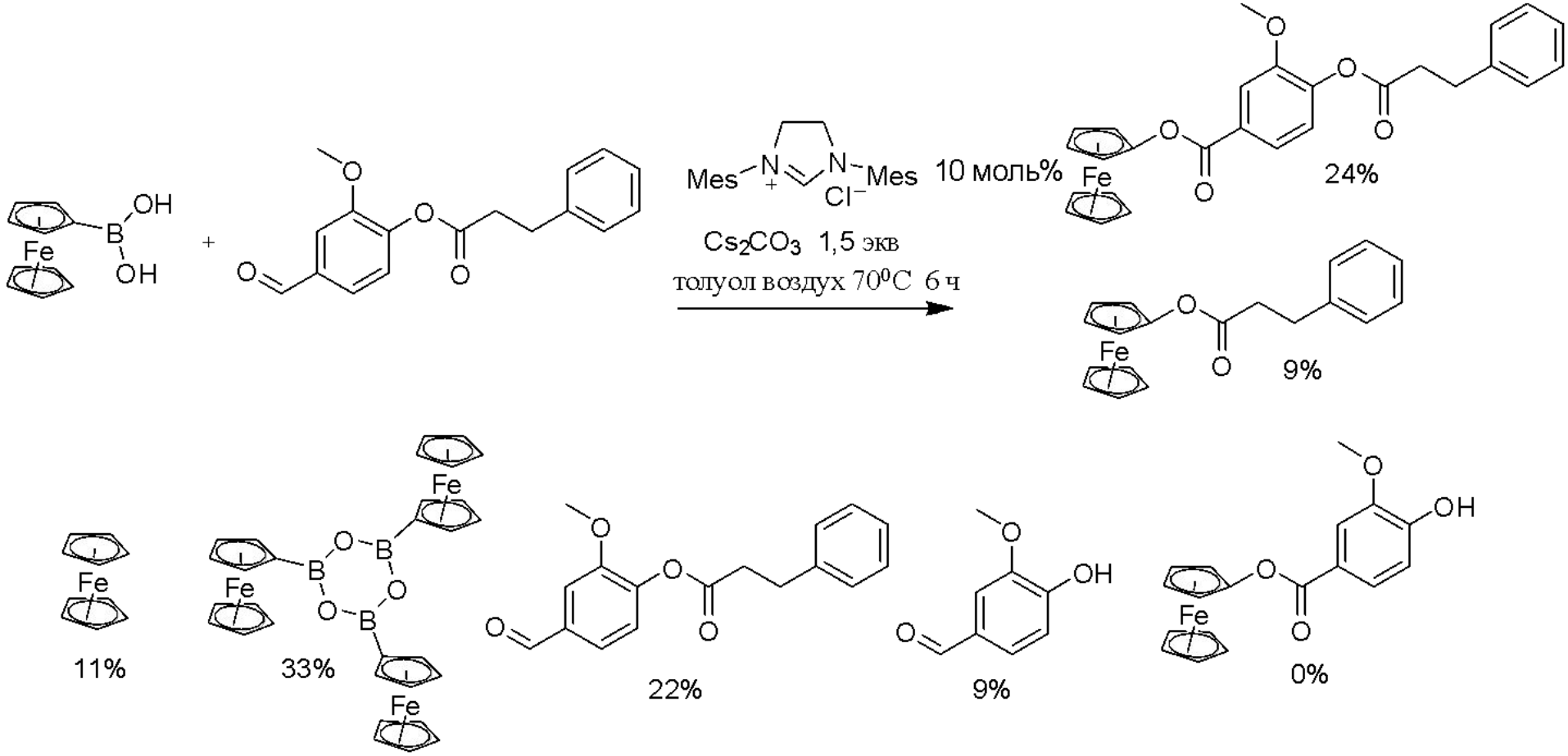
Эфиры ванилина



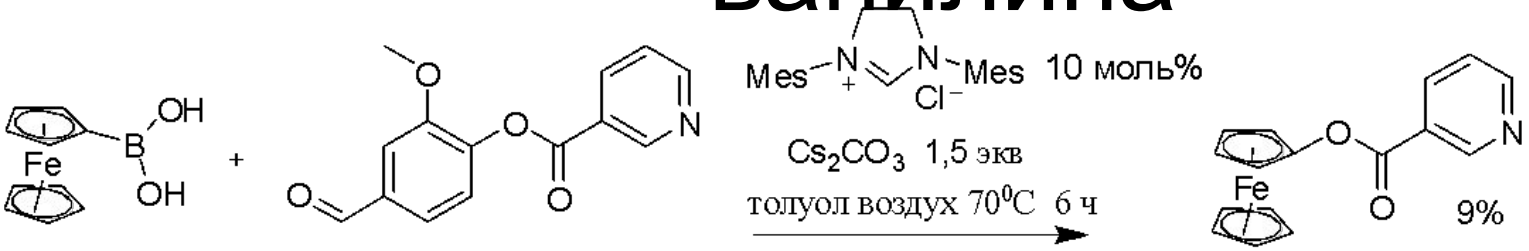




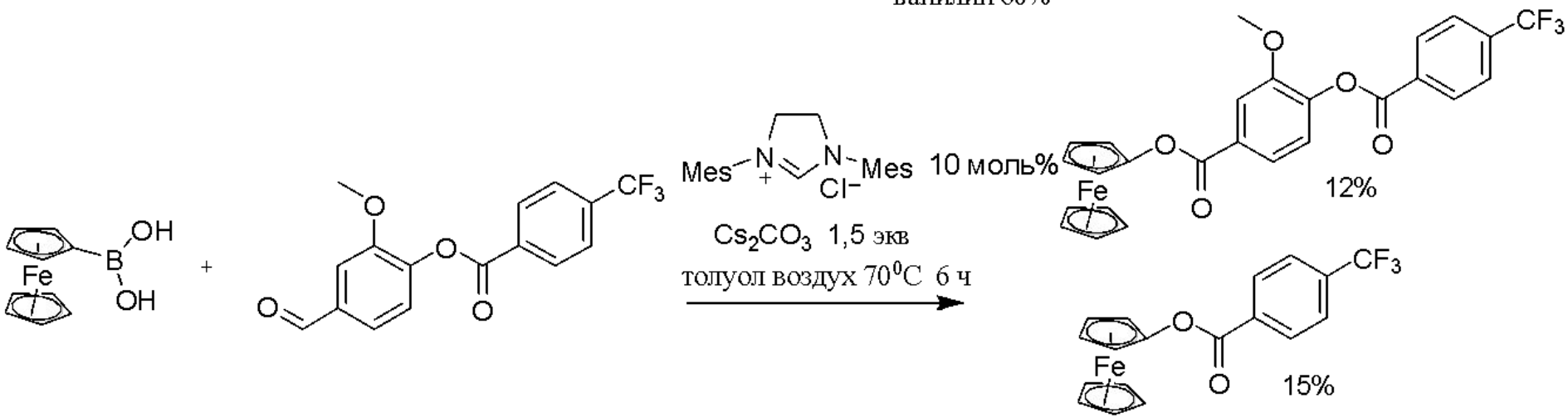
Получение эфира ферроцена и ванилина



Получение эфиров ферроцена и ванилина



исходный 31%
ванилин 60%



исходный 13%
ванилин 24%

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.

Биологичекая актвность соединения ферроценовых и ванилиновых (куркуминовых) фрагментов

- Ингибитор киназ, табуина, металлорецеторов, фотоактивен,
- защищает ДНК от окисления свободными радикалами.
- Работает против бактерий
- Работает против простейших (особенно против амибоидной дизентерии)
- Работает против грибков
- 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.

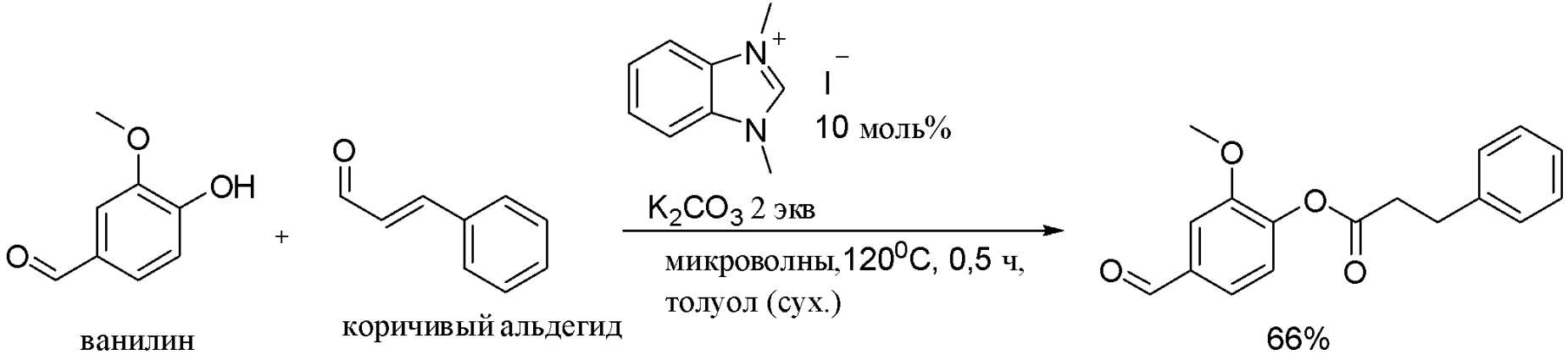
Заключение части 1.

