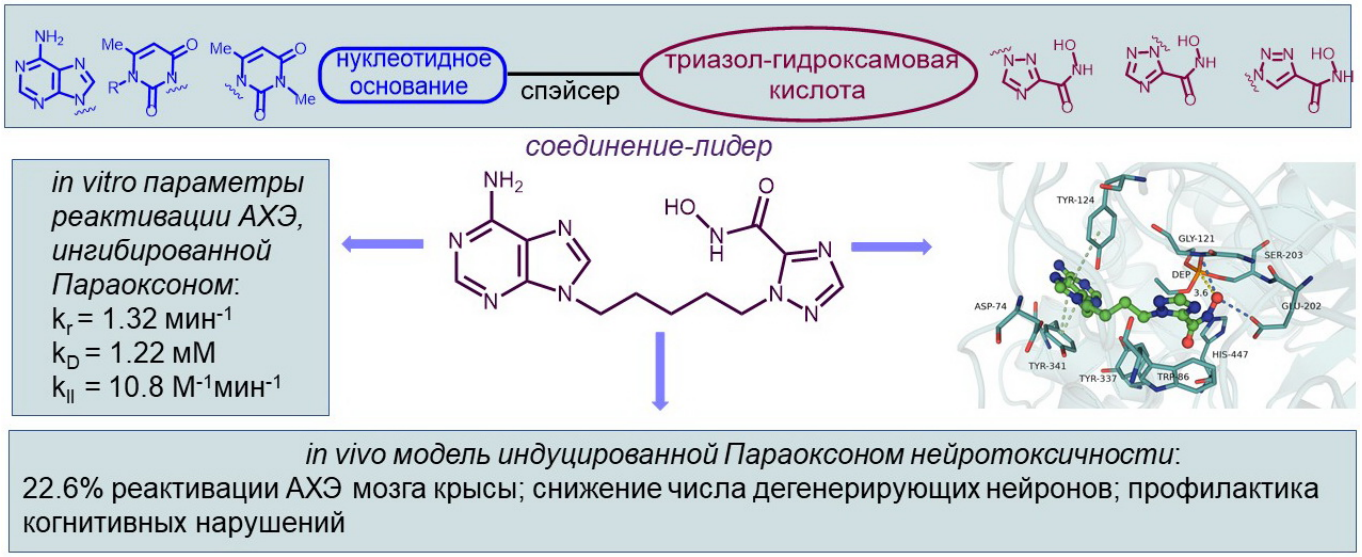
Важнейшие результаты научной деятельности
Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова –
обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,
утвержденные Ученым советом ИОФХ на заседании от 15 ноября 2023 г.
(протокол № 10)

1.

Впервые на основе производных урацила и аденина с 1,2,4- или 1,2,3-триазольным фрагментами, несущими гидроксикарбамоильный заместитель, получены реактиваторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ), ингибированной фосфорорганическим ядом. В отличие от стандартных реактиваторов АХЭ, содержащих пиридиниевый цикл («пралидоксим», «аллоксим», «дипироксим» и т.д.), и не способных проникать через гематоэнцефалический барьер, производные нуклеотидных оснований реактивируют АХЭ мозга. Синтезированные реактиваторы могут быть использованы для предотвращения нейродегенеративных изменений центральной нервной системы после отравления фосфорорганическими соединениями.
Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 19-15-00344-П.



Авторский коллектив
Шулаева М.М., Зуева И.В., Николаев А.Е., Сайфина А.Ф., Бабаев В.М., Семенов В.Э., Петров К.А.

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. Компьютерное симулирование и рентгеноструктурный анализ аддуктов производных урацила с АХЭ выявил места связывания данных ингибиторов с ферментом: урациловый фрагмент располагается у входа в ущелье, ведущего к активному участку

фермента, в области так называемого периферического сайта, а этил(замещенный бензил)аминовый фрагмент – в области активного сайта АХЭ [1,2].

На основе этих данных нами была выдвинута идея о реактиваторах холинэстераз, ингибированных ФОСами, в которых фрагмент нуклеотидного основания – пиримидинового или пуринового выполнял бы «якорную» функцию – закрепление реактиватора в области периферического сайта [3]. Пиримидиновый или пуриновый цикл, в свою очередь, может быть конъюгирован с нуклеофилом, способным заместить фосфорорганический остаток с активного сайта АХЭ. В качестве такого нуклеофила выбран 1,2,4-триазол-3-гидроксикарбамоильный и 1,2,3-триазол-4-гидроксикарбамоильный фрагмент, соединенный с пиримидиновым и пуриновым, в частности, 1(3), 6-диметилурациловым и адениновым циклом.

Целевые конъюгаты, содержащие 1,2,4-триазол-гидроксамовую кислоту синтезировали, исходя из соответствующих 1(3)-(ω-бромалкил)-3(1),6-диметилурацилов и 9-(ω-бромалкил)-аденина, 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. Целевые конъюгаты, содержащие 1,2,3-триазол-гидроксамовую кислоту синтезировали также, исходя из ω-бромалкилурацилов и аденина, используя методы click-химии [4].

Синтезированные соединения были исследованы *in vitro* в качестве реактиваторов АХЭ и БуХЭ человека, ингибированных параоксоном (РОХ, активный метаболит пестицида «паратион»). Наиболее эффективные конъюгаты в течении 1 часа восстанавливали активность ингибированной РОХ АХЭ до 100%.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения для терапии отравлений РОХ в качестве реактиватора АХЭ применяется препарат «пралидоксим» (1-метилпиридин-2-карбальдегидоксим). Этот препарат значительно эффективнее реактивирует ингибированную РОХ АХЭ, чем синтезированные реактиваторы, но существенным недостатком «пралидоксима» является его крайне низкая способность преодолевать ГЭБ.

Соединение-лидер, конъюгат аденина с 1,2,4-триазол-гидроксамовой кислотой, как незаряженное соединение, потенциально способно проникать через ГЭБ и реактивировать АХЭ мозга. Чтобы проверить *in vivo* эффективность соединения в качестве реактиватора АХЭ мозга крыс, использовалась сублетальная для крыс доза РОХ: через 1 ч после введения РОХ 72.0% АХЭ головного мозга была ингибирована, а введение аденин-1,2,4-триазол-гидроксамовой кислотой после РОХ снизило уровень ингибирования АХЭ мозга до 22.6% [4].

Исследование количества нейронов крыс, поврежденных в результате отравления РОХ, введение конъюгата аденина с 1,2,4-триазол-гидроксамовой кислотой приводило к снижению дегенерирующих нейронов в области энторинальной коры от 37 до 14 на 1 мм^2, и в области гиппокампа CA1 и CA3 от 17 до 3 на 1 мм^2. В тестах на скрытую платформу в водном лабиринте Морриса введение реактиватора в комбинации с «пралидоксимом» улучшало когнитивные функции крыс, обработанных «пралидоксимом» [4].

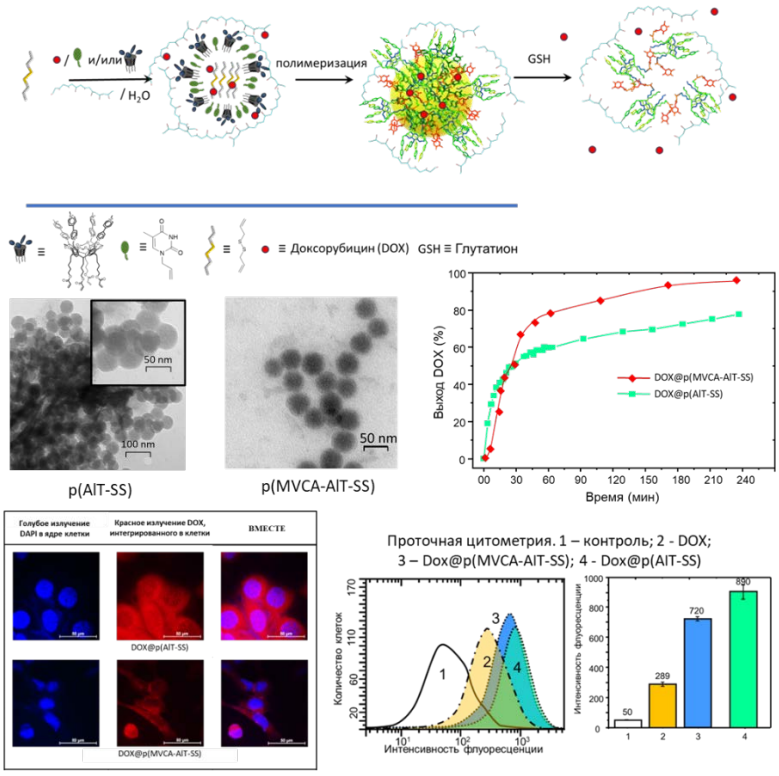
Проведенные исследования показали, что конъюгаты нуклеотидных оснований с триазол-гидроксамовыми кислотами не способны заменить стандартные препараты, производные пиридиния, используемые в настоящее время для лечения острых отравлений ФОСами. Однако применение нейтральных реактиваторов на основе производных пиримидиновых и пуриновых нуклеотидных оснований в сочетании с альдоксимами пиридиния представляется перспективным подходом для центральной нейропротекции.

Публикации

1. Shulaeva M.M., Zueva I.V., Nikolaev A.E., Saifina L.F., Sharafutdinova D.R., Babaev V.M., Semenov V.E., Petrov K.A. *Conjugates of nucleobases with triazole-hydroxamic acids for the reactivation of acetylcholinesterase and treatment of delayed neurodegeneration induced by organophosphate poisoning* // Bioorganic Chemistry. – 2023. - Vol. 141. - Art. 106858. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106858, **Q1**
2. 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. – Issue 1. - Article 111787. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111787, **Q1**
3. 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. – Issue 18. – 4191. – DOI:10.3390/molecules25184191, **Q2**

2.

Разработаны новые редокс-чувствительные наноносители для доставки лекарственного препарата доксорубицина в клетки глиобластомы. Носители представляют собой сферические наноразмерные полимерные частицы с глутатион-чувствительным ядром и гидрофильной оболочкой, состоящей из тиминовых и виологеновых групп. Установлено, что при повышенном уровне глутатиона, характерном для раковых клеток, ядро носителей разрушается и выпускает доксорубицин. Полученные композиции доксорубицин-наноноситель демонстрируют избирательную цитотоксичность в отношении клеток глиобластомы T98G по сравнению со здоровыми клетками печени Chang Leave.



Авторский коллектив

Мансурова Э.Э., Любина А.П., Амерханова С.К., Волошина А.Д., Шулаева М.М., Низамеев И.Р., Кадиров М.К., Зиганшина А.Ю., Семенов В.Э., Антипин И.С.

Аннотация

Создание наноносителей для адресной доставки лекарственных препаратов является одним из наиболее перспективных инструментов современной медицины. Наноносители разрабатываются для повышения эффективности лекарственной терапии, в частности, для избирательного введения лекарств в поврежденные участки, и их активации в ответ на патологические изменения в организме. Несмотря на интенсивные исследования, проводимые во всем мире, многие проблемы доставки остаются до сих пор неразрешенными. Прежде всего, это создание нетоксичных, гемо- и иммунно-совместимых наноносителей, способных контролируемо выпускать лекарство.

Нами получены новые наноносители для доставки противоопухолевого препарата доксорубицина в раковые клетки. Для их получения использовали три активных компонента: диаллилдисульфида (SS), тимина (AlT) и виологен-кавитанда (MVCA). SS использовали для создания редокс-чувствительного ядра, а соединения с виологеновыми и тиминовыми группами (MVCA и AlT, соответственно) – для формирования мишень-направленной оболочки. Для получения наноносителей (p(AlT-SS) и p(MVCA-AlT-SS)), смесь активных компонент гомогенизировали в присутствии поливинилового спирта до формирования однородной микроэмульсии, а затем полимеризовали. По данным просвечивающей электронной микроскопии, полученные носители имеют сферическую структуру с диаметром около 50 нм. В полость наноносителей был введен лекарственный препарат доксорубицин (DOX). Установлено, что выход DOX из ядра наноносителей происходит в присутствии избыточного количества глутатиона, что является характерным для раковых клеток.

По данным проточной цитометрии, наноносители улучшают проникновение доксорубицина в раковые клетки, в которых доксорубицин проявляет высокую цитотоксичность. Значение IC50 инкапсулированного доксорубицина составляет 0,0006 мМ для раковых клеток T98G, и всего 0,003 мМ для здоровых клеток печени Chang Liver.

Публикации

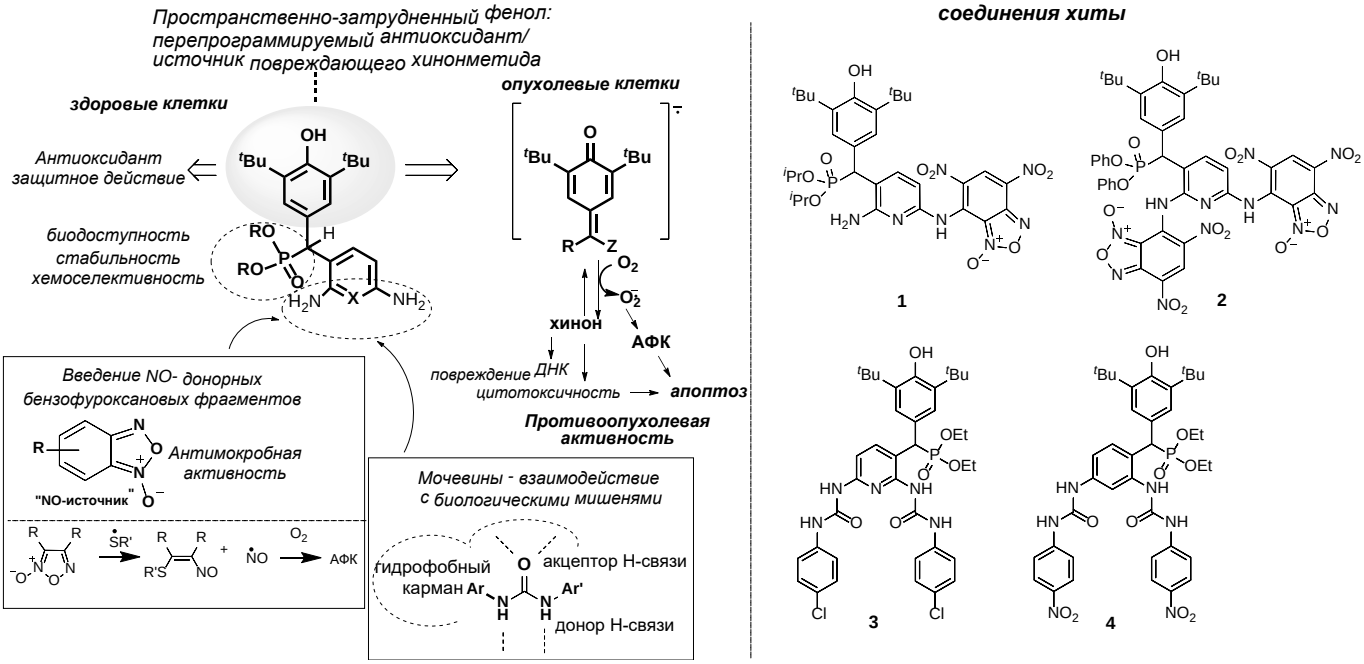
1. Ziganshina, A.Y. Thymine-Modified Nanocarrier for Doxorubicin Delivery in Glioblastoma Cells / A.Y. Ziganshina, E.E. Mansurova, A.D. Voloshina, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, M.M. Shulaeva, I.R. Nizameev, M.K. Kadirov, L.R. Bakhtiozina, V.E. Semenov, I.S. Antipin // Molecules – 2023. – V. 28. – № 2. – Reg. 551. DOI: 10.3390/molecules28020551 **Q2**
2. Voloshina, A.D. A glutathione responsive nanocarrier based on viologen resorcinarene cavitand and 1-allylthymine / A.D. Voloshina, E.E. Mansurova, L.R. Bakhtiozina, M.M. Shulaeva, I.R. Nizameev, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, M.K. Kadirov, A.Y. Ziganshina, V.E. Semenov, I.S. Antipin // New J. Chem. – 2022. – V. 46. – № 26. – P. 12572-12580. DOI: 10.1039/D2NJ02059A **Q2**

3.

