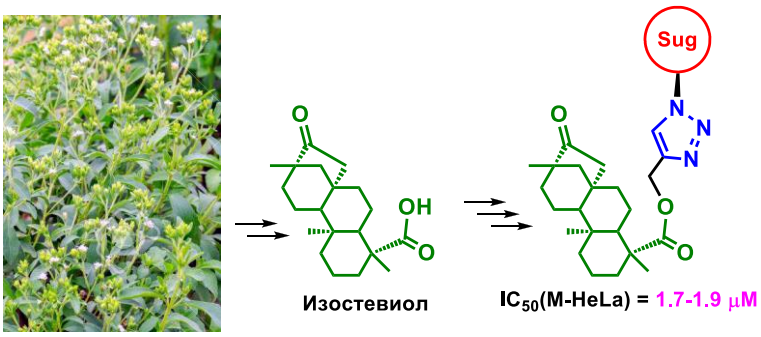
Важнейшие результаты научной деятельности
ИОФХ им. А.Е. Арбузова-обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, утвержденные Ученым советом ИОФХ на заседании от 25 ноября 2020 г. (протокол № 9)

1.

Синтезирована большая серия неизвестных ранее гликозидов и 1,2,3-триазолильных гликоконъюгатов дитерпеноида изостевиола (16-оксо-энт-бейеран-19-овая кислота), полученного кислотным гидролизом гликозидов растения Stevia rebaudiana. Изучение цитотоксичности синтезированных соединений в отношении панели раковых клеток человека выявило соединения-лидеры, проявившие высокую (IC_{50} = 1.7–1.9 мкМ) цитотоксичность в отношении клеток M-HeLa (эпителиоидная карцинома шейки матки), сопоставимую с цитотоксичностью противоракового препарата доксирубицин (IC_{50} = 3.0 мкМ). В отличие от токсичного в отношении клеток печени человека доксорубицина (IC_{50} = 3.0 мкМ), соединения-лидеры оказались нетоксичными (IC_{50} > 100 мкМ). Установлено, что цитотоксичность соединений-лидеров обусловлена индукцией апоптоза, протекающего по митохондриальному пути, причем компьютерное моделирование свидетельствует о том, что они ингибируют активный домен альфа-эстрагенового рецептора (ERα).



Stevia rebaudiana

Аннотация.
Изостевиол был получен по разработанной нашей группой методике [*Russ. J. Gen. Chem.* 2009, *79*, 967–971]. Синтез гликозидов изостевиола проводился по стандартному протоколу его реакцией с 1-бром производными D-глюкопиранозы, D-галактозы, *N*-ацетил-D-глюкопиранозы, D-глюкуроновой кислоты (Схема 1).

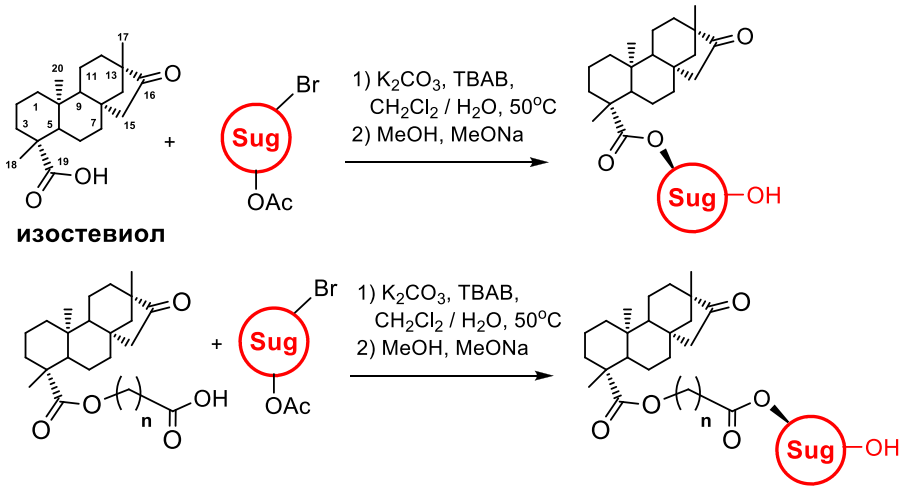


Схема 1. Синтез гликозидов изостевиола.

Синтез 1,2,3-триазолильных конъюгатов изостевиола с D-глюкопиранозой, D-галактозой, *N*-ацетил-D-глюкопиранозой, D-рибопиранозой, D-рибофуранозой и D-арабинофуранозой осуществлялся по конвергентной схеме, состоящей из углеводной и изостевиольной ветвей, конечным продуктом которых были азидовые и алкиновые компоненты, вовлекаемые на финальной стадии конвергентной схемы в катализируемую медью реакцию азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC). Отметим, что для изостевиола, D-рибопиранозы и *N*-ацетил-D-глюкопиранозы были синтезированы как азидовые так и алкиновые компоненты CuAAC (Схемы 2-4).

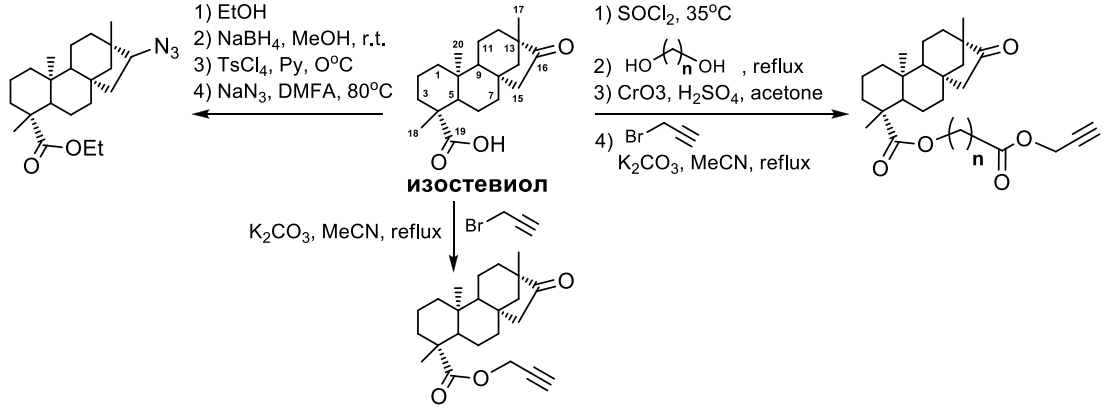


Схема 2. Синтез алкиновых и азидного производных изостевиола

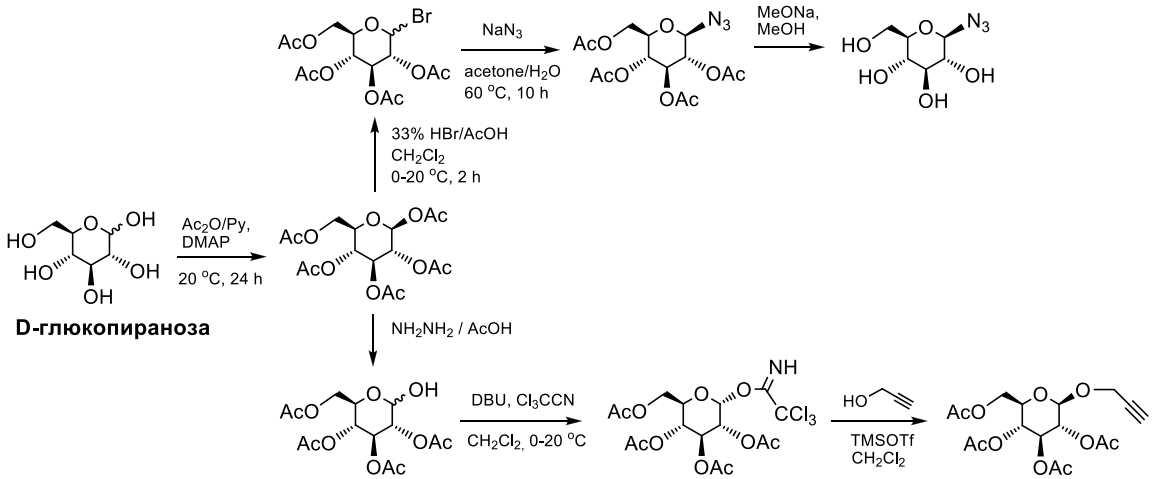


Схема 3. Синтез азидного и алкинового производных D-глюкопиранозы.

Схема 4. Синтез азидного и алкинового производных *N*-ацетил-D-глюкопиранозы

В случае D-рибопиранозы, D-рибофуранозы и D-арабинофуранозы были синтезированы только азидные компоненты CuAAC (Схемы 5, 6).

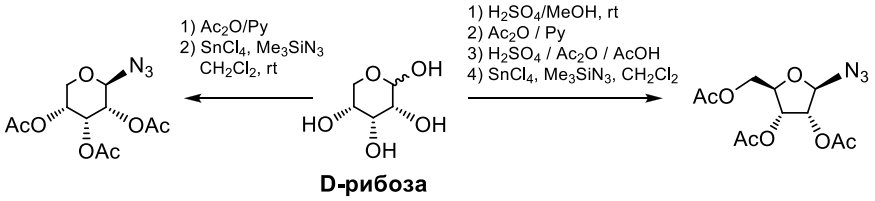


Схема 5. Синтез азидных производных D-рибопиранозы и D-рибофуранозы.

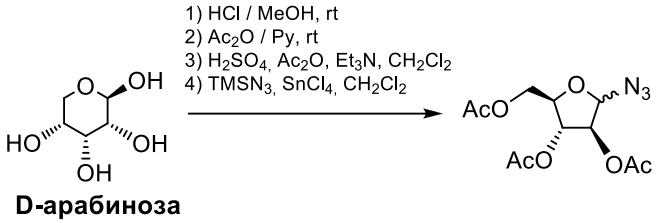


Схема 6. Синтез азидного производного D-арабинофуранозы.

Финальную стадию конвергентной схемы проводили по стандартному протоколу клик-реакций (Схема 7).

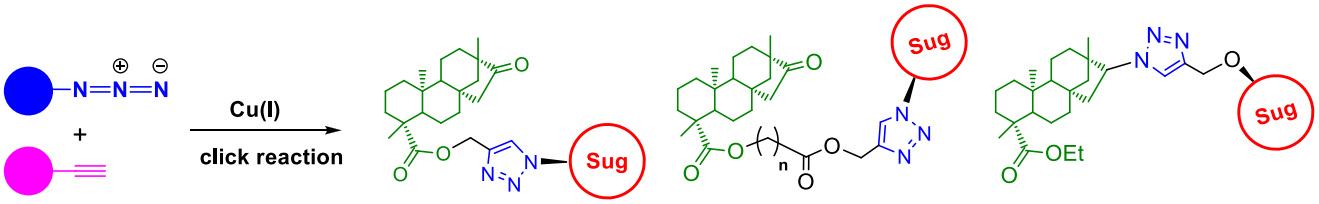
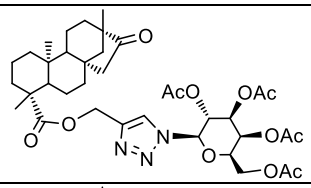
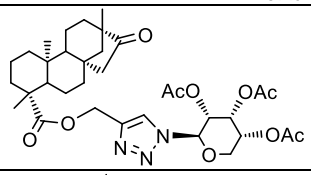
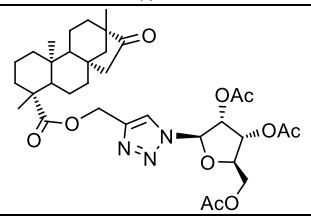


Схема 7. Синтез 1,2,3-триазолильных гликоконъюгатов изостевиола.

Всего было синтезировано 48 гликозидов и 1,2,3-триазолильных гликоконъюгатов изостевиола, выделенных в виде индивидуальных β-изомеров. Скрининг цитотоксичности синтезированных соединений в отношении M-HeLa (эпителиоидная карцинома шейки матки) и MCF-7 (аденокарцинома груди) показал, что за редким исключением они все ингибируют рост M-HeLa в диапазоне значений IC_{50} 10-60 μM. Три соединения-лидера продемонстрировали цитотоксичность в отношении M-HeLa на уровне противоракового препарата доксорубицин (Табл. 1).

Таблица 1. Цитотоксическая активность соединений-лидеров в отношении раковых и нормальных клеток человека[a]

structure	IC_{50} (μM)				SI[f]
	cancer cell lines		normal cell lines		
	M-HeLa[b]	MCF-7[c]	Wi-38[d]	Chang liver[e]	
	1.8±0.14	>10	69.7±6.1	>100	>56
	1.7±0.15	>10	40.0±3.1	>100	>59
	1.9±0.15	>10	>100	>100	>53
доксорубицин	3.0±0.2	3.0±0.1	1.3±0.09	3.0±0.1	1.0

[a]Эксперименты повторяли трижды. [b]M-HeLa - это эпителиоидный рак шейки матки человека. [c]MCF-7 - аденокарцинома женской груди (плевральная жидкость). [d]Wi-38 – диплоидный штамм клеток человека, состоящий из фибробластов, полученных из ткани плода женского пола с прерыванием беременности на 3-м месяце беременности. [e]Chang liver – клетки здоровой печени человека. [f]Индекс селективности, рассчитанный как отношение между значением IC_{50} для клеток печени и значением IC_{50} для клеток M-HeLa.