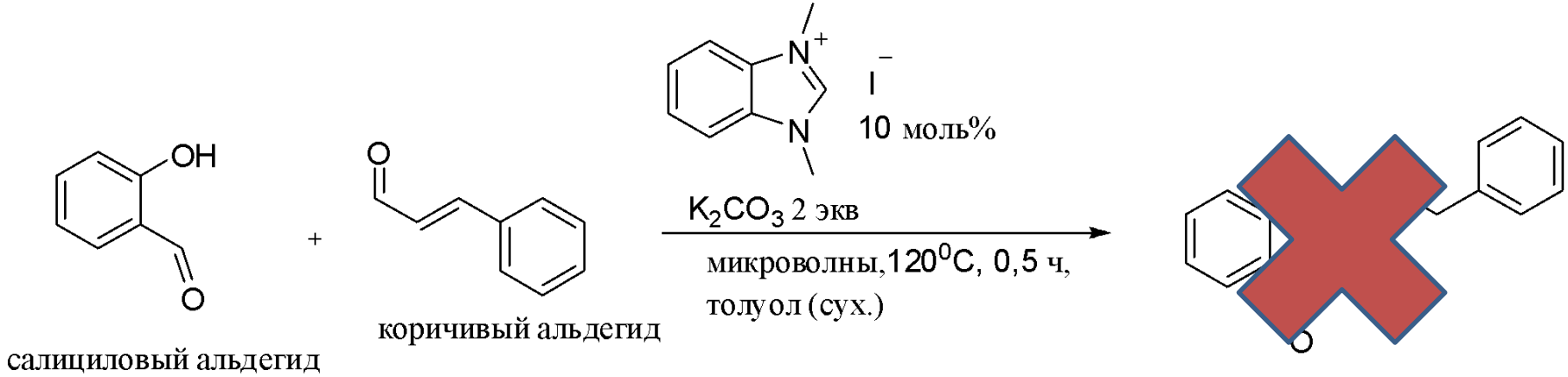
- М.С. Денисов, Л.В. Павлоградская, А.С. Пегушина, Ю.А. Мялицин, *Отчет НИОКР* по гранту 14-03-31168 № ЦИТИС 01201451784, Пермь. **2016,** 120.

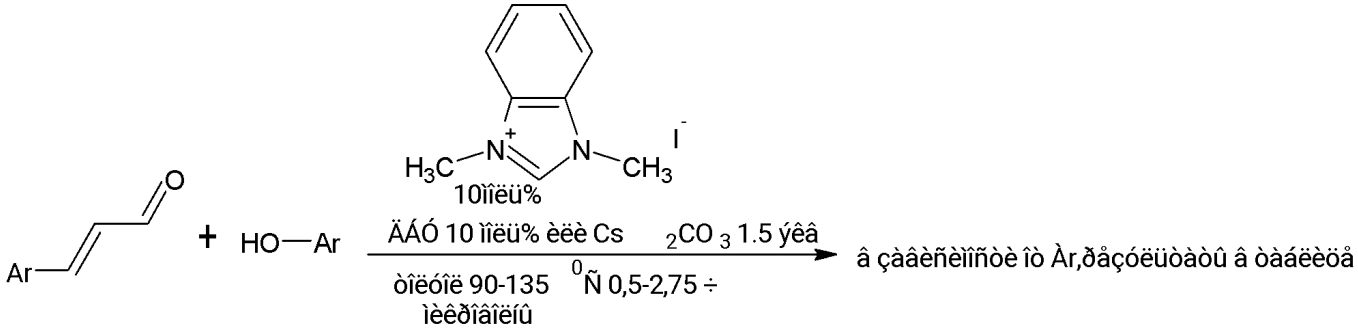
Часть 2

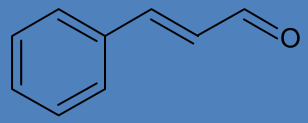
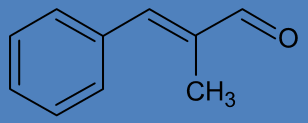
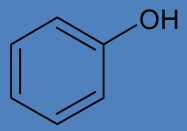
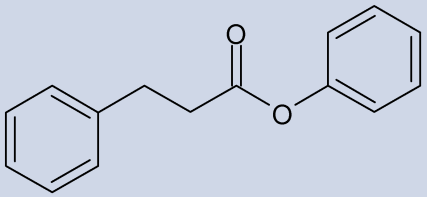
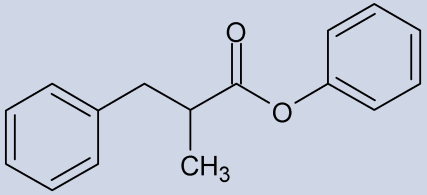
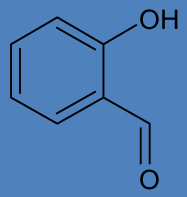
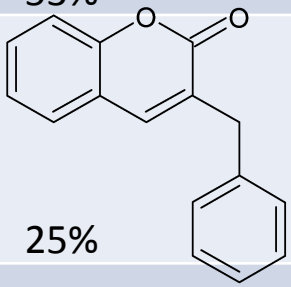
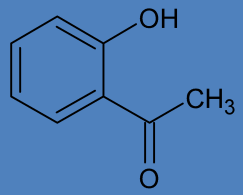
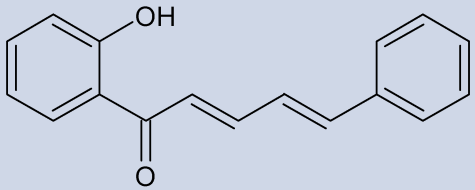
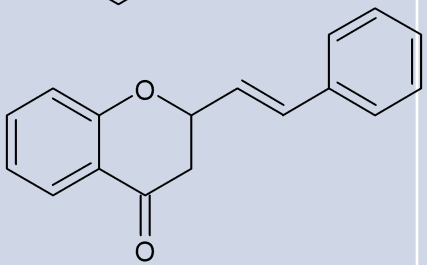
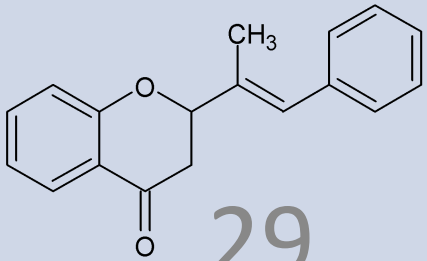
Грант РФФИ: 17-33-80006 (я руководитель, не дали)

Замена ванилина на салициловый альдегид

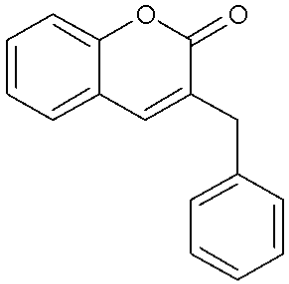


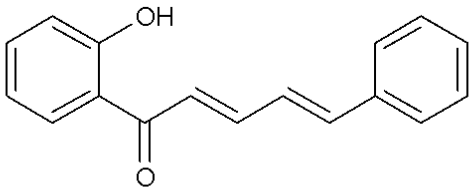


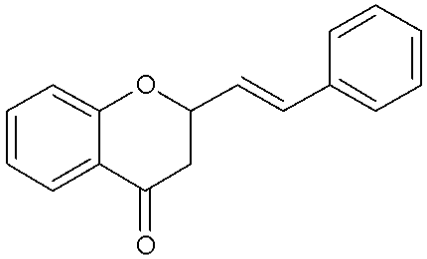


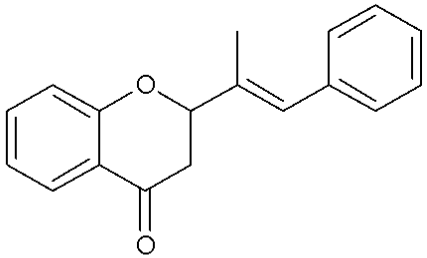
Реагенты и продукты		
	 53%	 55%
	 25%	полимер не установленной структуры
	  9% 3%	 85%

