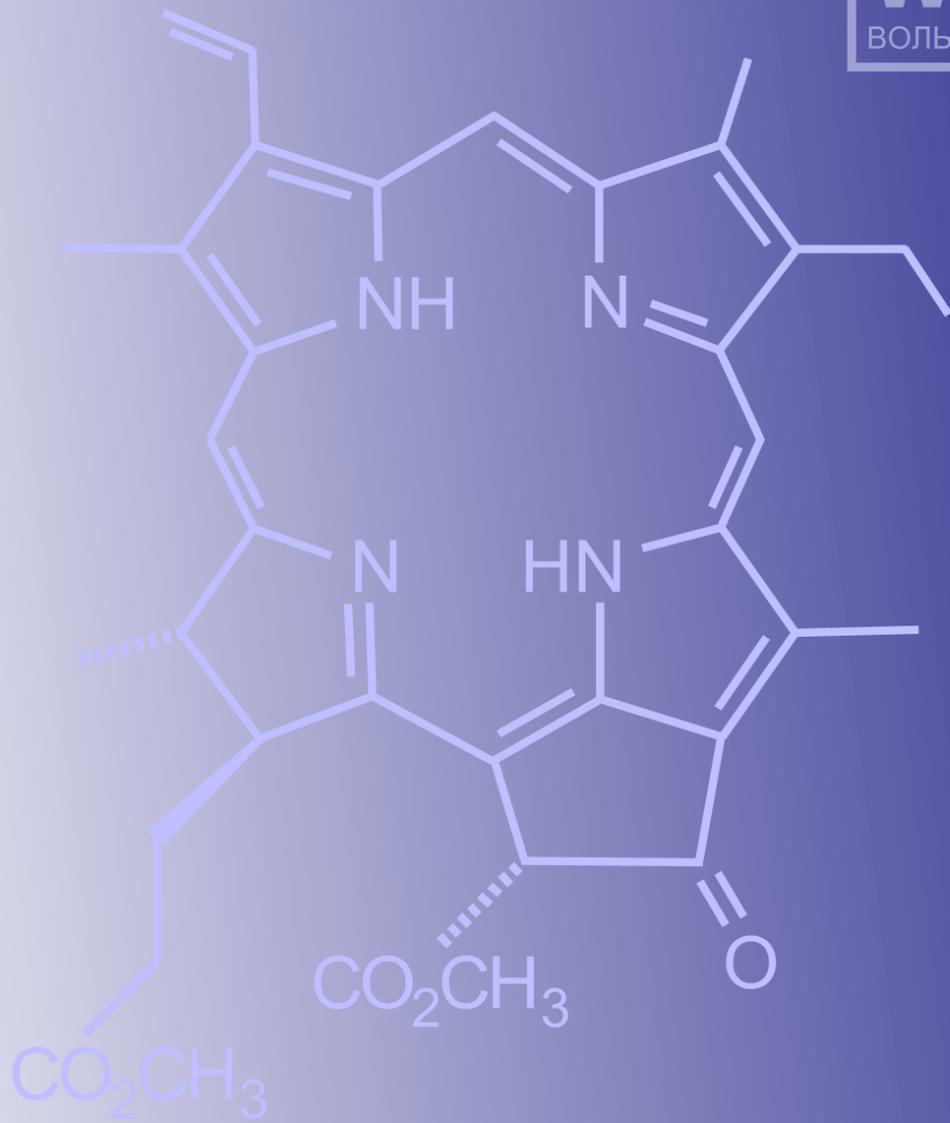


КОМИ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАИ ИНСТИТУТ ХИМИИ

2020-2021

5 B БОР	6 C УГЛЕРОД	7 N АЗОТ	8 O КИСЛОРОД
13 Al АЛЮМИНИЙ	14 Si КРЕМНИЙ	15 P ФОСФОР	16 S СЕРА
	Ti 22 ТИТАН	V 23 ВАНАДИЙ	Cr 24 ХРОМ
	32 Ge ГЕРМАНИЙ	33 As МЫШЬЯК	34 Se СЕЛЕН
		Nb 41 НИОБИЙ	Mo 42 МОЛИБДЕН
		51 Sb СУРЬМА	52 Te ТЕЛЛУР
			W 74 ВОЛЬФРАМ





КОМИ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

ИНСТИТУТ ХИМИИ

Сыктывкар 2023

УДК 54:001.32(470.13-25)(058)
DOI.: 10.19110/978-5-89606-659-0

Ежегодник Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Сыктывкар, 2023. 102 с.

Представлена справочная информация и материалы, отражающие деятельность Института химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» за 2020–2021 гг. Научно-исследовательские работы были направлены на решение фундаментальных и прикладных проблем, связанных с изучением структуры, свойств химических соединений и материалов, получаемых из природных и синтетических компонентов, а также на разработку новых направлений химической переработки и рационального использования природных ресурсов региона.

Annual Report of the Institute of Chemistry FRC Komi SC UB RAS. Syktyvkar, 2023. 102 p.

Reference information and materials reflecting the activities of the Institute of Chemistry, Federal Research Center Komi Science Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences for 2020-2021 are presented. The research works aimed at solving fundamental and applied questions related to the structure, properties of chemical compounds and materials obtained from natural and synthetic components, as well as at the development of new directions for chemical processing and sustainable use of natural resources of the region.

Редакционная коллегия:

академик РАН, доктор хим. наук А.В. Кучин – главный редактор
кандидат хим. наук И.В. Ключкова – ответственный секретарь
доктор хим. наук И.Ю. Чукичева – научный редактор
доктор хим. наук С.А. Рубцова – научный редактор
кандидат геол.-мин. наук В.Э. Грасс – научный редактор
кандидат хим. наук Е.В. Удоратина – научный редактор
кандидат хим. наук Л.Л. Фролова – научный редактор
Н.В. Андреева – технический редактор

Содержание

СТРУКТУРА ИНСТИТУТА	4
СВЕДЕНИЯ ОБ ОСНАЩЕННОСТИ НАУЧНЫМ ОБОРУДОВАНИЕМ	5
ИТОГИ 2020–2021 годов	7
ТЕМЫ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ.....	7
ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЗА 2020 ГОД	8
ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЗА 2021 ГОД	13
ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
ПРОЕКТЫ 2020 ГОДА	29
ПРОЕКТЫ 2021 ГОДА	30
ПРЕМИИ, СТИПЕНДИИ, ДИПЛОМЫ, НАГРАДЫ, ПОЧЕТНЫЕ ЗВАНИЯ	32
МЕЖДУНАРОДНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТА ХИМИИ ЗА 2020–2021 годы	34
ПУБЛИКАЦИИ	35
ИННОВАЦИИ	37
СВЕДЕНИЯ О ПАТЕНТНО-ЛИЦЕНЗИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В 2020 ГОДУ.....	37
СВЕДЕНИЯ О ПАТЕНТНО-ЛИЦЕНЗИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В 2021 ГОДУ.....	38
РЕКЛАМНАЯ И ВЫСТАВОЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ в 2020–2021 гг.....	39
УЧАСТИЕ СОТРУДНИКОВ ИНСТИТУТА В КОНФЕРЕНЦИЯХ В 2020 ГОДУ	40
УЧАСТИЕ СОТРУДНИКОВ ИНСТИТУТА В КОНФЕРЕНЦИЯХ В 2021 ГОДУ	41
НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ	42
ДОКЛАДЫ ЛАУРЕАТОВ КОНКУРСА ЛУЧШИХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ И ПРИКЛАДНЫХ РАБОТ ИНСТИТУТА ХИМИИ ФИЦ КОМИ НЦ УРО РАН ПО ИТОГАМ 2019 ГОДА	42
СИНТЕЗ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ ПИНАНОВЫХ γ -КЕТОТИОЛОВ: СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ.....	42
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ СЕЗАМОЛА.....	48
ИЗОБОРНИЛАНИЛИН: ПОИСК ЭФФЕКТИВНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ И УСЛОВИЙ СИНТЕЗА.....	53
СИНТЕЗ КОМПОЗИТНЫХ C/SiC ВОЛОКОН СО СТРУКТУРОЙ «СЕРДЦЕВИНА–ОБОЛОЧКА» В ПОЛУЗАКРЫТОМ РЕАКТОРЕ	56
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ КАК СТАБИЛИЗАТОРА ЭМУЛЬСИИ НЕФТИ В ВОДЕ.....	60
ДОКЛАДЫ ЛАУРЕАТОВ КОНКУРСА ЛУЧШИХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ И ПРИКЛАДНЫХ РАБОТ ИНСТИТУТА ХИМИИ ФИЦ КОМИ НЦ УРО РАН ПО ИТОГАМ 2020 ГОДА	62
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ КЛМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) И ЦИНКА(II) НА ОСНОВЕ ТЕРПЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛЕНДИАМИНА	62
КЛЮЧИ К РЕДАКТИРОВАНИЮ СВОЙСТВ ПОЛИСАХАРИДНЫХ НАНОКРИСТАЛЛОВ И ИХ ПЕРСПЕКТИВЫ В ПРАКТИЧЕСКИХ ПРИЛОЖЕНИЯХ.....	73
ТРИФТОРМЕТИЛИРОВАННЫЕ МОНОТЕРПЕНОИДЫ КАК ОСНОВА ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	80
ПОЛУЧЕНИЕ КЕРАМИЧЕСКИХ КОМПОЗИТОВ $Ti_3SiC_2-TiB_2-SiC$ КАРБОСИЛИКОТЕРМИЧЕСКИМ ВОССТАНОВЛЕНИЕМ ЛЕЙКОКСЕНОВОГО КОНЦЕНТРАТА.....	87
ФАЗООБРАЗОВАНИЕ, ОПТИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ НИОБАТОВ СО СТРУКТУРОЙ ПИРОХЛОРА.....	92
КОНФЕРЕНЦИИ	94
ЮБИЛЯРЫ	96
УЧЕНЫЙ СОВЕТ ИНСТИТУТА ХИМИИ	100
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНТАКТОВ	101

Структура Института

ДИРЕКЦИЯ

Директор

Светлана Альбертовна РУБЦОВА
доктор химических наук

Помощник директора

Альбина Фоатовна БУГАЁВА

Руководитель научного направления

Александр Васильевич КУЧИН
доктор химических наук

Заместитель директора по научной работе

Юрий Иванович РЯБКОВ
доктор химических наук

Заместитель директора по общим вопросам

Виктор Егорович ЖЕРОНКИН

Ученый секретарь

Ирина Владимировна КЛОЧКОВА
кандидат химических наук

АДМИНИСТРАТИВНО-ХОЗЯЙСТВЕННЫЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ

Главный бухгалтер

Татьяна Витальевна ЛОБАНОВА

Ведущий экономист

Елена Ивановна ЭЙХМАН

Ведущий бухгалтер

Светлана Александровна КУТЕПОВА

Ведущий специалист по кадрам

Ольга Евгеньевна БАЛДЕНКОВА

Ведущий юрист-консульт

Александр Владимирович КАПИТОНОВ

Ведущий специалист по организации и проведению закупок

Светлана Алексеевна ЯКОВЛЕВА

Главный инженер по патентной и изобретательской работе

Любовь Бореевна ПЕЧЕРСКАЯ

Ведущий документовед

Наталья Владимировна АНДРЕЕВА

Заведующий канцелярией

Марина Владимировна ДРУГОВА

Ведущий специалист по охране труда

Светлана Владимировна ГЛАБАЙ



НАУЧНЫЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ

Отдел органического синтеза, химии и технологии растительных веществ

Заведующий: Александр Васильевич КУЧИН

Лаборатория органического синтеза и химии природных соединений

Заведующий: Александр Васильевич КУЧИН

Лаборатория химии окислительных процессов

Заведующая: Светлана Альбертовна РУБЦОВА

Лаборатория медицинской химии

Заведующая: Ольга Александровна ЗАЛЕВСКАЯ

Лаборатория химии растительных полимеров

Заведующая: Елена Васильевна УДОРАТИНА

Технологическая группа

Руководитель: Татьяна Владимировна ХУРШКАЙНЕН

Отдел химии и физики материалов

Заведующий: Юрий Иванович РЯБКОВ

Лаборатория керамического материаловедения

Заведующий: Юрий Иванович РЯБКОВ

Лаборатория ультрадисперсных систем

Заведующий: Петр Александрович СИТНИКОВ

Группа технологии композиционных материалов

Руководитель: Петр Александрович СИТНИКОВ

Лаборатория физико-химических методов исследования

Заведующий: Владимир Александрович БЕЛЫЙ

ОБЩЕСТВЕННЫЕ ОБЪЕДИНЕНИЯ

Профсоюз

Председатель: Лариса Леонидовна ФРОЛОВА

Совет молодых ученых

Председатель: Илья Михайлович БЕЛЯЕВ

Сведения об оснащённости научным оборудованием

Научно-экспериментальная база Института включает следующее оборудование:

- Автоматизированный реакционно-фильтрационный модуль для проведения экстракционных процессов и получения веществ повышенной чистоты;
- Автоматизированный ЭПР спектрометр «ESR 70-03 XD/2» (Беларусь);
- Автоматические цифровые поляриметры P3002 RS, PoIAAg-3001;
- Анализатор температуры плавления Sanyo Gallenkamp (с цифровым термометром);
- Аналитический жидкостной хроматограф ВЭЖХ «SURVEYOR» LC фирмы «Textronica AG (Termo Finnigan)» с масс-спектрометром Finnigan LCQ Fleet;
- Аналитические весы;
- Вакуум-выпарная установка УВВ–50;
- Вакуумные насосы;
- Весы электронные: «ACCULAB», PA-213;
- Вискозиметр ротационный;
- Газовые хроматографы «Thermo Focus GC» (США), GC-2010AF фирмы «Shimadzu», «Кристалл 2000 М»;
- Газовый хромато-масс-спектрометр GCMS-QP 2010 Plus фирмы «Shimadzu»;
- Генератор азота N118LA;
- Генераторы водорода: «Цвет Хром-8», «Цвет Хром-16», ГВЧ-6;
- Деионизатор воды ДВ-1;
- Дериватограф Q – 1500 D;
- ИК Фурье спектрометр «IR-PRESTIGE-21» фирмы «Shimadzu»;
- Испытательный пресс ИП–100;
- Колбонагреватели;
- Комплект «Титрион-Base-1»;
- Лабораторная лиофильная (сублимационная) сушка ALPHA 2-4LD plus;
- Лазерный анализатор «Zetasizer Nano ZS»;
- Магнитные мешалки;
- Машина разрывная IP5057–50;
- Микроскоп «Альтами CM 1065-T»;
- Низкоскоростной высокоточный отрезной станок MINITOM;
- Платформа для параллельного синтеза PolyBЛОК;
- Прибор для получения особо чистой воды «Водолей»;
- Печи вакуумные: СШВЭ–1.25/25–И2, СНВЭ–1,3/16113;
- Печь трубчатая LF-50/500-1200;
- Препаративная ВЭЖХ система Knauer с рефрактометрическим детектором;
- Препаративная флеш-хроматографическая система;
- Прибор синхронного термического анализа (ТГ-ДСК/ДТА) STA 409 PC/4/H фирмы «Netzsch Geraetebau GmbH» (Германия);
- Рентгеновский дифрактометр «Shimadzu» XRD – 6000;
- Ротационные испарители: «Hei-VAP Advantage», UL-2000E, ULAB, Laborota 4000;
- Роторно-пульсационный аппарат «Дельта-ротатор»;
- Система вакуумная химическая;
- Сканирующий фотоседиментограф Analysett – 20 фирмы «Fritsch»;
- Сканирующий электронный микроскоп «TESCAN VEGA 3 SBU»;
- Спектрофотометры: ПЭ-5400ВИ, ПЭ-5400УФ, UV–1700 «Shimadzu» УФ / видимого диапазона;
- Термостат ТКВ-2;
- Термостат-циркулятор ТЖ-ТС-01М-150;
- Титратор АТП-02;
- Титратор цифровой «Biotrate»;
- УВИ спектрофотометр серии РВ2201;
- Ультразвуковой диспергатор;
- Ультрацентрифуга MOM–3180;
- Установка высокотемпературной перегонки Hei-VAP Advantage;
- Фотокolorиметр КФК-3-01;
- Фрезерно-сверлильный станок;
- Фурье ЯМР спектрометр модели «AVANCE-II-300» производства фирмы «Bruker BioSpin GmbH» с градиентной приставкой;
- Центрифуги: ПЭ-6910, CM-6M.01, УО–01.00.000, CM-6M.01, CM-6M, ЦЛн-16;
- Шкафы сушильные: «Универсал-3В», ШС-40-02, СНОЛ 58/350, ES-4620, LIOP LF-60/350-GG1;
- Электродпечь Linn High Therm HT–1800;
- Электродпечь лабораторная «SNOL»;
- Электродпечь сопротивления камерная;

- Электродпечь сопротивления низкотемпературная;
- Элементный анализатор CHNSO «Vario MICRO cube» (Германия);
- рН-метры.

В 2020–2021 гг. было приобретено следующее оборудование:

- ✓ оптический микроскоп;
- ✓ ИК Фурье спектрометр «Shimadzu» с приставкой однократного нарушенного внутреннего отражения (НПВО);

- ✓ УФ-спектрофотометр «Shimadzu»;
- ✓ электродпечь сопротивления вакуумная;
- ✓ прецизионный отрезной станок;
- ✓ ЯМР-спектрометр Spinsolve 60.

Использование телекоммуникационных сетей и информационных технологий

Сервер Института входит в локальную сеть ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Официальный сайт Института:
www.chemi.komisc.ru.

Итоги 2020–2021 годов

ТЕМЫ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ

1. Научные основы экологически безопасных и малоотходных технологий комплексной переработки растительного сырья, трансформаций изопреноидов, порфиринов, фенолов для направленного синтеза аналогов природных и полусинтетических веществ различного назначения.

Научный руководитель: Кучин А.В.

2. Создание новых субстанций и материалов биомедицинского назначения на основе органических и неорганических веществ природного происхождения.

Научный руководитель: Кучин А.В.

3. Новые подходы к превращениям макромолекулярных соединений и комплексов растительного происхождения для создания технически значимых и биологически активных систем.

Научный руководитель: Удорткина Е.В.

4. Разработка физико-химических основ высокоэффективных методов получения новых конструкционных, полифункциональных керамических, полимерных и композиционных материалов, включая наноматериалы, на основе синтетического и природного минерального сырья.

Научный руководитель: Рябков Ю.И.

Важнейшие результаты за 2020 год

1. Впервые синтезированы новые хиральные трифторметилированные монотерпеновые тиолы пинановой структуры из коммерчески доступных миртеналя и вербенона.

Впервые осуществлен синтез изомерных трифторметилированных тиацетатов с выходами 37–52% путем нуклеофильного присоединения реагента Рупперта-Пракаша (TMSCF_3) к соответствующим тиацетатам на основе (1*R*)-(-)-миртеналя и (1*S*)-(-)-вербенона. Тиацетаты трансформировали в соответствующие тиолы пинановой структуры с выходами 73–90%. Установлены структура и конфигурация полученных соединений.

Полученные соединения могут представлять интерес как биологически активные вещества и/или их предшественники, а также новые хиральные фторсодержащие индукторы.

Публикации:

1. Патент РФ RU 2733369. Судариков Д.В., Ильченко Н.О., Петрова П.А., Рубцова С.А., Кучин А.В. Хиральные трифторметилированные монотерпеновые тиацетаты и тиолы пинанового ряда. Опубл. 01.10.2020, бюл. № 28.

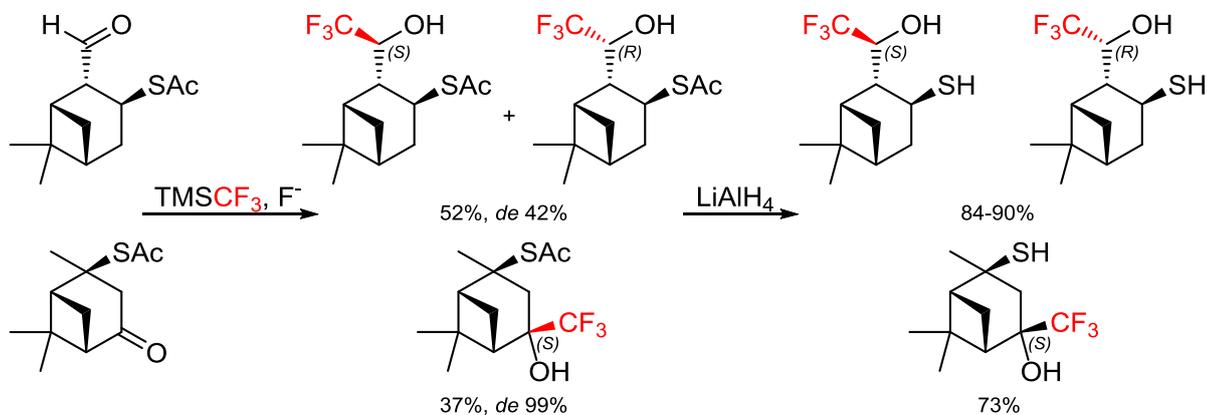
2. Заявка на патент РФ № 2020124126. Судариков Д.В., Ильченко Н.О., Петрова П.А., Рубцова С.А., Кучин А.В. Хиральные трифторметилированные монотерпеновые тиацетаты и тиолы на основе миртеналя. Приоритет от 21.07.2020.

3. Ilchenko N.O., Sudarikov D.V., Slepukhin P.A., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. Synthesis of Chiral CF_3 -Containing Pinane-Type Hydroxythiols // ChemistrySelect.

<https://doi.org/10.1002/slct.202002657>.

Лаборатория химии окислительных процессов.

Авторы: с.н.с., к.х.н. Судариков Д.В., м.н.с., аспирант Ильченко Н.О., м.н.с., Петрова П.А.



2. Выявлена антибактериальная и противомикробная активность хиральных комплексов палладия с терпеновыми лигандами пинанового и борнанового типа.

Выполнены антимикробные исследования ряда комплексов палладия различного типа, содержащих лиганды пинанового и борнанового типа. В качестве примеров приведены два соединения, относящиеся к группе циклопалладированных бензиламинов (1 и 2) и пара хелатных комплексов палладия (3 и 4) с терпеновыми производными этилендиамина. Биологические испытания проводились *in vitro* в рамках международного гуманитарного проекта The

Community for Open Antimicrobial Drug Discovery (Австралия). Активность определяли по ингибированию роста клеток пяти видов бактерий (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*) и двух видов грибов (*C. albicans*, *C. neoformans*). Данные виды широко распространенных бактерий и грибов обладают множественными механизмами резистентности по отношению к ряду клинических препаратов, что делает поиск новых бактерицидных и фунгицидных препаратов актуальным.

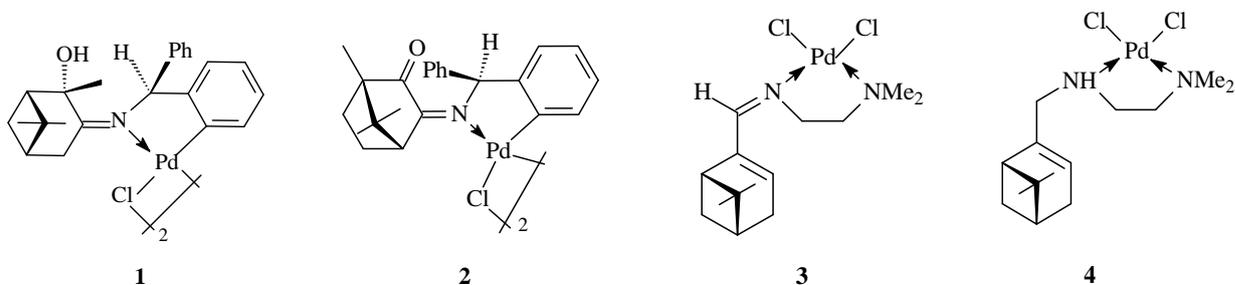
Полученные результаты свидетельствуют о высокой избирательности ингибирующего действия комплексов палладия различного

строения в отношении бактериальных штаммов. Все исследованные соединения оказались неактивными в отношении грамотрицательных бактерий *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*. В отношении грамм-положительных бактерий золотистого стафилококка *S. aureus* высокую ингибирующую активность проявляют комплексы палладия, относящиеся к группе циклометаллированных соединений. Лидером является палладацикл **1**, имеющий МИК (минимальную ингибирующую концентрацию) 1 мкг/мл, что сопоставимо с активностью стандартного антибиотика ванкомицина (vancomycin).

Согласно результатам испытаний все исследованные комплексы палладия показали высокую противогрибковую активность в отношении штаммов *C. albicans* и *C. neoformans*.

МИК не выше 16 мкг/мл, а в ряде случаев менее 0.25 мкг/мл. Четко выраженной зависимости структура–свойство не наблюдается.

Для комплексных соединений палладия проведена оценка клеточной токсичности CC_{50} (в качестве тест-систем использованы эмбриональные клетки почек человека HEK293 (Human embryonic kidney cells)) и гемолитической активности HC_{10} в отношении клеток эритроцитов человека RBC (Human red blood cells). Все образцы с CC_{50} и HC_{10} больше максимально испытанной концентрации (32 мкг/мл) классифицируются как нетоксичные. Полученный результат позволяет считать, что токсичность координационных соединений палладия зависит от лигандного окружения иона металла и может быть, таким образом, целенаправленно снижена.



Ингибитор	<i>S. aureus</i> ATCC 43300	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. neoformans</i> ATCC 208821	CC_{50}	HC_{10}
1	1	0.5	≤ 0.25	12.4	1.8
2	16	2	0.5	6.0	> 32
3	> 32	≤ 0.25	≤ 0.25	10.8	> 32
4	> 32	2	≤ 0.25	>32	> 32
vancomycin	1	–	–	–	–
fluconazole	–	0.125	8	–	–
tamoxifen	–	–	–	9	–
melittin	–	–	–	–	2.7

CC_{50} – соответствует концентрации препарата (мкг/мл), при которой достигается 50% ингибирования роста клеток; HC_{10} – соответствует концентрации препарата (мкг/мл) при 10%-ой гемолитической активности.

Публикации:

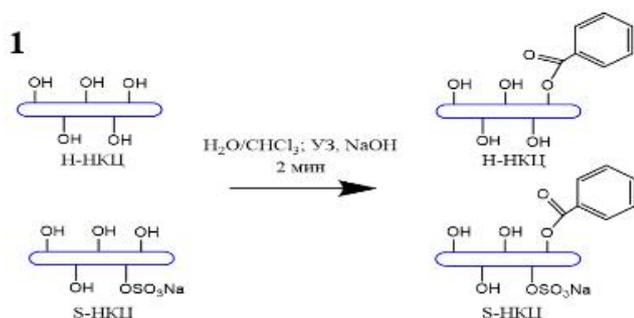
Olga Zalevskaya, Yana Gur'eva, Aleksandr Kutchin, Karl Hansford. Antimicrobial and antifungal activities of terpene-derived palladium complexes // *Antibiotics*. 2020. 9(5). 277. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050277>.

Лаборатория медицинской химии.

Лаборатория органического синтеза и химии природных соединений.

Авторы: н.с. к.х.н. Гурьева Я.А., к.х.н. Залевская О.А.

3. Впервые осуществлена быстрая и эффективная модификация поверхности нанокристаллов целлюлозы бензойной кислотой в гетерогенной водно-органической системе. Реакция этерификации продолжительностью 2 мин. в комплексе с ультразвуковым воздействием приводит к получению наночастиц типа «ядро/оболочка», содержащих от 2.5 до 10.0 мас. % остатков бензойной кислоты.



Рисунок

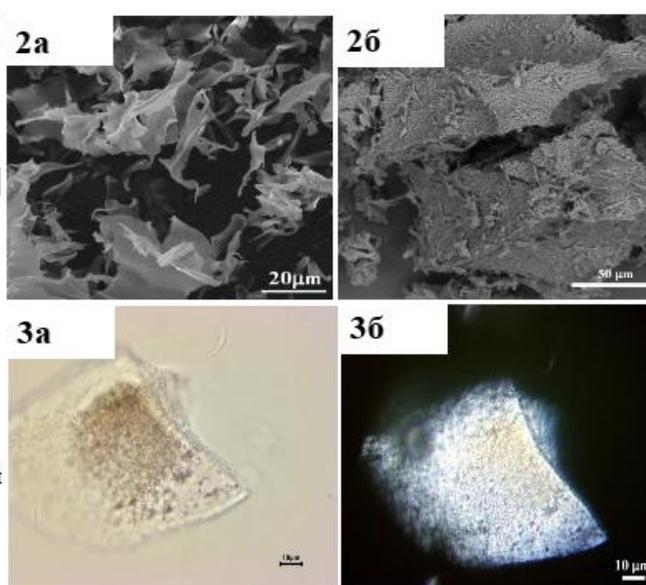
1. Схема модификации целлюлозных нанокристаллов.
2. Микроструктура криогелей (сканирующая электронная микроскопия): 2а - исходные нанокристаллы; 2б - модифицированные бензойной кислотой.
3. Кригель модифицированных нанокристаллов в обычном (3а) и поляризованном свете (3б) X 1000.

Преимуществами разработанного метода по сравнению с известными являются возможность этерификации разных типов наночастиц целлюлозы; отсутствие этапа замены растворителя или предварительного высушивания нанокристаллов, которые ухудшают коллоидно-химические свойства наночастиц и приводят к формированию их устойчивых агрегатов. Гели и криогели модифицированных бензойной кислотой наноцеллюлозных частиц проявляют эффект двойного лучепреломления, повышенную устойчивость к термической деструкции; содержание бензойной кислоты – рычаг управления микроструктурой криогелей.

Поверхностная модификация НКЦ повышает совместимость модифицированных нанокристаллов к гидрофобным средам и полимерным композиционным матрицам, открывает новые возможности для формирования малотоксичных эмульсий Пикеринга и систем доставки липофильных молекул.

Лаборатория химии растительных полимеров.

Авторы: с.н.с., к.х.н. Торлопов М.А.



4. Впервые для регулирования свойств лигноцеллюлозы (ХТММ), модифицированной TiCl_4 в C_6H_{14} (с концентрацией TiCl_4 от 0 до 0,209 мм/дм³) применена неравновесная низкотемпературная электронно-пучковая плазма (ЭПП) в атмосфере кислорода.

Установлено, что ЭПП приводит к аморфизации лигноцеллюлозы и образованию дополнительных кислородсодержащих ($-\text{COOH}$ и $-\text{HCO}$)

функциональных групп. С увеличением концентрации TiCl_4 окислительные процессы, протекающие под воздействием ЭПП, замедляются, что связано с модифицирующими поверхность соединениями титана, оказывающими защитное действие, вследствие ограничения доступа кислорода к гидроксильным группам лигноцеллюлозных волокон.

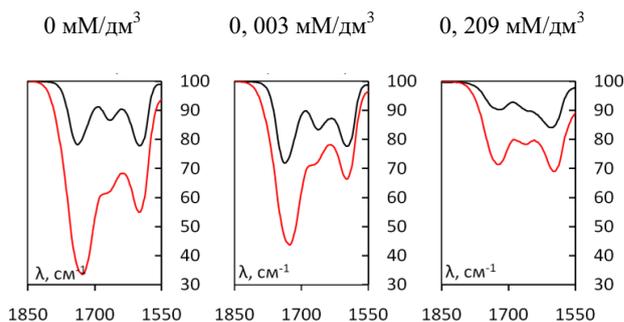


Рисунок 1. ИК-спектры в области 1550-1850 см^{-1} образцов ХТММ с различным содержанием Ti(IV): — до ЭПП, — после ЭПП.

Публикации:

Vasilieva T.M., Naumova I.K., Galkina O.V., Udoratina E.V., Kuvshinova L.A., Vasiliev M.N., Khin Maung Htay, Htet Ko Ko Zaw. Electron-Beam Plasma for Biomass Modification // IEEE Transactions on Plasma Science. 2020, 48 (4), 1035-1041. DOI: 10.1109/TPS.2020.2980200. Q2.

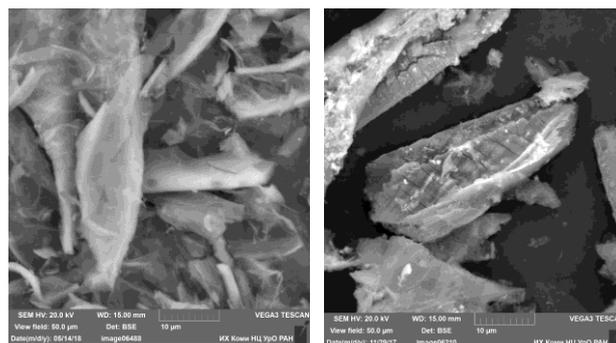


Рисунок 2. СЭМ образца ХТММ с различным содержанием Ti(IV).

Лаборатория химии растительных полимеров (при участии Московского физико-технического института).

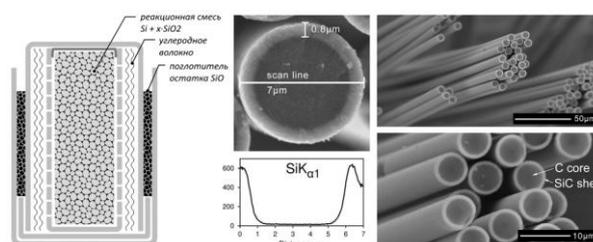
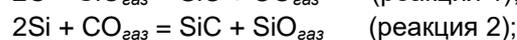
Авторы: н.с. Кувшинова Л.А., к.х.н. Удоратина Е.В.

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

5. Разработан метод синтеза композитных волокон C/SiC со структурой «сердцевина – оболочка» путем неполного силицирования углеродных волокон газом SiO в реакторе полузакрытого типа.

Исследовано высокотемпературное силицирование углеродных волокон газом SiO в условиях равномерной подачи силицирующего агента к материалу, реализуемых при проведении процесса в реакторе полузакрытого типа при существенном ограничении скорости удаления газообразных продуктов. Установлено, что в указанных условиях при температурах 1250–1400 °С происходит конверсия материала углеродного волокна в карбид кремния в результате силицирования газом SiO с выделением газа CO по реакции (1). При этом внутри газообменной секции реактора, содержащей гранулированную смесь $\text{Si} + x \cdot \text{SiO}_2$ ($x = 0.05 - 0.33$), происходит регенерация газа SiO и одновременно химическое связывание газа CO в результате взаимодействия последнего с кремнием по реакции (2). Также газ SiO генерируется в результате взаимодействия кремния с SiO_2 по реакции (3). Показано, что прове-

дение силицирования в условиях полузакрытого реактора позволяет получать композитные C/SiC волокна, образованные по типу «сердцевина – оболочка» и характеризующиеся высокой равномерностью получаемого слоя SiC. Показано, что толщина слоя SiC в синтезируемом продукте определяется параметрами загрузки реактора и может варьироваться в широком диапазоне.



Лаборатория керамического материаловедения.

Авторы: в.н.с., к.х.н. Истомин П.В., с.н.с., к.х.н. Истомина Е.И., н.с., к.т.н. Надуткин А.В., с.н.с., к.в.-м.н. Грасс В.Э.

6. Впервые синтезированы содопированные ниобаты висмута со структурой типа пирохлора как потенциальные высокочастотные керамические конденсаторы.

Впервые синтезированы содопированные ниобаты висмута $\text{Bi}_{1.5}\text{Mg}_{0.5}\text{M}_{0.4}\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ ($M - \text{Al}, \text{Ga}, \text{In}$) и $\text{Bi}_{1.3}\text{M}_{10.45}\text{M}_{20.45}\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ ($M1 - \text{Li}, \text{Na}; M2 - \text{Al}, \text{In}$) со структурой типа пирохлора. Соединения получены методом сжигания нитрат-органических прекурсоров. Установлено, что допирование литием и натрием приводит к уменьшению температуры синтеза и температуры спекания на 100–150 °С.

Выполнен первопринципный расчет структурных, электронных, оптических свойств Na, Mg-созамещенных ниобатов висмута со структурой типа пирохлора. Установлено предпочтительное расположение атомов натрия в позициях висмута, а атомов магния в позициях ниобия, то есть модель $(\text{Bi}_{1.5}\text{Na}_{0.5})(\text{Nb}_{1.5}\text{Mg}_{0.5})\text{O}_7$ является более термодинамически стабильной по сравнению с $(\text{Bi}_{1.5}\text{Mg}_{0.5})(\text{Nb}_{1.5}\text{Na}_{0.5})\text{O}_7$, что было подтверждено в ходе эксперимента. Состав $(\text{Bi}_{1.5}\text{Na}_{0.5})(\text{Nb}_{1.5}\text{Mg}_{0.5})\text{O}_7$ является широкозонным полупроводником с прямым типом перехода и величиной энергии запрещенной щели 3.16 эВ.

С помощью структурного анализа показано, что в $\text{Bi}_{1.5}\text{Mg}_{0.5}\text{M}_{0.4}\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ ($M - \text{Al}, \text{Ga}, \text{In}$) атомы магния преимущественно распределяются в позициях ниобия, а Al^{3+} , Ga^{3+} и In^{3+} распределяются в подрешетках $\text{A}_2\text{O}'$ и B_2O_6 практически в равных долях. В образцах $\text{Bi}_{1.3}\text{M}_{10.45}\text{M}_{20.45}\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ ($M1 -$

$\text{Li}, \text{Na}; M2 - \text{Al}, \text{In}$) атомы щелочноземельных металлов имеют преимущественное распределение в позициях висмута.

Содопирование в $\text{Bi}_{1.5}\text{Mg}_{1-x}\text{M}_x\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ и $\text{Bi}_{1.5}\text{Mg}_{0.9-x}\text{M}_x\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ ($M - \text{Li}, \text{Na}$) приводит к увеличению диэлектрической константы до 142, а в $\text{Bi}_{1.3}\text{M}_{0.45}\text{In}_{0.45}\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ ($M - \text{Li}, \text{Na}$) – вплоть до $\epsilon' = 153$ (25 °С, 1 МГц). Тангенс угла диэлектрических потерь до 200 °С составляет $\tan\delta \approx 0.0025$. Температурный коэффициент емкости варьируется в области от -210 до -720 ppm/°С. Полученные составы термически стабильны до 1250 °С и могут быть использованы в качестве высокочастотных керамических конденсаторов до 200 °С.

Публикации:

Koroleva M.S., Krasnov A.G., Senyshyn A., Schökel A., Shein I.R., Vlasov M.I., Piir I.V. Structure, thermal stability, optoelectronic and electrophysical properties of Mg- and Na-codoped bismuth niobate pyrochlores: Experimental and theoretical study // Journal of Alloys and Compounds. 2021. V. 858. 157742.

<https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2020.157742>.

Лаборатория керамического материаловедения.

Авторы: г.н.с., д.х.н. Пийр И.В., н.с., к.х.н. Королева М.С., н.с., к.х.н. Краснов А.Г.

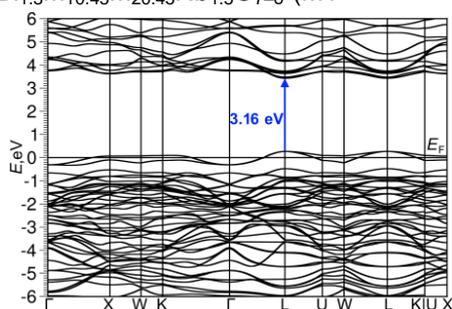


Рисунок 1. Электронная зонная структура $(\text{Bi}_{1.5}\text{Na}_{0.5})(\text{Nb}_{1.5}\text{Mg}_{0.5})\text{O}_7$, рассчитанная с использованием гибридного функционала HSE03.

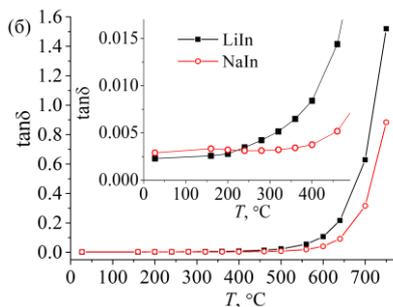
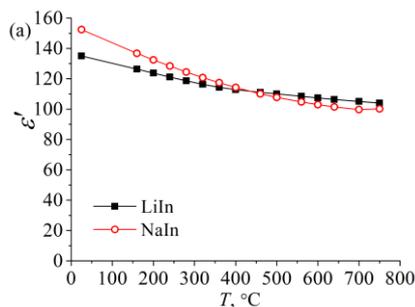
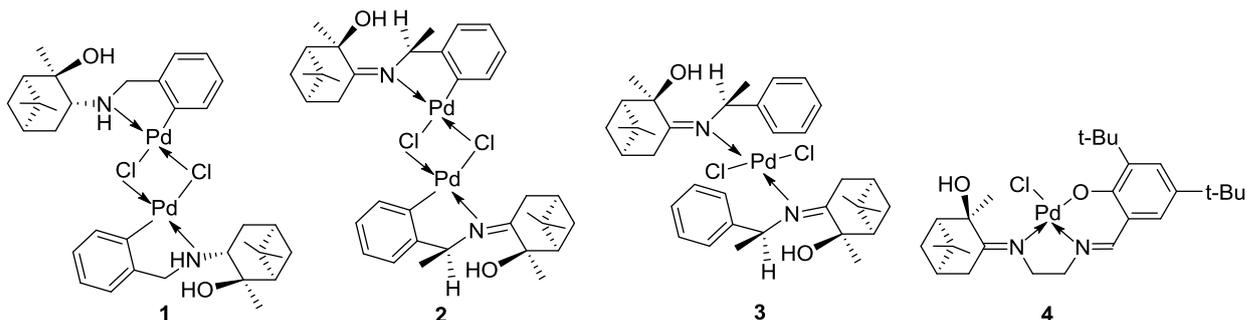


Рисунок 2. Температурная зависимость диэлектрической константы ϵ' (а) и $\tan\delta$ (б) для $\text{Bi}_{1.3}\text{M}_{0.45}\text{In}_{0.45}\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ ($M - \text{Li}, \text{Na}$) при 1 МГц.

Важнейшие результаты за 2021 год

1. Выполнены исследования цитотоксической активности 11 комплексов палладия различного типа с терпеновыми производными бензиламина и этилендиамина. Определение цитотоксического профиля проводили на ряде клеточных линий опухолевого

происхождения – A549 (лёгочной аденокарциномы), SH-SY5Y (нейробластомы), Hep-2 (эпидермоидной карциномы гортани), HeLa (карциномы шейки матки) с использованием МТТ-теста.



Установлено, что наиболее выраженными противоопухолевыми свойствами обладают комплексы палладия с пинановыми производными бензиламина (1–3) и палладокомплекс саленового типа (4). Лидером является соединение 4, для которого на клетках SH-SY5Y величина IC_{50} цитотоксического эффекта (концентрация, при которой наблюдается 50% гибели клеток) составляла меньше 0.1 мкМ, что в 100 раз превышает активность клинического

препарата цисплатина. В ходе изучения возможных механизмов антинеопластического действия комплексов палладия было обнаружено, что данные вещества способны модулировать функциональные характеристики митохондрий, запуская процесс «набухания» органелл и оказывая деполяризующее действие на митохондриальную мембрану, а также ингибировать процесс гликолиза в клетках опухолевого происхождения HeLa.

Соединение	Цитотоксичность, IC_{50} мкМ			
	SH-SY5Y	HeLa	Hep-2	A549
цисплатин	10.08 ± 1.12	9.03 ± 0.74	5.41 ± 0.36	19.15 ± 2.31
1	5.62 ± 0.46	9.43 ± 0.31	61.40 ± 0.97	43.35 ± 2.93
2	5.86 ± 0.31	6.79 ± 0.44	53.47 ± 1.56	31.62 ± 2.32
3	28.25 ± 0.70	28.44 ± 0.18	68.32 ± 0.28	41.22 ± 0.58
4	< 0.1	4.66 ± 0.84	20.41 ± 0.82	8.07 ± 0.19

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (20-03-00027 А).

Исследования биологической активности комплексов палладия выполнены в Институте физиологически активных соединений РАН (г. Черноголовка).

Публикации:

Zalevskaya O.A., Gur'eva Y.A., Kutchin A.V., Aleksandrova Yu.R., Yandulova E.Yu., Nikolaeva

N.S., Neganova M.E. Palladium complexes with terpene ligands: synthesis and study of antitumor properties // *Inorganica Chimica Acta*. 2021. 527, 120593. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120593>

Лаборатория органического синтеза и химии природных соединений.

Авторы: н.с., к.х.н. Гурьева Я.А., в.н.с., к.х.н. Залевская О.А.

2. Синтезирован ряд новых циклоимидных производных хлорофилла *a* в результате внутримолекулярной циклизации карбоксильной группы в положении 15 хлоринового макроцикла и амидной группы в положении 13 при действии СМРІ (2-хлор-1-метилпиридиний иодид).

