Важнейшие результаты научной деятельности

ИОФХ им. А.Е. Арбузова-обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, утвержденные Ученым советом ИОФХ на заседании от 21 ноября 2018 г. (протокол № 9)

I.

Найден новый эффективный способ синтеза биологически важного класса соединений, а именно 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов, а также показано их последующее превращение в труднодоступный фармакологически ценный природный алкалоид виридикатол. Стратегия синтеза 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов включает в себя конденсацию (эпоксидирование) Дарзана дихлорацетанилидов с ароматическими альдегидами и однореакторную эпоксид-ареноциклизацию алкилирования Фриделя-Крафтса, с образованием новой С-С связи без применения металлокатализаторов (схема 1)**. Предложенный способ отличается доступностью сырья, простотой исполнения, высокими выходами и широким диапазоном варьируемых заместителей.**

физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН).

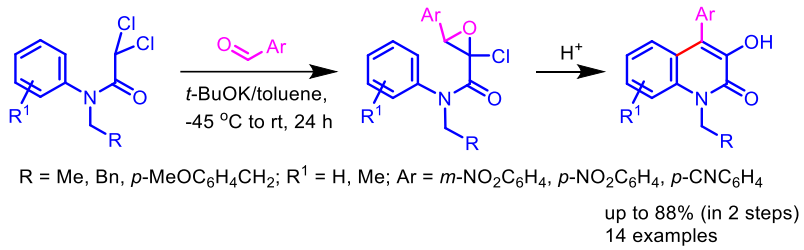


Схема. Новый метод синтеза 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов

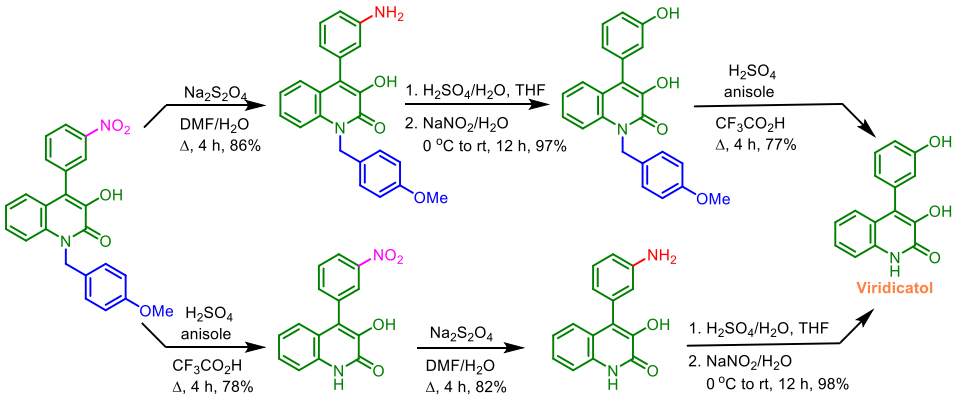
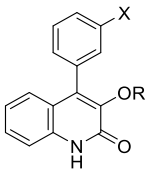


Схема. Синтез виридикатола

Аннотация.

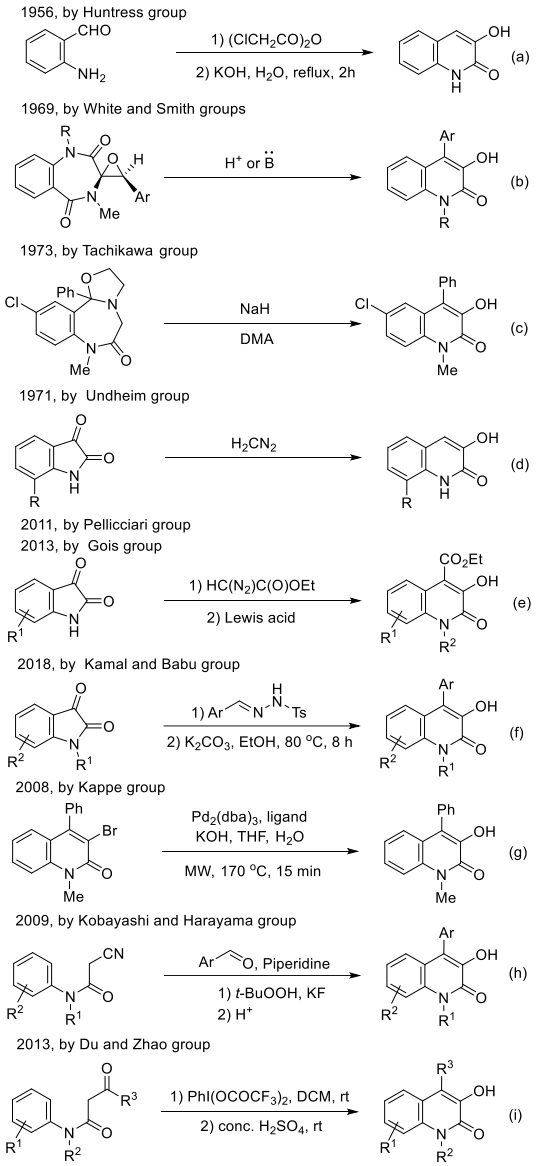
Синтезированная группа 3-гидроксихинолин-2-онов относится к алкалоидам виридикатинового ряда, среди которых виридикатин, виридикатол, 3-*O*-метилвиридикатин – грибковые метаболиты, выделенные из пенициллиновых специй.



Viridicatin (R = H, X = H)
Viridicatol (R = H, X = OH)
3-*O*-Methylviridicatin (R = Me, X = H)

Этот класс соединений отличается широким набором фармакологических свойств, в частности, они проявляют ингибиторную активность по отношению к ВИЧ-1 (A. Heguy, P. Cai, P. Meyn, D. Houck, S. Russo, R. Michitsch, C. Pearce, B. Katz, G. Bringmann, D. Feineis, D. L. Taylor, A. S. Tyms. *Antiviral Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 149; N. Ribeiro, H. Tabaka, J. Peluso, L. Fetzer, C. Nebigil, S. Dumont, C. D. Muller, L. Desaubry, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5523; V. Suchaud, F. Bailly, C. Lion, E. Tramontano, F. Esposito, A. Corona, F. Christ, Z. Debyser, P. Cotelle. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *22*, 3988), являются антиаллергенами (Y. Aoki, M. Ishiwara, A. Koda, H. Takagaki. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *409*, 325; M. Ishiwara, Y. Aoki, H. Takagaki, M. Ui, F. Okajima. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *307*, 583; N. Kimura, H. Fukui, H. Takagaki, Yonemochi, E.; Terada, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1321. (d) Mizutani, N.; Aoki, Y.; Nabe, T.; Ishiwara, M.; Yoshino, S.; Takagaki, H.; Kohno, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *602*, 138), регуляторами калиевых каналов с антибактериальными свойствами (S.-Y. Sit, N. A. Meanwell, U.S. Patent 5,892,045, **1999**).

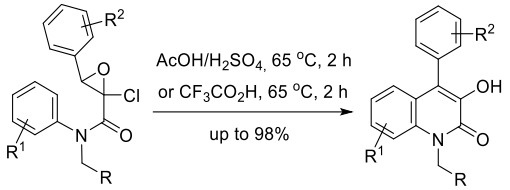
Несмотря на востребованность соединений представленного типа существует не слишком много способов их получения, причём имеющиеся не всегда легки в исполнении или не отличаются общностью характера. Ниже мы приводим известные способы получения 3-гидроксихинолин-2-онов.



(a) E. H. Huntress, J. Bornstein, W. M. Hearon. *J. Am. Chem. Soc*. **1956**, *78*, 2225; (b) J. D. White, M. J. Dimsdale. *Chem. Commun.* **1969**, 1285; P. K. Martin, H. Rapoport, H. W. Smith, J. L. Wong. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1359; H.W. Smith, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *81*, 6083; (c) A. Terada, Y. Yabe, T. Miyadera, R. Tachikawa. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 807; (d) T. Greibrokk, K. Undheim. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2935; B. A. Johnsen, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1984**, *38*, 109; (e) A. Gioiello, F. Venturoni, M. Marinozzi, B. Natalini, R. Pellicciari. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 7431; R. Paterna, V. Andre, M. T. Duarte, L. F. Veiros, N. R. Candeias, P. M. P. Gois. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6280; (f) Y. Tangella, K. L. Manasa, N. H. Krishna, B. Sridhar, A. Kamal, B. N. Babu. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3639; (g) N. Arshad, J.

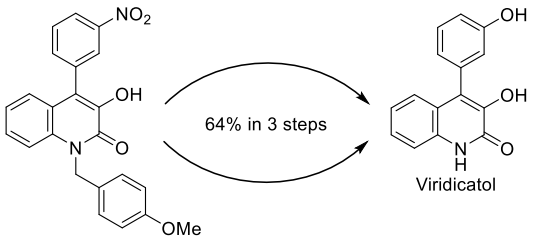
Hashim, C. O. Kappe. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4755; (h) Y. Kobayashi, , T. Harayama. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1603; (i) Y. Yuan, R. Yang, D. Zhang-Negrerie, J. Wang, Y. Du, K. Zhao. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5385.

Наш способ получения *N*-замещённых 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов базируется на доступном сырье, прост в исполнении, характеризуется хорошими выходами и распространяется на широкий круг варьируемых заместителей.



R = Me, Bn, *p*-$MeOC_6H_4CH_2$; R^1 = H, Me; R_2 = *m*-NO_2, *p*-NO_2, *p*-CN

Большой находкой и достоинством предлагаемого метода является возможность лёгкой трансформации одного из продуктов, а именно *N*-(4-метоксибензил)-3-гидрокси-4-(3-нитрофенил)хинолин-2-она, в фармакологически ценный природный алкалоид виридикатол. Эта трансформация включает в себя восстановление нитрогруппы дитионитом натрия, диазотирование нитритом натрия в присутствии серной кислоты, сопровождаемое выделением азота, и снятие *пара*-метоксибензильной защиты с азота в хинолине. Эти 3 стадии превращения *N*-(4-метоксибензил)-3-гидрокси-4-(3-нитрофенил)хинолин-2-она в виридикатол проводились в двух различных последовательностях, каждый раз с общим выходом в 64%.



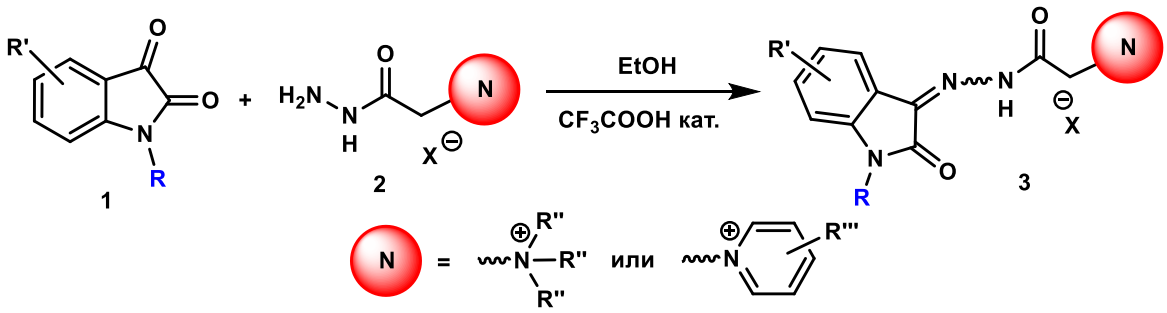
Авторский коллектив: Мамедов В.А., Мамедова В.Л., Кадырова С.Ф., Галимуллина В.Р., Хикматова Г.З., Коршин Д.Э., Губайдуллин А.Т., Криволапов Д.В., Ризванов И.Х., Базанова О.Б., Латыпов Ш.К., Синяшин О.Г.

Публикации:

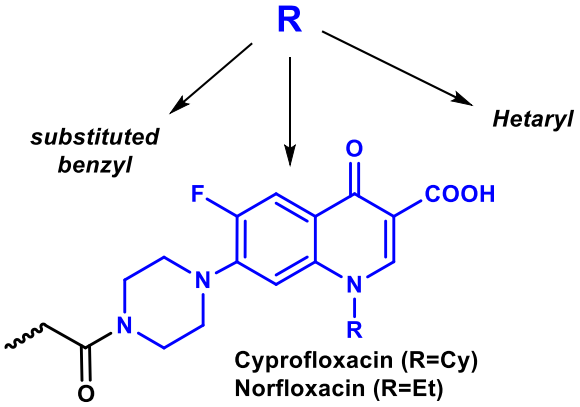
1. Mamedov V.A., Mamedova V.L., Kadyrova S.F., Galimullina V.R., Khikmatova G.Z., Korshin D.E., Gubaidullin A.T., Krivolapov D.B., Rizvanov I.Kh., Bazanova O.B., Sinyashin O.G., Latypov Sh.K.. *Synthesis of 3-hydroxy-4-arylquinolin-2-ones including Viridicatol via a Darzens condensation – Friedel-Crafts alkylation strategy* // Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 83. – No. 21. – P. 13132–13145.
2. Mamedov V.A., Mamedova V.L., Sinyashin O.G. *Rearrangements of functionalized epoxides towards carbo-, oxa- and azaheterocycles including viridicatol* // 28th European colloquium on heterocyclic chemistry. 2-5 September, 2018. Lecce, Italy. Abstracts. - SOC8 - P.40-41.

