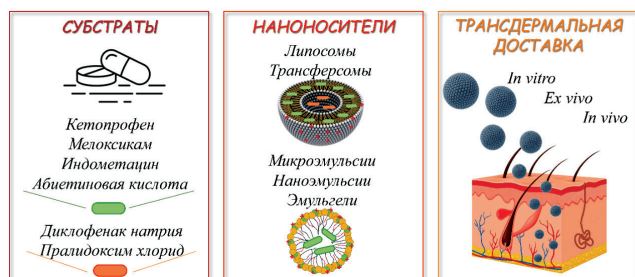




Важнейшие результаты научной деятельности ИОФХ им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, утверждённые Учёным советом ИОФХ на заседании от 17 ноября 2022 г. (протокол № 9)

I.

Разработаны наноразмерные носители (липосомы, трансферсомы, микроэмульсии, наноэмульсии, эмульгели) для трансдермальной терапии воспалительных процессов и отравления токсичными ФОС. Тестирование *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* показало, что модификация наноконтейнеров катионными амфифилами и оптимизация состава приводит к существенному улучшению противовоспалительной и ранозаживляющей активности, значительно превышающей показатели эффективности коммерческих препаратов. Впервые разработана гелевая форма реактиватора ацетилхолинэстеразы пралидоксим хлорида, способная увеличивать выживаемость крыс с 55% до 90% в случае профилактической трансдермальной терапии.



Аннотация. Получены и охарактеризованы новые наноразмерные носители (липосомы, трансферсомы, микроэмульсии, наноэмульсии, эмульгели), предназначенные для трансдермальной доставки лекарственных веществ. Отличительной особенностью разработанных композиций является использование в их составе в качестве модификаторов катионных ПАВ с различной структурой головной группы (аммонийной, борнеольной, пирролидиниевой, имидазолиевой, в том числе, с гидроксипропиловым и карбаматным фрагментами). В

качестве субстратов для инкапсулирования были выбраны нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (кетопрофен, мелоксикам, индометацин и диклофенак натрия), абиетиновая кислота, а также реактиватор ацетилхолинэстеразы пралидоксим хлорид (2-РАМ). Формирование смешанных систем проводили путём нековалентной модификации наноконтейнеров в процессе их получения. Набором методов были оценены физико-химические параметры наносистем: гидродинамический диаметр, дзета-потенциал, индекс полидисперсности, эффективность инкапсулирования и загрузки, а также скорость высвобождения субстратов. Во всех случаях присутствие в системах указанных катионных амфифильных соединений приводило к улучшению таких показателей, как эффективность инкапсулирования, стабильность во времени, и позволяло направленно регулировать скорость высвобождения субстратов. Системы с инкапсулированными веществами были протестированы на способность к трансдермальной диффузии *in vitro* и *ex vivo* с использованием ячеек Франца.

В экспериментах *in vivo* было показано, что: (1) модифицированные липосомы, микро- и наноэмульсии, содержащие НПВС, проявили высокий терапевтический эффект, позволяющий в 2–3 раза ускорить лечение каррагинан-индуцированного отека лапы крыс; (2) микроэмульсии и эмульгели, содержащие 3% карбаматного ПАВ и 1% абиетиновой кислоты, способствовали быстрому заживлению резаной раны и двукратному укреплению ткани по сравнению с контрольной группой; (3) трансферсомы, загруженные 2-РАМ, проявили высокую способность реактивировать ацетилхолинэстеразу эритроцитов при трансдермальном введении, а в комбинации с традиционным лечением отравлений фосфорорганическими веществами обеспечили увеличение выживаемости крыс с 55% до 90%.

Авторский коллектив: Захарова Л.Я., Кузнецова Д.А., Миргородская А.Б., Гайнанова Г.А., Васильева

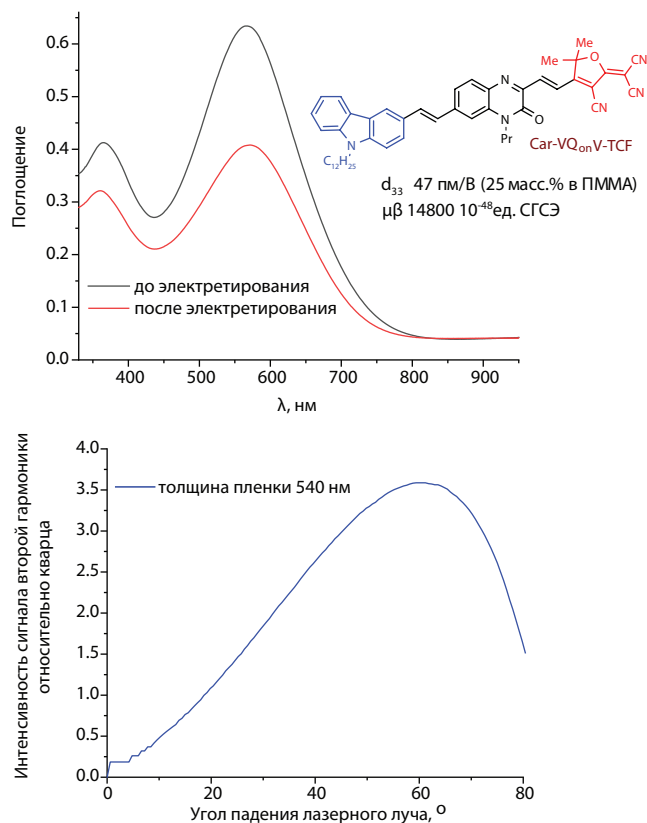
Л.А., Кушназарова Р.А., Васильева Э.А., Кузнецов Д.М., Павлов Р.В., Валева Ф.Г., Зуева И.В., Ленина О.А., Волошина А.Д., Петров К.А., Синяшин О.Г.

Публикации:

1. Kuznetsova D.A., Vasileva L.A., Gaynanova G.A., Vasilieva E.A., Lenina O.A., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Petrov K.A., Zakharova L.Y., Sinyashin O.G. *Cationic liposomes mediated transdermal delivery of meloxicam and ketoprofen: Optimization of the composition, in vitro and in vivo assessment of efficiency* // International Journal of Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 605. – P. 120803. Q1.
2. Gaynanova G.A., Vasileva L.A., Kashapov R.R., Kuznetsova D.A., Kushnazarova R.A., Tyryshkina A.A., Vasilieva E.A., Petrov K.A., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *Self-assembling drug formulations with tunable permeability and biodegradability* // Molecules. – 2021. – Vol. 26, No. 22. – P. 6786. Q2.
3. Kuznetsova D.A., Vasilieva E.A., Kuznetsov D.M., Lenina O.A., Filippov S.K., Petrov K.A., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *Enhancement of the transdermal delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs using liposomes containing cationic surfactants* // ACS Omega. – 2022. – Vol. 7. – P. 25741-25750. Q2.
4. Mirgorodskaya A.B., Koroleva M.Yu., Kushnazarova R.A., Mishchenko E.V., Petrov K.A., Lenina O.A., Vyshtakalyuk A.B., Voloshina A.D., Zakharova L.Ya. *Microemulsions and nanoemulsions modified with cationic surfactants for improving the solubility and therapeutic efficacy of loaded drug indomethacin* // Nanotechnology – 2022. – Vol. 33. – P. 155103. Q2.
5. Mirgorodskaya A., Kushnazarova R., Pavlov R., Valeeva F., Lenina O., Bushmeleva K., Kuryashov D., Vyshhtakalyuk A., Gaynanova G., Petrov K., Zakharova L. *Supramolecular tools to improve wound healing and antioxidant properties of abietic acid: Biocompatible microemulsions and emulgels* // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – P. 6447. Q2.
6. Kuznetsov D.M., Kuznetsova D.A., Zakharova L.Ya. *Liposomes modified with borneol-containing surfactants for transdermal delivery of hydrophilic substrates* // Russian Chemical Bulletin – 2022. – Vol. 71, No. 9. – P. 1887-1896. Q4.

2.

Получен новый композиционный полимерный материал на основе хромофора с карбазольным донорным, трицианофуранильным акцепторным фрагментами и дивинилхиноксалиновым π -электронным мостиком; материал проявляет высокую квадратичную нелинейно-оптическую активность при оптической прозрачности в ближней ИК области, что делает его перспективным для использования в оптических модуляторах, необходимых при создании локальных сетей ближнего действия.



Аннотация. Существуют три основные рабочие длины волн для оптоволоконной связи: 850 нм, 1310 нм и 1550 нм. Использование оптоволоконной связи на длине волны 850 нм позволяет создавать локальные сети ближнего действия с передачей сигнала на расстояние порядка 300 метров. Одним из ограничений при создании эффективных органических электрооптических материалов для модуляции на длине волны 850 нм является малое число хромофоров, характеризующихся одновременно большой первой гиперполяризуемостью (β), молекулярной НЛЮ активностью и оптической прозрачностью на длине волны 850 нм. Это связано с тем, что изменения в структуре красителя (введение более сильных донорных и акцепторных фрагментов, расширение π -сопряжённой системы), приводящие к росту значений β , ведут к значительному батохромному сдвигу вплоть до ближней ИК области, что ухудшает прозрачность материала. Нами разработан метод получения хромофора Car-VQ_{on}V-TCF [1]. Предварительно было изучено влияние заместителей в различных анилиновых донорных и гетероциклических акцепторных/донорных фрагментах на выходы основного 1,2-транс- и побочного 1,1-изомерных D- π -A-хромофоров в Pd-катализируемой реакции Хека [2]; из полученных 1,2-транс-изомеров D- π -A хромофоров – производных хинолина, хиноксалина, бензотиазола, карбазола и индолизина – отобран для расширения π -системы хромофор состава карбазол-винил-хиноксалинон с гипсохромным сдвигом максимума поглощения относительно других сочетаний D/A. Хромофор Car-VQ_{on}V-TCF с расширен-

ным π -электронным мостиком характеризуется одним из рекордных по величине значений показателя эффективности хромофоров (произведения дипольного момента и первой гиперполяризуемости, $\mu\beta$), характерных для хромофоров, оптически прозрачных на длине волны 850 нм. Полимерный материал с 25 масс% содержанием хромофора Car-VQ_{on}-V-TCF в PMMA демонстрирует большой стабильный во времени НЛО коэффициент d_{33} 47 пм/В, измеренный методом генерации второй гармоники на фемтосекундном оборудовании; 92% отклика сохраняется после 1000 ч при хранении при температуре окружающей среды. Показана фотостабильность материала к действию лазерных импульсов с пиковой интенсивностью до 11.6 ГВт см⁻². Сочетание вышеупомянутых свойств делает Car-VQ_{on}-V-TCF/PMMA перспективным кандидатом для создания оптических модуляторов на длине волны 850 нм.

Авторский коллектив: Калинин А.А., Шарипова С.М., Шмелёв А.Г., Вахонина Т.А., Фоминых О.Д., Балакина М.Ю.

Публикации:

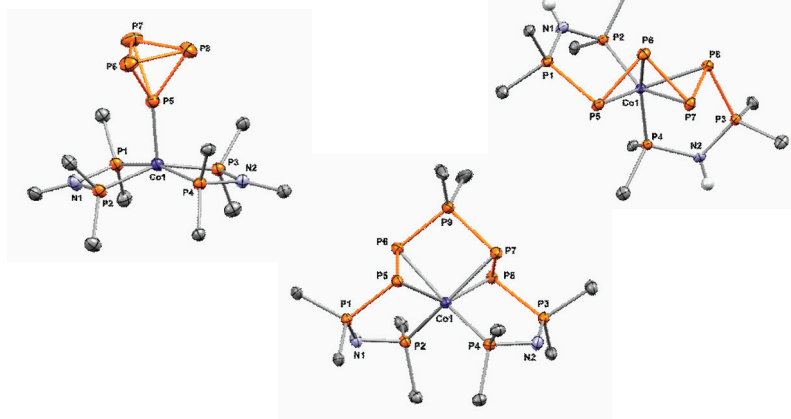
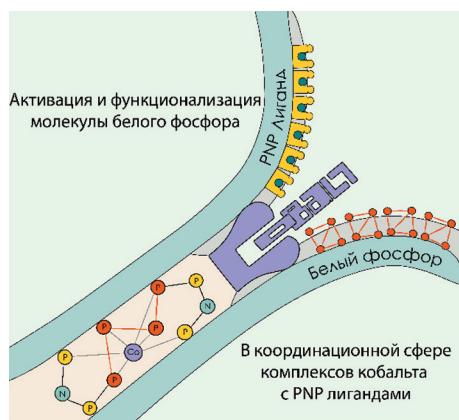
1. Islamova L.N., Kalinin A.A., Gaysin A.I., Fazleeva G.M., Shmelev A.G., Sharipova S.M., Shalin N.I., Mukhtarov A.S., Vakhonina T.A., Fominykh O.D., Balakina M.Yu.:

The effect of the additional phenyl moiety on the linear and quadratic nonlinear optical properties of chromophores with vinyl-quinoxalinone-vinyl π -bridge // J. Photochem. Photobiology, A. – 2022. – Vol. 52431. – P. 114013. doi.org/10.1016/j.jphotochem.2022.114013 (IF = 5.14). Q2.