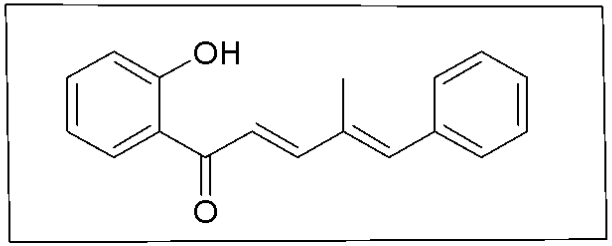
Цитотоксичные продукты

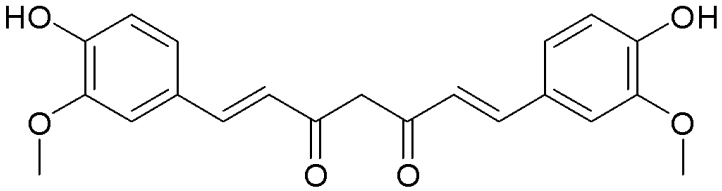




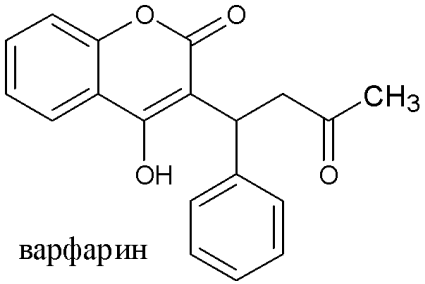




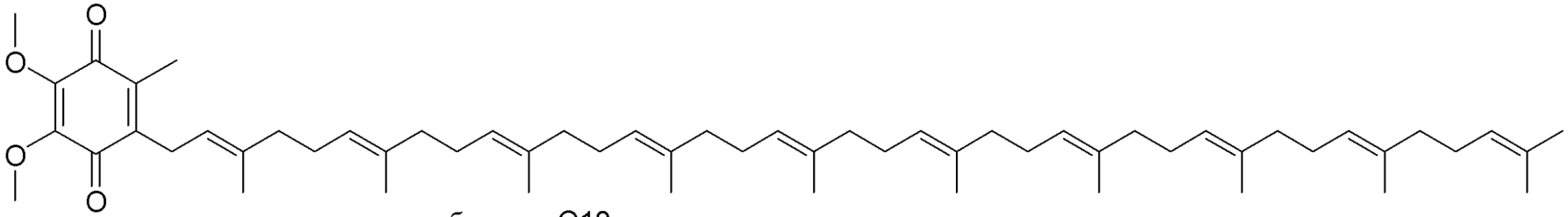




куркумин



варфарин

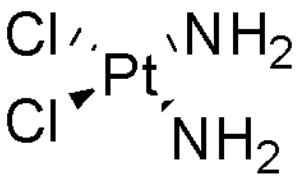


убихинон Q10

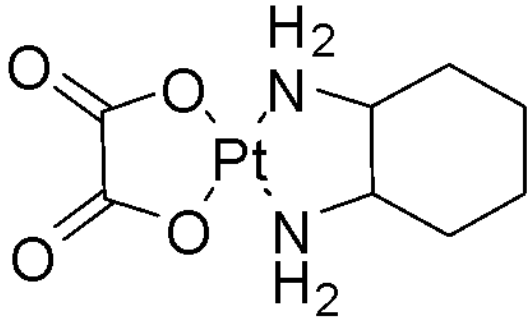
Часть 3

Грант РФФИ 17-43-590040 (не дали)

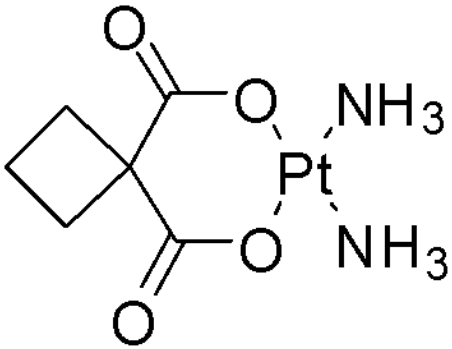
Комплексы Pt(II) в химиотерапии рака



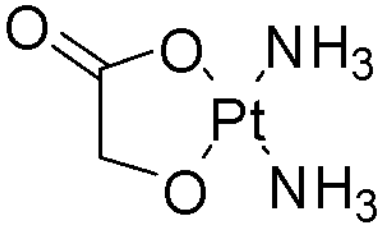
цисплатин



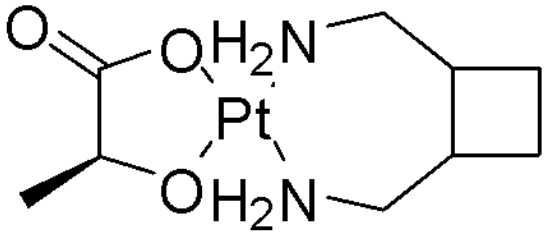
окиплатин



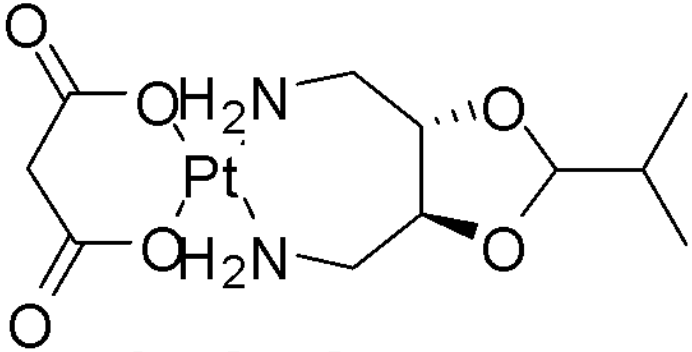
карбоксиплатин



недаплатин



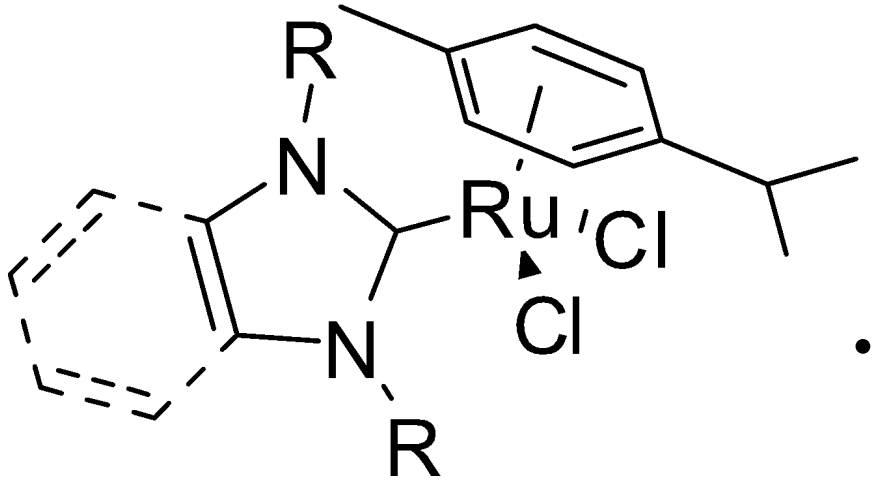
лобаплатин



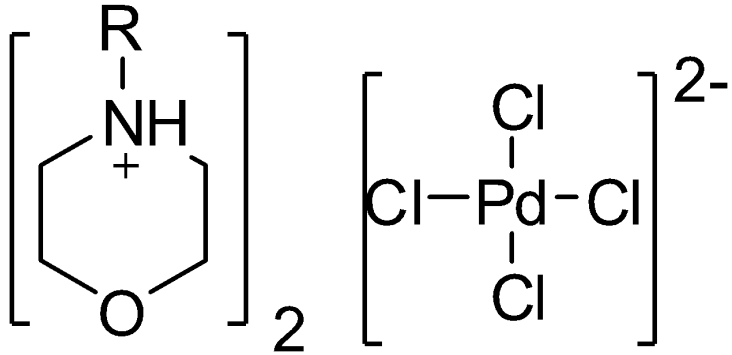
гептаплатин

- *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)



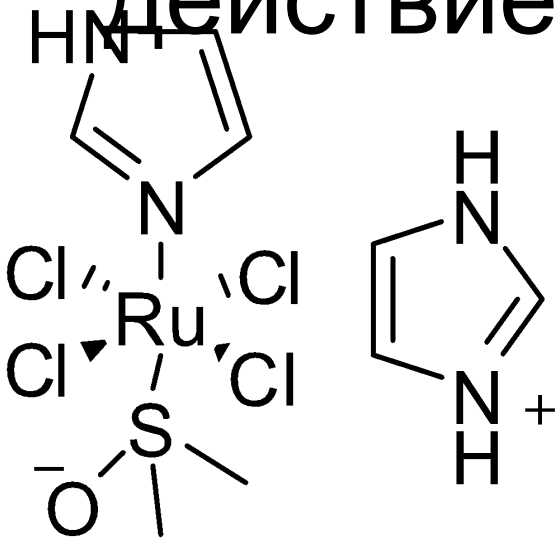
- L. Oehninger, M. Stafanopoulou, H. Alborzinia, J. Schur, S. Ludewig, K. Namikawa, A. Muñoz-Castro, R. W. Köster, K. Baumann, S. Wölfl, W. S. Sheldrick, I. Ott, // *Dalton Trans*., **2013**, 42, 1657.
- F. Hackenberg, H. Müller-Bunz, R. Smith, W. Strciwilk, X. Zhu, M. Tacke // *Organometallics*, **2013**,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