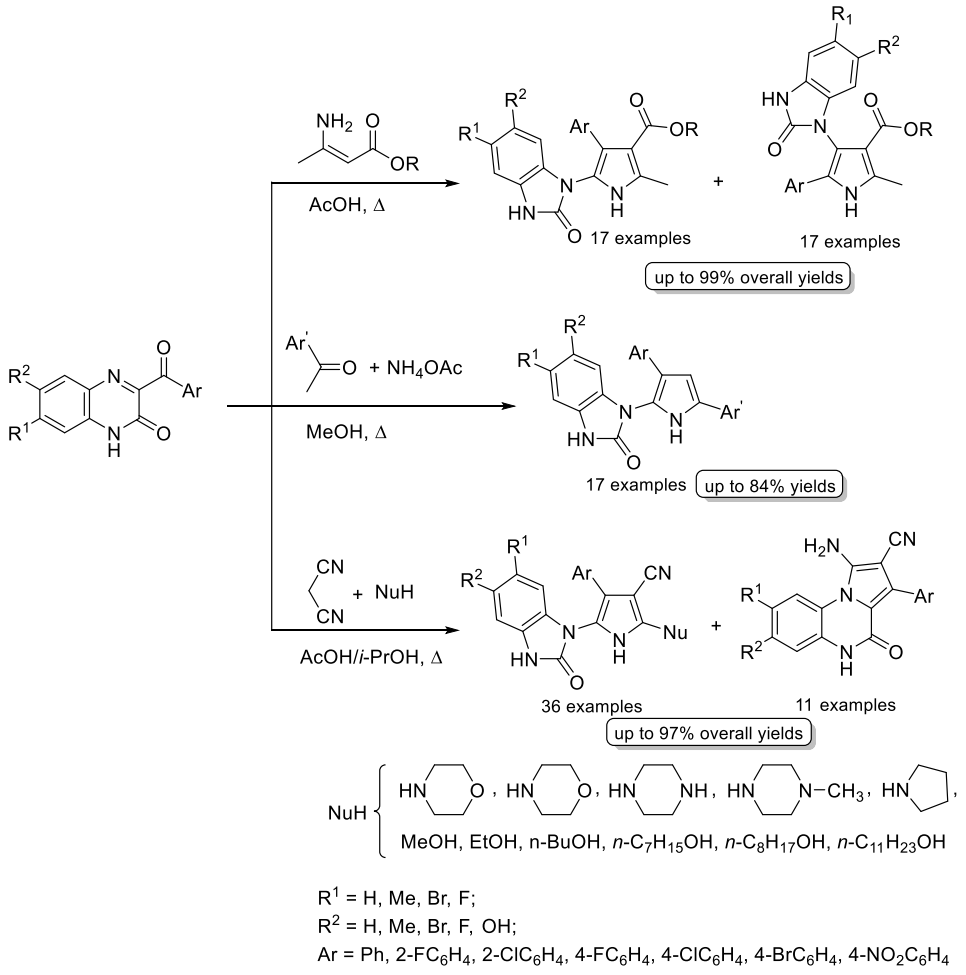
Авторский коллектив: Катаев В.Е., Андреева О.В., Гарифуллин Б.Ф., Шарипова Р.Р., Беленок М.Г., Стробыкина И.Ю., Хабибулина Л.Р., Волошина А.Д., Сапунова А.С.

Публикации:

1. Sharipova R.R., Belenok M.G., Garifullin B.F., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Andreeva O.V., Strobykina I.Yu., Skvortsova P.V., Zuev Yu.F., Kataev V.E. *Synthesis and anti-cancer activities of glycosides and glycoconjugates of diterpenoid isosteviol* // Med. Chem. Commun., – 2019. – No. 10, – P. 1488–1498.
2. Garifullin B.F., Strobykina I.Yu., Khabibulina L.R., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Sharipova R.R., Khairutdinov B.I., Zuev Yu.F., Kataev V.E. *Synthesis and cytotoxicity of the conjugates of diterpenoid isosteviol and N-acetyl-D-glucosamine* // Nat. Prod. Res., – 2019. DOI: 10.1080/14786419.2019.1650355;
3. Andreeva O.V., Garifullin B.F., Sharipova R.R., Strobykina I.Yu., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Belenok M.G., Dobrynin A.B., Khabibulina L.R., Kataev V.E. *Glycosides and Glycoconjugates of the Diterpenoid Isosteviol with a 1,2,3-Triazolyl Moiety: Synthesis and Cytotoxicity Evaluation* // J. Nat. Prod., – 2020. – Vol. 83, Is. 8. – P. 2367-2380.

2.

Найден новый эффективный метод синтеза важного класса соединений – пирролов, перспективных для создания фармакологически ценных труднодоступных бигетероциклических систем. Стратегия синтеза включает в себя кислотно катализируемую перегруппировку хиноксалин-2-онов под действием коммерчески доступных или генерируемых in situ енаминов, которые определяют характер и положение заместителей в пиррольном кольце. Предложенный способ конструирования пиррольного кольца отличается оригинальностью, доступностью сырья, простотой исполнения, высокими выходами и широким диапазоном варьируемых заместителей. На основе этого метода могут быть получены фармакологически ценные бигетероциклические системы – 1-(пиррол-2(3)-ил))-бензимидазол-2-оны, их азааналоги, новые тригетероциклические аналоги, в состав которых входят фармацевтически значимые пиперидинвый, морфолиновый и пирролидиновый ядра.



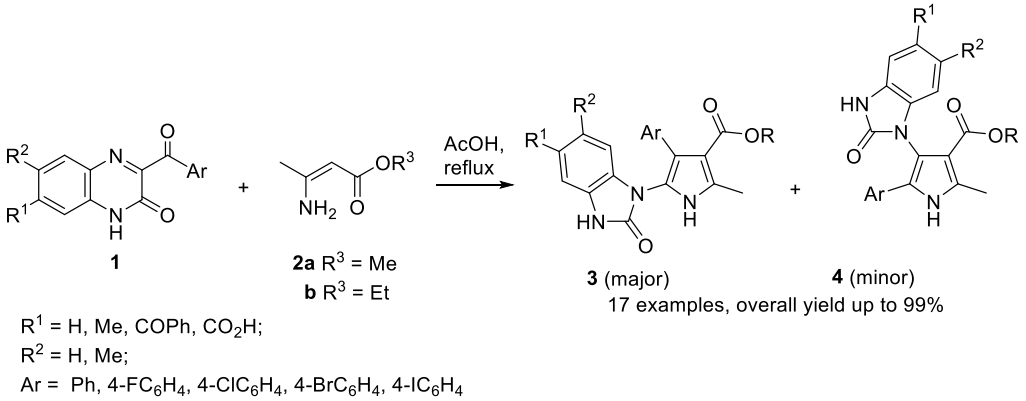
Аннотация. Пирролы – это повсеместно распространенные и важные гетероциклические системы, обнаруженные в большом количестве природных продуктов, таких как витамин B12, хлорофилл, гем, семейство пиррольных алкалоидов (ламелларины, пирролнитрин, диспакамид, ороидин, массадин), противогрибковые антибиотики (пирролнитрин), ферменты цитохрома, а также входят в состав молекул синтетических биоактивных и лекарственных средств. Пирролы и их производные обнаруживают противоопухолевую, противовоспалительную, антибактериальную, противовирусную и антиоксидантную активность. Более того, полизамещенные пирролы широко используются в качестве синтетических строительных блоков, фармакофоров и в различных видах функциональных материалов, в том числе в промышленности в качестве красителей и пигментов для пластмассовых материалов. Важно отметить, что характер биологической

активности и применимость в промышленности различных пирролов зависит от природы и положения заместителей. Поэтому, внимание многих химиков-синтетиков сосредоточено на разработке более эффективных методов синтеза мультизамещенных практически важных пирролов, основанных на использовании различных доступных исходных реагентов и катализаторов.

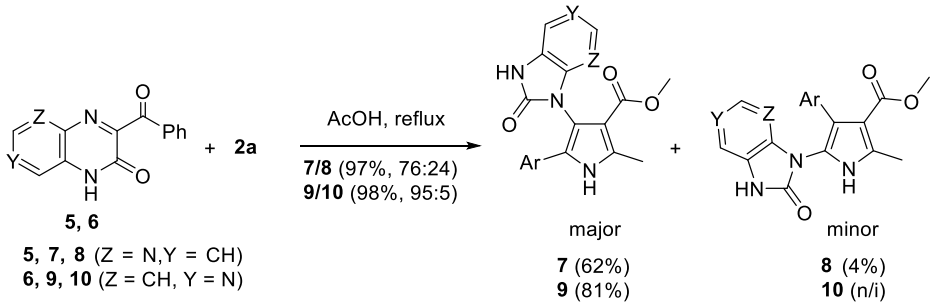
На сегодняшний день было разработано много искусных стратегий для построения полизамещенных пирролов, которые включают в себя a) сужение кольца, b) многокомпонентные реакции, c) активацию связи C−H, d) 1,3-диполярное циклоприсоединение, e) окислительное перекрестное присоединение/циклизацию, f) каскад перегруппировок. Среди них наиболее распространенными методами получения пирролов являются [4+1]-аннелирование (синтез Паала-Кнорра, синтез Клаусона-Кааса) и [2+2+1]-аннелирование (синтез Ганча, синтез Пилоти-Робинсона). Наряду с перечисленными процедурами в литературе представлены различные модификации этих методов.

В основе нашего метода синтеза пиррольных производных, а именно пирролилбензимидазолов, лежит кислотно катализируемая перегруппировка, протекающая в системе “3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-оны – енамины (в том числе генерируемые *in situ*)”.

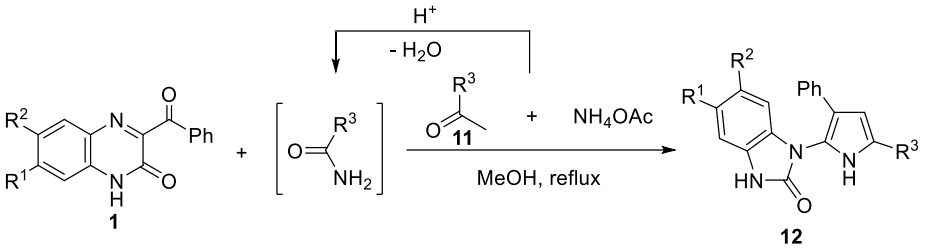
Реакция различно замещенных 3-ароил- и 3-алканоилхиноксалин-2 (1*H*)-онов **1** с коммерчески доступными енаминами **2a,b** в уксусной кислоте приводит к быстрой перегруппировке и образованию *N*-пирролилбензимидазол-2-онов **3** и **4** с выходами от умеренных до превосходных. Ключевой этап перегруппировки включает в себя новое сужение кольца 3-ароил- и 3-алканоилхиноксалин-2(1*H*)-онов **1** под действием енаминов **2a,b**. В этом процессе атом углерода переходит из пиразинового кольца хиноксалин-2(1*H*)-она и становится четвертым атомом углерода вновь образованного пиррольного кольца.



Азааналоги 3-бензоилхиноксалин-2-(1*H*)-она **1a** ($R^1 = R^2 = H$, Ar = Ph) – 3-бензоил[3,2-*b*]пиразин-2(1*H*)-он **5** и 3-бензоилпиридо[3,4-*b*]пиразин-2(1*H*)-он **6**, в условиях кислотного катализа под действием енамина **2a** также подвергаются перегруппировке с образованием с высоким суммарным выходом легко разделимых смесей двух региоизомеров.

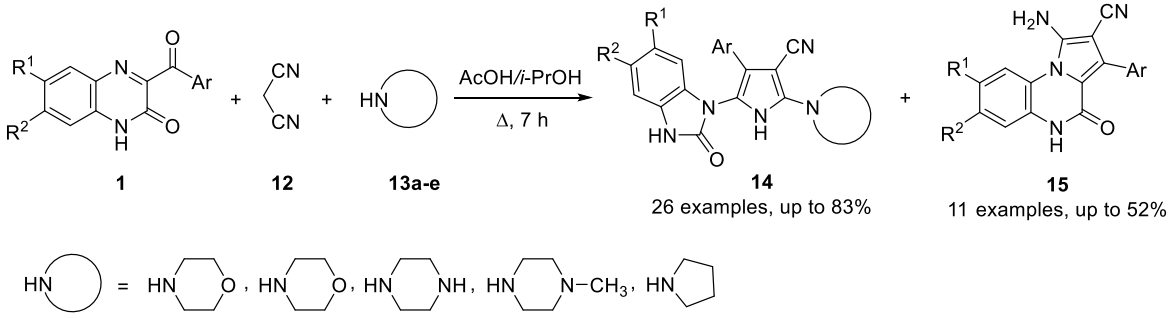


Реакция 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-онов **1** с енаминами, генерируемыми *in situ* из ацетата аммония и метиларил(гетарил)кетонов **11**, идет с образованием 1-(пирролил)бензимидазолонов **12** с высокими выходами через перегруппировку 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-онов, включающую расщепление связи C2-C3.



R^1 = H, Me, COPh, CO_2H;
R^2 = H, Me;
R^3 = Ph, 4 (or 2, or 3)-BrC_6H_4, 4 (or 2)-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$O_2NC_6H_4$, 4 (or 2, or 3)-Py

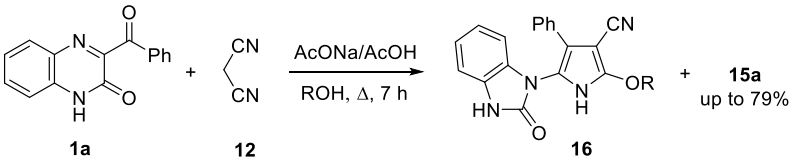
Предполагая, что трехатомный фрагмент енамина является неотъемлемой частью амидинов и иминоэфиров и может быть легко образован взаимодействием аминов с нитрилами с активной метиленовой группой, мы исследовали реакции, протекающие в трёхкомпонентной системе, содержащей ароилхиноксалиноны, малононитрил и циклические амины в качестве нуклеофильного реагента, в уксусной кислоте и обнаружили, что они приводят к образованию соответствующих 5-(бензимидазол-2-он-1-ил)-4-арил-2-замещенных 1*H*-пиррол-3-карбонитрилов **14** с выходами от умеренных до хороших в качестве основного продукта и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов **15** в качестве побочного продукта.



R^1 = H, Me, Br, F;
R^2 = H, Me, Br, F (OH)[a];
Ar = Ph, 2-FC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$

[a]В случае использования 6,7-дифторпроизводного **1** замещение фтора на гидроксигруппу в положении 5 соединения **14** и в положении 7 соединения **15** происходит в условиях реакции с участием воды, образующейся в результате реакции.

Проведение реакции 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она **1a** с малононитрилом **12** и AcONa вместо аминов **13** в соответствующих первичных спиртах (ROH) обеспечило образование пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-она **15a** наряду с пирролилбензимидазолом **16**.



R = Me, Et, n-Bu, *n*-C_7H_{15}, *n*-C_8H_{17}, *n*-$C_{11}H_{23}$

Следует отметить, что соединения **3, 4, 7-10, 12, 14** и **16** являются неизвестными ранее бигетероциклическими системами.

К преимуществам найденного нами нового метода синтеза различных производных пиррола можно отнести доступность и широкий диапазон реагентов, простоту выделения продуктов, высокие выходы, возможность применения для синтеза азааналогов 1-(пиррол-

2(3)-ил)-бензимидазол-2-онов, а именно 1-(пиррол-2-ил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-онов и 3-(пиррол-3-ил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-онов.