2. Islamova L.N., Fazleeva G.M., Sharipova S.M., Shustikov A.A., Tanysheva E.G., Kalinin A.A. *Heck reaction in the synthesis of D- π -A chromophores: The effect of donor and acceptor on the ratio of 1,2- trans- and 1,1-isomer olefins*. Synthetic Commun. – 2022. – Vol. 52, No. 4, – P. 554–563. /doi.org/10.1080/00397911.2022.2037650 (IF = 1.93). Q3.

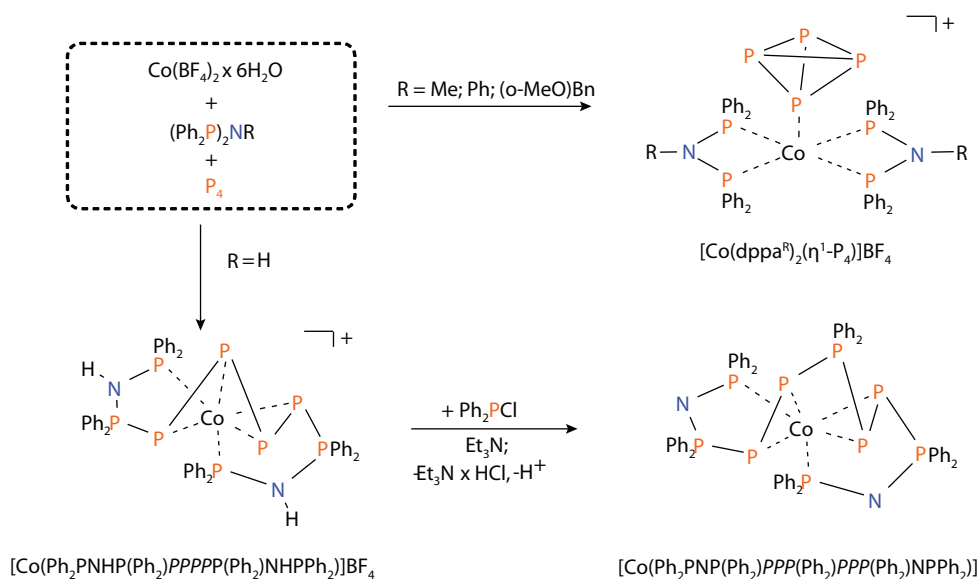
3.

Разработан новый подход к функционализации молекулы белого фосфора (P₄), позволяющий эффективно получать новые полифосфорные соединения в координационной сфере комплексов переходных металлов. Установлен механизм и структура интермедиатов процесса металлокомплексной активации, трансформации и последующей функционализации молекулы P₄ в координационной сфере комплексов кобальта с PNP лигандами.



Аннотация. Промышленный синтез востребованных фосфорорганических соединений зачастую включает в себя экологически неблагоприятную стадию хлорирования молекулы белого фосфора с получением пожароопасных и высокотоксичных фосфорных производных. Одной из возможных экологичных альтернатив этого процесса является металлокомплексная активация и функционализация P₄, которая уже на протяжении нескольких десятилетий является предметом повышенного интереса научного сообщества. Несмотря на значительный прогресс в этой области химии, фундаментальные основы реакционной способности молекулы P₄ по отношению к активным центрам комплексов переходных металлов и механизм её трансформации в координационной сфере комплексообразователя недостаточно раскрыты и являются одной из наиболее важных задач современной фосфорной химии.

Разработан удобный подход к активации, трансформации и последующей функционализации молекулы белого фосфора в координационной сфере комплексов кобальта с PNP лигандами. Использование *N,N*-бис(дифенилфосфино) амина в качестве лиганда приводит к трансформации тетраэдра P₄ в *zig-zag*овую цепь с образованием комплекса [Co(Ph₂PNHP(Ph₂))PPPP(Ph₂)NHPP(Ph₂)]BF₄. DFT анализ электронной структуры комплекса показал, что в ходе реакции металлоцентр претерпевает окисление Co(I)–Co(III), а молекула P₄ раскрывается в фрагмент PPPP⁴⁺ с угловой конфигурацией. Установлено, что наличие органического заместителя у атома азота в PNP лиганде оказывает существенное влияние на процесс активации и трансформации молекулы белого фосфора. Использование *N,N*-бис(дифенилфосфино)метиламина



(dppa^{Me}), *N,N*-бис(дифенилфосфино)анилина (dppa^{Ph}) или *N,N*-бис(дифенилфосфино)(2-метоксибензил)амин (dppa^{MeOBn}) в качестве лиганда приводит к образованию комплексов $[\text{Co}(\text{dppa}^{\text{R}})_2(\eta^1\text{-P}_4)]\text{BF}_4$ с η^1 -координированной молекулой P_4 . Полученные результаты позволяют предположить, что трансформация молекулы белого фосфора с образованием *зиг-загов*ых P_4 фрагментов протекает через образование интермедиатов с $\eta^1\text{-P}_4$ лигандом. Исследование реакционной способности комплекса $[\text{Co}(\text{Ph}_2\text{PNHP}(\text{Ph}_2)\text{PPPPP}(\text{Ph}_2)\text{NHPPH}_2)]\text{BF}_4$ по отношению к Ph_2PCl в основной среде позволило синтезировать новый комплекс $[\text{Co}(\text{Ph}_2\text{PNP}(\text{Ph}_2)\text{PPP}(\text{Ph}_2)\text{PPP}(\text{Ph}_2)\text{NPPH}_2)]\text{BF}_4$, содержащий уникальный P_6 -лиганд. Реакция сопровождается депротонированием связей N-H и функционализацией тетрафосфорного фрагмента лиганда путем внедрения группы PPh_2 по центральной связи P-P тетрафосфорного фрагмента, полученного в координационной сфере кобальта из белого фосфора. Полученные результаты открывают новые возможности и перспективы использования PNP лигандов и других электрофильных субстратов в процессе металлокомплексной функционализации молекулы белого фосфора.

Авторский коллектив: Яхваров Д.Г., Кучкаев Айрат М., Кучкаев Айдар М., Зуева Е.М., Добрынин А.Б., Исламов Д.Р., Горбачук Е.В., Сухов А.В., Бабаев В.М., Сияшшин О.Г.

Публикации:

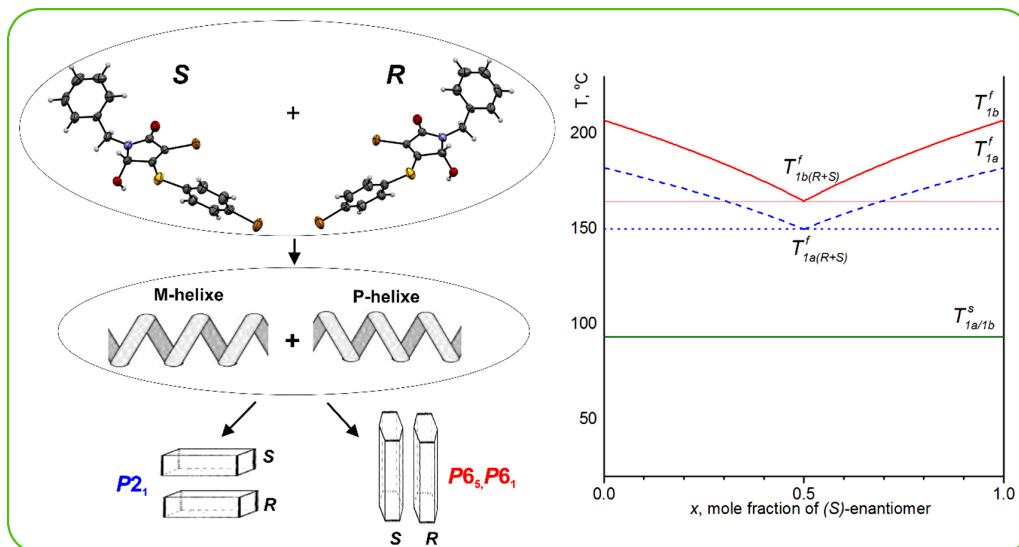
1. Kuchkaev Airat M., Kuchkaev Aidar M., Khayarov K.R., Zueva E.M., Dobrynin A.B., Islamov D.R., Yakhvarov D.G. *PNP ligands in cobalt-mediated activation and functionalization of white phosphorus* // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2022. <https://doi.org/10.1002/anie.202210973> (IF = 16,823; Q1).
2. Kuchkaev Airat M., Shmelev N.Y., Kuchkaev Aidar M., Sukhov A.V., Babaev V.M., Khayarov K.R., Gushchin A.L., Sokolov M.N., Sinyashin O.G., Yakhvarov D.G. *Hydrolysis of element (white) phosphorus under the*

*action of heterometallic cubane-type cluster $\{\text{Mo}_3\text{PdS}_4\}$ // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, Is. 3, No. 538 (IF = 4,927; Q2).*

3. Yakhvarov D.G., Kuchkaev Aidar M., Kuchkaev Airat M., Gorbachuk E.V., Sinyashin O.G. *From white to black: important intermediates and new materials based on element phosphorus* // Sixth International Scientific Conference “Advances in synthesis and complexing” 26–30 September 2022, Moscow. Book of Abstracts. – P. 63 (приглашённый).
4. Kuchkaev Airat M., Kuchkaev Aidar M., Khayarov Kh.R., Zueva E.M., Dobrynin A.B., Islamov D.R., Yakhvarov D.G. *Cobalt-mediated white phosphorus activation: PNP ligands case* // III Научная конференция с международным участием “Динамические процессы в химии элементорганических соединений”, посвященная 145-летию со дня рождения академика А. Е. Арбузова. 12–15 сентября 2022, Казань. Книга тезисов. – С. 51 (устный).

4.

Впервые обнаружен, сформулирован и исследован феномен “двойной энантиофобности” при кристаллизации рацемических смесей хиральных соединений, состоящий в способности дважды спонтанно расщепляться на энантиомеры с образованием двух кристаллохимически различных конгломератов. Для обнаруженных уникальных систем “конгломерат 1 – конгломерат 2” и “конгломерат 1 – конгломерат 2 – рацемический кристалл” построены фазовые диаграммы, не имеющие аналогов в стерео- и кристаллохимической литературе. С привлечением комплекса квантово-химических расчётов и структурного анализа выявлено фундаментальное различие гомо- и гетерохирального типов связывания в ключевой серии соединений, что представляет собой важную теоретическую базу для понимания движущих сил спонтанного разделения энантиомеров.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 17-13-01209.

Аннотация. Обнаружена аномально высокая склонность к спонтанному разделению энантиомеров при кристаллизации серии тиопроизводных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она (Схема 1).

Для соединений **1** и **2** нами установлено уникальное “дважды энантиофобное” поведение, т.е. образование при кристаллизации двух полиморфных рацемических конгломератов при достоверном отсутствии кристаллов рацемического соединения. По рентгенодифракционным данным в обеих модификациях основным супрамолекулярным мотивом является гомохиральная цепочка различной симметрии, дополнительно сшитая посредством вторичных взаимодействий, что является причиной ее уникальной устойчивости и воспроизводимости. На основании данных дифференциальной сканирующей калориметрии для рацемических конгломератов сделана количественная оценка термохимических параметров энантиоцистых фаз, идентифицирован вид энергетической и фазовой диаграмм бинарных систем.

Для соединения **3** нами обнаружены три кристаллические фазы, а именно два нормальных конгломерата и рацемическое соединение, что представляет собой не менее уникальную систему. Пара “синтонных полиморфов” по-

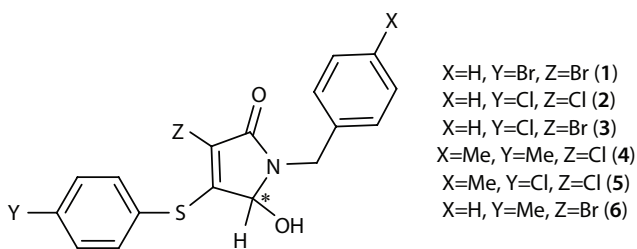


Схема 1. Структурная формула исследованных соединений. Звездочкой отмечен асимметрический атом углерода.

лучена нами для сульфида **4** – рацемическое соединение и ограниченный твёрдый раствор на основе рацемического соединения. Для соединения **5** получены два упаковочных полиморфа, являющихся рацемическими соединениями. Соединение **6** формирует кристаллы двух типов – редкую пару “конгломерат – рацемическое соединение”.

С привлечением методов квантовой химии выявлена принципиальная разница между гомо- и гетерохиральными кристаллами в рамках ключевой серии соединений, заключающаяся в различной взаимной ориентации донорных и акцепторных групп в межмолекулярной водородной связи.

Авторский коллектив: Герасимова Д.П., Файзуллин Р.Р., Захарычев Д.В., Сайфина А.Ф., Лодоchnikова О.А.

