

## АННОТИРОВАННЫЙ ОТЧЕТ

по годовому этапу научно-исследовательской работы №4.143.2014/К в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности за 2015 год

**1. Тема:** Разработка методов синтеза универсальных прекурсоров, билдинг-блоков и синтонов для получения элементов комплексной защиты человека от неблагоприятных биологических воздействий

**2. Номер государственной регистрации:** 114102040014

**3. Руководитель:** Кобраков Константин Иванович

**4. Организация-исполнитель:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет дизайна и технологии»

**5. Телефон руководителя:** (495)955-35-58

**6. Электронная почта руководителя:** kobrakovk@mail.ru

**7. Интернет-адрес (URL):** www.mgudt.ru

**8. Сроки проведения:**

— начало: 09.01.2015

— окончание: 31.12.2015

**9. Наименование годового этапа:** Проведение компьютерного исследования комплексообразующих свойств синтезированных соединений и спектрофотометрического исследования их взаимодействия с ионами и наноразмерными частицами металлов. Проведение испытаний биологической активности, а также компьютерного скрининга химико-фармацевтической активности синтезированных соединений. Анализ результатов исследований и направленный синтез новых поли-функциональных соединений с учетом полученных результатов. Проведение второго этапа биологических испытаний

**10. Плановое финансирование (рублей):**

— проведения годового этапа: 3 802 000,00 руб.

**11. Фактическое финансирование (рублей):**

— проведения годового этапа: 3 801 999,98 руб.

**12. Коды темы по ГРНТИ:** 31.21.27 61.39.01 31.17.29

**13. Приоритетное направление:** Рациональное природопользование

**14. Критическая технология:** Технологии предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера

**15. Полученные научные и (или) научно технические результаты:** В соответствии с календарным планом работы в отчетный период реализованы возможности компьютерного прогноза биологических характеристик 2,4,6-тригидрокситолуол (МФГ), а также синтезированных на первом этапе соединений, а именно 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты; 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она, его ацильных, фенильных, бромпроизводных, а также моно- и бисазосоединений на его основе; гидросульфатов 3-фенилпроизводных 2-имино-4,8-димети-2Н-хромен-5,7-диола; гидросульфата 1,3-дигидрокси-2-метилксантилиума. С помощью