R=H, Me

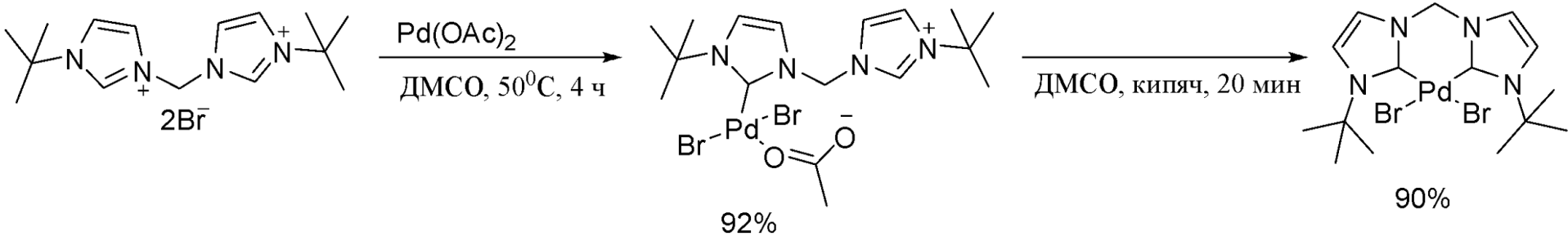
- Н. А. Касьяненко, Е. В. Левыкина, О. С. Ерофеева, Н. А. Иванова, И. А. Ефименко // *Журнал структурной химии*, **2009**. 50, 1034.

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

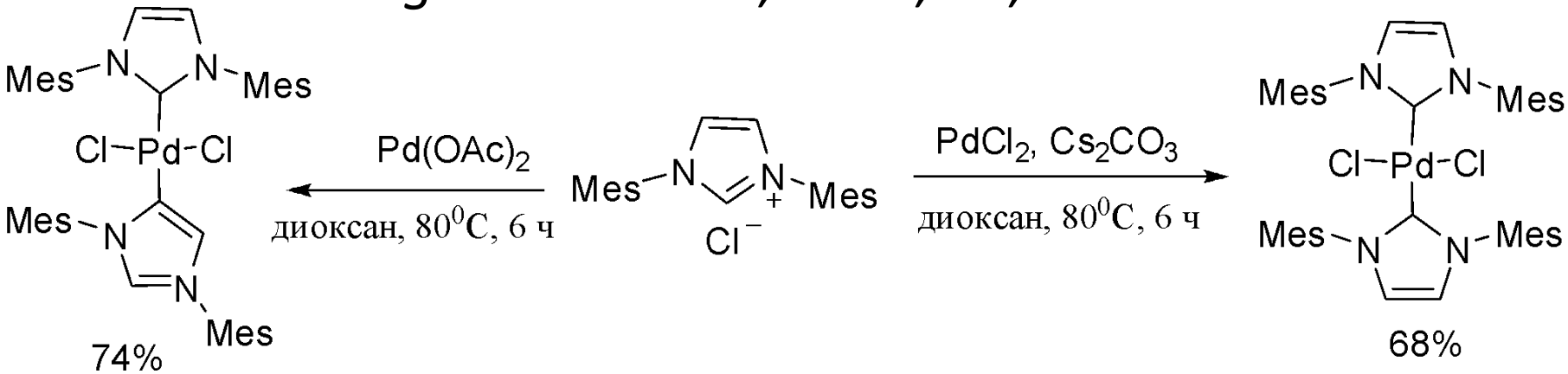


- D. Carmona, M.P. Lamata, L.A. Oro // Eur. J. Inorg. Chem., **2002,** 2239.
- A.H. Velders, A. Bergamo, E. Alessio, E. Zangrando, J.G. Haasnoot, C. Casarsa, M. Cocchietto, S. Zorzet, G. Sava // J. Med. Chem. **2004**, 47, 1110.
- A. Bergamo, G. Stocco, C. Casarsa, M. Cocchietto, E. Alessio, B. Serli,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

Синтез комплексов палладия

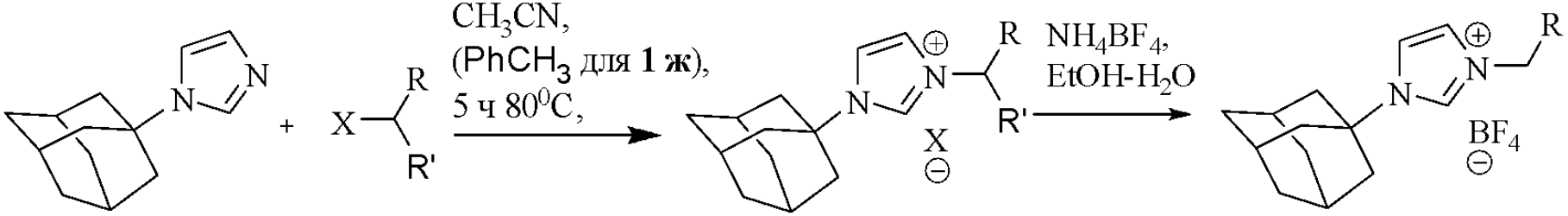


W.A. Herrmann, J. Schwarz, M.G. Gardiner // *Organometallics*, **1999**, 18, 4082.



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%

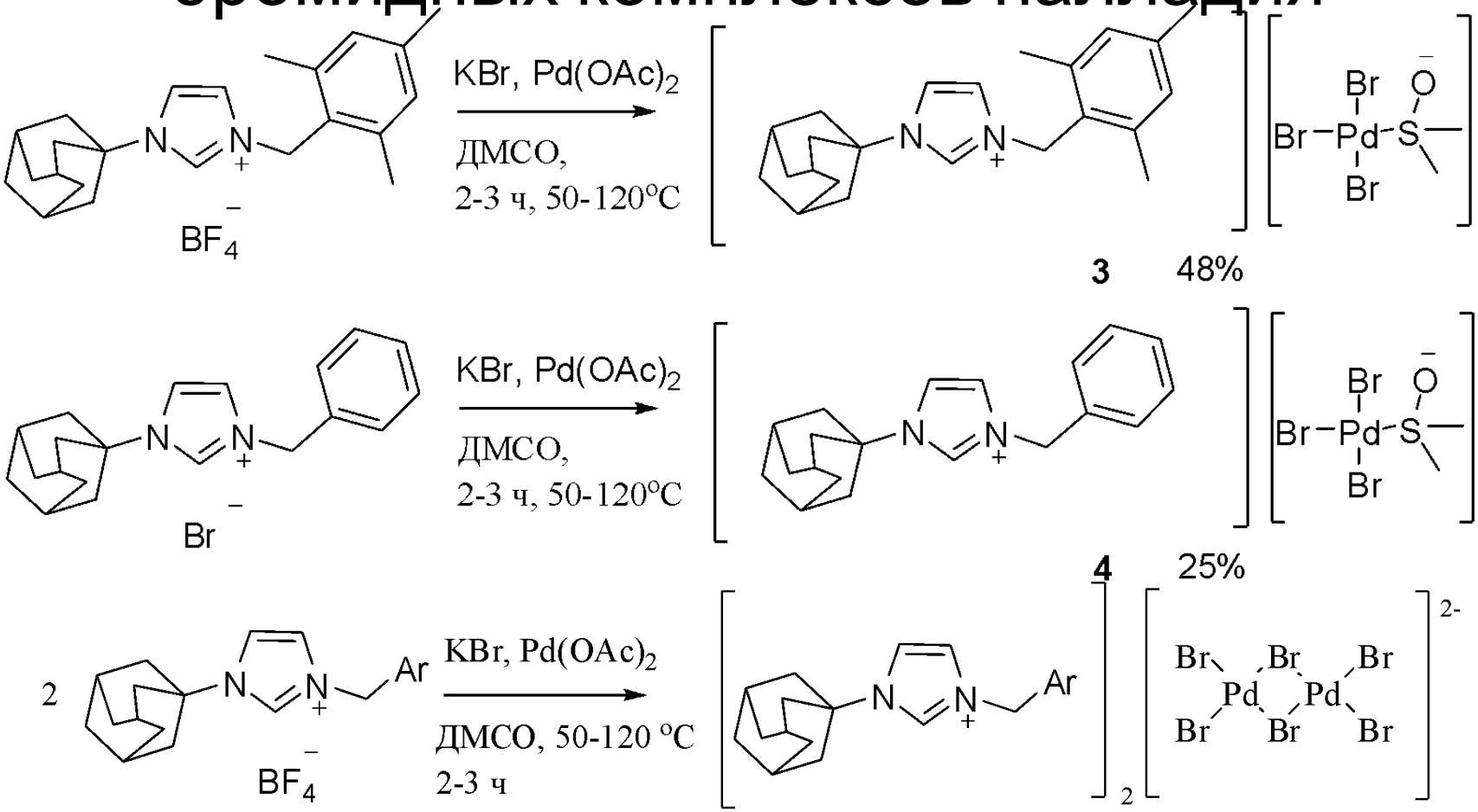
2 а 86%, **б** 68%, **в** 70%, **г** 87%, **д** 81%

