

На правах рукописи



ЗАЛЕПКИНА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА

**СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ
2-СЕЛАНИЛПИРИДИН-1-ОКСИДА ДЛЯ ЗАЩИТЫ
МАТЕРИАЛОВ ОТ БИОПОВРЕЖДЕНИЙ**

02.00.03 – Органическая химия (химические науки)

03.02.08 – Экология (химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Нижний Новгород – 2018 г.

Работа выполнена в Нижегородском государственном техническом университете им. Р.Е. Алексеева и в Национальном исследовательском Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского

- Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор
Борисов Александр Владимирович
- Научный консультант:** доктор биологических наук, профессор
Смирнов Василий Филиппович
- Официальные оппоненты:** **Таранцева Клара Рустемовна**
доктор технических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный технологический университет», заведующая кафедрой «Биотехнологии и техносферная безопасность».
- Корнев Александр Николаевич**
доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской Академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории кремнийорганических соединений.
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки федеральный исследовательский центр "Комплексный научный центр Уральского отделения Российской академии наук"

Защита состоится «21» сентября 2018 г. в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д. 212.165.06 при Нижегородском государственном техническом университете им. Р.Е. Алексеева по адресу: 603950, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородского государственного технического университета им. Р.Е. Алексеева и на сайте <http://www.nntu.ru/content/aspirantura-i-doktorantura/dissertacii>

Автореферат разослан 10 августа 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Соколова Т.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одной из важных эколого-технологических проблем является биodeградация промышленных материалов под воздействием микроорганизмов, главным образом мицелиальных (плесневых) грибов. Среди промышленных материалов в значительной степени биоразрушениям подвергаются лакокрасочные материалы (ЛКМ) как в таре, так и в виде лакокрасочных покрытий на различных подложках (металлы, древесина, пластик, бетоны и др.). Микромицеты способны использовать ЛКМ в качестве источника питания и даже незначительное поражение этих материалов грибами может привести к прогрессирующим деструкционным процессам. Рост грибов в материалах способен негативно влиять на экологию человека. Основным способом защиты ЛКМ от биоповреждений является использование различных добавок, придающих материалу грибостойкость. В связи с этим поиск новых соединений, подавляющих жизнедеятельность микроорганизмов, представляет актуальную задачу.

Известно, что широким спектром биологической активности обладают 2-меркаптопиридин-1-оксид и его производные. Металлокомплексные соединения на основе 2-меркаптопиридин-1-оксида, такие как цинк пиритион и медь пиритион, нашли коммерческое применение в качестве промышленных фунгицидов и биоцидов в смазочно-охлаждающих жидкостях, в производстве лакокрасочных материалов и косметических средств. В тоже время, сведения о биактивности 2-селанилпиридин-1-оксида и его производных весьма ограничены. Впрочем, и химия этого соединения также мало изучена. Учитывая чрезвычайно быстро растущий интерес к химии селеноорганических соединений и высокий потенциал биоактивности таких соединений, исследования в этом направлении представляются также актуальными и перспективными. Выявление взаимосвязи между биологической активностью соединений и особенностями в их строении позволит создать основу для целенаправленного синтеза соединений с заранее прогнозируемым характером их воздействия на живые объекты.

Цели и задачи исследования. Целью работы является разработка методов синтеза новых производных 2-селанилпиридин-1-оксида, изучение их биологической активности по отношению к микроорганизмам - биодеструкторам лакокрасочных материалов.

Для реализации цели были решены следующие задачи:

1. Синтез и установление структуры производных 2-селанилпиридин-1-оксида;
2. Исследование биологической активности 2-селанилпиридин-1-оксида и его производных, которое включает:
 - оценку их биоцидных (фунгицидных и бактерицидных) свойств;

- изучение их действия на рост биомассы и активность ряда ферментов микроскопических грибов, активных деструкторов промышленных материалов;

- проведение эколого-токсикологической оценки степени токсичности ряда исследуемых соединений;

3. Изучение возможности применения синтезированных соединений для защиты ЛКМ от биоповреждений, вызываемых грибами.

Научная новизна.

Впервые установлено, что 2-хлорселанилпиридин-1-оксид – продукт хлорирования 2-селанилпиридин-1-оксида сульфурилхлоридом, в кристаллическом состоянии находится в мономерной форме, стабилизированной за счет внутримолекулярного Se•••O взаимодействия.

Впервые установлено, что при взаимодействии 2-хлорселанилпиридин-1-оксида с *транс*-стильбеном в метиленхлориде образуется продукт стереоспецифичного полярного циклоприсоединения по кратной связи с замыканием цикла атомом азота пиридинного фрагмента – производное 2,3-дигидропиридо[1,2-b][1,4,2]-оксаселеназиния-5.

Впервые проведено селененирование цитизина и по реакции с 2-хлорселанилпиридин-1-оксидом с высоким выходом синтезирован соответствующий селенениламид.

На основе 2-селанилпиридин-1-оксида и хлоридов переходных металлов синтезированы бис(1-оксипиридил-2-селеноляты)кадмия(II), цинка(II), никеля(II) и меди(II). Методом рентгеноструктурного анализа (РСА) установлена их молекулярная и кристаллическая структура.

Выявлены соединения, обладающие наибольшей биологической активностью в отношении исследуемых тест-организмов. Показано, что биологическая активность селенсодержащих соединений превосходит активность их серосодержащих аналогов.

На основе проведения эколого-токсикологических исследований установлены пороговые концентрации токсичности ряда соединений с использованием тест-культур цериодафний *Ceriodaphnia affinis* и водорослей *Scenedesmus quadricauda*, и даны рекомендации по возможному использованию этих соединений в качестве фунгицидных препаратов.

Впервые показана возможность использования 2-селанилпиридин-1-оксида, ди(2-пиридил-1-оксид)диселенида и бис(N-оксипиридин-2-селенолат)кадмия(II) в качестве средств защиты лакокрасочных материалов от биодegradации, вызываемой микроскопическими грибами.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что синтезированы производные 2-селанилпиридин-1-оксида, обладающие биологической активностью, которую удается регулировать путем изменения структуры этих соединений.

Разработанные методы синтеза на основе 2-селанилпиридин-1-оксида и полученные соединения могут найти применение в тонком органическом синтезе. Экспериментально доказанная способность добавок 2-селанилпиридин-1-оксида, ди(2-пиридил-1-оксид)диселенида и бис(N-оксипиридин-2-селенолят)кадмия(II) в ЛКМ обеспечивать этим композициям грибостойкие свойства позволяет рекомендовать указанные соединения в качестве средств защиты промышленных материалов от биоповреждений, вызываемых микроскопическими грибами.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Методы синтеза селенсодержащих соединений на основе 2-селанилпиридин-1-оксида.
2. Широкий спектр ингибирующего действия селенсодержащих соединений на метаболизм грибов обусловлен способностью селена накапливаться как внутри, так и на поверхности клеток грибов.
3. С точки зрения влияния на окружающую среду использование органических селенсодержащих соединений в качестве средств защиты ЛКМ от биоповреждений не может быть основано только на их эколого-токсикологических характеристиках (пороговых концентрациях), а должно учитывать также эколого-токсикологические характеристики защищаемого материала.