Впервые синтезирована библиотека новых гибридных молекул, объединяющих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент с активирующей фосфонатной группой и мочевино/тиомочевинные или бензофуроксановые фрагменты. Выявлены

соединения-лидеры с высоким уровнем цитотоксичности по отношению к опухолевым клеточным линиям (HuTu 80, M-HeLa, MCF-7) с индексом селективности SI от 4 до 6.

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2022-1128 от 30.06.2022 г.).



Авторский коллектив

Гибадуллина Э.М., Чугунова Е.А., Газизов А.Р., Неганова М.Е., Волошина А.Д., Хризанфоров М., Бурилов А.Р., Синяшин О.Г., Алабугин И.В.

Аннотация

Существуют определенные условия в опухолевом микроокружении, нацеливание на которые является перспективным подходом для создания лекарственных препаратов с селективным антинеопластическим действием. В создании противоопухолевых агентов мы стремились к молекулярному дизайну, позволяющему достичь двух целей: (1) снизить токсичность в здоровом микроокружении и обеспечить целенаправленное воздействие на опухолевые ткани; (2) объединить в одной молекуле несколько структурных фрагментов с различными механизмами действия, которые могут дополнять и усиливать противоопухолевый эффект. Полезность пространственно-затрудненных фенолов (ПЗФ) при разработке соединений, проявляющих противоопухолевые свойства, основана на их способности переключаться с антиоксиданта, который может защищать здоровые клетки, на высокотоксичный вид – хинонметиды, которые, являясь акцепторами Михаэля, оказывают разрушительное действие в результате алкилирования клеточных белков или ДНК в опухолевой клетке. Однако, для того, чтобы использовать высокую активность хинонметидов и избежать нежелательного воздействия на здоровые клетки, необходимо обеспечить пространственно-временной контроль их локализации и активации, которого можно добиться путем введения электроноакцепторных фосфорильных групп в бензильное положение, что будет приводить к образованию хинонметидов и их анион-радикалов в условиях *in vivo* путем активации связи С-Н.

Диарилметилфосфонаты, содержащие ПЗФ-фрагменты и терминальные аминогруппы, позволили нам осуществить синтез новых перспективных противоопухолевых агентов, объединив следующие концептуальные элементы:

а) регулирование эффективности генерации хинонметидов *in vivo* путем введения электроноакцепторных фосфорильных групп в бензильное положение ПЗФ;

б) введение фармакофорных фрагментов – динитробензофуроксанов, способных быть одновременно NO-донорами и агентами, индуцирующими апоптоз, проявлять антимикробные свойства.

в) модификация соединений фрагментами диарилмочевины которые, как известно, создают сети взаимодействий «лекарство-мишень» за счет образования водородных связей и могут оказывать влияние на пути гликолиза, являющегося важным источником энергии для метаболизма раковых клеток.

При синтезе гибридов ПЗФ/мочевина мы использовали классический метод, основанный на взаимодействии изоцианатов с первичными аминами. Взаимодействие суперэлектрофильного 7-хлор-4,6-динитробензофуроксана с фосфорилированными ПЗФ, содержащими диаминопиридиновый или диаминофенильный фрагменты, позволяет варьировать соотношение фенол/бензофуроксан.

Таким образом, сочетание взаимодополняющих функциональных фрагментов привело к появлению интересных и полезных свойств у полученной серии гибридов ПЗФ/мочевина и ПЗФ/динитробензофуроксан. Обнаружено, что гибридные системы ПЗФ/бензофуроксан проявляют широкий спектр биологической активности. Интересно, что антимикробная активность проявляется только в том случае, если на один фенол приходится не менее двух бензофуроксановых молекул.

В результате проведенного скрининга цитотоксичности *in vitro* в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий человека для серии гибридов ПЗФ/мочевина и ПЗФ/динитробензофуроксан выявлены соединения-хиты **1**-**4**.

Соединение	IC_{50}, μM				
	Опухолевые клеточные линии				Нормальные клеточные линии
	M-HeLa	MCF-7	HuTu80	SH-SY5Y	Chang liver
1	0.9±0.07	1.1±0.1	0.9±0.07	-	2.1±0.7
2	2.0±0.1 (**SI = 4.6**)	2.1±0.1 (**SI = 4.4**)	4.9±0.3	-	9.2±1.9
3	70.0±5.5	63.1±4.9	25.7±2.1	46.4±0.92	99.4±7.8
4	24.3±1.9 **(SI~3)**	51.0±4.2	13.2±1.1 **(SI~6)**	54.8±2.1	74.0±5.9
Доксорубицин	2.1±0.2	0.4±0.03	0.2±0.01		0.5±0.04
Сорафениб	25.0±1.9	27.5±2.3	6.2±0.5		21.7±1.7

Производные на основе бензофуроксанов показали значительное дозозависимое увеличение интенсивности флуоресценции CellROX® DeepRed, свидетельствующее об увеличении выработки АФК в присутствии соединений **1** и **2**. Вероятно, это увеличение обусловлено синергизмом хинонметидов (как продуцентов супероксида) и фуроксанов (как доноров NO) в этих молекулах. Гибриды ПЗФ/мочевины проявили избирательную токсичность в опухолевом микроокружении, которая была связана с переключением ПЗФ с антиоксидантных свойств в обычных условиях на прооксидантный эффект в опухолевых

клетках HuTu 80 с одновременным увеличением продукции свободных радикалов. Для соединений **1-4** цитотоксичность связана с индукцией апоптоза по внутреннему митохондриальному пути и увеличением продукции АФК.

Таким образом, изучение механизмов цитотоксичности для соединений-хитов показало, что индукция апоптоза протекает по внутреннему митохондриальному пути с увеличением продукции АФК. Механистические исследования, проведенные для соединений ПЗФ/диарилмочевины подтверждают парадоксальную природу этих веществ, сочетающих выраженные антиоксидантные свойства в тестах на улавливание радикалов с повышенной генерацией АФК в опухолевых клетках. Кроме того, наиболее цитотоксичные соединения среди диарилмочевин ингибировали процесс гликолиза в клетках SH-SY5Y и вызывали выраженную диссипацию митохондриальной мембраны изолированных митохондрий печени крысы.

Публикации

1. Gibadullina E., Neganova M., Aleksandrova Y., Nguyen H.B.T., Voloshina A., Khrizanforov M., Nguyen T.T., Vinyukova E., Volcho K., Tsypyshev D., Lyubina A., Amerhanova S., Strelnik A., Voronina J., Islamov D., Zhapparbergenov R., Appazov N., Chabuka B., Christopher K., Burilov A., Salakhutdinov N., Sinyashin O. and Alabugin I. *Hybrids of Sterically Hindered Phenols and Diaryl Ureas: Synthesis, Switch from Antioxidant Activity to ROS Generation and Induction of Apoptosis* // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24. – P. 12637. doi.org/10.3390/ ijms241612637 (IF= 6.2; **Q1**)
2. Chugunova E., Gibadullina E., Matylitsky K., Bazarbayev B., Neganova M., Volcho K., Rogachev A., Akylbekov N., Nguyen H.B.T., Voloshina A., Lyubina A., Amerhanova S., Syakaev V., Burilov A., Appazov N., Zhanakov M., Kuhn L., Sinyashin O. and Alabugin I. *Diverse Biological Activity of Benzofuroxan/Sterically Hindered Phenols Hybrids* // Pharmaceuticals. – 2023. – V. 16. – P. 499. doi.org/10.3390/ph16040499. (IF= 5.2, **Q2**).
3. Чугунова Е.А., Бурилов А.Р., Гибадуллина Э.М., Волошина А.Д., Любина А.П., Амерханова С.К., Нгуен Х.Б.Ч., Алабугин И.В., Матылицкий К.В. *Новые пространственно-затрудненные фенолы, содержащие бензофуроксановые фрагменты, обладающие противоопухолевой активностью* // Патент на изобретение № 2796810. Опубл. 29.05.2023.
4. Gibadullina E., Nguyen T.T., Strelnik A., Sapunova A., Voloshina A., Sudakov I., Vyshtakalyuk A., Voronina J., Pudovik M., Burilov A. New 2,6-diaminopyridines containing a sterically hindered benzylphosphonate moiety in the aromatic core as potential antioxidant and anti-cancer drugs // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. - V. 184. - P. 111735. doi:10.1016/ j.ejmech.2019.111735. (IF= 7.0. **Q1**).

Тезисы:

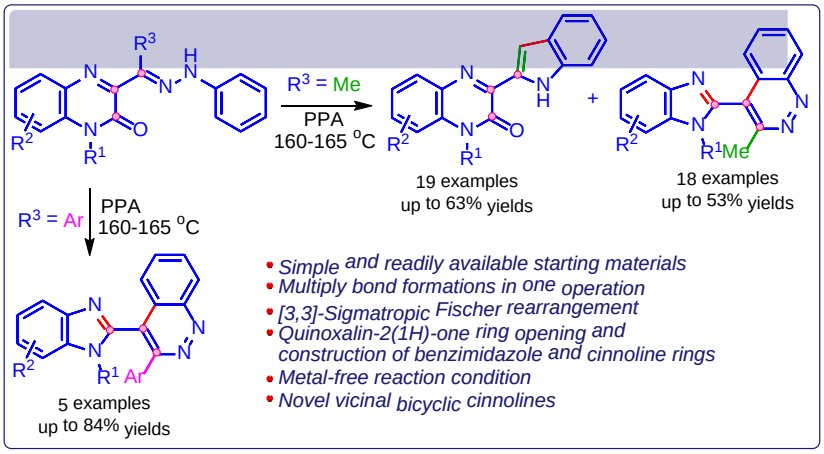
1. Газизов А.С., Чугунова Е.А., Гибадуллина Э.М., Неганова М.Е., Богданов А.В., Волошина А.Д., Бурилов А.Р., Алабугин И.В., Синяшин О.Г. *Дизайн новых фосфорсодержащих гетероциклических систем – перспективных противоопухолевых агентов* // Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты», 18-22 сентября, Казань, 2023: тезисы докладов. – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 2023. – С. 27. (Ключевой доклад).
2. Гибадуллина Э.М., Неганова М.Е., Нгуен Х.Б.Ч., Александрова Ю.Ю., Волошина А.Д., Бурилов А.Р., Алабугин И.В. *Диарилметилфосфонаты, содержащие пространственно-*

затрудненный фенольный фрагмент в синтезе потенциальных противоопухолевых агентов // Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023», Иркутск, 4-8 сентября 2023 г. Сборник тезисов докладов. – С.72 (Устный доклад).

3. Гибадуллина Э.М., Нгуен Т.Т., Шакиров А.М., Нгуен Х.Б.Ч., Волошина А.Д., Выштакалюк А.Б., Бурилов А.Р. *Функциональнозамещенныедиарилметилфосфонаты, содержащие пространственно-затрудненный фенольный фрагмент в качестве потенциальных противоопухолевых агентов* // III Научная конференция с международным участием “Динамические процессы в химии элементоорганических соединений”, посвященная145-летию со дня рождения академика А.Е. Арбузова, 12-15 сентября 2022, Казань: тезисы докладов.– С. 35. (Устный доклад).

4.

Разработан доступный метод синтеза представителей фармакологически ценных бигетероциклических систем – 3-(индол-2-ил)хиноксалин-2-онов и 4-(бензимидазол-2-ил)-3-метил/арил)циннолинов из 3-(метил(2-фенилгидразоно)метил)хиноксалин-2-онов, в основе которого лежат две конкурирующие перегруппировки: Фишера и Мамедова. Замена метильной группы в гидразонной части исходных соединений на арильную приводит к образованию исключительно продукта перегруппировки Мамедова, а именно 4-(бензимидазол-2-ил)-3-арил)циннолинов, недоступных иными способами.



Авторский коллектив

Мамедов В.А., Мустакимова Л.В., Сякаев В.В., Галимуллина В.Р., Шамсутдинова Л.Р., Ризванов И.Х., Губайдуллин А.Т., Синяшин О.Г.

Аннотация

3-(Индол-3-ил)хиноксалин-2-оны являются классом эффективных малых молекул, которые проявляют ингибирующую активность в отношении роста опухолевых клеток человека. Более того эти соединения действуют в качестве средств, препятствующих ангиогенезу при пероральном применении. Несмотря на их очевидную фармакологическую значимость, в литературе было обнаружено лишь несколько методов синтеза 3-(индол-3-ил)хиноксалин-2-онов (схема 1). При этом отметим, что реакция Фишера до сих пор не использовалась для синтеза 3-(индол-3-ил)хиноксалин-2-онов.