программного обеспечения ChemoSoft (Chemical Diversity Labs, Inc.) для синтезированных соединений рассчитаны молекулярные дескрипторы, которые определяют их потенциальные фармако-кинетические свойства. Результаты расчетов показали, что только для трех азосоединений и 5,7-дibenзоилокси-4,8-диметилхромен-2-она значение одного дескриптора (липофильности) из десяти расчетных превышает значения, допустимые для соединений лидеров, что в некоторой степени может ослабить их эффект. В продолжение поиска по расширению качественного и количественного состава создаваемой базы данных «строение органических соединений – биологическая активность» синтезированы и исследованы неописанные ранее структуры ряда бензопирен-2-онов. Впервые также осуществлен синтез новых полигидроксипроизводных акридин-9-карбоновой кислоты взаимодействием МФГ с замещенными изатинами в условиях реакции Пфитцингера с выходами 75-80%. Структуры и индивидуальность синтезированных соединений убедительно доказаны с помощью современных физико-химических методов: хроматографического и элементного анализов, ИК-, УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР (включая её двумерные гетероядерные методики { $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ } HMBC и измерение ЯЭО (NOE)). Проведенные расчеты с помощью компьютерной программы ChemoSoft™ (Chemical Diversity Labs, Inc.), Smart Mining v1.01, на основе нейронно-сетевого моделирования и построения самоорганизующихся карт Кохонена показали, что из 49 синтезированных в ходе выполнения работы 20 обладают вероятностью проницаемости через гематоэнцефалический барьер, 39 – проницаемостью через стенки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и 39 соединений способны связываться с белками плазмы крови, что характеризует их как потенциальных кандидатов в лекарственные препараты. Оценка фармакологической активности синтезированных в работе соединений с помощью системы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) позволила сделать заключение, что для всех соединений с вероятностью более 60-70% прогнозируются такие виды активности как: ингибиторы некоторых ферментов, антисептическая, противовирусная, антимуtagenная, противоопухолевая и противосеборейная, стимулятор функции почек и др. Анализ результатов компьютерного прогноза ряда структурноподобных аналогов, несмотря на небольшой массив полученных данных, позволил выделить некоторую взаимосвязь «структура-свойство». Показано, например, что введение в 3 положение 5,7-дигидрокси-4-8-диметилхромен-2-она фенилзамещенного фрагмента приводит к снижению вероятностей наличия некоторых видов активностей, при этом строение фенильного фрагмента практически не сказывается на вероятности проявления того или иного вида активностей. Антисептическая активность 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она значительно снижается в случае 5,7-дипропионилокси- и 5,7-диизобутирилокси производных, а в случае 5,7-дibenзоилокси производного снижается антисеборейная активность. Введение атома брома в молекулы 5,7-дигидрокси-4-8-диметилхромен-2-она и его производных приводит к увеличению ингибирующей активности глюкан-эндо-1,6-β-глюкозида и CDP-глицерол глицерофосфотрансферазы и т.д. С помощью программного обеспечения Acute rat toxicity prediction проведен прогноз острой токсичности соединений и показано, что все синтезированные в работе соединения можно отнести к группе нетоксичных либо слаботоксичных соединений. На основании полученных данных компьютерного прогноза биофизических характеристик новых полифункциональных 2H-1-бензопиран-2-онов выбраны и изучены в условиях *in vitro* наиболее перспективные виды активности: противомикробная и фунгицидная. Установлено, что среди исследованных в работе соединений три (5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-он, 2-имино-3-фенил-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диол, 5,7-диацетокси-4,8-диметилхромен-2-он) проявили умеренную ингибирующую активность в отношении изученных тест-штаммов: грамотрицательных бактерий – *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*; грамположительных бактерий – *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* – а также представителя низших грибов *Candida albicans*. Наибольшую антимикробную активность проявил 2-имино-3-фенил-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диол. Стоит отметить, что исследованные соединения высокоактивны в отношении гриба *Candida albicans*. Фунгицидную активность проверяли на штаммах микромицетов *Aspergillus niger* (An), *Aspergillus flavus* (Af), *Penicillium chrysogenum* (Pc), *Ulocladium atrum* (Ua) и *Chaetomium globosum* (Ch g). Показано, что 37 соединений в той или иной степени проявляют указанную активность, причем процент подавления грибов колеблется в пределах 20-80%. Можно также отметить некоторое повышение активности при переходе от

гидросульфатов 3-фенилзамещенных 2-имино-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диолов к 3-фенилзамещенным 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2H-хромен-2-онам. Таким образом, приведенные результаты компьютерного скрининга биологической активности синтезированных соединений, а также полученные экспериментальные данные позволяют рассматривать их как объекты для изучения в качестве химико-фармацевтических препаратов или основы в получении перспективных лекарственных средств. Осуществлен также синтез 5 новых гетероциклических азосоединений на основе производных 1-фенил-3-метил-4-азопиразолона-5, в молекуле которых содержатся потенциально хелатирующие фрагменты, включающие атом азота гидразо-группы и один или два атома кислорода карбонильной и/или гидроксильной групп. Это приводит к возможности возникновения у окрашенных такими соединениями материалов металлосорбционных свойств, что делает их перспективными при создании специальных модулей очистки сточных вод на предприятиях, использующих в своей деятельности неорганические соли металлов (например, металлоперерабатывающая, текстильная промышленность и пр.). В связи с этим исследована возможность реакции комплексообразования вышеуказанных соединений. В отчетный период проведено теоретическое (квантово-химическое) моделирование процессов комплексообразования. Методом DFT выполнен расчет координационных соединений хлоридов никеля, цинка, меди, кобальта с синтезированными азопроизводными и определено пространственное строение изученных молекул. Для синтезированных соединений методом спектрофотометрического титрования солями вышеуказанных металлов получены экспериментальные данные, позволившие рассчитать составы 64 металлокомплексов и константы их образования. Определено, что устойчивость комплексных соединений определяется типом координации органического лиганда. Кроме того, для выделенных монокристаллов как самих лигандов, так и комплексов на их основе проведены рентгеновские исследования (РСА, РФА). Сравнение теоретических и экспериментальных результатов показала возможность образования устойчивых металлохелатных циклов производных азопиразолона-5.