Апробация работы. Материалы диссертационного исследования были доложены на: Международной молодежной научно-практической конференции «Научные исследования и разработки молодых ученых IX» (Новосибирск, 2016), Всероссийской научной конференции с международным участием «Факторы устойчивости растений и микроорганизмов в экстремальных природных условиях и техногенной среде» (Иркутск, 2016), 21-ой нижегородской сессия молодых ученых (Княгинино, 2016); XVI Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии» (Москва, 2016); VI Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды» (Чебоксары, 2016), XXI Всероссийской конференции молодых ученых – химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2018). По материалам диссертации опубликовано 18 работ, из них 3

статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ.

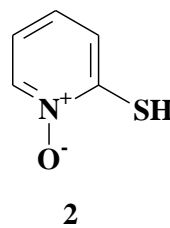
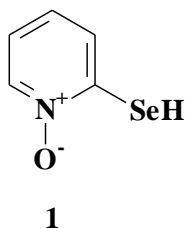
Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечена применением поверенного высокоточного современного аналитического оборудования и большим объемом исследований. Выводы, сделанные автором, адекватны полученным результатам.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы, включающего 359 источников, в том числе 281 – на иностранных языках. Работа изложена на 166 страницах, включает 57 рисунков, 17 таблиц.

Благодарности. За помощь в подготовке диссертации, за ценные консультации автор выражает благодарность научному руководителю профессору, д.х.н. А.В. Борисову, научному консультанту профессору, д.б.н. В.Ф. Смирнову, сотрудникам кафедры «Производственная безопасность, экология и химия» НГТУ им. Р.Е. Алексеева и сотрудникам лаборатории микробиологического анализа отдела химико-биологических исследований НИИ химии ННГУ им. Н.И. Лобачевского, профессору К. Гоми и коллективу кафедры «Bioindustrial Genomics» Tohoku University за предоставление возможностей для проведения генетических экспериментов и консультации.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве основных объектов исследования служили 2-селанилпиридин-1-оксид (**1**) и его производные. Для сравнительной оценки полученных результатов применялись 2-меркаптопиридин-1-оксид (**2**) и некоторые его производные. Соединения **1** и **2** синтезированы по известным методикам^{1,2}.



Структура синтезированных в работе соединений устанавливалась методами ЯМР спектроскопии и РСА. Состав новых полученных соединений подтвержден данными элементного анализа.

¹Mauther G.H., Chu S.H., Lee C.M. // J. Org. Chem. 1962, 27, 3671;

²Show E., Bernstein J., Losee K., Lott W.A. // J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4362.

В экспериментах по определению биологической активности использовались следующие тест-культуры грибов: *Alternaria alternata* Keissler, *Penicillium cyclopium* Westling, *Penicillium chrysogenum* Thom, *Aspergillus oryzae* Cohn, *Aspergillus terreus* Thom, *Aspergillus niger* van Tieghem, бактерий: *Escherichia coli* Migula, *Staphylococcus aureus* Rosenbach, *Pseudomonas aeruginosa* Schröter, полученные из Всероссийской Коллекции Микроорганизмов.

Для проведения экспериментов по определению минимальной ингибирующей концентрации использовалась агаризованная среда Чапека-Докса для грибов, мясопептонный агар – для бактерий. Инкубация грибов длилась 7 суток при $(27\pm 2)^\circ\text{C}$ и влажности 90%, бактерий – 3 суток при $(37\pm 2)^\circ\text{C}$ и влажности 90%. Исследование ингибирования роста микроорганизмов Se(S)-содержащими соединениями проводилось диско-диффузионным методом¹. Бицидная активность исследуемых соединений изучалась по общепринятой методике², на основе оценки линейной скорости роста.

В биохимических экспериментах использовались *A. oryzae*, *A. terreus* и *P. chrysogenum*. Грибы выращивались на обедненной по углероду жидкой питательной среде Чапека-Докса. В экспериментах по определению активности экзоферментов в указанную жидкую питательную среду вносились сосновые опилки – 10.0 г/л, в качестве индуктора активности оксидоредуктаз в культуральной среде.

Для оценки прироста биомассы *A. oryzae* культивировался в течение 7 суток на жидкой питательной среде Чапека-Докса без и с введенными селенсодержащими соединениями, после чего мицелий был отфильтрован и высушен до постоянной массы. Масса контрольного мицелия принималась за 100%. Прирост биомассы опытных образцов оценивался в процентах по отношению к контролю.

Анализ проб для элементного анализа мицелия осуществлялся методом атомно-эмиссионной спектроскопии с использованием спектрометра с индуктивно-связанной плазмой Prodigy High Dispersion ISP «Teledyne Instruments Leeman Labs» (США). Пробоподготовка проводилась путём «мокрого» озоления.

Содержание селена и металлов в мицелии гриба определялось методом рентгеновского микроанализа с построением карт распределения элементов. Электронная микроскопия мицелия *A. oryzae* выполнялась с помощью микроскопа JSM-IT300LV «JEOL» (Япония), оснащенного энергодисперсионным детектором X-MaxN 20 «Oxford

¹Wiegand I, Hilpert K, Hancock RE. // Nat Protoc. 2008, 3(2):163–175

²Андреева Е. И. Методические испытания по определению фунгицидной активности новых соединений. Черкассы: НИИТЭХИМ, 1984. 34 с.

Instruments» (Великобритания).

Активность ферментов определялась спектрофотометрически (Shimadzu UVmini-1240 (Япония)): каталазы – по убыли H_2O_2 ($\lambda=240$ нм)¹, фенолоксидазы – по окислению п-фенилендиамина (при $\lambda = 535$ нм)², пероксидазы – по окислению п-фенилендиамина в присутствии H_2O_2 ($\lambda=535$ нм)³. Содержание белка в культуральной жидкости и в мицелии определяли по методу Лоури-Фолина⁴.

Уровень экспрессии генов *A. oryzae* RIB-40 определялся микрочиповым анализом ДНК⁵. За степень экспрессии гена принималось отношение нормализованных интенсивностей экспериментальной мРНК к контрольной мРНК. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени была выполнена с использованием Mini Opticon real-time PCR system «Bio-Rad Laboratories» (США) с детекцией SYBR Green. Для приготовления реакционной смеси использовался набор DyNAmo SYBR Green qPCR «Finnzymes Oy» (Финляндия).

Для оценки токсикологических характеристик исследуемых соединений использовались методы биотестирования ФР.1.39.2007.03221 и ФР.1.39.2007.03223. Подготовка проб и процедура биотестирования проводились по методикам определения токсичности вод, водных вытяжек из почв, осадков сточных вод и отходов по смертности периодафний (тест-культура – *Ceriodaphnia affinis* Lilljeborg) и по изменению численности водорослей (тест-культура – *Scenedesmus quadricauda* Vreb) соответственно.

Устойчивость к действию грибов ЛКМ оценивалась по ГОСТ 9.050-75⁶, метод 1, метод 2.

Полученные экспериментальные данные были статистически обработаны с помощью программы «Microsoft Excel». Для установления достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде средних значений с указанием средней квадратичной ошибки. Для оценки статистической значимости различий использовался уровень вероятности $p < 0.05$.