Внутримолекулярная циклизация карбоксильной группы в положении 15 хлоринового макроцикла с первичной либо вторичной амидной группой в положении 13 путем образования имидной связи при действии СМРІ использована для формирования семичленного экзоцикла. Найденная реакция может быть осуществлена при наличии в заместителе при амидном атоме азота гидроксильной, диметиламинометильной и винильной группы, что также открывает возможности для дальнейшей химической модификации полученных производных. В случае незамещенной аминогруппы внутримолекулярная циклизация сопровождается взаимодей-

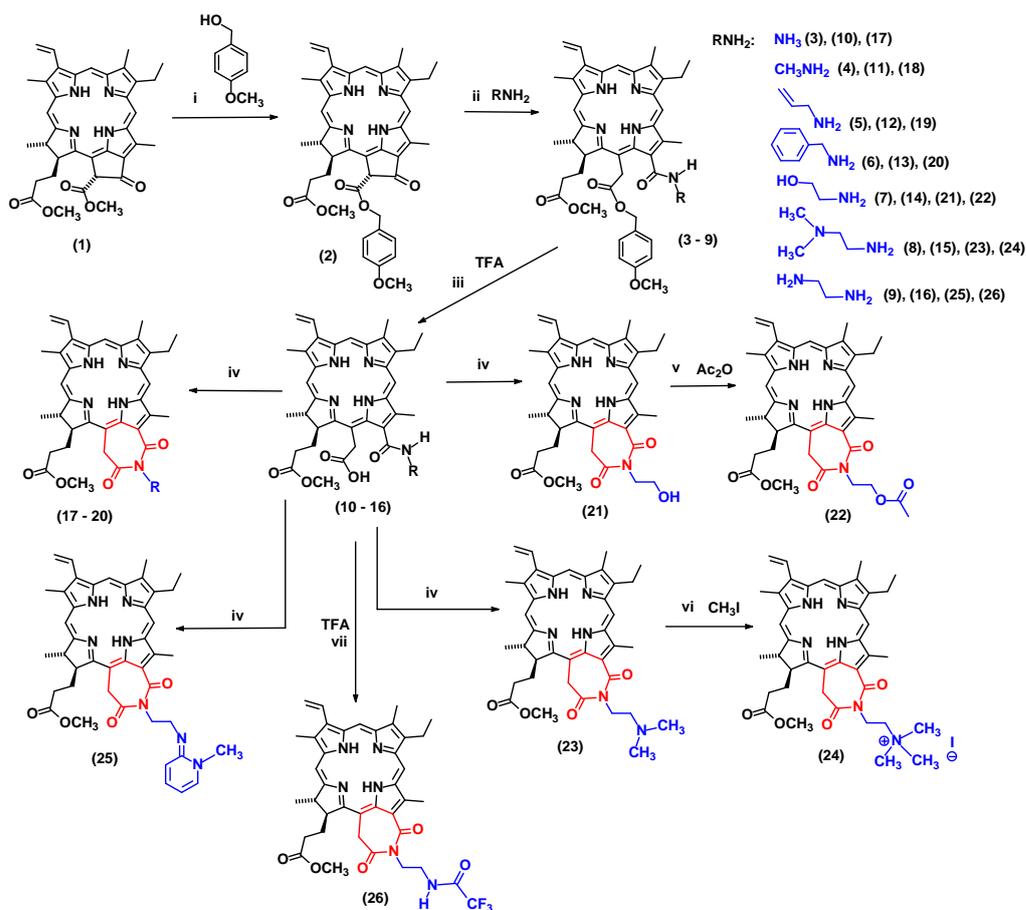
ствием аминогруппы и СМРІ с образованием соединения **25**. Проведение циклизации амидного производного с этилдиаминовым фрагментом (**16**) в присутствии трифторуксусной кислоты приводит, кроме формирования семичленного экзоцикла, к ацилированию аминогруппы. В результате «в одной колбе» синтезирован соответствующий трифторацетат с циклоимидным фрагментом **26**.

Публикации:

Мальшакова М.В., Белых Д.В. Новые производные хлорофилла *a*, содержащие семичленный экзоцикл // Тезисы докладов. Всероссийский конгресс «KOST-2021» по химии гетероциклических соединений. 2021. С. 357.

Лаборатория органического синтеза и химии природных соединений.

Авторы: с.н.с., д.х.н. Белых Д.В., н.с., к.х.н. Мальшакова М.В.



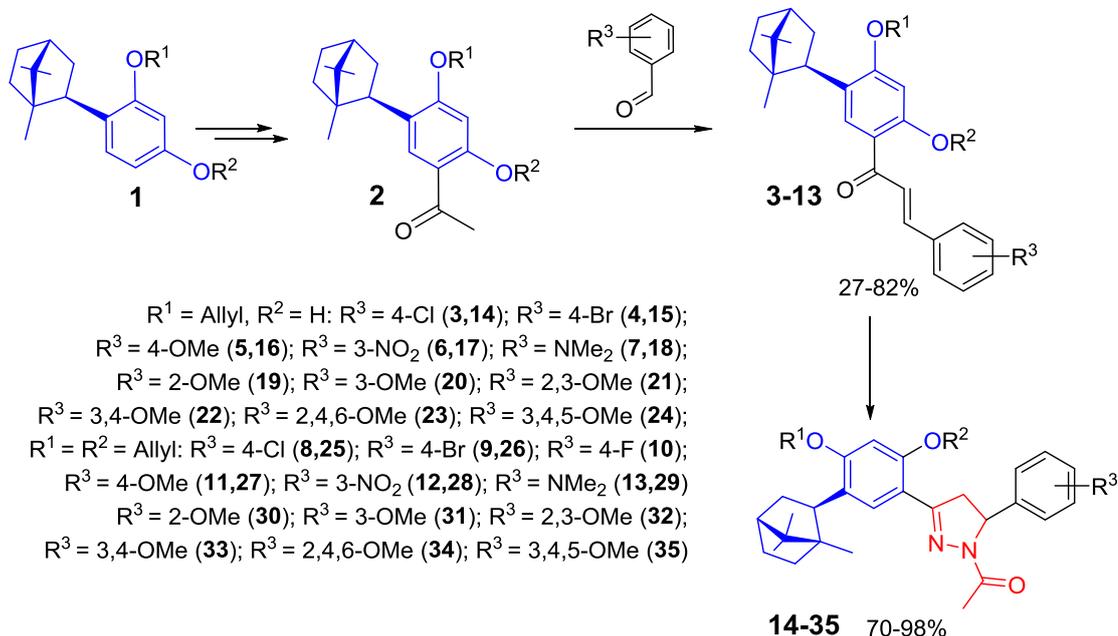
i: СМРІ, DMAP, толуол, кипячение; ii: CHCl₃, ~ 22 °С, 1–5 ч; iii: TFA, ~ 0 °С, 1 ч; iv: СМРІ, DMAP, CH₂Cl₂, кипячение; v: Ac₂O, пиридин, 1 ч; vi: CH₃I, 2 ч; vii: СМРІ, DMAP, CH₂Cl₂, TFA, кипячение.

3. Синтезирована серия ранее не описанных полифункциональных производных халконов, содержащих изоборнилный фрагмент. Выполнены исследования антиоксидантного действия новых молекул: выявлены закономерности «структура–свойство», определены соединения-лидеры.

Халконы – ароматические кетоны с двумя фенильными кольцами – образуют основное структурное ядро многих природных биологически активных соединений. Скеффолд халкона позволяет получать библиотеки соединений с тонко сгенерированными физико-химическими

и биологическими свойствами. Большое структурное разнообразие халконов обусловлено числом, положением и типом заместителей в кольцах А и В, а также в α - и β -положениях ненасыщенной карбонильной системы.

По реакции конденсации Клайзена-Шмидта производных изоборнилацетофенона с соответствующими замещенными бензальдегидами синтезирован ряд халконов с диметиламино-, нитро-, хлор-, бром- и метоксизаместителями в кольце В. Взаимодействие изоборнилхалконов с гидразингидратом в уксусной кислоте позволило получить с высокими выходами соответствующие производные 3,5-диарилпиразолина.



Сравнительная оценка антиоксидантных свойств полученных соединений была осуществлена с использованием *in vitro* модели Fe^{2+} /аскорбат-инициированного перекисного окисления липидов в субстрате, содержащем липиды мозга лабораторных мышей. Показано, что сочетание электронодонорной группы в *пара*-положении кольца В и ОН-группы в кольце А в структуре халконового фрагмента обеспечивает значительную антиоксидантную активность синтезированных диарилпиразолиновых производных. Соединение **22**, содержащее гидроксильную группу в кольце А и катехоловый фрагмент в кольце В, является наиболее эффективным антиоксидантом.

Публикации:

1. Попова С.А., Павлова Е.В., Чукичева И.Ю. Синтез замещенных халконов на основе 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 11. С. 2198–2204.

<https://doi.org/10.1007/s11172-020-3022-1>.

2. Popova S.A., Pavlova E.V., Chukicheva I.Y. Synthesis of methoxy chalcone derivatives with isobornyl substituent // ARKIVOC. 2021. V. 8. P. 179–189. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.471>.

3. Popova S.A., Pavlova E.V., Shevchenko O.G.; Chukicheva I.Y., Kutchin A.V. Isobornylchalcones as scaffold for the synthesis of diarylpyrazolines with antioxidant activity // Molecules. 2021. V. 26. P. 3579.

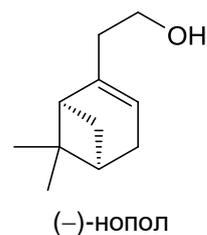
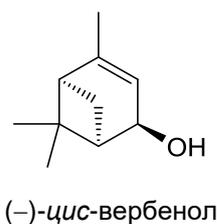
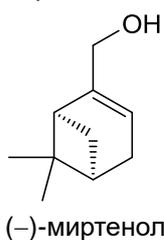
<https://doi.org/10.3390/molecules26123579>.

Лаборатория органического синтеза и химии природных соединений.

Авторы: н.с., к.х.н. Попова С.А., аспирант Павлова Е.В., д.х.н., доцент, профессор РАН Чукичева И.Ю. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); с.н.с., к.б.н. Шевченко О.Г. (Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН).

4. Выявлены перспективные биологически активные монотерпеновые спирты пинанового ряда, обладающие фунгицидной, мембранопротекторной и антиоксидантной активностью.

Изучены биологические свойства серии бициклических монотерпеновых спиртов: (–)-*цис*-вербенола, (–)-неоизовербанола, (+)-3 α ,4 α -карандиола, (–)-3 β ,4 α -карандиола, (+)-3 β ,4 β -карандиола, (–)-2 α ,3 α -пинандиола, (–)-2 α ,3 β -пинандиола, (+)-4-(1-гидроксиэтил)карена-2, (–)-3 α ,4 β -пинандиола, (–)-изопинокамфеола, (\pm)-2-экзо-10-эндо-камфандиола, (–)-изокаранола-4, (–)-*цис*-миртанолола, (–)-*транс*-миртанолола, (–)-миртенолола, (–)-нопола. Соединения протестированы на фунгицидную активность против клинических и референсных штаммов микроскопических грибов (*C. albicans*, *R. nigricans*, *A. fumigates*, *F. solani*). Определена минимально ингибирующая концентрация соединений по сравнению



Публикации:

Nikitina L.E., Lisovskaya S.A., Startseva V.A., Frolova L.L., Kutchin A.V., Shevchenko O.G., Ostolopovskaya O.V., Pavelyev R.S., Khelkhal M.A., Gilfanov I.R., Fedyunina I.V., Khaliullin R.R., Akhverdiev R.F., Gerasimov A.V., Abzaldinova E.V., Izmailov A.G. Biological activity of bicyclic monoterpene alcohols // *BioNanoScience*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s12668-021-00912-8>.

с широко применяемыми в практической медицине препаратами (флуконазол, тербинафин). Выявлено соединение-лидер – (–)-миртенол, для которого МИК составила 47 и 23.5 мкг/мл против мицелиальных и дрожжевых грибов соответственно.

На модели перекисного гемолиза эритроцитов в присутствии инициатора установлена высокая мембранопротекторная и антиоксидантная активность (–)-*цис*-вербенола и (–)-миртенолола. Выявлено, что (–)-нопол активно ингибировал процессы перекисного окисления липидов в субстрате, полученном из головного мозга.

Из числа изученных монотерпеновых спиртов наиболее перспективными представляются спирты пинанового ряда, а соединением-лидером для дальнейшего изучения в плане возможного практического применения является (–)-миртенол.

Лаборатория органического синтеза и химии природных соединений.

Авторы: с.н.с., к.х.н. Фролова Л.Л. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); с.н.с., к.б.н. Шевченко О.Г. (Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); д.х.н., проф. Никитина Л.Е. (Казанский государственный медицинский университет).

5. Синтезированы новые нитробензил-иденсульфенимины на основе монотерпеновых гидрокситиолов пинановой, борнановой и карановой структуры. Обнаружена высокая антиоксидантная и мембранопротекторная активность полученных соединений на моделях *in vitro*.

В неклеточной и клеточной тест-системах *in vitro* соединения **3a-f** проявляют высокую антиоксидантную активность, в отдельных случаях сопоставимую либо превосходящую активность тролокса.

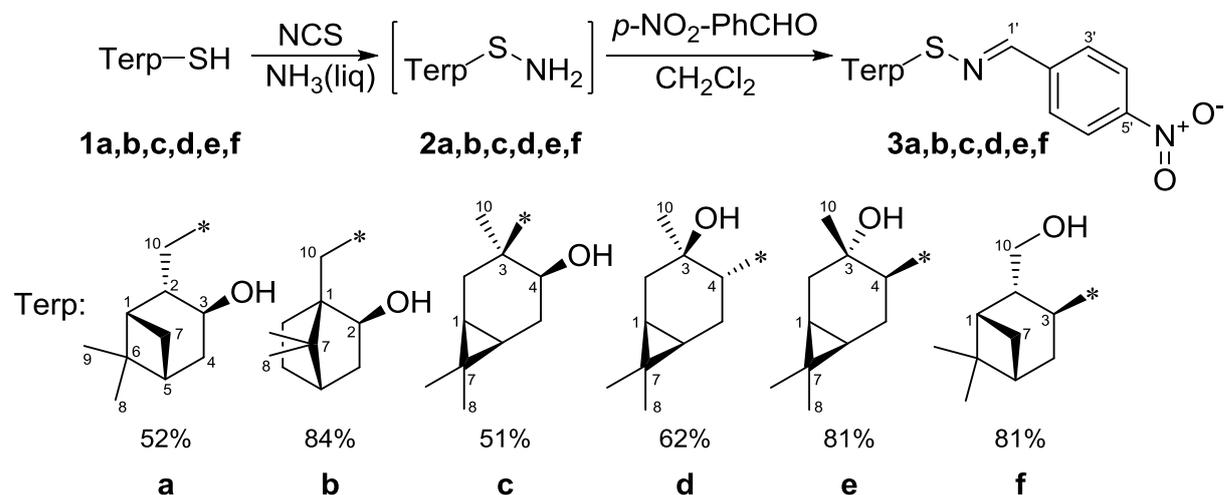
Стереоизомерия терпенового фрагмента играет существенную роль лишь в исследованиях, проводимых на живых клетках, что указывает на ее вклад в способность указанных соединений взаимодействовать с клеточной мембраной. Данное заключение подтверждается весьма существенными различиями в гемолитической активности нитробензилиденсульфениминов. По комплексу исследованных параметров наибольшей антиоксидантной и мембранопротекторной активностью характеризуются пинановые нитробензилиденсульфенимины **3a** и **3f**.

Публикации:

Sudarikov D.V., Krymskaya Y.V., Melekhin A.K., Shevchenko O.G., Rubtsova S.A. Synthesis and antioxidant activity of monoterpene nitrobenzylidenesulfenimines // Chem. Pap. 2021. V. 75. P. 2957–2963. DOI: [10.1007/s11696-020-01362-4](https://doi.org/10.1007/s11696-020-01362-4).

Лаборатория медицинской химии.

Авторы: с.н.с., к.х.н. Сударииков Д.В. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); с.н.с., к.б.н. Шевченко О.Г. (Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН).



6. Синтезированы новые пинановые γ -кетотиолы из α,β -ненасыщенных кетонов на основе β -пинена. Изучены их реакционная способность и стереохимические особенности превращений в реакциях окисления. Выявлено новое направление трансформации тиолсульфонатов с образованием сульфонов.

Показано, что синтезы 10-сульфанил- и 10-сульфонилпроизводных из β -пинена **1** на основе 2-норпинанона **2** отличаются высокой стереоселективностью (*de* 98%) в отношении (*R*)-производных по атому C3 по сравнению с реакциями пинокарвона **3**. Это связано, вероятно, с влиянием стерических факторов, обуславливающих координацию реагентов преимущественно с одной стороны молекулы. Подобраны условия для получения диастереомерно обогащенных тиацетил- **5** и тиобензоилпроизводных **6** (*de* 93%) на основе пинокарвона **3** с выходами до 84%.

Исследованы хемо- и стереоселективность реакций терпеновых кетотиолов **7**, **8** с диоксидом хлора в зависимости от условий реакции и структуры субстрата. Установлено, что каталитическое окисление дисульфидов **9**, **10** в присутствии $\text{VO}(\text{acac})_2$ повышает выходы тиол-

сульфонатов **11**, **12** с 20 до 74–81%. Показано влияние пиридина на стереоселективность в отношении (2*S*)-3-кетосульфоновой кислоты **15**, а также на хемоселективность образования 2- и 3-кетосульфонокислот **15**, **16**. Выявлено новое направление трансформации тиолсульфонатов **11**, **12** с образованием сульфонов **13**, **14**, при этом для 3-кетосульфона **13** – с обращением конфигурации по атому C2.

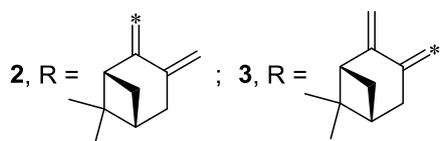
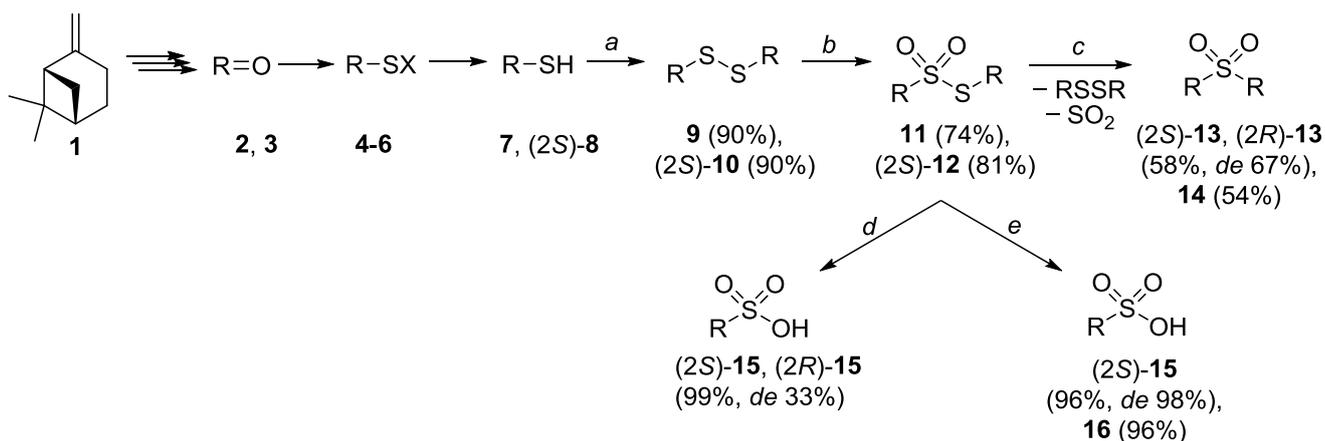
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (21-13-00245).

Публикации:

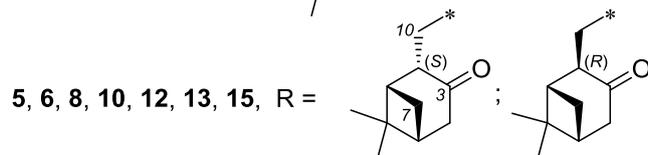
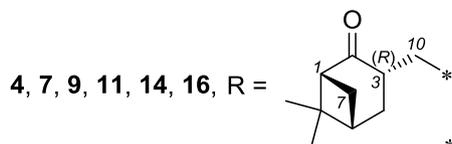
Lezina O.M., Subbotina S.N., Frolova L.L., Rubtsova S.A., Sudarikov D.V. Synthesis and oxidative transformations of new chiral pinane-type γ -ketothiols: stereochemical features of reactions // Molecules. 2021. V. 26. P. 5245. DOI: [10.3390/molecules26175245](https://doi.org/10.3390/molecules26175245).

Лаборатория медицинской химии, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений.

Авторы: с.н.с., к.х.н. Лезина О.М., м.н.с. Субботина С.Н., с.н.с., к.х.н. Сударииков Д.В., с.н.с., к.х.н. Фролова Л.Л.



X = Ac (4, 5, 84%); Bz (6, 68%)



a. ClO_2 , CHCl_3 , H_2O ; b. ClO_2 , $\text{VO}(\text{acac})_2$, MeCN , H_2O ; c. neat/ MeCN , $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$, H_2O ;
d. ClO_2 , MeCN/THF , H_2O ; e. ClO_2 , Py , H_2O .

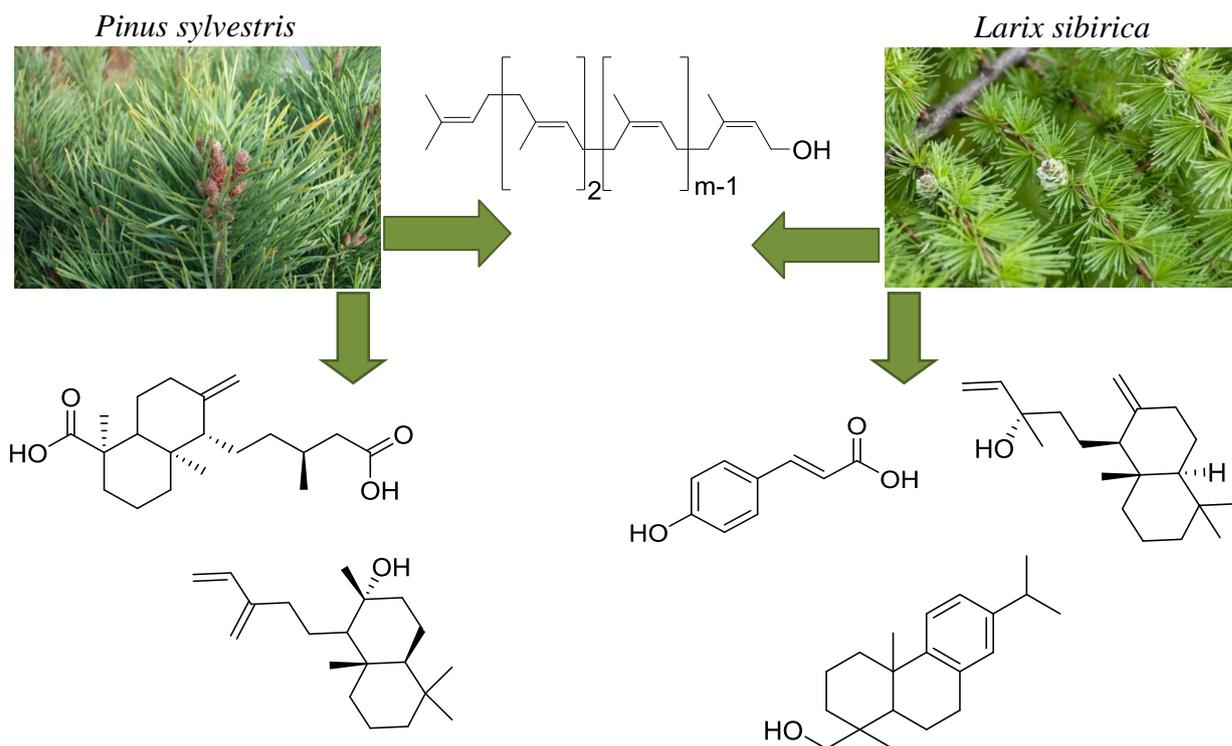
7. Впервые эмульсионным способом экстракции получены экстракты древесной зелени сосны и лиственницы, обладающие биологической активностью.

Эффективный и экологически чистый метод экстракции водно-щелочным раствором позволил выделить до 10.4% экстрактивных веществ (ЭВ) из древесной зелени (ДЗ) сосны и до 6.9% – из ДЗ лиственницы. Выход ЭВ, выделенных водно-щелочным раствором, сопоставим с выходом ЭВ, полученных экстракцией сырья органическими растворителями.

На моделях *in vitro* установлена высокая антирадикальная, антиоксидантная и мембранопротекторная активность экстракта ДЗ лиственницы благодаря наличию фенольных соединений и дитерпеновых спиртов (пара-

кумаровой кислоты, дегидроабетинола, эпиманоола и эпипорулозола). В составе эмульсионного экстракта ДЗ сосны идентифицированы дитерпеновые кислоты и спирты, основные – пинифоловая кислота и изоабиенол. Экстракты ДЗ сосны и лиственницы содержат высокоактивные иммуномодулирующие спирты – полипренолы. Все исследованные образцы обладали статистически значимой антиоксидантной активностью на модели Fe^{2+} /аскорбат-иницированного ПОЛ.

Богатый химический состав и высокая биологическая активность экстрактов древесной зелени сосны и лиственницы определяют возможность их применения в качестве препаратов для медицины, ветеринарии, косметологии.



Публикации:

Nikonova N.N., Hurshkainen T.V., Shevchenko O.G., Kutchin A.V. «Green technology» processing of pine (*Pinus sylvestris* L.) and larch (*Larix sibirica* Ledeb.) wood greenery to produce bioactive extracts // Holzforschung. 2021. HOLZ.2021.0122.R2

Лаборатория органического синтеза и химии природных соединений.

Авторы: м.н.с. Никонова Н.Н., с.н.с., к.х.н. Хуршайнен Т.В. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); с.н.с., к.б.н. Шевченко О.Г. (Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН).

8. Показано, что рамногалактуронан-1, арабиноглюкуроноксилан и арабиногалактановые белки выделяются из древесной зелени пихты сибирской в виде неразделимого комплекса.

Впервые с помощью различных методов структурной химии углеводов установлены главные элементы строения фракции (AS_K), выделенной из древесной зелени пихты сибирской *Abies sibirica* экстракцией 7.0%-ным раствором KOH, которая состоит из арабиноглюкуроноксиланов, ксилоглюканов, пектиновых полисахаридов и арабиногалактановых белков. Методами ионно-обменной и гелепроникающей хроматографии, распада по Смитту, ферментативным и частичным кислотным гидролизами неоднократно подтверждено наличие в AS_K комплекса полимеров [рамногалактуронан-1 (RG-I) : арабиноглюкуроноксилан (AGX) : арабиногалактановые белки (AGP)]. Установлено, что ферментативная обработка комплекса α-1,4-D-поли-

галактуроназой привела к полному удалению гомогалактуронана (HG), но при этом не повлияла на совместное софракционирование связующих гликанов, RG-I и AGP при последующей гелехроматографии. На основании этого высказано предположение о присутствии ковалентной связи между RG-I (пектином), AGP и AGX.

Публикации:

1. Makarova E.N., Shakhmatov E.G. Characterization of pectin-xylan-glucan-arabinogalactan proteins complex from Siberian fir *Abies sibirica* Ledeb // Carbohydrate Polymers. 2021. V. 260. 117825.
2. Shakhmatov E.G., Makarova E.N. Structure of KOH-extractable polysaccharides of tree greenery of from Siberian fir *Abies sibirica* Ledeb // Carbohydrate Polymers. 118794.

Лаборатория химии растительных полимеров.
Авторы: с.н.с., к.х.н. Макарова Е.Н., н.с., к.х.н. Шахматов Е.Г.

9. Впервые доказано, что пектиновые полисахариды ковалентно связаны с арабиноглюкуроноксианом. Предложена структура пектин-арабиноглюкуроноксианового комплекса.

Впервые установлено (на примере полисахаридов из древесной зелени пихты сибирской *Abies sibirica*), что арабиноглюкуроноксиан (AGX) присоединяется по 4-му положению к моносахаридным остаткам 1,2,4- α -L-Rha основной углеводной цепи рамногалактуронана I (RG-I), что свидетельствует о присутствии следующего фрагмента: $\dots \rightarrow 2) - [(2,4\text{-}\beta\text{-D-Xylp} - (1 \rightarrow 4)) - [(\alpha\text{-D-GalpA} - (1 \rightarrow 2)) - \alpha\text{-L-Rhap} - (1 \rightarrow 4) - \alpha\text{-D-GalpA} - (1 \rightarrow \dots$. С помощью детального 2D ЯМР-анализа доказана ковалентная связь между C1 1,2,4- β -D-Xylp из арабиноглюкуроноксиана и C4 1,2,4- α -L-Rhap из RG-I пектина. Таким образом, остатки 1,2,4- α -L-Rhap (RG-I) замещены по 4-му положению 1,5- α -L-арабином и/или 1,4- β -D-галактаном и/или арабиноглюкуроноксианом.

Выявленная межгликозидная связь между ксиланом и пектином находится в противоречии с преобладающей моделью клеточной стенки, которая описывает сети связующих гликанов и пектиновых полисахаридов как отдельные и независимые друг от друга. Это свидетельствует о том, что пектин играет более важную поддерживающую и сшивающую роль в клеточной стенке, чем принято считать.

Публикации:

Makarova E.N., Shakhmatov E.G. Covalently linked pectin-arabinoglucuronoxylan complex from Siberian fir *Abies sibirica* Ledeb // Carbohydrate Polymers, 118832.

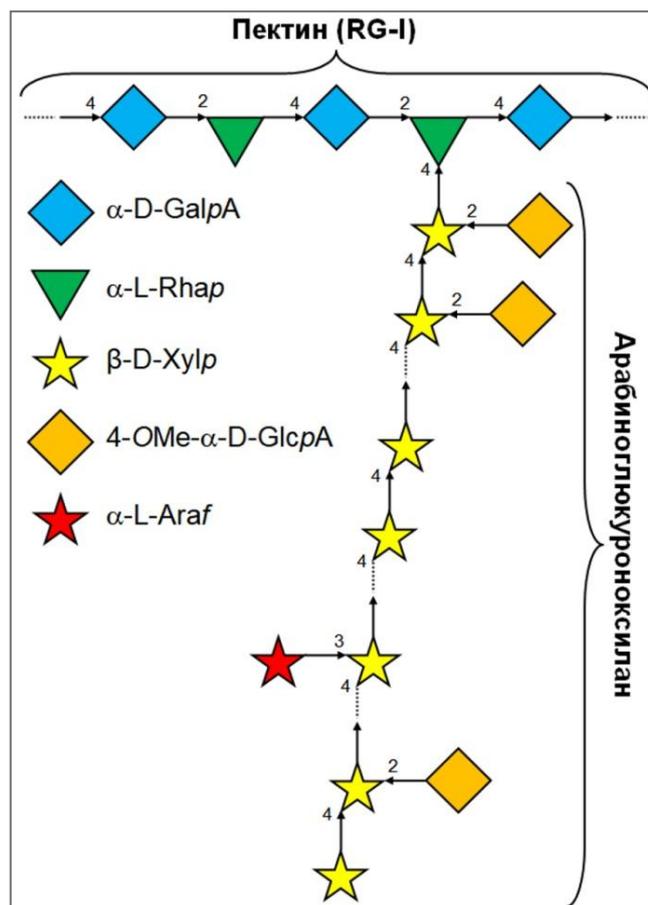


Рисунок. Структура пектин-арабиноглюкуроноксианового комплекса.

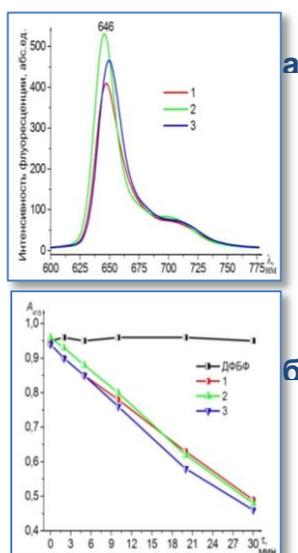
Лаборатория химии растительных полимеров.
Авторы: с.н.с., к.х.н. Макарова Е.Н., н.с., к.х.н. Шахматов Е.Г.

10. Впервые получены слоистые силикаты магния, модифицированные моно-, ди- и трикатионными производными хлора e_6 . Модификация неорганической матрицы проведена с учетом установленной зависимости стабильности коллоидных частиц, образуемых катионными производными хлора e_6 от концентрации. Показано наличие фотохимической активности для слоистых силикатов магния, модифицированных катионными производными хлора e_6 в отношении модельных восстановителей 1,3-дифенилизобензофурана, селективно окис-

ляющегося синглетным кислородом, и 1,2-фенилендиамина, окисляющегося пероксидом водорода. Фотохимическая активность моно-, ди- и трикатионных производных хлора e_6 в составе модифицированного слоистого силиката магния сопоставима, а оптимальное значение достигается при содержании производных хлора e_6 4–8 мкмоль на 1 г силиката.

Установлена зависимость стабильности коллоидных частиц, образуемых катионными производными хлора e_6 с различным количеством

заряженных групп на периферии макроцикла (с одной катионной группой – хлорин e_6 13(1)-*N*-(2-*N,N,N*-триметиламмонийэтилийодид)амид-15(2), 17(3)-диметилвый эфир, с двумя катионными группами – хлорин e_6 (1), 3(2)-бис-(*N,N,N*-триметиламинометилиодид)-хлорин e_6 13(1)-*N*-метиламид-15(2),17(3)-диметилвый эфир и с тремя катионными группами – хлорин e_6 3(1), 3(2)-бис-(*N,N,N*-триметиламинометилиодид)-хлорин e_6 13(1)-*N*-(2-*N,N,N*-триметиламмонийэтилийодид)амид-15(2),17(3)-диметилвый эфир) от количества заряженных групп в молекуле производного хлорина e_6 .

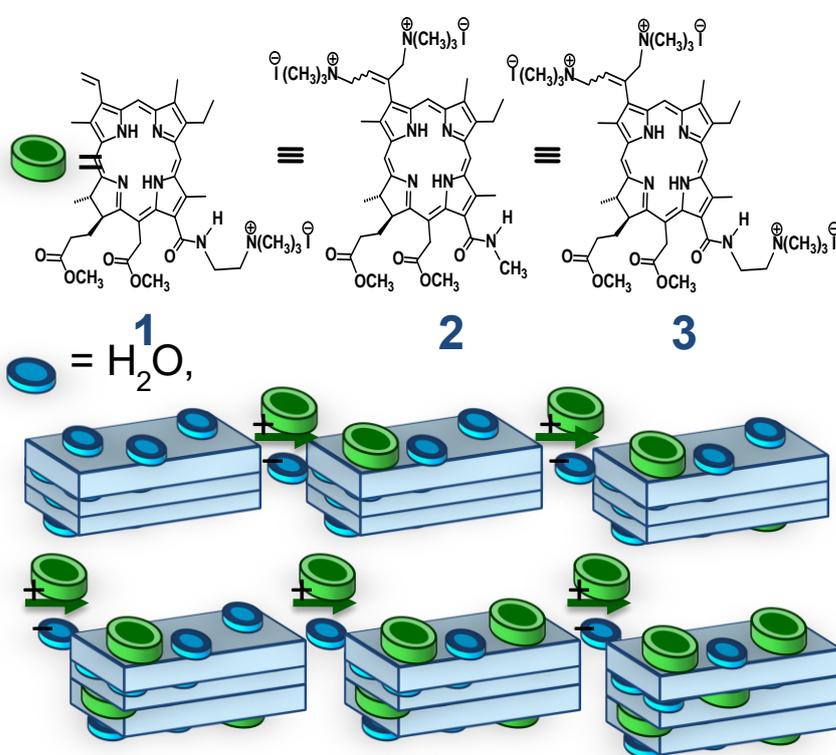


Спектры флуоресценции (а) и кинетические кривые окисления 1,3-дифенилизобензофурана (ДФБФ) (б) для слоистого силиката магния, модифицированного производными хлорина e_6 (1), (2) и (3) ($C_{Хл} = 1$ мкМ).

Методом термообработки с использованием разбавленных водных растворов моно-, ди- и трикатионных производных хлорина e_6 получены органомодифицированные силикаты магния, в которых, согласно результатам комплекса физико-химических методов исследования, неассоциированные моно-, ди- и трикатионы производных хлорина e_6 располагаются как на поверхности, так и в межслоевом пространстве частиц силиката магния.

Модифицированные катионными производными хлорина e_6 силикаты магния проявляют фотохимическую активность в отношении модельных восстановителей – 1,3-дифенилизобензофурана, селективно окисляющегося

Показано, что во всех случаях образующиеся коллоидные частицы имеют положительный заряд, и их стабильность снижается с уменьшением концентрации хлорина. Установлено, что концентрация, при которой начинается коллоидообразование, определяется количеством катионных групп в молекуле, причем чем больше катионных групп, тем выше эта концентрация. Образованию устойчивых коллоидных частиц способствует наличие удаленной от макроцикла катионной группы. Найденные закономерности могут быть использованы для модификации неорганических матриц.



синглетным кислородом, и 1,2-фенилендиамин, окисляющегося пероксидом водорода.

Установлено, что фотохимическая активность моно-, ди- и трикатионных производных хлорина e_6 в составе органомодифицированного слоистого силиката магния сопоставима, а оптимальное значение фотохимической активности достигается при содержании производных хлорина e_6 на уровне 4–8 мкмоль на 1 г силиката.

Лаборатория ультрадисперсных систем, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений.

Авторы: н.с., к.х.н. Лоухина И.В., с.н.с., д.х.н. Белых Д.В.

11. Получена нанокристаллическая керамика на основе оксида циркония, стабилизированного оксидами церия и иттрия, усиленная слоистыми частицами гексаалюмината лантана и нановолокнами оксида алюминия. Исследовано влияние количества стабилизирующих добавок, прекурсоров и видов армирующих нановолокон оксида алюминия на фазообразование и микроструктуру полученного керамического композита.

Получен наноструктурированный керамический композиционный материал на основе диоксида циркония, стабилизированного оксидами церия и иттрия, наполненного слоистыми субмикрочастицами гексаалюмината лантана, модифицированного оксидом иттрия, и усиленный нановолокнами оксида алюминия. Стабилизирующие добавки и нановолокна оксида алюминия способствуют образованию тетрагональной полиморфной модификации оксида циркония ($c(t)\text{-ZrO}_2$) в композите, полученном по керамической технологии. Установлено, что введение алюмооксидных нановолокон, полученных электровзрывом и обладающих избыточной поверхностной энергией, приводит к снижению энергии активации полиморфного высокотемпературного перехода $m\text{-ZrO}_2 \rightarrow c(t)\text{-ZrO}_2$ на 400 кДж/моль. Кроме того, они позволяют сохранить наноструктурированность элементов керамического композита в кристаллическом состоянии после термообработки (увеличение степени кристалличности композита с 90 до 100% по данным рентгеноструктурного анализа).

Алюмооксидные нановолокна, полученные с использованием золь-гель состояния из органо-неорганического гибрида, по данным рентгеноструктурного анализа, способствуют уменьшению размера кристаллитов $c(t)\text{-ZrO}_2$ с 41 до 7 нм.

Лаборатория ультрадисперсных систем, лаборатория керамического материаловедения. Авторы: с.н.с., к.х.н. Бугаева А.Ю., н.с., к.э-м.н. Назарова Л.Ю., н.с., к.х.н. Лоухина И.В.

12. Разработаны новые мультифункциональные полупроводниковые наночастицы на основе диоксида титана и фенольных молекул. Установлено, что модификация наночастиц TiO_2 фенольными молекулами сужает ширину запрещенной зоны с 3.1 эВ до 2.9 эВ

при использовании галловой и кофейной кислот и до 2.6 эВ при использовании куркумина для непрямого перехода. Установлено наличие антиоксидантной активности у гибридных частиц; индекс антиоксидантной активности позволяет отнести полученные наносистемы к очень сильным антиоксидантам.

Полученные гибридные органо-неорганические системы представляют из себя агрегативно-устойчивые гидрозоли. Органические молекулы оказывают фотосенсибилизирующий эффект на диоксид титана, сдвигая область поглощения света из ультрафиолетовой, характерной для исходных частиц, в видимую часть спектра. Комплексом физико-химических методов анализа установлен механизм взаимодействия наночастиц с молекулами-сенситизаторами. В результате взаимодействия компонентов формируется межфазный комплекс переноса заряда. Определена ширина запрещенной зоны исходных и модифицированных наночастиц для прямых и непрямых электронных переходов. Отмечено сужение ширины запрещенной зоны для непрямых переходов; ширина запрещенной зоны для прямых переходов оставалась неизменной.

Показано, что модифицированные наночастицы проявляют высокую антирадикальную активность в тестах со стабильным хромоген-радикалом. Рассчитанный индекс антиоксидантной активности позволяет отнести полученные наносистемы к очень сильным антиоксидантам. Данная активность обусловлена наличием фенольных молекул, имеющих гидроксильные, метоксильные и карбоксильные группы, на поверхности наночастиц и сохранением их структуры после синтеза гибридных органо-неорганических частиц.

Полученные гибридные системы перспективны для применения в солнечной энергетике, фотокатализе, доставки биологически-активных веществ в живые организмы, создания антибактериальных, фото- и солнцезащитных покрытий.

Лаборатория ультрадисперсных систем. Авторы: с.н.с., к.х.н. Мартаков И.С., в.н.с., к.х.н. Ситников П.А.

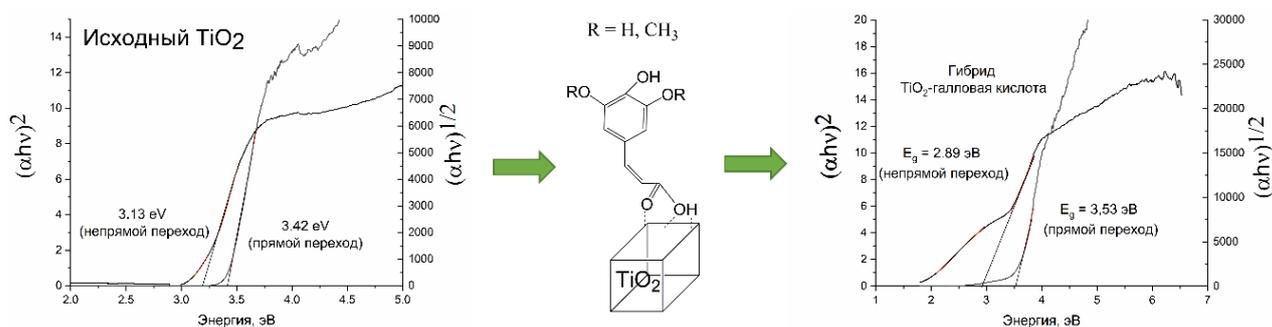


Рисунок. Кривые Тауца исходного диоксида титана, показывающие сужение ширины запрещенной зоны для непрямых переходов, после его модификации фенольными молекулами.

13. Проведено комплексное исследование влияния природы аниона и поверхностно активного вещества, а также соотношения концентраций катионов алюминия и железа (III) на свойства полученных в гидротермальных условиях порошков. В общем случае показано, что удельная поверхность и сорбционная (по отношению к анионным формам хрома) емкость порошков, состоящих одновременно из алюмо- и железоксидных фаз, выше, чем для однофазных продуктов.

Гидротермальным методом получены композиционные порошкообразные материалы на основе оксидов алюминия и железа (III). Удельная поверхность конечных оксидных порошков увеличивается с увеличением размера и заряда аниона (в ряду $\text{Cl}^- < \text{NO}_3^- < \text{SO}_4^{2-}$). В хлоридных и нитратных системах удельная поверхность порошков, полученных в присутствии катионного ПАВ (СТАВ), выше, чем в присутствии анионного (SDS), что связано с более длинной углеводородной цепочкой СТАВ. В сульфатных сис-

темах наблюдается обратная ситуация, вероятно, связанная со специфическим взаимодействием сульфатсодержащей поверхности частиц с сульфатной группой SDS. В общем случае удельная поверхность и сорбционная емкость порошков, состоящих одновременно из алюмо- и железоксидных фаз, выше, чем для однофазных продуктов. Добавка катионного ПАВ (СТАВ) приводит в целом к улучшению адсорбционных характеристик по отношению к Cr(VI) вследствие возможного образования на поверхности частиц ионных пар $\text{STA}^+ \cdots \text{HCrO}_4^-$. Для получения наиболее эффективного адсорбционно-активного порошка для извлечения соединений Cr(VI) в гидротермальных условиях (9.43 мг/г) предпочтительно использование сульфатных прекурсоров в мольном соотношении катионов 1:1 и СТАВ в качестве ПАВ.

Лаборатория ультрадисперсных систем.

Автор: с.н.с., к.х.н. Михайлов В.И.

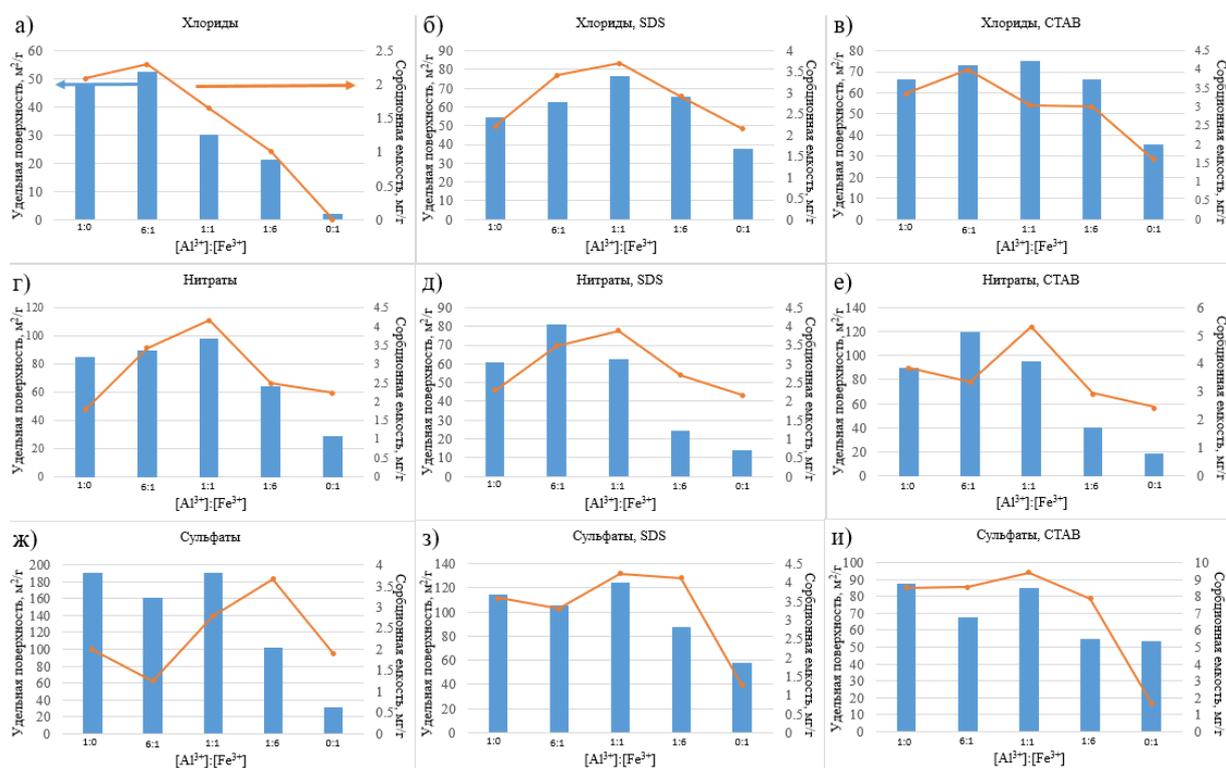


Рисунок. Изменение удельной поверхности и сорбционной емкости образцов, полученных гидротермальной обработкой растворов солей с различным соотношением $[Al^{3+}]/[Fe^{3+}]$.