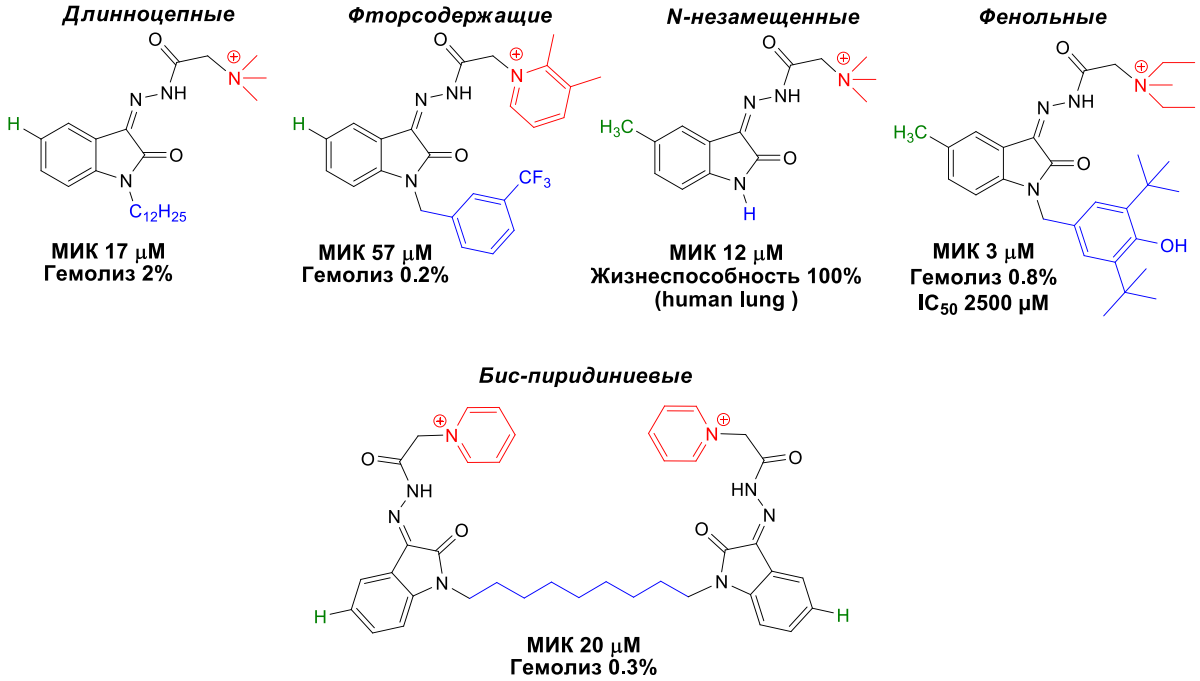
Авторский коллектив: Мамедов В.А., Жукова Н.А., Хафизова Е.А., Алгаева Н.Э., Кадырова М.С., Сякаев В.В., Бесчастнова Т.Н., Миронова Е.В., Ризванов И.Х., Латыпов Ш.К., Синяшин О.Г.

Публикации:

1. Mamedov V.A., Khafizova E.A., Algaeva N.E., Latypov S.K., Sinyashin O.G. *Acid-Catalyzed multicomponent rearrangements via 2-((quinoxalin-3(4H)-on-2-yl)(aryl)methylene)malononitriles, generated in situ, for divergent synthesis of pyrroles with different substitution patterns* // J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 85. – P. 9887-9904.
2. Mamedov V.A., Zhukova N.A., Beschastnova T.N., Syakaev V.V., Krivolapov D.B., Mironova E.V., Zamaletdinova A.I., Rizvanov I.Kh., Latypov S.K. *Rearrangement of qinoxalin-2-ones when exposed to enamines generated in situ from ketones and ammonium acetate: method for the synthesis of 1-(pyrrolyl)benzimidazolones* // J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 80. – P. 1375-1386.
3. Mamedov V.A., Zhukova N.A., Zamaletdinoa A.I., Beschastnova T.N., Kadyrova M.S., Rizvanov I.Kh., Syakaev V.V., Latypov S.K. *Reaction for the synthesis of benzimidazol-2-ones, imidazo[5,4b]-, and imidazo[4,5-c]pyridin-2-ones via the rearrangement of quinoxalin-2-ones and their aza analogues when exposed to enamines* // J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 79. – P. 9161-9169.

3.

Получен новый ряд изатин-3-гидразонов, содержащих аммониевый центр. Установлено, что повышение липофильности трёх основных элементов в молекулах этих соединений - катионного фрагмента, заместителей в ароматическом кольце и при атоме азота гетероцикла - обусловливает усиление их антимикробной активности. В этом ряду выявлены соединения с высокой селективной активностью против грам-положительных патогенов, включая MRSA-штаммы (МИК 0.95-3.2 мг/л), при отсутствии гемо- и цитотоксичности. Показана высокая антикоагуляционная и антиагрегационная активность фенольных производных изатин-3-гидразонов, превышающая активность ацетилсалициловой кислоты и гепарина.



Аннотация. Разработан простой и эффективный способ синтеза ацилгидразонов изатина, обладающих высокой растворимостью в воде и некоторых органических растворителях. Выявлены общие закономерности взаимодействия 1-ацилированных и 1-аминометилизатинов с аммониевыми ацетогидразидами. Так, реакция ациклических (диариламино-, диалкиламино-) и алициклических (1-пиперазинил-, 1-пиперидинил-) 1-аминометилизатинов, а также 1-ацилизатинов с реагентом Жирара Т протекает с отщеплением заместителя в положении 1 гетероцикла с образованием 1-незамещенного изатин-3-ацилгидразона. 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. Для всего полученного ряда установлено проявление высокой антибактериальной активности в отношении *S. aureus* 209р и *B. cereus* 8035. Соединения-лидеры превосходят по своей активности препарат сравнения норфлоксацин в отношении *S. aureus* 209р в 2-4 раза, а в отношении *B. cereus* 8035 в 2 раза при отсутствии гемо- и цитотоксичности. Впервые исследовано влияние новых соединений на элементы гемостаза. Показано, что некоторые фенольные ацилгидразоны проявляют антиакоагуляционную и антиагрегационную активность, превышающую таковую для ацетилсалициловой кислоты и гепарина. Проведенный анализ «структура-активность» с привлечением квантово-химических расчетов и компьютерного моделирования выявил зависимость антимикробной активности синтезированных производных изатина от природы и расположения заместителей в

ароматическом фрагменте, липофильности катионного центра и распределения электронной плотности в молекулах.

Авторский коллектив: Богданов А.В., Волошина А.Д., Вандюков А.Е., Терехова Н.В., Хаматгалимов А.Р., Миронов В.Ф.

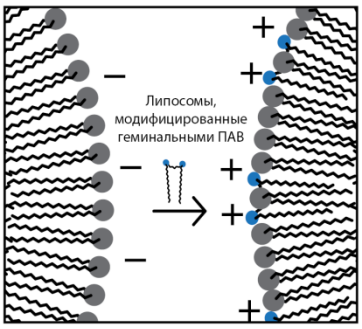
Публикации:

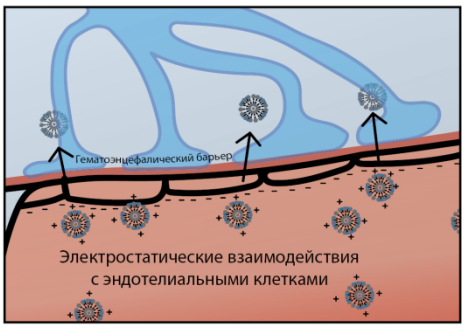
1. Bogdanov A.V., Iskhakova K.R., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Terekhova N.V., Arsenyev M.V., Ziyatdinova G.K., Bukharov S.V. Ammonium-charged sterically hindered phenols with antioxidant and selective anti-gram-positive bacterial activity // Chem. Biodiversity. – 2020. - Vol. 17. Art. e2000147.
2. Bogdanov A.V., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Mironov V.F. Effect of structure of 1-substituted isatins on direction of their reactions with some acetohydrazide ammonium derivatives // Russ. J. Gen. Chem. – 2020. - Vol. 90, Is. 8. - P. 1591–1600.
3. Богданов А.В., Волошина А.Д., Хаматгалимов А.Р., Терехова Н.В., Миронов В.Ф. О влиянии природы заместителей на антимикробную активность водорастворимых ацилгидразонов на платформе изатина // ДАН. Химия и науки о материалах. – 2020. - Т. 494. - С. 15-20. (DAN. 2020 - Vol. 494. - Part 1. – P. 136–140).
4. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Voronina Ju.K., Vandyukov A.E., Mironov V.F. *Synthesis and biological evaluation of new isatin-based QACs with high antimicrobial potency* // ChemistrySelect. – 2019. – Vol. 4. – P. 6162-6166.
5. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., A.D. Voloshina, Sapunova A.S., Kulik N.V., Tsivunina I.V., Dobrynin A.B., Mironov V.F. *Isatin derivatives bearing a fluorine atom. part 1: synthesis, hemotoxicity and antimicrobial activity evaluation of fluoro-benzylated water-soluble pyridinium isatin-3-acylhydrazones* // J. Fluor. Chem. - 2019. - Vol. 227. - P. 109345.
6. Pashirova T.N., Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Burilova E.A., Vandyukov A.E., Sapunova A.S., Vandyukova I.I., Voloshina A.D., Mironov V.F., Zakharova L.Ya. *Tunable amphiphilic π-systems based on isatin derivatives containing a quaternary ammonium moiety: the role of alkyl chain length in biological activity* // J. Mol. Liq. - 2019. - Vol. 290. - P. 111220.
7. Bogdanov A.V., Kadomtseva M.E., Bukharov S.V., Voloshina A.D., Mironov V.F. *Effect of the cationic moiety on the antimicrobial activity of sterically hindered isatin 3-hydrazone derivatives* // Russ. J. Org. Chem. - 2020. - Vol. 56. - P. 555-558.
8. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Mustafina L.K., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Mironov V.F. Synthesis and study of antimicrobial activity of water-soluble ammonium acylhydrazones based on new 1,ω-alkylenebis(isatins) // Russ. J. Gen. Chem. – 2019. - Vol. 89, Is. 7. – P. 1368–1376.
9. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobykina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Mironov V.F. Isatin derivatives containing sterically hindered phenolic fragment and water-soluble acyl hydrazones on their basis: synthesis and antimicrobial activity // Russ. J. Gen. Chem. – 2018. - Vol. 88, Is. 1. – P. 57–67.
10. Bogdanov A.V., Gil'fanova A.R., Zaripova I.F., Mironov V.F. F eatures of reactions of some 1-arylaminomethylisatins with Girard's reagent T // Russ. J. Gen. Chem. – 2018. - Vol. 88, Is. 1. – P. 124–126.
11. 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 // Chem. Biodiversity. – 2018. - Vol. 15. – Art. 1800088.
12. 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 // Журн. общ. химии. – 2018. - Т. 88, Вып. 8. - С. 1392-1394.

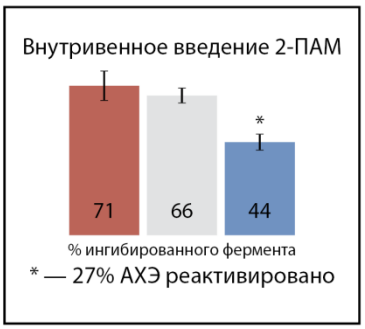
4.

Впервые проведено успешное in vivo *применение катионных липосом, нековалентно модифицированных синтетическими геминальными ПАВ, для реактивации ацетилхолинэстеразы головного мозга после отравления фосфорорганическими соединениями путем внутривенного введения антидота — пралидоксим хлорида (2-PAM). Разработанная липосомальная форма позволила устранить традиционные для внутривенного применения катионных липосом недостатки, связанные с их высокой токсичностью и гемагглютинацией, и добиться 27% реактивации ацетилхолинэстеразы мозга.*

РНФ 19-73-30012







Аннотация. Получены липосомы на основе фосфатидилхолина и геминальных ПАВ, алкандиил-α,ω-бис(N-гексадецил-N-2-гидроксиэтил-N-метиламмония бромидов), с общей формулой 16-s-16(OH), при варьировании длины спейсерного фрагмента катионного ПАВ (s = 4, 6, 10) и соотношения липид/ПАВ (50/1, 35/1, 25/1, 15/1) для достижения более высокой стабильности и улучшенного клеточного поглощения. Проведена физико-химическая характеристика наноконтейнеров с применением динамического и электрофоретического светорассеяния и просвечивающей электронной микроскопии. В качестве наиболее оптимального мольного соотношения липид/ПАВ было выбрано 35/1, при котором показаны дзета-потенциал на уровне 45-50 мВ и относительно невысокая цитотоксичность по отношению к здоровым клеточным линиям Chang Liver.

Наноконтейнеры были загружены флуоресцентным зондом родамином Б, реактиватором ацетилхолинэстеразы пралидоксим хлоридом и противоопухолевым препаратом доксорубицина гидрохлоридом. Проведена оценка кинетики высвобождения субстратов из липосом, а также эффективности инкапсулирования и загрузки наноконтейнеров в условиях *in vitro* методом спектрофотометрии. Как модифицированные, так и исходные липосомальные композиции показали примерно одинаковое время высвобождения родамина Б на уровне 6-8 часов. Методом конфокальной сканирующей микроскопии установлено присутствие флуоресцентного зонда в тканях мозга крыс. Кроме того, методом проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии показано, что липосомальный доксорубицин лучше поглощается опухолевыми клеточными линиями HeLa и накапливается в ядре клеток через 48 часов.

Для реактивации ацетилхолинэстеразы, ингибированной параоксоном, в липосомы загружали пралидоксим хлорид (2-PAM) с подбором оптимального состава композиции для исследований *in vivo*. Проведена фармакокинетическая оценка свободного и формулированного 2-PAM в плазме и головном мозге крыс методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Установлено, что липосомальный 2-PAM позволяет добиться высокой степени реактивации ацетилхолинэстеразы головного мозга – 27% после внутривенного введения липосомального препарата.

Авторский коллектив: Гайнанова Г.А., Павлов Р.В., Кузнецова Д.А., Васильева Л.А., Габдрахманов Д.Р., Зуева И.В., Бузюрова Д.Н., Сапунова А.С., Волошина А.Д., Ризванов И.Х., Бабаев В.М., Петров К.А., Захарова Л.Я., Синяшин О.Г.