II.

Синтезированы первые представители нового класса изатин-3-гидразонов, содержащих аммонийный центр. На основе этих соединений и фторхинолонов получены неизвестные ранее водорастворимые молекулярные гибриды, среди которых выявлены соединения с высокой антимикробной активностью, селективно действующие против грам-положительных бактерий (МИК 1.95-31.3 мг/л) и превосходящие препараты сравнения – фторхинолоны и хлорамфеникол – в 4-16 раз.



R' = H, 5-Alkyl, 7-Alkyl, 5-OMe, 5-Halogen, 6-Br, 5-Cl-7-Br, 5-Br-7-NO_2;
R'' = Alkyl, Alkenyl, Aryl; R''' = H, NH_2, NMe_2, 2,3-diMe; X = Cl, Br



Аннотация.
Впервые предложен простой, удобный и количественный способ получения водорастворимых изатин-3-ацилгидразонов по реакции функционализированных производных изатина с реагентами Жирара и его аналогами. Модификация фармакофорного оксиндольного фрагмента кватернизованным атомом азота позволила решить проблему растворимости производных изатина в воде. На примере реакций пиперазиновых, бензимидазольных и фталимидных оснований Манниха изатина с реагентом Жирара Т были выявлены общие закономерности взаимодействия 1-аминометилизатинов с аммониоацетогидразидами. Так, реакция ациклических (диариламино-, диалкиламино-) и алициклических (1-пиперазинил-, 1-пиперидинил-) 1 аминометилизатинов с реагентом Жирара Т протекает с отщеплением заместителя в положении 1 гетероцикла с образованием 1-незамещенного изатин-3-ацилгидразона (соединение **3**, R = H). Если же атом азота аминометильного фрагмента входит в сопряжение с ароматическим фрагментом (бензимидазол, фталимид), то данная реакция протекает с сохранением аза-гетероциклического заместителя и образованием функционализированных водорастворимых изатин-3-ацилгидразонов. Практически все синтезированные соединения показали высокую антибактериальную активность в отношении *S. aureus* 209р и *B. cereus* 8035. Соединения-лидеры превосходят по своей активности препарат сравнения хлорамфеникол в отношении *S. aureus* 209р в 4-16 раз, а в отношении *B. cereus* 8035 в 4-8 раз. Проведенный анализ «структура-активность» выявил зависимость антимикробной активности синтезированных производных изатина от природы и местоположения заместителей в ароматическом фрагменте. Наилучшие же результаты показали ацилгидразоны, содержащие алкильные группы в гетероциклическом оксиндольном ядре, стерически-затрудненный фенольный фрагмент в положении 1 и замещенный пиридиниевый катион в гидразонном заместителе. Данные соединения в отношении *S. aureus* 209р показали активность на уровне норфлоксацина (МИК 1.95-3.9 мг/л). Все соединения-лидеры в исследованных концентрациях не являются цитотоксичными в отношении эритроцитов крови и клеток легкого эмбриона человека.

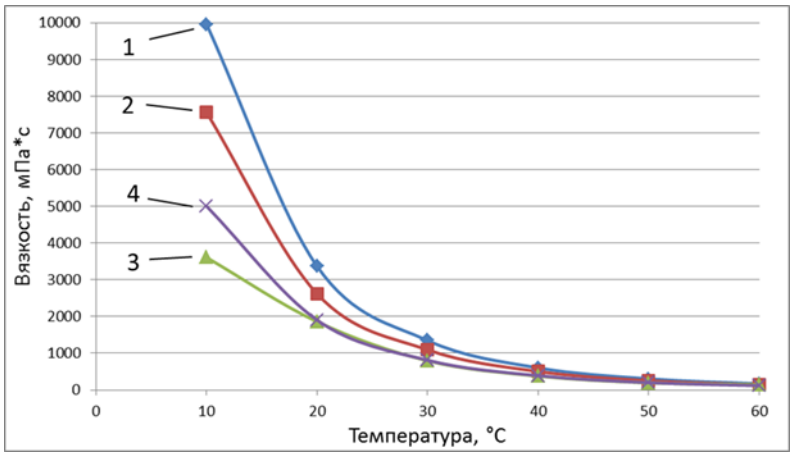
Авторский коллектив: Богданов А.В., Миронов В.Ф., Зарипова И.Ф., Воронина Ю.К., Волошина А.Д., Стробыкина А.С., Кулик Н.В.

Публикации:

1. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobykina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Voronina Ju.K., Khamatgalimov A.R., Mironov V.F. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of some novel water-soluble isatin-3-acylhydrazones // Monatshefte für Chemie. – 2018. - Vol. 149. - P. 111-117.
2. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Voronina Ju.K., Mironov V.F. Synthesis and antimicrobial study of novel 1-benzylated water-soluble isatin-3-hydrazones // Chemistry & Biodiversity. – 2018. - Vol. 15. - Paper 1800088.
3. Богданов А.В., Гильфанова А.Р., Зарипова И.Ф., Волошина А.Д., Миронов В.Ф. Синтез и антимикробная активность некоторых новых изатинов, содержащих фрагмент бензотриазола // Журнал общей химии. – 2018. - Т. 88. - № 8. - С. 1392-1394.

III.

Предложена новая композиция для облагораживания нефти в ходе гидротермально-каталитического процесса в пластовых условиях, состоящая из карбоксилатов металлов переменной валентности (никель, железо, кобальт и медь) в качестве катализаторов, породообразующего минерала (каолина) и пропанола. Композиция увеличивает конверсию высокомолекулярных компонентов тяжелой нефти в нейтральной и углекислотной средах, образуя низкомолекулярные насыщенные и ароматические углеводороды, улучшая подвижность нефти в пластах и повышая интенсификацию добычи.



Вязкостно-температурные характеристики Ашальчинской нефти до и после гидротермально-каталитических опытов в углекислотной среде:
1 – исходная нефть; 2 – нефть после термолиза без композита; 3 – нефть после термолиза с композитом; 4 – нефть после термолиза с композитом (без пропанола) + тетралин (как стандарт)

Аннотация

Добыча тяжелых высоковязких нефтей и природных битумов, широко распространенных в пермских отложениях республики Татарстан, осложняется проблемами, связанными с их малой подвижностью, как в пластовых условиях, так и при транспортировке. Это связано с содержанием в их составе высокомолекулярных углеводородов и гетеросодержащих соединений и отсутствием легких фракций. Разработка новых технологий облагораживания их состава направлена на трансформацию высокомолекулярных компонентов в подвижные низкомолекулярные углеводороды. Эта цель может быть достигнута как в результате

внутрипластового гидрокрекинга, так и при глубокой переработке нефти непосредственно на промыслах с применением различных катализаторов конверсии в термических процессах.

На основе результатов модельных экспериментов, выполненных на образцах Ашальчинского месторождения, выявлена зависимость превращения высокомолекулярных компонентов тяжелой нефти в гидротермально-каталитических процессах при 300°С от природы применяемого в качестве катализатора металла переменной валентности (никель, железо, кобальт и медь), добавляемого в виде нефтерастворимого карбоксилата, а также используемой среды (нейтральной и углекислотной). Оценен выход и качество полученных продуктов, как под воздействием отдельных металлов, так их композиций. В качестве модифицирующих добавок изучены пропанол и тетралин. Установлено влияние легких (С4-С10 и С7-С14) фракций нефтеперерабатывающих производств на повышение конверсии тяжелой нефти в термических процессах.

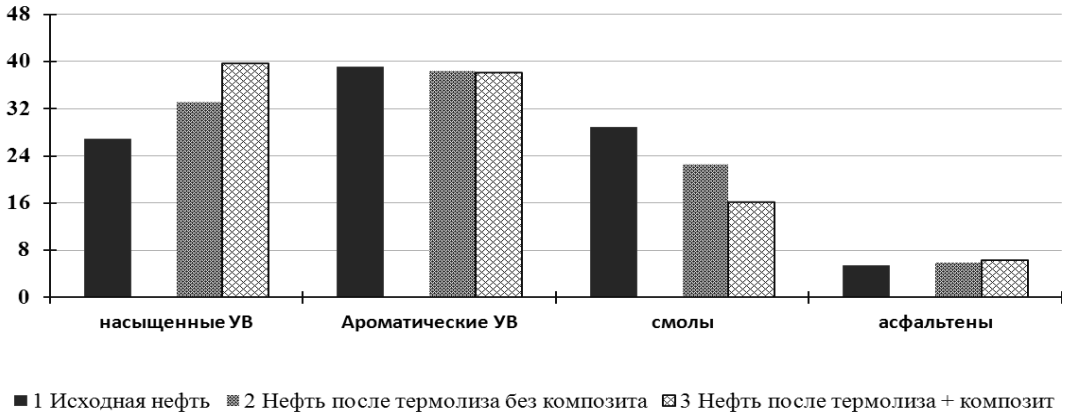


Рис. 1. Изменение группового состава тяжелой нефти в ходе гидротермально-каталитического термолиза

Показано, что значительное снижение вязкости тяжелой нефти в углекислотной среде с использованием композиции катализаторов, содержащих железо, кобальт и медь совместно с добавкой пропанола, связано с увеличением в ее составе содержания насыщенных и ароматических углеводородов и снижения содержания смол (рис. 1.). Выявлены особенности гидротермально-каталитической конверсии компонентного, структурно-группового, углеводородного и микроэлементного составов нефтей разных типов при температуре 300 ^{0}С в среде парогазовой смеси углекислого газа с водяным паром в присутствии композиции карбоксилатов металлов переменной валентности, содержащих Fe, Co и Cu, а также породообразующей добавки каолина. Установлено, что степень конверсии тяжелой нефти определяется ее исходным типом и степенью активации реакций деструкции по С–С, С–N, С–О, С–S связям, приводящих к росту содержания насыщенных фракций и снижению доли смол и асфальтенов в продуктах (схема 1).

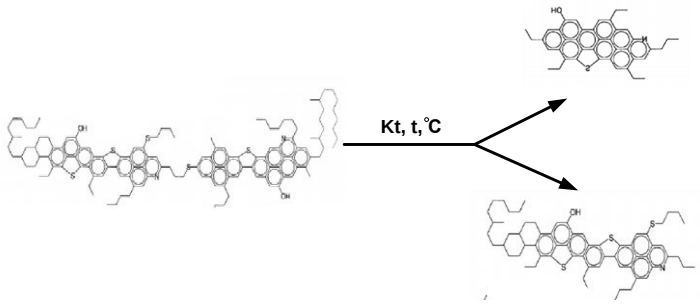


Схема 1. Схема трансформации высокомолекулярных компонентов нефти

На основании анализа состава биомаркеров продуктов термолиза предложен контрольный параметр протекания гидротермально-каталитических процессов, представляющий собой арилизопреноидный индекс AIR = C_{13}–C_{17}/C_{18}–C_{22}.

Полученные результаты исследований по преобразованию высокомолекулярных компонентов тяжелой нефти позволяют идентифицировать ее внутрипластовую конверсию при добыче паротепловым методом, способствуя снижению вязкости.

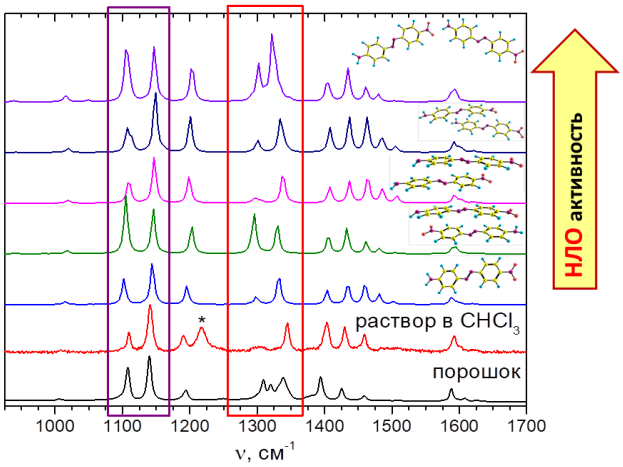
Авторский коллектив:
Косачев И.П., Каюкова Г.П., Якубов М.Р., Борисов Д.Н., Михайлова А.Н., Мусин Р.З., Фосс Л.Е.