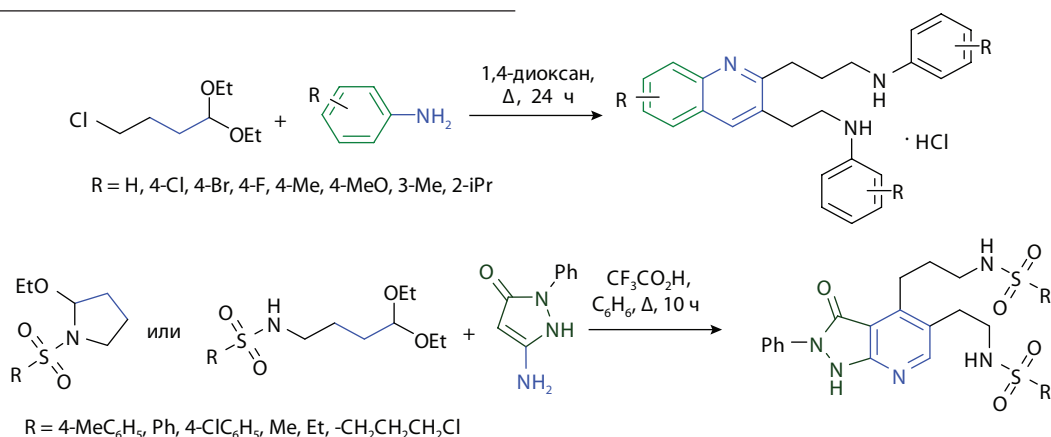
Публикации:

- Lodochnikova O.A., Zaripova A.R., Fayzullin R.R., Samigullina A.I., Vandyukova I.I., Potapova L.N., Kurbangalieva A.R. “Doubly enantiophobic” behavior during crystallization of racemic 1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one thioether // CrystEngComm. – 2018. – Vol. 20, Is. 23. – P. 3218-3227. DOI: 10.1039/C8CE00369F. Q1.
- Gerasimova D.P., Saifina A.F., Zakharychev D.V., Fayzullin R.R., Kurbangalieva A.R., Lodochnikova O.A. The second example of doubly enantiophobic behavior during crystallization: a detailed crystallographic, thermochemical and spectroscopic study // CrystEngComm. – 2021. – Vol. 23, Is. 21. – P. 3907-3918. DOI: 10.1039/D1CE00227A. Q1.
- Gerasimova D.P., Zakharychev D.V., Saifina A.F., Fayzullin R.R., Kurbangalieva A.R., Lodochnikova O.A. Homochiral vs. heterochiral crystallization of 3-pyrrolin-2-one thioether results in the score 2:1 in favor of homochirality // Cryst. Growth Des. – 2022. 10.1021/acs.cgd.2c00916. Q1.
- Gerasimova D.P., Saifina A.F., Zakharychev D.V., Vandyukova I.I., Fayzullin R.R., Kurbangalieva A.R.; Lodochnikova O.A. Packing polymorphism on the example of 5-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-3-chloro-4-[(4-chlorophenyl)sulfanyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one:

- a crystallographic, thermochemical, and spectroscopic study* // J. Struct. Chem. – 2020. – Vol. 61, Is. 3. – P. 476-488. DOI: 10.1134/S0022476620030142. Q4.
5. Gerasimova D.P., Saifina A.F., Zakharychev D.V., Zaripova A.R., Fayzullin R.R., Kurbangalieva A.R., Lodochnikova O.A. *Chirality-dependent hydrogen bonding and energetics of diastereomorphic crystals of 1-benzyl-3-bromo-5-hydroxy-4-[(4-methylphenyl)sulfanyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one* // J. Struct. Chem. – 2021. – Vol. 62, Is. 5. – P. 727-739. DOI: 10.1134/S0022476621050097. Q4.
6. Gerasimova D.P., Faizova R.G., Zakharychev D.V., Saifina A.F., Kurbangalieva A.R., Lodochnikova O.A. *Stability and reproducibility of the dimeric motif in thioether crystals 3-bromo-5-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones* // J. Struct. Chem. – 2022. – Vol. 63, Is. 10. – Art. 99529. DOI: 10.26902/JSC_id99529. Q4.

5.

Разработан новый “one-pot” региоселективный метод синтеза неизвестных ранее конденсированных производных пиридина – 2,3-дизамещённых хинолинов и производных 1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-она. Метод базируется на новой каскадной реакции функционально замещённых 1,1-диэтоксипропанов с ароматическими аминами и 1-фенил-4-аминопиразол-5-оном, позволяющий получать целевые соединения с высокими выходами. Ряд синтезированных производных проявил высокую селективность по отношению к линиям опухолевых клеток аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека при низкой токсичности для нормальных клеток печени по сравнению с Тамоксифеном.



Аннотация. Конденсированные азотсодержащие гетероциклические соединения привлекают пристальное внимание исследователей, благодаря широким возможностям использования в медицинской практике. Представителем этого класса соединений являются хинолины, известные своей разнообразной биологической активностью. В качестве примера можно привести Бозутиниб, используемый для лечения миелолейкоза, Хлорохинин – это лекарство, которое в основном используется для профилактики и лечения малярии. Весьма интересно, что он также изучается для лечения COVID-19. Пиразоло[3,4-*b*]пиридина, являющиеся конденсированными производными пиридина, часто встречаются в структуре лекарственных препаратов. К пиразолопиридиновым средствам относят анксиолитики – группа психотропных средств, которые уменьшают или устраняют страх, тревогу (Этазолат, Траказолат и Каргазолат).

Благодаря широкому спектру активности было разработано несколько основных методов синтеза конденсированных производных пиридина. Преимущественно для синтеза этого класса соединений используют анилин и его производные, что позволяет получать разнообразные хинолины. Достаточно давно хинолины получают по реакции Дебнера-Миллера. В “классическом” варианте используют анилин, α,β -ненасыщенный альдегид или

кетон. Следует отметить, что наблюдается тенденция – наибольшую биологическую активность показывают соединения, содержащие алкильные заместители в пиридиновом кольце конденсированного гетероцикла. Вероятно, это связано с увеличением липофильности и как следствие улучшением проницаемости в клетку.

Ранее в нашей лаборатории было показано, что производные 1,1-диэтоксипропана – N-(4,4-диэтоксипропил)сульфонамид и N-(4,4-диэтоксипропил)мочевина, в присутствии C-нуклеофилов способны подвергаться внутримолекулярной циклизации с образованием замещённых пирролидинов. Опираясь на эти данные, мы предположили, что использование в этой реакции в качестве нуклеофильной компоненты различные амины позволит получить ранее неизвестные гетероциклические соединения.

Взаимодействие 4-хлор-1,1-диэтоксипропана с анилином в кипящем хлороформе приводит к образованию 2,3-дизамещённого хинолина с небольшим выходом. Оптимизацией условий этой реакции удалось повысить выход целевого соединения до 75%. Аналогичным образом, с образованием хинолинов, взаимодействуют с 4-хлор-1,1-диэтоксипропаном и другие ароматические амины, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители.

С целью расширить ряд производных пиридина в качестве аминного фрагмента нами был выбран коммерчески доступный 1-фенил-4-аминопиразол-5-он. Реакция аминопиразолона с 4-хлор-1,1-диэтоксипутаном не привела к целевому продукту. Использование N-(4,4-диэтоксипутил)сульфониламидов в реакциях с аминопиразолоном в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты привело к производным 1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она. В ходе проведенных исследований было установлено, что N-(4,4-диэтоксипутил)сульфониламиды, содержащие как арильные, так и алкильные заместители у атома серы, взаимодействуют с 1-фенил-4-аминопиразол-5-оном с образованием пиразолопиридинов. Весьма примечательно, что использование в этой реакции вместо N-(4,4-диэтоксипутил)сульфониламида 2-этоксипирролидина так же позволяет получить целевые соединения.

Таким образом, в ходе проведенных исследований нами был разработан новый региоселективный метод синтеза неизвестных ранее конденсированных производных пиридина – 2,3-дизамещенных хинолинов и производных 1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она, основанный на каскадной реакции функционально замещенных 1,1-диэтоксипутанов с различными анилинами и 1-фенил-4-аминопиразол-5-оном. Среди синтезированных производных хинолина, выявили соединения, обладающие высокой селективностью в отношении линии опухолевых клеток HuTu-80 и меньшей токсичностью относительно нормальных клеток печени по сравнению с препаратом сравнения Тамоксифеном.

Авторский коллектив: Ризбаева Т.С., Смолочкин А.В., Газизов А.С., Сякаев В.В., Стрельник А.Г., Литвинов И.А., Бурилов А.Р., Пудовик М.А.

Публикации:

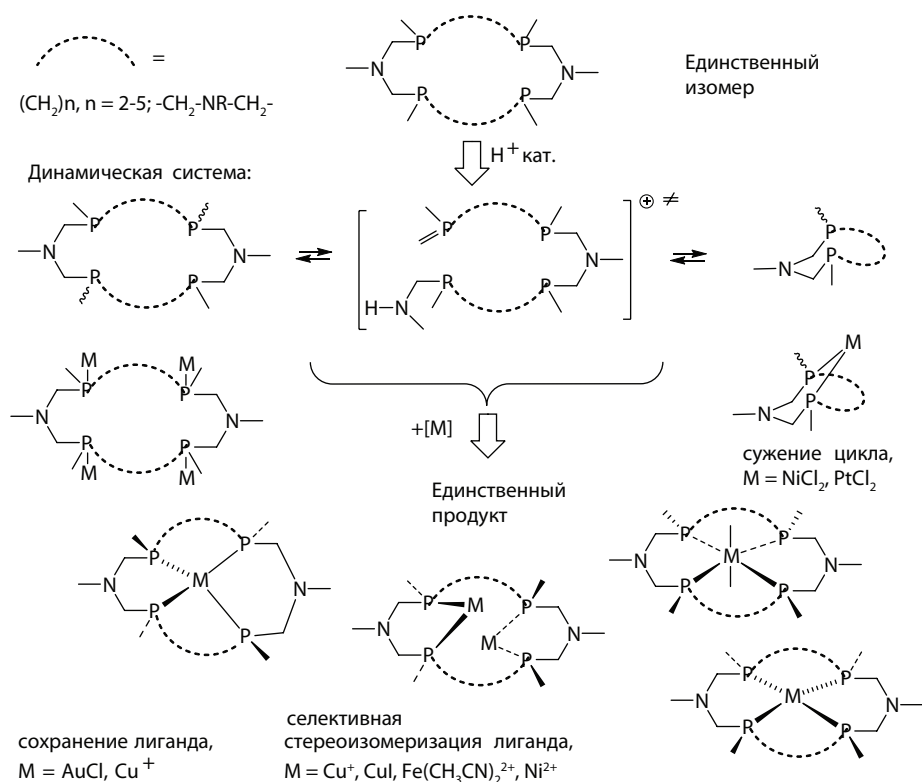
1. Rizbayeva T., Smolobochkin A., Gazizov A., Voronina J., Strelnik A., Syakaev V., Litvinov I., Burirov A., Pudovik M. *One-pot synthesis of novel functionalized fused pyridine derivatives via consecutive pyrrolidine ring-closure/ring-opening/formal aza-diels-alder reactions* // The Journal of Organic Chemistry. – 2022. – Vol. 87. – P. 11350-11361. DOI: 10.1021/acs.joc.2c00827 (Scopus - Q1).
2. Smolobochkin A., Rizbayeva T., Gazizov A., Voronina J., Dobrynin A., Gildebrant A., Strelnik A., Sazykin I., Burirov A., Pudovik M., Sazykina M. *Acid-catalyzed intramolecular imination/nucleophilic trapping of 4-aminobutanal derivatives: one-pot access to 2-(pyrazolyl)pyrrolidines* // European Journal of Organic Chemistry. – 2019. – No. 33. – P. 5709-5719. DOI: 10.1002/ejoc.201900868 (Scopus - Q1).
3. Gazizov A., Smolobochkin A., Anikina E., Strelnik A., Burirov A., Pudovik M. *Acid-mediated C-N bond cleavage in 1-sulfonylpyrrolidines: An efficient route towards dibenzoxanthenes, diarylmethanes, and resorcinarenes* // Synlett. – 2018. – Vol. 29. – P. 467-472. DOI: 10.1055/s-0036-1590954 (Scopus - Q1).

6.

Впервые обнаружено новое для циклических третичных фосфинов явление – самопроизвольная перегруппировка циклического скелета благодаря наличию эндоциклического фрагмента PCN_2 в ходе комплексообразования макроциклических фосфинов с ионами переходных металлов. Высокая селективность этих необычных реакций демонстрирует принципиальную возможность управления реализуемой в растворе макроцикла динамической системой взаимопревращающихся аминотилфосфинов за счёт образования наиболее стабильного комплекса с лигандом. Обнаруженное явление может найти применение в синтезе новых и изучении механизма действия уже зарекомендовавших себя катализаторов окисления водорода в топливных элементах.