¹Li Y, Shellhorn HE. // J Biomol Tech. 2007, 18(4):185–187

²Flurkey W.H., Ratcliff B., Lopez L., Kuglin J., Dawley R.M. // Enzymatic Browning and its Prevention. 1995. 6:81–89

³Nagaraja P., Shivakumar A., Kumar S.A. // Anal Sci. 2009, 25(10):1243–1248

⁴Досон Р., Эллиот Д., Джонс К. Справочник биохимика. М.: Мир, 1991. 464 с.

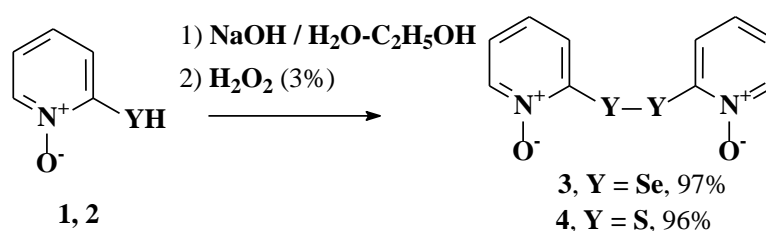
⁵Terabayashi Y., Sano M., Yamane N., Marui J., Tamano K., Sagara J., Dohmoto M., Oda K., Ohshima E., Tachibana K., Higa Y., Ohashi S., Koike H., Machida M. // Fungal Genetics and Biology 2010, 47(12): 953-961.

⁶ГОСТ 9.050–75 Единая система защиты от коррозии и старения. Покрытия лакокрасочные. Методы лабораторных испытаний на устойчивость к воздействию плесневых грибов. – М.: Изд-во стандартов. 2003. 7с.

1. Синтез производных 2-селанил- и 2-меркаптопиридин-1-оксидов

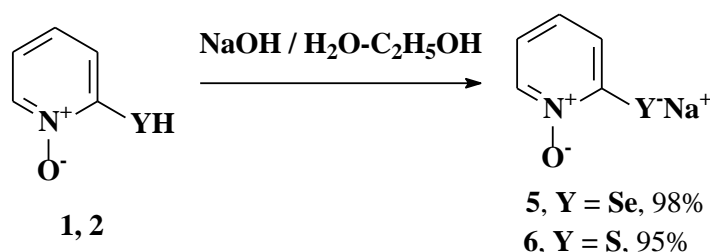
Известные методики окисления соединений 2-селанилпиридин-1-оксида **1** и 2-меркаптопиридин-1-оксида **2** в соответствующие дихалькогениды включают обработку суспензий этих соединений в воде перекисью водорода и приводят к получению целевых продуктов с выходами 70 – 81%^{1,2}. В работе значительно повышен выход продуктов за счет модификации указанных методик. Установлено, что при добавлении перекиси водорода к предварительно полученным водно-спиртовым растворам селенолята или тиолята натрия, выходы диселенида (**3**) и дисульфида (**4**) достигают 97 и 96% соответственно.

Схема 1



В кристаллическом состоянии селенолят (**5**) и тиолят (**6**) натрия выделены при выпаривании соответствующих водно-спиртовых растворов.

Схема 2



В литературе приводятся многочисленные методики получения координационных соединений на основе реакций обмена солей металлов с селенолами и тиолами, в том числе и соединениями **1** и **2**, различающиеся как характером реакционных условий, так и составом используемых солей. В настоящей работе использовалась общая методика, заключающаяся в обработке водно-спиртовых растворов селенолята **5** и тиолята **6** натрия хлоридами кадмия, цинка, меди и никеля. В результате с высокими выходами получены комплексы (**7** – **13**). Выходы соединений **7** – **13** и некоторые их характеристики приведены в табл. 1.

¹Henderson R., Rothgery E. F., Schnieder H.A. // U.S. Patent 4496559, 1985.

²Bernstein J., Losee K.A. // U.S. Patent 2742476, 1956.

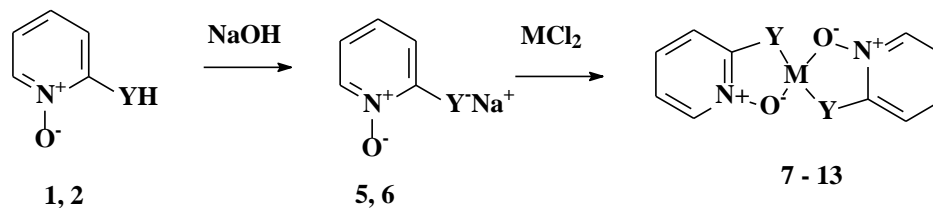


Таблица 1 – Выходы и характеристики комплексов 7 – 13.

Комплекс	Y	M	Выход (%)	T пл.(°C)	Растворитель для перекристаллизации
7	Se	Cd	94	263 – 265	C ₂ H ₅ OH
8	Se	Cu	94	238 – 239	C ₂ H ₅ OH-(CH ₃) ₂ SO (1:1)
9	Se	Zn	90	233 – 235	C ₂ H ₅ OH-(CH ₃) ₂ SO (1:1)
10	Se	Ni	91	282 – 283	C ₂ H ₅ OH
11	S	Cd	93	272 – 274	C ₂ H ₅ OH
12	S	Cu	95	230 – 231	C ₂ H ₅ OH-(CH ₃) ₂ NC(O)H (1:1)
13	S	Zn	90	260 – 261	C ₂ H ₅ OH

Молекулярная и кристаллическая структура комплексов 7, 9, 10 установлена методом РСА (рис. 1 – 3).

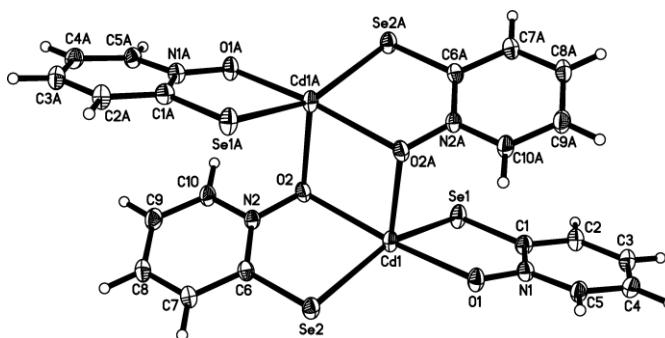


Рисунок 1 – Молекулярная структура комплекса 7. Избранные длины связей ($d/\text{Å}$) и валентные углы ($\omega/\text{град}$): Cd(1)—O(1) 2.269(3), Cd(1)—O(2) 2.373(3), Cd(1)—O(2A) 2.383(3), Cd(1)—Se(1) 2.5586(5), Cd(1)—Se(2) 2.5629(5), Se(1)—C(1) 1.879(4), Se(2)—C(6) 1.872(4), O(1)—N(1) 1.333(4), O(2)—N(2) 1.343(4), O(2A)—Cd(1)—Se(1) 98.56(7), O(1)—Cd(1)—Se(2) 99.96(7), O(2)—Cd(1)—Se(2) 77.65(7), O(2A)—Cd(1)—Se(2) 106.85(7), O(1)—Cd(1)—O(2) 167.17(11), O(1)—Cd(1)—O(2A) 90.23(11), O(2)—Cd(1)—O(2A) 78.58(10), O(1)—Cd(1)—Se(1) 81.26(7), Se(1)—Cd(1)—Se(2) 154.536(17), Cd(1)—O(2)—Cd(1A) 101.42(10), O(2)—Cd(1)—Se(1) 106.41(7).

