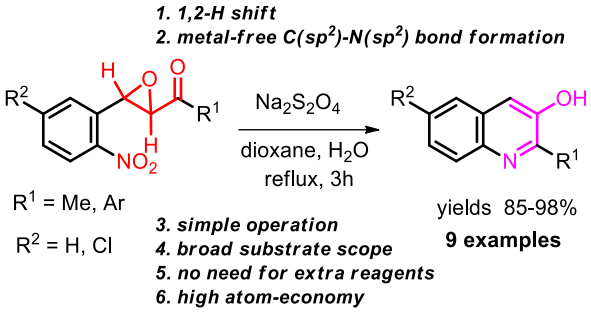
Важнейшие результаты фундаментальных и прикладных исследований, полученных в 2017 г. и рекомендованые Ученым Советом Института для включения в отчет РАН

1.

Разработан новый высокоэффективный метод синтеза представителей фармакологически значимого класса 3-гидроксихинолинов, основанный на использовании эпоксидов о-нитробензальацетофенонов или о-нитробензальацетона. Каскадный метод включает перегруппировку Мейнвальда, восстановление дитионитом натрия и реакцию циклоконденсации.



Аннотация. Многие природные продукты и лекарственные препараты содержат хинолиновые производные, в том числе 3-гидроксихинолины. Последние примечательны не только своей практической значимостью, но и высокой реакционной способностью, обеспечивающей превращение их в не менее ценные вещества. В основе получения 3-гидроксихинолинов обычно лежит конденсация изатина с альдегидами или кетонами с алкилоксиметильной группой в составе по Пфитцингеру, приводящая к образованию 3-алкоксихинолин-4-карбоновых кислот, которые для перехода в 3-гидроксихинолины со свободным легко функционализируемым 4-ым положением требуют высокотемпературного декарбоксилирования и гидролиза алкоксильной группы ((a) Cragoe, E. J.; Bealor, M. D.; Robb, C. M.; Ziegler, C.; Sprague, J. M. *J. Org. Chem.* 1953, *18*, 561; (b) Kreysa, F. J.; Forgione, P. S.; Maturi, V. F. *J. Org. Chem.* 1955, *20*, 971; (c) Kaslov, C. E.; Moe, H. *J. Org. Chem.* 1960, *25*, 1512; (d) March, L. C.; Romanchick, W. A.; Bajwa, G. S.; Joullie, M. M. *J. Med. Chem.* 1973, *16*, 337) (схема 1). Суммарный выход 3-гидроксихинолинов по известным методам в среднем составляет ~20%.

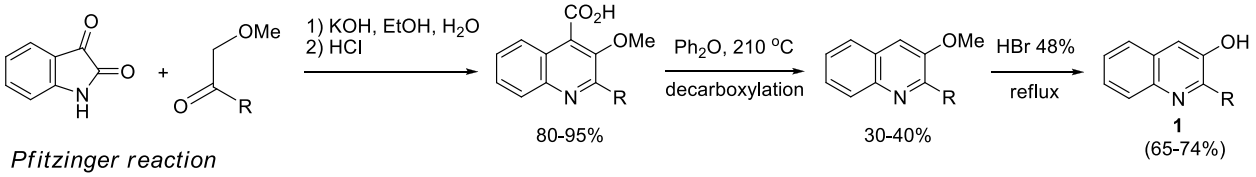


Схема 1. Изатиновый способ синтеза 3-гидроксихинолинов.

В основе предлагаемого нами способа синтеза соединений **1** лежит конденсация *о*-нитробензальдегида с хлорацетофенонами или хлорацетоном по Дарзану, приводящая к образованию эпоксидов *о*-нитробензальацетофенонов или *о*-нитробензальацетона, которые под действием дитионита натрия в кипящем диоксане в течение 3-х часов претерпевают цепочку преобразований до желаемого продукта (схема 2). Суммарный выход 3-гидроксихинолинов по предложенному нами методу составляет ~90%.

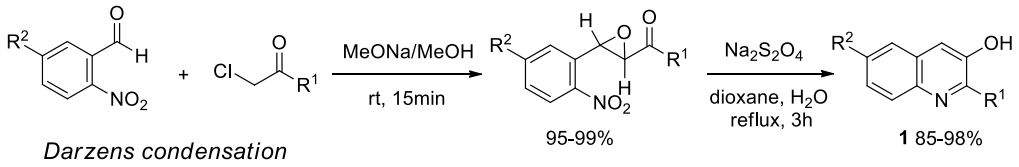


Схема 2. Предлагаемый способ получения 3-гидроксихинолинов.

Вторая стадия в предлагаемом нами способе получения соединений **1** представляет собой тандемный процесс, включающий в себя перегруппировку Мейнвальда (гидридный перенос в эпоксисоединениях), восстановление нитрогруппы (в результате этих двух процессов образуется дикетон **A)** и внутримолекулярную циклизацию, которая в виду наличия двух кетонных групп в промежуточном продукте **A** могла бы происходить с образованием как 3-гидроксихинолинов **1**, так и 2-ароил(или ацетил)индолов **2**, но в нашем случае процесс протекает региоселективно и ведёт к образованию первых (схема 3).

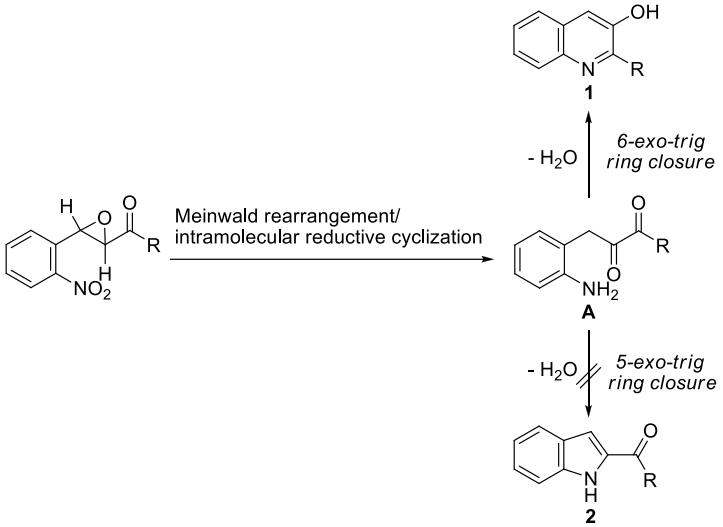


Схема 3. Тандемный процесс превращения эпоксидов *о*-нитробензальацетофенонов в 3-гидроксихинолины.

Предполагается, что метод найдёт широкое применение в виду его высокой региоселективности, простоты выполнения в *one-pot* системе, несложной технике выделения продукта, связанной с осаждением водой и отмыванием от дитионита натрия и продуктов его превращения также водой. Как сам процесс, так и способ выделения продукта отвечают требованиям “зелёной” химии или близки к ним.

Наличие таутомероспособного фрагмента HC=COH в синтезированных 3-гидроксихинолинах делает возможными многочисленные преобразования в них, открывающие путь к практически значимым типам хинолиновых производных

Авторский коллектив: Мамедов В.А., Мамедова В.Л., Сякаев В.В., Коршин Д.Э., Хикматова Г.З., Миронова Е.В., Базанова О.Б., Ризванов И.Х., Латыпов Ш.К.

Публикации:

1. Mamedov V.A., Mamedova V.L., Syakaev V.V., Korshin D.E., Khikmatova G.Z., Mironova E.V., Bazanova O.B., Rizvanov, Latypov S.K. *Simple synthesis of 3-hydroxyquinolines via $Na_2S_2O_4$-mediated reductive I.Kh. cyclization of (2-(2-nitrophenyl)oxiran-1-yl)(aryl)methanones (o-nitrobenzalacetophenone oxides).* // Tetrahedron. -2017. – Vol. 73. – No. 34. P. 5082-5090.

2.

Впервые разработаны липидные наноконтейнеры для кватернизованных оксимов, способные преодолевать гематоэнцефалический барьер. Благодаря высокой эффективности инкапсулирования лекарственного препарата - пралидоксим хлорида достигнута 15% реактивация ацетилхолинэстеразы головного мозга, что позволяет в два раза увеличить выживаемость лабораторных крыс после отравления летальной дозой широко используемого в мире пестицида - параоксона. Это один из первых успешных результатов в мировой науке, посвященных терапии отравлений фосфорорганическими ингибиторами холинэстераз с применением наноконтейнеров.

Аннотация. Фосфорорганические соединения (ФОС) являются необратимыми ингибиторами холинэстераз. Неотложное лечение острого отравления ФОС заключается во введении реактиваторов ацетилхолинэстеразы, атропина в качестве антихолинергического препарата, и противосудорожного средства для предотвращения необратимого повреждения головного мозга. Одной из ключевых проблем, характерных для фармакологической коррекции нарушений функций центральной нервной системы, является малая эффективность транспорта фармакологических препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что негативно сказывается на эффективности терапии. Перспективным подходом к решению проблемы доставки нейроактивных молекул через ГЭБ является использование наноконтейнеров различной природы. В наших работах была реализована стратегия с использованием твердых липидных наночастиц, состоящих из натуральных компонентов, обладающих низкой токсичностью и отвечающих требованиям безопасности. Липидные частицы показали высокую эффективность капсулирования (~ 90%), загрузку пралидоксим хлорида (30.8 ± 1%) и коллоидную стабильность в течение 8 недель и более. Частицы, загруженные оксимом, имеют средний гидродинамический диаметр близкий к 100 нм и высокий отрицательный дзета-потенциал (от -54 до -15 мВ), что обусловливает их стабильность при хранении при комнатной температуре (22 ° C) и при 4 ° C, а также пролонгированную циркуляцию в кровотоке по сравнению со свободным оксимом. Эти свойства способствуют достижению достаточной концентрации препарата в головном мозге, необходимой для терапевтического эффекта - защиты от отравления фосфорорганическими агентами, а также предоставляют возможность для постэкспозиционного лечения. Установлено, что наночастицы загруженные реактиватором ацетилхолинэстеразы - пралидоксим хлоридом (доза 5 мг/кг), вводимые крысам, отравленным параоксоном (2 × LD50), преодолевают гематоэнцефалический барьер, активируют ацетилхолинэстеразу в головном мозге (15%) и предотвращают гибель животных.

Авторский коллектив: Паширова Т.Н., Зуева И.В., Бабаев В.М., Ризванов И.Х., Петров К.А., Захарова Л.Я., Синяшин О.Г.