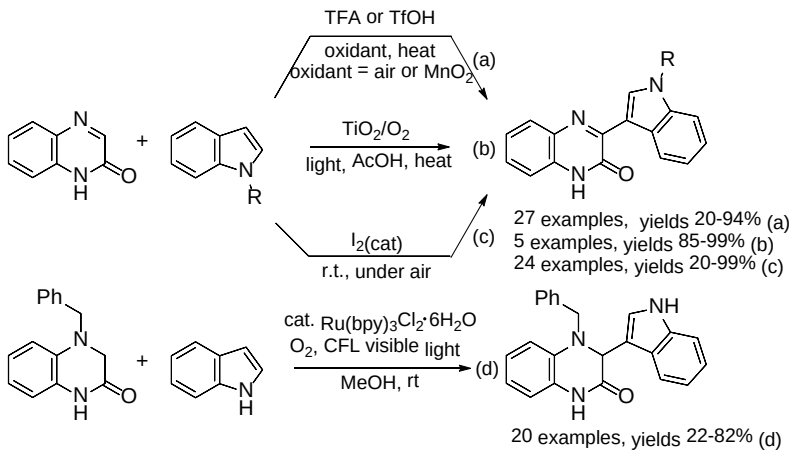


Схема 1. Известные способы синтеза 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-она.

Мы предположили, что в результате реакции Фишера индольное кольцо может быть легко введено в положение 3 хиноксалинона, если 3-ацетилхиноксалин-2(1*H*)-он и его производные, замещенные в бензофрагмент, используются в качестве кетонового компонента для синтеза арилгидразонов **3**. Наша стратегия синтеза 3-(индол-3-ил)хиноксалин-2-онов **4** показана на схеме 2, где **4** получается из **3** с помощью генерируемого *in situ* **I** по [3,3]-сигматропной перегруппировке Фишера. В свою очередь соединение **3** может быть легко синтезировано с помощью реакции Джаппа-Клингемана с использованием 3-этилхиноксалин-2(1*H*)-онов и соли арендиазония, получаемой из анилина, или конденсацией **2** с фенилгидразином по реакции Барри (схема 2).

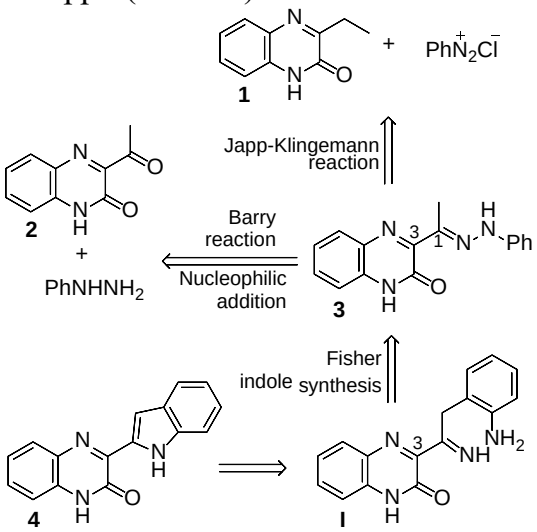


Схема 2. Стратегия синтеза 3-(индол-3-ил)хиноксалин-2-она **4**.

В то же время мы предположили, что 1-(2-фенилгидразинилиден)этильная группа в **3** и 2-(2-аминофенил)-1-иминоэтильная группа в **I** могут соответственно функционировать как *C*- и *N*-нуклеофилы в конкурентных реакциях с образованием соединений типа **III** через **II** и **5** через **IV** по перегруппировке Мамедова (схема 3).

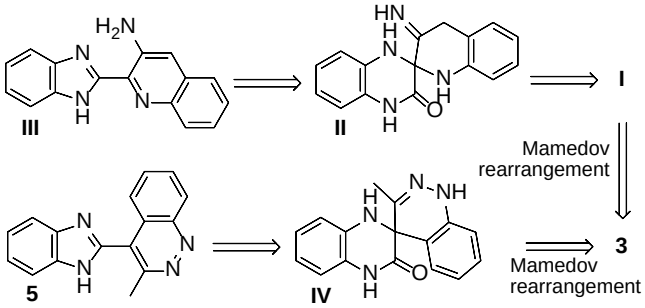
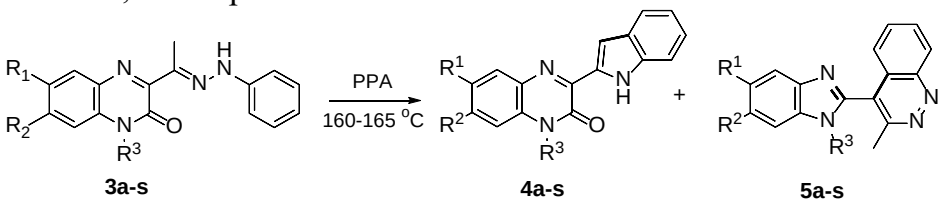


Схема 3. Стратегия синтеза 3-амино-2-(бензимидазол-2-ил)хинолинов **III** и 4-(бензимидазол-2-ил)-3-метилциннолина **5**.

В результате подбора условий для планируемых перегруппировок мы обнаружили, что при длительном нагревании в полифосфорной кислоте при 160-165 °С 3-(метил(2-фенилгидразоно)метил)хиноксалин-2-оны **3a-i** претерпевают обе перегуппировки с образованием легкоразделимых смесей продуктов – 3-(индол-2-ил)хиноксалин-2-онов **4a-i** и 4-(бензимидазол-2-ил)-3-метил)циннолинов **5a-i**: последние выпадают в виде кристаллов (до 53%) из реакционной среды при обработке её ледяной водой, а другие выделяются в чистом виде (до 63%) колоночной хроматографией (схема 4).

Было изучено влияние заместителей в бензольном кольце хиноксалиноновой системы (*E*)-3-(1-(2-фенилгидразинилиден)этил)хиноксалин-2(1*H*)-онов **3f-s** на соотношение продуктов двух перегруппировок – 3-(индол-2-ил)хиноксалин-2-онов **4f-s** и 4-(бензимидазол-2-ил)-3-метилциннолинов **5f-s**, что отражено на схеме 4.



R^1, R^2, R^3 = H (**4a** 62%, **5a** 24%); R^1, R^2 = F, R^3 = H (**4b** 37%, **5b** 51%); R^1, R^2 = Cl, R^3 = H (**4c** 33%, **5c** 49%); R^1, R^2 = Me, R^3 = H (**4d** 63%, **5d** 18%); R^1 = H, R^2 = F, R^3 = H (**4e** 35%, **5e** 49%); R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = H (**4f** 34%, **5f** 43%); R^1 = H, R^2 = Br, R^3 = H (**4g** 43%, **5g** 41%); R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = H (**4h** 42%, **5h** 30%); R^1 = H, R^2 = C8 Me, R^3 = H (**4i** 37%, **5i** 24%); R^1, R^2 = H, R^3 = Me (**4j** 41%, **5j** 26%); R^1, R^2 = F, R^3 = Me (**4k** 30%, **5k** 53%); R^1, R^2 = Cl, R^3 = Me (**4l** 34%, **5l** 48%); R^1, R^2, R^3 = Me (**4m** 25%); R^1, R^2 = H, R^3 = Et (**4n** 47%, **5n** 25%); R^1, R^2 = F, R^3 = Et (**4o** 34%, **5o** 49%); R^1, R^2 = Cl, R^3 = Et (**4p** 39%, **5p** 41%); R^1, R^2 = H, R^3 = Pr (**4q** 47%, **5q** 28%); R^1, R^2 = F, R^3 = Pr (**4r** 32%, **5r** 39%); R^1, R^2 = Cl, R^3 = Pr (**4s** 32%, **5s** 47%)

Схема 4. Перегруппировки 3-(метил(2-фенилгидразоно)метил)хиноксалин-2-онов **3** в синтезе 3-(индол-2-ил)хиноксалин-2-онов **4** и 4-(бензимидазол-2-ил)-3-метилциннолинов **5**.

В случае использования гидразона **3m** 3,4′,6′,7′-тетраметил-1′,4′-дигидро-1*H*,3′*H*-спиро[циннолин-4,2′-хиноксалин]-3′-он **6m** был получен в качестве основного продукта с выходом 47% (рисунок 1).

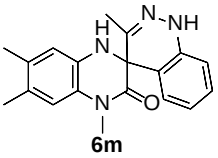
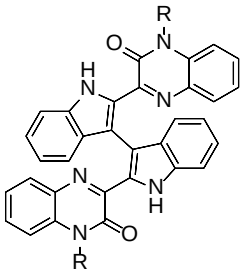


Рисунок 1. Структура соединения **6м**.

В тех случаях, когда производные гидразона **3j**, **3n** и **3q** содержат алкильные заместители при атоме азота N1 хиноксалинонового кольца, наряду с продуктами реакции Фишера и перегруппировки Мамедова, образуются продукты окислительной димеризации –

3,3′-(3,3′-бииндол-2,2′-диил)бис(1-алкилхиноксалин-2(1*H*)-оны **6j**, **6n** и **6q** с выходами 6, 7 и 5% соответственно (рисунок 2).



R = Me, (**6j**) 6%; R = Et, (**6n**) 7%; R = *n*-Pr, (**6q**) 5%

Рисунок 2. Структура соединений **6j**, **6n** и **6q**

Структуры продуктов **4–7** были однозначно установлены с помощью комбинации методов ЯМР, а четыре из них, а именно структуры **4a**, **4o**, **5c** и **5k**, были дополнительно подтверждены методом РСА (рисунок 3).

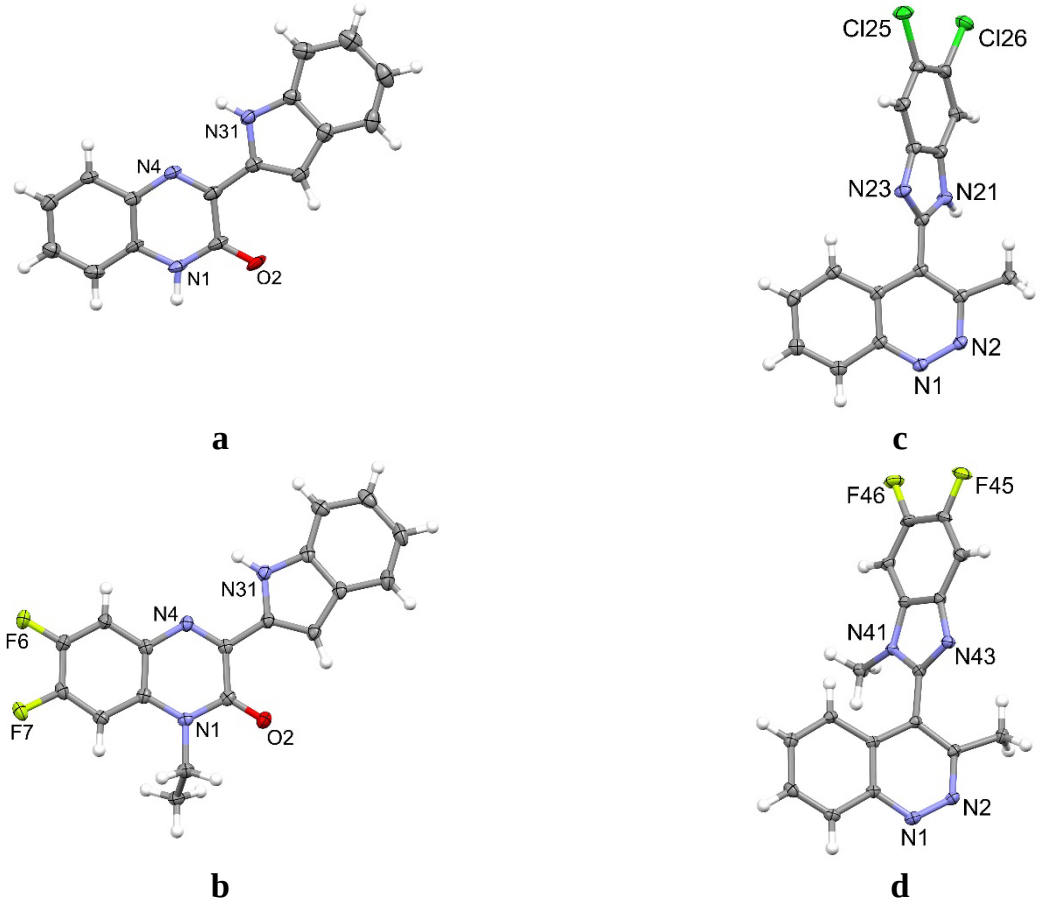
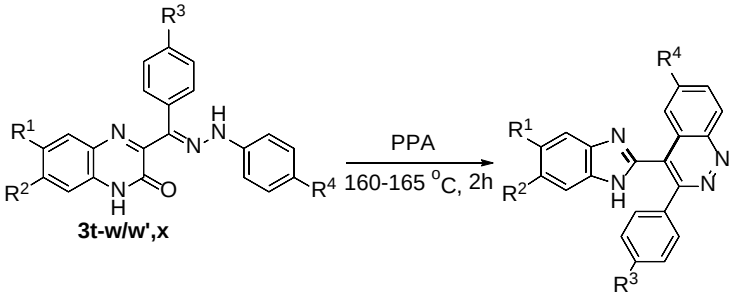


Рисунок 3. Геометрия молекул в кристаллах **4a** (a), **4o** (b), **5c** (c) и **5к** (d).

Замена метильной группы в фенилгидразоновом заместителе, ответственном за образование 3-(индол-2-ил)хиноксалин-2-онов, на арильную, обеспечила региоселективность процесса, направив его в сторону перегруппировки Мамедова, ведущей к образованию 4-(бензимидазол-2-ил)-3-арилциннолинов **5t-x** (схема 5, рисунок 4).



$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ (**5t** 84%); $R^1 = R^2 = Cl$, $R^3 = R^4 = H$ (**5u** 75%); $R^1 = R^2 = Me$, $R^3 = R^4 = H$ (**5v** 82%); $R^1 = H/Cl$, $R^2 = Cl/H$, $R^3 = F$, $R^4 = H$ (**5w** 78%); $R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = Br$ (**5x** 80%)

Схема 5. Синтез 4-(бензимидазол-2-ил)-3-арилциннолинов **5t-x**.

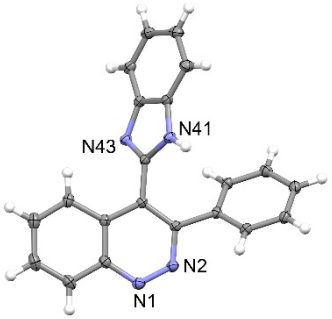


Рисунок 4. Геометрия молекулы в кристалле **5t**.

Отметим, что гидразоны **3w** и **3w′**, отличающиеся положением атома хлора в хиноксалиноновом кольце, полученные взаимодействием региоизомерных смесей 3-бензоил-6(и 7)хлорохиноксалинонов с фенилгидразином, приводят к образованию продукта **5w** с одним набором сигналов в спектрах ЯМР в растворе DMCO-d_6, что является следствием имидазольной таутомерии бензимидазольного кольца (рисунок 5). Следует также отметить, что присутствие заместителя ($R^4 = Br$) в ароматическом кольце гидразонового фрагмента не препятствует перегруппировке Мамедова и приводит к продукту **5x**.