Публикации.

1. Kosachev, I.P., Borisov D.N., Yakubov M.R , Airat I. Shamsullin and Tagir S. *Aynullov Variation of heavy oil composition during thermolysis with the addition of kerosene fraction of hydrocracking in flow reactor*/ Petroleum Science and Technology. 2018. On-line. https://doi.org./10.1080/10916466.2018.1542446
2. Kosachev I.P., Borisov D.N., Yakubova S.G., Mironov N.A., Yakubov M.R. *Composition of the products of thermolysis of heavy oil with the addition of light hydrocracked naphtha* // Petroleum Science and Technology. - 2018. – Vol. 36. – No. 20. - P. 1684–1690.
3. Kayukova G.P., Mikhailova A.H., Kosachev I. P. , Feoktistov D.A., Vakhin A.V. *Transformation of heavy oil of different chemical types under catalytic aquathermolysis with an amphiphilic Fe-Co-Cu catalyst and kaolin* // Energy & Fuel. - 2018. – Vol. 32. – No. 6. - P. 6488-6497.
4. Nosova A., Petrov S., Safiulina A., Kayukova G. P., Bashkirceva N. *The transformation of high-viscosity oil of carbonate rock in the presence of CO[AcAc]3 catalyst in a vapor-air medium* // Petroleum Science and Technology. - 2018. - Vol. 36. – No. 13. - P. 1001-1006.
5. Каюкова Г.П., Феоктистов Д.А., Михайлова А.Н., Косачев И.П., Мусин Р.З., Вахин А.В. *Влияние природы металлов и модифицирующих добавок на изменения структуры тяжелой нефти в гидротермально-каталитической системе* // Нефтехимия. - 2018. - Т. 58. - № 2. - С. 140-147.
6. Foss L., Petrukhina N., Kayukova G., Amerkhanov M., Romanov G., Ganeeva Y. *Changes in hydrocarbon content of heavy oil during hydrothermal process with nickel, cobalt, and iron carboxylates* // Journal of Petroleum Science and Engineering. -2018. – Vol. 169. – P. 269-276.
7. Lakhova A., Petrov S., Ibragimova D., Kayukova G., Safiulina A., Shinkarev A., Okekwe R. Aquathermolysis of heavy oil using nano oxides of metals // Journal of Petroleum Science and Engineering. -- 2017. - Vol. 153. - P. 385–390.
8. 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.

IV.

Выявлены спектроскопические маркеры, позволяющие устанавливать типы межмолекулярных ассоциатов нелинейно-оптических (НЛО) азохромофоров в порошке, растворе и полимерной матрице и прогнозировать влияние разных типов молекулярной агрегации на НЛО активность хромофоров. Спектральные полосы-маркеры, выявленные путем совместного применения квантово-химических расчетов и экспериментальной ИК-, КР- и электронной спектроскопии поглощения, могут использоваться для установления концентрации хромофоров в полимере, обеспечивающей максимальный и долговременный НЛО отклик материала.



Проявления спектральных маркеров мономерных и ассоциированных форм НЛО хромофора DO3, различающихся своей НЛО активностью, в модельных и экспериментальных спектрах КР

Аннотация.
Макроскопические нелинейно-оптические (НЛО) свойства полимерных материалов проявляются при нецентросимметричной организации хромофоров, определяющих эффект на молекулярном уровне. Такая организация достигается при ориентировании хромофоров электрическим полем, наложенным на нагретый до температуры стеклования материал. Стабильность этой наведенной упорядоченности зависит от способности хромофоров к нековалентному связыванию друг с другом и с полимерной матрицей. Проведенное нами моделирование выявило влияние типа агрегирования на величину молекулярной НЛО характеристики таких структур – первой гиперполяризуемости, β. Заметный рост величины β наблюдается при формировании Н-связанных димеров типа «голова-к-хвосту» и стекинг-димеров с сильным взаимным смещением хромофоров; в других случаях увеличение гиперполяризуемости димера незначительно, что объясняется нарушением сопряжения в молекулах хромофоров при образовании димера. Агрегаты различного типа могут быть выявлены с помощью подхода, сочетающего использование различных экспериментальных спектров и их квантово-химического моделирования. Мы показали, что относительная интенсивность ИК полос 3410 и 3510 см$^{-1}$ валентных колебаний NH_2 групп изолированных молекул азохромофора DO3 в хлороформе составляет ~2, при образовании димеров «голова-к-хвосту» она возрастает до ~4, а при связывании DO3 с C=O группами ПММА полосы смещаются к ~3375 и 3440 см$^{-1}$. Линия КР νNO_2 ~1320 см$^{-1}$ является маркером образования димеров «голова-к-хвосту», а сильные по сравнению с соседними пиками линии $\nu C\text{-}NO_2$ (1100 см$^{-1}$) и $\nu C\text{-}NH_2$ (1300 см$^{-1}$) являются признаками анти-стекинг димеров. Изолированные молекулы DO3 поглощают при 414 нм, а хромофоры, Н-связанные с C=O группами ПММА, – при 434 нм. Опираясь на весь набор маркеров, мы установили, что при низких концентрациях (5 мас%) хромофора в композиционном материале ПММА/DO3 образуются водородные связи между C=O группами полимерной матрицы и хромофором, а при увеличении концентрации (40 мас%) возникают также водородно-связанные кластеры азохромофоров. Предложенный подход может быть использован для выявления структур, перспективных с точки зрения квадратичной НЛО активности, а также для прогнозирования релаксационной стабильности НЛО характеристик полимерного материала.

Авторский коллектив. Бурганов Т.И., Кацюба С.А., Фоминых О.Д., Шарипова А.В., Вахонина Т.А., Балакина М.Ю.

Публикации.

1. Burganov T.I., Katsyuba S.A., Vakhonina T.A., Sharipova A.V., Fominykh O.D., Balakina M.Yu. *Supramolecular organization of solid azobenzene chromophore disperse orange 3, its chloroform*

solutions and PMMA-based films // Journal of Physical Chemistry. C. – 2018. – Vol. 122. – No. 3. – P. 1779-1785.
2. Burganov T.I., Katsyuba S.A., Vakhonina T.A., Sharipova A.V., Fominykh O.D., Balakina M.Yu. *Supramolecular organization of solid azobenzene chromophore disperse orange 3, its chloroform solutions and PMMA-based films* // J Journal of Physical Chemistry. C. – 2018. – Vol. 122. – No. 3. – P. 1779-1785.
3. Fominykh O.D., Sharipova A.V., Balakina M.Yu. *The choice of appropriate density functional for the calculation of static first hyperpolarizability of azochromophores and stacking dimers* // International Journal of Quantum Chemistry. – 2016. – Vol. 116. – No. 2. – P. 103-112.
4. Fominykh O.D., Balakina M.Yu., Burganov T.I., Katsyuba S.A. *The effect of stacking arrangement on the conjugation in azochromophores revealed by combination of Raman spectroscopy and DFT calculations* // Chemical Physics Letters. – 2016. – Vol. 659. – P. 242-246.

V.

Впервые получено экспериментальное подтверждение внутрипластового разбавления тяжелой сланцевой нефти доманиковых отложений легкими углеводородами, генерированными этой же толщей, что позволяет прогнозировать перспективность внутрипластового преобразования сланцевых отложений Волго-Уральского региона. Установлены оптимальные условия гидротермального воздействия на доманикиты и доманикоиды для наиболее полной реализации их нефтегенерационного потенциала.

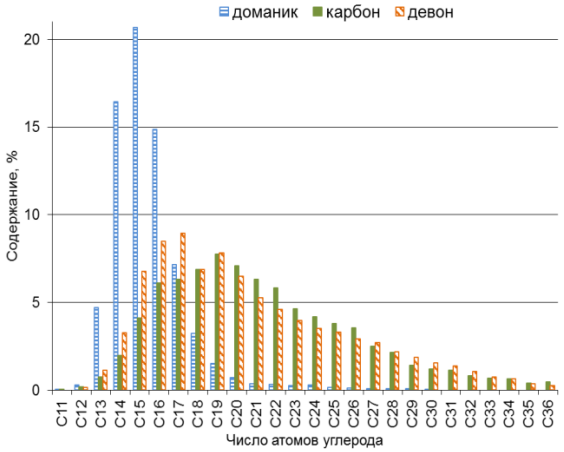


Рис.1. Характерные молекулярно-массовые распределения н-алканов в экстрактах из пород разновозрастных отложений.

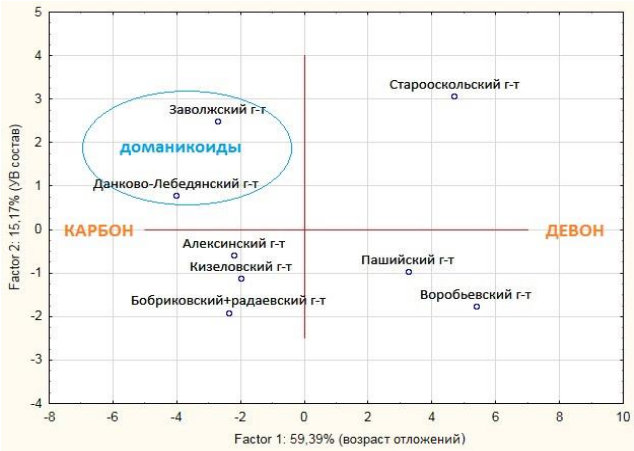


Рис.2. Распределение проб нефти, добываемых из разновозрастных отложений, в координатах двух главных факторов.

Аннотация.

Доманиковые отложения Волго-Уральского нефтегазоносного бассейна (саргаевско-турнейская толща) – это тонкослоистая карбонатно-кремнистая формация с повышенным содержанием органического вещества, способная как производить углеводороды собственными нефтегазоматеринскими толщами, так и концентрировать их в отдельных пластах и зонах, выполняющих роль резервуара. Доманиковые отложения широко распространены на территории Татарстана и в настоящее время являются перспективным резервом для поддержания и увеличения добычи нефти по РТ. Необходимым условием успешного освоения этой категории трудноизвлекаемых запасов является изучение особенностей состава как добываемых из них углеводородных флюидов, так и вмещаемого в породах органического вещества.

В результате сравнительного анализа вещественного состава кернового материала по разрезу Бавлинского месторождения выявлены особенности химического состава органического

вещества в породах заволжского и данково-лебедянского горизонтов, относящихся к доманиковым отложениям. Показано, что породы этих горизонтов относятся к доманикоидам (характеризуются низким содержанием органического вещества) с содержанием битумоидов не превышающим 40% от общего содержания органического вещества. По сравнению с остаточной нефтью карбоновых и девонских отложений углеводородный состав битумоидов отличается повышенным содержанием легких изопреноидных алканов, а также аномально высоким содержанием легких н-алканов состава C_{14}-C_{16} (особенно ярко это выражено для доманикоидов верхних пропластков заволжского горизонта, рис.1). Низкая зрелость органического вещества подтверждена наличием сложных и циклических эфиров.

По данным факторного анализа нефти, добываемые из доманиковых отложений, схожи с карбоновыми нефтями (рис. 2), но отличаются от них углеводородным составом - обогащены водородом, характеризуются повышенным содержанием легких изопреноидных алканов, бензиновых фракций. Подобное распределение в координатах двух главных факторов (возраст отложений и углеводородный состав) дает нам основание предположить, что нефти доманиковых и карбоновых отложений имеют одинаковые взаимосвязи параметров состава и свойств, но первые «разбавлены» легкими углеводородами, присутствие которых зафиксировано в породе доманиковых отложений при исследовании кернового материала.

Оценен нефтегенерационный потенциал доманикоидных отложений данково-лебедянского горизонта Зеленогорской площади и семилукско-мендымских (доманиковых) отложений Березовской площади Ромашкинского месторождения в зависимости от содержания и состава органического вещества в породах и его термической устойчивости при гидротермальных воздействиях. Установлено, что воздействие температур 200 и 250°С способствует более интенсивному и полному извлечению из пород свободных и сорбированных нефтяных углеводородов. При температурах выше 300°С более интенсивно протекают процессы деструкции высокомолекулярных битуминозных компонентов и керогена, приводящие к увеличению выхода экстрактов из пород и увеличению в них содержания насыщенных углеводородов. При этом в продуктах опытов увеличивается содержание асфальтенов и углистых веществ типа карбенов и карбоидов, нерастворимых в органических растворителях. Гидротермальное воздействие при температуре 350°С на карбонатную породу с низким содержанием органического вещества приводит к практически полной деструкции керогена, в то время как в аналогичных условиях кероген высокоуглеродистой доманиковой породы не разлагается полностью, что свидетельствует о разных потенциальных возможностях реализации их нефтегенерационного потенциала с применением гидротермальных технологий. Установлено влияние различных сред (нейтральной, углекислотной и водородной) на степень трансформации керогена высокоуглеродистой доманиковой породы при температуре 300ºС при содержании 30% водной фазы в реакционной системе.