Публикации:

1. Gabdrakhmanov D.R., Vasilieva E.A., Voronin M.A., Kuznetsova D.A., Valeeva F.G., Mirgorodskaya A.B., Lukashenko S.S., Zakharov V.M., Mukhitov A.R., Faizullin D.A., Salnikov V.V., Syakaev V.V., Latypov Sh.K., Zuev Yu.F., Zakharova L.Ya. Soft nanocontainers based on hydroxyethylated geminis: *Role of spacer in self-assembling, solubilization, and complexation with oligonucleotide* // J. Phys. Chem. C. – 2020. – Vol. 124. – P. 2178-2192.
2. Pavlov R.V., Gaynanova G.A., Kuznetsova D.A., Vasileva L.A., Zueva I.V., Sapunova A.S., Buzyurova D.N., Babaev V.M., Voloshina A.D., Lukashenko S.S., Rizvanov I.Kh., Petrov K.A., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *Biomedical potentialities of cationic geminis as modulating agents of liposome in drug delivery across biological barriers and cellular uptake* // Inter. J. Pharma. – 2020. – V. 587. – P. 119640.
3. Pavlov R.V., Kuznetsova D.A., Vasileva L.A., Zueva I.V., Sapunova A.S., Buzyurova D.N., Babaev V.M., Gaynanova G.A., Voloshina A.D., Petrov K.A., Zakharova L.Ya. *Cationic geminis as modulating agents of liposome in drug delivery across biological barriers* // II School-conference for young scientists «Supramolecular strategies in chemistry, biology and medicine: fundamentals and perspectives» (with international participants). 19-21 October 2020, Kazan, Russia. Abstracts. — P. 57.
4. Кузнецов Д.М., Иванов Я.А., Павлов Р.В., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я. *Синтез геминальных аммонийных ПАВ с карбаматным фрагментом* // II Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием). 19-21 октября 2020 г. Казань, Россия. Сборник тезисов. –С. 85.
5. Pavlov R.V., Gaynanova G.A., Vasileva L.A., Kuznetsova D.A., Zueva I.V., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Lukashenko S.S., Petrov K.A., Zakharova L.Ya. *Mixed liposomes based on phosphatidylcholine and cationic geminis* // II School-conference for young scientists «Supramolecular strategies in chemistry, biology and medicine: fundamentals and perspectives» (with international participants). 19-21 October 2020, Kazan, Russia. Abstracts. — P. 25.
6. Mirgorodskaya A,, Gaynanova G., Kuznetsova D., Vasileva L., Pavlov R., Zueva I., Sapunova A., Voloshina A., Lukashenko S., Petrov K., Zakharova L. *The lipid nanocontainers modified with cationic geminis* // 33rd Conference of The European Colloid and Interface Society. 8–13 September 2019. KU Leuven, Belgium. Abstracts. -P. 184.
7. Zakharova L.Ya. *Soft nanocontainers for decomposition of organophosphorous toxins and treatment for pesticides poisoning*. // Vth International Conference Actual Scientific & Technical Issues of Chemical Safety (ASTICS-2020). 6-8 October 2020, Kazan. Book of abstracts. - P.74.

5.

Созданы новые электрохимические сенсоры на основе гибридных наночастиц диоксида кремния, допированных ионами кобальта ($Co^{II}@SiO_2$) для количественного и селективного обнаружения опасного гербицида глифосата на уровне 0.1 μM, с линейностью отклика в пределах 0,1-80 μM, отличающиеся устойчивостью, дешевизной и простотой изготовления.

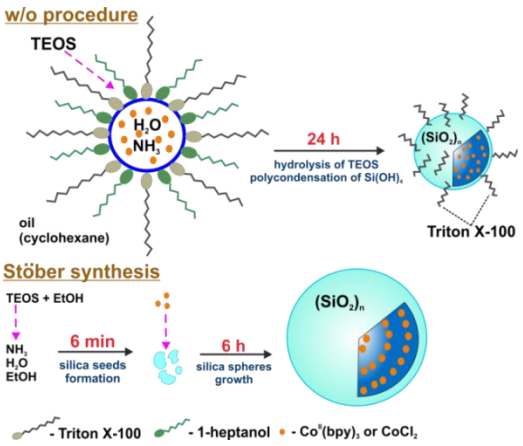


Схема I. Схематическое изображение различных методов синтеза $Co^{II}@SiO_2$.

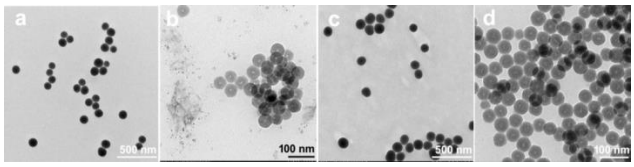


Рис. 1. ТЭМ-изображения наночастиц $Co^{II}@SiO_2$, полученных с помощью: метода Штобера (a, c) и метода микроэмульсии вода-в-масле (b, d) на основе $Co^{II}(bpy)_3$ (a, b) и $CoCl_2$ (c, d) в качестве модификаторов.

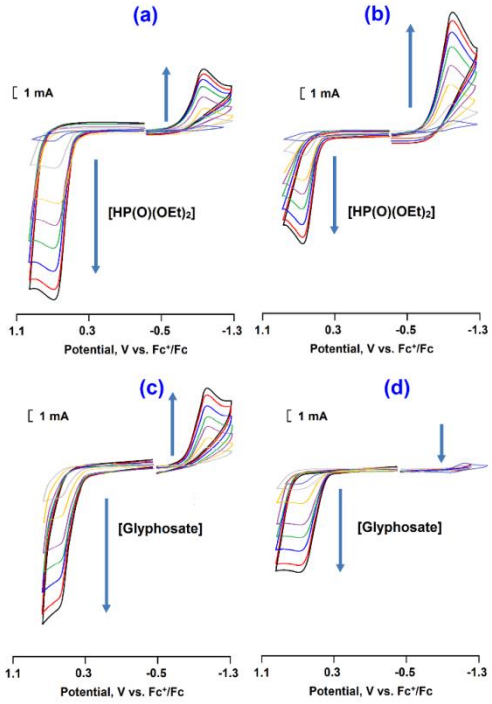


Рис. 2. Вольтамперограммы для w/o $Co^{II}@SiO_2$ (a, c) и Штёберовских Co^{II} @ SiO_2 (b, d) в отсутствие и в присутствии возрастающих количеств $HP(O)(OEt)_2$ (a, b) и глифосата (c, d) (1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 25,0, 50,0 мМ). Рабочий электрод: CPE, H_2O, 10^{-1} M Et_4NBF_4 . Стрелки указывают направление изменений тока.

Аннотация: Поиск дешевых и чувствительных сенсоров фосфорорганических соединений и продуктов их распада чрезвычайно актуален сегодня. Ранее мы показали, что кобальтовые и никелевые производные, как комплексы, так и их гетерогенезированный вариант в силикатной матрице, активно катализируют фосфорилирование ароматических соединений, причем на вольтамперограммах наблюдается каталитический прирост тока окисления/восстановления металла в той или иной степени окисления при добавлении диалкил-Н-фосфоната, что было использовано при создании сенсоров на этот класс соединений. Требования к остаточному содержанию глифосата, как одного из наиболее

распространенных и токсичных для здоровья человека и животного мира гербицидов фосфорорганической природы, постоянно возрастают Продукты разложения ФОС, как глифосата, так и органических фосфатов, часто не менее токсичны, чем предшественники, поэтому обнаружение более простых соединений, таких как диэтилфосфит, также очень важно. Электрохимические методы имеют много преимуществ перед другими методами сенсорики, такими как воспроизводимость, хорошая стабильность, высокая чувствительность, измерение следовых количеств образцов и экономическая эффективность. Одними из наиболее чувствительных электрохимических сенсоров на ФОС являются биоэлектрохимические сенсоры на основе ацетилхолинэстеразы, композитов на основе нанопроволок на основе палладия-меди, либо модифицированные ионами меди углеродные нанокомпозиты, которые дороги и не всегда устойчивы. Разработка электрохимических сенсоров из неблагородных металлов и без использования энзимов является актуальной задачей.

В нашем коллективе разработаны методы синтеза наночастиц диоксида кремния, допированных ионами Co^{II}, с помощью модифицированных методов микроэмульсии вода-в-масле и методом Штёбера (схема 1, рис.1). Гибридные наночастицы ($Co^{II}@SiO_2$) охарактеризованы с помощью ТЭМ, DLS, XRD, ICP-EOS, SAXS , UV-Vis и UV-Vis / DR спектроскопии и электрохимическими методами. Силикатные наночастицы $Co^{II}@SiO_2$, полученные по двум различным методикам синтеза, отличаются как своей морфологией, так и внутрисферным окружением кобальта (II). В обоих случаях движущей силой допирования ионов кобальта в силикатную матрицу является координация ионов кобальта силанольными группами. Однако, при синтезе в спиртовой смеси (метод Штёбера) катионы Co^{2+} в силикатных наночастицах находятся в тетраэдрическом окружении, в то время как в спектрах силикатных наночастицах, полученных по методу обратной микроэмульсии вода-в-масле, катионы Co^{2+} преимущественно в октаэдрическом окружении за счет координации молекул воды (схема 1). Еще одним важнейшим отличием между композитными наночастицами, полученными различными методами, является их морфология. Так, в наночастицах $Co^{II}@SiO_2$, полученных по методу обратной микроэмульсии (схема 1), катионы Co^{2+} распределены равномерно по всему объёму наночастицы В силикатных наночастицах $Co^{II}@SiO_2$, полученных с помощью метода Штёбера, ионы кобальта распределены негомогенно внутри силикатной матрицы, что проявляется в образовании зон с различной электронной плотностью (метод SAXS, схема 1). Электрохимическое поведение $Co^{II}@SiO_2$ характеризуется одной стадией окисления и двумя стадиями восстановления, которые обеспечивают основу для электрохимического отклика на глифосат и $HP(O)(OEt)_2$ с LOD=0.1 μM и линейностью в пределах 0,1-80 μM. Каталитический прирост тока кобальта в присутствии фосфорорганических добавок зависит от природы нанокатализатора и самого ФОС. Наночастицы, полученные методом Штёбера $Co^{II}@SiO_2$, способны отличать глифосат от $HP(O)(OEt)_2$, давая каталитические токи разной интенсивности, в то время как водоэмульсионные наночастицы являются более эффективными, но неселективными датчиками токсикантов. Результат может быть использован для расширения спектра определяемых фосфорорганических аналитов. Преимуществами созданных сенсоров являются простота, дешевизна, быстрое время детектирования, воспроизводимость и устойчивость в разных средах.

Авторский коллектив: Бочкова О.Д., Грязнова Т.В., Низамеев И.Р., Хризанфоров М.Н., Губайдуллин А.Т., Герасимова Т.П., Холин К.В., Будникова Ю.Г., Синяшин О.Г., Мустафина А.Р.

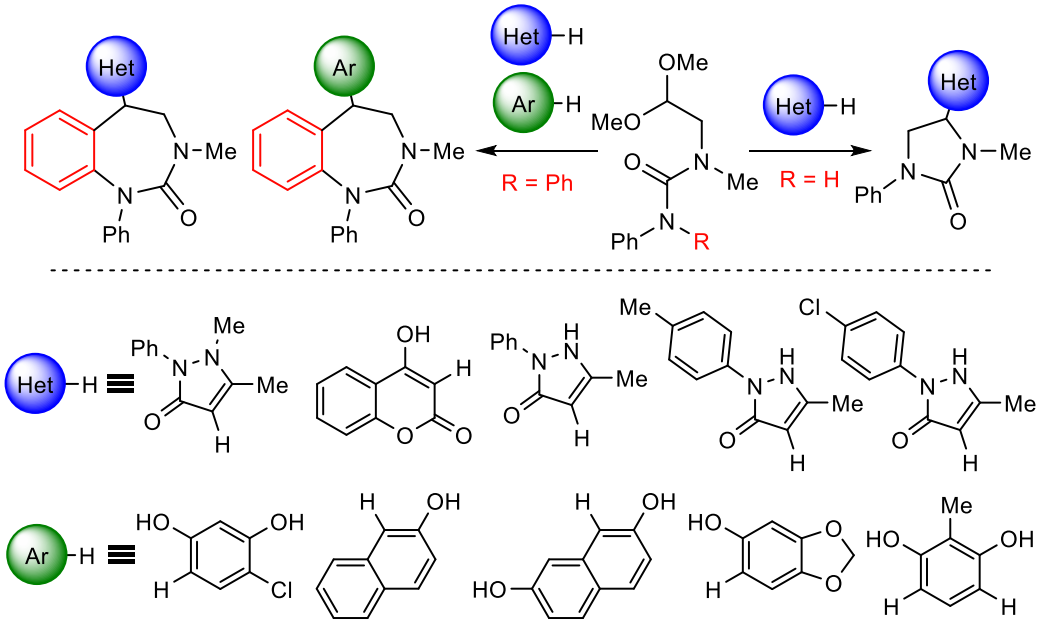
Публикации:

1. Bochkova O., Khrizanforov M., Gubaidullin A., Gerasimova T., Nizameev I., Kholin K., Laskin A., Budnikova Y., Sinyashin O., Mustafina A. *Synthetic tuning of CoII-doped silica nanoarchitecture towards electro-chemical sensing ability* // Nanomaterials. – 2020. – Vol. 10. – №. 7. – P. 1338.

2. Khrizanforov M.N., Fedorenko S.V., Strekalova S.O., Kholin K.V., Mustafina A.R., Zhilkin M.Y., Khrizanforova V.V., Osin Y.N., Salnikov V.V., Gryaznova T.V., Budnikova Y.H. A Ni(iii) complex stabilized by silica nanoparticles as an efficient nanoheterogeneous catalyst for oxidative C–H fluoroalkylation // Dalton Trans. – 2016. – Vol. 45, Is.30. - P. 11976–11982.
3. Dudkina Y.B., Gryaznova T.V., Osin Y.N., Salnikov V.V., Davydov N.A., Fedorenko S.V., Mustafina A.R., Vicic D.A., Sinyashin O.G., Budnikova Y.H. *Nanoheterogeneous catalysis in electrochemically induced olefin perfluoroalkylation* // Dalton Trans. – 2015. – Vol. 44. –P. 8833–8838.
4. Khrizanforov M.N., Fedorenko S.V., Mustafina A.R., Khrizanforova V.V., Kholin K.V., Gryaznova T.V., Grinenko V.V., Budnikova Y.H. Nano-architecture of silica nanoparticles as a tool to tune both electrochemical and catalytic behavior of NiII@SiO2 // RCS Adv. – 2019. – Vol. 9. – P. 22627-22635.

6.

Разработан оригинальный региоселективный метод синтеза ранее неизвестных циклических мочевин – 4/5-(гетеро)арил-замещенных имидазолидин-2-онов и 1,3-бензодиазепинонов, основанный на оригинальной каскадной кислотно-катализируемой реакции N-(2,2-диметоксиэтил)мочевин с гетероциклическими и ароматическими нуклеофилами. Разработанный метод отличается простотой в исполнении, высокой региоселективностью, а также использованием легкодоступных реагентов, позволяющих получать целевые гетероциклы с высокими выходами.



Аннотация. Циклические мочевины являются обширным классом гетероциклических соединений, представляющим значительный практический интерес, в первую очередь, с точки зрения биологической активности. Значительное количество природных соединений, таких, как биотин, алкалоиды ряда эгеластатина, алкалоид спиролейцетадин и множество других, представляют собой циклические мочевины. Многие представители этого класса соединений нашли практическое применение в качестве лекарственных средств. В ряду этих соединений особо следует выделить производные имидазолидин-2-она и 1,3-диазепин-2-она, проявляющие антимикробную, антиоксидантную активность и являющиеся антагонистами и ингибиторами целого ряда ферментов – рецептора P2X, нейрокининовых рецепторов (NK1), мускариновых рецепторов, лейцил-*m*-РНК-синтетазы (LRS), бета-секретазы, ВИЧ-протеазы и т.д.