Аннотация. В лаборатории Фосфорорганических лигандов разработан эффективный метод стереоселективного синтеза циклических и макроциклических фосфинов с эндоциклическим фрагментом PCN_2 , основанный на ковалентной самосборке. Синтезирован широкий круг 7-, 8- и 9- членных дифосфинов, а также 14-, 16-, 18-, 20- и 22-членных тетрафосфинов. Обнаружено, что в реакционных смесях и растворах выделенных макроциклических соединений формируется динамическая система (ДС) взаимопревращающихся ациклических, циклических и макроциклических ди- и тетрафосфинов.

В настоящем важнейшем результате представлены новые методы синтеза комплексов переходных металлов с макроциклическими аминотилфосфиновыми лигандами и выявлена критическая способность иона металла воздействовать на динамическую систему, состоящую из множества аминотилфосфинов ациклического, циклического и макроциклического строения: ускорять достижение равновесия динамической системы, “выбирать” и стабилизировать наиболее геометрически подходящий лиганд из динамической системы, смещая равновесие в сторону его образования. Впервые показано, что введение каталитических количеств иона железа (II) (5–10 мол%) в раствор чистого *RSSR*-изомера 16-членного аминотилфосфина заметно ускоряет превращения лиганда в динамическую систему взаимопревращающихся продуктов – стереоизомеров и среднециклических аминотилфосфинов, тогда как эквимольное количество иона железа стабилизирует *RSSR*-изомер в виде соответствующего октаэдрического комплекса. Показано, что с металл-ионами, для которых в комплексах характерна плоско-квадратная (комплексы никеля(II) конфигурация центрального иона, образуются устойчивые комплексы макроциклических диазатетрафосфациклоалканов с *RSSR* конфигурацией хиральных атомов фосфора; с металл-ионами, для которых в комплексах характерна тетраэдрическая конфигурация (комплексы меди(I) – **устойчивые комплексы макроциклических диазатетрафосфациклоалканов с *RRRR/SSSS* конфигурацией**



хиральных атомов фосфора независимо от конфигурации исходного тетрафосфинового лиганда. Ионы металлов с октаэдрическим лигандным окружением (комплексы Fe(II)) способны стабилизировать обе стереоизомерные формы в виде *транс*- или *цис*-комплексов соответственно. Показано, что ионы металла, образующие прочные (нелабильные) комплексы с циклическими и макроциклическими лигандами, в частности ионы золота(I) в случае мостиковой координации лиганда, независимо от его конфигурации, стабилизируют лиганд, тем самым предотвращая возможные превращения. В то же время избыточное количество иона золота в растворах с 1,5,3,7-диазадифосфациклооктанами способствует стабилизации 16-членного аминотетрафосфина на темплате Au_3Cl_2 .

Таким образом, способность аминотетрафосфиновых лигандов превращаться под действием иона металла и “подстраиваться” под геометрию, требуемую ионом металла, позволяет отнести последние к категории “умных” лигандов.

Авторский коллектив: Мусина Э.И., Балуева А.С., Стрельник И.Д., Карасик А.А.

Публикации:

1. Musina E.I., Wittmann T.I., Lönnecke P., Hey-Hawkins E., Karasik A.A., Sinyashin O.G. *Novel representatives of 16-membered aminomethylphosphines with alkyl substituents at nitrogen and their gold(I) complexes* // Russ.

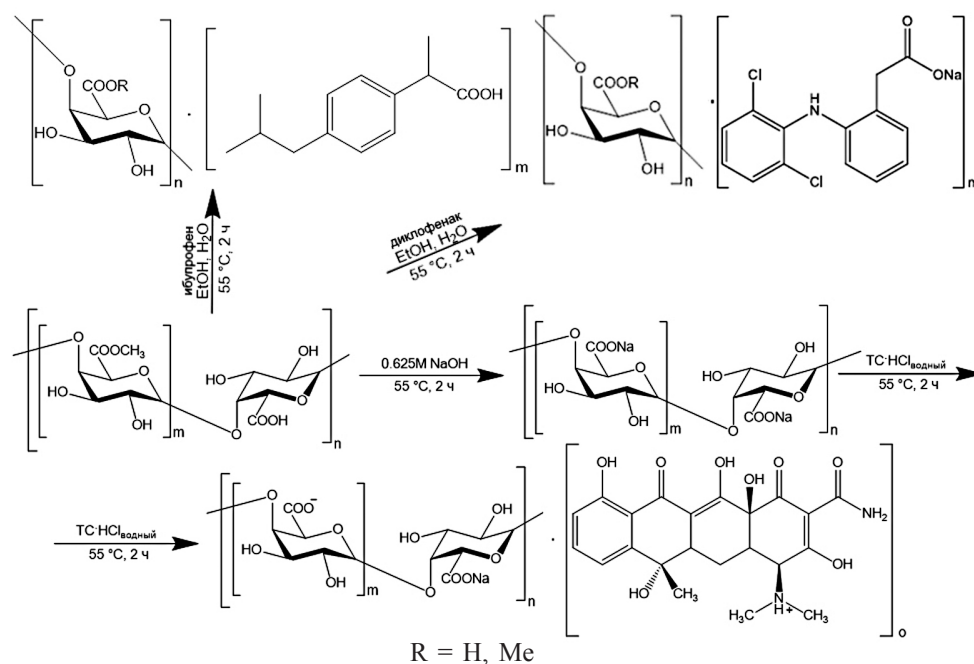
Chem. Bull. – 2018. – Vol. 67. – P. 328-335. 10.1007/s11172-018-2078-7. Q4.

2. Musina E., Wittmann T., Latypov Sh., Kondrashova S., Lönnecke P., Litvinov I., Hey-Hawkins E., Karasik A. *Self-assembly of chiral 1,8-diaza-3,6,10,13-tetraphosphacyclotetradecanes via dynamic transformation of 7- and 14-membered aminomethylphosphines* // Eur. J. Inorg. Chem. – 2019. – Vol. 2019. – P. 3053-3060. 10.1002/ejic.201900386. Q2.
3. Musina E.I., Wittmann T.I., Shpagina A.S., Karasik A.A., Lönnecke P., Hey-Hawkins E. *Stereoselective synthesis of the RPSPPRP isomer of 22-membered P_4N_2 macrocycles* // Mendeleev Commun. – 2020. – Vol. 30. – P. 697-699. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.11.002. Q3.
4. Musina E.I., Wittmann T.I., Musin L., Balueva A.S., Shpagina A.S., Litvinov I.A., Lönnecke P., Hey-Hawkins E., Karasik A.A., Sinyashin O.G. *Dynamic covalent chemistry approach toward 18-membered P_4N_2 macrocycles and their nickel(II) complexes* // J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 85. – P. 14610-14618; DOI: 10.1021/acs.joc.0c01317. Q1.
5. Musina E.I., Strel'nik I.D., Shpagina A.S., Balueva A.S., Wittmann T.I., Fayzullin R.R., Karasik A.A. *Complexation of 16-membered P_4N_2 macrocycles with Fe(II) ion as tool for stabilization of their RPSPPRP stereoisomers* // Polyhedron. – 2022. – Vol. 225, No. 116053. DOI: 10.1016/j.poly.2022.116053. Q2.

7.

Впервые на основе пектиновых полисахаридов разработаны водорастворимые системы доставки нестероидных противовоспалительных препаратов Ибупрофен и Диклофенак, противомикробного препарата Тетрациклин, позволяющие снизить токсичность лекарственных средств

при сохранении их активности. Высокие показатели противовоспалительной активности, низкая токсичность комплексов, отсутствие признаков негативного (ульцерогенного) воздействия на желудок при однократном введении, а также антимикробная активность обуславливает перспективность полученных пектиновых комплексов в качестве новых пролонгированных лекарственных форм для их перорального применения.



Аннотация. Пектин является одним из немногих полисахаридов, обладающих биомедицинской активностью, поэтому перспективен для доставки лекарств. Впервые с использованием методов порошковой дифрактографии, ДСР, ИК и ЯМР спектроскопии установлено, что пектиновые полисахариды образуют достаточно устойчивые комплексы с нестероидными противовоспалительными препаратами Ибупрофен (ПИБП, схема) и Диклофенак (ПДкл), а также противомикробным препаратом Тетрациклин (ПГNaTC). Оптимизированы методы получения комплексов, выявлено максимальное количество ЛС, которое связывается с пектином (Ибупрофен 14 масс%, Диклофенак 11 масс%, Тетрациклин 6.7 масс%), определена стехиометрия полученных комплексов (ПИБП, ПДкл и ПГNaTC), установлена стабильность продуктов методом ТГА/ДСК.

Механизм действия НПВС включает ингибирование биосинтеза простагландинов E_2 и I_2 . Поскольку последние соединения обладают гастропротекторными свойствами, их ингибирование НПВС приводит к нарушению функций желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкого и толстого кишечника (диспепсия, боли в животе, образование язв и эрозий, перфорация язвы и желудочно-кишечное кровотечение и т.д.). Тетрациклин мало растворим в воде (~400 мг/л), труднорастворим в спирте (~20 г/л), как

и другие антибиотики, вызывает тяжелые поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Комплекс ПИБП не токсичен в дозе 8400 мг/кг ($LD_{50} > 8400$ мг/кг), т.е. относится к категории “малотоксичных” веществ по ГОСТ 12.1.007-76. Показано *in vivo* (мыши), что ПИБП в терапевтической дозе 385 мг/кг в эквимоларной дозе с Ибупрофеном, применявшийся в течение 10 дней, не оказывал ульцерогенного эффекта. При однократном введении ПИБП в группе лабораторных животных ульцерогенный эффект снизился на 0.34 балла, или на 24% по сравнению с эквимоларной дозой Ибупрофена. Результат был получен на 28 лабораторных крысах, разделённых на 4 группы по 6 особей в каждой.

На модели “Формалиновый отёк лапы у крыс” исследована противовоспалительная активность ПИБП в эквимоларной дозе с Ибупрофеном (500 мг/кг). Показано снижение отёка по сравнению с контролем без препаратов на 10.1 (Ибупрофен) и 25.1% (ПИБП) соответственно, т.е. ПИБП оказался в 2.5 раза более эффективен, чем исходный препарат.

На модели “Каррагинановый отёк лапы у крыс” комплекс ПДкл в дозах 31.25 и 62.5 мг/кг проявил равноценный противовоспалительный эффект по сравнению с препаратом Диклофенак в эквимоларных дозах 5 и 10 мг/

кг. Через 24 часа во всех опытных группах объем лапы не превышал исходный уровень, то есть отёк полностью пропал. В результате исследования острой токсичности Диклофенака было показано, что полулетальная доза $LD_{50} = 393.00$ мг/кг (369.31 ± 415.16), летальная $LD_{100} = 492.50$ мг/кг. Комплекс ПДкл в дозе 3125.5 мг/кг, эквимолярной дозе Диклофенака LD_{100} (500 мг/кг) оказался не токсичен, т.к. не приводил к гибели животных. Это подтверждает существенное снижение токсичности препарата Диклофенак при его комплексообразовании с цитрусовым пектином.

В результате исследования ulcerogenic действия комплекса ПДкл при однократном введении мышам в дозе 3125.5 мг/кг, эквимолярной дозе Диклофенака LD_{100} (500 мг/кг) не было выявлено признаков раздражения, гиперемии, язв на слизистой желудка. То есть, комплекс ПДкл в дозе 3125.5 мг/кг оказался не только не токсичен, но и при однократном пероральном введении не проявлял признаков ulcerogenic воздействия на желудок. В группе мышей, которым в течение 10 дней вводили Диклофенак в дозе 5 мг/кг, у всех животных наблюдались признаки гиперемии и усиления сосудистого рисунка (“звездочек”) на большей части внутренней поверхности тела желудка, наибольшие изменения – в нижнем отделе по малой кривизне желудка. В области верхнего отдела (дна желудка) каких-либо патоморфологических изменений под действием препарата не выявлено. Степень повреждения слизистой желудка в среднем составила 2.0 ± 0.4 балла (повышение статистически достоверно при $p < 0.05$).

Установлено *in vitro*, что комплексообразование полигалактуроната натрия с гидрохлоридом тетрациклина не приводит к снижению антимикробного действия лекарственного средства в составе комплекса. МИК и МБК комплекса ПГNaTC сопоставимы с активностью чистого препарата Тетрациклин в отношении тест-микроорганизмов: *S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli*, МБК комплекса по отношению к *B. cereus* сопоставима с чистым тетрациклином, а по отношению к *S. aureus* в 2 раза.

Авторский коллектив: Милуков В.А. (рук.), Чекунов Е.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Хабибуллина А.В., Миронов В.Ф., Губайдуллин А.Т., Хаматгалимов А.Р., Выштакалюк А.Б., Зобов В.В.