**16. Полученная научная и (или) научно-техническая продукция:** Полученные результаты представлены в виде аннотированного и годового отчетов по этапу 2 (2015 г.). Введен режим коммерческой тайны на секрет производства (ноу-хау), полученный в ходе выполнения работы. Регистрационный номер 02-09-2015КТ (Способ придания биоцидных свойств текстильным изделиям). Опубликованы 4 статьи: 1. Синтез новых производных 5,7-дигидрокси-4-8-диметилхромен-2-она и оценка перспективы разработки химико-фармацевтических препаратов на их основе / Кузнецов Д.Н., Бобылев С.С., Кобраков К.И., Мелешенкова В.В., Неделькин В.И. / Дизайн и технологии. - 2015. - №47. - с. 43-50. 2. Спектрофотометрическое изучение взаимодействия некоторых азокрасителей, содержащих хелатирующие группы, с ионами и наноразмерными частицами серебра / Кобраков К.И., Станкевич Г.С., Ковальчукова О.В., Кузнецов Д.Н., Родионов В.И. / Известие вузов. Технология текстильной промышленности. - 2015. - №3. - с. 82-87. 3. S. S. Bobylev, K. I. Kobrakov, D. N. Kuznetsov, A. G. Ruchkina, A.N. Fakhrutdinov Synthesis and transformations of dihydroxy-2H-1-benzopyran-2-ones // Russian journal of organic chemistry, 2015, Vol. 51, No. 11, pp. 1572-1577. 4. Новые металлокомплексные биспиразолоазокрасители для химических волокон / Нгуен Ван, Русул Алабада, О.В. Волянский, О.В. Ковальчукова, Д.Н. Кузнецов, Е.Б. Караваева / Химические волокна, 2015, №6. Сделано 12 докладов на всероссийских и международных научно-технических конференциях: 1. Synthesis and studies of carbo- and heterocyclic compounds derived from the products of fictionalization 2,4,6 - trinitrotoluene. / Bobylev S., Kuznetsov D., Kobrakov K., Ruchkina A., Kovalchukova O., Lyahova E. / Proceedings of 18-th Seminar on «New Trends in Research of Energetic Materials», 15-17 April 2015, Pardubice, Czech Republic p. 477-480. 2. Новые гетероциклические карбоновые кислоты на основе 2,4,6-тригидроксиитола: синтез и свойства / Бобылев С.С., Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И., Ковальчукова О.В., Мелешенкова В.В./ Тезисы докладов Международного конгресса «KOST-2015» по химии гетероциклических соединений, 18-23 октября 2015, МГУ им М.В. Ломоносова, Москва, Россия. с. 397. 3. Синтез, химические и биологические свойства О-содержащих гетероциклических соединений полученных на основе 2,4,6-тригидроксиитола / Бобылев С.С., Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И., Фахрутдинов А.Н./ Тезисы докладов Международного конгресса «KOST-2015» по химии гетероциклических