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

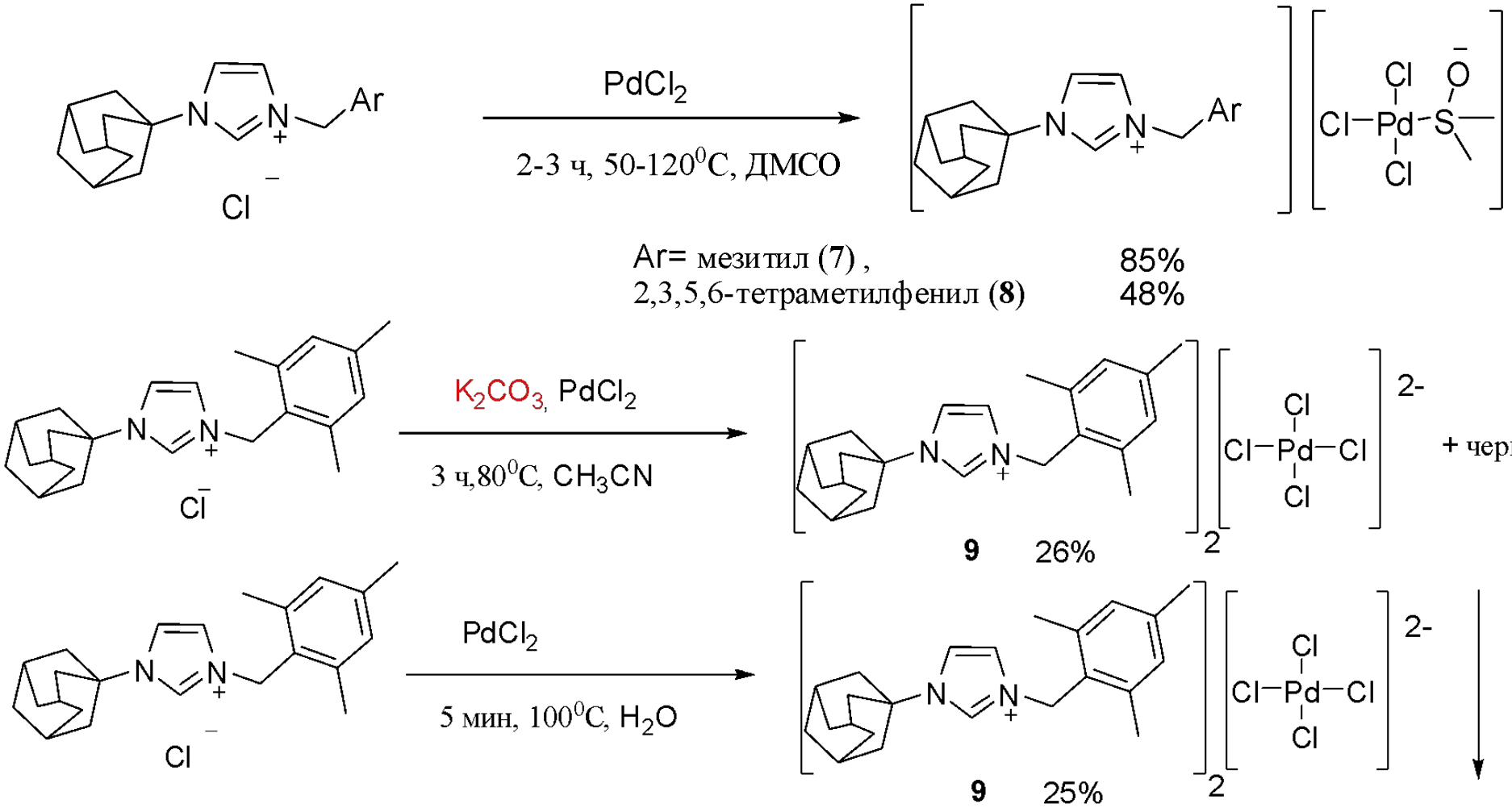
М.С. Денисов // *Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Новосибирск*. **2015**. 24 с.

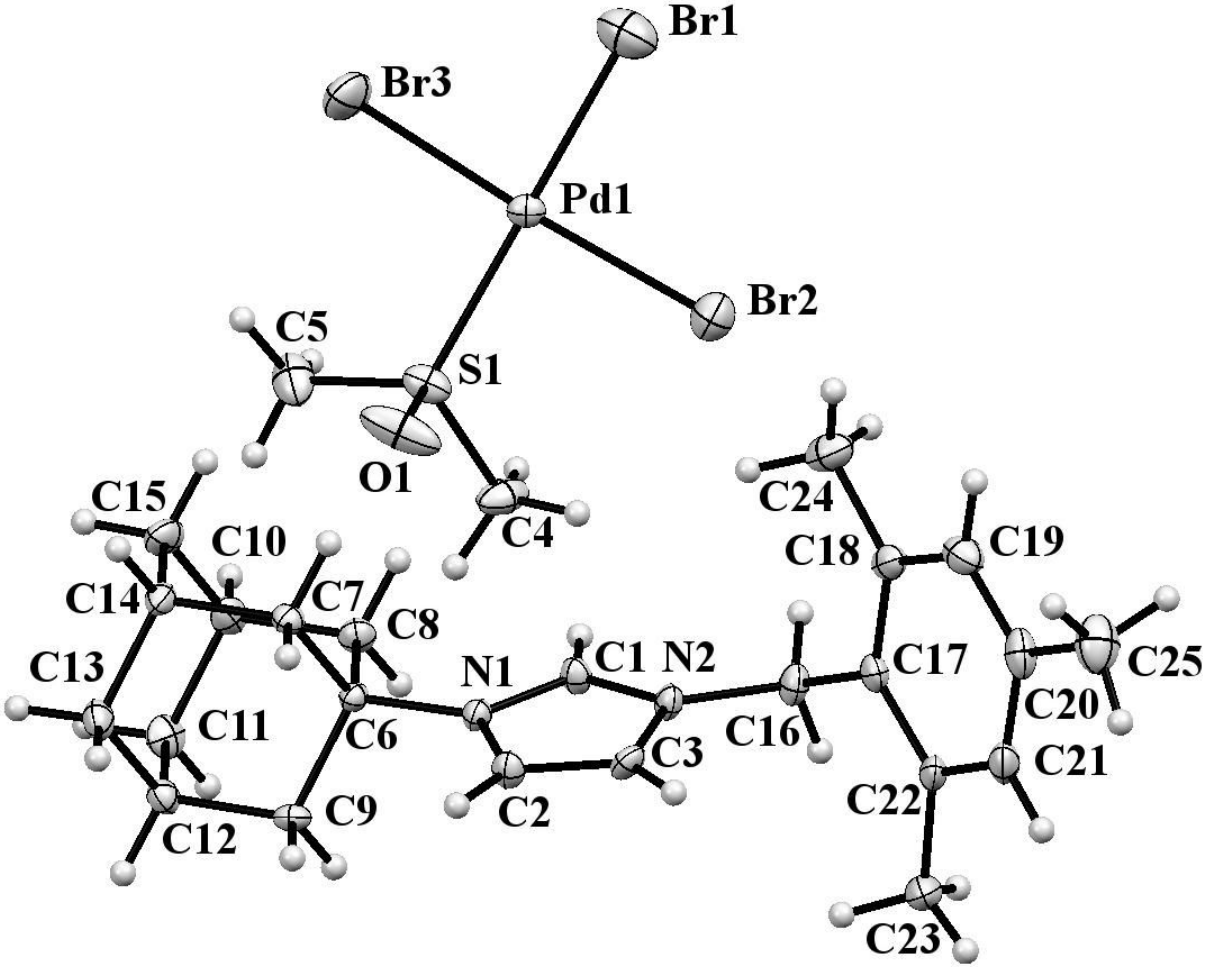
Получение катионно-анионных бромидных комплексов палладия