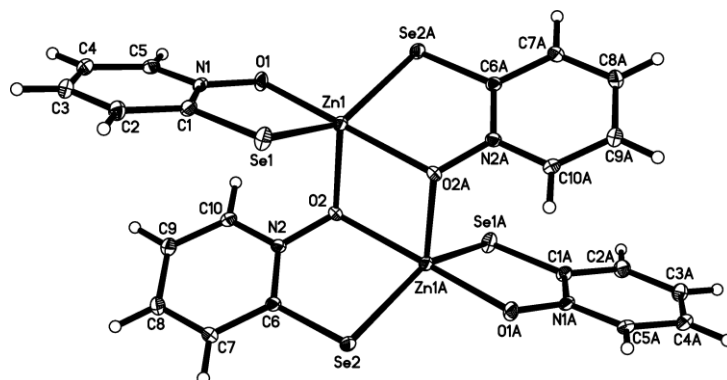


Рисунок 2 – Молекулярная структура комплекса **9**. Избранные длины связей ($d/\text{Å}$) и валентные углы ($\omega/\text{град}$): Zn(1)—O(1) 2.209(2), Zn(1)—O(2) 2.066(2), Zn(1)—O(2A) 2.117(2), Zn(1)—Se(1) 2.404(4), Zn(1)—Se(2) 2.409(4), Se(1)—C(1) 1.857(2), Se(2)—C(6) 1.869(2), O(1)—N(1) 1.353(3), O(2)—N(2) 1.338(3), O(1A)—Zn(1)—Se(1) 111.78(5), O(1)—Zn(1)—Se(1) 82.49(5), O(2)—Zn(1)—Se(1) 93.85(5), O(1A)—Zn(1)—Se(2) 104.43(5), Se(1)—Zn(1)—Se(2) 143.53(2), Zn(1)—O(1)—Zn(1A) 100.47(7), O(1)—Zn(1)—O(2) 172.96(7), O(1)—Zn(1)—O(1A) 79.53(7), O(2)—Zn(1)—O(1A) 96.37(7), O(1)—Zn(1)—Se(2) 100.35(5), O(2)—Zn(1)—Se(2) 86.23(5)

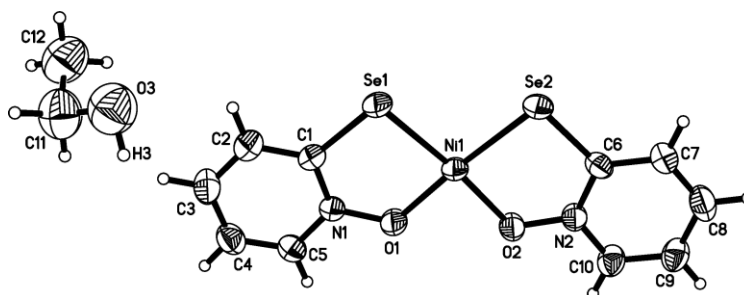
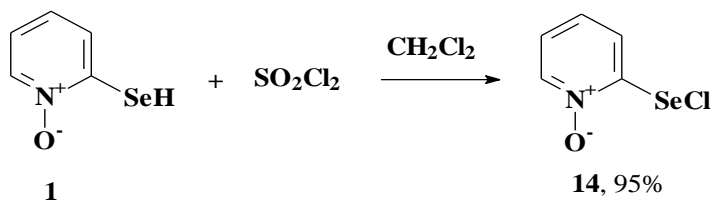


Рисунок 3 – Молекулярная структура комплекса **10**. Избранные длины связей ($d/\text{Å}$) и валентные углы ($\omega/\text{град}$): Ni(1)—O(1) 1.863(3), Ni(1)—O(2) 1.875(3), Ni(1)—Se(2) 2.2473(7), Ni(1)—Se(1) 2.2495(7), Se(1)—C(1) 1.894(4), Se(2)—C(6) 1.887(5), O(1)—N(1) 1.359(4), O(2)—N(2) 1.346(5), O(3)—C(11) 1.426(3), C(11)—C(12) 1.503(3), O(1)—Ni(1)—O(2) 85.36(13), O(1)—Ni(1)—Se(2) 175.07(9), O(2)—Ni(1)—Se(2) 89.91(10), O(1)—Ni(1)—Se(1) 90.19(9), O(2)—Ni(1)—Se(1) 174.58(10), Se(2)—Ni(1)—Se(1) 94.61(2), C(1)—Se(1)—Ni(1) 92.85(12), C(6)—Se(2)—Ni(1) 93.21(13), N(1)—O(1)—Ni(1) 119.5(2), N(2)—O(2)—Ni(1) 119.4(2).

РСА исследования показали, что соединения **7** и **9** с одной стороны, и соединение **10** с другой, относятся к принципиально различным по структуре типам. Комплексы **7** и **9** изоструктурные и представляют собой centrosимметричные димеры. Соединение **10** является мономером и включает сольватную молекулу $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Координационный полиэдр атомов металлов в комплексах **7** и **9** представляет собой искаженную тригональную бипирамиду с атомами Se(1), Se(2) и O(2A) в экваториальной плоскости и атомами кислорода O(1) и O(2), занимающими аксиальные положения. В комплексах **7** и **9** атомы селена двух лигандов находятся в *транс*-конфигурации. Атом никеля в комплексе **10** имеет искаженную плоскочувратную координацию и окружен двумя атомами селена Se(1) и Se(2) и двумя атомами кислорода O(1) и O(2) от двух лигандов. В отличие от комплексов **7** и **9**, в комплексе **10** атомы селена лигандов принимают *цис*-конфигурацию.

Известно, что весьма перспективными соединениями в плане их потенциальной биоактивности являются селен-, азотсодержащие гетероциклы и селенениламины. Во многих синтезах соединений указанных классов в качестве ключевого реагента применяются органиселененилгалогениды. Учитывая это, с целью дальнейшей модификации 2-селанилпиридин-1-оксида **1** нами проведено его хлорирование с помощью сульфурилхлорида. В результате этой реакции нами получен 2-хлорселанилпиридин-1-оксид (**14**).

Схема 4



Судя по данным РСА, в кристаллическом состоянии селенилхлорид **14** имеет практически плоское строение (максимальное отклонение атомов от плоскости составляет 0.012 Å) и стабилизирован в мономерной форме за счет внутримолекулярного не валентного взаимодействия Se•••O (рис. 4). Таким образом, насколько нам известно, соединение **14** является первым представителем гетаренселенилгалогенидов, стабилизированных по такому типу.