соединений, 18-23 октября 2015, МГУ им М.В. Ломоносова, Москва, Россия. с.148. 4. Получение наномодифицированных текстильных материалов и изделий из них, обладающих комплексом практически важных свойств / Родионов В.И., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н., Станкевич Г.С., Ручкина А.Г., Шарипов Ф.Э. / Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием) и школа молодых ученых «Получение и модифицирование синтетических волокон и нитей для инновационных материалов, композитов и изделий». («Волокна и композиты-2015»), 2-5 сентября 2015, г. Плес, Россия, с. 42. 5. 2,4,6-Тринитротолуол как базовая структура для синтеза разнообразных полифункциональных органических мономерных, полимерных и комплексных соединений /Кобраков К.И., Станкевич Г.С., Ручкина А.Г./ Сборник материалов Международной научно-технической конференции «Дизайн, технологии и инновации в текстильной и легкой промышленности» (ИННОВАЦИИ - 2015), 17-18 ноября 2015 г., МГУДТ., Москва, Часть 2, с. 141-142. 6. Синтез азокрасителей, содержащих в структуре хелатирующие группы и использование их для получения материалов с повышенными комплексобразующими свойствами относительно ионов некоторых металлов /Родионов В.И., Станкевич Г.С., Шарипов Ф.Э., Бычкова И.Н., Кобраков К.И./ Сборник материалов Международной научно-технической конференции «Дизайн, технологии и инновации в текстильной и легкой промышленности» (ИННОВАЦИИ - 2015), 17-18 ноября 2015 г., МГУДТ., Москва, Часть 2, с. 192-193. 7. Термическое разложение 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты и 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2-о-со-2н-хромен-6-карбоновой кислоты./ Бобылев С.С., Кузнецов Д.Н., Насрин Намичемази, Ковальчукова О.В. / Сборник материалов Международной научно-технической конференции «Дизайн, технологии и инновации в текстильной и легкой промышленности» (ИННОВАЦИИ - 2015), 17-18 ноября 2015 г., МГУДТ., Москва, Часть 2, с.165-167. 8. Синтез новых азобензопиранов и исследование их в качестве перспективных красителей. / Бобылев С.С., Кузнецов Д.Н., Мелешенкова В.В., Ляхова Е.В. / Сборник материалов Международной научно-технической конференции «Дизайн, технологии и инновации в текстильной и легкой промышленности» (ИННОВАЦИИ - 2015), 17-18 ноября 2015 г., МГУДТ., Москва, Часть 2, с. 152-155 9. Комплексные соединения бисазопиразолоновых красителей, содержащих бензотиазольные заместители / Нгуен Ван, Русул Алабада, Ковальчукова О.В., Караваева Е.Б. / Сборник материалов Международной научно-технической конференции «Дизайн, технологии и инновации в текстильной и легкой промышленности» (ИННОВАЦИИ - 2015), 17-18 ноября 2015 г., МГУДТ., Москва, Часть 2, с.180-181. 10. Компьютерный скрининг новых полигидрокси-2Н-1-бензопиран-2-онов / Мелешенкова В.В., Ляхова Е.В., Бобылев С.С., Кузнецов Д.Н./ Сборник материалов Всероссийской научной студенческой конференции «Инновационное развитие легкой и текстильной промышленности» (ИНТЕКС-2015), 14-16 апреля 2015 г. МГУДТ., Москва, Часть 1, с.147-149. 11. Новое перспективное направление переработки демилитаризованного тринитротолуола в продукцию мирного назначения / В.В. Мелешенкова, Е.В. Ляхова, С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов / Материалы 67-й Межвузовской научно-технической конференции молодых ученых и студентов «Студенты и молодые ученые КГТУ - производству» 27-29 апреля 2015, Кострома, Т.2, с. 51. 12. Синтез и исследование красителей с высокими комплексобразующими свойствами для процесса получения наномодифицированных текстильных материалов / Ф.Э. Шарипов, В.И. Родионов, К.И. Кобраков / Материалы 67-й Межвузовской научно-технической конференции молодых ученых и студентов «Студенты и молодые ученые КГТУ - производству» 27-29 апреля 2015, Кострома, Т.2, с. 50. Защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (С.С. Бобылёв «Синтез и исследование некоторых свойств продуктов гетероциклизации 2,4,6-тригидрокси-толуола»). Получено и охарактеризовано 42 неописанных ранее органических соединений. Для них сформирован пакет спектральных характеристик. Получены прогностические данные о химико-фармацевтической активности и токсичности синтезированных соединений, а также результаты фунгицидной и противомикробной активности в условиях *in vitro*.