Методы синтеза этих соединений в основном сводятся к взаимодействию диаминов с фосгеном, либо его менее токсичными аналогами – трифосгеном, карбаматами, 1,1'-карбонилдиимидазолом. Помимо токсичности фосгена, существенным недостатком этого подхода является необходимость предварительного синтеза соответствующим образом замещенных исходных диаминов, что зачастую является трудоёмкой и нетривиальной задачей.

Ранее в нашей лаборатории было показано, что *N*-(2,2-диметоксиэтил)мочевины в присутствии ароматических нуклеофилов – фенолов – способны подвергаться внутримолекулярной циклизации с образованием смеси региоизомерных 4- и 5-арилзамещённых имидазолидин-2-онов. Опираясь на эти данные, мы предположили, что использование в этой реакции в качестве нуклеофильной компоненты гетероциклических соединений позволит получить ранее неизвестные производные имидазолидин-2-она, содержащие гетероциклические заместители.

Взаимодействие 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевины с 1-фенил-3-метил-5-пиразолоном в хлороформе в присутствии эквимольного количества трифторуксусной приводит к образованию целевого 4-(пиразол-4-ил)-3-метил-1-фенилимидазолидин-2-она с небольшим выходом. Оптимизацией условий этой реакции удалось повысить выход целевого соединения до 62%. Аналогичным образом, с образованием 4-(пиразол-4-ил)имидазолидин-2-онов, взаимодействуют с 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевиной и другие 5-пиразолоны, в том числе и *N*,*N*'-дизамещённые. Наличие донорного алкильного заместителя, а также галогена в фенильном фрагменте пиразолона не мешает протеканию реакции, в то время как 5-пиразолоны, содержащие *n*-нитрофенильную и *n*-карбоксифенильную группы, в реакцию не вступают. Этот факт согласуется с полученными нами ранее данными о реакционной способности 5-пиразолонов и может объяснён снижением электронной плотности на атоме углерода в 4 положении гетероциклического кольца. Особо следует подчеркнуть высокую региоселективность этой реакции – во всех случаях был выделен исключительно 4-замещенный региоизомер имидазолидин-2-она, что было подтверждено как данными двумерной ЯМР-спектроскопии, так и данными рентгеноструктурного анализа.

Тщательный анализ данных масс-спектрометрии реакционных смесей показал, что наряду с пятичленными гетероциклами – производными имидазолидин-2-она – в них также присутствуют и следовые количества 1,3-бензодиазепинонов – продуктов внутримолекулярной циклизации исходной мочевины с участием ароматического заместителя. Согласно проведённому анализу литературы, внутримолекулярная циклизация аналогичной по структуре 1-(2,2-диметоксиэтил)-1,3-диметил-3-фенилмочевины с образованием 5-гидрокси-1,3-бензодиазепинона наблюдалась также *Forreb T.P.* с коллегами.

Учитывая уже упоминавшуюся практическую значимость и биологическую активность 1,3-бензодиазепинонов, а также полное отсутствие данных о производных 1,3-бензодиазепинона, имеющих в своём составе гетероциклический заместитель, представляло интерес более подробно изучить это направление реакции. Для того, чтобы избежать образования пятичленных гетероциклов, в качестве модельного соединения была использована тетразамещённая 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3,3-дифенилмочевина. Взаимодействие этого соединения с 4-хлоррезорцином в присутствии трифторуксуной кислоты привело к образованию 5-арилзамещенного 1,3-бензодиазепинона. Проведённая оптимизация условий реакции позволила выделить это соединение с выходом 87%. Оптимизировав условия реакций, позволяющие получать целевые соединения с высокими выходами, мы изучили возможность расширения круга используемых в ней ароматических нуклеофилов до фенолов нафтольного ряда (2-нафтол, 2,7-нафталиндиол), а таже некоторых гетероциклических соединений (сесамол, 4-гидроксикумарин). Продуктами этих реакций оказались соответствующие 5-(гетеро)арил-1,3-бензодиазепины. Интересно отметить, что взаимодействие 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3,3-дифенилмочевины с 2-метилрезорцином привело к дизамещённому продукту – бис(1,3-бензодиазепинону) в виде смеси диастереомеров (*dr* = 1 : 3 согласно данным ЯМР-спектроскопии).

Таким образом, в ходе проведённых исследований нами был разработан новый метод синтеза ранее неизвестных (гетеро)арилзамещённых циклических мочевин – производных имидазолидин-2-она и 1,3-бензодиазепинона, представляющих интерес с точки зрения их биологической активности. Предлагаемый подход к синтезу этих соединений отличается высокой региоселективностью, легкодоступными исходными соединениями и хорошими выходами целевых 4-(гетеро)арилимидазолидин-2-онов и 5-(гетеро)арил-1,3-бензодиазепинонов.

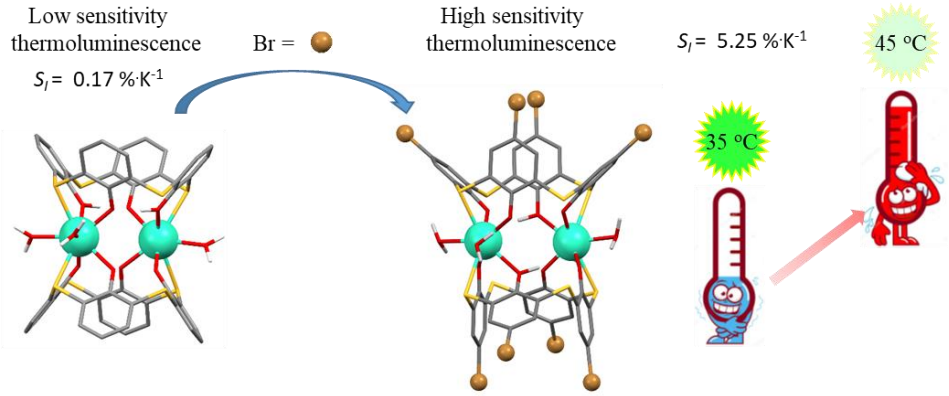
Авторский коллектив: Бурилов А.Р., Газизов А.С., Смолобочкин А.В., Стрельник А.Г., Пудовик М.А.

Публикации:

1. Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Otegen N.K., Voronina J.K., Strelnik A.G., Samigullina A.I., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Nucleophilic cyclization/electrophilic substitution of (2,2-dialkoxyethyl)ureas: highly regioselective access to novel 4-(het)arylimidazolidinones and benzo[d][1,3]diazepinones* / Synthesis (Stuttg). - 2020. - Vol. 52, Is. 21. - P.3263–3271.
2. Gazizov A.S., Smolobochkin A.V., Muravyeva E.A., Rizbaeva T.S., Melyashova A.S., Vagapova L.I., Sadykova Yu.M., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Acid-catalyzed cascade reactions of functionalized acetals with (hetero)aromatic nucleophiles: a versatile one-pot access to varios heterocycles.* // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. 9-13 сентября 2019. Санкт-Петербург, Россия. Тезисы. – С. 65.
3. Gazizov A.S., Smolobochkin A.V., Muravyeva E.A., Rizbaeva T.S., Melyashova A.S., Vagapova L.I., Sadykova Yu.M., Pudovik M.A., Burilov A.R. *Cascade reaction of functionalized acetals in the synthesis of heterocyclic compounds* // Markovnikov Congress on Organic Chemistry. 21-28 June 2019. Moscow-Kazan. Russia. Abstracts. – P. 152.
4. Бурилов А.Р., Газизов А.С., Смолобочкин А.В., Аникина Е.А., Меляшова А.С., Вагапова Л.И., Садыкова Ю.М., Пудовик М.А. *Новые каскадные реакции функционализированных ацеталей в синтезе гетероциклических соединений*. // Юбилейная V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». 15-18 сентября 2019. Судак, Россия. Тезисы. – С. 19.

7.

На основе комплексов Tb^{3+} с бромпроизводными тиакаликс[4]арена получены наночастицы, люминесценция которых претерпевает температурно-индуцированное обратимое тушение в диапазоне 35-45° С с рекордной чувствительностью (S_I=5.25%K^{-1}). За счет низкой цитотоксичности и высокой клеточной интернализации наночастицы функционируют в качестве внутриклеточных термосенсоров, позволяющих проводить мониторинг изменения температуры клеточных образцов с помощью флуоресцентного микроскопа.



Аннотация. В последние десятилетия интенсивное развитие получили методики альтернативной терапии рака, позволяющие бороться с опухолевыми клетками теплом, генерируемым переменным магнитным полем или облучением. Однако, для понимания механизмов магнито- и фото-термического воздействия органических и неорганических наноматериалов на живые клетки необходим мониторинг изменения температуры на микроуровне. Более того, мониторинг температурных изменений внутри клеточной цитоплазмы или клеточных органелл необходим для диагностики аномалий в функционировании живых клеток. Поэтому разработка соединений, которые могут быть основой наноматериалов для использования в качестве неинвазивного и бесконтактного метода контроля изменения внутриклеточной температуры является одним из актуальных направлений исследований.

Незамещенные по нижнему ободу тиакаликс[4]арены эффективно сенсибилизируют люминесценцию ионов Tb^{3+} за счет образования димерных комплексов. Однако эти комплексы проявляют низкую температурную чувствительность. Для ее повышения впервые было предложено использовать бромирование верхнего обода тиакаликс[4]аренов, что позволило увеличить более чем на порядок температурную чувствительность комплексов Tb^{3+} с различными производными макроциклов. Введение атомов брома приводит к понижению триплетных уровней лигандов, облегчая обратный перенос энергии. Следствием этого процесса является выраженная температурно-зависимая люминесценция.

Для применения на реальных биологических системах, полученные комплексы были переведены в состав гидрофильных коллоидов путем замены растворителя. При этом, термочувствительность Tb^{3+}-центрированной люминесценции для наночастиц сохраняется на высоком уровне. Таким образом, приобретая гидрофильность, коллоидную (агрегационную и седиментационную) стабильность, в полученных наночастицах реализуется сенсорика на температуру в водных растворах.

Способность полученных наночастиц эффективно интернализироваться в клетки на примере M-HeLa, зарегистрированная низкая цитотоксичность и рекордная для внутриклеточных термосенсоров чувствительность (S_I=5.25%K^{-1}) составляют важнейший результат авторского коллектива.

Авторский коллектив: Подъячев С.Н., Заиров Р.Р., Судакова С.Н., Довженко А.П., Волошина А.Д., Сапунова А.С., Низамеев И.Р., Петров К.А., Сякаев В.В., Бабаев В.М., Гимазетдинова Г.Ш., Мустафина А.Р.

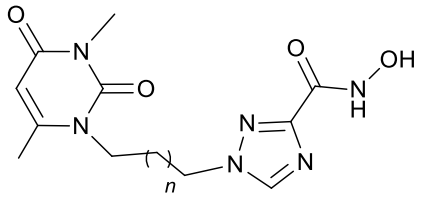
Публикации:

1. Podyachev S.N., Sudakova S.N., Nagimov R.N., Masliy A.N., Syakaev V.V., Lapaev D.V., Buzyurova D.N., Babaev V.M., Gimazetdinova G.S., Kuznetsov A.M., Mustafina A.R. *A simple synthetic approach to enhance the thermal luminescence sensitivity of Tb^{3+} complexes with thiacalix[4]arene derivatives through upper-rim bromination*. Dalton. Trans. – 2020. – Vol.49, Is24. – P.8298–8313.
2. Zairov R., Dovzhenko A.P., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Sarkanich K., Daminova A., Nizameev I., Lapaev D., Sudakova S., Podyachev S.N., Petrov K.A., Vomiero A., Mustafina A.R. *Terbium(III)-thiacalix[4]arene nanosensor for highly sensitive intracellular monitoring of temperature changes within the 303–313 K range* // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. Art.num. 20541.
3. Podyachev S.N., Sudakova S.N., Nagimov R.N., Lapaev D.V., Masliy A.N., Syakaev V.V., Bazanova O.B., Gimazetdinova G.S., Babaev V.M., Kuznetsov A.M., Mustafina A.R. *Structural and photophysical properties of Tb 3+ -tetra-1,3-diketonate complexes controlled by calix[4]arene-tetrathiacalix[4]arene scaffolds* // Dalton. Trans. – 2019. – Vol. 48, Is12. – P.3930–3940.
4. Podyachev S.N., Sudakova S.N., Gimazetdinova G.S., Nagimov R.N., Gubaidullin A.T., Syakaev V.V., Lapaev D.V., Bazanova O.B. *The enhancement of luminescent properties of Tb^{3+} complexes with tetra-1,3-diketone ligands promoted by the tetrathiacalix[4]arene scaffold* // Tetrahedron Lett. – 2018. – Vol.59, Is 27. – P.2695–2699.
5. Zairov R.R., Solovieva A.O., Shamsutdinova N.A., Podyachev S.N., Shestopalov M.A., Pozmogova T.N., Miroshnichenko S.M., Mustafina A.R., Karasik A.A. *Polyelectrolyte-coated ultra-small nanoparticles with Tb(III)-centered luminescence as cell labels with unusual charge effect on their cell internalization* // Materials Science and Engineering C. – 2019. – Vol. 95. – P. 166-173.

8.

Впервые на основе конъюгатов 1-алкил-3,6-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (урацила) с 3-гидроксикарбамоил-1,2,4-триазольным фрагментом получены реактиваторы ингибированной фосфорорганическим ядом ацетилхолинэстеразы, способные проникать через гематоэнцефалический барьер, и восстанавливать когнитивные функции у отравленных животных. Полученные реактиваторы могут быть использованы для предотвращения нейродегенеративных изменений, возникающих после отравления фосфорорганическими соединениями.

РНФ № 19-15-00344 и Государственное задание № АААА-А18-118040390114-8



1: *n* = 2 (**a**); 3 (**b**); 4 (**c**)

Рис. Структурные формулы реактиваторов холинэстераз на основе алкилзамещенного урацила

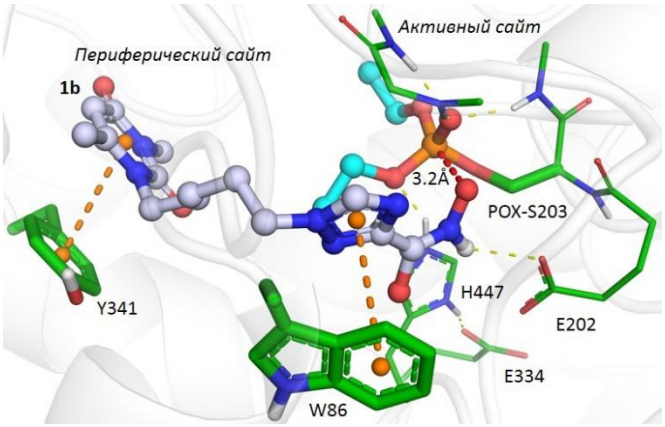


Рис. Молекулярный докинг соединения-лидера **1b** к ацетилхолинэстеразе, ингибированной параоксоном (POX).