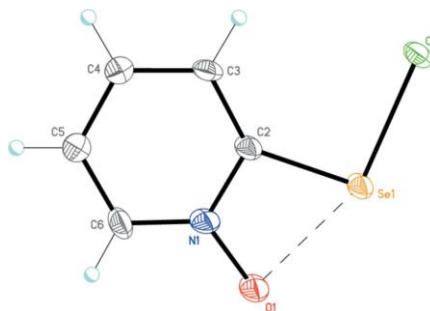


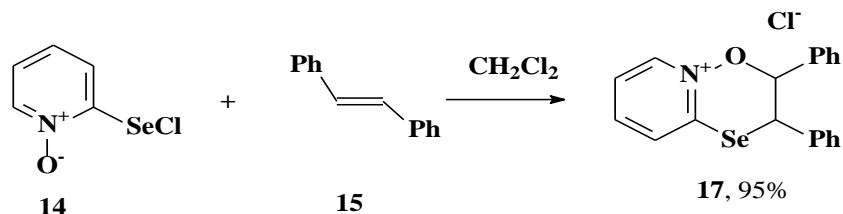
Рисунок 4 – Молекулярная структура 2-хлорселанилпиридин-1-оксида **14**. Избранные длины связей ($d/\text{Å}$), валентные и торсионные углы ($\omega/\text{град}$): Se(1)—C(2) 1.892 (4), Se(1)—Cl(1) 2.2506 (11), O(1)—N(1) 1.339 (4), N(1)—C(6) 1.350 (6), N(1)—C(2) 1.354 (5), C(2)—Se(1)—Cl(1) 94.48 (11), O(1)—N(1)—C(6) 124.8 (3), O(1)—N(1)—C(2) 112.9 (3), C(6)—N(1)—C(2) 122.3 (4), N(1)—C(2)—C(3) 121.0 (4), N(1)—C(2)—Se(1) 102.1 (3), C(3)—C(2)—Se(1) 136.9 (3), O(1)—N(1)—C(2)—C(3) -179.4 (4), C(6)—N(1)—C(2)—Se(1) -178.5 (4), Cl(1)—Se(1)—C(2)—N(1) -179.0 (3), Se(1)—C(2)—C(3)—C(4) 178.9 (4), O(1)—N(1)—C(6)—C(5) 179.2 (4), Cl(1)—Se(1)—C(2)—C(3) 1.0 (5), N(1)—C(2)—C(3)—C(4) -1.0 (7).

Для получения производных 2-селанилпиридин-1-хлорида **14** мы вовлекли его в реакции с непредельным соединением – *транс*-стильбеном (**15**) и известными природными амином – цитизинном (**16**).

В реакции с *транс*-стильбеном **15** в хлористом метиле образуется с высоким выходом продукт полярного циклоприсоединения селенилхлорида по двойной связи с

замыканием цикла атомом кислорода N-оксипиридинного фрагмента исходного реагента – хлорид *транс*-2,3-дифенил-2,3-дигидропиридо[1,2-*b*][1,4,2]-оксаселеназиния-5 (**17**).

Схема 5



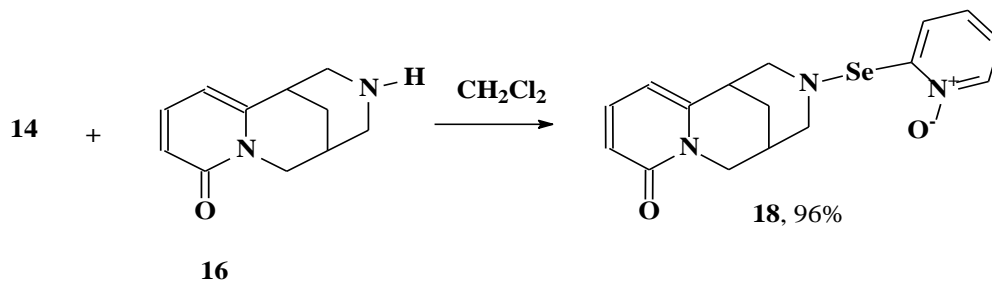
В спектре ПМР соединения **17**, наряду с сигналами протонов фенильных групп и пиридинного фрагмента, наблюдается одиночный набор двух дублетных сигналов с $^3J = 10.8$ Гц в областях δ 6.05 и 6.30 м.д., отнесенный к протонам фрагментов CHSe и CNO соответственно.

С учетом этих данных и результатов РСА анализа ранее полученных продуктов циклоприсоединения по кратным связям 2-хлорсульфенил-1-пиридин-1-оксида¹ – серосодержащего аналога соединения **14**, можно считать, что взаимодействие реагента **14** с алкеном **15** протекает стереоспецифично по схеме *цис*-циклоприсоединения.

В качестве амина для синтеза селенениламида был выбран цитизин **16** – природное соединение, известное широким спектром биоактивности. Выбор данного соединения был обусловлен тем, что в настоящее время проводятся интенсивные исследования по синтезу его производных и открываются все новые практически полезные свойства производных этого алкалоида.

В работе разработана оригинальная методика селененирования цитизина 2-селанилпиридин-1-хлоридом, позволяющая получать целевой 2-(6-оксо-7,11-дiazotрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридека-2,4-диен-11-илселанил)пиридин-1-оксид (**18**) с высоким выходом. Обычно при селененировании аминов в качестве со-реагента – акцептора HCl используется триэтиламин. Установлено, что при использовании традиционной методики селененирования цитизина образуется смесь гидрохлорида триэтиламина и селенениламида **18**, из которой выделить целевой селенениламид в чистом виде не удается. Поэтому в работе использовали двукратный избыток цитизина, а получающийся в ходе реакции гидрохлорид цитизина легко выделялся из реакционной массы. Затем из этой соли был регенерирован цитизин.

¹Османов В.К., Фукин Г.К., Борисов А.В. // Изв. АН. Серия химическая. 2009, 3: 633.



В спектре ПМР соединения **18** имеются наборы сигналов в областях δ 8.22 (1H, д, $^3J = 6.2$, Н-6'), 7.59 (1H, д, $^3J = 7.8$, Н-3'), 7.38 (1H, дд, $^3J = 7.8$, $^3J = 7.3$, Н-4'), 7.30 (1H, дд, $^3J = 7.3$, $^3J = 6.2$, Н-5'), соответствующих протонам оксипиридинного фрагмента, и сигналов в областях δ 7.16 (1H, дд, $^3J = 8.8$, $^3J = 6.9$, Н-4), 6.39 (1H, дд, $^3J = 8.8$, $^3J = 1.1$, Н-5), 6.15 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^3J = 0.8$, Н-3), 4.04 (1H, д, $^2J = 15.4$, Н-8_{экв}), 3.77 (1H, дд, $^2J = 15.4$, $^3J = 6.7$, Н-8_{акс}), 3.28 (1H, уш.д, $^2J = 12.1$, Н-10_{экв}), 3.17 (1H, дт, $^2J = 9.6$, $^3J = 1.8$, Н-12_{экв}), 3.06 (1H, д, $^3J = 2.5$, Н-1), 2.82 (1H, уш.д, $^2J = 12.1$, Н-10_{акс}), 2.75 (1H, уш.д, $^2J = 9.6$, 12_{акс}), 2.56 (1H, дд, $^3J = 6.1$, $^3J = 3.0$, Н-9), 1.88 (1H, д, $^2J = 11.1$, Н-13_{син}), 1.79 (1H, д, $^2J = 11.1$, Н-13_{анти}), отнесенных к протонам цитизинильного остова.