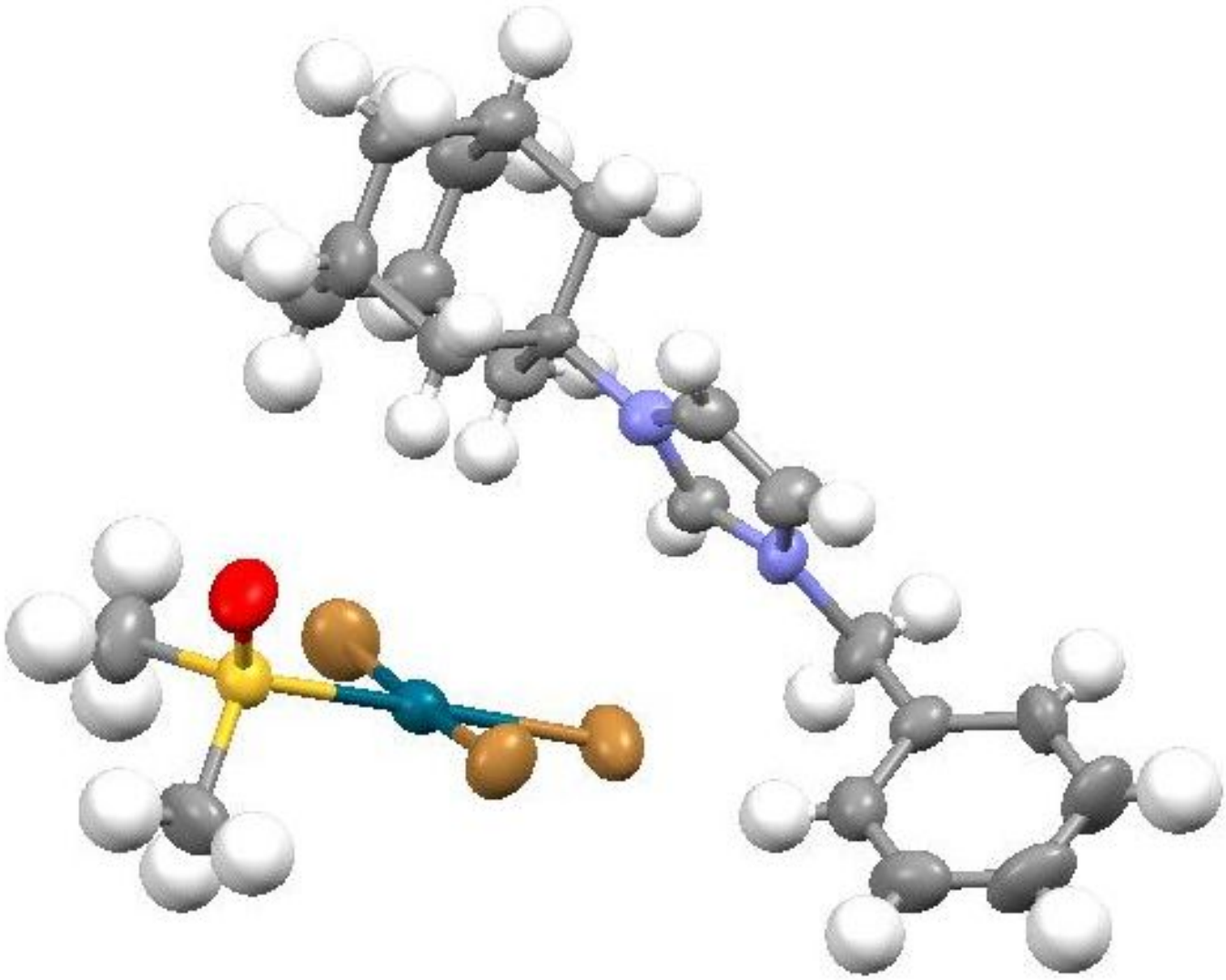
Ar = 2,3,5,6-тетраметилфенил (**5**), 36%
нафтил (**6**) 39%