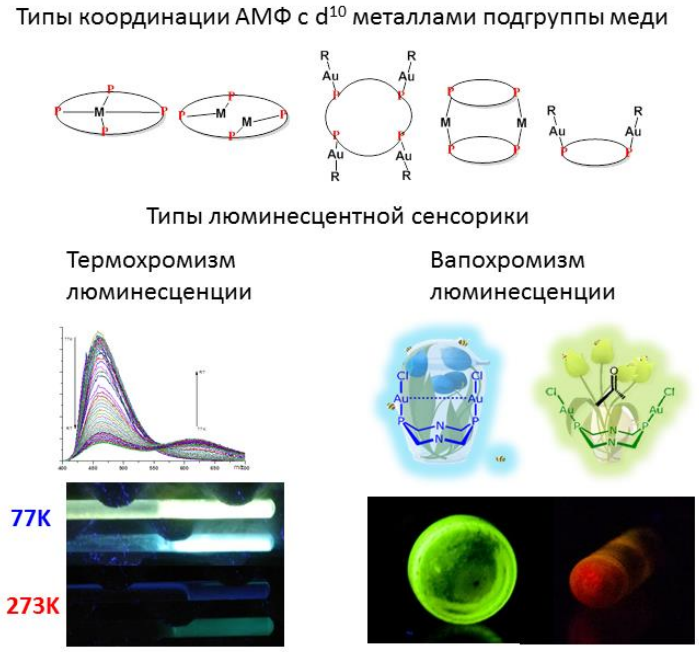
Публикации:

1. Pashirova T.N., Zueva I.V., Petrov K.A., Babaev V.M., Lukashenko S.S., Rizvanov I.K., Souto E.B., Nikolsky E.E., Zakharova L.Y., Masson P., Sinyashin O.G. *Nanoparticle-delivered 2-pam for rat brain protection against paraoxon central toxicity* // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2017. - Vol. 9. – No. 20. - P. 16922-16932.
2. Pashirova T.N., Andreani T., Macedo A.S., Souto E.B., Zakharova L.Ya. *Development of gel-core solid lipid nanoparticles as drug delivery systems for hydrophilic molecules* // Current Nanoscience. - 2016. - Vol. 12. - P. 598-604.
3. Pashirova T., Petrov K., Babaev V., Zueva I., Lukashenko S., Souto E., Rizvanov I., Masson P., Zakharova L., Sinyashin O. *Lipid nanoparticles for encapsulation of pralidoxime chloride (2-pam)* // 5th International conference on multifunctional, hybrid and nanomaterials. Lisbon, Portugal. 6–10 March 2017. Book of Abstracts. - P. P1.133.

4. 2. Pashirova T.N., Macedo A., Souto E.B., Zakharova L.Ya. *Lipid nanoparticles for encapsulating of hydrophilic molecules* // 20th International Symposium on Surfactants in Solution. Coimbra, Portugal. 22-27 June 2014. Book of Abstracts. - P. 309.
5. Паширова Т.Н. Дустмухамедова А.Ф., Лукашенко С.С., Жильцова Е.П., Захарова Л.Я., Коновалов А.И. *Наноконтейнеры на основе синтетических катионных липидов* // III Всероссийский симпозиум (с международным участием) по поверхностно-активным веществам «ПАВ 2015». Санкт-Петербург, 29 июня – 1 июля 2015 г. Тезисы докладов. - С. 165.
6. Дустмухамедова А.Ф., Паширова Т.Н., Лукашенко С.С., Низамеев И.Р., Кадиров М.К, Захарова Л.Я., Синяшин О.Г. *Самосборка синтетических катионных липидов как способ создания систем доставки лекарственных средств* // I Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века». Казань, Россия. 25 – 28 ноября 2015 г. Сборник тезисов. - С. 80.

3.

Получены новые комплексы переходных металлов подгруппы меди с гетероциклическими фосфинами, содержащими экзоциклические хромофорные центры, обладающие специфическим люминесцентным откликом на супрамолекулярное связывание с органическими субстратами. Эффект проявляется не только в кристаллической фазе, но и в растворе, а его величина достигает рекордных значений сдвига полосы эмиссии до 150 нм.



Аннотация. Циклические и макроциклические (коранды, криптанды и циклофаны) аминометилфосфины, содержащие хромофорные фрагменты, использовались в качестве лигандов для синтеза новых люминесцентных комплексов золота(I) и меди(I). Синтезированы комплексы с различными типами координации и выявлены основные структурные особенности, определяющие их люминесцентные свойства. Впервые обнаружены P,P-мостиковый и P,Nэндо-хелатный тип связывания метал-ионов с циклическими аминометилфосфинами. Выявлено, что конкуренция между хелатным и мостиковым типами связывания определяется исходной геометрией аминометилфосфинового цикла. Обнаружено, что би- и тетраядерные гомо- и гетеролептические комплексы золота(I) проявляют эмиссию в голубом и зеленом диапазоне спектра (500-550 нм). [1, 2, 3]. Комплексы золота (I) с 1,5,3,7-диазадифосфациклооктановыми лигандами, содержащими хромофорные пиридильные группы, связывают органические субстраты за счет нековалентных

взаимодействий, что приводит к изменению геометрии комплекса, в частности, к увеличению расстояния между ионами золота(I) и повороту пиридильных фрагментов [1]. Как следствие, изменяются эмиссионные характеристики комплексов золота(I) со смещением полосы эмиссии в красноволновую область ($\Delta\lambda$ = 30 – 150 нм) [2]. Биядерные комплексы меди (I) проявляют зеленую люминесценцию с квантовыми выходами до 38% и обладают термохромизмом [4].

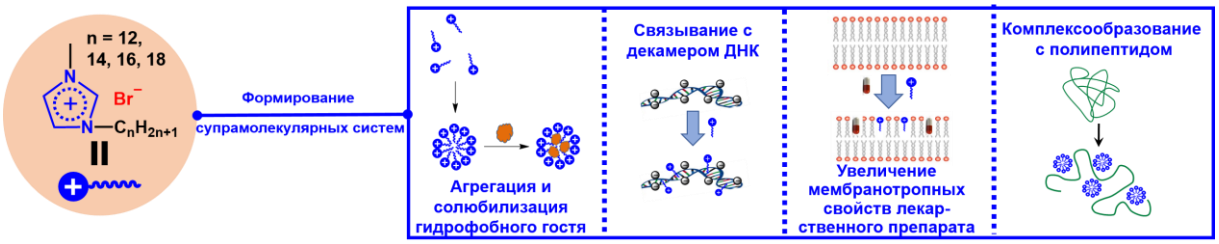
Авторский коллектив: Стрельник И.Д., Даянова И.Р., Мусина Э.И., Мустафина А.Р., Шамсутдинова Н.А., Балуева А.С., Герасимова Т.П., Карасик А.А., Синяшин О.Г.

Публикации:

1. Karasik A.A., Musina E.I., Balueva A.S., Strelnik I.D., Sinyashin O.G. *Cyclic aminomethylphosphines as ligands. Rational design and unpredicted findings* // Pure Appl. Chem. – 2017. – Vol. 89. – P. 293-309.
2. Musina E. I., Wittmann T. I., Dobrynin A. B., Lonnecke P., Hey-Hawkins E., Karasik A. A., Sinyashin O. G. *Macrocyclic tetrakis-phosphines and their copper(I) complexes. //* Pure Appl. Chem. – 2017. – Vol. 89. – No. 3. – P. 331–339.
3. Strelnik I.D., Dayanova I.R., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Musina E.I., Karasik A.A., Sinyashin O.G. *Unpredicted concurrency between P,P-chelate and P,P-bridge coordination modes of 1,5-diR-3,7-di(pyridine-2-yl)-1,5-diaza-3,7-diphosphacyclooctane ligands in copper(I) complexes. //* Polyhedron. – 2018. – Vol. 139. – P. 1-6.
4. Shamsutdinova N.A., Strelnik I.D., Musina E.I., Gerasimova T.P., Katsyuba S.A., Babaev V.M., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Mustafina A.R., Karasik A.A., Sinyashin O.G. *"Host–guest" binding of a luminescent dinuclear Au(I) complex based on cyclic diphosphine with organic substrates as a reason for luminescence tuneability*. // New J. Chem. – 2016. – Vol. 40. – No. 11. – P. 9853-9861.
5. Strelnik I.D., Gurzhiy V.V., Sizov V.V., Musina E.I., Karasik A.A., Tunik S.P., Grachova E.V.. *A stimuli-responsive Au(I) complex based on an aminomethylphosphine template: synthesis, crystalline phases and luminescence properties.* // CrystEngComm. -2016. – Vol. 18. – No. 39. – P. 7629-7635.
6. Musina E.I., Shamsieva A.V., Krivolapov D.B., Musin L.I., Karasik A.A. *First Representatives of AuI Complexes of P,N-Containing Bicyclo[7.7.5]henicosane* //Макрогетероциклы / Macroheterocycles – 2016. – Vol. 9. – No. 1. – P .46-49.
7. Strelnik I.D., Musina E.I., Grachova E.V., Karasik A.A., Sinyashin O.G. *Luminescent copper(I) and gold(I) complexes of 1,5-diaza-3,7-diphosphacyclooctanes*// Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. - 2016. – Vol. 191. –No. 11-12. – P. 1518-1519.

4.

Впервые для гомологической серии имидазолиевых ПАВ установлен неклассический механизм влияния фактора гидрофобности на функциональную активность, отличающийся от типичного поведения растворов ПАВ (корреляция свойств с длиной алкильного радикала). Наблюдается количественное связывание декамера ДНК всеми гомологами, нивелирование влияния гидрофобности на солюбилизационную емкость мицелл, а также способность только низших гомологов интегрироваться в липидный бислой, увеличивая его проницаемость для лекарственных веществ. Полученные результаты увеличивают биотехнологический потенциал супрамолекулярных систем.



Аннотация. Сформированы и изучены супрамолекулярные системы на основе гомологического ряда амфифилов, содержащих имидазолиевый фрагмент ($C_nH_{2n+1}Im^+Br^-$, где n = 12, 14, 16, 18). Исследованы их агрегационное поведение в водных растворах, солюбилизирующее действие по отношению к гидрофобному азокрасителю Оранж ОТ, способность связываться с декамером ДНК (олигонуклеотидом, ONu) и интегрироваться в липидный бислой. Показано, что увеличение длины гидрофобного радикала на два метиленовых звена приводит к четырехкратному снижению величины ККМ, однако не влияет на солюбилизирующую способность системы (величина солюбилизационной емкости для всех членов ряда одинакова). Изучение комплексообразующей способности данных амфифилов с олигонуклеотидом выявило ряд неклассических особенностей: установлено, что размерные и зарядовые характеристики агрегатов бинарных систем амфифил/ONu не зависят от длины углеводородного радикала: во всех случаях достигается 100 % связывание компонентов. Способность изученных амфифильных соединений к интегрированию в липидный бислой драматически меняется с переходом от низших членов гомологического ряда к высшим: $C_{14}H_{29}Im^+Br^-$ увеличивает проницаемость липидного бислоя, тогда как $C_{16}H_{33}Im^+Br^-$ и $C_{18}H_{37}Im^+Br^-$, наоборот, снижают текучесть и стабилизируют его. На примере противовоспалительного препарата индометацина показано, что $C_{14}H_{29}Im^+Br^-$ значительно повышает способность инкапсулированного лекарственного средства к проникновению через липидный бислой. На примере бычьего сывороточного альбумина (БСА) исследована способность имидазолиевых амфифилов к комплексообразованию с белковыми макромолекулами. Охарактеризованы агрегационные параметры смесевых композиций на основе амфифилов и БСА, проанализировано влияние содержания белковой компоненты на количественные характеристики комплексообразования между компонентами. Установлено, что максимальное увеличение агрегирующей способности системы достигается при минимальном содержании БСА в системе. Показано, что добавление БСА вызывает снижение порога агрегации системы в 50 раз по сравнению с индивидуальными растворами ПАВ. Выявлено, что основным участком связывания ПАВ и БСА является триптофановый аминокислотный фрагмент белка. Предложен наиболее вероятный механизм связывания компонентов, который контролируется изменением гидрофобности микроокружения белка.