14. Впервые проведено сравнение агрегативной устойчивости гидрозолей магнетита с нативной и функционализированной лимонной кислотой поверхностью. Модификация поверхности наночастиц позволила получить агрегативно устойчивый в широких диапазонах pH и концентраций электролита золь, демонстрирующий в присутствии KCl перестраиваемое от направления магнитного поля оптическое пропускание, перспективное для разработки магнитно-настраиваемых фотонных устройств и чувствительных оптических магнитных датчиков.

Путем соосаждения с последующей промывкой и ультразвуковой обработкой получены устойчивые золи магнетита с нативной и функционализированной лимонной кислотой поверхностью, имеющие разноименный в водной среде поверхностный заряд. Установлено, что модифицированный золь Fe_3O_4 является агрегативно устойчивым в более широком диапазоне pH (> 4) и концентраций электролита (по-

рог быстрой коагуляции – 0.1 M), чем немодифицированный (pH < 6 , порог быстрой коагуляции – 0.025 M). Расчеты энергии парного взаимодействия наночастиц с использованием теории ДЛФО показали, что стерические силы отталкивания в присутствии цитратных групп являются важным фактором, способствующим повышению агрегативной устойчивости золя. Модифицированный золь Fe_3O_4 в присутствии 0,025–0,075 M KCl демонстрирует перестраиваемое оптическое пропускание в зависимости от направления магнитного поля, связанное с самоорганизацией частиц в периодические цепочки вдоль направления поля, когда магнитно-индуцированное диполь-дипольное притяжение уравновешивается межчастичным отталкиванием. Этот магнитооптический эффект перспективен для разработки магнитно-настраиваемых фотонных устройств и чувствительных оптических магнитных датчиков.

*Лаборатория ультрадисперсных систем.
Автор: с.н.с., к.х.н. Михайлов В.И.*

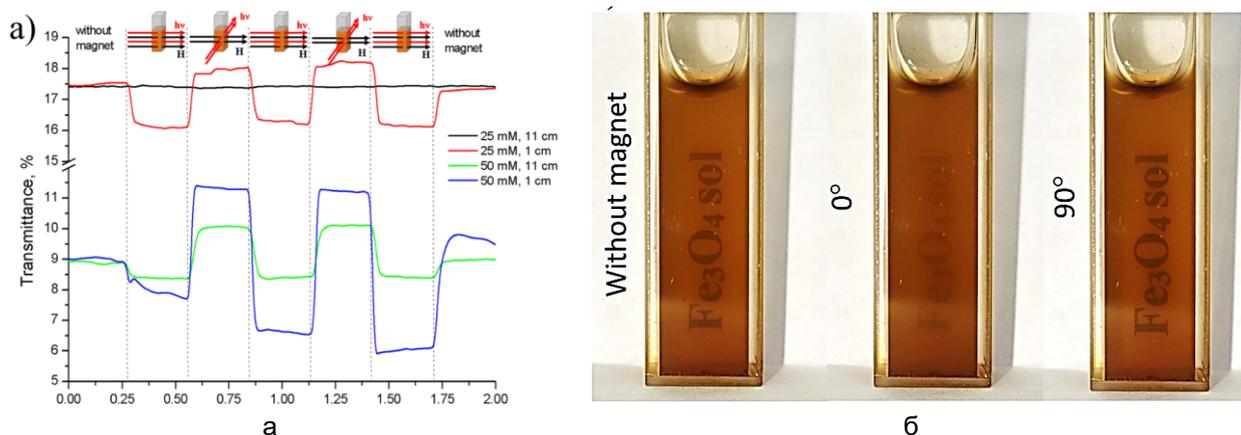


Рисунок. а). Зависимость коэффициента пропускания модифицированного золя Fe_3O_4 от положения постоянного магнита при различных концентрациях электролита и расстояниях до магнита; б). Фото модифицированного золя Fe_3O_4 при различных направлениях магнитного поля.

15. Методом вакуумного карбосиликотермического восстановления синтезирована новая кремнийсодержащая MAX фаза $(\text{Zr}_{5/9}\text{Ti}_{4/9})_3\text{SiC}_2$, представляющая собой единственное известное на сегодняшний день индивидуальное четверное соединение системы Zr–Ti–Si–C.

Изучены основные закономерности кристаллохимических и микроструктурных превращений, происходящих в ходе вакуумного карбосиликотермического восстановления механических смесей диоксида циркония (ZrO_2) и диоксида титана (TiO_2) с использованием карбида кремния (SiC) в качестве основного восстановителя и элементарного кремния (Si) в качестве вспомогательного восстановителя. Процесс проводили при температуре $1600\text{ }^\circ\text{C}$ в специально спроектированном для этих целей трехсекционном лабораторном реакторе в условиях непрерывной вакуумной откачки газообразных продуктов. Установлено, что при мольном соотношении компонентов в исходной реакционной смеси равно: $\text{ZrO}_2/\text{TiO}_2 = 0.5 \div 2$ и $\text{SiC}/\text{Si} = 0.3 \div 0.45$ в составе основных продуктов карбосиликотермического восстановления образуется ранее неопианное в литературе четверное индивидуальное соединение $(\text{Zr}_{5/9}\text{Ti}_{4/9})_3\text{SiC}_2$, структура которого соответствует MAX фазе с параметрами кристаллической решетки: $a = 0.3235\text{ нм}$; $c = 1.8420\text{ нм}$. Синтезированная MAX фаза $(\text{Zr}_{5/9}\text{Ti}_{4/9})_3\text{SiC}_2$ является третьей из известных на сегодняшний день кремнийсодержащих MAX фаз после Ti_3SiC_2 и Ti_4SiC_3 и единственной в системе Zr–Ti–Si–C. Высокое содержание атомов циркония, который, как известно, является одним из наиболее тугоплав-

ких металлов, позволяет прогнозировать для MAX фазы $(\text{Zr}_{5/9}\text{Ti}_{4/9})_3\text{SiC}_2$ существенное улучшение ее термомеханических характеристик, в частности увеличение сопротивления высокотемпературной ползучести в области высоких и ультравысоких температур. Это позволяет рассматривать MAX фазу $(\text{Zr}_{5/9}\text{Ti}_{4/9})_3\text{SiC}_2$ как перспективный конструкционный материал для работы при высоких и ультравысоких температурах.

Лаборатория керамического материаловедения.

Авторы: в.н.с., к.х.н. Истомин П.В., с.н.с., к.х.н. Истомина Е.И., н.с., к.т.н. Надуткин А.В., с.н.с., к.г.-м.н. Грасс В.Э.

16. Синтез, экспериментальное и теоретическое исследование Mg–Li(Na) содопированных ниобатов висмута со структурой типа пироклора для электрофизических и оптических приложений.

Впервые синтезированы содопированные ниобаты висмута $\text{Bi}_{1.5}\text{Mg}_{0.9-x}\text{Li}(\text{Na})_x\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ ($x \leq 0.40$) со структурой пироклора ($Fd-3m$). Соединения характеризуются смешанной проводимостью. При $T \leq 200\text{ }^\circ\text{C}$ соединения проявляют диэлектрические свойства – ϵ' увеличивается от 85 ($x = 0$) до 159 ($x(\text{Li}) = 0.25$) и ~ 145 ($x(\text{Li}, \text{Na}) = 0.40$) при одинаковом $\tan \delta \approx 0.0025$ (1 MHz, $25\text{ }^\circ\text{C}$) (рис. 1). Полученная керамика может рассматриваться как потенциальный материал для высокочастотных конденсаторов. Для моделей с различными типами катионного распределения содо-

пантов в Mg-содержащих ниобатах висмута выполнены DFT расчеты структурных, энергетических параметров, электронно-оптических характеристик, выявивших предпочтительное расположение атомов лития и натрия в позициях висмута, а атомов магния в позициях ниобия, что было верифицировано в ходе синтеза, структурного анализа и аттестации соответствующих соединений. На основании DFT/HSE03 расчетов оптоэлектронных свойств для композиций $(\text{Bi}_{1.5}\text{Mg}_{0.5})(\text{Nb}_{1.5}\text{Mg}_{0.5})\text{O}_7$, $(\text{Bi}_{1.5}\text{Li}_{0.5})(\text{Nb}_{1.5}\text{Mg}_{0.5})\text{O}_7$ и $(\text{Bi}_{1.5}\text{Na}_{0.5})(\text{Nb}_{1.5}\text{Mg}_{0.5})\text{O}_7$ установлено, что соединения являются широкозонными полупроводниками, характеризуются прямым типом

электронного перехода, отмечено последовательное уменьшение величины запрещенной щели в ряду Mg – Li/Mg – Na/Mg на 0.02 эВ (рис. 2). Экспериментальные величины оптической запрещенной щели для соединений с близким химическим составом согласуются с результатами расчетов: $\text{Bi}_{1.5}\text{MgNb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ (3.21 эВ) – $\text{Bi}_{1.5}\text{Mg}_{0.5}\text{Li}_{0.4}\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ (3.18 эВ) – $\text{Bi}_{1.5}\text{Mg}_{0.5}\text{Na}_{0.4}\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ (3.15 эВ).

Лаборатория керамического материаловедения.

Авторы: н.с., к.х.н. Королева М.С., н.с., к.х.н. Краснов А.Г., г.н.с., д.х.н. Пийр И.В.

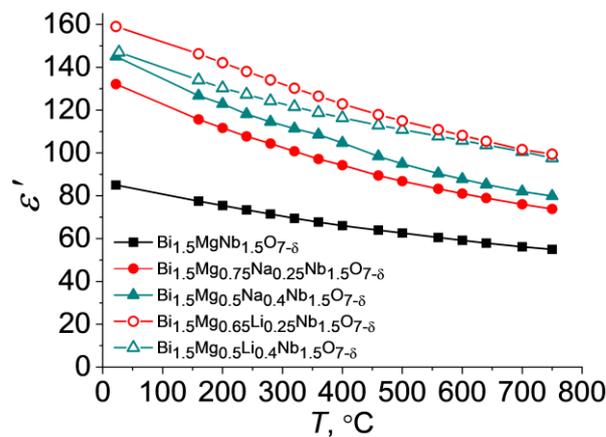


Рисунок 1. Температурная зависимость реальной составляющей диэлектрической константы (ϵ') для $\text{Bi}_{1.5}\text{Mg}_{0.9-x}\text{Li}(\text{Na})_x\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ ($x = 0, 0.25, 0.40$).

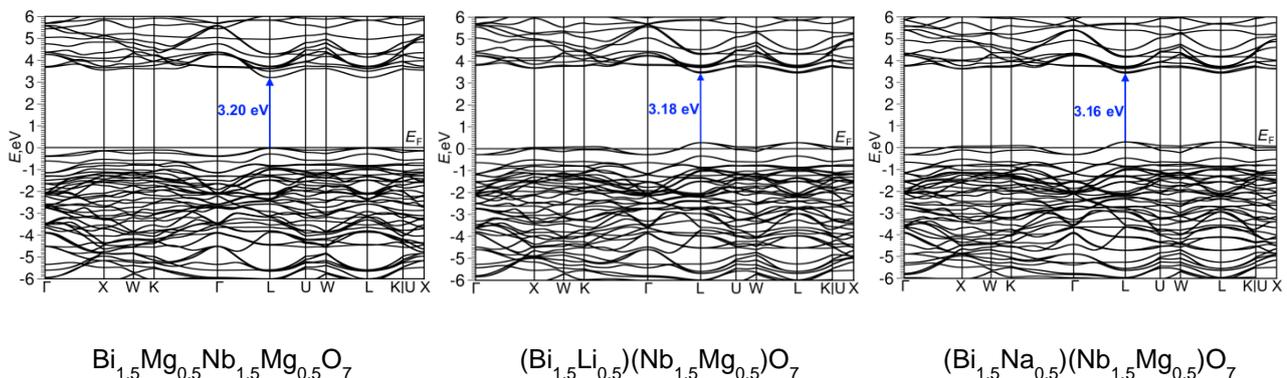


Рисунок 2. Электронная зонная структура для моделей пироклоров.

ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Впервые при синтезе модифицированных слоистых силикатов осуществлено введение нерастворимых в воде производных хлорофилла *a* и мезо-замещенного производного порфина в реакционную среду в виде растворов в разбавленной соляной кислоте, что позволяет сохранить матрицу слоистого силиката, избежать использования органических растворителей (дихлорметана, хлороформа) и получить агрегативно устойчивые частицы гибридных материалов.

Впервые при синтезе модифицированных слоистых силикатов осуществлено введение нерастворимых в воде производных хлорофилла *a* (хлорин e_6 13(1), 17(3)-*N,N'*-(2-гидроксиэтил)диамид 15(2)-метилового эфира, хлорин e_6 13(1), 15(2), 17(3)-*N,N'*-(2-гидроксиэтил)триамид, хлорина e_6 13-(*N,N*-диметиламиноэтил)амид 15,17-диметилового эфира) и мезо-замещенного

производного порфина (тетрапиридилпорфин) в виде раствора в разбавленной соляной кислоте, при которой сохраняется матрица слоистого силиката.

К преимуществам предложенной методики относятся:

- получение более агрегативно устойчивых и мелкодисперсных частиц гибридного материала, по сравнению с введением порфирина в виде раствора в этиловом спирте;
- отказ от использования органических растворителей (дихлорметана, хлороформа) при введении в реакционную среду порфиринов.

Полученные системы могут быть перспективны в качестве фотокатализаторов.

Лаборатория ультрадисперсных систем, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений.

Авторы: н.с., к.х.н. Лоухина И.В., с.н.с., д.х.н. Белых Д.В., н.с., к.х.н. Рочева Т.К.

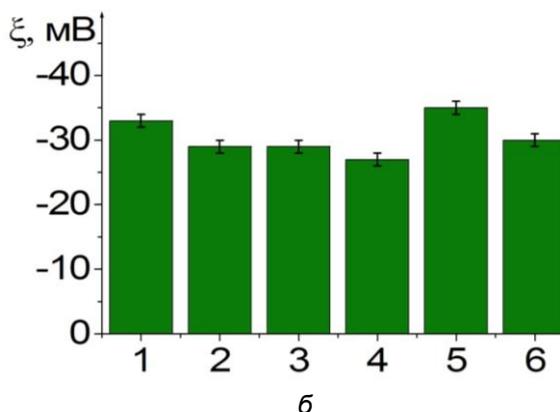
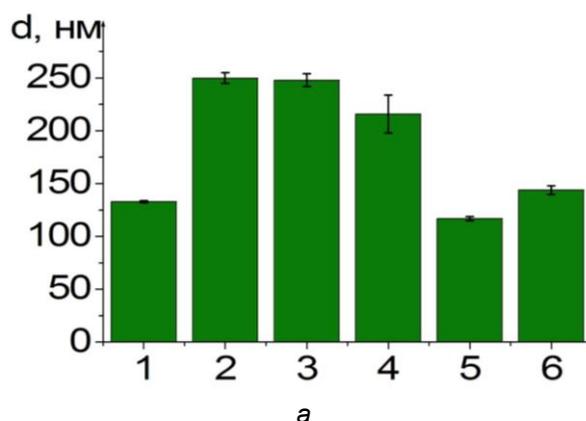
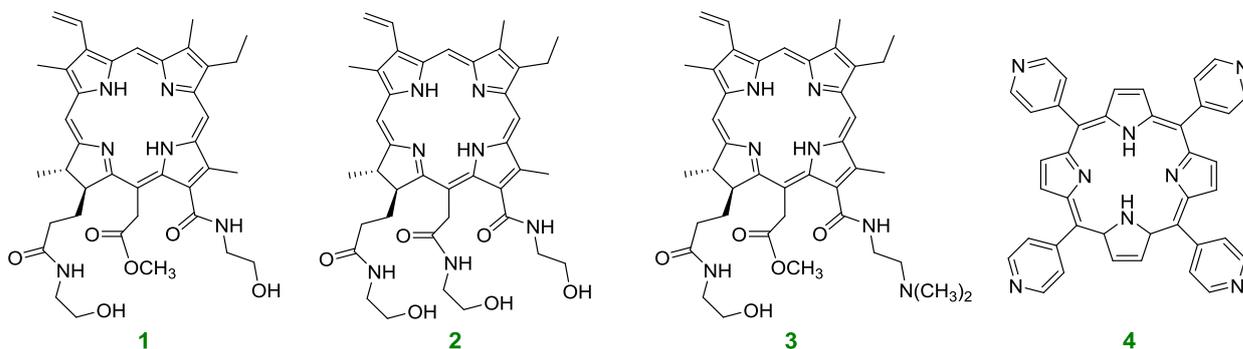


Рисунок. Диаметр частиц (а) и электрокинетический потенциал (б) исходного силиката магния (1); модифицированных продуктов, синтезированных при действии: $0.85 \cdot 10^{-6}$ (2), $1.4 \cdot 10^{-6}$ (3), $4.2 \cdot 10^{-6}$ (4) моль на 1 г силиката магния соединения **1** в виде водно-спиртового раствора; $1.4 \cdot 10^{-6}$ (5), $4.2 \cdot 10^{-6}$ (6) моль на 1 г силиката магния соединения **1** в соляной кислоте.

2. Фитоскипидарные ванны на основе эмульсионного экстракта древесной зелени пихты и живичного скипидара предложены для восстановления резервов и функционального состояния организма. Получена декларация о соответствии на пихтовый экстракт для бальнеологических ванн.

Фармакологические исследования эмульсионного экстракта пихты и его отдельных фракций показали, что экстрактивные вещества пихты обладают адаптогенным действием на живые организмы, повышают их устойчивость в стрессовых условиях – при повышенных физических нагрузках и токсических воздействиях. Установлено, что фитоскипидарные ванны на основе эмульсионного экстракта древесной зелени пихты и живичного скипидара обеспечивают повышение кислородного пульса и максимального потребления кислорода, снижают мышечную боль, улучшают сон, увеличивают жизненную емкость легких, вызывают снижение артериального давления.

Распространенность, дешевизна и доступность, независимая от сезона года, определяют перспективу хвойного растительного сырья для потребностей фармакологии и медицины. Богатство химического состава делает

древесную зелень хвойных пород привлекательной в качестве сырья для получения биологически активных веществ. Наличие в древесной зелени микроэлементов, каротиноидов, полипренолов и других биологически активных веществ обуславливает их протективные свойства при различных неблагоприятных воздействиях, направленных на целостный организм, и эффективность их применения в качестве бактерицидных и адаптогенных средств.

Работа выполнена совместно с ООО «Научно-технологическое предприятие Института химии КНЦ УрО РАН».

Публикации: декларация о соответствии ЕАЭС № RU Д-RU.PA01.B.34469/11 от 23.06.2021 г. (Федеральная служба по аккредитации (Росаккредитация)); патент № 2630980 от 15.09. 2017. Бюл. № 26.

Руководители работы – член-корр. РАН, д.х.н. Кучин А.В., д.мед.н. профессор Бойко Е.Р. Исполнители: к.х.н. Хуршайнен Т.В., Чукичев В.М. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); к.б.н. Гарнов И.О., к.б.н. Варламова Н.Г., к.б.н. Логинова Т.П. (Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН).



Динамика изменения максимального потребления кислорода у лыжников-гонщиков



ПРОЕКТЫ 2020 года

Конкурс проектов фундаментальных научных исследований (РФФИ):

1. № 18-03-00950 А «Терпенофенолы как полусинтетическая платформа для дизайна и создания новых высокоактивных биомолекул для медицины и антиоксидантов технического применения».

Руководитель: д.х.н. Кучин А.В.

2. № 19-03-00951 А «Асимметрический синтез и антимикробная активность фторсодержащих терпеноидов».

Руководитель: д.х.н. Рубцова С.А.

3. № 19-08-00131 А «Карбосиликотермический синтез кремнийсодержащих MAX фаз и получение на их основе керамических материалов для жёстких условий эксплуатации».

Руководитель: к.х.н. Истомин П.В.

4. № 20-03-00027 А «Хиральные комплексы палладия с терпеновыми лигандами: синтез, биологическая и каталитическая активность».

Руководитель: к.х.н. Залевская О.А.

5. № 20-04-60493 «Противовирусные агенты для лечения и профилактики ряда социально опасных вирусных инфекций, в том числе коронавируса, на основе растительных терпеноидов и их производных».

Руководитель: д.х.н. Кучин А.В.

Конкурс проектов фундаментальных научных исследований, проводимый РФФИ и субъектами Российской Федерации (региональный конкурс):

1. № 20-43-110001 р_а «Создание наноструктурированных материалов на основе лигнина и определение влияния топологии макромолекул на процесс электроформования».

Руководитель: к.х.н. Белый В.А.

2. № 20-48-110001 р_а «Разработка технологии получения высокотемпературной конструкционной керамики $Ti_3SiC_2-Ti_4SiC_3-TiB_2-SiC$ из титанового (лейкоксенового) сырья Республики Коми».

Руководитель: к.х.н. Истомин П.В.

3. № 20-416-110003 р_а «Новые регуляторы болезнестойчивости и продуктивности сельскохозяйственных культур в северном регионе на основе полифункциональных терпенофенолов».

Руководитель: д.х.н. Кучин А.В.

Конкурс инициативных научных проектов:

1. № 18-08-01460 А «Разработка технологии получения волокон SiC и текстильных материалов на их основе путем силицирования углеволоконных прекурсоров в газовой атмосфере SiO».

Руководитель: к.х.н. Истомина Е.И.

Конкурс инициативных научных проектов, выполняемых молодыми учеными:

1. № 18-33-00846 мол_а «Кариофиллановые сесквитерпеноиды: модификация и биологическая активность».

Руководитель: к.х.н. Гырдымова Ю.В.

Конкурс научных проектов среди аспирантов:

1. № 19-33-90194 «Синтез и изучение коллоидно-химических свойств дисперсий на основе оксида тантала (V)».

Руководитель: д.х.н. Кривошапкин П.В., аспирант Кошечкина Е.Д.

2. № 19-38-90283 «Технология выделения низкомолекулярных компонентов древесной зелени сосны и лиственницы методом эмульсионной экстракции».

Руководитель: д.х.н. Кучин А.В., аспирант Никонова Н.Н.

Конкурс проектов организации российских и международных молодежных научных мероприятий:

1. № 20-03-20022 «Всероссийская конференция "Керамика и композиционные материалы" и школа молодых ученых "Наноструктурированные материалы"».

Руководитель: д.х.н. Кучин А.В.

Грант Президента РФ для молодых кандидатов наук:

1. № МК-233.2019.3 «Разработка магнитных адсорбционных материалов для извлечения токсичных соединений шестивалентного хрома из растворов».

Руководитель: к.х.н. Михайлов В.И.

Конкурс проектов Российского научного фонда (РНФ):

1. № 18-73-00212 «Формирование фитофенольного слоя на межфазной границе металлооксидных наночастиц».

Руководитель: к.х.н. Мартаков И.С.

2. № 19-73-10091 «Эмульсии Пикеринга, стабилизированные анизотропными металлоксид/полисахаридными нанокристаллами: формирование коллоидных систем и их биомедицинские приложения».

Руководитель: к.х.н. Михайлов В.И.

ПРОЕКТЫ 2021 года**Конкурс проектов фундаментальных научных исследований (РФФИ):**

1. № 19-03-00951 А «Асимметрический синтез и антимикробная активность фторсодержащих терпеноидов».

Руководитель: д.х.н. Рубцова С.А.

2. № 19-08-00131 А «Карбосиликотермический синтез кремнийсодержащих МАХ фаз и получение на их основе керамических материалов для жёстких условий эксплуатации».

Руководитель: к.х.н. Истомин П.В.

3. № 20-03-00027 А «Хиральные комплексы палладия с терпеновыми лигандами: синтез, биологическая и каталитическая активность».

Руководитель: к.х.н. Залевская О.А.

4. № 20-04-60493 «Противовирусные агенты для лечения и профилактики ряда социально опасных вирусных инфекций, в том числе коронавируса, на основе растительных терпеноидов и их производных».

Руководитель: д.х.н. Кучин А.В.

Конкурс проектов фундаментальных научных исследований, проводимый РФФИ и субъектами Российской Федерации (региональный конкурс):

1. № 20-43-110001 р_а «Создание наноструктурированных материалов на основе лигнина и

определение влияния топологии макромолекул на процесс электроформования».

Руководитель: к.х.н. Белый В.А.

2. № 20-48-110001 р_а «Разработка технологии получения высокотемпературной конструкционной керамики $Ti_3SiC_2-Ti_4SiC_3-TiB_2-SiC$ из титанового (лейкоксового) сырья Республики Коми».

Руководитель: к.х.н. Истомин П.В.

3. № 20-416-110003 р_а «Новые регуляторы болезнеустойчивости и продуктивности сельскохозяйственных культур в северном регионе на основе полифункциональных терпенофенолов».

Руководитель: д.х.н. Кучин А.В.

Конкурс научных проектов среди аспирантов:

1. № 19-33-90194 «Синтез и изучение коллоидно-химических свойств дисперсий на основе оксида тантала (V)».

Руководитель: д.х.н. Кривошапкин П.В., аспирант Кошева Е.Д.

2. № 19-38-90283 «Технология выделения низкомолекулярных компонентов древесной зелени сосны и лиственницы методом эмульсионной экстракции».

Руководитель: д.х.н. Кучин А.В., аспирант Никонова Н.Н.

Грант Президента РФ для молодых кандидатов наук:

1. № МК-310.2021.1.3 «Дизайн новых гетероструктурных фотокатализаторов для очистки воды от загрязнений парацетамолом».

Руководитель: к.х.н. Краснов А.Г.

Конкурс проектов Российского научного фонда (РНФ):

1. № 19-73-10091 «Эмульсии Пикеринга, стабилизированные анизотропными металлоксид/полисахаридными нанокристаллами: формирование коллоидных систем и их биомедицинские приложения».

Руководитель: к.х.н. Михайлов В.И.

2. № 21-73-20091 «Комплексное изучение компонентов растительного сырья для создания биопрепаратов, востребованных в высокопродуктивном и экологически чистом сельском хозяйстве».

Руководитель: д.х.н. Кучин А.В.

3. № 21-13-00245 «Синтез и биологическая активность конъюгатов монотерпеноидов с антибактериальными фармакофорами».

Руководитель: д.х.н. Рубцова С.А.

Премии, стипендии, дипломы, награды, почетные звания

Распоряжением Правительства Республики Коми от 17.12.2020 года № 396-р **Премия Правительства Республики Коми** за цикл научных работ «Фундаментальные исследования в области высокотемпературного синтеза наноструктурированных карбидосилицидных соединений переходных металлов 4-5 групп и получения конструкционных керамических материалов на их основе» присуждена коллективу авторов: Истомину П.В., Истоминой Е.И., Грасу В.Э., Надуткину А.В., Беляеву И.М.

Распоряжением Правительства Республики Коми от 22.11.2021 года № 528-р **Премия Правительства Республики Коми в области научных исследований** за цикл работ «Создание новых конструкционных и функциональных наноматериалов» присуждена коллективу авторов: Ситникову П.А., Кривошапкину П.В., Кривошапкиной Е.Ф., Михайлову В.И., Мартакову И.С.

Почетная грамота Министерства науки и высшего образования Российской Федерации вручена Чукичевой И.Ю.

Нагрудный знак **«Молодой ученый»** вручен Михайлову В.И.

Юбилейная медаль Республики Коми **«В память 100-летия Республики Коми»** вручена: Пийр И.В.; Печерской Л.Б.; Кармановой Л.П.

Почетная грамота УрО РАН вручена: Скриповой Н.Н.; Пестовой С.В.; Измествьеву Е.С.

Почетное звание **«Ветеран Коми НЦ УрО РАН»** присвоено Назаровой Л.Ю.

Почетная грамота ФИЦ Коми НЦ УрО РАН вручена: Дворниковой И.А.; Логиновой И.В.; Печерской Л.Б.; Попову А.В.; Эйхман Е.И.

Благодарность УрО РАН объявлена:

Гурьевой Я.А.;
Кузнецову С.П.;
Лезиной О.М.

Благодарность ФИЦ Коми НЦ УрО РАН объявлена:

Белому В.А.;
Болотовой Г.И.;
Бугаёвой А.Ф.;
Глабай С.В.;
Грибовой О.Н.;
Гырдымовой Ю.В.;
Друговой М.В.;
Жеронкину В.Е.;
Зайнуллиной Е.Н.;
Залевской О.А.;
Ипатовой Е.У.;
Кирпичеву В.Ф.;
Клочковой И.В.;
Краснову А.Г.;
Мартакову И.С.;
Поповой Е.В.;
Рочевой Т.К.;
Савтенко В.Н.;
Садыкову Р.А.;
Смирновой Е.И.;
Смолевой С.Л.;
Федоровой И.В.;
Фроловой Л.Л.;
Яковлевой С.А.

Почетная грамота Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН вручена:

Беляеву И.М.;
Вязовой М.В.;
Гребёнкиной О.Н.;
Епову К.В.;
Ильченко Н.О.;
Казимирской Е.В.;
Кузиванову И.М.;
Никоновой Н.Н.;
Пименовой Н.Е.;
Поповой С.А.;
Субботиной С.Н.;
Теличко М.Н.;
Фроловой М.В.;
Шумовой О.А.;
Щукиной О.В.;
Эйхману В.В.



Грасс В.Э., Истомина Е.И., Истомин П.В., Беляев И.М., Надуткин А.В.
на вручении Премии Правительства Республики Коми 2020 года.



Ситников П.А., Михайлов В.И., Кривошапкина Е.Ф.
на вручении Премии Правительства Республики Коми 2021 года.

МЕЖДУНАРОДНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТА ХИМИИ ЗА 2020–2021 годы.

Договоры о сотрудничестве с зарубежными организациями:

♦ Договор о сотрудничестве в области научно-исследовательской работы с Институтом химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова Академии наук Республики Узбекистан.

♦ Соглашение о сотрудничестве по развитию совместных фундаментальных и прикладных исследований в области создания композиционных мембранно-каталитических материалов с государственным научным учреждением «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск.

♦ Протокол о намерениях сотрудничества с Китайским Научно-исследовательским Центром по развитию науки и техники, г. Маньчжурия.

♦ Договор о научно-техническом сотрудничестве с государственным научным учреждением «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск.

♦ Договор о сотрудничестве с Агентством по международному трансферу в области технологий, образования и науки и Частным институтом прикладной биотехнологии daRostim, Германия.

Публикации

В 2020 г. сотрудниками Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН было опубликовано: 42 статьи в зарубежных журналах, 25 статей в российских журналах, 43 статьи в сборниках, одна монография.

В 2021 г. сотрудниками Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН было опубликовано: 47 статей в зарубежных журналах, 25 статей в российских журналах, 57 статей в сборниках.

Зарубежные издания:

1. ACS Applied Bio Materials.
2. ACS Catalysis.
3. ACS Omega.
4. Antibiotics.
5. Antioxidants.
6. Arkivoc.
7. BioNanoScience.
8. BMC Plant Biology.
9. Carbohydrate Polymers.
10. Ceramics International.
11. Chemistry & Biodiversity.
12. Chemistry of Natural Compounds / Химия природных соединений.
13. Chemical Biology&Drug Design.
14. Chemistry of Materials.
15. Chemistryselect.
16. Chemical Papers.
17. Chemistry—A European Journal.
18. Cellulose.
19. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.
20. Dyes and Pigments.
21. Heliyon.
22. Holzforschung.
23. IEEE Transactions on Plasma Science.
24. Inorganic Chemistry.
25. Inorganica Chimica Acta.
26. International Journal of Biological Macromolecules.
27. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering.
28. Journal of the American Ceramic Society.
29. Journal of Alloys and Compounds.
30. Journal of Inorganic Biochemistry.
31. Journal of Magnetism and Magnetic Materials.
32. Journal of Materials Chemistry B.
33. Journal of Materials Research and Technology.
34. Journal of Molecular Structure.
35. Journal of Porphyrins and Phthalocyanines.
36. Journal of the European Ceramic Society.
37. Langmuir.
38. Materials.
39. Materials Chemistry and Physics.
40. Mendeleev Communications.
41. Molecules.
42. Physics of Metals and Metallography.
43. Polymer.
44. Reactive and Functional Polymers.
45. Refractories and Industrial Ceramics.
46. RSC Advances.
47. Solid State Ionics.
48. Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.
49. Surface and Coatings Technology.
50. Thermochimica Acta.

Российские издания:

1. Бутлеровские сообщения.
2. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины / Bulletin of Experimental Biology and Medicine.
3. Вестник Башкирского университета.
4. Журнал координационной химии / Russian Journal of Coordination Chemistry.
5. Журнал неорганической химии / Russian Journal of Inorganic Chemistry.
6. Журнал общей химии / Russian Journal of General Chemistry.
7. Журнал органической химии / Russian Journal of Organic Chemistry.
8. Журнал прикладной химии / Russian Journal of Applied Chemistry.
9. Известия Академии наук. Серия химическая / Russian Chemical Bulletin.
10. Известия ВУЗов. Химия и химическая технология.
11. Известия Санкт-Петербургской лесотехнической академии.
12. Каучук и резина.

13. Макрогетероциклы / Macroheterocycles.
14. Медицина: теория и практика.
15. Неорганические материалы / Inorganic Materials.
16. Новые огнеупоры / Refractories and Industrial Ceramics.
17. Оптика атмосферы и океана.
18. Письма о материалах / Letters on Materials.
19. Почвоведение / Eurasian Soil Science.
20. Сибирский медицинский журнал.
21. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.
22. Стекло и керамика / Glass and Ceramics.
23. Труды МФТИ.
24. Физика и химия стекла / Glass Physics and Chemistry.
25. Физика низких температур / Low Temperature Physics.
26. Химия растительного сырья.
27. Экспериментальная и клиническая урология.

СВЕДЕНИЯ О ПАТЕНТНО-ЛИЦЕНЗИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В 2020 ГОДУ**Правовая защита научных разработок**

1. *Оформлены и отправлены в Федеральный Институт промышленной собственности шесть заявок на выдачу патента РФ на изобретения:*

1). Судариков Д.В., Ильченко Н.О., Петрова О.А., Рубцова С.А., Кучин А.В. Хиральные трифторметилированные монотерпеновые тиацетаты и тиолы пинанового ряда // Заявка на патент РФ № 2020106693, приоритет 15.01.2020.

2). Измestьев Е.С., Пестова С.В., Лезина О.М., Рубцова С.А., Кучин А.В. Хиральные 18-сульфо производные дегидроабиетана и способ их получения // Заявка на патент РФ № 2020106694, приоритет 12.02.2020.

3). Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Кучин А.В., Хуршайнен Т.В., Полуэктова М.Е., Щемерова Ю.А., Камалова С.И., Григорьева В.А., Чукичева И.Ю. Средство для профилактики и лечения астенозооспермии и тератозооспермии // Заявка на патент РФ № 2020115011, приоритет 28.04.2020.

4). Судариков Д.В., Ильченко Н.О., Рубцова С.А., Петрова П.А., Кучин А.В. Хиральные трифторметилированные монотерпеновые тиацетаты и тиолы на основе миртеналя // Заявка на патент № 2020124126, приоритет 21.07.2020.

5). Кошечая Е.Д., Кривошапкин П.В. Способ получения спиртовой дисперсии наночастиц оксида тантала // Заявка на патент № 2020124405, приоритет 23.07.2020.

6). Залевская О.А., Гурьева Я.А., Кучин А.В. Хиральные комплексы меди с терпеновыми производными этилендиамина и их применение в качестве антимикробного средства // Заявка на патент № 2020133819, приоритет 15.10.2020.

2. *Получено пять патентов РФ на изобретение и два решения о выдаче патента:*

1). Боровская Т.Г., Григорьева В.А., Вычужанина А.В., Полуэктова М.Е., Щемерова Ю.А., Камалова С.И., Дыгай А.М., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В., Коллантай О.В. Средство для коррекции отдаленных последствий нарушений сперматогенеза, вызванных цитостатическим воздействием // Патент РФ 2717240 от 19.03.2020. Бюлл. № 8, приоритет 05.06.2019.

2). Лезина О.М., Гребенкина О.Н., Измestьев Е.С., Субботина С.Н., Рубцова С.А., Кучин А.В. Хиральные миртанилсульфонамиды // Патент РФ № 2725878 от 07.07.2020. Бюлл. № 19, приоритет 30.12.2019.

3). Измestьев Е.С., Пестова С.В., Лезина О.М., Рубцова С.А., Кучин А.В. Хиральные 18-сульфо производные дегидроабиетана и способ их получения // Патент РФ № 2726793 от 15.07.2020. Бюлл. № 20, приоритет 12.02.2020.

4). Судариков Д.В., Ильченко Н.О., Рубцова С.А., Петрова П.А., Кучин А.В. Хиральные трифторметилированные монотерпеновые тиацетаты и тиолы пинанового ряда // Патент РФ № 2733369 от 01.10.2020. Бюлл. № 28, приоритет 15.01.2020.

5). Кошечая Е.Д., Кривошапкин П.В. Водная дисперсия на основе наночастиц оксида тантала, способ получения и применение ее в качестве контрастного средства для in-vivo диагностики // Патент РФ № 2733521 от 02.10.2020. Бюлл. № 28, приоритет 25.12.2019.

6). Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Кучин А.В., Хуршайнен Т.В., Полуэктова М.Е., Щемерова Ю.А., Камалова С.И., Григорьева В.А., Чукичева И.Ю. Средство для профилактики и лечения астенозооспермии и тератозооспермии // Решение о выдаче патента, приоритет 28.04.2020.

7). Кошечая Е.Д., Кривошапкин П.В. Способ получения спиртовой дисперсии наночастиц оксида тантала // Решение о выдаче патента, приоритет 23.07.2020.

СВЕДЕНИЯ О ПАТЕНТНО-ЛИЦЕНЗИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В 2021 ГОДУ**Правовая защита научных разработок**

1. *Оформлены и отправлены в Федеральный Институт промышленной собственности 10 заявок на выдачу патента РФ на изобретения:*

1). Фролова Л.Л., Попов А.В., Кучин А.В. Способ получения цис-миртановой кислоты // Заявка на изобретение РФ № 2021102448, приоритет 03.02.2021.

2). Торлопов М.А., Шевченко О.Г., Удоратина Е.В., Чукичева И.Ю. Сульфатированный полисахарид на основе целлюлозы с привитым терпенофенолом, способ его получения и средство, обладающее антиоксидантной, мембранопротекторной и антигемолитической активностями // Заявка на изобретение РФ № 20211103575, приоритет 15.02.2021.

3). Истомина Е.И., Истомин П.В., Надуткин А.В., Грасс В.Э. Способ получения композитных углерод-карбидокремниевых волокон со структурой «сердцевина-оболочка» // Заявка на изобретение РФ № 20211103571, приоритет 15.02.2021.

4). Васенева И.Н., Торлопов М.А., Михайлов В.И., Ситников П.А., Мартаков И.С., Легкий Ф.В., Падерин Н.М. Устойчивая эмульсия Пикеринга, стабилизированная нанокристаллами ацетилированной целлюлозы, способ ее получения и применения // Заявка на изобретение № 2021108220, приоритет 28.03.2021.

5). Ситников П.А., Легкий Ф.В., Торлопов М.А., Васенева И.Н., Друзь Ю.И., Удоратина Е.В., Тарабукин Д.В. Эмульгирующая дисперсия нанокристаллической целлюлозы и способ очистки водной поверхности от нефти и нефтепродуктов с ее применением // Заявка на изобретение РФ № 2021117739, приоритет 18.06.2021.

6). Лезина О.М., Гребенкина О.Н., Субботина С.Н., Рубцова С.А., Кучин А.В. Хиральные цис-миртанилсульфонамиды на основе (–)- β -пинена // Заявка на изобретение РФ № 2021117810, приоритет 18.06.2021.

7). Бугаева А.Ю., Назарова Л.Ю., Тропников Е.М., Белый В.А., Рябков Ю.И. Пористый железо-калиевооксидный композит с бидисперсной структурой и способ его получения // Заявка на изобретение РФ № 2021118238, приоритет 23.06.2021.

8). Лезина О.М., Судариков Д.В., Субботина С.Н., Фролова Л.Л., Рубцова С.А. Хиральные γ -

кетосульфонильные производные пинановой структуры и способ их получения // Заявка на изобретение РФ № 2021118702, приоритет 28.06.2021.

9). Лезина О.М., Судариков Д.В., Субботина С.Н., Попов А.В., Рубцова С.А. Хиральные γ -кетосульфанильные производные пинановой структуры и способ их получения (варианты) // Заявка на изобретение РФ № 2021119842, приоритет 07.07.2021.

10). Истомина Е.И., Истомин П.В., Надуткин А.В., Грасс В.Э. Реактор для получения композитных углерод-карбидокремниевых волокон со структурой «сердцевина-оболочка» // Заявка на полезную модель РФ № 2021122192, приоритет 27.07.2021.

2. *Получено шесть патентов РФ на изобретение и одно решение о выдаче патента:*

1). Кошечкина Е.Д., Кривошапкин П.В. Способ получения спиртовой дисперсии наночастиц оксида тантала // Патент РФ на изобретение № 2741024 от 22.01.2021. Бюлл. № 3, приоритет 25.12.2019.

2). Судариков Д.В., Ильченко Н.О., Рубцова С.А., Петрова П.А., Кучин А.В. Хиральные трифторметилированные монотерпеновые тиоацетаты и тиолы на основе миртеналя // Патент РФ на изобретение № 2743302 от 16.02.2021. Бюлл. № 5, приоритет 21.07.2020.

3). Залевская О.А., Гурьева Я.А., Кучин А.В. Хиральные комплексы меди с терпеновыми производными этилендиамина и их применение в качестве антимикробного средства // Патент РФ на изобретение № 2756043 от 24.09.2021. Бюлл. № 27, приоритет 15.10.2020.

4). Истомина Е.И., Истомин П.В., Надуткин А.В., Грасс В.Э. Реактор для получения композитных углерод-карбидокремниевых волокон со структурой «сердцевина-оболочка» // Патент РФ на полезную модель № 206768 от 28.09.2021. Бюлл. № 28, приоритет 27.07.2021.

5). Фролова Л.Л., Попов А.В., Кучин А.В. Способ получения цис-миртановой кислоты // Патент РФ на изобретение № 2756658 от 04.10.2021. Бюлл. № 28, приоритет 03.02.2021.

6). Плотников М.Б., Кучин А.В., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Чукичева И.Ю. Средство с комплексным фармакологическим эффектом для лечения сердечно-сосудистых заболеваний,

коррекции нарушений мозгового кровообращения, лечения последствий цереброваскулярных болезней (варианты) // Патент РФ на изобретение № 2757874 от 22.10.2021. Бюл. № 30, приоритет 30.10.2019.

7). Бугаева А.Ю., Назарова Л.Ю., Тропников Е.М., Белый В.А., Рябков Ю.И. Пористый железо-калиевооксидный композит с бидисперсной структурой и способ его получения // Решение о выдаче патента, приоритет 23.06.2021.

РЕКЛАМНАЯ И ВЫСТАВОЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ В 2020–2021 гг.

➤ 24–27 марта 2020 г. в г. Москве, КВЦ «Сокольники», состоялся 23-й Международный Салон изобретений и инновационных технологий «Архимед – 2020». От Института химии была представлена разработка «Нанокристаллические частицы целлюлозы, полученные каталитическим сольволизом в органической среде», авторы: Торлопов М.А., Удоратина Е.В., Легкий Ф.В. Работа награждена дипломом и золотой медалью.

➤ Разработка «Нанокристаллические частицы целлюлозы, полученные каталитическим сольволизом в органической среде», авторы: Торлопов М.А., Удоратина Е.В., Легкий Ф.В., вошла в перечень изобретений, получивших правовую охрану и включенных в базу победителей номинации Роспатента «100 лучших изобретений России» за 2019 г. и первое полугодие 2020 г.

➤ 29 октября 2020 г. в г. Сыктывкаре состоялся IV Республиканский форум «Инновационный потенциал – будущее Республики Коми». Разработки Института химии опубликованы в электронном сборнике инновационных проектов «Новаторы Севера».

➤ 27–30 октября 2020 г. в г. Москве, КВЦ «Экспоцентр», прошла 23-я Международная выставка химической промышленности и науки «ХИМИЯ-2020». От Института химии было представлено 30 научных разработок.

➤ От Института химии подано две разработки для публикации в каталоге УрО РАН «Важнейшие законченные научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИ-ОКР)». Выпуск 22:

1. «Волокна карбида кремния и текстильные карбидокремниевые материалы».
2. «Методика определения компонентов скипидара в сточных водах целлюлозно-бумажного производства».

➤ 17–19 марта 2021 г. состоялся XIV Петербургский Партнериат малого и среднего бизнеса (онлайн экспозиция Представительства Республики Коми в Северо-Западном регионе). От Института химии представлены инновационные разработки:

1. «Аморфный кремнезем из растительного сырья», авторы: Щербакова Т.П., Васенева И.Н.
2. «Полимерный композиционный материал для нагруженных агрессивостойких изделий», авторы: Васенева И.Н., Щербакова Т.П., Рябков Ю.И.

➤ 23–26 марта 2021 г. в г. Москве, ГК «Космос», состоялся 24-й Московский международный Салон изобретений и инновационных технологий «Архимед – 2021». От Института химии представлена разработка «Новые производные хлорина е₆, содержащие фрагменты галактозы», авторы: Мальшакова М.В., Белых Д.В. Решением международного жюри разработка награждена дипломом и золотой медалью.

➤ 12–16 мая 2021 г. в городе Кубинка Московской области прошел XIII Международный салон «Комплексная безопасность – 2021». От Института химии представлены разработки:

1. «Высокоэффективные сорбенты для ликвидации разливов нефти и нефтепродуктов», авторы: Кучин А.В., Удоратина Е.В., Щербакова Т.П.
2. «Комплекс экологически безопасных технологий ликвидации отходов древесной биомассы», авторы: Хуршайнен Т.В., Скрипова Н.Н., Кучин А.В., Чукичев В.М.
3. «Феромонные препараты для защиты леса от насекомых-вредителей (лубоед, пилильщик, короед)», авторы: Фролова Л.Л., Кучин А.В.

➤ 27 сентября – 2 октября 2021 г. в г. Сыктывкаре, КРАГСиУ состоялся Образовательный форум «Государство. Образование». На выставочной площадке Институт химии в совместной экспозиции с ФИЦ Коми НЦ УрО РАН представил перспективные инновационные достижения.

УЧАСТИЕ СОТРУДНИКОВ ИНСТИТУТА В КОНФЕРЕНЦИЯХ В 2020 ГОДУ

Сотрудники Института химии в 2020 г. приняли участие в 18 конференциях различного уровня.