2. Биологическая активность 2-селанилпиридин-1-оксида и его производных

Известно, что химические соединения, являясь ксенобиотиками, выполняют роль одного из абиотических факторов среды (химический). Исследование механизмов их действия на живые объекты является предметом факториальной экологии, так как в зависимости от направленности их действия на живые объекты может быть определено дальнейшее практическое использование этих соединений, а также даны рекомендации по их целенаправленному и планомерному синтезу. Поэтому в соответствии с поставленной целью было определено действие полученных в работе селен- и серосодержащих соединений на процессы жизнедеятельности микроорганизмов – активных деструкторов промышленных материалов. В качестве контрольного соединения выбран N-оксипиридин (**19**), в структуре которого отсутствуют селен- или серосодержащие фрагменты.

2.1. Биологическая активность по отношению к грибам и бактериям. Было выявлено биологическое действие полученных соединений на жизнедеятельность микроорганизмов (грибов и бактерий) (табл. 2, 3).

Таблица 2 – Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) исследуемых соединений по отношению к грибам, активными биодеструкторам промышленных материалов

Вид микро-организма Соединение	МИК, %					
	<i>Alt. alternata</i>	<i>A. oryzae</i>	<i>A. terreus</i>	<i>A.niger</i>	<i>P. cyclopium</i>	<i>P.chrysogenum</i>
Селенсодержащие соединения						
1	0.25	0.50	0.25	0.50	0.25	0.25
3	0.10	0.50	0.25	0.25	0.15	0.15
5	1.00	1.00	2.50	0.25	2.50	1.00
7	0.10	0.10	0.25	0.50	0.25	0.25
8	0.25	0.25	1.00	1.00	0.50	0.50
9	0.50	0.50	1.00	1.00	1.00	1.00
10	0.50	1.00	1.00	1.00	0.50	1.00
17	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
18	10.00	–	–	10.00	10.00	10.00
Серосодержащие соединения						
2	0.15	0.25	1.00	0.50	0.15	0.50
4	0.25	0.50	–	0.50	1.00	1.00
6	0.50	1.00	–	1.00	1.00	1.00
11	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
12	0.50	–	–	–	1.00	1.00
13	0.25	1.00	1.00	1.00	1.00	0.50
19 (Контроль)	–	–	–	–	–	–

« – » – ингибирование роста в используемых концентрациях не обнаружено

Как следует из таблицы 2, селенсодержащие соединения на основе 2-селанилпиридин-1-оксида обладают большей биологической активностью в отношении исследуемых микроорганизмов по сравнению с серосодержащими соединениями на основе 2-меркаптопиридин-1-оксида. В то же время можно отметить, что в ряду селенсодержащих соединений продукты **7 – 10** проявляют меньшую биологическую активность по сравнению с исходным соединением **1**, а также с продуктом его окисления **3**. Особенно следует отметить соединение **17**, продукт реакций 2-хлорселанилпиридин-1-оксида **14** с *транс*-стильбеном, которое даже в концентрации 10.0 % не проявляет фунгицидного действия к некоторым видам микромицетов.

Исследование бактерицидной активности проводилось только для соединений, обладающих значительной биологической активностью по отношению к грибам (табл. 2).

Таблица 3 – Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) исследуемых соединений по отношению к бактериям

№ соединения \ Вид микро-организма	МИК, %		
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Селенсодержащие соединения			
1	1.00	1.00	2.50
3	1.00	1.00	1.00
5	1.00	1.00	1.00
7	1.00	1.00	0.10
8	1.00	1.00	1.00
9	1.00	1.00	–
Серосодержащие соединения			
2	2.50	1.00	2.50
4	1.00	1.00	1.00
6	0.50	0.50	1.00
11	1.00	1.00	1.00
12	1.00	1.00	–
13	1.00	1.00	1.00
19 (Контроль)	–	–	–

« – » – ингибирование роста в используемых концентрациях не обнаружено

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что бактерицидный эффект исследуемых соединений также обусловлен атомами селена и серы, входящими в их состав. Стоит отметить, что практически все исследуемые селенсодержащие соединения обладают несколько большим бактерицидным эффектом, чем их серосодержащие аналоги. Наибольшим бактерицидным эффектом, среди всех изучаемых соединений обладает комплекс 2-селанилпиридин-1-оксида с кадмием **7**, а наименьшим – 2-меркаптопиридин-1-оксид **2**. В целом, как селен-, так и серосодержащие комплексные соединения обладают более выраженным бактерицидным эффектом, по сравнению с исходными соединениями **1** и **2**.

Установленные значения МИК показали, что по величине фунгицидного действия изучаемые соединения близки к различным техническим фунгицидам. Вышеизложенное позволяет рассматривать исследуемые соединения в качестве возможных средств защиты промышленных материалов от микробных биоповреждений. Таким образом, полученные результаты могут внести вклад в решение важной экологической проблемы биодegradации промышленных материалов и способствовать ресурсосбережению и рациональному природопользованию.

2.2 Действие селенорганических соединений на рост вегетативного мицелия.

Содержание селена и металлов в мицелии. Как отмечалось ранее, данные о физиолого-биохимических механизмах действия ксенобиотиков очень важны для факториальной экологии и проблем целенаправленного научно-обоснованного органического синтеза. В связи с тем, что биоповреждения, вызываемые мицелиальными грибами, наносят значительно больший ущерб, чем бактериальные биоповреждения¹, дальнейшие эксперименты были направлены на исследования действия изучаемых соединений на мицелиальные грибы. Известно, что эффективные средства защиты от биоповреждений должны эффективно действовать как на споры, так и вегетативный мицелий. В разделе 2.1 было показано действие исследуемых соединений в отношении спор. Действие соединений на вегетативный мицелий оценивалось через прирост биомассы.

Было обнаружено, что селенсодержащие соединения значительно подавляют рост биомассы *A. oryzae* в концентрациях 0 – 100 мг/л. Наименьшее подавление прироста биомассы наблюдалось при культивировании *A. oryzae* на среде, содержащей соединения **10, 5, 17** и **18** что согласуется с данными по МИК (табл. 2). Ранее было показано, что при высоких содержаниях селена близких к нашим (40 мг/л) также отмечалось снижение накопления биомассы у грибов *Penicillium nigricans*, *P. chrysogenum*, *Acremonium fusidiodies*². Авторами отмечалось, что при культивировании *A. oryzae* на средах, содержащих соединения **1, 3, 9** наблюдалось окрашивание мицелия в розовый цвет, что характерно при образовании элементарного селена. Подобное явление наблюдалось при культивировании *Candida utilis* на средах, содержащих селенит натрия³, и при деструкции органических селенидов базидиомицетами при концентрации от 2 до 20 мг/л по селену⁴. Известно несколько возможных механизмов действия селенсодержащих соединений на жизнедеятельность микроскопических грибов. Полагают, что селен подавляет их рост, ингибируя синтез белков, нуклеиновых кислот и компонентов клеточной стенки⁵, а также частично замещая серу в составе серосодержащих аминокислот в клетках микроорганизмов³. На следующем этапе работы было установлено содержание в мицелии гриба *A. oryzae* атомов селена и металлов из изучаемых соединений, при культивировании

¹Shah AA. // Biotechnol Adv.2008, 26:246–265;

²Блинохватов А. Ф., Денисова Г. В., Иванов А. И., Ильин Д. Ю. // Микология и фитопатология. 2000,34(5):42–45;