Авторский коллектив: Габдрахманов Д.Р., Самаркина Д.А., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я.

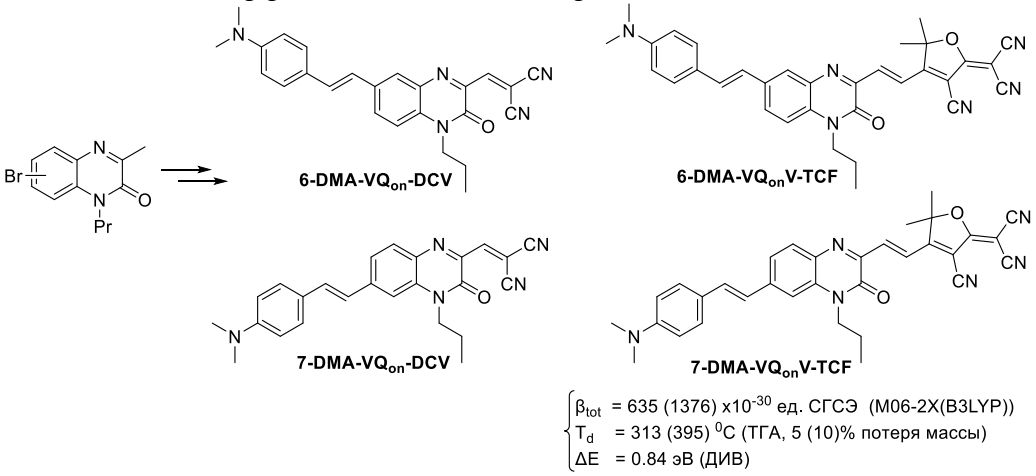
Публикации:

1. Samarkina D.A., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Khamatgalimov A.R., Kovalenko V.I., Zakharova L.Ya., *Cationic amphiphiles bearing imidazole fragment: From aggregation properties to potential in biotechnologies //* Colloids Surf. A-Physicochem. Eng. Asp. - 2017. -Vol. 529. - P. 990-997.
2. Самаркина Д.А., Габдрахманов Д.Р., Лукашенко С.С., Хаматгалимов А.Р., Захарова Л.Я. *Агрегирующая способность и комплексообразующие свойства системы на основе имидазолсодержащего амфифила и бычьего сывороточного альбумина* // Ж. общ. химии. -2017. –Т. 87. - № 12. –С. 2009-2016.
3. Samarkina D.A., Gabdrakhmanov D.R., Rozental N.L., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya. *Self-assembly property, membranotropic activity and guest-host interaction of 1-methyl-3-dodecylimidazolium bromide* // XVIth International seminar on inclusion compounds and IIIrd School on supramolecular and coordination chemistry. Kazan. June 26-30. Abstracts & Program. - 2017. - P. 130.
4. Samarkina D.A., Garieva A.G., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya. *Physico-chemical investigations on the interactions between cationic imidazolium surfactant and bovine serum albumin (BSA)* // 9th International symposium "Molecular mobility and order in polymer science". Saint-Petersburg. June 19-23. Book of Abstracts. - 2017. - P. 303.

5.

Получены первые представители нового класса нелинейно-оптических (НЛО) хромофоров, содержащих (ди)винилхиноксалин-2-оновый сопряженный π-электронный мостик, который

соединяет диметиланилиновый донорный и сильные акцепторные фрагменты; среди них выявлено соединение с высокими значениями первой гиперполяризуемости и термической стабильности, превосходящими по величине характеристики лучших литературных хромофоров, что делает его перспективным для создания эффективных НЛО материалов.



Аннотация. Источником эффекта в органических нелинейно-оптических (НЛО) материалах являются хромофоры – соединения типа «донор-π-мостик-акцептор», обладающие высоким значением первой гиперполяризуемости β – характеристикой квадратичного НЛО эффекта на молекулярном уровне. Введение гетероцикла в сопряженный π-электронный мостик приводит к увеличению термической и фотохимической стабильности хромофоров. Из литературы известны исследования НЛО свойств хромофоров с (ди)винилтиофеновым, (ди)винилпиррольным, (ди)винилтиазольным π-мостиками. Новым трендом является включение в состав мостика конденсированных гетероциклических систем, в основном содержащих тиофеновый цикл. Нами были синтезированы первые представители нового класса НЛО хромофоров с (ди)винилхиноксалиноновым π-мостиком. Важнейшей особенностью этих хромофоров является наличие в составе мостика π-дефицитного гетероцикла с положительным π-зарядом на узловых атомах углерода, которые соединяются через виниленовые группы с донорным и акцепторным фрагментами. Введение π-дефицитного гетероцикла в состав π-мостика НЛО хромофоров осуществлено впервые. Перед разработкой метода синтеза целевых хромофоров было осуществлено теоретическое исследование их НЛО свойств, которое показало, что хромофор с диметиланилиновинильным фрагментом в положении 7 и 2-дицианометилен-3-циано-5,5-диметил-2,5-дигидрофуран-4-ил-винильным фрагментом в положении 3 хиноксалиноновой системы проявляет в 4 раза более высокое значение первой гиперполяризуемости (β = 635x10-30 ед. СГСЭ, M06-2X) по сравнению с его 6-региоизомером, что сопоставимо или превосходит аналогичные значения эффективных литературных НЛО хромофоров. Это соединение демонстрирует также очень высокую термическую стабильность (Td = 395oC, ТГА, 10% потери массы) и характеризуется низкоэнергетической щелью между граничными орбиталями (□E = 0.84 эВ; ДИВ).

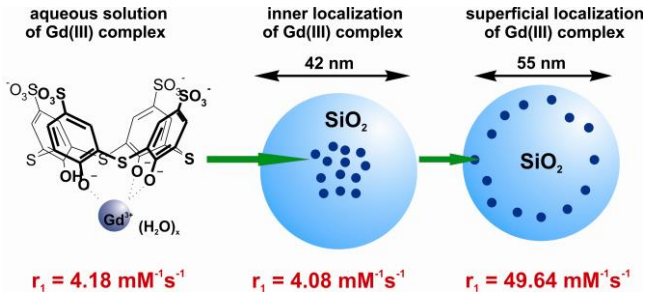
Авторский коллектив: Калинин А.А., Шарипова С.М., Левицкая А.И., Бурганов Т.И., Дудкина Ю.Б., Фоминых О.Д., Хаматгалимов А.Р., Кацюба С.А., Будникова Ю.Г., Балакина М.Ю.

Публикации:

1. Kalinin A.A., Sharipova S.M., Burganov T.I., Dudkina Yu.B., Khamatgalimov A.R., Katsyuba S.A., Budnikova Yu.H., Balakina M.Yu. *Push-pull isomeric chromophores with vinyl- and divinylquinoxaline-2-one units as pi-electron bridge: Synthesis, photophysical, thermal and electro-chemical properties //* Dyes Pigm. – 2017. – Vol. 146. – P. 82-91.
2. Sharipova S.M., Kalinin A.A. *3-Cyano-2-(dicyano)methylene-4-methyl-2,5-dihydrofurans inthe synthesis of nonlinear-optical chromophores.* // Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. – Vol. 53. – P. 36–38.
3. Levitskaya A.I., Kalinin A.A., Fominykh O.D., Balakina M.Yu. *Theoretical predictions of nonlinear optical characteristics of novel chromophores with quinoxalinone moieties //* Comput. Theor. Chem. – 2015. – Vol. 1074. – P. 91-100.

6.

Впервые получены силикатные наночастицы (диаметром 55 нм), допированные комплексами гадолиния, которые обеспечивают эффективное контрастирование изображений в медицинском ЯМР-томографе при нулевой цитотоксичности по отношению к лимфоцитам крови человека. По параметру релаксивности, коррелирующему с контрастностью томографического изображения, данные наночастицы в 8-12 раз превосходят коммерческие контрастные агенты.



*Аннотация***.** Ядерная магнитная томография с использованием контрастных агентов является важнейшим инструментом ранней диагностики социально-значимых заболеваний. На сегодняшний день наиболее значимыми в медицинской диагностике являются так называемые «положительные» контрастные агенты на основе комплексов гадолиния, среди которых есть уже широко используемые коммерчески доступные контрастные агенты. Хотя контрастирование с помощью комплексов гадолиния намного эффективнее так называемого «отрицательного» контрастирования с помощью суперпарамагнитных железо-оксидных наночастиц, высокая токсичность при невысокой релаксивности коммерческих контрастных агентов на основе комплексов гадолиния понижает их диагностическую эффективность. Поэтому в последнее десятилетие стремительно развивается так называемый «нанопартикулярный» подход к созданию гадолиний-содержащих контрастных агентов, позволяющий понижать цитотоксичность за счет инкапсуляции комплексов гадолиния в нетоксичную полимерную матрицу, например силикатную. В свою очередь, инкапсуляция комплексов гадолиния в наночастицы приводит к замедлению их трансляционного движения, что увеличивает их продольную релаксивность, но, одновременно затрудняет их гидратацию вследствие медленной диффузии молекул воды сквозь полимерную оболочку. Поэтому уменьшение толщины поверхностного силикатного слоя, покрывающего допированные комплексы гадолиния, позволяет оптимизировать релаксивность молекул воды в присутствии наночастиц. В данной работе оптимизация функциональных свойств (способность увеличивать контрастность изображения в ЯМР томографии) осуществлена за счет варьирования толщины поверхностного слоя. Низкая скорость вымывания токсичных комплексов гадолиния из силикатных наночастиц обеспечивает их незначительную цитотоксичность по отношению к лимфоцитам крови человека. При этом, серьезным преимуществом разработанных наноструктур является тот факт, что их поверхность открыта для модификации для таргетного связывания с опухолевыми клетками.