Авторский коллектив: Ганеева Ю.М., Юсупова Т.Н., Барская Е.Е., Охотникова Е.С., Фосс Л.Е., Каюкова Г.П., Михайлова А.Н.

Публикации.

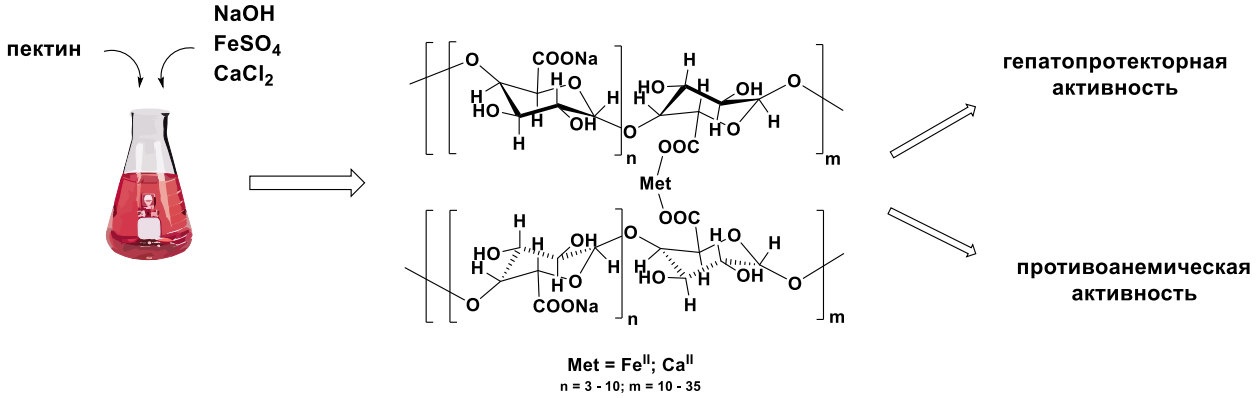
1. Barskaya, E.E., Ganeeva, Y.M., Yusupova T. N., Okhotnikova E. S., Foss L. E., Sotnikov O. S., Remeev M. M. *Features of composition and properties of oil from the domanic deposit of the Bavly oil field of the Volga-Ural oil and gas province* // Petroleum Science and Technology. 2018. On-line. DOI: 10.1080/10916466.2018.1528277;
2. Ganeeva Yu.M., Okhotnikova E.S., Barskaya E.E., Yusupova T.N., Foss L.E., Sotnikov O.C., Remeev M.M., Khisamov R.S. *The composition of organic matter of Domanic deposit of the Bavly field* // Petroleum Science and Technology. 2018. On-line. DOI: 10.1080/10916466.2018.1542445.
3. Kayukova G.P., Mikhailova A.N., Kosachev I.P., Nizamov N.A., Sotnikov O.S., Evdokimov A.E., Khsamova R.S. *Composition of shale oil from poorly permeable carbonate rocks of domanikovian deposits of dankov-lebedyan horizon of Romashkino field* // Chemistry and Technology of Fuels and Oils. - 2018. – Vol. 54. – No. 2. - P. 173-186.

4. Kayukova G.P., Mikhailova A.N., Kosachev I.P., Pronin N.V., Sotnikov O.S., Evdokimov A.M., Khisamov R.S. *Hydrothermal transformations of organic matter of low permeability rocks from Domanic formation of the Romashkino oil field* // Petroleum Science and Technology. - 2018. – Vol. 36. – No. 18. - P. 1463-1470.
5. Kayukova G.P., Mikhailova A.N., Kosachev I.P., Vakhin A.V., Sotnikov O.S., Nizamov N.A. *Peculiarities of Hydrocarbon Generation in Procsses of Transformation of Organic Matter of Domanikovian Rocks in Various Media of Hydrothermal System* // Chemistry and Technology of Fuels and Oils. - 2018. – Vol. 54. – No. 4. - P. 446-456.
6. Mikhailova A.N., Kayukova G.P., Kosachev I.P., Vandyukova I.I., Vakhin A.V., Batalin G.A. *The influence of transition metals – Fe, Co, Cu on transformation of organic matters from Domanic rocks in hydrothermal catalytic system* // Petroleum Science and Technology. - 2018. Vol. 36. No. 17. - P. 1382-1388.
7. Kayukova G.P., Mikhailova A.N., Kosachev I.P., Nizamov N.A., Sotnikov O.S., Evdokimov A.E., Khsamova R.S. *Composition of shale oil from poorly permeable carbonate rocks of domanikovian deposits of dankov-lebedyan horizon of Romashkino field* // Chemistry and Technology of Fuels and Oils. - 2018. –Vol. 54. – No. 2. - P. 173-186.
8. Kayukova G.P., Mikhailova A.N., Kosachev I.P., Pronin N.V., Sotnikov O.S., Evdokimov A.M., Khisamov R.S. *Hydrothermal transformations of organic matter of low permeability rocks from Domanic formation of the Romashkino oil field* // Petroleum Science and Technology. - 2018. – Vol. 36. – No. 18. - P. 1463-1470.
9. Kayukova G.P., Mikhailova A.N., Kosachev I.P., Vakhin A.V., Sotnikov O.S., Nizamov N.A. *Peculiarities of Hydrocarbon Generation in Procsses of Transformation of Organic Matter of Domanikovian Rocks in Various Media of Hydrothermal System* // Chemistry and Technology of Fuels and Oils. - 2018. –Vol. 54. – No. 4. - P. 446-456.
10. Каюкова Г.П., Вахин А.В, Михайлова А.Н., Феоктистов Д.А., Морозов В.П. *Conversion of the Organic Matter of Domanic Shale and Permian bituminous Rocks from Tatarstan Deposits in Hydrothermal Catalytic processes* // Energy & Fuel. - 2017. –Vol. 31. – No. 8. - P. 7789-7799.
11. Khasanova N.M., Gabdrakhmanov D.T. , Kayukova G.P. , Mikhaylova A.N. , Morozov V.P. *EPR study of hydrocarbon generation potential of organic-rich Domanic rocks* // Magnetic Resonance in Solids. Electronic journal. - 2017. –Vol. 19. – No. 1. - P. 17102-17113.
12. Каюкова Г. П., Киямова А. М., Михайлова А.Н., Косачев И. П., Петров С. М., Романов Г.В., Ситдикова Л. М., Плотникова И.Н., Вахин А. В. *Генерация углеводородов при гидротермальных превращениях органического вещества доманиковых пород* // Химия и технология топлив и масел. - 2016. - № 2. - С. 21-28.
13. Юсупова Т.Н., Ганеева Ю.М., Барская Е.Е., Охотникова Е.С., Тимиргалиева А.Х., Ремеев М.М., Сотников О.С. *Сравнительный анализ состава органического вещества в породах продуктивных нефтяных пластов и в породах доманиковых отложений Бавлинского месторождения* // Международная конференция «Перспективные материалы с иерархической структурой для новых технологий и надежных конструкций» и «Химия нефти и газа» в рамках Международного симпозиума «Иерархические материалы: разработка и приложения для новых технологий и надежных конструкций». 1-5 октября 2018 г. Томск. Россия. Тезисы докладов. 2018. - С. 709.
14. Международная конференция «Перспективные материалы с иерархической структурой для новых технологий и надежных конструкций» и «Химия нефти и газа» в рамках Международного симпозиума «Иерархические материалы: разработка и приложения для новых технологий и надежных конструкций». 1-5 октября 2018 г. Томск. Россия. Тезисы докладов. 2018. - С. 711.
15. Ганеева Ю.М., Барская Е.Е., Юсупова Т.Н., Сотников О.С., Ремеев М.М., Назимов Н.А. *Органическое вещество доманиковых отложений Бавлинского месторождения* // Всероссийская научная конференция, посвященная тридцатилетию ИПНГ РАН «Фундаментальный базис инновационных технологий нефтяной и газовой

промышленности». 11-13 октября 2017 г., Москва. Россия. Материалы. 2017. - Вып. 2(1). – С. 177.

VI.

Впервые выявлены эффективные гепатопротекторные свойства пектинового металлокомплекса – натрий-, кальций-, железополигалактуроната, которые заключаются в статистически достоверном уменьшении функциональных и структурных нарушений печени при токсическом гепатите. Безопасность и эффективность натрий-, кальций-, железополигалактуроната подтверждены доклиническими испытаниями.



Аннотация.

Впервые *in vivo* проведена оценка эффективности действия натрий-, кальций-, железо-полигалактуроната при воздействии гепатотропного яда четыреххлористого углерода и выявлены новые гепатопротекторные свойства.

Введение натрий-, кальций-, железо- полигалактуроната приводило к полной или частичной нормализации исследованных показателей: повышалась температура тела на терминальной стадии токсического поражения, снижался массовый коэффициент печени, уменьшалась площадь пораженной ткани печени, статистически достоверно уменьшался уровень активностей ферментов - специфических маркеров поражения печени (аспартатаминотрансферазы-АСТ в 4.4 раза, лактатдегидрогеназы-ЛДГ в 2 раза) и снижался уровень аланинаминотрансферазы-АЛТ. Под действием натрий-, кальций-, железо- полигалактуроната наблюдается нормализация показателей обмена веществ, нарушенных в результате токсического поражения четыреххлористым углеродом: повышается белок, глюкоза и холестерин до уровня физиологической нормы. Полученные результаты свидетельствуют о гепатопротекторном действии натрий-, кальций-, железо- полигалактуроната при воздействии гепатотропного яда.

Кроме того, показана токсикологическая безопасность натрий-, кальций-, железополигалактуроната. ЛД50 более 5000 мг/кг per os (кролики). Согласно классификации опасности веществ по степени воздействия на организм натрий-, кальций-, железо-полигалактуронат относится к VI группе практически нетоксичных соединений.

Коллектив: Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Милюков В.А., Выштакалюк А.Б., Миронова Л.Г., Краюшкина А.В., Архипова Д.М., Гумарова Л.Ф., Зобов В.В., Синяшин О.Г.

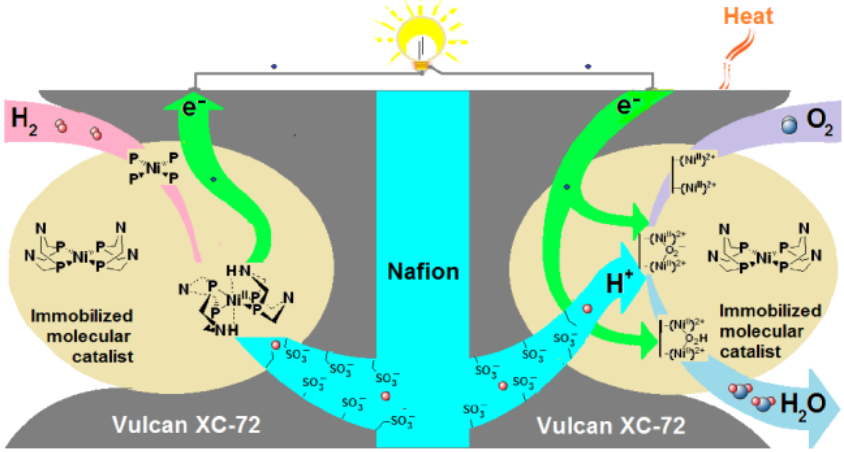
Публикации.

1. Minzanova S.T., Milyukov V.A., Krayushkina A.V., Arkhipova D.M., Vyshtakalyuk A.B., Mironova L.G., Mironov V.F., PapunidiK.Kh, Semenov E.I., Kadikov I.R., Sinyashin O.G. *The study of acute and chronic toxicity of the sodium-, calcium-, iron-polygalacturonate pharmacological substance in rabbits //* Toxicology reports. - 2018. - Vol. 5. - P.457-467.

2. Минзанова С.Т., Милюков В.А., Миронов В.Ф., Выштакалюк А.Б., Миронова Л.Г., Гумарова Л.Ф., Синяшин О.Г. *Патент РФ 2635762 «Гепатопротекторное средство»* // 2017. - Бюл. № 32 от 15.11.2017 г.
3. Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Милюков В.А., Миронова Л.Г., Синяшин О.Г. *Патент РФ № 180071 «Линия получения лекарственного средства Na-,Fe-,Ca-полигалактуроната»* // 2018. - Бюл. № 16 от 31.05.2016 г.

VII.