Публикации:

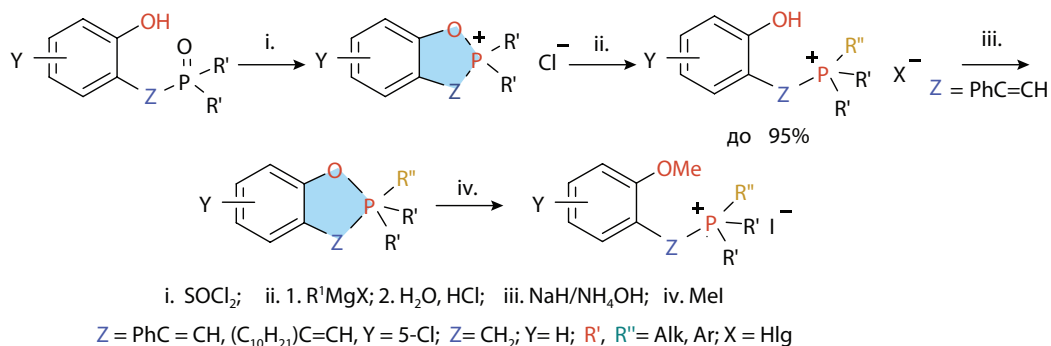
1. Minzanova S.T., Khabibullina A.V., Arkhipova D.M., Mironova L.G., Vyshtakalyuk A.B., Kholin K.V., Zakirova Y.M., Zakirova G.Sh., Semenov E.I., Mironov V.F., Milyukov V.A. *Anti-anemic activity of sodium, calcium, iron-polygalacturonate in vivo in rabbits* // *BioNanoScience*. – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 170–183. DOI 10.1007/s12668-021-00879-6/ Q.
2. Minzanova S.T., Mironov V.F., Mindubaev A.Z., Tsepaeva O.V., Mironova L.G., Milyukov V.A., Gins V.K., Gins M.S., Kononkov P.F., Babayev V.M., Pivovarov V.F. *Extraction and physicochemical characterization of pectin polysaccharides from amaranth leaves* // *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya* [Agricultural Biology]. – 2021. Vol. 56, No. 3. – P. 591–601. DOI: 10.15389/agrobiology.2021.3.591eng [Минзанова С.Т., Миронов

В.Ф., Миндубаев А.З., Цепаева О.В., Миронова Л.Г., Милуков В.А., Гинс В.К., Гинс М.С., Кононков П.Ф., Бабаев В.М., Пивоваров В.Ф. *Выделение и физико-химические свойства пектиновых полисахаридов из листьев амаранта* // *Сельскохозяйственная биология*. – 2021. – Т. 56, № 3. – С. 591-601]. Q.

3. Чекунов Е.В., Минзанова С.Т., Хабибуллина А.В., Архипова Д.М., Миронова Л.Г., Немтарев А.В., Хаматгалимов А.Р., Губайдуллин А.Т., Милуков В.А. *Новые комплексы пектиновых полисахаридов с нестероидными противовоспалительными средствами* // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2020. – № 3. – С. 572-580 (Chekunkov Y.V., Minzanova S.T., Khabibullina, A.V., Arkhipova D.M., Mironova L.G., Nemtarev A.V., Khamatgalimov A.R., Gubaidullin A.T., Milyukov V.A. *New complexes of pectic polysaccharides with nonsteroidal anti-inflammatory drugs* // *Russian Chemical Bulletin*. – 2020. – Vol. 69, No. 3. – P. 572-580. DOI: 10.1007/s11172-020-2801-z). Q4.
4. Minzanova S.T., Chekunkov E.V., Milyukov V.A., Mironova L.G., Khabibullina A.V., Arkhipova D.M., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Mironov V.F. *Preparation, composition, and physicochemical properties of pectin complexes with ibuprofen* // *Doklady Physical Chemistry*. – 2020. – Vol. 491. – P. 24–28. DOI: 10.1134/S001250162003001X [Минзанова С.Т., Чекунов Е.В., Милуков В.А., Миронова Л.Г., Хабибуллина А.В., Архипова Д.М., Самигуллина А.И., Губайдуллин А.Т., Миронов В.Ф. *Получение, состав и физико-химические свойства комплексов пектина с ибупрофеном* // Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. – 2020. – Т. 491. – С. 49–54.]. Q4.
5. Выштакалюк А.Б., Минзанова С.Т., Чекунов Е.В., Ленина О.А., Гумарова Л.Ф., Беляев Г.П., Абрамова Д.Ф., Парфенов А.А., Хасаншина Л.Р., Бушмелева К.Н., Миронова Л.Г., Зобов В.В. *Синтез и первичная оценка биологических свойств молекулярного комплекса пектина с диклофенаком* // *Вестник технологического университета*. – 2020. – Т. 23, № 11. – С. 28-33.

8.

Разработана методология синтеза функционально замещённых фосфониевых солей из 2-гидроксиарилфосфиноксидов, трансформация последних в циклические квазифосфониевые производные и последующее взаимодействие с реактивами Гриньяра позволяет осуществлять процесс со 100% хемоселективностью и высоким выходом. На базе установленной корреляции структура–активность предложена и экспериментально подтверждена модель для предсказания антимикробной активности в ряду синтезированных солей, основанная на учёте липофильности соединений. На основе предложенной методологии был произведён направленный синтез производных с высокой антимикробной активностью, селективностью действия и низкой токсичностью.



Аннотация. Разработана методология синтеза фосфониевых солей основанная на последовательности реакций циклизации (2-гидроксibenзил- и [(2-гидроксиарил)-2-фенилэтинил]фосфиноксидов до циклических квазифосфониевых производных с дальнейшим взаимодействием с магнийорганическими соединениями, позволяющая варьировать в широких пределах природу (алифатический, ароматический) и размер (длина алкильной цепи) заместителей при атоме фосфора. Данная методология была применена для направленного синтеза фосфониевых солей с высокой антимикробной активностью (до 0.7 μ M) и селективностью (SI до 100) а также низкой токсичностью. Установлена корреляция структура – антимикробная активность в рядах полученных 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей, предложена и экспериментально подтверждена модель для предсказания антимикробной активности, основанная на расчёте липофильности солей фосфония в рамках полученных рядов соединений. Определено, что при наличии фенольного гидроксильного в молекуле интервал значений $\log P$, соответствующий наибольшей антибактериальной активности лежит в интервале 7.5–9.5. Разработан метод функционализации солей [(2-гидроксиарил)этинил] фосфония через образование производных 4-фенил-6-хлор-1,2,λ⁵-бензокафосфорина, содержащего пентакоординированный атом фосфора, с последующим взаимодействием с йодметаном к продуктам O-метилирования с количественными выходами. Обнаружено, что при получении аналогов 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей, защищённых по фенольному гидроксильному, их метилированные производные проявляют активность в отношении грамотрицательных бактерий. Установлено, что полученные фосфониевые соли не вызывают формирования перекрёстной резистентности для метициллин- и фторхинолон-резистентных штаммов *S. Aureus*.

Авторский коллектив: Татаринов Д.А., Терехова Н.В., Любина А.П., Волошина А.Д., Сапунова А.С., Шайхутдинова З.М., Паширова Т.Н., Исламов Д.Р., Миронов В.Ф.

Публикации:

1. Terekhova N.V., Tatarinov D.A., Shaihutdinova Z.M., Pashirova T.N., Lyubina A.P., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Zakharova L.Y., Mironov V.F. *Design and synthesis of amphiphilic 2-hydroxybenzylphosphonium salts with antimicrobial and antitumor dual action* // Bioorg. Med.

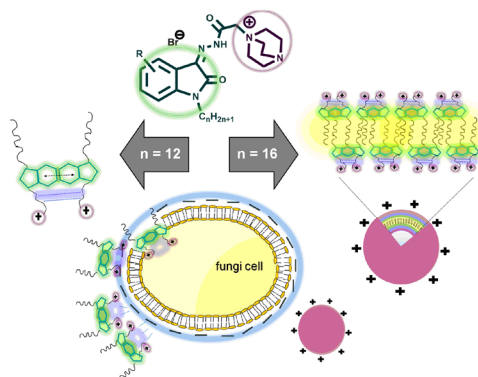
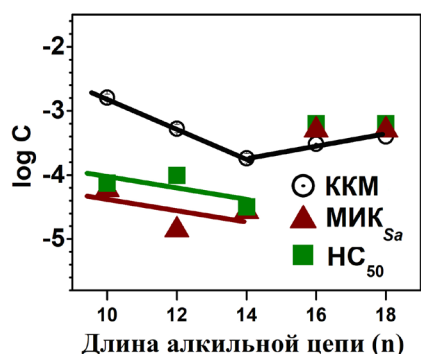
Chem. Lett. – 2020, 30. Art No 127234. Doi 10.1016/j.bmcl.2020.127234.

2. Terekhova N.V., Lyubina A.P., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Khayarov K.R., Islamov D.R., Usachev K.S., Evtugyn V.G., Tatarinov D.A., Mironov V.F. *Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship of 2-(2-hydroxyaryl)alkenylphosphonium salts with potency as anti-MRSA agents* // Bioorg. Chem. – 2022, 127. Art No 106030. Doi 10.1016/j.bioorg.2022.106030.

9.

*Осуществлён дизайн и синтез новых амфифильных четвертичных аммониевых структур на платформе изатина. Полученные соединения имеют на порядок более низкие пороговые концентрации образования супрамолекулярных ансамблей, высокую биологическую активность в отношении метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* (МИК 3.5 и 7.0 мкМ), а также высокую селективность в отношении грибов *C. albicans* по сравнению с триалкиламмониевыми аналогами, проявляя при этом низкую токсичность, низкий уровень гемолиза и отсутствие негативного влияния на систему гемостаза. Представители фенольных изатин-3-ацилгидразонов обладают активностью против широкого ряда фитопатогенов (в 2.5–13 раз превышающую активность препаратов норфлоксацин и флудиоксонил).*

Аннотация. Синтезированы и охарактеризованы четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) на платформе изатина в сочетании с четвертичным атомом азота (Q-Is-n) и фрагментом DABCO (Dabco-Is-n) и различной длиной цепи ($n = 10, 12, 14, 16, 18$). Комплексом физико-химических методов исследованы супрамолекулярные свойства, антимикробная активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, гемолитическая активность, клеточная токсичность (МТТ-тест), а также антикоагулянтная и антиагрегационная активность *in vitro* четвертичных аммониевых производных с различной длиной алкильной цепи ($n = 10, 12, 14, 16, 18$) в сочетании с фрагментом DABCO (Dabco-Is-n). Методами тензиометрии, кондуктометрии, динамического светорас-



сеяния и УФ-спектрофотометрии установлено значение критической концентрации ассоциации Dabco-Is-n в 10 раз ниже, чем для классических аналогов ЧАС. Выявлено влияние структурных фрагментов (длины цепи и природы заместителя в ароматическом фрагменте) на адсорбционные, агрегационные и солюбилизационные свойства, антимикробную активность, токсичность и факторы крови. Установлено, что Dabco-Is-12 является низкотоксичным, низкогемолитическим и биосовместимым соединением с высокой активностью в отношении устойчивых к метициллину бактериальных штаммов MRSA-1 и MRSA-2 (МИК = 3.5 и 7.0 мкМ, соответственно) и селективностью в отношении *C. Albicans*. Таким образом Dabco-Is-12 в совокупности обнаруженных свойств в сочетании с использованием для улучшения растворения в воде антимикробных препаратов (никлозамид и пеперин) обладает высоким потенциалом для медицинского применения. Для ряда фенольных производных изатин-3-ацилгидразонов выявлена высокая активность в отношении бактерий (*Micrococcus luteus* и *Pectobacterium atrosepticum*) и грибов (*F. oxysporum* и *P. cactorum*) – возбудителей опасных заболеваний растений, на уровне норфлоксацина (бактерии) или превышающая активность применяющихся препаратов (флудиоксонил, грибы) в 2.5–13 раз.

Авторский коллектив: Богданов А.В., Шайхутдинова З.М., Бурцева Е.А., Паширова Т.Н., Вандюков А.Е., Волюшина А.Д., Терехова Н.В., Миронов В.Ф.

Публикации:

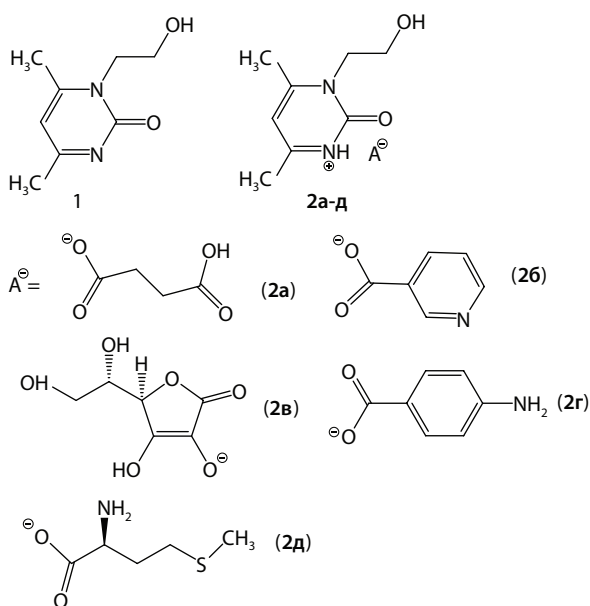
1. Pashirova T.N., Shaihutdinova Z.M., Vandyukov A.E., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Voloshina A.D., Samorodov A.V., Souto E.B., Mironov V.F., Bogdanov A.V. *Synthesis and structure-activity-toxicity relationships of DABCO-containing ammonium amphiphiles based on natural isatin scaffold* // J. Mol. Liquids. – 2022, 325. Art. No. 120217. Doi 10.1016/j.molliq.2022.120217. Q1.
2. Bogdanov A.V., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Dobrynin A.B., Voronina J.K., Terekhova N.V., Samorodov A.V., Pavlov V.N., Mironov V.F. *Isatin-3-acylhydrazones with enhanced lipophilicity: Synthesis, antimicrobial activity evaluation and the influence on hemostasis system* // Chem. Biodiver. – 2022, 19. Art. No. e202100496. Doi 10.1002/cbdv.202100496. Q3.