Аннотация. На примере 1,3-бис[α,ω-(*о*-нитрил, нитро)алкил]-6-метилурацилов и конденсированных урацилов показано, что эти соединения демонстрируют очень высокую ингибирующую активность и селективность в отношении ацетилхолинэстеразы (АХЭ), и способны купировать симптомы нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера. Рентгеноструктурный анализ и компьютерное моделирование связывания аддуктов производных урацила с АХЭ выявили места связывания данных ингибиторов с ферментом: урациловый фрагмент располагается у входа в ущелье, ведущего к активному участку фермента, в области её периферического сайта, а этил(замещенный бензил)аминовый фрагмент – в области активного центра АХЭ [1,2]. На основе этих данных нами была выдвинута идея о возможности создания двуфрагментных реактиваторов холинэстераз, ингибированных фосфорорганическими соединениями (ФОС), в которых урациловый фрагмент выполнял бы функцию связывания реактиватора в области периферического анионного сайта АХЭ. Урациловый цикл, в свою очередь, конъюгирован с нуклеофилом, способным заместить фосфорорганический остаток с активного центра данного фермента. В качестве такого нуклеофила выбран 1,2,4-триазол-3-гидроксикарбамоильный фрагмент, соединенный с урациловым, в частности, 3,6-диметилурациловым циклом. Наличие у молекулы реактиватора дополнительного, помимо активного центра, места связывания с АХЭ - периферический анионный сайт, позволяет значительно увеличить аффинность реактиватора к АХЭ.

Конъюгаты **1a-c** синтезировали, исходя из 1-(ω-бромалкил)-3,6-диметилурацилов, замещая в них терминальные атомы брома 3-карбоксометилат-1,2,4-триазолом, и, наконец, аминированием карбоксометилатной группировки гидроксиламином, вводя, таким образом, гидроксикарбамоильный нуклеофил в состав конъюгата. Синтезированные соединения были исследованы *in vitro* в качестве реактиваторов АХЭ человека, ингибированной параоксоном (POX), который является активным метаболитом широко

используемого пестицида «паратион». Соединения **1a** и **1b** проявили способность выступать в качестве реактиваторов АХЭ. Так, соединение **1a** в концентрации 50 мМ восстанавливало активность АХЭ, ингибированной РОХ, на 65.6%, а соединение **1b** в течении 1 часа в концентрации 8 мМ восстанавливало активность ингибированной параоксоном АХЭ до 100%.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения для терапии отравлений параоксоном в качестве реактиватора АХЭ применяется препарат «пралидоксим» (1-метилпиридин-2-карбальдегидоксим). Этот препарат значительно эффективнее реактивирует ингибированную РОХ АХЭ, чем реактиваторы **1a-c**, но существенным недостатком «пралидоксима» является его крайне низкая способность преодолевать гематоэнцефалический барьер. Поэтому «пралидоксим», и другие стандартные реактиваторы ацетилхолинэстеразы, содержащие пиридиниевый цикл («аллоксим», «дипироксим» и т.д.), не способны предотвращать индуцируемые ФОС нейродегенеративные изменения, что существенно снижает эффективность терапии отравлений.

Нами было показано, что соединение-лидер гидроксамовая кислота **1b**, способно проникать через гематоэнцефалический барьер и в дозе 100 мг/кг реактивировать 25% активности АХЭ головного мозга крыс, отравленных РОХ. Кроме того, нами было показано, что введение крысам соединения **1b** в дозе 100 мг/кг эффективно предотвращает индуцируемую параоксоном гибель нейронов головного мозга крыс и, как следствие, значительно снижает степень нарушения когнитивных функций, возникающих после отравления ФОС [3].

Таким образом, алкилзамещенные урацилы представляются новым перспективным классом реактиваторов активности АХЭ, способных восстанавливать активность фермента центральной нервной системы.

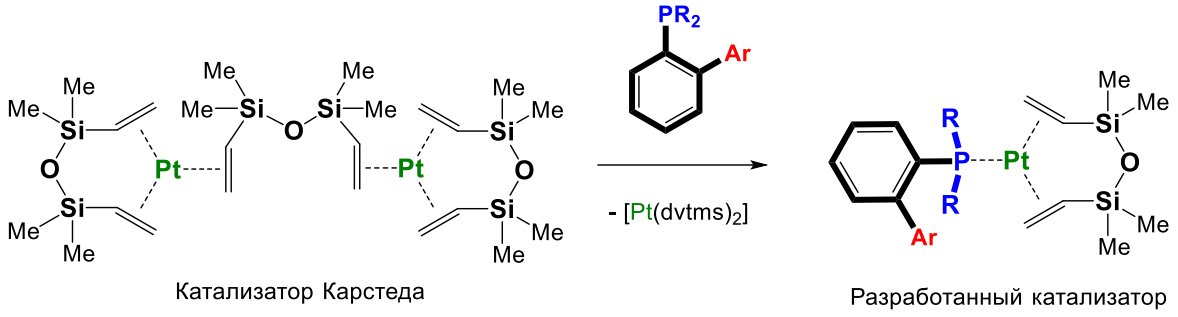
Авторский коллектив: Семенов В.Э., Зуева И.В., Лущекина С.В., Ленина О.А., Губайдуллина Л.М., Сайфина Л.Ф., Шулаева М.М., Каюмова Р.М., Сайфина А.Ф., Губайдуллин А.Т., Кондрашова С.А., Латыпов Ш.К., Массон П., Петров К.А.

Публикации:

1. Zueva I., Dias J., Lushchekina, Semenov V., Mukhamedyarov M., Pashirova T., Babaev V., Nachon F., Petrova N., Nurulliin L., Zakharova L., Ilyin V., Masson P., Petrov M. *New evidence for dual binding site inhibitors of acetylcholinesterase as improved drugs for treatment of Alzheimer's disease* // Neuropharmacology. – 2019. – Vol. 155. – P.131-141.
2. Semenov V.E., Zueva I.V., Mukhamedyarov M.A., Lushchekina S.V., Petukhova E.O., Gubaidullina L.M., Krylova E.S., Saifina L.F., Lenina O.A., Petrov K.A. *Novel acetylcholinesterase inhibitors based on uracil moiety for possible treatment of Alzheimer's disease* // Molecules. – 2020. – Vol. 25, Is. 18. Art. 4191.
3. Semenov V.E., Zueva I.V., Lushchekina S.V., Lenina O.A., Gubaidullina L.M., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Kayumova R.M., Saifina A.F., Gubaidullin A.T., Kondrashova S.A., Latypov S.K, Masson P., Petrov K.A. *6-Methyluracil derivatives as peripheral site ligand-hydroxamic acid conjugates: reactivation for paraoxon-inhibited acetylcholinesterase* // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – Vol. 185, Is. 1. Art. 111787.

9.

Получены первые представители платинаорганических комплексов с орто-замещёнными диалкиларилфосфиновыми лигандами, являющиеся активными катализаторами процессов гидросилилирования полидиметилсилоксановых олигомеров с настраиваемой каталитической активностью, эффективность которых в десятки раз превосходит показатели современных мировых аналогов.



R = *t*Bu, Ar = фенил (**1**), 2,4,6 -триизопропилфенил (**6**)

R = Cy, Ar = фенил (**2**), 2,6-диметоксифенил (**3**), 2-диметоксиаминофенил (**4**), 2,4,6 -триизопропилфенил (**5**)

Рисунок 1. Схема образования платинаорганических катализаторов процесса гидросилилирования

Аннотация. Впервые показано, что *орто*-замещённые диалкиларилфосфины (лиганды Бухвальда) при взаимодействии с комплексами платины(0) на основе 1,3-дивинил-1,1,3,3-тетраметилдисилоксана (dvtms) способны образовывать активные платинаорганические катализаторы (рисунок 1) процессов гидросилилирования (аддитивной сшивки) жидких силиконовых смесей, содержащих винил-терминированные и гидридные полидиметилсилоксановые олигомеры, с образованием силиконовых полимеров (жидких силиконовых резин) с заранее заданными свойствами, высоко востребованных в современной промышленности и медицине. Установлено, что варьирование природы заместителей в фосфорорганическом лиганде приводит к изменению каталитической активности полученных комплексов и может быть использовано для настройки каталитических свойств катализатора и характеристик получаемых силиконовых полимеров за счёт экранирования аксиального положения платинового центра каталитически активной формы лабильным *орто*-заместителем ароматического фрагмента при атоме фосфора.

Авторский коллектив: Яхваров Д.Г., Бекмухамедов Г.Э., Кучкаев А.М., Лукин Р.Ю., Сухов А.В., Синяшин О.Г.

Публикации:

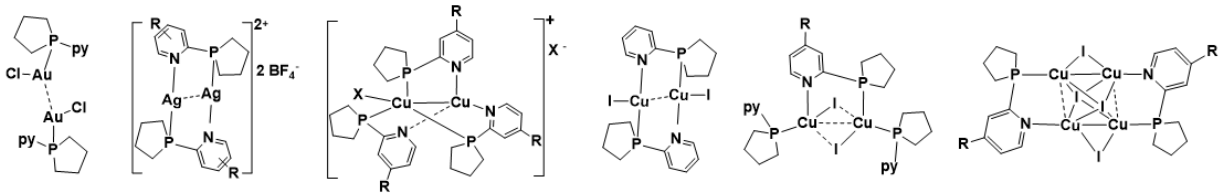
1. Lukin R.Y., Kuchkaev A.M., Sukhov A.V., Bekmukhamedov G.E., Yakhvarov D.G. *P latinum-catalyzed hydrosilylation in polymer chemistry* // Polymers. – 2020. – Vol. 12. Art. 2174.
2. Lukin R.Y., Emelyanov D.A., Kachmarzhik A.D., Sukhov A.V., Sinyashin O.G., Yakhvarov D.G. *Effect of Buchwald-type ligands on platinum catalyzed hydrosilylation of vinyl terminated polydimethylsiloxane* // Mendeleev Commun. – 2019. - VOL. 29. - P 458-460.

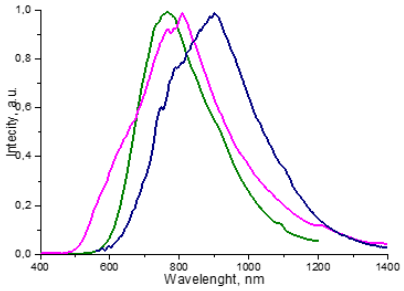
10.

Предложена новая платформа – 2-фосфоланпиридины, - для конструирования люминесцентных полиядерных комплексов с ионами металлов подгруппы меди. Температурно-зависимая двухполосная эмиссия тетраядерных комплексов меди(I) открывает возможность их использования в качестве мультимодальных самонастраиваемых молекулярных термометров. Уникальная люминесценция в ближнем ИК-диапазоне биядерных комплексов серебра и люминесцентный отклик на тиолы, обнаруженный для супрамолекулярных агрегатов, сформированных этими комплексами и гексарениевыми кластерами могут стать основой их применения в качестве сенсоров и маркеров биологических объектов.

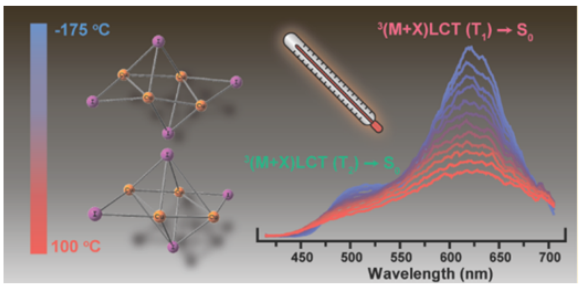
РНФ 19-43-04119

Типы комплексов, полученных на основе пиридилсодержащих фосфоланов.





БИК-люминесценция биядерных комплексов серебра (I) в твердой фазе



Люминесцентные молекулярные термометры на основе тетраядерных кластеров иодида меди (I)

Аннотация: Разработан подход к синтезу 2-фосфоланпиридинов – новых перспективных P,N-лигандов, основанный на взаимодействии первичных пиридилфосфинов с 1,4-дибромбутаном в сверхосновной среде. На основе 2-фосфоланпиридинов были синтезированы нейтральные димерные комплексы золота(I), би- и тетраядерные комплексы меди(I), а также заряженные биядерные комплексы меди(I) и серебра(I). Показано, что водорастворимые биядерные комплексы серебра(I) с 2-фосфоланпиридинами проявляют уникальную эмиссию в ближнем ИК-диапазоне (765–902 нм), объясняемую особенностями упаковки и природой противоиона. На основе синтезированных комплексов серебра(I) методом самосборки получены супрамолекулярные агрегаты с гексарениевыми кластерами $[\{Re_6S_8\}L_6]^{n-}$, которые проявляют люминесцентный отклик на глутатион, цистеин и дитиотреитол, причем для гетерометалических ансамблей $[Ag(L')_x]_4[\{Re_6S_8\}(CN)_6]$ обнаружена селективность в системе глутатион-цистеин, что позволяет их рассматривать в качестве сенсоров. Установлено, что би- и тетраядерные комплексы меди(I) проявляют температурно-зависимую триплетную эмиссию. Для ряда биядерных заряженных комплексов меди(I) показано и детально обсуждено явление изомеризации «голова к голове» и «голова к хвосту» в растворах, которая во многом зависит от природы противоиона. Для биядерных катионных комплексов меди(I) выявлена температурная зависимость ключевых фотофизических параметров, таких интенсивность эмиссии, положение полосы эмиссии и времен жизни люминесценции. По определенным в широком интервале температур (77-300 К) параметрам построены корреляционные кривые, отражающие зависимость «температура-параметр». Указанные выше исследования показали возможность использования биядерных катионных комплексов меди(I) в качестве

мультимодальных молекулярных термометров в широком интервале температур с чувствительностью определения температуры 0.93 % K^{-1} (изменение параметра при изменении температуры на 1 градус К), который привосходит известные литературные аналоги. Кластерные тетраядерные комплексы меди(I), проявляющие двуполосную эмиссию, являются самонастраиваемыми молекулярными термометрами благодаря наличию двух термодинамически связанных возбужденных триплетных уровней. Их преимуществом является постоянное значение соотношения заселенности двух уровней при определенной температуре, благодаря чему люминесцентное измерение температуры можно проводить при использовании детекторов различного типа без дополнительной калибровки. Чувствительность определения температуры по изменению интенсивности полос эмиссии тетраядерных комплексов составляет 0.62 % K^{-1}**.**