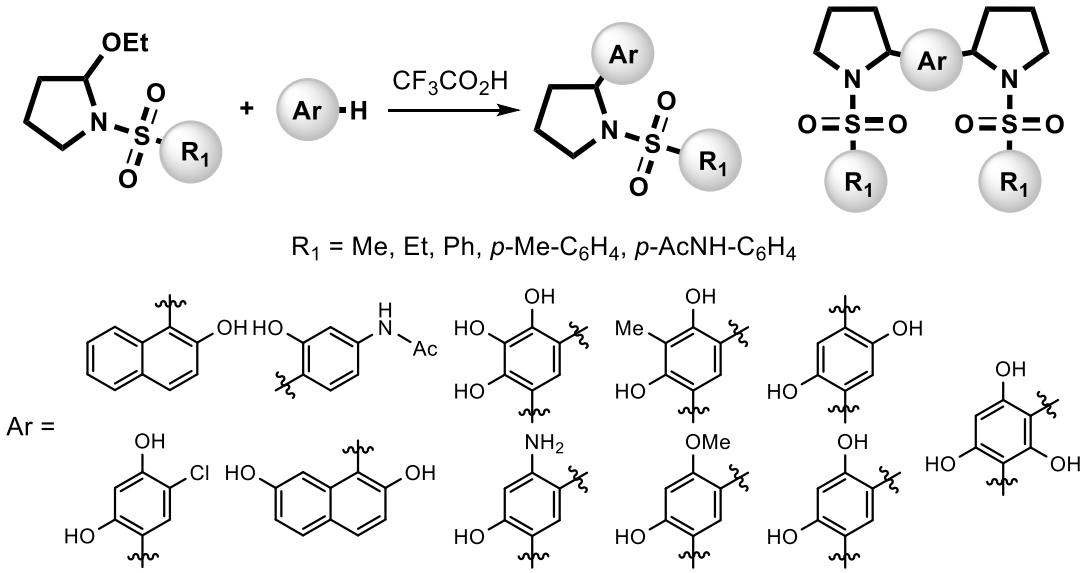
Авторский коллектив: Мустафина А.Р., Федоренко С.В., Гречкина С.Л., Кадиров М.К., Степанов А.С., Холин К.В., Низамеев И.Р., Соловьева С.Е.

Публикации:

1. Fedorenko S.V., Grechkina S.L., Mustafina A.R., Kholin K.V., Stepanov A.S., Nizameev I.R., Ismaev I.E., Kadirov M.K., Zairov R.R., Fattakhova A.N., Amirov R.R., Soloveva S.E. *Tuning the non-covalent confinement of Gd(III) complexes in silica nanoparticles for high T_1-weighted MR imaging capability*// Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2017. - Vol. 149. - P. 243-249.
2. Mukhametshina A.R., Mustafina A.R., Davydov N.A., Fedorenko S.V., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Gorbatchuk V.V., Konovalov A.I. *Tb(III)-doped silica nanoparticles for sensing: effect of interfacial interactions on substrate-induced luminescent response* // Langmuir. – 2015. – Vol. 31. – No. 1. –P. 611-620.

7.

Найдена оригинальная реакция, позволяющая легко и с высокими выходами получать широкий круг новых 1-сульфонил-2-гидроксиарилпирролидинов - аналогов лекарственного препарата алмотриптана, используемого для лечения симптомов мигрени. Процесс включает кислотно-катализируемое взаимодействие 2-этокси-1-сульфонилпирролидинов с фенолами, амино(галоген)фенолами, полифенолами, нафтолами.



Аннотация. Среди 1-сульфонил-2-арилпирролидинов обнаружено большое число биологически активных соединений широкого спектра действия, в том числе обладающих противораковыми свойствами [1]. Особо следует отметить использующийся для лечения симптомов мигрени лекарственный препарат алмотриптан [2]. Однако, несмотря на увеличивающийся объем работ, направленных на получение и исследование 2-арилпирролидинов, их синтез встречает определённые затруднения. На настоящий момент существует два основных подхода к синтезу подобных соединений. Первый подход сводится к модификации уже полученного тем или иным образом гетероциклического остова. Второй подход заключается во внутри- или межмолекулярной циклизации полифункциональных органических соединений с образованием пирролидинового ядра, при этом необходимый арильный фрагмент, как правило, входит в состав соединения-предшественника. К общим недостаткам этих подходов следует отнести необходимость использования дорогостоящих катализаторов и/или реагентов, достаточно жёсткие условия реакции, необходимость зачастую трудоёмкого синтеза исходных соединений.

Ранее нами был разработан подход к синтезу производных 2-арилпирролидина, основанный на взаимодействии *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфамидов (γ-сульфамидоацеталей) либо *N*-(4,4-диэтоксибутил)мочевин (γ-уреидоацеталей) с ароматическими нуклеофилами. Ключевой стадией этих реакций является кислотно-катализируемая внутримолекулярная циклизация исходного ацеталя с образованием иминиевого катиона и его последующее взаимодействие с ароматическим нуклеофилом. Несмотря на значительные преимущества этого подхода по сравнению с ранее известными методами синтеза 2-арилпирролидинов, существенным его недостатком являлось протекание побочных реакций с участием исходных γ-замещённых ацеталей, что приводило к снижению выхода целевых соединений.

Мы предположили, что использование *N*-замещённых 2-алкоксипирролидинов в качестве прекурсоров циклического иминиевого катиона позволит избежать протекания этих процессов и, соответственно, приведёт к увеличению выхода искомых 2-арилпирролидинов. В пользу этого предположения говорил и тот факт, что согласно литературным данным, 2-алкоксипирролидины в присутствии кислот Льюиса способны вступать в реакцию замещения с кремнийорганическими соединениями, алкенами, активированными электроноакцепторными группами, карбонильными соединениями, пространственно-затрудненными фенолами с образованием соответствующих 2-

замещенных производных пирролидина. Следует отметить, что основным методом синтеза 2-алкоксипирролидинов является либо восстановительное алкоксилирование производных пирролидин-2-она, либо окислительное замещение атома водорода в самом пирролидине. Эти процессы, как правило, требуют использования металлокомплексных катализаторов и/или жёстких условий реакции, что ограничивает их синтетическую ценность.

Нами был разработан новый метод, позволяющий осуществлять одностадийный синтез 2-этокси-1-сульфонилпирролидинов исходя из 4,4-диэтоксибутан-1-амина и соответствующих сульфохлоридов.

Исследование взаимодействия полученных соединений с различными фенолами в присутствии трифторуксусной кислоты показало, что в этих условиях действительно происходит замещение этоксильной группы на арильный фрагмент с образованием 1-сульфонил-2-арилпирролидинов. В качестве ароматического нуклеофила может быть использован широкий круг двух- и трехатомных фенолов – резорцин, 2-метилрезорцин, 4-хлоррезорцин, 3-метоксифенол, гидрохинон, пирогаллол, флороглюцин, фенолы нафтольного ряда – 2-нафтол и 2,7-нафталиндиол, а также производные *м*-аминофенола. При использовании в реакции фенолов, имеющих два реакционноспособных положения (резорцин, 2-метилрезорцин, пирогаллол, флороглюцин, гидрохинон, 3-метоксифенол, *м*-аминофенол) происходит образование соединений, имеющих в своём составе два тетрагидропиррольных цикла.

Таким образом, в результате проведённых исследований нами был разработан новый подход к синтезу производных 2-арилпирролидинов, имеющих у атома азота сульфонильный заместитель, основанный на кислотно-катализируемой реакции 2-этокси-1-сульфонилпирролидинов с фенолами. Предлагаемый подход, в отличие от ранее известных, не требует использования дорогостоящих либо токсичных реагентов и катализаторов, а также предоставляет широкие возможности для варьирования как арильного заместителя во 2 положении пирролидинового цикла, так и заместителя у атома азота.

[1] Taniyama D., Kano K., Okamoto K. *Heterocyclic compound having inhibitory activity on PI3K*. // Eur. Pat. Appl. - 2011. -№ 2 277 881.

[2] Forner D. F, Duran, C. P, Soto, J. P, Noverola, A. V, Mauri, J. M. Indole derivatives. US Pat. 5565447, 1996.

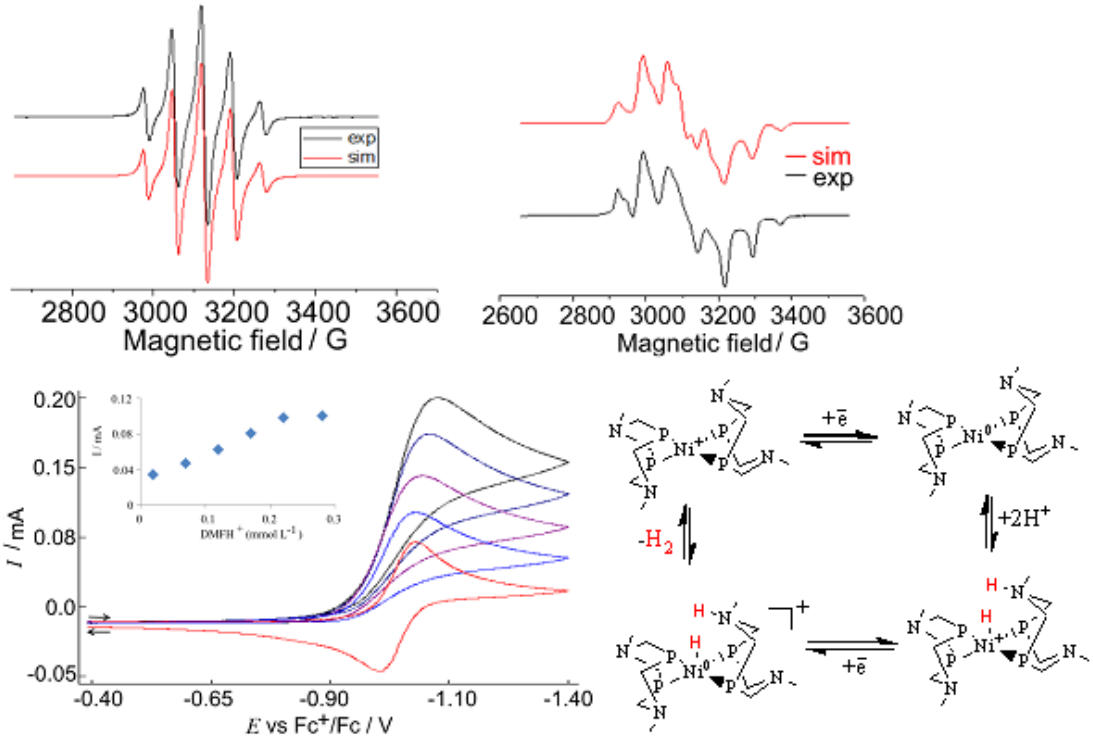
Авторский коллектив: Бурилов А.Р., Смолобочкин А.В., Аникина Е.А., Газизов А.С., Пудовик М.А., Воронина Ю.К.