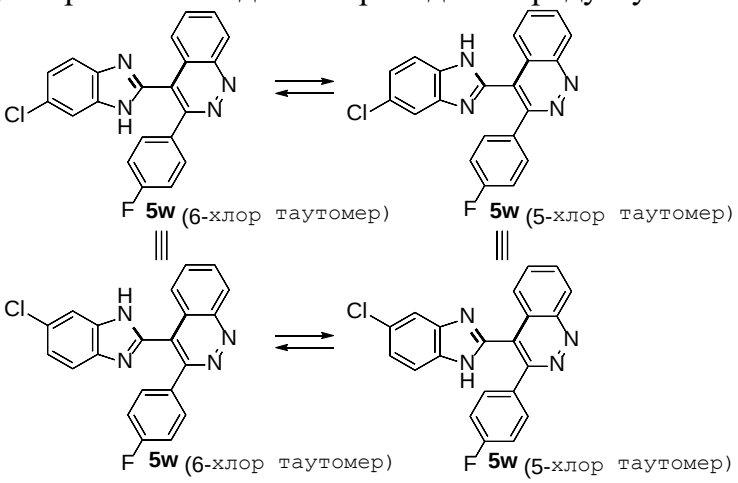


Рисунок 5. Имидазольная таутомерия бензимидазольного кольца в 4-(6(5)-хлор(бензимидазол-2-ил)-3-(4-фторфенил)циннолинах **5w**.

В отличие от известных способов получения циннолинов (см. схему 6) циклизацией *орто*-алкиниларилдиазониевых солей (реакция Рихтера), диазотированием аминоарилэтиленов (циклизация Видмана-Штермера), превращениями *N*-бензилиденаминоизатина (синтез Штолле-Беккера), диазотированием солей *орто*-аминоминдаловых кислот и их восстановлением до *орто*-гидразиноминдалевых кислот с

циклизацией последних под действием соляной кислоты (синтез Небера-Босселя), превращениями диазониевых солей, полученных из *орто*-аминоацетофенонов (реакция Борше-Кельша), наш метод основан на использовании легкодоступных фенилгидразонкетонов с фрагментом хиноксалинона, который поставляет атом углерода для образования циннолиновой системы, является принципиально новым и не требует дорогостоящих реагентов.

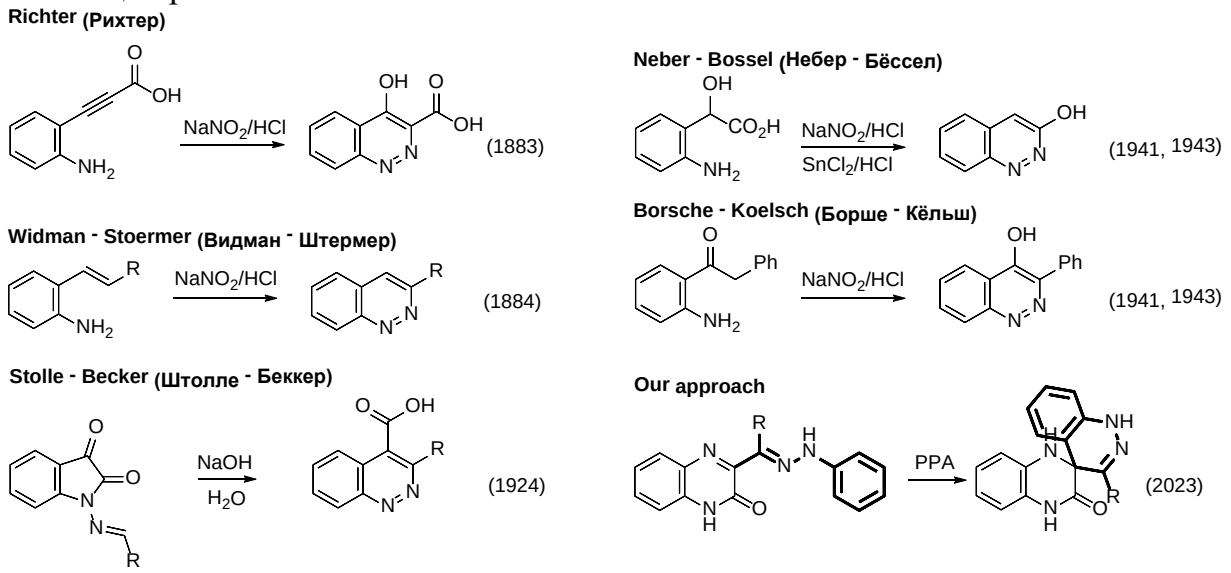


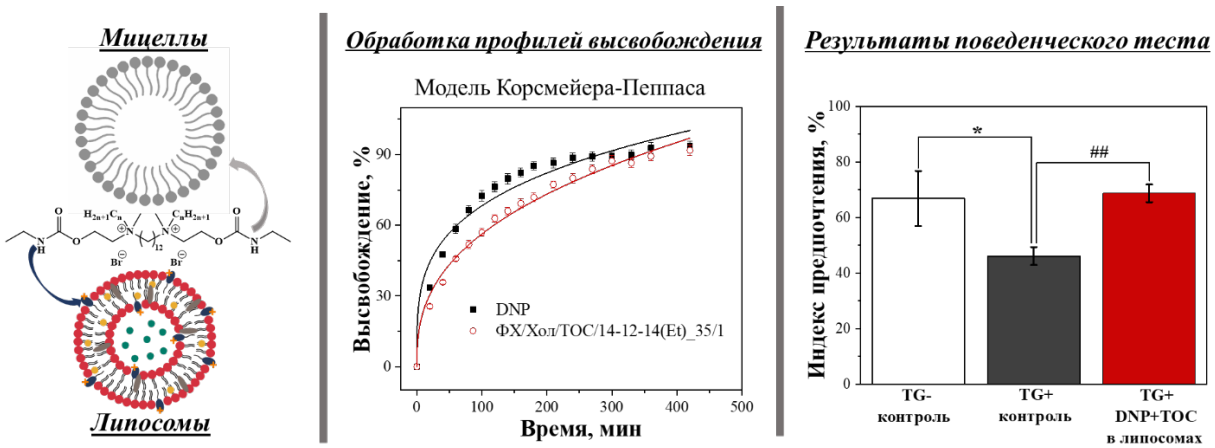
Схема 6. Методы синтез циннолинов.

Публикации:

1. Mamedov V.A., Mustakimova L.V., Qu Z.-W., Zhu H., Syakaev V.V., Galimullina V.R., Shamsutdinova L.R., Rizvanov I. Kh., Gubaidullin A.T., Sinyashin O.G., Grimme S. *Divergent Synthesis of 3-(Indol-2-yl)quinoxalin-2-ones and 4-(Benzimidazol-2-yl)-3-methyl(aryl)cinnolines via PPA-Mediated Intramolecular Rearrangements of 3-(Methyl/aryl(2-phenylhydrazono)methyl)quinoxalin-2-ones* // *J. Org. Chem.* – 2023. – https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01626. **Q1**

5.

Впервые получены катионные липосомы, модифицированные новыми карбаматсодержащими геминальными ПАВ, и проведена оптимизация их состава для мультитаргетной доставки α-токоферола (антиоксидант) и донепезила гидрохлорида (ингибитор ацетилхолинэстеразы) в головной мозг трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера. В *in vivo* тестах показано, что интраназальное введение липосомальных препаратов в течение 21 дня приводит к улучшению как когнитивных функций у трансгенных животных, так и к снижению у них уровня амилоидных отложений в гиппокампе и энторинальной коре головного мозга.



Авторский коллектив
Гайнанова Г.А., Васильева Л.А., Кузнецов Д.М., Валеева Ф.Г., Зуева И.В., Беляев Г.П., Любина А.П., Волошина А.Д., Петров К.А., Захарова Л.Я., Синяшин О.Г.

Аннотация

С целью разработки мультитаргетных препаратов для терапии болезни Альцгеймера осуществлен направленный синтез гомологической серии дикатионных геминальных ПАВ n-12-n(Et) (где n = 10, 12, 14) с карбаматным фрагментом, являющимся фармакофором ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Получены значения критической концентрации мицеллообразования (ККМ), гидродинамического диаметра, солюбилизационной емкости по отношению к гидрофобным субстратам, минимальной ингибирующей, бактерицидной и фунгицидной концентрации для всей серии ПАВ. В исследуемом гомологическом ряду тетрадецильный гомолог обладает самыми низкими значениями ККМ (13 мкМ по данным метода тензиометрии) и полуингибирования активности ацетилхолинэстеразы (11 нМ), самой высокой солюбилизационной активностью по отношению к Оранж ОТ и индометацину (0.047 и 1.5 $моль_{зонд}/моль_{ПАВ}$ соответственно), самой низкой токсичностью и оптимальным влиянием на температуру фазового перехода липида. Загрузка в липосомы, модифицированные геминальными карбаматсодержащими ПАВ, двух субстратов, а именно, α-токоферола (ТОС) и донепезил гидрохлорида (DNP) позволила сформировать наноконтейнеры, обладающие антиокислительными (α-токоферол) и усиленными ингибиторными (донепезил гидрохлорид и n-12-n(Et)) свойствами. Проведен мониторинг дзета-потенциала, гидродинамического диаметра и индекса полидисперсности модифицированных липосом в отсутствие и в присутствии субстратов при варьировании соотношения липид/ПАВ и гидрофобности амфифила. Обработка зависимостей скорости высвобождения донепезил гидрохлорида от времени с помощью математических моделей (Корсмейера-Пеппаса, Хигучи и первого порядка) позволила установить, что механизм высвобождения донепезил гидрохлорида подчиняется законам диффузии Фика, а инкапсуляция его в липосомы способствует пролонгированному высвобождению. Методом конфокальной микроскопии доказано проникновение меченых родамином Б липосом в мозг при интраназальном введении. Оценка когнитивных функций мышей с моделью болезни Альцгеймера после интраназального введения в течение 21 дня липосом с двойной загрузкой субстратов в поведенческом тесте «распознавание нового объекта» показала повышение индекса предпочтения до уровня значений здоровых мышей дикого типа. Кроме того, интраназальное введение мультитаргетных липосом снижало количество амилоидных бляшек на 37.6%, 40.5% и 72.6% в областях энторинальной коры, зубчатой извилины и CA1

гиппокампа соответственно по сравнению с группой мышей с моделью болезни Альцгеймера, не получавших лечение.

Публикации:

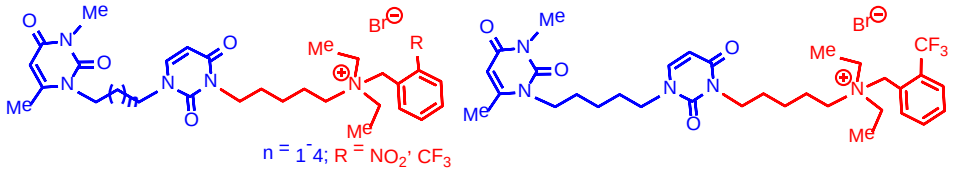
1. Vasileva L., Gaynanova G., Valeeva F., Romanova E., Pavlov R., Kuznetsov D., Belyaev G., Zueva I., Lyubina A., Voloshina A., Petrov K., Zakharova L. Synthesis, properties, and biomedical application of dicationic gemini surfactants with dodecane spacer and carbamate fragments // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – P. 12312. https://doi.org/10.3390/ijms241512312, **Q1**
2. Vasileva L., Gaynanova G., Valeeva F., Belyaev G., Zueva I., Bushmeleva K., Sibgatullina G., Samigullin D., Vyshtakalyuk A., Petrov K., Zakharova L., Sinyashin O. Mitochondria-targeted delivery strategy of dual-loaded liposomes for Alzheimer's disease therapy // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 13. – P. 10494. https://doi.org/10.3390/ijms241310494. **Q1**
3. Zakharova L.Ya., Maganova F.I., Sinyashin K.O., Gaynanova G.A., Mirgorodskaya A.B., Vasilieva E.A., Sinyashin O.G. // Supramolecular Strategy for the Design of Nanocarriers for Drugs and Natural Bioactives: Current State of the Art (A Review) // Russian Journal of General Chemistry. – 2023. – Vol. 93. – No. 7. – P. 1867–1899. https://doi.org/10.1134/S1070363223070253 **Q4**

Тезисы докладов:

1. Vasileva L.A., Gaynanova G.A., Valeeva F.G., Romanova E.A., Kuznetsov D.M., Belyaev G.P., Zueva I.V., Sapunova A.S., Lyubina A.P., Sibgatullina G.V., Voloshina A.D., Samigullin D.V., Petrov K.A., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. Development and optimization of nanoscaled dosage forms with customized properties to overcome biological barriers: micelles, liposomes, transfersomes // VI Международная конференция по коллоидной химии и физико-химической механике (IC CCPCM), посвященная 125-летию со дня рождения П.А. Ребиндера: Сборник тезисов. – 23-26 октября 2023 г., Казань, Россия.
2. Gaynanova G.A., Vasileva L.A., Valeeva F.G., Romanova E.A., Babkin R.A., Kuznetsov D.M., Markelov A.K., Lyubina A.P., Voloshina A.D., Zakharova L.Ya. Dicationic gemini surfactants with dodecane spacer and carbamate fragments: micelle formation, solubilizing capacity, and antimicrobial activity // VI Международная конференция по коллоидной химии и физико-химической механике (IC CCPCM), посвященная 125-летию со дня рождения П.А. Ребиндера: Сборник тезисов. – 23-26 октября 2023 г., Казань, Россия.
3. Romanova E.A., Vasileva L.A., Gaynanova G.A., Valeeva F.G., Pavlov R.V., Karimova T.R., Kuznetsov D.M., Belyaev G.P., Zueva I.V., Petrov K.A., Zakharova L.Ya. Cationic liposomes with dual loading of α-tocopherol and donepezil hydrochloride for intranasal therapy of Alzheimer's disease // VI Международная конференция по коллоидной химии и физико-химической механике (IC CCPCM), посвященная 125-летию со дня рождения П.А. Ребиндера: Сборник тезисов. – 23-26 октября 2023 г., Казань, Россия.

6.

Обнаружены беспрецедентно селективные в отношении ацетилхолинэстеразы ингибиторы, которые представляют собой новые функционализированные производные бисурацилов. Соединения этого ряда ингибируют ацетилхолинэстеразу в наномолярных концентрациях, в 40000-200000 раз меньше концентраций, ингибирующих бутирилхолинэстеразу.



ингибирование холинэстераз:
AChE: IC_{50}=0.2±0.01nM
BChE: IC_{50}=40000±1600nM
SI=200000

Авторский коллектив
Сайфина Л.Ф., Зуева И.В., Харламова А.Д., Ленина О.А., Семенов В.Э., Петров К.А.