Конференции	Место проведения
Международные зарубежные	
XVI Международная научно-практическая конференция	г. Минск, Беларусь
Российско-индийский научный вебинар по материаловедению, новым материалам и нанотехнологии «Preparation and properties of functional hybrid organic-inorganic nanomaterials using sol-gel approach»	Индия-Россия
Международные в РФ	
XIII Симпозиум с международным участием «Термодинамика и материаловедение» и Российско-китайский семинар «Advance Materials and Structures»	г. Новосибирск
X Международная конференция «БИОАНТИОКСИДАНТ», посвященная 105-летию со дня рождения академика Н.М. Эмануэля	г. Москва
Международная научная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии (OrgChemBioTech 2020)»	г. Екатеринбург
VIII Международная конференция с элементами научной школы для молодежи «Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества»	г. Суздаль
Всероссийские	
Минералогический семинар с международным участием «Современные проблемы теоретической, экспериментальной и прикладной минералогии» (Юшкинские чтения – 2020)	г. Сыктывкар
VII Всероссийская конференция по наноматериалам	г. Москва
VIII Всероссийская Каргинская конференция «Полимеры в стратегии научно-технического развития РФ «Полимеры-2020»	г. Москва
II Всероссийская научно-практическая конференция «Утилизация отходов производства и потребления: инновационные подходы и технологии»	г. Киров
VI Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии (МобиХимФарма)»	г. Нижний Новгород
VI Междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии»	г. Москва
Всероссийские молодежные	
XXXII зимняя молодежная научная школа «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии»	г. Москва
Всероссийская научная конференция (с международным участием) преподавателей и студентов вузов «Актуальные проблемы науки о полимерах»	г. Казань
XXIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием)	г. Нижний Новгород
XIX Всероссийская молодежная научная конференция с элементами научной школы «Функциональные материалы: синтез, свойства, применение»	г. Санкт-Петербург
IX конгресс молодых ученых	г. Санкт-Петербург
VIII Всероссийская молодежная научная конференция «Человек и окружающая среда»	г. Сыктывкар

УЧАСТИЕ СОТРУДНИКОВ ИНСТИТУТА В КОНФЕРЕНЦИЯХ В 2021 ГОДУ

Сотрудники Института химии в 2021 г. приняли участие в восьми конференциях различного уровня.

Конференции	Место проведения
<i>Международные в РФ</i>	
XVIII Международная конференция огнеупорщиков и металлургов	г. Москва
<i>Всероссийские</i>	
III Международная школа-конференция «Получение, структура и свойства высокоэнтропийных материалов»	г. Екатеринбург
VII Конференция «МОБИ-ХимФарма 2021»	г. Москва
III Всероссийский научно-практический форум «Утилизация отходов производства и потребления; инновационные подходы и технологии»	г. Киров
<i>Всероссийские молодежные</i>	
II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция, посвященная 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН	г. Уфа
XXII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (ХХТ-2021)	г. Томск
XII Международная конференция по химии для молодых ученых «Менделеев 2021»	г. Санкт-Петербург
<i>Региональные</i>	
V Межрегиональный интеллектуальный форум «Инновационный потенциал – будущее регионов России», посвященный 100-летию Республики Коми	г. Сыктывкар

Научные сообщения

ДОКЛАДЫ ЛАУРЕАТОВ КОНКУРСА ЛУЧШИХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ И ПРИКЛАДНЫХ РАБОТ ИНСТИТУТА ХИМИИ ФИЦ КОМИ НЦ УрО РАН ПО ИТОГАМ 2019 ГОДА

НОМИНАЦИЯ «ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»

СИНТЕЗ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ ПИНАНОВЫХ γ -КЕТОТИОЛОВ: СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ

Лезина О.М., Судариков Д.В., Субботина С.Н., Фролова Л.Л., Рубцова С.А.

Лаборатория химии окислительных процессов

Терпены обладают природной хиральностью и биологической активностью, являются перспективным сырьем для получения модифицированных соединений, сочетающих в себе биологически активный терпеновый фрагмент с различными фармакофорными группами [1]. Введение атома серы различной степени окисления в молекулу терпена часто повышает противогрибковую, противовоспалительную, антихеликобактерную, противоопухолевую и другие виды активностей нативных терпенов, а также расширяет их спектр [2,3].

Биологическая активность и реакционная способность напрямую зависят от пространственного строения терпеноидов. Вследствие лабильности структуры данных субстратов реакции с их участием могут протекать по неожиданным направлениям. Поэтому изучение реакционного поведения терпеноидов, в том числе в присутствии катализаторов, является актуальным как для фундаментальной химии, так и для тонкого органического синтеза [4].

Ранее нами были синтезированы различные хиральные сульфанил-, сульфинил- и сульфонилопроизводные на основе β-пинена, содержащие в различных положениях такие функциональные группы, как двойные связи, гидроксигруппы и пр. [5,6]. Было показано влияние пространственной структуры субстрата на направление, хемо- и стереоселективность реакций. Выявлено, что пинановые гидрокситиосульфونات проявляют антимикробную активность в отношении *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* и *Cryptococcus neoformans* [5].

Хиральные пинановые серосодержащие производные, имеющие кетогруппу, в литературе не описаны, поэтому их получение и изуче-

ние химических особенностей синтеза является актуальным и перспективным.

Синтез пинановых γ-кетотиолов и дисульфидов

В данной работе впервые синтезированы пинановые γ-кетотиолы реакцией присоединения тиокислот по двойной связи α,β-ненасыщенных карбонильных соединений (триа-Михаэля) и последующим деацилированием образующихся тиокарбоксилатов.

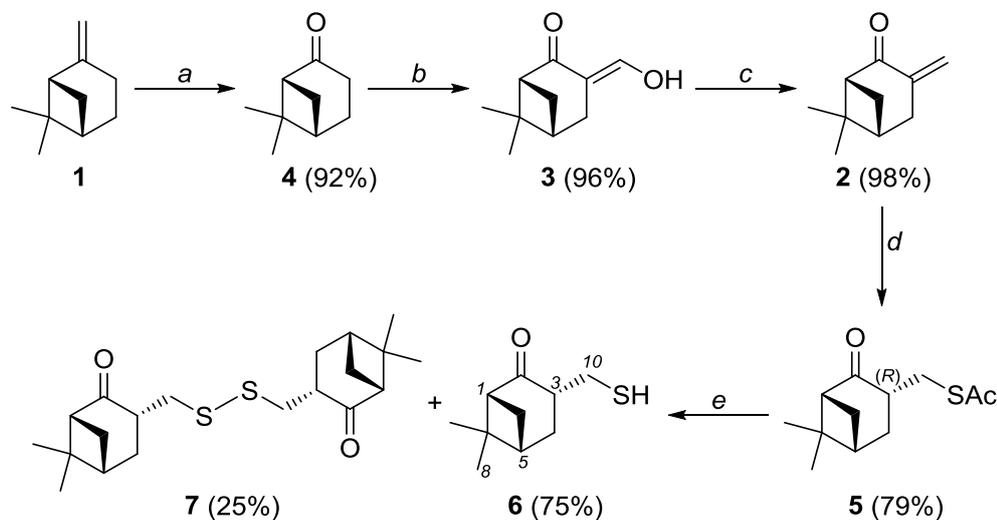
Из (–)-β-пинена **1** многостадийным синтезом получили 2-норпинанон **2** по методике [7], в которой стадия получения кетоенола **3** была модифицирована (схема 1). Синтез кетоенола **3** из нопинона **4** осуществляли в присутствии основания *t*-BuOK, вместо NaNH₂ [7], в ТГФ при 0 °С, а затем обрабатывали изоамилформиатом, при этом выход удалось повысить с 71 до 96%, а время реакции сократить с 15 ч до 6 ч без кипячения (схема 1).

Присоединение тиоуксусной кислоты к 2-норпинанону **2** проводили по методике [8] в присутствии пиридина как катализатора [9] при –50 °С. Синтез кетотиоацетата **5** проходит диастереоселективно с образованием единственного (3*R*)-изомера (схема 1). Деацилирование тиоацетата **5** гидразингидратом (NH₂NH₂·H₂O) приводит к 2-кетотиолу (3*R*)-**6** (далее **6**) и дисульфиду (3*R*)-**7** (далее **7**) в соотношении 3:1 соответственно. Благодаря использованию NH₂NH₂·H₂O в качестве деацилирующего реагента реакция идет хемоселективно, и кетогруппа не восстанавливается до ОН-группы [10,11].

3-Кетотиол (2*S*)-**8** получали из пинокарвона **9** по схеме 2. Синтез пинокарвона **9** осуществляли по методике [12] последовательным окисле-

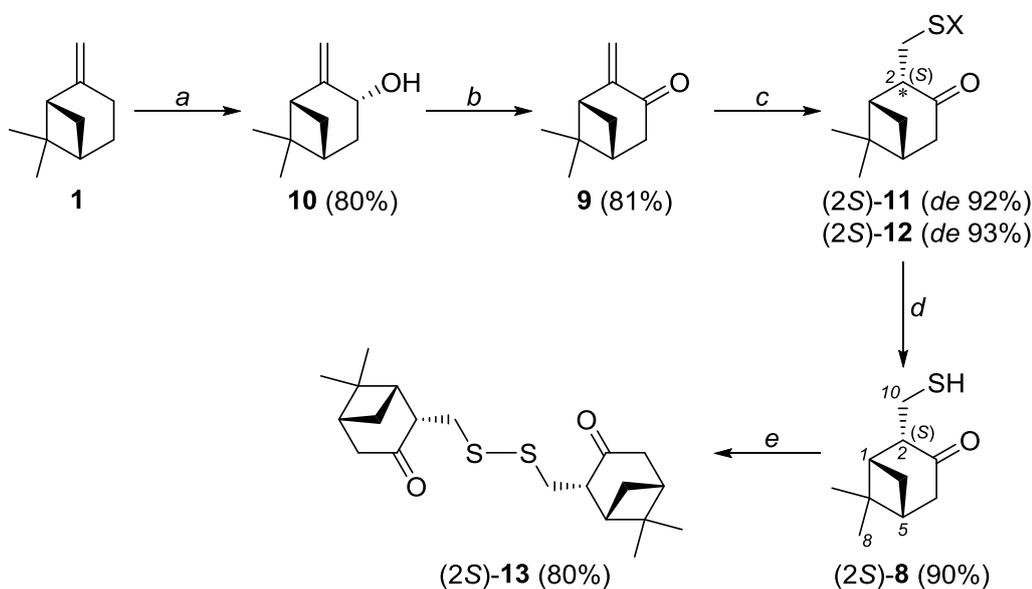
нием (–)-β-пинена **1** *t*-BuOOH в присутствии каталитических количеств SeO₂ при комнатной температуре до *транс*-пинокарвеола **10**, а за-

тем пинокарвеол **10** окисляли активным MnO₂ в CH₂Cl₂.



a. NaIO₄, RuCl₃, TBAI, H₂O/EtOAc/MeCN, 24h; b. *t*-BuOK, *i*-AmCOH, THF, 0°C; c. HCOH, Na₂CO₃, Et₂O; d. AcSH, Py, -50°C; e. NH₂NH₂•H₂O, THF.

Схема 1. Синтез производных *цис*-3-сульфанилметилпинопина.



X = Ac (**11**, 84%); Bz (**12**, 68%)

a. SeO₂, *t*-BuOOH, hexane, 24 h; b. MnO₂, CH₂Cl₂, 24 h; c. HSX, THF, Py, -65°C; d. NH₂NH₂•H₂O, THF, 0°C, 5 h; e. NH₂NH₂•H₂O, THF, 24 h

Схема 2. Синтез производных 10-сульфанилизопинокамфона.

Для получения тиоацетата (2S)-**11** действовали аналогично синтезу тиоацетата **5**, однако целевой продукт содержал диастереомер (2R)-

11 (de 69%). Чтобы повысить стереоселективность реакции присоединения тиа-Михаэля, варьировали такие условия, как растворитель

(дихлорметан, ТГФ) и реагент (тиоуксусная, тиобензойная кислота).

Выявлено, что при проведении реакции при температуре $-60 \div -65$ °С в ТГФ в присутствии пиридина стереоселективность в отношении соединений (2S)-11, (2S)-12 увеличивается с *de* 69 до *de* 93% (схема 2). Увеличение стереоселективности реакции при использовании ТГФ и CH_2Cl_2 по сравнению с проведением реакции без растворителя объясняется, по видимому, уменьшением концентрации реагирующих веществ, а также влиянием природы растворителя.

Деацилирование тиацетата (2S)-11 до тиола (2S)-8 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ происходит в течение 4–5 ч с выходами до 90%, в то время как тиобензоата (2S)-12 – с выходами 38–50% вследствие неполной конверсии. Увеличение времени деацилирования (2S)-12 до суток приводит к образованию соответствующего дисульфида (2S)-13 (80%) (схема 2).

Таким образом, при сопоставимых максимальных значениях *de* карбоксилатов (2S)-11, (2S)-12 получение тиола (2S)-8 из тиацетата (2S)-11 является более оптимальным, учитывая более высокий общий выход тиола и время реакции деацилирования.

Строение и элементный состав соединений 5–7 подтверждены методами ЯМР и ИК спектроскопии и данными элементного анализа. Конфигурация хиральных центров сульфанильных производных доказана методом двумерной ЯМР NOESY спектроскопии.

Таким образом, тиолы 6 и (2S)-8 удалось получить с диастереомерной чистотой *de* 98 и 92% соответственно, которые использовали далее для исследования реакций окисления.

Окислительные трансформации пинановых γ -кетотиолов и дисульфидов

Тиолы 6, (2S)-8 подвергали окислительным трансформациям, используя в качестве реагента диоксид хлора (ClO_2). Диоксид хлора производится в промышленных масштабах, используется для отбеливания целлюлозы и обеззараживания воды. Наличие неспаренного электрона и двух реакционных центров (хлор и кислород) придают данному реагенту свойства, отличные от других окислителей. Хорошая растворимость его в воде и органических растворителях позволяет проводить реакции в различных средах.

Ранее были исследованы реакции ClO_2 с алкан-, арил-, гетерил-, моно- и дитерпеновыми тиолами [5,13,14]. Было показано, что основными продуктами окисления являются соответствующие дисульфиды, тиосульфаты, сульфохлориды и сульфокислоты, а в некоторых случаях трисульфиды, кетоны, эфиры сульфокислот. На состав продуктов основное влияние оказывает структура субстрата, а на выходы продуктов – условия реакции, такие как мольное соотношение реагентов, природа растворителя, наличие катализатора и способ смешения реагентов. Реакции кетотерпеновых тиолов с ClO_2 ранее исследованы не были.

Основными продуктами окисления тиолов 6, (2S)-8 в зависимости от условий реакции являются соответствующие дисульфиды 7, 13, тиосульфаты 14, 15, сульфоны 16, 17 и сульфокислоты 18, 19 (схема 3).

Реакции тиолов 6, (2S)-8 с ClO_2 проводили в гексане, ацетонитриле, ТГФ, пиридине или хлороформе, в присутствии воды или безводных условиях с использованием катализатора $\text{VO}(\text{acac})_2$ или без него. Мольное соотношение тиол : ClO_2 варьировали в пределах $1:1 \div 1:4$. Выявлено влияние полярности среды на скорость реакции, что свидетельствует об образовании полярных интермедиатов. Так, при окислении 1 моль тиола 6 в гексане эквимольным количеством ClO_2 в течение 0.5 ч конверсия тиола составила 22%, в то время как в хлороформе – полная.

На первой стадии окисления тиолов 6, (2S)-8 образуются дисульфиды 7, (2S)-13. Максимальные выходы дисульфидов составляют ~90% при окислении эквимольным количеством ClO_2 в хлороформе.

При окислении дисульфидов 7, (2S)-13 ClO_2 в более полярных растворителях (ацетонитрил, ТГФ) образуется сложноразделимая смесь продуктов. Поэтому для повышения хемоселективности процесса мы использовали катализатор ацетилацетонат ванадила ($\text{VO}(\text{acac})_2$). Ранее нами было показано его влияние на селективность образования тиосульфатов и сульфохлоридов [13]. Присутствие $\text{VO}(\text{acac})_2$ в реакции дисульфидов 7, (2S)-13 с водным раствором ClO_2 в ацетонитриле приводит к увеличению выходов тиосульфатов 14, (2S)-15 с 20% до 74 и 81% соответственно.

Участие катализатора в окислении тиолов ClO_2 представлено на схеме 4. Согласно литературным данным [15], на первой стадии окисления

Таким образом, непосредственным окислителем дисульфидов в каталитических реакциях с участием $\text{VO}(\text{асас})_2$ является соединение ванадия в высшей степени окисления +5, предположительно $\text{VO}_2(\text{асас})$.

Была выявлена трансформация тиосульфонов **14**, $(2S)$ -**15** в устойчивые сульфоны **16**, **17** и дисульфиды (схема 3). Образование сульфонов с выходами до 58% происходит в условиях некаталитических реакций или при хранении при $-18 \div 25^\circ\text{C}$ в течение 1–3 недель. Это связано, вероятно, с сильной поляризацией связей $\text{SO}_2\text{-S}$ и $\text{CH}_2\text{-SO}_2$ в тиосульфонатах, содержащих кето- группу, которая усиливается под влиянием воды в реакционной среде или атмосферной влаги, а также устойчивостью образующегося на первой стадии карбкатиона **C** (схема 5).

При этом обнаружено, что тиосульфонат $(2S)$ -**15** преобразуется в сульфон $(2R)$ -**16**. По данным ЯМР ^1H соотношение диастереомеров $(2S)$ -**16** : $(2R)$ -**16** составляет 1:5 (*de* 67%). Помимо сульфонов $(2S)$ -**16**, $(2R)$ -**16** при трансформации тиосульфоната $(2S)$ -**15**, согласно спектрам

ЯМР ^{13}C , образуется неделимая смесь дисульфидов RSSR с $(2R)$ -, $(2S)$ - и $(2R,2'S)$ -конфигурациями (схема 5). Это также подтверждено дополнительным опытом, в котором смесь предполагаемых дисульфидов была окислена ClO_2 до сульфокислот $(2S)$ -**18**, $(2R)$ -**18**.

Исследование динамики трансформации тиосульфоната **15** методом ЯМР показало, что на первом этапе происходит накопление пинокарвона **9** (схема 5), а затем образование сульфонов $(2S)$ -**16**, $(2R)$ -**16**. Вероятно, образовавшийся на первой стадии сульфен-анион **D** нуклеофильно атакует сульфенильный атом серы другой молекулы тиосульфоната $(2S)$ -**15** с образованием молекулы дисульфида RSSR и сульфенат-аниона **E**. Вследствие кето-енольных превращений, анион **E** преобразуется в анион **F**, который атакует двойную связь пинокарвона **9** с образованием промежуточного эфира **G**. Присоединение объемного аниона **F** и протона по двойной связи пинокарвона **9** происходит с пространственно доступной стороны. Далее эфир **G** перегруппировывается в сульфон $(2R)$ -**16**.

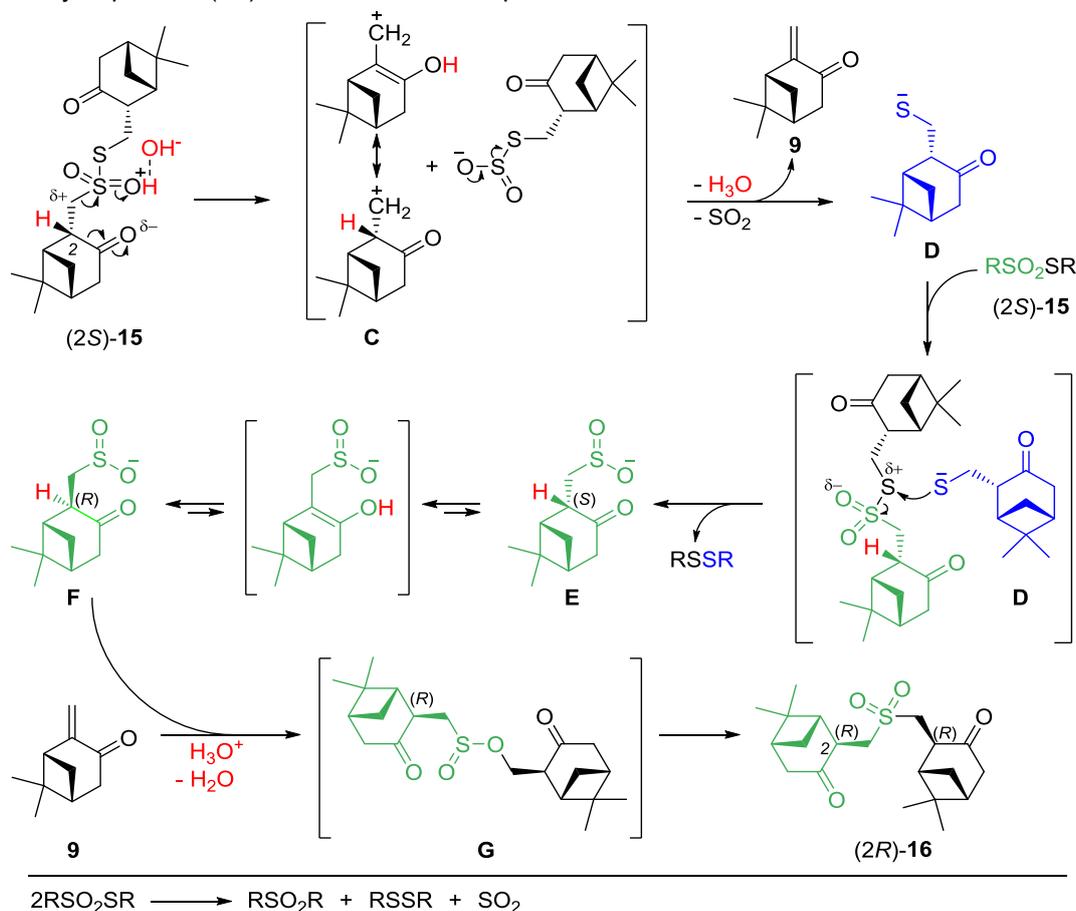


Схема 5. Предполагаемая схема трансформации тиосульфоната $(2S)$ -**15** до сульфона $(2R)$ -**16**.

Обнаружено, что кетопроизводные на основе тиола **6** стерически устойчивы. Так, при трансформации тиолсульфоната (3*R*)-**14** образуется единственный диастереомер сульфона (3*R*)-**17**.

Разница в стереохимии образования сульфонов **16**, **17** объясняется, вероятно, как пространственными, так и электронными факторами. Подвижность протона H2 в сульфонах (2*S*)-, (2*R*)-**16** может быть связана со значительным дезэкранированием ядра атома C2 по сравнению с атомом C3 в сульфоне **17**, о чем свидетельствуют и спектры ЯМР ¹³C. Так, значения химсдвигов атомов углерода C2 у сульфонов (2*S*)-, (2*R*)-**16** значительно смещены в слабое поле (50.1, 46.6 м.д. соответственно) относительно аналогичного сигнала атома углерода C3 у сульфона **17** (37.1 м.д.).

Окисление тиола (2*S*)-**8** или дисульфида (2*S*)-**13** двукратным избытком ClO₂ в среде ацетонитрил-вода в присутствии катализатора VO(асас)₂ или без него приводит к смеси (2*S*)-**18** и (2*R*)-**18** сульфоновых кислот в соотношении 1 : 2 соответственно (*de* 33%) (схема 3). Вероятно, причиной диастереомеризации в данном случае является кислотный автокатализ процесса енолизации с образованием интермедиата **H**. Кислотную природу диастереомеризации кислоты (2*S*)-**18** подтверждает проведение аналогичной реакции в водном растворе пиридина. В этих условиях количественно образуется кислота (2*S*)-**18** (*de* 98%). Пиридин, будучи основным по природе, связывает подвижный протон SO₃H-группы и препятствует процессу енолизации.

Диастереомеризации кислоты **19** не было выявлено при проведении реакций тиола **6** с ClO₂ в различных условиях. Количественное образование кислоты **19** наблюдается при окислении водным раствором ClO₂ в пиридине.

Строение и элементный состав всех полученных соединений подтверждены методами ЯМР и ИК спектроскопии и данными элементного анализа. Конфигурация хиральных центров по атому C2 сульфонов (2*S*)-, (2*R*)-**16** и кислот (2*S*)-, (2*R*)-**18** доказана методом двумерной NOESY спектроскопии по наличию в спектрах (2*S*)-соединений кросс-пиков H10a–H8 и H7a – H2, и в спектрах (2*R*)-соединений кросс-пика H8 – H2. Соотношение кислот (2*S*)-**18** и (2*R*)-**18** определяли методом спектроскопии ЯМР ¹H по величинам интегральных интенсивностей сигналов соответствующих протонов H10b.

Таким образом, из β-пинена через α,β-ненасыщенные кетоны получены новые хиральные 10-сульфанил- и 10-сульфонилпроизводные: γ-кетотиаоацетаты, -тиобензоат, -тиолы, -дисульфиды, -сульфоны, -тиосульфونات и -сульфокислоты. Показано, что синтезы 10-сульфанил- и 10-сульфонилпроизводных на основе 2-норпинанона отличаются высокой стереоселективностью (*de* 98%) в отношении (*R*)-производных по атому C3 по сравнению с реакциями пинокарвона. Это связано, вероятно, с влиянием стерических факторов, обуславливающих координацию реагентов преимущественно с одной стороны молекулы. Подобраны условия для получения диастереомерно обогащенных тиаоацетил- и тиобензоилпроизводных (*de* 93%) на основе пинокарвона с выходами до 84%.

Исследованы хемо- и стереоселективность реакций терпеновых кетотиаолов с диоксидом хлора в зависимости от условий реакции и структуры субстрата. Показано, что каталитическое окисление дисульфидов в присутствии VO(асас)₂ повышает выходы тиосульфоната с 20 до 74–81%. Показано влияние основного пиридина на стереоселективность в отношении (2*S*)-3-кетосульфоновой кислоты, а также на хемоселективность образования 2- и 3-кетосульфокислот. Выявлено новое направление трансформации тиосульфонов с образованием сульфонов, при этом для 3-кетосульфона – с обращением конфигурации по атому C2. Предложена схема диастереомеризации.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Литература

1. Paduch R., Kandefler-Szerszen M., Trytek M., Fiedurek J. Arch. Immun. Ther. Exp. 2007. V. 55. P. 315–327. DOI: 10.1007/s00005-007-0039-1.
2. Nikitina L.E., Artemova N.P., Startseva V.A., Fedyunina I.V., Klochkov V.V. Chem. Nat. Comp. 2017. V. 53(5). P. 811–819.
3. Nikitina L.E., Artemova N.P., Startseva V.A., Natural and Sulfur-Modified Monoterpenoids. Saarbrücken, Lap Lambert. 2012. P. 113–147.
4. Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А. Успехи химии. 1997. V. 66(4). P. 367–400.

5. Grebyonkina O.N., Lezina O.M., Izmet'ev E.S., Sudarikov D.V., Pestova S.V., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. Russ. J. Org. Chem. 2017. 53 (6). P. 860–868.
6. Izmet'ev E.S., Sudarikov D.V., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. Chem. Nat. Comp. 2011. V. 47. P. 46–50.
7. Gianini M., A. von Zelewsky. Synthesis. 1996. P. 702–706. DOI: 10.1055/s-1996-4280.
8. Martínez-Ramos F., Vargas-Díaz M.E., Chacón-García L., Tamariz J., Joseph-Nathan P., Zepeda L. G. Tetrahedron: Asymmetry. 2001. V. 12. P. 3095–3103.
9. Wadhwa P., Kharbanda A., Sharma A. Asian J. Org. Chem. 2018. V. 7. P. 634–661.
10. Chong-Dao Lu, Armen Zakarian. Angew. Chem. Int. Ed. 2008. V. 47. P. 6829–6831. DOI: 10.1002/anie.200801652.
11. Picard S., Crich D. Tetrahedron. 2013. V. 69. P. 5501–5510. DOI: 10.1016/j.tet.2013.04.094.
12. Umbreit M.A., Sharpless K.B. J. Am. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 5526–5528.
13. Kutchin A.V., Rubtsova S.A., Lezina O.M., Sudarikov D.V., Frolova L.L., Loginova I.V., Popov A.V., Grebyonkina O.N. Pure Appl. Chem. 2017. V. 89 (10). P. 1379–1402.
14. Izmet'ev Y.S., Pestova S.V., Lezina O.M., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. ChemistrySelect. 2019. V. 4(37). P. 11034–11037. DOI: 10.1002/slct.201902600.
15. Handoo K.L., Handoo S.K., Gadru K., Kaul A. Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 1765.
16. Sudarikov D.V., Kuropatov V.A., Rubtsova S.A., Cherkasov V.K., Kuchin A.V. Izv. vuzov. Ser. him. i khim. tekhnol. 2008. V. 51(10). P. 112–115.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ СЕЗАМОЛА

Буравлёв Е.В.¹, Шевченко О.Г.²

¹Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений.

²Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук

Сезамол (бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ол, соединение **1**) – фитофенол, образующийся при обжаривании семян кунжута (*Sesamum indicum* L.) [1, 2]. Считается, что именно благодаря присутствию сезамола (**1**), который отличается высокой антиоксидантной активностью (АОА), кунжутное масло обладает высокой устойчивостью к окислению [1, 3, 4]. Соединение **1** используется в качестве антиоксиданта в пищевой промышленности и является перспективным фармакологическим сырьем, обладая, помимо антиоксидантных свойств, противовоспалительной, геропротекторной, антимуtagenной, противораковой, гепатопротекторной, антисклеротической, противогрибковой и другими активностями [2, 4, 5]. Сезамол (**1**) сочетает в своей структуре фенольную и метилendioксильную группы. Именно с наличием ОН-групп обычно связывают АОА фенольных соединений различного происхождения. Производные бензодиоксила широко распространены в природе и обладают широким спектром биологической активности, в том числе и АОА [5–7]. В настоящее время ведутся исследования по улучшению

фармакологических свойств сезамола (**1**) и разработке его биоактивных аналогов с использованием простых химических подходов, поскольку благодаря введению других функциональных групп возможно изменение биологического действия полученных продуктов [5, 8]. В качестве таковых могут быть превращения, сопровождающиеся введением аминотетильного, терпенового или алкильного фрагментов в молекулу фенола. Эти реакции часто применяются и в медицинской химии [9, 10]. Кроме того, недавно продемонстрировано, что структуры, содержащие в одной молекуле два сезамольных фрагмента, значительно активнее соединения **1** по способности подавлять неферментативное гликозилирование белков и нейтрализовать пероксинитрит-анион [11], в связи с чем получение подобных аналогов также представляет интерес для дальнейшего изучения и использования (например, в качестве потенциальных антиоксидантов для медицинского, технического назначения и в пищевой промышленности).

Целью настоящей работы был синтез и оценка антиоксидантного потенциала (*in vitro*)

производных сезамола по положению С-6, а также выявление среди них наиболее перспективных для дальнейшего изучения продуктов.

Аминометильные производные на основе сезамола (**1**), содержащие третичную аминогруппу **2–5**, были синтезированы с выходами 69–76% по реакции Манниха с использованием водного раствора формальдегида и соответствующих вторичных аминов (диметиламин, пиперидин, морфолин и тиоморфолин); амины **2** и **3** также были переведены в гидрохлориды **2a** и **3a** соответственно (схема 1, условия *a, b*).

Альдегид **6** был синтезирован формилированием сезамола (**1**) с применением реакции Даффа. Варианты этого синтеза для соединения **6** были описаны в литературе ранее и включали кипячение с обратным холодильником реакционной смеси в трифторуксусной кислоте (TFA) в течение 2–4 ч и сопровождалось выходами 45–54% [12–14]. В своей модификации для получения этого же продукта мы использовали вместо TFA более доступную и дешевую уксусную кислоту (AcOH), при этом значительно уменьшилось время синтеза (всего 15 мин кипячения с обратным холодильником), а выход целевого соединения составил 61% (схема 1, условия *c*).

Далее альдегид **6** был использован в качестве стартового соединения для получения промежуточных (*in situ*) оснований Шиффа, восстановление двойной связи иминогруппы которых привело к основаниям Манниха с бутиламинной и октиламинной группами; по причине лабильности этих вторичных аминов при хранении и/или стоянии в растворе (данные ТСХ, ЯМР) мы их перевели в более устойчивые гидрохлориды **7a** и **8a**, выходы последних составили 52% и 65% соответственно (схема 1, условия *d–f*).

Позднее мы синтезировали С-замещенные производные на основе сезамола (**1**). Так, восстановлением формильной группы соединения **6** с использованием Zn/AcOH был получен метилсезамол (**9**) с выходом 73% (схема 1, условия *g*). Пренилсезамол (**10**) и его изомер **11** с выходами 42% и 13% были синтезированы по реакции алкилирования сезамола (**1**) пренолом в условиях гетерогенного катализа с участием глины монтмориллонит KSF (схема 1, условия *h*). Конденсация соединения **1** с параформальдегидом в присутствии той же глины привела к метиленбисфенолу **12** (схема 1, условия *i*), выход которого составил 66%. Катализ глиной

KSF в реакциях алкилирования и конденсации фенолов успешно применялся в нашей лаборатории и ранее [15,16].

Данные спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии и элементного анализа продуктов **3–12** соответствовали ожидаемым структурам. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений помимо характерных для сезамола сигналов наблюдались сигналы дополнительных фрагментов, введенных в положение С-6. Результаты о замещении в указанное положение также согласуются и с литературными данными для других, полученных ранее, моно-С-6-производных сезамола, таких как какуол и его аналоги [17], основания Манниха и Бетти [18–24], диарилбутаны [25], (гет)арилпирролидины [26], аллилсезамол [27].

Для оценки антиоксидантного потенциала синтезированных соединений **2–5**, **7a–12** применяли комплекс использованных нами ранее методов [15, 28, 29], в том числе антирадикальная активность (АРА) в тесте с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH-тест), АОА на субстрате, полученном из головного мозга лабораторных мышей, Fe^{2+} -хелатирующая способность в тесте с феррозином, а также цитотоксичность и мембранопротекторная активность с использованием эритроцитов крови лабораторных мышей. В качестве соединений сравнения использовали сезамол (**1**) и известный антиоксидант 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол. Показано, что наиболее активным антиоксидантом в биологически релевантных тест системах (эмульсия легкоокисляемых животных липидов и эритроциты крови млекопитающих) являются пренилсезамол (**10**) и метиленбисфенол **12**, тогда как наибольшая АРА в DPPH-тесте отмечена для *N*-содержащих производных **4**, **5**, **7a**, **8a** с морфолинометильной, тиоморфолинометильной, бутиламинометильной и октиламинометильной группой соответственно.

Таким образом, нами были получены аминотетильные и С-замещенные производные сезамола, проведена сравнительная оценка их антиоксидантной активности на моделях (*in vitro*) различной степени сложности. Полученные данные обуславливают перспективу дальнейшего исследования фармакологической активности упомянутых выше соединений.

Изложенный в настоящем сообщении материал подробно представлен в работе [30].

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Анализ синтезированных соединений частично выполнен с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Института химии Коми научного центра Уральского

го отделения Российской академии наук. Исследование активности соединений выполнено с применением оборудования Центра коллективного пользования «Молекулярная биология» Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук.

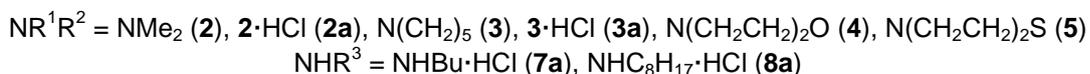
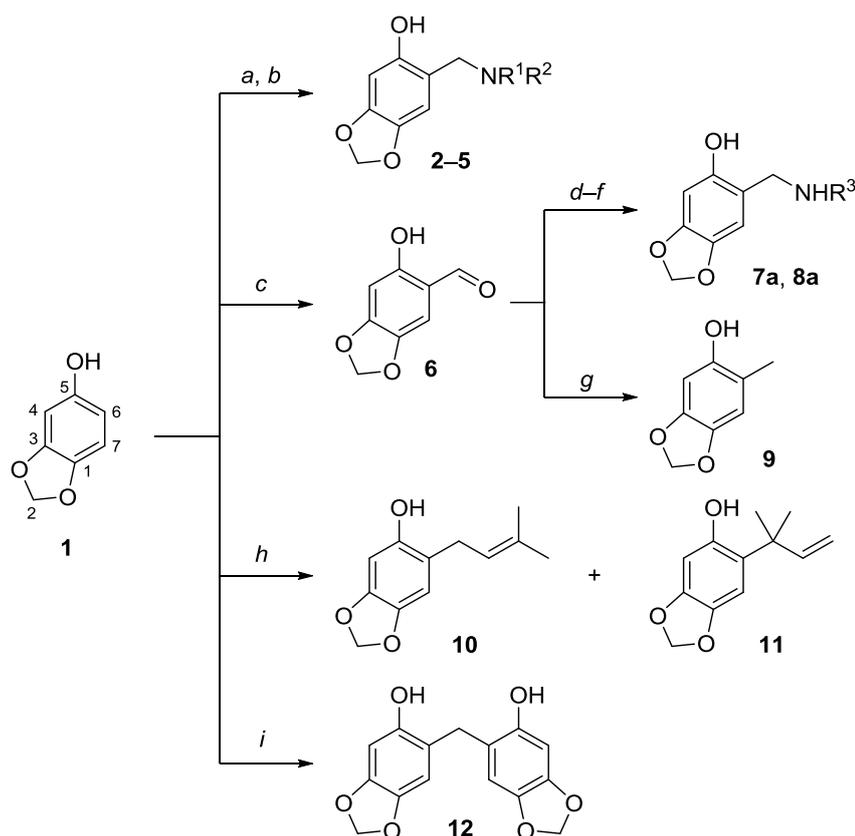


Схема 1. Синтез соединений **2–12**. Реагенты и условия: а. HCHO (водный раствор), R¹R²NH, EtOH, 20 °С, 3.5 ч; б. амин **2** или **3**, HCl (EtOH раствор), Et₂O, 20 °С, 15 мин; в. уротропин, AcOH (90%-ный водный раствор), кипячение, 15 мин; д. R³NH₂, молекулярные сита (4 Å), PhH, кипячение, 1 ч; е. NaBH₄, MeOH, 0 °С→20 °С, 1 ч; ф. HCl (EtOH раствор), Et₂O, 20 °С, 1 ч; г. Zn (пыль), AcOH, кипячение, 2 ч; х. пренол, глина монтмориллонит KSF, CH₂Cl₂, кипячение, 2.5 ч; и. HCHO, глина монтмориллонит KSF, CH₂Cl₂, кипячение, 3 ч.

Литература

1. Kanimozhi P., Prasad N.R. Antioxidant potential of sesamol and its role on radiation-induced DNA damage in whole-body irradiated Swiss albino mice // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2009. Vol. 28. P. 192–197.
2. Majdalawieh A.F., Mansour Z.R. Sesamol, a major lignan in sesame seeds (*Sesamum indicum*): anti-cancer properties and mechanisms of action // *Eur. J. Pharmacol.* 2019. Vol. 855. P. 75–89.
3. Toorani M.R., Farhoosh R., Golmakani M., Sharif A. Antioxidant activity and mechanism of action of sesamol in triacylglycerols and fatty acid methyl esters of sesame, olive, and canola oils // *LWT - Food Sci. Technol.* 2019. Vol. 103. P. 271–278.
4. Zhou S., Zou H., Huang G., Chen G. Preparations and antioxidant activities of sesamol and its derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 31. 127716.
5. Jayaraj P., Narasimhulu C.A., Rajagopalan S., Parthasarathy S., Desikan R. Sesamol: a powerful functional food ingredient from sesame oil for cardioprotection // *Food Funct.* 2020. Vol. 11. P. 1198–1210.
6. Ghafoorunissa, Hemalatha S., Rao M.V.V. Sesame lignans enhance antioxidant activity of vitamin E in lipid peroxidation systems // *Mol. Cell. Biochem.* 2004. Vol. 262. P. 195–202.
7. Jan K.-C., Ho C.-T., Hwang L.S. Elimination and metabolism of sesamol, a bioactive compound in sesame oil, in rats. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009. Vol. 53. P. S36–S43.
8. Guo Y., Fan J., Qu L., Bao C., Zhang Q., Dai H., Yang R. Natural products as sources of new antioxidants: Synthesis and antioxidant evaluation of Mannich bases of novel sesamol derivatives // *Ind. Crop. Prod.* 2019. Vol. 141. 111762.
9. Roman G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 89. P. 743–816.
10. Tyman J.H.P. *Synthetic and natural phenols* // Elsevier Science B.V., Amsterdam, The Netherlands, 1994. P. 395–464.
11. Jeong Y.H., Jeong G.H., Jeong Y.-H., Kim T.H. Identification of sesamol byproducts produced by plasma treatment with inhibition of advanced glycation endproducts formation and ONOO⁻ scavenging activities // *Food Chem.* 2020. Vol. 314. 129196.
12. Gagey N., Emond M., Neveu P., Benbrahim C., Goetz B., Aujard I., Baudin J.-B., Jullien L. Alcohol uncaging with fluorescence reporting: evaluation of *o*-acetoxyphenyl methyloxazolone precursors // *Org. Lett.* 2008. Vol. 10. P. 2341–2344.
13. Jin Y., Khadka D.B., Yang S.H., Zhao C., Cho W.-J. Synthesis of novel 5-oxaprotoberberines as bioisosteres of protoberberines // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55. P. 1366–1369.
14. Guo W., Wu B., Zhou X., Chen P., Wang X., Zhou Y.-G., Liu Y., Li C. Formal asymmetric catalytic thiolation with a bifunctional catalyst at a water-oil interface: Synthesis of benzyl thiols // *Angew. Chem.* 2015. Vol. 127. P. 4605–4609.
15. Buravlev E.V., Fedorova I.V., Shevchenko O.G., Kutchin A.V. Novel aminomethyl derivatives of 4-methyl-2-prenylphenol: Synthesis and antioxidant properties // *Chem. Biodiversity.* 2019. Vol. 16. e1800637.
16. Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Borisenkov M.F., Kutchin A.V. Convenient synthesis of 2,2'- and 4,4'-methylenebisphenols with bulky alkyl substituents and evaluation of their antioxidant activity // *Synth. Commun.* 2012. Vol. 42. P. 3670–3676.
17. Musso L., Dallavalle S., Merlini L., Farina G. Synthesis and antifungal activity of 2-hydroxy-4,5-methylenedioxyaryl ketones as analogues of kakuol // *Chem. Biodiversity.* 2010. Vol. 7. P. 887–897.
18. Deb M.L., Dey S.S., Bento I., Barros M.T., Maycock C.D. Copper-catalyzed regioselective intramolecular oxidative α -functionalization of tertiary amines: an efficient synthesis of dihydro-1,3-oxazines // *Angew. Chem.* 2013. Vol. 52. P. 9791–9795.
19. Joshi D., Field J., Murphy J., Abdelrahim M., Schönherr H., Sparrow J.R., Ellestad G., Nakanishi K., Zask A. Synthesis of antioxidants for prevention of age-related macular degeneration // *J. Nat. Prod.* 2013. Vol. 76. P. 450–454.
20. Mrug G.P., Myshko N.V., Bondarenko S.P., Sviripa V.M., Frasinuk M.S. One-pot synthesis of B-ring *ortho*-hydroxylated sappanin-type homoisoflavonoids // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. P. 7138–7147.
21. Lavecchia A., Giovanni C.Di, Cerchia C., Russo A., Russo G., Novellino E. Discovery of a novel small molecule inhibitor targeting the frataxin/ubiquitin interaction via structure-

- based virtual screening and bioassays // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56. P. 2861–2873.
22. Huang Y., Hayashi T. Asymmetric synthesis of triarylmethanes by rhodium-catalyzed enantioselective arylation of diarylmethylamines with arylboroxines // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. Vol. 137. P. 7556–7559.
23. Mahato S., Singh A., Rangan L., Jana C.K. Synthesis, *In silico* studies and *In vitro* evaluation for antioxidant and antibacterial properties of diarylmethylamines: a novel class of structurally simple and highly potent pharmacophore // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016. Vol. 88. P. 202–209.
24. Chen X., Song R., Liu Y., Ooi C.Y., Jin Z., Zhu T., Wang H., Hao L., Chi Y.R. Carbene and acid cooperative catalytic reactions of aldehydes and *o*-hydroxybenzhydryl amines for highly enantioselective access to dihydrocoumarins // *Org. Lett.* 2017. Vol. 19. P. 5892–5895.
25. Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. One-pot synthesis of novel dibenzoxanthenes, diarylbutanes, and calix[4]resorcinarenes via consecutive pyrrolidine ring-closure/ring-opening reactions // *J. Chem.* 2019. Vol. 2019. 3424319.
26. Smolobochkin A., Gazizov A., Sazykina M., Akylbekov N., Chugunova E., Sazykin I., Gildebrant A., Voronina J., Burilov A., Karchava S., Klimova M., Voloshina A., Sapunova A., Klimanova E., Sashenkova T., Allayarova U., Balakina A., Mishchenko D. Synthesis of novel 2-(het)arylpiperidine derivatives and evaluation of their anticancer and anti-biofilm activity // *Molecules.* 2019. Vol. 24. 3086.
27. Xu H., Jia A., Hou E., Liu Z., Yang R., Yang R., Guo Y. Natural product-based fungicides discovery: design, synthesis and antifungal activities of some sarisan analogs containing 1,3,4-oxadiazole moieties // *Chem. Biodiversity.* 2020. Vol. 17. e1900570.
28. Buravlev E.V., Shevchenko O.G., Anisimov A.A., Suponitsky K.Yu. Novel Mannich bases of α - and γ -mangostins: Synthesis and evaluation of antioxidant and membrane-protective activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 152. P. 10–20.
29. Buravlev E.V., Dvornikova I.A., Shevchenko O.G., Kutchin A.V. Synthesis and antioxidant ability of novel derivatives based on *para*-coumaric acid containing isobornyl groups // *Chem. Biodiversity.* 2019. Vol. 16, e1900362.
30. Buravlev E.V., Shevchenko O.G., Suponitsky K.Yu. Synthesis and antioxidant capacity of some derivatives of sesamol at the C-6 position // *Chem. Biodiversity.* 2021. Vol. 18. e2100221.

ИЗОБОРНИЛАНИЛИН: ПОИСК ЭФФЕКТИВНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ И УСЛОВИЙ СИНТЕЗА

Шумова О.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В.

Лаборатория органического синтеза и химии природных соединений

Ароматические амины применяют в производстве полимеров, взрывчатых веществ, фотореактивов, красителей, стабилизаторов, лекарственных препаратов, инсектицидов и пестицидов [1]. Среди природных биоактивных соединений терпены и терпеноиды отличаются структурным разнообразием и широким спектром биологического действия. Они представляют интерес для химической промышленности и используются в производстве ароматизаторов, растворителей, пестицидов, фармацевтических препаратов, а также хиральных промежуточных продуктов [2].