Публикации:

1. Smolobochkin A.V., Anikina E.A., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. Synthesis of 1-(arylsulfonyl)pyrrolidines from phenols and 1-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-2-ethoxypyrrolidine // Russ. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 53. – P. 199-202.
   Смолобочкин А.В., Аникина Е.А., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. Синтез 1-(арилсульфонил)пирролидинов взаимодействием фенолов с 1-((4-хлорфенил)сульфонил)-2-этоксипирролидином // Ж. орг. химии. - 2017. - Т. 53. - С. 209–212.
2. Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Anikina E.A., Burilov A.R., Pudovik M.A. Acid-catalyzed reaction of phenols with N-(4,4-diethoxybutyl)sulfonamides – a new method for the synthesis of 2-aryl-1-sulfonylpyrrolidines // Chem Heterocycl. Comp. – 2017. – Vol. 53. – P. 161-166.
   Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Аникина Е.А., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. Кислотнокатализируемая реакция фенолов с N-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидами – новый метод синтеза 2-арил-1-сульфонилпирролидинов // ХГС. - 2017. - Т. 53. - С. 161–166.
3. Gazizov A.S., Smolobochkin A. V., Anikina E.A., Voronina J.K., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Acid-Catalyzed Intramolecular Cyclization of N-(4,4-Diethoxybutyl)sulfonamides as a Novel Approach to the 1-Sulfonyl-2-Arylpyrrolidines* // Synth. Commun. - 2017. - Vol. 47. - P. 44–52.

8.

Впервые путем электролиза комплексов Ni (II) с 1,5-диаза-3,7-дифосфациклооктановыми лигандами [Ni(PPh2NR2)2]2^{+} синтезированы новые парамагнитные комплексы Ni(I) и Ni(II)-H - малоизученные ключевые интермедиаты реакций выделения/окисления водорода с участием синтетических гидрогеназ. Показана их высокая каталитическая активность в реакции выделения водорода из протонодонорных сред.



Аннотация. Реакция обратимого взаимопревращения протонов и водорода H_2 является важным элементом концепции энергетической безопасности, поскольку H_2 можно рассматривать как уникальный источник энергии. Однако, даже довольно эффективные и коммерчески доступные технологические устройства, такие как электролизеры (для преобразования электрической энергии в химическую через производство H_2) и топливные элементы (для преобразования химической энергии в электрическую через окисление H_2) в большинстве случаев используют для катализа неприемлемо дорогостоящие металлы, такие как платина. В то же время известно, что биологические объекты - гидрогеназы - эффективно катализируют как получение, так и окисление водорода с использованием распространенных на земле металлов (никель и железо). Знания о структуре и механизме действия энзимов побудили нас к конструированию новых биомиметических каталитических систем на основе каркасных структур, содержащих координирующие атомы фосфора, которые связываются с атомами металла, и атомов азота, как эндо-, так и экзоциклических, которые участвуют во вторичных взаимодействиях подобно металлоэнзимам.

Известно, что Ni(I) состояние играет важную роль в функционировании природных гидрогеназ, однако получить Ni(I) на основе синтетических аналогов, металлокомплексов, и затем исследовать свойства обычными методами очень сложно, часто происходит восстановление самого лиганда. Известные редкие подходы ранее были основаны на использовании амальгамы натрия в качестве восстановителя при очень низких температурах 10-30 К. Безусловно, как поиск новых методов получения как самих комплексов Ni(I), так и установление из физико-химических свойств, реакционной способности в присутствии доноров протонов в растворе, очень важны и актуальны.

В настоящей работе установлены важные свойства ранее малоизученных высокореакционных ключевых интермедиатов в реакциях выделения/окисления водорода с участием синтетических гидрогеназ Ni(I) и Ni(II)-H методами циклической вольтамперометрии, спектроэлектрохимии УФ/ИК и ЭПР при комнатной температуре и в замороженном растворе, предложены несколько типов механизмов в зависимости от природы заместителей при атомах азота аминометилфосфина.

Авторский коллектив: Хризанфорова В.В., Будникова Ю.Г., Карасик А.А., Морозов В.И., Синяшин О.Г..

Публикации:

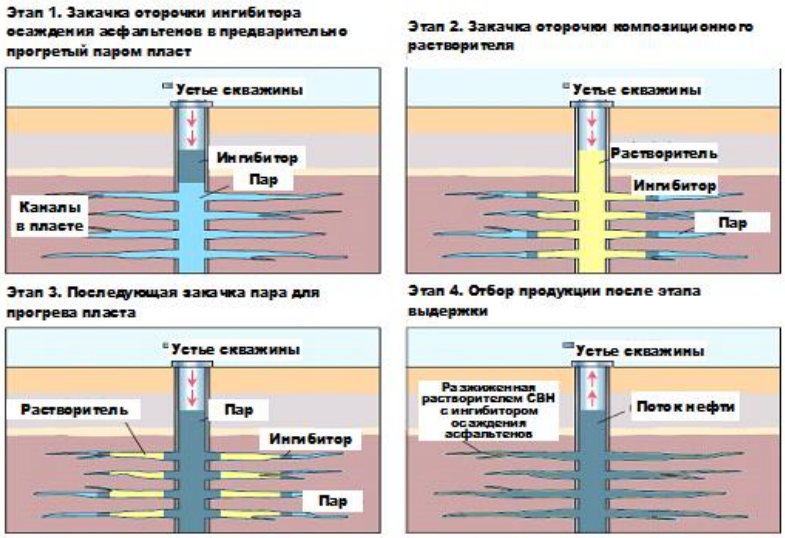
1. Khrizanforova V.V., Morozov V.I., Strelnik A.G., Spiridonova Y.S., Khrizanforov M.N., Burganov T.I., Katsyuba S.A., Latypov S.K., Kadirov M.K., Karasik A.A., Sinyashin O.G., Budnikova Y.H. *In situ electrochemical synthesis of Ni(I) complexes with aminomethylphosphines as intermediates for hydrogen evolution* // Electrochim. Acta. -2017. – Vol. 225. – P. 467-472.
2. Khrizanforova V.V., Karasik A.A., Budnikova Y.H. *Synthetic organometallic models of iron-containing hydrogenases as molecular electrocatalysts for hydrogen evolution or oxidation*. // Russ.Chem. Rev. - 2017. – Vol. 86. -No. 4. – P. 298-317.

   Хризанфорова В.В., Карасик А.А., Будникова Ю.Г. *Синтетические металлоорганические модели железосодержащих гидрогеназ как молекулярные электрокатализаторы выделения и окисления водорода*. // Усп. химии. -2017. – Т. 86. - № 4. – Р. 298-317.

   Khrizanforova V.V., Spiridonova Yu.S., Musina E.I., Khrizanforov M.N., Karasik A.A., Budnikova Yu.H. *Metal complexes with aminomethylphosphines: Ni vs. Co in hydrogen evolution* // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2016. – Vol. 191. – No. 11-12. – P. 1604-1605.

9.

Разработан новый состав композиционного растворителя на основе легких алканов C_3-C_6 с добавками ингибиторов осаждения асфальтенов, в качестве которых могут использоваться ароматические C_7-C_8 углеводороды, синтетические (алкилфенолы) или природные (нефтяные смолы) компоненты, для интенсификации добычи сверхвязких нефтей. Состав растворителя может быть оптимизирован в зависимости от характеристик добываемой нефти и основных параметров технологии его применения.



Аннотация. В настоящее время основной объем добычи сверхвязкой нефти (СВН) скважинными методами основан на паротепловом воздействии. Однако, подобные технологии энергозатратны и требуют глубокой очистки значительных количеств воды для парогенераторов. Перспективным вариантом повышения эффективности добычи СВН является совместная закачка пара и углеводородных растворителей. Совместное использование растворителей с паром значительно улучшает энергетическую эффективность за счет уменьшения количества тепла для необходимого снижения вязкости СВН. В результате снижаются операционные затраты, а также выбросы углекислого газа. При этом основным негативным фактором является коллоидная дестабилизации нефтей в зоне контакта с растворителем с последующим образованием асфальтеновых отложений, снижающих проницаемость пласта и эффективность нефтевытеснения.

Разработан базовый состав композиционного растворителя на основе легких алканов C_3-C_6 с добавками ингибиторов осаждения асфальтенов, в качестве которых могут использоваться ароматические C_7-C_8 углеводороды, синтетические (алкилфенолы) или природные (нефтяные смолы) продукты. Состав растворителя может быть скорректирован в зависимости от характеристик добываемой нефти.

В результате проведенных экспериментов по физическому моделированию процесса нефтевытеснения на площадных моделях пласта применительно к условиям Ашальчинского месторождения показано, что наиболее эффективным вариантом использования композиционного растворителя является подача его оторочкой в количестве 5-10% в предварительно прогретый паром пласт, что позволяет интенсифицировать отбор нефти и повышает накопленное нефтеизвлечение на 10-15%. Для полного предотвращения осаждения асфальтенов в пористой среде обосновано использование в составе растворителя не более 10% ароматических углеводородов, либо не более 2,5% нонилфенола.

В настоящее время с использованием полученных результатов в ПАО «Татнефть» проводятся опытно-промышленные работы по апробации применения композиционного растворителя.

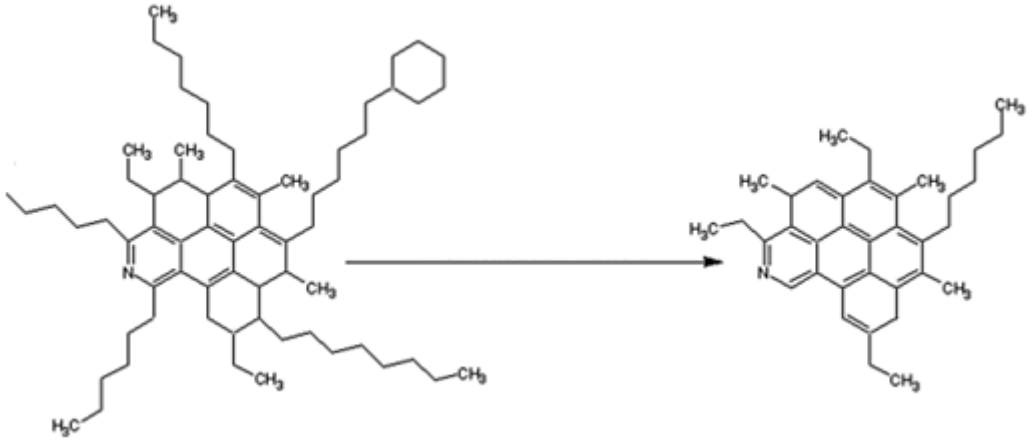
Авторский коллектив: Борисов Д.Н., Синяшин К.О., Якубова С.Г., Милордов Д.В., Якубов М.Р., ПАО «Татнефть»: Амерханов М.И., Хисамов Р.С.