Аннотация

Нами обнаружен новый класс ионных ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) на основе N-(алкил)-урацилов, несущих ониевую группировку. Эти соединения, бисурацилы, в обобщенном виде, изображенные на рисунке представляют собой 1-[α,ω-алкилен-(урацил-1-ил)]-3,6-диметилурациловый фрагмент, урациловый цикл которого несет диэтил-замещенный электроноакцепторным заместителем бензил-пентиламмониевую группировку. Идея создания ингибиторов АХЭ такого типа инспирирована результатами исследования кинетики и динамики связывания полученного нами ранее высокоэффективного и селективного ингибитора по отношению к АХЭ соединения с лабораторным шифром С547 (*MedChemComm*. **2014**. V.5. P. 1729-1735; A.D. Kharlamova, S.V. Lushchekina, K.A. Petrov, etc, Biochem. J., **2016**, V. 473, 1225–1236 doi:10.1042/BCJ20160084). Соединения С547 представляет собой ингибитор «медленного связывания» с активным центром фермента, при этом одна его алкильная цепочка с ониевой группировкой проникает через «бутылочное горлышко» и связывается с каталитическим сайтом АХЭ, а другая цепочка вместе с 6-метилурациловым фрагментом располагается в области периферического анионного сайта у входа в «ущелье» фермента. Мы предположили, что замена одной пентаметиленовой цепочки с ониевой группой на урациловой фрагмент, находящийся от исходного урацилового цикла на расстоянии тех же пяти метиленовых групп, позволит при сохранении того же сродства к АХЭ, что и у соединения С547, повысить селективность по отношению к АХЭ и уменьшить острую токсичность ингибитора.

Синтез целевых соединений – бисурацилов осуществляли, исходя из коммерчески доступного 2-тио-6-метилурацила, многостадийными превращениями, ключевой стадией которых является получение 1-[α,ω-алкилен-(урацил-1-ил)]-3,6-диметилурацила взаимодействием 1-(бромалкил)-3,6-диметилурацила с 2,4-триметилсилилоксиурацилом. Выходы на всех стадиях составляли 65-90%.

У синтезированных бисурацилов определялось сродство к АХЭ и БуХЭ в терминах среднеэффективных концентраций IC_{50}, а также острая токсичность. В качестве соединения сравнения использовался пиридостигмин бромид (Sigma-Aldrich) - действующее вещество препаратов «Калимин» и «Местинон», используемых в терапии мышечных миастений. Полученные данные демонстрируют, что наше предположение о том, что введение в состав ингибитора вместо одной терминальной ониевой группировки урацилового, в частности, 3,6-диметилурацилового фрагмента может привести к увеличению селективности к АХЭ блестяще подтвердилось. У бисурацилов при сохранении сродства к АХЭ на уровне пикомолярных концентраций селективность к ферменту в сравнении с бутирилхолинэстеразой (БуХЭ) превышает селективность соединения С547 в 2-6 раз и составляет более, чем пять порядков. Сродство к АХЭ соединения-лидера с n=4 и R=CF_3 в ряду ингибиторов АХЭ – производных урацила, превышает сродство к БуХЭ в 200000 раз. Это совершенно беспрецендентный результат. В доступной нам научной литературе отсутствует информация об ингибиторах АХЭ с подобной селективностью к ферменту. Кроме того, бросается в глаза абсолютное превосходство параметров исследуемых

соединений как ингибиторов АХЭ перед таковыми для пиридостигмина бромида. Ингибиторы АХЭ из этого ряда несомненно могут рассматриваться как потенциальные лекарственные средства для терапии мышечных миастений, в частности, миастении гравис.

Для соединения-лидера была найдена доза, эффективная в отношении симптомов мышечной слабости у крыс с экспериментальной миастенией гравис, индуцируемой иммунизацией крыс синтетическим пептидом, аналогом последовательности α-субъединицы ацетилхолинового рецептора мышечного типа. Симптомы мышечной слабости оценивались по степени выраженности декремента амплитуды М-ответов. Данная доза составила 0.01 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Эта доза в 2000 (!) раз меньше, чем $ЛД_{50}$ соединения-лидера для крыс (20 мг/кг, внутрибрюшинно). Для сравнения эффективная в условиях данной модели миастении доза пиридостигмина – традиционного, неизбирательного ингибитора холинэстераз, составляет 0,1 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Эта доза только в 26 раз меньше, чем $ЛД_{50}$ пиридостигмина для крыс (2,6 мг/кг, внутрибрюшинно).

При записи электромиограммы оценивалось влияние соединения-лидера и пиридостигмина бромида на силу спонтанного сокращения мочевого пузыря у животных с экспериментальной миастенией гравис. Пиридостигмин бромид увеличивает среднюю силу сокращения мочевого пузыря до 221 ± 8%, тогда как соединение-лидер не оказывает существенного влияния на силу сокращений мочевого пузыря. Таким образом, более высокая селективность соединения-лидера к АХЭ по сравнению с БХЭ, может объяснить его более слабые побочные эффекты на гладкие мышцы in vivo по сравнению с пиридостигмин бромидом.

Таким образом, можно заключить, что соединение-лидер с n=4 и $R=CF_3$ является перспективным средством терапии миастении гравис.

Соединение-лидер из ряда 1-[альфа,омега-алкилен-(урацил-1-ил)]-3,6-диметилурацилов с n=4 и $R=CF_3$, являющееся ингибитором АХЭ «медленного связывания типа А» было испытано в качестве средства, протектирующего АХЭ от необратимого отравления фосфорноорганических ингибиторов (ФОИ). Было показано, что данное соединение при его превентивном введении до момента отравления ФОИ способно увеличить эффективность стандартного антидота атропина. Однако длительность данного протекторного эффекта ограничивается одним часом, что значимо ниже, чем длительность эффекта исследованного ранее ингибитора АХЭ «медленного связывания типа В» (С547), которая составляет несколько суток.

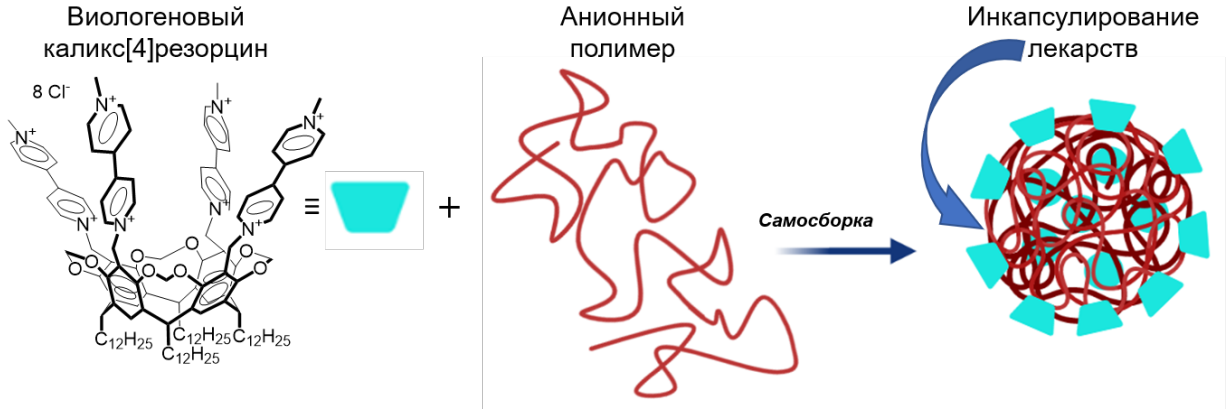
Публикации

1. Saifina L.F., Abdalla M., Gubaidullina L.M., Zueva I.V., Eltayb W.A., El-Arabey A.A., Kharlamova A.D., Lenina O.A., Semenov V.E., Petrov K.A. *Novel slow-binding reversible acetylcholinesterase inhibitors based on uracil moieties for possible treatment of myasthenia gravis and protection from organophosphate poisoning* // European Journal of Medicinal Chemistry. -2023. – Vol. 246. - Art. 114949. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114949. IF 6.7. **Q1**.

7.

Получены новые нетоксичные системы доставки лекарств на основе супраамфифилов, формирующихся в смешанных композициях амфифильного каликс[4]резорцина, замещенного по верхнему ободу виологеновыми группами, с различными биополимерами (натриевыми солями РНК, альгиновой кислоты,

карбоксиметилцеллюлозы и казеина). Благодаря кооперативному вкладу гидрофобных и электростатических взаимодействий между противоположно заряженными компонентами спонтанное формирование pH-чувствительных наночастиц реализуется в водной среде в мягких условиях. Полученные наночастицы способны инкапсулировать лекарства различной природы, обеспечивая их селективную цитотоксичность по отношению к опухолевой клеточной линии M-HeLa. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №22-73-10050.



Авторский коллектив

Кашапов Р.Р., Разуваева Ю.С., Кашапова Н.Е., Зиганшина А.Ю., Сапунова А.С., Волошина А.Д., Захарова Л.Я.

Аннотация

Проведено исследование смешанных систем на основе виологенового каликс[4]резорцина с н-додецильными фрагментами на нижнем ободе и различных натриевых солей РНК, альгиновой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы и казеина. Совместная агрегация в системе каликс[4]резорцин–полимер приводит к снижению критической концентрации агрегации более чем на порядок. Использование полимеров в качестве компонента для конструирования супраамфифилов с каликс[4]резорцином позволяет получать наночастицы, пригодные для связывания гидрофобных (кверцетин, олеиновая кислота) и гидрофильного (гидрохлорид доксорубицина) соединений. Помимо инкапсулирующей способности, полученные наночастицы обладают pH-чувствительностью, поскольку разлагаются в ответ на снижение pH. Инкапсулированные формы биологически активных субстратов способны проникать в опухолевые клетки и проявлять цитотоксический эффект за счет индукции апоптоза, который может быть снижен одновременным присутствием в субстрате гидрофобных антиоксидантов. Полученные результаты продемонстрировали универсальность супрамолекулярных наночастиц на основе противоположно заряженных амфифильного каликс[4]резорцина и полимера в качестве средства доставки биологически активных молекул, а оптимизация размера частиц и компонентов имеет потенциал для широкого спектра терапевтического применения. Использование таких наночастиц в противораковой терапии позволит осуществлять комбинированную терапию опухолей за счет подавления развития опухолей доксорубицином и нивелирования побочных эффектов терапии антиоксидантом.

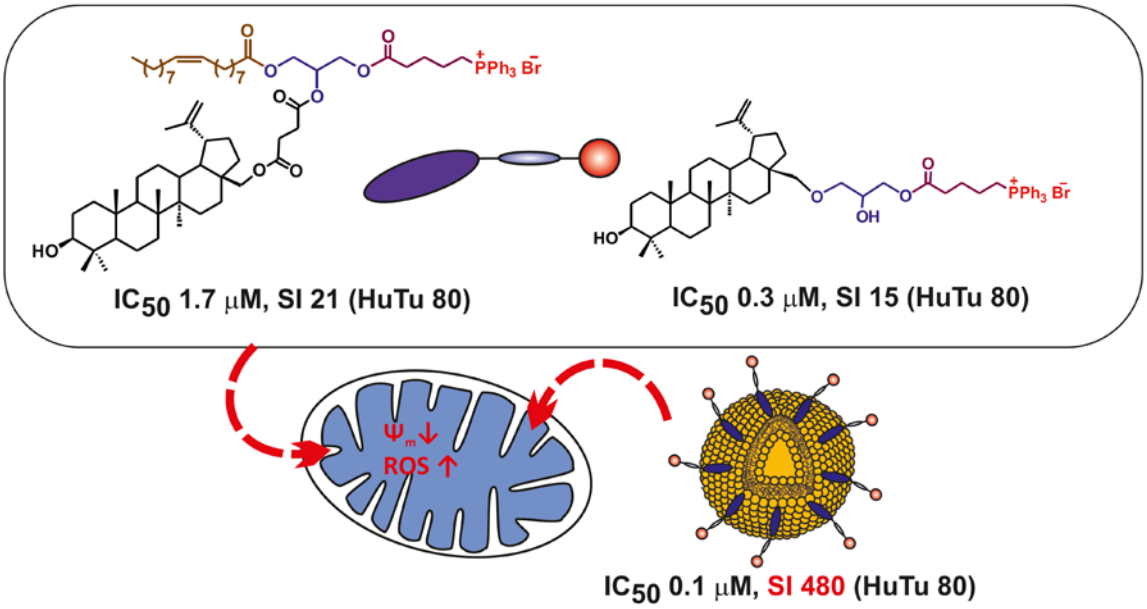
Публикации:

1. Kashapov R., Razuvayeva Yu., Kashapova N., Ziganshina A., Salnikov V., Sapunova A., Voloshina A., Zakharova L. *Emergence of Nanoscale Drug Carriers through Supramolecular*

Self-Assembly of RNA with Calixarene // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, – Is. 9. – Art. 7911. **Q1**
2. Kashapov R., Razuvayeva Yu., Ziganshina A., Amerhanova S., Sapunova A., Voloshina A., Salnikov V., Zakharova L. *Insights into the supramolecular self-assembly of sodium caseinate and calixarene* // Food Hydrocolloids – 2023. - Vol. 142. – Art. 108816. **Q1**
3. Kashapov R., Kashapova N., Razuvayeva Y., Ziganshina A., Salnikov V., Zakharova L. *Green-step assembly of the supramolecular amphiphile constructed by sodium carboxymethyl cellulose and calixarene for facile loading of hydrophobic food bioactive compounds* // Food Chemistry – 2023. – Vol. 424. – Art. 136293. **Q1**
4. Kashapov R.R., Razuvayeva Yu.S., Ziganshina A.Yu., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Salnikov V.V., Zakharova L.Ya. *Supramolecular systems based on sodium alginate and viologen calix[4]resorcinol capable of encapsulating hydrophobic compounds* // Russian Journal of General Chemistry – 2023 – Vol. 93, – N 5. – P. 1144–1154. **Q4**
5. Kashapov R.R., Razuvayeva Yu.S., Ziganshina A.Yu., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Salnikov V.V., Zakharova L.Ya. *Development of doxorubicin complex with nanoparticles based on sodium alginate and viologen calix[4]resorcinol to enhance selectivity of the cytotoxic action* // Russian Journal of General Chemistry – 2023. – Vol. 93, – N 5. – P. 1409–1419. **Q4**

8.