Известно, что наиболее эффективным способом внедрения алкильного заместителя в молекулу органического соединения является алкилирование алкенами, спиртами и алкилгалогенидами. Катализаторами являются минеральные кислоты, кислоты Льюиса, цеолиты и др. Алкилирование широко применяется в химической и нефтехимической промышленности [1]. Различают *C*-, *N*- и *O*-алкилирование, несколько отличающиеся по условиям проведения этих процессов.

N-алкилзамещенные анилины получают *N*-алкилированием, восстановлением иминов, нитрованием и др. При этом используют различные гомогенные и гетерогенные катализаторы, основными из которых являются комплексы переходных металлов и цеолиты [3–5]. Недостатки этих процессов: многостадийность, дорогостоящие катализаторы, необходимость применения специального оборудования и длительность реакций.

Алкилирование по атому азота является наиболее распространенным случаем алкилирования в технологии синтетических веществ. Помимо большого значения для промышленного и лабораторного синтеза эти реакции играют немаловажную роль в жизнедеятельности организма. Реакции *N*-алкилирования проходят через стадию присоединения электрофильной частицы к атому азота аминогруппы с образованием в качестве промежуточного продукта аммониевого иона. Чем более основен амин, тем активнее он вступает в реакции алкилирования. Поскольку ароматические амины менее основны, чем алифатические, то и алкилирование их протекает медленнее. В качестве

алкилирующих агентов используют алкил- и арилгалогениды, непредельные соединения, спирты, эфиры, эпоксисоединения, диалкилсульфаты, эфиры аренсульфоокислот [1].

Большой цикл работ Абдрахманова И.Б. с соавторами [6] посвящен *N*-алкилированию анилинов алифатическими алкенами и галогенпроизводными. Для синтеза алкенилариламинов полученные *N*-алкенилариламины подвергались каталитической амино-перегруппировке Кляйзена. Реакция катализируется кислотами Бренстеда и Льюиса, катионитами или гидрохлоридами ароматических аминов. В зависимости от природы катализатора и растворителя образуются исключительно *орто*- или смесь *орто*- и *пара*-замещенных изомеров. Применение кислотных органических катализаторов (КУ-2-8, *пара*-толуолсульфоокислота) направляет перегруппировку в *орто*-положение, в присутствии $ZnCl_2$ и $AlCl_3$ количество *пара*-изомеров достигает 50%, а цеолитные катализаторы $HNaY$, приготовленные на основе высокодисперсного цеолита типа *Y*, показали эффективность в образовании *пара*-изомеров. Установлено, что высока эффективность минеральных кислот [6].

В настоящей работе внедрение терпенового фрагмента в молекулу анилина было осуществлено алкилированием анилина **1** камфеном **2** с использованием в качестве катализаторов гомогенных и гетерогенных систем. В первую очередь для нас были интересны доступные, экологически безопасные и удобные в применении катализаторы. Это относится к гетерогенным катализаторам. В настоящей работе были использованы Фибан К-1, К-3, К-6, Х-1 – предоставленные Институтом физико-органической химии НАН Беларуси, коммерческие монтмориллонит KSF, КУ-2-8, Амберлист. Реакции вели при различных температурах, времени реакции с использованием в качестве растворителей $CHCl_3$, гексана, гептана и диоксана. Использование этих катализаторов приводило к изомеризации исходного терпена, и продукты этих побочных процессов уже не вступали в реакцию с терпеном. Гетерогенные кислотные катализаторы оказались неэффективными в алкилировании анилина камфеном.

Известно о применении изопропилата алюминия $(i\text{-PrO})_3Al$ и диизобутилалюминий-гидри-

да (DIBAL-H) в алкилировании фенолов. Однако взаимодействие анилина с камфеном в присутствии каталитических количеств этих катализаторов не происходит. Использование реактивных количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ и DIBAL-H приводит к продуктам *N*-замещения, содержащих изопропильный и изобутильный фрагменты. Образование указанных *N*-алкиланилинов объясняется получением *in situ* смешанного катализатора – алкоксианилида алюминия – в результате координации анилина у атом алюминия. Образующийся при этом устойчивый изопропильный или изобутильный катион алкилирует анилин (схема 1).

Поэтому применение $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ и DIBAL-H неэффективно для внедрения терпенового заместителя в молекулу анилина.

Наиболее популярными и доступными катализаторами алкилирования являются $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CF_3COOH и AlCl_3 .

Алкилирование анилина камфеном с использованием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ проводили при 80, 100 и 120 °С. С возрастанием температуры реакции конверсия увеличивается от 6 до 67 %. При этом были выделены *N*-изоборниланилин (от 24 до 67 %) и смесь 2-замещенных производных анилина с изоборнильным **4a** и изокамфильным **4b** заместителями (около 20%) (таблица). Недостатком процесса является большое количество продуктов окисления – до 56%.

Реакция анилина с камфеном под действием трифторуксусной кислоты была проведена при 120 и 140 °С с конверсией до 89%. При этом процесс также идет с выделением достаточного количества продуктов окисления (34%). Количество *N*-изоборниланилина **3a** достигает 57%.

Одним из популярных катализаторов алкилирования является AlCl_3 . Реакцию вели при 100, 120 и 140 °С в течение часа и 10 часов. При 100 °С алкилирование анилина камфеном не протекает. При повышении температуры конверсия достигает 34%, при этом основным продуктом является *N*-изоборниланилин **3a** с содержанием в реакционной смеси до 73–82 %. При более длительном процессе алкилирования конверсия возрастает до 62–86 %, но при этом селективность снижается: были выделены продукты *N*- и *C*-алкилирования **3** и **4**, и наблюдается образование до 25% продуктов осмоления.

Таким образом, изучено алкилирование анилина камфеном в присутствии гетерогенных (Фибан К-1, К-3, К-6, X-1, монтмориллонит KSF, КУ-2-8, Амберлист-36-Dry) и гомогенных кислотных катализаторов $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CF_3COOH , а также алюминийсодержащих соединений AlCl_3 , $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ и DIBAL-H. Установлено, что исследуемые гетерогенные кислотные катализаторы не действуют в процессе алкилирования анилина камфеном, а приводят к изомеризации исходного терпена. Применение изопропилата алюминия или диизобутилалюминий-гидрида приводит к получению *N*-изопропил- или *N*-изобутиланилинов, в результате алкилирования амина высвобождающимся алкильным карбокатионом при обмене алкоксигрупп катализатора на анилидную. Показано, что в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CF_3COOH и AlCl_3 основным продуктом алкилирования является *N*-изоборниланилин **3a** с выходом до 82 %.

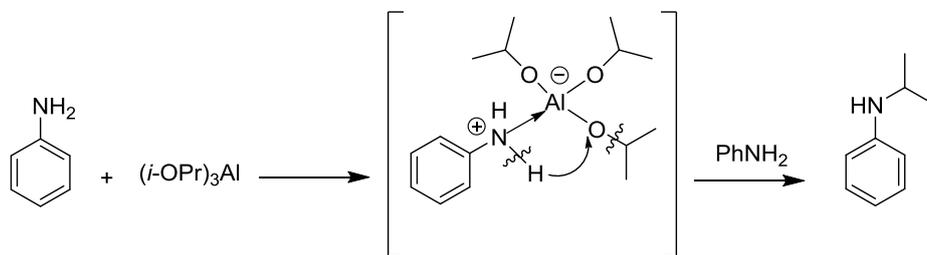


Схема 1.

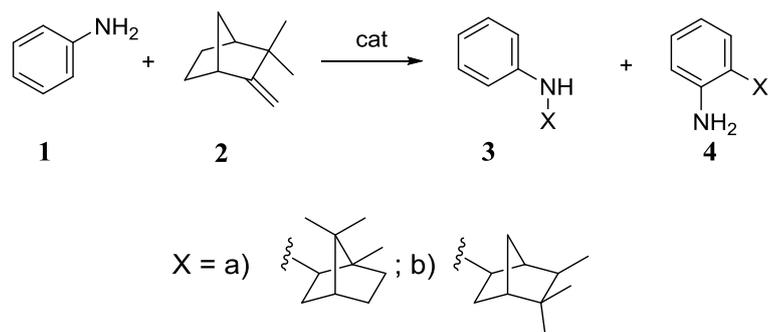


Схема 2. Алкилирование анилина камфеном.

Таблица.

Условия и продукты взаимодействия анилина с камфеном (соотношение 1:1) в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CF_3COOH и AlCl_3

Катализатор	Условия реакции	Конверсия, %	Соотношение продуктов, %				
			3a	3b	4a	4b	a*
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10%)	80 °C, 1 ч	6	–	67	22		11
	100 °C, 1 ч	32	–	47	24		29
	120 °C, 1 ч	67	–	24	20		56
CF_3COOH (10%)	120 °C, 1 ч	68	–	57	10		33
	140 °C, 1 ч	89	–	51	15		34
AlCl_3 (25%)	120 °C, 1 ч	31	19	73	3	5	–
	120 °C, 10 ч	62	15	52	–	13	20
	140 °C, 1 ч	34	2	82	4	9	3
	140 °C, 10 ч	86	11	19	10	35	25

Примечание: * – продукты окисления.

Литература

1. Мурзаканова М.М., Борукаев Т.А., Лигидова М.М., Микитаев А.К. Изв. вузов: Химия и химическая технология. 2015. V. 58(9). P. 4.
2. Giuliana Rubulotta, Elsje Alessandra Quadrelli. Stud. Surf. Sci. Catal. 2019. V. 178. P. 215. DOI: [10.1016/B978-0-444-64127-4.00011-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64127-4.00011-2).
3. Sankar V., Kathiresan M., Sivakumar B., Mannathan S. Adv. Synth. Catal. 2020. V. 362 (20). P. 4409. DOI: [10.1002/adsc.202000499](https://doi.org/10.1002/adsc.202000499).
4. Cheng H., Long X., Bian F., Yang C., Liu X., Jiang H., Catal J. 2020. V. 389. P. 121. DOI: [10.1016/j.jcat.2020.05.033](https://doi.org/10.1016/j.jcat.2020.05.033).
5. Lin Y., Zhu D.P., Du Y.R., Zhang R., Zhang S.J., Xu B.H. Org. Lett. 2019, V. 21(8). P. 2693. DOI: [10.1021/acs.orglett.9b00679](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00679).
6. Абдрахманов И.Б., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Шарафутдинов В.М. Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения орто-алкенилариламинов. – М.: Наука, 2020. 255 с.

НОМИНАЦИЯ «НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»

СИНТЕЗ КОМПОЗИТНЫХ C/SiC ВОЛОКОН СО СТРУКТУРОЙ «СЕРДЦЕВИНА-ОБОЛОЧКА» В ПОЛУЗАКРЫТОМ РЕАКТОРЕ

Истомин П.В., Истомина Е.И., Надуткин А.В., Грасс В.Э., Беляев И.М., Ермакова Д.А.
Лаборатория керамического материаловедения

Техническая привлекательность композитных волокон C/SiC, образованных по типу «сердцевина-оболочка», обусловлена тем, что по сравнению с углеродными волокнами они обладают существенно более высокой химической совместимостью с металлическими и керамическими матрицами, а также характеризуются более высокой устойчивостью к окислению. Это позволяет использовать волокна C/SiC для создания волоконно-армированных матричных композитов, способных работать в условиях высоких температур и окислительных сред. Потребность в такого рода материалах остро ощущается в целом ряде стратегически важных и высокотехнологичных отраслей промышленности, включая аэрокосмическую технику и ядерную энергетику.

В настоящее время известно несколько альтернативных методов синтеза карбидокремневых волокон, в том числе пиролиз полимерных кремнийсодержащих волокон, полученных методом электроспиннинга, силицирование углеродных волокон в расплаве кремния, карботермическое восстановление гибридных волокон на основе оксида кремния и фенольной смолы, а также силицирование углеродных волокон в атмосфере газа SiO. Последний подход, описанный в работах [1–4], представляется наименее деструктивным для микроструктуры материала, поскольку при силицировании углерода газом SiO, согласно уравнению реакции (1), число атомов в твердом продукте остается неизменным:



Для получения композитных волокон C/SiC со структурой «сердцевина–оболочка» используются методы формирования слоя SiC непосредственно на поверхности углеродных волокон с применением химического осаждения паров, карботермического восстановления и реакционного спекания. Известны работы [5–7], в которых формирование слоя SiC на поверхности углеродных волокон осуществляется с использованием реакции (1). Однако в этом слу-

чае силицированию газом SiO подвергается не само волокно, а предварительно нанесенный на него слой пиролитического углерода, служащий темплатом при формировании слоя SiC. При таком подходе обеспечивается равномерность слоя SiC толщины по всей длине волокна.

Обеспечение равномерности толщины слоя SiC при силицировании углеродного волокна по реакции (1) без предварительного нанесения темплатного слоя пиролитического углерода является сложноразрешимой проблемой. В частности, ранее нами было показано, что при проведении процесса в реакторе открытого типа толщина слоя SiC у волокон, расположенных на разном удалении от источника газа SiO, значительно различается [8]. Такое неравномерное силицирование волокон при использовании открытого реактора, по-видимому, связано с возникновением концентрационных градиентов вдоль потока газов SiO и CO.

Нами разработан новый метод синтеза композитных волокон C/SiC со структурой «сердцевина-оболочка», основанный на неполном силицировании углеродных волокон газом SiO в реакторе полузакрытого типа. Схема реактора представлена на рис. 1. Проведение процесса в реакторе полузакрытого типа приводит к существенному уменьшению скорости удаления газов из реакционного объема и позволяет добиться за счет этого равномерной подачи силицирующего агента к материалу по всему объему реактора. Это, в свою очередь, позволяет получать композитные волокна C/SiC с равномерным по толщине слоем SiC. Достижимая толщина слоя SiC определяется параметрами загрузки реактора и может варьироваться в широком диапазоне. При толщине слоя SiC менее 0.7–0.8 мкм получаемые нами композиционные волокна C/SiC полностью сохраняют свою целостность и не имеют признаков растрескивания.

Установлено, что слой SiC на волокнах формируется при температурах 1250–1400 °C в результате силицирования углеродного волокна газом SiO по реакции (1). При этом генерирова-

ние газа SiO происходит по реакциям (2) и (3) непосредственно внутри полузакрытого реактора в специально предусмотренной для этой цели газообменной секции, куда загружается реакционный источник SiO в виде гранулированной смеси $\text{Si} + x \cdot \text{SiO}_2$ ($x = 0.05-0.33$).

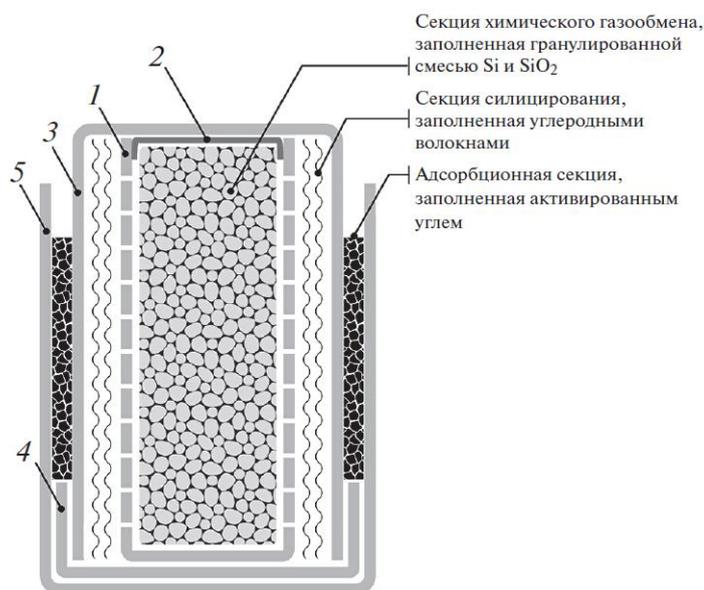
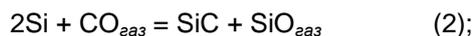
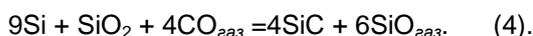


Рисунок 1. Схема реактора полузакрытого типа для синтеза композитных C/SiC волокон.

Важно отметить, что использование реакции (2) является ключевой химической новацией разработанного нами метода синтеза, поскольку в условиях квазизамкнутого объема регенерация газа SiO, необходимого для синтеза волокон, происходит преимущественно именно по реакции (2) в результате взаимодействия кремния с газом CO. Реакция (3) носит в нашем случае лишь вспомогательный характер. Для утилизации большей части газа CO непосредственно внутри реактора в настоящей работе вместо эквимольной смеси $\text{Si} + \text{SiO}_2$, обычно используемой в качестве реакционного источника газа SiO, используется смесь, в составе которой доля кремния увеличена до соотношения $\text{Si} : \text{SiO}_2 = 9 : 1$. В этом случае две трети газа SiO образуется по реакции (2) и только одна треть — по реакции (3). Таким образом, суммарная реакция для генерирования газа SiO имеет следующий вид:



Возможность утилизации газа CO непосредственно внутри реактора позволяет предотвратить накопление газообразных продуктов в зоне силицирования и, как следствие,

обеспечивает высокую скорость силицирования волокон.

На рис. 2 приведены результаты исследования полученных волокон методом сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (СЭМ-ЭДС). Представленные данные подтверждают, что во всех случаях, независимо от параметров загрузки реактора, взаимодействие углеродных волокон с газом SiO приводит к формированию на их поверхности равномерного по длине волокна слоя SiC. Как видно из рис. 2, поперечное сечение волокон имеет четко выраженную композитную структуру типа «сердцевина–оболочка», в которой оболочка содержит атомы кремния и углерода, т.е. образована частицами SiC, тогда как в элементном составе сердцевины присутствуют только атомы углерода. При этом, судя по данным рентгенофазового анализа (РФА), представленным на рис. 3, единственной кристаллической фазой, присутствующей в силицированных волокнах помимо исходного графитизированного углерода, является β -SiC. Анализ микроструктуры полученных волокон показал, что формирование композитной структуры «сердцевина–оболочка» происходит в результате роста слоя

SiC вглубь волокна. При этом внешний диаметр волокон после силицирующей обработки практически не меняется, оставаясь в среднем равным 5 мкм, тогда как толщина оболочки SiC закономерно растет по мере увеличения степени силицирования. Важно отметить, что толщина оболочки SiC у всех волокон, полученных в каждом отдельном эксперименте, примерно одинаковая, что указывает на равномерность силицирования волокон по всему объему реактора. Кроме того, во всех случаях наблюдается хорошая связанность карбидокремниевой оболочки с материалом углеродной сердцевины, что позволяет рассматривать полученные волокна как композитный материал.

Заключение

Путем силицирования углеродных волокон газом SiO по реакции (1) получены композитные волокна C/SiC со структурой «сердцевина–оболочка». Синтез проведен в специально разработанном лабораторном реакторе полузакрытого типа при температуре 1380 °С с использованием гранулированной смеси $9\text{Si} + \text{SiO}_2$ в качестве твердофазного реакционного источника газа SiO. Показано, что степень конверсии углеродных волокон может варьиро-

ваться в широком диапазоне и линейно зависит от относительного количества реакционного источника газа SiO. Установлено, что при проведении процесса в условиях затрудненного удаления газов из секции силицирования генерирование газа SiO происходит преимущественно в результате взаимодействия кремния с газом CO по реакции (2), что позволяет утилизировать большую часть газа CO непосредственно внутри реактора. Показано, что проведение силицирования в реакторе полузакрытого типа дает возможность минимизировать газовые потоки и добиться выравнивания концентраций газов SiO и CO внутри реактора, что, в свою очередь, обеспечивает равномерность силицирования материала по всему объему реактора. Установлено, что формирование композитной структуры «сердцевина–оболочка» происходит в результате роста слоя SiC вглубь волокна. При этом в случаях, когда степень конверсии превышает 40–50% и толщина оболочки SiC больше 0.7–0.8 мкм, наблюдается образование глубоких продольно-радиальных трещин, тогда как композиционные волокна C/SiC с толщиной оболочки SiC <0.7–0.8 мкм сохраняют целостность и не имеют признаков растрескивания.

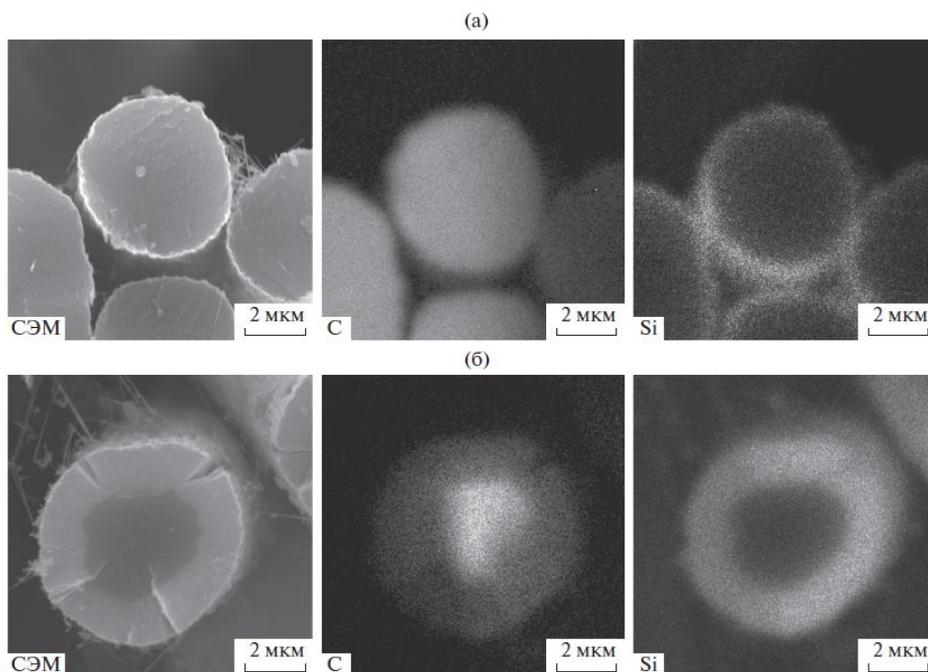


Рисунок 2. СЭМ-ЭДС картирование по элементам (C и Si) поперечного сечения представительных композитных волокон C/SiC, синтезированных в реакторе полузакрытого типа. Степень конверсии углеродного волокна в SiC: 8,4% (а) и 64,8% (б).

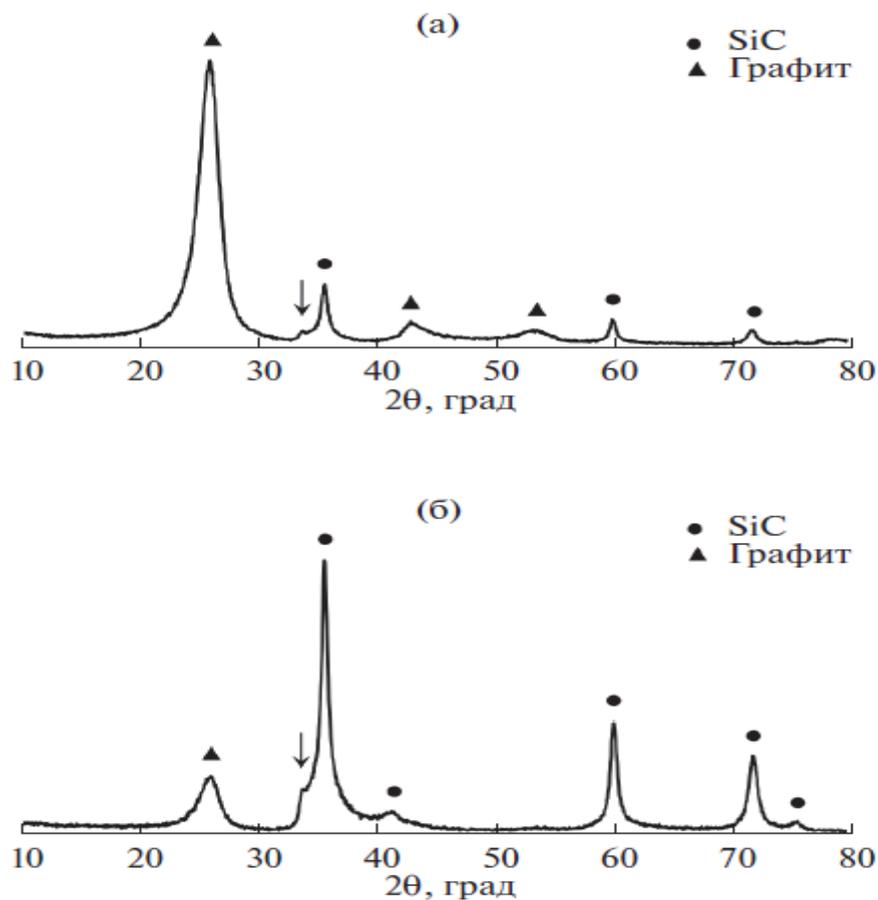


Рисунок 3. РФА представительных композитных волокон C/SiC, синтезированных в реакторе полузакрытого типа. Степень конверсии углеродного волокна в SiC: 8,4% (а) и 64,8% (б).

Литература

1. Okada K., Kato H., Nakajima K. // J. Am. Ceram. Soc. 1994. V. 77. P. 1691.
2. Lee J.C., Park M.J. // Carbon. 1999. V. 37. P. 1075.
3. Ryu Z., Zheng J., Wang M. et al. // Carbon. 2002. V. 40. P. 715.
4. McHugh K.M., Garnier J.E., Griffith G.W. // ASME 2011 Small Modular Reactors Symp. Washington, DC, USA, 2011. P. 165.
5. Ouyang H., Li H., Qi L. et al. // Carbon. 2008. V. 46. P. 1339.
6. Li H., Ouyang H., Qi L. et al. // J. Mater. Sci. Technol. 2010. V. 26. P. 211.
7. Ouyang H., Li H., Qi L. et al. // J. Mater. Sci. 2008. V. 43. P. 4618.
8. Istomina E.I., Istomin P.V., Nadutkin A.V. et al. // Inorg. Mater. 2018. V. 54. P. 787.

НОМИНАЦИЯ «ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ КАК СТАБИЛИЗАТОРА ЭМУЛЬСИИ НЕФТИ В ВОДЕ

Друзь Ю.И.¹, Легкий Ф.В.¹, Удоратина Е.В.²¹Лаборатория ультрадисперсных систем²Лаборатория химии растительных полимеров

В настоящее время в связи с развитием добычи нефти на шельфовых месторождениях возрастает актуальность устранения и утилизации нефтеразливов на водных объектах [1]. Нефть покрывает поверхность акватории плёнкой и существенно ограничивает поступление кислорода в воду, что приводит к массовой гибели организмов и разрушению биоценозов. Поэтому для ликвидации последствий аварий проводят комплекс мероприятий, направленных на удаление нефти с поверхности воды. В настоящее время все чаще используют физико-химические методы (диспергирование, сорбция) и биологические методы (биоремедиация), так как утилизация нефти при этом происходит практически полностью за непродолжительное время [2]. Подходящим решением проблемы в данном ключе является стабилизация нефтяных эмульсий для утилизации нефтеразливов с

помощью нанокристаллической целлюлозы (НКЦ).

В данной работе были исследованы условия стабилизации эмульсии нефти в воде прямого типа при различных уровнях солёности среды и содержания НКЦ, а также было проведено сравнение степени биодеструкции данных эмульсий и сырой нефти с помощью специализированных штаммов микроорганизмов. Микроскопическое исследование показало, что НКЦ эффективно стабилизирует эмульсию нефти в воде на протяжении 30 дней. Солёность среды при этом не оказывала существенную роль.

Методом газовой хроматографии было показано, что по отношению к сырой нефти при биологической деструкции эмульсий нефти резко снижается содержание линейных алканов от C12 до C34 включительно за одинаковый промежуток времени.

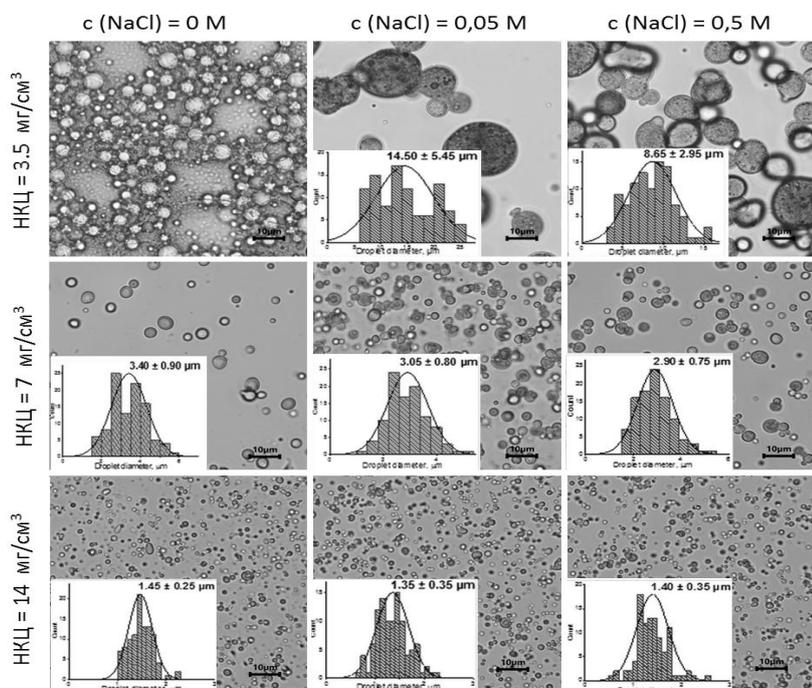


Рисунок. Изменение размера капель эмульсии в системе «сырая нефть/вода» по данным оптической микроскопии в зависимости от содержания НКЦ и молярной концентрации фоновго электролита.

Таблица.

Анализ содержания углеводородов в пробах после 30 суток инкубирования

Проба	Схема опыта	Остаточное содержание углеводородов, %
1	Нефть без диспергирования	82±5
2	Инокулянт + нефть без диспергирования	64±5
3.1	Эмульсия нефти при содержании НКЦ 3.5 мг/см ³	26±5
3.2	Инокулянт + эмульсия нефти при содержании НКЦ 3.5 мг/см ³	20±5
4.1	Эмульсия нефти при содержании НКЦ 7 мг/см ³	25±5
4.2	Инокулянт + эмульсия нефти при содержании НКЦ 7 мг/см ³	19±5
5.1	Эмульсия нефти при содержании НКЦ 14 мг/см ³	23±5
5.2	Инокулянт + эмульсия нефти при содержании НКЦ 14 мг/см ³	20±5

Сравнение результатов эксперимента с литературными данными [3, 4] показало, что заселение природных микроорганизмов из пресной стоячей воды на нефтезагрязнение, трансформированное в эмульсию, способствует активизации биодеструкции не хуже, чем со специализированными штаммами нефтедеструкторов.

Данные результаты позволяют заключить, что НКЦ может быть использована в природоохранных технологиях утилизации нефтеразливов.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-23-00271.

Литература

1. Jernelöv A. The threats from oil spills: now, then, and in the future // *Ambio*. 2010. Vol. 39. №. 5. P. 353-366.
2. Gutierrez T. et al. Enrichment of Fusobacteria in sea surface oil slicks from the deepwater horizon oil spill // *Microorganisms*. 2016. Vol. 4. №. 3. P. 24.
3. Dashti N. et al. Plant-based oil-sorbents harbor native microbial communities effective in spilled oil-bioremediation under nitrogen starvation and heavy metal-stresses // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2019. Vol. 181. P. 78-88.
4. Tian W. et al. Effect of natural and synthetic surfactants on crude oil biodegradation by indigenous strains // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2016. Vol. 129. P. 171-179.

**ДОКЛАДЫ ЛАУРЕАТОВ КОНКУРСА
ЛУЧШИХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ И ПРИКЛАДНЫХ РАБОТ
ИНСТИТУТА ХИМИИ ФИЦ КОМИ НЦ УрО РАН ПО ИТОГАМ 2020 ГОДА**

НОМИНАЦИЯ «ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) И ЦИНКА(II) НА ОСНОВЕ ТЕРПЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛЕНДИАМИНА

Гурьева Я.А., Залевская О.А., Кучин А.В.

Лаборатория органического синтеза и химии природных соединений

Представлены результаты исследования биологической активности (*in vitro*) хиральных комплексов меди(II) и цинка(II) с терпеновыми производными этилендиамина. Исследовано модулирующее действие комплексов цинка на функциональное состояние митохондрий — органелл, играющих исключительно важную роль в поддержании энергетического баланса клетки, передаче генетического материала, а также регуляции процессов запуска гибели клетки по пути апоптоза, аутофагии и некроза. Установлено, что синтезированные комплексы приводят к деполаризации митохондриальной мембраны, увеличивают порог чувствительности органелл к кальций-индуцированному открытию митохондриальной поры скачка проницаемости (МПСП) и нарушают работу комплексов дыхательной цепи данных органелл. Для комплексов меди установлена корреляция между высокой противомикробной активностью и антиоксидантными свойствами ряда соединений.

Хиральные комплексы цинка с терпеновыми производными этилендиамина: синтез и биологическая активность

Комплексы цинка с органическими лигандами имеют большие перспективы как основа для создания потенциальных терапевтических препаратов. Сопоставляя биоактивность комплексов цинка с другими лекарственными средствами на основе металлов, показано, что они обладают меньшей общей системной токсичностью, сниженным количеством побочных эффектов, но при этом имеют сравнимую эффективность [1]. Комплексы, содержащие цинк, проявляют широкий спектр биологической активности, в том числе антибактериальную [2–5], противогрибковую [6–9], проти-

воопухолевую [1, 10–14], противодиабетическую [15,16] и противопаразитарную [17].

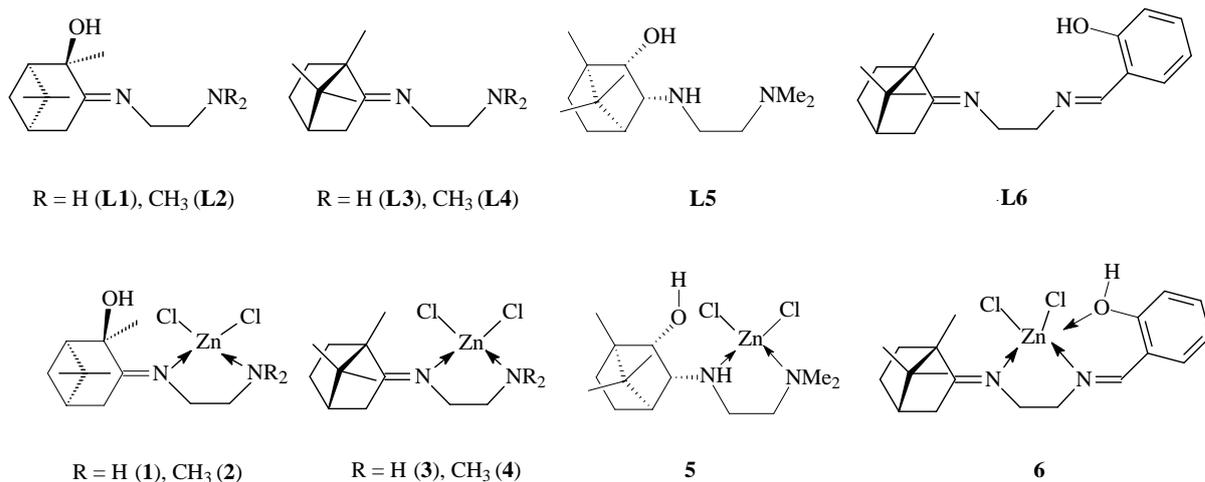
Особенностью лигандов, используемых нами для синтеза различных металлокомплексных соединений, является их хиральность, связанная с наличием терпенового фрагмента. Этот фактор позволяет надеяться на лучшую биодоступность таких препаратов. В качестве фармакофорных блоков можно рассматривать не только ион металла, но и терпеновый лиганд [18]. Биологическая активность терпеновых производных является установленным фактом [19, 20]. К примеру, для производных природной пентациклической тритерпеноидной олеаноловой кислоты была показана мощная противоопухолевая активность с высокой селективностью именно в отношении трансформированных клеток за счет способности деполаризовать митохондриальную мембрану, вызывать арест клеточного цикла и в конечном итоге приводить к апоптозу через митохондриально-опосредованный внутренний путь [21]. Для различных производных этилендиамина также была показана потенциальная противоопухолевая активность за счет высокой цитотоксичности, которая в первую очередь связана с нарушением функционирования митохондрий и провоцированием окислительного стресса, что приводит к нарушению клеточного цикла и индукции апоптоза [22, 23].

Известно, что митохондрии как центр клеточного метаболизма и основные регуляторы окислительно-восстановительного баланса играют решающую роль в развитии и прогрессировании широкого спектра различных заболеваний. В связи с этим, влияя на различные функциональные характеристики данных органелл, можно модулировать процессы жизнедеятельности клетки с целью достижения же-

лаемого фармакологического действия. Так, митохондриальная дисфункция, включающая структурные и метаболические нарушения данных органелл, приводит к запуску каскада гибели клеток по пути апоптоза за счет нарушения целостности мембраны и выхода проапоптотических факторов в межклеточное пространство, что может быть важно при создании потенциальных противоопухолевых, противо-

грибковых, антипротозойных и других лекарственных препаратов.

В нашей работе проведена оценка биологической активности новых комплексов цинка(II) с терпеновыми лигандами. В качестве лигандов для получения комплексов цинка **1-6** мы использовали терпеновые производные этилендиамина **L1-L6**, синтез которых выполнен по описанным ранее методикам [24–27].



Получение комплексов цинка проводили путем перемешивания эквимольных количеств соответствующего лиганда с $ZnCl_2$ в этаноле при комнатной температуре. После удаления растворителя маслообразный остаток растворяли в хлороформе и продукт осаждали гексаном. Соединения **1-6** получали в виде бесцветных аморфных порошков. Препаративный выход составил от 70 до 96%. Следует отметить, что стереоизомер комплекса **4** на основе (+)-камфоры получен ранее [28], и его структура подтверждена данными РСА. Состав всех полученных комплексов **1-6** соответствует формуле $[ZnLCl_2]$, что подтверждается данными элементного анализа. Структуры **1-6** подтверждены данными спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C . Данные ИК-спектроскопии также подтверждают предполагаемую структуру комплексов цинка **1-6**: в области $400-500\text{ см}^{-1}$ появляются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей $Zn-N$, отмечается смещение полос, соответствующих валентным колебаниям связи $C=N$ при переходе от свободного лиганда к соответствующему комплексу. Участие или неучастие OH -группы в комплексообразовании сложно подтвердить, опираясь на полученные спектральные данные. Так, в ИК-

спектрах полосы, соответствующие валентным колебаниям $O-H$ связи, как правило, уширенные, осложненные образованием внутри- и межмолекулярных водородных связей. В случае комплексов **1,2,5** участие кислорода в комплексообразовании маловероятно, в отличие от **6**, где стерически возможно участие фенольного кислорода в координации. В частности, ранее нами было установлено и подтверждено данными РСА [26], что образование соответствующего комплекса палладия сопровождается депротонированием и образованием связи $Pd-O$.

Структура комплекса **2** подтверждена данными РСА (рис. 1).

В качестве биологической тест-системы были использованы изолированные митохондрии печени крыс с целью поиска эффективных соединений среди комплексов цинка **1-6**, способных влиять на функциональные характеристики данных органелл. Воздействие на функционирование митохондрий изучали по анализу влияния синтезированных соединений на следующие параметры: трансмембранный потенциал, «набухание» органелл и работа комплексов электрон-транспортной цепи. Так, например, митохондриальный мембранный

потенциал ($\delta\psi$), поддерживаемый протонной движущей силой дыхательной цепи, используется для генерации АТФ [30], и сильная деполяризация мембраны в первую очередь приводит к провоцированию открытия митохондриальных пор перехода проницаемости и индукции апоптоза. Поэтому влияние на «набухание» и $\delta\psi$ является одним из механизмов ингибирования пролиферации опухолевых клеток [31], а также действия различных терапевтических агентов, таких как антипротозойные, противогрибковые и другие.

Как показано на рис. 2А и 2В, хиральные комплексы цинка(II) **1-6** вызывают сильную деполяризацию митохондрий печени крыс и провоцируют их «набухание». В качестве референсных соединений были использованы хлорид цинка и известный цитостатик цисплатин. Деполяризация митохондриальной мембраны и провоцирование «набухания» органелл, вызванные исследуемыми соединениями, сравнимы с действием цисплатина (рис. 2А–В), в то время как для хлорида цинка и производных этилендиамина **L1**, **L4** и **L5** активность в данных тестах отсутствует.

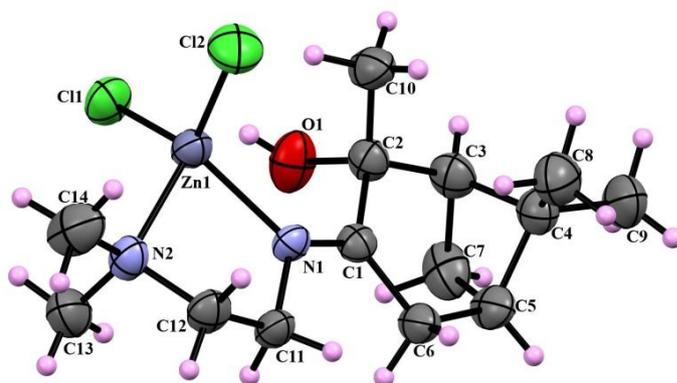


Рисунок 1. Соединение **2** по данным PCA в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Хорошо известно, что дыхательная цепь митохондрий вносит важный вклад в физиологическую и патологическую продукцию активных форм кислорода – ключевых медиаторов гибели клеток [32]. На сегодняшний день достигнут значительный прогресс в исследовании функционирования комплексов электрон-транспортной цепи в качестве сенсоров апоптотической гибели клеток, а также роли их дисфункции при различных патологиях. Так, например, было показано, что ингибирование комплекса II дыхательной цепи в результате связывания митохондриального шаперона TRAP1 (tumor necrosis factor receptor associated protein 1) с сукцинатдегидрогеназой индуцирует онкогенез посредством формирования псевдогипоксического состояния [33,34], а снижение ферментативной активности данного комплекса сопровождается рост опухолей параганглиомы [35], феохромоцитомы [36] и других злокачественных новообразований [37,38]. Внутри-

клеточные паразиты, в частности *E. tenella*, *P. falciparum*, характеризуются aberrантной активностью митохондриальных комплексов и, как следствие, более совершенной дыхательной способностью [39, 40]. В свою очередь нацеливание на электрон-транспортную цепь и, как следствие, стимулирование гибели клеток специфическим образом было выявлено для соединений различной химической структуры и терапевтической направленности. Перспективным направлением также является разработка терапевтических стратегий для лечения малярии, где в качестве ключевой мишени фармакологического действия создаваемых препаратов рассматривается электрон-транспортная цепь [41]. Основываясь на большом количестве экспериментальных данных, становится очевидным тот факт, что попытки фармацевтического воздействия на дыхательную цепь переноса электронов для целенаправленной элиминации клеток являются многообещающей стратегией.

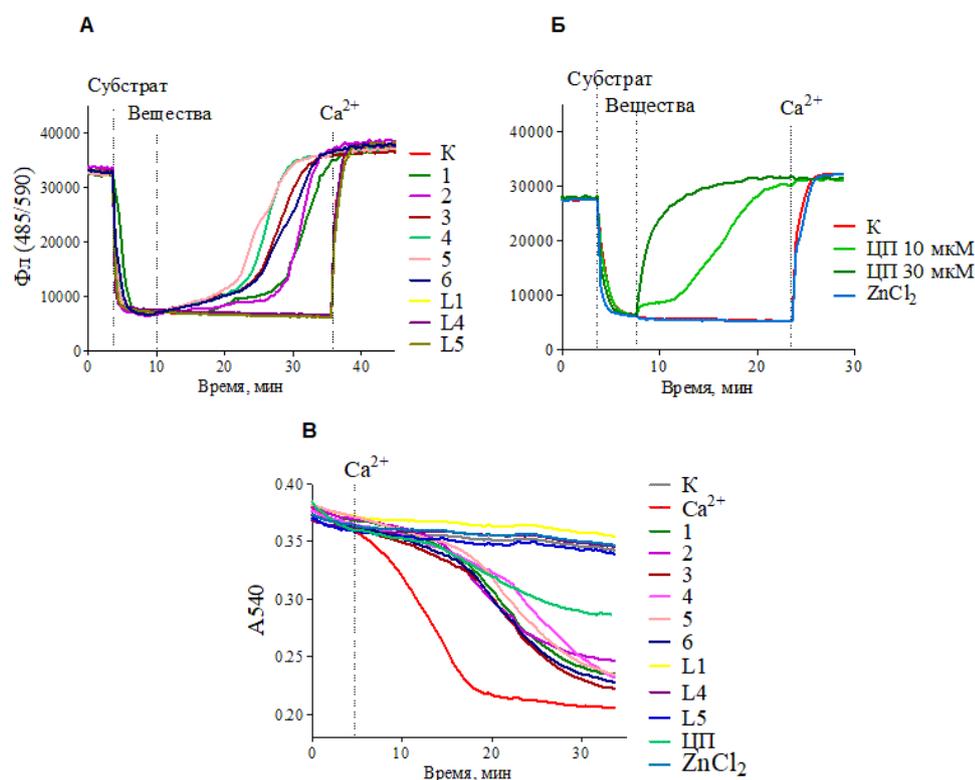


Рисунок 2. Влияние введения исследуемых соединений на мембранный потенциал (А, Б) и «набухание» (В) митохондрий. Концентрация исследуемых соединений составляла 30 мкМ, ротенона – 0,5 мкМ, сукцината калия – 5 мкМ, ZnCl₂ – 30 мкМ, Ca²⁺ – 50 мкМ (А) и 25 мкМ (В), цисплатина (ЦП) – 10 и 30 мкМ (Б) и 30 мкМ (В). К – контроль, содержащий эквивалентное количество растворителя. Данные представлены как среднее значение (n = 3).