Разработан новый эффективный катализатор для полимер-электролитных топливных элементов (ПЭТЭ) - комплекс никеля (II) с 1,4-диаза-3,7-дифосфациклооктановым лигандом $[Ni(P^{Py}{}_2N^{p\text{-}Tol}{}_2)_2]^{2+}2[BF_4]^-$ на углеродной подложке Vulcan XC-72, применение которого в качестве анода ПЭТЭ позволяет достичь плотности мощности 14.66 мВт см$^{-2}$, что превосходит показатели аналогов, содержащих неблагородные металлы.



Аннотация.

*К*омплекс никеля с диаза-дифосфациклооктановым лигандом $[Ni(P^{Py}{}_2N^{p\text{-}Tol}{}_2)_2]^{2+}\cdot 2[BF_4]^-$ на Vulcan XC-72 был использован для разработки высокоэффективного ТЭ на молекулярных неплатиновых катализаторах. Для изучения природы восстановленных форм комплекс был изучен методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) при его электрохимическом восстановлении в ячейке электрохимии-ЭПР на потенциале первого пика, получены магнитно-резонансные параметры парамагнитной восстановленной формы. Ni(Py-*p*-Tol)/C функционирует и как анодный катализатор реакции окисления водорода (РОВ), и как катодный катализатор реакции восстановления кислорода (РВК) в ПЭТЭ. Методом вращающегося дискового электрода определено число переносимых электронов за один каталитический цикл, равное 3.9, что указывает на то, что перенос электронов на катоде на 95 % является 4-х электронным. На основе полученных независимыми физико-химическими методами данных были предложены механизмы РОВ и РВК с катализатором $[Ni\ (P^{Py}{}_2N^{p\text{-}Tol}{}_2)\ _2]^{2+}2[BF_4]^-$.

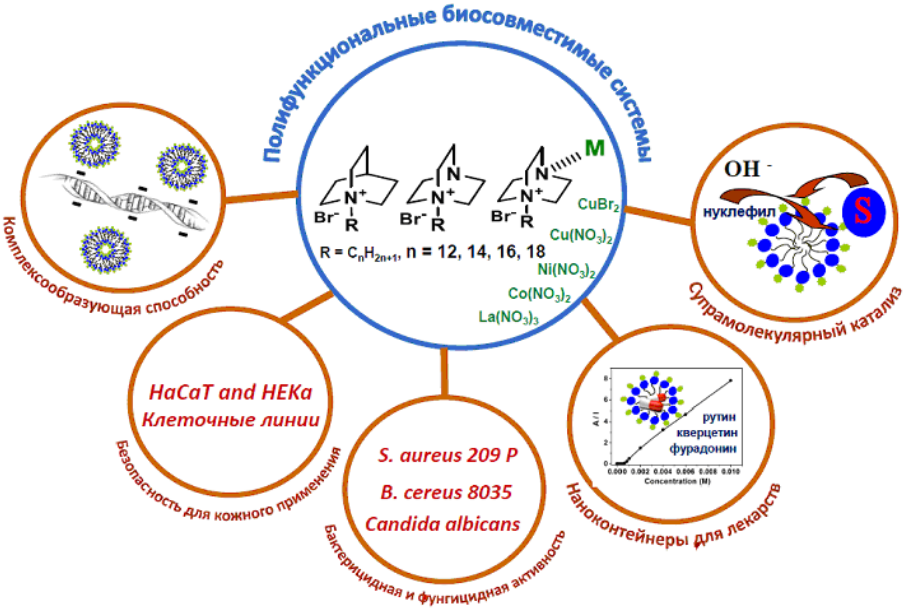
Авторский коллектив: Кадиров М.К., Карасик А.А., Низамеев И.Р., Стрельник И.Д., Холин К.В., Будникова Ю.Г., Синяшин О.Г.

Публикации.

1. Kadirov M.K., Karasik A.A., Nizameev I.R., Strelnik I.D., Kholin K.V., Kadirov D.M., Ismaev T.I., Budnikova Yu.G., Sinyashin O.G. *Organometallic polymer electrolyte membrane fuel cell bis-ligand nickel (Ii) complex of 1, 5-di-P-tolyl-3, 7-dipyridine-1, 5, 3, 7-diazadiphosphacyclo-octane catalyst* // Energy Technology. – 2018. – Vol. 6. – No. 6. – P. 1088-1095.

VIII.

На основе металлокомплексов Cu(II), Ni(II), Co(II), La(III) и катионных ПАВ с бициклической головной группой разработаны новые полифункциональные биосовместимые наноконтейнеры для гидрофобных лекарств (на примере кверцетина, рутина, фурадонина) и ДНК. Установлено, что их высокая бактерицидная и фунгицидная активность превосходит более чем в 8 раз активность норфлоксацина и кетоконазола.



Аннотация

Проведена всесторонняя оценка физико-химических свойств и функциональной активности новых катионных поверхностно-активных веществ на основе 1-азабицикло[2.2.2]октана (хинуклидин), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (ДАБКО) и их металлокомплексов с солями переходных металлов (нитратов меди, никеля, кобальта и лантана и бромида меди) и с различной длиной алкильного радикала (R = C_nH_{2n+1}, где n = 12, 14, 16, 18). Установлено благоприятное влияние присутствия металла, увеличения заряда в головной группе ПАВ и увеличения гидрофобности на порог агрегации и солюбилизирующую способность мицелл по отношению к водонерастворимому красителю Оранж ОТ. Для комплексов гексадецильного производного ДАБКО с нитратом меди и лантана установлено наиболее сильное снижение порога агрегации (до 3 раз). Для последних, и октадецильного производного хинуклидина, показано увеличение растворимости Оранж ОТ (до 6 раз) по сравнению с ЦТАБ. Выявлена специфичность и комплексообразующая способность агрегатов металлоПАВ и производных хинуклидина по отношению к лекарственным препаратам кверцетин, рутин и фурадонин. Показано наличие высокой солюбилизирующей способности как предмицеллярных ассоциатов, так и металломицеллярных растворов по отношению к кверцетину, а солюбилизационная емкость предмицеллярных агрегатов гексадецильного металлоПАВ с Cu(II) в отношении фурадонина в 15 раз выше по сравнению с мицеллами, что позволяет их применять в области низких концентраций. Важным свойством комплексов и их агрегатов является высокая комплексообразующая способность по отношению к биоолигомеру (олигонуклеотиду) и эфирам кислот тетракоординированного фосфора. Константа связывания последних с агрегатами металлоПАВ с нитратом лантана составляет 3-4 порядка, что обусловливает высокий каталитический эффект (ускорение до 50 раз) в важном процессе гидролитического разложения аналогов фосфорорганических экотоксикантов в мягких условиях (трис-буфер, pH 8).

Показана высокая антимикробная активность комплексов и модифицированного хинуклидина, существенно превосходящая активность тестовых соединений. Так, бактерицидная и фунгицидная активность октадецильного производного хинуклидина Q-Nuc-18 в 2 раза (против *S. aureus 209P*) и 8 раз (против *B. cereus 8035*) выше, чем антибиотика

норфлоксацина и противогрибкового препарата кетоконазола. Гексадецильное производное хинуклидина обладает бактерицидной активностью в 6 раз (против *S. aureus 209P*) и 15 раз (против *B. cereus 8035*) выше, чем норфлоксацина. Оценка уровня бактерицидной и фунгицидной активности комплексов позволяет отнести их к классу бактерицидов и фунгицидов по отношению к штаммам грамположительных бактерий *St. aureus* и *B. cereus*, а также дрожжеподобного гриба *C. alb*. Высокие значения жизнеспособности клеточных линий HaCaT и HEKa для гексадецильного производного хинуклидина характеризуют их как безопасные соединения для кожного применения.

Авторский коллектив: Жильцова Е.П., Лукашенко С.С., Паширова Т.Н., Ибатуллина М.Р., Бурилова Е.А., Волошина А.Д., Захарова Л.Я.

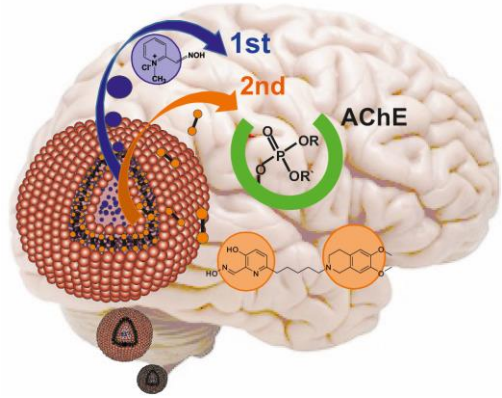
Публикации.

1. Zhiltsova E.P., Pashirova T.N., Ibatullina M.R., Lukashenko S.S., Gubaidullin A.T., Islamov D.R., Kataeva O.N., Kutyreva M.P., Zakharova L.Ya. *New surfactant-copper(II) complex based on 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane amphiphile. crystal structure determination, self-assembly and functional activity* // Physical Chemistry Chemical Physics. - 2018. – Vol. 20. – No. 18. - P. 12688-12699.
2. Zhiltsova E.P., Ibatullin, M.R., Lukashenko S.S., Kutyreva M.P., Zakharova L.Y. *Spectrophotometric study of quercetin in metallomicellar solutions of 1-hexadecyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide complex with copper dibromide* // Journal of Molecular Liquids.- 2018.- Vol. 249. - P. 716-722.
3. Burilova E.A., Pashirova T.N., Lukashenko S.S., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Zhiltsova E.P., Campos J.R., Souto E.B., Zakharova L.Ya. *Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of self-assembled and solubilization properties of amphiphilic quaternary ammonium derivatives of quiIbatullinanuclidine* // Journal of Molecular Liquids. -2018. – Vol. 272. – P. 722-730.
4. Ibatullina M.R., Zhil’tsova E.P., Lukashenko S.S., Anuar M.M., Kutyreva M.P., Zakharova L.Ya. Krafft Temperature of 1-alkyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide complexes with transition metal salts // Russian Journal of Physical Chemistry. A. - 2018. - Vol. 92. – No. 4.- P. 799–803.
5. Zhiltsova E.P., Ibatullina M.R., Lukashenko S.S., Kutyreva M.P., Zakharova, L.Y. *Metallomicellar Complex of 1-Hexadecyl-4-aza-1-azoniabicyclo-[2.2.2]octane Bromide with Copper Dibromide for Solubilization of Nitrofurantoin* // Russian Journal of Organic Chemistry. -2018.- Vol. 54. - P. 431-435.
6. Жильцова Е.П., Ибатуллина М.Р., Лукашенко С.С., Валеева Ф.Г., Паширова Т.Н., Кутырева М.П., Захарова Л.Я. *Комплексы 1-гексадецил-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октан бромида с нитратами переходных металлов. Мицеллообразующие, солюбилизирующие и адсорбционные свойства* // Коллоидный журнал. - 2017. - Т. 79. - № 5. - С. 580-588.
7. Жильцова Е.П., Ибатуллина М.Р., Лукашенко С.С., Кутырева М.П., Ануар М.М., Коваленко В.И., Захарова Л.Я. *Комплексы 1-алкил-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октанбромидов с нитратом лантана. Мицеллообразующие и адсорбционные свойства*. // Журнал общей химии. - 2017. - Т. 87. - № 11. - С. 1881-1888.
8. Жильцова Е.П., Ибатуллина М.Р., Лукашенко С.С., Паширова Т.Н., Волошина А.Д., Зобов В.В., Зиганшина С.А., Кутырева М.П., Захарова Л.Я. *Комплекс 1-гексадецил-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октанбромида с дибромидом меди. Структура, агрегация и биологическая активность* // Известия АН, Серия химическая. - 2016. - № 5. - С. 1365-1371.
9. Жильцова Е.П., Лукашенко С.С., Ибатуллина М.Р., Кутырева М.П., Захарова Л.Я. *Комплексообразование 1-гексадецил-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октан бромида с нитратом никеля в ацетоне* // Журнал физической химии. - 2016. - Т. 90. - № 7. - С. 1020-1024.

IX.

Разработан новый подход к лечению отравления фосфорорганическими соединениями, основанный на комбинационной доставке через гематоэнцефалический барьер двух реактиваторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ): кватернизованного пралидоксим хлорида и незаряженного гидрофобного производного альдегидоксима. Использование твердых липидных наночастиц (100 - 160 нм) обеспечило последовательное высвобождение оксимов и увеличение длительности терапевтического окна. Кроме внутривенного введения оксима, реализована и альтернативная стратегия неинвазивного интраназального способа введения. В рамках данного подхода впервые достигнута реактивация АХЭ мозга до 35%.

РНФ 14-50-00014.



Схематическое изображение комбинационной доставки к головному мозгу двух реактиваторов АХЭ различной природы в твердых липидных наночастицах

Аннотация.