3. Bogdanov A., Tsivileva O., Voloshina A., Lyubina A., Amerhanova S., Burtceva E., Bukharov S., Samorodov A., Pavlov V.: *Synthesis and diverse biological activity profile of triethyl-ammonium isatin-3-hydrazones* // ADMET and DMPK. – 2022, 10. – P. 163-179. Doi 10.5599/admet.1179. Q.
4. Bogdanov A.V., Andreeva O.V., Belenok M.G., Voloshina A.D., Enikeeva K.I., Samorodov A.V., Mironov V.F. *Synthesis of triazolylisatins glycoconjugates and some ammonium hydrazones on their basis* // Russ. J. Gen. Chem. – 2021, 91. – P. 1282-1291. Doi 10.1134/S1070363221070045. Q4.
5. 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. Liquids. – 2019, 290. Art. No. 111220. Doi 10.1016/j.molliq.2019.111220. Q1.
6. Khaptsev Z., Bogdanov A., Kadomtseva M., Smutnev P., Isaicheva L. *Opportunities and prospects for the development of complex biocompatible plant protection products based on some natural nitrogen compounds for solving agricultural problems* // IOP Conf. Series: Earth and Environ. Sci. – 2021. – Vol. 723. Art. No. 032069. DOI:10.1088/1755-1315/723/3/032069. Q.
7. Bogdanov A.V., Voloshina A.D., Khamatgalimov A.R., Terekhova N.V., Mironov V.F. *On the effect of the nature of substituents on the antimicrobial activity of water-soluble acylhydrazones on the isatin scaffold* // Doklady Chemistry. – 2020, 494. – P. 136-140. Doi 10.1134/S0012500820090013. Q4.

10. *Гепатопротекторные свойства конъюгатов Ксимедона с биогенными кислотами и антиапоптозный механизм действия Ксимедона и его конъюгата с L-аскорбиновой кислотой*

Впервые синтезированы конъюгаты Ксимедона (1,2-дигидро-4,6-диметил-1-N-(2-гидроксиэтил)пиримидона-2 с био-

генными кислотами (янтарная, пара-аминобензойная, L-аскорбиновая, никотиновая, L-метионин). Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что в сравнении с исходными биогенными кислотами, конъюгаты проявляют более выраженные гепатопротекторные и цитопротекторные свойства и обладают меньшей цитотоксичностью в отношении клеток *Chang Liver*. Наиболее выраженные цитопротекторные и гепатопротекторные свойства, превышающие действие Ксимедона, проявляет конъюгат с L-аскорбиновой кислотой, активность которого, так же как Ксимедона, реализуется через антиапоптозный механизм, путём активации каспазы-9, и снижение повреждений ДНК.



Структуры ксимедона (1), конъюгатов Ксимедона с янтарной (2а), пара-аминобензойной (2б), L-аскорбиновой (2в), никотиновой (2г) кислотами и L-метионином (2д).

Аннотация. Целью настоящей работы являлись синтез и изучение гепатопротекторных свойств конъюгатов Ксимедона с биогенными кислотами (янтарной, пара-аминобензойной, L-аскорбиновой, никотиновой, L-метионином), сравнение их эффективности с исходными веществами и исследование антиапоптозного механизма действия наиболее эффективного соединения.

Для вновь синтезированных конъюгатов (2а–д) в исследованиях *in vitro* на клеточной линии *Chang Liver* были выявлены цитопротекторные свойства, проявляющиеся в увеличении жизнеспособности клеток на фоне повреждающего воздействия d-галактозамина (d-ГЛА), в то время как исходные биогенные кислоты в эквимлярных концентрациях не оказывали такого действия. Наиболее выраженный цитопротекторный эффект выявлен для конъюгата (2в).

Сравнительные исследования (1) и конъюгата (2в) на клетках *Chang Liver* показали, что под их влиянием на фоне воздействия d-ГЛА в 1.2–1.5 раз увеличивается

количество клеток в стадии клеточного цикла G2/M по сравнению с контрольными клетками, подвергнутыми воздействию только d-ГЛА, что говорит об усилении пролиферативных процессов. При этом снижается (максимально в 4 раза) количество аннексин-положительных клеток, вступающих в состояние апоптоза. Примечательно, что на данный показатель максимальный эффект (1) оказывает в концентрации 500 мкМ, а конъюгат (2в) – в концентрации 125 мкМ. Анализ маркеров раннего апоптоза (BAD, активированных каспаз 8 и 9, белка p53, киназ ATR (total), CHK1 (Ser345), CHK2 (Thr68)) позволил выявить пути воздействия исследованных соединений. Показано, что (2в) действует в широком диапазоне концентраций (от 125 до 500 мкМ) и приводит к более выраженному снижению маркеров раннего апоптоза по сравнению с (1), проявляющему эффект лишь в концентрации 125 мкМ (рис. 1).

Полученные результаты позволили заключить, что одним из механизмов действия Ксимедона и его конъюгата 2в в проявлении гепатопротекторной активности является антиапоптозный механизм, причём осуществляющийся преимущественно по внутреннему пути за счет более выраженной активации каспазы 9, а не каспазы 8. Известно, что активация каспазы 9 происходит через повреждение митохондриальных мембран и высвобождение цитохрома С из митохондрий.

В исследованиях на лабораторных животных (крысах Wistar и Sprague Dawley) была выявлена гепатопротекторная активность (1) и его конъюгатов (2а), (2б), (2в), проявляющаяся в снижении площадей повреждения ткани печени и нормализации биохимических показателей крови. Наиболее выраженный эффект, превосходящий действие Ксимедона и других конъюгатов, а также препарата Тиотриазолин и Карсил, проявлял (2в). Исследования маркеров раннего апоптоза в гомогенатах печени крыс подтвердили участие антиапоптозного механизма в проявлении гепатопротекторной активности (1) и (2в) и более высокую эффективность конъюгата, а также осуществление эффекта соединений преимущественно через снижение активации каспазы 9, или внутренний путь апоптоза, и уменьшение повреждений ДНК.

Авторский коллектив: Выштакалюк А.Б., Парфенов А.А., Гумарова Л.Ф., Беляев Г.П., Семенов В.Э., Галяметдинова И.В., Шашин М.С., Зобов В.В.

Публикации:

1. Vyshtakalyuk A.B., Parfenov A.A., Galyametdinova I.V., Semenov V.E., Zobov V.V. *Antiapoptotic mechanism for the implementation of the hepatoprotective effect of pyrimidine derivatives* // International journal of pharmaceutical sciences and research. – 2022. – Vol. 13, Is. 10. – P. 3922-1031. (Q).
2. Vyshtakalyuk A.B., Parfenov A.A., Gumarova L.F., Khasanшина L.R., Belyaev G.P., Nazarov N.G., Kondrashina D.A., Galyametdinova I.V., Semenov V.E., Zobov V.V. *Conjugate of pyrimidine derivative, the drug ximedon with succinic acid protects liver cells* // Journal of Bio-

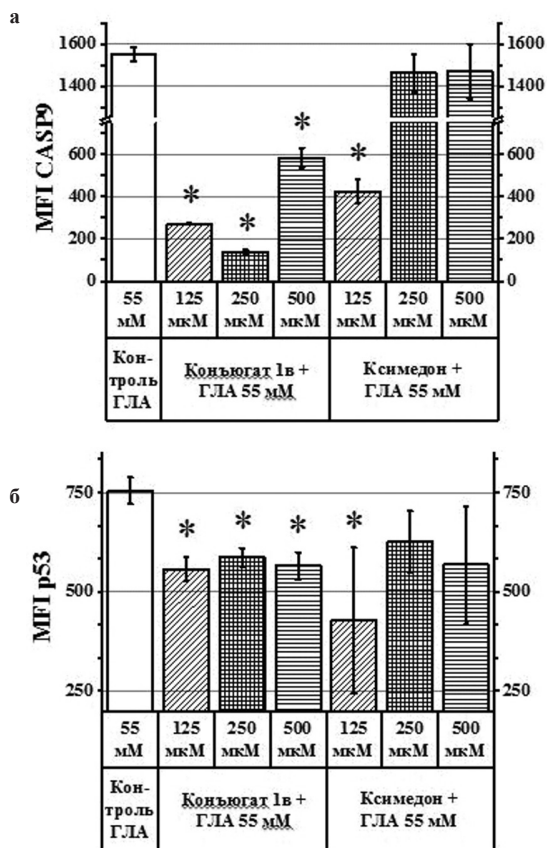
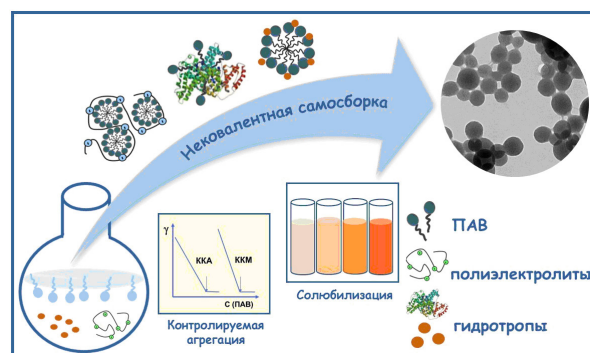


Рис. 1. Влияние (2в) и (1) на экспрессию маркеров раннего апоптоза каспазу 9 (а) и белок P53 (б) в клетках Chang Liver. * – различия с контролем d-ГЛА статистически достоверны.

- chemical and Molecular Toxicology. – 2021. – Vol. 35, Is. 3. Art. e22660. (Q2).
- Parfenov A.A., Vyshakalyuk A.B., Gumarova L.F., Khasanshina L.R., Belyaev G.P., Nazarov N.G., Kondrashina D.A., Galyametdinova I.V., Zobov V.V., Semenov V.E. *Xymedone conjugate with para-aminobenzoic acid. Estimation of hepatoprotective properties* // Russian Chemical Bulletin. – Vol. 68, No. 12. – P. 1-9, December, 2019. (Q4).
 - Parfenov A.A., Belyaev G.P., Vyshakalyuk A.B., Gumarova L.F., Khasanshina L.R., Povysheva T.V., Semenov V.E., Galyametdinova I.V., Zobov V.V. *Comparison of hepatoprotective and proliferation stimulating effects of Xymedon, L-ascorbic acid and Xymedon conjugate with L-ascorbic acid on the model of CCl₄-modulated hepatitis in rats* // European Journal of Clinical Investigation. – 2020. – Vol. 50, Is. S1. – P. 93. (тезисы в журнале Q1).
 - Parfenov A.A., Vyshakalyuk A.B., Semenov V.E., Galyametdinova I.V., Zobov V.V. *The cytoprotective effect of Xymedon and its conjugate with L-ascorbic acid on the cell line of normal human hepatocytes Chang Liver* // European Journal of Clinical Investigation. – 2020. – Vol. 50, Is. S1. – P. 96. (тезисы в журнале Q1).

11.

Созданы новые мультифункциональные композиции на основе катионных ПАВ и гидротропов (аминокислоты, салицилат натрия, аденозинтрифосфат натрия, мочевины, холин, этаноламины и полиэлектролиты различной природы), способные многократно усиливать растворимость гидрофобных субстратов. Установлены факторы (структура, заряд и концентрация компонентов, наличие ионогенных групп, pH), контролирующие механизм гидротропного эффекта на порог агрегации ПАВ, морфологию, сольубилизационную активность. На основе выявленных закономерностей разработаны мицеллярные наноконтейнеры для гидрофобных лекарственных веществ с регулируемыми параметрами и высокой эффективностью загрузки. Полученные данные расширяют представления о механизме действия гидротропов и область биомедицинского применения амфифильных соединений.



Аннотация. На основе ряда катионных ПАВ с головной группой различного строения (триаллильной, имидазольной, морфолиновой и пиперидиновой, в том числе с гидроксиэтильным фрагментом) сформированы мультифункциональные системы с добавками гидротропных соединений (аминокислоты, салицилат натрия, аденозинтрифосфат натрия, мочевины, холин, этаноламины, полиэлектролиты). Свойства полученных композиций систематически изучены с привлечением комплекса современных, взаимодополняющих физико-химических методов. Введение биологических гидротропов (АТФ, аминокислоты, мочевины, холин) в водные растворы исследуемых амфифилов увеличило агрегационную способность ПАВ на порядок. На примере гидрофобного красителя оранжевого OT и противогрибкового лекарства амфотерицина В показано, что величина сольубилизационной емкости смешанных систем контролируется структурой головной группы ПАВ и может быть увеличена до 100%. Полученные смеси ПАВ и этаноламинов способны контролируемо выделять сольубилизованный субстрат при смещении pH в кислую область. Полиэлектролиты (полиакриловая кислота и бычий сывороточный альбумин) индуцировали образование агрегатов триаллильного, пиперидинового и имидазольного ПАВ с контролируемой морфологи-

ей, зависящей от концентрации ПАВ. Показано, что эффективность взаимодействий ПАВ-полиэлектролит регулируется длиной гидрофобного радикала и структурой головной группы ПАВ, а также соотношением компонентов.