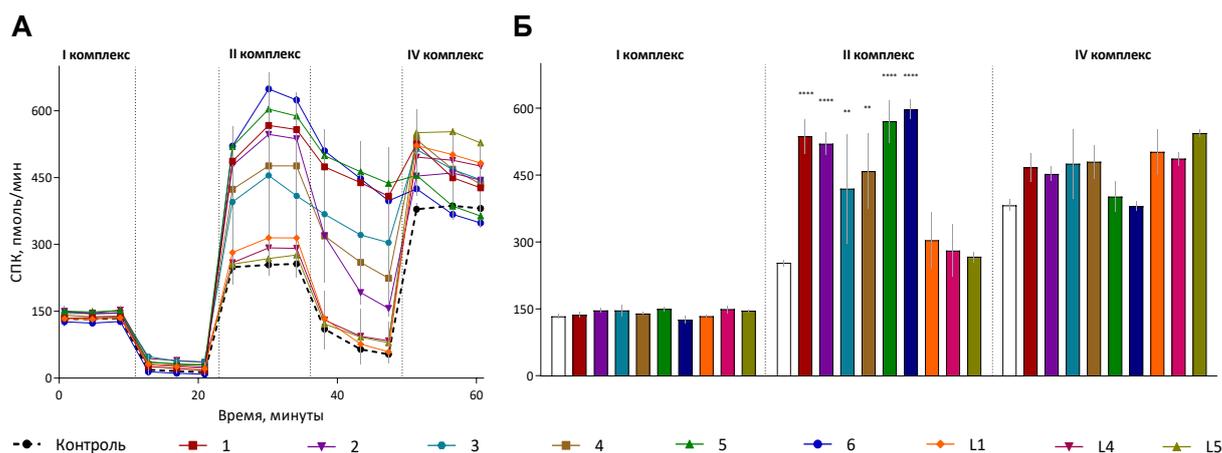


Рисунок 3. Биоэнергетический анализ дыхания изолированных митохондрий печени крыс (10 мкг/лунка), опосредованного I, II и IV комплексами электрон-транспортной цепи, с использованием анализатора клеточного метаболизма Seahorse XF96. Концентрация исследуемых соединений (1-6, L1, L4, L5) составляла 30 мкМ, ротенона – 2 мкг/мл, сукцината – 2 мкМ, антимицина А – 4 мкМ, аскорбат/тетраметилфенилендиамина (ТМГД) – 0,5 мкМ.
А – кривые анализа потока электронов. **Б** – сводный анализ потока электронов, описанного в **А**. Данные представлены как среднее значение ± ошибка среднего (n = 3). ** p < 0,01, **** p < 0,0001 по сравнению с контролем (двусторонний дисперсионный анализ two-way ANOVA).

Как видно из рис. 3А, добавление ротенона (специфического ингибитора комплекса I электрон-транспортной цепи) вызывало снижение потребления кислорода энергизованными митохондриями печени крыс. При инъекции сукцината (субстрата комплекса II) было обнаружено, что все исследуемые металлокомплексы **1-6** обладают способностью стимулировать сукцинатдегидрогеназный комплекс и усиливать интенсивность потока электронов, в то время как для исходных терпеновых производных этилендиамина **L1**, **L4** и **L5** не было обнаружено достоверных от контроля отличий (рис. 3Б). После добавления антимицина в контроле, как в норме, наблюдается снижение потребления кислорода, однако комплексы цинка **1-6** показывают нарушение тока электронов.

Полученные результаты позволяют считать, что исследованные хиральные комплексы цинка с терпеновыми производными этилендиамина обладают дестабилизирующим действием на митохондрии за счёт деполяризации митохондриальной мембраны, индукции скачка митохондриальной проницаемости и модулирующего действия на работу комплексов дыхательной цепи.

Таким образом, синтезированы новые хиральные комплексы цинка(II) на основе терпеновых производных этилендиамина. Показано, что присутствие металлокомплексов **1-6** приводит к деградации изолированных митохондрий печени крыс за счет деполяризации митохондриальной мембраны, провоцирования открытия митохондриальной поры скачка проницаемости и нарушению работы комплексов дыхательной цепи данных органелл. Такое дисфункциональное состояние митохондрий является одной из основных причин гибели клетки по пути апоптоза за счет выхода во внутриклеточное пространство различных проапоптотических факторов. Таким образом, новые синтезированные комплексы цинка можно рассматривать в качестве деструктивных агентов, нацеленных на запуск каскадов клеточной гибели за счет воздействия на митохондриальные функции. Наличие таких свойств может иметь важное значение при поиске потенциальных лекарственных средств с возможным противоопухолевым, антипротозойным или антифунгицидным действием.

Хиральные комплексы меди(II) с терпеновыми производными этилендиамина: синтез и биологическая активность

Комплексы меди характеризуются большим потенциалом биомедицинского применения, что подтверждается многочисленными исследованиями. В ряде работ сообщается об антиоксидантной активности комплексов меди [42, 43]. В последнее время большое внимание уделяется разработке и применению низкомолекулярных комплексов меди, обладающих свойствами, подобными действию антиоксидантного фермента – супероксиддисмутазы (СОД) [44, 45]. СОД является одним из важнейших антиоксидантных ферментов, который катализирует реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов, превращая их в перекись водорода и кислород. Было показано [46], что металлокомплексы обладают способностью эффективно катализировать дисмутацию супероксидных радикалов и могут быть хорошей альтернативой СОД. Интерес исследователей к комплексным соединениям меди связан с тем фактом, что медь является жизненно важным металлом, который входит в состав многих витаминов, гормонов, ферментов, дыхательных пигментов и участвует в процессах обмена веществ, в тканевом дыхании и в других биохимических процессах. Как избыток, так и недостаток меди может приводить к существенным нарушениям жизнеспособности организмов и развитию болезней [47, 48]. Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что синтез и исследование биологической активности комплексов меди является весьма перспективным с точки зрения получения новых фармакологических препаратов. Тем не менее молекулярные механизмы действия комплексов меди исследованы недостаточно [49, 27].

Исследована антибактериальная и противогрибковая активность полученных нами хелатных комплексов меди(II) **Cu-1-4** с терпеновыми производными этилендиамина [50]. Эффективность определяли по ингибированию роста клеток пяти видов бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium vaccae*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*) и трех видов грибов (*Candida albicans*, *Sporobolomyces salmonicolas*, *Penicillium notatum*). Эти виды широко распространенных бактерий и грибов обладают множественными механизмами устойчивости к ряду клинических препаратов, что де-

лает актуальным поиск новых бактерицидных и фунгицидных препаратов. (Исследования вы-

полнены в Институте биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН).

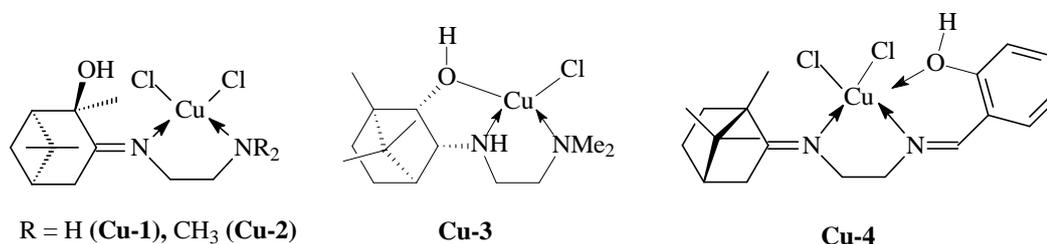


Схема. Комплексы меди(II) **Cu-1-4** с терпеновыми производными этилендиамина.

В целом комплексы меди **1-4** проявили высокую антибактериальную и противогрибковую активность (рис. 4, 5). Антибактериальную и противогрибковую активность определяли диск-диффузионным методом [51] по ингибированию роста клеток пяти видов бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium vaccae*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*) и трех видов грибов (*Candida albicans*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Penicillium notatum*). В частности, выявлена высокая антибактериальная активность комплексов меди **1-4** в отношении мультирезистентного штамма золотистого стафилококка *S. aureus* (MRSA), устойчивого в том числе к антибиотику сравнения – ципрофлоксацину. В отношении штамма *S. aureus* (511 В3) активность этих комплексов сопоставима с активностью ципрофлоксацина (рис. 4).

Все исследованные комплексы меди **1-4** показали значительно более высокую противогрибковую активность в отношении штаммов *Candida albicans*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Penicillium notatum* по сравнению с активностью клинического противогрибкового препарата амфотерицина (рис. 5).

Для сравнения оценена антимикробная активность свободных лигандов **L1** и **L3** и установлено, что они неактивны в отношении линейки исследованных штаммов патогенных микроорганизмов. Полученные данные подтверждают установленную во многих работах закономерность – металлокомплексы проявляют высокую антимикробную активность,

а исходные лиганды – нулевую [52, 42]. Авторы объясняют такой результат увеличением липофильности иона Cu(II) вследствие координации с органическим лигандом [53].

Антиоксидантная активность (АОА) комплексов меди **Cu-1-4** с использованием различных тест-систем (*in vitro*) исследована на базе Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Для полученных комплексных соединений меди **Cu-1-4**, а также свободных лигандов **L1**, **L2** проведена сравнительная оценка АОА по способности ингибировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в субстрате, содержащем липиды головного мозга лабораторных мышей. При этом использовали два способа инициирования ПОЛ - Fe²⁺/аскорбат или H₂O₂. Содержание вторичных продуктов ПОЛ, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТВА-РС) определяли спектрофотометрически (рис. 6). Из анализа данных, полученных при концентрации соединений 500 мкМ, следует, что вне зависимости от способа инициирования ПОЛ в обеих парах лиганд-комплекс наибольшая ингибирующая активность отмечена для медных комплексов. В частности, комплекс **1** активнее лиганда **L1**, комплекс **2** активнее лиганда **L2**. Высокой АОА при указанной концентрации характеризуются также медные комплексы **3** и **4**. Отметим, что результаты, полученные при инициировании ПОЛ различными способами, тесно коррелируют между собой (коэффициент ранговой корреляции Спирмена R_s=0.75; p=0.05; n=7).

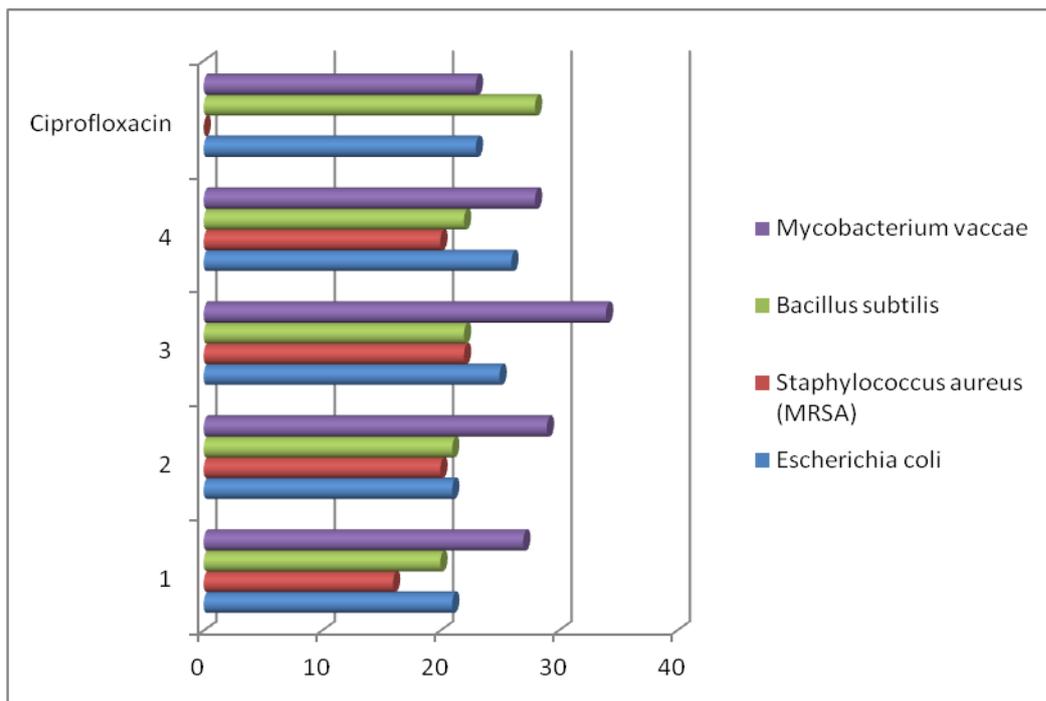


Рисунок 4. Антибактериальная активность медных комплексов **Cu-1-4** в сравнении с антибиотиком ципрофлоксацином.

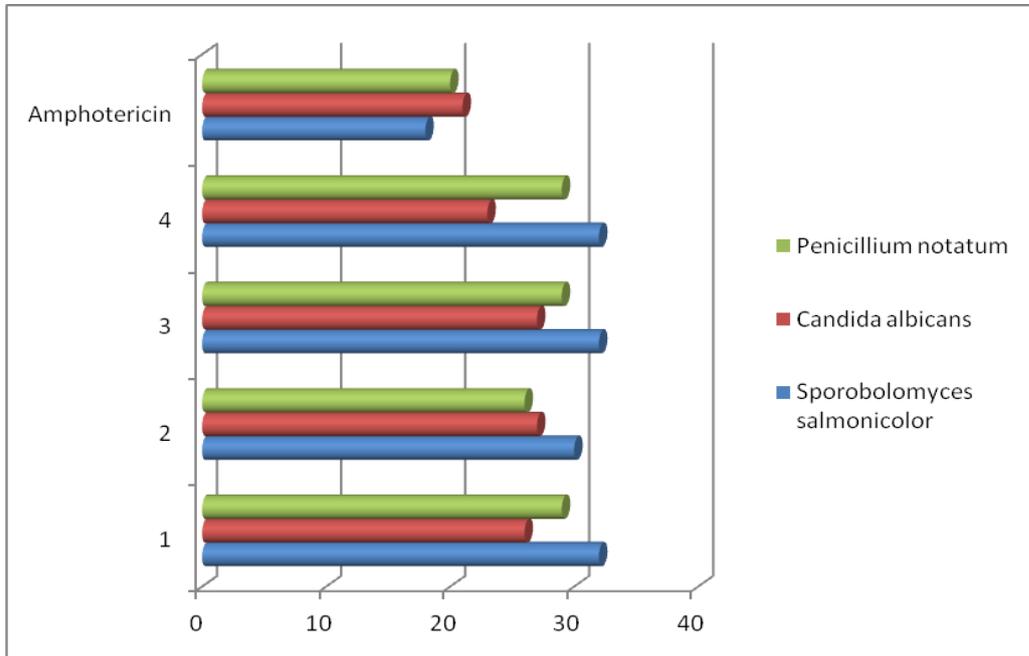


Рисунок 5. Противогрибковая активность медных комплексов **Cu-1-4** в сравнении с фунгицидным препаратом амфотерицином.

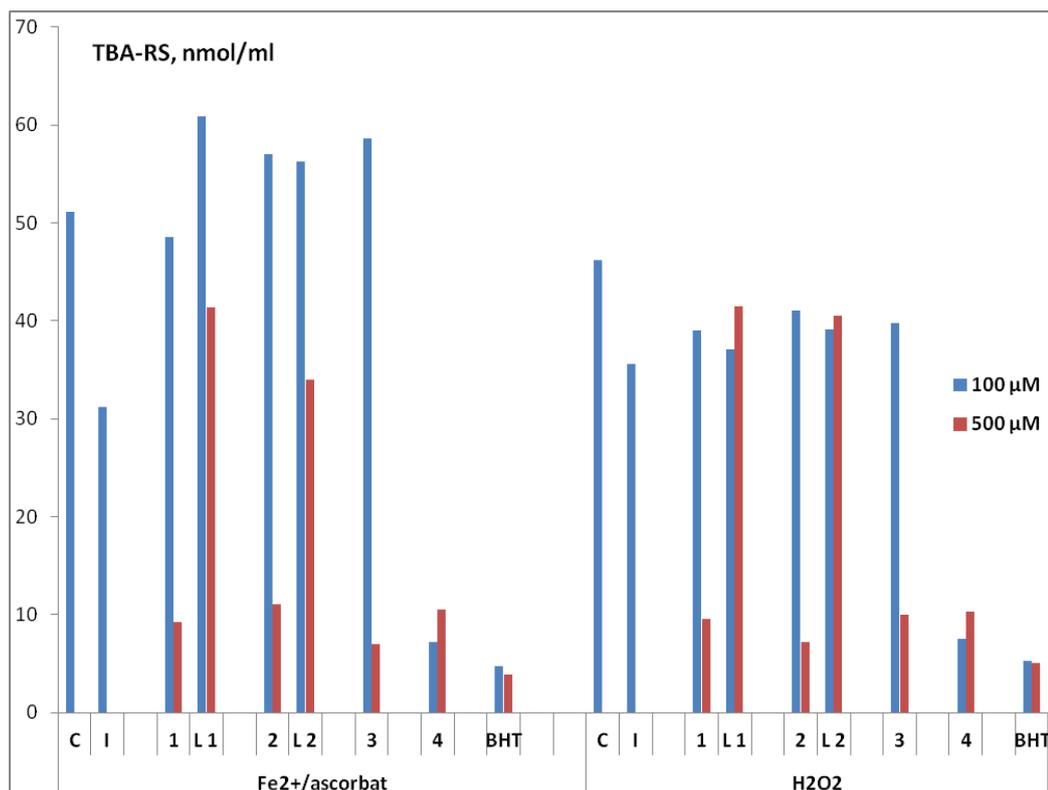


Рисунок 6. Сравнительная оценка АОА исследуемых соединений (комплексы меди **Cu-1-4**, лиганды **L1** и **L2**) в концентрациях 100 и 500 мкМ. С – контроль без тестируемых соединений.

I – интактные образцы (без инициированного окисления).

ВНТ – стандартный антиоксидант 2,6-дитретбутил-4-метилфенол.

При снижении концентрации до 100 мкМ комплекс **4** практически не теряет своей способности ингибировать ПОЛ и сохраняет лидирующее положение (рис. 6). Это соединение сопоставимо по активности со стандартным антиоксидантом – 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолом (ВНТ) при обоих способах инициирования ПОЛ (Fe^{2+} /аскорбат- и H_2O_2). В структурном плане комплекс меди **4** имеет существенные отличия от соединений **1-3**, так как содержит N,N,O-донорный тридентатный лиганд селенового типа. Можно предположить, что высокую АОА **4** обеспечивает наличие фенольного фрагмента. Для дальнейших исследований именно этот тип комплексов мы определяем как наиболее перспективный.

Прежде чем проводить сравнительное исследование мембранопротекторной активности (МПА) соединений **Cu-1-4**, **L1**, **L2** на модели окислительного гемолиза эритроцитов, мы оценили их токсичность по степени гемолиза эритроцитов. Установлено (рис. 7), что практически все исследуемые соединения в концентрации 10 мкМ характеризуются низкой гемолитической активностью – гибель эритроцитов в их присутствии незначительно превышает спонтанную. Лишь в присутствии комплекса **2** гемолиз эритроцитов превышает контрольные показатели примерно в два раза. Дальнейшие исследования биологической активности соединений с использованием клеток крови проводили при концентрации 1 мкМ.

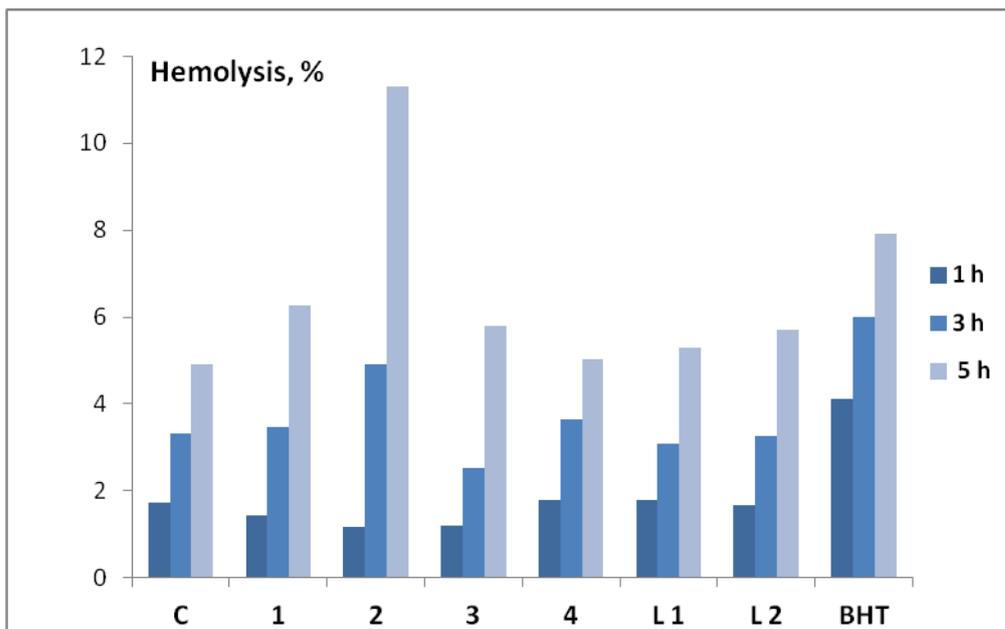


Рисунок 7. Сравнительная оценка гемолитической активности исследуемых соединений (комплексы меди **1-4**, лиганды **L1** and **L2**) в концентрации 10 мкМ через 1, 3 и 5 ч инкубации.

Контроль – контроль без тестируемых соединений.

ВНТ – стандартный антиоксидант 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол.

Мембранопротекторную активность исследуемых медных комплексов **1-4** и лигандов **L1**, **L2** определяли по степени ингибирования окислительного гемолиза эритроцитов крови лабораторных мышей. Для инициирования окислительного гемолиза использовали 2,2'-азобис-(2-амидинопропан)гидрохлорид (AAPH) либо H_2O_2 . В водной среде при физиологических температурах путем мономолекулярного термического разложения AAPH с постоянной скоростью генерирует пероксильные радикалы, неспособные проникать внутрь клетки и воздействующие на мембрану с внешней стороны [54]. Окислительный гемолиз, инициированный AAPH, широко используется для выявления антиоксидантной и мембранопротекторной активности различных соединений и растительных экстрактов [54, 55]. Установлено, что все исследованные соединения (медные комплексы **1-4**, лиганды **L1** и **L2**) обладают статистически значимой мембранопротекторной активностью (МПА), что следует из снижения темпов клеточной гибели в их присутствии под воздействием радикалов AAPH (таблица). Так, спустя 2 часа после индукции окислительного стресса, уровень гемолиза в контроле составил 23.2 %, в присутствии комплексов меди **1-4** – только 6.2–10.9 %, лигандов **L1** и **L2** – 12.1–15.0 % (таблица). Наибольшая МПА среди всех исследованных соединений

выявлена для комплекса **2**, который превосходил по активности не только соответствующий лиганд **L2**, но и ВНТ, замедляя темпы окислительного гемолиза в течение всего эксперимента (5 ч).

Гидропероксид, наряду с AAPH, также широко используется для инициирования окислительного гемолиза при исследовании антиоксидантных и мембранопротекторных свойств различных соединений [55, 56]. В отличие от AAPH, это соединение легко проникает внутрь эритроцита, а его первичной мишенью является гемоглобин [57]. В таблице представлены результаты сравнительной оценки МПА исследуемых соединений в условиях H_2O_2 -индуцированного гемолиза. В данном эксперименте наибольшая активность среди комплексов **1-4** выявлена для соединения саленового типа **4**, содержащего фенольный фрагмент и отличающегося наибольшей АОА на модели инициированного окисления субстрата, содержащего животные липиды. Именно комплекс **4** в наибольшей степени ингибировал гибель клеток под воздействием H_2O_2 в течение всего периода эксперимента (5 ч).

Таким образом, на основании результатов исследования АОА терпеновых лигандов и медных комплексов можно сделать следующие основные выводы: вне зависимости от способа иницииро-

вания окисления липидов (Fe^{2+} /аскорбат- или H_2O_2) в обеих парах лиганд-комплекс наибольшая ингибирующая активность отмечена для медных комплексов; показано, что комплекс саленового типа **4**, отличающийся наибольшей АОА на модели инициированного окисления субстрата, содержащего животные липиды, и

не проявляющий гемолитическую активность даже при концентрации 10 мкМ, превосходил другие медные комплексы по способности защищать эритроциты в условиях H_2O_2 -индуцированного гемолиза.

Таблица.

Сравнительная оценка МПА исследуемых соединений (комплексы меди **Cu-1-4**, лиганды **L1** и **L2**) в концентрации 1 мкМ в условиях ААРН- и H_2O_2 -индуцированного гемолиза (1–5 ч инкубации). С – контроль без тестируемых соединений. ВНТ – стандартный антиоксидант 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол

Вариант	Гемолиз, %		
	1 ч	3 ч	5 ч
ААРН-индуцированный гемолиз			
С	2.7±0.0	55.9±0.7	81.8±0.4
Cu-1	2.8±0.0	42.4±0.6	81.3±0.6
Cu-2	2.4±0.1	31.6±0.1	75.5±0.7
Cu-3	2.8±0.0	47.1±1.4	81.2±0.8
Cu-4	2.5±0.0	45.5±0.6	82.9±0.4
L1	2.7±0.0	42.7±0.6	79.0±0.7
L2	2.9±0.2	47.5±1.2	80.7±1.7
ВНТ	3.0±0.1	46.2±0.8	81.0±0.3
H_2O_2 -индуцированный гемолиз			
С	11.5±0.7	30.7±0.7	39.9±0.4
Cu-1	7.1±0.4	24.8±0.9	34.5±0.8
Cu-2	6.9±0.5	25.5±0.3	33.5±0.4
Cu-3	11.0±0.5	29.1±0.8	40.5±0.8
Cu-4	10.9±0.6	20.9±0.5	28.0±0.7
L1	8.0±0.5	29.8±1.5	36.3±1.0
L2	10.3±0.6	26.7±0.5	31.2±0.3
ВНТ	5.6±0.4	11.9±0.5	22.3±1.1

Литература

- Pellei M., Del Bello F., Porchia M., Santini C. Coord. Chem. Rev. 2021. V. 445. 214088.
- Loginova N.V., Harbatsevich H.I., Osipovich N.P., Ksendzova G.A., Koval'chuk T.V., Polozov G.I. Curr. Med. Chem. 2020. V. 27. P. 5213.
- Abendrot M., Chęcińska L., Kusz J., Lisowska K., Zawadzka K., Felczak A., Kalinowska-Lis U. Molecules. 2020. V. 25. P. 951.
- Кипрова Н.С., Кондратенко Ю.А., Уголков В.Л., Гуржий В.В., Кочина Т.А. Изв. АН. Сер. хим. 2020. V. 69. P. 1789.
- Basu Baul T.S., Nongsiej K., Lamin Ka-Ot A., Joshi S.R., Rojas León I., Höpfl H. Appl. Organomet. Chem. 2019. V. 33. e4905.
- Mastrolorenzo A., Scozzafava A., Supuran C.T. Eur. J. Pharm. Sci. 2000. V. 11. P. 99.
- J.A. de Azevedo-França, L.P. Borba-Santos, G. de Almeida Pimentel, C.H.J. Franco, C. Souza, J. de Almeida Celestino, E.F. de

- Menezes, N.P. Dos Santos, E.G. Vieira, A. M. D. C. Ferreira, W. de Souza, S. Rozental, M. Navarro. *J Inorg Biochem.* 2021. V. 219. 111401.
8. Matiadis D., Tsironis D., Stefanou V., Elliott A.G., Kordatos K., Zahariou G., Ioannidis N., McKee V., Panagiotopoulou A., Igglessi-Markopoulou O., Markopoulos J. *J. Inorg. Biochem.* 2019. V. 194. P. 65.
9. Zaltariov V.F., Cazacu M., Avadanei M., Shova S., Balan M., Vornicu N., Vlad A., Dobrov A., Varganici C.-D. *Polyhedron.* 2015. V. 100. P. 121.
10. Porchia M., Pellei M., Del Bello F., Santini C. *Molecules.* 2020. V. 9. e5814.
11. Рукк Н.С., Кузьмина Л.Г., Давыдова Г.А., Бузанов Г.А., Белусь С.К., Кожухова Е.И., Ретивов В.М., Иванова Т.В., Красноперова В.Н., Болотин Б.М. *Изв. АН. Сер. хим.* 2020. Вып. 69. С. 1394.
12. Yu P., Deng J., Cai J., Zhang Z., Zhang J., Hamid Khan M., Liang H., Yang F. *Metalomics.* 2019. V. 11. P. 1372.
13. Garufi A., Giorno E., Gilardini Montani M.S., Pistritto G., Crispini A., Cirone M., D'Orazi G. *Biomolecules.* 2021. V. 11. P. 348.
14. Shahraki S., Majd M.H., Heydari A. *J. Mol. Struct.* 2019. V. 1177. P. 536.
15. Chukwuma C.I., Mashele S.S., Eze K.C., Matowane G.R., Islam S.M., Bonnet S.L., Noreljaleel A.E.M., Ramorobi L.M., *Pharmacol. Res.* 2020. V. 155. P. 104744.
16. Motloung D.M., Mashele S.S., Matowane G.R., Swain S.S., Bonnet S.L., Noreljaleel A.E.M., Oyedemi S.O., Chukwuma C.I. *J. Pharm. Pharmacol.* 2020. V. 72. P. 1412.
17. Rice D.R., M. de Lourdes Betancourt Mendiola, C. Murillo-Solano, Checkley L.A., Ferdig M.T., Pizarro J.C., Smith B.D. *Bioorg. Med. Chem.* 2017. V. 25. P. 2754.
18. Boros E., Dyson P.J., Gasser G. *Chem.* 2019. V. 6. P. 41.
19. Яровая О.И., Салахутдинов. Н.Ф. *Успехи химии.* 2021. Вып. 90. С. 488. [Yarovaia O.I., Salakhutdinov N.F. *Russ. Chem. Rev.* 2021. V. 90. P. 488.]
20. Залевская О.А., Гурьева Я.А., Кучин А.В. *Успехи химии.* 2019. Вып. 88. С. 979. [Zalevskaya O.A., Gur'eva Y.A., Kutchin A. V. *Russ. Chem. Rev.* 2019. V. 88. P. 979].
21. Ju W., Li N., Wang J., Yu N., Lei Z., Zhang L., Sun J., Chen L. *Bioorg. Chem.* 2021. V. 115. P. 105249.
22. Musa M.A., Badisa V.L., Latinwo L.M. *Anti-cancer Res.* 2014. V. 34. P. 1601.
23. Jin F., Wang R., Zhu Y., Chen J., Cao W., Wang Y., Wu Y., Song X., Huang Y., Dong J., Ren Z. *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V. 885. 173497.
24. Дворникова И.А., Буравлев Е.В., Фролова Л.Л., Нелюбина Ю.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. *Журнал органической химии.* 2011. Вып. 47. С. 1130.
25. Гурьева Я.А., Алексеев И.Н., Залевская О.А., Слепухин П.А., Кучин А.В. *Журнал органической химии.* 2016. Вып. 52. С. 796.
26. Гурьева Я.А., Алексеев И.Н., Залевская О.А., Слепухин П.А., Кучин А.В. *Журнал органической химии.* 2018. Вып. 54. С. 1274.
27. Zalevskaya O.A., Gur'eva Y.A., Kutchin A.V., Aleksandrova Yu.R., Yandulova E.Yu., Nikolaeva N.S., Neganova M.E. *Inorg. Chim. Acta.* 2021. V. 527. 120593.
28. Kwon K.S., Nayab S., Jeong J.H. *Polyhedron.* 2017. V. 130. P. 23.
29. Okuniewski A., Rosiak D., Chojnacki J., Becker B. *Polyhedron.* 2015. V. 90. P. 47.
30. Fang D., Maldonado E. N. *Adv. Cancer Res.* 2018. V. 138. P. 41.
31. Zhao Y., Liu J., Liu L. *Mol. Med. Rep.* 2020. V. 22. P. 3017.
32. Quinlan C.L., Orr A.L., Perevoshchikova I.V., Treberg J.R., Ackrell B.A., Brand M.D. *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. 27255.
33. Guzzo G., Sciacovelli M., Bernardi P., Rasola A. *Oncotarget.* 2014. V. 5. 11897.
34. Sciacovelli M., Guzzo G., Morello V., Frezza C., Zheng L., Nannini N., Calabrese F., Laudiero G., Esposito F., Landriscina M., Defilippi P., Bernardi P., Rasola A. *Cell Metab.* 2013. V. 17. P. 988.
35. Moog S., Lussey-Lepoutre C., Favier J. *Endocr. Relat. Cancer.* 2020. V. 27. R451.
36. Withey S.J., D.Perrio SChristodoulou, Izatt L., Carroll P., Velusamy A., Obholzer R., Lewington V., Jacques A.E.T., *Radiographics.* 2019. V. 39. P. 1393.
37. Ibrahim A., Chopra S. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020. V. 144. P. 655.
38. Gill A. J. *Histopathology.* 2018. V. 72. P. 106.
39. Matsubayashi M., Inaoka D.K., Komatsuya K., Hatta T., Kawahara F., Sakamoto K., Hikosaka K., Yamagishi J., Sasai K., Shiba T., Harada S., Tsuji N., Kita K. *Genes (Basel).* 2019. V. 10. P. 29.

40. Nixon G.L., Pidathala C., Shone A.E., Antoine T., Fisher N., O'Neill P.M., Ward S.A., Biagini G.A. *Future Med. Chem.* 2013. V. 5. P. 1573.
41. Stocks P.A., Barton V., Antoine T., Biagini G.A., Ward S.A., O'Neill P.M. *Parasitology.* 2014. V. 141. P. 50.
42. El-Medani S.M., Abdelmoneim A.M., Hussein M., Manal A.A., Matti HRamadan R. M. J. *Mol. Struct.* 2020. V. 1208. 127860.
43. Ramesh G., Daravath S., Ganji N., Rambabu A., Shivraj K.V. *J. Mol. Struct.* 2020. V. 1202. 127338.
44. Psomas G. *Coord. Chem. Rev.* 2020. V. 412. 213259.
45. Patel A.K., Jadeja R.N., Roy H., Patel R.N., Patel S.K., Butcher R.J., Cortijo M., Herrero S. *Polyhedron.* 2020. V. 186. 114624.
46. Riley D.P. *Chem. Rev.* 1999. V. 99. P. 2573.
47. Hordyjewska A., Popiołek L., Kocot J. *Biometals.* 2014. V. 27. P. 611.
48. Balsano C., Sideri S. *Metallomics.* 2018. V. 10. P. 1712.
49. Santini C., Pellei M., Gandin V., Porchia M., Tisato F., Marzano C. *Chem. Rev.* 2014. V. 114. P. 815.
50. Gur'eva Y.A., Zalevskaya O.A., Shevchenko O.G., Slepukhin P.A., Makarov V.A., Kuchin A.V. *RSC Advances.* 2022. V. 12. P. 8841.
51. Davis W.W., Stout T.R. *Appl. Microbiology.* 1971. V. 22. P. 659.
52. Sakthivel A., Thangagiri B., Raman N., Joseph J., Guda R., Kasula M., Mitu L. J. *Biomol. Struct. Dyn.* 2021. V. 39. P. 6500.
53. Santiago P.H.O., Tiago F.S., Castro M.S., Souza P.E.N., Martins J.B.I., Gatto C.C. *J. Inorg. Biochem.* 2020. V. 204. 110949.
54. Takebayashi J., Chen A., Tai A. *Armstrong D.(Ed.), NJ Humana Press, Totowa.* 2010. P. 287.
55. Shiva S., Reddy C.S., Subramanyam M V.V., Vani R., Asha Devi S. *Toxicol. Vitro.* 2007. V. 21. P. 1355.
56. Rocha S., Costa E., Coimbra S., Nascimento H., Catarino C., Rocha-Pereira P., Quintanilha A., Belo L., Santos-Silva A. *Blood Cells, Molecules and Diseases.* 2009. V. 43. P. 68.
57. Ko F. N., Hsiao G., Kuo Y. H. *Free Radical Biology and Medicine.* 1997. V. 22. P. 215.

КЛЮЧИ К РЕДАКТИРОВАНИЮ СВОЙСТВ ПОЛИСАХАРИДНЫХ НАНОКРИСТАЛЛОВ И ИХ ПЕРСПЕКТИВЫ В ПРАКТИЧЕСКИХ ПРИЛОЖЕНИЯХ

Торлопов М.А.¹, Михайлов В.М.², Легкий Ф.В.², Мартаков И.С.², Ситников П.А.²

¹Лаборатория химии растительных полимеров

²Лаборатория ультрадисперсных систем

Введение

Обобщены новые результаты сравнительного исследования биосовместимости трех видов наноцеллюлозных частиц, различающихся по надмолекулярному строению, химическому составу поверхности и морфологии. Для этого исследованы острая токсичность, гемосовместимость и биоразлагаемость стержнеобразных и дисковидных нанокристаллов целлюлозы с частично ацелированной или сульфатированной поверхностями. Обсуждаются практическое применение нанокристаллов целлюлозы для формирования эмульсий Пикеринга и детали строения поверхности микрокапель в зависимости от диспергируемой масляной фазы.

Биополимерные нанокристаллы обладают существенным потенциалом для создания новых материалов методом объединения отдельных микро- и наноразмерных элементов. Перспективы полисахаридных нанокристаллов – прежде всего целлюлозы (НКЦ) – связаны с совокупностью их уникальных физико-химических свойств: способностью к самоорганизации, высокими механическими характеристиками, а также возможностями разработки эффективных технологических циклов, основанных на использовании возобновляемых ресурсов.

Перспективные области применения полисахаридных нанокристаллов огромны: от получения керамики, эмульгаторов и гидрогелей до

синтеза катализаторов. Выраженный акцент на использование этих наночастиц в материалах и устройствах, контактирующих с людьми и животными, предопределен их природой. В этом быстрорастущем сегменте науки и технологии НКЦ рассматривается в качестве основы скаффолдов процесса биопринтинга, стабилизаторов микроэмульсий для доставки лекарственных средств [1], материала тест-полосок [2, 3], пленок, гидрогелей и иных материалов биомедицинского назначения.

Модификация морфологии и поверхности – наиболее прямой метод регулирования коллоидно-химических свойств ультрадисперсных частиц при сохранении их биосовместимости и основных механических характеристик. В многочисленных работах рассматриваются различные варианты химической модификации поверхности: ковалентно присоединены самые разные типы карбоксилсодержащих групп, синтезированы простые и сложные эфиры, серо- и азотсодержащие производные и множество других, список которых постоянно растет [4]. Особое внимание привлекают ацетилированные формы НКЦ, синтезируемые различными способами [5], и частицы НКЦ с новой морфологией. Такая модификация интересна для регулирования гидрофильно-гидрофобного баланса наночастиц. Именно структура поверх-

ности, гидрофильно-гидрофобный баланс и морфология наночастиц оказывают определяющее влияние на их биосовместимость.

Морфология и поверхность частиц

Стержнеобразные и дисковидные нанокристаллы целлюлозы с частично ацетилированной поверхностью выделены с использованием сольволиза в ранее предложенной нами системе [6], обозначены С-НКЦ_{Ac}; дисковидные частицы с частично ацетилированной поверхностью на основе алломорфа целлюлозы II [7] обозначены Д-НКЦ_{Ac}. Стержнеобразные частицы с частично сульфатированной поверхностью С-НКЦ_{Sulf}. Морфология частиц наглядно представлена на АСМ-микрофотографиях (рис.1). Количество ацетатных групп составляет 13.5 на 100 ангидроцеллюлозных единиц; сульфатных – 5.3 на 100.

На микрофотографиях большинство частиц находится в скоплениях и собраны в агрегаты из нескольких единиц. Исходя из выполненного ранее статистического анализа АСМ и ТЭМ микрофотографий [6, 7], длина индивидуальных стержнеобразных частиц составляет 150–200 нм, диаметр дискообразных частицы – 40–60 нм. Толщина всех видов частиц – до 12 нм.

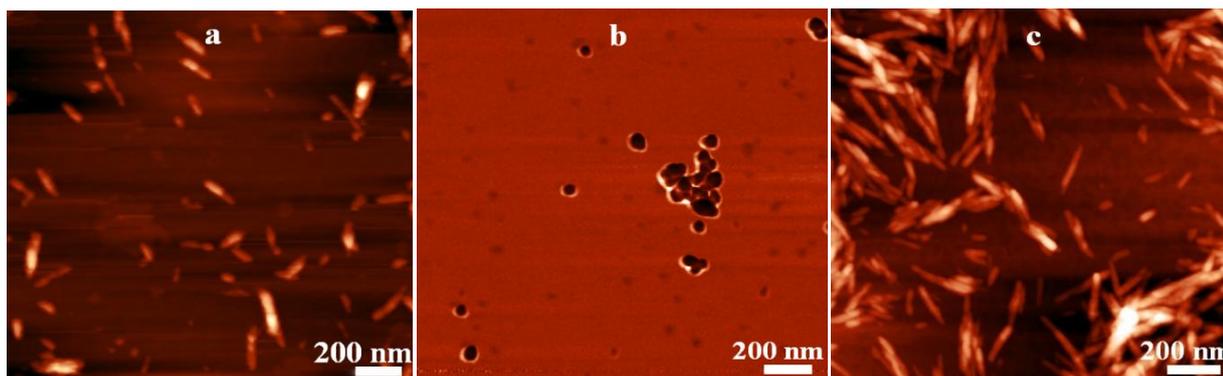


Рисунок 1. Атомно-силовая микроскопия частицы НКЦ:

- а. С-НКЦ_{Ac} ($d = 165 \pm 35$, $w = 8.5 \pm 2.0$); б. Д-НКЦ_{Ac} ($d = 60 \pm 15$ нм, толщина диска = 3–12 нм);
с. С-НКЦ_{Sulf} ($d = 195 \pm 30$, $w = 9.5 \pm 2.0$).

Гемосовместимость и токсичность

Установлено, что имеющиеся морфологические и химические различия между образцами НКЦ не влияют на результаты теста «острая токсичность». По результатам перорально-

го введения мышам гидрозоли этих видов НКЦ отнесены к нетоксичным веществам (острая токсичность $LD_{50} > 2000$ мг/кг). Морфология печени, почек, сердца и селезенки экспериментальных животных, получавших НКЦ, не обна-

руживает каких-либо различий с показателями контрольной группы. Анализ результатов подробного сравнительного исследования гемосовместимости всех трех образцов НКЦ выявил, что: 1) в диапазоне концентраций 0.58–4.65 мг/мл частицы самостоятельно не провоцировали агрегацию тромбоцитов и не увеличивали агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ; 2) в концентрации 1.25 мг/мл не разрушали мембрану эритроцитов; 3) после внутривенного введения образцов кроликам в дозе 1 мг/кг не наблюдали изменений во времени свертывания плазмы. Исследование биодеструкции НКЦ показало, что стержневидные сульфатированные и ацетилированные частицы с надмолекулярной структурой целлюлозы I более устойчивы, тогда как D-НКЦ_{Ac} существенно более подвержена разрушению под действием ферментов-целлюлаз.

Показано, что внутривенное введение образцов НКЦ в дозе 1.0 мг/кг не приводило к изменению времени свертывания плазмы в тестах АЧТВ и ПВ, в сравнении с контролем (введение физиологического раствора), до введения образцов и в разные интервалы времени после введения.

Образцы с частично ацетилированной поверхностью, дисковидные D-НКЦ_{Ac} и стержнеобразный C-НКЦ_{Ac}, в концентрациях до 0.42 мг/мл крови можно использовать в опытах по разработке систем доставки лекарственных средств, так как эти образцы не влияли на время свертывания крови или плазмы человека. В тоже время дисковидный D-НКЦ_{Ac} и стержнеобразный C-НКЦ_{sulf} в диапазоне концентраций от 0.83 до 2 мг/мл крови рекомендуется применять для разработки устойчивых к появлению тромбов (тромборезистентных) поверхностей медицинских приспособлений, в том числе с различно запрограммированным временем биodeградации под действием предварительно введенных ферментов. D-НКЦ_{Ac} наиболее перспективна для процессов управления биodeградацией, однако требует уточнения влияния дополнительных функциональных групп на устойчивость к ферментативной атаке.

Стабилизация эмульсий Пикеринга типа «масло в воде»

Системы, где микрокапли стабилизированы твердыми частицами известны как эмульсии

Пикеринга. При формировании эмульсий Пикеринга твердые частицы необратимо адсорбируются на границе раздела масло-вода и затем образуют устойчивую оболочку эмульгированных капель, препятствующую коалесценции [8]. Преимуществами применения эмульсий Пикеринга в сфере исследований и практических разработок материалов, контактирующих с живыми системами, являются их сравнительно высокая стабильность, особенно при высоком внутреннем фазовом соотношении; отсутствие необходимости в использовании опасных поверхностно-активных веществ; способность в некоторых случаях сохранять или полностью восстанавливать структуру эмульсий после удаления дисперсионной среды [9].

Оливковое масло привлекательно для формирования стабильных эмульсий и их использования в самых разных областях косметологии и медицины. Фотографии эмульсий этого масла, стабилизированные частицами C-НКЦ_{Ac}, представлены на рис. 2. В отсутствие электролита наблюдаются формирование стабильных эмульсий при наиболее высоких концентрациях частиц (рис. 2 а, б) и быстрое расслоение системы с образованием молочно-белого водного нижнего слоя. Однако даже в этом случае системы остаются стабильными в течение месяца и более. Добавки электролита приводят в случае с образцами, где концентрация частиц C-НКЦ_{Ac} менее 5.0 г/л, к формированию прозрачного нижнего слоя воды (рис. 2 с, е). После месяца хранения (рис. 2 d, f) такое расслоение наблюдается и для образцов с концентраций наноцеллюлозных частиц в системе от 13 г/л и менее, хотя в целом внешне эмульсии претерпевают сравнительно небольшие изменения, что свидетельствует об их значительной стабильности.

В целом определено, что для формирования устойчивых эмульсий, стабилизированных частицами C-НКЦ_{Ac}, в большинстве случаев достаточно 0.5–1.0 мас. % наночастиц на весь объем эмульсии.

Образцы эмульсий «масло в воде», полученных для оливкового масла, жидкого парафина и декана, стабилизированных частицами C-НКЦ_{Ac}, исследованы методами оптической микроскопии. В разбавленных образцах (рис. 3) присутствуют отдельные микрокапли с размерами в диапазоне 1–3 мкм.

NaCl мМ	Свежеприготовленные эмульсии	Эмульсии после месяца хранения
0		
60		
120		
	C-НКЦ _{Ac} , концентрация частиц (г/л): → 16.0, 13.0, 11.0, 9.0, 7.0, 5.0, 2.0	C-НКЦ _{Ac} , концентрация частиц (г/л): → 16.0, 13.0, 11.0, 9.0, 7.0, 5.0, 2.0

Рисунок 2. Эмульсии оливкового масла в воде, стабилизированные C-НКЦ_{Ac}:
а, с, е – свежеприготовленные; b, d, f – после месяца хранения.