Для решения проблемы улучшения эффективности терапии острого отравления токсичными ФОС и преодоления проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) применен нанотехнологический подход «два в одном» с использованием комбинационной терапии и реализована стратегия обхождения ГЭБ с использованием неинвазивного интраназального метода введения оксима. Был проведен синтез биосовместимых, биодеградируемых и стабильных во времени твердых липидных наночастиц с размером от 100 до 160 нм и дзета-потенциалом -25÷-30мВ, пригодных для внутривенного введения крысам в дозе 5 мг/кг, которые использованы для доставки одновременно двух оксимов, обладающих различными физико-химическими свойствами: водорастворимого пралидоксим хлорида и гидрофобного плохо растворимого в воде 6-(5-(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пентил)-3-гидрокси-пиколинальдегидоксима)). В рамках другой стратегии были приготовлены катионные липосомы на основе L-α-фосфатидилхолина и катионного поверхностно-активного вещества, как усилителя проницаемости для интраназального способа введения пралидоксим хлорида. В результате было достигнуто: i) увеличение биодоступности и времени циркуляции оксимов в кровотоке; ii) преодоление ГЭБ; iii) последовательное высвобождение оксимов и увеличение терапевтического окна оксимной терапии с эффектом аддитивности, приводящее к защите АХЭ головного мозга от ингибирования параоксоном и реактивации 35% АХЭ. Было обнаружено, что реактивация АХЭ в центральной нервной системе может быть достигнута путем неинвазивного интраназального метода введения оксима.

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

Публикации:

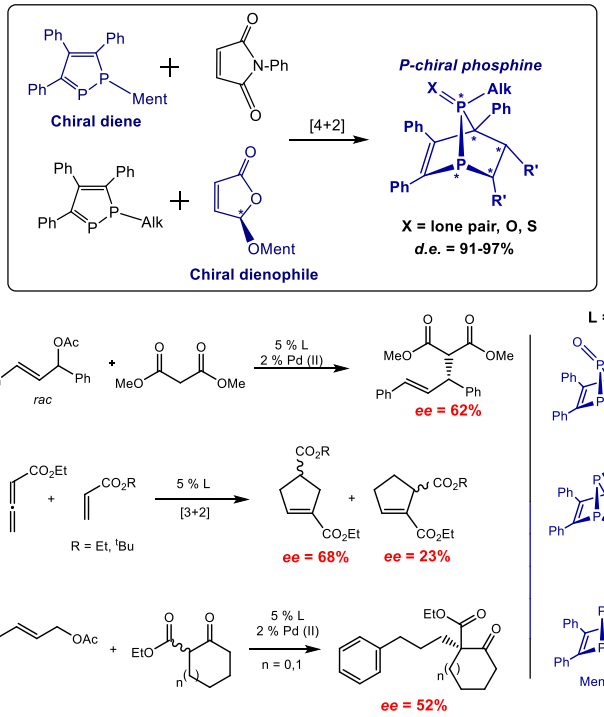
1. Pashirova T.N., Braïki A., Zueva I.V., Petrov K.A., Babaev V.M., Burilova E.A., Samarkina D.A., Rizvanov I.Kh., Souto E.B., Jean L., Renard P.-Y., Masson P., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G.,

Combination delivery of two oxime-loaded lipid nanoparticles: Time-dependent additive action for prolonged rat brain protection. // Journal of Controlled Release. – 2018. – Vol. 290. –P. 102–111.

2. Pashirova T.N., Zueva I.V., Petrov K.A., Lukashenko S.S., Nizameev I.R., Kulik N.V., Voloshina A.D., Almasy L., Kadirov M.K., Masson P., Souto E.B., Zakharova L.Y., Sinyashin O.G. *Mixed cationic liposomes for brain delivery of drugs by the intranasal route: The acetylcholinesterase reactivator 2-PAM as encapsulated drug model* // Colloids Surf B Biointerfaces. – 2018. – Vol. 171. – P. 358-367.
3. Pashirova T.N., Zueva I.V., Petrov K.A., Babaev V.M., Burilova E.A., Samarkina D.A., Braïki A., Jean L., Renard P.-Y., Souto E.B., Masson P., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *Oximes-loaded lipid nanoparticles for brain protection and treatment of organophosphorus poisoning* // 32nd Conference of the European Colloid and Interface Society (ECIS) 2-7 September, 2018, Ljubljana, Slovenia. Book of abstracts. - P. 117.
4. Pashirova T.N., Zueva I.V., Braïki A., Petrov K.A., Babaev V.M., Burilova E.A., Samarkina D.A., Rizvanov I.Kh., Souto E.B., Jean L., Renard P.-Y., Masson P., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *Nanotechnology strategies using oximes-loaded lipid nanoperticles for brain protection against organophosphorus poisoning* //13th International Meeting on Cholinesterases and the 7th International Conference on Paraoxonases. 9-14 September, 2018, Hradec Kralove, Czech Republic. Book of abstracts. - P. 40.
5. Pashirova T.N., Zueva I.V., Petrov K.A., Babaev V.M., Burilova E.A., Samarkina D.A., Braïki A., Jean L., Renard P.-Y., Souto E.B., Masson P., Zakharova L.Y., Sinyashin O.G. *Self-assembly strategy for brain protection and treatment of organophosphorus poisoning using oximes-loaded lipid nanoparticles* // XVIth International conference Surface Forces. 20-25 August 2018, Kazan, Russia. Book of abstracts. - P. 56.

X.

Разработан новый стереоселективный метод синтеза энантиочистых 1,7-дифосфанорборненов, основанный на реакциях [4+2] циклоприсоединения 3,4,5-триарил-1-алкил-1,2-дифосфолов с производными малеинового ангидрида. Каталитические системы на основе 1,7-дифосфанорборненов демонстрируют высокую активность и стереоселективность в реакциях [3+2] аннелирования активированных алкенов и алленов (*ee* = 68%) и в Pd-катализируемых реакциях асимметрического алкилирования (*ee* = 52-62%).



Аннотация.

Асимметрический металлокомплексный катализ с участием лигандов с хиральным атомом фосфора позволяет осуществить синтез индивидуальных энантиомеров в мягких условиях с высокой селективностью, что существенно снижает стоимость конечных продуктов. Большинство используемых на сегодняшний день фосфинов с хиральным атомом фосфора имеют ациклическое строение. Недостатком подобных лигандов является конформационная гибкость и возможность рацемизации атома фосфора, что уменьшает оптическую чистоту целевого продукта реакции и ограничивает надежность подобных лигандов для использования в промышленных условиях. Вместе с тем, возможность рацемизации атома фосфора и конформационную гибкость можно предотвратить путем включения фосфора в жесткую бициклическую или каркасную полициклическую систему.

Нами впервые показано, что удобным инструментом молекулярного дизайна подобных бициклических фосфинов с хиральным атомом фосфора являются асимметрические реакции [4+2] циклоприсоединения в ряду 1,2-дифосфациклопентадиенов. Так, реакция хирального 3,4,5-трифенил-1-(+)-неоментил-1,2-дифосфола с производными малеиновой кислоты протекает с высоким диастереомерным избытком (*d.e.*> 88%), что позволяет выделить хиральные дифосфанорборнены фракционной перекристаллизацией [1, 2]. Проведение данной реакции с использованием *N*-фенилмалеинимида при -30 °C, а также варьирование арильных заместителей в 1-(+)-неоментил-1,2-дифосфоле позволяет достичь еще более высокого значения диастереомерного избытка (*d.e.* = 91%, соотношение диастереомеров 21:1) [3, 4]. Кроме того, установлено, что реакция [4+2] циклоприсоединения нехиральных 3,4,5-трифенил-1-алкил-1,2-дифосфолов с хиральным (5*R*)-(*L*-ментокси)-2(5*H*)-фурановом также протекает с очень высоким диастереомерным избытком *d.e.* = 97%.

Полученные энантиочистые трициклические 1,7-дифосфанорборнены были протестированы в качестве лигандов в Pd-катализируемом асимметрическом алкилировании (*ee* = 15%) и как катализаторы в органокаталитической реакции [3+2] циклоприсоединения активированных алкенов и алленов (*ee* = 68%) [2]. Стоит отметить, что селективное окисление мостикового атома фосфора в 1,7-дифосфанорборненах позволяет увеличить стереохимический выход продукта реакции аллильного алкилирования (с использованием комплексов на их основе) с 15% *ee* до 62% *ee.* Применение данных 1,7-дифосфанорборненов обеспечивает в Pd-катализируемом асимметрическом алкилировании циннамилацетата этил 2-оксоциклогексанкарбоксилатом до 52% *ee.*

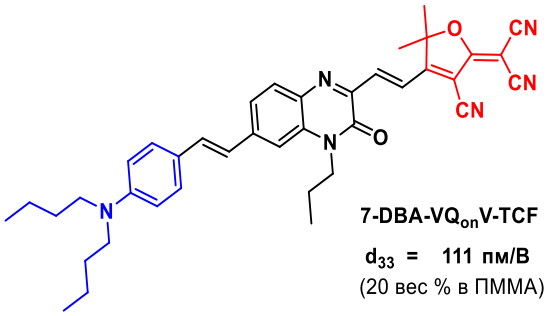
Авторский коллектив: Загидуллин А.А., Ощепкова Е.С, Милюков В.А., Латыпов Ш.К., Синяшин О.Г.

Публикации:

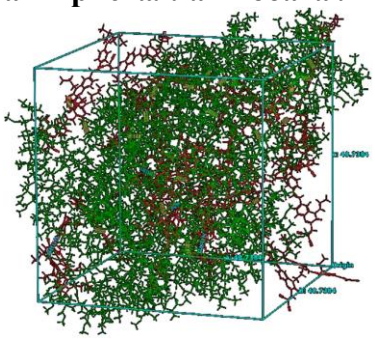
1. Zagidullin, A., Oshchepkova, E., Burganov, T., Miluykov, V., Katsyuba, S., Sinyashin, O., Lönnecke, P., Hey-Hawkins, E. *Synthesis, spatial and electronic structure of 1-(+)-neomenthyl-1,2-diphosphole and 1-(+)-neomenthyl-1,2,4-triphosphole tungstenpentacarbonyl complexes* // Journal of Organometallic Chemistry. – 2018. – Vol. 867. – P. 125-132.
2. Zagidullin A., Miluykov V., Sinyashin O., Hey-Hawkins E. *Chiral tricyclic phosphines derived from 1-(+)-neomenthyl-1,2-diphosphole: Synthesis and applications in asymmetric homogeneous catalysis* // Catalysis Today. – 2017. – Vol. 279. – P. 142-146.
3. Oshchepkova E.S., Zagidullin A.A., Miluykov V.A., Sinyashin O.G. *Substituent effects in the asymmetric Diels-Alder cycloaddition of 3,4,5-triaryl-1-(+)-neomenthyl-1,2-diphospholes with maleic acid derivatives* // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. -2016. – Vol. 191. – No. 11-12. – P. 1530-1532.

XI.

Созданы новые композиционные материалы на основе ПММА-матрицы с хромофором-гостем 7-DBA-VQ$_{on}$V-TCF, содержащим хиноксалиноновый фрагмент в составе сопряженного π-электронного мостика, демонстрирующие высокие значения нелинейно-оптических (НЛО) коэффициентов. Установлено, что полимерная пленка с 20- мас% хромофора демонстрирует значения d_{33} больше 100 пм/В, что втрое выше, чем у традиционно применяемого неорганического НЛО материала – кристалла ниобата лития.



wt%	d_{33}, пм/В
10	97
15	102
20	111
30	47



Аннотация.

Основой для нелинейно-оптические (НЛО) материалов, предназначенных для использования в устройствах для хранения и высокоскоростной передачи информации, являются высокоэффективные органические НЛО хромофоры, представляющие собой соединения со структурой D-π-A. Недавно нами было теоретически предсказано, 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 высокое значение первой гиперполяризуемости, β, – молекулярной НЛО характеристики [Comput. Theor. Chem. 2015, 1074, 91], сопоставимое или превосходящее соответствующие значения эффективных литературных НЛО хромофоров. На основе атомистического моделирования в аморфной ячейке было предсказано необходимое для достижения оптимального значения d_{33} содержание хромофоров в материале, которое составило 20 мас.%. Впервые выполненное экспериментальное определение НЛО отклика композиционных материалов на основе этого класса хромофоров (с дивинилхиноксалиноновым фрагментом в π-мостике) подтвердило эти прогнозы. Продемонстрирована хорошая трансформация высокой молекулярной НЛО активности в активность на уровне материала. Впервые источником НЛО эффекта в композиционном полимерном материале выступает хромофор с π-дефицитной гетероциклической системой в π-мостике. На основе ПММА и синтезированного хромофора **7-DBA-VQ$_{on}$V-TCF** изготовлены тонкие пленки композиционных материалов с различным весовым процентным содержанием хромофоров. Пленки были электретированы в коронном разряде, и методом Генерации второй гармоники определен НЛО коэффициент, d_{33}. Установлено, что композиционные материалы с 20% содержанием хромофора демонстрируют максимальный НЛО отклик с d_{33}>100 пм/В, что является довольно высоким значением и открывает перспективу для дальнейших исследований.