Получение анионных хлоридных комплексов палладия

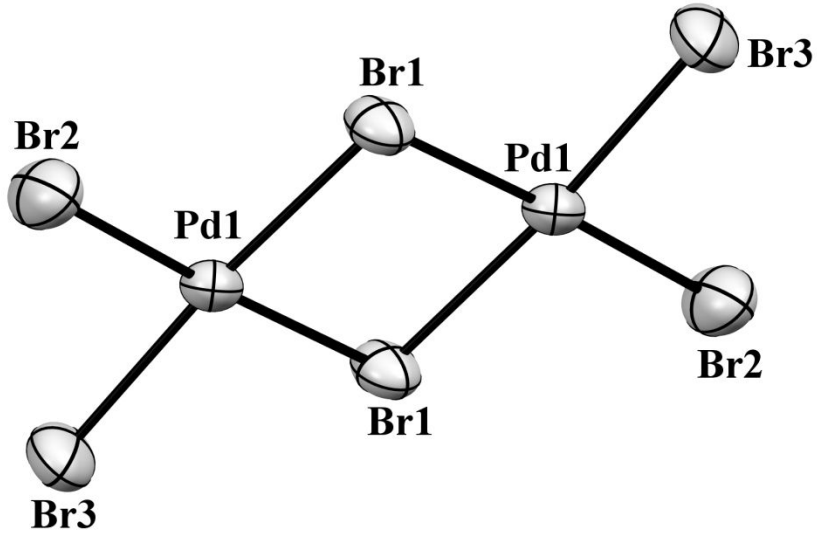


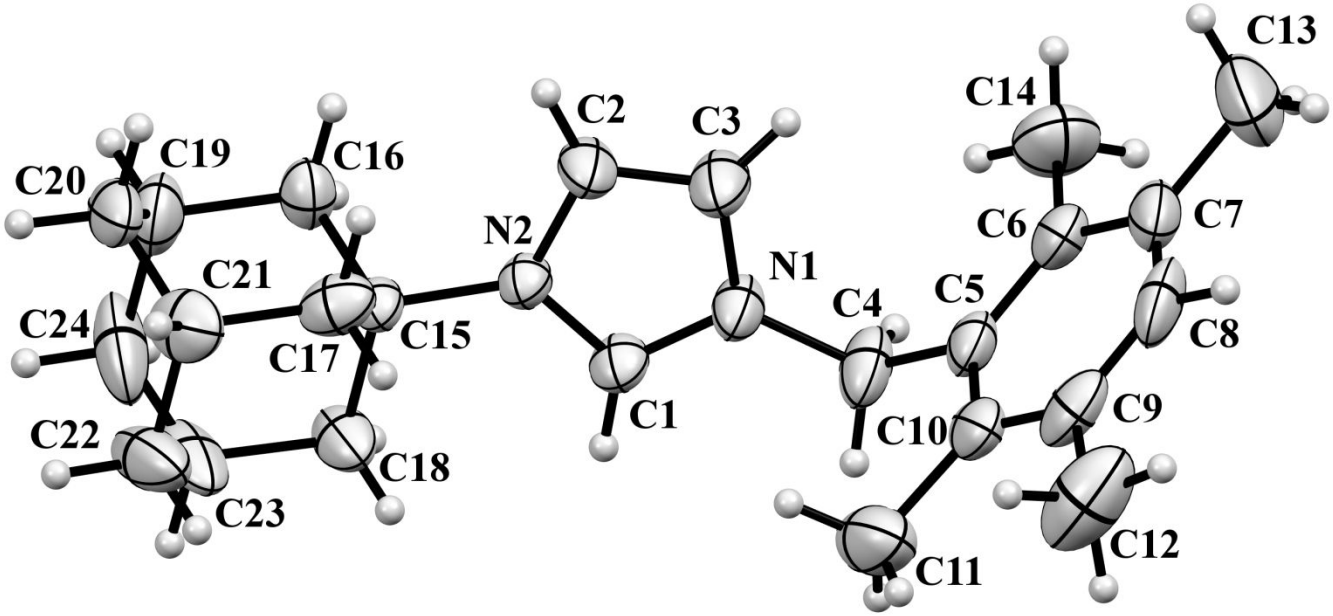


Комплекс 3 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

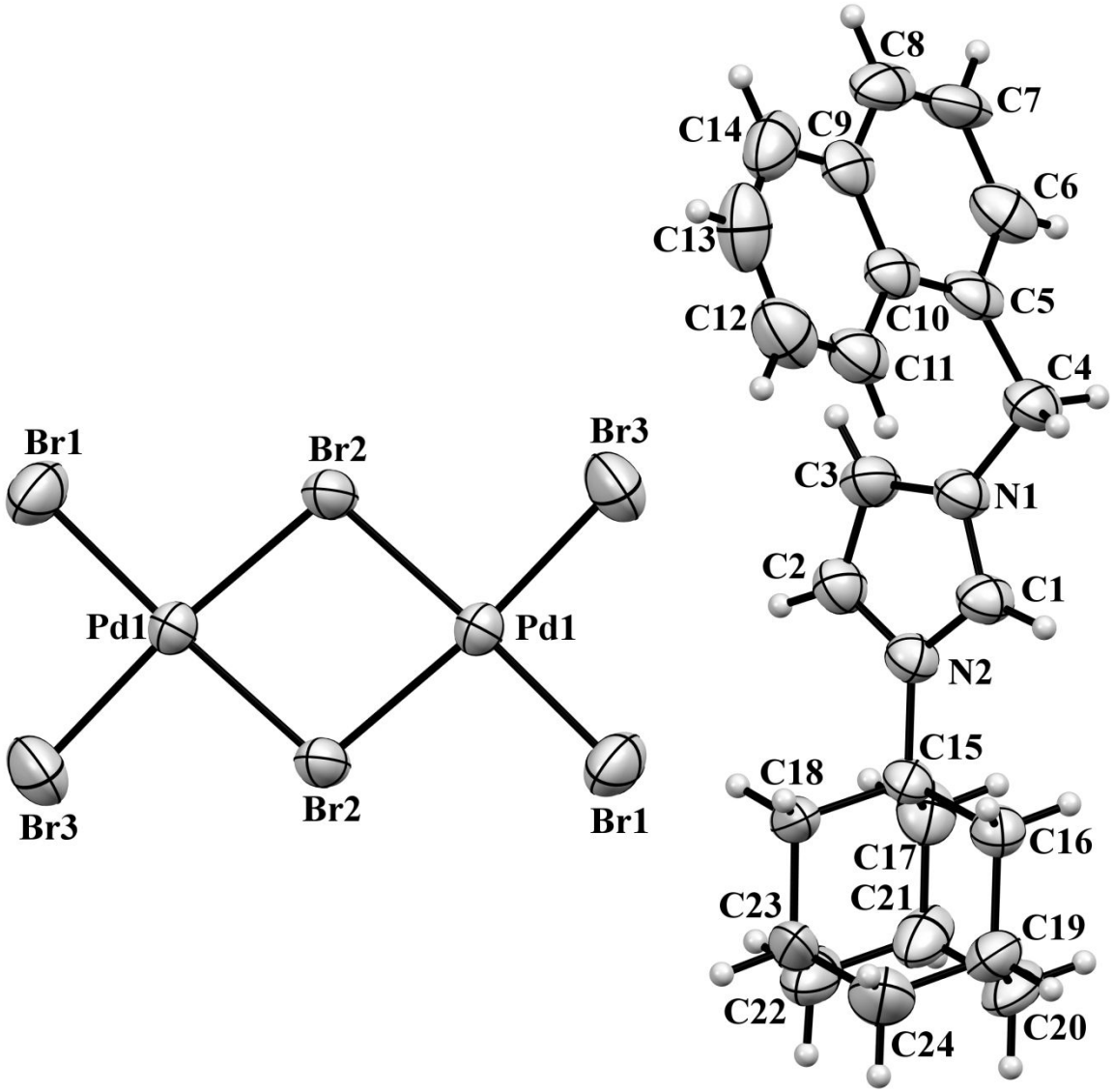


Комплекс 4 в тепловых эллипсоидах

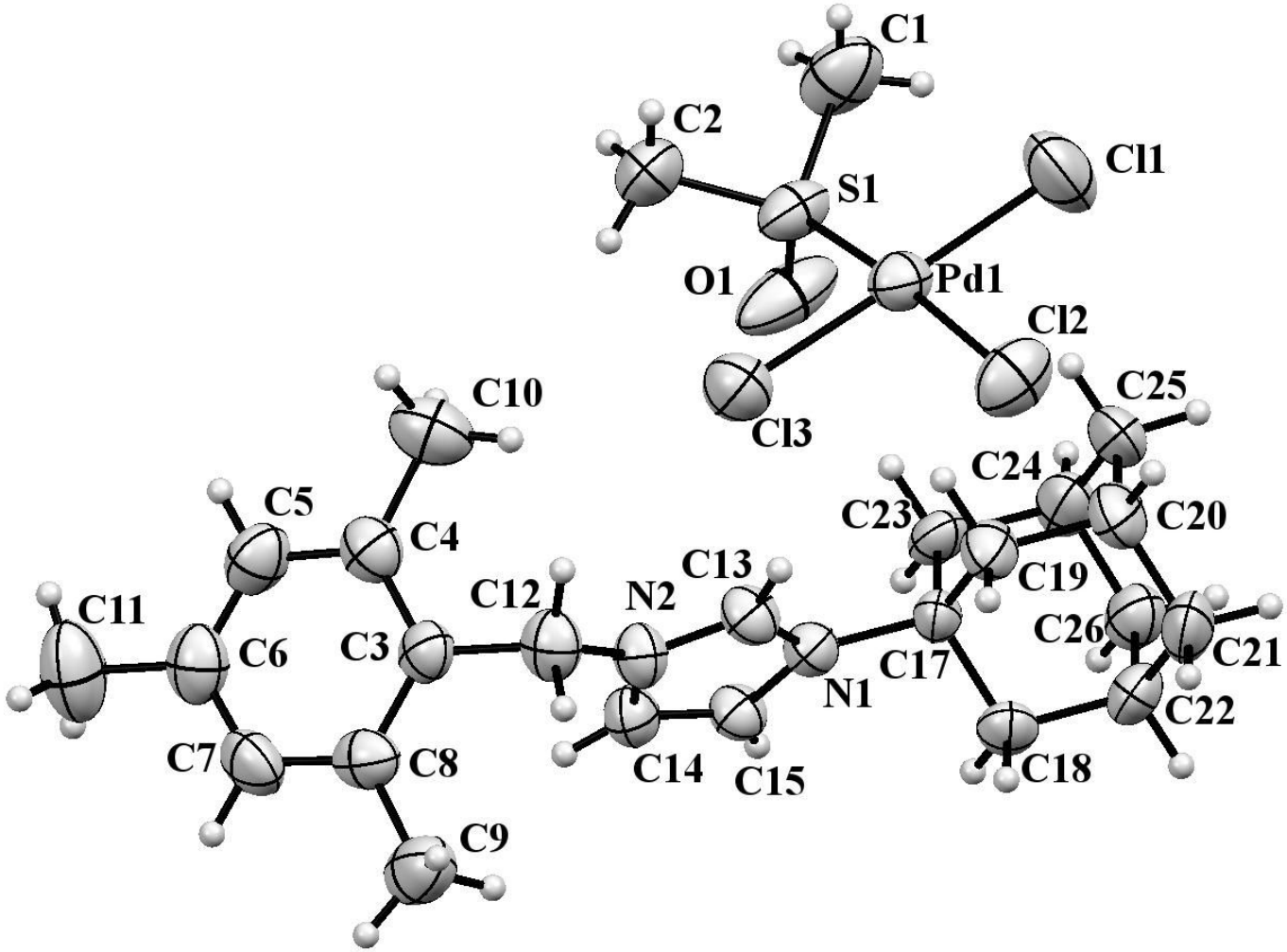




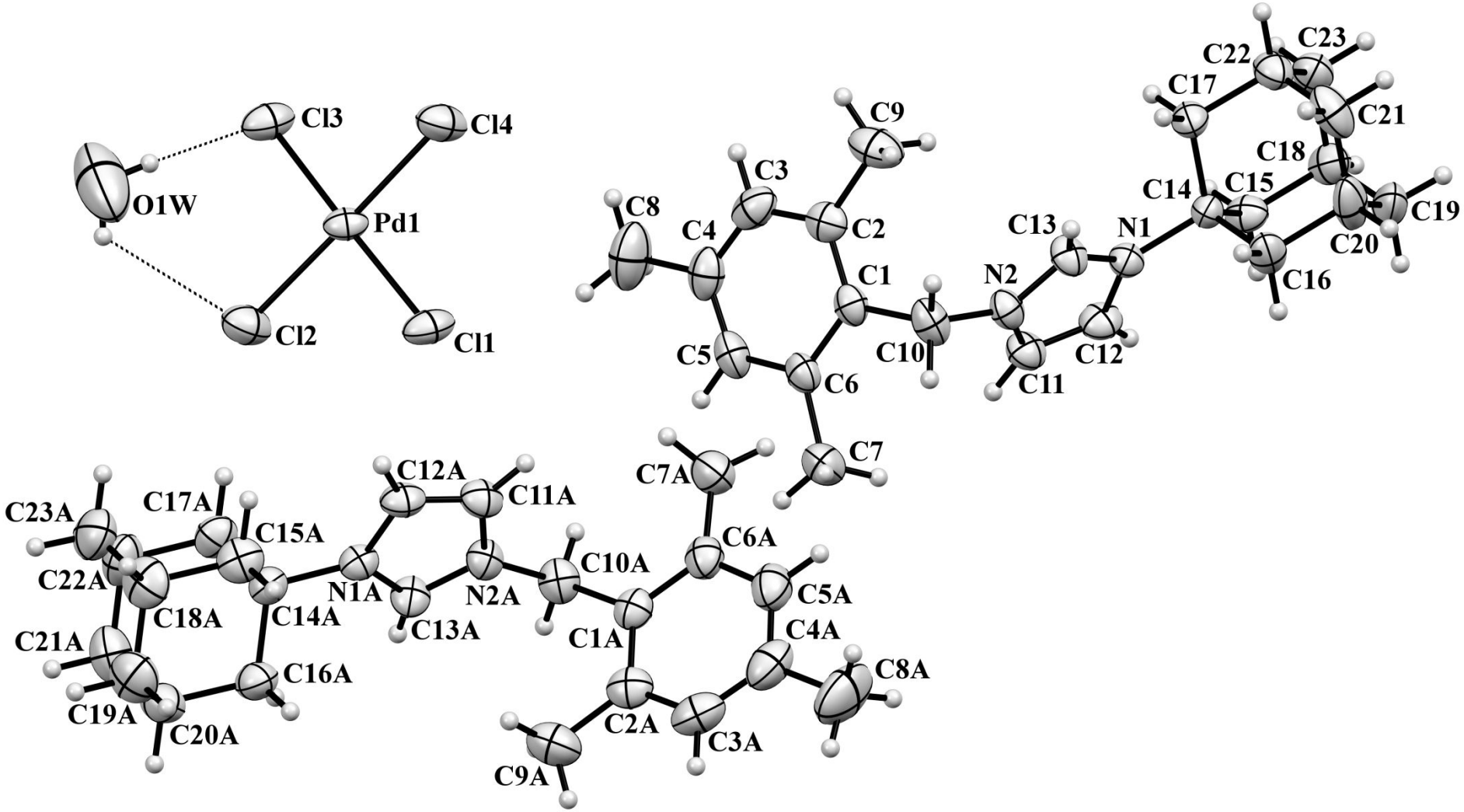
Комплекс 5 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.



Комплекс 6 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.



Комплекс 7 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

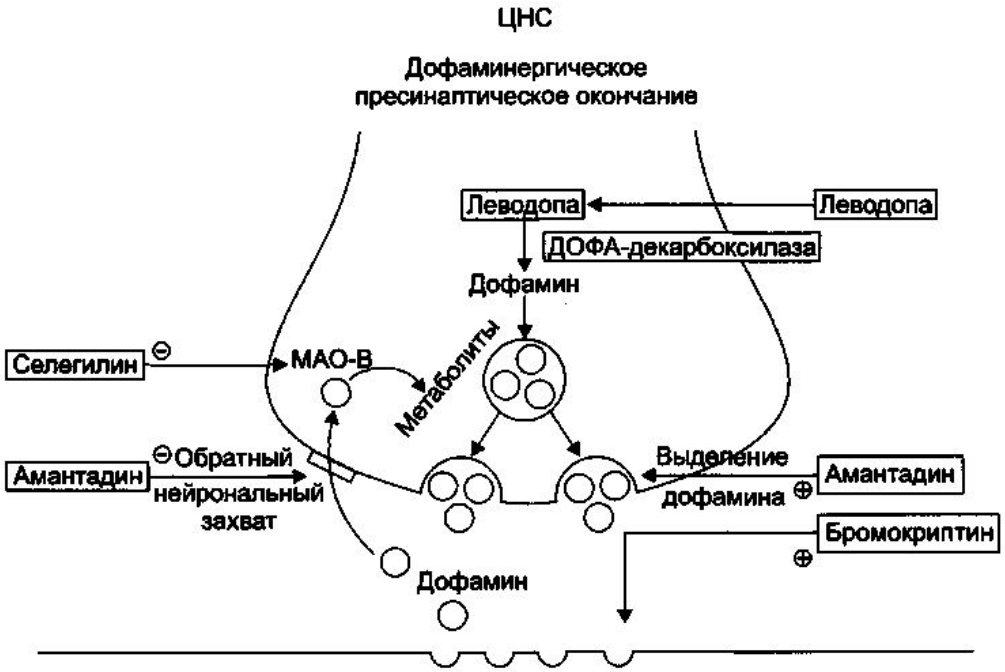


Комплекс 9 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Биологические испытания комплексов палладия

Цитотоксическая активность.

Ингибирование моноаминооксидазы (МАО Б).



Биологическая активность МАО.