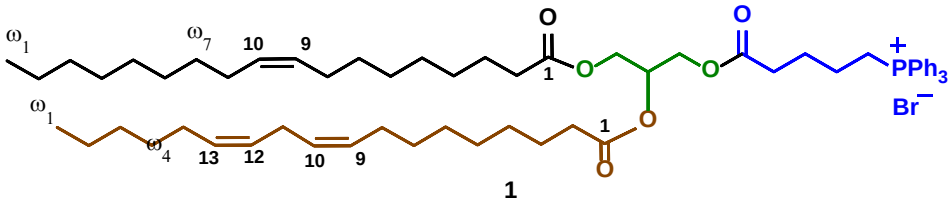
Впервые получены митохондриотропные фосфониевые соли, содержащие терпеноидный и глицериновый фрагменты, обладающие высокой активностью в отношении раковых клеток аденокарциномы двенадцатиперстной кишки (HuTu 80, IC50 1.7 мкМ) и аденокарциномы предстательной железы (DU-145, IC50 2.2 мкМ), а также высокой селективностью (SI для HuTu 80 составляет 480).
Работа выполнена по Госконтракту № 075-15-2020-777.



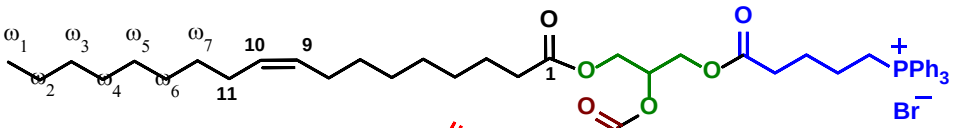
Авторский коллектив
Цепаева О.В., Немтарев А.В., Паширова Т.Н., Любина А.П., Амерханова С.К., Волошина А.Д., Миронов В.Ф.

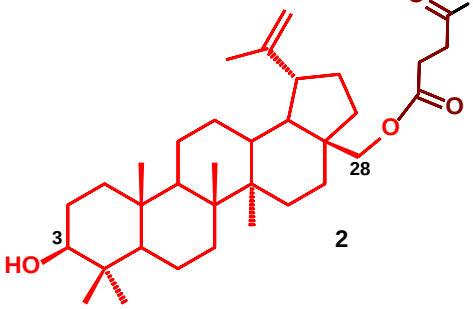
Аннотация

Впервые получены глицеролипидо-подобные монофосфониевые соли (**1-4**), содержащие терпеноидный фрагмент, обладающие высокой активностью в отношении раковых клеток аденокарциномы двенадцатиперстной кишки (HuTu 80) и аденокарциномы предстательной железы (DU-145) и высокой селективностью.

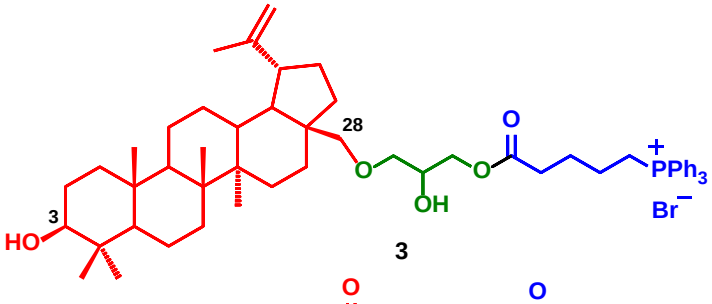


1

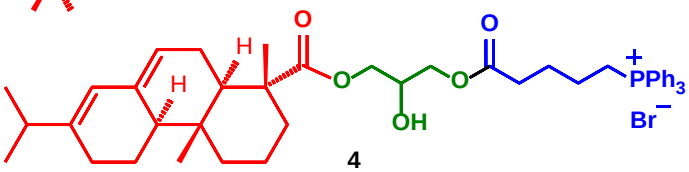




2



3



4

Значение индекса селективности (SI) (отношения между значением IC_{50} для нормальных клеток и значением IC_{50} для раковых клеток) составляет 11-21.

Таблица. Данные по противоопухолевой активности соединений (**1-4**).

No	IC_{50} мкг/мл, HuTu 80*	SI, HuTu 80
1	3.7 ± 0.3	**11**[a]
2	1.7 ± 0.1	**21**[a]
3	0.3 ± 0.1	**16**[a]
3/PC	0.1 ± 0.008 1.3 ± 0.1 (DU-145)	**11**[a], **480**[b] **37**[b](DU-145)
4	2.2 ± 0.1 2.8 ± 0.3 (DU-145)	**11**[a] **9**[a] (DU-145)
Dox	0.2 ± 0.01 0.3 ± 0.02 (DU-145)	ns ns (DU-145)

*) HuTu 80 – аденокарцинома двенадцатиперстной кишки, DU-145 – аденокарцинома предстательной железы; ns – неселективный; PC – фармакосома; Dox – доксорубицин; SI – индекс селективности по отношению к нормальным клеткам WI38 (a) и по отношению к нормальным клеткам Chang liver (b).

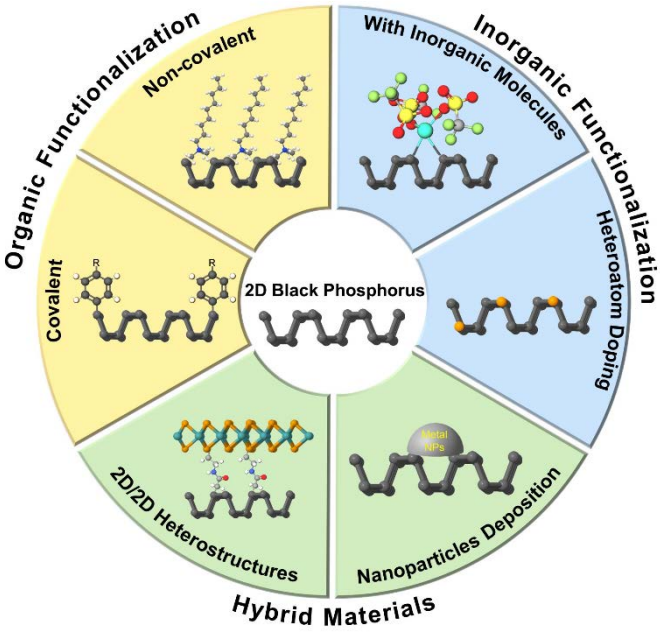
Включение соединения (**3**) с состав липидной системы (фармакосомы) – (**3/PC**) привело к увеличению его цитотоксического эффекта в отношении клеток HuTu 80 примерно в 3 раза. При этом наблюдалась очень высокая селективность на линии HuTu 80 относительно линии нормальных клеток Chang liver (SI 480). Отметим, что соединения с SI ≥ 10 считаются высокоселективными. При этом референтный препарат доксорубицин значительно уступает полученным соединениям по селективности. Обнаружено также, что цитотоксическая активность наиболее активных соединений обусловлена индукцией апоптоза, протекающего по внутреннему митохондриальному пути.

Публикации:

1. O.V.Tsepaeva, A.V.Nemtarev, T.N.Pashirova, M.V.Khokhlachev, A.P.Lyubina, S.K.Amerkhanova, A.D. Voloshina, V.F.Mironov. *Novel triphenylphosphonium amphiphilic conjugates of glycerolipid type: synthesis, cytotoxic and antibacterial activity, targeted cancer-cells delivery*. // RSC Med. Chem. 2023, 14(3), 454-469. Doi 10.1039/D2MD00363E. **Q2**

9.

Впервые осуществлено электрохимическое метилирование малослойного черного фосфора и его функционализация карбеновыми интермедиатами. Показано, что производные малослойного чёрного фосфора, функционализированные дихлоркарбенами, являются активными гетерогенными катализаторами процесса электрокаталитического разложения воды до молекулярного водорода.

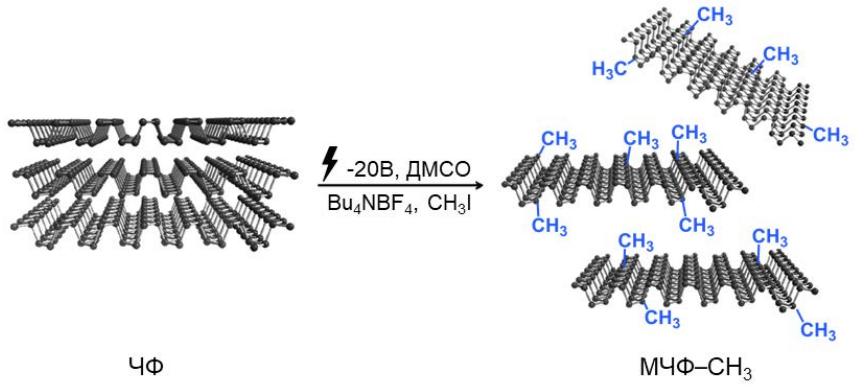


Авторский коллектив

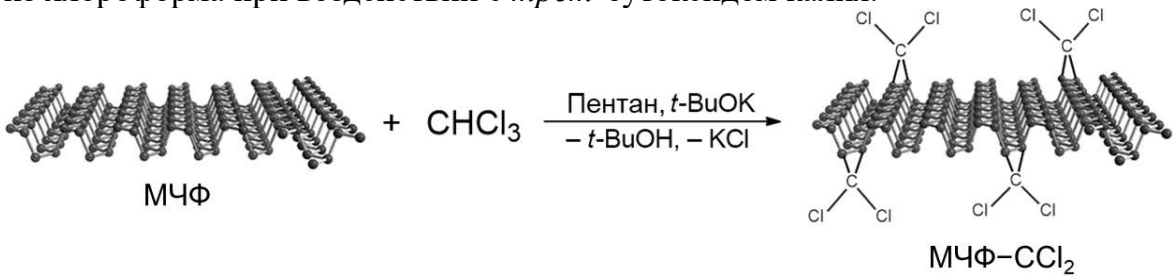
Яхваров Д.Г., Кучкаев А.М., Кучкаев А.М., Сухов А.В., Низамеев И.Р., Добрынин А.Б., Бабаев В.М., Губайдуллин А.Т., Синяшин О.Г.

Аннотация

Благодаря необычной складчатой и анизотропной структуре, уникальным полупроводниковым свойствам, высокой подвижности носителей заряда и хорошей биосовместимости двумерные материалы на основе черного фосфора (ЧФ) и малослойного черного фосфора (МЧФ) находят применение в различных устройствах, таких как электро- и фотокатализаторы, литий-ионные и натрий-ионные батареи, полевые транзисторы, лазеры, солнечные батареи, биомедицинские материалы и др. Химическая функционализация МЧФ позволяет значительно улучшить стабильность материала к окислению, изменить собственные свойства материала, а также придать ему новые свойства. В ходе проведенного исследования разработан новый подход к проведению алкилирования МЧФ, заключающийся в проведении одновременного катодного расслоения ЧФ и электрохимического восстановления йодметана с образованием метил-радикалов, способных реагировать с поверхностью МЧФ с образованием связей С-Р.



Кроме этого, показана принципиальная возможность использования карбеновых интермедиатов для проведения процесса алкилирования МЧФ, при использовании дихлоркарбенов в качестве модельных субстратов. Функционализация фосфорного 2D-материала проводилась при введении МЧФ в реакцию с дихлоркарбенами, генерируемыми *in situ* из хлороформа при воздействии с *трет*-бутоксидом калия.



Все полученные материалы были охарактеризован при использовании физико-химических методов (РФЭС, КР-, твердотельной ЯМР-, и ИК-спектроскопия и др.). Проведенные электрохимические эксперименты позволили установить, что введение CCl_2-фрагментов на поверхность МЧФ позволяет получить активные гетерогенные катализаторы для процесса электрокаталитического разложения вода и получения молекулярного водород.

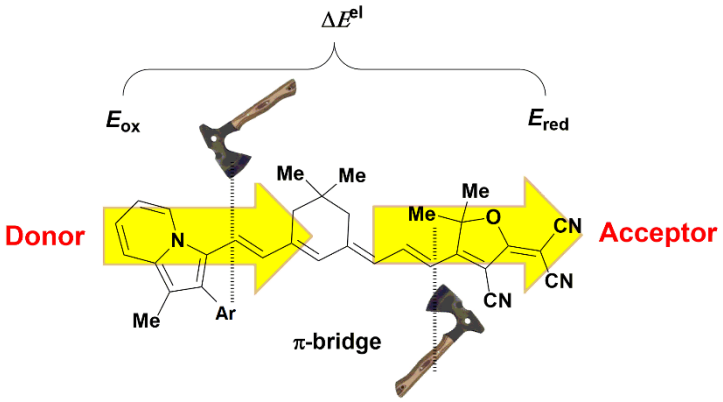
Публикации

1. Kuchkaev A.M., Kuchkaev A.M., Sukhov A.V., Saparina S.V., Gnezdilov O.I., Klimovitskii A.E., Ziganshina S.A., Nizameev I.R., Vakhitov I.R., Dobrynin A.B., Stoikov D.I., Evtugyn G.A., Sinyashin O.G., Kang X., Yakhvarov D.G. Covalent Functionalization of Black Phosphorus Nanosheets with Dichlorocarbenes for Enhanced Electrocatalytic Hydrogen Evolution Reaction // *Nanomaterials*. – **2023**. – V. 13. – № 5. – P. 826–839 (*IF* = 5,3; **Q1)**

2. Kuchkaev A.M., Kuchkaev A.M., Sukhov A.V., Saparina S.V., Gnezdilov O.I., Klimovitskii A.E., Ziganshina S.A., Nizameev I.R., Asanov I.P., Brylev K.A., Sinyashin O.G., Yakhvarov D.G. In-Situ Electrochemical Exfoliation and Methylation of Black Phosphorus into Functionalized Phosphorene Nanosheets // *International Journal of Molecular Sciences*. – **2023**. – V. 24. – № 4. – P. 3095 (*IF* = 5,6; **Q1**).
3. Kuchkaev A.M., Lavate S., Kuchkaev A.M., Sukhov A.V., Srivastava R., Yakhvarov D.G. Chemical Functionalization of 2D Black Phosphorus toward Its Applications in Energy Devices and Catalysis: A Review // *Energy Technology*. – **2021**. – V. 9. – № 12. – P. 1-36 (*IF* = 3,8; **Q3**).
4. Кучкаев А.М., Сухов А.В., Кучкаев А.М., Зиганшина С.А., Бабаев В.М., Губайдуллин А.Т., Добрынин А.Б., Низамеев И.Р., Шривастава Р., Лавате С., Синяшин О.Г., Яхваров Д.Г. Электрохимические свойства ионов никеля(II) в присутствии малослойного черного фосфора // *Электрохимия*. – **2022**. – Т. 58. – № 8. – С. 480–488 (*IF* = 1,2; **Q4**).

10.

На основе анализа электрохимических и квантово-химических данных установлена корреляция между обратным квадратом величины энергетической щели и значением первой гиперполяризуемости (β_0) широкого ряда полиеновых D-π-A хромофоров, что в совокупности с данными о редокс потенциалах концевых структурных блоков может использоваться для настройки β_0 – нелинейно-оптической активности хромофоров.