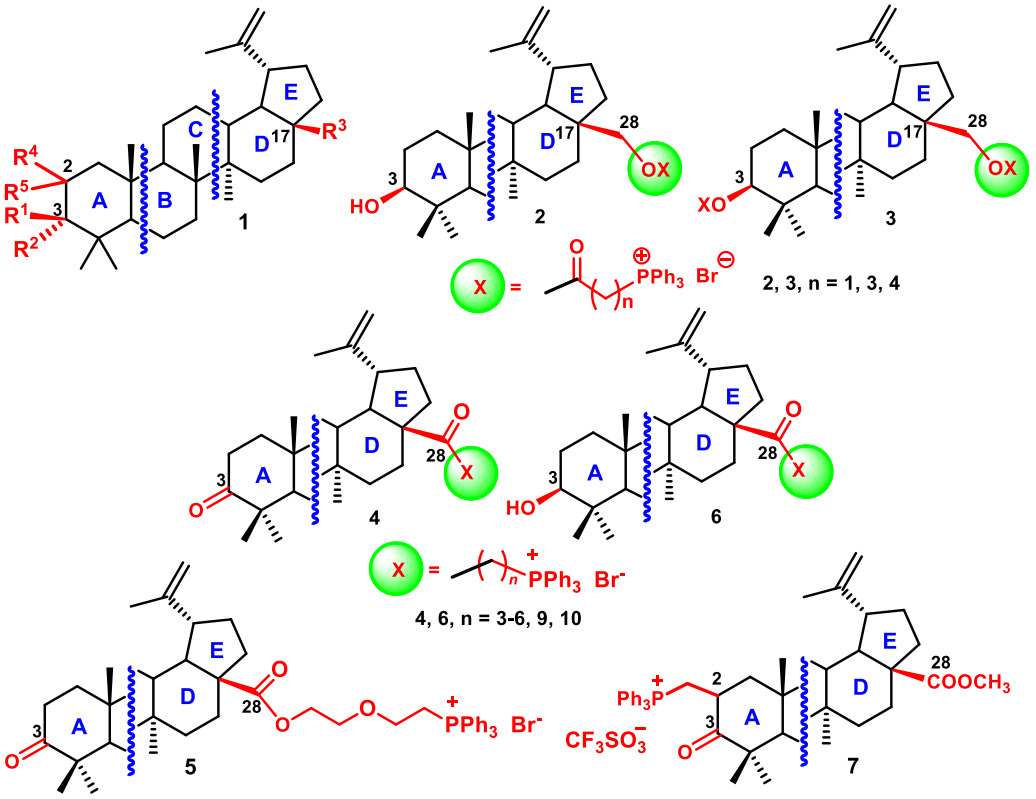
Авторский коллектив: Калинин А.А., Фоминых О.Д., Шарипова С.М., Вахонина Т.А., Смирнов М.А., Шарипова А.В., Левицкая А.И., Бурганов Т.И., Иванова Н.В., Хаматгалимов А.Р., Кадырова А.А., Низамеев И.Р., Кацюба С.А., Балакина М.Ю.

Публикации:

1. Fominykh O.D., Kalinin A.A., Sharipova S.M., Sharipova A.V., Burganov T.I., Smirnov M.A., Vakhonina T.A., Levitskaya A.I., Kadyrova A.A., Ivanova N.V., Khamatgalimov A.R., Nizameev I.R., Katsyuba S.A., Balakina M.Yu. *Composite materials containing chromophores with 3,7-(di)vinylquinoxalinone π-electron bridge doped into PMMA: Atomistic modeling and measurements of quadratic nonlinear optical activity.* Dyes Pigm. -2018. – Vol. 158. – P. 131–141.

XII.

Разработаны хемоселективные подходы к новым мембранотропным С-2- и С-28-моно- и С-3,С-28-бифункционализированным фосфониевым производным лупановых тритерпеноидов, обладающим низкой токсичностью и высокой противоопухолевой активностью (MCF-7, MCF-7/Vinb, PC-3), которая на порядок превосходят винбластин и доксорубицин для клеточной линии карциномы молочной железы (MCF-7/Vinb).



Аннотация.

Разработаны оптимальные подходы к получению С2- (С-28)-моно и С-3,С-28-бифункционализированных производных лупановых тритерпеноидов (бетулин, бетулиновая и бетулоновая кислоты, метил 2-илиденбетулонат) общей формулы **1**, содержащие фосфониевый фрагмент, с выходом 83-95%. Выявлена высокая хемоселективность предложенного метода этерификации бетулина (эквимольное соотношение бетулин / бромалканкарбоновая кислота) при образовании в качестве прекурсоров монозамещенных бромалкиловых эфиров, приводящего исключительно к продуктам замещения по гидроксильной группе при С-28. Для полученных фосфониевых производных **2-7** исследована цитотоксичность на опухолевых клетках карциномы молочной железы (MCF-7), винбластин резистентных клетках карциномы молочной железы (MCF-7/Vinb) и аденокарциномы предстательной железы (PC-3). Полученные результаты демонстрируют высокий уровень цитотоксичности фосфониевых производных **2-7**, превосходящий уровень доксорубицина и винбластина. Значение IC_{50} для соединения **2** (n = 3) для опухолевой линии клеток винбластино-резистентной карциномы молочной железы (MCF-7/Vinb) человека на порядок ниже [IC_{50} 0.045 мкМ (MCF-7/Vinb)], чем у препаратов сравнения – доксорубицина и винбластина.

Таблица 1. Значения полуингибирующих концентраций соединений **2-7** в отношении опухолевых линий клеток человека (МТТ-тест)

соединение	**IC_{50}, μM**		
	PC-3	MCF-7	MCF-7/Vinb
2	0.12 / 6.77	0.43 / 10.42	**0.045 / 12.76**
3	0.47 / 6.87	0.35 / 8.65	0.84 / 4.33
4	0.4 / 1.22	0.30 / 0.83	-

5	0.39	0.94	-
6	0.14 / 1.07	0.17 / 1.17	-
7	11.8	11.7	-
доксорубицин	0.35	0.39	**0.302**
винбластин	-	0.5	**9.2**

Авторский коллектив: Миронов В.Ф., Цепаева О.В., Немтарев А.В., **КФУ**: Григорьева Л.Р., Абдуллин Т.И., Кузнецова Е.В., Ахмадишина Р.А., Салихова Т.И., Хозяинова С.А., Зиганшина Л.Е., Конг Х.К.

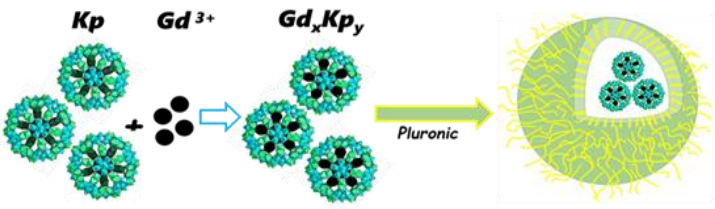
Публикации:

1. Цепаева О.В., НемтаревА.В., МироновВ.Ф. *Взаимодействие метил-2-метилиден 3-оксолуп-20(29)-ен 28-оата с диметил(триметилсилил)фосфитом* // Журнал Общей Химии. – 2018. – Т. 88. – № 9. – С. 1576-1579.
2. Цепаева О.В., Немтарев А.В., Григорьева Л.Р., Миронов В.Ф., Абдуллин Т.И., Салихова Т.И., Хозяинова С.А. *Фосфониевые соли на основе бетулиновой кислоты, обладающие цитотоксической активностью в отношении аденокарциномы предстательной железы*. Патент РФ RU 2665922 C1 (2018).
3. Antipin I.S., Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Abdullin T.I., Grigor'eva L.R., Kuznetsova E.V., Akhmadishina R.A., Mironov V.F. *Cancer cell growth inhibitory activity of betulin-TPP derivatives and their effect on mitochondria* // European Journal of Clinical Investigation. – 2018. – Vol. 48. – N S1. PO65-T. – P. 97-98.
4. Antipin I.S., Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Grigor'eva L.R., Ziganshina L.E., Cong H.H., Abdullin T.I., Mironov V.F. *Effect of betulin derivatives on platelet aggregation* // European Journal of Clinical Investigation.– 2018. – Vol. 48. – N S1. PO64-T. – P. 97.
5. Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V.,Abdullin T.I., Grigor'eva L.R., Kuznetsova E.V., Akhmadishina R.A., Ziganshina L.E., Cong H.K., Mironov V.F. *Design, synthesis, and cancer cell growth inhibitory activity of triphenylphosphonium derivatives of triterpenoid betulin* // Journal of Natural Products. - 2017. – Vol. 80. – No. 8.– P. 2232–2239.
6. Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Mironov V.F. Reaction of methyl 2-methylidene-3-oxolup-20(29)-en-28-oate with triphenylphosphonium trifluoromethanesulfonate // Russian Journal of Organic Chemistry. - 2017.–Vol. 53. –№ 4. –P. 621-623.

XIII.

Синтезированы новые нетоксичные гадолиний-содержащие наночастицы с магнитной релаксивностью (r_1=84.5 и r_2=154 мМ$^{-1}$с$^{-1}$) при силе поля 1.5 Тл на уровне лучших литературных примеров, обеспечивающие эффективное контрастирование в ЯМР томографии при низких (0.02-0.04 мМ) концентрациях ионов гадолиния. Выявлена структура координационного окружения, обеспечивающего такой эффект контрастирования.

РНФ 17-13-01013



$Kp=[\{(Mo^{VI})Mo^{VI}_5O_{21}(H_2O)_6\}_{12}\{Mo^{V}_2O_4CH_3COO)_{30}]^{42-}$

Аннотация.

Синтезированы коллоидно-устойчивые биосовместимые наночастицы на основе комплексов гадолиния, способных более эффективно, чем коммерчески доступные реагенты, увеличивать «позитивную» контрастность изображения в ЯМР томографии. Основой нового контрастного агента является комплекс гадолиния с наноразмерным неорганическим анионом, так называемым кеплератом. При этом, капсулирование данного комплекса в наночастицы типа «ядро-оболочка» создает дополнительные предпосылки для понижения его токсичности и увеличения релаксивности. Показана структурная зависимость комплексообразования для различных кеплератов. Проведена оценка поведения полученных наночастиц в плазме крови человека и показана их высокая биосовместимость по отношению к клеточным линиям карциномы гортани человека (Hep-2) и печени. Следует отметить, что коммерческие контрастные агенты имеют магнитную релаксивность на уровне 4-8, а полученный в данной работе имеет релаксивность на уровне 100, причем согласно литературным данным на сегодняшний день имеется всего несколько аналогов с близкими функциональными характеристиками. Соответственно, для получения одинакового эффекта контрастирования необходимую концентрацию агента с высокой релаксивностью можно понизить примерно в 20 раз, что, в свою очередь, является предпосылкой уменьшения побочных токсических эффектов на живой организм.

Авторский коллектив: Елистратова Ю.Г., Ахмадеев Б.С., Губайдуллин А.Т., Низамеев И.Р., Холин К.В., Кадиров М.К., Волошина А.Д., Соколов М.Н. (ИНХ СО РАН), Мустафина А.Р.

Публикации:

1. Elistratova J.G, Akhmadeev B.S, Korenev V.S., Sokolov M.N., Nizameev I.R., Gubaidullin A.T, Voloshina A.D., Mustafina A.R. *Self-assembly of Gd^{3+}-bound keplerate polyanions into nanoparticles as a route for the synthesis of positive MRI contrast agents. Impact of the structure on the magnetic relaxivity* // Soft Matter. – 2018. – Vol. 14**. –** P.7916-7925.
2. Elistratova J.G, Akhmadeev B.S, Gubaidullin A.T., Shestopalov M.A., Solovieva A.O., Brylev K.A., Kholin K.V., Nizameev I.R., Ismaev I.E., Kadirov M.K., Mustafina A.R. *Structure optimization for enhanced luminescent and paramagnetic properties of hydrophilic nanomaterial based on heterometallic Gd-Re complexes* // Materials & Design. – 2018. – Vol. 146. – P.49–56.
3. Elistratova J.G., Akhmadeev B.S., Gubaidullin A.T., Korenev V.S., Sokolov M.N., Nizameev I.R., Stepanov A.S., Ismaev I., Kadirov M.K., Voloshina A.D., Mustafina A.R. *Nanoscale hydrophilic colloids with high relaxivity and low cytotoxicity based on Gd(III) complexes with Keplerate polyanions*// New Journal of Chemistry. – 2017. - Vol. 41. – P. 2571.