Публикации:

1. Yakubov M., Borisov D., Sinyashin K., Amerkhanov M., Khisamov R. *Physical modeling of ultraviscous oil displacement by using solvent on a large model of oil reservoir* // J. Pet. Sci. Eng. - 2017. – Vol. 154. - P. 457-461.
2. Yakubov M, Amerkhanov M, Khisamov R, Khanipova Y. *World experience of solvents injection for extraction of heavy oil and solvent-based processes potential in TATNEFT PJSC heavy oil fields* // Oil Industry. -2017. - №2. - P. 78-81.
   Якубов М.Р., Амерханов М.И., Хисамов Р.С., Ханипова Ю.В. *Мировой опыт и перспективы использования на месторождениях ПАО «Татнефть» растворителей для добычи сверхвязкой нефти //* Нефтяное хозяйство. - 2017. - № 2. - С. 78-81.
3. Yakubov M.R., Abilova G.R., Sinyashin K.O., Milordov D.V., Tazeeva E.G., Yakubova S.G., Borisov D. N., Gryaznov P. I., Mironov N. A., Borisova Y.Y. *Inhibition of asphaltene precipitation by resins with various content of vanadyl porphyrins* // Energ.Fuel. - 2016. – No. 30. – P. 8997−9002.
4. Yakubov M, Borisov D, Rakhimova Sh, Amerkhanov M, Khisamov R. *Effect of solvent composition on heavy oil displacement while modeling* // Oil Industry. - 2014. – No. 10. – P. 106-109.
5. Якубов М.Р., Борисов Д.Н., Рахимова Ш.Г., Амерханов М.И., Хисамов Р.С. *Физическое моделирование процесса нефтевытемнения сверхвязкой нефти композиционным растворителем* // Нефтяное хозяйство. – 2014. - № 10. – С. 106-109.

10.

Впервые экспериментально зафиксировано преобразование нефтяных асфальтенов под действием природных и техногенных факторов до карбено-карбоидных соединений и показано, что последние могут оставаться в нефтяной системе или выпадать из нее в зависимости от PVT условий. Наличие карбено-карбоидных соединений и их распределение в нефтяной залежи использовано в качестве индикатора процессов формирования залежи или степени техногенного воздействия на нефтяной пласт.



а б

Рисунок. Усредненные структуры молекул асфальтенов (а) и карбено-карбоидных соединений (б).

Аннотация. Нефтяные асфальтены – это сложные полициклические системы, состоящие из нафтено-ароматических, гетероароматических циклов с алифатическими и гетерофункциональными заместителями. Согласно аналитическому определению, асфальтены – это фракция нефти, которая растворяется в ароматических растворителях (бензол, толуол) и не растворяется в низкомолекулярных н-алкановых растворителях (пентан, гексан, гептан). Несмотря на сравнительно низкое содержание в нефти (в среднем до 5%, в остальных случаях не превышает 15%), асфальтены оказывают решающее влияние на свойства нефти, в частности, на структурно-механические свойства и подвижность в пласте.

При исследовании пластовых битумов гипергенного ряда зафиксировано изменение фазового состава асфальтенов. Установлено, что в случае ограниченного доступа кислорода часть асфальтенов в битуме преобразуется до карбено-карбоидных соединений и выпадает из нефтяной системы на породу по мере накопления в замкнутой системе продуктов окислительной дезинтеграции. При широком доступе кислорода преобразованные асфальтены остаются в составе асфальтеновой фракции и выделяются из нее только при стандартной процедуре осаждения, отмыва и растворения асфальтенов или при достижении определенной критической массы.

Показано, что при применении технологии внутрипластового горения (ВПГ) прохождение фронта горения сопровождается образованием в асфальтенах карбено-карбоидных структур и их выпадением на породу, что позволяет по содержанию карбено-карбоидных соединений в породе выявить интервал пласта, в котором достигаются наиболее высокие температуры при ВПГ.

Изменение фазового состава асфальтенов зафиксировано в процессе гидро-термально-каталитической конверсии тяжелой ашальчинской нефти. Установлено, что по сравнению с собственно асфальтенами фаза асфальтенов, преобразованная до карбено-карбоидов, характеризуется меньшими размерами агрегатов L_c (было 18, стало 11,4 Å), имеет более пористую структуру (d_m было 3,5, стало 3,7 Å, d_γ было 5,9 стало 6,3 Å), способствующую иммобилизации дисперсионной среды (мальтенов) и удерживанию за счет этого в объеме нефти (рис.).

Информация об изменении фазовой структуры асфальтенов необходима при регулировании и прогнозировании основных структурно-механических свойств нефтяных систем в различных техногенных процессах добычи, транспорта и переработки, а также может быть использована для характеристики эволюционных и деградационных процессов при формировании и разработке нефтяной залежи.

Авторский коллектив: Каюкова Г.П., Юсупова Т.Н., Ганеева Ю.М., Губайдуллин А.Т., Фосс Л.Е., Барская Е.Е., Романов Г.В.

Публикации:

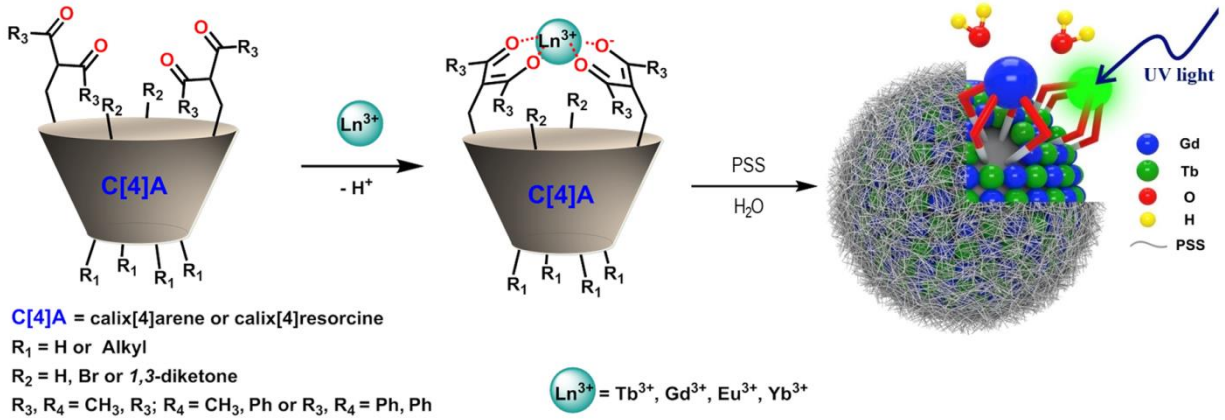
1. Yusupova T.N., Ganeeva Yu.M., Romanov G.V., Barskaya E.E., Morozov V.I., Okhotnikova E.S., Vakhin A.V. *Change in the structural-group composition of bitumen asphaltenes upon thermal bitumen recovery* // Petrol. Chem. – 2017. – Vol. 57. – No. 3, – P. 198-202.

Юсупова Т.Н., Ганеева Ю.М., Романов Г.В., Барская Е.Е., Морозов В.И., Охотникова Е.С., Вахин А.В. *Изменение структурно-группового состава асфальтенов природных битумов при извлечении из пласта методами теплового воздействия*// Нефтехимия. - 2017. –Т. 57. -№ 2. - С. 138-142.

2. Kayukova G.P., Foss L.E., Feoktistov D.A., Vakhin A.V., Petrukhina N.N., Romanov G.V. *Transformations of hydrocarbons of Ashal'hinskoe heavy oil under catalytic aquathermolysis conditions* // Petrol. Chem. – 2017. – Vol. 57. – No. 8. – P. 657–665.
   Каюкова Г.П., Фосс Л.Е., Феоктистов Д.А., Вахин А.В., Петрухина Н.Н., Романов Г.В. *Превращения углеводородов тяжелой нефти Ашальчинского месторождения в условиях каталитического акватермолиза* // Нефтехимия. - 2017. –Т. 57. - № 4 . - С. 394-402.
3. Foss L.E., Kayukova G.P., Tumanyan B.P., Petrukhina N.N., Nikolaev V.F., Romanov G.V. *Change in the hydrocarbon and component compositions of heavy crude ashalchinsk oil upon catalytic aquathermolysis* // Chem. Technol. Fuels Oils. – 2017. – Vol. 53. – P. 173-180.
   Фосс Л.Е., Каюкова Г.П., Туманян Б.П., Петрухина Н.Н., Николаев В.Ф., Романов Г.В. *Изменения углеводородного и компонентного состава тяжелой нефти Ашальчинского месторождения в процессе каталитического акватермолиза* // ХТТМ. - 2017. - № 2. - С.19-23.
4. Yusupova T.N., Ganeeva Yu.M., Romanov G.V., Okhotnikova E.S. *The use of thermal analysis methods for monitoring the development of bitumen reservoirs using thermal recovery technologies* // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2017. P. 1-7. DOI: 10.1007/s10973-017-6712-7
5. Kayukova G.P., Gubaidullin A.T., Petrov S.M., Romanov G.V., Petrukhina N.N., Vakhin A.V. *Changes of asphaltenes' structural phase characteristics in the process of conversion of heavy oil in the hydrothermal catalytic system* // Energy&Fuels. - 2016. - Vol. 30. – No. 2. - P. 773-783.
6. Абдрафикова И.М., Каюкова Г.П., Петров С.М., Рамазанова А.И., Мусин Р.З., Морозов В.И. *Конверсия сверхтяжелой нефти в гидротермально-каталитической системе* // Нефтехимия. - 2015. – Т. 55. - № 2. - С.110-118.
7. Юсупова Т.Н., Ганеева Ю.М., Романов Г.В., Барская Е.Е. *Физико–химические процессы в продуктивных нефтяных пластах*. –М.: Наука, 2015. –412 с.

11.

Впервые на основе бис-хелатных комплексов тербия и гадолиния с новыми ди- и тетра-1,3-дикетонатами каликс[4]аренов синтезированы гидрофильные бифункциональные (люминесцентные и парамагнитные) наночастицы размером 2-5 нм, коллоидно стабилизированные полиэлектролитами. Данные наночастицы характеризуются низкой цитотоксичностью и тромбогенностью, эффективно взаимодействуют с клеточной мембраной, что обусловливает их высокий потенциал в качестве клеточных маркеров в флуоресцентной и конфокальной микроскопии и контрастных агентов в ядерной магнитной томографии.