Все стабилизированные микрокапли в свежеприготовленных разбавленных эмульсиях отображаются в виде сферических форм. После месяца хранения размеры и морфология микрокапель не претерпевают значительных изменений. Также не обнаруживаются следы масла, что свидетельствует о стабильности эмульсий. В неразбавленных эмульсиях наблюдается уменьшение размеров микрокапель до 1.5–3.0 мкм вследствие их сжатия. Полученные результаты являются типичными для эмульсий, стабилизированных целлюлозными нанокристаллами. Во многих случаях стержневидные частицы НКЦ образуют с гидрофобными жидкостями микрокапли эмульсий до 4.0 мкм в диаметре [10]. Вместе с тем в случае описываемых здесь частиц C-НКЦ_{Ac} размеры микрокапель мало зависят от вида эмульгированных гидрофобных жидкостей, различающихся и по химическому составу и по физическим характеристикам.

Свойства поверхности оказывают определяющее действие на размер и устойчивость микрокапель эмульсий Пикеринга. По этой причине нами подробно изучены кислотно-основные центры на поверхности стабилизированных дисперсных частиц. Эти центры оп-

ределяют взаимодействие микрочастиц с растворенными в дисперсионной среде электролитами, полиэлектролитами, включая белки, и формирование двойного электрического слоя. Для этого исследования нами впервые использован метод потенциометрии, а для интерпретации кривых титрования в работе использовалось 2pK-приближение в рамках теории двойного электрического слоя. Исследовано изменение адсорбции Гиббса от pH для водных дисперсий C-НКЦ_{Ac} и эмульсий Пикеринга с деканом, вазелиновым и оливковым маслами, в зависимости от концентрации фонового электролита. Известно, что увеличение концентрации фонового электролита в гидрозолях НКЦ создает условия для начала процессов самоорганизации, заключающихся в формировании более плотных структур за счет нейтрализации эффекта отталкивания отрицательно заряженных частиц целлюлозы катионами фонового электролита [11]. Этим эффектом можно объяснить значительное уменьшение адсорбции Гиббса как в начальной точке с 0.08 (для 0.001н NaCl) до 0.006 ммоль/г (для 0.1н NaCl), так и при изменении pH среды с увеличением концентрации NaCl.

При формировании эмульсии происходит ориентирование нанокристаллов целлюлозы на границе раздела вода/масло с учетом липофильно/гидрофильного баланса. Известно, что с ростом концентрации фонового электролита наблюдается более полное эмульгирование [12]. При недостаточных количествах противоионов электростатическое отталкивание ограничивает удержание частиц целлюлозы на границе раздела, препятствуя стабилизации нанокристалла на границе раздела мас-

ло/вода. Катионы фонового электролита нейтрализуют взаимное электростатическое отталкивание частиц целлюлозы, и за счет этого может сформироваться больший объем эмульсии. Кроме этого, на границе раздела фаз может находиться большее количество нанокристаллов со сжатым ДЭС. Поэтому наблюдаются смещение кривых титрования в более кислую область и увеличение адсорбции Гиббса в начальной точке титрования при увеличении концентрации NaCl.

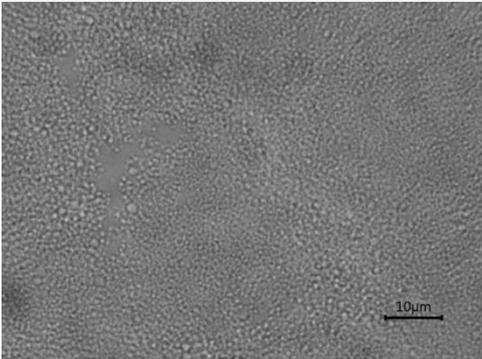
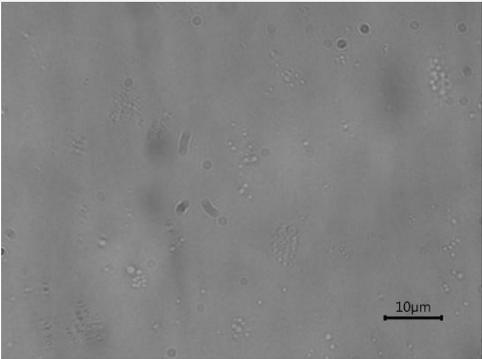
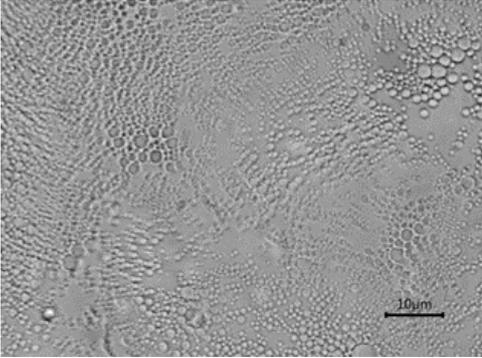
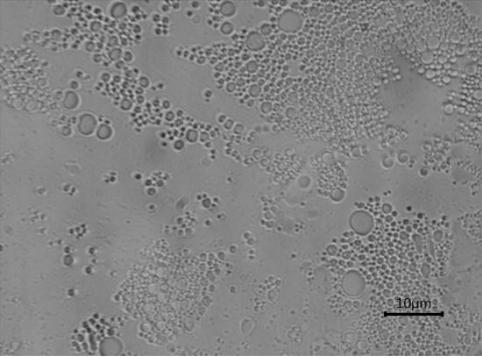
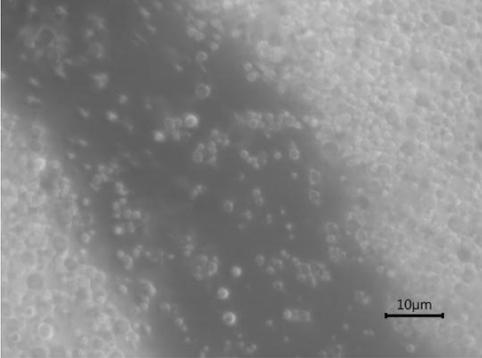
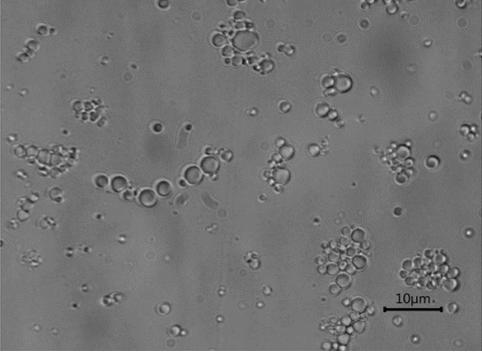
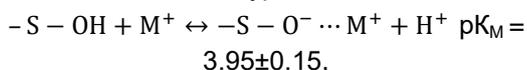
Состав и средние размеры микрокапель, мкм	Исходная эмульсия	Эмульсии (разбавление в 100 раз)
С-НКЦ _{Ac} /декан <1.0–2.0 (1.0±0.2)		
С-НКЦ _{Ac} /жидкий парафин <1.0–3.8 (1.4±0.3)		
С-НКЦ _{Ac} /оливковое масло <1.0–5.2 (1.8±0.3)		

Рисунок 3. Оптические микрофотографии эмульсий Пикеринга, стабилизированных С-НКЦ_{Ac}. Концентрация С-НКЦ_{Ac} – 16 г/л, С(NaCl) = 60 мМ.

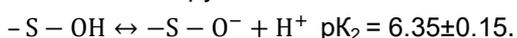
Декан и вазелиновое масло, как смеси предельных углеводов, не имеющих кислотно-основных групп, практически не оказывают влияния на точку нулевого заряда поверхности (pH_{PZC}) нанокристаллов целлюлозы. Оливковое масло представляет собой смесь триглицеридов жирных кислот с высоким содержанием эфиров олеиновой кислоты и частично этой кислоты в свободной форме (pK_a (олеиновой кислоты) = 4.78 ± 0.01 [13]), способных к кислотно-основному (донорно-акцепторному) взаимодействию с поверхностными реакционными центрами биополимера. Подобное экранирование приводит к наблюдаемому смещению точки нулевого заряда поверхности для эмульсий, содержащих оливковое масло, в более основную область (pH_{PZC} (при $0.001n$ NaCl) = 4.65 и pH_{PZC} (при $0.1n$ NaCl) = 4.36).

На основании полученной зависимости $n_i^{\sigma}(pH)$ были рассчитаны константы поверхностного комплексообразования (pK_i) и количество соответствующего кислотно-основного центра (q_i) для водной дисперсии нанокристаллов целлюлозы, эмульсий на основе декана, оливкового и вазелинового масел (таблица) в зависимости от концентрации фоновых электролитов.

Как видно из таблицы, на поверхности дисперсных частиц – нанокристаллов целлюлозы и микрокапель эмульсий – с изменением pH протекает две реакции. В случае целлюлозы с ростом концентрации фоновых электролитов количество кислотно-основных центров с $pK_i=3.95$ резко уменьшается, поэтому можно предположить, что это равновесие связано с сорбцией катионов по уравнению:



где S – поверхность наночастиц целлюлозы. Второй процесс с $pK_i=6.35 \pm 0.15$ практически не зависит от количества ионов в титруемой системе и может быть связан с диссоциацией поверхностных OH-групп:



С учетом известной геометрии усредненной частицы С-НКЦ_{Ac} плотности 1.6 г/см^3 [14] и количеством определенных нами реакционных центров на грамм образца (q_i), возможно оценить их количество на единицу площади поверхности. Согласно расчету, количество поверхностно-активных центров в количестве 0.1 ммоль/г соответствует одному центру на 3.0 нм^2 , 0.2 ммоль/г соответствует одному центру на 2.0 нм^2 , а 0.3 ммоль/г соответственно центру на 1.0 нм^2 . Полученные данные также можно сравнить с расчетом, приведенным в работе [15], согласно которому при сульфатировании наноцеллюлозы одна $O-SO_3^-$ группа приходится на 3 нм^2 или на 6 OH-групп.

Сумма полученных данных позволяет сделать следующие выводы: формирование эмульсии сопровождается образованием 2D-сети на границе раздела масло/вода за счет взаимодействия реакционных центров на поверхности целлюлозы и/или катионов фонового электролита. Это приводит как к уменьшению реакционных центров, так и к затруднению процесса сорбции/десорбции катиона (в соответствии с уравнением). По этой причине наблюдаются увеличение pK_M с 3.95 – для С-НКЦ_{Ac}, до 4.85 – для эмульсий и уменьшение количества реакционных центров, участвующих в сорбции фонового электролита, с 0.245 до 0.12 ммоль/г – для декана; до 0.100 ммоль/г – для вазелинового масла и до 0.05 ммоль/г – для оливкового масла. Наблюдаемое наиболее значительное уменьшение количества активных центров на поверхности наночастиц целлюлозы и наибольшее смещение величин pK_M (для $c(\text{NaCl}) = 0.001n$) в случае эмульсий оливкового масла мы связываем со взаимодействием и инактивированием кислотно-основных центров на поверхности частиц С-НКЦ_{Ac} производными олеиновой кислоты при формировании эмульсии. Существенное влияние на диссоциацию поверхностных гидроксильных групп С-НКЦ_{Ac} оказывает только изменение pH среды и не влияет вид коллоидной системы (золь или эмульсия).

Таблица

Значения констант поверхностного комплексообразования (pK_i) и количество соответствующего кислотно-основного центра (q_i) для водных дисперсий нанокристаллов целлюлозы и эмульсий на основе оливкового и вазелинового масел в зависимости от концентрации фонового электролита

Состав дисперсии / эмульсии	$c(\text{NaCl}), \text{mol/l}$	$pK_i, \Delta \pm 0.15$	$q_i, \text{mmol/g}, \Delta \pm 0.005$
С-НКЦ _{Ac} / вода	0.001	$pK_M=3.95$	$q_M=0.245$
		$pK_2=6.35$	$q_2=0.035$
	0.1	$pK_M=3.95$	$q_M=0.060$
		$pK_2=6.50$	$q_2=0.030$
С-НКЦ _{Ac} / вода / декан	0.001	$pK_M=4.85$	$q_M=0.123$
		$pK_2=6.65$	$q_2=0.030$
	0.1	$pK_M=4.85$	$q_M=0.125$
		$pK_2=6.5$	$q_2=0.032$
С-НКЦ _{Ac} / вода / вазелиновое масло	0.001	$pK_M=4.85$	$q_M=0.095$
		$pK_2=6.50$	$q_2=0.030$
	0.1	$pK_M=4.85$	$q_M=0.105$
		$pK_2=6.50$	$q_2=0.035$
С-НКЦ _{Ac Ac} / вода / оливковое масло	0.001	$pK_M=5.30$	$q_M=0.050$
		$pK_2=6.50$	$q_2=0.020$
	0.1	$pK_M=4.85$	$q_M=0.053$
		$pK_2=6.35$	$q_2=0.035$

Литература

- Hongjie Dai, Jihong Wu, Huan Zhang, Yuan Chen, Liang Ma, Huihua Huang, Yue Huang, Yuhao Zhang Recent advances on cellulose nanocrystals for Pickering emulsions: development and challenge // Trends in Food Science & Technology. 2020. V. 102. P. 16–29. DOI: 10.1016/j.tifs.2020.05.016.
- Tracey C.T., Torlopov M.A., Martakov I.S., Vdovichenko E.A., Zhukov M., Krivoschapkin P.V., Mikhaylov V.I., Krivoschapkina E.F. Hybrid cellulose nanocrystal/magnetite glucose biosensors // Carbohydrate Polymers. 2020. V. 247. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116704.
- Koroleva M.S., Tracey C., Sidunets Yu.A., Torlopov M.A., Mikhaylov V.I., Krivoschapkin P.V., Martakov I.S., Krivoschapkina E.F. Environmentally friendly Au@CNC hybrid systems as prospective humidity sensors // RSC Advances. 2020. V. 10. № 58. P. 35031-35038. DOI: 10.1039/d0ra07300h.
- Shojaeiarani J., Bajwa D., Shirzadifar A. A review on cellulose nanocrystals as promising biocompounds for the synthesis of nanocomposite hydrogels // Carbohydrate Polymers. 2019. V. 216. P. 247-259. DOI.org/10.1016/j.carbpol.2019.04.033.
- Tang J., Sisler J., Grishkewich N., Kam Chiu Tam. Functionalization of cellulose nanocrystals for advanced applications // Journal of Colloid and Interface Science. 2017. V. 494. P. 397–409. DOI.org/10.1016/j.jcis.2017.01.077.
- Torlopov M.A., Mikhaylov V.I., Udoratina E.V., Aleshina L.A., Prusskii A.I., Tsvetkov N.V., Krivoschapkin P.V. Cellulose nanocrystals with different length-to-diameter ratios extracted from various plants using novel system acetic acid/phosphotungstic acid/octanol-1 // Cellulose. 2018. V. 25. № 2. P. 1031–1046. DOI. 10.1007/s10570-017-1624-z.
- Torlopov M.A., Martakov I.S. Mikhaylov V.I., Krivoschapkin P.V., Tsvetkov N.V., Sitnikov P.A., Udoratina E.V. Disk-like nanocrystals prepared by solvolysis from regenerated cellulose and colloid properties of their hydrosols // Carbohydrate Polymers. 2018. V. 200. P. 162–172. DOI. 10.1016/j.carbpol.2018.08.002.
- Capron I., Rojas O. J., Bordes R. Behavior of nanocelluloses at interfaces // Current Opinion in Colloid & Interface Science. 2017. V. 29. P. 83–95.
- Aveyard R., Binks B.P., Clint J.H. Emulsion stabilized solely by colloidal particles // Adv. Colloid Interface Sci. 2003. V. 100-102. P. 503–546.
- Kalashnikova I., Bizot H., Cathala B., Capron I. Modulation of Cellulose Nanocrystals Amphiphilic Properties to Stabilize Oil/Water

- Interface. *Biomacromolecules*. 2012. V. 13. P. 267–275.
11. Koetting M.C. et al. Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications // *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2015. V. 93. P. 1-49.
 12. Kalashnikova I. et al. Modulation of cellulose nanocrystals amphiphilic properties to stabilize oil/water interface // *Biomacromolecules*. 2012. V. 13. №. 1. P. 267-275.
 13. Cren E.C., Morelli A.C., Sanches T., Rodrigues C.E., Meirelles A.J. Adsorption isotherms for removal of linoleic acid from ethanolic solutions using the strong anion exchange resin Amberlyst A26 OH. *Journal of Chemical & Engineering Data*. 2010. V. 55 (7). P. 2563-2566.
 14. Thomas B., Raj M.C., Joy J., Moores A., Drisko G.L., Sanchez C. Nanocellulose, a versatile green platform: from biosources to materials and their applications // *Chemical Reviews*. 2018. V. 118(24). P. 11575-11625.
 15. Hu Z. et al. Surfactant-enhanced cellulose nanocrystal Pickering emulsions // *Journal of Colloid and Interface Science*. 2015. V. 439. P. 139-148.

ТРИФТОРМЕТИЛИРОВАННЫЕ МОНОТЕРПЕНОИДЫ КАК ОСНОВА ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Судариков Д.В., Ильченко Н.О., Рубцова С.А., Кучин А.В.

Лаборатория химии окислительных процессов

На сегодняшний день различные монотерпеноиды показали себя как потенциальные противомикробные средства. Среди многих классов молекул, обладающих противомикробной активностью, терпены и терпеноиды являются привлекательной основой для создания противомикробных препаратов из-за их низкой токсичности и доступности для различных модификаций. В данной работе мы сообщаем о синтезе сульфениминов из хиральных трифторметилированных и нефторированных тиолов пинанового типа. Конечные соединения были получены с выходами до 81%. Среди 13 полученных сульфениминов три соединения были способны подавлять рост как бактерий (*S. aureus*, как MSSA, так и MRSA; *P. aeruginosa*) и грибов (*C. albicans*) с МПК 8–32 мкг/мл. Хотя соединения проявляли относительно высокую цитотоксичность (терапевтический индекс 3), их хемотип можно использовать в качестве отправной точки для разработки дезинфицирующих средств и антисептиков для борьбы с полирезистентными патогенами.

Введение

Распространение патогенных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью ставит задачу поиска новых хемотипов противомикробных препаратов, нечувствительных к микробным инструментам резистентности. Приобретение генов, кодирующих

системы оттока и ферменты, гидролизующие противомикробные препараты и усиливающие образование биопленок, а также изменения в молекулах-мишенях и структуре клеточной стенки, снижают эффективность традиционных антибиотиков [1].

Среди различных классов молекул, способных подавлять рост патогенных бактерий и грибов, производные монотерпенов обладают широким спектром антимикробной активности [2–4]. Сообщается об угнетении роста монотерпеноидами как различных бактерий, так и грибов [5–10]. Сочетание терпенов с обычными противомикробными препаратами повышает активность последних [11, 12]. Кроме того, слияние в одной молекуле биологически активного терпенового фрагмента и серосодержащих функциональных групп, входящих в состав многих веществ, обладающих бактерицидной и фунгицидной активностью, приводит к повышению эффективности образующихся тиотерпеноидов [2, 5, 13, 14]. Механизм этих синергетических эффектов может быть следствием нацеливания терпенов на саму мембрану или связанные с мембраной белки. Так, сообщается, что сайт связывания циклических углеводов, в том числе терпеновых [15], находится в клеточной мембране патогенных микроорганизмов. Лимонен, α - и β -пинены и γ -терпинен способны ингибировать дыхание и другие энергозависимые

процессы, локализованные в клеточных мембранах некоторых грибов и бактерий [3, 16–19]. Кроме того, было показано, что некоторые производные терпенов взаимодействуют с мембранами эукариотических клеток [20, 21].

Карановые сульфенимины, сульфенимины и *N*-замещенные фторсодержащие сульфенимины, а также пинановые тиосульфенаты, полученные на основе монотерпеновых тиолов, проявляли селективную антимикробную активность в отношении дрожжевых грибов *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*, а также бактерий *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii* [22, 23]. Введение сульфениминового фрагмента в структуру цефалоспориновых сульфениминов усиливало их ингибирующую активность в отношении цефалоспоринолизина *S*. На активность существенно влияли заместители в сульфениминовой части [24]. Было показано, что замещенные салициловые и нитробензилиденимины рассматриваются как новые хемотипы кандидатов в антимикробные препараты [25–29].

В настоящее время треть вновь синтезированных противомикробных препаратов содержат атомы фтора [30], поскольку введение фторсодержащих групп повышает проницаемость мембран и повышает устойчивость к биодеградации по сравнению с их нефторированными аналогами [31]. Эти модификации могут приводить к существенным изменениям механизмов взаимодействия мишени с лекарственным средством и, как следствие, сдвигу в биологической активности последнего по сравнению с углеводородными аналогами [32, 33]. Ранее для дальнейшей функционализации были синтезированы CF_3 -содержащие монотерпеновые гидрокситиолы пинанового типа [34].

В данной работе на основе 10-гидрокси-изопинокамфеил тиола **1** [35] и его CF_3 -содержащих аналогов (10*S*)-**2** и (10*R*)-**3** [34] синтезирована серия сульфениминов, проведена оценка их антибактериальной, противогрибковой активности, цитотоксичности и мутагенности.

Результаты и обсуждение

Синтез сульфениминов из пинановых гидрокситиолов

Тиолы **1-3** подвергали действию *N*-хлорсукцинимидом (NCS) в жидком аммиаке по известной методике [23, 36–38] с образованием неустойчивых сульфенамидов **4-6**, которые *in situ* вступали в реакцию конденсации с 3,5-дидодсалициловым альдегидом (**a**), 4-нитро-

бензальдегидом (**b**), 3-нитробензальдегидом (**c**), 2-нитробензальдегидом (**d**), 2-гидрокси-5-нитробензальдегидом (**e**) и 5-бромсалициловым альдегидом (**f**) с образованием соответствующих сульфениминов **7a-f**, **8a-f**, **9a** с выходами 16–81% без выделения промежуточных сульфенамидов (схема). Так как CF_3 -содержащий тиол (10*R*)-**3** синтетически более труднодоступен, чем тиол (10*S*)-**2** [34], на его основе был синтезирован только сульфенимин **9a**, содержащий 3,5-дидодсалициловый фрагмент.

Структуры и состав сульфениминов доказаны методами ЯМР, ИК спектроскопии, элементного и рентгено-структурного анализа. В ИК-спектрах сульфениминов **7a-f**, **8a-f**, **9a** наблюдаются полосы поглощения, характерные для $C=N$ связи в области 1595–1616 cm^{-1} . В 1H и ^{13}C ЯМР спектрах присутствуют сигналы как терпенового, так и ароматического фрагментов. В ЯМР 1H спектрах **7a-f**, **8a-f**, **9a**, в сравнении с исходными тиолами **1-3**, исчезают сигналы протонов SH-групп, при этом присутствуют сигналы протона при атоме $C^1H=N$ в области 8.35–8.95 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C имеются сигналы, характерные сигналам $C^1=N$ в области слабого поля (152.0–159.9 м.д.). В спектрах ЯМР ^{13}C CF_3 -содержащих сульфениминов **8a-f** и **9a** имеются квартеты $C^{11}F_3$ -группы в области 124.9–125.7 м.д. ($J_F = 283.0$ – 284.2 Гц), а также квартеты C^{10} атома в области 71.1–72.6 м.д. ($J_F = 28.8$ – 29.2 Гц), в отличие от сульфениминов **7a-f**, у которых C^{10} атом находится в области 65.9–66.4 м.д.

Структура и конфигурация **8b** была подтверждена методом РСА монокристалла (рисунок). Это соединение кристаллизуется в хиральной пространственной группе $P2_1$ моноклинной системы. В асимметричной элементарной ячейке имеются две независимые молекулы (**A** и **B**) соединения **8b**. Они имеют одинаковую молекулярную структуру. Среднеквадратичное отклонение неводородных положений атомов молекул **A** и **B** составляет 0,213 Å. Самая большая разница заключается в небольшом вращении группы SNCHR. Двугранный угол между соответствующими плоскостями при наложении молекул равен 11,28°. Все атомы NO_2 -группы, а также атомы S(1), N(1), C(12) лежат в плоскости фенильного кольца C(13)-C(18). Расстояния N-O в группе NO_2 в значительной степени выровнены. Это характерно для NO_2 -групп в подобных соединениях [23, 39]. В целом основные геометрические харак-

Таблица.

Антибактериальная и противогрибковая активность,
цитотоксичность и мутагенность сульфениминов

Соединение	МПК, мкг/мл				IC ₅₀ ЛЭК, мкг/мл	Мутагенность в тесте Эймса
	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 (MSSA)	<i>S. aureus</i> Clini- cal Isolate (MRSA)	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> 703 Clinical Isolate		
7a	8	8	8	64	21 ± 2.7	О*
8a	16	16	32	32	23 ± 3.8	О
9a	256	8	1024	8	14 ± 3.5	О
7b	64	>1024	>1024	64	20 ± 2.8	О
8b	>1024	>1024	>1024	>1024	НО	НО
7c	32	32	32	32	45 ± 10.1	О
8c	512	>1024	512	>1024	НО	НО
7d	32	32	>1024	512	18 ± 4.5	ТА 102
8d	>1024	>1024	>1024	1024	НО	НО
7e	32	64	32	>1024	14 ± 4.6	NF
8e	16	32	32	16	35 ± 9.1	NF
7f	32	32	1024	64	9 ± 1.9	ТА 102
8f	256	64	1024	16	14 ± 3.1	О
Амикацин	4	4	4	НО	НО	НО
Ампициллин	0.5	>1024	>1024	НО	НО	НО
Ципрофлоксацин	2	4	4	НО	НО	НО
Флуконазол	НО *	НО	НО	16	НО	НО
Бензалконий хлорид	1	1	4	0.5	1 ± 0.3	НО

Примечание: * НО – не определялось; О – отсутствует.

Противомикробная активность

Известно, что активность терпенов варьирует в отношении микроорганизмов с различной структурой клеточной стенки [2–4, 15, 16, 20]. Поэтому антимикробную активность вновь синтезированных сульфениминов оценивали в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (MSSA) и клинического изолята *Staphylococcus aureus*, устойчивого к метициллину (MRSA)), грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa* ATCC 27853), и чувствительного к флуконазолу клинического изолята *Candida albicans* 703. Эти микроорганизмы вызывают заболевания кожи, различных слизистых оболочек и дыхательных

путей и характеризуются высокой частотой встречаемости резистентных изолятов.

Как видно из таблицы, соединения **7a**, **8a**, **7c** и **8e** подавляли рост всех тестируемых микроорганизмов, хотя активность была умеренной, а значения МПК в целом были значительно выше, чем у референтных противомикробных препаратов. Примечательно, что трифторметилированные сульфенимины с салициловым фрагментом **9a** и **8f** были активны только против метициллинрезистентного *S. aureus* и *C. Albicans*, в то время как **9a** даже превосходил по активности флуконазол.

Кроме того, **7d**, **7f** и частично **7b** были активны только на *S. aureus* и *C. albicans*; **7d** и **7f** в тесте Эймса показали мутагенность на

штамме *Salmonella typhimurium* TA102, вызывающая точечные мутации и реверсии [41]. Сульфенимины, содержащие группу CF₃, не проявляли мутагенности в этом тесте. Соединение **7e** было активным только в отношении бактерий. В целом можно было наблюдать снижение антибактериальных свойств при введении CF₃-группы в терпеновый фрагмент сульфениминов. Кроме того, сульфенимины с группой CF₃ в терпеновом фрагменте и салицилальдегидным фрагментом **8a**, **9a**, **8c** и **8f** проявляют большую противогрибковую активность (МПК 8–32) в отличие от нефторированных аналогов **7a**, **7e** и **7f** (МПК ≥ 64). Соединения **8b**, **8c** и **8d** были неактивны в отношении всех испытываемых штаммов, что свидетельствует о том, что присутствие нитробензилиденовых заместителей устраняет их противомикробную активность; на цитотоксичность и мутагенность они не тестировались.

В целом синтезированные сульфенимины проявляли высокую цитотоксичность в отношении клеток легких эмбриона коровы (ЛЭК): значения CC₅₀ активных сульфениминов **7c** и **8e** были наименьшими и превышали соответствующие МПК в 2–3 раза. Этот факт делает синтезированные сульфенимины пригодными только в качестве антисептиков, которые аналогичны хлориду бензалкония из-за сходного терапевтического индекса (CC₅₀/МПК).

Заключение

Таким образом, впервые синтезированы новые монотерпеновые сульфенимины на основе монотерпенпинантиолов, в том числе содержащих CF₃-группу. Описанные сульфенимины в целом обладают умеренной антибактериальной и противогрибковой активностью и высокой цитотоксичностью *in vitro*, что ограничивает их прямое применение. Выявленные эффекты влияния монотерпеновых и ароматических фрагментов на антимикробную активность сульфениминов позволяют в дальнейшем моделировать соединения с заданной селективностью в отношении патогенных микроорганизмов.

Литература

1. Blair J.M.A., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J.V. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance // *Nat. Rev. Microbiol.* 2015. V. 13. P. 42–51. DOI:10.1038/Nrmicro3380.
2. Nikitina L.E., Artemova N.P., Startseva V.A. Natural and Thiomodified Monoterpenoids (Russian Edition) // Lap Lambert: Saarbrücken, 2011. ISBN 978-3-8484-3023-9.
3. Griffin S.G., Wyllie S.G., Markham J.L., Leach D.N. The Role of Structure and Molecular Properties of Terpenoids in Determining Their Antimicrobial Activity // *Flavour Fragr. J.* 1999. V. 14. P. 322–332.
4. Griffin S.G., Wyllie S.G., Markham J.L. Antimicrobially Active Terpenes Cause K⁺ Leakage in E. Coli Cells // *J. Essent. Oil Res.* 2005. V. 17. P. 686–690.
5. Gavrillov V.V., Startseva V.A., Nikitina L.E., Lodochnikova O.A., Gnezdilov O.I., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Klimovitskii E.N. Synthesis and Antifungal Activity of Sulfides, Sulfoxides, and Sulfones Based on (1s)-(-)-β-Pinene // *Pharm. Chem. J.* 2010. V. 44. P. 126–129. DOI:10.1007/S11094-010-0413-X.
6. Mancuso M., Catalfamo M., Laganà P., Rappazzo A.C., Raymo V., Zampino D., Zaccone R. Screening of Antimicrobial Activity of Citrus Essential Oils Against Pathogenic Bacteria And Candida Strains // *Flavour Fragr. J.* 2019. V. 34. P. 187–200. DOI:10.1002/Fj.3491.
7. Patil S.P., Kumbhar S.T. Evaluation of Terpene-Rich Extract of Lantana Camara L. Leaves for Antimicrobial Activity Against Mycobacteria Using Resazurin Microtiter Assay (REMA). Beni-Suef Univ. // *J. Basic Appl. Sci.* 2018. V. 7. P. 511–515.
8. Guimarães A.C., Meireles L.M., Lemos M.F., Guimarães M.C.C., Endringer D.C., Fronza M., Scherer R. Antibacterial Activity of Terpenes and Terpenoids Present in Essential Oils // *Molecules.* 2019. V. 24. P. 2471. DOI:10.3390/Molecules24132471.
9. Kifer D., Mužinić V., Klarić M.Š. Antimicrobial Potency of Single and Combined Mupirocin and Monoterpenes, Thymol, Menthol and 1,8-Cineole Against Staphylococcus Aureus Planktonic and Biofilm Growth // *J. Antibiotic, Antibacterial and Antibiofilm Activity of Myrtenol.* 2016. V. 69. P. 689–696. DOI:10.1038/Ja.2016.10.
10. Cordeiro L., Figueiredo P., Souza H., Sousa A., Andrade-Júnior F., Barbosa-Filho J., Lima E. Antibacterial and Antibiofilm Activity of Myrtenol Against Staphylococcus Aureus //

- Pharmaceuticals. 2020. V. 13. P. 133. DOI:10.3390/Ph13060133.
11. Selvaraj A., Valliammai A., Sivasankar C., Suba M., Sakthivel G., Pandian S.K. Antibiofilm and Antivirulence Efficacy of Myrtenol Enhances the Antibiotic Susceptibility of *Acinetobacter Baumannii* // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. P. 21975. DOI:10.1038/S41598-020-79128-X.
 12. Zacchino S.A., Butassi E., Cordisco E., Svetaz L.A. Hybrid Combinations Containing Natural Products and Antimicrobial Drugs That Interfere With Bacterial and Fungal Biofilms // *Phytomedicine.* 2017. V. 37. P. 14–26. DOI:10.1016/J.Phymed.2017.10.021.
 13. Sofronov A.V., Nizamov I.S., Almetkina L.A., Nikitina L.E., Fatyhova D.G., Zelenikhin P.V., Il'inskaya O.N., Cherkasov R.A. Monoterpenoids Dithiophosphates. Synthesis and Biological Activity // *Russ J Gen Chem.* 2010. V. 80. P. 1267–1271. DOI:10.1134/S107036321007008x.
 14. Nizamov I.S., Al'metkina L.A., Gabdullina G.T., Shamilov R.R., Sofronov A.V., Nikitina L.E., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Cherkasov R.A. Chiral Phosphorus Dithio Acids Derived From (1s,2s,3s,5r)-(+)-Isopinocampheol. Synthesis and Fungicidal Activity // *Russ. Chem. Bull.* 2012. V. 61. P. 2370–2371. DOI:10.1007/S11172-012-0336-7.
 15. Sikkema J., De Bont J.A., Poolman B. Mechanisms of Membrane Toxicity of Hydrocarbons. // *Microbiol. Rev.* 1995. V. 59. P. 201–222. DOI:10.1128/Mr.59.2.201-222.
 16. Uribe S., Pena A. Toxicity of Allelopathic Monoterpene Suspensions on Yeast Dependence on Droplet Size // *J. Chem. Ecol.* 1990. V. 16. P. 1399–1408. DOI:10.1007/Bf01021035.
 17. Šturm L., Poklar Ulrich N. Propolis Flavonoids and Terpenes, and Their Interactions With Model Lipid Membranes: A Review. In *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly* // Elsevier. 2020. V. 32. P. 25–52. ISBN 978-0-12-820968-4.
 18. Nogueira J.O.E, Campolina G.A., Batista L.R., Alves E., Caetano A.R.S., Brandão R.M., Nelson D.L., Cardoso M. Das G. Mechanism of Action of Various Terpenes and Phenylpropanoids Against *Escherichia Coli* and *Staphylococcus Aureus* // *FEMS Microbiol. Lett.* 2021. V. 368, Fna052. DOI:10.1093/Femsle/Fna052.
 19. Yang S.-K., Yusoff K., Ajat M., Yap W.-S., Lim S.-H.E., Lai K.-S. Antimicrobial Activity and Mode of Action of Terpene Linalyl Anthranilate Against Carbapenemase-Producing *Klebsiella Pneumoniae* // *J. Pharm. Anal.* 2021. V. 11. P. 210–219. DOI:10.1016/J.Jpha.2020.05.014.
 20. Nikitina L.E., Artemova N.P., Startseva V.A., Fedyunina I.V., Klochkov V.V. Biological Activity of S-Containing Monoterpenoids // *Chem. Nat. Compd.* 2017. V. 53. P. 811–819. DOI:10.1007/S10600-017-2131-Z.
 21. Mendanha S.A., Moura S.S., Anjos J.L.V., Valadares M.C., Alonso A. Toxicity of Terpenes on Fibroblast Cells Compared to Their Hemolytic Potential and Increase in Erythrocyte Membrane Fluidity // *Toxicol in Vitro.* 2013. V. 27. P. 323–329. DOI:10.1016/J.Tiv.2012.08.022.
 22. Grebyonkina O.N., Lezina O.M., Izmet'ev E.S., Sudarikov D.V., Pestova S.V., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. Synthesis of New Monoterpene Sulfonic Acids and Their Derivatives // *Russ. J. Org. Chem.* 2017 V. 53. P. 860–868. DOI:10.1134/S1070428017060082.
 23. Sudarikov D.V., Krymskaya Yu.V., Il'chenko N.O., Slepukhin P.A., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. Synthesis and Biological Activity of Fluorine-Containing Amino Derivatives Based on 4-Caranethiol // *Russ. Chem. Bull.* 2018. V. 67. P. 731–742. DOI:10.1007/S11172-018-2130-7.
 24. Zhang K., Ding H.-W., Ju H., Huang Q., Zhang L.-J., Song H.-R., Fu D.-C. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Sulfenimine Cephalosporin Sulfoxides as β -Lactamase Inhibitors // *Chin. Chem. Lett.* 2015. V. 26. P. 801–803. DOI:10.1016/J.Cclet.2015.04.025.
 25. Xu S.-P., Lv P.-C., Shi L., Zhu H.-L. Design, Synthesis, and Pharmacological Investigation of Iodinated Salicylimines, New Prototypes of Antimicrobial Drug Candidates. *Arch. Pharm. // Chem. Life Sci.* 2010. Na-Na. DOI:10.1002/Ardp.200900129.
 26. Ceramella J., Iacopetta D., Catalano A., Cirillo F., Lappano R., Sinicropi M.S. A Review on the Antimicrobial Activity of Schiff Bases: Data Collection and Recent Studies // *Antibiotics.* 2022. V. 11. P. 191. DOI:10.3390/Antibiotics11020191.
 27. Qiu Y., Chan S.T., Lin L., Shek T.L., Tsang T.F., Barua N., Zhang Y., Ip M., Chan P.K., Blanchard N., et al. Design, Synthesis and

- Biological Evaluation of Antimicrobial Diarylimine and Amine Compounds Targeting the Interaction Between the Bacterial NusB and NusE Proteins // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 178. P. 214–231. DOI:10.1016/J.Ejmech.2019.05.090.
28. Da Silva C.M., Da Silva D.L., Modolo L.V., Alves R.B., De Resende M.A., Martins C.V.B., De Fátima Â. Schiff Bases: A Short Review of Their Antimicrobial Activities // *J. Adv. Res.* 2011, V. 2. P. 1–8. DOI:10.1016/J.Jare.2010.05.004.
29. Sayyed M., Mokle S., Bokhare M., Mankar A., Surwase S., Bhusare S., Vibhute Y. Synthesis of Some New 2,3-Diaryl-1,3-Thiazolidin-4-Ones as Antibacterial Agents // *Arkivoc.* 2006. P. 187–192. DOI:10.3998/Ark.5550190.0007.221.
30. Johnson B.M., Shu Y.-Z., Zhuo X., Meanwell N.A. Metabolic and Pharmaceutical Aspects of Fluorinated Compounds // *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. P. 6315–6386. DOI:10.1021/Acs.Jmedchem.9b01877.
31. Meanwell N.A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design // *J. Med. Chem.* 2011. V. 54. P. 2529–2591. DOI:10.1021/Jm1013693.
32. Isanbor C., O'hagan D. Fluorine in Medicinal Chemistry: A Review of Anti-Cancer Agents // *J. Fluor. Chem.* 2006. V. 127. P. 303–319. DOI:10.1016/J.Jfluchem.2006.01.011.
33. Hagmann W.K. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. P. 4359–4369. DOI:10.1021/Jm800219f.
34. Ilchenko N.O., Sudarikov D.V., Slepukhin P.A., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. Synthesis of Chiral Cf3-Containing Pinane-Type Hydroxythiols // *ChemistrySelect.* 2021. V. 6. P. 1710–1714. DOI:10.1002/Slct.202002657.
35. Martínez-Ramos F., Vargas-Díaz M.E., Chacón-García L., Tamariz J., Joseph-Nathan P., Zepeda L.G. Highly Diastereoselective Nucleophilic Additions Using A Novel Myrtenal-Derived Oxathiane as a Chiral Auxiliary // *Tetrahedron: Asymmetry.* 2001. V. 12. P. 3095–3103. DOI:10.1016/S0957-4166(01)00545-6.
36. Sudarikov D.V., Krymskaya Y.V., Melekhin A.K., Shevchenko O.G., Rubtsova S.A. Synthesis and Antioxidant Activity of Monoterpene Nitrobenzylidenesulfenimines // *Chem. Pap.* 2021. V. 75. P. 2957–2963. DOI:10.1007/S11696-020-01362-4.
37. Sudarikov D.V., Krymskaya Y.V., Shevchenko O.G., Slepukhin P.A., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. Synthesis and Antioxidant Activity of Carane and Pinane Based Sulfenimines and Sulfinimines // *Chem. Biodivers.* 2019. V. 16. E1900413. DOI:10.1002/Cbdv.201900413.
38. Yang T.-K., Chen R.-Y., Lee D.-S., Peng, W.-S., Jiang Y.-Z., Mi A.-Q., Jong T.-T. Application of New Camphor-Derived Mercapto Chiral Auxiliaries to the Synthesis of Optically Active Primary Amines // *J. Org. Chem.* 1994. V. 59. P. 914–921. DOI:10.1021/Jo00083a037.
39. Mloston G., Romanski J., Linden A., Heimgartner H. Erstes Beispiel Einer H-Verschiebung in `Thiocarbonyl-Aminiden` (N-(Alkylidensulfonio)Aminiden) // *Helv. Chim. Acta* 1995. V. 78. P. 1067–1078. DOI:10.1002/Hlca.19950780503.
40. Andrade L.A.F., Silla J.M., Freitas M.P. The Gauche Effect is Governed By Internal Hydrogen Bond in 2-Amino-2-Methyl-Propanol // *J. Mol. Struct.* 2014. V. 1072. P. 203–207. DOI:10.1016/J.Molstruc.2014.05.006.
41. Mccann J., Ames B.N. A Simple Method for Detecting Environmental Carcinogens as Mutagens // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1976. V. 271. P. 5–13. DOI:10.1111/J.1749-6632.1976.Tb23086.X.

НОМИНАЦИЯ «НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»

ПОЛУЧЕНИЕ КЕРАМИЧЕСКИХ КОМПОЗИТОВ $Ti_3SiC_2-TiB_2-SiC$ КАРБОСИЛИКОТЕРМИЧЕСКИМ ВОССТАНОВЛЕНИЕМ ЛЕЙКОКСЕНОVOГО КОНЦЕНТРАТА

Беляев И.М., Истомин П.В., Истомина Е.И., Надуткин А.В., Грасс В.Э.

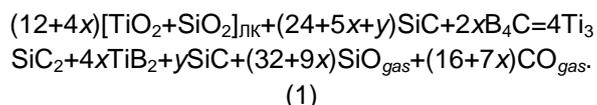
Лаборатория керамического материаловедения

По комплексу свойств кремнийсодержащие MAX фазы Ti_3SiC_2 и Ti_4SiC_3 лучше других материалов подходят для работы в жестких условиях, предполагающих совместное действие высоких температур, агрессивных сред и ударных механических и термических воздействий. Одним из перспективных подходов к синтезу этих соединений является разработанный нами метод карбосиликотермического восстановления TiO_2 [1–3]. Для повышения эксплуатационных характеристик и защиты от окисления на воздухе в матрицу на основе Ti_3SiC_2 вводят различного рода добавки, например пару TiB_2-SiC . В работе представлен способ получения керамических композитов $Ti_3SiC_2-TiB_2-SiC$ карбосиликотермическим восстановлением лейкоксенового концентрата (ЛК) с добавлением B_4C в качестве борсодержащего компонента.

В качестве исходного сырья использовался ЛК (ОАО «Комититан», г. Ухта, Россия), представляющий собой продукт предварительной нефтеочистки и обогащения нефтеносных лейкоксеновых песчаников Ярегского месторождения (Россия). Химический состав ЛК включал: TiO_2 – 52.9 масс.%; SiO_2 – 37.9 масс.%; Al_2O_3 – 5.4 масс.%; $(Fe_2O_3 + FeO)$ – 2.8 масс.%; Zr-, Nb-, Ta- и РЗЭ-содержащие примеси – 1.0 масс.%. Размер частиц ЛК не превышал 50 мкм. В качестве восстановителя и борсодержащей добавки использовались коммерчески доступные порошки SiC (размер частиц – 5 мкм) и B_4C (размер частиц – 5 мкм) соответственно. Для проведения восстановительного синтеза порошки ЛК, SiC и B_4C смешивались в двух различных весовых пропорциях, – 30:15:2 (образец А) и 30:18:2 (образец Б), после чего смачивались дистиллированной водой, гранулировались с использованием сита 2.5 мм и высушивались при температуре 80 °С. Полученные гранулированные смеси подвергались термообработке в условиях динамического вакуума с использованием лабораторного стеклоглеродного трехсекционного реактора. Схема ре-

актора представлена на рис. 1. Термическая обработка проводилась в вакуумной печи при температуре 1600 °С в течение 1 часа.

Учитывая, что мольное соотношение $TiO_2:SiO_2$ в ЛК близко к 1:1, а содержание примесей в нем относительно невелико, в упрощенном виде ЛК можно представить как эквивалентную смесь диоксида титана и кремнезема, химическая формула которой может быть выражена как $[TiO_2+SiO_2]_{ЛК}$. Таким образом, суммарную реакцию синтеза композиционных материалов $Ti_3SiC_2-TiB_2-SiC$ методом карбосиликотермического восстановления ЛК в присутствии добавки B_4C можно записать следующим образом:



Результаты рентгенофазового анализа (РФА) образцов А и Б, полученных при карбосиликотермическом восстановлении ЛК в присутствии добавки B_4C , показаны на рис. 2а и 2б соответственно. Продукты синтеза представляли собой агломерированные порошки, содержащие Ti_3SiC_2 (30–69 об.%), TiB_2 (21–48 об.%) и SiC (2–31 об.%). После ручного помола полученные образцы подвергали травлению в водном 2.5 М растворе плавиковой кислоты в течение 15 мин при комнатной температуре с целью очистки от примесей, которые изначально содержатся в ЛК и в ходе восстановительного процесса концентрируются в фазе на основе кремний-титанового расплава, кристаллизующегося в силицидной форме. Относительное содержание примесных элементов (Fe, Al и Zr) в образцах до и после травления плавиковой кислотой, определенное методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (ЭДС), показано на рис. 3.

Очищенные композиционные порошки спекали методом одноосевого горячего прессования при давлении 30 МПа и температурах 1500 °С

(образцы ГПА и ГПБ) и 1550 °С (образец ГПБ+) в течение 1 часа. Результаты РФА образцов ГПА и ГПБ представлены на рис. 2с и 2d соответственно. Установлено, что процесс спекания образцов с низким содержанием SiC (3 об.%) сопровождался образованием TiC вследствие частичного разложения Ti_3SiC_2 . В образцах, содержащих SiC в количестве 24 об.%, разложение Ti_3SiC_2 не наблюдалось, что обусловлено

стабилизирующим эффектом, связанным с общим увеличением термодинамической активности кремния в присутствии SiC. На рис. 4 и 5 представлены изображения поперечных разрезов образцов ГПА и ГПБ, полученные с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ), а также данные ЭДС анализа.