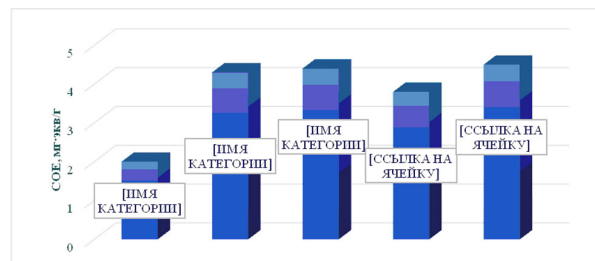
Авторский коллектив: Г.А. Гайнанова, Э.А. Васильева, Д.А. Кузнецова, Р.В. Павлов, Р.А. Кушназарова, Ф.Г. Валеева, Д.М. Кузнецов, А.Б. Миргородская, Л.Я. Захарова.

Публикации:

1. Kuznetsova D.A., Gabdrakhmanov D.R., Kuznetsov D.M., Lukashenko S.S., Zakharov V.M., Sapunova A.S., Amerhanova S.K., Lyubina A.P., Voloshina A.D., Salakhieva D.V., Zakharova L.Y. *Polymer-colloid complexes based on cationic imidazolium amphiphile, polyacrylic acid and DNA decamer* // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – P. 2363. <https://doi.org/10.3390/molecules26082363>. Q2.
2. Kuznetsov D.M., Kuznetsova D.A., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Nikitin Y.N., Zakharova L.Ya. *Triallyl ammonium amphiphiles: self-assembly and complexation with bovine serum albumin* // *Surface Innovations*. – 2022. – Vol. 10, No. 4-5. – P. 298–311. <https://doi.org/10.1680/jsuin.21.00044>. Q2.
3. Pavlov R., Valeeva F., Kuznetsov D., Gaynanova G., Zakharova L. *Solubilization of hydrophobic dye Orange OT with morpholinium surfactants assisted by choline chloride and urea* // *Reviews and Advances in Chemistry*. – 2022. – Vol. 12, No. 2. – P. 126–130. <https://doi.org/10.1134/S2634827622020039/>
4. Mirgorodskaya A.B., Tyryshkina A.A., Kushnazarova R.A., Kuznetsov D.M., Zakharova L.Ya. *Effect of electrolytes on aggregation behavior and solubilization properties of hexadecylpiperidinium surfactants* // *Russian Chemical Bulletin*. – 2022. – Vol. 71, Is. 9. – P. 1907–1913. <https://doi.org/10.1007/s11172-022-3608-x>. Q4.
5. Vasilieva E.A., Kuznetsova D.A., Gaynanova G.A., Valeeva F.G., Pavlov R.V., Kuznetsov D.M., Zakharova L.Y. *Effect of ATP and amino acids on the properties of cationic amphiphiles in solution and on the surface* // *Russian Chemical Bulletin*. – 2022. – Vol. 71, Is. 7. – P. 1519–1526. <https://doi.org/10.1007/s11172-022-3559-2>. Q4.

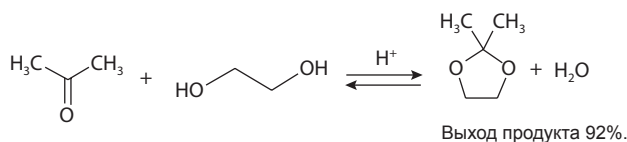
12.

Для нефтяных асфальтенов впервые обоснована возможность получения на их основе продуктов с различным количеством сульфо- и карбоксильных групп путём последовательного воздействия различными окислителями и сульфурющими агентами. Продукты с максимальным количеством сульфогрупп сопоставимы по обменной ёмкости с сильнокислотными сульфокатионитами на основе полимеров и перспективны в качестве ионообменных материалов и катализаторов, а увеличение числа карбоксильных групп обеспечивает усиление теплопередачи в фазопереходных аккумуляторах на основе парафинов.

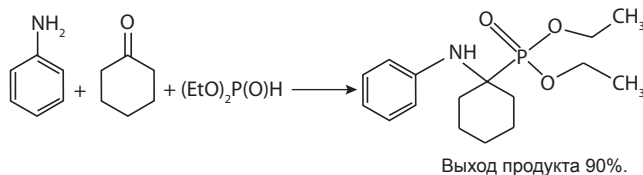


Статическая объёмная ёмкость продуктов сульфирования нефтяных асфальтенов и коммерческих сульфокатионитов.

Катализируемая реакция



Катализируемая реакция



Каталитическая активность продукта сульфирования нефтяных в реакциях ацетализации спиртов и Кабачника-Филдса.

Аннотация. Асфальт сольвентной деасфальтизации – один из возможных продуктов переработки тяжелых нефтяных остатков путём деасфальтизации. Деасфальтизация позволяет отделить от них основную часть асфальтенов, в результате чего достигается существенное снижение вязкости остатков, их коксуюемость и содержание металлов в них. Асфальт деасфальтизации может быть использован в получении широкого спектра химических продуктов, таких как адсорбенты, ионообменные материалы, катализаторы, разного рода функциональные добавки.

Одним из направлений использования асфальтеновых концентратов является их химическая модификация окислителями (пероксиуксусная кислота, иодат калия, периодат натрия и т.д.), серной кислотой и олеумом с целью получения сорбентов, предназначенных для умягчения и сорбции тяжёлых металлов из оборотных производственных и сточных вод, а также кислотных катализаторов. Полученные ионообменные материалы на основе асфальтенов по сорбционным характеристикам (обменная ёмкость достигает 4.5 мг·экв/г) превосходят их природный аналог – сульфоуголь, а также синтетические сильнокислотные сульфокатиониты – ионообменные смолы КУ-2-8 и Amberlite IR120.

Обоснована эффективность использования получаемых продуктов сульфирования нефтяных асфальтенов в качестве кислотного катализатора. Каталитическая активность исследована в реакции ацетализации спиртов, на примере реакции взаимодействия ацетона с этиленгликолем. Показано, что выход 2,2-диметил-1,3-диоксолана составил до 92%. При этом каталитическая активность катализатора сохраняется при многократном его использовании.

При получении диэтил[1-(фениламино)циклогексил] фосфоната взаимодействием анилина, диэтилфосфита и циклогексанона (реакция Кабачника-Филдса) показано, что продукт сульфирования нефтяных асфальтенов обладает высокой каталитической активностью, позволяющий обеспечить выход 90% за 30 минут при 60 °С, что в 2.8 раза выше, чем в реакции без катализатора.

Показана возможность использования продуктов окисления асфальтенов, в которых отсечены периферические алкильные заместители, в качестве недорогих усилителей теплопроводности парафина в органических фазопереходных аккумуляторах. Эффективное увеличение теплопроводности парафина при этом обуславливается наличием π - π взаимодействий между плоскими полициклическими ядрами молекул асфальтенов, которые способствуют передаче тепла.

В настоящее время с использованием полученных результатов для АО «ТАНЕКО» проводятся работы по адаптации методологии получения сорбентов для очистки сточных вод от солей жёсткости, тяжёлых металлов и органических токсикантов.

Авторский коллектив: Борисов Д.Н., Фосс Л.Е., Борисова Ю.Ю., Нагорнова О.А., Шабалин К.В., Якубов М.Р.
Публикации:

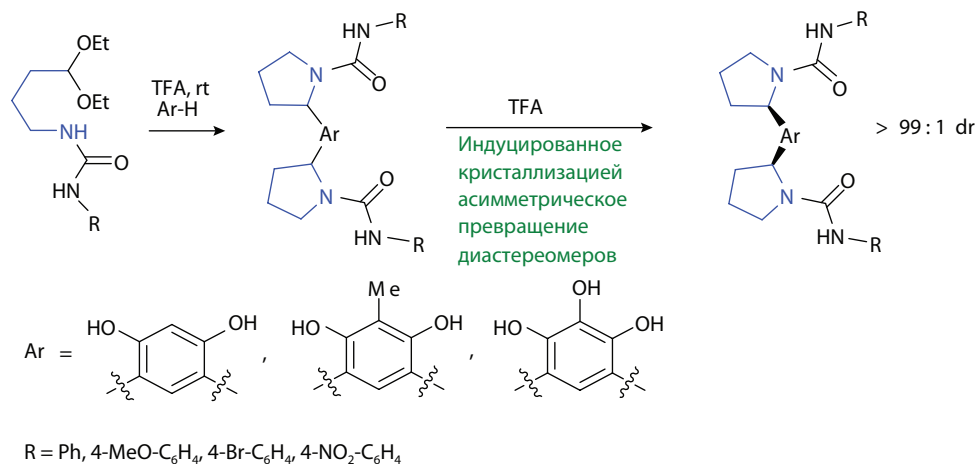
1. Патент РФ №2766217. *Способ получения сульфированных асфальтенов (варианты)*. Мусин Л.И., Фосс Л.Е., Шабалин К.В., Нагорнова О.А., Борисов Д.Н., Якубов М.Р. Дата государственной регистрации 09.02.2022.
2. Shabalin K.V., Musin L.I., Foss L.E., Nagornova O.A.I., Morozov V.I., Borisov D.N., Yakubov M.R. *Preparation of redox ion-exchange materials based on petroleum asphaltenes* // *Petroleum Chemistry*. – 2022. – Vol. 62, Is. 2. – P. 222-228. Q3.
3. Foss L.E., Shabalin K.V., Yakubov M.R., Borisov D.N. *Kinetic regularities of the kabachnik-fields reaction under catalysis by sulfonic cation exchangers based on petroleum asphaltenes* // *Kinetics and Catalysis*. – 2022. – Vol. 63, Is. 5. – P. 593-598. Q4.
4. Samoilov V, Kniazeva M, Kuchinskaya T, Foss L, Borisov D, Yakubov M, Maximov A. *Non-porous sulfonic acid catalysts derived from vacuum residue asphaltenes for glycerol valorization via ketalization with acetone*. *Catalysts*. – 2021. – Vol. 11(7). –P. 776. <https://doi.org/10.3390/catal11070776>. Q2.
5. Nagornova O.A., Foss L.E., Shabalin K.V., Musin L.I., Borisov D.N., Yakubov M.R. *Adsorption of phenol by nitro and amino derivatives of petroleum asphaltenes*.

- Chem. Technol. Fuels Oils. – 2021. – Vol. 57. – P. 758–763 (2021). DOI: 10.1007/s10553-021-01303-1. Q4
6. Shabalin K.V., Foss L.E., Musin L.I., Nagornova O.A., Borisov D.N., Yakubov M.R. *Abiotic degradation of oil asphaltens* // *Chem Technol Fuels Oils*. – 2021. – Vol. 57. – P. 792–795. DOI: 10.1007/s10553-021-01308-w. Q4.
 7. Musin L.I., Foss L.E., Shabalin K.V., Nagornova O.A., Borisova Y.Y., Borisov D.N., Yakubov M.R.. *Simple methods for the separation of various subfractions from coal and petroleum asphaltenes* // *Energy & Fuels*. – 2020. – Vol. 34 (6). – P. 6523–6543. DOI: 10.1021/acs.energyfuels.9b03283. Q2.
 8. Shabalin K.V., Foss L.E., Borisova Y.Yu., Borisov D.N., Yakubova S.G., Yakubov M.R. *Study of the heavy oil asphaltenes oxidation products composition using EPR and IR spectroscopy* // *Petroleum Science and Technology*. – 2020. – Vol. 38 (22). – P. 992-997. DOI: 10.1080/10916466.2020.1802484. Q2.
 9. Foss L.E., Shabalin K.V., Musin L.I., Nagornova O.A., Salikhov R.Z., Borisov D.N., Musin R.Z., Yakubov M.R. *Synthesis of asphaltene-based strongly acidic sulfonated cation exchangers and determination of their catalytic properties in the 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane synthesis reaction* // *Pet. Chem.* – 2020. – Vol. 60. – P. 709–715. DOI: 10.1134/S0965544120060055. Q3.

13.

Разработан новый метод синтеза потенциально биологически активных бис-пирролидин-1-карбоксамидов с мостиковым ароматическим фрагментом, основанный на реакции 1-(4,4-диэтоксипентил)арилмочевин с резорцином и его производными. Метод отличается простотой исполнения, доступностью исходных реагентов, высокой диастереоселективностью и возможностью получения широкого круга соединений.