Аннотация. Строительными блоками наночастиц являются комплексы тербия и гадолиния, образованные за счет бис-хелатирования ионов лантанидов двумя дикетонатными группами, закрепленными на циклофановой платформе. При этом, эффективное бис-хелатирование ионов лантанидов 1,3-дикетонатными группами создает специфическое внутрисферное окружение ионов лантанидов, что обеспечивает устойчивость и функциональные характеристики наночастиц. Предпосылкой данной структуры комплексов является структура циклофановых лигандов. Для создания таких лигандов разработаны методы синтеза нового типа поли-1,3-дикетонов, предорганизованных на макроциклических платформах каликс[4]арена и каликс[4]резорцинарен-кавитанда.

Комплексы тербия с указанными лигандами обладают интенсивной зеленой люминесценцией за счет переноса энергии лиганд-металл. При этом закрепление двух дикетонных групп на верхнем ободе каликс[4]арена приводит к образованию комплексов 1:1 за счет бис-хелатирования ионов лантанидов. Состав комплексов не меняется при переходе к тетра-дикетонным производным, поскольку две «лишние» дикетонные группы не принимают участия в координации при использовании в качестве макроциклической платформы каликс[4]арена. Однако закрепление четырех 1,3-дикетонных групп на платформе каликс[4]резорцинарен-кавитанда приводит к бис-хелатной координации двух ионов лантанидов с образованием комплексов состава 1:2 (лиганд:металл). Экспериментально определены энергии триплетных уровней данных лигандов, подпитывающих за счет переноса энергии лиганд-металл возбужденный уровень ионов тербия и разработаны подходы к ковалентной модификации лигандов за счет варьирования соответствующих заместителей для увеличения эффективности переноса энергии лиганд-металл. В частности, взаимодействием галогенметильных производных каликс[4]арена и каликс[4]резорцина с натриевыми солями коммерчески доступных ацетилацетона, 1-бензоилацетона и дибензоилацетона синтезированы бис- и тетра-1,3-дикетоны с хорошими выходами, а также дибром-бис-дикетонатные производные каликс[4]арена. Последние являются более эффективными антеннами ионов тербия за счет «эффекта тяжелых атомов».

Гидрофобность циклофановой платформы является предпосылкой низкой растворимости в воде соответствующих бис-хелатных комплексов, что позволяет за счет простой процедуры осаждения формировать чрезвычайно устойчивые во времени люминесцентные коллоиды на основе комплексов тербия и гадолиния с дикетонатными производными каликс[4]арена и каликс[4]резорцинарена. Положительный заряд формирующихся коллоидных частиц размером 2-4 нм позволяет их стабилизировать в водных растворах за счет формирования отрицательно заряженного полиэлектролитного слоя, который в свою очередь стабилизируется противоионами (ионы натрия фонового электролита NaCl). Данная морфология препятствует неуправляемой агрегации наночастиц и выпадению осадка. При этом образуются устойчивые агрегаты, размер которых по данным ДРС составляет около 100 нм, образованные за счет агрегации полиэлектролит-стабилизированных ультра-малых наночастиц. Данная морфология выявляется по данным малоуглового рентгеновского рассеяния, а также атомно-силовой и просвечивающей микроскопии высушенных образцов.

Бис-хелатные комплексы лантанидов с циклофановыми дикетонатами являются координационно-ненасыщенными, и в условиях водных коллоидных растворов четыре координационных места в первой сфере ионов тербия и гадолиния заняты молекулами воды. Внутрисферная гидратация, в свою очередь, является источником частичного тушения зеленой тербиевой люминесценции за счет переноса энергии с возбужденного уровня иона лантанида на колебательные уровни молекул воды. Однако внутрисферная гидратация ионов гадолиния в составе гидрофильных наночастиц является предпосылкой эффективной спин-решеточной релаксации протонов молекул воды за счет их взаимодействия с парамагнитными ионами лантанида. При этом релаксационные характеристики наночастиц в три-четыре раза превышают аналогичные характеристики коммерчески доступных контрастных агентов на основе моноядерных комплексов гадолиния. Предпосылкой практически значимых магнитно-релаксационных характеристик полиэлектролит-стабилизированных наночастиц является их размер (2-5 нм). Низкие показатели цитотоксичности и тромбогенности, а также простота получения и устойчивость, делают эти наночастицы перспективными контрастными агентами в ЯМР томографии.

На основе изоструктурных дикетонатных комплексов тербия и гадолиния получены бифункциональные гидрофильные наночастицы с люминесцентными и магнитно-релаксационными характеристиками на уровне соответствующих тербиевых и гадолиниевых аналогов. Показано, что при определенном концентрационном соотношении ионов тербия и гадолиния эффективность как люминесценцентных, так и магнитно-релаксационных характеристик смешанных коллоидов возрастает за счет эффекта «разбавления». Данный эффект, хорошо известный для люминесцентных комплексов, связан с уменьшением так называемого «концентрационного тушения». Эффект «разбавления» не описан для релаксационных характеристик моноядерных комплексов и гадолиний-содержащих наночастиц, но очевидно связать его с увеличением доступности гадолиниевых центров для гидратации при переходе от гадолиниевых к тербий-гадолиниевым коллоидам одинаковой концентрации.

Авторский коллектив: Подъячев С.Н., Заиров Р.Р., Судакова С.Н., Гимазетдинова Г.Ш., Сякаев В.В., Шамсутдинова Н.А., Низамеев И.Р., Губайдуллин А.Т., Мустафина А.Р.

Публикации:

1. Zairov R., Mustafina A., Shamsutdinova N., Nizameev I., Moreira B., Sudakova S., Podyachev S., Fattakhova A., Safina G., Lundstrom I., Gubaidullin A., Vomiero A. *High performance magneto-fluorescent nanoparticles assembled from terbium and gadolinium 1,3-diketones* // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7. –No. paper 40486.
2. Podyachev S.N., Sudakova S.N., Gimazetdinova G.Sh., Shamsutdinova N.A., Syakaev V.V., Barsukova T.A., Nobuhiko Iki, Lapaev D.V., Mustafina A.R. *Synthesis, metal binding and spectral properties of novel bis-1,3-diketone calix[4]arenes* // New. J. Chem. – 2017. – Vol. 41. – P. 1526-1537.
3. Podyachev S.N., Gimazetdinova G.Sh., Sudakova S.N., Shamsutdinova N.A., Lapaev D.V., Syakaev V.V., Gubaidullin A.T., Nagimov R.N., Mustafina A.R. *Influence of upper rim dibromo-substitution in bis-1,3-diketone calix[4] arenes on spectral properties of ligands and their lanthanide complexes* // Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73. – No. 36. – P. 5397-5407.
4. Podyachev S.N., Gimazetdinova G.Sh., Sudakova S.N., Lapaev D.V., Syakaev V.V., Nagimov R.N. *Synthesis of 1,3-diketo derivatives of calix[4]arene with nonyl substituents at the bottom rim – novel efficient sensibilizers of Tb3+ luminescence* // Russ. J. Gen. Chem. – 2017. – Vol. 87. – No. 9. – P. 1958–1968.
   Подъячев С.Н., Гимазетдинова Г. Ш., Судакова С. Н., Лапаев Д. В., Сякаев В. В., Нагимов Р. Н. *Синтез 1,3-дикетопроизводных каликс[4]арена с нонильными заместителями на нижнем ободе – новых эффективных сенсибилизаторов люминесценции Tb* // Ж. общ. химии. - 2017. – Т. 87. - № 9. – С. 1476-1486.
5. Shamsutdinova N.A., Gubaidullin A.T., Odintsov B.M., Larsen R.J., Schepkin V.D., Nizameev I.R., Amirov R.R., Zairov R.R., Sudakova S.N., Podyachev S.N., Mustafina A.R., Stepanov A.S. Polyelectrolyte-stabilized nanotemplates based on Gd(III) Complexes with macrocyclic tetra-1,3-diketones as a positive MR contrast agents // ChemistrySelect. – 2016. – Vol. 1. – P. 1377 – 1383.
6. Zairov R., Shamsutdinova N., Podyachev S., Sudakova S., Gimazetdinova G., Rizvanov I., Syakaev V., Babaev V., Amirov R., Mustafina A. *Structure impact in antenna effect of novel upper rim substituted tetra-1,3-diketone calix[4]arenes on Tb(III) green and Yb(III) NIR-luminescence* // Tetrahedron. – 2016. – Vol. 72. – P. 2447-2455.
7. Shamsutdinova N., Zairov R., Mustafina A., Podyachev S., Sudakova S., Nizameev I., Kadirov M., Amirov R. *Interfacial interactions of hard polyelectrolyte-stabilized luminescent colloids with substrates* // Colloids Surf. A-Physicochem.Eng. Asp. – 2015. – Vol. 482. – P. 231–240.
8. Shamsutdinova N.A., Podyachev S.N., Sudakova S.N., Mustafina A.R., Zairov R.R., Burilov V.A., Rizvanov I.R., Syakaev V.V., Gabidullin B.M., Katsuba S.A., Gubaidullin A.T., Safiullin G.M., Wim Dehaen *Facile synthetic route to convert Tb(III) complexes of novel tetra-1,3-diketone calix[4]resorcinarene into hydrophilic luminescent colloids* // New. J. Chem. – 2014. – Vol. 38. – P. 4130-4140.

12.

Впервые обоснована возможность получения концентратов ванадилпорфиринов высокой спектральной чистоты из асфальтенов и смол тяжелых нефтей. Разработан оригинальный метод с использованием последовательной хроматографии на силикагеле и градиентного элюирования через модифицированный сульфокатионит, позволяющий извлечь до 70% ванадилпорфиринов. Для тяжелых нефтей различных месторождений в полученных концентратах ванадилпорфиринов идентифицированы гомологи C_{28} – C_{42} двух типов – этио- и дезоксофиллоэритроэтиопорфирина.