Авторский коллектив

Будникова Ю.Г., Дудкина Ю.Б., Фазлеева Г.М., Исламова Л.Н., Левицкая А.И., Фоминых О.Д., Калинин А.А., Балакина М.Ю.

Аннотация

Органические D-π-A хромофоры с полиеновым π-электронным мостиком хорошо себя зарекомендовали в качестве молекулярных источников эффекта при создании новых материалов с нелинейно-оптическими (НЛО) свойствами. Электрохимические характеристики (окислительно-восстановительные потенциалы, энергии граничных орбиталей) таких хромофоров чувствительны к особенностям природы и деталям строения концевых D/A групп и длине связывающего их мостика. Это позволяет осуществлять «настройку» молекулярных НЛО характеристик, комбинируя строительные блоки хромофора. Установлены корреляции редокс-потенциалов концевых D/A групп и первой гиперполяризуемости хромофоров с разной длиной полиенового мостика: его увеличение приводит к понижению значений окислительно-восстановительных потенциалов.

Были синтезированы и электрохимически охарактеризованы ряды хромофоров с изомерными 1(3)-метил-2-арилиндолизин-3(1)-ильными донорными фрагментами, полиеновыми мостиками различной длины (до четырех звеньев) и различными акцепторными фрагментами (дициановинильным, 1,3-диэтилтиобарбитуровым, 3-циано-2-дициано-5,5-диметил-2,5-дигидрофуран-4-ильным, TCF, и 4-циано-5-дицианометилен-2-оксо-2,5-дигидропиррол-3-ильным). Анализ электрохимических данных для этих рядов хромофоров позволил выбрать хромофор с TCF акцептором и октатетраеновым мостиком с величиной энергетической щели ΔE^{el} = 0.91 eV, значение первой гиперполяризуемости которого, β_0 ~$1007 \cdot 10^{-30}$ ед. СГСЭ, соответствует наиболее перспективным литературным хромофорам с полиеновым мостиком. Установлено, что редокс потенциалы хромофоров с полиеновыми мостиками демонстрируют большую чувствительность к природе D/A групп, чем хромофоры с гетареновыми мостиками, изученные нами ранее.

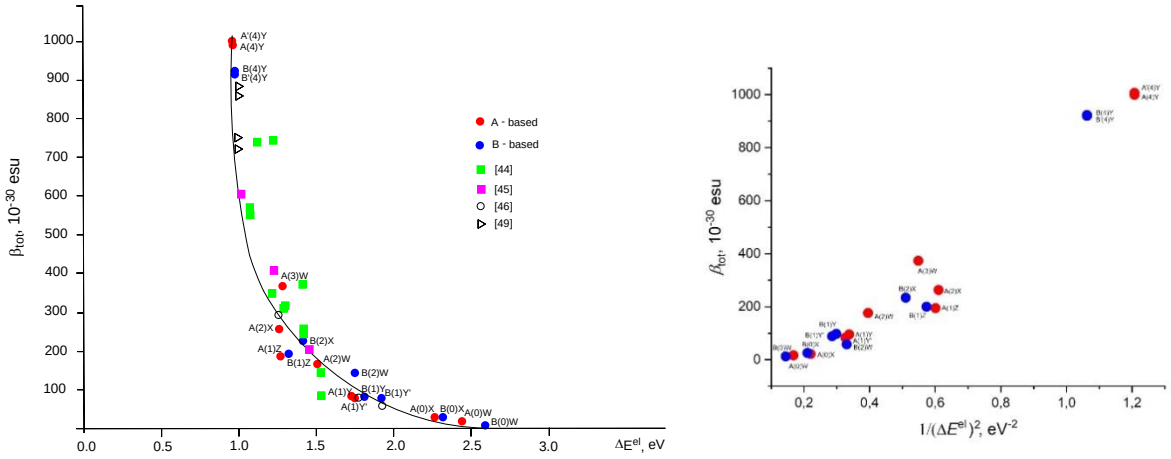


Рис. Зависимости β_{tot} от ΔE^{el} для изученных хромофоров и для хромофоров, описанных ранее (вверху) и β_{tot} от $1/(\Delta E^{el})^2$ (внизу) для индолизиновых хромофоров.

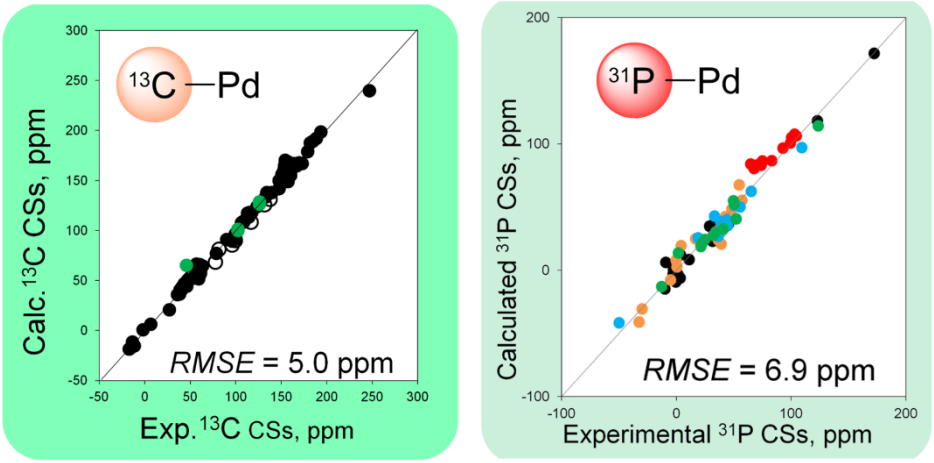
Публикации

1. Y.H. Budnikova, Y.B. Dudkina, A.A. Kalinin, G.M. Fazleeva, L.N. Islamova, A.I. Levitskaya, O.D. Fominykh, M.Yu. Balakina. Tuning of quadratic nonlinear optical activity of chromophores with indolizine donor moiety and polyene π-bridge on the basis of electrochemical data // Electrochimica Acta - 2023, 459, 142547 (11 p.). https://doi.org/10.1016/j.electacta.2023.142547, **Q2**
2. Y.B. Dudkina, A.A. Kalinin, G.M. Fazleeva, S.M. Sharipova, L.N. Islamova, A.B. Dobrynin, D.R. Islamov, A.I. Levitskaya, M.Yu. Balakina, Y.H. Budnikova. Composing NLO chromophore as a puzzle: electrochemistry-based approach to the design and effectiveness // ChemPhysChem - 2021, Volume22, Issue22, 2313-2328 DOI:10.1002/cphc.202100506, **Q2**

11.

Разработан расчетный протокол для оценки химических сдвигов (ХС) ЯМР ^{13}C и ^{31}P атомов, непосредственно связанных с палладием. Показано, что ХС ЯМР ^{31}P/^{13}C можно рассчитать в рамках уровня теории Кона–Шэма для большинства комплексов с классическими координационными связями. Для комплексов с ковалентно связанными лигандами для оценки ^{13}C ХС атомов, непосредственно связанных с Pd, необходимо использование полностью релятивистского уровня теории Дирака-Кона-Шэма (mDKS). Предложенный подход позволяет надежно идентифицировать тип

координации и исправить ряд ошибок в литературе, в том числе сделать ревизию метода Хьюна (Chem. Rev. 2018, 118, 19, 9457).



Авторский коллектив
Латыпов Ш.К., Кондрашова С.А.

Аннотация

Комплексы палладия интересны с точки зрения катализа, поскольку палладиевый катализ является одним из важнейших синтетических средств в органическом синтезе. Для дизайна таких систем необходимо знать их структуру, особенно важны данные в растворах. В этом отношении корреляционные ЯМР эксперименты эффективны. Однако только на основе ЯМР эксперимента бывает трудно или невозможно надежно установить более мелкие детали структуры такие как 3D или тип координации.

В этом отношении ЯМР химические сдвиги (ХС) ядер, непосредственно связанных с металлом, очень чувствительны к электронному строению и могут служить источником информации как о типе координации, так и об электронном строении вблизи координационной сферы металла. Для этого необходим неэмпирический метод расчета, которые позволили бы однозначно и надежно связать структуру и параметры ЯМР. Однако, для металлокомплексов имелись серьезные затруднения при использовании расчетных методов, связанные с учетом корреляционных эффектов. Ранее нам удалось показать, что $^{13}C/^{31}P$ в никелевых комплексах можно рассчитывать достаточно хорошо даже в рамках относительно простых приближений [*Organometallics* **2020**, *Organometallics* **2021**]. Однако, для *4d* металлов таких как палладий релятивистские эффекты уже могут быть важны и это может потребовать перехода на более высокий уровень теории для учета релятивистских поправок в ЯМР параметры.

Возможности и ограничения различных теоретических методов для оценки ^{13}C и ^{31}P ХС атомов, непосредственно связанных с Pd, были протестированы на широком спектре палладиевых комплексов с использованием ряда расчетных приближений, включая нерелятивистский и релятивистский уровни теории, с вариациями базисных наборов и функционалов, с учетом эффектов растворителя.

На основании проведенного анализа установлено, что в целом ХС ЯМР ^{31}P атомов, непосредственно связанных с Pd, могут быть рассчитаны с хорошей точностью в рамках нерелятивистской теории Кона-Шэма с использованием гибридных функционалов (опробовано 22 комбинации). Исключением являются комплексы с P=O фосфором, для которых наблюдается систематическая недооценка экранирования, величина которого

зависит от гибкости базисных наборов, особенно на этапе оптимизации геометрии. Использование на этом этапе трижды валентно-расщеплённых валентных базисов и дополнительных поляризационных функций уменьшает недооценку экранирования таких атомов фосфора. Оптимальным с точки зрения соотношения «цена-качество» являются PBE0/{6-311G(2d,2p); Pd(SDD)}//PBE0/{6-311+G(2d);Pd(SDD)} (RMSE = 8,0 м.д.) и PBE0/{def2-TZVP; Pd(SDD)}//PBE0/{6-311+G(2d);Pd(SDD)} (RMSE = 6,9 м.д.) комбинации.

В случае палладиевых комплексов, в которых имеет место классическая координационная связь между металлом и углеродом, ХС ЯМР ^{13}C можно рассчитать в рамках нерелятивистского уровня теории Кона–Шэма. Однако, для комплексов с ковалентно связанными лигандами для оценки ^{13}C ХС атомов, непосредственно связанных с Pd необходимо уже использование полностью релятивистского уровня теории Дирака-Кона-Шэма (mDKS). Показано, что величина релятивистской поправки в ^{13}C ХС коррелирует со степенью ковалентности Pd-C связи. Апробация целого ряда базисных наборов и функционалов позволила выявить комбинации-лидеры (Рисунок 1). На практике PBE0/{6-311G(2d,2p); Pd(SDD)}//PBE0/{6-31+G(d); Pd(SDD)} протокол можно рекомендовать в качестве первого приближения. Для ковалентно связанных углеродов полностью релятивистский 4c mDKS уровень (PBE0/{ucc-pVTZ; Pd(dyall-vdz)}//PBE0/{6-31+G(d); Pd(SDD)}) является обязательным.

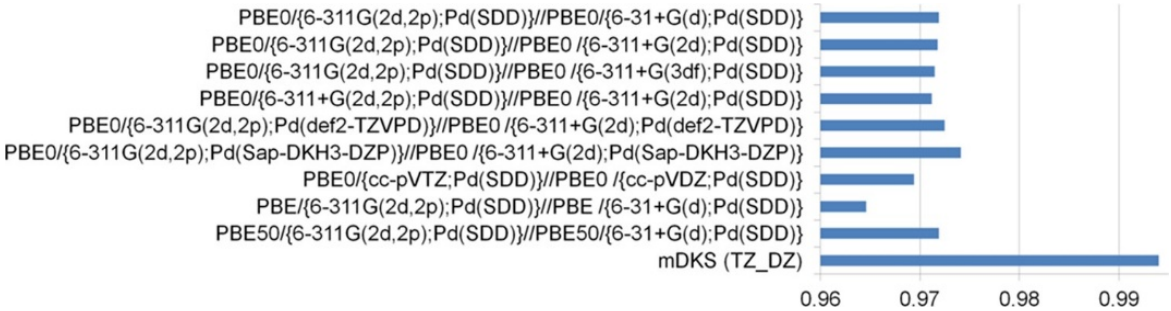


Рисунок 1. Зависимость R^2 (Pd-C) от использованного в расчетах приближения.

На целом ряде примеров показано, что предложенный подход позволяет надежно идентифицировать тип координации, даже в системах, где она неочевидна.

Кроме того, разработанный метод позволил выявить ряд ошибок в литературе. Более того, использование этого подхода позволило показать некорректность модели, лежащей в основе метода Хьюна (Huynh's Electronic Parameter, HEP [*Chem. Rev*. **2018**, 118, 19, 9457]) используемой для оценки донорной силы лигандов. В данном методе ЯМР ^{13}C анализ вспомогательных комплексов NHC [PdBr2(iPr2-bimy)***L***] используется для оценки донорной способности *транс*-лиганда ***L*** (Рисунок 2а). Эмпирически установлено, что более сильный лиганд ведет к смещению в низкие, а более слабый в высокие поля ^{13}C карбеновый сигнал (HEP) карбена-сравнения (iPr$_2$-bimy). Согласно оригинальной модели, такая зависимость значения HEP обусловлена тем, что более сильный *транс* донор ***L*** ослабляет Pd−iPr$_2$-bimy связь, ведя к усилению вклада свободного iPr$_2$-bimy. Однако, на основании нашего анализа следует, что лежащая в основе метода модель неверна. Согласно нашему подходу, σ-донорная способность лиганда ***L*** влияет на электронную структуру связи металл-*транс*-NHC, что, в свою очередь, модулирует релятивистские спин-орбитальные эффекты палладия на ЯМР ХС этого углерода (Рисунок 2б). Таким образом, знание корректного механизма открывает возможность оценки этой ЯМР метрики для соответствующих комплексов теоретически.