**17. Ключевые слова и словосочетания, характеризующие результаты (продукцию):** 2,4,6-тригидрокси-толуол, гетероциклизация, бензопиран-2-оны, полигидроксипроизводные акридин--карбоновой кислоты, ацилирование, бромирование, компьютерный скрининг, биофизические характеристики, токсичность, фунгицидность, противомикробная активность

**18. Наличие аналога для сопоставления результатов (продукции):** Ближайшими аналогами полученных продуктов являются продукты циклоконденсации 1,3-дигидроксibenзола (резорцина) и 1,3,5-тригидроксibenзола (флороглюцина), а также азосоединения на основе пиразол-5-она. Полученные в ходе выполнения настоящей работы результаты и продукты являются новыми.

**19. Преимущества полученных результатов (продукции) по сравнению с результатами аналогичных отечественных или зарубежных НИР:**

- а) по новизне: отдельные результаты не новы
- б) по широте применения: на межотраслевом уровне
- в) в области получения новых знаний: в области создания новых материалов, продуктов, процессов, устройств, услуг, систем, методов, технологий (для экспериментальной разработки)

**20. Степень готовности полученных результатов к практическому использованию (для прикладного научного исследования и экспериментальной разработки):** выполнен экспериментальный образец (установки, методики, системы, программы и т.д.)

**21. Предполагаемое использование результатов и продукции:** Полученные полиядерных гетероциклических соединений органические соединения гетероциклического строения будут использованы для проведения углубленных испытаний на биологическую активность с целью выработки рекомендаций по синтезу новых прекурсоров для химико-фармацевтических препаратов, для получения сорбционно-активных волокнистых материалов, для получения модифицированных наноразмерными частицами серебра биоцидных текстильных материалов. Разработанные методики синтеза полиядерных гетероциклических соединений, а также найденные в синтезированных рядах соединений закономерности «структура – свойства» будут использованы в направленном синтезе новых полифункциональных соединений на основе МФГ, обладающих практически важными свойствами.

**22. Форма представления результатов:** 1. Научно-технические отчеты (промежуточный и аннотированный) - 2 2. Статьи в российских изданиях - 4 3. Доклады на всероссийских и международных конференциях - 12 4. Заявки на объекты промышленной собственности (ноу-хау) - 1 5. Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук - 1

**23. Использование результатов в учебном процессе:** создание новых дисциплин

**24. Предполагаемое развитие исследований:** В соответствии с календарным планом работ и с учетом результатов, полученных на этапе 2015г., на следующем этапе 2016г. будут проведены углубленные биологические испытания синтезированных соединений и разработаны рекомендации по их потенциальному практическому применению в качестве прекурсоров для получения химико-фармацевтических препаратов. В соответствии с результатами, полученными при изучении комплексообразования синтезированных соединений, в том числе красителей, с ионами и наноразмерными частицами металлов будут разработаны методики получения окрашенных текстильных материалов, содержащие наноразмерные частицы серебра и изучены их биоцидные свойства. Ряд из синтезированных полифункциональных, содержащих хелатирующие группы, органических соединений будут испытаны в качестве модификаторов полимерных материалов с целью получения эффективных сорбентов тяжелых металлов. По результатам испытаний сорбционной активности полученных материалов будут разработаны рекомендации по их практ

**25. Количество сотрудников, принимавших участие в выполнении работы и указанных в научно-технических отчетах в качестве исполнителей приведено в приложении №1**

**26. Библиографический список публикаций, отражающих результаты научно-исследовательской работы приведен в приложении №2**

Ректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего профессионального образования  
«Московский государственный университет  
дизайна и технологии»

\_\_\_\_\_

(подпись)

В.С. Белгородский

М.П.

Руководитель проекта

\_\_\_\_\_

(подпись)

К. И. Кобраков