Аннотация. Производные пирролидина играют важнейшую роль в биологических процессах, как животных, так и растений. Так аминокислота L-пролин входит в состав белков всех организмов. Среди соединений растительного происхождения, включающих в свою структуру фрагмент пирролидина являются, алкалоиды, такие как никотин, гигрин, кускогигрин и т.д., обладают различной биологической активностью. Следует отметить, что пирролидин один из наиболее часто встречающихся гетероциклических фрагментов в лекарственных препаратах. В качестве примера можно привести некоторые препараты введённые в медицинскую практику после 2014 года – Алпелисиб, Елбатосвир, Омбитасвир. Молекулы большинства биологически активных 2-замещённых пирролидинов оптически чистые. Поэтому стереоселективный синтез либо разделение



стереоизомеров производных пирролидина представляет в настоящее время серьёзную проблему в медицинской химии. Стереоселективные методы синтеза замещённых пирролидинов можно свести к двум основным методам. Первый заключается в циклизации ациклических соединений-предшественников. Второй объединяет в себе методы, основанные на функционализации готового пирролидинового кольца.

Ранее в нашей лаборатории разработали метод синтеза 2-арилпирролидин-1-карбоксамидов, основанный на реакции 1-(4,4-диэтоксипентил)мочевин с фенолами в присутствии трифторуксусной кислоты. Несмотря на удобство этого метода, его существенным недостатком являлось отсутствие стереоселективности, что оказалось значительным препятствием для изучения биологической активности синтезированных соединений.

Для разделения диастереомеров мы решили использовать метод – индуцированное кристаллизацией асимметрическое превращение диастереомеров (Crystallization-induced diastereomer transformation), который обладает рядом преимуществ. Так осаждение продуктов непосредственно из реакционной смеси упрощает процесс выделения индивидуальных соединений в чистом виде, при этом повышается производительность и уменьшается количество используемых растворителей для разделения.

На первом этапе нами было изучено влияние условий (природа растворителя, температура, катализатор) на протекание реакции 1-(4,4-диэтоксипентил)мочевин с производными резорцина. Наиболее оптимальным оказалось проведение реакций при комнатной температуре в хлороформе, либо в диоксане в присутствии трифторуксусной кислоты, что позволяет выделить продукт с высокой диастереоселективностью. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипентил)арилмочевин с резорцином, 2-метилрезорцином и пирогаллолом в хлороформе в присутствии эквимолярного количества трифторуксусной кислоты при комнатной температуре приводит к производным биспирролидина. Выходы соединений составляли до 93%, а диастереоселективный избыток достигал > 99 : 1.

Таким образом нами разработан оригинальный высоко диастереоселективный метод синтеза новых бис(пирролидин-1-карбоксамидов), содержащих во втором положении фрагмент фенола, на основе кислотно-катализируемой реакции 1-(4,4-диэтоксипентил)-3-арилмочевин с резорцином и его производными. Было показано, что наличие в ароматическом фрагменте мочевины сильной электронодонорной метоксильной группы или сильной электроноакцепторной нитрогруппы увеличивает диастереоселективность реакции. К преимуществам метода можно отнести простоту проведения реакции, высокий выход целевых соединений, мягкие условия и отсутствие необходимости использования дорогостоящих реактивов и катализаторов.

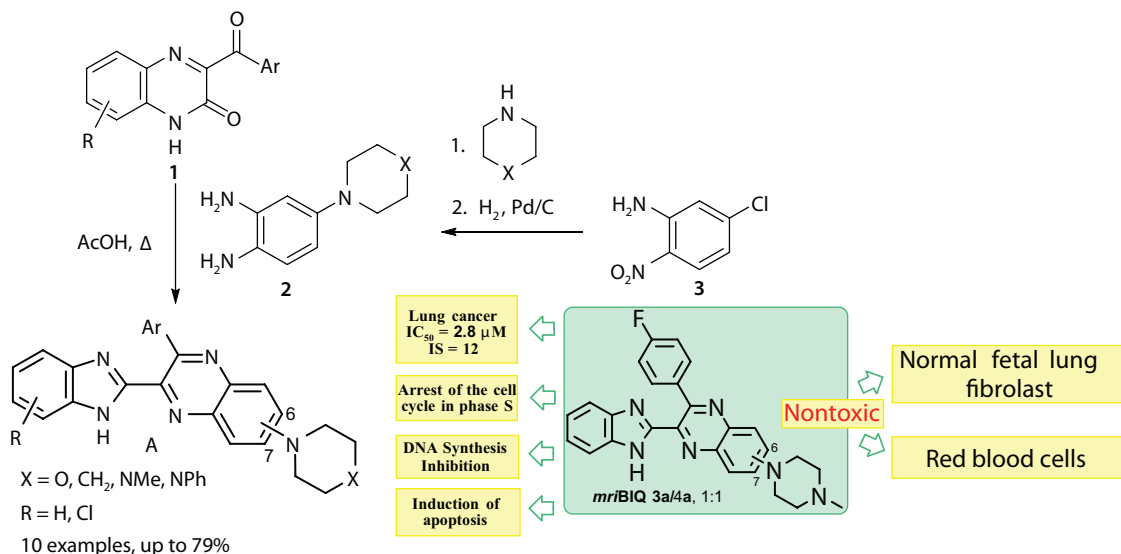
Авторский коллектив: Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А.

Публикации:

Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Voronina J.K., Burilov A.R., Pudovik M.A.: *Highly diastereoselective synthesis of 2-arylpyrrolidine derivatives via the crystallization-induced diastereomer transformation* // Asian Journal of Organic Chemistry. – 2022. – Vol. 11. e202100687. DOI: 10.1002/ajoc.202100687 (Scopus - Q1).

14.

Синтезирован ряд новых 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов с фармакофорными пиперазиновым, пиперидиновым и морфолиновым заместителями по перегруппировке Мамедова. Среди них был выявлен “лидер” по цитотоксическому действию в отношении клеток рака легких человека на уровне доксорубицина при малой токсичности - смесь региоизомеров 2-(бензимидазол-2-ил)-3-(4-фторфенил)-6(и 7)-(4-метилпиперазин-1-ил)хиноксалинов (mriBIQ). Механизм действия mriBIQ связан с остановкой в S фазе клеточного цикла, ингибированием синтеза ДНК, а также индукцией митохондриального апоптоза опухлевых клеток.



Аннотация. Три типа новых региоизомерных производных 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалина **3** и **4**, содержащих в позиции 6 или 7 4-метил(фенил)пиперазиновый (X = NR), пиперидиновый (X = CH₂) и морфолиновый (X = O) фрагменты, были синтезированы по перегруппировке

Мамедова [Hassner, A.; Namboothiri, I. Organic Syntheses Based on Name Reactions, 3rd ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2012; pp. 299–300] взаимодействием 3-ароилхиноксалинонов **1** с 1,2-диаминобензолами **2** при

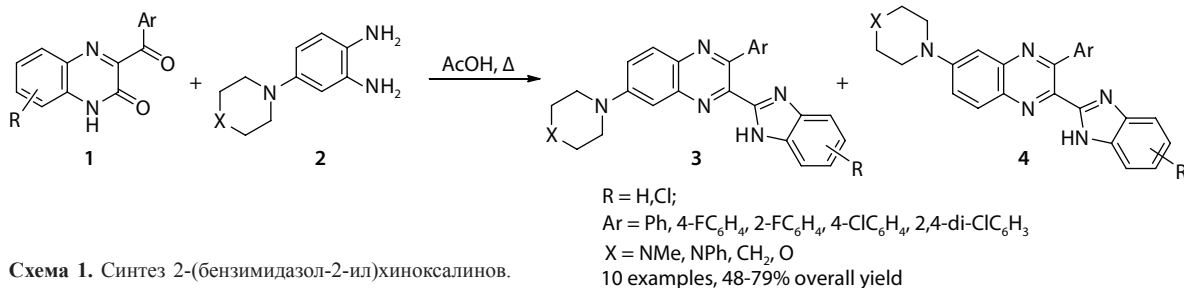
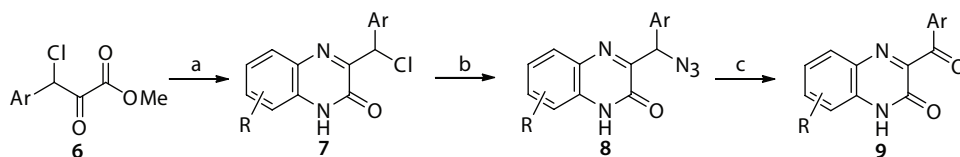


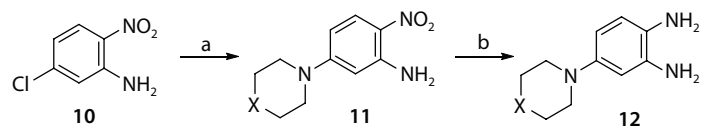
Схема 1. Синтез 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов.



9: R = H, Ar = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b), 2,4-di-ClC₆H₃ (c), 4-FC₆H₄ (d), 2-FC₆H₄ (e), R = 6/7-Cl, Ar = 4-FC₆H₄ (f)

Reagents and conditions: (a) benzene-1,2-diamine, AcOH, rt. (b) DMF, NaN₃, rt. (c) aq. AcOH, reflux.

Схема 2. Синтез 3-ароилхиноксалин-2(1H)-онов.



12: X = NMe (a), NPh (b), CH₂ (c), O (d).

Reagents and condition: (a) 1-methyl(phenyl)piperazine, piperidine or morpholine, K₂CO₃, DMF, 120 °C.

(b) H₂, 10% Pd/C, EtOAc-MeOH (4:1).

Схема 3. Синтез 4-(пиперазинил-, пиперидинил-, морфолинил)-1,2-диаминобензолов.

Таблица 1. Цитотоксическая активность соединения-лидера (*mri*BQ **3a/4a**) в отношении раковых и нормальных клеток человека.

Compds.	IC ₅₀ (μM)							
	Cancer cell lines							Normal cell line
	M-HeLa ^a	MCF-7 ^b	HuTu 80 ^c	PANC-1 ^d	A549 ^e	PC3 ^f	T98G ^g	Wi38 ^h
3a+4a	5.1±0.4	16.6±1.4	26.6±2.4	9.2±0.8	2.8±0.2	30.8±2.8	14.5±1.2	34.0±2.8
Doxorubicin	3.0±0.2	3.0±0.2	2.8±0.2	3.0±0.2	3.0±0.2	3.4±0.3	7.0±0.6	1.3±0.1

^a M-Hela – эпителиоидный рак шейки матки человека.

^b MCF-7 – аденокарцинома молочной железы человека (плевральная жидкость).

^c HuTu-80 – аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека.

^d PANC-1 – рак поджелудочной железы человека.

^e A549 – аденокарцинома легкого человека.

^f PC3 – аденокарцинома предстательной железы человека.

^g T98G – глиобластома человека.

^h Wi38 – диплоидные клетки фибробластов легкого эмбриона человека.

Эксперименты повторяли три раза.

кипячении в уксусной кислоте в течение 4 ч (схема 1). 3-Ароилхиноксалиноны **1** были получены по разработанной нами методике [Chem. Heterocyclic Compds. 2002, 38, 1504–1510] (схема 2), диамины **2** – восстановлением соответствующих орто-нитроанилинов по модифицированной литературной методике (схема 3) [Aust. J. Chem. 1994, 1633, 47, 247–262].

Скрининг цитотоксичности синтезированных соединений в отношении нормальных и раковых клеточных линий человека показал, что большинство из них ингибируют рост M-Hela, MCF-7, HuTu-80, PANC-1, A549 в диапазоне значений IC₅₀ 2.8–90 мкМ и являются нетоксичными (IC₅₀ = 34–100 мкМ). Соединение-лидер – смесь 2-(бензимидазол-2-ил)-3-(4-фторфенил)-6 (и 7)-(4-метилпиперазин-1-ил)хиноксалинов (*mri*BQ **3a/4a**) – проявляет избирательное цитотоксическое действие против линии аденокарциномы легкого человека (A549) со значением IC₅₀ на уровне доксорубина с индексом селективности 12 (таблица 1).

Таким образом, *mri*BQ **3a/4a** можно рассматривать как перспективную основу для создания новых эффективных противоопухолевых агентов.

Авторский коллектив: Мамедов В.А., Жукова Н.А., Волошина А.Д., Сякаев В.В., Бесчастнова Т.Н., Любина А.П., Амерханова С.К., Самигуллина А.И., Губайдуллин А.Т., Бузирова Д.Н., Ризванов И.Х., Сияшин О.Г.

Публикации:

1. Mamedov V.A., Zhukova N.A., Voloshina A.D., Syakaev V.V., Beschastnova T.N., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Buzyurova D.N., Rizvanov I.Kh., Sinyashin O.G. *Synthesis of morpholine-, piperidine-, and n-substituted piperazine-coupled 2-(benzimidazol-2-yl)-3-arylquinoxalines as novel potent antitumor agents* // ACS Pharmacol. Transl. Sci. – 2022. – Vol. 5. – P. 945-962.
2. Mamedov V.A. *Rearrangements of quinoxalinones in the synthesis of biheterocyclic systems* // 6th International Conference “Advances in Synthesis and Complexing”. 26–30 September 2022. Moscow, Russia. Book of abstracts. – P. 44.