³Kieliszek M, Błażej S, Bzducha-Wróbel A, Kurcz A. // Biol Trace Elem Res. 2016, 169(2):387–393;

⁴Tsivileva O.M., Pankratov A.N., Markin A.V., Tsimbal O.A. // Uspehi medicinskoj micologii. 2014, 11: 278–281;

⁵Eswayah AS, Smith TJ, Gardiner PHE. // Appl Environ Microbio. 2016, 82(16):4848–4859

на средах, с введенными в их состав исследуемыми соединениями в концентрациях 10 – 100 мг/л. С ростом концентрации селена в среде, растет и его концентрация в мицелии. Это говорит об отсутствии у клеток микромицета защитных механизмов, препятствующих проникновению атомов селена внутрь. В наибольшем количестве селен обнаруживается в мицелии гриба, культивируемого на средах, содержащих комплексы цинка **9** и кадмия **7**. Можно предположить, что наличие металлов (кадмия и цинка) в составе указанных комплексных соединений способствует проникновению атомов селена в мицелий. Высказанное предположение в определенной мере подтверждает тот факт, что наличие натрия в составе соединения **3** не приводит к вышеописанному эффекту. Аналогичные результаты получены и при исследовании содержания атомов металлов в мицелии. Показано, что в наибольшем количестве в мицелии содержится кадмий. Методом сканирующей микроскопии и рентгеновской флуоресценции было показано, что атомы селена располагаются как на поверхности, так и внутри мицелия

2.3. Действие 2-селанилпиридин-1-оксида и его производных на активность оксидоредуктаз. Ферменты класса оксидоредуктаз играют важную роль в жизнедеятельности микроорганизмов, в том числе микроскопических грибов. Экстрацеллюлярные ферменты участвуют в метаболизме различных субстратов. Эндооксидоредуктазы участвуют в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза в клетках. Было показано, что практически все исследуемые соединения (за исключением соединения **8** и в отдельных случаях **1, 3**) подавляют общую активность экзооксидоредуктаз (каталазы, пероксидазы, фенолоксидазы). В связи с этим данные соединения можно использовать в качестве средств защиты от биоповреждений, вызываемых действием данных ферментов. Действие исследуемых соединений на активность эндооксидоредуктаз не однозначно и определяется биохимическими особенностями микромицета.

2.4. Влияние ди(2-пиридил-1-оксид)диселенида на уровень экспрессии генов. Как известно, изменение активности ферментов может быть связано с изменением их синтеза *de novo* в результате влияния исследуемых соединений на экспрессию генов. В связи с этим было определено влияние ди(2-пиридил-1-оксид)диселенида на уровень экспрессии генов *A. oryzae*. Выбор соединения **3** был обусловлен высокой биологической активностью этого соединения во всех предыдущих экспериментах. В общей сложности под влиянием соединения **3** изменяется уровень экспрессии 72 генов. Из них 16 генов показывают значительное снижение уровня экспрессии, а 30 – значительную активацию. Наиболее сильно подавляется экспрессия гена, который кодирует белок-переносчик ионов

меди. Наибольшая активация обнаружена для генов оксидоредуктаз и ферментов, поддерживающих окислительно-восстановительный гомеостаз. Данные о значительной активации генов оксидоредуктаз и глутатионтрансфераз, полученные методом микрочипового анализа ДНК, были подтверждены количественной ПЦР в реальном времени. Из этого можно заключить, что одним из первых последствий проникновения атомов селена в клетки *A. oryzae* является окислительный стресс, приводящий к нарушению окислительно-восстановительного равновесия.

2.5. Оценка эколого-токсикологических характеристик. Известно, что одной из эколого-химических задач является оценка токсикологического действия соединений на окружающую среду. В связи с чем, на примере соединений **1**, **3**, **7** и в качестве контрольного соединения **19**, методами биотестирования с использованием церидафний *C. affinis* и водорослей *S. quadricauda* определены пороговые концентрации (ЛК₁₀ и ЛК₂₀) (табл.4).

Таблица 4 – Эколого-токсикологические характеристики исследуемых соединений

Тест-культура	Пороговая концентрация	№ соединения			
		1	3	7	19
<i>S. quadricauda</i>	ЛК ₂₀ , мг/л	0.11	0.44	0.03	1 400.00
<i>C. affinis</i>	ЛК ₁₀ , мг/л	0.75	0.06	0.09	1 600.00

Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение селена в состав испытуемых соединений существенно повышает их токсичность, так как пороговые концентрация исследуемых селенсодержащих соединений по отношению к обоим тест-организмам значительно ниже, чем концентрации пиридин-1-оксида. Однако анализ литературных данных показывает, что исследуемые соединения близки по токсичности к известным техническим биоцидам, используемым для защиты промышленных материалов от микробиологических повреждений¹. Учитывая значительный ингибирующий эффект, установленный для селенсодержащих соединений, в отношении грибов и бактерий, и тот факт, что селен относится ко второму классу опасности (а не содержащий атомов селена пиридин-N-оксид является мало токсичным), мы полагаем целесообразным использование данных соединений для защиты промышленных материалов в технических изделиях и сооружениях, где ограничен контакт с человеком.

¹Amara I., Mileda W., Slama R. B., Ladhari N. // Environmental toxicology and pharmacology. 2018,57:115–130.

2.6. Использование 2-селанилпиридин-1-оксида и его производных для защиты ЛКМ от биоповреждений, вызываемых микроскопическими грибами. На следующем этапе работы оценивалось возможность использования селенорганических соединений в качестве средств защиты ЛКМ от биоповреждений, вызываемых грибами. Для этого в состав различных ЛКМ (эмали: ПФ-115, НЦ-132М, МА-15) были введены соединения **1, 3, 7** с высокой биологической активностью по отношению к грибам. Установлено, что все используемые ЛКМ, не содержащие биоцидов, являются не грибостойкими и нуждаются в защите от биоповреждений. После применения указанных соединений в концентрациях 0.10 – 1.00 % данные ЛКМ одновременно становятся грибостойким и фунгицидным.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза новых производных 2-селанилпиридин-1-оксида, и расширен спектр селенсодержащих соединений на основе известных методов. Выявлена их биологическая активность по отношению к микроскопическим грибам, активным деструкторам промышленных материалов.
2. На основе реакций 2-пиридин-1-оксид селенолата натрия с хлоридами переходных металлов (кадмия, цинка, меди, никеля) синтезированы бис(N-оксипиридин-2-селенолаты) соответствующих металлов. Молекулярная и кристаллическая структура трех комплексов изучена методом РСА.
3. Показано, что 2-хлорселанилпиридин-1-оксид, полученный хлорированием 2-селанилпиридин-1-оксида, стабилизирован в мономерной форме за счет внутримолекулярного вторичного $Se\cdots O$ взаимодействия. Установлено, что указанный селенилхлорид реагирует с *транс*-стильбеном по схеме полярного циклоприсоединения с образованием хлорида пиридо[1,2-b][1,4,2]-оксаселеназиния-5, а в реакции с цитизинном образуется соответствующий селенениламид.
4. Показано, что все исследуемые селенорганические соединения в концентрациях 0.05 % и более способны проявлять биологическую активность в отношении микроорганизмов. Максимальной активностью по отношению к микромицетам обладает ди(2-пиридил-1-оксид)диселенид, максимальной активностью по отношению к бактериям – бис(2-селен-N-оксипиридин)кадмий(II).
5. На основе эколого-токсикологических исследований с использованием *S. affinis* и *S. quadricauda* установлены пороговые концентрации (LK_{10} и LK_{20}) 2-селанилпиридин-1-оксида и его производных. Рекомендовано использование

полученных селенорганических соединений в качестве средств защиты промышленных материалов ограниченного контакта с человеком.