Соединение	Активность фермента МАО, % 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 феодала.

- 1957

1979

РАН и КРЫМ

Известия Академии Наук
Серия химическая

- Исследования проводились на митохондриях мозга мышей, а не на мышах 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

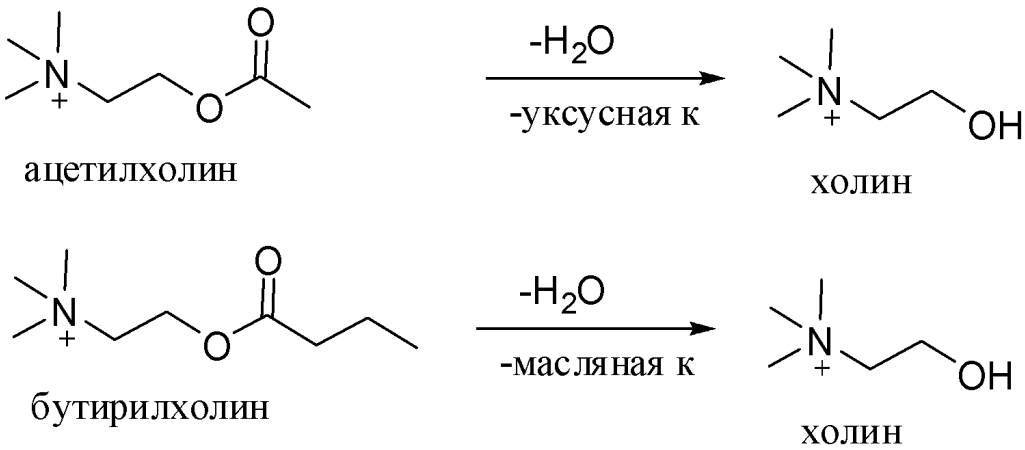
МК-1104.2017.3

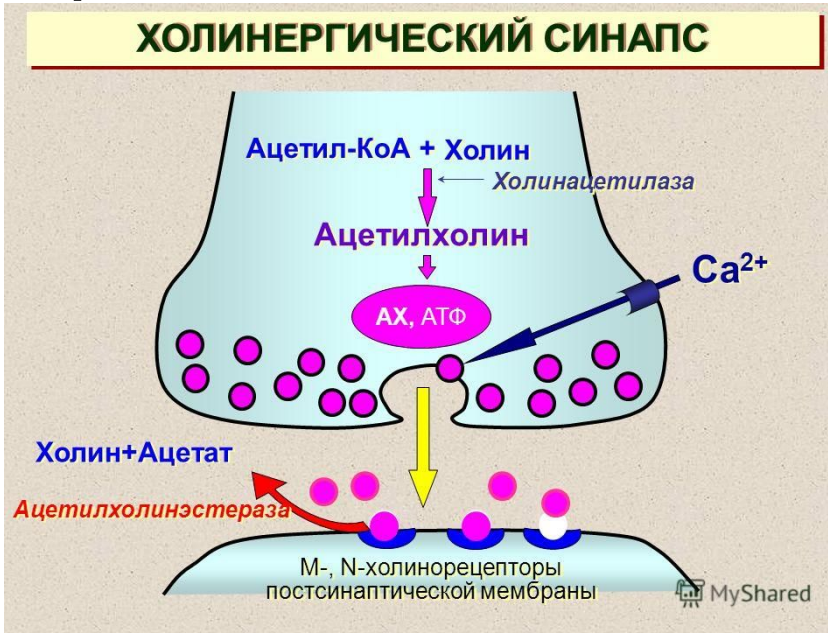
- Грант президента РФ.
- Заявка на тему новых нестероидных противовоспалительных препаратов из ди- и три-трепенов.
- Я руководитель. Не дали.
- Почему не дали не сказали.
- В настоящем году тематика была ограничена антибактериальными средствами. Новая заявка подана.

Грант РФФИ БРИКС

Грант РФФИ БРИКС

- Против Альгеймера по механизму ингибирования холинэстраз.





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. Биццоцеро
- Свертываемость
- АлАт
- АсАт
- Билирубин
- Холестерин общий

Моча: сахар

Спирометрия

УЗИ простаты