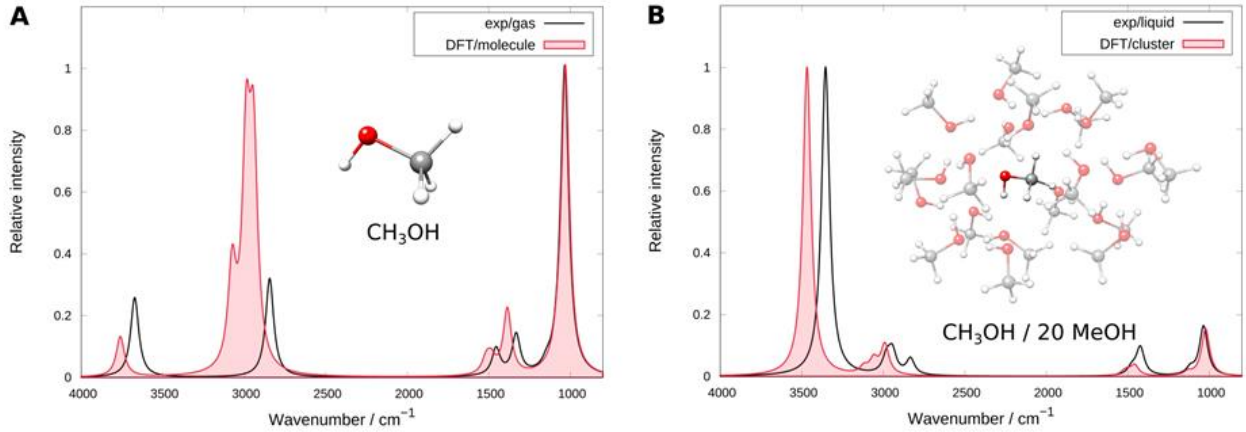
Авторский коллектив: Шамсиева А.В., Герасимова Т.П., Стрельник И.Д., Колесников И.Е. (СПбГУ), Елистратова Ю.Г., Файзуллин Б.А., Мустафина А.Р., Мусина Э.И., Карасик А.А., Синяшин О.Г.

Публикации:

1. Shamsieva A.V., Musina E.I., Gerasimova T.P., Strelnik I.D., Strelnik A.G., Kolesnikov I.E., Kalinichev A.A., Islamov D.R., Samigullina A.I., Lönnecke P., Katsyuba S.A., Hey-Hawkins E., Karasik A.A., Sinyashin O.G. *Triple-bridged helical binuclear copper(I) complexes: Head-to-head and head-to-tail isomerism and the solid-state luminescence* // Dalton Trans. -2020. – Vol. 49. Art. 11997.
2. Elistratova J. G., Faizullin B. A., Shamsieva A., Gerasimova T. P., Kashnik I. V., Brylev K. A., Babaev V. M., Kholin K. V., Nizameev I. R., Musina E. I., Katsyuba S. A., Karasik A. A., Sinyashin O. G., Mustafina A. R. Water dispersible supramolecular assemblies built from luminescent hexarhenium clusters and silver(I) complex with pyridine-2-ylphospholane for sensorics // Journal of Molecular Liquids - 2020 – Vol. 305. Art. num. 112853.
3. Shamsieva A.V., Kolesnikov I.E., Strelnik I.D., Gerasimova T.P., Kalinichev A.A., Katsyuba S.A., Musina E.I., Lahderanta E., Karasik A.A., Sinyashin O.G., A fresh look on the nature of the dual-band emission of the octahedral copper iodide clusters – promising ratiometric luminescent thermometers // J. Phys. Chem. C. – 2019. – Vol. 123. – P. 25863-25870.
4. 1. Shamsieva A.V., Musina E.I., Gerasimova T.P., Fayzullin R.R., Kolesnikov I.E., Samigullina A.I., Katsyuba S.A., Karasik A.A., Sinyashin O.G. Intriguing near-infrared solid-state luminescence of binuclear silver(i) complexes based on pyridylphospholane scaffolds // Inorg. Chem. – 2019. – Vol. 58. – P. 7698–7704.
5. Герасимова Т.П., Шамсиева А.В., Стрельник И.Д., Кацюба С.А., Мусина Э.И., Карасик А.А., Синяшин О.Г. *Применение методов теории функционала плотности и оптической спектроскопии для предсказания фотофизических свойств Р-пиридилфосфоланов* // Изв. АН. Серю хим. – 2019. - № 2. – С. 254-261.
6. Musina E.I., Shamsieva A.V., Strelnik I.D., Gerasimova T.P., Krivolapov D.B., Kolesnikov I.E., Grachova E.V., Tunik S.P., Bannwarth C., Grimme S., Katsyuba S.A., Karasik A.A., Sinyashin O.G. *Synthesis of novel pyridyl containing phospholanes and their polynuclear luminescent copper(I) complexes* // Dalton Trans. – 2016. – Vol 45. – P. 2250-2260.

11.

Впервые разработан практичный метод полной интерпретации инфракрасных (ИК) спектров веществ в конденсированной фазе, существенно повышающий информативность ИК спектроскопии. Подход, основанный на генерации равновесных структур, отвечающих минимумам потенциальной энергии системы «молекула-сольватная оболочка», с последующим термодинамическим усреднением их спектров, рассчитанных в рамках теории функционала плотности, позволяет моделировать ИК спектры жидких и твердых веществ и их растворов без использования суперкомпьютеров за время от нескольких часов до нескольких дней. Быстрое квантово-химическое моделирование с точностью, ранее достижимой только для изолированных молекул в вакууме, дает возможность прямого сравнения экспериментальных спектров со спектрами, рассчитанными для предполагаемых вариантов структуры исследуемых систем, и базирующегося на этом сравнении выявления правильного варианта.



Аннотация: ИК спектр является уникальной характеристикой вещества, на чем основаны аналитические применения ИК спектроскопии. Однако в большинстве случаев для анализа строения соединений используются только характеристические полосы ИК поглощения, отвечающие определенным функциональным группам в составе молекул. При этом теряется информация, заключенная в так называемой «области отпечатков пальцев», в которой проявляются полосы, положение и интенсивность которых сугубо индивидуальны для каждого конкретного соединения, но непредсказуемы без проведения теоретического расчета полного ИК спектра. Очевидно, надежный прогноз полной спектральной кривой в этой области существенно повысил бы структурную информативность ИК спектроскопии. Используя современные квантово-химические методы расчета, можно достаточно быстро и точно предсказать частоты и интенсивности полос в ИК спектре изолированной молекулы. Проблемы возникают при переходе от газовой фазы (изолированные молекулы) к конденсированному состоянию вещества (ансамбли взаимодействующих друг с другом молекул). Положения и интенсивности полос поглощения при таком переходе могут измениться настолько, что спектр конденсированного вещества становится совершенно непохожим на спектр его паров. Нами было показано, что неявное моделирование межмолекулярных взаимодействий в рамках континуальных моделей среды не позволяет воспроизвести вышеупомянутые эффекты даже качественно. То есть, для корректного квантово-химического описания ИК поглощения молекул в среде необходим явный учет их окружения, что можно осуществить в рамках т.н. ab initio молекулярной динамики (AIMD в англоязычной литературе). Расчет AIMD ансамбля молекул требует огромных затрат времени (ИК спектр ансамбля, включающего порядка 20 небольших молекул, рассчитывается примерно за месяц на мощных многопроцессорных компьютерах).

Нами разработан значительно более экономичный подход [1], на первом этапе которого с помощью чрезвычайно быстрых полуэмпирических методов квантовой химии находятся равновесные структуры, отвечающие минимумам потенциальной энергии исследуемой молекулы, окруженной сольватной оболочкой. Затем для каждой такой структуры производится оптимизация и расчет ИК спектра с использованием такой аппроксимации теории функционала плотности, которая обеспечивает, как показало проведенное нами тестирование [2], качество моделирования спектров, сравнимое с наилучшими квантово-химическими методами, превосходя последние на порядки по скорости расчетов. Итоговый модельный спектр сольватированной молекулы получается путем термодинамического усреднения ИК спектров, рассчитанных для всех равновесных структур, сгенерированных на первом этапе. Тестируя наш подход, мы показали [1], что такой усредненный спектр можно без большого ущерба для точности заменить спектром самой низкоэнергетической структуры, а при моделировании окружения молекулы достаточно учесть только первый сольватный слой. Эти упрощения, а также высокая производительность примененных нами квантово-химических методов настолько снижают затраты времени и компьютерных ресурсов, необходимых для теоретического моделирования спектров, что позволяют применять его в практической работе спектроаналитических лабораторий. При этом обеспечивается такое же качество модельных ИК спектров, как и в значительно более простом случае изолированных молекул в газовой фазе.

Авторский коллектив: Кацюба С.А., Герасимова Т.П. и Зверева Е.Е. (все – ИОФХ им. А.Е.Арбузова), Spicher S. и Grimme S. (Mulliken Center for Theoretical Chemistry, Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der Universität Bonn, Bonn, Germany)

Публикации:

1. Katsyuba S.A., Spicher S., Gerasimova T.P., Grimme S. *Fast and Accurate Quantum Chemical Modeling of Infrared Spectra of Condensed-Phase Systems* // J. Phys. Chem. B. – 2020. – Vol. 124, Is.30. – P. 6664-6670.
2. Katsyuba S.A., Zvereva E.E., Grimme S. *Fast Quantum Chemical Simulations of Infrared Spectra of Organic Compounds with the B97-3c Composite Method* // J. Phys. Chem. A. – 2019. – Vol. 123, Is. 17. – P.3802-3808.

12.

Впервые выявлена каталитическая активность железосодержащих минералов - пирита и гематита при паротепловом (300°С) воздействии на органическое вещество низкопроницаемых высокоуглеродистых кремнисто-карбонатных пород. При использовании в качестве катализатора композиции на основе карбоксилатов Fe, Co, Cu в виде 3% добавки достигается двукратное увеличение выхода из породы сланцевой нефти с повышенной долей насыщенных и ароматических углеводородов. Установленная эффективность новых катализаторов позволяет значительно повысить прогнозные ресурсы углеводородов низкопроницаемых высокоуглеродистых пород.

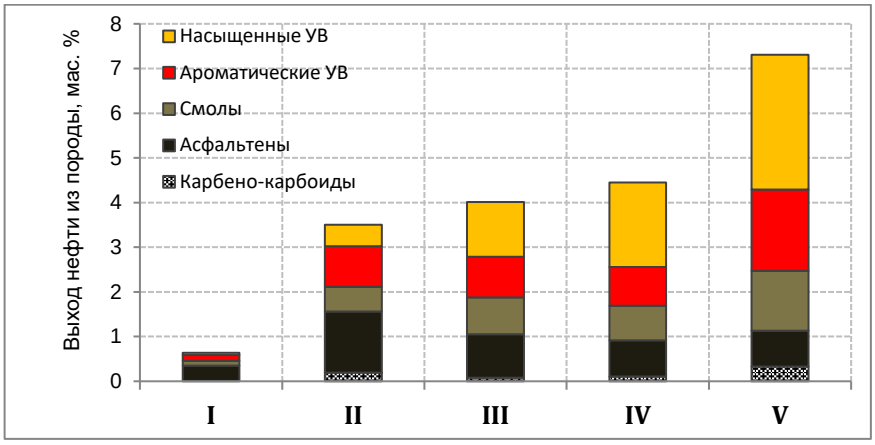


Рис. Выход и групповой состав сланцевой нефти, полученной из высокоуглеродистой кремнисто-карбонатной породы до и после паротеплового воздействия:
I – исходная порода до воздействия; II – контрольный эксперимент без добавок;
III – с добавкой пирита (FeS_2); IV – с добавкой гематита (Fe_2O_3);
V - с добавкой композиции карбоксилатов Fe, Co, Cu.

Аннотация: Интерес к высокоуглеродистым низко проницаемым породам связан с их запасами и перспективами добычи из них сланцевой нефти. Аналогом сланцевых толщ в России являются доманиковые отложения Волго-Уральской нефтегазоносной провинции. В Татарстане доманиковые формации представлены в отложениях семилукского, мендымского и саргаевского горизонтов, содержанием органического вещества (ОВ) которых составляет 5-20%. Породы с меньшим содержанием ОВ (0.5 до 5%) расположены в интервале от турнейского яруса до мендымского горизонта. Значительная часть ОВ высокоуглеродистых низко проницаемых пород представлена смолисто-асфальтеновыми компонентами и керогеном, способным превращаться в нефтяные углеводороды под действием температур свыше 100°С.

Доманиковые формации на территории Татарстана, относятся к малоизученным локально-нефтеносным горизонтам. Основной причиной этого следует считать сложность освоения низко проницаемых карбонатных коллекторов, усугубляющегося присутствием глинистого и кремнистого вещества в пустотном пространстве, а также высокой степенью литологической неоднородности. Одним из способов получения сведений о природе углеводородных скоплений в доманиковых отложениях и о возможностях извлечения из них углеводородов является изучение вещественного состава пород, а также моделирование процессов образования в них углеводородов при различных паротепловых и пиролитических воздействиях. В этом плане проведенные работы представляются важными и актуальными.

Впервые показана возможность увеличения выхода нефтяных подвижных углеводородов из высокоуглеродистой породы доманикового типа («сланцевая нефть») на

территории Татарстана при температурах до 350°С в присутствии природных железосодержащих катализаторов в парогазовой углекислотной среде. По сравнению с контрольными экспериментами в случае добавки в качестве катализаторов пирита (FeS_2) и гематита (Fe_2O_3) в составе продуктов пиролиза накапливается доля нефтяных углеводородов и растет выход экстрактов из породы, в которых доля насыщенных углеводородов выше в 12 – 16 раз, соответственно, по сравнению с исходной породой (рис. 1).

Применение композиции карбоксилатов железа, меди и кобальта (45:30:25) в виде 3% добавки при паротепловом воздействии на кремнисто- карбонатные породы семилукских отложений Ромашкинского и Первомайского месторождений при 300°С в среде CO_2 позволило увеличить выход сланцевой нефти до 2 раз.