6. Доказано, что введение в состав не грибостойких ЛКМ (эмаль ПФ-115, эмаль НЦ-132М, эмаль МА-15) 2-селанилпиридин-1-оксида и его производных в концентрациях от 0.10 до 1.00 % обеспечивает их защиту от биодеградации микромицетами.

Список трудов, опубликованных по теме диссертации

Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК:

1. **Залепкина, С. А.** Бактерицидная и фунгицидная активность Se(S),N-содержащих соединений и их влияние на скорость роста микромицетов - деструкторов промышленных материалов / С. А. Залепкина, В. Ф. Смирнов, А. В. Борисов, Ж. В. Мацулевич, О. Н. Смирнова, М. М. Артемьева // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 10 (1). – С. 25-30
2. Askerov, R. K., The synthesis and crystal structure of 2-(chloroselanyl)pyridine 1-oxide: the first monomeric organoselenenyl chloride stabilized by an intramolecular secondary Se---O interaction / R. K. Askerov, Z. V. Matsulevich, G. N. Borisova, **S. A. Zalepkina**, V. F. Smirnov, M.M. Grishina, P. V. Dorovatovskii, A.V. Borisov, V. N. Khrustalev // *Acta Crystallographica*. – 2016. – E72. – P. 1864-1866
3. **Залепкина, С. А.** Использование селенсодержащих гетероциклических соединений в качестве средств защиты лакокрасочных материалов от микробиологических повреждений / С. А. Залепкина, М. М. Артемьева, М. Е. Безруков, О. Н. Смирнова, Е. А. Захарова, В. Ф. Смирнов, А. В. Борисов, Ж. В. Мацулевич // *Экология и промышленность России*. – 2018. – №22 (1). С. 56-62.

Тезисы и материалы докладов международных, всероссийских и региональных конференций:

4. **Залепкина, С. А.** Исследование фунгицидной и бактерицидной активности новых халькогенсодержащих гетероциклических соединений / С. А. Залепкина, В. Ф. Смирнов, А. В. Борисов, Ж. В. Мацулевич, О. Н. Смирнова // VIII Московский международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития». – Москва, 2015. – С. 341-342
5. **Залепкина, С. А.** Исследование содержания селена в мицелии и действия гетероциклических соединений селена на рост микроскопических грибов / С. А. Залепкина, М. М. Артемьева // Международная молодежная научно-практическая конференция «Научные исследования и разработки молодых ученых IX». – Новосибирск, 2016. – С. 12-15
6. **Залепкина, С. А.** Фунгициды на основе 2-селанид-1-пиридин-1-оксида и его производных: механизмы действия и возможности применения / С. А. Залепкина, В. Ф. Смирнов, А. В. Борисов, Ж. В. Мацулевич, М. М. Артемьева // *Материалы 4-го съезда микологов России «Современная микология в России»*. – Москва, 2016. – С. 157
7. **Залепкина, С. А.** Исследование биоцидной активности 2-селанил-1-пиридин-1-оксида и соединений на его основе / С. А. Залепкина, М. М. Артемьева // 69-я Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление». – Нижний Новгород, 2016. – С. 10
8. **Залепкина, С. А.** Возможность использования новых комплексов 2-селанил-1-пиридин-1-оксида с металлами в качестве антимикробных средств / С. А.

- Залепкина, М. М. Артемьева // 21-я Нижегородская сессия молодых ученых. – Княгинино, 2016. – С. 65-66
9. **Залепкина, С. А.** Исследование действия Se-содержащих гетероциклических соединений на экзооксидоредуктазы микроскопических грибов / С. А. Залепкина, В. Ф. Смирнов, А. В. Борисов, Ж. В. Мацулевич, О. Н. Смирнова, М. М. Артемьева // Всероссийская научная конференция с международным участием «Факторы устойчивости растений и микроорганизмов в экстремальных природных условиях и техногенной среде». – Иркутск, 2016. – С. 89-90
 10. **Залепкина, С. А.** Соединения на основе 2-селанил-1-пиридин-1-оксида как средства защиты от микробной биодegradации / С. А. Залепкина, М. М. Артемьева // VI Всероссийский фестиваль науки. – Нижний Новгород, 2016. – С. 413-416
 11. **Залепкина, С. А.** New complexes of 2-selanyl-1-pyridine-1-oxide with metals: production and antimicrobial properties / С. А. Залепкина, В. Ф. Смирнов, А. В. Борисов, Ж. В. Мацулевич, О. Н. Смирнова, М. М. Артемьева, Р. К. Аскеров // XVI Международная научно-техническая конференция «Наукоемкие химические технологии». – Москва, 2016. – С. 157
 12. **Залепкина, С. А.** Перспективы применения в качестве биоцидных препаратов гетероциклических соединений селена / С. А. Залепкина, М. М. Артемьева, В. Ф. Смирнов // VI Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды». – Чебоксары, 2016. – С. 206
 13. **Залепкина, С. А.** Структурные особенности 2-(хлороселанил)пиридин-1-оксида и синтеза на его основе / С. А. Залепкина, А. В. Борисов, Ж. В. Мацулевич, В. Ф. Смирнов // XX Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием). – Нижний Новгород, 2017. – С. 103
 14. Артемьева, М. М. Биоцидное действие и эколого-токсикологические характеристики 2-селанил-1-пиридин-1-оксида и его производных / М. М. Артемьева, **С. А. Залепкина** // 70-я Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление». – Нижний Новгород, 2017. – С. 189
 15. Аскеров, Р. К. Синтез и кристаллическая структура комплексов переходных металлов с 2-селанил-1-пиридин-1-оксидом / Р. К. Аскеров, А. М. Магеррамов, Ж. В. Мацулевич, Г. Н. Борисова, В. К. Османов, А. В. Борисов, **С. А. Залепкина**, В. Ф. Смирнов // International Scientific Conference «Chemistry of Coordination Compounds: actual problems of analytical chemistry» – Баку, 2017. – С. 268-270.
 16. **Залепкина, С. А.** Исследование влияния ди(2-пиридил-1-оксид)диселенида на уровень экспрессии генов *Aspergillus oryzae* / С. А. Залепкина, В. Ф. Смирнов // 71-я Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление». – Нижний Новгород, 2018. – С. 90.
 17. **Залепкина, С. А.** Синтез и биологическая активность производных 2-селенопиридин-1-оксида / С. А. Залепкина, В. Ф. Смирнов, Ж. В. Мацулевич, А. В. Борисов // XXI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием). – Нижний Новгород, 2018. – С. 102.
 18. **Залепкина, С. А.** Research on the effect of bis(2-pyridine-N-oxide) diselenide on *A. oryzae* gene expression level / С. А. Залепкина, В. Ф. Смирнов, М. М. Артемьева // XI Московский международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития». – Москва, 2018. – С. 32-33.