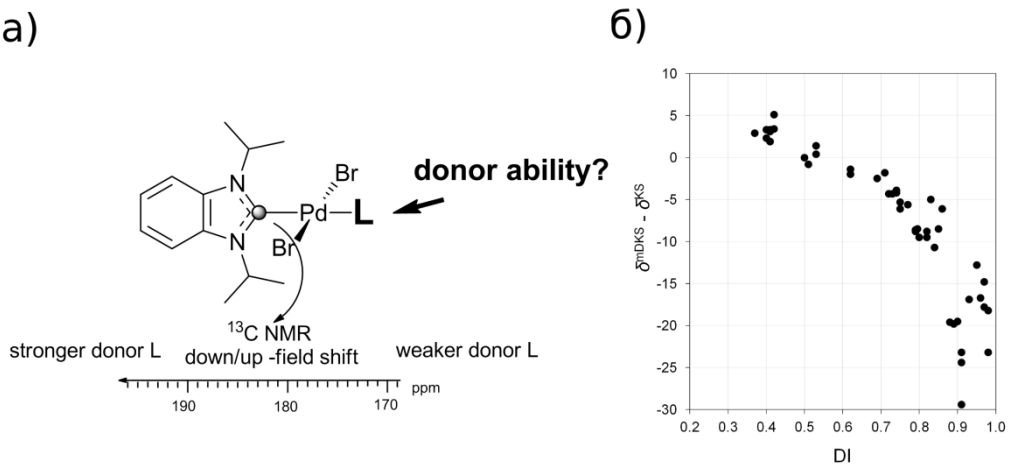


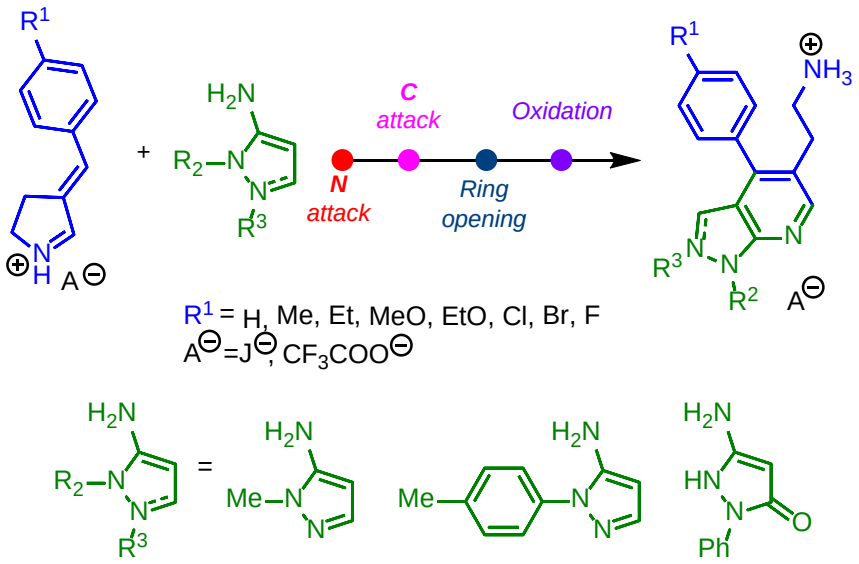
Рисунок 2. а) Взаимосвязь донорной силы лиганда (HEP) и ^{13}C ХС карбена-сравнения. б) Корреляция между значениями релятивистских эффектов ($\delta_{mDKS} - \delta_{KS}$) и ковалентности (DI, delocalization index) Pd-C связи.

Публикации:

1. S.A. Kondrashova, F.M. Polyancev, Sh.K. Latypov DFT Calculations of ^{31}P NMR Chemical Shifts in Palladium Complexes// *Molecules.* **2022**, 27, 2668. **Q2**
2. S.A. Kondrashova, Sh.K. Latypov. DFT Approach for Predicting ^{13}C NMR Shifts of Atoms Directly Coordinated to Pd// *Organometallics.* **2023**, 42, 1951. **Q2**

12.

Разработан новый региоселективный (one-pot) метод синтеза пиразоло[3,4-b]пиридинов, основанный на каскадной реакции 3-арилиден-1-пирролинов с аминопиразолами, позволяющий получать широкий ряд производных пиразоло[3,4-b]пиридина, содержащих аминоэтильный фрагмент, с выходами близкими к количественному. Использование этого метода позволит синтезировать большую библиотеку производных пиразол[3,4-b]пиридина, которые широко используются в фармацевтике, в качестве строительных блоков.



Авторский коллектив

Ризбаева Т.С., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Воронина Ю.К., Сякаев В.В., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Герасимова Д.П., Лодочникова О.А..

Аннотация

Производные пиразол[3,4-*b*]пиридина являются одним из наиболее перспективных строительных блоков, широко используемых в фармацевтике. Так пиразоло[3,4-*b*]пиридиновый фрагмент входит в структуру лекарственных препаратов, таких как Риоцигуат, Гликарамид и является составной частью анксиолитиков – Этазолат, Траказолат, Картазолат. Так же производные пиразол[3,4-*b*]пиридина обладают противомалярийной, противовоспалительной, антилейкемической, антимикробной активностями.

Благодаря широкому применению в медицинской практике было разработано достаточно много методов синтеза пиразолпиридинов. Одним из самых распространённых методов является многокомпонентная реакция между кетоном, содержащий свободную α-метиленовую группу, аминопиразолом и, как правило, ароматическим альдегидом. Первой стадией реакции является конденсация Кнёвенагеля между альдегидом и кетоном, а образовавшийся аддукт вступает в реакцию с пиразол-5-амином с образованием пиразолпиридина. Однако известные методы обладают рядом недостатков, таких как жесткие условия реакции, необходимость использования катализатора. Помимо этого, в пиразолопиридиновый каркас сложно вводить в одну стадию аминогруппу, что связано с большим количеством побочных реакций, возникающих за счёт наличия в системе карбонильных соединений. Всё это способствует удорожанию целевого соединения и усложнению методики.

Ранее в нашей лаборатории разработали новый метод синтеза 2-арилиден-1-пирролинов и показали его возможность вступать в реакции с различными *C*-нуклеофилами. Также следует отметить способность пирролинового цикла раскрываться под действием определенных реагентов. Совокупность этих данных, а также дальнейшее развитие химии 1-пирролинов, определило выбор *N*-нуклеофилов.

Таким образом, в результате проведённых исследований была обнаружена региоселективная реакция солей 3-арилиден-1-пирролиния с аминопиразолами, позволяющая получать производные пиразолопиридина с выходами близкими к количественному. Показана возможность проведения реакции без выделения промежуточных 2-аминопирролидинов. Предложен механизм реакции, который подтверждают наши экспериментальные данные. Первым этапом реакции является атака неподеленной пары атома азота аминопиразола по C=N-связи 1-пирролина с образованием вторичного амина, который подвергается внутримолекулярной циклизации с участием эндоциклической кратной связи циклического имина. Далее следуют раскрытие пирролидинового цикла и окисление до целевого продукта. Важным преимуществом предлагаемого метода является возможность введения в одну стадию аминного фрагмента. Более того, нет необходимости в дополнительной стадии по очистке от катализатора, что делает предложенный метод простым в эксплуатации и даёт широкие возможности для практического получения функционализированных пиразол[3,4-*b*]пиридинов.

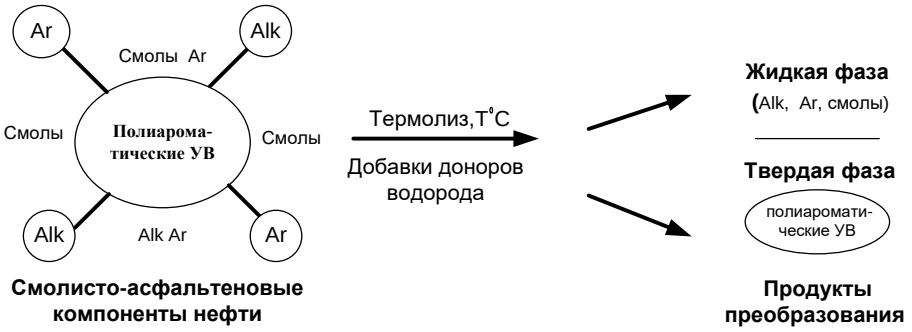
Публикации

1. Rizbayeva T., Smolobochkin A., Gazizov A., Voronina J., Syakaev V., Gerasimova D., Lodochnikova O., Efimov S., Klochkov V., Burilov A., Pudovik M. *One-Step Synthesis of Functionalized Pyrazolo[3,4-b]pyridines via Ring Opening of Pyrrolinium Ion* // The Journal of Organic Chemistry. - **2023**. - V.88. P. 11855–11866. **Q1.**

2. Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. *Производные аминоацеталя как универсальная синтетическая платформа для получения аза-гетероциклов, диарилметанов и дибензоксантенов* // I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты». 18-22 сентября 2023, Казань. Тезисы докладов. - с. 107.

13.

Впервые в процессе термолиза тяжелых нефтей и органического вещества сланцевых пород показано, что в присутствии воды деструкция смолисто-асфальтеновых компонентов сопровождается образованием дополнительного количества полициклических структур с более высокой ароматичностью, что снижает коллоидную стабильность продуктов, как нефтяной дисперсной системы. Для снижения количества образующихся в процессе термолиза полиароматических структур и повышения коллоидной стабильности продуктов обосновано использование высококипящих дистиллятных и мальтеновых фракций, обогащенных би- и трициклическими нафтено-ароматическими углеводородами в качестве добавок доноров водорода.



где:
Ar – моноароматические структуры;
Alk – алкильные заместители с различной длиной цепи.

Авторский коллектив
Косачев И.П., Каюкова Г.П., Якубова С.Г., Миронов Н.А., Милордов Д.В., Якубов М.Р.

Аннотация

Для добычи и частичной переработки тяжелых нефтей, а также освоения углеводородных запасов сланцевых пород в настоящее время используются в основном термические процессы. Негативным фактором термолиза нефтяного сырья является нарушение коллоидной устойчивости и формирование твердой фазы (кокса) в получаемых жидких продуктах. При максимальном снижении вязкости нефтяных объектов в процессах термолиза неизбежно формирование высокомолекулярных полиароматических структур, являющихся предшественниками коксовых частиц Предотвращение подобных процессов возможно с использованием специальных добавок, в качестве которых используются соединения, которые способны легко дегидрироваться с образованием активного водорода. Одной из доступных добавок может служить мальтеновая фракция нефти, представляющая собой смесь смол и масел в соотношении 35:65. На примере тяжелой нефти (ТН)

Ашальчинского месторождения показано, что добавка мальтенов в количестве 2,5-10,0 мас.% позволяет в различных температурных режимах термолиза получать из ТН менее вязкий продукт с минимальным содержанием кокса. Повышение доли добавки мальтенов в составе исходного сырья термолиза до 10 мас.% позволяет обеспечить снижение вязкости до 100 мм^2/с за счет увеличения доли светлых фракции н.к.-350^{0}С в 2.1 раза. При этом групповой углеводородный состав светлых фракций в продукте термолиза практически не зависит от количества добавки мальтеновой фракции (рисунок).

При термолизе органического вещества пород в присутствии воды в сверхкритических условиях (374^{0}С, 21.8 атм) обеспечивается снижение температуры процесса при схожем составе получаемого продукта по сравнению с термолизом без воды. Для предотвращения негативного фактора, связанного с образованием кокса, показана возможность использования различных добавок доноров водорода, что позволяет обеспечить снижение доли высокомолекулярных полиароматических компонентов при термическом преобразовании органического вещества сланцевых пород.

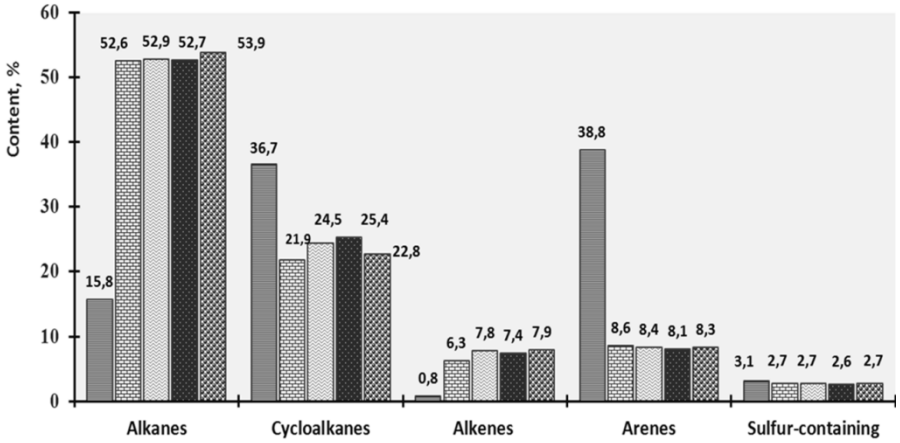


Рис. Групповой углеводородный состав фракции н.к.-350°С продуктов термолиза тяжелой нефти Ашальчинского месторождения (при 415^{0}С и 30 атм)

- исходная нефть;
- исходная нефть без добавок;
- исходная нефть +2.5 % мальтенов;
- исходная нефть +5.0 % мальтенов;
- исходная нефть +10.0% мальтенов

Публикации

1. Kosachev I., Borisov D., Yakubov M., Shamsullin A., Aynullov T. Features of composition of heavy oil thermolysis products produced with addition of maltene fraction // Petroleum Science and Technology - 2023.- Vol. 41, № 3. - P. 302-311. DOI: 10.1080/10916466.2022.2069119, **Q2**.
2. Nasyrova Z.R., Kayukova G.P., Kosachev I P., Vakhin A.V. Effect of Sub- and Supercritical Water on the Transformation of High-Molecular-Mass Components of High-Carbon Rocks from Unconventional Formations (A Review) // Petroleum Chemistry – 2023 - DOI 10.1134/S0965544123030209, **Q3**.
3. Ахметова Г.Р., Тазеева Э.Г., Якубова С.Г., Грязнов П.И., Тазеев Д.И., Фейзрахманов А.И., Турабова Л.Э. Особенности состава смол тяжелых нефтей и их влияние на стабильность асфальтенов // Химия и технология топлив и масел. – 2023. - №1 (635). - Стр.21-24.
4. Kosachev I.P., Borisov D.N., Milordov D.V., Mironov N.A., Yakubova S.G., Yakubov M.R., Shamsullin A.I., Aynullov T.S. Changes in the composition of heavy oil during thermolysis in

the presence of molten sodium without hydrogen // Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization, and Environmental Effects.– 2022. – Vol. 44, Is.:2. – P. 2952-2962. DOI: 10.1080/15567036.2019.1654561, **Q3**

5. Nasyrova Z.R., Kayukova G.P., Shunina E.N., Islamova G.G., Batalin G.A., Morozova E.V., Vakhin A.V., Nurgaliev D.K. Thermal decomposition of kerogen in high-carbon Domanic rock of the Romashkino oilfield in Sub- and Supercritical water // Energy & Fuel. – 2022. – Vol. 36, Is. 7. 3549–3562. DOI: 10.1021/acs.energyfuels.1c04415, **Q1**
6. Nasyrova Z.R., Kayukova G.P., Vakhin A.V. Shmeleva E.I., Mukhamedyarova A.N., Khasanova N.M., Nurgaliev D.K.. Transformation of the organic matter of low-permeability domanik rock in supercritical water and 1-propanol (A Review) // Petroleum Chemistry. – 2022. – Vol. 62, Is. 1. – P. 62–82. DOI: 10.1134/S096554412201008X, **Q3**