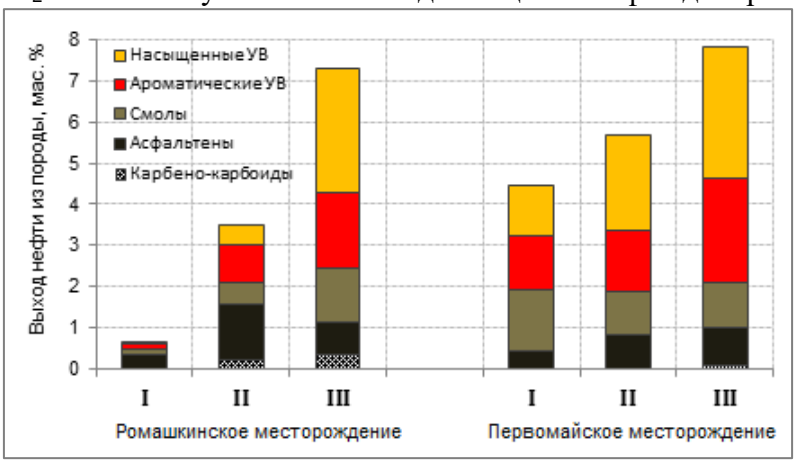


Рис. 1. Диаграмма изменения выхода и группового состава сланцевой нефти из высокоуглеродистых пород до и после гидротермальных экспериментов с композицией
I – исходная порода; II – контрольный эксперимент;
III – эксперимент в присутствии композиции карбоксилатов Fe, Co, Cu.

Введение ионов железа, кобальта и меди в пласт доманиковых пород, различающихся минеральным составом и содержанием органического вещества, интенсифицирует процесс деструкции керогена и повышает извлечение сланцевой нефти из Ромашкинского месторождения до 7.4%, а в случае пород Первомайского месторождения - до 7.8% (рис.1). В результате паротеплового воздействия в составе асфальтенов происходят структурные изменения, приводящие к увеличению степени их ароматичности, вплоть до образования новой карбено-карбоидной фракции, а также наблюдается рост концентрации свободных радикалов и ванадия в составе ванадил-порфириновых комплексов. Установлены особенности распределения состава микроэлементов в исследуемых породах до и после каталитических экспериментов и показана высокая сорбционная способность породы по отношению к металлам – Co и Cu, входящим в состав используемой композиции.

С применением метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) в процессах пиролиза выявлены изменения в минеральном составе пород (ионы Mn^{2+}, SO_3^-, SO_2^- Fe^{3+}), а также в концентрации ванадил-ионов (VO^{2+}) и свободных радикалов (R*). Установлена зависимость генерации органического вещества доманиковых и доманикоидных пород от температуры пиролиза в интервале температур от 350 до 600°С (рис. 2). С увеличением температуры пиролиза установлено появление в образцах пород новообразованных органических радикалов: в высокоуглеродистой доманиковой породе при 350°С, а в карбонатной породе из доманикоидных отложений при 600°С, что дает основание полагать о разной природе органического вещества в породах и разных потенциальных возможностях реализации их нефтегенерационного потенциала с применением гидротермальных и пиролитических технологий. Присутствие природных минералов способствует термокаталитической деструкции высокомолекулярных смолисто-асфальтеновых компонентов и нерастворимого керогена пород, что приводит к

новообразованию низкомолекулярных *н*-алканов и структурированию асфальтенов в направлении увеличения степени их карбонизации.

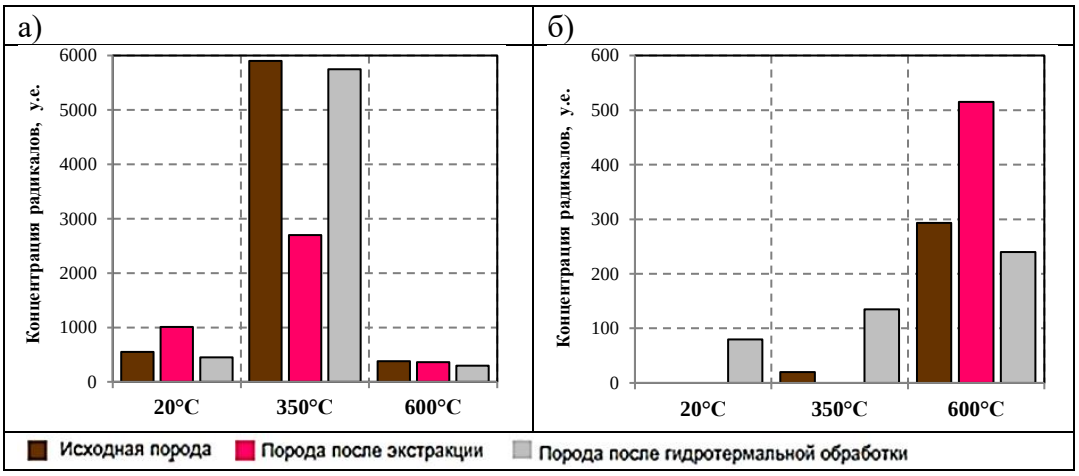


Рис. 2. Диаграммы изменения концентрации свободных радикалов в образцах доманиковых пород до и после пиролиза при 350 и 600°С: а) высокоуглеродистая порода (Березовская площадь);
б) карбонатная низкоуглеродистая порода (Зеленогорская площадь).

Авторский коллектив: Михайлова А.Н., Каюкова Г.П., Косачев И.П., Бабаев В.М.

Публикации.

1. Mikhailova A.N., Kayukova G.P., Batalin G.A., Babaev V.M., Vakhin A.V. *Comparative influence's research of the compound of metals carboxylates on the generation and composition of hydrocarbons from Domanic deposits at steam-thermal effect in CO_2 environment* // J. Pet. Sci. Eng. - 2020. - Vol. 186. Article No 106699.

2. Mikhailova A., Kayukova G., Vakhin A., Gareev B. *Composition and distribution features of microelements in high-carbon Domanic rocks, extracts from rocks and asphaltenes* // IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science. - 2020. - Vol. 516 (2020). Art. 012030.

3. Каюкова Г.П., Михайлова А.Н., Косачев И.П., Морозов В.П., Вахин А.В. *Гидротермальные превращения органического вещества высокоуглеродистой доманиковой породы при разных температурах в углекислотной среде* // Нефтехимия. - 2020. – Т. 60, С. 307-320.

4. Nasyrova Z.R., Kayukova G.P., Vakhin A.V., Djimasbe R., Chemodanov A.E. *Heavy oil hydrocarbons and kerogen destruction of carbonate-siliceous domanic shale rock in suband supercritical water* // Processes. – Vol. 8, Is. 7. Art. 800.

5. Каюкова Г.П., Михайлова А.Н., Косачев И.П., Ескин А.А., Морозов В.И. *Влияние природных минералов – пирита и гематита на преобразование органического вещества доманиковой породы в гидротермальных процессах* // Нефтехимия. - 2019. - Т. 59. - № 1. С. 28-38.

6. Kayukova G.P., Mikhailova A.N., Morozov V.P., Musin R.Z., Vandyukova I.I., Sotnikov O.S., Remeev M.M**.** *Comparative study of changes in the composition of organic matter of rocks from different sampling-depth intervals of domanik and domankoid deposits of the romashkino oilfield* // Pet. Chem. - 2019. - Vol. 59, Is.. 10. – P. 1124–1137.

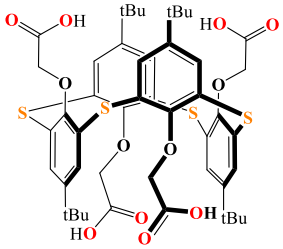
7. Kayukova G., Mikhailova A., Nasurova Z., Sotnikov O., Nazimov E. *Temperature influence on the composition of high-carbonic Domanic rocks organic matter during hydrothermal treatment in CO_2 atmosphere* // IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science. - 2019. - Vol. 282. Art. 012005.

8. Mikhailova A.N., Kayukova G.P., Vakhin A.V., Eskin A.A., Vandyukova I.I. *Composition features of hydrocarbons and rocks of Domanic deposits of different oil fields in the Tatarstan territory* // Pet. Sci. Technol. -. 2019. Vol. 37, Is. 4. - P. 374-381.

13.

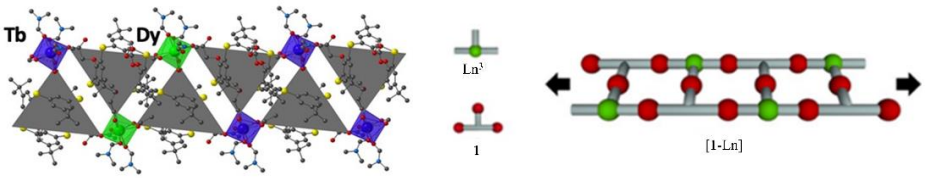
Впервые получен кристаллический материал, представляющий собой 1D координационный полимер тиакаликс[4]арен тетракарбоновой кислоты и катионов Dy и Tb с настраиваемыми в кристаллической фазе люминесцентными свойствами. Настройка люминесцентных свойств в диапазоне 475-670 нм происходит за счёт варьирования природы и соотношения катионов лантанидов в структуре координационного полимера. Координационный полимер с диспрозием, кроме люминесцентных свойств, обладает свойствами мономолекулярного магнита при температуре ниже 5°K. Полученные металл-органические структуры являются перспективными для дизайна сенсоров и материалов для квантовой спинтроники.

РНФ 17-73-20117



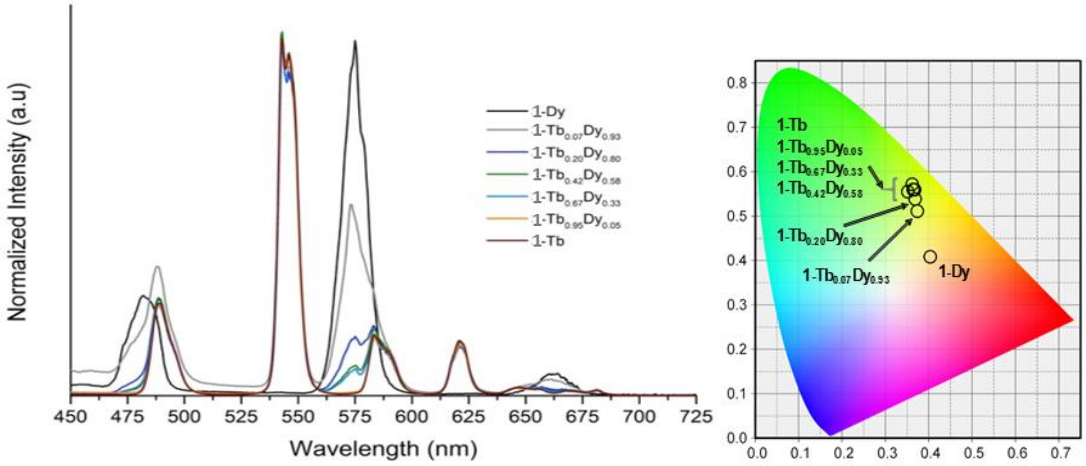
1

а

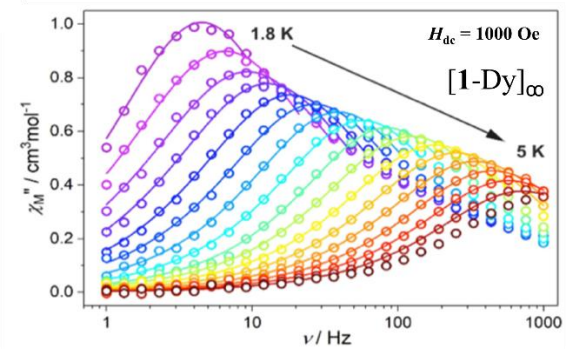


$[1\text{-}Tb_xDy_{1-x}(DMF)_3]_\infty$

б



в



г

Рисунок 1.

Аннотация: Используя найденные ранее в нашей исследовательской группе закономерности образования координационных полимеров на основе функциональных производных тиакаликс[4]арена и [1.1.1.1]-метациклофана в конфигурации *1,3-альтернат* [1-3], синтезированы новые изоструктурные лантанидные 1D координационные полимеры

[1-Ln] лестничного типа, в которых в роли лиганда выступают тетракарбоксильные производные тиакаликс[4]арена (**1**), а в роли металлоконнекторов - катионы лантанидов (III) [Dy, Tb, Gd, Yb, Er, Lu] (рис 1а,б) [4]. Впервые в химии тиакаликс[4]аренов показано, что соотношение катионов металлов в кристалле координационного полимера можно контролировать экспериментально, путём варьирования соотношения Ln1/Ln2, создавая, тем самым, так называемые, «твёрдые растворы». Отличительной особенностью данных изоструктурных координационных одномерных цепочек является способность ионов лантанидов, входящих в состав координационного полимера, проявлять стабильную люминесценцию с высокими показателями времени жизни (до 0.86 мс при $T_{комн}$), что было продемонстрировано на примере системы **1-Tb_xDy_{1-x}** (x=0.07, 0.2, 0.42, 0.67, 0.95). Благодаря макроциклическим лигандам, которые определяют расстояние в 13-15 Å между координационными узлами в структуре, ионы лантанидов находятся на оптимальных расстояниях для проявления эффекта совместной люминесценции в кристаллической фазе.

Помимо люминесцентых свойств показано, что координационный полимер **1-Dy** проявляет свойства молекулярного магнита при температуре ниже 5К (рис. 1г).

Таким образом, полученные кристаллические материалы являются матрицей для получения новых полифункциональных материалов, свойства которых могут быть настроены путем целенаправленного варьирования природы и соотношения входящих в них ионов лантанидов, что может быть использовано для получения люминесцентных/магнитных сенсорных датчиков и разработки перспективных материалов в квантовой спинтронике.

Авторский коллектив: Овсянников А.С., Антипин И.С., Соловьева С.Е.

Публикации:

1. Ovsyannikov A.S., Khariushin I.V., Solovieva S.E., Antipin I.S., Komiya H., Marets N., Tanaka H., Ohmagari H., Hasegawa M., Zakrzewski J.J., Chorazy S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., Ferlay S.Mixed Tb/Dy coordination ladders based on tetra(carboxymethyl)thiacalix[4]arene: a new avenue towards luminescent molecular nanomagnets // RSC Advance. – 2020. - Vol. 10. – P. 11755–11765.
2. Chernova E.F., Ovsyannikov A.S., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Hosseini M.W. *Control of dimensionality in Manganese Coordination Polymers using rigid tetrahedral-shaped [1.1.1.1]metacyclophane ligands bearing benzoate coordinating sites: From homochiral 1D to 3D diamond-like structures* // Inorg. Chem. Commun. – 2019. – Vol. 106. – P. 197–201.
3. Ovsyannikov A., Solovieva S., Antipin I., Ferlay S. *Coordination polymers based on calixarene derivatives: Structures and properties* // Coordin. Chem. Rev. – 2017. – Vol 352. – P. 151-186. (обзор)
4. Ovsyannikov A.S., Ferlay S., Chernova E.F., Solovieva S.E., Antipin I.S., Hosseini M.W. *C oordination compounds based on metacyclophane derivatives* // Macroheterocycles. – 2017. - Vol. 10. – P. 410-420 (обзор).

.