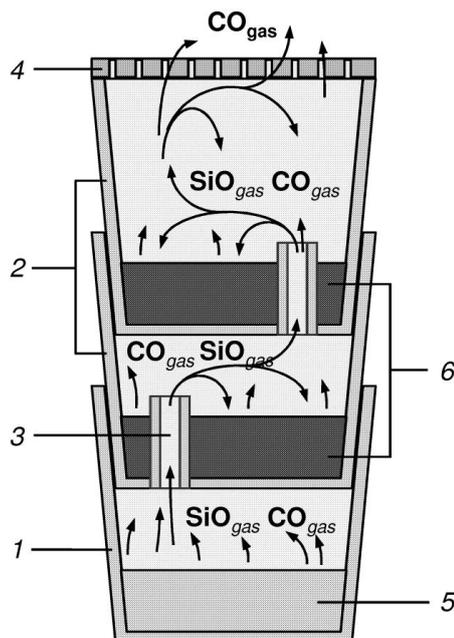


Рисунок 1. Схема трехсекционного реактора для синтеза композитов Ti_3SiC_2 - TiB_2 -(TiC)- SiC методом карбосиликотермического восстановления ЛК.

1 – нижний стеклоглеродный тигель (реакционная секция); 2 – верхние стеклоглеродные тигли (секции абсорбции газов); 3 – газопроводящий канал из графитовой фольги; 4 – перфорированная графитовая крышка; 5 – гранулированная смесь, включающая ЛК (оксидное сырье), SiC (восстановитель) и V_4C (борсодержащую добавку); 6 – активированный уголь.

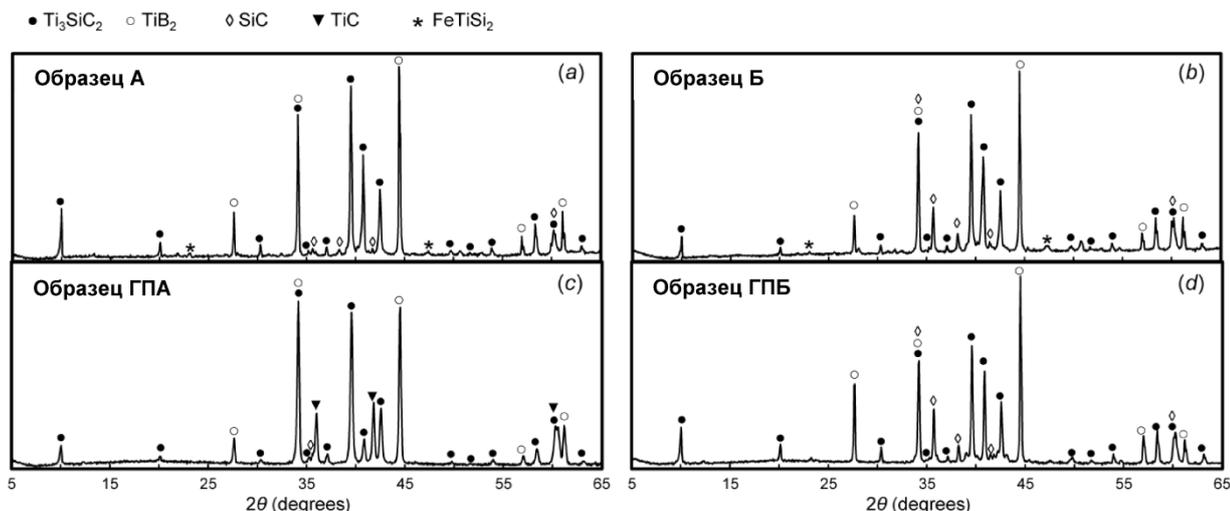


Рисунок 2. РФА продуктов карбосиликотермического восстановления ЛК (а, б) и образцов, полученных в результате их горячего прессования (с, д).

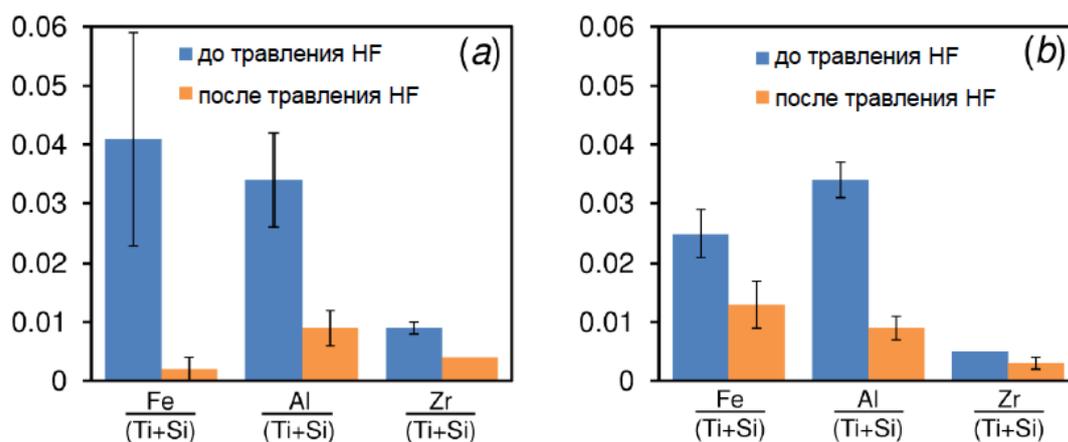


Рисунок 3. Относительное содержание примесных элементов $\left(\frac{Fe}{Si+Ti}\right)$, $\left(\frac{Al}{Si+Ti}\right)$, и $\left(\frac{Zr}{Si+Ti}\right)$ в образцах А (а) и Б (b) до и после кислотного травления плавиковой кислотой по данным ЭДС.

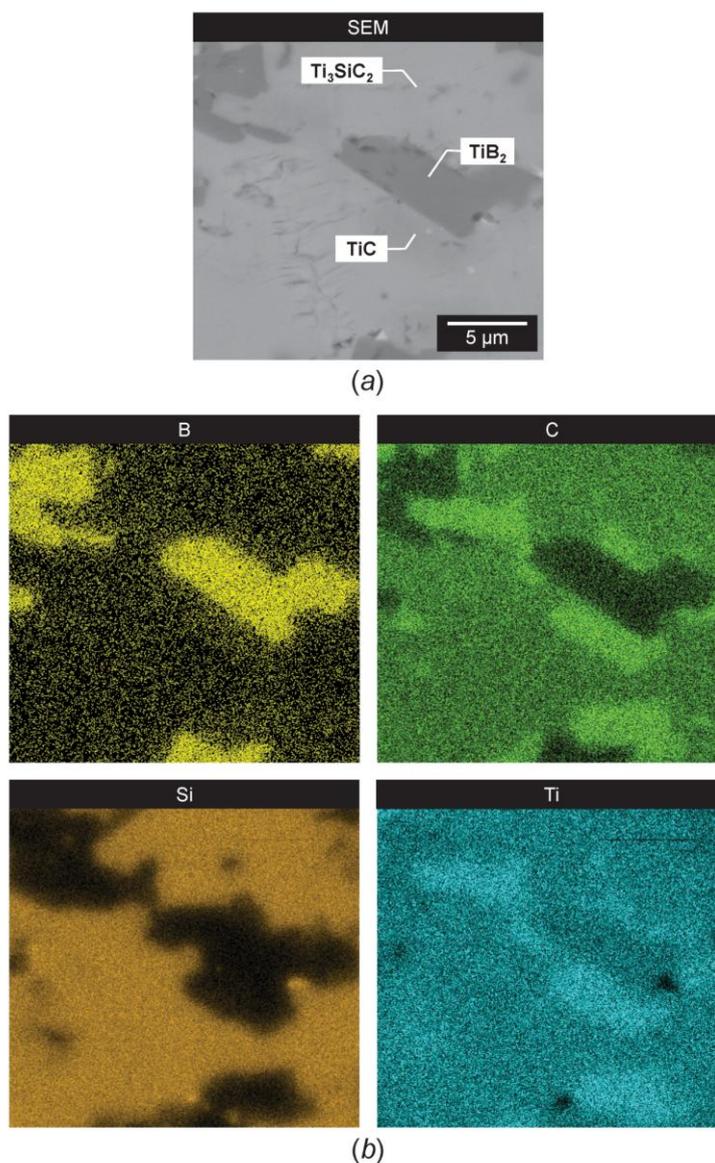


Рисунок 4. РЭМ изображение (а) и ЭДС картирование по элементам В, С, Si, Ti (b) полированной поверхности поперечного разреза образца ГПА.

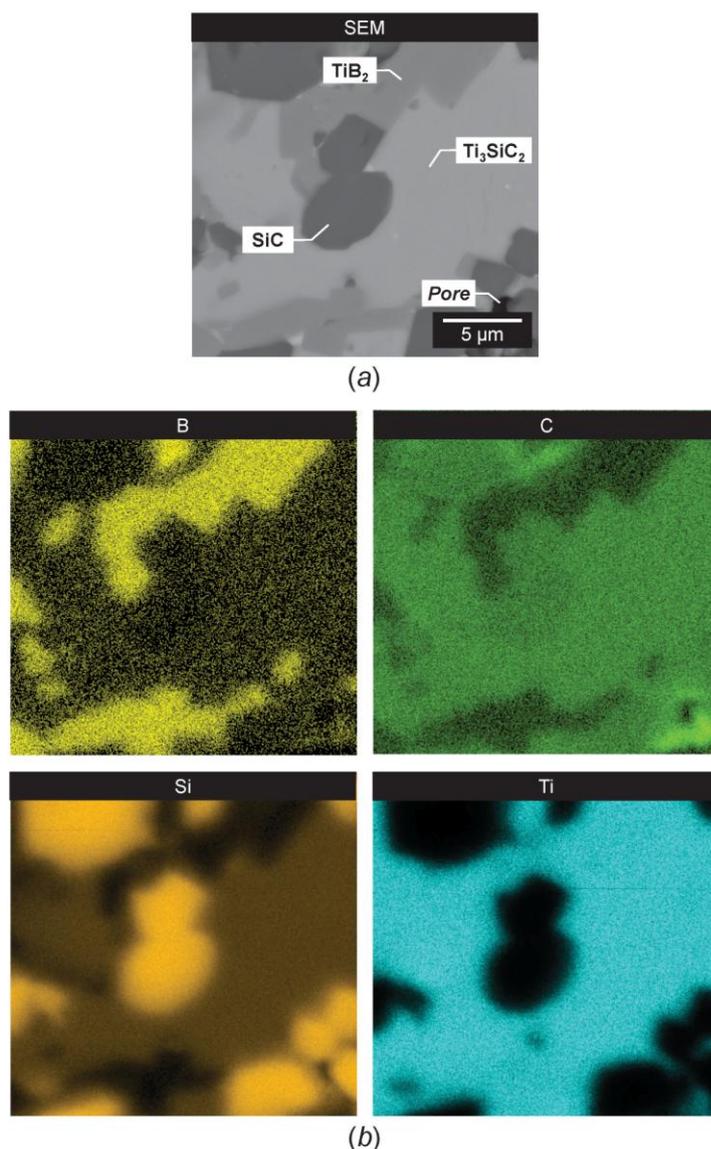


Рисунок 5. РЭМ изображение (а) и ЭДС картирование по элементам В, С, Si, Ti (b) полированной поверхности поперечного разреза образца ГПБ.

Таблица.

Фазовый состав, плотность и прочностные свойства композиционных керамических материалов $Ti_3SiC_2-TiB_2-(TiC)-SiC$

Образец	Фазовый состав по данным РФА, об.%				Плотность, г/см ³	Относит. плотность	Прочность на изгиб, МПа	Трещиностойкость, МПа·м ^{1/2}
	Ti ₃ SiC ₂	TiB ₂	TiC	SiC				
ГПА	44	39	14	3	4.52	>0.99	600±29	7.0±0.2
ГПБ	45	31	–	24	4.09	0.98	465±38	5.6±0.3
ГПБ+	45	31	–	24	4.19	>0.99	453±25	6.2±0.3
Лит. [4]	40–60	30–50	–	10	4.31–4.34	≈0.998	680–730	8.5–12.0

Результаты измерений прочностных характеристик полученных керамических материалов представлены в таблице. Установлено, что исследованные образцы имели низкую пористость и обладали достаточно высокими показателями как прочности на изгиб (>450 МПа), так и трещиностойкости (>5.6 МПа·м^{1/2}). Наилучшие прочностные свойства продемонстрировала керамика с составом 44 об.% Ti_3SiC_2 + 39 об.% TiB_2 + 14 об.% TiC + 3 об.% SiC (образец ГПА), для которой значения прочности на изгиб и трещиностойкости составили 600 МПа и 7 МПа·м^{1/2} соответственно.

Заключение

Нами предложена трехстадийная технология получения плотных композиционных керамических материалов $Ti_3SiC_2-TiB_2-(TiC)-SiC$ из лейкоксенового концентрата, представляющего собой продукт предварительной обработки титаносодержащих песчаников, обладающий относительно низким содержанием примесей. На первом этапе методом карбосиликотермического восстановления ЛК с использованием SiC в качестве восстановителя и добавлением B_4C в качестве твердого борсодержащего компонента проводится синтез агломерированных порошков $Ti_3SiC_2-TiB_2-SiC$, которые могут существенно отличаться содержанием SiC . На втором этапе полученные порошки подвергаются травлению плавиковой кислотой с целью удаления побочных продуктов силицидного состава, образующихся из примесей, присутствующих в ЛК. При этом целевые компоненты, т.е. Ti_3SiC_2 , TiB_2 и SiC , остаются нетронутыми. Наконец, на третьем этапе проводится спекание очищенных порошков методом горячего прессования в графитовой пресс-форме под давлением 30 МПа при температуре 1500–1550 °С, в результате которого формируются керамические композиты $Ti_3SiC_2-TiB_2-(TiC)-SiC$ с почти полностью беспористой микроструктурой.

Установлено, что при горячем прессовании порошков $Ti_3SiC_2-TiB_2-SiC$, когда содержание SiC достаточно низкое, может происходить частичное разложение MAX фазы Ti_3SiC_2 , при-

водящее к образованию соответствующего количества TiC , тогда как введение достаточного количества SiC позволяет, предположительно за счет повышения общей термодинамической активности кремния, эффективно предотвратить разложение Ti_3SiC_2 . Показано, что керамические композиты, полученные нами из лейкоксенового сырья, обладают достаточно хорошими показателями прочности на изгиб и трещиностойкости, которые достигают 450–600 МПа и 5.6–7.0 МПа·м^{1/2} соответственно, что лишь немного уступает характеристикам аналогичной керамики $Ti_3SiC_2-TiB_2-SiC$, синтезированной из химически чистых реактивов. Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на высокий потенциал применения композитов $Ti_3SiC_2-TiB_2-(TiC)-SiC$, полученных методом вакуумного карбосиликотермического восстановления лейкоксена, в качестве перспективной конструкционной керамики.

Литература

1. Istomin P., Istomina E., Nadutkin A., Grass V., Presniakov M. Synthesis of a bulk Ti_4SiC_3 MAX phase by reduction of TiO_2 with SiC // *Inorganic Chemistry*. 2016. V. 55. № 21. P. 11050–11056.
2. Istomin P., Istomina E., Nadutkin A., Grass V., Leonov A., Kaplan M., Presniakov M. Fabrication of Ti_3SiC_2 and Ti_4SiC_3 MAX phase ceramics through reduction of TiO_2 with SiC // *Ceramics International*. 2017. V. 43. № 18. P. 16128–16135.
3. Istomin P., Istomina E., Nadutkin A., Grass V., Kaplan M. Fabrication of $Ti_3SiC_2-Ti_4SiC_3-SiC$ ceramic composites through carbosilicothermic reduction of TiO_2 // *International Journal of Applied Ceramic Technology*. 2019. Vol. 16. № 2. P. 746–752.
4. Zou W., Li F., Zhang H., Yang J., Peng S., Qiu T. Microstructure and mechanical properties of in-situ hot pressed $(TiB_2+SiC)/Ti_3SiC_2$ composites with tunable TiB_2 content // *Advances in Applied Ceramics*. 2016. V. 115. № 2. P. 282–287.

ФАЗООБРАЗОВАНИЕ, ОПТИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ НИОБАТОВ СО СТРУКТУРОЙ ПИРОХЛОРА

Королева М.С., Краснов А.Г., Пийр И.В.

Лаборатория керамического материаловедения

Ниобаты висмута со структурой пирохлора общей формулой $\text{Bi}_{1.5}\text{M}\text{Nb}_{1.5}\text{O}_7$ ($M - \text{Mg}, \text{Zn}$) привлекают к себе внимание благодаря высоким показателям диэлектрической константы ($\epsilon' = 170\text{--}190$), малыми значениями тангенса угла диэлектрических потерь ($\tan\delta = 10^{-4}$) и умеренным температурным коэффициентом емкости ($\text{TKE} = -(500\text{--}600) \text{ ppm}/^\circ\text{C}$) при 1 МГц [1, 2]. Такие материалы перспективны как высокочастотные керамические конденсаторы. В работах [3, 4] было показано формирование фазы пирохлора ($\text{A}_2\text{B}_2\text{O}_6$) в дефицитных составах $\text{Bi}_{1.5}\text{M}_{0.4}\text{Mg}_{0.5}\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ ($M - \text{Li}, \text{Na}$) с $\epsilon' = 141\text{--}143$ при 25 °С и $\tan\delta = 0.0020\text{--}0.0025$ при 25–200 °С. Установлено, что атомы щелочных металлов распределяются в подрешетке $\text{A}_2\text{O}'$ структуры, а атомы магния – в подрешетке B_2O_6 . Показана возможность замещения атомов висмута в этих составах на атомы европия $\text{Bi}_{1.5-x}\text{Eu}_x\text{M}_{0.4}\text{Mg}_{0.5}\text{Nb}_{1.5}\text{O}_{7-\delta}$ ($M - \text{Li}, \text{Na}$) до $x = 0.1\text{--}0.2$ (Li) и $0.1\text{--}0.3$ (Na) [5]. Диэлектрические показатели остаются на высоком уровне.

Цель данной работы – получение многокомпонентных ниобатов со структурой пирохлора низко- ($S_{\text{конф}} < 1R$, где $S_{\text{конф}}$ – конфигурационная энтропия, R – универсальная газовая постоянная [6]), средне- ($1R \leq S_{\text{конф}} \leq 1.5R$) и высокоэнтропийных ($S_{\text{конф}} > 1.5R$) составов с перспективными диэлектрическими показателями. В качестве матрицы был взят состав $(\text{Bi}_{1.5}\text{M}_{0.4})(\text{Mg}_{0.5}\text{Nb}_{1.5})\text{O}_{7-\delta}$, где в подрешетку $\text{A}_2\text{O}'$ были помещены катионы Bi^{3+} , Li^+ , Na^+ , La^{3+} , Eu^{3+} и менялось их соотношение, а подрешетка B_2O_6 оставалась неизменной. Все ионы подобраны таким образом, чтобы все составы по ионным радиусам входили в область формирования фазы пирохлора [7]. La^{3+} и Eu^{3+} выбраны в связи с их высокой поляризуемостью в оксидных системах [8], обеспечивающих высокую поляризацию в подрешетке $\text{A}_2\text{O}'$ и теоретически обеспечивающих высокие диэлектрические показатели получаемых пирохлоров.

Методом сжигания нитрат-органических прекурсоров с последующим высокотемпературным спеканием (до 1150 °С) синтезированы содопированные ниобаты висмута. Методом рентгенофазового анализа (Schimadzu XRD-6000) и

сканирующей электронной микроскопии (Tescan Vega 3SBU) установлено, что низко- и среднеэнтропийные составы $(\text{Bi}_{1.9-2x-2y}\text{Li}_x\text{Na}_y\text{Eu}_y\text{La}_y)(\text{Mg}_{0.5}\text{Nb}_{1.5})\text{O}_{7-\delta}$ ($x = 0.2, y = 0$ и $x = 0.2, y = 0.2$) являются однофазными и характеризуются структурой типа пирохлора (рис. 1). Установлено постепенное уменьшение параметра решетки соединений с уменьшением содержания висмута в системе от 10.55 ($x = 0.2, y = 0$) до 10.48 Å ($x = 0.2, y = 0.2, 0.4; x = 0.3, y = 0.4$). При переходе к высокоэнтропийным составам фаза пирохлора остается неизменной и имеет состав $(\text{Bi}_{0.7}\text{Li}_{0.2}\text{Na}_{0.2}\text{La}_{0.3}\text{Eu}_{0.3})(\text{Mg}_{0.5}\text{Nb}_{1.5})\text{O}_{7-\delta}$. Исходя из структурного анализа, установлена формула высокоэнтропийного состава пирохлора $(\text{Bi}_{0.74}\text{Li}_{0.21}\text{Na}_{0.21}\text{La}_{0.32}\text{Eu}_{0.32}\text{Mg}_{0.07}\text{O}_{0.12})(\text{Mg}_{0.40}\text{Nb}_{1.60})\text{O}_{6.76}$. Теоретическим DFT расчетом (пакет программ VASP) показана более высокая стабильность высокоэнтропийных фаз пирохлоров (-2.74 эВ/атом) относительно низко- (-2.46 эВ/атом) [3, 4] и среднеэнтропийных (-2.66 эВ/атом) [5] составов.

Методом импеданс-спектроскопии (анализатор иммитанса E7-28) исследованы диэлектрические свойства полученной керамики (рис. 2). Диэлектрическая константа (ϵ') для составов с преимущественным содержанием фазы пирохлора монотонно уменьшается от 162 до 67 при 25 °С, $\tan\delta = 0.002\text{--}0.003$ (25–240 °С) при измерениях на 1 МГц, температурный коэффициент емкости (ТКЕ) варьируется в области $-603 \leq \text{TKE} (\text{ppm}/^\circ\text{C}) \leq -310$ при 25–240 °С. Это вызвано уменьшением поляризуемости подрешетки $\text{A}_2\text{O}'$ и уменьшением размеров агломератов.

В результате работы установлен высокоэнтропийный состав фазы пирохлора $(\text{Bi}_{0.74}\text{Li}_{0.21}\text{Na}_{0.21}\text{La}_{0.32}\text{Eu}_{0.32}\text{Mg}_{0.07}\text{O}_{0.12})(\text{Mg}_{0.40}\text{Nb}_{1.60})\text{O}_{6.76}$. Теоретическим DFT расчетом было показано, что в ряду низко-, средне-, высокоэнтропийный состав ниобата висмута происходит повышение термодинамической устойчивости пирохлоров. Полученные соединения со структурой пирохлора могут быть перспективны в качестве высокочастотных керамических конденсаторов до 240 °С.

Исследования выполнены с использованием оборудования Центра Коллективного Пользования «Химия» Института химии ФИЦ Коми

НЦ УрО РАН. Работа поддержана Советом по грантам Президента РФ (МК-1525.2022.1.3).

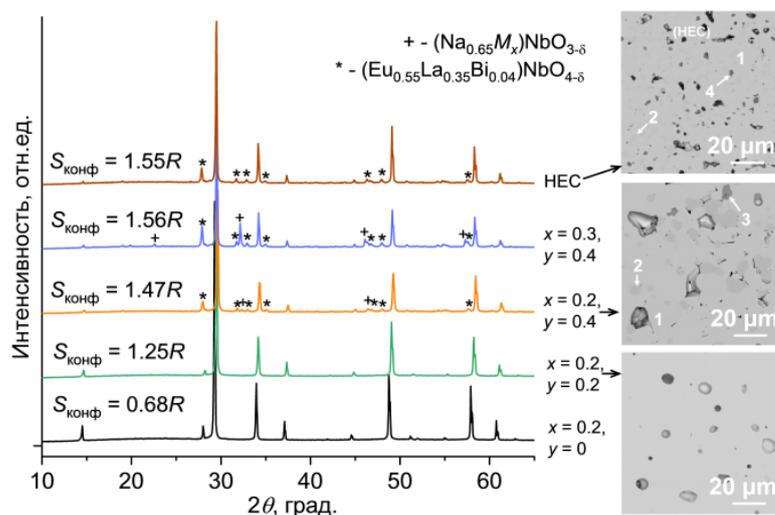


Рисунок 1. Рентгенограммы порошков и микрофотографии шлифов керамики замещенных ниобатов висмута. Номера соответствуют фазам: 1 – пирохлор, 2 – $(\text{Eu}_{0.55}\text{La}_{0.35}\text{Bi}_{0.04})\text{NbO}_{4-\delta}$, 3 – $\text{Na}_{0.65}\text{M}_x\text{NbO}_{3-\delta}$, 4 – $\text{Mg}_{2.80}\text{Nb}_2\text{O}_{8-\delta}$.

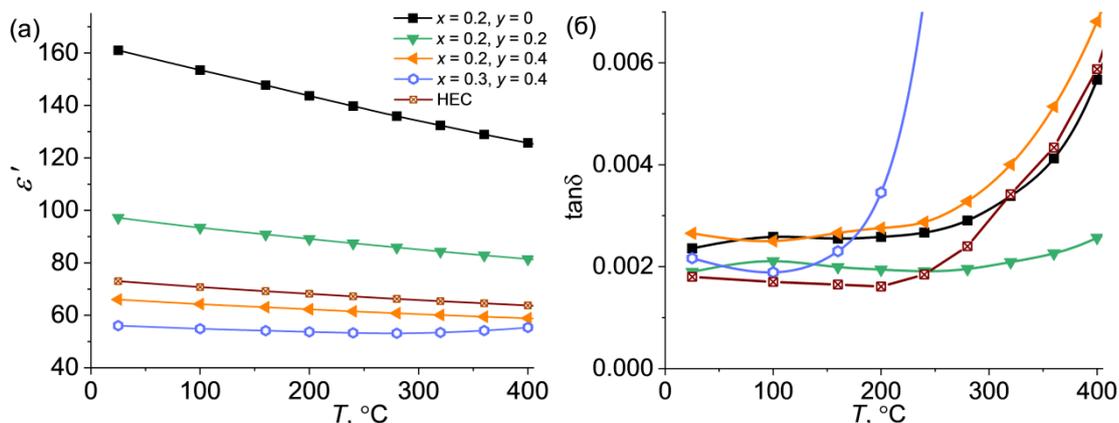


Рисунок 2. Температурная зависимость диэлектрической константы и тангенса угла диэлектрических потерь полученных образцов при 1 МГц.

Литература

- Xia W., Xue P., Wu H., Lu Y., Zhang Y., Zhou S., Zhu X. // *J. Alloys Compd.* 2017. V. 701. P. 682–688.
- Mergen A., Zorlu H., Özdemir M., Yumak M. // *J. Eur. Ceram. Soc.* 2011. V. 31. P. 2633–2639.
- Koroleva M.S., Krasnov A.G., Senyshyn A., Schökel A., Shein I.R., Vlasov M.I., Piir I.V. // *J. Alloys Compd.* 2021. V. 858. P. 157742.
- Koroleva M.S., Krasnov A.G., Senyshyn A., Schökel A., Shein I.R., Vlasov M.I., Piir I.V. // *Mater. Res. Bull.* 2022. V. 145. P. 111520.
- Koroleva M.S., Ishchenko A.V., Vlasov M.I., Krasnov A.G., Istomina E.I., Shein I.R., Weinstein I.A., Piir I.V. // *Inorg. Chem.* 2022. V. 61. P. 9295–9307.
- Sarkar A., Wang Q., Schiele A., Chellali M.R., Bhattacharya S.S., Wang D., Brezesinski T., Hahn H., Velasco L., Breitung B. // *Adv. Mater.* 2019. V. 31. P. 1806236.
- Subramanian M.A., Aravamudan G., Subba Rao G.V. // *Solid State Chem.* 1983. V. 15. P. 55–143.
- Shannon R.D. // *J. Appl. Phys.* 1993. V. 73. P. 348–366.

Конференции

В 2021 г. Институтом химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН были проведены X Всероссийская научная конференция «Керамика и композиционные материалы» и школа молодых ученых «Наноструктурированные материалы».

X ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КЕРАМИКА И КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ» И ШКОЛА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ МАТЕРИАЛЫ»



26–27 октября 2021 г. в Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН состоялась X Всероссийская научная конференция «Керамика и композиционные материалы» и школа молодых ученых «Наноструктурированные материалы».

Организаторами выступили Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Университет ИТМО, г. Санкт-Петербург, Российское химическое общество им. Д.И. Менделеева. Конференция проходила в очно-заочном формате. Общее количество тезисов – 119, по наноматериалам – 58, по керамическим материалам – 61. Количество докладов – 53. Общее число участвующих (конференция+школа) 62 человека.

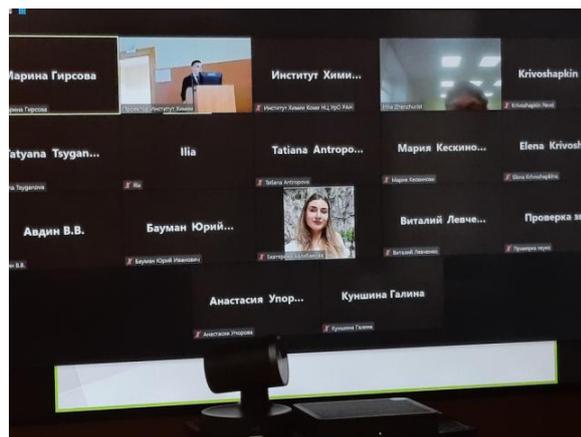
Конференция собрала ведущих ученых России и Беларуси для обсуждения результатов исследований наиболее актуальных проблем и приоритетных направлений керамического и композиционного материаловедения, реальных путей интенсификации инновационной деятельности по разработке, внедрению и созданию производств изделий на основе наноструктурированных материалов.

Список авторов докладов конференции включал 236 человек, представлявших 81 организацию, в том числе: 52 научных учреждения РАН, 23 высших учебных заведения, 6 производственных организаций из 42 городов (Москвы, Санкт-Петербурга, Махачкалы, Екатеринбурга, Перми, Новосибирска, Челябинска, Минска и др.).

На конференции заслушано более 50 докладов.

В Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН успешно ведутся исследования по направле-

нию «Физико-химические основы технологии получения керамических, композиционных и нано- материалов с использованием синтетического и природного (минерального и растительного) сырья; создание новых веществ и материалов на основе полимеров минерального и растительного происхождения». По результатам исследования перспективных видов сырья Республики Коми – бокситов, титанового лейкоксена, фарфоровых камней, слоистых силикатов и др., разработаны конкурентоспособные технологии их переработки и созданы уникальные материалы. Это определило и основные направления работы традиционной X Всероссийской научной конференции «Керамика и композиционные материалы», которые были посвящены новейшим достижениям в области керамического и композиционного материаловедения.



В рамках конференции рассматривались следующие вопросы:

Секция «Наноматериалы»:

- ультрадисперсные системы и гибридные органо-неорганические материалы;
- ультрамалые частицы в гибридных нанокompозитах;
- композиционные материалы на основе полимерных матриц.

Секция «Керамические материалы»:

- физико-химические основы технологии оксидных и карбидных керамических материалов;
- строение, свойства и применение композитов с керамической матрицей.

На конференции обсуждены результаты и перспективы исследований ученых-материаловедов, направленные на создание наноструктурированных керамических и композиционных материалов на основе синтетического и природного сырья. В рамках конференции обсуждались проблемы и результаты исследований по разработке новых перспективных керамических и композиционных материалов, по совершенствованию технологий переработки минерального сырья для керамической промышленности. Большое внимание участники конференции уделили вопросам получения, исследования свойств и применения наноматериалов.

Традиционно обсуждались достижения и результаты исследований по определению влияния состава и микроструктуры керамических материалов на химическую и термическую устойчивость, а также механическую прочность карбидных и оксидных керамических материалов, керамических и гибридных композитов, обладающих специфическим распределением наноразмерных структурных элементов.

Во время работы конференции проведена школа молодых ученых «Наноструктурированные материалы».

По мнению участников, расширение круга привлекаемых специалистов свидетельствует о возрастающей роли конференции как координирующего центра в области практического материаловедения и широком резонансе результатов ее работы в научном сообществе.

К началу работы конференции был издан сборник материалов докладов (ISBN 978-5-89606-622-4).

Юбиляры

Субботина Светлана Николаевна



9 февраля 2020 г. отметила юбилей младший научный сотрудник Института химии **Субботина Светлана Николаевна**.

Светлана Николаевна родилась в пос. Митрофан-Дикост Троицко-Печорского района Коми АССР.

В 1987 г. закончила Митрофановскую среднюю школу с серебряной медалью и поступила в Сыктывкарский государственный университет на химико-биологический факультет. В 1992 г. закончила его с получением квалификации «Химик - преподаватель». Работала на кафедре физической химии СГУ стажером-преподавателем. В марте 1997 г. принята на должность химика I категории в лабораторию «Химии и технологии минерального сырья и нефти» Института химии Коми НЦ УрО РАН. До

2002 г. работала младшим научным сотрудником в лаборатории сероорганических соединений Института химии. С 2019 г. Светлана Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории химии окислительных процессов.

Светлана Николаевна ответственный, инициативный сотрудник, обладающий высоким уровнем квалификации, опытом и практическими знаниями, активный общественный деятель. Она является соорганизатором различных конференций, проводимых Институтом, организатором общественных, праздничных и развлекательных мероприятий в Институте.

Светлана Николаевна позитивный, оптимистичный, энергичный и жизнерадостный человек, она всегда находится в гуще институтских событий, принимая в них самое активное участие. Пользуется авторитетом и уважением студентов и коллег.

Грибова Ольга Николаевна



26 марта 2020 г. отметила юбилей ведущий инженер по материально-техническому снабжению Института **Грибова Ольга Николаевна**.

В 1982 г. Ольга Николаевна закончила Коми государственный педагогический институт по специальности учитель математики и физики.

На работу в Институт химии поступила в 1997 г. на должность начальника хозяйственного обслуживания, в 2004 г. переведена на должность ведущего инженера группы материально-технического снабжения, с 2008 г. – ведущий инженер по материально-техническому снабжению.

Ольга Николаевна возглавляет деятельность по обеспечению потребностей Института химии в материалах для работы лабораторий и хозяйственных нужд сотрудников.

Кроме выполнения своих должностных обязанностей Ольга Николаевна принимает активное участие в обеспечении требований охраны и условий труда, санитарно-эпидемиологического благополучия в Институте, является ответственной по снабжению сотрудников спецодеждой. Всегда готова выполнить просьбы коллег и оказать им посильную помощь. Ольга Николаевна исполнительный, ответственный и трудолюбивый работник. В общении с коллегами справедлива, вежлива, доброжелательна, пользуется заслуженным уважением.

Фролова Светлана Валерьевна



8 мая 2020 г. отметила юбилей старший научный сотрудник Института химии **Фролова Светлана Валерьевна**.

Светлана Валерьевна родилась в г. Коряжма Архангельской области.

В 1987 г. поступила в Сыктывкарский государственный университет на химико-биологический факультет. В 1992 г. окончила его с присвоением квалификации химика-преподавателя и была принята по распределению на работу в лабораторию химии древесины Отдела химии Коми научного центра УрО РАН. С 1992 по 1995 г. работала в Отделе химии в должности стажера-исследователя. С 1995 по 2005 г. – младший научный сотрудник. В 2005 г. переведена на должность научного сотрудника. В 2009 г. С.В. Фролова защитила кандидатскую диссертацию по теме «Структура и физико-химические свойства целлюлозы, деструктированной кислотами Льюиса» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия. В 2012 г. избрана на должность старшего научного сотрудника лаборатории химии растительных полимеров отдела органического синтеза, химии и технологии растительных веществ.

За время работы в Институте химии ею были разработаны и подготовлены к аттестации в Комитете РФ по стандартизации, метрологии и сертификации ВНИИМ им. Д.И. Менделеева методики количественного определения лигнинных веществ в сточных и природных водах. Эти методики были

занесены в Федеральный и Отраслевой Реестры Методик РФ. Данные разработки используются на целлюлозно-бумажных предприятиях. В 2011 г. по заказу ЗАО «Ситтек» под руководством С.В. Фроловой была подготовлена к аттестации в Центре метрологии и сертификации «Сертимет» Учреждения УрО РАН «Методика измерений массовой концентрации титана (IV) в пробах природных и питьевых вод фотоколориметрическим методом». Эта разработка была внедрена на предприятиях, занимающихся анализом природных и питьевых вод после их очистки инновационным продуктом – титановым коагулянтном.

С.В. Фролова – автор и соавтор 90 научных работ, 10 патентов РФ.

Под руководством Светланы Валерьевны подготовлены и успешно защищены 10 дипломных работ студентов Сыктывкарского лесного института.

За значительный вклад в развитие фундаментальных и прикладных исследований в 2006 г. Светлана Валерьевна награждена Почетной грамотой Президиума Коми НЦ, в 2011 г. – Почетной грамотой Президиума УрО РАН, в 2014 г. – Почетной грамотой Министерства природы Республики Коми. В 2014 г. в составе коллектива была лауреатом Премии Правительства Республики Коми в области научных исследований за цикл работ «Фундаментальные и прикладные основы ресурсосберегающих биотехнологий для создания полифункциональных продуктов из растительного сырья Республики Коми».

С.В. Фролова зарекомендовала себя высококвалифицированным специалистом, способным на решение сложных научных и научно-практических задач. Ее отличают инициативность, предприимчивость, творческий подход, ответственность и стремление к повышению своей научной квалификации.

Лезина Ольга Михайловна



13 июня 2020 г. отметила юбилей кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской химии **Лезина Ольга Михайловна**.

Ольга Михайловна родилась в д. Беласовка

Семеновского района Горьковской области. В 1987 г. поступила на очное отделение Ленинградской лесотехнической академии на химико-технологический факультет. В 1989 по 1994 г. обучалась в Ленинградском государственном университете на химическом факультете. С февраля по июнь 1989 г. – лаборант лаборатории экологической физиологии растений Института биологии Коми НЦ УрО РАН. С 1994 по 1995 г. – инженер-химик в АОЗТ «Ариант» г. Санкт-Петербург. В Институте химии О.М. Лезина работает с 1996 г.: сначала старшим лаборантом-исследователем лаборатории химии и технологии минерального сырья и нефти Отдела химии Коми НЦ УрО РАН, затем младшим научным сотрудником той же лаборатории. В 2009 г. переведена в лабораторию химии окислительных процессов. В 2012 г. принята на должность научного сотрудника. В том же

году ей присуждена ученая степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

С 2017 г. Ольга Михайловна – старший научный сотрудник лаборатории химии окислительных процессов. С 2020 г. – старший научный сотрудник лаборатории медицинской химии отдела органического синтеза, химии и технологии растительных веществ.

О.М. Лезина – специалист в области органической химии, автор разработки новых способов окисления тиолов и дисульфидов в сульфонилхлориды и тиолсульфонаты диоксидом хлора. Областью ее интересов является органический синтез на основе сероорганических соединений.

О.М. Лезина – автор и соавтор 80 публикаций, 10 патентов РФ.

Ольга Михайловна инициативный, творчески относящийся к своему делу исследователь, обладает хорошей теоретической подготовкой и большим практическим опытом. Аккуратный, ответственный и надежный сотрудник. Эрудированна, постоянно работает над повышением своего научно-теоретического уровня. Пользуется уважением и авторитетом у коллег, активно передает свой опыт молодым сотрудникам, аспирантам и студентам.

Хуршкайнен Татьяна Владимировна



7 марта 2021 г. отметил юбилей кандидат химических наук, старший научный сотрудник технологической группы лаборатории органического синтеза и химии природных соединений **Хуршкайнен Татьяна Владимировна**.

Татьяна Владимировна родилась в с. Койгородок Койгородского района Республики Коми. В 1978 г. окончила школу и поступила на учебу в Ленинградский технологический институт на факультет органической химии. В 1985 г. успешно закончила его с присвоением квалификации инженера химикотехнолога. С 1985–1994 гг. работала инженером-технологом в Ленинградском Производственном Объединении «Красный треугольник». В Институте химии работает с 1994 г., с 2002 г. является руководителем технологической группы.

В 2000 г. Татьяна Владимировна закончила аспирантуру по специальности «Органическая химия». В 2004 г. защитила кандидатскую диссертацию. В 2013 г. ей присвоено ученое звание доцента по специальности «Органическая химия».

Татьяна Владимировна – квалифицированный и инициативный сотрудник, активный исследователь, обладает высоким уровнем теоретических знаний в области химии природных соединений. Ее научные

интересы связаны с химией природных соединений, ею разработаны технологические линии для масштабирования лабораторных методик, она ведет активную научно-исследовательскую работу по разработке научных основ комплексной переработки растительного сырья, является одним из разработчиков биопрепаратов: регулятора роста растений «Вэрва», кормовой добавки для животных «Вэрва», фунгицидного препарата «Вэрва-ель».

Татьяна Владимировна принимает участие в выполнении проектов фундаментальных исследований УрО РАН, государственных контрактов, участвует в конкурсах проектов РФФИ и РНФ, принимает участие в организации и проведении всероссийских и международных научных конференций и выставок. Является руководителем выпускных и квалификационных работ студентов СГУ и Сыктывкарского лесного института.

Т.В. Хуршкайнен – автор и соавтор более 150 публикаций, в том числе 22 действующих патента на изобретение.

В составе авторского коллектива Т.В. Хуршкайнен награждена Государственной Премией Правительства Республики Коми в области науки им. П.А. Сорокина. За многолетний и добросовестный труд отмечена Почетной грамотой Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Коми, благодарностью Государственного Совета Республики Коми. Награждена Почетными грамотами РАН, УрО РАН, ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Ученый совет Института химии

Избран на общем собрании научных сотрудников Института химии Коми НЦ УрО РАН, утвержден Постановлением Президиума Уральского отделения Российской академии наук № 6–5 от 29 июня 2011 г., Постановлением Президиума Уральского отделения Российской академии наук № 8–8 от 18 июня 2015 г. частично изменен его состав.

В соответствии с приказом № 39 от 11.04.2016 г., подписанным директором Института химии Коми НЦ УрО РАН А.В. Кучиным, полномочия Ученого совета Института химии Коми НЦ УрО РАН продлены сроком на пять лет.

Председатель совета

КУЧИН

Александр Васильевич
член-корреспондент РАН

КРИВОШАПКИН

Павел Васильевич
кандидат химических наук

Заместитель председателя

РУБЦОВА

Светлана Альбертовна
доктор химических наук

ЛОГИНОВА

Ирина Валериановна
кандидат химических наук

Ученый секретарь Совета

КЛОЧКОВА

Ирина Владимировна
кандидат химических наук

ПИЙР

Ирина Вадимовна
доктор химических наук

БЕЛЫХ

Дмитрий Владимирович
доктор химических наук

РЯБКОВ

Юрий Иванович
доктор химических наук

БОЙКО

Евгений Рафаилович
доктор медицинских наук

САДЫКОВ

Раис Асхатович
доктор химических наук

ДЁМИН

Валерий Анатольевич
доктор химических наук

СИТНИКОВ

Петр Александрович
кандидат химических наук

ИСТОМИН

Павел Валентинович
кандидат химических наук

УДОРАТИНА

Елена Васильевна
кандидат химических наук

ЧУКИЧЕВА

Ирина Юрьевна
доктор химических наук

Информация для контактов

✉ 167000, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48
Тел./факс (8212) 21-84-77; тел. (8212) 21-99-47
E-mail: info@chemi.komisc.ru
<http://www.chemi.komisc.ru>

*Директор Института химии
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
заведующая лабораторией медицинской химии*
Светлана Альбертовна РУБЦОВА
доктор химических наук
(8212) 24-02-00; 24-10-45
rubtsova-sa@chemi.komisc.ru

*Заместитель директора по научной работе,
заведующий лабораторией
керамического материаловедения*
Юрий Иванович РЯБКОВ
доктор химических наук
(8212) 21-99-21
ryabkov-yi@chemi.komisc.ru

*Заведующий лабораторией органического
синтеза и химии природных соединений*
Александр Васильевич КУЧИН
чл.-корр. РАН, доктор химических наук
(8212) 21-84-77
kutchin-av@chemi.komisc.ru

*Заведующая лабораторией
химии растительных полимеров*
Елена Васильевна УДОРАТИНА
кандидат химических наук
(8212) 24-04-34
udoratina-ev@chemi.komisc.ru

*Заведующий лабораторией
ультрадисперсных систем*
Петр Александрович СИТНИКОВ
кандидат химических наук
(8212) 21-99-16
sitnikov-pa@chemi.komisc.ru

*Заведующий лабораторией
физико-химических методов исследования*
Владимир Александрович БЕЛЫЙ
кандидат химических наук
(8212) 24-33-04 (доб. 49)
skeyling@yandex.ru

Заместитель директора по общим вопросам
Виктор Егорович ЖЕРОНКИН
(8212) 24-79-18
info@chemi.komisc.ru

Ученый секретарь
Ирина Владимировна КЛОЧКОВА
кандидат химических наук
(8212) 21-99-47
klochkova-iv@chemi.komisc.ru

*Главный инженер по патентной
и изобретательской работе*
Любовь Бореевна ПЕЧЕРСКАЯ
(8212) 44-57-89
pecherskaya@list.ru

Ведущий юрисконсульт
Александр Владимирович КАПИТОНОВ
(8212) 21-99-47
sfif111@mail.ru

Главный бухгалтер
Татьяна Витальевна ЛОБАНОВА
(8212) 21-99-61
lobanova-tv@chemi.komisc.ru

Ведущий специалист по кадрам
Ольга Евгеньевна БАЛДЕНКОВА
(8212) 24-33-04
kadry@chemi.komisc.ru

Ведущий специалист по охране труда
Светлана Владимировна ГЛАБАЙ
(8212) 21-99-47
chemi@ksc.komisc.ru

Помощник директора
Альбина Фоатовна БУГАЁВА
(8212) 21-84-77
bugayova-af@chemi.komisc.ru

Заведующая канцелярией
Марина Владимировна ДРУГОВА
(8212) 21-99-47
chemi@ksc.komisc.ru

Ежегодник
Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

Печатается по решению Ученого совета Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
(протокол № 6 от 25.10.2023)

Редактор К.А. Попова
Оригинал-макет Н.В. Андреева
Дизайн обложки В.Э. Грасс

Подписано в печать 16.11.2023 г.

Редакционно-издательский центр ФИЦ Коми научный центр УрО РАН.
167982, ГСП-2, Республика Коми, г.Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 24.