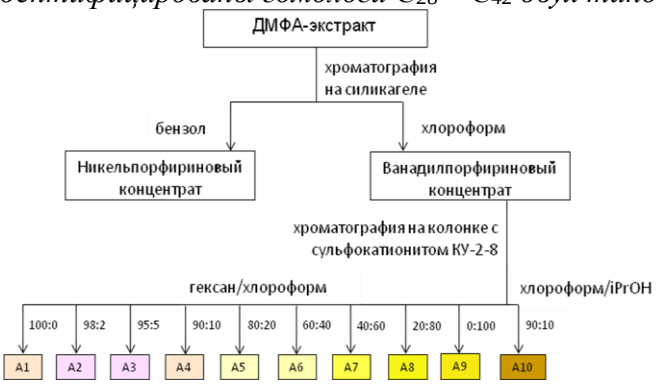


Рис. 1 - Схема получения первичного ванадилпорфиринового концентрата на колонке с силикагелем и его последующее фракционирование методом градиентного элюирования через сульфокатионит

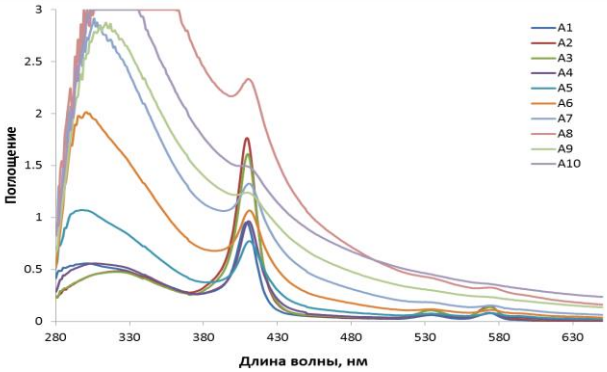


Рис. 2 - Количественное распределение ванадилпорфиринов по фракциям А1-А10

Аннотация. Совершенствование методов извлечения и очистки нефтяных металлопорфиринов не только расширяет возможности идентификации и обнаружения их новых типов в нефтяном сырье, но и повышает возможности их практического применения. В настоящее время интерес к нефтяным ванадил- и никельпорфиринам обусловлен их способностью выступать в качестве геохимических биомаркеров, позволяющих судить о происхождении и зрелости нефти, а также как к природному сырью для получения различных катализаторов и красителей. В практическом аспекте, особенно для тяжелых высокосернистых нефтей, большое значение имеет разработка методов очистки нефтяных компонентов от металлсодержащих соединений, которые являются каталитическими ядами и существенно снижают эффективность процессов нефтепереработки. Кроме того, в последнее десятилетие, в связи с появлением сверхчувствительных масс-спектрометрических методов, активизировались исследования, связанные с изучением новых типов нефтяных металлопорфиринов. Эти исследования закономерным образом повысили интерес к разработке более эффективных методов концентрирования и фракционирования нефтяных ванадил- и никельпорфиринов.

Нефтяные металлопорфирины и их тетрапиррольные аналоги сосредоточены в смолах и асфальтенах. На примере тяжелых нефтей различных месторождений (более 50) выявлено преобладание содержания ванадилпорфиринов в 5-10 раз по сравнению с никельпорфринами. Для повышения выхода и концентрации ванадилпорфиринов в первичных экстрактах показано преимущество экстракции N,N-диметилформамидом (ДМФА) из предварительно растворенных в бензоле или тетрахлорметане нефтяных объектов по сравнению с обычным кипячением в полярных растворителях. В полученных экстрактах из асфальтенов и смол тяжелых нефтей с повышенным содержанием ванадия обнаружены в основном гомологи этиопорфирина (этио) и дезоксофиллоэритроэтиопорфирина (ДФЭП). Далее из ДМФА-экстрактов показана возможность выделения концентрата ванадилпорфиринов высокой спектральной чистоты в две стадии адсорбционно-хроматографическим методом. На первой стадии используется силикагель АСКГ, а затем путем градиентного элюирования через сульфокатионит получены фракции А1-А10 с различным содержанием ванадилпорфиринов. Для оценки количественного распределения ванадилпорфиринов по фракциям использовалась интенсивность полосы Соре за вычетом фонового поглощения. Из представленной гистограммы видно, что основное количество ванадилпорфиринов

содержится во фракциях А1-А4. Для фракций А2-А3 достигается максимальная концентрация ванадилпорфиринов при наименьшем содержании примесей и визуально цвет раствора соответствует аналогичному раствору синтетического этио-ванадилпорфирина. В полученных фракциях с помощью MALDI масс-спектрометрии были идентифицированы гомологи C_{28}-C_{42} ДФЭП- и этио-типов ванадилпорфиринов. Таким образом, в результате проведенных исследований открываются новые возможности в концентрировании и изучении нефтяных металлопорфиринов, а также в прикладных аспектах применительно к процессам добычи и переработки нефти.

Авторский коллектив: Якубов М.Р., Синяшин К.О., Абилова Г.Р., Тазеева Э.Г., Якубова С.Г., Миронов Н.А., Борисова Ю.Ю., Милордов Д.В., Борисов Д.Н., Грязнов П.И.

Публикации:

1. Yakubov M.R., Sinyashin K.O., Abilova G.R., Tazeeva E.G.,. Milordov D.V, Yakubova S.G., Borisov D.N., Gryaznov P.I., Mironov N.A, Borisova Yu.Yu. *Differentiation of heavy oils according to the vanadium and nickel content in asphaltenes and resins* // Petrol. Chem. – 2017. - Vol. 57. - No. 10. -P. 849–854.
   Якубов М.Р., Синяшин К.О., Абилова Г.Р., , Тазеева Э.Г., Милордов Д.В., Якубова С.Г., Борисов Д.Н., Грязнов П.И Миронов Н.А Борисова Ю.Ю. Дифференциация тяжелых нефтей по содержанию ванадия и никеля в асфальтенах и смолах // Нефтехимия. – 2017. –Т. 57. - № 5. - С. 525-531.
2. Миронов Н.А., Синяшин К.О., Абилова Г.Р., Тазеева Э.Г., Милордов Д.В., Якубова С.Г., Борисов Д.Н., Грязнов П.И., Борисова Ю.Ю., Якубов М.Р. *Хроматографическое извлечение ванадилпорфиринов из смол тяжелой нефти //* Изв. АН. Сер. хим. - 2017. - № 8. - С. 1450-1455.
3. Абилова Г.Р., Синяшин К.О., Тазеева Э.Г., Борисова Ю.Ю., Милордов Д.В., Якубова С.Г., Якубов М.Р. *Содержание и соотношение ванадия и никеля в смолах тяжелых нефтей*//Нефтегазохимия. – 2017. - № 2. -С. 13-16.
4. Yakubov M.R., Milordov D.V., Yakubova S.G., Abilova G.R., Sinyashin K.O., Tazeeva E.G., Borisova U.U., Mironov N.A., Morozov V.I. *Vanadium and paramagnetic vanadyl complexes content in asphaltenes of heavy oils of various productive sediments* // Petrol. Sci. Technol. - 2017 DOI: 10.1080/10916466.2017.1344708.
5. Yakubov M.R., Abilova G.R., Sinyashin K.O., Milordov D.V., Tazeeva E.G., Yakubova S.G., Borisov D.N., Gryaznov P.I., Mironov N.A., Borisova Y.Y. Inhibition of asphaltene precipitation by resins with various content of vanadyl porphyrins // Energy & Fuels. - 2016. - Vol. 30. - P. 8997−9002.
6. Yakubov M.R., Milordov D.V., Yakubova S.G., Borisov D.N., Gryaznov P.I., Mironov N.A., Abilova G.R., Borisova Y.Y., Tazeeva E.G. *Features of the composition of vanadyl porphyrin in the crude extract of asphaltenes of heavy oil with high vanadium content* // Petrol. Sci. Technol. – 2016. - Vol. 34. –No. 2. – P. 177-183.
7. Якубов М.Р., Милордов Д.В., Якубова С.Г., Борисов Д.Н., Иванов В.Т., Синяшин К.О. *Содержание и соотношение ванадия и никеля в асфальтенах тяжелых нефтей* // Нефтехимия. - 2016. - Т. 56. - № 1. - С. 19-23.
   Yakubov M.R., Milordov D.V., Yakubova S.G., Borisov D.N., Ivanov V.T., Sinyashin K.O. *Concentration of vanadium and nickel and their ratio in heavy oil asphaltenes* // Petrol. Chem. – 2016. – Vol. 56. – No. 1. – P. 16-20.
8. Якубов М.Р., Милордов Д.В., Якубова С.Г., Борисов Д.Н., Миронов Н.А. *Ресурсы и возможности концентрирования ванадия и никеля в промысловых условиях в процессах облагораживания тяжелых нефтей для их транспортировки* // Нефтяное хозяйство. - 2015. - № 12. - С. 132-135.
9. Yakubov M.R., Abilova G.R., Sinyashin K.O., Milordov D.V., Tazeeva E.G., Yakubova S.G., Borisov D.N., Gryaznov P.I., Mironov N.A., Borisova Y.Y. Isolation of Porphyrins from Heavy Oil Objects // *"Phthalocyanines and Some Current Applications*", 2017. Chapter 7. http://www.intechopen.com/articles/show/title/isolation-of-porphyrins-from-heavy-oil-objects
10. Milordov D.V., Kosachev I.P., Synyashin K.O., Abilova G.R., Yakubov M.R. Content and types of vanadyl porphyrins in asphaltenes and resins of heavy oils from various productive complexes //17th

International Scientific Geoconference SGEM 2017. 29 June- 5 July 2017. Albena, Bulgaria. Abstracts and papers. – 2017. – Vol. 17. – No. 11. - P. 109-115.

11. Якубов М.Р., Абилова Г.Р., Синяшин К.О., Милордов Д.В., Тазеева Э.Г., Якубова С.Г., Борисов Д.Н., Грязнов П.И., Миронов Н.А., Борисова Ю.Ю. *Применение осадительной экстракции для извлечения ванадилпорфиринов из асфальтенов тяжелой нефти* // Международная научно-практическая конференция «НЕФТЕГАЗОПЕРЕРАБОТКА-2016». 24-27 мая 2016 г. Уфа. Материалы конференции. - 2016. - С.142-144.
12. Якубов М.Р., Абилова Г.Р., Синяшин К.О., Милордов Д.В., Тазеева Э.Г., Якубова С.Г., Борисов Д.Н., Грязнов П.И., Миронов Н.А., Борисова Ю.Ю. *Влияние ванадилпорфиринов в составе смол на устойчивость тяжелой нефти к осаждению асфальтенов* // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. 26-30 сентября 2016 г. Екатеринбург. Тезисы докладов. - 2016. - Т. 4. – С.87.
13. Якубов М.Р., Синяшин К.О., Абилова Г.Р., Тазеева Э.Г., Милордов Д.В., Якубова С.Г., Борисов Д.Н., Грязнов П.И., Миронов Н.А., Борисова Ю.Ю. *Содержание и распределение металлокомплексов ванадила и никеля в асфальтенах тяжелых нефтей* // V Российская конференция «Актуальные проблемы нефтехимии». 18–21 октября 2016 г. Московская область. Сборник тезисов докладов. - 2016. – С. 64-65.
14. Якубов М.Р., Милордов Д.В., Якубова С.Г., Борисов Д.Н., Грязнов П.И., Миронов Н.А., Иванов В.Т. *Особенности концентрирования ванадия и никеля в асфальтенах тяжелых нефтей и нефтяных остатков* // IX Международная конференция «Химия нефти и газа». 22-25 сентября 2015 г. Томск. Материалы конференции. - 2015. - С. 235-239.