XIV.

Синтезированы новые бензимидазол-пиридиламидные пинцетные комплексы циркония (IV) и гафния (IV), являющиеся селективными катализаторами конверсии углекислого газа CO_2 до метана CH_4. Показано, что каталитическая активность полученных комплексов в данном процессе значительно превышает каталитическую активность известных мировых аналогов.

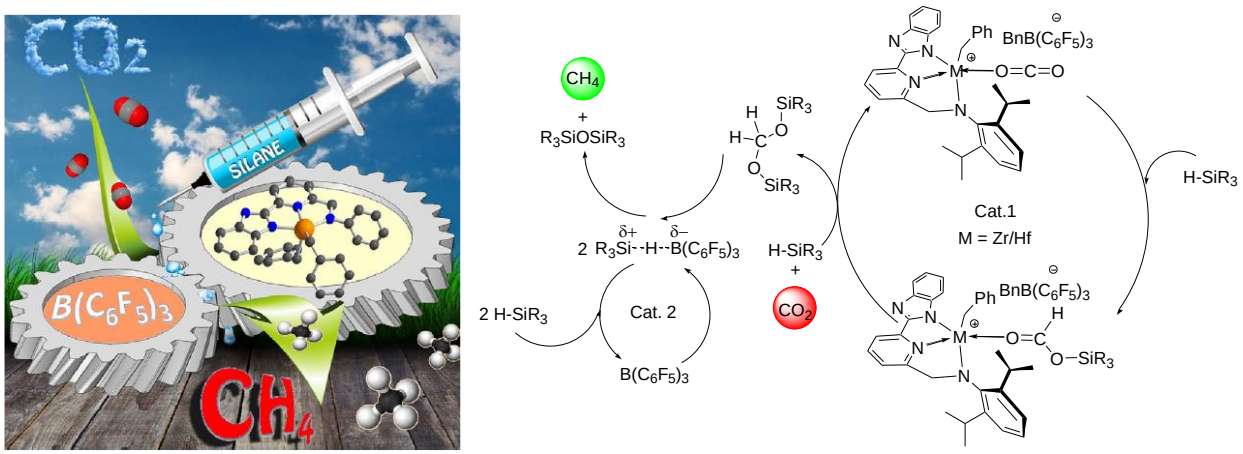


Рис. – Схема процесса каталитического восстановления диоксида углерода до метана

Аннотация.
Синтезированы и охарактеризованы новые нейтральные алкил/амидосодержащие комплексы Zr^{IV} и Hf^{IV}, стабилизированные тридентатным *N*⁻,*N*,*N*⁻-лигандом. Обнаружено, что характер дентатности лиганда и его электронные свойства зависят от природы заместителя бензоимидазольного фрагмента. Полученные комплексы циркония и гафния в сочетании с сильной кислотой Льюиса $B(C_6F_5)_3$ были успешно применены для тандемного каталитического восстановления CO_2 до CH_4 в присутствии силанов. Экспериментально установлено, что комплекс $[\kappa^3\{N^-,N,N^-\}Zr^{IV}(Bn)_2]$ способен катализировать процесс селективного восстановления CO_2 до метана CH_4 с величиной TOF, достигающей 272 $ч^{-1}$, что более чем в три раза превосходит показатели эталонного комплекса $[\kappa^3\{O^-,O,O^-\}Zr^{IV}(Bn)_2]$.

Авторский коллектив: Гафуров З.Н., Трифонов А.А., Яхваров Д.Г. Institute of Chemistry of OrganoMetallic Compounds (Italy): Джамбастиани Д., Лукони Л., Россин А., Тучи Д.

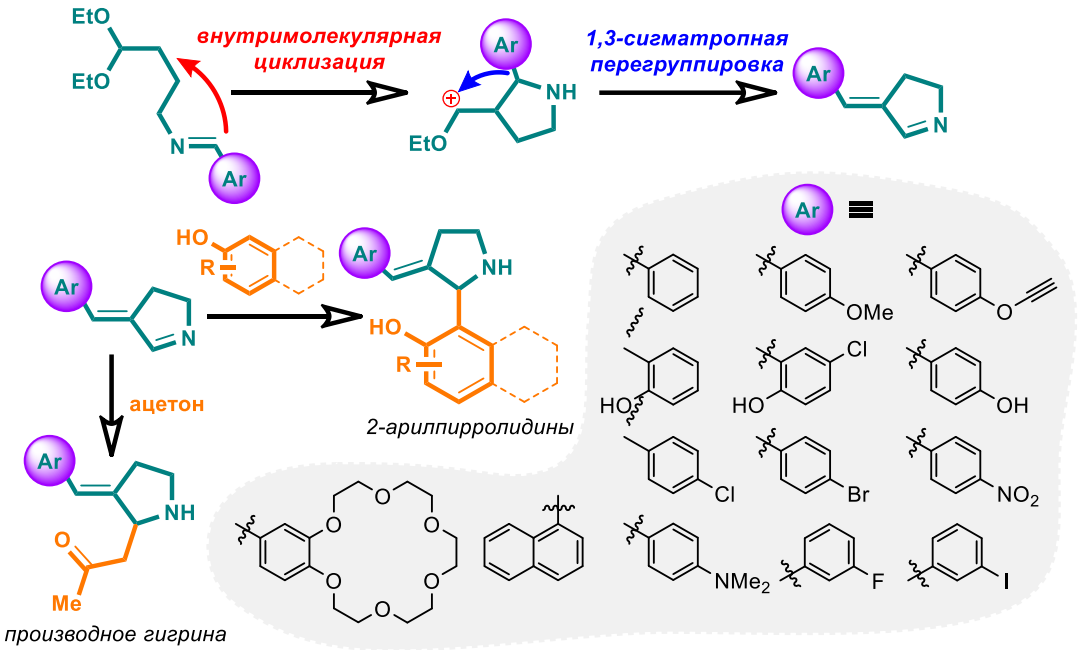
Публикации:

1. L. Luconi, A. Rossin, G. Tuci, Z. Gafurov, D. M. Lyubov, A. A. Trifonov, S. Cicchi, H. Ba, C. Pham-Huu, D. Yakhvarov, G. Giambastiani. *Benzoimidazole-pyridylamido zirconium and hafnium alkyl complexes as homogeneous catalysts for the tandem carbon dioxide hydrosilylation to methane* // ChemCatChem. - 2018. - Vol. 10. - P. 1-17.

XV.

Открыта новая тандемная реакция в ряду N-(4,4-диэтоксибутил)арилметаниминов, позволяющая с высокой стереоселективностью получать (E)-3-арилиден-1-пирролины. Процесс включает внутримолекулярную реакцию Манниха и последующую [1,3]-сигматропную перегруппировку с участием арильного фрагмента. 3-арилиден-1-пирролины могут служить базовыми соединениями для синтеза разнообразных производных пирролидина, что подтверждено на примере получения ряда 2-арилпирролидинов и производного алкалоида гигрина.

РНФ No. 16-13-10023



Аннотация.

Имины широко используются в органической химии и представляют собой весьма ценный с синтетической точки зрения класс соединений. Многие именные реакции включают в себя образование иминов в качестве одной из ключевых стадий. В качестве примера можно привести синтез α-аминонитрилов по Штрекеру, синтез пиридинов и пирролов по Ганчу, реакции Бигинелли, Манниха, Уги, Гастагноли-Кушмана и другие. Важную роль в химии иминов играют реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, приводящие к образованию пятичленных гетероциклических систем – производных пиррола и пирролидина. Пирролидиновое ядро входит в состав многих известных лекарственных препаратов, а также биологически активных природных соединений, и поэтому развитие методов синтеза этих соединений является весьма важной актуальной задачей.

Ранее нами был разработан новый подход к синтезу замещённых производных пирролидина исходя из ациклических прекурсоров – азотсодержащих ацеталей. В основе этого подхода лежала идея о возможности сочетания двух процессов – внутримолекулярной циклизации исходного ацеталя с образованием гетероциклического кольца, и дальнейшей межмолекулярной функционализации промежуточного соединения. Развивая эти работы, мы предположили, что использование в этих реакциях *N*-(4,4-диэтоксибутил)иминов также приведёт к образованию гетероциклических соединений.

Оказалось, что в кислой среде *N*-(4,4-диэтоксибутил)арилметанимины подвергаются необычной внутримолекулярной циклизации с образованием производных 3-арилиден-1-пирролина [1]. Природа и положение заместителей в ароматическом фрагменте ацеталя может варьироваться в весьма широких пределах – от сильных электронодоноров, таких, как алкокси- и гидрокси-группа, до сильных электроноакцепторов, таких, как (нитрогруппа). Как следует из экспериментальных данных, наличие электроноакцепторных заместителей приводит к некоторому снижению выхода целевых соединений, в то время как электронодонорные несколько его увеличивают. Следует также отметить, что были получены исключительно (*E*)-изомеры 3-арилиден-1-пирролинов, образования (*Z*)-изомеров не наблюдалось ни в одном случае.

Ключевыми стадиями предполагаемого механизма реакции являются внутримолекулярная циклизация с участием иминного фрагмента, и последующая [1,3]-сигматропная перегруппировка, сопровождающаяся миграцией арильного фрагмента. Следует отметить, что реакции, сопровождающиеся 1,3-миграцией фенильной группы, довольно редки и до настоящего момента был известен лишь единственный пример 1,3-миграции фенильной группы в производных пиррола.

Полученные нами 3-арилиден-1-пирролины благодаря наличию иминного фрагмента, способного в зависимости от используемого реагента и условий реакции выступать в качестве *N*-нуклеофила, *C*-электрофила, диенофила либо 1,3-диполярофила, являются весьма перспективными стартовыми соединениями для синтеза разнообразных производных пирролидина. Для демонстрации их синтетического потенциала нами было осуществлено взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с различными *C*-нуклеофилами. Так, реакция этих соединений с фенолами привела к образованию 2-арилпирролидинов [2], кислотно-катализируемая реакция с ацетоном позволила осуществить синтез производного алкалоида гигрина [1].

Таким образом, нами была обнаружена новая, необычная тандемная реакция в ряду *N*-(4,4-диэтоксибутил)иминов, приводящая к 3-арилиден-1-пирролинам. Реакция протекает путём последовательной внутримолекулярной реакции Манниха и [1,3]-сигматропной перегруппировки с участием арильного фрагмента и не требует использования дорогостоящих и/или высокотоксичных реагентов. 3-Арилиден-1-пирролины образуются с хорошими/отличными выходами, высокой стереоселективностью и представляют интерес с точки зрения их синтетической значимости.

Авторский коллектив: Меляшова А.С., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Воронина Ю.К., Стрельник А.Г., Синяшин О.Г.

Публикации:

1. Смолобочкин А.В., Меляшова А.С., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. Синтез 2-арилпирролидинов на основе реакции 3-арилиден-1-пирролинов с фенолами // Журнал общей химии. - 2018. - Т. 88. - С. 1566–1569.
2. Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Melyashova A.S., Voronina J.K., Strelnik A.G., Vatsadze S.Z., Burilov A.R., Pudovik M.A., Fedorova O.A., Sinyashin O.G. *Tandem intramolecular cyclisation/1,3-aryl shift in N-(4,4-diethoxybutyl)-1-arylmethanimines (Kazan Reaction): synthesis of 3-benzylidene-1-pyrrolines* // RSC Advances. - 2017. - Vol. 7. - P. 50955–50960.
3. Gazizov A.S., Smolobochkin A.V., Anikina E.A., Melyashova A.S., Vagapova L.I., Sadykova Y.M., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Nitrogen and phosphorus-containing acetals in the synthesis of heterocyclic compounds //* Молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии". 9-16 марта 2018 г. Шерегеш. Новосибирскю Россия. Тезисы докладов. – С. 23.
4. Меляшова А.С., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. *Новая реакция в ряду N-(4,4-диэтоксибутил)иминов: синтез 3-арилиден-1-пирролинов //* Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней, 19-23 января 2018, Красновидово. Россия. Сборник тезисов. - С.154.
5. Меляшова А.С., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. *Синтез 3-арилиден-1-пирролинов: циклизация N-(4,4-диэтоксибутил)иминов* // XXI Всероссийская конференция молодых ученых – химиков (с международным участием). 15-17 мая 2018, Нижний Новгород. Россия. Сборник тезисов. - С. 145.
6. Бурилов А.Р., Газизов А.С., Смолобочкин А.В., Аникина Е.А., Меляшова А.С., Вагапова Л.И., Садыкова Ю.М., Пудовик М.А., Синяшин О.Г. *Новые каскадные реакции функционализированных ацеталей в синтезе гетероциклических соединений* // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии. 10-14 сентября 2018 г. Владикавказ. Россия. Тезисы докладов. – С. 51.